

## Ambalaj Atığı Toplama Sistemlerinin Karşılaştırmalı Sürdürülebilirlik Analizi

### *Comparative Sustainability Analysis of Packaging Waste Collection Systems*

Eren YILDIZ-GEYHAN<sup>1</sup> , Gülşah YILAN<sup>2</sup> , Gökçen Alev ALTUN-ÇİFTÇİOĞLU<sup>2</sup> ,  
Mehmet Arif Neşet KADIRGAN<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Maltepe Belediyesi Çevre Koruma ve Kontrol Müdürlüğü, 34843, Maltepe/İstanbul  
<sup>2</sup> Marmara Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü, 34722, Göztepe/İstanbul

#### Öz

Ambalaj atıklarının geri dönüşümü hem ekonomik hem de çevresel avantajlarından dolayı hızla artan atık üretimine karşı alınacak önlemleri destekleyebilecek önemli bir çalışma alanıdır. Maltepe Belediyesi ile ortaklaşa yürütülen bu çalışma; çevresel, sosyal ve ekonomik açıdan en uygun olan ambalaj atığı toplama sisteminin geliştirilmesini amaçlamaktadır. Bu kapsamda; mevcut ambalaj atığı toplama sistemi ve bu sisteme alternatif olarak geliştirilen 6 farklı toplama sistemi incelenmiştir. Toplama sistemlerinin sürdürülebilirlik analizinde yaşam döngüsü değerlendirmesi metodu kullanılmıştır. Yaşam döngüsü değerlendirmesinde kullanılacak olan envanter verileri; mevcut sistem analizi, saha gözlemi, anketler ve alternatif sistem hesaplamaları sonucunda elde edilmiştir. Alternatif senaryoların çevresel ve ekonomik analizi mevcut sistem verileri dikkate alınarak hesaplanırken; sosyal analiz, saha gözlemleri ve anketlere dayandırılarak yapılmıştır. Bu çalışmanın sonunda, çevresel ve ekonomik açıdan değerlendirme yapıldığında resmi toplama sistemine kıyasla, kayıt dışı toplama sisteminin daha avantajlı olduğu görülmüştür. Ancak sosyal analiz sonuçları irdelendiğinde kontrolsüz toplama sistemlerinin ciddi bir dezavantaja sahip olduğu tespit edilmiş, bütüncü bir bakış açısına ihtiyaç olduğu açıkça görülmüştür. Bütüncül bir perspektifle yürütülen çevresel, sosyal ve ekonomik analiz neticesinde ortaya çıkarılan zayıflıkların, resmi ve kayıt dışı sistem entegrasyonunun önerildiği alternatif toplama sistemiyle minimize edilebileceği öngörülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Yaşam döngüsü değerlendirmesi, ambalaj atığı, sürdürülebilirlik analizi, vaka analizi

#### Abstract

Packaging waste recycling is a vital research area since it bears both economic and environmental advantages to support the measures against the exponential generation of waste. This study aims to develop an environmentally, socially, and economically optimum packaging waste collection system. Within this context, the existing packaging waste collection system and 6 different alternative systems are analyzed. In the sustainability analysis of the collection system, life cycle assessment methodology is used. Inventory data required for life cycle assessment is based on the existing system analysis, site observation, questionnaires and alternative system calculations. Whereas environmental and economic analysis of alternative system calculations is based on the existing system data; inventory data of social analysis is extracted from site observations and questionnaires. The results of this study show that the informal system is environmentally and economically more beneficial than the formal system. On the other hand, social analysis results show that the informal systems have substantial disadvantages, highlighting the need for a complementary perspective. From a holistic point of view, the weaknesses pointed out via environmental, social and economic analysis could be minimized with different alternative integrated system applications.

**Keywords:** life cycle assessment, packaging waste, sustainability analysis, case study

## I. GİRİŞ

Ülkemizde ambalaj atıkları ile ilgili ilk hukuksal adım, hâlihazırda yürürlükte olmayan 14.03.1991 tarihli 20814 sayılı resmi gazetede yayınlanan Katı Atıkların Kontrolü Yönetmeliği ile atılmıştır [1]. 2004 yılında “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği” yayımlandıktan sonra özellikle yerel yönetimler, geri dönüştürülebilir ambalaj atıklarının yönetiminden sorumlu olmuşlardır. Ancak Avrupa Birliği uyum çalışmaları kapsamında değerlendirilen ve yayınlanan bu yönetmelikler uygulamada ülkemiz koşulları ile entegrasyon sorunu yaşamaktadır. Ambalaj atıkları yönetmeliği ilk yayınlandığı 2004 yılından sonra 2007, 2011 ve 2017 yıllarında revize edilmiştir [2-5]. Bunların dışında yine ambalaj atıklarının yönetimini direkt olarak etkileyen Atık Getirme Merkezi Tebliği 31.12.2014 ve Sıfır Atık Yönetmeliği 12.07.2019 tarihinde yayınlanmış ve sistemin işleyişi ile ilgili uygulama değişiklikleri yürürlüğe konulmuştur [6, 7].

İlgili yönetmeliklerle, ambalaj atıklarının toplama sorumluluğu yerel yönetimlere verilmiştir [5]. Yerel yönetimler, kendi koşullarına göre geliştirdikleri toplama – taşıma modelleriyle ambalaj atıklarının yönetimini sağlamaktadır.

Ancak, yasal sorumluluklar ve yükümlülükler temel alınarak yerel yönetimlerce yapılan toplama çalışmalarının dışında, “sokak toplayıcısı” olarak adlandırılan kişiler tarafından da kayıt dışı olarak toplama yapıldığı ve sokak toplayıcıları tarafından toplanan ambalaj atığı miktarının yerel yönetimler tarafından toplanan miktara göre çok daha fazla olduğu bilinmektedir [8].

Ambalaj atıklarının geri dönüştürülerek üretim sistemine kazandırılması, birincil kaynakların tüketimi ve konvansiyonel atık bertarafının çevresel etkileri düşünüldüğünde hem ekonomik hem de çevresel olarak avantajlıdır. Özellikle ekonomik faydalarından ötürü, sorumlu kurum ve kuruluşlar genel olarak toplanan atık miktarını arttırmaya odaklanmıştır. Ancak bu yaklaşım sürdürülebilirlik açısından ele alındığında eksik kalmaktadır. Çevresel ve ekonomik olgular 3 boyutlu sürdürülebilirlik kavramının sadece 2 boyutunu oluşturmaktadır. Sistemlerin sürdürülebilirliği insan olgusundan ayrı tutulamayacağından dolayı, çevresel, sosyal ve ekonomik etkiler bütüncül bir yaklaşımla incelenmelidir.

Son yıllarda, birçok araştırmacı atık yönetim sistemlerinin yaşam döngüsü değerlendirmesi (YDD) çalışmalarına odaklanmıştır. Literatür çalışmaları incelendiğinde, özellikle Çevresel Yaşam Döngüsü Değerlendirmesi (Ç-YDD) üzerine birçok çalışma göze çarpmaktadır. Örneğin, Laurent ve ark. [9] yapmış oldukları derleme araştırmasında katı atık yönetim sistemleri konusunda yapılan 222 adet Ç-YDD çalışmasını listelemişlerdir. Bu çalışmalar arasında, özellikle geri dönüştürülebilir atıkların Ç-YDD analizleri de mevcuttur [10-15]. Bunların dışında Türkiye’de yapılan araştırmalara bakıldığında; çeşitli araştırmacıların [16-20] atık yönetim sistemleri konusunda çalıştıkları görülmüştür. Diğer taraftan literatürdeki Sosyal Yaşam Döngüsü Değerlendirmesi (S-YDD) çalışmaları incelendiğinde; atık yönetim araştırmalarının sınırlı sayıda olduğu görülmüştür [21-28]. Bu çalışmalardan bazıları ambalaj atığı toplama sistemlerinin sosyal analizini maliyet bazlı incelerken [21, 24], bazıları da ambalaj atığı toplama ve ayırma sistemlerinin sosyal analizini boyutsuz incelemişlerdir [25-28]. Ambalaj atıklarının farklı toplanma sistemlerinin ekonomik analizine ait literatürde birçok çalışma olmakla birlikte [29-32]; Ekonomik Yaşam Döngüsü Değerlendirmesi (E-YDD) üzerine sınırlı sayıda çalışma olduğu görülmektedir [11, 21, 33-35].

Yukarıda bahsedilen çalışmalardan da anlaşıldığı gibi atık yönetim sistemlerinin yaşam döngüsü analizleri çoğunlukla tek bir açıdan değerlendirilerek yapılmıştır. Ancak daha önce de belirtildiği gibi, sistemlerin pozitif ve negatif etkilerini bütüncül bir şekilde görebilmek için kapsamlı bir sürdürülebilirlik analizinin yapılması önemli ve gereklidir. Bu bağlamda, ilk olarak Klöpffer [36] tarafından geliştirilen Sürdürülebilir Yaşam Döngüsü Değerlendirmesi (SYDD) tekniği; çevresel,

sosyal ve ekonomik YDD tekniklerini birleştirmekte ve temsilci bir tekil skor elde edilmesini sağlamaktadır. Literatür çalışmaları incelendiğinde; farklı konularda SYDD çalışmaları görülmekle beraber [37-42], geri dönüştürülebilir ambalaj atıklarının sürdürülebilirlik analizi üzerine bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu çalışma ile Türkiye’de ilk olarak ambalaj atıklarının toplanmasında çevresel, sosyal ve ekonomik olarak sürdürülebilir bir ambalaj atığı toplama sisteminin geliştirilmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla, İstanbul Maltepe bölgesi pilot ölçek olarak belirlenmiş; uygulanan mevcut ambalaj atığı toplama sistemi ve bu sisteme alternatif olarak geliştirilen sistemler incelenmiş ve çevresel – sosyal – ekonomik analizlerin entegre edildiği bir sürdürülebilir yaşam döngüsü değerlendirmesi yapılmıştır.

## II. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmada, SYDD’nin yapılması için analiz metodu olarak YDD yaklaşımı kullanılmıştır. SYDD’nin her bir bileşeninin (çevresel, sosyal ve ekonomik) etki analizleri birbirinden bağımsız olarak irdelenmiştir. Elde edilen analiz sonuçlarının birbirine entegre edilip SYDD sonuçlarının bulunması için normalizasyon ve ağırlıklandırma yapılmıştır. Çevresel, sosyal ve ekonomik analizler ISO 14040 ve ISO 14044 standartlarında [43,44] belirtildiği gibi, amaç-kapsam, envanter analizi, etki değerlendirilmesi ve yorumlama olmak üzere 4 temel aşamadan oluşmaktadır.

### 2.1. Amaç ve Kapsam

Bu çalışmanın temel amacı farklı ambalaj atıkları toplama sistemlerinin çevresel, sosyal ve ekonomik boyutlar dikkate alınarak birbiriyle kıyaslanması ve sürdürülebilirlik analizlerinin yapılmasıdır. Ambalaj atığı toplama sistemlerinin bütüncül bir yaklaşımla irdelenmesi ve elde edilen sonuçların karar verici mercilere yol gösterici nitelikte olması amaçlanmıştır.

Çalışma, yukarıda belirlenen amaç ve kapsama bağlı olarak çevresel, sosyal ve ekonomik olmak üzere 3 bölümde incelenmiştir.

Sistem sınırları geri dönüştürülebilir ambalaj atığının kaynağında karışık atıklardan ayrı depolanması, toplanması, taşınması, ayrıştırılması ve geri dönüşüm tesislerine iletilmesi süreçlerini içermektedir. Fonksiyonel birim olarak, seçilen pilot bölgede (İstanbul-Maltepe), ilgili kurumlar ve/veya kişiler tarafından 1 yılda toplanan toplam karışık ambalaj atığı miktarı belirlenmiştir. Temel olarak 2016 yılı seçilmiş öncelikle çevresel etkiler hesaplanmış, sonrasında daha detaylı bir model kurulması amacıyla bu modele aynı yıl göz önünde bulundurularak sosyal ve ekonomik etkiler de çalışılmıştır.

Sistem sınırları dahilindeki envanter araştırmasına, depolama materyallerinin türleri-miktarları, depolanan atıkların taşınması için kullanılan araçlar, gidilen

mesafe, yakıt türü-miktarı, ayrıştırma tesisinde kullanılan elektrik, su, yakıt giderleri ve geri dönüştürülen malzemeden elde edilen faydalı ürün verileri dahil edilmiştir.

Karşılaştırmalı senaryo analizinin yapılabilmesi için, öncelikli olarak mevcut sistem ve bu sisteme alternatif olabilecek sistem tanımlamaları yapılmıştır. Alternatif senaryolar, ambalaj atıklarının türlerine göre kaynağında ayrıştırılma (ayrıştırma sistemi modellenmesi), kaynağında ayrıştırıldıktan sonra farklı materyallerde depolanma (depolama sistemi modellenmesi) ve depolanan atıkların farklı toplama sistemleriyle toplanmasına (toplama sistemi modellenmesi) göre modellenmiştir.

Ayrıştırma sistemine göre modelleme yapıldığında; ayrıştırmasız sistem (i), 2'li ayrıştırma (ii), 3'lü ayrıştırma (iii) şeklinde 3 farklı sistem öngörülmüştür. Ayrıştırmasız sistemde (i), ambalaj atıkları kaynağında çöplerden ayrıştırılmayıp karışık olarak depolama materyalinde depolanmaktadır. 2'li ayrıştırma sisteminde (ii), ambalaj atıkları 2 farklı fraksiyonda ayrıştırılıp (plastik-metal-kâğıt-karton ve cam) 2 farklı depolama materyalinde depolanmaktadır. 3'lü ayrıştırma sisteminde ise, kâğıt-karton, plastik-metal ve cam şeklinde 3 farklı fraksiyonda atık ayrıştırması yapılmakta ve kaynağında ayrıştırılan atıklar fraksiyonlarına göre 3 farklı materyalde depolanmaktadır. Ayrıştırma sistemi modellenmesi, atıkların birbiriyle teması sonucundaki fire oranı, toplama materyali miktarı, vatandaşın katılım oranı, ayrıştırılmış ve ayrıştırılmamış atıkların toplama, depolama, ayrıştırma etkileri düşünülerek farklılaştırılmıştır.

Depolama sistemine göre modelleme yapıldığında; ambalaj atıklarının toplanması 4 farklı şekilde incelenir: (i) poşette depolama, (ii) konteynerde depolama, (iii) kumbarada depolama ve (iv) çöp konteynerinde depolama (ayrıştırmasız depolama). Poşette depolama sisteminde, sisteme dâhil olan vatandaşlar geri dönüştürülebilir atıklarını plastik poşetlerde depolayarak kapılarının önünde biriktirmektedir. Kaynağında ayrıştırılan bu atıklar, resmi kurumlar tarafından önceden belirlenen günlerde bu noktalardan toplanmaktadır. Konteynir ve kumbarada depolama sisteminde ise, depolama materyalleri belirli aralıklarla – konteynirler için 50-100m, kumbaralar için 500-1000m – sokak ve caddelere yerleştirilmiştir. Vatandaşlar geri dönüştürülebilir ambalaj atıklarını ayrıştırdıktan sonra kendi imkânlarıyla taşıyarak bu noktalardaki depolama materyallerine atmaktadır. Son depolama sistem önerisi

olan çöp konteynerinde depolamada ise, atıklar kaynağında hiçbir şekilde ayrıştırılmamakta, geri dönüştürülemeyen atıklarla birlikte karışık olarak çöp konteynerlerine atılmaktadır. Bu sistemde ambalaj atıkları, çöp konteynerlerinden sokak toplayıcıları tarafından ayrıştırılmaktadır. Depolama sistemine göre modelleme yapılırken Yıldız-Geyhan ve ark. [20] yapmış olduğu çalışmadaki veriler temel alınmış ve modeller arasındaki farklılıkların toplama materyallerinin niteliği – niceliği ve depolama noktaları arasındaki mesafe farklılıkları olarak öngörülmüştür. Poşette depolama sisteminde kullanılan poşetler tek kullanımlıktır ve her kullanımda vatandaşın kendisi veya ilgili toplayıcı kurum tarafından temin edilmektedir. Diğer taraftan konteyner ve kumbara ile depolama sisteminde kullanılan depolama materyalleri uzun ömürlüdür ve ilgili kurumlar tarafından temin edilerek sokaklara yerleştirilmektedir. Kısa ömürlü ve uzun ömürlü materyallerin kullanımı hem çevresel hem de ekonomik etkiye sahip olmasından ötürü, depolama sistemi bir modelleme kriteri olarak değerlendirilmiştir. Benzer şekilde, depolama materyallerinin konutlara olan mesafesinin ise vatandaşın geri dönüşüm sistemine katılımındaki gönüllülüğü ve dolayısıyla ayrıştırılan malzeme miktarını etkilediği öngörülmüştür.

Toplama sistemine göre modelleme yapıldığında; ambalaj atıklarının toplanması 3 farklı sistemde incelenir: (i) resmi (yetkilendirilmiş kurum), (ii) kayıt dışı (sokak toplayıcıları) ve (iii) entegre sistemler. Yetkilendirilmiş kurumlarca yapılan toplama sistemi, atıkların özel atık toplama araçlarıyla toplandığı, çalışanların iş sağlığı güvenliği koşullarının sağlandığı, her türlü sosyal ve yasal haklarının karşılandığı sistemler olarak öngörülmüştür. Sokak toplayıcıları tarafından yürütülen toplama sistemi ise kayıt dışı bir sistem olduğu, çalışanların yasal ve sosyal haklarının sağlanmadığı, iş sağlığı güvenliği koşullarının yetersiz olduğu sistemler olarak öngörülmüştür. Üçüncü ve son toplama sistemi senaryosu ise sokak toplayıcıları ve yetkilendirilmiş kurumlarca yürütülen sistemlerin entegre edilmiş şekli olarak öngörülmüştür. Entegre sistemde sokak toplayıcılarının çalışma koşullarının iyileştirilerek resmi sisteme tam (sokak toplayıcılarının tamamının entegre edildiği) ve kısmi (sokak toplayıcılarının %50'sinin entegre edildiği) olarak iki farklı şekilde entegre edildikleri öngörüsü yapılmıştır. Entegre sistemlerde çalışan personellerin sosyal ve yasal haklarının karşılandığı kabul edilmiştir.

Ayrıştırma ve toplama modelleri temelinde geliştirilen alternatif sistemler ve mevcut sisteme ait senaryolar Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Mevcut durum ve alternatif senaryo modelleri için sistem özellikleri

Senaryolar	Atık fraksiyonu	Ayrıştırma şekli	Depolama şekli	Toplama Şekli
Mevcut Sistem	Karışık Ambalaj Cam	2'li ayrıştırma	Karışık ambalaj: Poşet Cam: Kumbara	Yetkilendirilmiş kurum
	Çöple karışık ambalaj	Ayrıştırma yok	Çöp konteyneri	Sokak toplayıcıları
Senaryo 1	Kâğıt-karton Metal-plastik Cam	3'lü ayrıştırma	Kâğıt-karton: Poşet Metal-plastik: Poşet Cam: Poşet	Yetkilendirilmiş kurum
Senaryo 2	Kâğıt-karton Metal-plastik Cam	3'lü ayrıştırma	Kâğıt-karton: Konteyner Metal-plastik: Konteyner Cam: Konteyner	Yetkilendirilmiş kurum
Senaryo 3	Karışık Ambalaj Cam	2'li ayrıştırma	Karışık Ambalaj: Kumbara Cam: Kumbara	Yetkilendirilmiş kurum
Senaryo 4	Çöple karışık ambalaj	Ayrıştırma yok	Çöp konteyneri	Sokak toplayıcıları
Senaryo 5	Karışık Ambalaj	2'li ayrıştırma	Çöp konteyneri	Kısmi entegreli sistem
	Cam		Cam: Kumbara	Yetkilendirilmiş kurum
Senaryo 6	Karışık Ambalaj Cam	2'li ayrıştırma	Karışık Ambalaj: Kumbara Cam: Kumbara	Entegre sistem

## 2.2. Envanter Analizi

Envanter analizi çevresel, sosyal ve ekonomik boyutlar için ayrı ayrı yapılmıştır. Çevresel envanter analizinde, öncelikle mevcut durum incelenmiştir. Mevcut durumdaki toplama ve taşıma faaliyetlerinde kullanılan araçlar, materyaller, yakıt türleri, yakıt tüketim miktarları, ulaşım mesafeleri, su ve elektrik tüketim verileri çevresel envanter analizinin oluşturulması için kullanılmıştır. Buradaki veriler temel alınarak alternatif senaryolara ait envanterlerin hesaplanmasında Yıldız-Geyhan ve diğ. [20] tarafından geliştirilen metodoloji kullanılmıştır. ÇYDD çalışmalarında kullanılan envanter verileri de Yıldız-Geyhan ve diğ. [28]'den alınmıştır.

Sosyal envanter analizinde; mevcut sistem ve alternatif senaryoların çalışanlar, atık üreticileri, yerel halk ve toplum üzerindeki etkileri incelenmiştir. Sosyal gruplar içerisinde; *çalışanlar* geri dönüşüm sistemi çalışanlarını, *atık üreticileri* geri dönüşüm sistemine dahil olan vatandaşları, *yerel halk* pilot bölgede (Maltepe İlçesi) yaşayan ve sisteme dahil olmayan halkı, *toplum* geniş ölçekli olarak Türkiye'de yaşayan insanları temsil etmektedir. Bu çalışmanın önceki bölümlerinde, Yıldız-Geyhan ve diğ. [28] tarafından belirlenen 26 farklı indikatör ile mevcut sistem ve alternatif senaryoların sosyal analizi yapılmıştır (Tablo 2). Bu indikatörlerle temel olarak, çalışanların iş sağlığı ve güvenliği koşulları, gelir düzeyleri, sosyal haklar, iş memnuniyeti, yerel halkın memnuniyeti, toplumda

yaratılan iş olanakları ve ekonomiye katkıları incelenmiştir. Envanter verileri toplanırken, atık toplama sisteminde çalışanlarla anket yapılmış, pilot bölgede görsel inceleme yapılarak saha analiz raporları oluşturulmuştur. Mevcut durumda, resmi kurumlar tarafından yürütülen toplama işinde 50 çalışan varken, sahada kayıt dışı olarak çalışan 800 sokak toplayıcısı bulunduğu belirlenmiştir. Alternatif senaryolar da bu mevcut sistem verilerine göre geliştirilmiştir.

Ekonomik envanter analizinde senaryoların ekonomiye katkısı ölçülmüştür. Bu amaçla net gelir-gider analizi yapılmıştır. Gider analizinde mevcut sistem ve alternatif sistemlerin personel giderleri, araç giderleri, genel yönetim giderleri ve amortisman giderleri incelenerek sabit ve değişken maliyetler hesaplanmıştır. Gelir analizinde ayrıştırılmış atıkların satış değerleri dikkate alınmıştır. Mevcut sistem verileri Maltepe Belediyesi 2016 yılı raporlarından temin edilmiştir [45]. EYDD çalışmalarında kullanılan indikatörler de Tablo 2'de verilmiştir.

Veri güncellemeleri yapıldığında; seçilen pilot bölgedeki atık toplama, çalışan personel (sokak toplayıcısı ve/veya belediye çalışanı), kullanılan araç ve materyal sayısında oransal olarak bir değişim olmadığı görülmüştür. Bu nedenle Yıldız-Geyhan ve diğ. [20, 28] tarafından yapılan çalışmalarda veriler direkt olarak kullanılmış ve 2016 maliyet analizine entegre edilmiştir.

**Tablo 2.** Sürdürülebilirlik analizinde kullanılan veri nitelikleri ve kaynakları

Veri Niteliği	Veri Kaynağı	
Çevresel veriler	Toplanan geri dönüştürülebilir atık miktarı	[20]
	Ayrıştırılan geri dönüştürülebilir atık miktarı	
	Faydalı yan ürün miktarı	
	Artık miktarı	
	Kullanılan toplama materyali tipi	
	Kullanılan toplama materyali miktarı/	
	Araç tipi ve araç sayısı	
	Yakıt türü	
	Yakıt tüketim miktarı	
	Gidilen mesafe	
	Elektrik tüketim miktarı	
	Su tüketim miktarı	
	Isınma için kullanılan yakıt tüketim miktarı	
Sosyal veriler	İş kazaları	[28]
	İş hastalıklarına yakalanma riski	
	Güvenlik ve sağlık farkındalığı	
	Sistemin güvenlik riski	
	İş sağlığı ve güvenliği eğitimleri	
	Uygun iş ekipmanlarıyla çalışma	
	Yerel halkın sağlık ve güvenlik koşulları	
	Yerel halkın emniyetli yaşam koşulları	
	İş memnuniyeti	
	Yasal çalışma saatlerine uyumluluk	
	Gece çalışması	
	Açlık sınırında maaş alan çalışanların varlığı	
	Düzenli ödemeler	
	Yasal iş sözleşmesi	
	Emeklilik hakları	
	Sosyal güvenlik hakları	
	Eğitim programları	
	Zorunlu çalıştırma	
	Çocuk işçi çalıştırma	
	Toplu sözleşme ve grev haklarının varlığı	
	Siyasi, bölgesel ve dini ayrımcılık	
İş sahası yaratma durumu		
İş kaybı yaratma durumu		
Sistemi destekleyen kişi sayısı		
Belirlenen şikâyet sayıları		
Sistemin ekonomik gelişime katkısı		
Ekonomik veriler	Personel Giderleri	[45]
	Personel toplam kazanç	
	SSK giderleri	
	Faturalı yemek giderleri	
	Personel sağlık giderleri	
	Personel kıyafet gideri	
	Eğitim ve seminerler	
	Araç Giderleri	
	Akaryakıt	
	Yedek parça	
	Araç bakım-onarım giderleri	
	Araç vergi-sigorta giderleri	
	Araç muayene ve egzoz giderleri	
	Ayrıştırma Tesisine Ait Genel Yönetim Giderleri	
	Kira giderleri	
	Elektrik-su-yakıt giderleri	
	Diğer yönetim giderleri	
Amortisman Giderleri		
Satış Gelirleri		

### 2.3. Etki Değerlendirmesi

Çevresel etki değerlendirme metodu olarak CML-IA kullanılmıştır. Yorumlama kolaylığı sağlaması açısından bu yöntemle hesaplanan indikatörlerden senaryolar arasında en çok farklılık gösteren altı tanesi seçilmiştir. Bu kapsamda; abiyotik kaynak tükenme potansiyeli (ADP), asidifikasyon potansiyeli (AP), küresel ısınma potansiyeli (GWP), ozon tabakası tükenme potansiyeli (ODP), fotokimyasal oksidasyon oluşturma potansiyeli (POCP), ve ötrofikasyon potansiyeli (EP) incelenmiştir. Veri modellemesi için SimaPro 8.0.1 programı kullanılmıştır ve farklı senaryolar için hesaplanan sonuçlar hem mevcut sistemle hem de birbiriyle kıyaslanmıştır.

Sosyal etki değerlendirme çalışmalarında indikatörler; (UNEP/SETAC, 2009) rehberinde de açıklandığı şekilde skorlama sistemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Skorlama sisteminin detayları önceki çalışmamızda açıklanmıştır [28]. Sosyal etki analizi için kullanılan her bir veri, sosyo-ekonomik etkiler dışında, verinin varlığı yokluğu bilgisine göre belirlenmiştir. Örneğin, ölçümlenecek senaryo için “iş kazaları” verisi analiz edilirken: iş kazasının varlığı veya yokluğu incelenmiştir. Eğer verinin referans değeri “hayır” ise, bu iş yerinde herhangi bir kazanın olmadığı anlamına gelmektedir. Hazırlanan 26 veri içinde, sosyo-ekonomik indikatörler (sistemi destekleyen kişi sayısı, şikâyet sayısı, sosyo-ekonomik gelişime katkısı indikatörleri) niceliksel olduğundan dolayı net olarak ölçümlenmiş ve sayısal bir büyüklükle ifade edilmiştir [28].

Ekonomik etki değerlendirme çalışması için belirlenen 21 gider ve 1 gelir verisi direkt olarak ölçülmüştür. Gelir – gider analizinden sonra net kazanç verisi hesaplanarak, her bir senaryo için toplam ekonomik etki verisi oluşturulmuştur.

Her bir senaryo için; çevresel, sosyal ve ekonomik etkilerin envanter dataları toplandıktan sonra (Ek 1-3), bütün etkileri temsilci bir skorla ifade etmek üzere sürdürülebilir yaşam döngüsü analizi gerçekleştirilmiştir. Etkilerin tek skorda dağılımının ifade edilmesinde en önemli husus normalizasyon ve ağırlıklandırma. Birimsiz bir büyüklüğe indirgenen her bir verinin, kendi etki analizi grubu içerisinde (çevresel, sosyal ve ekonomik) eşit ağırlıkta bir etkiye sahip olduğu düşünülmüştür. Böylelikle, eşit ağırlıklandırma metodu kullanılarak her bir etki grubu için temsilci bir sonuç skoru elde edilmiştir.

Çevresel, sosyal ve ekonomik etki değerlendirme skorlarını sürdürülebilirlik skoru adı altında temsilci bir sonuç skoruyla ifade etmek için etki grupları üzerinden son bir ağırlıklandırma daha yapılmıştır. Sürdürülebilirlik skorunun elde edilmesinde, çevresel, sosyal ve ekonomik etkiler farklı ağırlıklarda olabilmektedir. Bu durum farklı senaryoların değerlendirilmesi ihtiyacını ortaya koyar. Bu

çalışmada; bütün sürdürülebilirlik boyutlarının eşit ağırlıkta bir etkiye sahip olduğu, çevresel boyut etkisinin ağırlıkta olduğu, sosyal boyut etkisinin ağırlıkta olduğu ve ekonomik boyut etkisinin ağırlıkta olduğu 7 farklı ağırlıklandırma kombinasyonu oluşturulmuştur. Bu farklı ağırlıklandırma seçenekleriyle farklı perspektifleri yansıtan sürdürülebilirlik skorları hesaplanmış ve kıyaslanmıştır. Normalizasyon ve ağırlıklandırma yöntemleri bir sonraki bölümlerde detaylı bir şekilde açıklanmıştır.

#### 2.3.1. Normalizasyon

Karşılaştırılabilir tekil bir skor elde etmek ve çevresel-sosyal-ekonomik etki skorlarını toplayabilmek için, etki skorlarının normalize edilmesi gerekmektedir. Normalizasyon, farklı büyüklüklerdeki ve birimlerdeki indikatörlerin genel bir skalaya indirgenmesi için yapılan bir hesaplama. Bu sayede farklı birimlerdeki skorlar kolaylıkla karşılaştırılabilir [46,47].

Bu çalışmadaki SYDD sonuçları, “min-max lineer normalizasyon metodu” kullanılarak elde edilmiştir. Bu metod, sonuçları 0 – 1 aralığında standardize etmektedir. “0” en kötü sonucu ifade ederken, “1” en iyi sonucu ifade etmektedir. S-YDD ve E-YDD skorlama sisteminde sonuçlar pozitif bir faydayı ifade ettiğinden direkt korelasyon denklemi kullanılmıştır (Eşitlik 1). Diğer taraftan, Ç-YDD skorlarında değerlerin büyüklüğü negatif bir durumu ifade ettiğinden, tersinir korelasyon metodu kullanılmıştır (Eşitlik 2) [48].

Direkt korelasyon için:

$$u(x_k) = \frac{(x_k - x_{min})}{(x_{max} - x_{min})} \quad (1)$$

Tersinir korelasyon için:

$$u(x_k) = \frac{(x_{max} - x_k)}{(x_{max} - x_{min})} \quad (2)$$

Burada;

$x_k$  : k senaryosu için indikatör değeri,  
 $x_{min}$  : indikatörün minimum değeri,  
 $x_{max}$  : indikatörün maksimum değerini ifade etmektedir.

#### 2.3.2. Ağırlıklandırma

Ağırlıklandırma, karşılaştırma yapmak amacıyla, farklı indikatörlerden oluşan her bir SYDD bileşeninin etkilerinin tek bir nümerik büyüklükle ifade edilebilmesi için yapılan bir hesaplama. Bu çalışmada 2 basamaklı bir ağırlıklandırma sistemi kullanılmıştır. İlk olarak, her bir SYDD bileşenine ait indikatörler kendi aralarında ağırlıklandırılmış ve bileşene ait tek bir nümerik büyüklük elde edilmiştir. Ardından, etkileri tek bir skorla ifade edilen bileşenler kendi aralarında tekrar ağırlıklandırılmış ve SYDD’ne ait tekil bir skor elde edilmiştir. Böylelikle toplam sürdürülebilirlik skoru elde edilen mevcut sistem ve alternatif senaryolar birbiriyle kıyaslanabilir şekle getirilmiştir.

Ağırlıklandırma yöntemi olarak; S-YDD ve E-YDD indikatörleri için “Eşit Ağırlıklar Yöntemi” kullanılırken, Ç-YDD için SimaPro 8.0.1 programından RECIPE tek skor sonuçları direkt olarak alınmıştır. Bileşenlerden toplam bir SYDD skoru elde etmek için de “Eşit Ağırlıklar Yöntemi” ve “Derece-Sıralama Ağırlık Yöntemi” kullanılmıştır.

Eşit ağırlıklar ve derece sıralama ağırlıklar yöntemlerine ait hesaplama metodu aşağıda verilmiştir. Eşit ağırlıklar yöntemine göre Eşitlik 3 kullanıldığında 3 bileşeninde toplam SYDD skorunu 0,33 ağırlığında etkilene tek bir ağırlıklandırma kombinasyonu (K1) oluşturulmuştur. Derece-sıralama ağırlık yöntemine göre ise nitelikler 1., 2., 3. şeklinde 3 önem sırasına göre sıralanmış, Eşitlik 4’ten niteliklerin ağırlık oranları belirlenmiş ve bu 6 farklı kombinasyon (K2, K3, K4, K5, K6, K7) oluşturulmuştur. Nitelik sayıları az olduğundan, bütün ağırlıklandırma kombinasyonları hesaplanmış ve Tablo 4’te gösterilmiştir.

Normalizasyon ve ağırlıklandırma adımlarının tamamlanmasıyla; ekonomik, çevresel ve sosyal bileşenleri içeren tekil bir toplam skor elde edilmiştir.

Eşit Ağırlıklar Yöntemi:

$w_1 = w_2 = \dots = w_n \geq 0$  ve  $\sum w_j = 1$  olmak üzere,

$$w_j = 1/n \quad j = 1, 2, \dots, n \quad (3)$$

Derece-Sıralama Ağırlık Yöntemi:

$w_1 \geq w_2 \geq \dots \geq w_n \geq 0$  ve  $\sum w_j = 1$  olmak üzere,

$$w_i = \frac{1}{n} \cdot \sum_{j=1}^n 1/j \quad (4)$$

Burada;

$w_i$  : niteliklerin ağırlık oranı

$n$  : nitelik sayısı

$i$  : niteliklerin önem sırasını ifade etmektedir.

## 2.4. Yorumlama

Yorumlama, YDD çalışmalarının son basamağı olarak hem envanter analizi hem de etki değerlendirme aşamalarında elde edilen sonuçların kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini içerir. SYDD çalışmasına ait yorumlama Bölüm 3’te detaylı bir şekilde yapılmıştır.

## III. BULGULAR VE TARTIŞMA

Mevcut sistem ve bu sisteme alternatif olarak geliştirilen senaryolara ait her bir sürdürülebilirlik bileşeninin normalizasyon yapılmadan tekil analizleri Tablo 3’te verilirken, verilerin normalizasyonundan sonraki tekil analizleri Şekil 1’de verilmiştir.

Tablo 3 ve Şekil 1’de Çevresel etkiler incelendiğinde; 2’li ayrıştırmanın uygulandığı, karışık ambalaj atıklarının kısmi entegreli sistemle, camların yetkilendirilmiş kurumlar tarafından toplandığı

senaryonun (S5) en etkili sistem olduğu görülürken, atıkların sadece yetkilendirilmiş kurumlar tarafından toplanmasının öngörüldüğü 3 numaralı senaryonun (S3) ise en dezavantajlı sistem olduğu görülmüştür. Yine çevresel açıdan değerlendirme sonuçlarına bakıldığında; sokak toplayıcılarının sistemde olduğu mevcut sistem (MS) ve entegre sistemlerin (S6), sırasıyla 2. ve 3.sırada yer aldığı gözlemlenmiştir. Sokak toplayıcıların dâhil olduğu diğer bir senaryo olan S4’ün ise çevresel açıdan etkili bir sistem olmadığı belirlenmiştir. Bunun sebebinin; cam atıkların sokak toplayıcılar tarafından toplanmayıp sadece yetkili kurumlar tarafından toplanması olduğu, Yıldız-Geyhan ve diğ. [20] tarafından yapılan çalışmalara dayanarak söylenebilir.

Senaryolara ait sosyal etkiler incelendiğinde ise; sosyal şartlarda iyileştirme yapılarak sokak toplayıcılarının tamamının ve bir kısmının sisteme entegrasyonun sağlandığı S6 ve S5’in sırasıyla 1. ve 2. sırada yer aldığı görülmüştür. Diğer taraftan sokak toplayıcılarına herhangi bir sosyal iyileştirmenin yapılmayıp, mevcut şartlarıyla çalıştığı öngörüldüğü senaryoların (MS ve S4) ise sosyal olarak dezavantajlı olduğu görülmüştür.

Ekonomik etkilere bakıldığında; sokak toplayıcıların mevcut koşullarıyla sistemde var olduğunun öngörüldüğü senaryoların ekonomik olarak daha etkili olduğu görülmüştür. Yıldız-Geyhan ve diğ. [28]’nin çalışmalarında da belirttikleri gibi; sokak toplayıcıları herhangi bir ayrıştırma, toplama, taşıma materyali gerektirmeden toplama-taşıma faaliyeti gerçekleştirilmesinden ve herhangi bir kuruma bağlı olmaksızın çalışmalarından dolayı, yetkilendirilmiş kurumlarla kıyaslandığında çok ekonomik gidere sahip değillerdir (Tablo 3). Bu sebeple; ambalaj atığı toplama-taşıma sistemlerindeki ekonomik girdileri ekonomik çıktılardan çok daha fazladır. Diğer taraftan; sokak toplayıcılarının sisteme entegrasyonun yapıldığı S5 ve S6’nın ise ekonomik olarak dezavantajlıdır (Şekil 1).

Sürdürülebilirlik bileşenleri genel olarak irdelenirse; çevresel ve ekonomik bileşenlerin etkisinde, toplanan atık miktarının fazlalığı önemli iken; sosyal bileşenin etkisinde çalışanların sosyal şartlarının iyileştirilip iyileştirilmediğinin önemli olduğu görülmektedir.

Sürdürülebilirlik bileşenlerinin Şekil 1’de gösterilen tekil etki analizlerinin Bölüm 2.3.2’de belirtilen yöntemle ağırlıklandırılması neticesinde Şekil 2’de 7 farklı senaryonun karşılaştırmalı sürdürülebilirlik analizi sonuçları elde edilmiştir.

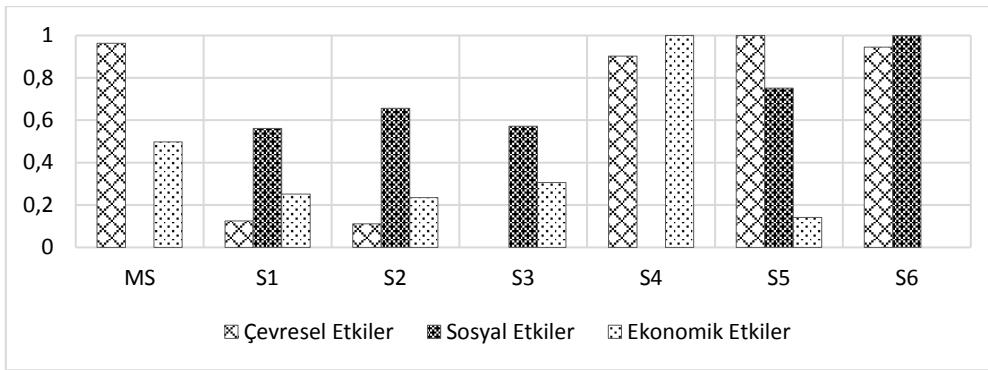
Çevresel, sosyal ve ekonomik etkilerin farklı ağırlıklandırmalarının sonuçlarını objektif bir şekilde karar vericilere göstermek için hesaplanan 7 farklı ağırlıklandırma kombinasyonu ile 7 farklı toplam sürdürülebilirlik skoru elde edilmiştir.

**Tablo 3.** SYDD bileşenlerinin etki değerlendirme sonuçları

	Toplam Çevresel Etki	Toplam Sosyal Etki	Toplam Ekonomik Etki
MS	-2,612E+00	2,708E-01	3,870E+06
S1	-4,335E-01	6,806E-01	-1,983E+06
S2	-3,993E-01	7,500E-01	-2,399E+06
S3	-1,099E-01	6,875E-01	-7,138E+05
S4	-2,455E+00	2,708E-01	1,579E+07
S5	-2,706E+00	8,194E-01	-4,624E+06
S6	-2,565E+00	1,000E+00	-7,983E+06

**Tablo 4.** SYDD tekil toplam skoru için ağırlıklandırma katsayısı kombinasyonları

	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7
Çevresel Etki	0,33	0,611	0,611	0,112	0,277	0,112	0,277
Sosyal Etki	0,33	0,277	0,112	0,611	0,611	0,277	0,112
Ekonomik Etki	0,33	0,112	0,277	0,277	0,112	0,611	0,611

**Şekil 1.** Ambalaj atığı toplama senaryolarının sürdürülebilirlik bileşenlerinin analizi

Şekil 2.a'da 3 sürdürülebilirlik bileşeninin ağırlıklarının birbirine eşit olduğu bir sürdürülebilirlik senaryosu (K1) sonuçları görülmektedir. Çevresel, ekonomik ve sosyal etkilerin önem sıralamasının eşit olduğu varsayıldığında; atık toplama miktarlarının fazla olduğu sokak toplayıcı temelli senaryoların avantajlı senaryolar olduğu, bunların arasında da bütün çalışanların sisteme entegrasyonu ile sosyal iyileştirmenin yapıldığı S6'nın en iyi senaryo olduğu görülmüştür. Diğer taraftan, sokak toplayıcılarının elimine edilip toplamanın sadece yetkili kurumlar tarafından yapıldığı senaryoların ise (S1, S2 ve S3) düşük sürdürülebilirlik skoruna sahip olduğu görülmüştür.

Şekil 2.b'den çevresel etkinin 1., sosyal etkinin 2., ekonomik etkinin 3. sırada öneme sahip olduğu sürdürülebilirlik senaryosunun (K2) sonuçları incelendiğinde; eşit ağırlıklandırma ile benzer bir şekilde S6 ve S5'in en iyi senaryolar olduğu, diğer taraftan S4 ün ise en kötü senaryo olduğu görülmüştür. Daha önceden de belirtildiği gibi, S4 senaryosunda cam atıklarının toplanmaması çevresel açıdan olumsuz bir etki yaratmakta ve önemin çevresel ağırlıkta değerlendirildiği durumlarda da tercih sıralamasını değiştirmektedir.

Şekil 2.c'de çevresel etkinin 1., ekonomik etkinin 2., sosyal etkinin 3. sırada öneme sahip olduğu sürdürülebilirlik senaryosunun (K3) sonuçları

görülmektedir. Bu senaryoda çevresel etkinin önem sıralaması sabit tutulup sosyal ve ekonomik etkinin sıralaması değiştirilmiştir. K2 ile kıyaslandığında toplama senaryoları arasında ciddi bir değişiklik gözlenmemekle birlikte, kısmi entegrasyonun yapıldığı S5 toplama senaryosu en iyi senaryo olduğu, S4'ün ise hala en dezavantajlı senaryo olduğu görülmüştür. Tam entegrasyonun uygulandığı S6'nın S5'e göre daha maliyetli bir sistem olması bu önem sıralaması değişikliğinin bir nedeni olarak açıklanabilir.

Şekil 2.d'de sosyal etkinin 1., ekonomik etkinin 2., çevresel etkinin 3. sırada öneme sahip olduğu sürdürülebilirlik senaryosunun (K4) sonuçları görülmektedir. K4 sürdürülebilirlik senaryosunda; tam entegre sistem senaryosu olan S6 en avantajlı senaryo iken, mevcut sistemin en dezavantajlı senaryodur. Bölüm 2'de senaryo açıklamalarında da belirtildiği gibi 3 veriler ve Şekil 1 birlikte değerlendirildiğinde, S6 toplanan atık miktarının ve sosyal iyileştirme oranının en fazla olduğu senaryodur. Bu nedenle çevresel ve sosyal faydalar açısından dikkate değer sonuçlar göstermektedir. Diğer taraftan, mevcut sistemde herhangi bir sosyal iyileştirme söz konusu olmadığından en dezavantajlı senaryo olmuştur. Diğer sürdürülebilirlik senaryolarından farklı bir şekilde, bu senaryoda yetkilendirilmiş kurum tarafından 2'li ayırıştırma şeklinde kumbaralarla yapılan toplama senaryosunun (S3) 2. en avantajlı senaryo olduğu



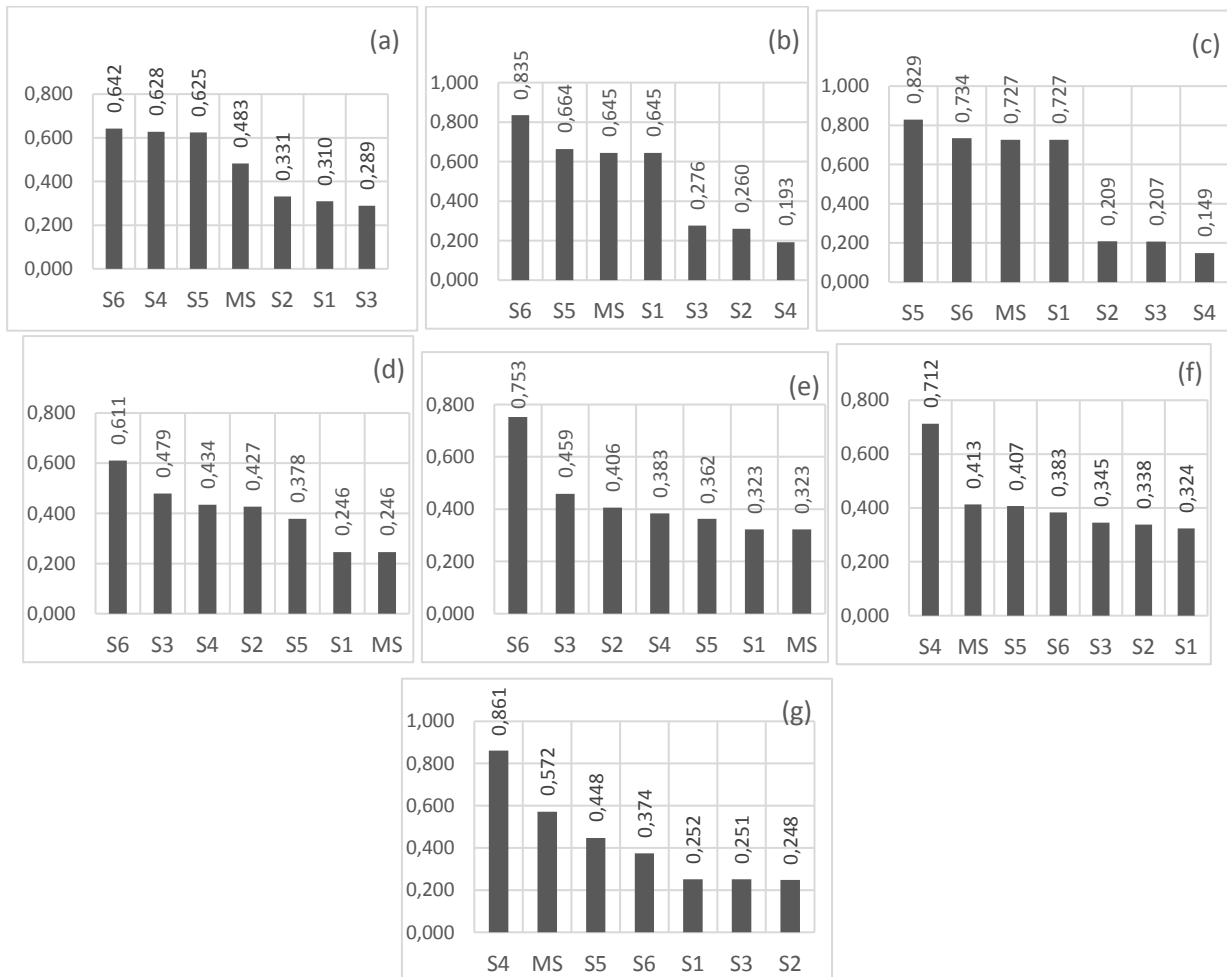
görülmektedir. Bunun sebebinin toplama sisteminde çalışanlarının tamamının sosyal şartlarının minimum düzeyde iyileştirilmiş olduğu öngörüsüyle senaryonun kurgulanmasındandır.

Şekil 2.e’de sosyal etkinin 1., çevresel etkinin 2., ekonomik etkinin 3. sırada öneme sahip olduğu sürdürülebilirlik senaryosunun (K5) sonuçları görülmektedir. Bu sürdürülebilirlik senaryosunda K4 senaryosundan farklı olarak çevresel etki ile ekonomik etkinin önem sırası değiştirilmiş ve çevresel etkinin ekonomik etkiye göre daha önemli olduğu kabulü yapılmıştır. Sosyal bileşen ise hala en önemli etkiye sahiptir. Bu kabul ile şekil incelendiğinde, K5 sürdürülebilirlik senaryosundaki sıralamaların K4 senaryosu ile hemen hemen aynı sonuçları gösterdiği, sadece S2 ve S4 toplama senaryolarının sıralamasının değiştiği görülmüştür. Bunun sebebinin de S2’nin çevresel olarak S4’ten daha fazla bir faydaya sahip olduğu söylenebilir.

Son olarak, ekonomik etkinin öncelikli olduğu varsayımıyla oluşturulan sürdürülebilirlik senaryoları K6 ve K7 incelendiğinde; bu senaryoların diğer sürdürülebilirlik senaryolarından farklı sıralama

sonuçlarının elde edildiği görülmüştür (Şekil 2.f ve 2.g). Ekonomik etkinin öncelikli olduğu durumlarda, S4 sıralamada belirgin bir şekilde yüksek bir skora sahipken, bunu sırasıyla MS, S5 ve S6 izlemiştir. Diğer sürdürülebilirlik senaryolarında yüksek skorlara sahip olan S5 ve S6’nın ekonomik analiz dikkate alındığında aynı performansı gösteremediği görülmüştür. Bunun sebebi, tam entegrasyonda ve kısmi entegrasyonda öngörülen sosyal iyileştirmenin ekonomik maliyetinin yüksek olmasıdır.

Hesaplamalar sonunda ulaşılan sonuçlarda, farklı ağırlıklandırma tercihlerinin birbirinden farklı sürdürülebilirlik skorları oluşturması, bu türdeki çalışmaların özneliğini ortaya koymaktadır (Tablo 5). Karar verici mekanizmaların kendi önceliklerine göre oluşturacağı farklı ağırlıklandırma tercihleri sonucu, uygulamak isteyecekleri senaryolar farklılık gösterecektir. Bu çalışmanın amacı, teorik olarak mümkün olan tüm farklı tercihleri göz önüne alarak bir sürdürülebilirlik sıralaması yapmak ve objektif bir şekilde sunmaktır. Genel bir değerlendirme yapıldığında 7 farklı kombinasyon içinden dördünde en iyi sonucu veren senaryonun, bu çalışmada önerilen entegre sistem olduğu (S6) sonucuna varılabilir.



Şekil 2. Ambalaj atığı toplama senaryolarının karşılaştırmalı sürdürülebilirlik analizi: (a) Sürdürülebilirlik kombinasyonu 1 (K1), (b) K2, (c) K3, (d) K4, (e) K5, (f) K6, (g) K7

**Tablo 5.** Farklı ağırlıklandırma tercihlerine göre en iyi ve en kötü senaryo alternatifleri

	K1	K2	K3	K4	K5	K6	K7
<b>En iyi</b>	S6	S6	S5	S6	S6	S4	S4
<b>En kötü</b>	S3	S4	S4	MS	MS	S1	S2

#### IV. SONUÇ VE GELECEK ÇALIŞMALAR

Bu çalışma ile Türkiye’de ilk kez ambalaj atıklarının toplanmasında çevresel, sosyal ve ekonomik yaşam döngüsü değerlendirme çalışması yapılmış ve sürdürülebilir bir ambalaj atığı toplama sistemi önerilmiştir.

Çalışmanın temel bulguları özetle aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

- Çevresel yaşam döngüsü değerlendirmesi sonucunda; 2’li ayrıştırmanın uygulandığı, karışık ambalaj atıklarının kısmi entegreli sistemle, camların yetkilendirilmiş kurumlar tarafından toplandığı senaryonun (S5) en etkili sistem olduğu görülmüştür.
- Sosyal yaşam döngüsü değerlendirmesi sonucunda; sosyal şartlarda iyileştirme yapılarak sokak toplayıcılarının tamamının ve bir kısmının sisteme entegrasyonun sağlandığı senaryonun (S6) en iyi seçenek olduğu görülmüştür.
- Ekonomik yaşam döngüsü değerlendirmesi sonucunda; sokak toplayıcıların mevcut koşullarıyla sistemde var olduğunun öngörüldüğü senaryonun (S4) daha iyi olduğu görülmüştür.
- Sürdürülebilirlik bileşenleri genel olarak irdelenirse; çevresel ve ekonomik bileşenlerin etkisinde, toplanan atık miktarının fazlalığı önemli iken; sosyal bileşenin etkisinde çalışanların sosyal şartlarının iyileştirilip iyileştirilmediğinin önemli olduğu görülmektedir.
- Gerçekleştirilen YDD çalışmaları sonunda her bir senaryonun temsilcisi olacak şekilde sürdürülebilirlik skorları hesaplanmıştır. Bu sürdürülebilirlik skorları hesaplanırken çevresel, sosyal ve ekonomik etkilerin farklı ağırlıklandırılmalarını içeren 7 alternatif hesaplama yapılmıştır.
- Hesaplanan sürdürülebilirlik skorları, karar verici mekanizmaların kendi önceliklerine göre oluşturacağı farklı ağırlıklandırma tercihlerinin birbirinden farklı sonuç skorları yaratacağını göstermiştir.
- Bu çalışmada, teorik olarak mümkün olan tüm farklı tercihler objektif bir şekilde göz önüne alınarak bir sürdürülebilirlik sıralaması yapılmıştır.
- Genel bir değerlendirme yapıldığında 7 farklı kombinasyon içinden dördünde en iyi sonucu veren senaryonun, bu çalışmada önerilen entegre sistem olduğu (S6) sonucuna varılabilir.

Bu sonuçlar dikkate alınarak ilerleyen çalışmalar için aşağıdaki öneriler yapılabilir:

- Bu çalışmayla geliştirilen yöntem geniş kullanım alanı bulduğunda yıllık olarak istatistiksel verilerle güncel hesaplamaların yapılması imkânı da doğacaktır.
- Farklı etkileri gözlemleyebilmek için ÇYDD, EYDD ve SYDD için kullanılan indikatörler çeşitlendirilebilir.
- Envanter analizi çalışmaları perspektifi genişletilebilir.
- Evsel katı atık yönetim sisteminin tamamı sistem sınırlarına dâhil edilebilir.
- Ulaşımında alternatif araçların ve/veya yakıtların kullanımı değerlendirilerek, ulaşımın çevresel etkisinin minimize edilmesi için farklı senaryolar geliştirilebilir.
- Sıfır atık uygulamalarının etkisinin irdelenip dâhil edildiği senaryolar geliştirilebilir.
- Ambalaj atıklarının geri dönüşümü geniş kapsamlı olarak sistem sınırlarına dâhil edilebilir.
- Geri dönüşüm sistemlerinde alternatif teknolojiler araştırılarak farklı senaryolar oluşturulabilir.

#### TEŞEKKÜR

Yazarlar Maltepe Belediyesi Çevre Koruma ve Kontrol Müdürlüğü’ne, FEN-C-DRP-150513-0186, FEN-C-DRP-150513-0175 ve FEN-C-YLP-120418-0169 numaralı projelere desteklerinden ötürü Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinasyon Birimi (BAPKO)’ya teşekkür etmektedir.

#### KAYNAKLAR

- [1] Katı atıkların kontrolü yönetmeliği, 20814 sayılı resmi gazete, Mart 14, 1991.
- [2] Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmeliği, 25538 sayılı resmi gazete, Temmuz 30, 2004.
- [3] Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmeliği, 26562 sayılı resmi gazete, Haziran 24, 2007.
- [4] Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmeliği, 28035 sayılı resmi gazete, Ağustos 24, 2011.
- [5] Ambalaj atıklarının kontrolü yönetmeliği, 3028327 sayılı resmi gazete, Aralık 27, 2017.
- [6] Atık getirme merkezi tebliği, 29222 sayılı resmi gazete, Aralık 31, 2014.
- [7] Sıfır atık yönetmeliği, 30829 sayılı resmi gazete, Temmuz 12, 2019.
- [8] Yıldız-Geyhan, E. (2016). Environmental analysis of different packaging waste collection systems for Istanbul – Turkey case study. Doktora Tezi, Marmara Üniversitesi, Türkiye.
- [9] Laurent, A., Bakas, I., Clavreul, J., Bernstad, A., Niero, M., Gentil, E., Hauschild, M.Z., ve Christensen, T.H. (2014). Review of LCA studies of solid waste management systems – Part I: Lessons learned and perspectives. *Waste Manage* 34,573–588.

- [10] Manfredi, S., Tonini, D., ve Christensen, T.H. (2011). Environmental assessment of different management options for individual waste fractions by means of lifecycle assessment modelling. *Resources, Conser. Recyc.*, 55, 995–1004.
- [11] Larsen, A.W., Merrild, H., Moller, J., ve Christensen, T.H. (2010). Waste collection systems for recyclables: An environmental and economic assessment for the municipality of Aarhus (Denmark). *Waste Manage.*, 30, 744-754.
- [12] Hunt, R.G. (1995). LCA considerations of solid waste management alternatives for paper and plastics. *Resources, Conser. Recyc.*, 14, 225–231.
- [13] Merrild, H., Larsen, A.W., ve Christensen, T.H. (2012). Assessing recycling versus incineration of key materials in municipal waste: the importance of efficient energy recovery and transport distances. *Waste Manage.*, 32, 1009–1018.
- [14] Rigamonti, L., Grosso, M., ve Guigliano, M. (2009). Life cycle assessment for optimizing the level of separated collection in integrated MSW management systems. *Waste Manage.*, 29, 934–944.
- [15] Rigamonti, L., Grosso, M., ve Guigliano, M. (2010). Life cycle assessment of sub-units composing a MSW management system. *J. Clean. Prod.*, 18, 1652–1662.
- [16] Banar, M., Cokaygil, Z., ve Ozkan, A. (2009). Life cycle assessment of solid waste management options for Eskisehir, Turkey. *Waste Manage.*, 29, 54–62.
- [17] Özeler, D., Yetis, Ü., ve Demirer, G.N. (2006). Life cycle assessment of municipal solid waste management methods: Ankara case study. *Environment International*, 32, 405-411.
- [18] Erses Yay, A.S. (2015). Application of Life Cycle Assessment (LCA) for Municipal Solid Waste Management: A Case Study of Sakarya. *J. Clean. Prod.*, 94, 284-293.
- [19] Erses Yay, A.S. (2018). Yaşam döngüsü analizinin ambalaj atıklarının yönetiminde kullanılması, *Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 21 (5), 1008-1017.
- [20] Yıldız-Geyhan, E., Yılan-Ciftci, G., Altun-Ciftcioglu, G.A., ve Kadırgan, M.A.N. (2016). Environmental analysis of different packaging waste collection systems for Istanbul – Turkey case study. *Resources, Conser. Recyc.*, 107, 27–37.
- [21] Teerioja, N., Moliis, K., Kuvaja, E., Ollikainen, M., Punkkinen, H., ve Merta, E. (2012). Pneumatic vs. door-to-door waste collection systems in existing urban areas: a comparison of economic performance. *Waste Manage.*, 32, 1782-1791.
- [22] Vinyes E., Oliver-Sola J., ve Ugaya C. (2013). Application of LCSA to used cooking oil waste management. *Int. J. Life Cycle Ass.*, 18, 445–455.
- [23] Umair S., Björklund A., ve Ekener-Petersen E. (2013). Social Life Cycle Inventory and Impact Assessment of Informal recycling of Electronic ICT. *The First International Conference on Information and Communication Technologies for Sustainability*, ETH Zurich, February 14-16.
- [24] Ferrao, P., Ribeiro, P., Rodrigues, J., Marques, A., Preto, M., Amaral, M., Domingos, T., Lopes, A., ve Costa, I. (2013). Environmental, economic and social cost and benefits of a packaging waste management system: A Portuguese case study. *Resources, Conser. Recyc.*, 85, 67-78.
- [25] Foolmaun, R. ve Ramjeeawon, T. (2013). Comparative life cycle assessment and social life cycle assessment of used polyethylene terephthalate (PET) bottles in Mauritius. *Int. J. Life Cycle Ass.*, 18, 155–171.
- [26] Aparcana, S. ve Salhofer, S. (2013). Development of a social impact assessment methodology for recycling systems in low-income countries. *Int. J. Life Cycle Ass.*, 18, 1106–1115.
- [27] Aparcana, S. ve Salhofer, S. (2013). Application of a methodology for the social life cycle assessment of recycling systems in low income countries: three Peruvian case studies. *Int. J. Life Cycle Ass.*, 18, 1116–1128.
- [28] Yıldız-Geyhan, E., Altun-Ciftcioglu, ve G.A., Kadırgan, M.A.N. (2017). Social analysis of different packaging waste collection system. *Resources, Conser. Recyc.*, 124, 1–12.
- [29] Miller, B., Spertus, J., Kamga, C., 2014. Costs and benefits of pneumatic collection in three specific New York City cases. *Waste Manage.*, 34, 1957–1966.
- [30] Greco, G., Allegrini, M., Del Lungo, C., Savellini, P.G., Gabellini, L., 2015. Drivers of solid waste collection costs. Empirical evidence from Italy. *J. Clean. Prod.*, 106, 364–371.
- [31] D’Onza, G., Greco, G., Allegrini, M., 2016. Full cost accounting in the analysis of separated waste collection efficiency: a methodological proposal. *J. Environ. Manage.*, 167, 59–65.
- [32] Pires A, Sargedas J, Miguel M, Pina J, Martinho G., 2017. [A case study of packaging waste collection systems in Portugal - Part II: Environmental and economic analysis](#). *Waste Manage.*, 61, 108-116.
- [33] Mora, C., Manzini, R., Gambri, M., Cascini, A., 2014. Environmental and economic assessment for the optimal configuration of a sustainable solid waste collection system: a ‘kerbside’ case study. *Prod. Plan. Control*, 25, 737–761.
- [34] Ana Pires, João Sargedas, Mécia Miguel, Joaquim Pina, Graça Martinho, 2016. A case study of packaging waste collection systems in Portugal – Part II: Environmental and economic analysis. *Waste Manage.*, 61, 108-116.
- [35] González-Boubeta, I., Fernández-Vázquez-Noguerol, M., Domínguez-Caamaño, P., Prado-Prado, J.C., 2018. Economic and Environmental Packaging Sustainability: A Case Study, *Journal of Industrial Engineering and Management*, 11(2), 229-238
- [36] Klöpffer, W. (2008). Life cycle sustainability assessment of products. *Int. J. Life Cycle Ass.*, 13, 89–95.
- [37] Finkbeiner, M., Schau, E.M., Lehmann, A., ve Traverso, M. (2010). Towards Life Cycle

- Sustainability Assessment, *Sustainability*, 2, 3309-3322.
- [38] [Traverso, M.](#), [Asdrubali, F.](#), [Francia, A.](#) ve [Finkbeiner, M.](#) (2012). Towards life cycle sustainability assessment: an implementation to photovoltaic modules. *Int. J. Life Cycle Ass.*, 17, 1068–1079.
- [39] [Lu, B.](#), [Li, B.](#), [Wang, L.](#), [Yang, J.](#), [Liu, J.](#), ve [Wang, V.](#) (2014). Reusability based on Life Cycle Sustainability Assessment: Case Study on WEEE, *Procedia CIRP*, 15, 473-478.
- [40] [Martínez-Blanco, J.](#), [Lehmann, A.](#), [Muñoz, P.](#), [Antón, A.](#), ve [Traverso, M.](#), [Rieradevall, J.](#), [Finkbeiner, M.](#) (2014). Application challenges for the social Life Cycle Assessment of fertilizers within life cycle sustainability assessment, *J. Clean. Prod.*, 69, 34-48.
- [41] [Atılğan, B.](#) ve [Azapagic, A.](#) (2016). Assessing the Environmental Sustainability of Electricity Generation in Turkey on a Life Cycle Basis, *Energies*, 9 (1), 31.
- [42] [Hosseinijou, S.A.](#), [Mansour, S.](#), ve [Shirazi, M.A.](#) (2014). Social life cycle assessment for material selection: a case study of building materials. *Int. J. Life Cycle Ass.*, 19, 620–645.
- [43] ISO 14040 international standard. In: Environmental Management–Life Cycle Assessment – Principles and Framework. International Organisation for Standardization, Geneva, Switzerland, 2006.
- [44] ISO 14044 international standard. In: Environmental Management–Life Cycle Assessment – Requirements and Guidelines. International Organisation for Standardisation, Geneva, Switzerland, 2006.
- [45] Maltepe Belediyesi Faaliyet Raporu-2016. (2017) İstanbul, Türkiye.
- [46] [Guinee, J. B.](#), [Huppes, G.](#), ve [Heijungs, R.](#) (2001). Developing an LCA guide for decision support. *Environ. Manage Health*, 12 (3), 301 – 311.
- [47] [Ibáñez-Forés, V.](#), [Bovea, M.D.](#), ve [Pérez-Belis, V.](#) (2014). A holistic review of applied methodologies for assessing and selecting the optimal technological alternative from a sustainability perspective. *J. Clean. Prod.*, 70, 259-281.
- [48] [Maxim, A.](#) (2014). Sustainability assessment of electricity generation technologies using weighted multi-criteria decision analysis. *Energ. Policy*, 65, 284-297.

**EKLER****Ek 1. EYDD envanter verileri**

<b>Gider Kalemleri (TL)</b>	<b>MS</b>	<b>S1</b>	<b>S2</b>	<b>S3</b>	<b>S4</b>	<b>S5</b>	<b>S6</b>
<b>Resmi Sistem Gider Kalemleri</b>							
Personel toplam kazanç	911910	911910	1103410	328287	0	3577835	7155653
SSK işveren hissesi	182161	182161	220414	65578	0	714698	1429393
İşsizlik sigorta işveren payı	18009	18009	21790	6483	0	70656	141311
Kıdem-İhbar tazminatları	17063	17063	20646	6143	0	66945	133890
Faturalı yemek giderleri	87522	87522	105902	31508	0	343389	686776
Personel sağlık giderleri	1667	1667	2017	600	0	6540	13081
Personel kıyafet gideri	34300	34300	41503	12348	0	134574	269147
Eğitim ve seminerler	1422	1422	1721	512	0	5580	11160
Akaryakıt	279797	279797	338554	100727	0	1097770	0
Yedek parça	2388	2388	2889	860	0	9369	0
Araç sarf malzeme	8060	8060	9753	2902	0	31623	0
Yağlar	17576	17576	21267	6328	0	68960	0
Yeni lastik – tamirli lastik	26628	26628	32220	9586	0	104474	0
Malzemeli işçilik	274865	274865	332586	98951	0	1078418	0
Araç kasko-trafik sigortası giderleri	108900	108900	131769	39204	0	427264	0
Araç MTV giderleri	7058	7058	8541	2541	0	27693	0
Araç muayene ve egzoz giderleri	38640	38640	46754	13910	0	151602	0
Kira giderleri	368160	368160	445473	132537	0	1444458	2888910
Elektrik-su-yakıt giderleri	101532	101532	122854	36551	0	398356	796710
Diğer yönetim giderleri	572461	572461	692677	206085	0	2246022	4492034
Amortismanlar	201536	201536	243859	72553	0	790718	0
<b>Gayri Resmi Sistem Gider Kalemleri</b>							
Personel giderleri	3118814	0	0	0	3234968	1672550	0
Malzeme giderleri	85000	0	0	0	85000	40000	0
Kira giderleri	300000	0	0	0	300000	150000	0
<b>Toplam Giderler</b>	<b>6765468</b>	<b>3261654</b>	<b>3946597</b>	<b>1174193</b>	<b>3619968</b>	<b>14659496</b>	<b>18018065</b>

## Ek 2. SYDD envanter verileri

Performans İndikatörü	MS	S1	S2	S3	S4	S5	S6
İş kazaları	0	1	0,5	0,5	0	0,5	1
İş hastalıklarına yakalanma riski	0	1	0,5	0,5	0	0,5	1
Güvenlik ve sağlık farkındalığı	0	0,5	0,5	0,5	0	0,5	1
Sistemin güvenlik riski	0	1	1	1	0	0,5	1
İş sağlığı ve güvenliği eğitimleri	0	1	1	1	0	1	1
Uygun iş ekipmanlarıyla çalışma	0	1	1	1	0	0,5	1
Yerel halkın sağlık ve güvenlik koşulları	0	1	1	1	0	0,5	1
Yerel halkın emniyetli yaşam koşulları	0	1	1	1	0	1	1
İş memnuniyeti	0,5	0,5	1	1	0,5	1	1
Yasal çalışma saatlerine uyumluluk	0	1	1	1	0	1	1
Gece çalışması	0	1	1	1	0	1	1
Açlık sınırında maaş alan çalışanların varlığı	0	1	1	1	0	1	1
Düzenli ödemeler	0,5	1	1	1	0,5	1	1
Yasal iş sözleşmesi	0	1	1	1	0	1	1
Emeklilik hakları	0	1	1	1	0	1	1
Sosyal güvenlik hakları	0	1	1	1	0	1	1
Eğitim programları	0	1	1	1	0	1	1
Zorunlu çalıştırma	0,5	1	1	1	0,5	1	1
Çocuk işçi çalıştırma	0	1	1	1	0	1	1
Toplu sözleşme ve grev haklarının varlığı	0	1	1	1	0	1	1
Siyasi, bölgesel ve dini ayrımcılık	0	0,5	0,5	0,5	0	0,5	1
İş sahası yaratma durumu	1	0	0	0	1	1	1
İş kaybı yaratma durumu	1	0	0	0	1	1	1
Sistemi destekleyen kişi sayısı	0,5	0	0	0	0,5	0,5	1
Belirlenen şikâyet sayıları	1	0	1	0	1	0,5	1
Sistemin ekonomik gelişime katkısı	1	0	0	0	1	1	1

**Ek 3. ÇYDD envanter verileri**

	<b>MS</b>	<b>S1</b>	<b>S2</b>	<b>S3</b>	<b>S4</b>	<b>S5</b>	<b>S6</b>
Toplanan geri dönüştürülebilir atık miktarı (ton/yıl)	33451,12	4262,98	5158,2	1534,67	32349,68	33451,12	33451,12
Ayrıştırılan geri dönüştürülebilir atık miktarı (ton/yıl)	32676,17	3944,25	4929,29	1438,11	32349,68	33396,05	33396,05
Faydalı yan ürün miktarı (ton/yıl)	27715,25	3378,48	3614,2	1229,01	27374,68	28295,48	28295,48
Artık miktarı (ton/yıl)	5735,87	884,5	1543,98	305,67	4975,01	5155,64	5155,64
Kullanılan toplama materyali miktarı (birim/ton)	910566,05	1363460,47	781,2	252	850	883,6	2896,59
Yakıt tüketim miktarı (kg/yıl)	315732,27	152441,90	159314,83	126554,90	267590,64	286137,71	393216,77
Elektrik tüketim miktarı (kWh/yıl)	2407941,27	255912,06	261126,51	90402,12	2408051,60	2434907,34	2434907,34
Su tüketim miktarı (m <sup>3</sup> /yıl)	13100,32	1687,73	2042,18	607,59	12648,73	13100,32	13100,32
Termal enerji tüketim miktarı (MJ/yıl)	11659817,68	5787929,39	6702868,02	1941390,57	6783178,29	11810764,78	11810764,78

**Ek 4. Ambalaj atığı toplama miktarları**

	<b>MS</b>	<b>S1</b>	<b>S2</b>	<b>S3</b>	<b>S4</b>	<b>S5</b>	<b>S6</b>
Karışık Ambalaj (ton/yıl)	3161,54	-	3825,46	1138,15	-	-	-
Çöple Karışık Ambalaj (ton/yıl)	29188,15	-	-	-	32349,68	32349,68	32349,68
Kâğıt-Karton (ton/yıl)	-	2662,35	-	-	-	-	-
Metal-Plastik (ton/yıl)	-	499,19	-	-	-	-	-
Cam (ton/yıl)	1101,44	1101,44	3825,46	396,52	-	1101,44	1101,44

## Electrical, Thermal, and Mechanical Properties of Mg-TiB<sub>2</sub> Nanocomposites Produced by Spark Plasma Sintering

*Kıvılcım Plazma Sinterleme Yöntemiyle Üretilen Mg-TiB<sub>2</sub> Nanokompozitlerin Elektriksel, Isıl ve Mekanik Özellikleri*

Ege Anıl DİLER<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Ege University, Department of Mechanical Engineering, 35040, Izmir, Turkey

### Abstract

Monolithic magnesium was reinforced with nano-TiB<sub>2</sub> particles to produce Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites, and the effects of nano-TiB<sub>2</sub> particles on the electrical, thermal, and mechanical properties of Mg matrix nanocomposites were studied. Monolithic Mg and Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites were manufactured using spark plasma sintering process. Both analytical and experimental findings revealed that the electrical and thermal conductivities of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites were lower than those of monolithic Mg and decreased as the amount of nano-TiB<sub>2</sub> particles increased. The electrical and thermal conductivities of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites decreased at a higher rate for a higher weight fraction of nano-TiB<sub>2</sub> particles. The experimental electrical and thermal conductivities of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites at a certain amount of nano-TiB<sub>2</sub> particles was measured at lower values than those obtained by analytical calculations. The compressive strength of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites was higher than that of monolithic Mg and improved as the weight fraction of nano-TiB<sub>2</sub> particles increased; however, a high amount of nano-TiB<sub>2</sub> particles resulted in a decrease in compressive strength. The compressive strength of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposite with 1.5wt.% nano-TiB<sub>2</sub> particles improved by 34%; on the other hand, its failure strain decreased by 12% compared to monolithic Mg.

**Keywords:** Electrical conductivity, thermal conductivity, spark plasma sintering, nano-TiB<sub>2</sub>, compressive strength.

### Öz

Monolitik magnezyum, nano-TiB<sub>2</sub> partikülleri ile takviyelendirilerek Mg-TiB<sub>2</sub> nanokompozitleri üretilmiş ve nano-TiB<sub>2</sub> partiküllerinin Mg matrisli nanokompozitlerin elektriksel, ısıl ve mekanik özellikleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Monolitik Mg ve Mg-TiB<sub>2</sub> nanokompozitler kıvılcım plazma sinterleme yöntemi ile üretilmiştir. Hem analitik hem de deneysel sonuçlar, Mg-TiB<sub>2</sub> nanokompozitlerin elektriksel ve ısıl iletkenliklerinin monolitik Mg'den daha düşük olduğunu ve nano-TiB<sub>2</sub> partiküllerinin miktarı arttıkça elektriksel ve ısıl iletkenliklerinin azaldığını ortaya koymuştur. Mg-TiB<sub>2</sub> nanokompozitlerin deneysel olarak bulunan elektriksel ve ısıl iletkenliklerinin, daha yüksek nano-TiB<sub>2</sub> partikül miktarlarında daha yüksek oranda düştüğü saptanmıştır. Belirli miktarda nano-TiB<sub>2</sub> partikül içeren Mg-TiB<sub>2</sub> nanokompozitlerin deneysel elektriksel ve ısıl iletkenlikleri, analitik hesaplamalar ile elde edilen sonuçlardan daha düşük değerlerde bulunmuştur. Mg-TiB<sub>2</sub> nanokompozitlerin basma dayanımları monolitik Mg'den daha yüksek olmakla birlikte, nano-TiB<sub>2</sub> partikül miktarı arttıkça basma dayanımı artmış, ancak yüksek miktarda nano-TiB<sub>2</sub> partiküllerin kullanılması basma dayanımında azalmaya neden olmuştur. Monolitik Mg ile karşılaştırıldığında, ağırlıkça %1,5 nano-TiB<sub>2</sub> partikül içeren Mg-TiB<sub>2</sub> nanokompozitinin basma dayanımı %34 artış gösterirken, hasar gerinimi ise %12 azalmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Elektriksel iletkenlik, ısıl iletkenlik, kıvılcım plazma sinterleme, nano-TiB<sub>2</sub>, basma dayanımı.

## I. INTRODUCTION

Nano-particle reinforced metal matrix composites, also known as metal matrix nano-composites (MMNCs), have superior properties over metal matrix composites reinforced with micro-sized particles because nano-particles are much more efficient in the mechanisms that increase the strength of the composite materials [1]. Over the half-century, MMNCs have become more favored in a variety of applications such as aerospace due to higher specific strength/stiffness, higher operating temperatures, and improved wear resistance compared to monolithic metals [2]. For instance, it is desirable for aircraft brakes to be made of MMNCs with high thermal conductivity and improved wear resistance combined with high strength [3].

Because of its low density and high thermal and electrical conductivities, magnesium is increasingly replacing aluminum and steel in the automotive and aerospace applications, as well as plastic in the electronic industry [4]. Mg has been used in a variety of automotive components, including transfer cases, radiator supports, instrument panel beams, and steering components [5]. Mg is the structural metal with the lowest density but it has weak strength. Ceramic-based materials are added to magnesium to overcome this drawback and improve mechanical properties such as hardness and wear resistance. Since nano-particles are more effective at strengthening, nano-particle reinforced Mg matrix composites may be favored for the production of structural components. Heat sinks



are used to dissipate the heat created by electronic components while they are operating and to protect them from damage. For this reason, optimal heat sink materials should have superior thermal conductivity to disperse heat generated by electronic components, as well as high strength and good abrasive wear behavior to protect the electronic components. Furthermore, the heat sink materials must have an appropriate coefficient of thermal expansion to avoid significant thermal stresses generated at the interface between the heat sink and the electronic component. Mg has a relatively high thermal conductivity and low density, making it a popular material for heat sinks. However, because the coefficient of thermal expansion (CTE) of Mg is so high in comparison to that of semi-conductor materials, thermal stress and strain may occur at the interface between them. Mg matrix composites allow for the tailoring of Mg characteristics by adding a ceramic-based reinforcement phase to fulfill the requirement for low CTE in thermal control [6]. For all of these reasons, Mg matrix composites reinforced with TiB<sub>2</sub> particles may be a promising material for the fabrication of components in a variety of applications, including automotive and electronics.

The thermal conductivity of MMCs is influenced by several factors including thermal conductivity of the constituent materials, the uniformity of the distribution of the reinforcements, the degree of porosity, and the properties of the interfacial bond between the matrix and reinforcement particles. Rudajevová and Lukáč [7] investigated the thermal conductivity of Mg-based composites and stated that the thermal conductivity of Mg-SiC composites decreased with an increase in the weight fraction of SiC particles. However, it should be noted that the studies related to thermal conductivity of particle-reinforced Mg matrix composites, especially those reinforced with nano-particles, have been very limited.

The key advantage of MMNCs is the improved tensile strength combined with high fracture toughness. However, some difficulties may be encountered in the production of MMNCs because nano-particles are more likely to agglomerate due to their large surface area. In particular, the agglomeration and wettability of nano-reinforcement particles are the biggest challenges in liquid-state production methods [8]. Compared to liquid-state production methods, pre-processes such as mechanical alloying and ball milling in solid-state production methods allow for a more uniform distribution of nano-particles in the microstructure. On the other hand, long processing (sintering, etc.) times during production with solid-state production methods such as hot pressing and extrusion, cause matrix grain growth, which is one of the most important problems encountered on the properties of MMNCs. Preventing or minimizing grain coarsening is possible by controlling parameters such as heating rate during pressing and sintering. Compared to conventional

solid-state methods such as cold pressing+sintering and hot pressing (HP), materials with almost full density can be produced by reducing the porosity by means of spark plasma sintering (SPS) process, resulting in an enhancement in the mechanical properties of the materials [9-11]. SPS method has been used over the past years in the production of many materials including metals, ceramics (carbides, oxides, borides, and nitrides) and composites for obtaining fully dense materials [12]. SPS and HP methods are similar to each other but there is a difference between the heating mechanisms of these two methods. The heat in HP method is obtained by means of radiation principle, while the heat in SPS method is supplied by the Joule heating produced by the electrical spark discharge phenomenon (a pulsed direct electric current). Therefore, grain growth during the conventional sintering, as in HP methods, is a significant problem in the improvement of MMNCs, whereas in contrast to HP method, sintering in the SPS method can be conducted at lower processing times and higher heating rates, resulting in a submicron or nano-sized structure that enhances the mechanical properties of the materials.

Aluminum, magnesium, titanium, copper, and their alloys are the most common metals used in the production of materials using the SPS method [12]. Mg is the lightest among these metals. Furthermore, the specific strength of Mg is comparable to that of aluminum. Some researchers therefore focused on the mechanical properties of Mg-based materials produced by the SPS method. Muhammad et al. [13] investigated the influence of the SPS method on the microstructure and mechanical properties of Mg manufactured at different sintering temperatures under 60 MPa for a holding time of 5 min in vacuum. They observed that there was no significant increase in grain growth and suggested that the mechanical properties of Mg were enhanced by the SPS method. Mondet et al. [14] consolidated the AZ91 magnesium alloy using the SPS at various sintering temperatures (310-500 °C) for a holding time of 5 min. They compared the yield (YCS) and ultimate (UCS) compressive strengths of AZ magnesium alloys manufactured by the SPS method and casting method followed T6 heat treatment and found that the UCS and the YCS of AZ magnesium alloy produced by the SPS method were higher by 16% and 49%, respectively, than those manufactured by casting method.

Even if the SPS method improves the mechanical properties of Mg more than other production methods, Mg has some limitations due to low strength and modulus at high temperatures and poor wear resistance. The mechanical properties of Mg can be enhanced by reinforcing nano- and micro-sized ceramic particles such as SiC, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, TiC, and B<sub>4</sub>C [15]. Several studies have been conducted to investigate and compare the mechanical properties of both monolithic and particle-reinforced metal matrix composites. For example,

Muhammad et al. [16] produced SiC particle reinforced Mg matrix composite using SPS method with a pressure of 60 MPa at sintering temperatures (455-585 °C) at a sintering time of 5 min. As expected, the Mg-SiC composite had better mechanical properties than the monolithic Mg and AZ31 Mg alloy. Garbiec [17] studied Mg-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (5, 10, 15, 20, and 30 vol.%) composites manufactured by the SPS method under a pressure of 50 MPa and at a temperature of 550°C for 5 min. It was reported that a near-full densification (99.41%) was achieved for Mg-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> composites with 5wt.% Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and that, compared to unreinforced Mg, the hardness and compressive strength of Mg-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> composites were improved for Mg-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (up to 30wt.%). Some researchers compared the SPS method with the other efficient solid-state production methods, such as microwave sintering, to investigate the effects of production method on the mechanical properties of Mg matrix composites. For instance, Gasali et al. [18] produced Mg-5wt.% B<sub>4</sub>C composites at 500 °C and 670 °C using SPS and microwave sintering, respectively. They suggested that Mg-B<sub>4</sub>C composites produced using the SPS method had higher density, hardness, and bending strength than Mg-B<sub>4</sub>C composites manufactured using the microwave sintering method.

The studies mentioned above focused on micro-particle-reinforced Mg-based composites. Whereas nano-sized particles are more effective in enhancing the mechanical properties of Mg-based composites. For instance, Zhang et al. [19] reinforced Mg powders with nano-SiC particles (0.3, 0.6, 1.2, and 2.4 wt.%) using the SPS process and achieved 80% and 73% increase in tensile and compressive yield strengths of Mg-SiC (1.2wt.%), respectively, as compared to monolithic Mg. However, there are very few studies investigating the effect of nano-particles on the mechanical properties of Mg matrix composites manufactured by the SPS method.

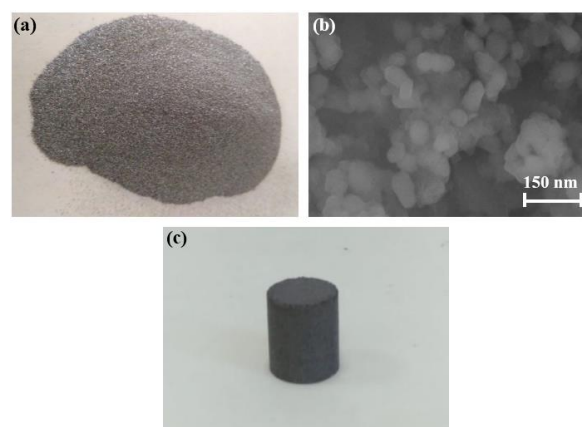
In addition to SiC, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, TiC, and B<sub>4</sub>C [20], TiB<sub>2</sub> is another ceramic-based particle used as a reinforcement in Mg-based metal matrix composites due to high hardness, elastic modulus, strength to density ratio, and wear resistance [21]. Rather than using the SPS process, the researchers studied Mg-TiB<sub>2</sub> composites

which were produced through solid-state methods such as cold-pressing+sintering and hot pressing [4,22,23]. In these studies, micro-sized TiB<sub>2</sub> reinforcement particles were used, and unfortunately, electrical, thermal, and some mechanical (with the exception of mechanical properties such as hardness and wear resistance) properties were not investigated. It should be noted that no study has been found in the literature that investigates the electrical, thermal, and mechanical properties of Mg matrix composites reinforced with nano-sized TiB<sub>2</sub> particles produced using solid-state production methods in the same study.

For all of these reasons stated above, Mg matrix composites reinforced with nano-TiB<sub>2</sub> particles were produced using the SPS method, and the electrical, thermal, and mechanical properties of monolithic Mg and Mg-TiB<sub>2</sub> composites were analytically and experimentally investigated in this study.

## II. MATERIALS AND METHODS

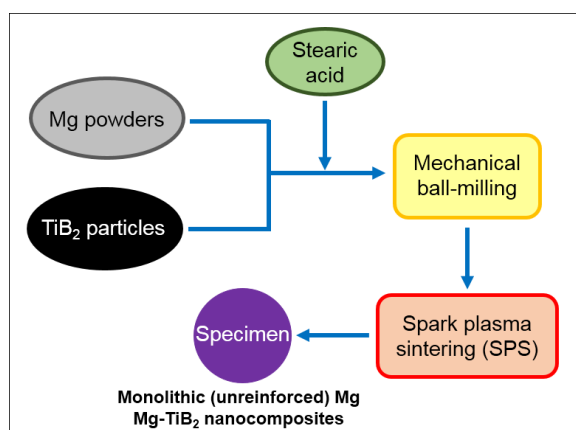
Commercially pure magnesium powders (47±8 μm, G.C.M.I.T. Co. Ltd.) and nano-TiB<sub>2</sub> particles (50 nm, S.E.M. Co. Ltd.) were used to produce Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites (Figure 1). Nominal chemical composition of Mg powders is shown in Table 1. Figure 2 shows the steps in the production of monolithic Mg and Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites.



**Figure 1.** (a) Mg powders, (b) nano-TiB<sub>2</sub> particles, and (c) Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposite specimen

**Table 1.** Nominal chemical composition of commercially pure (99.1%) magnesium powders

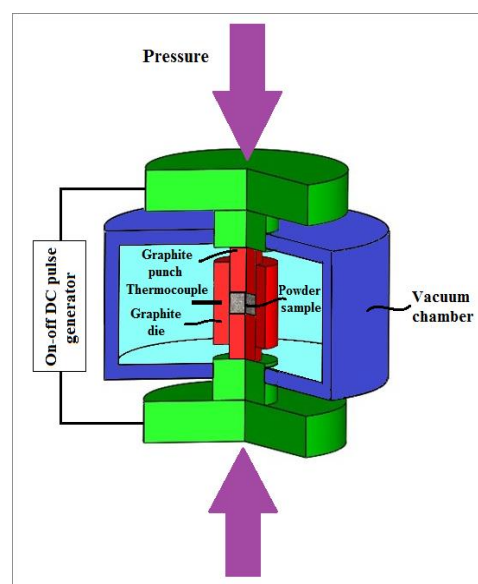
	Al	Ca	Cu	Fe	Mn	Na	Ni	Si	Ti	Zn	Mg
Weight (%)	0.1408	0.0839	0.1541	0.1224	0.1297	0.0031	0.1056	0.0862	0.0025	0.0577	Bal.



**Figure 2.** Production of monolithic Mg and Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposite specimens

Certain amounts (0.5, 1, 1.5, and 2 wt.%) of nano-TiB<sub>2</sub> particles were added to Mg powders. To achieve uniform distribution of nano-TiB<sub>2</sub> particles in Mg matrix, a mechanical ball milling process was carried out using a planetary ball milling machine (DECO, PBM-V-2L-B). Prior to this process, stearic acid (2 wt.%) as a process control agent to prevent excessive cold-welding of powders, was added to the mixture of Mg powders/nano-TiB<sub>2</sub> particles. The mechanical ball milling process was performed with a ball-to-powder-mixture weight ratio of 30:1 at a rotational speed of 300 rpm for an active milling time of 24h under argon atmosphere. It should be noted that the mechanical milling process was interrupted every 45 min in order to prevent excessive heating of the powders.

Pre-pressing was applied to milled powders at a pressure of 15 MPa prior to the application of the main consolidation method. Spark plasma sintering (SPS) process was then applied to the pre-pressed powders (Figure 3). Due to the high amount, large size, and non-uniform distribution of voids between the powders, loose powders poured into the die cavity cause the current to not be homogeneously distributed in the powder specimen during the SPS process, resulting in a temperature gradient during discharging. Inhomogeneous temperature distribution can also cause local variations in Joule heating [24]. However, in a compact structure formed by pre-pressing, this can make discharging and Joule heating more efficient during the SPS process because the contact points and areas of powders with each other would increase [25]. For all of these reasons, pre-pressing process was applied to the powders in this study to make them more compact and therefore perform better in the SPS process. The SPS method was used to produce cylindrical specimens with a diameter of 14 mm and a height of about 27 mm at a temperature of 575°C and a heating rate of 50°C/min for a holding time of 5 min at a compaction pressure of 50 MPa in a vacuum of  $5 \times 10^{-2}$  mbar (FCT, HP D). The pulsed current was set as 12:2 in on/off mode. Graphite die was used in the SPS process.



**Figure 3.** Configuration of the spark plasma sintering system

The thermal conductivities ( $\lambda$ , W/(m·K)) of monolithic Mg and Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites were calculated as given below:

$$\lambda = \alpha \cdot \rho \cdot C_p \quad (1)$$

where  $\alpha$  is the thermal diffusivity,  $\rho$  is the density, and  $C_p$  is the specific heat capacity. The thermal diffusivity ( $\alpha$ ) of the specimens was measured using a laser flash apparatus (Netzsch, LFA475). Any differences in porosity and particle clustering in particle-reinforced metal matrix composites may be presented within the cross-section of the specimen, which can have a significant effect on the accuracy of the electrical conductivity measurements. For this reason, in this study, to determine the electrical conductivity of the specimens, measurements were obtained from three separate regions (the base (surface), the cross-section in the middle of the height, and cross-section at a distance of 6 mm from the surface of the specimen) in a specimen, and from each of these regions from 5 different areas, for a total of 15 different regions. The average of these fifteen measurement values was taken for each specimen to determine its electrical conductivity.

In addition to thermal conductivity, the electrical conductivity (Sigmascope, SMP10 HF) of the specimens was measured at room temperature. Due to the specifications (limitations) of the thermal conductivity measurement device, the diameters of the samples were reduced to 10 mm and then cut from the surface to the middle of the height of the specimen (parallel to the cross-section of cylindrical specimen) to produce three pieces (specimens) with a thickness of 4 mm. The thermal conductivity of each sample was calculated from the average of three measurement values.

The densities ( $\rho$ ) of monolithic Mg and Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites were determined using Archimedes' principle and a high accuracy balancer ( $\pm 0.01$  mg) (Precisa, XB220A-SCS). In addition to the measurement of experimental density ( $\rho$ ), the theoretical density ( $\rho_{th}$ ) of the Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites was calculated using the rule of mixtures (ROM) given in Equation (2) to determine the degree of porosity of the samples:

$$\rho_{th} = V_m \cdot \rho_m + V_r \cdot \rho_r \quad (2)$$

where  $V_m$  and  $V_r$  are the volume fractions of the matrix and the reinforcement particles, respectively, and  $\rho_m$  and  $\rho_r$  are the densities of the matrix and the reinforcement particle, respectively. Theoretical densities of Mg and TiB<sub>2</sub> were 1.74 g/cm<sup>3</sup> and 4.5 g/cm<sup>3</sup>, respectively.

After determining the experimental ( $\rho$ ) and theoretical densities ( $\rho_{th}$ ), the porosity in the specimens was calculated by using the following equation:

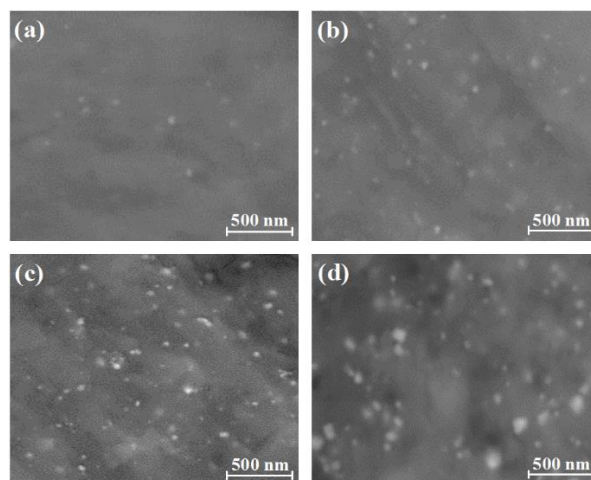
$$Porosity (\%) = \frac{\rho_{th} - \rho}{\rho_{th}} \times 100 \quad (3)$$

A compression test was performed on monolithic Mg and Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites to determine compressive yield strength, ultimate compressive strength, and failure strain (Shimadzu, AG-IS-100 kN). The initial dimensions of the specimens (14 mm in diameter and 27 mm in height) were then reduced by machining to 13 mm in diameter and 25 mm in order to perform compression tests at room temperature at a strain rate of 0.005 min<sup>-1</sup> according to the ASTM E9 standard.

### III. RESULTS AND DISCUSSION

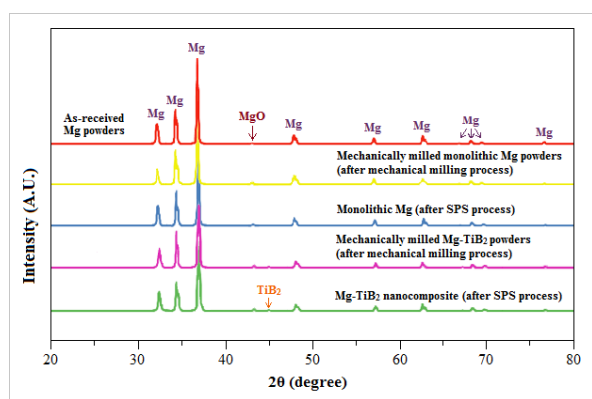
Figure 4 shows the distributions of nano-TiB<sub>2</sub> particles in the matrix of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites. While nano-TiB<sub>2</sub> particles were uniformly distributed in the matrix of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites with low weight fractions of nano-TiB<sub>2</sub> particles (Figure 4(a) and (b)), agglomeration and clustering of nano-TiB<sub>2</sub> particles occurred in Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites with relatively high weight fractions of nano-TiB<sub>2</sub> particles (Figure 4(c) and (d)). As the weight fraction of nano-TiB<sub>2</sub> particles increased, the number and size of clusters of nano-TiB<sub>2</sub> particles in the matrix of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites increased, as can be seen in Figure 4(c) and (d). The agglomeration and clustering of reinforcement particles have a negative influence on the electrical, thermal, and mechanical properties of

particle-reinforced metal matrix composites, and their effects will be discussed in the following sections.



**Figure 4.** SEM images of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites with (a) 0.5 wt.%, (b) 1 wt.%, (c) 1.5 wt.%, and (d) 2 wt.% nano-TiB<sub>2</sub> particles

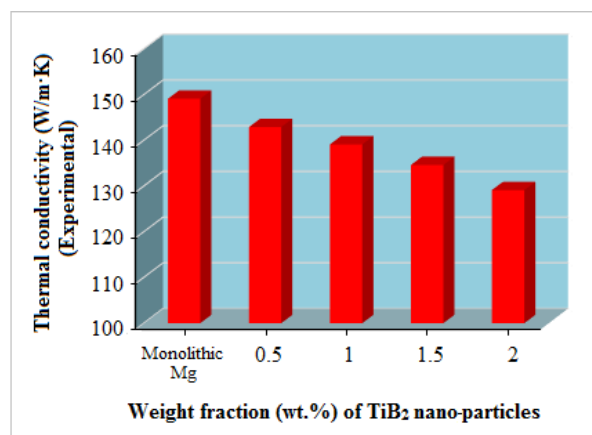
The XRD analyzes of monolithic Mg and Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposite having 1.5 wt.% of nano-TiB<sub>2</sub> particles are shown in Figure 5. Magnesium has a strong affinity for oxygen. As seen in Figure 5, MgO was detected in the XRD analysis. MgO may have been formed during the production processes due to the process temperature and time. However, it should be stated that the peak of MgO was hardly detected, indicating that oxidation was very limited due to the processes being carried out in protective atmospheres. MgO was barely observable in as-received (initial) Mg powders in the XRD analysis when compared to those obtained after production processes (mechanical milling and SPS); however, its level after mechanical milling was probably higher because its peak was detectable more easily. It can be attributed to the long process time (24h) of the mechanical milling process because 80% of the energy supplied during this process is converted into heat [26], suggesting that the possibility of MgO formation was high even though the process was carried out in an argon atmosphere. According to XRD analyzes, the heights of the peaks of MgO before (in other words after mechanical milling) and after SPS were very close (even equal) to one other. It can be attributed to the substantially shorter processing time (5 min) of the SPS process, despite the fact that the temperature was high in this process. It should also be noted that the levels of MgO in both monolithic and Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposite were very similar.



**Figure 5.** XRD analysis of as-received, mechanically-milled, and SPS-sintered monolithic Mg powders, and mechanically-milled and SPS-sintered Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposite with 1.5wt.% of TiB<sub>2</sub> nano-particles

### 3.1. Thermal Conductivity

Figure 6 shows the thermal conductivity (experimental) of monolithic Mg and Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites. The thermal conductivities of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites were poorer than that of monolithic Mg. The thermal conductivity of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites decreased with an increase in the weight fraction of nano-TiB<sub>2</sub>.



**Figure 6.** Thermal conductivities of monolithic Mg and Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites

Compared to monolithic Mg, the addition of 2 wt.% nano-TiB<sub>2</sub> particles resulted in a 13% decrease in thermal conductivity of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposite. Reduction of thermal conductivity of nano-TiB<sub>2</sub> particle reinforced Mg matrix composites can simply be attributed to a lower thermal conductivity of TiB<sub>2</sub> than that of Mg. To be explained in detail, thermal conduction in MMCs that are reinforced with ceramic particles is more difficult than in monolithic metals because the heat is conducted only by phonons (lattice vibrations) in ceramics, whereas free electrons and phonons contribute to thermal conduction in the metal matrix, leading to a decrease in thermal conductivity in MMCs.

The thermal conductivity of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites declined at an increasing rate as seen in Figure 6.

Therefore, the reason for the reduction in thermal conductivity of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites may be attributed not only to the increase in the weight fraction of nano-TiB<sub>2</sub> particles but also to the pores formed in the Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites, because porosity has a negative effect on thermal conductivity [27]. Nanoparticles result in a higher level of porosity in MMNCs due to the high tendency of nano-particles to agglomerate. The porosity level of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites raised with an increase in the weight fraction of nano-TiB<sub>2</sub> particles (Table 2), which may have led to the decrease of thermal conductivity. In addition, the agglomeration of reinforcement particles may have contributed to the decline in thermal conductivity of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites because ceramic-particle agglomerates cause the electrons to scatter, reducing thermal conductivity.

**Table 2.** Experimental and theoretical densities and porosity percentages of monolithic Mg and Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites

Weight fraction of TiB <sub>2</sub> particles (%)	Experimental density (g/cm <sup>3</sup> )	Theoretical density (g/cm <sup>3</sup> )	Porosity (%)
Monolithic Mg	1.73326	1.74000	0.38736
0.5	1.73208	1.74524	0.75405
1	1.72985	1.75076	1.19434
1.5	1.73108	1.75628	1.43485
2	1.72828	1.76152	1.88701

To estimate the thermal conductivity of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites ( $K_c$ ) and to compare the experimental results obtained, the following analytical equation developed by Davis et al. (1995) was used [28]:

$$K_c = K_m \frac{[K_p(1+2\alpha)+2K_m]+2\Phi[K_p(1-\alpha)-K_m]}{[K_p(1+2\alpha)+2K_m]-\Phi[K_p(1-\alpha)-K_m]} \quad (4)$$

$$\alpha = \frac{R_{Bd}K_m}{a} \quad (4a)$$

$$R_{Bd} = \frac{1}{h} \quad (4b)$$

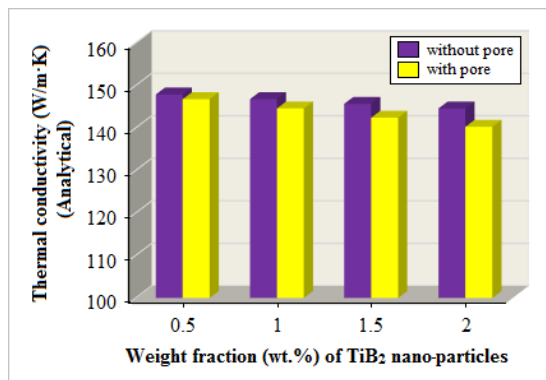
where  $K_m$  and  $K_p$  are the thermal conductivities of the matrix and the reinforcement particle, respectively,  $\Phi$  and  $a$  are the volume fraction and the mean (average) of reinforcement particles, respectively, and  $h$  is the coefficient of heat transfer at the matrix-particle interface.

Equation (4) ignores the effects of the pores, the reinforcement particle agglomerates, and the matrix-particle interface, and also assumes that the particles are uniformly distributed within the microstructure. Therefore, the following equation considering porosity was used to make a more reliable estimation of thermal conductivity of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites [29]:

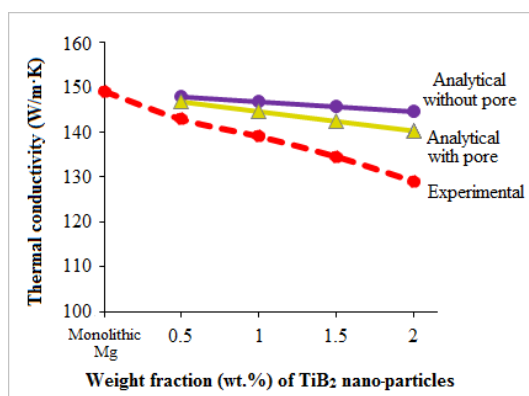
$$K_m = \frac{4 \lambda_p \lambda_s}{\lambda_p(3V_s-1)+\lambda_s(3V_p-1)+\{[\lambda_p(3V_s-1)+\lambda_s(3V_p-1)]^2+8\lambda_p\lambda_s\}^{1/2}} \quad (5)$$

where  $\lambda_p$  and  $\lambda_s$  are the thermal conductivities of the pore and the solid-structure, respectively, and  $v_p$  and  $v_s$  are the volume fractions of the pore and the solid-structure, respectively.

Figure 7 shows the thermal conductivity values obtained using Equations (4) and (5) that ignore and take into account porosity for Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites. The predicted thermal conductivity using Equation (4) was higher than the estimated thermal conductivity using Equation (5). Furthermore, the analytical results obtained using Equations (4) and (5) for the thermal conductivity of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites were higher than the experimental results. (Figure 8). However, as shown in Figure 8, the predicted results using Equation (5) considering the pore effect were closer to the experimental results. Although Equation (5) took into account the pore effect, it estimated higher values than the experimental results (Figure 8). It can be attributed that, in addition to the pores and reinforcement particle agglomerates, the interface between the metal matrix and ceramic reinforcements is another factor that resists heat flow due to the scattering of phonons and electrons in this region. This can be particularly significant in nano-particle reinforced composites because the total amount of interfaces of nano-particles is very high.



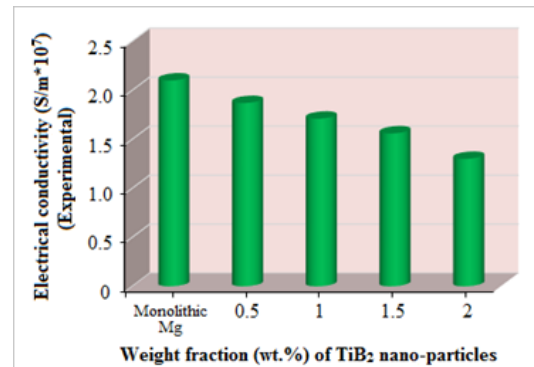
**Figure 7.** Prediction of thermal conductivities of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites using analytical equations with and without pore effect



**Figure 8.** Comparison of experimental and analytically predicted thermal conductivities of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposite

### 3.2. Electrical Conductivity

The experimental electrical conductivity of monolithic Mg and Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites is shown in Figure 9. The electrical conductivities of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites were lower than that of the monolithic Mg. The electrical conductivity of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites decreased with an increase in the weight fraction of nano-TiB<sub>2</sub> particles due to the poorer electrical conductivity of ceramic-based TiB<sub>2</sub> particles. Compared to monolithic Mg, the addition of 2 wt.% TiB<sub>2</sub> nano-particles resulted in a 29% decrease in the electrical conductivity of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposite.



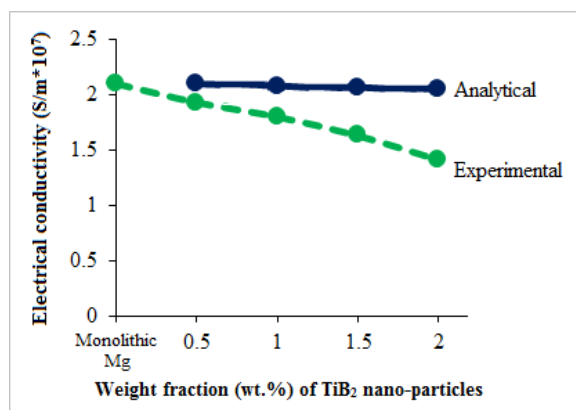
**Figure 9.** Electrical conductivity of monolithic Mg and Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites

In addition to experimental findings, the electrical conductivity ( $\psi_c$ ) of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites was predicted using the following analytical equation [30]:

$$\psi_c = \frac{2\psi_m(1-V_r)(1-\xi_i)}{V_r+2(1-\xi_i)} \quad (6)$$

where  $\psi_m$  is the electrical conductivity of the matrix,  $V_r$  is the volume fraction of the reinforcement particles, and  $\xi_i$  is the microstructural parameter.  $\xi_i$  value for two-phases (components) materials, such as particle-reinforced metal matrix composites, can be calculated using numerical equations based (depending) on the microstructural arrangement and shape of the components, such as poly-dispersed hard spheres and simple cubic, bcc, and fcc arrangements of hard spheres. In this study, ceramic nano-TiB<sub>2</sub> particles were assumed as poly-dispersed hard spheres, and  $\xi_i$  value was taken equal to  $0.5 \cdot V_r$  [30].

The electrical conductivity value predicted using Equation (6) was higher than experimental result of a constant weight fraction of nano-TiB<sub>2</sub> particles for Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites (Figure 10). The mechanism of electrical conductivity is identical to that of thermal conductivity. The reasons for this deviation between predicted and experimental results can therefore be attributed to the factors mentioned in the previous section.



**Figure 10.** Comparison of experimental and analytically predicted electrical conductivities of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites

In conclusion, both electrical and thermal conductivities in Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites were lower than in monolithic Mg and decreased as the weight fraction of nano-TiB<sub>2</sub> particles increased. Although the equations developed to predict electrical and thermal conductivities take into account factors such as porosity that may affect electrical and thermal conductivity, they still predict slightly higher results than experimental results due to all the reasons described above, such as agglomeration of nano-TiB<sub>2</sub> particles.

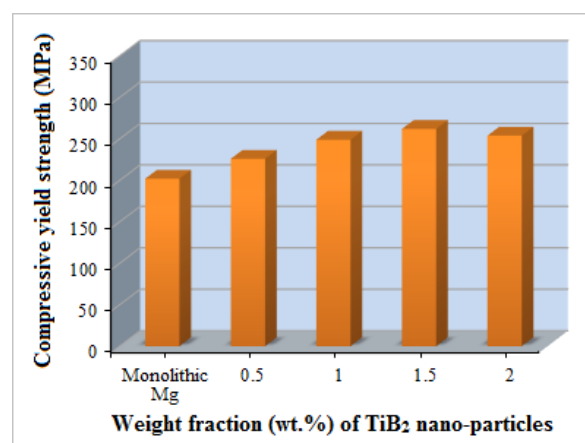
### 3.3. Compressive Properties

The compressive yield strength (CYS), ultimate compressive strength (UCS), and failure strain of monolithic Mg and Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites are shown in Figures 11–13. Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites had higher CYS and UCS than monolithic Mg. The CYS and UCS of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites increased with an increase in the weight fractions of nano-TiB<sub>2</sub>. The addition of 1.5wt.% nano-TiB<sub>2</sub> particles led to increases of 30% and 34% in CYS and UCS, respectively. On the other hand, the CYS and UCS of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposite with 2 wt.% TiB<sub>2</sub> nano-particles decreased. It can be attributed to the high number of pores and clusters of TiB<sub>2</sub> particles in Mg-2wt.% TiB<sub>2</sub> nanocomposites.

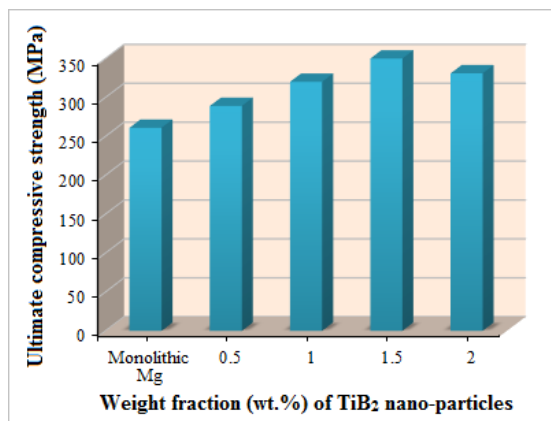
The enhanced strength of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites may have been resulted from not only the load-carrying capacity of nano-TiB<sub>2</sub> particles but also from the inhibition of dislocation movement by nano-TiB<sub>2</sub> particles, the reduction of grain size due to nano-TiB<sub>2</sub> particles, and increasing the number of dislocations due to Orowan strengthening mechanism and thermal expansion coefficient mismatch of Mg matrix and nano-TiB<sub>2</sub> particles [21]. Nano-particles act as obstacles against to grain growth during sintering process. Also, the distance between nano-particles

decreases with an increase in the amount of reinforcement particles [2]. Both the reinforcement particles themselves and the reduction in grain size inhibit the movement of the dislocations [31], which may have contributed to the improved CYS and UCS in Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites.

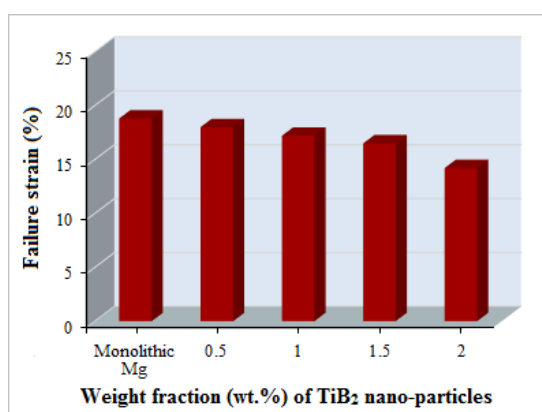
The other mechanisms that led to an improvement in the strength of the Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites could be the dislocation-based strengthening mechanisms such as Orowan and the thermal expansion coefficient mismatch between the Mg matrix and nano-TiB<sub>2</sub> particles. Strengthening mechanism related to the mismatch of thermal expansion coefficients of metal matrix and ceramic nano-particles is controlled by geometrically necessary dislocations. According to the Taylor strengthening model [32], improving in the compressive strength of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites due to dislocation enrichment induced by thermal mismatch between the constituents may have increased due to increase in the amount of the nano-TiB<sub>2</sub> particles and the differences in the thermal expansion coefficients of the Mg matrix and nano-TiB<sub>2</sub> particles and in the test and sintering temperatures. The Orowan strengthening mechanism is considered to be another effective mechanism for enhancing the strength of nano-particle reinforced composites. In this mechanism, nano-sized reinforcement particles impede the dislocations and promote dislocations bowing around the particles, which raise the number of dislocations, leading to an increase in strength of the nano-particle reinforced composites. The effect of Orowan strengthening mechanism increases as the amount of nano-particles increases. As a result, compared to monolithic Mg, the Orowan mechanism may have contributed to an increase in the compressive strength of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites with an increase in the weight fraction of nano-TiB<sub>2</sub> particles.



**Figure 11.** Compressive yield strengths of monolithic Mg and Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites



**Figure 12.** Ultimate compressive strengths of monolithic Mg and Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites

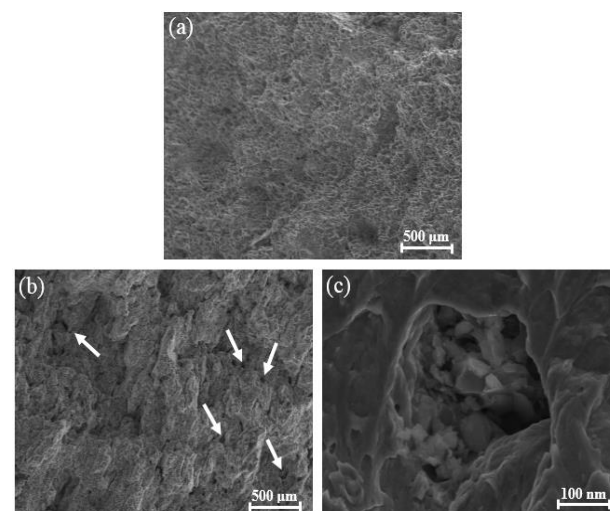


**Figure 13.** Failure strains of monolithic Mg and Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites

It should be noted that the strengthening mechanisms described above are effective when the nano-particles are uniformly distributed in the microstructure; on the other hand, nano-particles are highly probable to agglomerate and cluster, which may cause the reinforcement particles and strengthening mechanisms to be ineffective. These regions cause a deterioration in the strength of the composite due to early crack initiation and/or rapid crack propagation; also, due to the loose bonding of the particles, the reinforcement particles are ineffective in these regions [33], and the strengthening mechanisms are ineffective in these regions due to loose bonding of particles. In addition to the negative impact of the particle cluster, the pores formed in the microstructure can have a negative effect on the mechanical properties of particle-reinforced metal matrix composites [34]. Although porosity formation is inevitable in particle-reinforced composites, these composites have superior mechanical properties than unreinforced metals. This implies that the beneficial effect of reinforcement particles on strength improvement surpasses the negative influence of porosity. For this reason, although the porosity level increased with increasing the amount of nano-TiB<sub>2</sub> particles in this study, the CYS and UCS of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites could be improved by up to 1.5wt.% of nano-TiB<sub>2</sub> particles (Figures 11 and 12), indicating

that the strengthening effect of nano-TiB<sub>2</sub> particles was more effective than the negative impact of porosity. However, it should be noted that the amount of pores and clusters increases as the weight or volume fractions of the reinforcement particles, and after reaching a threshold (critical) amount of reinforcement particles, the number and size of pores and particle clusters increase to the level where their negative impact on material strength becomes more pronounced [35]. As a result, in this study, the weight fraction of 2wt.% nano-TiB<sub>2</sub> particles had a negative impact on the CYS and UCS of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposite in this study (Figures 11 and 12) due to high amount of porosity and particle cluster (Table 2, Figures 4, 14(b) and (c)), resulting in a decrease in the CYS and UCS of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposite.

While the UCS of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposite with 1.5wt.% nano-TiB<sub>2</sub> particles improved by 34% (Figure 12), the failure strain of this composite decreased by 12% compared to monolithic Mg (Figure 13). As the amount of nano-TiB<sub>2</sub> particles increased, the failure strain of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites decreased. Monolithic Mg had a more ductile fracture than Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposite as seen in Figure 14. On the other hand, the number and size of agglomeration areas and clusters of nano-TiB<sub>2</sub> particles in the Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposite with 2wt.% nano-TiB<sub>2</sub> particles was very high (Figure 14(b) and (c)), which may have led to a reduction in its failure strain.



**Figure 14.** SEM images of the fracture surfaces of (a) monolithic Mg, (b) Mg-2wt.% TiB<sub>2</sub> nanocomposite (white arrows indicate clusters of nano-TiB<sub>2</sub> particles), and (c) a cluster of nano-TiB<sub>2</sub> particles in Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposite

#### IV. CONCLUSIONS

The effects of nano-TiB<sub>2</sub> particles on the electrical, thermal, and mechanical properties of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites produced using spark plasma sintering method were analytically and experimentally studied,



and the results of this study can be summarized as follows:

- The thermal conductivities of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites were lower than that of monolithic Mg, both analytically and experimentally, and decreased as the weight fraction of nano-TiB<sub>2</sub> particles increased, due to a higher thermal resistance of nano-TiB<sub>2</sub> particles and the interface between Mg matrix and nano-TiB<sub>2</sub> particles, as well as increases in the amount and size of pores and agglomeration and clusters of nano-TiB<sub>2</sub> particles. Analytical calculations yielded higher values than experimental results for the thermal conductivity of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites. The results obtained with the analytical equation considering the influence of the pore were closer to the experimental results.
- Similar to thermal conductivity, the experimental results of electrical conductivity were lower than the analytical results, and the electrical conductivities of the Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites were lower than the monolithic Mg and decreased as the weight fraction of the nano-TiB<sub>2</sub> particles increased. On the other hand, the reduction in electrical conductivity was higher than the decrease in thermal conductivity.
- Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposites had higher compressive yield strength and ultimate compressive strength than monolithic Mg and increased by 30% and 34%, respectively. On the other hand, the compressive strength of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposite reduced by a higher weight fraction (>1.5wt.%) of nano-TiB<sub>2</sub> particles due to the increase in the amount of pores and the agglomeration of nano-TiB<sub>2</sub> particles. The compressive strength of Mg-TiB<sub>2</sub> nanocomposite with 1.5wt.% nano-TiB<sub>2</sub> particles improved by 34%; on the other hand, its failure strain decreased by 12% compared to monolithic Mg.

## REFERENCES

- [1] Akbari, M.K., Shirvanimoghaddam, K., Hai, Z., Zhuiykov, S. and Khayyam, H. (2017). Al-TiB<sub>2</sub> micro/nanocomposites: Particle capture investigations, strengthening mechanisms and mathematical modelling of mechanical properties. *Mater. Sci. Eng. A*, 682, 98-106.
- [2] Malaki, M., Xu, W., Kasar, A.K., Menezes, P.L., Dieringa, H., Varma, R.S. and Gupta, M. (2019). Advanced metal matrix nanocomposites. *Metals*, 9(3), 330, 1-39.
- [3] Ceschini, L., Dahle, A., Gupta, M., Jarfors, A.E.W., Jayalakshmi, S., Morri, A., Rotundo, F., Toschi, S. and Singh, R.A. (2017). Aluminum and magnesium metal matrix nanocomposites. Springer Nature, Singapore, pp. 1-164.
- [4] Stalin, B., Ravichandran, M., Mohanavel, V. and Raj, L.P. (2020). Investigations into microstructure and mechanical properties of Mg-5wt.%Cu-TiB<sub>2</sub> composites produced via powder metallurgy route. *J. Min. Metall. Sect. B: Metall.*, 56(1), 99-108.
- [5] Abbas, A., Rajagopal, V. and Huang, S.J. (2021). Magnesium metal matrix composites and their applications. In: Magnesium alloys structure and properties, T.A. Tański, P. Jarka (eds.), IntechOpen, London, UK, 1-17.
- [6] Shu, S., Yang, H., Tong, C. and Qiu, F. (2016). Fabrication of TiC<sub>x</sub>-TiB<sub>2</sub>/Al composites for application as a heat sink. *Materials*, 9(642), 1-10.
- [7] Rudajevová, A. and Lukáč, P. (2000). Thermal conductivity of SiC reinforced magnesium matrix composites. In: Microstructural investigation and analysis, B. Jouffrey (ed.), Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, Germany, pp. 179-183.
- [8] Dieringa, H. (2020). Production and properties of light metal matrix nanocomposites. *Metals*, 10(1), 95, 1-4.
- [9] Grasso, S., Sakka, Y. and Maizza, G. (2009). Electric current activated/assisted sintering (ECAS): a review of patents 1906-2008. *Sci. Technol. Advanced Materials*, 10(5), 053001, 1-24.
- [10] Munir, Z. A., Tamburini, U. A. and Ohyanagi, M. (2006). The effect of electric field and pressure on the synthesis and consolidation of materials: a review of the spark plasma sintering method. *J. Mater. Sci.*, 41(3), 763-777.
- [11] Guillon, O., Gonzalez-Julian, J., Dargatz, B., Kessel, T., Schierning, G. and Räthel, J. (2014). Field-assisted sintering technology/spark plasma sintering: mechanisms, materials, and technology developments. *Adv. Eng. Mater.*, 16(7), 830-849.
- [12] Sharma, N., Alam, S.N. and Ray, B.C. (2019). Fundamentals of spark plasma sintering (SPS): An ideal processing technique for fabrication of metal matrix nanocomposites. In: Spark plasma sintering of materials: Advances in processing and applications, C. Pasquale (ed.), Springer International Publishing, Cham, Switzerland, 219, pp. 21-59.
- [13] Muhammad, W.N.A.W., Mutoh, Y. and Miyashita, Y. (2010). Microstructure and mechanical properties of magnesium prepared by spark plasma sintering. *Adv. Mat. Res.*, 129-131, 764-768.
- [14] Mondet, M., Barraud, E., Lemonnier, S., Guyon, J., Allain, N. and Grosdidier, T. (2016). Microstructure and mechanical properties of AZ91 magnesium alloy developed by spark plasma sintering. *Acta Mater.*, 119, 55-67.

- [15] Dey, A. and Pandey, K.M., (2015). Magnesium metal matrix composites-A review, *Rev. Adv. Mater. Sci.*, 42, 58-67.
- [16] Muhammad, W.N.A.W., Sajuri, Z., Mutoh, Y. and Miyashita, Y., (2011). Microstructure and mechanical properties of magnesium composites prepared by spark plasma sintering technology. *J. Alloy. Compd.*, 509, 6021-6029, 2011.
- [17] Garbiec, D. (2016). Study on microstructure and some mechanical properties of spark plasma sintered Mg-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> composites. *The 5 International Lower Silesia-Saxony Conference: Advanced Metal Forming Processes in Automotive Industry*, Wroclaw, Poland, 28-29 June.
- [18] Ghasali, E., Alizadeh, M., Niazmand, M. and Ebadzadeh, T. (2017). Fabrication of magnesium-boron carbide metal matrix composite by powder metallurgy route: Comparison between microwave and spark plasma sintering. *J. Alloys Compd.*, 697, 200-207.
- [19] Zhang, H., Zhao, Y., Yan, Y., Fan, J., Wang, L., Dong, H. and Xu, B. (2017). Microstructure evolution and mechanical properties of Mg matrix composites reinforced with Al and nano SiC particles using spark plasma sintering followed by hot extrusion. *J. Alloys Compd.*, 725, 652-664.
- [20] Dieringa, H. (2013). Applications: magnesium-based metal matrix composites (MMCs). In: *Fundamentals of magnesium alloy metallurgy*, M.O. Pekguleryuz, K.A. Kainer, A.A. Kaya (eds.), Woodhead Publishing, Cambridge, UK, pp. 317-341.
- [21] Xiao, P., Gao, Y., Yang, C., Liu, Z., Li, Y. and Xu, F. (2018). Microstructure, mechanical properties and strengthening mechanisms of Mg matrix composites reinforced with in situ nanosized TiB<sub>2</sub> particles, *Mater. Sci. Eng. A.*, 710, 251-259.
- [22] Aydin, F. and Sun, Y. (2018). Investigation of wear behaviour and microstructure of hot-pressed TiB<sub>2</sub> particulate-reinforced magnesium matrix composites. *Can. Metall. Q.*, 57(4), 455-469.
- [23] Jiang, Q.C., Wang, H.Y., Ma, B.X., Wang, Y. and Zhao, F. (2004). Fabrication of TiB<sub>2</sub> particulate reinforced magnesium matrix composites by powder metallurgy. *Mater. Lett.*, 58(27-28), 3509-3513.
- [24] Leich, L., Röttger, A., Kuchenbecker, R. and Theisen, W. (2020). Electro-discharge sintering of nanocrystalline NdFeB magnets: process parameters, microstructure, and the resulting magnetic properties. *J. Mater. Sci.: Mater. Electron.*, 31, 20431-20443.
- [25] Balice, L., Cologna, M., Audubert, F. and Hazemann, J.L. (2021). Densification mechanisms of UO<sub>2</sub> consolidated by spark plasma sintering. *J. Eur. Ceram. Soc.*, 41(1), 719-728.
- [26] Schmidt, R., Martin Scholze, H. and Stolle, A. (2016). Temperature progression in a mixer ball mill. *Int. J. Ind. Chem.*, 7, 181-186.
- [27] Calin, R., Pul, M. and Pehlivanli, Z.O., (2012). The effect of reinforcement volume ratio on porosity and thermal conductivity in Al-MgO composites. *Mater. Res.*, 15(6), 1057-1063.
- [28] Davis, L.C. and Artz, B.E. (1995). Thermal conductivity of metal-matrix composites. *J. Appl. Phys.*, 77(10), 4954-4960.
- [29] Ast, D.G. (1974). Evidence for percolation-controlled conductivity in amorphous As<sub>x</sub>Te<sub>1-x</sub> films. *Phys. Rev. Lett.*, 33(17), 1042-1045.
- [30] Weber, L., Dorn, J. and Mortensen, A. (2003). On the electrical conductivity of metal matrix composites containing high volume fractions of non-conducting inclusions. *Acta Mater.*, 51, 3199-3211.
- [31] Beni, H.A., Alizadeh, M., Ghaffari, M. and Amini, R. (2014). Investigation of grain refinement in Al/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/B<sub>4</sub>C nano-composite produced by ARB. *Compos. B. Eng.*, 58, 438-442, 2014.
- [32] Miller, W.S. and Humphreys, F.J. (1991). Strengthening mechanisms in particulate metal matrix composites. *Scr. Mater.*, 25(1), 33-38.
- [33] Iqbal, A.K.M.A., Arai, Y. and Araki, W. (2013). Effect of hybrid reinforcement on crack initiation and early propagation mechanisms in cast metal matrix composites during low cycle fatigue. *Mater. Des.*, 45, 241-252.
- [34] Manohar, G., Pandey, K.M. and Maity, S.R. (2021). Effect of sintering mechanisms on mechanical properties of AA7075/B<sub>4</sub>C composite fabricated by powder metallurgy techniques. *Ceram. Int.*, 47(11), 15147-15154.
- [35] Senthilkumar, P., Manimaran, R. and Y.K., Reddy. (2021). Evaluation of mechanical properties of hybrid Al7009 nanocomposite. *Energy Sources A: Recovery Util. Environ. Eff.*, 43(2), 216-224.

## Rahim Ağzı Kanser Alt-Tiplerine Özgü Moleküler Hedef, Biyoişaretçi Adaylar ve Yeniden Konumlandırılan İlaçların Belirlenmesi

### *Identification of Cervical Cancer Sub-type Specific Molecular Targets, Biomarkers and Repurposed Drug Candidates*

Beste TURANLI<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi, Biyomühendislik Bölümü, 34722, Kadıköy/İstanbul, TÜRKİYE

#### Öz

Hassas tıp uygulamaları, geleneksel tedaviden farklı olarak kanser hastaları arasındaki bireysel farklılıkları dikkate alarak hastaları sınıflandırır. Yapılan alt tiplene ile kanser teşhisi ve tedavi yanıtının tahmini için yeni biyobelirteçlerin belirlenmesi gerekmektedir. Bu çalışmada, sistem biyolojisi yaklaşımları kullanılarak, rahim ağzı kanserinin en yaygın onkojenik iki türü olan HPV-16 enfekte ve HPV-18 enfekte grupları ayrı ayrı incelenmiştir. Her iki alt-tip için kanserin gelişimi ile ilgili ayrıncı biyobelirteçler sunulmuş, hassas tıp uygulaması olabilecek alt-tip özgü teşhis ve tedavi yöntemleri bağlamında moleküler hedefler sunulmuş amaçlanmıştır. Literatürde var olan çalışmalar, hastalık heterojenliği ve alt-tip bilgilerinden bağımsız olarak doğrudan rahim ağzı kanserine odaklanmıştır. İlk defa bu çalışmada HPV-16 ve HPV-18 enfekte hasta grupları ile ilgili transkriptomik veri ayrı ayrı çalışılmıştır. Rahim ağzı kanserinde alt-tip özgü diyagnostik, prognostik ve ilaç hedefi olabilecek biyobelirteçlerini belirlemek için mikrodizi meta-analizi yapılmıştır. İlk olarak incelenen protein-protein etkileşimindeki hub proteinlerde iki alt-tipte de ortak olan 8 protein (AR, AURKA, BRCA1, CDKN2A, EZH2, MYC, PCNA, STAT) dışında, 17'şer protein alt-tiplere özgü hub proteinler olarak bulunmuştur. Transkripsiyonel düzenlemede önem arz eden TF ve miRNA'lar arasında işaretçi molekül algoritması ile ön plana çıkanlar bulunmuştur. TF'lerde alt-tipleri ayırt edebilecek belirgin farklılık gözlenmemekle birlikte, sadece HIF1 $\alpha$  HPV-18 enfekte grubunda işaretçi TF bulunmuştur. HPV-16 özgü sadece hsa-miR-101-3p ve hsa-let-7d-5p bulunmuştur. HPV-18 enfekte gruba özgü ise 81 miRNA vardır. Çalışmanın en sonunda ise hub proteinlerin bazılarını hedef alan ilaçlar üzerinden ilaç yeniden konumlandırma yapılmıştır. HPV-16 enfekte kanser tedavisi için ibuprofen ve procainamide ilaçları; HPV-18 enfekte kanserler için ise hidralazine ve memantine önerilen ilaçlardır.

**Anahtar kelimeler:** Sistem biyotıbbi, rahim-ağzı kanseri, biyobelirteçler, hastalık alt-tipleri, ilaç yeniden konumlandırma.

#### Abstract

Precision medicine aims to classify patients by considering individual differences among cancer patients, unlike traditional treatments. Novel biomarkers should be determined for cancer diagnosis and prediction of treatment response via sub-typing. In this study, HPV-16 and HPV-18 infected groups which are the two most common oncogenic types of cervical cancer, were examined separately using system biology approaches. By presenting differential biomarkers related to the development of cancer for both subtypes, it is aimed to present molecular targets for subtype-specific diagnosis and treatment options from the precision medicine perspective. Previous studies have focused on cervical cancer regardless from disease heterogeneity and subtype information. For the first time in this study, transcriptomic data on HPV-16 and HPV-18 infected patient groups were studied separately. Meta-analysis of microarray datasets was performed to identify subtype-specific biomarkers and drug targets in cervical cancer. Protein-protein interactions were constructed, and 17 proteins were found as hub proteins specific to subtypes, except common 8 proteins (AR, AURKA, BRCA1, CDKN2A, EZH2, MYC, PCNA, STAT). Among the TF and miRNAs, which are important in transcriptional regulation were found as reporter biomolecules. Although no significant difference was observed in TF that could distinguish subtypes, HIF1 $\alpha$  was the only reporter TF for HPV-18 infected group. hsa-miR-101-3p and hsa-let-7d-5p were found specific to HPV-16 group while there were 81 miRNAs specific to HPV-18. Lastly, drug repositioning was performed focusing drugs that target some of the hub proteins. Ibuprofen and procainamide drugs were repurposed for the treatment of HPV-16 infected cancer whereas hydralazine and memantine were repurposed drugs for HPV-18 infected cancers.

**Keywords:** Systems Biomedicine, cervical cancer, biomarkers, disease sub-types, drug repositioning.

## I. GİRİŞ

Rahim ağzı kanseri, serviksin dış yüzeyini kaplayan yassı (skuamöz) hücreler ya da endoservikal kanalda mukus üreten adenomatoz hücrelerden kaynaklanan habis bir neoplazmdir. Kadınlar arasında en sık görülen ikinci kanser olmakla birlikte, özellikle kanser ileri aşamada teşhis edildiğinde 20 ila 39 yaşları arasındaki kadınlarda kanser ölümünün önde gelen sebeplerinden biridir [1].

2021'de tahmini 14.480 invaziv rahim ağzı kanseri vakaları teşhis edileceği ve ABD'de yaklaşık 4.290 ölüm meydana geleceği tahmin edilmiştir. Rahim ağzı kanseri görülme oranı 1970'lerin ortalarından bu yana Pap ile taramanın yaygınlaşması nedeniyle 50% den fazla oranda düşmüştür. Araştırmalar, genç kadınlarda görülme

sıklığındaki son düşüşler HPV aşısı alımı ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşmıştır [2]. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, 13 HPV tipinin rahim ağzı kanserine neden olabileceğini ve bu türlerden birinin vulva, vajina, penis, anüs ve belirli baş ve boyun kanserlerine (özellikle orofarenks dâhil boğazın arkası, dilin tabanı ve bademcikler) neden olabileceğini bulmuştur. Genital siğillere neden olabilecek HPV türleri, kansere neden olabilecek türlerle aynı değildir. Yüksek riskli HPV tipleri arasında, servikal kanserlerin yaklaşık % 70'ine neden olan tipleri HPV 16 ve HPV 18 dir.

Moleküler etkileşim verileri ve farklı omik veri setleri, bir hastalığa bağlı olan aday genlerin tüm genom, metilom, transkriptom, proteom ve metabolom düzeyinde değerlendirilmesi için etkin olarak kullanılabilir. Bu veriler biyolojik sistemi bir bütün içinde anlayabilmemiz için büyük bir potansiyel taşır. Farklı kanserlerde, genom, transkriptom, proteom ve metabolomun etkili kombinasyonunun moleküler mekanizmayı keşfetmek veya diyagnoz/prognoz biyobelirteçleri belirlemek için sistem biyolojisi yaklaşımlarının kullanılmasının önemi daha önceki çalışmalarda kullanılmıştır [3]. Benzer şekilde, omik veriler rahim ağzı kanseri gelişimi ve ilerlemesinin moleküler mekanizmasını keşfetmek için de kullanılmıştır. Bir çalışmada rahim ağzı kanserinde prognozun biyobelirteçlerini ve tedavi sonucunu belirlemek için dokulardan DNA mikrodizin analizi yapılmıştır. Hastalarda ortak yollar veya hedefler rahim ağzı kanserinde genom, transkriptom, proteom yaklaşımları ile tanımlanabileceği söylenmiştir. Örneğin, p16 ekspresyon seviyesinin, dokudan alınmış örneklerle uygulanan mikrodizi analizi ile aşağı regüle edildiği bulunmuştur [4]. Bir başka çalışmada ise sağlıklı ve kanser dokuların gen ekspresyon profillerine bakılarak ekspresyon seviyesi değişen genler belirlenmiş ve çalışmanın en önemli bulgusu, CDK1, CDK2 ve PLK1'in rahim ağzı kanserinin gelişimi ve invazyonunda yer alan bütünleyici genetik ağların modüle edilmesinde kritik roller oynamasıydı. Bu merkez genler, rahim ağzı kanserin patogenezi iyileştirmeye yardımcı olabilir ve rahim ağzı kanserinin tedavisi için bir tanı belirteci olarak hizmet edebileceği sonucuna varılmıştır [5]. Öte yandan, kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar ile ilgili de birçok sistem bazlı çalışma mevcuttur. İlaç yeniden konumlandırma ya da başka deyişle ilaç repozisyonu olarak bilinen yöntem, piyasada mevcut bir ilacın başka bir hastalığın tedavisi için kullanılabilirliğini araştıran ve son zamanlarda ilaç endüstrisi tarafından büyük ilgi görmüş bir çalışma alanıdır. Kemoterapötik ajanlar, kanserli hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltan kötü yan etkilere sahiptir. Bu açıdan ilaç repozisyonu, insan sağlığı için tolere edilebilen yan etkilerin yanı sıra anti-kanser aktivitesine sahip olan ama kanser tedavisinde henüz kullanılmayan ilaçları tanımlamak için ümit vaat eden bir strateji olarak görülür [6].

Literatürde bugüne kadar gerçekleştirilen rahim ağzı ile ilişkili sistem biyolojisi temelli çalışmaların geneli

değerlendirildiğinde, transkriptomik düzeyindeki çalışmaların olduğu görülmektedir. Fakat, yüksek riskli HPV tipleri arasında yer alan rahim ağzı kanserlerin yaklaşık % 70'ine neden olan tipler HPV 16 ve HPV 18 alt-tiplerinin mRNA düzeyinde analizlerinin bütüncül bakış açısı ile değerlendirilmesi ve hedef genlerinin yüksek giriş çıkışlı fonksiyonel analizi mevcut değildir. Benzer şekilde HPV kaynaklı rahim ağzı kanseri için ilaç yeniden konumlandırma çalışmaları [7,8] literatürde az olmakla birlikte alt-tip özgü bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Bu çalışmada, her iki alt-tip için farklı deneysel platformlardan elde edilen veri setleri toplanmıştır. Rahim ağzı kanserli dokulardan alınıp, analiz edilmiş yüksek boyutlu işlevsel verilerin ileri istatistiksel analizi gerçekleştirilerek elde edilen ortak ekspresyon farklılığı gösteren sonuçlar, insan protein etkileşim ağı ile bütünleştirilmiştir. Her bir veri setinin zenginleştirme analizleri yapılarak hastalıkla ilgili yollar belirlenmiş ve ayrıca işaretçi reseptör, transkripsiyon faktörleri ve miRNA adayları da her iki alt-tip için belirlenmiştir. Her iki alt-tip için ayırıcı biyobelirteçler sunularak, hassas tıp uygulaması olabilecek alt-tip özgü teşhis ve tedavi yöntemleri sunma konusunda moleküler hedefler sunulmuştur. Ek olarak, ağ bazlı bir yaklaşımla ilaç yeniden konumlandırılma yapılmış ve alt-tip özgü ilaçlar listelenmiştir.

## II. MATERYAL VE YÖNTEM

### 2.1. Materyal

Çalışmanın amacına uygun transkriptom veri setleri, hastalıklı örneklerle karşılık sağlıklı bireylere ait gen ekspresyon verileri de içermelidir. Bu gereksinimi karşılayacak nitelikte veri setleri veri bankalarından elde edilebilmektedir.

İncelenen rahim ağzı kanser türüne ait beş mRNA gen ekspresyon (transkriptom) veri seti GEO [9] ve ArrayExpress [10] veri bankalarından hali hazırda elde edilmiştir. Analiz için seçilmiş ilk veri seti listesi; veri setlerinin numarası, HPV16 ve HPV18 enfekte örnek sayısı, platform bilgisini içerecek şekilde sunulmuştur (Tablo 1).

**Tablo 1.** Önerilen projede kullanılacak veri setlerine ait örnek sayıları ve mikrodizin platform bilgisi

Veri Seti Numarası	Sağlıklı Örnek Sayısı	HPV16 ile Enfekte Örnek Sayısı	HPV18 ile Enfekte Örnek Sayısı	Platform
GSE9750	21	19	3	HG-U133A
GSE7803	10	10	4	HG-U133A
GSE6791	8	8	3	HG-U133_Plus_2
GSE52903	17	55	-	HuGene-1_0-st
GSE39001	5	19	-	HuGene-1_0-st

## 2.2. Yöntem

### 2.2.1. Rahim ağzı kanseri alt-tiplerine mRNA seviyesinde anlatımı farklılık gösteren genlerin tespiti

Sağlık ve hastalık koşulları karşılaştırıldığında, ekspresyonunda farklılık gösteren genlerin (DEG) bulunması için her veri seti bağımsız olarak R/Bioconductor ([www.bioconductor.org](http://www.bioconductor.org)) yazılım platformu altında istatistiksel olarak analiz edilmiştir. Analiz süresince, RMA normalizasyonu [11] ve mikrodizin verileri için linear modeller (LIMMA) [12] metodu kullanılmıştır. Çoklu hipotez testleri gereğince p-değerlerinin düzeltilmesi FDR yöntemi ile gerçekleştirilmiştir ve her veri setinin istatistiksel analizi sonrası ekspresyonda farklılık gösteren genler bulunmuştur. Klasik yaklaşım olan standart p-değer sınırları yerine, volkano çizgeleri ile istatistiksel anlamlılık iki boyutta (p-değeri ve kat değişimleri) belirlenmiştir.

Kullanılan adj-p değeri için üst sınırı maksimum 0.05, kat değişiminin logaritmasında alt-sınır %50 değişim olarak dikkate alınmıştır. Gen anlatımındaki değişikliğin yönü (gen anlatımı artan/azalan) belirlenecektir. Genlerin isimlendirmeleri (gene symbol, Entrez Gene ID, Affy ID vs.) ile ilgili değişiklik yapılması gerektiğinde "AnnotationDbi" [13] R paketi kullanılmıştır. Sonrasında her alt-tip için ekspresyon seviyesi değişiklik gösteren ortak genler belirlenmiştir.

### 2.2.2. Biyolojik Proses ve Yolakların belirlenmesi

Ekspresyonunda farklılık gösteren genlerin yolizi, hastalık ve gen ontoloji (GO) zenginleştirme analizleri, METASCAPE biyoinformatik aracı üzerinden gerçekleştirilmiştir [14]. Her alt-tipe ait ortak genlerden sadece o alt-tipte DEG çıkan genler ayrıca DAVID [15] zenginleştirme aracı kullanılarak, yolizi ilişkili veri bankaları olan KEGG; moleküler fonksiyon, biyolojik proses ve hücresel kopartman bilgisini içeren gen ontoloji terimleri (GOterm); hastalık ilişkisi kuran GAD ve OMIM gibi bilinen, halka açık veri bankalarından bilgiyi çekerek analiz edilmiştir. Zenginleştirme analizlerinde p-değeri 0.05 'ten küçük olanlar, istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### 2.2.3. Protein-protein etkileşim ağlarının yeniden yapılandırılması ve topolojik analizi

Proteinlerin fiziksel etkileşimleri ağlarının yeniden yapılandırılması ile rahim ağzı kanserinin iki temel alt tipi (HPV16 ve HPV18 kaynaklı kanser) için çekirdek (hub) genleri ve onlarla etkileşim halinde olan proteinler belirlenmesi hedeflenmiştir. Bu amaçla, BIOGRID version 4.2 [16] kullanılmış ve sadece fiziksel etkileşimi olan protein-protein etkileşim listesi kullanılmıştır. Yönlendirilmemiş protein-protein etkileşimi (PPIs), ekspresyonu her alt-tip için ekspresyon seviyesi değişiklik gösteren ortak proteinler

etrafında kurulmuş ve sonrasında Cytoscape (v3.5.0) kullanılarak ağ yapısı görselleştirilmiştir [17]. Hub proteinlerini belirlemek için, Cytohubba eklentisi [18] kullanılarak topolojik analizler yapılmıştır. Bir yerel metrik (degree) ve bir global metrik (betweenness) olmak üzere eş zamanlı çift metrik yaklaşım [19] ile ağ topolojisi incelenmiştir. Bu metrikler skorlarına göre sıralanmış ve her iki alt-tip için ilk 20 protein hub protein olarak kabul edilmiştir.

### 2.2.4. İşaretçi transkripsiyon faktörleri, reseptörler ve miRNA'ların tanımlanması

İşaretçi molekül algoritması [3] MATLAB (R2010) programı vasıtasıyla, ekspresyonunda farklılık gösteren genler baz alınarak işaretçi reseptörleri, transkripsiyon faktörleri (TF) ve miRNA'ları tanımlamak için kullanılmıştır. İşaretçi TF ve miRNA'lar ile onların etkileşim içinde olduğu proteinlerin belirlenmesi için düzenleyici ağlardan (TF-hedef geni ve miRNA-hedef gen etkileşimlerini temsil eden) yararlanılmıştır. Eşik değer olarak ise p-değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

### 2.2.5. İlaç Yeniden Konumlandırma

İstatistiksel analizlerle desteklenen transkriptomik güdümlü bir ilaç yeniden konumlandırma aracı olan geneXpharma [20], 15 farklı veri tabanını birleştiren Drug Gene Interaction Database (DGIDb 2.0) [21] veri bankasından kapsamlı ilaç-gen etkileşim verisini kullanarak, gen ifadesine dayalı bir ilaç yeniden konumlandırma analiziyle rahim ağzı kanserinin de içinde bulunduğu 48 hastalık için ilaç adayları sunmaktadır. geneXpharma, 48 hastalık için 118 hastalığa özgü gen ekspresyonu profil veri setini, gen-hastalık ve ilaç-hastalık ilişkileri için istatistiksel değerlendirmeleri içermektedir. geneXpharma, mRNA seviyesinde anlatımı farklılık gösteren genler üzerinden ilaçların o veri setindeki ilaç-gen etkileşimi için de p-değeri atamaktadır.

İstatistiksel bağlantı yöntemi [22], gen ekspresyon verisine uyarlanarak ilaç-veri seti ilişkilerinin öngörülmesinde kullanılmıştır. Bir ilacın hastalık veri seti ile ilişkisi, Eşitlik (1) de gösterilen hipergeometrik olasılık yoğunluk fonksiyonu kullanılarak yapılan istatistiksel bir test ile belirlenir.

$$P_{\alpha,\beta} = \frac{\binom{m}{x} \binom{N-m}{n-x}}{\binom{N}{n}} \quad (1)$$

Bu noktada, p  $\alpha$ ,  $\beta$  ilaç  $\alpha$ 'nın veri kümesi,  $\beta$  ile ilişkisinin tahmini olasılığını açıklar. N, veri kümesi  $\beta$  'daki prob sayısıdır; m ise veri kümesi  $\beta$  'daki toplam anlatım farklılığı gösteren gen sayısıdır. n, bütün ilaç-ilaç etkileşimleri hesaba katıldığında ilaç  $\alpha$  ile etkileşime giren genlerin sayısıdır; x ise, veri seti  $\beta$  'da ilaç  $\alpha$  ile etkileşime giren genlerin sayısıdır. Kısaca, m / N insan genomu içerisinde hastalığa bağlı genlerin

oranını ve  $x/n$  ilaç  $\alpha$  ile etkileşime giren, ancak veri seti  $\beta$  ile ilişkili olan genlerin oranını yansıtır. Aynı prosedür, ilacın en az bir etkileşimi de dahil olmak üzere her olası ilaç veri kümesi çifti için tekrar edildi.

Bulunan ilaçlara ait hipergeometrik p- değeri eşiği olarak 0.001'den küçük ilaçlar çalışmaya dâhil edilmiştir.

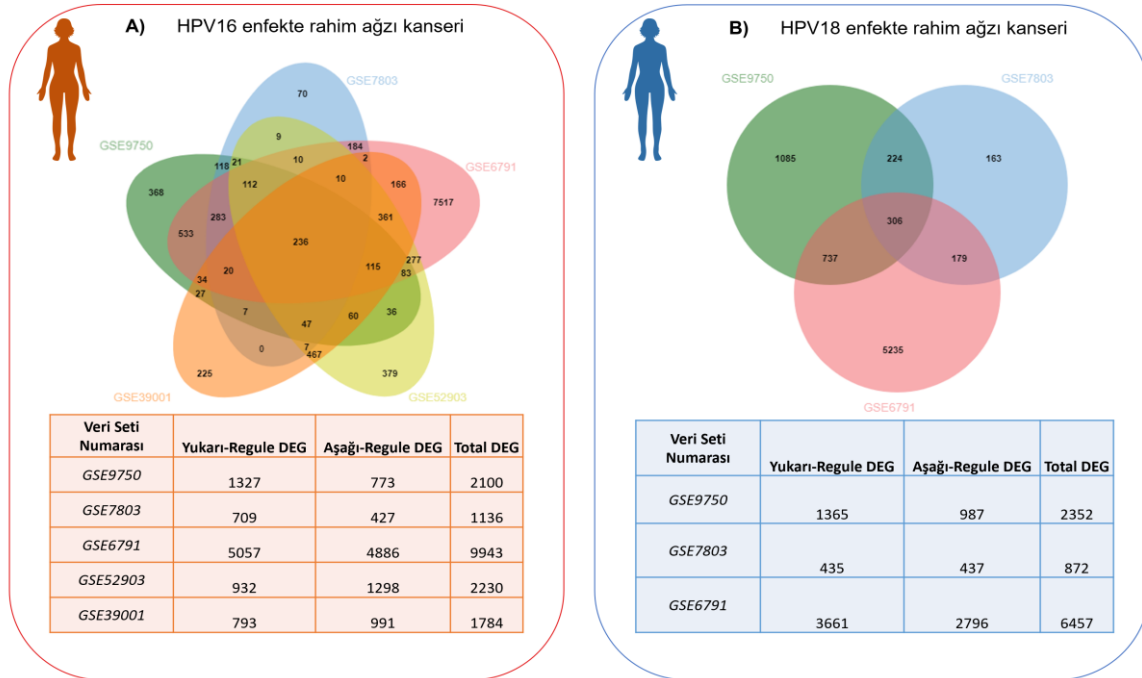
### III. BULGULAR ve TARTIŞMA

#### 3.1. Anlatımı Değişen Genler

HPV-16 enfekte rahim ağzı kanserine sahip hastalara ait bilgilerin olduğu 5 veri seti bulunmuş iken, HPV-18 enfekte rahim ağzı kanserine sahip hastalara ait bilgilerin olduğu 3 veri seti bulunmuştur. Her bir veri setinin tek tek istatistiksel analizi yapılarak anlatımı azalan ve artan genler belirlenmiştir (Şekil 1). HPV-16 enfekte veri setleri analiz edildiğinde en çok DEG

bulunan veri seti GSE6791, 5057 artan ve 4886 azalan gen ifadesi ile tespit edilmiştir. Anlatımı değişen gen sayısı en az olan veri setinde ise 709 artan, 427 azalan gen ifadesi tespit edilmiştir. Analiz edilen 5 veri setinde ise ortak DEG sayısı 236 tanedir (Şekil 1A). GSE6791 ve GSE7803 dışındaki verisetlerinden elde edilen sonuçlar ortalama 2000 DEG ile birbirine daha yakın bulunmuştur.

HPV-18 enfekte veri setleri analiz edildiğinde ise en çok DEG bulunan veri seti yine GSE6791 olarak bulunmuştur. 3661 artan ve 2796 azalan gen ifadesi ile tespit edilmiştir. Anlatımı değişen gen sayısı en az olan veri seti GSE7803 analizinde ise 435 artan, 437 azalan gen ifadesi tespit edilmiştir. Analiz edilen 3 veri setinde ise ortak DEG sayısı 306 tanedir (Şekil 1B). HPV-18 enfekte veri setlerindeki sonuçlarda DEG sayıları oldukça farklı çıkmasına rağmen ortak genler belirlenebilmiştir.



**Şekil 1.** İstatistiksel analizler sonucunda **A)** HPV-16 enfekte rahim ağzı kanseri veri setlerinde anlatımı değişen genler, **B)** HPV-18 enfekte rahim ağzı kanseri veri setlerinde anlatımı değişen genler

Alt-tip özgü ortak gen setleri belirlendikten sonra yine çıkan genler incelendiğinde ortak 102 DEG olduğu görülmüştür (Şekil 2A). Tüm veri setlerinden elde edilen sonuçlarda (Ek Tablo 1) her iki alt-tip için incelendiğinde ve ortak çıkan genler analiz dışında bırakıldığında bulunan genler, birbirinden bağımsız farklı veri setlerinin analizi sonucunda bulunduğu için bu gen setleri hastalığın alt-tiplerine ait ayırıcı bilgi vereceği ön görülmektedir.

#### 3.2. HPV-16 ve HPV-18 Kaynaklı Rahim Ağzı Kanserleriyle İlişkilendirilen Sinyal Yolakları

İlişkili sinyal yolakları bulunur iken her iki alt-tipin kendi veri setleri arasında ortak olan HPV16 grubundan

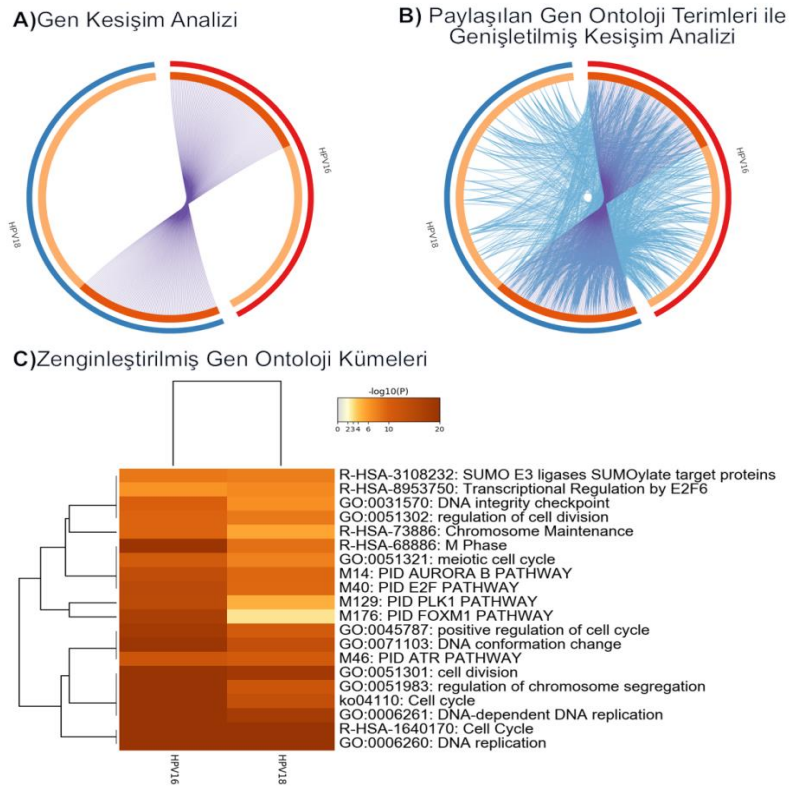
236 gen ile HPV18 grubundan 306 genin kesişim kümesi ele alınmıştır. İki alt-tipte anlatımı değişen ortak 102 gen olduğu belirlenmiştir (Şekil 2A). Bu ortak genlerin biyolojik olarak anlamlandırılabilmesi için zenginleştirme analizleri yapılmıştır. METASCAPE üzerinden yapılan zenginleştirme analizleri, alt-tiplere ait özgün genler olmasına rağmen, bu genlerin çoğunlukla ortak yolaklarda veya benzer fonksiyonlarda olduğunu göstermiştir (Şekil 2B).

Bulunan yolaklar ve GO terimleri genellikle hücre döngüsü ve bölünmesi ile ilgili hücresel yolak ve süreçlerdir. DNA replikasyonu, hücre döngüsü, mayoz bölünme, hücre bölünmesi, hücre bölünmesinin düzenlenmesi gibi yolaklara ek olarak SUMOlama

hedef proteinleri, AURORA B, E2F, PLK1, ATR ve FOXM1 yolakları da istatistiki olarak anlamlılığı en yüksek ilk 20 yolak şeklinde tespit edilmiştir (Şekil 2C).

Ayrıca alt-tiplere özgü genlere odaklanıp, aktifleşen yolakları belirlemek amacıyla DAVID biyoinformatik programı kullanılarak anlatımı değişen genlerin rol aldığı yolaklar da belirlenmiştir. KEGG yolaklarına bakıldığında, HPV18 özgü genlerin kronik miyeloid lösemi ve Fc gamma R odaklı fagositoz yolaklarının  $p < 0.05$  olduğu görülmüştür. Öte yandan, HPV16 özgü genler oosit mayozu, progesterone odaklı oosit maturasyonu, Fanconi anemi yolağı, p53 sinyal yolağı ve HTLV-1 enfeksiyonu olduğu görülmüştür. Özgü genler üzerinden zenginleştirme analizi yapılmış olsa

da GO moleküler fonksiyonlara bakıldığında ortak gruplar olduğu görülmüştür. Farklı genlerin aynı fonksiyonu paylaştığı sonuçlar arasında protein, enzim ve kromatin bağlanma fonksiyonları yer almıştır. Sadece HPV-16 özgü gruptaki genlere ait fonksiyonlar protein kinaz, tek sarmal DNA tübülün ve identik protein bağlanması, histon kinaz aktivitesi ve siklin bağımlı protein serin/treonin kinaz aktivitesi olarak görülmüştür. Sadece HPV-18 özgü gruptaki genlere ait fonksiyonlar ise çift sarmal DNA, ubiquitin protein ligaz, poli A RNA, mRNA, ubiquitin, integrin, reseptör bağlanmaları ve nükleositoloplasmik taşıyıcı veya ubiquitin konguje enzim aktivitesi gibi sonuçları kapsamaktadır (Ek Tablo 2).



**Şekil 2.** Zenginleştirme analizi sonuçları A) İki alt-tipte ortak olan genlerin gösterimi B) İki alt-tipte anlatımı değişen genlerin ait oldukları gen ontoloji terimlerinin kesişim analizi C) İki alt-tipte de görülen zenginleştirilmiş gen ontoloji kümeleri

### 3.3. HPV-16 ve HPV-18 Kaynaklı Rahim Ağzı Kanserlerinde Protein Etkileşim Ağı

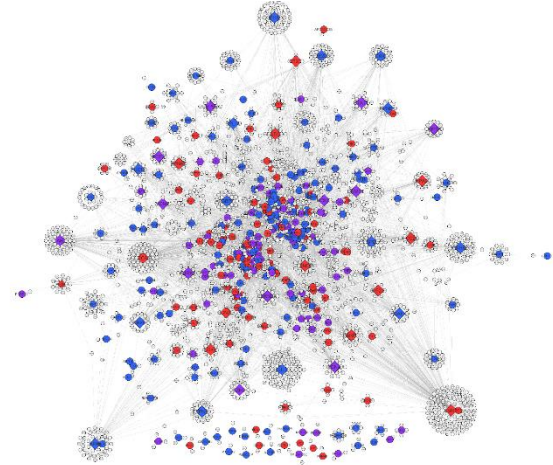
Metot kısmında belirtilen, proteinler arasında fiziksel etkileşimin olduğu protein- protein etkileşim ağı kullanılarak alt-tiplerde ortak olan genlerin eksprese ettiği proteinler etrafında ilk komşuları alınarak etkileşim ağı kurulmuştur (Şekil 3). HPV-16 alt-tipinde ortak genlerin eksprese ettiği 236 protein ve komşuları arasında 3497 etkileşim bulunmuş iken; HPV-18 alt-tipindeki ortak genlerin eksprese ettiği 306 protein ve ilk komşuları arasında 4311 etkileşim olduğu bulunmuştur.

Protein-protein etkileşim ağları sinyalizasyon ve hücrel proseslerin gerçekleşmesi için önemli işlemlerdir. Bu açıdan bakıldığında geniş ağların oluşması ön görülmekte ve “hub” protein denilen çekirdek proteinlerin de bu ağlarında merkezinde önemli rollere sahip olduğu bilinmektedir.

Her iki alt-tip için metotta belirtildiği üzere topolojik analizler yapılmıştır. Bir yerel metrik (degree) ve bir global metrik (betweenness) olmak üzere eş zamanlı çift metrik yaklaşım ile ağ topolojisi incelenmiştir. Degree yani Derece diye adlandırılan metrik, temel olarak o proteinin diğer proteinlerle etkileşim sayısını

vermektedir. *Betwenness* ise Türkçe'ye Arasındalık Merkeziliği olarak geçer ve bir proteinin diğer proteinler arasında geçiş/köprü konumunda olma düzeyini belirlemeyi amaçlar. Hesaplanan Derece merkeziliği ve Arasındalık merkeziliği ile ilgili elde edilen skorlar Tablo 2'de sunulmuştur. İki metrikte de ortak olan ve tekrarlanan proteinler çıkarıldığında, iki alt-tip için de 25'şer hub protein olduğu belirlenmiştir.

Tablo 2'de belirtilen hub proteinlerden iki alt-tipte de ortak olan 8 protein şöyledir: androjen reseptör (AR), Aurora Kinaz A (AURKA), Meme kanseri tip 1 duyarlılık proteini (BRCA1), Sikline bağlı kinaz inhibitörü 2A (CDKN2A), Zeste homolog 2'nin güçlendiricisi (EZH2), bir proto-onkogen (MYC), Çoğalan hücre nükleer antijeni (PCNA) ve Transkripsiyon 1'in sinyal transdüseri ve aktivatörü (STAT1). Bunların dışında kalan diğer 17'şer protein ise alt-tiplere özgü hub proteinler olarak bulunmuştur (Ek Tablo 3).



**Şekil 3.** Alt-tiplere ait veri setlerinde ortak proteinlere ait geniş protein-protein etkileşim ağı. Mavi renk HPV16 özgü; kırmızı renk HPV18 özgü; mor renk ortak ve dörtgen şeklinde olan proteinler ise hub proteinlerdir.

**Tablo 2.** HPV-16 ve HPV18 enfekte alt-tiplerde hub proteinlerin topolojik özellikleri

HPV-16 enfekte grupta ortak genler				HPV-18 enfekte grupta ortak genler			
Diğer proteinlerle etkileşim sayısı		Arasındalık Merkeziliği		Diğer proteinlerle etkileşim sayısı		Arasındalık Merkeziliği	
Hub protein	Skor	Hub protein	Skor	Hub protein	Skor	Hub protein	Skor
ESR1	356	ESR1	1097417	AR	150	AR	708715.8
BRCA1	266	BRCA1	1024326	CUL3	133	YWHAZ	561531.1
AR	150	AR	342464	PCNA	120	CUL3	532139.7
PCNA	120	PCNA	260345.9	YWHAZ	114	PCNA	469825.9
PARP1	108	PARP1	248436.5	UBE2D3	103	APP	464536.8
EZH2	97	EZH2	243805.4	EZH2	97	EGFR	454908.3
CDK1	77	AURKA	191646.9	APP	91	BRCA1	441452.1
RAD51	71	PSMD2	180511.2	IFI16	90	HSPD1	412392.5
CDKN2A	68	CDK1	168307.7	H2AFX	83	UBE2D3	393295.3
AURKA	67	CDC20	145950.9	HSPD1	76	IFI16	368855.2
CDC20	67	CDKN2A	139946.1	RPL14	69	KPNB1	305044.4
PSMD2	66	RAD51	129355.6	RBBP7	69	EZH2	302530.8
CBX3	56	MYC	127588.2	CDKN2A	68	H2AFX	284296
RPA2	56	KIF23	126171.2	AURKA	67	CDKN2A	233861.9
MCM2	54	ECT2	124068.2	CBX5	67	AURKA	232550.1
STAT1	53	KPNA2	122212.1	SUZ12	64	MYC	221538.3
MCM7	51	RNPS1	121272.5	PTPN11	64	CBX5	205146.6
DNMT1	48	CEP55	119778.6	RPL10A	63	RBBP7	199167.1
CCNA2	47	CBX3	118746	RPL15	62	STAT1	192784.2
RNPS1	45	STAT1	116440.7	CRK	61	PTPN11	186636.8

### 3.4. HPV-16 ve HPV-18 Kaynaklı Rahim Ağzı Kanserlerinde İşaretçi transkripsiyon faktörleri, reseptörler ve miRNA'lar

Transkripsiyonel düzenleyici elemanlar olan transkripsiyon faktörleri (TF) veya mikroRNA'lar (miRNA) biyolojik yollardaki transkripsiyonel

ifadeyi kontrol eden elemanlardır. Rahim ağzı kanserinin alt-tiplerine ait hub genlerin büyük çoğunluğunun, insan transkripsiyonel düzenleyici ağ elemanı olmaları da bu sebeple şaşırtıcı değildir. HPV-18 enfekte rahim ağzı kanserleri için incelenen 3 veri setinde ortaya çıkan transkripsiyon faktörleri ve miRNA'ların sayıları Tablo 3'de verilmiştir.



**Tablo 3.** HPV18 enfekte kanser hastalarında işaretçi transkripsiyon faktörleri, reseptörler ve miRNA'lar

Veri seti Numarası	TF	miRNA
GSE6791	13	173
GSE7803	14	164
GSE9750	14	128
Ortaklık	13	91

HPV-16 enfekte hastalara ait incelenen 5 veri setinde ortaya çıkan transkripsiyon faktörleri ve miRNA'ların sayıları Tablo 4'de verilmiştir. Veri setlerinin kendi içinde ortaklıkları incelenmekle birlikte, iki alt- tip arasında ortak olan ifadeler de incelenmiştir. Sonuçlara göre iki alt-tipte de tüm işaretçi TF'lerin (ETS1, GATA2, AR, YBX1, FOXP3, GATA1, PRDM14, E2F4, ESR1, GATA3, TFAP2C, FOXA1) aynı olduğu, sadece HPV-18 enfekte grupta ek olarak, Hipoksi ile indüklenebilir faktör 1-alfa (HIF1A) olduğu bulunmuştur. miRNA'lara bakıldığında ise HPV-16 enfekte grupta 11 tane çıkan işaretçi miRNA'ların 9 tanesi (hsa-miR-124-3p, hsa-let-7b-5p, hsa-miR-106b-5p, hsa-miR-106a-5p, hsa-let-7e-5p, hsa-let-7a-5p, hsa-miR-10a-5p, hsa-miR-103a-3p, hsa-let-7c-5p) HPV-18 işaretçi miRNA listesinde de gözlenmiştir. HPV-16 özgü sadece hsa-miR-101-3p ve hsa-let-7d-5p bulunmuştur. HPV18 enfekte gruba özgü ise 81 miRNA vardır (Ek Tablo 4).

**Tablo 4.** HPV16 enfekte kanser hastalarında işaretçi transkripsiyon faktörleri ve miRNA'lar

Veriseti Numarası	TF	miRNA
GSE6791	13	172
GSE7803	14	135
GSE9750	14	152
GSE39001	13	168
GSE52903	13	167
Ortaklık	12	11

### 3.5. HPV-16 ve HPV-18 Kaynaklı Rahim Ağzı Kanserlerinde İlaç Yeniden Konumlandırma

Dünyada, farklı hesapsal yöntemlerin kullanılarak ilaç repozisyonu yapılmasına olanak sağlayan halka açık veri tabanları olduğu gibi [6], ülkemizde de ilk olarak, halka açık, web erişimli, transkriptomik / gen ekspresyonu kılavuzlu yeni bir ilaç arama motoru olan GeneXpharma (<http://www.genexpharma.org>) tasarımını grubumuzda raporlanmıştır [20]. GeneXpharma, yedi farklı hastalık kategorisinde 48 hastalık için istatistiksel olarak değerlendirilmiş gen ifadeleri ve bunların ilaç etkileşimlerini sağlayan kullanıcı dostu bir arayüze sahip, ücretsiz bir platformdur. GeneXpharma, hastalık-gen-ilaç üçlüsü üzerine kurulu hipotezler üretmek üzere tasarlanmış ve düzenlenmiştir. Böylece hangi ilaçların potansiyel olarak hangi hastalıklara karşı kullanılabileceğini ön gören, biyoinformatik/kodlama bilmeyen hekim, biyolog, onkolog gibi araştırmacılara yön vermek için kullanılabilecek bir arama motorudur. GeneXpharma kullanılarak, prostat kanser tedavisi için zenarestat

[20]; baş ve boyun kanseri tedavisi için ise rosiglitazone, risperidone, clocortolone [23] gibi ilaçlar tedavi için önerilmiştir.

Bu çalışmada da hub proteinler üzerinden ilaç yeniden konumlandırma yapılmıştır. Hub proteinlerden de ortak olan veya TF fonksiyonu gösteren hub genler filtrelenmiş ve sadece HPV'nin iki alt-tipinde özgü proteinlerin ve o alt tipin özgü ilaçların olduğu sonuçlar alınmıştır (Ek Tablo 5). HPV-16 alt tipi için 6 hub protein (CDK1, DNMT1, MCM2, MCM7, PSMD2, RAD51) ve 45 ilacın/ilaç grubunun etkileşimini içeren 50 etkileşim; HPV-18 alt tipinde ise 3 hub protein (EGFR, APP, PTPN11) ve 165 ilacın/ilaç grubunun etkileşimini içeren toplam 165 etkileşim ağı önerilmiştir. HPV-16 alt-tipi için CDK inhibitörleri ön plana çıkarken, HPV-18 alt-tipi için ilişkili çıkan ilaçların genellikle EGFR inhibitörleri, anti-depresanlar, interferonlar gibi gruplardan olduğu bulunmuştur. HPV-18 özgü ilaçların sonuçları, şaşırtıcı olarak, vitamin A, vitamin E veya zerdeçal gibi doğal moleküllere uzanan geniş bir sonuç havuzu sunmuştur. Ayrıca her iki alt-tipte de ortak olmayan ama yine de kanser tedavisinde kullanılan HPV-16 listesinde cyclophosphamide, ifosfamide, busulfan, azacitidine, pemetrexed, decitabine temozolomide, vincristine, doxorubicin; HPV-18 listesinde ise pazopanib, rituximab, trastuzumab, olaparib dasatinib, fulvestrant, imatinib vemurafenib gibi kemoterapötik ilaçlar listelenmiştir. Doğrudan kanser tedavisinde kullanılmayan ve alt-tiplere özgü olan ilaçlar ise yeniden konumlandırma adayı olarak sunulmuştur. Örneğin, HPV-16 enfekte kanser tedavisi için anti-inflamatuvar bir ilaç olan ibuprofen ve anti-aritmi tedavisinde kullanılan procainamide ilaçları önerilmiştir. HPV-18 enfekte kanserler için ise vazodilatör olan hidralazine ve Alzheimer tipi demansın semptomatik tedavisi için kullanılan NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptör antagonisti olan memantin önerilen ilaçlardandır.

### 3.6. Tartışma

Rahim ağzı kanserinin oluşmasına sebep olan onkogenik HPV enfeksiyonları arasında en yaygın görülenleri HPV16 ve HPV18 kaynaklıdır. Bunun bir sonucu olarak, bu alt-tiplerin hastalığın patogeneğinde rol oynayan genetik ve çevresel faktörlerinin tanımlanması, moleküler mekanizmaların aydınlatılması açısından önem taşımaktadır. Rahim ağzı kanserinde artan insidans ve yüksek ölüm oranına ilişkin istatistiklere göre, rahim ağzı kanseri için yeni tanı ve tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu sebeple, etkili diyagnostik veya prognostik biyobelirteçlerin belirlenmesi, terapötik hedeflerin araştırılması ve etkili ilaç yeniden konumlandırma stratejileri önem arz etmektedir. Bu süreç boyunca da alt-tiplere ait çalışmaların yapılması, kişiselleştirilmiş tip uygulamasına giden yolda bir ara basamak olup, etkili bir hassas tıp uygulamasıdır.

Son on yılda, rahim ağzı kanserinin moleküler mekanizmasını anlamak için önemli araştırmalar yapılmıştır. Ancak, hastalığın alt-tiplerine özgü ve etkili biyobelirteçler mevcut değildir çünkü çoğu çalışmada tek bir biyobelirteç üzerine odaklanıp, bütüncül olarak bir etkileşim ağı seviyesinde inceleme yapmamıştır. Öte yandan, farklı omik seviyelerdeki biyolojik verilerin biyomoleküler ağlarla entegrasyonunu sağlayan sistem biyolojisi çalışmaları bu açığı kapatmak üzere uygulanmaktadır [24–27]. Sistem biyolojisi perspektifinden yapılan çalışmalarda özellikle kanser gibi kompleks hastalıklarda hastalığın alt-tiplere ayrılması ve bu alt-tiplere özgü biyobelirteç veya ilaç hedefi belirlenmesi gelecek vadede bir konudur [28].

Bu çalışmada, rahim ağzı kanserine ait HPV-16 ve HPV-18 enfekte iki alt-tipin bağımsız veri setlerinde analiz ederek, gen ekspresyonunun bir meta-analizini gerçekleştirilmiştir. İki alt-tip içinde rahim ağzı kanserinin temel DEG'leri belirlenmiş ve bu bilgileri kapsamlı insan biyomoleküler ağları (protein-protein etkileşim ve transkripsiyonel düzenleme ağı) ile entegre edilmiştir. Tanıda kullanılacak moleküler belirteçler, ilaç hedefleri tespit edildiği gibi ilaç yeniden konumlandırma ile de alt-tiplerde kullanılacak farklı ilaçla önerilmiştir.

Önceki yıllarda yapılmış olan bir meta-analizde, rahim ağzı kanserindeki önemli genleri araştırmak için üç mRNA mikrodizi veri setini kullanılmıştır. Ayrıca, bu etkileşen genler, bir protein-protein etkileşim ağı ile netegre edilerek kullanılmıştır. RhoB (Ras homolog aile üyesi B), stathmin 1 ve siklin D1'in servikal kanser ilerlemesinde anahtar genler olduğu bulunmuştur. Dahası, RhoB ve stathmin 1, serviks kanserinin tanı ve tedavisi için potansiyel biyobelirteçler olarak tanımlanmıştır [29].

Rahim ağzı kanseri transkriptom verilerinin meta-analizinin yapıldığı bir diğer çalışma [3], ortak gen setinin, hücre döngüsü, DNA replikasyonu, p53 sinyal yolu, oosit mayozu ve olgunlaşması gibi temel biyolojik süreçleri ön plana çıkardığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda da iki alt-tipte ortak genler, DNA replikasyonu, hücre döngüsü, mayoz bölünme, hücre bölünmesi, hücre bölünmesinin düzenlenmesi gibi benzer yolları ön plana çıkarmıştır. Farklı olarak, ortak gen seti yerine HPV16 özgü genler, oosit mayozu, progesterone odaklı oosit maturasyonu, p53 sinyal yolağını zenginleştirme analizi sonucu olarak sunmuştur.

Araştırmaya protein seviyesinde bakıldığında ise ortak çıkan hub proteinlerin (örneğin AR, MYC, BRCA1, PCNA, ESR1) sadece rahim ağzı kanserinde değil, başka birçok farklı kanser türünde de etkili olduğu gözlenmiştir [30]. BRCA1, ESR1 ve PCNA'nın rahim ağzı kanseri ile ilişkili olduğu zaten gösterilmiştir [31–34]. Daha önceki meta-analize benzer [3], bizim

çalışmamızda da ön plana çıkan sikline bağımlı kinazlar (CDKs), apoptoz, hücre bölünmesi, ağrı sinyali, RNA ekleme, nöronal hücre fizyolojisi ve insülin salım süreçlerinde görevlidir [35]. Önceki çalışmada belirtilen CDK1, bizim çalışmamızda sadece HPV-16 özgü bir hub protein olarak bulunmuş iken her iki alt-tipte de gözlenen CDKN2A'dır.

Rahim ağzı kanserin arkasındaki mekanizmaları araştıran bireysel gen ekspresyon çalışmalarına rağmen [36–40], bu hastalıkta aday biyobelirteçler veya terapötik hedefler olarak genleri, proteinleri ve miRNA'ları öngören sistem düzeyinde bütünleştirici analizler literatürde sınırlıdır. Bütünleştirici bir çalışma örneğinde, ekspresyonu farklılık gösteren genler (DEG'ler) ve transkripsiyon faktörlerinin (TF'ler) bağlanma alanlarının promotör sekanslarının bir analizi, E2F'yi kritik bir transkripsiyonel düzenleyici ve servikal kanser tedavisi için potansiyel bir moleküler hedef olarak önermiştir [41]. Başka bir çalışmada, miRNA'lar, miR-203 ve miR-30b ve hedef genler BIRC5, HOXA1 ve RARB, miRNA'ların ve hedeflerinin sistematik analizi ile ortaya konmuş ve hedeflerinin sistematik analizi ile ortaya konmuş ve rahim ağzı kanserinin patogeneğinde kritik oyuncular olarak önerilmiştir [42]. Ayrıca, insan protein etkileşim verileri ve rahim ağzı kanseri gen setlerini entegre ederek, rahim ağzı karsinogeneğinde yer alan birkaç yeni aday (örneğin, VEGFA ve IL-6) genleri de tahmin edilmiştir [43].

Bir araştırmada, miRNA mikrodizi yöntemini kullanılmış ve miR-188, miR-99, miR-125b'nin aşağı regüle edildiği, miR-223'ün ise rahim ağzı kanserinde yukarı regüle edildiğini bulmuştur. Bu miRNA ekspresyonu, servikal kanser hastalarının kısa süreli sağkalımı ile ilişkili olarak rapor edilmiştir [44]. Ek olarak, miR-17-5p'nin miRNA mikrodizi yoluyla servikal kanserde yüksek oranda eksprese edildiği doğrulanmıştır. Dahası, miR-17-5p'nin rahim ağzı kanserinde TGF-(dönüştürücü büyüme faktörü-beta) - reseptör 2'yi hedefleyerek hücre proliferasyonunu ve metastazı teşvik ettiği tanımlanmıştır [45].

Bir başka araştırma grubu, miRNA mikrodizi analizi ile rahim ağzı kanserinde belirgin şekilde ifade edilen miR-143 dahil olmak üzere 24 miRNA'yı tanımlamıştır. Dahası, rahim ağzı kanserinde miR-143'ün aşağı regülasyonu ve miR-143'ün aşırı ekspresyonu apoptozu indüklediği ve Bcl-2'yi hedefleyerek tümör büyümesini inhibe ettiği gözlenmiştir [28]. Başka bir çalışma, rahim ağzı kanserinde miR-203 dahil 15 farklı şekilde eksprese edilmiş miRNA tanımlamıştır [28]. MiR-195-5p'nin yetersiz ekspresyonu, servikal kanserde miRNA mikroarray analizi ile belirlenmiştir [28]. Derinlemesine araştırma yapıldığında ise miR-195-5p'nin MMP-14'ü hedeflediğini ve servikal karsinom hücrelerinde hücre proliferasyonunu ve invazyonunu baskıladığını gösterdi, yani yetersiz ekspresyonunda kanser oluşma olasılığının arttığı bulunmuştur [28].

HPV-16 özgü çıkan miR-101, JAK yolağının inhibisyonu vasıtasıyla rahim ağzı kanser hücrelerinin çoğalmasını ve apoptozunu etkilediği gözlenmişti [46]. HPV-18 özgü miRNA'ların görece daha çok çıkmış olması dikkat çekici bir diğer sonuçtur. Bu alt-tipe özgü çıkan gen setinin transkripsiyonel düzenleyici ağlarda daha çok yer aldığı sonucunu çıkartmaktadır. Zaten, GO biyolojik proseslerde de HPV-18 özgü genlerinin daha çok regülasyon ile ilişkili proseslerde ön plana çıktığı görülmektedir (Ek Tablo 2).

Daha önceki meta-analizde rahim ağzı kanserinin çekirdek genlerinin transkripsiyonel ifadesinde öne çıkan TF'ler: E2F4, ETS1 ve CUTL1 olarak belirtilmiştir [3]. E2F4, hücre döngüsü ilerlemesinde çok önemli bir role sahiptir ve aşırı ekspresyonu, göğüs ve kolon kanserleri ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca E2F4 mutasyonu endometriyal, prostat, kolorektal, mide ve ülseratif kolit ile ilişkili neoplazma ve mesane kanseri ile ilişkili bulunmuştur [47–49]. ETS1'in artan ekspresyonu ise çeşitli kanser türleri (örn., servikal, meme ve yumurtalık) ile ilişkilendirilmiştir [50]. CUTL1 ise ilk defa o çalışmada rahim ağzı kanseri ile ilişkilendirilmiş bir TF'dir [3]. İki alt-tipte de tüm işaretçi TF'lere (ETS1, GATA2, AR, YBX1, FOXP3, GATA1, PRDM14, E2F4, ESR1, GATA3, TFAP2C, FOXA1) bakıldığında diğer iki TF (ETS1 ve E2F4) bulunmuş, CUTL1 bulunamamış ve 12 adet işaretçi TF'in alt-tiplerde aynı oldukları görülmüştür. Sadece HPV-18 enfekte grupta ek olarak, Hipoksi ile indüklenebilir faktör 1-alfa (HIF1A) olduğu bulunmuştur. Mevcut bir klinik çalışma ve meta-analiz, HIF-1 $\alpha$  aşırı ekspresyonunun rahim ağzı kanserinin düşük hayatta kalma süresi ile ilişkili olduğunu göstermiş ve HIF-1 $\alpha$ 'nın rahim ağzı kanseri için bir prediktör olarak önemini vurgulamıştır [51]. Fakat, ilk defa bu TF'in HPV18 enfekte rahim ağzı kanser hastaları için önemi bu çalışmada vurgulanmıştır.

Daha önce pek çok kanser için hesaplamalı ilaç yeniden konumlandırma çabaları olmasına rağmen [23,28,52], rahim ağzı kanseri için çok sayıda çalışma mevcut değildir. Var olan çalışmalarda ise [8,53] kullanılan metodolojiler hastalık heterojenliği ve alt tip bilgilerinden bağımsız olarak doğrudan rahim ağzı kanserine odaklanmıştır. İlk defa bu çalışmada HPV-16 ve HPV-18 enfekte hasta grupları ile ilgili transkriptomik veri ayrı ayrı çalışılmış ve ilaç yeniden konumlandırma yapılmıştır. HPV-16 alt-tipi için CDK inhibitörleri ön plana çıkarken, HPV-18 alt-tipi için ilişkili çıkan ilaçların genellikle EGFR inhibitörleri, anti-depresanlar, interferonlar gibi gruplardan olduğu bulunmuştur. HPV-18 özgü ilaçların sonuçları, şaşırtıcı olarak, vitamin A, vitamin E veya zerdeçal gibi doğal moleküllere uzanan geniş bir sonuç havuzu sunmuştur. Yeniden konumlandırılmış alt-tip özgü ilaçlar arasında çok sayıda kemoterapötik ajan da mevcuttur. Fakat, kemoterapötik ajanlar, kanserli hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltan kötü yan etkilere sahiptir. Bu açıdan ilaç repozisyonu, insan sağlığı için

tolere edilebilen yan etkilerin yanı sıra anti-kanser aktivitesine sahip olan ama kanser tedavisinde henüz kullanılmayan ilaçları tanımlamak daha ümit vaat edicidir. Bu çalışmada, doğrudan kanser tedavisinde kullanılmayan ve alt-tiplere özgü olan ilaçlar ise yeniden konumlandırma adayı olarak sunulmuştur. Örneğin, HPV-16 enfekte kanser tedavisi için anti-inflamatuvar bir ilaç olan ibuprofen ve anti-aritmi tedavisinde kullanılan procainamide ilaçları önerilmiştir. HPV-18 enfekte kanserler için ise vazodilatör olan hidralazine ve Alzheimer tipi demansın semptomatik tedavisi için kullanılan NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptör antagonisti olan memantin önerilen ilaçlardır. HPV-18 özgü ilaç listesi daha kapsamlı olduğu için makalede tek tek bahsetmek mümkün olmamıştır fakat HPV-18 özgü ilaç listesindeki adaylardan biri olan ribavirin daha önceki çalışmalardan birinde de bahsedilmiştir. *In vitro* analizler apoptozun indüklenmesi ve matris metalloproteinazlar salgılanmasının azaltılması ile HeLa hücrelerinin (ki HPV-18 enfekte bir hücre hattı örneği) canlılığının düşürüldüğünü göstermiştir. Aynı çalışmada, *in vivo* deneylerde tümör hacminde önemli düşüş gözlendiğini göstermiştir [8]. HPV-16 özgü grup için önerilen ilaçlar arasında az miktarda kanser ilacı olmayan örnek bulunmuştur. Bunlardan ibuprofen ve benzer bir ilaç olan celecoxib'in büyümeyi inhibe edebildiği ve rahim ağzı kanser hücrelerinde apoptotik hücre ölümüne neden olabildiği bildirilmiştir [53].

### 3.7. Sonuç ve Değerlendirmeler

Sonuç olarak bu çalışmada, sistem biyolojisi yaklaşımları, rahim ağzı kanserinin en yaygın onkojenik iki türü olan HP-16 enfekte ve HPV-18 enfekte kanserlerin gelişimi ve ilerlemesinin moleküler mekanizmasını keşfetmek için kullanılmıştır. Rahim ağzı kanserinde alt-tip özgü diyagnostik, prognostik ve ilaç hedefi olabilecek biyobelirteçlerini belirlemek için mikrodizi meta-analizi yapılmıştır. İlk olarak incelenen protein-protein etkileşimlerindeki hub proteinlerde iki alt-tipte de ortak olan 8 protein (AR, AURKA, BRCA1, CDKN2A, EZH2, MYC, PCNA, STAT) dışında, 17'şer protein alt-tiplere özgü hub proteinler olarak bulunmuştur. Transkripsiyonel düzenlemede önem arz eden TF ve miRNA'lar arasında işaretçi molekül algoritması ile ön plana çıkanlar bulunmuştur. TF'lerde alt-tipleri ayırt edebilecek belirgin farklılık gözlenmemekle birlikte, sadece HIF1 $\alpha$  HPV18 enfekte grubunda işaretçi TF bulunmuştur. HPV-16 özgü sadece hsa-miR-101-3p ve hsa-let-7d-5p bulunmuştur. HPV18 enfekte gruba özgü ise 81 miRNA vardır. Çalışmanın en sonunda ise hub proteinlerin bazılarını hedef alan ilaçlar üzerinden ilaç yeniden konumlandırma yapılmıştır. HPV-16 enfekte kanser tedavisi için ibuprofen ve procainamide ilaçları; HPV-18 enfekte kanserler için ise hidralazine ve memantin önerilen ilaçlardır. Çalışmadaki en büyük kısıtlayıcı etken ise veri setlerinin oluşturulduğu deneysel platformların farklılığıdır. Daha geniş bir popülasyon oluşturmak için birden çok veri seti analiz edilmesi

amaçlanmıştır. Fakat deneysel platformlardaki prob sayılarının farklılığı ekspresyonu değişen gen sayılarının birbirinden çok farklı olması ve ortaklıkların da görece az olmasına sebep olmuştur. Bu tarz bir yaklaşımın yeni nesil sekanslama ile yapıлып, tekrarlanması daha geniş bir ortaklık ve böylece altiplere özgü daha kapsamlı gen kümeleri sunabilir.

Yakın gelecekte, rahim ağzı oluşumunun moleküler temelini tanımlama ve yeni tedavi yöntemlerinin önerilmesi ile rahim ağzı kanserinin transkripsiyonel tıbbi etki etmek için yeni sistem biyolojisi yaklaşımlarının oluşacağı ön görülmektedir. Bu sebeple, hassas tıp uygulaması olarak kişiselleştirilmiş tıbbin bir adım öncesi alt-tıp özgü çalışmaların yapılmasıdır. Sistem biyolojisinin, büyük ölçüde rahim ağzı kanserinin patogenezi incelememize ve mevcut temel ve klinik çalışma için tanısal doğruluk, tahmin performansı ve etkili tedavi aramamıza yardımcı olacağı aşikardır. Yapılan tüm hesapsal önermelerin *in vitro* ve *in vivo* hastalık modelleriyle deneysel olarak validasyonunun sağlanması da büyük önem taşımaktadır.

## TEŞEKKÜR

Bu çalışma, 119S999 numaralı TÜBİTAK 1002 Araştırma projesi kapsamında desteklenmiştir.

## KAYNAKLAR

- [1] Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. ve Jemal, A. (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.*, 68(6), 394-424.
- [2] Siegel, R.L., Miller, K.D., Fuchs, H.E. ve Jemal, A. (2021) Cancer statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.*, 71(1), 7-33.
- [3] Kori, M. ve Arga, K.Y. (2018) Potential biomarkers and therapeutic targets in cervical cancer: Insights from the meta-analysis of transcriptomics data within network biomedicine perspective. *PLoS ONE.*, 13(7), 1-27.
- [4] Lin, M., Ye, M., Zhou, J., Wang, Z.P. ve Zhu, X. (2019) Recent Advances on the Molecular Mechanism of Cervical Carcinogenesis Based on Systems Biology Technologies. *Computational and Structural Biotechnology Journal.*, 7(17), 241-250.
- [5] Mousavi, S.Z., Poortahmasebi, V., Mokhtari-azad, T. ve Shahmahmoodi, S. (2020) CDK1 and PLK1 are key regulator proteins in human Papilloma virus Type 16- Positive Cervical Cancer: A Network-Based Study. *Medical Science.*, 24(101), 201-214.
- [6] Turanlı, B., Altay, O., Borén, J., Turkez, H., Nielsen, J., Uhlen, M., Arga, K.Y., ve Mardinoglu A. (2019) Systems biology based drug repositioning for development of cancer therapy. *Seminars in Cancer Biology.*, 68, 47-58.
- [7] Banno, K., Iida, M., Yanokura, M., Irie, H., Masuda, K., Kobayashi, Y., Tominaga, E. ve Aoki D. (2015) Drug repositioning for gynecologic tumors: a new therapeutic strategy for cancer. *TheScientificWorldJournal.*, 2015, 1-10.
- [8] Sharma, S., Baksi, R. ve Agarwal, M. (2016) Repositioning of anti-viral drugs as therapy for cervical cancer. *Pharmacological Reports.*, 68(5), 983-989.
- [9] Clough, E. ve Barrett, T. (2016) The Gene Expression Omnibus database. *Methods in Molecular Biology.*, 1418(301), 93-110.
- [10] Parkinson, H., Kapushesky, M., Shojatalab, M., Abeygunawardena, N., Coulson, R., Farne, A., Holloway, E., Kolesnykov, N., Lilja, P., Lukk, M., Mani, R., Rayner, T., Sharma, A., William, E., Sarkans, U. ve Brazma A. (2007) ArrayExpress - A public database of microarray experiments and gene expression profiles. *Nucleic Acids Research.*, 35(Database issue), D747-D750
- [11] Irizarry, R.A., Hobbs, B., Collin, F., Beazer-Barclay, Y.D., Antonellis, K.J., Scherf, U. ve Speed, T.P. (2003) Exploration, normalization, and summaries of high density oligonucleotide array probe level data. *Biostatistics (Oxford, England).*, 4(2), 249-264.
- [12] Smyth, G.K., Ritchie, M. ve Thorne, N. (2010) Linear Models for Microarray Data User's Guide.
- [13] Pagès, H., Carlson, M., Falcon, S. ve Li, N. (2017) AnnotationDbi: Annotation Database Interface. R package version 1.36.2, *Bioconductor Package Maintainer.*
- [14] Zhou, Y., Zhou, B., Pache, L., Chang, M., Khodabakhshi, A.H., Tanaseichuk, O., Benner, C. ve Chanda, S. K. (2019) Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets. *Nature Communications.*, 10(1), 1523.
- [15] Dennis, G., Sherman, B.T., Hosack, D.A., Yang, J., Gao, W., Lane, H.C. ve Lempicki R. A. (2003) DAVID: Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery. *Genome biology.* 4 (9), R60.
- [16] Stark, C., Breitkreutz, B.J., Reguly, T., Boucher, L., Breitkreutz, A. ve Tyers, M. (2006) BioGRID: a general repository for interaction datasets. *Nucleic acids research.*, 34 (Database issue), 535-539.
- [17] Shannon, P., Markiel, A., Ozier, O. ve Baliga, N.S. (1971) Cytoscape: A Software Environment for Integrated Models. *Genome Research.*, 13(22), 426.
- [18] Chin, C.H., Chen, S.H., Wu, H.H., Ho, C.W., Ko, M.T. ve Lin, C.Y. (2014) cytoHubba: Identifying hub objects and sub-networks from complex interactome. *BMC Systems Biology.*, 8(4), S11.
- [19] Gungor, M.A. ve Karagoz, I. (2015) The homogeneity map method for speckle reduction in diagnostic ultrasound images. *Measurement: Journal of the International Measurement Confederation.*, 68, 100-110.

- [20] Turanli, B., Gulfidan, G. ve Arga, K.Y. (2017) Transcriptomic-Guided Drug Repositioning Supported by a New Bioinformatics Search Tool: geneXpharma. *OMICS: A Journal of Integrative Biology.*, 21(10), 584–591.
- [21] Wagner, A.H., Coffman, A.C., Ainscough, B.J., Spies, N.C., Skidmore, Z.L., Campbell, K.M., Krysiak, K., Pan, D., McMichael, J. F., Eldred, J. M., Walker, J. R., Wilson, R. K., Mardis, E. R., Griffith, M. ve Griffith, O. L. (2016) DGIdb 2.0: Mining clinically relevant drug-gene interactions. *Nucleic Acids Research.*, 44 (Database Issue), D1036–D1044.
- [22] Amelio, I., Gostev, M., Knight, R.A., Willis, A.E., Melino, G. ve Antonov, A. V. (2014) DRUGSURV: A resource for repositioning of approved and experimental drugs in oncology based on patient survival information. *Cell Death and Disease.*, 5(2), e1051.
- [23] Islam, T., Rahman, R., Gov, E., Turanli, B., Gulfidan, G., Haque, A., Arga, K. Y. ve Mollah, N. H. (2018) Drug Targeting and Biomarkers in Head and Neck Cancers: Insights from Systems Biology Analyses. *OMICS: A Journal of Integrative Biology.*, 22(6), 422–436.
- [24] Gov, E., Kori, M. ve Arga, K.Y. (2017) Multiomics Analysis of Tumor Microenvironment Reveals Gata2 and miRNA-124-3p as Potential Novel Biomarkers in Ovarian Cancer. *OMICS A Journal of Integrative Biology.*, 21(10), 603–615.
- [25] Rahman, M.R., Petralia, M.C., Ciurleo, R., Bramanti, A., Fagone, P., Shahjaman, M., Wu, L., Sun, Y., Turanli, B., Arga, K. Y., Islam, M. R., Islam, T. ve Nicoletti, F. (2020) Comprehensive analysis of rna-seq gene expression profiling of brain transcriptomes reveals novel genes, regulators, and pathways in autism spectrum disorder. *Brain Sciences.*, 10(10), 747.
- [26] Calimlioglu, B., Karagoz, K., Sevimoglu, T., Kilic, E., Gov, E. ve Arga, K.Y. (2015) Tissue-Specific Molecular Biomarker Signatures of Type 2 Diabetes: An Integrative Analysis of Transcriptomics and Protein-Protein Interaction Data. *Omics : a journal of integrative biology.*, 19(9), 563–573.
- [27] Karagoz, K., Lehman, H.L., Stairs, D.B., Sinha, R. ve Arga, K.Y. (2016) Proteomic and Metabolic Signatures of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Current cancer drug targets.*, 16(8), 721-736.
- [28] Turanli, B., Karagoz, K., Bidkhorli, G., Sinha, R., Gatza, M.L., Uhlen, M., Mardinoglu A. ve Arga, K.Y. (2019) Multi-omic data interpretation to repurpose subtype specific drug candidates for breast cancer. *Frontiers in Genetics.*, 10, 420.
- [29] Wang, S. ve Chen, X. (2018) Identification of potential biomarkers in cervical cancer with combined public mRNA and miRNA expression microarray data analysis. *Oncology Letters.*, 47(9), 755–765.
- [30] Gulfidan, G., Turanli, B., Beklen, H., Sinha, R. ve Arga, K.Y. (2020) Pan-cancer mapping of differential protein-protein interactions. *Scientific Reports.*, 10(1), 1–12.
- [31] Kirn, V., Zaharieva, I., Heublein, S., Thangarajah, F., Friese, K., Mayr, D. ve Jeschke, U. (2014) ESR1 promoter methylation in squamous cell cervical cancer. *Anticancer Research.*, 34(2), 723–727.
- [32] Matsuda, Y., Ueda, J. ve Ishiwata, T. (2012) Fibroblast growth factor receptor 2: Expression, roles, and potential as a novel molecular target for colorectal cancer. *Pathology Research International.*, 2012 574768.
- [33] Branca, M., Ciotti, M., Giorgi, C., Santini, D., Di Bonito, L., Costa, S., Benedetto, A., Bonifacio, D., Bonito P.D., Paba, P., Accardi, L., [Syrjänen](#), S., Favalli, C., [Syrjänen](#), K. ve HPV-PathogenISS Study Group . (2007) Up-regulation of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) is closely associated with high-risk human papillomavirus (HPV) and progression of cervical intraepithelial neoplasia (CIN), but does not predict disease outcome in cervical cancer. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.*, 130(2), 223–31.
- [34] Rhiem, K., Fischer, C., Bosse, K., Wappenschmidt, B. ve Schmutzler R.K. (2007) Increased risk of cervical cancer in high-risk families with and without mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes. *Journal of Clinical Oncology.*, 25(18), 1512.
- [35] Logé, C., Testard, A., Thiéry, V., Lozach, O., Blairvacq, M., Robert, J.M., Meijer L. ve Besson, T. (2008) Novel 9-oxo-thiazolo[5,4-f]quinazoline-2-carbonitrile derivatives as dual cyclin-dependent kinase 1 (CDK1)/glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) inhibitors: Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies. *European Journal of Medicinal Chemistry.*, 43(7), 1469–1477.
- [36] Zhai, Y., Kuick, R., Nan, B., Ota, I., Weiss, S.J., Trimble, C.L., Fearon, E.R. ve Cho, K.R. (2007) Gene expression analysis of preinvasive and invasive cervical squamous cell carcinomas identifies HOXC10 as a key mediator of invasion. *Cancer Research.*, 67(21), 10163-72.
- [37] Scotto, L., Narayan, G., Nandula, S. V., Arias-Pulido, H., Subramaniam, S., Schneider, A., Kaufmann, A.M., Wright, J.D., Pothuri, B., Mansukhani, M. ve Murty, V.V. (2008) Identification of copy number gain and overexpressed genes on chromosome arm 20q by an integrative genomic approach in cervical cancer: Potential role in progression. *Genes Chromosomes and Cancer.*, 47(9), 755–65.
- [38] Espinosa, A.M., Alfaro, A., Roman-Basaure, E., Guardado-Estrada, M., Palma, Í., Serralde, C., Medina I., [Juárez](#), E., [Bermúdez](#), M., [Márquez](#), E.,

- [Borges-Ibáñez](#), M., [Muñoz-Cortez](#), S., [Alcántara-Vázquez](#), A., Alonso, P., Curiel-Valdez, [José](#)., Kofman, S., Villegas, N. ve Berumen, J. (2013) Mitosis Is a Source of Potential Markers for Screening and Survival and Therapeutic Targets in Cervical Cancer. *PLoS ONE*., 8(2), e55975.
- [39] Medina-Martinez, I., Barrón, V., Roman-Bassaure, E., Juárez-Torres, E., Guardado-Estrada, M., Espinosa, A.M., Bermudez, M., [Fernández](#), F., Venegas-Vega, C., Orozco, L., Zenteno, E., Kofman, S. ve Berumen, J. (2014) Impact of gene dosage on gene expression, biological processes and survival in cervical cancer: A genome-wide follow-up study. *PLoS ONE*., 9(5), e97842.
- [40] Boon, J. a., Pyeon, D., Wang, S.S., Horswill, M., Schiffman, M., Sherman, M., Zuna, R.E., Whang, Z., Hewitt, S.M., Pearson, R., Schott, M., Chung, L., He, Q., Lambert, P., Walker, J., Newton, M.A., Wentzensen, N. ve Ahlquist, P. (2015) Molecular transitions from papillomavirus infection to cervical precancer and cancer: Role of stromal estrogen receptor signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences*., 1125(25), E3255-64.
- [41] Srivastava, P., Mangal, M. ve Agarwal, S.M. (2014) Understanding the transcriptional regulation of cervix cancer using microarray gene expression data and promoter sequence analysis of a curated gene set. *Gene*., 535(2), 233–238.
- [42] Sharma, G. ve Agarwal, S. (2014) Identification of Critical MicroRNA Gene Targets in Cervical Cancer Using Network Properties. *MicroRNA*., 3(1), 37–44.
- [43] Wei, L.H. ve Kuo, M.L. ve Chen, C.A. ve Chou, C.H. ve Lai, K.B. ve Lee, C.N. ve Hsieh, C.Y. (2003) Interleukin-6 promotes cervical tumor growth by VEGF-dependent angiogenesis via a STAT3 pathway. *Oncogene*., 22, 1517-1527.
- [44] Gao, C., Zhou, C., Zhuang, J., Liu, L., Liu, C., Li, H., Liu, G., Wei, J. ve Sun, C. (2018) MicroRNA expression in cervical cancer: Novel diagnostic and prognostic biomarkers. *Journal of Cellular Biochemistry*., 119(8), 7080–7090.
- [45] Cai, N., Hu, L., Xie, Y., Gao, J.H., Zhai, W., Wang, L., Jin, Q.J., Qin, J.Y. ve Qiang, R. (2018) MiR-17-5p promotes cervical cancer cell proliferation and metastasis by targeting transforming growth factor- $\beta$  receptor 2. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*., 22(7), 1899–1906.
- [46] Wang, C.Z., Deng, F., Li, H., Wang, D.D., Zhang, W., Ding, L. ve Tang, J.H. (2018) MiR-101: A potential therapeutic target of cancers. *American Journal of Translational Research*., 10(11), 3310–3321.
- [47] Lee, B.K., Bhinge, A.A. ve Iyer, V.R. (2011) Wide-ranging functions of E2F4 in transcriptional activation and repression revealed by genome-wide analysis. *Nucleic Acids Research*., 39(9), 3558–73.
- [48] Paquin, M.C., Leblanc, C., Lemieux, E., Bian, B. ve Rivard, N. (2013) Functional impact of colorectal cancer-associated mutations in the transcription factor E2F4. *International Journal of Oncology*., 43(6), 2015–22.
- [49] Chen, H.-Z., Tsai, S.-Y. ve Leone, G. (2009) Emerging roles of E2Fs in cancer: an exit from cell cycle control. *Nature Reviews Cancer*., 9(11), 785–797.
- [50] Verschoor, M.L., Wilson, L.A., Verschoor, C.P. ve Singh, G. (2010) Ets-1 regulates energy metabolism in cancer cells. *PLoS ONE*., 5(10), e13565.
- [51] Huang, M., Chen, Q., Xiao, J., Yao, T., Bian, L., Liu, C. ve Lin, Z. (2014) Overexpression of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  is a predictor of poor prognosis in cervical cancer: A clinicopathologic study and a meta-analysis. *International Journal of Gynecological Cancer*., 24(6), 1054–64.
- [52] Turanli, B., Zhang, C., Kim, W., Benfeitas, R., Uhlen, M., Arga, K.Y. ve Mardinoglu A. (2019) Discovery of therapeutic agents for prostate cancer using genome-scale metabolic modeling and drug repositioning. *EBioMedicine*., 42, 386-396.
- [53] Sakonlaya, D., Tapanadechopone, P., Poomkokruk, A. ve Charoenvilaisiri, S. (2012) Do NSAIDs inhibit growth of precancerous cervical cells in vitro? *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*., 95, 65–73.

## High-Level Production of MMLV Reverse Transcriptase Enzyme in *Escherichia coli*

*Escherichia coli*'de MMLV Ters Transkriptaz Enziminin Yüksek Düzeyde Üretimi

Özlem KAPLAN<sup>1</sup> , Rizvan İMAMOĞLU<sup>2</sup> , İsa GÖKÇE<sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Istanbul University, Faculty of Science, Department of Molecular Biology and Genetics, İstanbul, Turkey

<sup>2</sup> Bartın University, Faculty of Science, Department of Molecular Biology and Genetics, Bartın, Turkey

<sup>3</sup> Tokat Gaziosmanpaşa University, Faculty of Engineering and Architecture, Department of Bioengineering, Tokat, Turkey

### Abstract

Reverse transcriptase (RT) of *Moloney murine leukemia virus* (MMLV) is the most widely used enzyme for cDNA synthesis and RNA amplification. In this study, we aimed to produce MMLV RT enzyme recombinantly due to its importance in molecular studies. In this context, the DNA fragment encoding the MMLV RT enzyme was cloned into pTOLT plasmid and expressed in *E. coli* BL21 (DE3) pLysE cells. Since the high-level expression of the protein caused the protein molecules to aggregate in the inclusion bodies, co-expression of MMLV RT and chaperone plasmids (pG-KJE8, pGro7, pKJE7, pGTF2, pTf16) was performed to obtain the MMLV RT protein in soluble form. Contrary to our expectations, because it could not be obtained in soluble form, the protein was recovered from the inclusion bodies using refolding process. Finally, the protein was purified by affinity chromatography and the activity of the protein was checked using RT-PCR technique.

**Keywords:** Inclusion bodies, Moloney murine leukemia virus, Reverse transcriptase, cDNA synthesis.

### Öz

Moloney murin lösemi virüs (MMLV) ters transkriptazı (RT), cDNA sentezi ve RNA amplifikasyonu için en yaygın kullanılan enzimdir. Bu çalışmada moleküler çalışmalarda önemi nedeniyle MMLV RT enziminin rekombinant olarak üretilmesi amaçlanmıştır. Bu bağlamda, MMLV RT enzimini kodlayan DNA fragmanı pTOLT plazmidine klonlanmış ve *E. coli* BL21 (DE3) pLysE hücrelerinde ekspres edilmiştir. Proteinin yüksek düzeyde ekspresyonu, protein moleküllerinin inklüzyon cisimciklerinde toplanmasına neden olduğundan MMLV RT proteininin çözünür formda elde edilebilmesi için MMLV RT ve şaperon plazmidlerin (pG-KJE8, pGro7, pKJE7, pGTF2, pTf16) birlikte ekspresyonu gerçekleştirilmiştir. Beklentilerimizin aksine, protein çözünür formda elde edilemediği için, yeniden katlama prosesi kullanılarak inklüzyon cisimciklerinden geri kazanılmıştır. Son olarak protein, afinite kromatografisiyle saflaştırılmış ve proteinin aktivitesi RT-PCR tekniği kullanılarak kontrol edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Inklüzyon cisimcikleri, Moloney murin lösemi virüsü, Ters transkriptaz, cDNA sentezi.

## I. INTRODUCTION

Reverse transcriptase (RT) enzyme is an enzyme used in molecular studies to create complementary DNA from the RNA template. RTs are widely used for RT Polymerase Chain Reaction (RT-PCR), microarray analysis, cDNA library construction and RNA amplification. Due to their high catalytic activities and reliabilities, avian myeloblastosis virus (AMV) and Moloney murine leukaemia virus (MMLV) reverse transcriptases are the most commonly used enzymes in cDNA synthesis [1]. The MMLV reverse transcriptase enzyme is encoded by the pol gene and synthesized as part of the 200 kDa gag-pol precursor [2]. The MMLV reverse transcriptase is a 75 kDa monomer, while the AMV reverse transcriptase is a heterodimer consisting of 63 kDa and 95 kDa subunits [3]. The pol gene of MMLV encodes reverse transcriptase which has no DNA endonuclease activity and contains lower RNase H activity than AMV/MAV RT. MMLV RT RNase H activity is 4 times less effective and 4 times less stable than AMV/MAV RT. Therefore, when comparing the cDNA synthesis efficiency, the cDNA efficiency of MMLV RT is 6-8 times higher than AMV/MAV RT. Also, MMLV RT is able to generate longer transcripts [4].

There is a link between activity and stability in various enzymes. It has been reported in various studies that mutating hydrophobic amino-acids increases protein solubility while decreasing enzyme activity and protein stability [5-9]. In general, protein stability is adjusted by generating artificial genetic mutations which will change the polypeptide to be synthesized and when protein stabilization increases, a decrease in enzyme activity is observed [6]. Das and Georgiadis [7] introduced some mutations that affect the amino-acid sequence of the protein to increase the solubility of the MMLV protein and decrease the inclusion body formation. They also reported that

removing the 24-amino acid portion in the N-terminal region resulting in increased protein solubility while the protein itself becoming resistant to proteolytic activities. In addition, an increase in solubility of the protein was observed due to the amino-acid leucine (L435K), a hydrophobic amino-acid located in the connection domain. While this mutation did not significantly affect the stability of the protein, it showed 78% activity compared to the wild form of the protein. Fei et al. [8] aimed to increase the solubility of MMLV reverse transcriptase protein, achieved higher solubility compared to previous studies. In their study, the solubility of the protein was increased by changing five hydrophobic amino-acids (L432K, V433K, I434K, L435K, A436K) in the protein's connection domain. They also concluded that the histidine amino-acids used in purification in the N-terminal did not affect the activity and stability of the protein.

Recombinant proteins often tends to misfold and form inclusion bodies, especially when they are over-synthesized [9]. Co-production of large amounts of chaperone proteins with the target proteins in the host cell may increase protein folding *in vivo* [10]. It is also preferred to increase the solubility of the proteins in *E. coli* by co-expression of proteins with molecular chaperones is a frequently used method. In *E. coli*, chaperone proteins such as DnaK, DnaJ, GrpE, GroEL, GroES and trigger factors are widely used alone or in combination [11-15]. GroEL-GroES and DnaK-DnaJ-GrpE, the most efficient chaperone combinations, have been reported to achieve protein refolding [16-18]. The GroEL-GroES chaperones prevent peptides form inclusion bodies, while DnaK-DnaJ-GrpE combination helps unfolded proteins to be secreted from inclusion [19]. Trigger factor (TF) binds to ribosomes near the peptide exit site (E site on ribosome) and interacts with short chains [20]. In addition, the TF improves GroEL-substrate binding to facilitate protein folding by interacting with GroEL [21]. It was reported by Chen et al. that 95% of His6-MMLV RT was obtained in soluble form when co-expressed at low temperature (28°C) with pG-Tf2 plasmid expressing TF and GroEL-GroES chaperone proteins [22].

In this study, we produced the MMLV RT protein as a fusion with the TolAIII peptide for its high expression. We investigated the co-expression of TolAIII-MMLV RT and chaperone proteins on reducing inclusion body formation. TolAIII-MMLV RT protein was recovered from the inclusion body and its activity was tested by RT-PCR method.

## II. MATERIALS AND METHODS

### 2.1. Cloning of the MMLV RT gene into the pTOLT vector

The required MMLV RT gene sequence was taken from NCBI (National Center for Biotechnology Information) (Accession number: NC001501). Our patented vector pTOLT vector was used for cloning

[23]. *NcoI*, *BamHI*, *XhoI* and *KpnI* restriction sites introduced to our vector prior to cloning. The designed gene sequence was synthesized by Biomatic company and the plasmid (pBSKMMLV) containing the MMLV reverse transcriptase gene synthesized by the company was digested with restriction enzymes *BamHI* and *KpnI*. The resulting MMLV gene separated in 1% agarose gel at first, then purified in accordance with the protocol with the "Biobasic Gel and PCR Clean-Up" kit from the gel. It was ligated with the pTOLT vector digested with the same restriction enzymes before. The ligation mixture was transferred to *E. coli* DH5a cells by heat shock. The obtained colonies were grown at 37°C overnight. Plasmid DNA from cells was purified using the "Biobasic Plasmid DNA Purification" kit. Diagnostic restriction digestion was performed on the obtained plasmids with the enzymes *KpnI* and *BamHI*.

### 2.2. Co-expression of TolAIII-MMLV RT with chaperone proteins

The pTOLTMMLV plasmid was transferred into *E. coli* BL21 (DE3) pLysE cells. *E. coli* BL21 (DE3) pLysE cells were inoculated into LB (Luria-Bertani) medium containing chloramphenicol (20 µg/ml) and ampicillin (100 µg/ml). When the culture reaches an OD<sub>600</sub>: 0.7, protein production was induced by adding 0.5 mM IPTG (Isopropyl β-D-1-thiogalactopyranoside) to the medium. Total cell lysate before and after induction was analyzed in 12% SDS-PAGE.

The chaperone plasmids used in this study were purchased from Takara Bio Inc. The chaperone plasmids used and their properties are given in Table 1. The pTOLTMMLV was transferred to *E. coli* BL21 (DE3) cells. For co-expression with chaperone plasmids, pTOLTMMLV was separately transferred to *E. coli* BL21 (DE3) cells with the plasmids in Table 1.

**Table 1.** Chaperone plasmids used in this study and their properties

Plasmid	Chaperones	Inducer
pG-KJE8	<b>dnaK</b> -70 kDa <b>dnaJ</b> -40 kDa <b>grpE</b> -22 kDa <b>groES</b> -10 kDa <b>groEL</b> -60kDa	L-arabinose (0.5 mg/ml), Tetracyclin (5 ng/ml)
pGro7	<b>groES</b> -10 kDa <b>groEL</b> -60 kDa	L-arabinose (0.5 mg/ml)
pKJE7	<b>dnaK</b> -70 kDa <b>dnaJ</b> -40 kDa <b>grpE</b> -22kDa	L-arabinose (0.5 mg/ml)
pG-Tf2	<b>groES</b> -10kDa <b>groEL</b> -60 kDa <b>tig</b> -56kDa	Tetracyclin (5 ng/ml)
pTf16	<b>tig</b> -56 kDa	L-arabinose (0.5 mg/ml)

Overnight culture was inoculated into 600 ml LB medium containing chloramphenicol (20 µg/ml) and ampicillin (100 µg/ml). The production of chaperone proteins was induced by adding L-arabinose (0.5 mg/ml) or/and Tetracyclin (5 ng/ml) to the cells grown at 240 rpm at 28°C when OD<sub>600</sub>:0.5. After 20 minutes, 0.5 mM IPTG was added and the bacterial culture



incubated at 240 rpm for 5 hours at 28°C. The cells were collected by centrifugation and lysed with a sonicator. The disrupted cells were centrifuged at 12,000 rpm for 15 minutes and total, insoluble, and soluble fractions were analyzed in 12% SDS-PAGE.

### 2.3. Recovering of the TolAIII-MMLV RT from the inclusion body

The pTOLTMMLV plasmid was transferred to the *E. coli* BL21 (DE3) pLysE cells by heat shock. *E. coli* BL21 (DE3) pLysE cells was inoculated into 4 ml LB medium with antibiotics and incubated overnight at 37°C at 240 rpm. The cells were then inoculated into a 2-L sterile flask containing 600 ml LB medium. When the OD reaches 0.7, the cells was induced by adding 0.1 M IPTG. After 4 hours of incubation, the cells were harvested by centrifugation. The harvested cells were disrupted with a sonicator. After the sonicator process, centrifugation was carried out at 12,000 rpm for 15 minutes. The obtained pellet was suspended twice with resuspension buffer (50 mM Tris-HCl (pH: 8.0), 2.5% Triton X-100, 20% sucrose, (5ml/g)), and the pellet was collected by centrifugation at 12,000 rpm for 15 minutes. The washed pellet was dissolved by mixing gently with solubilizing buffer (50 mM Tris-HCl, 8 M urea (pH: 8.0) (5ml/g)) for 5 hours. Afterward, centrifugation was carried out at 12,000 rpm for 15 minutes. The cold refolding buffer (100 mM Tris-HCl, 10 mM DTT, 20% glycerol (pH: 8.0)) was added dropwise to the obtained supernatant so that the final protein concentration was less than 0.2 mg/ml [24]. The mixture was gently stirred at 4°C for 16 hours. Afterward, centrifugation was carried out at 12,000 rpm for 15 minutes. The supernatant was dialyzed at +4°C overnight (Spectra/por MWCO = 6-8,000), 20 mM Tris-HCl, 300 mM NaCl (pH: 8.0) solution was used as a dialysis solution. Then, the MMLV reverse transcriptase protein was purified using our previous

protocol with minor modifications [25; 26]. In summary, 20 mM Tris-HCl, 300 mM NaCl (pH: 8.0) were used as purification buffers. 20 mM Tris-HCl, 300 mM NaCl, 10 mM imidazole (pH: 8.0) were used as wash buffers. Elution of the protein from the column was carried out using 20 mM Tris-HCl, 300 mM NaCl 300 mM imidazole (pH: 8.0) buffer. The obtained fractions were analyzed in 12% SDS-PAGE.

### 2.4. Activity Determination of TolAIII-MMLV RT Protein

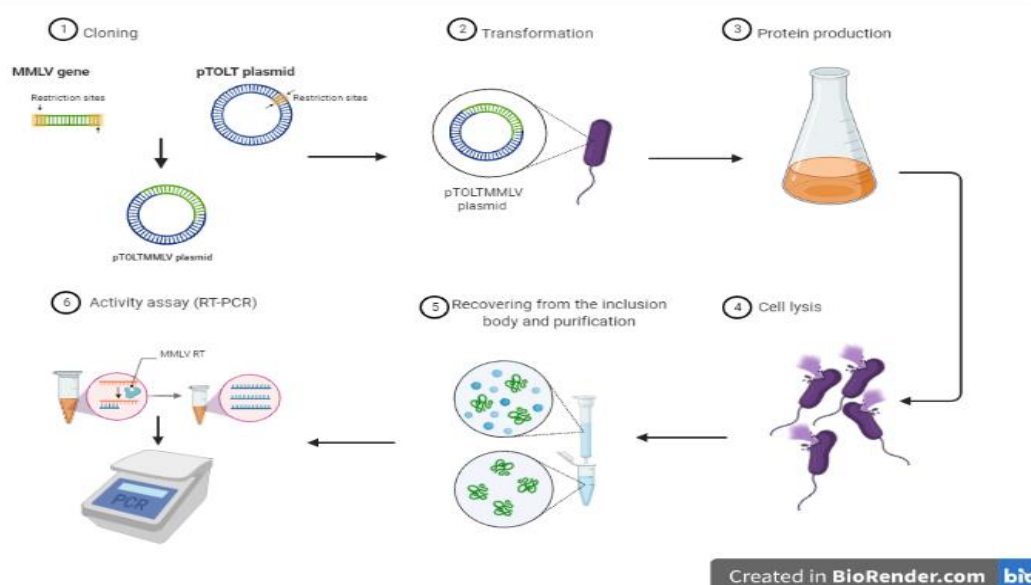
We used 'Thermo Scientific Revert Aid First Strand cDNA Synthesis kit' to test the activity of the cloning product of MMLV RT enzyme against its commercial form. In the experiment we use six different concentrations of both cloning product of TolAIII-MMLV RT protein and the commercial form. The obtained cDNAs were amplified using "Thermo Scientific DreamTaq PCR Master Mix", GAPDH primer (reverse) and GAPDH primer (sense).

The experimental steps of this study are briefly illustrated in Figure 1.

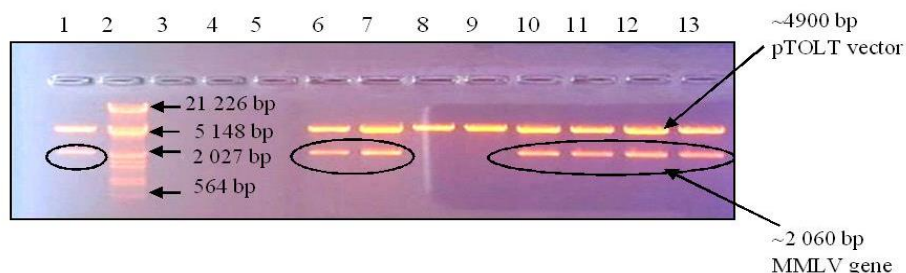
## III. RESULTS AND DISCUSSION

### 3.1. Cloning of the MMLV RT gene into the pTOLT vector

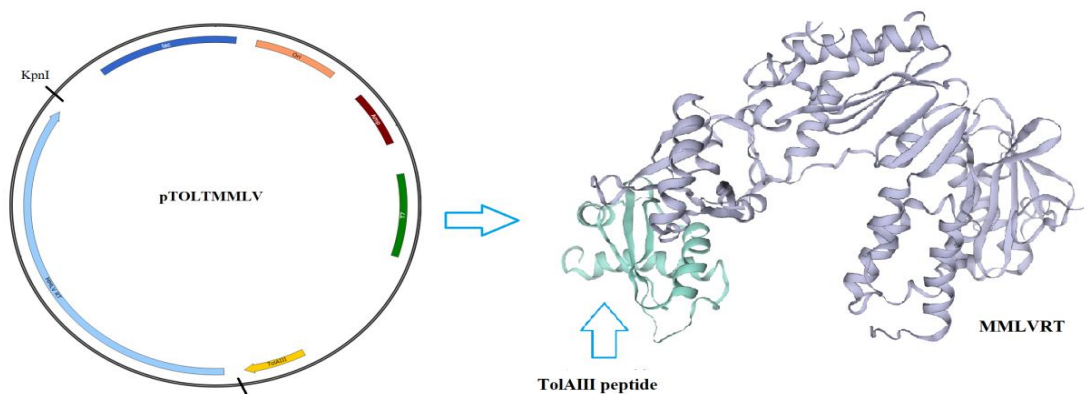
MMLV gene and the pTOLT vector were digested at first and then ligated. The *E. coli* DH5 $\alpha$  strain was transformed with ligation products and colonies were inoculated into 4 ml LB medium. Subsequently, plasmid DNA was isolated from the cultures and the obtained plasmids were digested with the same restriction enzymes used in cloning. After two hours of digestion, the digest products were analyzed in 1% agarose gel electrophoresis (Figure 2). As a result, the pTOLTMMLV plasmid was obtained (Figure 3).



**Figure 1.** Experimental steps for recombinant production of TolAIII-MMLV RT protein (Created in BioRender.com)



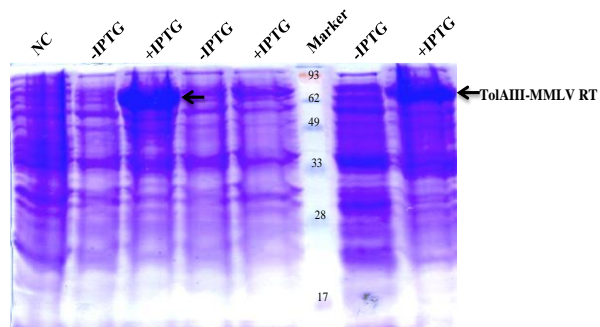
**Figure 2.** Analysis of diagnostic restriction digest of pTOLT-MMLV plasmid DNA samples in 1% agarose gel. 1, 6, 7, 10, 11, 12, 13 show plasmids containing the MMLV gene of 2060 bp, 2. DNA marker (Lambda HindIII/EcoRI).



**Figure 3.** pTOLTMMLV construct used in order to produce TolAIII-MMLV fusion

**3.2. Co-expression of TolAIII-MMLV RT with chaperone proteins**

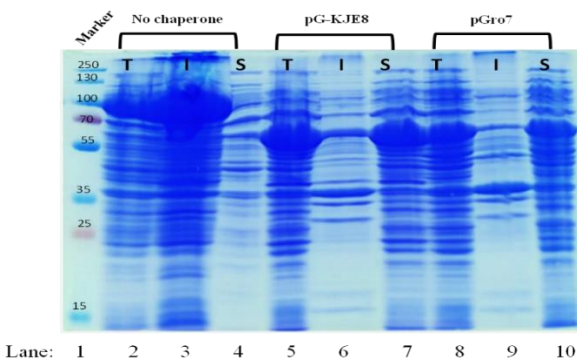
As expected, induction of the gene expression in *E. coli BL21 (DE3) pLysE* cells with IPTG resulting in an approximately 84 kDa TolAIII-MMLV RT protein in Figure 4. TolAIII-MMLV RT protein constitutes 32% of the total cell lysate (Analyzed with ImageJ program.).



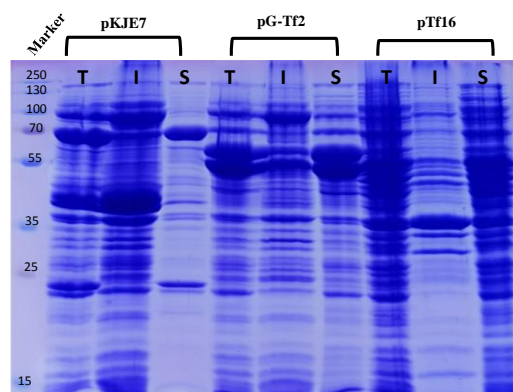
**Figure 4.** Analysis of recombinant production of TolAIII-MMLV RT protein in 12% SDS-PAGE. NC : negative control (plasmid-free *E. coli BL21 (DE3) pLysE* cells), -IPTG: *E. coli BL21 (DE3) pLysE* cells before inducing with IPTG, +IPTG: *E. coli BL21 (DE3) pLysE* cells after inducing with IPTG.

Co-expression with chaperone plasmids caused a decrease in expression of the TolAIII-MMLV RT protein. At the same time, TolAIII-MMLV RT could not be expressed in soluble form. (Figure 5 and Figure

6). Therefore, it is ensured that the highly expressed TolAIII-MMLV RT protein was recovered from the inclusion bodies.



**Figure 5.** Expression analysis of TolAIII-MMLV RT with pG-KJE8 and pGro7 chaperone plasmids in 12% SDS-PAGE. 1. Protein marker (Page Ruler Plus Prestained Protein Ladder), 2, 3, 4. lanes are total, insoluble and soluble fractions of *E. coli* cells, respectively, containing the plasmid pTOLTMMLV. 5, 6, 7. lanes are total, insoluble and soluble fractions of *E. coli* cells, respectively, containing the plasmid pTOLTMMLV and pG-KJE8. 8, 9, 10. lanes are total, insoluble and soluble fractions of *E. coli* cells, respectively, containing the plasmid pTOLTMMLV and pGro7. T, I and S represent total, insoluble and soluble fractions, respectively.

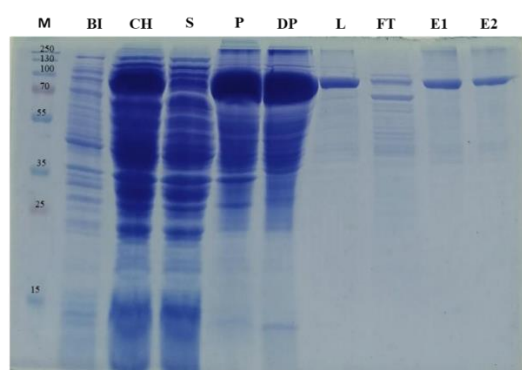


Lane: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

**Figure 6.** Expression analysis of TolAIII-MMLV RT with pKJE7, pG-Tf2, and pTf16 chaperone plasmids in 12% SDS-PAGE. 1. Protein marker (Page Ruler Plus Prestained Protein Ladder). 2, 3, 4. lanes are total, insoluble, and soluble fractions of *E. coli* cells, respectively, containing the plasmid pTOLTMMLV and pKJE7. 5, 6, 7. lanes are total, insoluble, and soluble fractions of *E. coli* cells, respectively, containing the plasmid pTOLTMMLV and pG-Tf2. 8, 9, 10. lanes are total, insoluble and soluble fractions of *E. coli* cells, respectively, containing the plasmid pTOLTMMLV and pTf16. T, S and I represent total, soluble and insoluble fractions, respectively.

### 3.3. Recovering of the TolAIII-MMLV RT from the inclusion body

*E. coli* BL21 (DE3) *pLysE* cells were induced with 0.1 mM IPTG when the culture's OD reaches 0.7. The induced cells collected 4 hours after induction. The collected cells were disrupted with a sonicator. The refolding procedure was applied to the collected pellet after centrifugation and refolded proteins purified by affinity chromatography. The samples obtained were analyzed in 12% SDS-PAGE (Figure 7). Protein concentration was determined as 5.4 mg/ml via Bradford method.



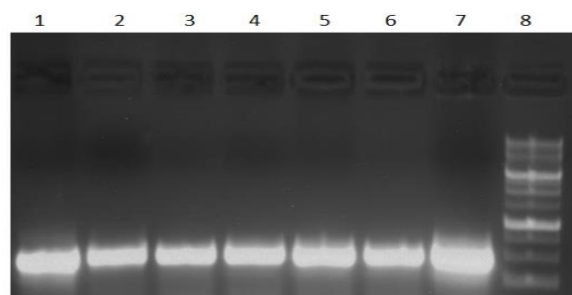
Lane : 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

**Figure 7.** Analysis of the refolding process of TolAIII-MMLV RT in 12% SDS-PAGE. 1. Protein marker (Page Ruler Plus Prestained Protein Ladder). 2. *E. coli* cells containing the pTOLTMMLV plasmid before IPTG induction. 3. *E. coli* cells lysed by sonicator 4. The supernatant after centrifugation. 5.

The pellet after centrifugation (dissolved with resuspension buffer). 6. The pellet dissolved in solubilizing buffer. 7. The sample loaded onto the column after dialysis. 8. The sample flowing down from the sample loaded onto the column containing the His-Link affinity resin after dialysis. 9-10. The sample obtained by passing the elution buffer containing 300 mM imidazole. M: protein marker, BI: before induction CH: Crude homogenates, S: supernatant, P: pellet, DP: dissolved pellet, L: Load, FT: Flow-through, E1: Elution 1, E2: Elution 2

### 3.4. Activity determination of TolAIII-MMLV RT Protein

The activity of recombinantly synthesized MMLV reverse transcriptase enzyme was analyzed in two steps. Firstly, human GAPDH (Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase) RNA was converted to cDNA, then PCR reaction was performed using the obtained cDNAs as templates. The resulting PCR products was analyzed in 1% agarose gel electrophoresis (Figure 8). Approx. 496 bp amplicons are observed in the gel. The obtained gel images proved that our cloned, refolded and purified enzyme, MMLV RT, showed enzymatic activity like its commercial form.



**Figure 8.** MMLV RT enzyme activity analysis result in 1% agarose gel. In the cDNA synthesis reaction, different amounts of MMLV reverse transcriptase enzyme (0.025 µg/µl, 0.05 µg/µl, 0.075 µg/µl, 0.1 µg/µl, 0.15 µg/µl, 0.25 µg/µl) and 1 µl of commercial MMLV reverse transcriptase enzyme (200U/µl) (7) were used. 8. DNA Marker (Hyper Ladder 1 kb)

## IV. CONCLUSION

The MMLV RT protein was highly expressed when it fused with the TolAIII peptide. TolAIII is a small domain (92 amino-acids), expressed in high yields as a soluble protein in the cytoplasm of *E. coli*. The greatest advantage of expression in combination with TolAIII is that, it provides high efficiency protein production in *E. coli* [23]. As a matter of fact, about 32% of the total cellular protein is TolAIII-MMLV RT protein (Figure 4). Chen et al. reported that approximately 15% of the total cellular protein is MMLV RT [22]. The TolAIII peptide significantly increased the production of the protein. The expression with chaperone proteins at low temperatures was provided to obtain the protein in soluble form. 94% of His6-MMLV RT was obtained in

soluble form when co-expressed at low temperature (28°C) with pG-Tf2 plasmid by Chen et al [22]. However, contrary to their study, the protein was not obtained in soluble form and there was a decrease in the expression of the TolAIII-MMLV RT protein in our study. In the literature, it has been revealed that the expression of proteins with chaperones may show undesirable side effects related to protein yield and quality [13, 27-30]. This may be caused by the TolAIII peptide that we added for high level expression. Fei et al. [8] were reported that the histidine amino-acids used in purification in the N-terminal did not affect the activity and stability of the protein. In our study, the histidine amino-acid and TolAIII peptide that we added to the N-terminal of the protein did not affect the activity and stability of the protein.

Insoluble TolAIII-MMLV RT protein was converted to efficiently soluble form using refolding process. Then, it was purified by affinity chromatography and it was revealed that the purified enzyme has similar reverse transcriptase activity when we compare it against commercial enzyme through the activity test. 18 mg MMLV RT was obtained from 1 L of bacterial culture. As a result, obtained MMLV reverse transcriptase enzyme quality might be used commercially and produced enzyme has suitable properties for the development of PCR based diagnostic assay kits.

## ACKNOWLEDGEMENT

This study was supported by the Turkish Scientific and Technical Research Council (TUBITAK) under Grant number: 119Z581

## REFERENCES

- [1] Yasukawa, K., Nemoto, D. & Inouye, K. (2008). Comparison of the thermal stabilities of reverse transcriptases from avian myeloblastosis virus and Moloney murine leukaemia virus. *J Biochem*, 143, 261-268.
- [2] Levin, J. G., Crouch, R. J., Post, K., Hu, S. C., Mckelvin, D., Zweig, M., Court, D. L. & Gerwin, B. I. (1988). Functional organization of the murine leukemia virus reverse transcriptase: characterization of a bacterially expressed AKR DNA polymerase deficient in RNase H activity. *J Virol*, 62, 4376-4380.
- [3] Konishi, A., Nemoto, D., Yasukawa, K. & Inouye, K. (2011). Comparison of the thermal stabilities of the alphabeta heterodimer and the alpha subunit of avian myeloblastosis virus reverse transcriptase. *Biosci Biotechnol Biochem*, 75, 1618-1620.
- [4] Rittie, L. & Perbal, B. (2008). Enzymes used in molecular biology: a useful guide. *J Cell Commun Signal*, 2, 25-45.
- [5] Arnorsdottir, J., Helgadóttir, S., Thorbjarnardóttir, S. H., Eggertsson, G. & Kristjánsson, M. M. (2007). Effect of selected Ser/Ala and Xaa/Pro mutations on the stability and catalytic properties of a cold adapted subtilisin-like serine proteinase. *Biochim Biophys Acta*, 1774, 749-55.
- [6] Kusano, M., Yasukawa, K. & Inouye, K. (2010). Effects of the mutational combinations on the activity and stability of thermolysin. *J Biotechnol*, 147, 7-16.
- [7] Das, D. & Georgiadis, M. M. (2001). A directed approach to improving the solubility of Moloney murine leukemia virus reverse transcriptase. *Protein Sci*, 10, 1936-41.
- [8] Fei, X., Xuemei, M., Xiansong, W., 2012. Soluble Expression and Purification of Histidine-Tagged Moloney Murine Leukemia Virus Reverse Transcriptase by Ni-NTA Affinity Chromatography. *Affinity Chromatography*, 17, 357-368.
- [9] Khosrowabadi, E., Takaloo, Z., Sajedi, R. H. & Khajeh, K. (2018). Improving The Soluble Expression Of Aequerin In Escherichia Coli Using The Chaperone-Based Approach By Co-Expression With Artemin. *Prep Biochem Biotechnol*, 48, 483-489.
- [10] Sachsenhauser, V. & Bardwell, J. C. (2018). Directed Evolution To Improve Protein Folding In Vivo. *Curr Opin Struct Biol*, 48, 117-123.
- [11] De Marco, A. (2007). Protocol For Preparing Proteins With Improved Solubility By Co-Expressing With Molecular Chaperones In Escherichia Coli. *Nat Protoc*, 2, 2632-9.
- [12] Yao, D., Fan, J., Han, R., Xiao, J., Li, Q. & Xu, G. (2020). Enhancing soluble expression of sucrose phosphorylase in Escherichia coli by molecular chaperones. *Protein Expr Purif*, 169, 105571.
- [13] Levy, R., Weiss, R., Chen, G., Iverson, B. L. & Georgiou, G. (2001). Production Of Correctly Folded Fab Antibody Fragment In The Cytoplasm Of Escherichia Coli Trxb Gor Mutants Via The Coexpression Of Molecular Chaperones. *Protein Expr Purif*, 23, 338-47.
- [14] Ronez, F., Desroche, N., Arbault, P. & Guzzo, J. (2012). Co-Expression Of The Small Heat Shock Protein, Lo18, With Beta-Glucosidase In Escherichia Coli Improves Solubilization And Reveals Various Associations With Overproduced Heterologous Protein, Groel/Es. *Biotechnol Lett*, 34, 935-9.
- [15] Shuo-Shuo, C., Xue-Zheng, L. & Ji-Hong, S. (2011). Effects Of Co-Expression Of Molecular Chaperones On Heterologous Soluble Expression Of The Cold-Active Lipase Lip-948. *Protein Expr Purif*, 77, 166-72.
- [16] Jhamb, K. & Sahoo, D. K. (2012). Production Of Soluble Recombinant Proteins In Escherichia Coli: Effects Of Process Conditions And Chaperone Co-Expression On Cell Growth And Production Of Xylanase. *Bioresour Technol*, 123, 135-43.
- [17] Voulgaridou, G. P., Mantso, T., Chlichlia, K., Panayiotidis, M. I. & Pappa, A. (2013). Efficient

- E. Coli Expression Strategies For Production Of Soluble Human Crystallin Aldh3a1. *Plos One*, 8, E56582.
- [18] Yan, X., Hu, S., Guan, Y. X. & Yao, S. J. (2012). Coexpression Of Chaperonin Groel/Groes Markedly Enhanced Soluble And Functional Expression Of Recombinant Human Interferon-Gamma In Escherichia Coli. *Appl Microbiol Biotechnol*, 93, 1065-74.
- [19] Sorensen, H. P. & Mortensen, K. K. (2005). Soluble Expression Of Recombinant Proteins In The Cytoplasm Of Escherichia Coli. *Microb Cell Fact*, 4, 1.
- [20] Hartl, F. U. & Hayer-Hartl, M. (2002). Molecular Chaperones In The Cytosol: From Nascent Chain To Folded Protein. *Science*, 295, 1852-8.
- [21] Folwarczna, J., Moravec, T., Plchova, H., Hoffmeisterova, H. & Cerovska, N. (2012). Efficient Expression Of Human Papillomavirus 16 E7 Oncoprotein Fused To C-Terminus Of Tobacco Mosaic Virus (Tmv) Coat Protein Using Molecular Chaperones In Escherichia Coli. *Protein Expr Purif*, 85, 152-7.
- [22] Chen, Y., Xu, W. & Sun, Q. (2009). A Novel And Simple Method For High-Level Production Of Reverse Transcriptase From Moloney Murine Leukemia Virus (Mmlv-Rt) In Escherichia Coli. *Biotechnol Lett*, 31, 1051-7.
- [23] Anderluh, G., Gokce, I. & Lakey, J. H. (2003). Expression Of Proteins Using The Third Domain Of The Escherichia Coli Periplasmic-Protein Tola As A Fusion Partner. *Protein Expr Purif*, 28, 173-81.
- [24] Melissis, S. C., Papageorgiou, A. C., Labrou, N. E. & Clonis, Y. D. (2010). Purification Of M-Mlvh- Rt On A 9-Aminoethyladenine-(1,6-Diamine-Hexane)-Triazine Selected From A Combinatorial Library Of Dntp-Mimetic Ligands. *J Chromatogr Sci*, 48, 496-502.
- [25] Kuduğ, H., Ataman, B., İmamoğlu, R., Düzgün, D. & Gökçe, İ. (2019). Production of red fluorescent protein (mCherry) in an inducible E. coli expression system in a bioreactor, purification and characterization. *International Advanced Researches and Engineering Journal*, 3, 20-25.
- [26] Kaplan, Ö., İmamoğlu, R., Şahingöz, İ. & Gökçe, İ. (2021). Recombinant production of Thermus aquaticus single-strand binding protein for usage as PCR enhancer. *International Advanced Researches and Engineering Journal*, 5, 42-46.
- [27] Garcia-Fruitos, E., Martinez-Alonso, M., Gonzalez-Montalban, N., Valli, M., Mattanovich, D. & Villaverde, A. (2007). Divergent Genetic Control Of Protein Solubility And Conformational Quality In Escherichia Coli. *J Mol Biol*, 374, 195-205.
- [28] Martinez-Alonso, M., Garcia-Fruitos, E. & Villaverde, A. (2008). Yield, Solubility And Conformational Quality Of Soluble Proteins Are Not Simultaneously Favored In Recombinant Escherichia Coli. *Biotechnol Bioeng*, 101, 1353-8.
- [29] Martinez-Alonso, M., Vera, A. & Villaverde, A. (2007). Role Of The Chaperone Dnak In Protein Solubility And Conformational Quality In Inclusion Body-Forming Escherichia Coli Cells. *Fems Microbiol Lett*, 273, 187-95.
- [30] Rinas, U., Hoffmann, F., Betiku, E., Estape, D. & Marten, S. (2007). Inclusion Body Anatomy And Functioning Of Chaperone-Mediated In Vivo Inclusion Body Disassembly During High-Level Recombinant Protein Production In Escherichia Coli. *J Biotechnol*, 127, 244-57.

## İki Kısımlı Tarife Kontratı ile Yeşil Endüstri 4.0 Tedarik Zincirinin Koordinasyonu

*Coordination of a Green Industry 4.0 Supply Chain with a Two-Part Tariff Contract*

Peral TOKTAŞ-PALUT<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Doğuş Üniversitesi, Endüstri Mühendisliği Bölümü, 34775, İstanbul, Türkiye

### Öz

Günümüzde çevresel koşulların bozulması nedeniyle, firmaların çevreye duyarlı üretim yapması gittikçe daha fazla önem kazanmaktadır. Bu bilinç tüketicileri de etkilemiş olup, yeşil ürünlere olan talep gün geçtikçe artmaktadır. Endüstri 4.0 teknolojilerinin de çevreye olumlu etkilerinin olduğu öngörülmektedir. Bu çalışma, Endüstri 4.0 teknolojileri uygulayan ve çevreye duyarlı bir pazara hizmet eden, iki aşamalı yeşil bir tedarik zincirinin koordinasyonunu ele almaktadır. Üreticinin Endüstri 4.0 yatırım miktarı, maliyetini ve yeşillik seviyesini etkilemektedir. Perakendeci de yeşillik seviyesini arttırmak için yatırım yapmaktadır. Tedarik zincirindeki her bir üyenin sadece kendi sistemini optimize etmeyi amaçladığı merkezkaç sistemde, üreticinin ve perakendecinin yeşillik seviyeleri optimal çözüme oranla daha düşük çıkmaktadır. Ayrıca, üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesi, talep ve tedarik zincirinin toplam karı da merkezkaç çözümde daha düşüktür. Bu sonuçlar, tedarik zincirinin koordine edilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu amaçla, iki kısımlı tarife (İKT) kontratı geliştirilmiştir. İKT kontratında, üretici ürünleri maliyetine satmakta, perakendeci ise daha sonra üreticiye toplu bir ödeme yapmaktadır. Kontrat sonrasında hem üretici hem de perakendeci rasyonel olarak merkezi çözüm doğrultusunda karar vermektedir. Dolayısıyla, İKT kontratı tedarik zincirinin koordinasyonunu sağlamaktadır. Buna ek olarak, Pareto iyileştiren olmasının yanı sıra, bu kontrat sayesinde üyeler adil bir kar artışından da faydalanabilmektedir. Kontrat öncesi ve sonrası tedarik zincirleri analiz edildiğinde, koordinasyonun tedarik zincirinin ekonomik ve çevresel sürdürülebilirliğini arttırdığı ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, tedarik zinciri üyelerinin etkileşim içinde olduğu; üreticinin yeşillik seviyesindeki artışın, perakendecinin de daha fazla yeşillik yatırımı yapmasını sağladığı görülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Yeşil tedarik zinciri; Endüstri 4.0; Koordinasyon; Kontrat; Oyun teorisi.

### Abstract

Due to the worsening environmental conditions, producing eco-friendly products is gaining more importance. This awareness has also affected the consumers so that green products are demanded more. Industry 4.0 technologies are also expected to have positive effects on the environment. This paper analyzes the coordination of a two-stage green supply chain that applies Industry 4.0 technologies and supplies products to a green-conscious market. The Industry 4.0 investment level of the manufacturer affects her cost and greening level. The retailer also invests in green processes. In the decentralized system, both members determine lower greening levels than the optimal solution. Also, the Industry 4.0 investment level of the manufacturer, demand, and overall supply chain profit are lower in the decentralized solution. These results indicate that the supply chain should be coordinated. Thus, a two-part tariff (TPT) contract is developed. In the TPT contract, the manufacturer sets the unit wholesale price equal to her unit cost, and then the retailer makes a lump-sum payment to the manufacturer. Both members act rationally according to the centralized solution after the contract. Thus, the TPT contract has coordination ability. Also, the contract is Pareto improving and fair so that both members can utilize fair profit increases. The analysis denotes that coordination increases the economic and environmental sustainability of the supply chain. Besides, the supply chain members interact with each other, and an increase in the greening level of the manufacturer also leads to an increase in the greening investment of the retailer.

**Keywords:** Green supply chain; Industry 4.0; Coordination; Contract; Game theory.

## I. GİRİŞ

Dördüncü Sanayi Devrimi ve dijital dönüşüm, tedarik zincirlerini Endüstri 4.0 teknolojilerini kullanmaya teşvik etmiştir. Bu teknolojiler arasında, büyük veri ve analitiği, otonom robotlar, eklemeli imalat, bulut, siber güvenlik, endüstriyel nesnelerin interneti, düşey ve yatay entegrasyon, yapay zeka ile makine öğrenmesi sayılabilir [1, 2]. Endüstri 4.0 teknolojileri, tedarik zincirlerinin anlık ve doğru veri paylaşımını kolaylaştırır; koordinasyon kabiliyetlerini ve performanslarını artırır. Kaynakların daha etkin kullanımını, verimliliğin artması, tedarik zincirleri üyeleri arasında daha etkin iş birliği, ürün geliştirme maliyetlerinin azalması ve daha kısa temin süreleri, bu teknolojilerin faydaları arasında yer almaktadır [2, 3]. Endüstri 4.0 teknolojileri, ulaştırma, envanter yönetimi ve malzeme elleçleme gibi lojistik faaliyetlerin daha etkin yürütülmesini sağlar [4]. Bunların dışında, tedarik zincirlerinin daha yenilikçi, rekabetçi ve sürdürülebilir olması açısından da bu teknolojiler önemli bir role sahiptir [5, 6].

Tedarik zincirlerinin sürdürülebilir olması günümüzde gittikçe daha fazla önem kazanmaktadır. Tedarik zincirleri, ekonomik dengenin yanı sıra, çevresel ve sosyal kaynakları daha etkin kullanmak için de çaba sarf etmektedir. Ekonomik sürdürülebilirlik uzun vadede ekonomik büyümeyi göz önüne almakta olup, çevresel ve sosyal sistemlere de zarar vermemelidir. Çevresel sürdürülebilirlik, ekolojik sistemi korumayı ve doğal kaynakların kullanımını dengelemeye çalışır. Sosyal sürdürülebilirlik ise, sosyal adalet, güvenlik ve sağlık hizmeti gibi insan haklarına odaklanarak insanlığın refahını korumayı amaçlar [7, 8, 9]. Bir tedarik zincirinin sürdürülebilir olması için bu üç boyutu da dikkate alması önemlidir. Bu bilinç tüketicileri de etkilemiş olup, daha sürdürülebilir ürün ve hizmetlere olan talep gün geçtikçe artmaktadır. Tedarik zinciri üyeleri arasındaki iş birliği de sürdürülebilirlik açısından önem taşımaktadır [10]. Bu durum, firmaların tedarik zincirlerinde yer alan diğer üyelerle iş birliklerini arttırmıştır [11]. Tedarik zincirlerinin koordinasyonu, Endüstri 4.0 ortamında sürdürülebilirliğin artması açısından daha da öne çıkmaktadır [12]. Koordinasyonu sağlamanın yollarından biri, üyeler arasında kontratlar geliştirmektir. Bir tedarik zincirinde tek bir karar verici sistemin tamamını optimize etmeyi amaçlıyorsa, bu tedarik zinciri merkezi olarak adlandırılır. Merkezkaç tedarik zincirinde ise her üye kendi sistemini optimize etmeye odaklanır. Merkezi ve merkezkaç çözümler genellikle birbirinden farklıdır. Ancak, bu çözümler kontratlar aracılığı ile birbirine eşitlenebilir ve tedarik zincirinin koordinasyonu sağlanmış olur. Bir kontratın koordinasyon yeteneğinin yanı sıra, Pareto iyileştiren olması da önem taşımaktadır. Üyelerden birinin durumu iyileşirken, hiçbir üyenin durumu daha kötüye gitmiyorsa, söz konusu kontrat Pareto iyileştiren olarak adlandırılır. Aksi halde, kontrat, üyeler tarafından kabul edilebilir ve uygulanabilir olmaz [13].

Bu makale, Endüstri 4.0 teknolojileri uygulayan yeşil bir tedarik zincirinin koordinasyonunu ele almaktadır. Tedarik zinciri iki aşamalı olup, bir üretici ve bir perakendeciden oluşmaktadır. Üretici, Endüstri 4.0 teknolojileri uygulamaktadır; yaptığı yatırım miktarı, maliyetini ve yeşillik seviyesini etkilemektedir. Perakendeci de yeşillik seviyesini arttırmak için yatırım yapmaktadır. Pazar, perakende fiyatının yanı sıra hem üreticinin hem de perakendecinin yeşillik seviyesine duyarlıdır. Bu çalışmadaki araştırma soruları aşağıda verilmiştir:

1. Tedarik zincirinin merkezi ve merkezkaç çözümleri nedir?
2. İki kısımlı tarife kontratı ile tedarik zincirinin koordinasyonu mümkün müdür?
3. Bu kontrat Pareto iyileştiren midir?

Bu araştırma sorularını cevaplamak için oyun teorisi yaklaşımı kullanılarak analitik çözümler elde edilmiş ve yönetsel çıkarımlar yapılmıştır. Bu çalışma, Endüstri 4.0 yatırımı ile sürdürülebilirliğin ekonomik ve çevresel boyutlarını ilişkilendirmesi açısından

kontrat literatüründeki önemli bir boşluğu doldurmaktadır. Üreticinin maliyetinin ve yeşillik seviyesinin Endüstri 4.0 yatırımına bağlı olarak modellenmesi ve her iki üyenin de yeşillik seviyesini arttırmak için yatırım yapması, bu makalede kurulan modeli diğer çalışmalardan ayırmaktadır.

Makalenin organizasyonu şu şekildedir. İkinci bölümde ilgili literatüre yer verilmiştir. Merkezi ve merkezkaç modeller ile çözümleri üçüncü bölümde yer almaktadır. Tedarik zincirinin koordinasyonu için tasarlanan iki kısımlı tarife kontratı dördüncü bölümde verilmiştir. Beşinci bölümde, elde edilen sonuçların yorumlanması için sayısal bir analiz yapılmıştır. Sonuçlar, altıncı bölümde yer almaktadır.

## II. LİTERATÜR TARAMASI

Bu çalışma, hem Endüstri 4.0 teknolojileri uygulayan, hem de çevreye duyarlı olup yeşillik yatırımı yapan bir tedarik zincirinin koordinasyonunu ele almaktadır. Buna bağlı olarak, bu bölümde, yeşil, sosyal sorumlu ya da sürdürülebilir tedarik zincirlerini koordine etmek amacıyla kontratlar geliştiren çalışmalara değinilecektir. Bu çalışmalar arasında çok azı Endüstri 4.0 teknolojilerini de dikkate almaktadır.

Tedarik zincirlerinin kontratlar aracılığı ile koordinasyonu literatürde önemli bir yere sahiptir [14]. Bu konu ile ilgili detaylı literatür taramaları Govindan vd. [15], Chauhan ve Singh [16] ile Bart vd. [17]'nde bulunabilir. Sürdürülebilirliğin çeşitli boyutlarını da dikkate alan koordinasyon çalışmalarının çoğu iki aşamalı yeşil tedarik zincirlerine odaklanmaktadır. Bu çalışmalarda, tedarik zinciri üyelerinden en az biri yeşillik yatırımı yapmaktadır. Çoğu çalışmada oyun teorisi yaklaşımı kullanılmıştır. Pazar talebi, genellikle perakende fiyatı ve yeşillik seviyesinin bir fonksiyonudur. Toptan satış fiyatı [18], maliyet paylaşımı [18, 19, 20], gelir paylaşımı [20, 21, 22, 23] ve iki kısımlı tarife [24, 25] kontratları en çok uygulanan kontratlardır. Bu çalışmaların yanı sıra, sosyal sorumlu [26, 27], hem yeşil hem sosyal sorumlu [28, 29, 30] veya sürdürülebilir [31, 32, 33] tedarik zincirlerinin koordinasyonunu ele alan çalışmalar da bulunmaktadır. Bu çalışmalarda da tedarik zinciri üyelerinden biri ya da her ikisi birden kurumsal sosyal sorumluluk ya da sürdürülebilirlik yatırımı yapmaktadır. Pazar talebi, genellikle perakende fiyatı ve kurumsal sosyal sorumluluk ya da sürdürülebilirlik seviyesinin bir fonksiyonudur. En çok uygulanan kontratlar, toptan satış fiyatı [26], maliyet paylaşımı [29], gelir paylaşımı [27, 31, 32, 34] ve iki kısımlı tarife [31, 34] kontratlarıdır. Bunların dışında, daha az sayıda çalışma üç aşamalı tedarik zincirlerine odaklanmaktadır [35, 36, 37, 38]. Bu konu ile ilgili daha detaylı literatür taraması Toktaş-Palut [38]'ta bulunabilir.

Yukarıda bahsedilen çalışmaların yanı sıra, hem Endüstri 4.0 teknolojileri uygulayan hem de sürdürülebilirlik bilinci olan tedarik zincirlerinin

koordinasyonunu ele alan çalışma sayısı son derece azdır. Ghosh vd. [39], Endüstri 4.0 ortamında önem kazanan çevresel bilince sahip iki aşamalı bir tedarik zincirini ele almış ve maliyet paylaşımı kontratı geliştirmiştir. Söz konusu çalışmada, fiyat kazancı ve rekabetin de etkileri incelenmiştir. Ma vd. [40], Endüstri 4.0 ortamında emisyon üst sınırı ve ticareti sistemi altında üç aşamalı bir soğuk tedarik zincirini ele alarak, gelir ve maliyet paylaşımı kontratı tasarlamıştır. Araştırmacılar, ayrıca karbon vergisi politikasını da analiz etmiştir. Söz konusu iki çalışma da bu makale ile aynı kapsamda yer almakla birlikte, her ikisi de Endüstri 4.0 yatırımı ile yeşillik seviyesini ilişkilendirmemiştir. Üreticinin maliyetinin ve yeşillik seviyesinin Endüstri 4.0 yatırımına bağlı olarak modellenmesi ve her iki üyenin de yeşillik seviyesini arttırmak için yatırım yapması, bu makalede kurulan modeli diğer çalışmalardan ayırmakta ve literatürdeki önemli bir boşluğu doldurmaktadır.

### III. MODELLER

Bu makale, Endüstri 4.0 teknolojileri uygulayan ve çevreye duyarlı bir pazara hizmet eden yeşil bir tedarik zincirini ele almaktadır. Tedarik zinciri iki aşamalıdır; bir üretici ve bir perakendeciden oluşmaktadır. Üretici, ürünleri Endüstri 4.0 teknolojisi ile üretmekte olup, Endüstri 4.0 yatırım seviyesi  $\alpha$  olarak verilmiştir. Üreticinin birim baz maliyeti  $c$  olmakla birlikte, birim maliyeti Endüstri 4.0 yatırımına bağlı olarak azalmaktadır [41, 42, 43]. Buna göre, üreticinin birim maliyeti,  $c(\alpha) = c - h_2\alpha$  şeklinde azalan bir doğrusal fonksiyon olarak modellenmiştir. Burada,  $h_2 > 0$ , üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesine bağlı birim maliyetindeki azalış miktarıdır. Üreticinin Endüstri 4.0 yatırım maliyeti ise  $E\alpha^2$  şeklinde artan bir kuadratik

fonksiyon olarak modellenmiştir [44]. Burada,  $E > 0$ , üreticinin Endüstri 4.0 yatırım parametresidir. Üreticinin Endüstri 4.0 yatırımı aynı zamanda yeşillik seviyesini de pozitif yönde etkilemektedir [45, 46, 47, 48, 49]. Bu bağlamda, üreticinin yeşillik seviyesi,  $\theta = h_1\alpha$  şeklinde artan bir doğrusal fonksiyon olarak modellenmiştir. Burada,  $h_1 > 0$ , üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesinin yeşillik seviyesine birim etkisini ifade etmektedir. Üreticinin birim toptan satış fiyatı ise  $w$  olarak verilmiştir. Perakendeci, ürünleri üreticiden satın almakta ve pazara satmaktadır. Perakendecinin birim sabit ve değişken maliyeti ihmal edilebilir düzeydedir; birim perakende fiyatı ise  $p$  ile gösterilmektedir. Perakendeci, ürünlerin pazarlanması aşamasında çevreye duyarlı davranmakta ve yeşillik yatırımı yapmaktadır. Perakendecinin yeşillik seviyesi  $\beta$  olarak verilmiştir. Perakendecinin yeşillik yatırım maliyeti ise  $I\beta^2$  şeklinde artan bir kuadratik fonksiyon olarak modellenmiştir. Burada,  $I > 0$ , perakendecinin yeşillik yatırım parametresidir. Pazar, perakende fiyatı ile perakendeci ve üreticinin yeşillik seviyelerine duyarlıdır. Buna göre, pazar talebi,  $D = a - bp + g_p\beta + g_u\theta$  olarak modellenmiştir. Burada,  $a, b, g_p, g_u > 0$  olup, potansiyel pazar büyüklüğü  $a$ ; tüketicinin perakende fiyatına duyarlılığı  $b$ ; tüketicinin perakendecinin ve üreticinin yeşillik seviyelerine duyarlılıkları ise sırasıyla  $g_p$  ve  $g_u$  olarak verilmiştir. Üreticinin yeşillik seviyesi fonksiyonu talep fonksiyonunda yerine konulduğunda  $D = a - bp + g_p\beta + g_u h_1\alpha$  elde edilir. Bu makalede kullanılan notasyon Tablo 1'de görülebilir.

**Tablo 1.** Notasyon

	Notasyon	Tanım
Parametreler	$a$	Potansiyel pazar büyüklüğü
	$b$	Tüketicinin perakende fiyatına duyarlılığı
	$c$	Üreticinin birim baz maliyeti
	$E$	Üreticinin Endüstri 4.0 yatırım parametresi
	$g_p$	Tüketicinin perakendecinin yeşillik seviyesine duyarlılığı
	$g_u$	Tüketicinin üreticinin yeşillik seviyesine duyarlılığı
	$h_1$	Üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesinin yeşillik seviyesine birim etkisi
	$h_2$	Üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesine bağlı birim maliyetindeki azalış
	$I$	Perakendecinin yeşillik yatırım parametresi
	Karar değişkenleri	$D$
$P$		Birim perakende fiyatı
$T$		İki kısımlı tarife kontratında perakendecinin üreticiye yaptığı toplu ödeme
$w$		Üreticinin birim toptan satış fiyatı
$\alpha$		Üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesi
$\beta$		Perakendecinin yeşillik seviyesi
$\theta$		Üreticinin yeşillik seviyesi
$\pi_{(.)}$		Tedarik zinciri üyesinin karı ( $P$ : Perakendeci; $U$ : Üretici)
$\pi_{TZ}$		Tedarik zincirinin toplam karı



Merkezi ve merkezkaç modellere geçmeden önce, bu çalışmada yapılan varsayımlar aşağıda listelenmiştir:

**Varsayım 1.** Üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesi ve perakendecinin yeşillik seviyesinin pozitif olmasını garanti etmek için aşağıdaki varsayımlar yapılmıştır:

a.  $E(4Ib - g_p^2) - I(g_U h_1 + bh_2)^2 > 0$ ;

b.  $a - bc > 0$ .

**Varsayım 2.** Üreticinin birim maliyetinin pozitif olmasını garanti etmek için  $c - h_2\alpha > 0$  varsayımı yapılmıştır.

### 3.1. Merkezi Model

Merkezi modelde, tedarik zincirinin toplam karını maksimize etmeyi amaçlayan tek bir karar verici bulunmaktadır. Karar değişkenleri, perakende fiyatı, perakendecinin yeşillik seviyesi ve üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesidir. Perakendecinin (P) ve üreticinin (U) kar fonksiyonları  $\pi_i(\cdot)$  sırasıyla

$$\pi_p(p, \beta) = (p - w)D - I\beta^2, \quad (1)$$

$$\pi_U(w, \alpha) = (w - c + h_2\alpha)D - E\alpha^2 \quad (2)$$

olarak verilmiştir. Buna göre, tedarik zincirinin (TZ) toplam karı şu şekildedir:

$$\pi_{tz}(p, \beta, \alpha) = \pi_p(\cdot) + \pi_U(\cdot) = (p - c + h_2\alpha)D - I\beta^2 - E\alpha^2. \quad (3)$$

Burada,  $D = a - bp + g_p\beta + g_U h_1\alpha$ .

Merkezi modelin çözümünde oyun teorisi yaklaşımı kullanılmıştır. Tedarik zincirindeki karar verici, birinci aşamada, beklenen perakende fiyatı ve perakendecinin yeşillik seviyesini dikkate alarak, üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesini ( $\alpha$ ) belirlemektedir. İkinci aşamada ise, perakende fiyatı ( $p$ ) ile perakendecinin yeşillik seviyesine ( $\beta$ ) eş zamanlı olarak karar vermektedir. Merkezi model, geriye dönük tümevarım yöntemi ile çözülmüş ve aşağıdaki önerme elde edilmiştir.

**Önerme 1.** Merkezi tedarik zincirinin tek alt-oyun mükemmel Nash dengesi şu şekildedir:

$$p^* = \frac{E(2I(a + bc) - cg_p^2) - I(g_U h_1 + bh_2)(cg_U h_1 + ah_2)}{E(4Ib - g_p^2) - I(g_U h_1 + bh_2)^2}, \quad (4)$$

$$\beta^* = \frac{Eg_p(a - bc)}{E(4Ib - g_p^2) - I(g_U h_1 + bh_2)^2}, \quad (5)$$

$$\alpha^* = \frac{I(g_U h_1 + bh_2)(a - bc)}{E(4Ib - g_p^2) - I(g_U h_1 + bh_2)^2}. \quad (6)$$

Buna göre, üreticinin denge yeşillik seviyesi  $\theta^* = h_1\alpha^*$  olarak bulunur. Merkezi tedarik zincirine ait denge toplam kar ve talep ise sırasıyla aşağıda verilmiştir:

$$\pi_{tz}^* = \frac{EI(a - bc)^2}{E(4Ib - g_p^2) - I(g_U h_1 + bh_2)^2}, \quad (7)$$

$$D^* = \frac{2EIb(a - bc)}{E(4Ib - g_p^2) - I(g_U h_1 + bh_2)^2}. \quad (8)$$

Bu makalede yer alan tüm önermelerin ispatları Ek A'da bulunabilir.

### 3.2. Merkezkaç Model

Merkezkaç modelde, tedarik zincirinin her bir üyesi kendi sistemini optimize etmeyi amaçlamaktadır. Perakendeci ve üreticinin kar fonksiyonları sırasıyla Eşitlik (1) ve (2)'de verilmiştir. Merkezkaç modelin çözümünde oyun teorisi yaklaşımı kullanılmıştır. Oyunun ilk aşamasında, üretici, perakendecinin beklenen kararlarını dikkate alarak, birim toptan satış fiyatı ( $w$ ) ile Endüstri 4.0 yatırım seviyesine ( $\alpha$ ) eş zamanlı olarak karar vermektedir. İkinci aşamada ise, perakendeci, perakende fiyatı ( $p$ ) ile yeşillik seviyesini ( $\beta$ ) eş zamanlı olarak belirlemektedir. Merkezkaç model, geriye dönük tümevarım yöntemi ile çözülmüş ve aşağıdaki önerme elde edilmiştir.

**Önerme 2.** Merkezkaç tedarik zincirinin tek alt-oyun mükemmel Nash dengesi şu şekildedir:

$$p^m = \frac{E(2Ib(3a + bc) - g_p^2(a + bc)) - Ib(g_U h_1 + bh_2)(cg_U h_1 + ah_2)}{b(2E(4Ib - g_p^2) - I(g_U h_1 + bh_2)^2)}, \quad (9)$$

$$\beta^m = \frac{Eg_p(a - bc)}{2E(4Ib - g_p^2) - I(g_U h_1 + bh_2)^2}, \quad (10)$$

$$w^m = \frac{E(4Ib - g_p^2)(a + bc) - Ib(g_U h_1 + bh_2)(cg_U h_1 + ah_2)}{b(2E(4Ib - g_p^2) - I(g_U h_1 + bh_2)^2)}, \quad (11)$$

$$\alpha^m = \frac{I(g_U h_1 + bh_2)(a - bc)}{2E(4Ib - g_p^2) - I(g_U h_1 + bh_2)^2}. \quad (12)$$

Buna göre, üreticinin denge yeşillik seviyesi  $\theta^m = h_1\alpha^m$  olarak bulunur. Merkezkaç tedarik zincirine ait denge toplam kar ve talep ise sırasıyla aşağıda verilmiştir:

$$\pi_{tz}^m = \frac{EI(a - bc)^2(3E(4Ib - g_p^2) - I(g_U h_1 + bh_2)^2)}{(2E(4Ib - g_p^2) - I(g_U h_1 + bh_2)^2)^2}, \quad (13)$$

$$D^m = \frac{2EIb(a - bc)}{2E(4Ib - g_p^2) - I(g_U h_1 + bh_2)^2}. \quad (14)$$

### 3.3. Merkezi ve Merkezkaç Çözümlerin Kıyaslanması

Merkezi ve merkezkaç çözümler elde edildikten sonra bu çözümlerin kıyaslanması, kontrat tasarımı açısından önemlidir. Örneğin, üretici, merkezi çözümde Endüstri 4.0 teknolojilerine daha fazla yatırım yapıyorsa, hazırlanacak kontrat sonrasında rasyonel olarak bu

yatırım seviyesini belirlemelidir. Diğer bir deyişle, kontrat sonrasında merkezi ve merkezkaç çözümler birbirine eşit olmalıdır.

**Önerme 3.** Merkezi ve merkezkaç çözümlerin kıyaslanması sonucunda aşağıdaki bulgular elde edilmiştir:

**a.** Üreticinin Endüstri 4.0 yatırım ve yeşillik seviyeleri, merkezi çözümde daha yüksektir. Diğer bir deyişle,  $\alpha^* > \alpha^m$  ve  $\theta^* > \theta^m$ .

**b.** Perakendecinin yeşillik seviyesi, merkezi çözümde daha yüksektir. Diğer bir deyişle,  $\beta^* > \beta^m$ .

**c.** Perakende fiyatı,  $E(2Ib - g_p^2) - I g_v h_1 (g_v h_1 + b h_2) > 0$  için merkezi çözümde daha düşüktür. Diğer bir deyişle, bu koşul sağlandığında  $p^* < p^m$  olur. Aksi halde,  $p^* \geq p^m$ .

**d.** Talep, merkezi çözümde daha yüksektir. Diğer bir deyişle,  $D^* > D^m$ .

**e.** Tedarik zincirinin toplam karı, merkezi çözümde daha yüksektir. Diğer bir deyişle,  $\pi_{TZ}^* > \pi_{TZ}^m$ .

Önerme 3'e göre, tedarik zincirinin merkezkaç yapıda hareket etmesi, üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesi ve buna bağlı olarak yeşillik seviyesi ile perakendecinin yeşillik seviyesini olumsuz yönde etkilemektedir. Perakende fiyatı,

$E(2Ib - g_p^2) - I g_v h_1 (g_v h_1 + b h_2) > 0$  olması durumunda merkezkaç tedarik zincirinde daha yüksektir. Bu durum, tüketicileri ekonomik açıdan olumsuz yönde etkilemektedir. Talep ise her koşulda merkezkaç sistemde daha düşüktür. Diğer bir deyişle, tedarik zinciri üyelerinin koordine olmaması, tüketicilerin bu zincirin sunduğu ürünlere olan talebini azaltmaktadır. Son olarak, tedarik zincirinin toplam karı da merkezkaç yapıdan olumsuz yönde etkilenmektedir. Bu kıyaslama, tedarik zincirinin koordine edilerek merkezi çözüme ulaşmasının, hem sürdürülebilirliğin ekonomik ve çevresel boyutları açısından, hem de Endüstri 4.0 teknolojilerine yapılan yatırımların artması açısından önemini ortaya koymaktadır.

#### IV. MERKEZKAÇ TEDARİK ZİNCİRİNİN KOORDİNASYONU

Bu makalede, merkezkaç tedarik zincirinin koordine edilmesi amacıyla iki kısımlı tarife (İKT) kontratı geliştirilmiştir. İKT kontratı, tekeli ya da tekele yakın piyasalar için uygun bir kontrattır. Bu kontratta, üretici ürünleri maliyetine satmakta, perakendeci ise daha sonra üreticiye toplu bir ödeme yapmaktadır. Kontrat sonrasında hem üretici hem de perakendeci rasyonel olarak merkezi çözüm doğrultusunda karar vermelidir. Bu durumda, kontrat tedarik zincirinin koordinasyonunu sağlamaktadır. Bir kontratın koordinasyon yeteneğinin yanı sıra, Pareto iyileştiren

olması da önem taşımaktadır. Üyelerden birinin durumu iyileşirken, hiçbir üyenin durumu daha kötüye gitmiyorsa, söz konusu kontrat Pareto iyileştiren olarak adlandırılır. Aksi halde, kontrat üyeler tarafından kabul edilebilir ve uygulanabilir olmaz [13].

İKT kontratına göre, üreticinin birim toptan satış fiyatı birim maliyetine eşittir. Diğer bir deyişle,

$$w^T = c - h_2 \alpha + \frac{E \alpha^2}{D}. \quad \text{Perakendeci ise daha sonra}$$

üreticiye toplu bir ödeme yapmaktadır. Buna göre, perakendeci ve üreticinin kontrat sonrası kar fonksiyonları sırasıyla şu şekildedir:

$$\pi_p^T(p, \beta) = (p - w)D - I\beta^2 - T(\cdot), \quad (15)$$

$$\pi_v^T(w, \alpha) = (w - c + h_2 \alpha)D - E\alpha^2 + T(\cdot). \quad (16)$$

Burada,  $D = a - bp + g_p \beta + g_v h_1 \alpha$  olup,  $T$  ise perakendecinin üreticiye yaptığı toplu ödemeyi göstermektedir.

**Önerme 4.** Aşağıda verilen toplu ödeme fonksiyonu için İKT kontratı tedarik zincirini koordine etmektedir:

$$T(p, \beta, w, \alpha) = k_1 p + k_2 \beta + k_3 w + k_4 \alpha + \varepsilon. \quad (17)$$

Burada,

$$k_1 = \frac{I(g_v h_1 + b h_2)^2 (a - bc)}{2(E(4Ib - g_p^2) - I(g_v h_1 + b h_2)^2)},$$

$$k_2 = -\frac{I g_p (g_v h_1 + b h_2)^2 (a - bc)}{2b(E(4Ib - g_p^2) - I(g_v h_1 + b h_2)^2)},$$

$$k_3 = -\frac{2EIb(a - bc)}{E(4Ib - g_p^2) - I(g_v h_1 + b h_2)^2},$$

$$k_4 = \frac{I g_v h_1 (4Eb - (g_v h_1 + b h_2)^2)(a - bc)}{2b(E(4Ib - g_p^2) - I(g_v h_1 + b h_2)^2)}$$

olup,  $\varepsilon$  ise hata terimidir. Buna göre, üretici rasyonel

olarak birim toptan satış fiyatını  $w^T = c - h_2 \alpha^* + \frac{E \alpha^{*2}}{D^*}$

olarak belirlemektedir.

Önerme 4'e göre, İKT kontratı sonrasında hem üretici hem de perakendeci rasyonel olarak merkezi çözüm doğrultusunda karar vermektedir. Dolayısıyla, söz konusu kontrat tedarik zincirini koordine etmektedir. Ancak daha önce de belirtildiği gibi, kontratın uygulanabilir olması için kontrat aynı zamanda Pareto iyileştiren de olmalıdır.

**Önerme 5.** İKT kontratı, ancak ve ancak aşağıda verilen koşulların sağlanması durumunda Pareto iyileştirir:

$$\varepsilon \leq \frac{I(2Eb(a+bc) - a(g_U h_1 + bh_2)^2)(a-bc)}{2b(E(4Ib - g_p^2) - I(g_U h_1 + bh_2)^2)} \quad (18)$$

$$\frac{E^2 I(4Ib - g_p^2)(a-bc)^2}{(2E(4Ib - g_p^2) - I(g_U h_1 + bh_2)^2)^2}$$

$$\varepsilon \geq \frac{EI(a-bc)^2}{2E(4Ib - g_p^2) - I(g_U h_1 + bh_2)^2} \quad (19)$$

$$\frac{I(a(g_U h_1 + bh_2)^2 - 4Eb^2 c)(a-bc)}{2b(E(4Ib - g_p^2) - I(g_U h_1 + bh_2)^2)}$$

Burada,  $\varepsilon$ , Eşitlik (17)'de verilen toplu ödeme fonksiyonunda yer alan hata terimidir.

Önerme 3, 4 ve 5 uyarınca, İKT kontratı sonrasında perakendeci ve üretici rasyonel olarak merkezi çözüm doğrultusunda davranmaktadır. Dolayısıyla, tedarik zincirinin bütünü, hem sürdürülebilirliğin ekonomik ve çevresel boyutları açısından, hem de Endüstri 4.0 yatırımının artması açısından daha iyi bir konuma geçmektedir. Bunun yanı sıra, kontrat parametrelerinin uygun belirlenmesi durumunda İKT kontratı Pareto iyileştiren olup, her iki üyenin de kontrat sonrası karının artmasını garanti etmektedir. Bu durumda, her iki üye için de kontrat cazip hale gelmekte ve uygulanabilir olmaktadır.

## V. SAYISAL ANALİZ

Bu bölümde, önceki bölümlerde elde edilen sonuçları sayısal olarak göstermek ve yönetsel çıkarımlar yapmak için sayısal bir analiz yapılmıştır. Başlangıç parametreleri şu şekilde belirlenmiştir:  $a = 500$ ,  $b = 10$ ,  $c = 10$ ,  $E = 40$ ,  $g_p = 4$ ,  $g_U = 5$ ,  $h_1 = 0,60$ ,  $h_2 = 0,80$ ,  $I = 50$ . Buna göre, Tablo 2'de verilen sayısal analiz sonuçlarından da görüleceği gibi, İKT kontratı sonrasında tedarik zinciri üyeleri rasyonel olarak merkezi çözüme göre davranmaktadır. Merkezi ve merkezkaç çözümler kıyaslandığında, Önerme 3'te belirtildiği üzere, tedarik zincirinin toplam karı ve talebin yanı sıra, üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesi ve buna bağlı olarak yeşillik seviyesi ile perakendecinin yeşillik seviyesi koordinasyon durumunda artmaktadır. Perakende fiyatı merkezi sistemde daha düşük olup, tedarik zincirinin koordinasyonu tüketicilerin satın alma gücünü olumlu yönde etkilemektedir.

İKT kontratı için iki ayrı durum analiz edilmiştir. İlk durumda  $\varepsilon$  değeri, Eşitlik (18) ve (19)'da verilen üst ve alt sınırların ortalamasına eşit alınmıştır. Bu durumda, İKT kontratı Pareto iyileştirir. Perakendecinin karı kontrat sonrasında yaklaşık %54, üreticinin karı ise yaklaşık %28 artmaktadır. İkinci durumda ise  $\varepsilon$  değeri daha adil bir kar artışı olacak şekilde belirlenmiştir. Bu durumda ise hem tedarik zincirinin toplam karı hem de üyelerin karları yaklaşık %37 oranında artmaktadır. Dolayısıyla, ikinci durumda belirlenen parametreler sonucunda Pareto iyileştiren olmasının yanı sıra, aynı zamanda adil bir kontrat elde edilmiştir.

**Tablo 2.** Sayısal analiz sonuçları

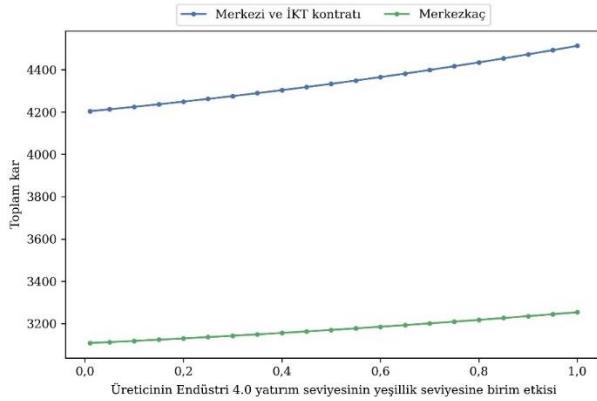
	Merkezkaç	Merkezi	İKT kontratı (Durum 1)	İKT kontratı (Durum 2)
$P$	40,1199	29,4244	29,4244	29,4244
$\beta$	0,4192	0,8730	0,8730	0,8730
$w$	29,6397	-	9,2498	9,2498
$\alpha$	1,4410	3,0010	3,0010	3,0010
$\theta$	0,8646	1,8006	1,8006	1,8006
$D$	104,8012	218,2513	218,2513	218,2513
$T$	-	-	2685,7534	2872,0789
$\pi_p$	1089,5426	-	1679,2719	1492,9464
$\pi_U$	2096,0241	-	2685,7534	2872,0789
$\pi_{TZ}$	3185,5667	4365,0252	4365,0252	4365,0252
$\pi_p$ artışı (%)	-	-	54,1263	37,0251
$\pi_U$ artışı (%)	-	-	28,1356	37,0251
$\pi_{TZ}$ artışı (%)	-	37,0251	37,0251	37,0251

Başlangıç parametreleri kullanılarak merkezi, merkezkaç ve kontrat sonrası sistemlerin analiz edilmesinin ardından, üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesinin yeşillik seviyesine birim etkisi ( $h_1$ ) ve üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesine bağlı birim

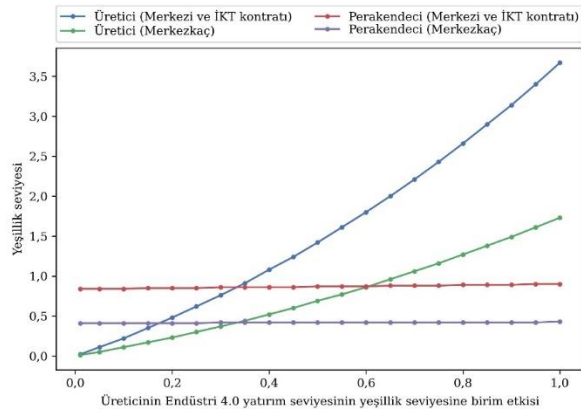
maliyetindeki azalış miktarı ( $h_2$ ) temel alınarak duyarlılık analizleri yapılmıştır. Duyarlılık analizinde,  $h_1$  ve  $h_2$  değerleri şu aralıkta belirlenmiştir:  $h_1 \in (0,1]$  ve  $h_2 \in (0,1]$ .

Şekil 1’de, üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesinin yeşillik seviyesine birim etkisinin, merkezi, kontrat sonrası ve merkezkaç tedarik zincirlerinin toplam karı üzerindeki etkileri incelenmiştir. Sonuçlar, üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesinin yeşillik seviyesine birim etkisi arttıkça, tedarik zincirlerinin daha fazla kar elde ettiğini göstermektedir. Merkezi ve kontrat sonrası tedarik zincirleri bu artıştan nispeten daha fazla etkilenmektedir.

Şekil 2’de, üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesinin yeşillik seviyesine birim etkisinin, merkezi, kontrat sonrası ve merkezkaç tedarik zincirlerindeki üretici ve perakendecinin yeşillik seviyesi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Sonuçlar, tüm tedarik zincirlerinde, üreticinin yeşillik seviyesinin bu artıştan önemli ölçüde ve pozitif yönde etkilendiğini göstermektedir. Bu etki, merkezi ve kontrat sonrası sistemlerde daha da belirgindir. Üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesinin yeşillik seviyesine birim etkisi yaklaşık 0,33 seviyesine gelene kadar, perakendecinin yeşillik seviyesi üreticiye göre daha yüksektir. Bu değerden sonra ise üreticinin yeşillik seviyesi perakendecinin yeşillik seviyesinin üzerine çıkmaktadır. Bunun yanı sıra, perakendecinin yeşillik seviyesi de tüm tedarik zincirlerinde bir miktar artmaktadır.



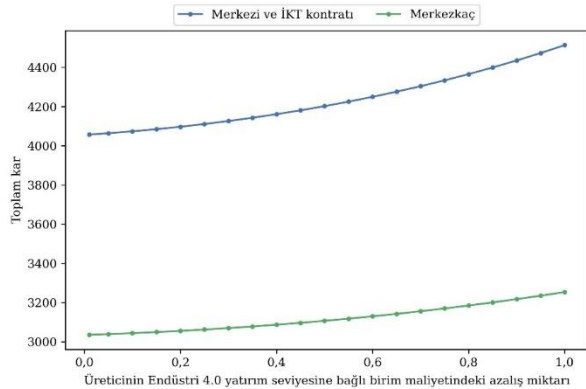
Şekil 1. Üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesinin yeşillik seviyesine birim etkisi / Toplam kar



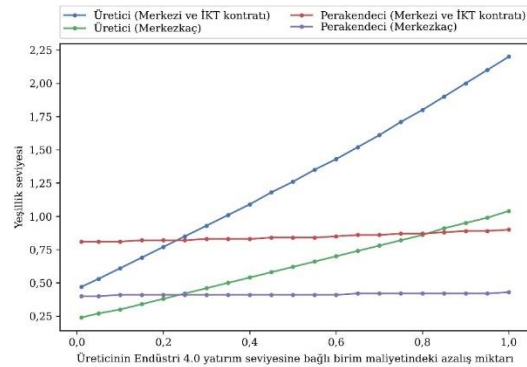
Şekil 2. Üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesinin yeşillik seviyesine birim etkisi / Yeşillik seviyesi

Şekil 3’te, üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesine bağlı birim maliyetindeki azalış miktarının, merkezi, kontrat sonrası ve merkezkaç tedarik zincirlerinin toplam karı üzerindeki etkileri incelenmiştir. Sonuçlar, üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesine bağlı birim maliyetindeki azalış miktarı arttıkça, tedarik zincirlerinin daha fazla kar elde ettiğini göstermektedir. Merkezi ve kontrat sonrası tedarik zincirleri bu artıştan nispeten daha fazla etkilenmektedir.

Şekil 4’te, üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesine bağlı birim maliyetindeki azalış miktarının, merkezi, kontrat sonrası ve merkezkaç tedarik zincirlerindeki üretici ve perakendecinin yeşillik seviyesi üzerindeki etkileri incelenmiştir. Sonuçlar, tüm tedarik zincirlerinde, üreticinin yeşillik seviyesinin bu artıştan önemli ölçüde ve pozitif yönde etkilendiğini göstermektedir. Bu etki, merkezi ve kontrat sonrası sistemlerde daha da belirgindir. Üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesine bağlı birim maliyetindeki azalış miktarı yaklaşık 0,23 seviyesine gelene kadar, perakendecinin yeşillik seviyesi üreticiye göre daha yüksektir. Bu değerden sonra ise üreticinin yeşillik seviyesi perakendecinin yeşillik seviyesinin üzerine çıkmaktadır. Bunun yanı sıra, perakendecinin yeşillik seviyesi de tüm tedarik zincirlerinde bir miktar artmaktadır. Dolayısıyla, üreticinin yeşillik seviyesindeki artışın, perakendecinin de daha fazla yeşillik yatırımı yapmasını ve yeşillik seviyesini arttırmasını sağladığı söylenebilir.



Şekil 3. Üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesine bağlı birim maliyetindeki azalış miktarı / Toplam kar



Şekil 4. Üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesine bağlı birim maliyetindeki azalış miktarı / Yeşillik seviyesi

Şekil 1–4’te merkezi, kontrat sonrası ve merkezkaç sistemler karşılaştırıldığında, İKT kontratının merkezi sistemle aynı sonuçları verdiği, dolayısıyla tedarik zincirini koordine ettiği görülmektedir (Önerme 4). Merkezi ve kontrat sonrası sistemlere ait toplam kar ve yeşillik seviyeleri, merkezkaç sisteme göre daha yüksektir (Önerme 3a, 3b, 3e). Bu sonuç, koordinasyonun tedarik zincirlerinin ekonomik ve çevresel sürdürülebilirliği açısından önemini ortaya koymaktadır. Ayrıca, üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesinin yeşillik seviyesine birim etkisi ve/veya Endüstri 4.0 yatırım seviyesine bağlı birim maliyetindeki azalış miktarı arttıkça, tüm tedarik zincirlerinin hem ekonomik hem de çevresel boyutlarda daha fazla sürdürülebilir olduğu ortaya çıkmaktadır.

## VI. SONUÇLAR

Günümüzde çevresel koşulların gittikçe kötüye gitmesi nedeniyle, firmaların çevreye duyarlı üretim yapması ya da hizmet sunması önem kazanmaktadır. Bu bilinç tüketicileri de etkilemiş olup, yeşil ürünlere olan talep gün geçtikçe artmaktadır. Endüstri 4.0 teknolojilerinin de çevreye olumlu etkilerinin olduğu öngörülmektedir. Bu çalışma, Endüstri 4.0 teknolojileri uygulayan ve çevreye duyarlı bir pazara hizmet eden, iki aşamalı yeşil bir tedarik zincirinin koordinasyonunu ele almaktadır. Üreticinin Endüstri 4.0 yatırım miktarı, maliyetini ve yeşillik seviyesini etkilemektedir. Perakendeci de yeşillik seviyesini arttırmak için yatırım yapmaktadır. Tedarik zincirinin her bir üyesinin kendi sistemini optimize etmeyi amaçladığı merkezkaç sistemde, üreticinin ve perakendecinin yeşillik seviyeleri optimal çözüme oranla daha düşük çıkmaktadır. Ayrıca, üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesi, talep ve tedarik zincirinin toplam karı da merkezkaç çözümde daha düşüktür. Bu sonuçlar, tedarik zincirinin koordine edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Bu amaçla, bu çalışmada İKT kontratı geliştirilmiştir.

İKT kontratında, üretici ürünleri maliyetine satmakta, perakendeci ise daha sonra üreticiye toplu bir ödeme yapmaktadır. Kontrat sonrasında hem üretici hem de perakendeci rasyonel olarak merkezi çözüm doğrultusunda karar vermektedir. Dolayısıyla, İKT kontratı tedarik zincirinin koordinasyonunu sağlamaktadır. Bunun yanı sıra, İKT kontratı aynı zamanda Pareto iyileştirendir. Ayrıca, kontrat parametreleri uygun olarak belirlendiğinde üyeler adil bir şekilde kar artışından faydalanabilmektedir. Bu bağlamda, İKT kontratının üretici ve perakendeci tarafından kabul edilebilir ve uygulanabilir olduğu açıktır.

Kontrat öncesi ve sonrası tedarik zincirlerinin analiz edilmesi, koordinasyonun tedarik zincirlerinin ekonomik ve çevresel sürdürülebilirliği açısından önemini vurgulamaktadır. Elde edilen bu sonuç, literatürde yer alan bulgular [10, 12] ile de örtüşmektedir. Bunun yanı sıra, tedarik zincirlerinin

koordine olması, Endüstri 4.0 teknolojilerine yapılan yatırımların artması açısından da önemlidir. Ayrıca, üreticinin Endüstri 4.0 yatırım seviyesinin yeşillik seviyesine birim etkisi ve/veya Endüstri 4.0 yatırım seviyesine bağlı birim maliyetindeki azalış miktarı arttıkça, tedarik zincirlerinin hem ekonomik hem de çevresel boyutlarda daha fazla sürdürülebilir olduğu ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar, tedarik zinciri üyelerinin etkileşim içinde olduğunu; üreticinin yeşillik seviyesindeki artışın, perakendecinin de daha fazla yeşillik yatırımı yapmasını sağladığını göstermektedir.

Bu makale, daha sürdürülebilir bir dünya için kolektif bilinç ve iş birliğinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, hükümetler, Endüstri 4.0 teknolojileri uygulayan ve/veya yeşillik yatırımları yapan firmalara destek vererek yatırım seviyelerini arttırmalarını sağlayabilir. Yapılacak teşvikler sayesinde, bu firmalar hem ekonomik hem de çevresel boyutlarda daha sürdürülebilir olacaktır.

Bu çalışma, Endüstri 4.0 yatırımı ile sürdürülebilirliğin ekonomik ve çevresel boyutlarını ilişkilendirmesi açısından kontrat literatüründeki önemli bir boşluğu doldurmaktadır. Üreticinin maliyetinin ve yeşillik seviyesinin Endüstri 4.0 yatırımına bağlı olarak modellenmesi ve her iki üyenin de yeşillik seviyesini arttırmak için yatırım yapması, bu makalede kurulan modeli diğer çalışmalardan ayırmaktadır. Bu çalışmayı farklı şekillerde geliştirmek mümkündür. Tedarik zinciri farklı bir oyun teorisi yaklaşımı ile analiz edilerek, üreticinin ya da perakendecinin Stackelberg lideri olduğu farklı oyunlar ele alınabilir. Bunun dışında, tedarik zincirinin koordinasyonu için gelir ya da maliyet paylaşımı gibi farklı kontratlar tasarlanarak, bu kontratların koordinasyon kabiliyetleri ve Pareto iyileştiren olup olmadıkları incelenebilir.

## TEŞEKKÜR

Yazar, editörler ve hakemlere değerli katkıları için teşekkür eder. Bu çalışma, Doğu Üniversitesi [Bilimsel Araştırma Projesi, Proje numarası: 2019-20-D2-B09] tarafından desteklenmiştir.

## EK A. İSPATLAR

**Önerme 1.** Oyunun ikinci aşaması ile başlanır. Eşitlik (3)’te verilen tedarik zincirinin toplam kar fonksiyonu için Hessian matrisi

$$H(p, \beta) = \begin{bmatrix} -2b & g_p \\ g_p & -2I \end{bmatrix}$$

olarak bulunur.  $H(p, \beta)$  matrisinin  $k$ . mertebe asal minörleri  $\Delta_1 = -2b$  ve  $\Delta_2 = 4Ib - g_p^2$  şeklindedir. Varsayım 1a’ya göre ve  $b > 0$  olduğundan, tüm asal minörler için  $(-1)^k \Delta_k > 0$  olup,  $H(p, \beta)$  matrisi

negatif tanımlıdır. Dolayısıyla,  $\pi_{TZ}(p, \beta, \alpha)$  fonksiyonu  $(p, \beta)$  üzerinde kesin içbükeydir.  $p$  ve  $\beta$  'ya göre birinci dereceden koşullar eş zamanlı çözüldüğünde tedarik zincirinin en iyi cevap fonksiyonu

$$p^*(\alpha) = \frac{2I(a + bc + (g_U h_1 - bh_2)\alpha) - g_p^2(c - h_2\alpha)}{4Ib - g_p^2}, \quad (A1)$$

$$\beta^*(\alpha) = \frac{g_p(a - bc + (g_U h_1 + bh_2)\alpha)}{4Ib - g_p^2} \quad (A2)$$

olarak elde edilir. Ardından, Eşitlik (A1) ve (A2), Eşitlik (3)'te yerine konular. Buna göre, Varsayım 1a uyarınca,  $\pi_{TZ}(p^*(\alpha), \beta^*(\alpha), \alpha)$  fonksiyonunun  $\alpha$  'ya göre ikinci dereceden türevi

$$\frac{\partial^2 \pi_{TZ}(p^*(\alpha), \beta^*(\alpha), \alpha)}{\partial \alpha^2} = \frac{2I(g_U h_1 + bh_2)^2}{4Ib - g_p^2} - 2E < 0$$

olarak bulunur. Dolayısıyla,  $\pi_{TZ}(p^*(\alpha), \beta^*(\alpha), \alpha)$  fonksiyonu  $\alpha$  üzerinde kesin içbükeydir.  $\alpha$  'ya göre birinci dereceden koşul çözüldüğünde, Eşitlik (6) elde edilir. Eşitlik (6), Eşitlik (A1) ve (A2)'de yerine konularak Eşitlik (4) ve (5) bulunur. Son olarak, Eşitlik (4)-(6), Eşitlik (3) ve  $D = a - bp + g_p\beta + g_U h_1\alpha$  fonksiyonunda yerine konulduğunda, Eşitlik (7) ve (8) elde edilir. □

**Önerme 2.** Perakendecinin merkezkaç modeli ile başlanır. Eşitlik (1)'de verilen perakendecinin kar fonksiyonu için Hessian matrisi

$$H(p, \beta) = \begin{bmatrix} -2b & g_p \\ g_p & -2I \end{bmatrix}$$

olarak bulunur.  $H(p, \beta)$  matrisinin  $k$ . mertebe asal minörleri  $\Delta_1 = -2b$  ve  $\Delta_2 = 4Ib - g_p^2$  şeklindedir. Varsayım 1a'ya göre ve  $b > 0$  olduğundan, tüm asal minörler için  $(-1)^k \Delta_k > 0$  olup,  $H(p, \beta)$  matrisi negatif tanımlıdır. Dolayısıyla,  $\pi_p(p, \beta)$  fonksiyonu kesin içbükeydir.  $p$  ve  $\beta$  'ya göre birinci dereceden koşullar eş zamanlı çözüldüğünde perakendecinin en iyi cevap fonksiyonu

$$p^m(w, \alpha) = \frac{2I(a + bw + g_U h_1\alpha) - g_p^2 w}{4Ib - g_p^2}, \quad (A3)$$

$$\beta^m(w, \alpha) = \frac{g_p(a - bw + g_U h_1\alpha)}{4Ib - g_p^2} \quad (A4)$$

olarak elde edilir. Ardından, üreticinin problemi ele alınır. Eşitlik (A3) ve (A4), Eşitlik (2)'de yerine

konular. Buna göre, Eşitlik (2)'de verilen üreticinin kar fonksiyonu için Hessian matrisi

$$H(w, \alpha) = \begin{bmatrix} -\frac{4Ib^2}{4Ib - g_p^2} & \frac{2Ib(g_U h_1 - bh_2)}{4Ib - g_p^2} \\ \frac{2Ib(g_U h_1 - bh_2)}{4Ib - g_p^2} & \frac{4Ib g_U h_1 h_2}{4Ib - g_p^2} - 2E \end{bmatrix}$$

olarak bulunur.  $H(w, \alpha)$  matrisinin  $k$ . mertebe asal minörleri  $\Delta_1 = -\frac{4Ib^2}{4Ib - g_p^2}$  ve

$$\Delta_2 = \frac{4Ib^2(2E(4Ib - g_p^2) - I(g_U h_1 + bh_2)^2)}{(4Ib - g_p^2)^2}$$

şeklindedir.

Varsayım 1a'ya göre ve  $I > 0$  olduğundan, tüm asal minörler için  $(-1)^k \Delta_k > 0$  olup,  $H(w, \alpha)$  matrisi negatif tanımlıdır. Dolayısıyla,  $\pi_U(w, \alpha)$  fonksiyonu kesin içbükeydir.  $w$  ve  $\alpha$  'ya göre birinci dereceden koşullar eş zamanlı çözüldüğünde, Eşitlik (11) ve (12) elde edilir. Eşitlik (11) ve (12), Eşitlik (A3) ve (A4)'te yerine konularak Eşitlik (9) ve (10) bulunur. Son olarak, Eşitlik (9)-(12), Eşitlik (3) ve  $D = a - bp + g_p\beta + g_U h_1\alpha$  fonksiyonunda yerine konulduğunda, Eşitlik (13) ve (14) elde edilir. □

**Önerme 3.** Bu önermede yer alan bulgular basit cebirsel kıyaslamalar sonucunda elde edilmiştir.

- a. Varsayım 1'e göre ve  $b > 0$ ,  $g_U > 0$ ,  $h_1 > 0$ ,  $h_2 > 0$ ,  $I > 0$ ,  $\theta = h_1\alpha$  olduğundan, Eşitlik (6) ve (12)'nin kıyaslanması sonucunda elde edilir.
- b. Varsayım 1'e göre ve  $E > 0$ ,  $g_p > 0$  olduğundan, Eşitlik (5) ve (10)'un kıyaslanması sonucunda elde edilir.
- c. Varsayım 1'e göre, Eşitlik (4) ve (9)'ün kıyaslanması sonucunda elde edilir.
- d. Varsayım 1'e göre ve  $b > 0$ ,  $E > 0$ ,  $I > 0$  olduğundan, Eşitlik (8) ve (14)'ün kıyaslanması sonucunda elde edilir.
- e. Varsayım 1a'ya göre ve  $E > 0$ ,  $I > 0$  olduğundan, Eşitlik (7) ve (13)'ün kıyaslanması sonucunda elde edilir. □

**Önerme 4.** Perakendecinin merkezkaç modeli ile başlanır. Eşitlik (17), Eşitlik (15)'te yerine konular. Buna göre, Eşitlik (15)'te verilen perakendecinin kontrat sonrası kar fonksiyonu için Hessian matrisi

$$H(p, \beta) = \begin{bmatrix} -2b & g_p \\ g_p & -2I \end{bmatrix}$$

olarak bulunur.  $H(p, \beta)$  matrisinin  $k$ . mertebe asal minörleri  $\Delta_1 = -2b$  ve  $\Delta_2 = 4Ib - g_p^2$  şeklindedir. Varsayım 1a'ya göre ve  $b > 0$  olduğundan, tüm asal

minörler için  $(-1)^k \Delta_k > 0$  olup,  $H(p, \beta)$  matrisi negatif tanımlıdır. Dolayısıyla,  $\pi_p^T(p, \beta)$  fonksiyonu kesin içbükeydir.  $p$  ve  $\beta$ 'ya göre birinci dereceden koşullar eş zamanlı çözüldüğünde perakendecinin en iyi cevap fonksiyonu

$$p^T(w, \alpha) = \frac{2I(a + bw + g_v h_1 \alpha - k_1) - g_p^2 w - g_p k_2}{4Ib - g_p^2}, \quad (A5)$$

$$\beta^T(w, \alpha) = \frac{g_p(a - bw + g_v h_1 \alpha - k_1) - 2bk_2}{4Ib - g_p^2} \quad (A6)$$

olarak elde edilir. Ardından, üreticinin problemi ele alınır. Eşitlik (A5), (A6) ve (17), Eşitlik (16)'da yerine konular. Buna göre, Eşitlik (16)'da verilen üreticinin kontrat sonrası kar fonksiyonu için Hessian matrisi

$$H(w, \alpha) = \begin{bmatrix} -\frac{4Ib^2}{4Ib - g_p^2} & \frac{2Ib(g_v h_1 - bh_2)}{4Ib - g_p^2} \\ \frac{2Ib(g_v h_1 - bh_2)}{4Ib - g_p^2} & \frac{4Ib g_v h_1 h_2}{4Ib - g_p^2} - 2E \end{bmatrix}$$

olarak bulunur.  $H(w, \alpha)$  matrisinin  $k$ . merteye asal

minörleri  $\Delta_1 = -\frac{4Ib^2}{4Ib - g_p^2}$  ve

$$\Delta_2 = \frac{4Ib^2(2E(4Ib - g_p^2) - I(g_v h_1 + bh_2)^2)}{(4Ib - g_p^2)^2} \text{ şeklindedir.}$$

Varsayım 1a'ya göre ve  $I > 0$  olduğundan, tüm asal minörler için  $(-1)^k \Delta_k > 0$  olup,  $H(w, \alpha)$  matrisi negatif tanımlıdır. Dolayısıyla,  $\pi_v^T(w, \alpha)$  fonksiyonu kesin içbükeydir.  $w$  ve  $\alpha$ 'ya göre birinci dereceden koşullar eş zamanlı çözüldüğünde, Eşitlik (6) ve

$$w^T = c - h_2 \alpha^* + \frac{E\alpha^{*2}}{D^*} \text{ elde edilir. Eşitlik (6) ve } w^T,$$

Eşitlik (A5) ve (A6)'da yerine konularak Eşitlik (4) ve (5) bulunur. Bulunan çözüm merkezi çözüme eşit olduğundan, İKT kontratı tedarik zincirini koordine etmektedir. □

**Önerme 5.** İKT kontratının Pareto iyileştiren olması için, her iki üyenin kontrat sonrası karı merkezkaç sistemdeki karı ile aynı ya da daha yüksek olmalıdır.

$$w^T = c - h_2 \alpha + \frac{E\alpha^2}{D}, \text{ Önerme 1'de verilen merkezi}$$

çözüm ve Eşitlik (17), Eşitlik (15)'te yerine konularak perakendecinin kontrat sonrası karı

$$\pi_p^T = \frac{I(2Eb(a + bc) - a(g_v h_1 + bh_2)^2)(a - bc)}{2b(E(4Ib - g_p^2) - I(g_v h_1 + bh_2)^2)} - \varepsilon \quad (A7)$$

olarak bulunur. Perakendecinin kontrat öncesi karı ise, Önerme 2'de verilen merkezkaç çözüm, Eşitlik (1)'de yerine konularak aşağıdaki şekilde elde edilir:

$$\pi_p^m = \frac{E^2 I(4Ib - g_p^2)(a - bc)^2}{(2E(4Ib - g_p^2) - I(g_v h_1 + bh_2)^2)^2}. \quad (A8)$$

Buna göre,  $\pi_p^T \geq \pi_p^m$  koşulu uyarınca Eşitlik (18)

bulunur. Benzer şekilde,  $w^T = c - h_2 \alpha + \frac{E\alpha^2}{D}$ , Önerme

1'de verilen merkezi çözüm ve Eşitlik (17), Eşitlik (16)'da yerine konularak üreticinin kontrat sonrası karı

$$\pi_v^T = \frac{I(a(g_v h_1 + bh_2)^2 - 4Eb^2 c)(a - bc)}{2b(E(4Ib - g_p^2) - I(g_v h_1 + bh_2)^2)} + \varepsilon \quad (A9)$$

olarak bulunur. Üreticinin kontrat öncesi karı ise, Önerme 2'de verilen merkezkaç çözüm, Eşitlik (2)'de yerine konularak aşağıdaki şekilde elde edilir:

$$\pi_v^m = \frac{EI(a - bc)^2}{2E(4Ib - g_p^2) - I(g_v h_1 + bh_2)^2}. \quad (A10)$$

Buna göre,  $\pi_v^T \geq \pi_v^m$  koşulu uyarınca Eşitlik (19)

bulunur. Eşitlik (18) ve (19), her iki üyenin de kontrat sonrası karının azalmamasını garanti etmektedir. Bunun yanı sıra, Önerme 3e ve 4'e göre,

$\pi_p^T + \pi_v^T > \pi_p^m + \pi_v^m$  olduğu açıktır. Dolayısıyla,  $\varepsilon$  tam sınır değerde alınsa dahi, üyelerden birinin karı kontrat sonrasında aynı kalırken diğer üyenin karı artmaktadır. Sonuç olarak, İKT kontratı ancak ve ancak Eşitlik (18) ve (19)'da verilen koşulların sağlanması durumunda Pareto iyileştirendir. □

## KAYNAKLAR

- [1] Rüßmann, M., Lorenz, M., Gerbert, P., Waldner, M., Justus, J., Engel, P. ve Harnisch, M. (2015). Industry 4.0: The future of productivity and growth in manufacturing industries. BCG Perspective.
- [2] World Economic Forum. (2019). Supply Chain 4.0 Global Practices and Lessons Learned for Latin America and the Caribbean, The Economic Impact of Artificial Intelligence on the UK Economy - PWC.
- [3] Kersten, W., Seiter, M., von See, B., Hackius, N. ve Maurer, T. (2017). Trends and strategies in logistics and supply chain management: Digital transformation opportunities, DVV Media Group GmbH.
- [4] Strandhagen, J.O., Vallandingham, L.R., Fracapane, G., Strandhagen, J.W., Stangeland, A.B.H. ve Sharma, N. (2017). Logistics 4.0 and emerging sustainable business models. Adv. Manuf. 5, 359–369.

- [5] Bai, C., Dallasega, P., Orzes, G. ve Sarkis, J. (2020). Industry 4.0 technologies assessment: A sustainability perspective. *Int. J. Prod. Econ.* 229.
- [6] Mastos, T.D., Nizamis, A., Vafeiadis, T., Alexopoulos, N., Ntinis, C., Gkortzis, D., Papadopoulos, A., Ioannidis, D. ve Tzovaras, D. (2020). Industry 4.0 sustainable supply chains: An application of an IoT enabled scrap metal management solution. *J. Clean. Prod.* 269.
- [7] Dempsey, N., Bramley, G., Power, S. ve Brown, C. (2011). The social dimension of sustainable development: Defining urban social sustainability. *Sustain. Dev.* 19, 289–300.
- [8] Stock, T., Obenaus, M., Kunz, S. ve Kohl, H. (2018). Industry 4.0 as enabler for a sustainable development: A qualitative assessment of its ecological and social potential. *Process Saf. Environ. Prot.* 118, 254–267.
- [9] Ghobakhloo, M. (2020). Industry 4.0, digitization, and opportunities for sustainability. *J. Clean. Prod.* 252.
- [10] Chen, L., Zhao, X., Tang, O., Price, L., Zhang, S. ve Zhu, W. (2017). Supply chain collaboration for sustainability: A literature review and future research agenda. *Int. J. Prod. Econ.* 194, 73–87.
- [11] World Economic Forum. (2019). Business Models Inspired by Nature are the Future. <https://www.weforum.org/agenda/2019/09/business-models-inspired-by-nature-are-the-future>.
- [12] Singh, R.K., Kumar, P. ve Chand, M. (2021). Evaluation of supply chain coordination index in context to Industry 4.0 environment. *Benchmarking: An International Journal* 28, 5, 1622–1637.
- [13] Toktaş-Palut, P. ve Ülengin, F. (2011). Coordination in a two-stage capacitated supply chain with multiple suppliers. *Eur. J. Oper. Res.* 212, 43–53.
- [14] Cachon, G.P. (2003). Supply Chain Coordination with Contracts. *Handbooks Oper. Res. Manag. Sci.*
- [15] Govindan, K., Popiuc, M.N. ve Diabat, A. (2013). Overview of coordination contracts within forward and reverse supply chains. *J. Clean. Prod.* 47, 319–334.
- [16] Chauhan, C. ve Singh, A. (2018). Modeling green supply chain coordination: current research and future prospects. *Benchmarking: An International Journal* 25, 9, 3767–3788.
- [17] Bart, N., Chernonog, T. ve Avinadav, T. (2019). Revenue sharing contracts in a supply chain: A literature review. *IFAC-PapersOnLine* 52, 1578–1583.
- [18] Zhu, W. ve He, Y. (2017). Green product design in supply chains under competition. *Eur. J. Oper. Res.* 258, 165–180.
- [19] Ghosh, D. ve Shah, J. (2015). Supply chain analysis under green sensitive customer demand and cost sharing contract. *Int. J. Prod. Econ.* 164, 319–329.
- [20] Yenipazarli, A. (2017). To collaborate or not to collaborate: Prompting upstream eco-efficient innovation in a supply chain. *Eur. J. Oper. Res.* 260, 571–587.
- [21] Peng, H., Pang, T. ve Cong, J. (2018). Coordination contracts for a supply chain with yield uncertainty and low-carbon preference. *J. Clean. Prod.* 205, 291–302.
- [22] Song, H. ve Gao, X. (2018). Green supply chain game model and analysis under revenue-sharing contract. *J. Clean. Prod.* 170, 183–192.
- [23] Panja, S. ve Mondal, S.K. (2020). Exploring a two-layer green supply chain game theoretic model with credit linked demand and mark-up under revenue sharing contract. *J. Clean. Prod.* 250.
- [24] Ghosh, D. ve Shah, J. (2012). A comparative analysis of greening policies across supply chain structures. *Int. J. Prod. Econ.* 135, 568–583.
- [25] Li, B., Zhu, M., Jiang, Y. ve Li, Z. (2016). Pricing policies of a competitive dual-channel green supply chain. *J. Clean. Prod.* 112, 2029–2042.
- [26] Ni, D., Li, K.W. ve Tang, X. (2010). Social responsibility allocation in two-echelon supply chains: Insights from wholesale price contracts. *Eur. J. Oper. Res.* 207, 1269–1279.
- [27] Panda, S. (2014). Coordination of a socially responsible supply chain using revenue sharing contract. *Transp. Res. Part E Logist. Transp. Rev.* 67, 92–104.
- [28] Raj, A., Biswas, I. ve Srivastava, S.K. (2018). Designing supply contracts for the sustainable supply chain using game theory. *J. Clean. Prod.* 185, 275–284.
- [29] Heydari, J. ve Rafiei, P. (2020). Integration of environmental and social responsibilities in managing supply chains: A mathematical modeling approach. *Comput. Ind. Eng.* 145.
- [30] Raj, A., Modak, N.M., Kelle, P. ve Singh, B. (2021). Analysis of a dyadic sustainable supply chain under asymmetric information. *Eur. J. Oper. Res.* 289, 582–594.
- [31] Xu, J., Chen, Y. ve Bai, Q. (2016). A two-echelon sustainable supply chain coordination under cap-and-trade regulation. *J. Clean. Prod.* 135, 42–56.
- [32] Liu, Z., Zheng, X.X., Gong, B.G. ve Gui, Y.M. (2017). Joint decision-making and the coordination of a sustainable supply chain in the context of carbon tax regulation and fairness concerns. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 14.
- [33] Qian, X., Chan, F.T.S., Zhang, J., Yin, M. ve Zhang, Q. (2020). Channel coordination of a two-echelon sustainable supply chain with a fair-minded retailer under cap-and-trade regulation. *J. Clean. Prod.* 244.
- [34] Bai, Q., Xu, J. ve Chauhan, S.S. (2020). Effects of sustainability investment and risk aversion on a



- two-stage supply chain coordination under a carbon tax policy. *Comput. Ind. Eng.* 142.
- [35] Panda, S., Modak, N.M., Basu, M. ve Goyal, S.K. (2015). Channel coordination and profit distribution in a social responsible three-layer supply chain. *Int. J. Prod. Econ.* 168, 224–233.
- [36] Modak, N.M., Panda, S., Mishra, R. ve Sana, S.S. (2016). A three-layer supply chain coordination in socially responsible distribution system. *Tékhné* 14, 75–87.
- [37] Huang, R. ve Yao, X. (2021). An analysis of sustainability and channel coordination in a three-echelon supply chain. *J. Enterp. Inf. Manag.* 34, 1, 490–505.
- [38] Toktaş-Palut, P. (2021). An integrated contract for coordinating a three-stage green forward and reverse supply chain under fairness concerns. *J. Clean. Prod.* 279.
- [39] Ghosh, D., Sant, T.G., Kuiti, M.R., Swami, S. ve Shankar, R. (2020). Strategic decisions, competition and cost-sharing contract under industry 4.0 and environmental considerations. *Resour. Conserv. Recycl.* 162.
- [40] Ma, X., Wang, J., Bai, Q. ve Wang, S. (2020). Optimization of a three-echelon cold chain considering freshness-keeping efforts under cap-and-trade regulation in Industry 4.0. *Int. J. Prod. Econ.* 220.
- [41] Kamble, S.S., Gunasekaran, A. ve Gawankar, S.A. (2018). Sustainable Industry 4.0 framework: A systematic literature review identifying the current trends and future perspectives. *Process Saf. Environ. Prot.* 117, 408–425.
- [42] Ramadan, M., Al-Maimani, H. ve Noche, B. (2017). RFID-enabled smart real-time manufacturing cost tracking system. *Int. J. Adv. Manuf. Technol.* 89, 969–985.
- [43] Sanders, A., Elangeswaran, C. ve Wulfsberg, J. (2016). Industry 4.0 implies lean manufacturing: Research activities in industry 4.0 function as enablers for lean manufacturing. *J. Ind. Eng. Manag.* 9, 811–833.
- [44] Banker, R.D., Khosla, I. ve Sinha, K.K. (1998). Quality and competition. *Manage. Sci.* 44, 1179–1192.
- [45] Ford, S. ve Despeisse, M. (2016). Additive manufacturing and sustainability: an exploratory study of the advantages and challenges. *J. Clean. Prod.* 137, 1573–1587.
- [46] Beier, G., Niehoff, S., Ziems, T. ve Xue, B. (2017). Sustainability aspects of a digitalized industry – A comparative study from China and Germany. *Int. J. Precis. Eng. Manuf. - Green Technol.* 4, 227–234.
- [47] Müller, J.M., Kiel, D. ve Voigt, K.I. (2018). What drives the implementation of Industry 4.0? The role of opportunities and challenges in the context of sustainability. *Sustainability* 10, 247.
- [48] Sarkis, J. ve Zhu, Q. (2018). Environmental sustainability and production: taking the road less travelled. *Int. J. Prod. Res.* 56, 743–759.
- [49] Stock, T., Obenaus, M., Kunz, S. ve Kohl, H. (2018). Industry 4.0 as enabler for a sustainable development: A qualitative assessment of its ecological and social potential. *Process Saf. Environ. Prot.* 118, 254–267.

## Kısa, Orta ve Uzun Vadeli Trafik Akış Hızı Tahmini ve Görselleştirilme Aracı

*Short, Medium and Long Term Traffic Flow Forecasting and Data Visualization Tool*

Ibrahim TAKAK<sup>1</sup> , Halit GÖRMEZ<sup>1</sup> , H. İrem TÜRKMEN<sup>1</sup> , M. Amaç GÜVENSAN\*<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Yıldız Teknik Üniversitesi, Elektrik-Elektronik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, 34220,

Esenler / İstanbul

### Öz

İstanbul içerisinde her geçen gün artan insan ve araç sayısı beraberinde ciddi bir trafik yoğunluğu getirmektedir. Oluşan bu araç yoğunluğunun giderilmesi veya kontrol edilebilmesi için eldeki verilerin iyi yorumlanması gerekmektedir. İstanbul il sınırları içerisinde ölçümleri yapılan tüm hız verileri İstanbul Büyükşehir Belediyesi tarafından kayıt altına alınmaktadır. Fakat bu verilerin sayılar üzerinden yorumlanması oldukça güçtür. Görselleştirme, sayısal verilerden anlam çıkarılması ve yorum yapılabilmesi için sıkça başvurulan bir yöntemdir. Bu çalışmada trafik yoğunluğunu analiz ederek görselleştiren, kısa, orta ve uzun vadede hız tahmini yapan bir araç geliştirilmiştir. Analiz kısmında İstanbul sınırları içerisinde birçok noktadaki sensörden alınan hız verileri belli bölge, zaman ve lokasyona göre özelleştirilmiş ve kullanıcıya talepleri doğrultusunda görsel bir içerik sunulmuştur. İçerik hazırlanırken ilgili bilgiler harita üzerinde işaretlenmiş veya sayısal grafiklerden yararlanılmıştır. Trafik tahmini yapabilmek için regresyon ve temel istatistiksel veriye dayalı üç farklı yöntem denenmiş ve elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır. Geliştirilen sistem günün farklı zaman dilimleri için çıkarılan regresyon modellerini kullanarak %23.99 Ortalama Mutlak Yüzde Hatası ve 8.5 Ortalama Mutlak Hata ile 1 hafta sonraya kadar trafik akışı tahmini yapabilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Trafik Akış Hızı Tahmini, Trafik Akış Analizi, Veri Görselleştirme, Regresyon.

### Abstract

The number of people and vehicles that are increasing day by day brings a serious traffic density to İstanbul. In order to eliminate or control this vehicle density, historical data should be interpreted well. All speed data that were measured in the provincial borders of İstanbul were recorded numerically by İstanbul Metropolitan Municipality. However, it is very difficult to evaluate these numerical data efficiently. Visualization is a frequently used method to interference from numerical data and evaluation of it. In this study, a tool that analyzes and visualizes traffic density and estimates speed in the short, medium and long term has been developed. In the analysis part, the speed data received from the sensors at many points within the borders of İstanbul are customized according to a specific region, time and location and a visual content is presented to the user on their demands. Relevant information was marked on the map or numerical graphics were used in order to present visual content. In order to perform traffic forecasting, three different methods based on regression and basic statistical data were employed and the obtained results were compared. Developed system can predict up to 1 week with a 23.99% Mean Absolute Percentage Error and 8.5 Mean Absolute Error by exploiting regression models that are generated for different time slots of a whole day.

**Keywords:** Traffic Flow Forecasting, Traffic Flow Analysis, Data Visualization, Regression.

## I. GİRİŞ

Jeopolitik konumu ve imkânlarından dolayı İstanbul'un nüfusu her geçen gün artmaktadır. Bu nüfus artışı beraberinde birçok problemi getirmektedir. Araç sayısındaki artış sonucu oluşan trafik de bu sorunların başında gelmektedir. Trafik sorununun çözümü ve sorunun kaynağının anlaşılması için öncelikle trafik verilerinin analiz edilmesi gerekmektedir. Yapılan analizler sonucunda trafik sorununun çözümü için daha az ve doğru yerlere yapılacak yatırımlarla daha verimli sonuçların alınması sağlanacaktır. Sorunların çözümünün yanında insanlar gidecekleri yer için alternatif ve hızlı yollar aramaktadır. Trafik yoğunluğunun az olduğu bir başka deyişle araçların hızlı ilerleyebildiği noktaların tespit edilmesi gerekmektedir. Bu da her bir lokasyon için bir hız tahmini yapılmasını gerektirmektedir. Çalışmanın amacı hem trafik verilerini analiz eden hem de kısa, orta ve uzun vadede hız tahmini yapabilen bir araç geliştirmektir. Geliştirilen uygulama şehir ve ulaşım planlama alanlarında katkı sağlayacak niteliktedir. Trafik akış hızı tahmini son yıllarda üzerinde sıklıkla çalışılan bir konudur. Literatürde büyük çoğunluğu kısa vadeli trafik akış hızı tahmini yapan pek çok çalışma mevcuttur [18][19]. Zaman serisi modellerinden Özbahlanımlı Tümlleşik Yürüyen Ortalama (Autoregressive Integrated Moving-Average - ARIMA) [1], çeşitli regresyon modelleri [2,3] ve Yapay Sinir Ağları (Artificial Neural Networks) [4-6] sıklıkla kullanılan yöntemler arasındadır. Derin öğrenmenin karmaşık ve doğrusal olmayan sistemleri modellemedeki başarısı, trafik akışı tahmini için derin öğrenme yaklaşımlarını kullanan çalışmaların son yıllarda artmasını sağlamıştır [7,8].

Trafik akış hızı tahmini yapan çalışmalardan çok azı orta ve uzun vadeli trafik akış hızı tahmini üzerinde yoğunlaşmıştır. Zhao ve arkadaşları 15, 30, 45 ve 60 dakika sonrası trafik akışını tahmin edebilmek için Uzun Kısa-Vadeli Bellek Ağlarını önermişlerdir [9]. Chen ve arkadaşları GPS verisi üzerinde Bulanık Derin Konvolüsyonel Sinir Ağları (Fuzzy Deep Convolutional Neural Networks) modelini kullanarak 6 saate kadar uzaklık için trafik hızı tahmini yapmışlardır [10]. Peng ve arkadaşları Sezonluk Özbağlanımlı Tümlşik Yürüyen Ortalama (Seasonal ARIMA), Üstel Yumuşatma (Exponential Smoothing) ve İleri Beslemeli Yapay Sinir Ağları (Feed Forward Neural Networks) yöntemleri ile yağış verisinin kullanıldığı ve kullanılmadığı senaryolar için 24 saat uzağa kadar tahminleme yapmışlardır. 24 saat sonrası tahmin etmek için yapılan testlerde yaklaşık %17'lik bir ortalama mutlak yüzde hatası oranı ile en başarılı sonucu Sezonluk Özbağlanımlı Tümlşik Yürüyen Ortalama yöntemi vermiştir [11].

Literatürde trafiğe dair farklı problemlere yönelik görselleştirme çalışmaları yapılmıştır. Bu problemler şehir trafik akışının, trafik kazalarının, yaya hareketliliğinin ve hava kirliliğinin analizi ve görselleştirilmesi alt başlıkları altında değerlendirilebilir [25]. Bu çalışmalar arasında trafik akışını görselleştirmeye yönelik olanlar önemli bir yer tutmaktadır [20]. Trafik akış özelliklerini görselleştiren çalışmalardan bir kısmı kameralardan gelen görüntüleri analiz ederek akış görselleştirmesi yapmakta [21, 22, 24], bazıları ise rota bilgisinden yararlanmaktadır [23] ve kendi içinde trafik verisini uzamsal, zamansal veya kategorik açıdan ele alarak görselleştiren çalışmalar olarak ayrılabilir. Trafik sıklığının uzay-zamansal değişiminin harita üzerinde görselleştirilmesi [25], haftanın ya da ayın günlerine göre farklı saatlerdeki trafik sıklığının ısı haritası şeklinde ifade edilmesi [26] ve harita üzerinde farklı noktalara ait giriş ve çıkış yoğunluklarının görselleştirilmesi [27] farklı uygulama örnekleri olarak karşımıza çıkmaktadır.

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, trafik görselleştirmesine dair farklı bakış açısına sahip çalışmalar olmakla birlikte trafik analizi ve ileriye yönelik tahminin birlikte yapıldığı bir araç ya da uygulamaya rastlanmamıştır. Yandex'in tahmin ve analiz için çalışmaları olmakla birlikte bu çalışmalar tek bir araçta toplanmamış durumdadır. Proje kapsamında geliştirilen araç hem geçmiş trafik verilerini analiz etmesi hem de hız tahmini yapması bakımından piyasadaki diğer örneklerden ayrılmaktadır. GoogleMaps anlık olarak trafik yoğunluğunu gösterebilmekte ve seçilen iki konum arası gidiş süresini yine bu anlık trafik yoğunluğuna göre hesaplamaktadır. Ancak İstanbul için düşük hassasiyet oranı ile bir trafik tahmini yapmaktadır [12]. YandexMaps ise anlık trafik durumunu gösterebilmekte, bir sonraki gün için ve yaklaşık bir ay ile sınırlandırılmış uzun vadede tahmin

yapabilmektedir [13]. Literatür, trafiğin analiz edilmesi açısından incelendiğinde YandexMaps'in geliştirdiği araç genel erişime açtığı görülmektedir [14]. YandexMaps'in analiz aracı incelendiğinde 2015, 2016, 2017 yılları üzerinde çalışmalar yapıldığı görülmektedir. Analiz yöntemlerine bakıldığında genel olarak bir yılın ortalamalarının alındığı ya da belirli ayların analizinin yapıldığı ve bunların kullanıcıya seçim hakkı tanımayan analizler olduğu görülmektedir. Geliştirilen aracın, YandexMaps analiz aracından farkı, kullanıcıya çok çeşitli ve esnek analiz yöntemleri sunmasıdır. Kullanıcı istediği tarih ve dönem aralıklarını kendi seçimi ile inceleyebilmektedir.

## II. VERİSETİ

Araç için gerekli olan hız verileri İstanbul Büyükşehir Belediyesi (İBB) tarafından temin edilmiştir. Temin edilen veriler MS SQL veri tabanı üzerinde tutulmuştur. Bu veriler 2017 yılına ait 7000 algılayıcıdan dakikada bir kez alınan ölçümleri içermektedir. Trafik akış hızı verileri MS SQL veri tabanı üzerinde ilgili algılayıcının numarası, yönü ve zaman bilgisi ile birlikte tutulmaktadır. Hava durumu etkisini görmek için kullanılacak olan hava durumu verileri Meteoroloji Genel Müdürlüğü (MGM)'den temin edilmiştir. Temin edilen bilgiler Excel dosyası şeklinde tutulmaktadır. Veriler istasyon numarası, istasyon ismi, ay, gün, saat ve yağış miktarı bilgilerinden oluşmaktadır. Daha hızlı sorgu sonuçları elde etmek için 2017 yılı hava durumu verileri her bir bölge için alt parçalara filtrelenmiştir.

## III. TRAFİK ANALİZ VE RAPORLAMA ARACI

Çalışma kapsamında gerçekleştirilen araç, Analiz ve Tahmin olmak üzere iki ana modülden oluşmaktadır. Analiz modülü Günlük Analiz, Aylık Hız Verileri, Aylar-Günler, Kritik Lokasyonlar, Renkli Yollar ve Hava Durumu Etkisi isimlerine sahip altı alt modülden oluşmaktadır.

Uygulamada önyüz tasarımı için HTML/CSS, JS dilleri kullanılmıştır. Arka yüz işlemleri için Python, SQL dilleri ve Django kütüphanesi kullanılmıştır. Harita işlemleri için ise GoogleMaps API kullanılmıştır.

### 3.1. Trafik Hızının Analiz Edilmesi

Bu modül geçmiş trafik hız verilerini belirli kriterler doğrultusunda görselleştirerek yorum yapmamızı sağlamaktadır.

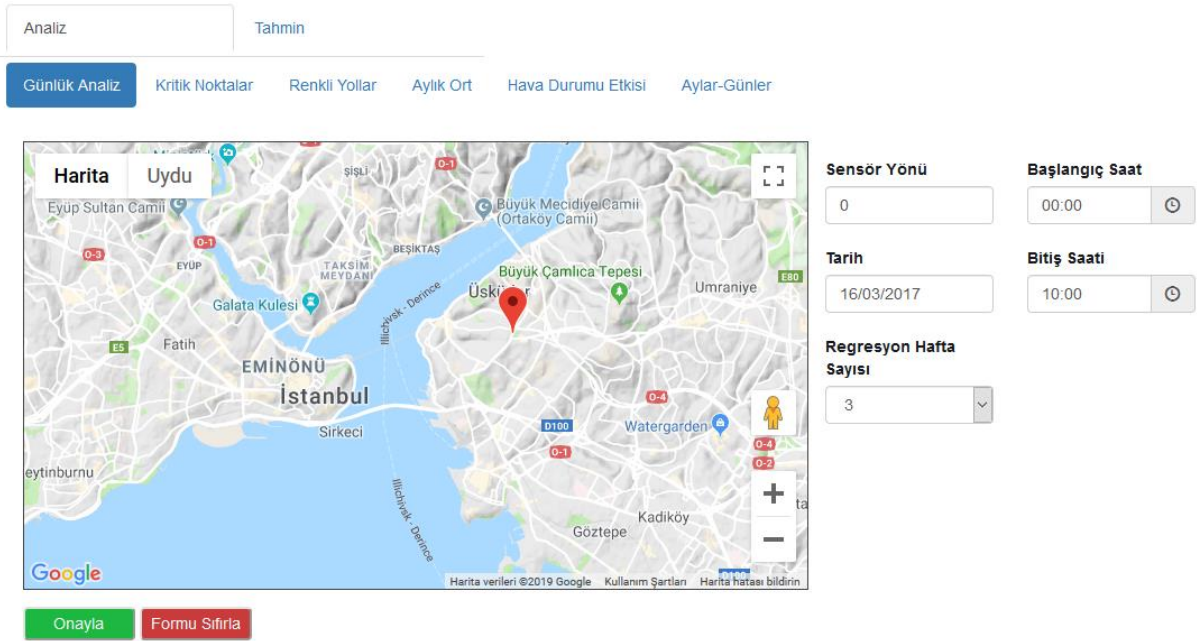
#### 3.1.1. Günlük Analiz

Günlük analiz kısmında algılayıcı yeri, algılayıcı yönü, tarih, başlangıç-bitiş saati ve oluşturulacak regresyon modeli için kaç hafta öncesine kadar verilerin değerlendirileceği bilgileri kullanıcıdan alınmıştır. Giriş ekranı Şekil 1'de gösterilmiştir. Alınan bilgiler doğrultusunda belirlenen kriterlere göre veri tabanından filtreleme yapılmıştır. İşlem hızını arttırmak

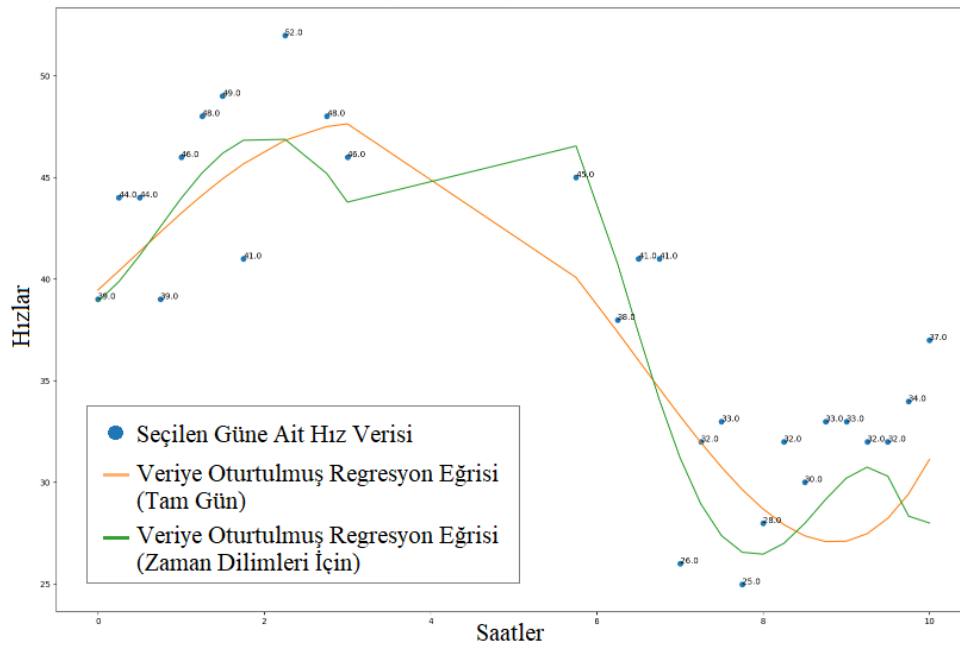
çin dakikalık veriler 15 dakikalık gruplara toplanmıştır.

Çıkarılan 15 dakikalık hız verileri grafik üzerinde üç farklı şekilde sunulmuştur. İlkinde, seçilen günün verileri noktasal olarak grafik üzerinde gösterilmiştir. Verilerin noktasal olarak gösterilmesinin yanı sıra hız ve saatler arasındaki ilişkinin formülize edilebilmesi için bu noktalara iki farklı regresyon eğrisi oturtulmuştur [15]. İlk regresyon eğrisi günü sabit belirli parçalara ayırarak (iş giriş, öğle iş çıkış gibi) her bir parça için kendi içerisinde regresyon grafiği oluşturmuş ve sonra eğriler birleştirilmiştir. İkincisinde

ise günün tamamı için tek bir regresyon eğrisi çıkarılmıştır. Oturtulan regresyon eğrileri ve gerçek veri kullanıcıya çıktı olarak gösterilmektedir. Çıktı ekranı Şekil 2'de verilmiştir. Dinamik olarak oluşturulan grafik çıktıları, doğrudan tahminleme yapmamakta, kullanıcıya trafik karakteristiği hakkında bilgi vermektedir. Tahmin modülünde kullanılacak en başarılı regresyon modelinin seçilmesi için yapılması gereken denemelerin sistematik olarak gerçekleştirilebilmesine yardımcı olmak adına gerçek hız verilerine oturtulmuş regresyon eğrileri de analiz aracında yer almaktadır.



Şekil 1. Günlük analiz bilgi girişi ekranı örnek görüntüsü



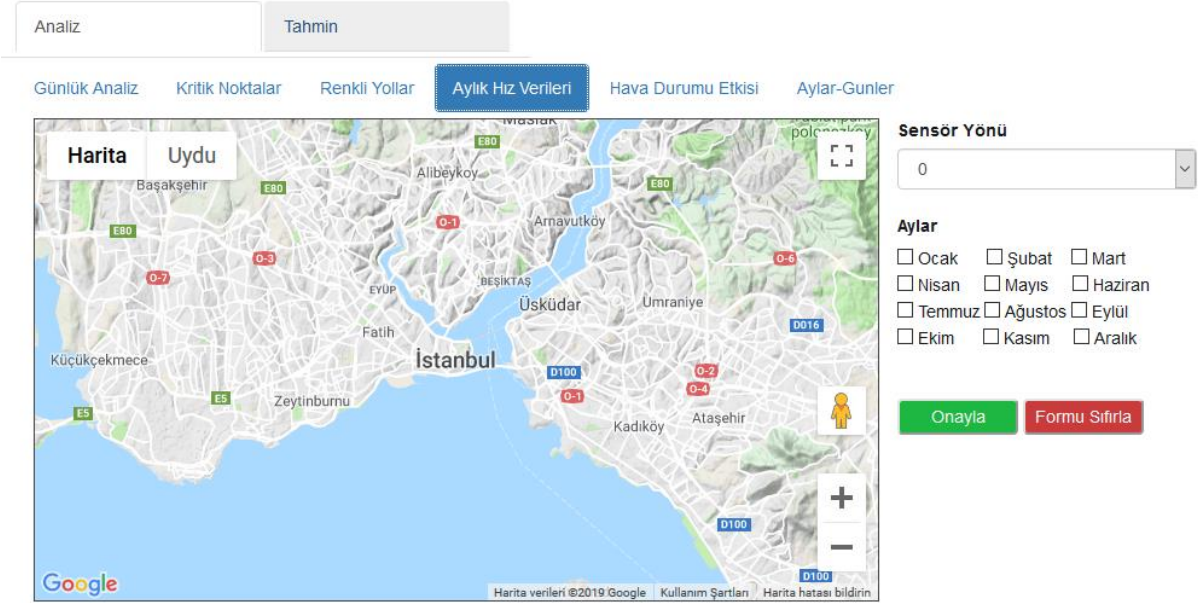
Şekil 2. Günlük analiz çıktı ekranı örnek görüntüsü

### 3.1.2. Aylık Hız Verileri

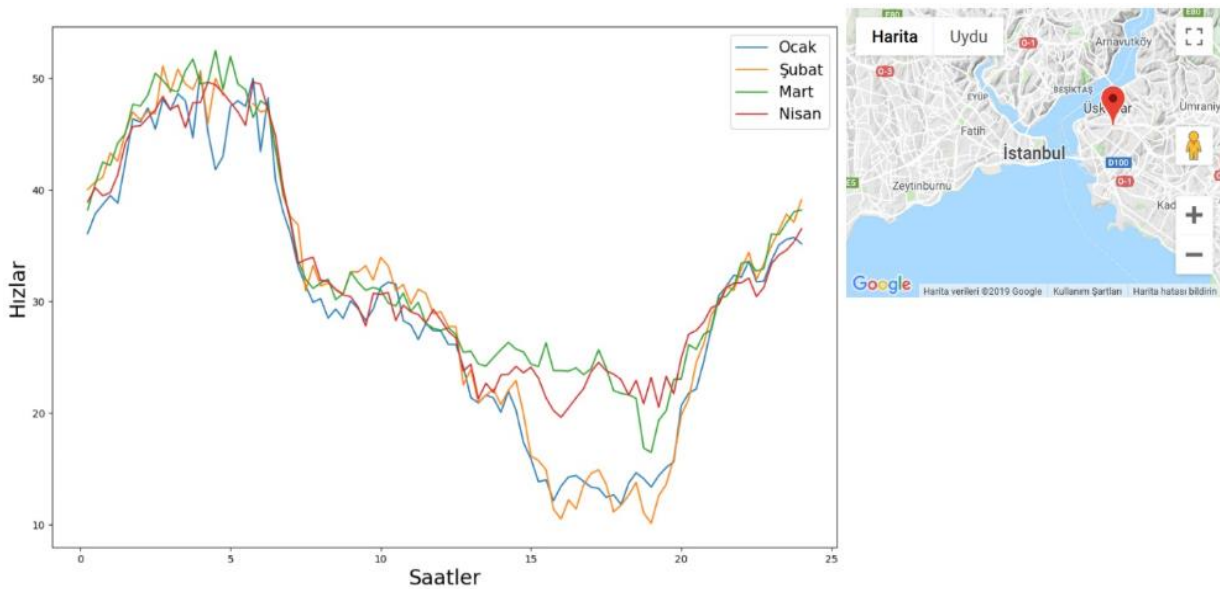
Aylık Hız Verileri modülü, trafik akış özelliklerinin farklı aylarda nasıl değiştiğinin gözlemlenebilmesi için geliştirilmiştir. Aylık Hız Verileri sekmesinde harita üzerinden istenen lokasyon seçimi yapılmıştır. Yapılan bu seçime göre en yakın algılayıcı tespit edilmiştir. Seçilen lokasyon için algılayıcı yönü seçimi yapılmıştır. Ayların karakteristiğini belirlemek için yapılan bu analizde seçim kutucuklarından istenilen aylar seçilmiştir. Veri giriş ekranı Şekil 3'te gösterilmiştir. Kullanıcıya çıktı olarak seçimi yapılmış aylara ait gün içinde 15 dakikalık hız değerlerini

gösteren grafik çıkarılmıştır. Çıkarılan bu grafiğin yanında bilgilendirmek amacıyla seçimi yapılan lokasyon harita üzerinde gösterilmiştir. Çıktı ekranı Şekil 4'te gösterilmiştir.

Kullanıcı, Aylık Hız Verileri modülünde seçilen ay(lar)ın günlük saatlerinin karakteristiğini görebilmektedir. Ayrıca birden fazla ay seçmesi durumunda, seçilen ayların günlük aynı saatlerine denk gelen hız ortalamalarını karşılaştırabilmektedir. Bu karşılaştırma sonucunda İstanbul trafiğinin aylara göre nasıl değişim gösterdiği yorumlanabilmektedir.



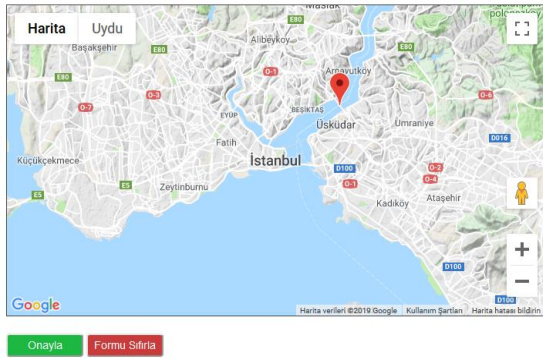
Şekil 3. Aylık hız verileri veri girişi ekranı örnek görüntüsü



Şekil 4. Aylık hız verileri çıktı ekranı örnek görüntüsü

### 3.1.3. Aylar Günler

Aylar-Günler sekmesinde kullanıcıdan algılayıcı seçmesi, bir analiz türü seçmesi, Aylar ve Günler seçim kutucuklarından istediği gün(ler) ve ay(lar) seçmesi ve algılayıcı yönü seçmesi istenmektedir. Ayın Günlük Hızları ve Günün Aylık Hızları olmak üzere iki analiz türü vardır. Yapılan seçim sonucuna göre veritabanından filtreleme yapılmıştır. Seçilen analiz tipine göre seçilen aylardaki seçilen günlerin karakteristikleri veya seçilen günlerdeki seçilen ayların karakteristikleri çizgi grafiği ile gösterilmiştir. Seçim türlerinden Ayın Günlük Hızları'nda seçilen bir aydaki seçilen günlere ait akış karakteristikleri çizgi grafiğiyle gösterilmiş ve seçilen günlerin seçilen ay içerisindeki karakteristikleri incelenmiştir. Bu seçim için giriş ekranı

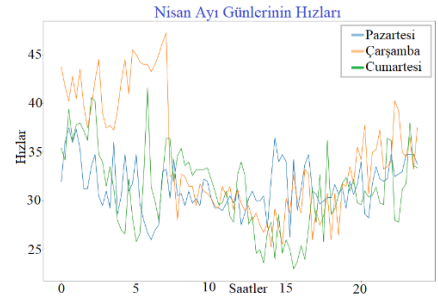


(a)

örnek görüntüsü Şekil 5a'da, çıkış ekran görüntüsü ise Şekil 5b'de verilmiştir.

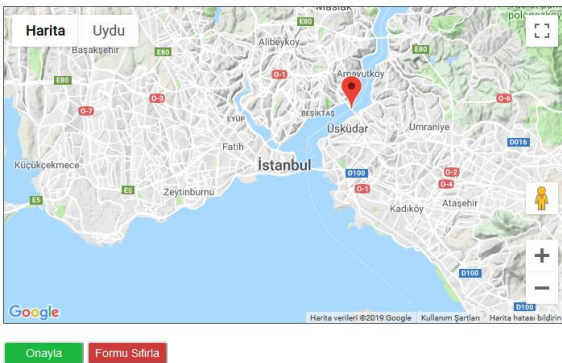
Diğer bir seçim olan Günün Aylık Hızları'nda ise seçilen günün, seçilen farklı aylardaki trafik akış karakteristikleri çizgi grafiğiyle gösterilmiştir. Bu seçim için giriş ekranı örnek görüntüsü Şekil 6a'da, çıkış ekran görüntüsü ise Şekil 6b'de gösterilmiştir.

Bu modülde yapılan karşılaştırmalar sonucunda günlük hız verilerinin aylardaki değişimleri incelenerek mevsimsel etkiler görülebilmektedir. Ayrıca aylık hız verilerinin günlerdeki değişimleri incelenerek hafta içi ve hafta sonu trafik karakteristikleri incelenebilmektedir.

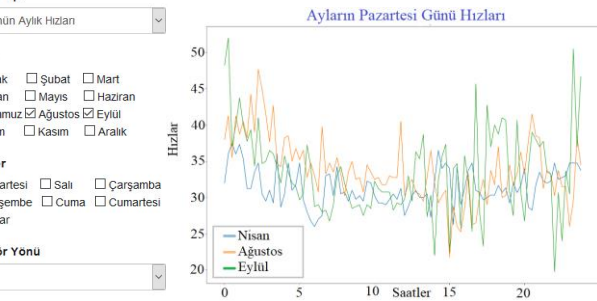


(b)

Şekil 5. Ayın günlük hızları analizi modülü a) Veri giriş ekranı ekran görüntüsü b) Çıkış ekran görüntüsü



(a)



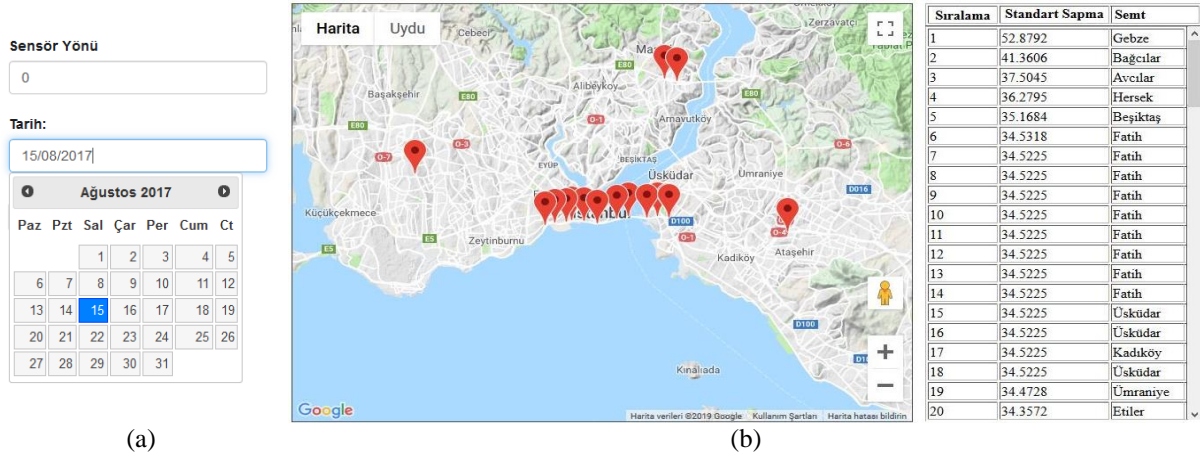
(b)

Şekil 6. Günün aylık hızları analizi modülü a) Veri giriş ekranı ekran görüntüsü b) Çıkış ekran görüntüsü

### 3.1.4. Trafikte Kritik Lokasyonlar

Trafik analizi ve hız tahmini aracının ikinci kısmı olan hız tahmininde İstanbul il sınırları içerisinde seçilen bir noktadaki ve belirli tarihteki hız tahmin edilmiştir. Bu kısım için başlangıç olarak İstanbul'daki hız değerlerinin en değişken olduğu bölgelerin pilot bölge olarak seçilmesine karar verilmiştir. Hızların en değişken olduğu bölgeleri tespit etmek için ise hızların standart sapmasına bakılmıştır. Bu şekilde belirlenen noktalara ise Kritik Lokasyonlar ismi verilmiştir. Kritik Lokasyonlar sekmesinde GoogleMaps üzerinden işaretleme yapılmıştır. Kullanıcıdan alınan tarih ve algılayıcı yönü bilgilerine göre veriler veritabanından filtrelenmiştir. Giriş ekranı Şekil 7a'da gösterilmiştir. Filtrelenen verilerdeki her bir algılayıcının hız değerleri

listeye kaydedilmiştir. Her bir algılayıcıya ait listelenen hız değerlerinin standart sapmaları hesaplanmıştır. Her bir algılayıcının standart sapma değeri ve algılayıcı numarası liste olarak dosyaya kaydedilmiştir. Kaydedilen standart sapmalar büyükten küçüğe sıralanmıştır. Algılayıcılardan en yüksek standart sapmaya sahip ilk 20 sensörün adres bilgisi çıkarılmıştır. Çıkarılan 20 algılayıcı GoogleMaps üzerinde pinlerle gösterilmiştir. Çıkarılmış olan adres bilgileri pinlere açıklama olarak eklenmiştir. Pinlerin işaretlendiği haritanın yanısıra standart sapması en yüksek 100 algılayıcının algılayıcı numarası, standart sapma değeri ve konumu da ekranda yer almaktadır. Çıkış ekranı Şekil 7b'de gösterilmiştir.



(a) (b)  
Şekil 7. Trafikte kritik noktalar a) Veri giriş ekranı ekran görüntüsü b) Çıkış ekran görüntüsü

### 3.1.5. Hız Bazlı Renkli Yollar

Bu modülde geçmiş hız verileri belirli lokasyon ve tarihe göre filtrelenmiştir. Filtrelenen veriler araçların hızlarına göre GoogleMaps üzerinde uygun renklerde gösterilmiştir. Renkli Yollar kısmında kullanıcıdan bir saat bilgisi, algılayıcı yönü ve tarih girdisi alınmıştır. Giriş ekranı Şekil 8a'da gösterilmiştir. Alınan bilgiler doğrultusunda veriler veritabanından filtrelenmiştir. Filtreleme sonucunda seçilen tarih ve saatteki tüm algılayıcılardan okunan hız değerleri çıkarılmıştır. Algılayıcıların yerleri belirlenerek harita üzerinde ardışık gelen her iki algılayıcı arası hız değerlerine göre GoogleMaps API'si yardımıyla renklendirilmiştir [16]. Trafik sıkışıklığının daha rahat anlaşılabilmesi için belli hız aralıklarının kendine özgü renkleri bulunmaktadır. Bu hız aralıkları İBB navi uygulamasındaki aralıklarla uyumlu olarak aşağıdaki şekilde seçilmiştir (km):

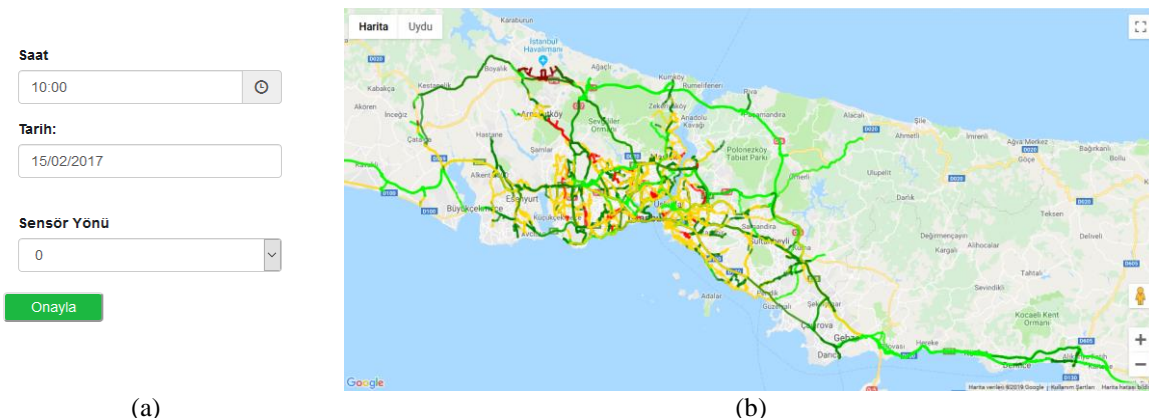
- [0-20] : Koyu kırmızı
- [20-30]: Açık kırmızı
- [30-45]: Turuncu
- [45-60]: Sarı
- [60-75]: Koyu yeşil
- [75-∞]: Açık yeşil

Çıkış ekranı Şekil 8b'de gösterilmiştir. Oluşturulan renklendirilmiş harita ile İstanbul'un genel hız yapısı

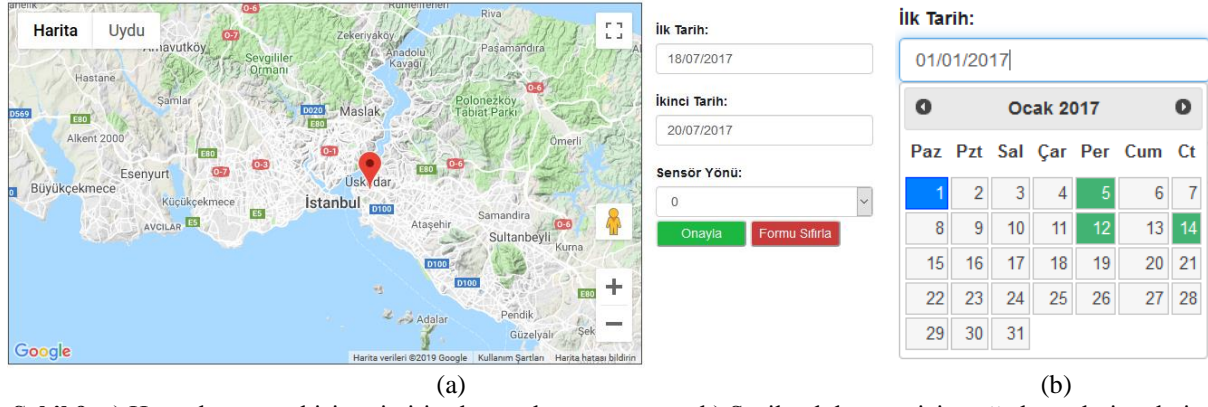
görülmüştür. Renkli Yollar sekmesi aynı zamanda geliştirilen aracın ikinci modülü olan Tahmin kısmının alt yapısını oluşturmuştur.

### 3.1.6. Hava Durumu Etkisi

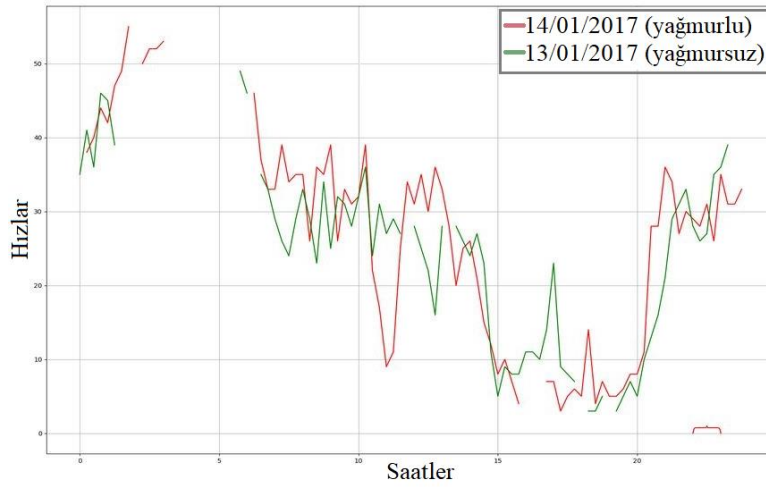
Hız verilerinin analiz edilmesinde hava durumu da önemli bir parametredir. Bu nedenle Meteoroloji Genel Müdürlüğü'nden temin edilen hava durumu verileri ile  $m^2$ 'ye düşen yağış miktarı baz alınarak Hava Durumu Etkisi sekmesi oluşturulmuştur. Bu sekmede kullanıcıdan lokasyon, algılayıcı yönü ve iki tarih bilgisi alınmaktadır. Giriş ekranı Şekil 9a'da gösterilmiştir. Alınan girdiler doğrultusunda veriler veritabanından filtrelenmiştir. Kullanıcı girdi ekranında öncelikle harita üzerinden seçim yapmıştır. Böylece seçilen lokasyonda hangi tarihlerde yağış olduğu takvim üzerinde işaretlenmiştir. Yeşil renk ile işaretli günler yağış alan günlerdir. Takvim üzerinde işaretleme örnek görüntüsü Şekil 9b'de gösterilmiştir. Kullanıcı, takvimler üzerindeki işaretlemeler sayesinde yağışlı ve yağışsız günleri görerek seçim yapıp yağışın etkisini inceleyebilmektedir. Çıktı olarak kullanıcıya seçilen iki tarihteki hız verilerinin çizgi grafiği gösterilmiştir. Çıkış ekranı Şekil 10'da verilmiştir. Algılayıcı arızaları sebebi ile bazı saatlerde ölçüm yapılamadığında ilgili grafikte kesintiler oluşmaktadır.



(a) (b)  
Şekil 8. Hız bazlı renkli yollar a) Veri giriş ekranı ekran görüntüsü b) Çıkış ekran görüntüsü



Şekil 9. a) Hava durumu etkisi veri giriş ekranı ekran görüntüsü b) Seçilen lokasyon için yağışlı günlerin takvim üzerinde gösterilmesi



Şekil 10. Seçilen tarihlerdeki saatlik hızlar ve bu tarihlerdeki yağış durumunu gösteren grafiğin ekran görüntüsü

### 3.2. Uzun Vadeli Trafik Tahmini Üzerine Çözümler

Geliştirilen aracın görevi kısa, orta ve uzun vadeli trafik tahmin ve analizi yapmaktır. Bu amaçla sistemde uzun vadeli tahmin için birden fazla çözüm yöntemi sunulmuştur. Bunlar sırasıyla; önceki haftaların ortalamasının tahmin için kullanılması, tüm bir gün için çıkarılan regresyon eğrisinin kullanılması ve karakteristiği birbirine benzeyen zaman dilimleri için çıkarılan ayrı regresyon eğrilerinin kullanılmasıdır. Regresyon analizi, bir değişkenin değerinin başka bir değişkenin değerine göre tahmin edilmesidir. Tahmin edilmek istenen değişken bağımlı değişken, bağımlı değişkenin değerini tahmin etmek için kullanılan değişken ise bağımsız değişken olarak adlandırılır.  $Y$  ve  $X$  sırası ile bağımlı ve bağımsız değişkenleri,  $\beta_i$  polinom katsayılarını ve  $\epsilon$  hata katsayısını göstermek üzere  $n$ . dereceden bir polinomial regresyon modeli **Eşitlik (1)**'de verilmiştir.

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2 + \dots + \beta_n X^n + \epsilon \quad (1)$$

Regresyon modelinin katsayılarının bulunmasında en küçük kareler yöntemi kullanılmaktadır. Geliştirilen araçta kullanılacak olan regresyon eğrisi için kullanıcının belirlediği hafta sayısı kadar geriye gidilerek hız verilerinin ortalaması alınmıştır. Ortalama

hız verilerinden oluşturulan regresyon eğrisinin en uygun denklem derecesini bulabilmek için sırayla denemeler yapılmıştır. Yapılan denemelerde her bir denklem derecesi için gerçek hız değeri ile regresyon sonucunda bulunan değer arasındaki  $\epsilon$  hata miktarı hesaplanmıştır. Daha sonra her bir denklem derecesindeki  $\epsilon$  hata miktarı arası farklar hesaplanmıştır. Farkın daha önceden belirlenen  $\Delta$  değerinden az olduğu derece regresyon derecesi olarak seçilmiştir. Yapılan denemelerde trafik akış hızı tahmini için en uygun regresyon denklem derecesinin 7 olduğu görülmüştür.

#### 3.2.1. Önceki Haftaların Ortalamasına Göre Hız Tahmini

Trafik tahmini için kullanılan yöntemlerden biri, önceki haftaların ortalamasının alınmasıdır [17]. Bu yöntemde kullanıcı, arayüz üzerinden tahmin etmek istediği gün, saat, trafik akış yönü ve tahmin modelinde kullanılacak hafta sayısı belirlemektedir. Kullanıcının girdiği hafta sayısı kadar geriye gidilerek aynı saat ve dakikaya ait hız verilerinin ortalaması alınmıştır.  $k$  kullanıcının geriye giderek ortalamaya dahil etmek istediği hafta sayısı,  $V_i$  haftanın seçilen gün ve saati için  $i$  hafta kadar geriye gidildiğinde ölçülen hız değeri



olmak üzere, kullanıcının tahmin etmek istediği gün ve saat  $V_0$ , Eşitlik (2) ile hesaplanmıştır.

$$V_0 = \frac{1}{k} \sum_{i=1}^k V_i \quad (2)$$

Ortalama alınan hız verileri Hız Bazlı Renkli Yollar modülü alt yapısı kullanılarak renklendirilmiş olarak ekranda gösterilmektedir.

### 3.2.2. Tam Gün İçin Çıkarılan Regresyon Eğrisi ile Tahmin

Tahmin için kullanılan ikinci yöntem ise günlük regresyondur. Tahmin edilmesi istenilen günün seçilen hafta sayısı kadar geriye gidilip aynı günlerin ortalaması alınmıştır. Hesaplanan ortalama hız verileri kullanılarak bütün bir gün için regresyon eğrisi çıkarılmıştır. Bu eğriden yola çıkılarak istenen saat ve dakikaya ait hız verisi tahmin edilmiştir. Bu işlem tüm algılayıcılar için uygulanmış ve ilgili yollar yoğunluklarına göre renklendirilmiştir.

### 3.2.3. Günün Zaman Dilimleri İçin Çıkarılan Regresyon Eğrisi ile Tahmin

Tahmin için kullanılan son yöntem bir günün belirli zaman dilimleri için birden fazla regresyon eğrisi grafiği çıkarılmasıdır. Hız karakteristikleri farklılık gösteren iş girişi, öğle, iş çıkışı, akşam ve gece saatleri için ayrı ayrı regresyon denklemleri çıkarılmıştır. Böylece gerçek hız verilerine daha iyi oturan bir regresyon eğrisi oluşturulmuştur.

## IV. DENEYSEL SONUÇLAR

Hız tahmini için öne sürülmüş yaklaşımların başarısını ölçmek için Ortalama Mutlak Yüzde Hata (Mean Absolute Percentage Error, MAPE) ve Ortalama Mutlak Hata (Mean Absolute Error, MAE) metriklerinden faydalanılmıştır [17]. MAPE bir tahmin sisteminin ne kadar doğru olduğunu istatistiksel bir ölçüsüdür ve  $A_i$  gerçek değer ve  $P_i$  ise tahmin değeri olmak üzere Eşitlik (3) ile hesaplanmaktadır. Bu metrik doğruluğu yüzde olarak ölçmektedir.

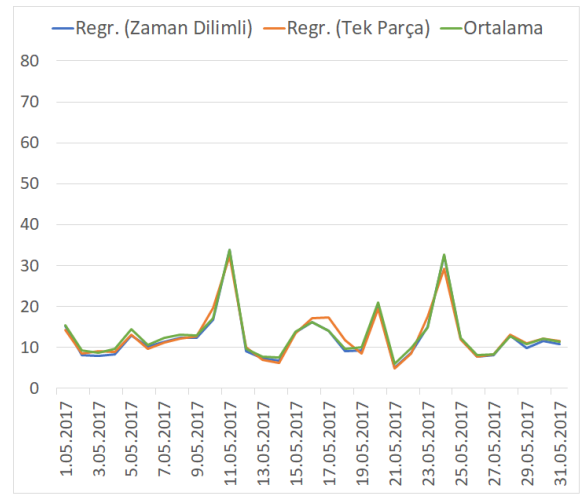
$$MAPE = \frac{100\%}{n} \sum_{i=1}^n \left| \frac{A_i - P_i}{A_i} \right| \quad (3)$$

MAE ise hataların ortalama büyüklüğünü hata yönünü dikkate almadan ölçmektedir ve Eşitlik (4) ile ifade edilmektedir.

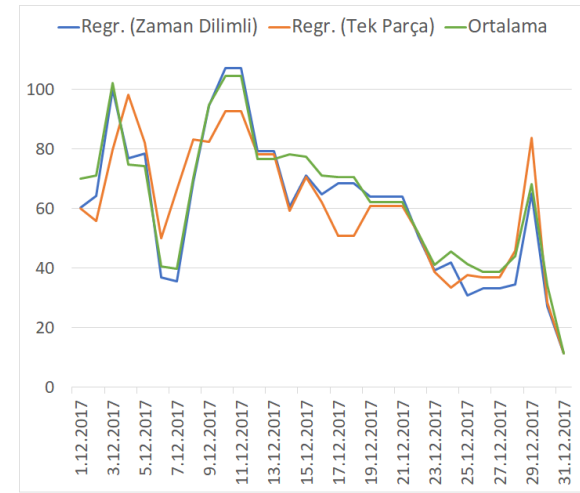
$$MAE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n |A_i - P_i| \quad (4)$$

Önerilen üç farklı tahmin yönteminin başarılarının karşılaştırılması için, Mayıs ve Aralık aylarına ait beş farklı lokasyondan alınan trafik akış hızı verileri değerlendirilmiştir. Her bir günün ilgili lokasyonundaki trafik akış hızı tahmini için, ilgili tarihten 3 hafta geriye

kadar gidilerek aynı algılayıcının ilgili gün ve saatteki verileri kullanılmıştır. Tahmin edilmek istenen her tarih için, o tarihten önceki haftaların bilgisi kullanıldığından, model oluşturmak için başvuru verileri ve test için kullanılan veriler birbirinden tamamen ayrılmış durumdadır. Böylece 1 hafta sonrasına kadar akış hızı tahmini yapmak mümkün olmaktadır. Her bir lokasyon ve tarih için o günün her bir saatinde yönelik tahminler yapılmış ve yapılan tahminlerin MAPE ortalamaları alınmıştır. Yatay ekseninde tarihler, dikey ekseninde ise elde edilen ortalama MAPE değerleri olmak üzere her bir ay ve lokasyona ait performans grafikleri Şekil 11, 12, 13, 14 ve 15'te verilmiştir.

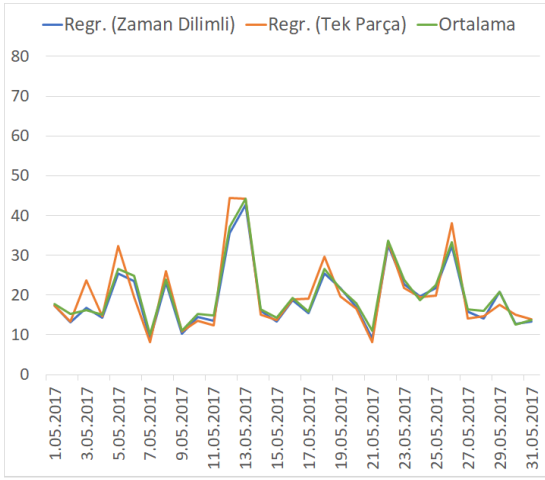


(a)

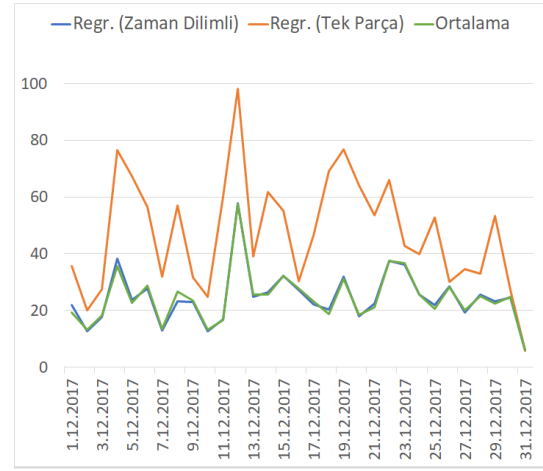


(b)

Şekil 11. Beşiktaş için a) Mayıs ayı b) Aralık ayı ortalama MAPE oranları

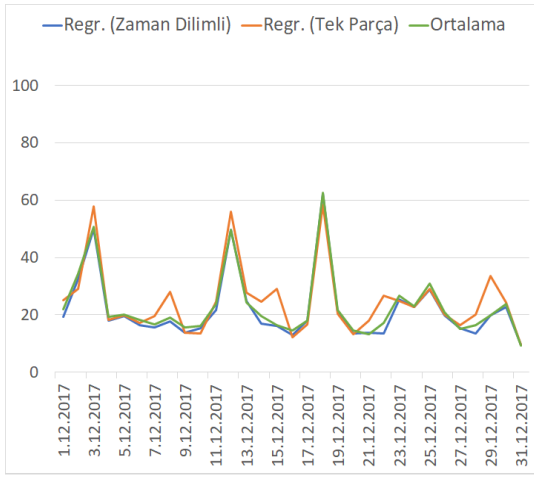


(a)



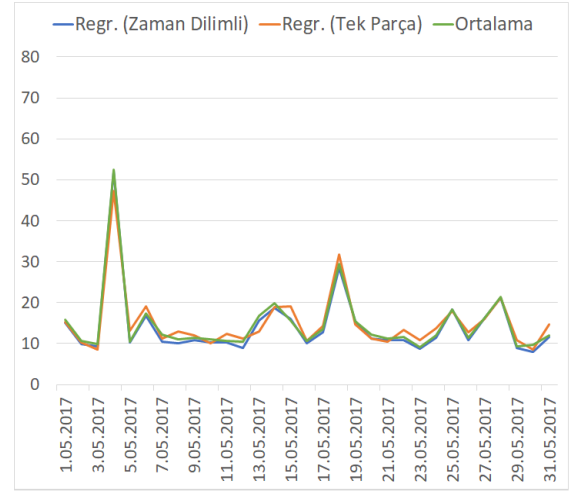
(b)

Şekil 13. Kadıköy için a) Mayıs ayı b) Aralık ayı ortalama MAPE oranları

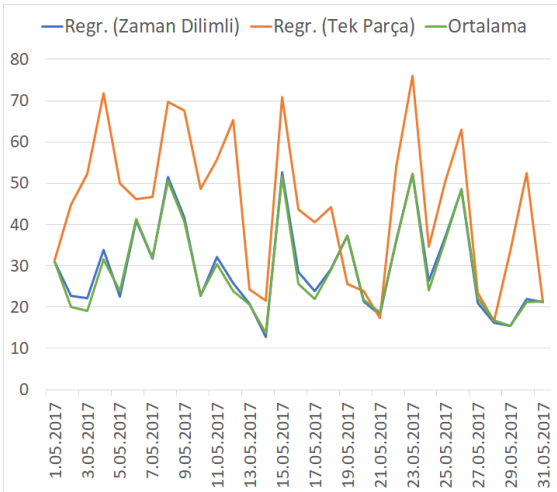


(b)

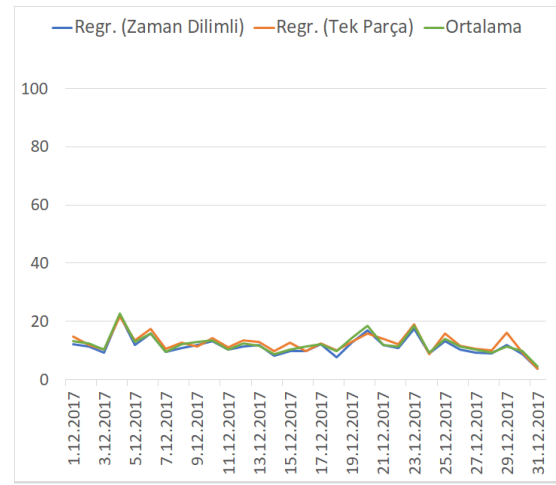
Şekil 12. Üsküdar için a) Mayıs ayı b) Aralık ayı ortalama MAPE oranları



(a)

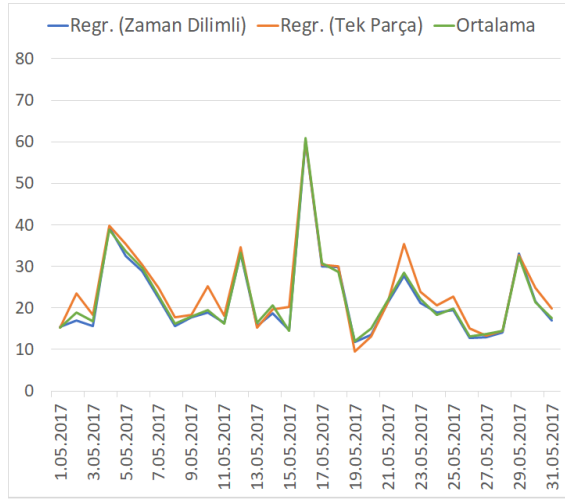


(a)

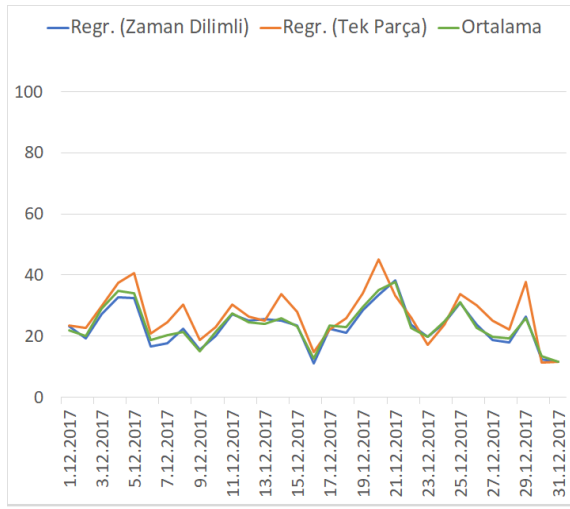


(b)

Şekil 14. FSM Köprüsü için a) Mayıs ayı b) Aralık ayı ortalama MAPE oranları



(a)



(b)

**Şekil 15.** Şişli için a) Mayıs ayı b) Aralık ayı ortalama MAPE oranları

Sonuçlar incelendiğinde genel olarak Mayıs ayındaki günlerin Aralık ayına göre daha yüksek başarı ile tahmin edildiği görülmektedir. Bunun sebebi olarak kış mevsiminin değişken hava koşulları sebebiyle, trafik karakteristiğinin öngürülmesinin daha zor bir örüntü sergilemesi olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte grafiklerde hata oranlarının birden yükseldiği günlerin çoğunlukla Cuma günlerine denk geldiği gözlenmiştir.

Mayıs ayı için beş lokasyondan elde edilen ortalama MAPE oranları Tablo 1’de, Aralık ayı için elde edilen MAPE oranları ise Tablo 2’de verilmiştir.

Sonuçlar incelendiğinde günün farklı zaman dilimleri için çıkarılan regresyon eğrisinin diğer yöntemlere göre az da olsa daha iyi sonuçlar verdiği gözlenmiştir. Bu yöntem ile her iki ay için ortalama %23.99 MAPE hata oranı alınırken, MAE hata oranı iki ay için ortalama 8.52 olmuştur. Öte yandan geçmiş hafta verilerinin ortalamalarını alarak yapılan hesaplamaların da basit

olmasına karşın oldukça tatminkâr sonuçlar verdiği gözlenmiştir.

**Tablo 1.** Farklı yöntemler ile yapılan tahminlerde Mayıs ayı için beş lokasyondan elde edilen ortalama MAPE oranları

Lokasyon	Regresyon (Zaman Dilimli)	Regresyon (Tek Parça)	Ortalama
Beşiktaş	12,59	12,87	13,15
Üsküdar	19,44	20,31	20,23
Kadıköy	29,67	44,74	29,11
FSM Köprüsü	14,19	15,09	14,83
Şişli	22,18	24,02	22,64
<b>Ortalama</b>	<b>19,61</b>	<b>23,41</b>	<b>19,99</b>

**Tablo 2.** Farklı yöntemler ile yapılan tahminlerde Aralık ayı için beş lokasyondan elde edilen ortalama MAPE oranları

Lokasyon	Regresyon (Zaman Dilimli)	Regresyon (Tek Parça)	Ortalama
Beşiktaş	60,70	60,68	63,52
Üsküdar	21,98	24,85	23,04
Kadıköy	24,58	47,38	24,51
FSM Köprüsü	11,43	12,61	12,14
Şişli	23,17	26,76	23,70
<b>Ortalama</b>	<b>28,37</b>	<b>34,46</b>	<b>29,38</b>

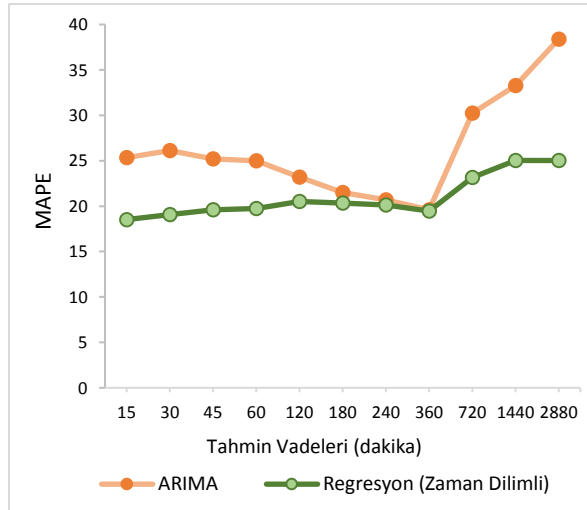
Analiz için İstanbul il sınırları içerisinde konumlandırılmış algılayıcılar içerisinde trafik karakteristiğinin en çok değişiklik gösterdiği (Bölüm 3.1.4) beş farklı lokasyon (Beşiktaş, Kadıköy, Üsküdar, FSM Köprüsü ve Şişli) seçilmiştir. Bu lokasyonlarda belirli zamanlarda yoğun trafik gözlenmekte, gece ve gündüze ait saatlerde trafik akış hızı büyük oranda değişmektedir. Bununla birlikte trafik yoğunluğunun yüksek olduğu bölgeler trafik kazası, yol çalışması, yağış gibi dış etmenlerden daha fazla etkilenmektedir. Tüm bu nedenlerle, hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, bu lokasyonlar için yapılacak tahmin zorlaşmakta ve elde edilen başarı oranları, seyir hızının daha yüksek ve trafik karakteristiğinin daha kararlı olduğu bölgeler için elde edilecek başarı oranlarından daha düşük olabilmektedir. Zaman dilimleri için çıkarılan regresyon modelleri ile Aralık ayına ait tahminlerde Beşiktaş, Mayıs ayına ait tahminlerde ise Kadıköy bölgesinde nispeten daha yüksek hata oranları elde edildiği gözlenmiştir. Bu yüksek hata oranlarının ilgili algılayıcı ve zaman dilimine ait veri eksikliği ve karakteristiği etkileyen harici bir etmene (etkinlik, kaza vb.) bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Veri eksikliğinin giderilmesi ve harici etmenlerin de

değerlendirmeye katılması sistem başarısını önemli oranda olumlu etkileyecektir.

Bu çalışmada önerilen farklı zaman dilimleri için çıkarılan regresyon eğrisi modelinin uzun ve kısa vadeli tahminlemedeki başarısını gözlemleyebilmek için bu model literatürde sıklıkla kullanılan ARIMA model ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma için yapılan testler kapsamında 15 dakikadan 2 güne kadar farklı tahmin vadeleri için ARIMA ve farklı zaman dilimleri için elde edilmiş regresyon eğrilerinin verdiği MAPE oranları incelenmiştir.

ARIMA, özellikle kısa dönemli hız tahmini için literatürde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Bir zaman serisinin geçmiş değerleri, rassal şokların doğrusal bir fonksiyonu ile modeller ve ARIMA(p, d, q) şeklinde gösterilir. Bir ARIMA model d. dereceden fark alınarak durağan hale getirilmiş serilere uygulanan AR (Otoregresif modeli) ve MA (Hareketli ortalama modeli) modellerinin birleşimidir. p ve q sırasıyla AR ve MA modellerinin derecesini göstermektedir [28]. Yapılan testlerde en iyi sonucu verdiği için ARIMA(1, 1, 0) parametreleri ile modelleme yapılmıştır.

Zaman dilimli regresyon ile tahminde Mayıs ve Aralık aylarının her günü için k=3 hafta geriye gidilerek ilgili gün için eğriler oluşturulmuş ve bu eğriler istenen dakika ve saatin tahmininde kullanılmıştır. Sonuçlar Şekil 16'da özetlenmiştir.



**Şekil 16.** ARIMA ve zaman dilimli regresyon modellerine ait farklı tahmin vadeleri için MAPE oranları

Şekil 16 incelendiğinde farklı zaman dilimleri için oluşturulmuş regresyon modelinin tahmin vadesi arttıkça ARIMA modele göre oldukça başarılı sonuçlar verdiği gözlenmiştir. ARIMA modelinin başarısı özellikle 12 saatten daha ileriye yönelik tahminlerde bariz bir şekilde düşüş göstermektedir.

Önerilen farklı zaman dilimleri için oluşturulmuş regresyon modelinin uzun vadeli tahminlemedeki

başarısı ve elde edilen 8.52 MAE oranı sistemin endüstriyel kullanım için umut vadeder nitelikte olduğunu ortaya koymaktadır.

## V. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada kısa, orta ve uzun vadeli trafik hız tahmini yapan ve geçmiş verileri analiz eden bir veri görselleştirme aracı geliştirilmiştir. Analiz kısmında verileri görselleştirmek için grafik oluşturma, regresyon eğrisi ile yakınsama ve haritalandırma yöntemleri kullanılmıştır. Geliştirilen araç ile standart sapma kullanılarak trafik karakteristiği en çok değişen lokasyonlar belirlenebilmektedir. Geçmiş hız verilerini kullanarak 1 hafta uzağa kadar trafik akış hız tahmini yapılabilmektedir. Tasarlanan sistem ile, yetkililerin gün özelliği (hafta sonu, hafta içi, resmi tatil vs) ve hava durumu bilgisini de göz önünde bulundurularak trafik planlaması yapmalarına yardımcı olacak kullanıcı dostu bir arayüz sunulmuştur. Ayrıca geliştirilen arayüz ile, sinyalizasyon ve kavşak çalışması gibi yol düzenlemelerinin trafiğe olumlu/olumsuz etkisi gözlemlenebilmektedir.

Öte yandan literatürde yağmurlu trafik karakteristiğine etkilerine işaret eden pek çok çalışma mevcuttur [29]. Önerilen regresyon ve ortalama tabanlı öğrenme modelleri ilgili gün için k hafta kadar geri gidilerek gözlenen hız verilerini tahmin için kullanılmaktadır. Tüm modellerde en başarılı sonuç k=3 için elde edilmiştir. Ancak önceki 3 hafta içerisinde denk gelecek yağmurlu gün sayısının az olması, sistemin karakteristiği öğrenmesinin önüne geçmektedir. Örneğin yağışlı bir pazartesi gününe ait trafik tahmini yapılması isteniyorsa, modelleme için geçmiş verilerden k adet yağışlı pazartesiye ihtiyaç vardır. İlgili veriyi elde edebilecek kadar geriye gitmek mevsim değişikliğine, dolayısı ile yanlış yönlendirilmiş bir modele yol açmaktadır. Bu sebeple yağış bilgisi bu çalışmada tahmin için kullanılmamış, analiz için değerlendirilmiştir.

İleriki çalışmalarda sistem performansını arttırabilmek için, farklı lokasyonlarda veya zaman dilimlerinde algılayıcı arızası sebebi ile eksik veri bulunması durumunda interpolasyon yöntemi ile aradaki az miktardaki eksik verinin elde edilmesi yoluna gidilerek başarıya katkı sağlanması planlanmaktadır. Özellikle İstanbul'da hava durumu dışında trafik akışını etkileyen yol çalışması, sosyal etkinlikler, trafik kazaları gibi gelecek çalışmalarda değerlendirilebilecek pek çok etmen bulunmaktadır. Bu etmenlerin tahmin sürecine dahil edilmesi başarı oranlarını önemli ölçüde arttıracaktır. Sistemi, farklı kaynaklardan besleyerek bu bilgileri de analiz ve tahmin araçlarına dahil edecek şekilde geliştirmek ve ilgili veriler ile birlikte kamusal kullanıma açmak hem konu hakkındaki araştırmacılara hem de karar vericilere önemli bir katkı sağlayacaktır.

## VI. TEŞEKKÜR

Bu çalışma 120E357 numaralı TÜBİTAK 1001 projesi kapsamında TÜBİTAK tarafından desteklenmektedir.

## KAYNAKLAR

- [1] Vasantha Kumar, S., & Vanajakshi, L. (2015). Short-term traffic flow prediction using seasonal ARIMA model with limited input data. *European Transport Research Review*, 7(3), 1-9.
- [2] Jeong, Y. S., Byon, Y. J., Castro-Neto, M. M., & Easa, S. M. (2013). Supervised weighting-online learning algorithm for short-term traffic flow prediction. *IEEE Transactions on Intelligent Transportation Systems*, 14(4), 1700-1707.
- [3] Chang, H., Lee, Y., Yoon, B., & Baek, S. (2012). Dynamic near-term traffic flow prediction: system-oriented approach based on past experiences. *IET intelligent transport systems*, 6(3), 292-305.
- [4] Van Lint, J. W. C., Hoogendoorn, S. P., & van Zuylen, H. J. (2005). Accurate freeway travel time prediction with state-space neural networks under missing data. *Transportation Research Part C: Emerging Technologies*, 13(5-6), 347-369.
- [5] Zhong, M., Sharma, S., & Lingras, P. (2005). Short-term traffic prediction on different types of roads with genetically designed regression and time delay neural network models. *Journal of computing in civil engineering*, 19(1), 94-103.
- [6] Kumar, K., Parida, M., & Katiyar, V. K. (2013). Short term traffic flow prediction for a non urban highway using artificial neural network. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*, 104, 755-764.
- [7] Lv, Y., Duan, Y., Kang, W., Li, Z., & Wang, F. Y. (2014). Traffic flow prediction with big data: a deep learning approach. *IEEE Transactions on Intelligent Transportation Systems*, 16(2), 865-873.
- [8] Wu, Y., Tan, H., Qin, L., Ran, B., & Jiang, Z. (2018). A hybrid deep learning based traffic flow prediction method and its understanding. *Transportation Research Part C: Emerging Technologies*, 90, 166-180.
- [9] Zhao, Z., Chen, W., Wu, X., Chen, P. C., & Liu, J. (2017). LSTM network: a deep learning approach for short-term traffic forecast. *IET Intelligent Transport Systems*, 11(2), 68-75.
- [10] Chen, W., An, J., Li, R., Fu, L., Xie, G., Bhuiyan, M. Z. A., & Li, K. (2018). A novel fuzzy deep-learning approach to traffic flow prediction with uncertain spatial-temporal data features. *Future generation computer systems*, 89, 78-88.
- [11] Peng, H., Bobade, S. U., Cotterell, M. E., & Miller, J. A. (2018, June). Forecasting traffic flow: Short term, long term, and when it rains. In *International Conference on Big Data* (pp. 57-71). Springer, Cham.
- [12] Google haritalar. [Online]. Available: <https://www.google.com.tr/maps/@41.0344773,28.9327462,15615m/data=!3m1!1e3?hl=tr>
- [13] Yandex controls, developer's guide. [Online]. Available: <https://yandex.com.tr/dev/maps/jsapi/doc/2.1/dg/concepts/controls.html/>
- [14] Yandex İstanbul için 3 yıllık trafik analizi. [Online]. Available: [https://yandex.com.tr/company/press\\_center/info/graphics/istanbul\\_traffic](https://yandex.com.tr/company/press_center/info/graphics/istanbul_traffic)
- [15] Ostertagová, E. (2012). Modelling using polynomial regression. *Procedia Engineering*, 48, 500-506.
- [16] Google. Googlemaps. [Online]. Available: <https://developers.google.com/maps/documentation/?hl=tr>
- [17] Yasli, F., Turkmen, H. İ., & Guvensan, M. A. Long-term Traffic Speed Estimation via Regression using Weekly Day Patterns. In *2019 Innovations in Intelligent Systems and Applications Conference (ASYU)* (pp. 1-6). IEEE.
- [18] Akin, M., & Sağiroğlu, Ş. (2019, November). Büyük Veri Perspektifinden Trafik Tahmini Traffic Prediction Based on Big Data Perspective. In *2019 1st International Informatics and Software Engineering Conference (UBMYK)* (pp. 1-6). IEEE.
- [19] Ozdag, M. E. (2020). Derin Öğrenme Teknikleri Kullanılarak Anayol Trafik Analizi (Doctoral dissertation).
- [20] Chen, W., Guo, F., & Wang, F. Y. (2015). A survey of traffic data visualization. *IEEE Transactions on Intelligent Transportation Systems*, 16(6), 2970-2984.
- [21] Dereli, S. (2016, November). Trafik Yoğunluğunun Veri Görselleştirme Yöntemi ile Gerçek Zamanlı İzlenmesi İçin Yeni Bir Sistem Yaklaşımı. In *4th International Symposium on Innovative Technologies in Engineering and Science (ISITES2016) 3-5 Nov 2016 Alanya/Antalya-Turkey*.
- [22] Hsieh, C. Y., & Wang, Y. S. (2016). Traffic situation visualization based on video composition. *Computers & Graphics*, 54, 1-7.
- [23] Wang, Z., Lu, M., Yuan, X., Zhang, J., & Van De Wetering, H. (2013). Visual traffic jam analysis based on trajectory data. *IEEE transactions on visualization and computer graphics*, 19(12), 2159-2168.
- [24] Tsuboi, T. (2020). Traffic congestion visualization by traffic parameters in India. In *International Conference on Innovative Computing and Communications* (pp. 371-380). Springer, Singapore.
- [25] Andrienko, G., Andrienko, N., Bak, P., Keim, D., & Wrobel, S. (2013). Visual analytics focusing on spatial events. In *Visual analytics of movement* (pp. 209-251). Springer, Berlin, Heidelberg.

- 
- [26] Song, Y., & Miller, H. J. (2012). Exploring traffic flow databases using space-time plots and data cubes. *Transportation*, 39(2), 215-234.
- [27] Demissie, M. G., de Almeida Correia, G. H., & Bento, C. (2013). Exploring cellular network handover information for urban mobility analysis. *Journal of Transport Geography*, 31, 164-170.
- [28] Box, G. E., Jenkins, G. M., Reinsel, G. C., & Ljung, G. M. (2015). *Time series analysis: forecasting and control*. John Wiley & Sons.
- [29] Qi, Y., Zheng, Z., & Jia, D. (2020). Exploring the spatial-temporal relationship between rainfall and traffic flow: a case study of Brisbane, Australia. *Sustainability*, 12(14), 5596.

## Evrişimsel Sinir Ağı Tabanlı Osmanlıca Belge Çözümleyici

### Convolutional Neural Network Based Ottoman Turkish Document Parser

Alp Bintuğ UZUN<sup>1</sup>, Alperen ÖZER<sup>1</sup>, H. İrem TÜRKMEN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yıldız Teknik Üniversitesi, Elektrik-Elektronik Fakültesi, Bilgisayar Mühendisliği Bölümü, 34220, Esenler / İstanbul

#### Öz

Osmanlıca, yüzyılları kapsayan bir tarihe ışık tutabilecek, onlarca neslin yaşantılarını, hayallerini, bilgi birikimini kapsayan zengin bir dildir. Ancak Arap alfabesini temel alan karmaşık yapısı ve Türkçe'nin ihtiyaçlarını karşılamakta zorlanması nedeni ile modern çağa uyum sağlayamamış ve değişime uğramıştır. Evrişimsel Sinir Ağları Tabanlı Osmanlıca Belge Çözümleyici projesi kapsamında, tarihi belgeler üzerinde araştırma yapmak isteyen insanların önüne çıkan yeni bir alfabe öğrenme zorluğunu gidermek ve Osmanlıca yazılmış belgeleri anlamalarını kolaylaştırmak için bir platform geliştirilmesi amaçlanmıştır. Platform, kullanıcının görüntüsünü verdiği Osmanlıca belgenin içinde kullanıcının çevirmek istediği metni seçmesini ve bu metnin perspektif dönüşüm ile düzeltilerek sonraki görüntü işleme adımlarına hazır hale gelmesini sağlayan bir araç bulundurmaktadır. Seçilen metin otomatik görüntü işleme yöntemleri ile satırlarına, kelimelerine ve karakterlerine ayrıldıktan sonra bir Evrişimsel Sinir Ağı (ESA, Convolutional Neural Network-CNN) kullanılarak metinde bulunan karakterler tanınmıştır. Arap alfabesi ve yazım kuralları nedeni ile birçok kelimedeki yazılmayan, ya da yazılıp telaffuz edilmeyen karakterler bulunmaktadır. Bu nedenle, kelimelerin düzenlenmesi gerekmektedir. Bu işlem ise Zemberek doğal dil işleme eklentisi kullanılarak yapılmış, metinde bulunan kelimelere karşılık gelebilecek kelimelerin önerilmesi amaçlanmıştır. Kullanıcıya Zemberek eklentisinin önereceği kelimeler arasında seçim yapma ya da kendi önerdiği kelimeyi girme imkânı tanınmıştır. Sonuç olarak sistemin satır ayırma başarıları %97, satırlar üzerindeki kelimeleri ayırma başarıları ise %96 olmuştur. Bununla birlikte uygun ayrılmış karakterler için %88,47 doğru sınıflandırma yapılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Osmanlıca belge çözümleme, Osmanlıca karakter tanıma, Doğal dil işleme, Görüntü işleme, Evrişimsel Sinir Ağları.

#### Abstract

Ottoman Turkish is a rich language that can shed light on the history spanning centuries, encompassing the lives, dreams and knowledge of dozens of generations. However, it could not adapt to the modern age and has changed due to its complex Arabic alphabet-based structure and the difficulties at meeting the needs of Turkish. Within the scope of the Convolutional Neural Networks Based Ottoman Document Analyzer project, it is aimed to develop a platform for people who want to research on historical documents to overcome the difficulty of learning a new alphabet and to facilitate their understanding of documents written in Ottoman Turkish. The platform has a tool that allows the users to select the Ottoman document that they want to translate and to correct this document with perspective transformation in order to make it ready for latter image processing steps. After the selected text is divided into lines, words, and characters, respectively, the characters in the document are recognized using a Convolutional Neural Network. Because of the Arabic alphabet and spelling rules, there are characters that are not written or pronounced in many words. Therefore, the words need to be arranged. This process is performed by using Zemberek natural language processing plugin and it is aimed to suggest words that could correspond to the words in the text. The users are enabled to choose between the words suggested by the Zemberek plugin or to enter the word they suggest. As a result, the success of the line separation process of the system is 97%, and the success of separating the words on the lines is 96%. In addition to this, 88.47% correct classification is performed for appropriately separated characters.

**Keywords:** Ottoman document parsing, Ottoman character recognition, Natural language processing, Image processing, Convolutional Neural Networks.

## I. GİRİŞ

Çevrimiçi ya da fiziksel ortamlarda bulunan, çevrilmiş ya da çevrilmeyi bekleyen birçok Osmanlıca belge bulunmaktadır. Koç Üniversitesi Elyazmaları Koleksiyonunda bulunan 359 farklı belge ve TBMM kütüphanesinde bulunan belgeler araştırmacıların istifadesine sunulmuştur. Bu belgeler tarihi değer taşıdıkları için taranmış belge olarak tutulmaktadır. Bu sebeple metin dosyası formatında değil, görsel formatlarda saklanmaktadır.

Osmanlıca Belge Çözümleyici'nin hedefi, kullanıcıya kullanım kolaylığı sağlamak için görüntüsü verilen Osmanlıca metnin, günümüz Türkçesine interaktif bir şekilde çevirisinin yapılmasıdır. Bu sebeple çeviri yapılacak kaynağın, bilgisayara doğrudan karakterler aracılığı ile verilmesi yerine görüntü aracılığıyla verilmesi

sağlanmıştır. Burada çevirinin interaktifliğinin önemi; Osmanlıca yazım dilinin konuşma diline uyumsuzluğu nedeniyle, birçok farklı kelimenin aynı şekilde yazılıp, farklı şekillerde okunabilmesinden gelmektedir. İnteraktif çeviri ortamı bu aşamada oluşacak hataların kullanıcı denetimiyle ortadan kaldırılmasını sağlamaktadır.

Osmanlıca metinlerin, günümüz Türkçesine çevrilmesi için sağlanmış geniş çaplı bir sistem bulunmamaktadır. Osmanlıca Belge Çözümleyici haricinde bulunabilecek en kapsamlı çeviriler, Arap alfabesi ile yazılmış kelimelerin direkt Latin alfabesine çevrilmesi ile [1] ya da tam tersi [2] yapılan çevirilerden ibarettir. Bu yöntemlerin eksikliği, pratikte kullanımının zor olması ve aynı şekilde yazılan harflerin hangi durumlarda farklı okunabileceğinin ve okunurken eklenen sesli harflerin belirlenebilmesi için Arap alfabesi üzerinde bilgi sahibi olunmasını gerektirmesidir.

Geliştirilen Osmanlıca Belge Çözümleyici'nin temel işlevi olan "Basılı Belgelerin İşlenmesi" ve Osmanlıca'nın yazım alfabesi olan Arap alfabesinin yazım şekli olan "Bitişik El Yazısı Metinlerin İşlenmesi" üzerine ayrı ayrı çalışmalar bulunmakla birlikte, "El Yazısı Belgelerin İşlenmesi" üzerine de çalışmalar mevcuttur [3-8]. Bu çalışmalardan el yazısı Arapça kelimeleri tanımak üzerine olan, gömülü eğitim temelli Gizli Markov Model (GMM, Hidden Markov Model-HMM) kullanan çalışmada [8] metinleri tanımada %87.93 başarı oranı yakalanmıştır. Erkilinç ve arkadaşları tarafından dokümandan resim, metin ve satır ayırma işlemi yapmak üzere önerilen kural tabanlı, K-means temelli algoritma ise %89 ortalama başarı sağlamıştır [4].

Literatürde Osmanlıca belgeler ile ilgili az sayıda çalışma olmakla birlikte, Arapça metinleri analiz etmek, dokümanın yazarını bulmak, metindeki yazımın tanınması ve görüntü tabanlı metin erişimi üzerine yapılmış çalışmalar bulunmaktadır [9]. Ali ve arkadaşları ESA ve Destek Vektör Makineleri (DVM, Support Vector Machines-SVM) yöntemlerini birlikte kullanarak Arapça el yazması metinlerde karakter tanıma yapmışlardır [10]. Bu çalışmalara ek olarak, derin öğrenme tabanlı Arapça el yazısı karakter tanıma işlemi yapan güncel bir çalışmada %94.9 gibi yüksek bir başarı oranı sağlanmıştır [11].

Verilen metnin satır ve kelimelere yüksek bir başarı oranı ile ayrılması bu proje kapsamındaki önemli işlem adımlarından biridir. Lamsaf ve arkadaşları Bağlı Bileşen (Connected Component) temelli bir yaklaşım ile %87.9 başarı oranına sahip bir kelime ayırma sistemi geliştirmişlerdir [12]. Optik karakter tanıma (Optical Character Recognition – OCR) temelli ve sadece basılı belgeler üzerinde sınanmış başka bir çalışma %99.5 başarı elde etmiştir [13]. Alworafi ve arkadaşları satır yüksekliğini baz alarak satır ayırma

yapan bir metot sunmuşlardır [14]. Güncel bir çalışmada Ali ve arkadaşları Hough dönüşümü ve Gauss Karışım Modeli kullanarak Arapça metinleri kelime ve satırlara ayırmışlardır [15].

Bunların dışında optik karakter tanıma ile Osmanlıca yazılmış bir metin fotoğrafını, bu fotoğraftaki yazıyı arka plandan ayırıp matbu tipinde yazılmış bir metne dönüştüren ticari bir proje mevcuttur [16]. Ceyhan ve arkadaşları optik karakter tanıma yöntemi ile Osmanlıca belgeler üzerinde arama yapılması için bir arama altyapısı sunmuşlardır [17].

Bahsedilen çalışmalar Osmanlıca ve Arapça metinler üzerinde metni tanımaya, bölütleme ya da bilgi erişimi yapmaya yönelik farklı çözümler sunmaktadırlar. Ancak bilgimiz dahilinde hiçbir çalışma tarihi bir Osmanlıca belge üzerinde Latin Alfabesi'ne tam bir çeviri yapmamaktadır. Geliştirilen özgün Evrimsel Sinir Ağları Tabanlı Osmanlıca Belge Çözümleyici sistemi kapsamında hedeflenen, Osmanlıca diline özelleşmiş bir "Basılı Belge İşleyici" yoksunluğunu gidermek ve bu sorun için kullanımı kolay ve etkili bir çeviri ortamı sunmaktır.

## II. OSMANLICA'NIN YAZIM VE OKUNMA ÖZELLİKLERİ

Osmanlıca, Türkçe kelimelerin telaffuz edilebilmesi için özel karakterler eklenmiş bir Arap alfabesi türevidir. Dolayısıyla yazım özellikleri Arapça ile yaklaşık olarak aynıdır. Harflerin kelimedeki buldukları konuma göre başta, ortada, sonda ve yalın yazımları olmak üzere en fazla dört farklı yazım şekli bulunmaktadır. Bu harfler kural gereği yalın yazılmadığı sürece bitişik yazılmaktadır. Alfabedeki bazı harflerin başta, sonda, ortada ve yalın yazılışlarına örnekler **Şekil 1**'de görülmektedir.

Ayrı	Sonda	Ortada	Başta	Adı	Türkçesi
ب	بـ	بـ	بـ	be	b
پ	پـ	پـ	پـ	pe	p
ت	تـ	تـ	تـ	te	t
س	سـ	سـ	سـ	se	s
ç	çـ	çـ	çـ	cim	c
ç	çـ	çـ	çـ	çim	ç
ح	حـ	حـ	حـ	ha	h
ح	حـ	حـ	حـ	hi	h

**Şekil 1.** Bazı harflerin farklı yerlerde yazılışları

Osmanlıca'da Arapça dokümanların çoğunda olduğu gibi harekeleme yoktur. Kur'ân-ı Kerim'in okunmasında hatalar ortaya çıkmasıyla harekeleme uygulaması başlamıştır. Alfabede sesli harf işlevi gören tek karakter elif olduğu için, sessiz harflerin hangi ünlüyle okunacağını bu hareketler belirtir. Osmanlıca'da hareketler olmadığından, yazıyı doğru okumak okuyucunun kelime bilgisine ve kelimenin cümledeki bağlamına kalmıştır.



ط	ط	ti
ظ	ظ	zi
ع	ع	ayın
غ	غ	gayın
ف	ف	fe
ق	ق	kaf

Şekil 2. Benzer harfler

Bu sebeplere ek olarak Şekil 2'deki birbirine benzer harfleri içeren Osmanlıca yazılar, bilgisayarla çözümleme bağlamında üstesinden gelinmesi gereken birkaç sorun oluşmaktadır. Sistem harfleri doğru ayırabilmeli ve kelimeyi doğru tahmin edebilmelidir.

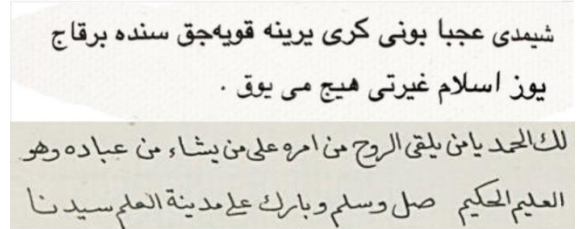
### III. OSMANLICA KARAKTERLER VERİ SETİ

Sistemin Matbu, Talik ve Rika olmak üzere üç farklı yazı stilinde çalışabilmesi için üç yazı stilinden karakter örneklerine ihtiyaç duyulmuştur. Ancak ne yazık ki bu yazı tiplerinden hazır bir veri seti bulunmamaktadır. İhtiyacı giderebilmek için ilk olarak ilgili yazı stillerine yakın özelliklerdeki açık erişimli el yazısı Arapça karakterler veri seti kullanılmıştır [18]. Ancak bu veri seti Osmanlıca'ya özel karakterleri içermemektedir. Veri setindeki yazım stilleri belirgin değildir. Bununla birlikte, tarihi Osmanlıca metinlerde sıklıkla kullanılan yazım stillerinden oluşan bir veri seti ile eğitimin sistem başarısını arttıracığı öngörülmüştür.

Bu sebeple, sistemin daha iyi eğitilebilmesi için üç farklı yazı tipi için de örnekler tek tek elle toplanarak yeni bir veri seti oluşturulmuştur. Proje kapsamında oluşturulan veri seti açık erişimli olarak bu konuda çalışmak isteyen araştırmacıların kullanımına sunulmuştur [19]. Proje kapsamında kullanılacak basılı Osmanlıca belge ihtiyacını gidermek için TBMM Kütüphane ve Arşiv Hizmetleri Başkanlığı ile iletişime geçilmiş ve inceleyip işlenmesine izin verdikleri, Harf Devrimi öncesi TBMM belgeleri, Mebusan Meclisi tutanakları, Hatay Devleti Resmî Belgeleri gibi belgelerin PDF halleri alınmıştır. Toplanan belge veri setinde toplamda 1031 sayfalık Talik, 13341 sayfalık Matbu, 6932 sayfalık Rika metin bulunmaktadır. Şekil 3 ve 4'te farklı yazı tiplerine sahip örnek metinler ve bir belge sayfası gösterilmiştir.

Osmanlıca belgeler için gerekli veri seti toplandıktan sonra, karakter tanıma işlemini yapacak ESA'nın eğitilmesi için Osmanlıca karakter veri seti gerekliliği doğmuştur, elde edilen belgelerden Talik, Matbu ve Rika yazı tipindeki karakterler el ile seçilerek bu gereklilik giderilmiştir. Oluşturulan veri setinde 2114 adet Matbu stilinde, 413 adet Rika stilinde, 1373 adet Talik stilinde, 138 adet de karışık karakter olmak

üzere toplamda 4038 adet karakter bulunmaktadır. Oluşturulan ve açık erişimli karakter veri setinden örnekler Şekil 5'te görülmektedir. Oluşturulan veri setinde bulunan farklı yazı tipleri için karakter sayıları **Tablo 1, 2, 3 ve 4**'te gösterilmektedir. Karakterler her biri 32x32 piksel boyutunda olacak şekilde yeniden boyutlandırılmış ve siyah beyaza çevrilmiştir.



Şekil 3. Sırasıyla Matbu, Talik ve Rika yazı tiplerinden birer örnek metin



Şekil 4. TBMM Tutanakları (1926)



Şekil 5. Toplanan karakter veri setinden yeniden boyutlandırılmış ve siyah-beyaza çevrilmiş birkaç örnek karakter

**Tablo 1.** Matbu karakter sayıları

elif	142	sin	56	lam	15	1	17
be	81	şın	46	mim	96	2	6
te	88	şad	18	nun	135	3	20
se	1	dad	12	he	136	4	8
cim	49	tı	21	vav	127	5	8
ha	42	zı	17	ye	184	6	2
hha	21	ayn	67	pe	2	7	3
dal	105	ğayn	15	çim	2	8	1
zel	6	fe	38	je	0	9	1
ra	158	kaf	68	gef	0	0	0
ze	26	kef	110	nef	0	lamelif	23

**Tablo 2.** Talik karakter sayıları

elif	25	sin	42	lam	28	1	0
be	61	şın	80	mim	41	2	0
te	41	şad	57	nun	75	3	1
se	11	dad	23	he	101	4	2
cim	28	tı	56	vav	42	5	0
ha	43	zı	10	ye	75	6	0
hha	17	ayn	65	pe	1	7	0
dal	82	ğayn	32	çim	8	8	0
zel	19	fe	50	je	0	9	0
ra	47	kaf	53	gef	5	0	0
ze	37	kef	94	nef	1	lamelif	18

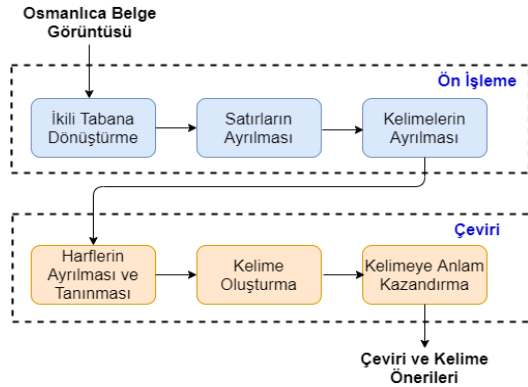
**Tablo 3.** Rika karakter sayıları

elif	0	sin	12	lam	5	1	0
be	20	şın	23	mim	18	2	0
te	12	şad	12	nun	9	3	0
se	4	dad	1	he	9	4	0
cim	6	tı	10	vav	12	5	0
ha	5	zı	7	ye	21	6	0
hha	2	ayn	7	pe	2	7	0
dal	32	ğayn	11	çim	15	8	0
zel	1	fe	7	je	0	9	0
ra	29	kaf	20	gef	6	0	0
ze	17	kef	33	nef	30	lamelif	13

**Tablo 4.** Karışık ek karakter sayıları

elif	0	sin	0	lam	0	1	7
be	0	şın	1	mim	1	2	7
te	0	şad	1	nun	1	3	10
se	0	dad	0	he	1	4	11
cim	1	tı	0	vav	0	5	6
ha	0	zı	4	ye	0	6	11
hha	0	ayn	0	pe	12	7	8
dal	0	ğayn	0	çim	1	8	9
zel	4	fe	0	je	12	9	12
ra	0	kaf	0	gef	0	0	11
ze	5	kef	0	nef	0	lamelif	2

## IV. OSMANLICA BELGE ÇÖZÜMLEME

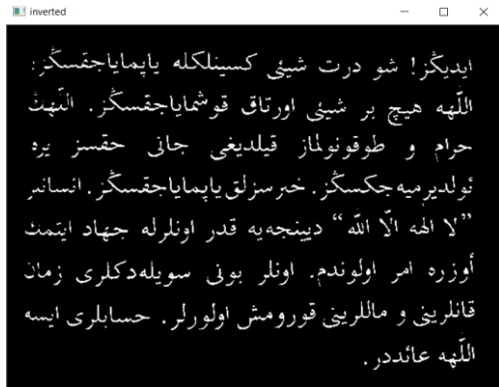


Şekil 6. Evrişimsel Sinir Ağı Tabanlı Osmanlıca Belge Çözümleyici Blok Diagramı

Evrişimsel Sinir Ağı Tabanlı Osmanlıca Belge Çözümleyici'nin işlem adımları Şekil 6'da görülmektedir. İlk adımda kullanıcı tarafından verilen belge ön işleme adımından geçirilmekte, üstündeki metin kelimelerine kadar ayrılarak tanınabilir hale getirilmektedir. Ön işleme adımı ikili görüntü dönüşümü (Şekil 7), metnin satırlarına ve kelimelerine ayrıştırılması işlemlerini içermektedir. Çeviri kısmında karakterlerin ayrılması ve tanınması için ESA kullanılmaktadır. Tanınan karakterler ile kelimeler oluşturulduktan sonra, kelimelere anlam kazandırma için ise Zemberek [20] kullanılmaktadır. Zemberek Türkçe metinler için geliştirilmiş doğal dil işleme araçlarını içeren bir kütüphanedir ve farklı uygulama alanlarında kendine yer bulmuştur [21]. Oluşabilecek çeviri hataları Zemberek sayesinde kullanıcı denetimi ile interaktif bir şekilde çözülmektedir.

### 4.1. İkili Hale Dönüşürme

Resim açıldıktan sonra gri seviyeye dönüştürülmektedir. Bu aşamadan sonra görüntünün arka planı ve yazısında bulunabilecek çeşitli gürültülerin görüntü işlemeyi engellememesi adına, eldeki görüntü Gauss adaptif eşik değeri kullanılarak ikili (binary) hale çevrilmiş ve tersi (inverse) alınmıştır. Bu adımın sonucuyla ilgili bir örnek Şekil 7'de gösterilmektedir.



Şekil 7. İkili görüntü dönüşümü yapıp, tersi alınan belge

### 4.2. Satırların Ayrılması

Satırların ayrıştırılması aşamasında görüntüdeki beyaz pikseller genişletilmiştir (dilation). Böylece bir satır boyunca beyaz piksellerin birbirine değmesi sağlanmış ve beyaz pikseller çevrelenerek satır ayrıştırılması yapılmıştır. Genişletme işlemi sırasında, karakterlere ait noktalama işaretlerinin başka satırlara kaynaşmaması için resmin bir kopyası oluşturularak noktalama işaretlerinin bulunup silinebilmesi için bitişik bileşenler bulunmuş ve bir eşik değerinin altında alana yayılan bitişik bileşenler (connected components) silinmiştir. İlgili kopya üstünde genişletme ve satır bulma işlemleri yapılarak elde edilen koordinatlarla orijinal resim satırlara ayrılmıştır. Böylece hem karakter noktaları hem de noktalama işaretleri korunmuştur ve satırların ya da kelimelerin istenmeyen şekilde birleşmesinin önüne geçilmiştir. Genişletilmiş satırların sonrasında oluşan görüntü Şekil 8'de gösterilmektedir.

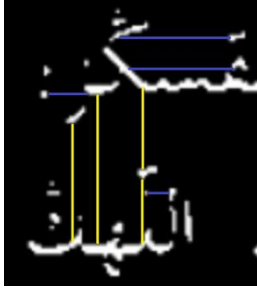


Şekil 8. Genişletilme uygulanmış satırlar

Bu işlemin yapılabilmesi için gerekli genişletme oranlarının resme özel olması gerekmektedir, aksi durumlarda satır sınırları düzgün tespit edilememekte, bir satır dikey olarak birden fazla parçaya bölünebilmekte ya da satırların birleşmesine neden olmaktadır. Gerekli genişletme oranlarının hesaplanabilmesi için öncelikle her satır ve sütun için o satırda ve sütunda bulunan birbirine bağlı beyaz piksel gruplarının, satır olarak sağında ya da sütun olarak aşağısında bulunan en yakın beyaz piksel grubuna uzaklıkları hesaplanmıştır (siyah pikseller yatay ve dikey olarak sayılmıştır) ve bu bilgiler kullanılarak genişletme oranları hesaplanmıştır. Şekil 9'da görülen mavi çizgiler, piksel grupları arasındaki yatay uzaklığı belirtirken, sarı çizgiler dikey uzaklığı belirtmektedir.

$U_y$  beyaz piksel gruplarının birbirine yatay uzaklıklarından,  $U_d$  ise dikey uzaklıklarından oluşan kümeler olmak üzere  $U_y$ 'nin en büyük elemanı yatay genişletme oranı olarak kullanılmaktadır. Dikey genişletme oranının hesaplanması için ise  $U_d$  elemanları küçükten büyüğe sıralanarak %45. eleman kullanılmıştır. Genişletme işlemi sonrasında bulunan oranlar kullanılarak her bir beyaz piksel birer beyaz

dikdörtgene dönüştürülmüştür. Bu uyarlanı metot sayesinde hem karakter hem de satır bütünlüğü sağlanması hedeflenmiştir.



Şekil 9. Piksel gruplarının yatak ve düşey uzaklıklarının hesaplanması

Normalde ayrı satırlarda bulunan ama yakın olan piksellerin, genişletmeden sonra birbirine temas ederek tek parça gibi birleşik olarak görüntülenmesinden kaynaklı satır ayrıştırılması sorunları için bir yöntem geliştirilmesi gerekmektedir. Kaç adet birleşmiş satır olduğunu bulup bunları gerektiği şekilde ayırmak ve böylece gerçek satır sayısını bulmak için izlenen işlem adımları aşağıda verilmiştir.

1. Genişletme yapıldıktan sonraki bitişik beyaz piksel gruplarını satır olarak kabul et
2. Her bir satırın yüksekliğini hesapla ve kaydet
3. Satır yükseklikleri bilgisini kullanarak bir medyan ve çeyrekler açıklığı (Inter Quartile Range - IQR) hesabı yap
4. Bulunan medyan ve çeyrekler açıklığı değerlerini kullanarak uç (outlier) yükseklikleri bul
5. Uç yüksekliğe sahip satırların yüksekliğinin, ortalama satır yüksekliğinin kaç katı olduğunu hesapla ve bu sayıyı bitişik satır sayısı olarak kabul et
6. Birleşmiş satırı, bitişik satır sayısı kadar böl

Yukarıdaki işlem adımları gerçekleştirildiğinde Şekil 8'de görülen bitişik dördüncü ve beşinci satırlar Şekil 10'daki gibi ayrılabilir.



Şekil 10. Bitişik satırların ayrılması

#### 4.3. Kelimelerin Ayrılması

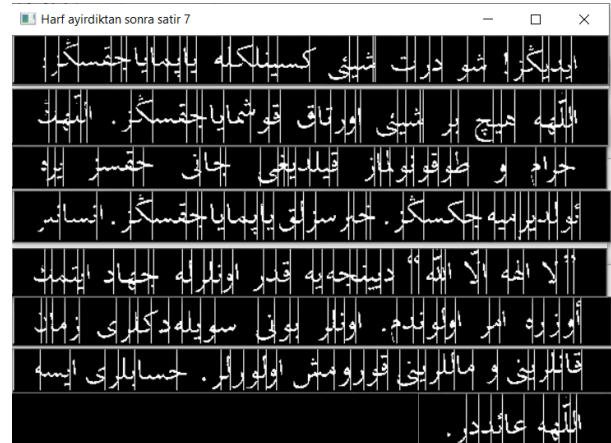
Kelime ayırma işlemi için izlenen adımlar, satır ayırma için izlenenler ile benzerdir. Kelime ayırmada satır ayırma işlem adımları, genişletme oranları değiştirilerek aynı şekilde uygulanmıştır. Genişletme oranlarına belirli bir aralıktaki değerler sırasıyla test edilerek deneysel olarak karar verilmiştir. Dikey olarak en düşük %50. eleman dikey genişletme oranı, yatay olarak en düşük %25. eleman ise yatay genişletme oranı olarak seçilmiştir. Yatay olarak daha az genişletilerek kelimelerin ayrılması sağlanırken

dikey olarak daha çok genişletilerek noktalama işaretlerinin ayrılması hedeflenmiştir.

#### 4.4. Karakterlerin Ayrılıp Tanınması

Karakterlerin ayrılması işlemi her satırın yatay olarak ufak parçalara bölünmesi işlemi yapılmaktadır. Sonrasında bu karakter bölgelerinin bitişiğindeki bölgeler ile birleştirilerek içinde bulunan karakterlerin tanınması ve en yüksek olasılıkla tahmin edilen karakterin seçilmesi işlemi yapılmaktadır.

Karakter bölgeleri belirlenmesi işlemi sırasında karakterlere ait noktaların kullanılan algoritma başarısını düşürmesi nedeniyle öncelikle bitişik bileşenler bulunmuş ve noktalar silinmiştir. Daha sonra uygulanan işlemle sütundaki en yüksek beyaz piksel ile en alçak beyaz piksel arasındaki fark alınmıştır. Böylece her bir sütundaki karakterlerin yükseklikleri hesaplanmış ve bu bilgi kullanılarak ani yükseklik düşüşü ya da artışının olduğu yerler "Olası Ayrım Sütunu" olarak etiketlenmiştir. Bir sütunda beyaz piksel yoksa ve bir önceki sütunda beyaz piksel varsa bu sütun ayrım noktası olarak belirlenmiş ve ayrı yazılmış karakterler kelimedenden ayrılmıştır. Ayrım sütunu olabilecek sütunlar için ise sütundaki beyaz piksel yüksekliğinin belirli bir eşik değerinin altında olup olmadığı kontrol edilmiştir. Eşik değerinin altında olan sütunlar -bir önceki sütun ayrım noktası değil ise- ayrım sütunu olarak kabul edilmiştir. Böylece içinde bir ya da daha az karakter bulunma olasılığı yüksek olan bölgeler belirlenerek işlenmeye hazır hale getirilmiştir. Karakter ayırma bölgelerinin çizgi olarak gösterildiği bir örnek Şekil 11'de verilmiştir.



Şekil 11. Olası karakter ayırma bölgeleri

Karakterlerin tanınması için kullanılan ağ yapısı Tablo 5'te verilmiştir. Teoride başarılı olabileceği düşünülen 31 farklı model denenerek en iyi sonuçları veren aşağıdaki model kullanılmıştır. Resmin üzerinde hangi karakterlerin hangi konumlarda olduğunu genel olarak tespit edebilmek ve resim özelliklerini çıkarabilmek için iki Evrişim Katmanı (Convolutional Layer) kullanılmıştır. Ardından resmin işlenmesini kolaylaştırmak ve bir yapıyı ezberlemesi yerine

yaklaşık yer tahminleri yapmasını sağlamak için Maksimum Havuzlama Katmanı (Maxpooling Layer), oranların sistematik bir şekilde ezberlenmesi ve çok spesifik bir kalıp halinde kalmasının önlenmesi için 0.25 bırakma oranına sahip bir Bırakma Katmanı (Dropout Layer) eklenmiştir. Bırakma Katmanını iki adet Evrişim Katmanı, Maksimum Havuzlama Katmanı ve yeni bir Bırakma Katmanı izlemektedir. Sonuçları bulmadan önce gelen veriyi düzleştirmek için bir Düzleştirme Katmanı (Flatten Layer), karar indirilmesi için ise 128 üniteli ve Düzleştirilmiş Doğrusal Birim (Rectified Linear Unit - ReLU) aktivasyon fonksiyonlu Dense katman ve Relu aktivasyon katmanı eklenmiştir. Son çıktı için 45 birimli Yumuşak Bağlı (Softmax) Dense katmanı kullanılmıştır.

**Tablo 5.** Karakter tanıma ve ayırma için oluşturulan ağ yapısı

Katmanlar ve Özellikleri
Evrişim Katmanı (Filtre sayısı: 32 Çekirdek Boyutu: 5*5)
Evrişim Katmanı (Filtre sayısı: 32 Çekirdek Boyutu: 5*5)
Maksimum Havuzlama Katmanı (Havuz Boyutu: 2*2)
Bırakma Katmanı (Bırakma Oranına: 0.25)
Evrişim Katmanı (Filtre sayısı: 32 Çekirdek Boyutu: 3*3)
Evrişim Katmanı (Filtre sayısı: 32 Çekirdek Boyutu: 3*3)
Maksimum Havuzlama Katmanı (Havuz boyutu: 2*2)
Bırakma Katmanı (Bırakma Oranına: 0.25)
Düzleştirme Katmanı
Relu Dense Katmanı (128 Üniteli)
Relu Aktivasyon Katmanı
Softmax Dense Katmanı (45 Üniteli)

Veri eğitiminde 0.001 öğrenme oranlı Adam Optimize Edici kullanılmıştır. Eğitim, 10 devirde (epoch), her bir yığında (batch) 100 veri olacak şekilde yapılmıştır. Eğitim doğruluğu 0.91'dur ve eğitim kaybı %29'dır. Test doğruluğu ise %86'dır.

Bir karakterin birden fazla parçaya bölünüp bölünmediğinin anlaşılması için ESA'ya verilmiş olan bölge ile bir sonraki bölge birleştirilerek yeniden boyutlandırılmış ve ESA'ya gönderilmiştir. Bu iki durumun çıktıları karşılaştırılmış ve daha yüksek olasılıklı çıktı seçilerek diğer seçenek elenmiştir. Bu işlem belirli kez tekrarlanmış, böylece bir karakterin birden fazla karakter bölgesine yayılmasının sorun oluşturmasını engellenmiştir. **Şekil 12'**de bir karakter için ESA'nın tahmin süreci görülmektedir. (Soldan sağa doğru) ilk şekilde ilk gönderilen bölge görülmektedir, sonrasında bu bölge ile bir sonraki ayırım sütunu ile ayrılmış bölge birleştirilerek gönderilmiştir ve ESA'nın tahminler için verdiği olasılıklar karşılaştırılmıştır, ikinci şekil için verilen olasılık ilkenden yüksek olduğu için tahmin işlemi bir sonraki adıma geçmiştir, bu sefer tekrardan bir sonraki

ayırım sütununa kadar olan alan gönderilerek tekrar tahmin yapılmış ve olasılıklar karşılaştırılmıştır. Bu işlem dördüncü karedeki şekil için tekrarlandığında tahmin olasılığının düştüğü gözlemlenmiş ve son olarak ilgili karakterin beşinci karede bulunan karakter olduğuna (Şin karakteri) karar verilmiştir.



**Şekil 12.** Karakter tahmin süreci

Burada tekrar sayısı 5 olarak alınmıştır. Tekrar sayısı daha büyük tutulursa son adımda alınan bölge çok geniş olacak, yeniden boyutlandırılıp ESA'ya gönderilince yatay düz bir çizgi gibi görünecektir. Bu durumda ilgili karakterin bu şekilde yazılabilen "Sin" gibi karakterlerle karıştırılması çok kolaylaşacaktır. Tekrar sayısı daha az seçildiğinde ise sütunları arasında ani piksel değişimi çok olan "Şin" gibi karakterlerde eksik kesmeye sebep olabilmektedir.

#### 4.5. Kelime Oluşturma

Bu aşamada, karakter gruplarının karşılık gelebileceği Türkçe kelimeler belirlenerek çeviri işlemi yapılmıştır. Osmanlıca'da Arap alfabesindeki karakterlerin birden fazla karşılığı olabilmektedir (**Şekil 13'**te de görüleceği gibi "kef" karakterinde ses "k, ğ, g, n" olmak üzere farklı şekillerde çıkabilmektedir). Bu aşamada kelime gruplarında bulunan karakterlerin tüm karşılıkları kullanılarak oluşabilecek tüm kelimelerin bulunabilmesi için karakterler arasında kartezyen çarpım işlemi yapılmaktadır. Bir karakterin karşılık gelebileceği tüm karakterler, diğer karakterlerin karşılık gelebileceği tüm karakterler ile eşleştirilmektedir. Bu aşamadan sonra oluşan "aday" kelimeler, Zemberek eklentisinin yazım kontrol özelliği ile kontrol edilmiş, eğer yazılan aday kelimeler bir kelime ile eşleşmiyorsa bu kelimeler yerine bu aday kelimelere benzer kelimeler yine Zemberek tarafından önerilmiştir.

Bu adımda karşılaşılan en büyük zorluk Arap alfabesindeki karakter eksikliği sebebi ile bazı Türkçe kelimeleri desteklememesidir. Bu sebeple farklı kelimeler aynı yazıma sahip olabilmektedir. Bu sorunun giderilebilmesi için, bir kelimeye ait olabilecek en olası çeviriler kullanıcıya sunulacak ve böylece hatalar interaktif bir çeviri ortamı ile önlenecektir.

#### 4.6. Kelime Önerileri

Görüntüden ayrıştırılan kelime gruplarının bölünmesi ile elde edilen bölgelerde bulunan karakterlere anlam kazandırılması gerekmektedir. Arap harflerinin bazen yazılmadan telaffuz edilmesi, bazen farklı şekillerde okunabilmesi de dikkat edilmesi gereken özelliklerdir. **Şekil 14'**de bu anlam kazandırma sonrası önerilen kelimelerin kullanıcıya sunulduğu bir arayüz kesimiyle ilgili bir ekran görüntüsü bulunmaktadır.

Harfin Asıl Hali	Harfin Okunuşu	Harfin Ses Karşılığı
ك	kef	k, g, ğ, n
گ	gef	g, ğ
ڭ	nef, sağır kef	ñ
ل	lâm	l
م	mim	m
ن	nun	n
و	vav	v, o, ö, u, ü, û
ه	he	h, e, a
لا	lamelif	la
ی	ye	y, i, î, î

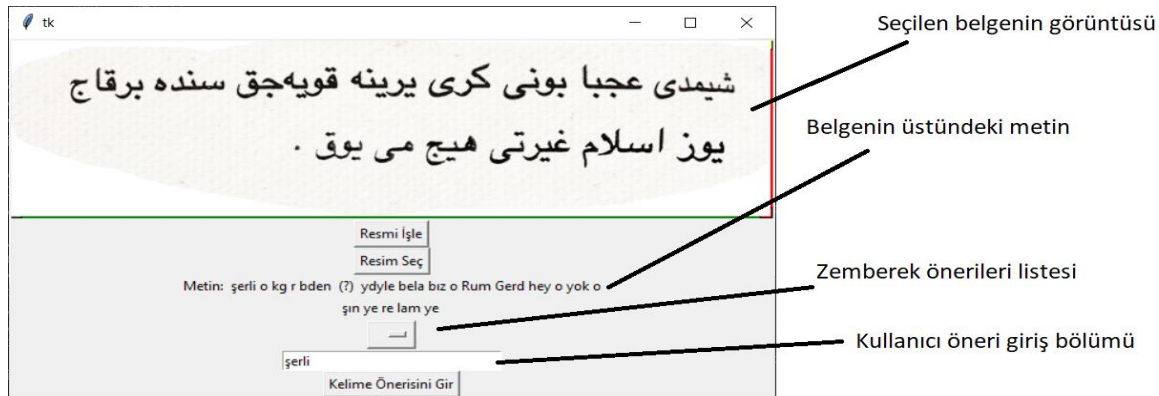
Şekil 13. Arap Harflerinde Farklı Okunabilen Harfler



Şekil 14. Zemberek kelime önerileri

#### 4.7. Arayüz Tasarımı

Geliştirilen arayüz; kullanıcının işlemek istediği görüntüyü açmasına, görüntüden ilgili metni seçmesine, metni işlemesine, işlemler sonrası oluşan metnin bütünü ve kelimeler için ayrı ayrı bulunan karakterleri ve önerilen çevirileri görüntülemesine olanak sağlamaktadır.



Şekil 16. Kullanıcı arayüzü

Kullanıcı arayüzünde sunulan “Metni Kırp” özelliği sayesinde kullanıcı çeviri yapmak istediği metin dışındaki şekilleri kırparak ilgilendiği metin parçasına perspektif dönüşüm ile düzeltme işlemi gerçekleştirebilmektedir. Bu işlem hem eğik olarak yazılmış metinlerin düzleştirilmesi problemini çözmekte hem de orijinal metnin taranması esnasında sayfanın görüntüsünün tam karşıdan alınmadığı durumlarda metnin doğru bir şekilde çözümlenebilmesini sağlamaktadır. Böylece geliştirilen satır ayırma algoritmasının karşılaşılabileceği uç nokta hatalarının da önüne geçilmektedir. Metin kırpma aracıyla ilgili örnek bir ekran görüntüsü Şekil 15’de verilmiştir. Sol tarafta orijinal metin, sağ tarafta ise düzeltilmiş metin görülmektedir.



Şekil 15. Metin kırpma ve düzeltme aracı.

Şekil 16’da görülen "Resmi seç" butonuna tıklanarak bilgisayardan bir belge görüntüsü açılır, sonra bu belge görüntüsü istenilen şekilde kırılarak üstündeki yazıya odaklanılması ve bu yazının eğiminin düzeltilmesi sağlanır. Resmi işle butonuna tıkladığında tüm ayıklama ve çeviri işlemleri kullanıcıdan soyutlanmış olarak gerçekleşir. Bu adımdan sonra kullanıcı seçilen resmin üstündeki kelimelere tıklayarak o kelimeler için bulunmuş karakterleri, o kelime için en iyi öneriyi ve öneriler listesini görebilir, isterse kendi önerisini girebilir.

## V. DENEYSEL SONUÇLAR

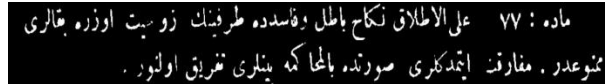
Bu bölümde, proje kapsamında kullanılan yöntemlerin başarıları tartışılmıştır.

### 5.1. Metin Ayıklama Başarısı

Metin ayıklama aşamasının üç adet temel adımı vardır; metnin satırlara ayrılması, satırların kelimelere ayrılması ve kelimelerin karakterlere ayrılması. Kelimelerin karakterlere ayrılması, karakter tanıma aşaması ile birleşik olduğu için "Karakter Tanıma Aşaması Başarıları" bölümünde tartışılacaktır.

Arayüz bölümünde belirtilen metin kırma ve düzeltme aracının kullanılmasıyla işlenmiş 102 adet metnin 99'u başarıyla ayrılabilir. Bu 99 metnin 14'ünde birleşik satırlar bulunmasına rağmen, birleşik satır ayırma algoritması çalıştırılarak bu satırlar başarıyla ayrılmıştır. Satır ayırma başarıları %97'dir.

Satır ayırma işlemi, genişletmeden sonra birbirine temas eden satırların temas noktalarını baz alarak ayırma yapmaktadır. Ancak arka arkaya gelen genişletilmiş satırların çok noktada temas ettikleri örneklerde, sunulan yöntem Şekil 17'de görüldüğü gibi iki satırı ayıramayarak tek bir satır gibi alabilmekte, ya da Şekil 18'deki gibi satırları ortadan bölebilmektedir.



Şekil 17. Ayrılmayan satırlardan bir örnek



Şekil 18. Satır ayırma algoritmasının hatalı olarak böldüğü bir satır örneği

Başarılı olarak ayrılmış 204 satır üzerinde yapılan kelime ayırma işleminin başarıları %96'dır. Başarı oranının düşmesini tetikleyen en büyük etmen, Elif gibi bazı karakterlerin, bağlı olduğu kelimelerden çok uzakta yazılarak başka kelimeler olarak sayılmasıdır.

### 5.2. Karakter Tanıma Başarısı

Karakter tanıma aşamasında başarı ideal olarak bölünmüş ve ESA'ya gönderilmiş karakterlerin tanınma başarıları ve girilen metin üstünde karakterlerin otomatik ayrılarak tanınması başarıları olmak üzere iki şekilde ölçülmüştür. Tüm yazı tipleri için karışık tahminlerin başarı oranları Tablo 6'da gösterilmektedir.

İdeal olarak bölünmüş karakterlerin başarı oranları hesaplanırken test edilen veriler elle hazırlanmış olan veri setinden alınmıştır. Her bir karakter için toplamda o karakter için toplanan verinin 1/8'i rastgele olarak seçilerek test için ayrılmıştır. Eğer bir karakter için sekizden az sayıda örnek toplandıysa, rastgele biri eğitim seti ayrılmıştır. Bu ayırma işlemi ayrı bir sistemle hazırlanmış, ana sistemde verilerin halihazırda ayrılmış halleri kullanılmıştır.

Tablo 6. Karakterlerin hatırlanma ve hassasiyet oranları (tüm yazı tipleri için)

	Hatırlama	Hassasiyet	Hatırlama	Hassasiyet
elif	1	0,952381	lam	1
be	0,789474	0,789474	mim	0,736842
te	1	0,772727	nun	0,851852
se	0	0	he	1
cim	0,9	1	vav	0,952381
ha	0,909091	0,909091	ye	0,882353
hha	1	1	pe	0
dal	0,814815	0,916667	çim	1
zel	0,25	0,5	je	1
ra	0,925926	0,925926	gef	1
ze	0,888889	0,727273	nef	0,75
sin	0,923077	1	1	0,666667
şın	1	0,85	2	1
şad	0,8	1	3	0,75
dad	0,5	0,666667	4	1
tı	1	0,909091	5	1
zı	0,75	1	6	1
ayn	0,941176	0,8	7	1
ğayn	0,666667	0,8	8	1
fe	0,909091	0,833333	9	1
kaf	0,9375	0,9375	0	1
kef	0,928571	1	lamelif	1

Çok sınıflı olan bu problemle ilgili isabetli bir başarı oranı gösterilebilmesi için hatırlama (recall) ve hassasiyet (precision) [22] başarı hesapları kullanılmıştır. İdeal olarak bölünmüş karakterlerde hatırlama %88,47, hassasiyet %82,75 olmuştur; bu başarı oranına sayıların tanınma oranı dahildir.

Programın karakter ayırma kısmında aldığı kelimeler üzerinde bulunduğu karakterlerin sayısının, kelime bulunan karakterlerin sayısıyla aynı olma başarıları Matbu metinler için %87,31, Rika metinler için %86,06, Talik metinler için %59,43 olmuştur. Bir kelimenin doğru sayıda karaktere bölünmesi, karakterlerin tanınmasındaki başarı oranını artırmaktadır. Talik metinlerde karakter ayırma başarısının bu denli düşmesinin sebebi, karakterlerin diğer stillerden daha fazla uzatılarak, daha eğik yazılması ve karakterlerin dikey olarak birbirinin üstüne gelebilmesidir.

Karakter tanıma kısmında ise kelime bulunan karakter sayısına oranla Matbu metinler için karakterler %46,36, Rika metinler için %44,13, Talik metinler içinse %19,38 ortalama doğru bulunmuştur. Bu oranlar kelimelerdeki karakter sayısı doğru bulunduğu anda ise doğru karakter tahmini için sırasıyla %53,38, %51,28 ve %34,6'ya çıkmıştır. Talik metinlerde, karakterlerin dikey olarak üst üste geçebilmesine karşın karakterlerin doğru bölünmesinin başarıyı artırdığı gözlemlenmiştir. Karakter sayısının doğru olduğu kelimelerde bulunan doğru ve benzer karakterlerin toplamının kelime bulunan karakter sayısına oranlarının ortalama ise sırasıyla; %71,63, %70,12 ve %51,13 olmuştur.

Literatürde Osmanlıca el yazması ve Matbu belgeler üzerinde çözümleme yapan bir sistem bulunmamaktadır. Mevcut çalışmaların çoğu isole edilmiş karakterleri tanımaya yöneliktir ve Osmanlıca bir belge üzerinde tam bir çeviri amaçlanmamaktadır [23]. Bu konuda açık bir veri seti bulunmadığı için araştırmacılar kendi verisetlerini kullanmışlardır. Tüm bu sebeplerle önerilen sistemin diğer sistemler karşılaştırılması mümkün değildir. Rabi ve arkadaşları Arapça kelimelerden oluşan bir veri seti üzerinde çalışmışlardır [8]. Çalışmaları resim olarak verilen tam bir metin analizi üzerinde değildir. Isole edilmiş kelimeleri GMM tabanlı bir sistem ile %87,93 başarı ile tanımaktadırlar. Önerilen Evrişimsel Sinir Ağları Tabanlı Osmanlıca Belge Çözümleyici sistemi metinlerdeki satırları %89 başarı oranı ile ayırabilen K-means temelli çalışmadan daha iyi bir performans sergilemiştir [4]. Bu çalışmalara ek olarak, derin öğrenme tabanlı Arapça el yazısı karakter tanıma işlemi yapan çalışmada [11] ise %94,9 gibi yüksek bir başarı oranı sağlanmıştır. Adil bir karşılaştırma yapmak mümkün olmamakla birlikte, özel çıkarılmış bir veri setinde, üç farklı yazı tipine göre ve fazladan karakterler ile (pe, je gibi Osmanlıca'da olup da Arapça'da olmayan karakterler ve rakamlar) eğitilmiş olan sistemimiz %88,47 ile bu oranla yarışabilir düzeydedir.

Bir yazı stili kuralları içinde, kişiden kişiye değişebilecek yazım şekilleri, karakter algılama başarısını değiştirebilir. Bu durum Rika ve Talik tipinde yazılmış metinlerde geçerlidir. Matbu metinler kalıp halinde yazıldıkları için kişiden kişiye el yazısı değişme durumu yoktur ve başarı farklı metinler için stabil olacaktır.

## VI. SONUÇ

Evrişimsel Sinir Ağları Tabanlı Osmanlıca Belge Çözümleyici, Osmanlıca belgelerin günümüz Türkçe'sine çevrilmesi hedefiyle geliştirilmiştir. Projeyi hedefine ulaştırmak için çeşitli görüntü işleme yöntemleri, yapay sinir ağları ve Zemberek eklentisi kullanılmıştır. Geliştirilen sistemin pratik olarak kullanılmasını sağlamak amacı ile interaktif bir çeviri ortamı sağlanmıştır. Proje kapsamında başarılı bir şekilde farklı belge tipleri, yazım stilleri ve sayfa şekilleri üstünde çalışılmış, birden fazla stil için ortak bir çözüm yöntemi önerilmiştir.

Önerilen sistemin oluşturulan yapısı, girdi değişikliklerine karşı dayanıklı olduğunu göstermiştir. Belgenin üstünde yapılan oynamaların, gürültünün ve yazı stiline başarı üstündeki etkilerinin oranı, bu etkilere karşı dirençli bir sistem üretildiğinin göstergesidir. Ön işleme aşaması olan metnin satırlara ve kelimelere ayrılması adımlarında gözlemlenen yüksek başarı oranı bu konular için önerilen istatistik temelli algoritmaların güçlü çözümler olduğunu göstermektedir.

Karakter ayırma ve tanıma algoritmasında karşılaşılabilecek hataların düzeltilmesi amacı ile Zemberek eklentisi kullanılmıştır. Kelimelerdeki sesli harflerin kontrolünü yapacak ve kelimeleri buna göre düzenleyerek Zemberek'e verecek bir sistemin geliştirilmesi ile Zemberek'ten daha yüksek verim alınabilir. Buna ek olarak algılanan karakterlere karşılık kullanıcının kendi girdiği kelimeleri hatırlayacak bir sistem geliştirilerek kelime tahmini başarısı artırılabilir ve özelleştirilebilir.

Yapılan deneylerde, önerilen sistemin güvenilirliğini arttırmak için karakterlerin ayrılması noktasındaki başarısının yükseltilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Bu amaçla takip edilebilecek bir başka yol karakter ayırma yapmak yerine obje tanıma mantığıyla çalışacak derin öğrenme tabanlı bir sistem kurmaktır. Ancak kural tabanlı kısıtlamalar olmadığı sürece bu tarz bir yaklaşımın hesaplama karmaşıklığı da yüksek olacaktır. İstatistiksel yöntemler kullanılarak oluşturulan kurallar yardımıyla karakter ayırma yaklaşımı ise işlem yükünü bariz bir miktarda düşürmekle beraber kısıtlı bir sistem başarısı vermektedir. Daha fazla veri ile eğitilen bir sistem veya bu iki yaklaşımı birleştirecek hibrit bir yöntem daha başarılı sonuçlar verebilir. Oluşturulan proje, daha önce kapsam olarak eşi bulunmamasıyla birlikte birden fazla disiplini bir araya getirerek, tarihi belgelerin işlenmesi için yapılabilecek araştırmalara önyak olmuştur.

## TEŞEKKÜR

Evrişimsel Sinir Ağları Tabanlı Osmanlıca Belge Çözümleyici projesi kapsamında bize arşivlerini açan Türkiye Büyük Millet Meclisi Kütüphane ve Arşivler Başkanlığı'na teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

- [1] T. Y. D. A.,S. (2016). Dervaze metin mütercimi, <http://dervaze.com/translate-ott/>, (November 2020).
- [2] [www.osmanlicayaceviri.com/](http://www.osmanlicayaceviri.com/). (2017). Osmanlıca çeviri, [www.osmanlicayaceviri.com/](http://www.osmanlicayaceviri.com/), (November 2020).
- [3] F. Farooq, Venu Govindaraju, and M. Perrone, (2005), Pre-processing methods for handwritten arabic documents *Eighth International Conference on Document Analysis and Recognition (ICDAR'05)*, 267–271 Vol. 1.
- [4] S. Erkilinc, M. Jaber, E. Saber, P. Bauer, and D. Depalov, (2012), Text, photo, and line extraction in scanned documents *Journal of Electronic Imaging*, vol. 21, pp. 3006–, Jul. 2012. DOI: 10.1117/1.JEI.21.3.033006.
- [5] S. Jin, Y. You, and Y. Huafen, (2010), A scanned document image processing model for information system *2010 Asia-Pacific*



- Conference on Wearable Computing Systems*, 198–201.
- [6] B. B. Chaudhuri and S. Bera, (2009), Handwritten text line identification in indian scripts 2009 10th International Conference on Document Analysis and Recognition, 636–640.
- [7] A. Alsaedi, H. A. Mutawa, S. Snoussi, S. Natheer, K. Omri, and W. A. Subhi, (2018) Arabic words recognition using cnn and tnn on a smartphone 2018 IEEE 2nd International Workshop on Arabic and Derived Script Analysis and Recognition (ASAR), 57–61.
- [8] M. Rabi, M. Amrouch, Z. Mahani, and D. Mammass, (2016), *Recognition of cursive arabic handwritten text using embedded training based on hmms* 2016 International Conference on Engineering MIS (ICEMIS), 1–5.
- [9] Khedher, M. I., Jmila, H., & El-Yacoubi, M. A., (2020), Automatic processing of Historical Arabic Documents: a comprehensive survey. *Pattern Recognition*, 100, 107144.
- [10] Ali, A. A. A., & Mallaiah, S., (2021), Intelligent handwritten recognition using hybrid CNN architectures based-SVM classifier with dropout. *Journal of King Saud University-Computer and Information Sciences*.
- [11] El-Sawy A., EL-Bakry H., Loey M., (2017), CNN for Handwritten Arabic Digits Recognition Based on LeNet-5. In: Hassanien A., Shaalan K., Gaber T., Azar A., Tolba M. (eds) *Proceedings of the International Conference on Advanced Intelligent Systems and Informatics 2016. AISI 2016. Advances in Intelligent Systems and Computing*, vol 533. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-48308-5\\_54](https://doi.org/10.1007/978-3-319-48308-5_54)
- [12] Lamsaf, Asmae & Aitkerroum, Mounir & Boulaknadel, Siham & FAKHRI, Youssef. (2018). Lines segmentation and word extraction of Arabic handwritten text. SCA '18: Proceedings of the 3rd International Conference on Smart City Applications. 1-7. 10.1145/3286606.3286831.
- [13] Ayesh, Muna & Mohammad, Khader & Qaroush, Aziz & Agaian, Sos & Washha, Mahdi. (2017), A Robust Line Segmentation Algorithm for Arabic Printed Text with Diacritics. *Electronic Imaging*. 2017. 42-47. 10.2352/ISSN.2470-1173.2017.13.IPAS-204.
- [14] Alworafi, Mokhtar & Manjunath, Ravikumar & Pradeep, R., (2014), Text Line Segmentation of Arabic Handwritten Documents using Line Height Method *International Journal of Advanced Research in Computer Science and Software Engineering*. 4. 5.
- [15] Ali, A. A. A., & Suresha, M., (2019), Efficient algorithms for text lines and words segmentation for recognition of Arabic handwritten script *Emerging research in computing, information, communication and applications*, 387-401, Springer, Singapore.
- [16] Osmanlıca Optik Karakter Tanıma (OCR) Sistemi, <http://miletos.co/tr/showcase/ottoman-ocr>, (November 2021).
- [17] C. Ozan Ceyhan & Melih Taşdizen & Berkin Malkoç & Atabey Kaygun & Kürşat Aker, (2017), *Osmanlıca Baskı Metinler İçin Arama Altyapısı*
- [18] El-Sawy, A., Loey, M., & El-Bakry, H. (2017). Arabic handwritten characters recognition using convolutional neural network. *WSEAS Transactions on Computer Research*, 5, 11-19.
- [19] Ottoman Turkish Characters, <https://www.kaggle.com/alpbintuuzun/ottoman-turkish-characters>, (2020).
- [20] Akın, A. A., & Akın, M. D., (2007), Zemberek, an open source nlp framework for turkic languages. *Structure*, 10, 1-5.
- [21] Bestil, H. İ., & Güvensan, M. A. (2019). Türkçe Kısa Mesajları Sınıflandıran Çok Katmanlı Süzgeçleme Mimarisi ve Akıllı SMS Kutusu. *International Journal of Advances in Engineering and Pure Sciences*, 31(1), 17-28.
- [22] Powers, D. M., (2020), Evaluation: from precision, recall and F-measure to ROC, informedness, markedness and correlation. arXiv preprint arXiv:2010.16061.
- [23] Kurt, Z., Turkmen, H. I., & Karşligil, M. E., (2009), Linear discriminant analysis in ottoman alphabet character recognition *Proceedings of the European Computing Conference*, 601-607, Springer, Boston, MA.

## Arayüz Mutasyonlarının Protein Etkileşimlerine Tesirini Tahmin Eden Algoritmalarla HADDOCK'un Performansının Karşılaştırılması

*Predicting the Impact of Interfacial Mutations with HADDOCK: A Comparative Study*

Mehdi KOŞACA<sup>1,2</sup> , Eda ŞAMİLOĞLU<sup>1,2</sup> , Ezgi KARACA<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup>İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, Balçova, 35340, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi, Balçova, 35340, İzmir, Türkiye

### Öz

Hüresel süreçler proteinlerin birbirleriyle yaptıkları etkileşimlerinin üzerinden ilerler. Bilinen protein-protein etkileşimleri, etkileşim arayüzlerinde meydana gelen nokta mutasyonları ile yeniden düzenlenebilir. Bu düzenleme sonucunda, mevcut etkileşimler bozulabilir ve bu durum, kanser ve nörodejenaratif hastalıkların oluşmasına yol açabilir. Mutasyonların bu kadar hayati bir etkisinin olabilmesi, onların protein etkileşimleri üzerindeki tesirinin tahminini hesaplamalı biyolojinin aktif çalışma alanlarından biri haline getirmiştir. Mevcut mutasyon etki tahmin algoritmalarının yanında, ünlü kenetlenme programı HADDOCK, protein-protein etkileşim arayüzünde görülen mutasyonların, ayrıntılı bir şekilde modellenmesine olanak sağlamaktadır. Bu çalışmamızda, HADDOCK'un literatürde önerilen kullanım parametrelerini optimize ederek, mutasyon tahmin performansını iyileştirmeyi hedefledik. Bu kapsamda yaptığımız karşılaştırma çalışmamızda, HADDOCK'un en uygun parametre seçkisi ile bile alternatif bir kuvvet alanı temelli mutasyon tahmin algoritması olan EvoEF1'in performansını geçemediğini ortaya koyduk. Bunun yanında, EvoEF1'in performansını EvoEF2, FoldX ve UEP tahmin algoritmalarınınki ile karşılaştırdığımızda, EvoEF1'in en iyi performansı gösterdiğini gözlemledik. Dolayısıyla, bu çalışmamızın sonucu olarak, EvoEF1 programının kuvvet alanı temelli nokta mutasyonun etkisini tahmininde öncelikli olarak kullanılmasını önermekteyiz. **Anahtar Kelimeler:** Nokta mutasyonu modellemesi, bağlanma afinitesi, HADDOCK, protein-protein etkileşimi, örnekleme optimizasyonu.

### Abstract

Cellular processes are mediated by a diverse range of protein-protein interactions. Point mutations observed across protein-protein interfaces may lead to severe rearrangements of the available interaction patterns. Consequently, native interactions might be disrupted, leading to serious diseases, such as cancer. This has put predicting the impact of interfacial mutations as one of the central questions of the computational structural biology field. To this end, we probed the capabilities of the famous molecular docking program HADDOCK, in modelling and scoring of the interfacial mutations. For this, we traced the impact of number of mutations sampled on HADDOCK's prediction capacity. We observed that even for higher (more thorough) sampling numbers, HADDOCK could not exceed the performance of another force field-based algorithm EvoEF1, a program specifically tuned to predict the impact of interfacial mutations. EvoEF1 retained its leading status when we compared its performance to EvoEF2, FoldX and UEP algorithms. Thus, we propose EvoEF1 as a viable force field-based predictor for estimating the effect of point mutations on protein-protein interactions.

**Keywords:** Modeling point mutation, binding affinity, HADDOCK, protein-protein interaction, HADDOCK sampling optimization

## I. GİRİŞ

Hücredeki yaşamsal süreçlerin devamlılığı proteinlerin birbirleriyle yaptığı etkileşimler aracılığıyla belirlenir [1]. Hüresel metabolizmada yer alan protein etkileşimlerinin karmaşık yapısına bakıldığında, canlılığın devamı için reaksiyonların geri dönüşümlü olması ve geçici etkileşimlerle kurulması gerektiği görülür [2]. Geçici etkileşimlerin olduğu bölge olan etkileşim arayüzü, ya da kısaca arayüz, tanımı ve kullanım amacına göre değişiklik gösterse de genellikle iki proteinin etkileştiği bölgede, 5-7Å'luk bir çap içinde kalan tüm etkileşimler olarak tanımlanır. Etkileşim arayüzündeki amino asitlerde meydana gelen nokta mutasyonları, bahsettiğimiz bu geçici etkileşimleri etkileyerek proteinin fonksiyonunu bozabilir [3]. Ayrıca, kansere, Alzheimer, Huntington gibi nörodejenaratif hastalıklara ya da Mendeliyen hastalıklara ve nadir hastalıklara sebep olabilir [4]. Bu hastalıkların oluşum mekanizmalarının anlaşılması için, arayüzdeki amino asitleri hedefleyen protein mühendisliği yaklaşımları kullanılmaktadır. Bu yaklaşımlar, arayüz amino asitlerini nokta mutasyonları ile yeniden düzenleyerek, etkileşimi istenen yönde (zayıf-kuvvetli) kontrol edebilir [5]. Arayüz etkileşimlerinin incelenmesi, aynı zamanda evrimsel süreçte korunmuş ve günümüze ulaşmış doğal protein varyantlarının etkileşime etkisini anlamamız açısından önemlidir.

Nokta mutasyonu seviyesindeki hassas değişiklikleri, tekrarlı olarak deneysel yöntemlerle çalışmak büyük bir emek ve pahalı deney düzenekleri gerektirmektedir. Bu sebeple, deneysel maliyeti ve zamanı azaltmak, arayüzde oluşturulan mutasyonların etkisini ölçmek ve değerlendirmek için pek çok hesaplamalı yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemler, etkileşen partnerlerin geometrik olarak birbirlerine ne kadar uyumlu oldukları, evrimsel dizi benzerlikleri, fiziksel enerji değerleri, istatistiksel olarak etkileşimde bulunma potansiyelleri gibi değişik bilgileri kullanarak, mutasyon sonucunda oluşacak yeni etkileşimlerin etkisini doğru bir şekilde tanımlamaya çalışır [6]. Mutasyon etkisini tahmin eden programların performansı genellikle SKEMPI isimli veri kümesi temel alınarak ölçülmektedir. SKEMPI veri kümesi, literatürden toplanmış 7086 nokta mutasyonunun, protein etkileşimlerinde yarattığı serbest bağlanma enerji değişim değerlerini ( $\Delta\Delta G$ ) içermektedir [7].  $\Delta G$  terimi bağlanma serbest enerjisi olmak üzere,  $\Delta\Delta G$  terimi mutant ve yabanıl kompleksin bağlanma serbest enerjilerinin farkını temsil eder (Eşitlik 1).  $\Delta\Delta G$ , mutasyonun proteinlerin bağlanması üzerindeki etkisinin bir ölçütüdür [8].

$$\Delta\Delta G_{\text{mutasyon}} = \Delta G_{\text{mutant-kompleks}} - \Delta G_{\text{yabanıl-kompleks}} \quad (1)$$

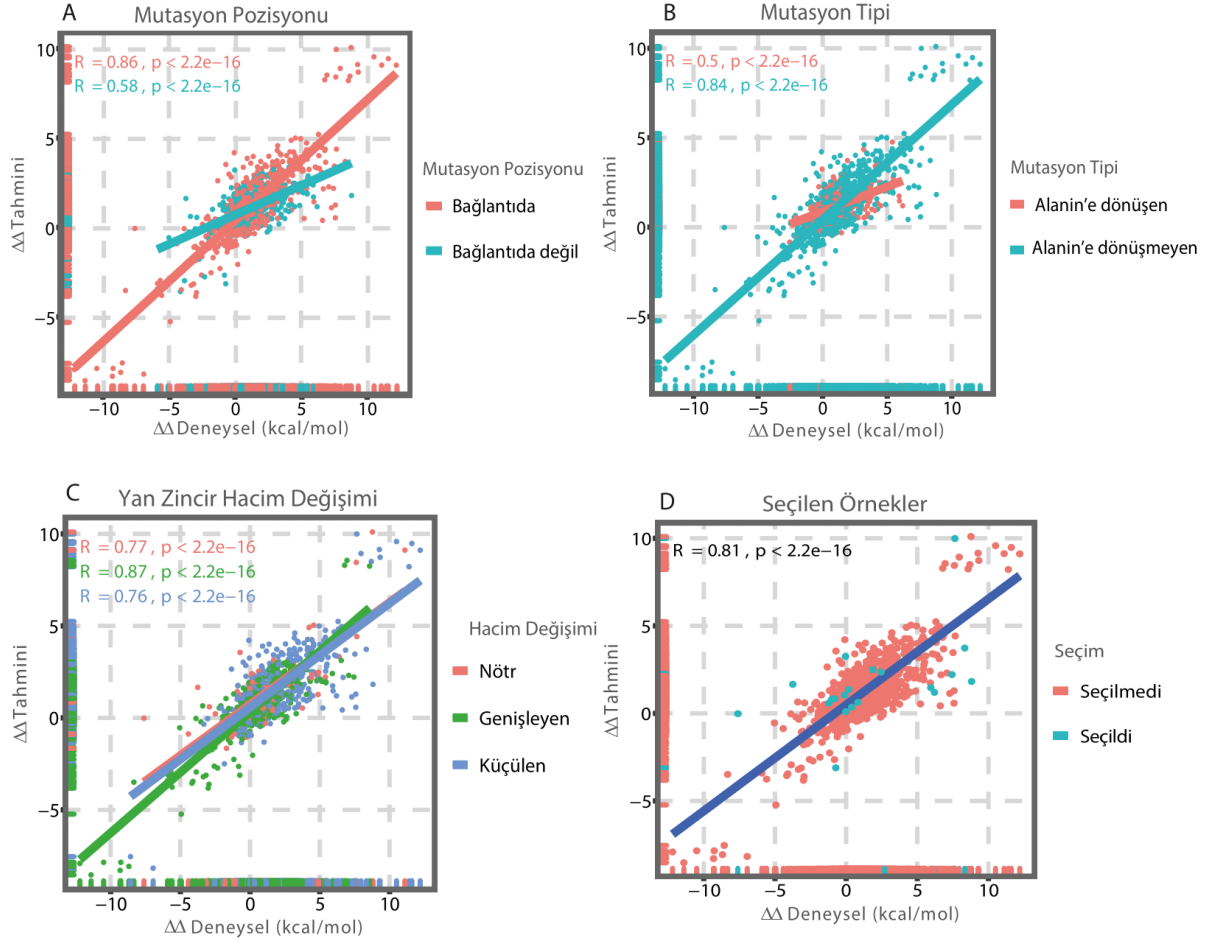
SKEMPI'nin daha odaklı ve bir alt kümesi olan DACUM [9], SKEMPI'den farklı olarak mutasyonlara dair enerji hesaplama yöntemi bilgilerini, mutasyonun etkileşimin neresinde olduğu (arayüzde ya da değil) ve mutasyon tipi (alanin ya da alanin harici diğer amino asitlere dönüşenler) gibi bilgileri içermektedir. Bu set üzerinde performansı denenmiş ve yaygın olarak kullanılan programlar arasında HADDOCK, EvoEF1 ve FoldX bulunmaktadır. Yakın zamanda yayınlanan, protein-protein komplekslerindeki mutasyonları sınıflandırmak için geliştirilmiş UEP algoritmasının makalesinde [10], EvoEF1 ve FoldX programlarının nokta mutasyon etkisini tahmin etmede en iyi performansı gösterdikleri Interactome3D veri kümesi [11] üzerinden ortaya konmuştur. Bu iki programın ortak özelliği, mutasyonu yapı üzerinde modellemeleri ve kuvvet alanı (*ing. force field*) temelli bir skorlama fonksiyonuna sahip olmalarıdır. FoldX [12], mutasyonların bağlanma enerjisinde yarattığı değişimi ölçmek için geliştirilmiştir. FoldX'in skorlama fonksiyonu, katsayıları deneysel verilerden elde edilmiş pek çok enerji teriminin ağırlıklı toplamlarından meydana gelir. EvoEF1 ise protein tasarımında bağlanmayı tanımlamak üzere optimize edilmiş fiziksel bir enerji fonksiyonudur. Bu fonksiyon; amino asit içi etkileşim, aynı ve farklı zincirdeki amino asitler arası etkileşim enerjilerinin ağırlıklı toplamlarından oluşur [13]. Bu iki yöntemin hızları karşılaştırıldığında EvoEF1'in FoldX'ten daha hızlı olduğu görülmüştür. Bu çalışmada HADDOCK'un performansı bahsi geçen karşılaştırmalı set üzerinde test edilmemiş olsa da iki yeni makalede

HADDOCK'un, virüs ve konak protein varyantlarının COVID19 gelişimindeki etkilerini iyi derecede tahmin edebildiği ortaya konmuştur [14, 15]. Bu çalışmaların ilkinde insan Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (hACE2) doğal varyantlarının etkileşim profilleri HADDOCK programı ile araştırılmıştır [15]. Diğerinde ise güncel verilerden yola çıkarak virüsün insanlardan hayvanlara geçişinde yapı bilgisinin, diziden daha geçerli olduğu HADDOCK yapı modellemeleri ile ortaya konmuştur [14]. Ancak bu veya benzer çalışmalarda, HADDOCK'un mutasyon etkisini modellemedeki başarısının örneklem (üretilen model sayısı: genel geçer durumda 20 ya da 50 olarak belirlenmiştir. bkz. Materyal ve Metod) parametrelerine ne kadar bağımlı olduğu araştırılmamıştır. Bu açıktan yola çıkarak HADDOCK örneklem parametrelerinin optimizasyonunu yapıp, bu yeni parametrelerin tahmin üzerindeki etkisini, yukarıda listelediğimiz diğer kuvvet alanı temelli algoritmalar ile karşılaştırarak ortaya koyduk. Çalışmamızın, nokta mutasyon etkilerini modellemek isteyen araştırmacılara önemli bir yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

## II. MATERYAL VE METOD

### 2.1. Veri Kümesi Seçimi

Bu çalışmamızda SKEMPI'nin [7] bir alt kümesi olarak seçilmiş DACUM [9] veri kümesi kullanılmıştır (<https://github.com/haddock/DACUM>). DACUM veri kümesindeki mutasyonlar, fizikokimyasal özelliklerine göre [*mutasyonun pozisyonu (bağlantıda olan (ing:loop), bağlantıda olmayan (ing:nonloop); mutant amino asit tipi (alanine dönüşen, alanin harici diğer aminoasitlere dönüşen); amino asit yan zincirinin hacim değişimi (genişleyen, küçülen ve nötr)*] sınıflandırılmıştır. Bu veri setinde ayrıca, bir makine öğrenmesi algoritması olan iSEE'nin mutasyon sonucunda gerçekleşen  $\Delta\Delta G$  değişim tahminleri ile deneysel olarak ölçülmüş  $\Delta\Delta G$  değerleri de bulunmaktadır [19]. iSEE yöntemi, HADDOCK skorlarını bir random forest algoritması dahilinde kullanarak, DACUM veri seti üzerinde HADDOCK'tan daha iyi bir performans göstermiştir. Biz de bu makaleyi HADDOCK'un performansı için üst sınır ve alt sınır tanımını yapacak verileri barındırdığı için test kümemizin seçiminde referans olarak kullandık. Bu doğrultuda, iSEE tarafından  $\Delta\Delta G$  değerleri doğru tahmin edilen (10 adet) ve edilemeyen (10 adet) olmak üzere, 20 kompleks seçtik (Tablo 1). Bu seçimimizde doğru tahmin noktaları Şekil 1D'de regresyon çizgisine yakın, yanlış tahminler ise uzak olan verilerden seçtik (seçilen veriler Şekil 1D'de turkuaz renk ile işaretlenmiştir). Veri kümesinden bir alt küme oluşturulurken herhangi bir eğilim yaratmamaya dikkat edilmiş, örnekler tüm veri kümesini kapsayacak şekilde mümkün olduğunca her bir özellikten eşit sayıda olacak şekilde seçilmiştir (Şekil 1, Tablo 1).



Şekil 1. Seçilen örneklerin fizikokimyasal özelliklerine göre dağılımı.

Tablo 1. Alt küme olarak seçilen örneklerin PDB kodları ve mutasyon listesi. iSEE tarafından  $\Delta\Delta G$  skoru doğru tahmin edilen örnekler (\*) ile belirtilmektedir.

PDB Kodu	Zincir Kodu	Yabancı Rezidü	Pozisyon	Mutant Rezidü
1A22*	A	ASP	26	ALA
1A4Y*	B	ARG	32	ALA
1CSE*	I	LEU	38	ASP
1E96*	A	ASN	26	HIS
1F47	A	LYS	14	ALA
1IAR*	A	THR	13	ALA
1KTZ*	B	SER	25	ALA
1MAH	A	TRP	276	ARG
1PPF	I	LEU	18	TRP
1R0R*	I	THR	12	GLN
1SIB	I	LYS	46	ARG
1XD3*	B	LYS	27	ARG
1Y33	I	PRO	39	THR
1Z7X	W	TYR	434	ALA
2FTL	I	LYS	15	SER
2G2U*	B	ARG	144	ALA
2PCC	A	GLU	290	ALA
3BTM	I	MET	13	LYS
3SGB*	I	GLY	26	HIS
3SGB	I	LEU	12	PRO

## 2.2. Verilerin Elde Edilmesi ve Hazırlanması

Oluşturulan alt kümenin PDB uzantılı dosyaları DACUM'dan indirilmiştir. Buradan indirilen yapılar pdb-tools (<https://github.com/haddocking/pdb-tools>)[16] python paketine ait **pdb\_occ** (yer tutma değeri (*ing: occupancy*) sütununu 1.0'a ayarlamak için kullanıldı), **pdb\_selaltloc** (çoklu konformasyona sahip amino asitlerde her atom için yer tutma değeri en yüksek olan atomu otomatik olarak seçip diğer atom konformasyonunu silmek için kullanıldı) ve **pdb\_delhetatm** (PDB yapısındaki kimyasalları ve suları temizlemek için kullanıldı) araçları kullanılarak HADDOCK programının okuyabileceği şekilde düzenlenmiştir. UEP, FoldX, EvoEF1, EvoEF2 ve deneysel  $\Delta\Delta G$  skorları UEP kütüphanesinden (<https://github.com/pepamengual/UEP>) [10],  $\Delta$ HADDOCK skorları ise mutant HADDOCK skoru ile yabanıl tip HADDOCK skoru arasındaki fark alınarak elde edilmiştir. Kullanılan bütün algoritmalar  $\Delta\Delta G$  skor tahminlerini Eşitlik (1)'deki formülü kullanarak yapmaktadır [8, 10, 12, 13, 17]. UEP'in hesaplama setinde bulunmayan örneklerin 3-boyutlu mutasyon modelleri, FoldX (4.0) ve EvoEF1 programlarının yönergeleri takip edilerek üretilmiştir. Diğer örneklerin FoldX ve EvoEF1 mutasyon modelleri, daha öncesinden UEP çalışması için modellenip yapıları depolanan UEP kütüphanesinden, HADDOCK mutasyon modelleri ise, sonuç çıktısı olarak gelen dosyada "structure>it1>water" yolu takip edilerek 50 ve 250 örneklem içerisinde en iyi HADDOCK skoruna sahip olan (en düşük değer) modeller alınarak elde edilmiştir.

## 2.3. Nokta Mutasyonu Uygulanması ve HADDOCK Guru Interface Parametreleri

Koordinat dosyasında mutasyon yapma işlemi, yabanıl amino asit üç harf kodunun mutant amino asit üç harf kodu ile değiştirilip, yan zincir atomlarının da (N, CA, C, O ve CB atomları haricindeki atomlar) silinmesi ile yapılmıştır. Eksik yan zincir atomları HADDOCK tarafından tamamlanmıştır. Örneklerin hem mutant hem de yabanıl tip formlarının HADDOCK skorları, Şekil S1'de belirtilen HADDOCK2.2 Guru Interface parametreleri (<https://wenmr.science.uu.nl/>)[18] ile hesaplanmıştır. HADDOCK, mutasyonun etkisi örneklemek için rastgele seçilmiş farklı hızlarla başlayan kısa moleküler dinamik simülasyonları uygular. Her bir örneklenen yapı, farklı simülasyondan gelen örneklemenin sonucudur. HADDOCK kullanılarak yapılan arayüz mutasyon modellerinde, yaygın olarak 20 ve 50 örneklem sayıları kullanılmıştır [19].

## 2.4. Programların RMS değerlerinin Karşılaştırılması

Deneysel ve mutant protein yapıları arasındaki karşılaştırmalar, ortalama karekök sapması (RMS) değerinin hesaplanması ile yapılmıştır. RMS analizi HADDOCK, FoldX ve EvoEF1 ile üretilen modellerle yapılmıştır. EvoEF2'de mutasyon modeli üretebilmesine rağmen deneysel verilerle performansı daha kötü olduğu için karşılaştırmalara dahil

edilmemiştir. Modellerin RMS karşılaştırmaları HADDOCK'un ilk 250 ve 50 örneklem içerisindeki en iyi skora sahip yapılar referans alınarak; "HADDOCK 250 - HADDOCK 50", "HADDOCK 250 - EvoEF1", "HADDOCK 250 - FoldX", ve "FoldX - EvoEF1" çiftleri arasında, PyMol (<https://pymol.org/2/>) programı kullanılarak yapılmıştır.

## III. BULGULAR VE TARTIŞMA

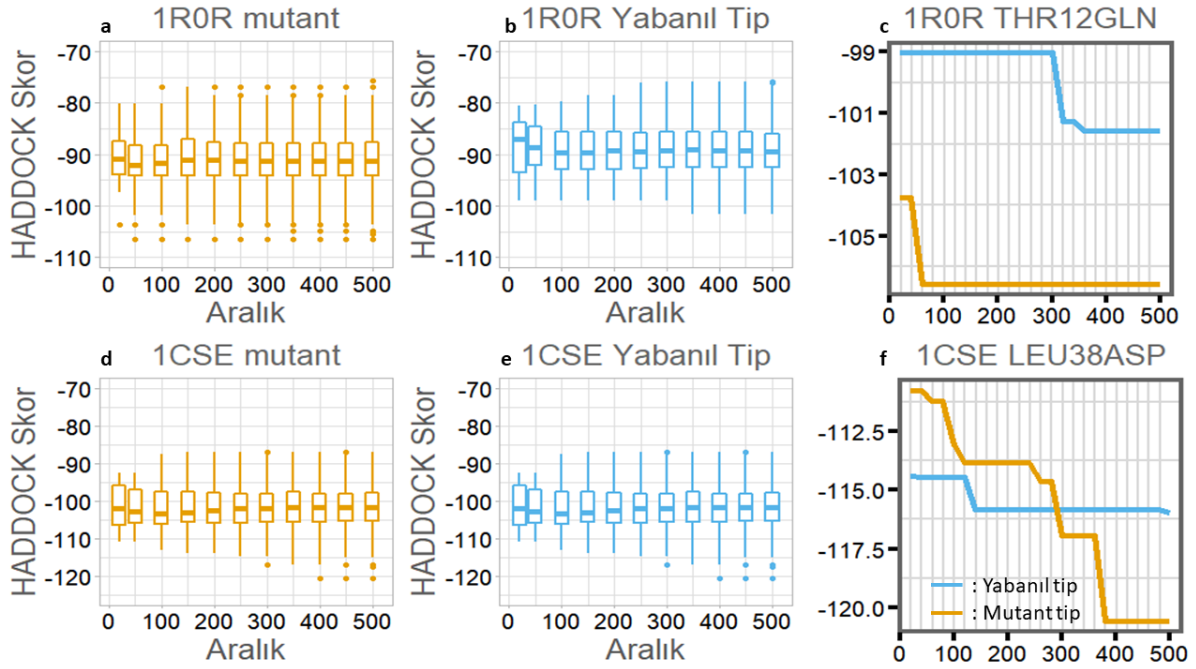
### 3.1. HADDOCK Örneklem Optimizasyonu

HADDOCK için literatürde önerilen örneklem sayıları 20 veya 50 olarak geçmektedir (bkz. Yöntem). Çalışmamızda, bu örneklem sayılarının yeterli olup olmadığı, Tablo 1'de verilen veri seti kullanılarak araştırılmıştır. Bunun için örneklem sayısında en yüksek sınır olarak 500 kullanılmıştır. 500 örneğin skor dağılımları, oluşum sırasına göre 20'lik, 50'lik ve 100'lük aralıklara ayrılarak kutu ve çizgi grafiği üzerinden incelenmiştir. Kutu grafiğinin içi, doğası gereği, genel geçer değerleri barındırdığından, skoru diğer modellere göre daha düşük olan minimum uç değerlere (*ing: outlier*) odaklanılmıştır [20]. Şekil S2'de seçilen 20 örneğin HADDOCK skorlarının 50'lik aralıklara göre kümülatif dağılımı, kutu ve çizgi grafikleri ile gösterilmiştir. Oluşturulan grafiklerin her aralığı incelenerek, en düşük enerjiye, en az örneklem sayısı ile ulaşan aralık optimum örneklem sayısı olarak belirlenmiştir. Aktarılan sürecin görselleştirilmesi adına, veri setinden alınan 1R0R ve 1CSE komplekslerinin örneklem optimizasyonu Şekil 2'de gösterilmiştir.

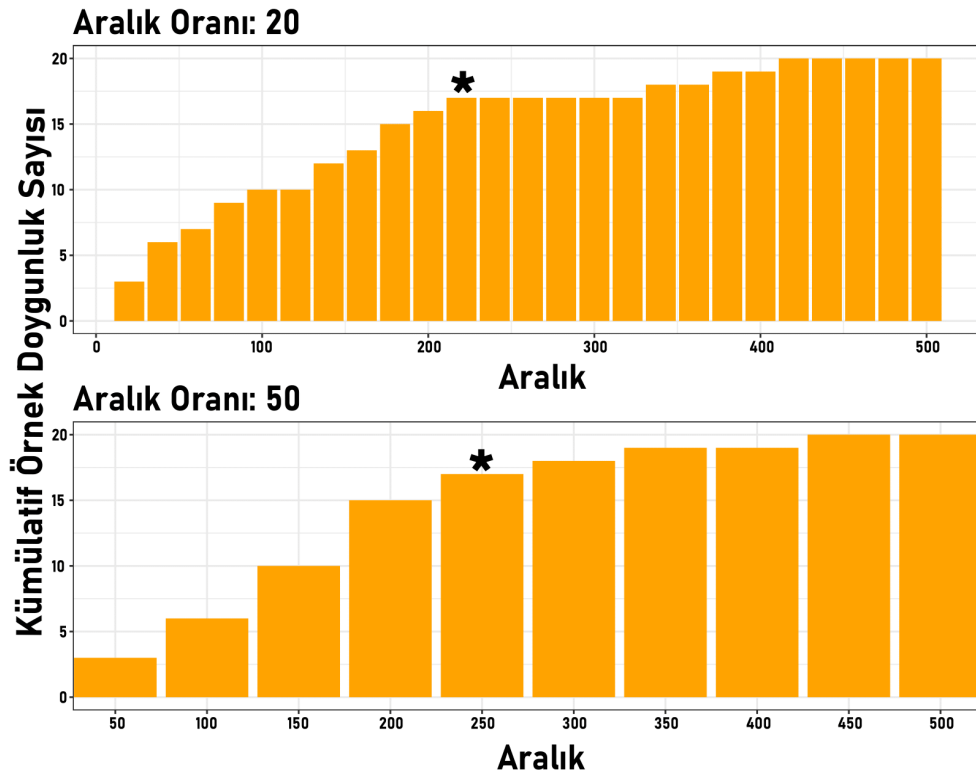
1R0R örneğinin çizgi grafiğinde yabanıl tip için en iyi HADDOCK skoru ilk 350, mutant tip için ise ilk 50 yapı içerisinde elde etmiştir (Şekil 2c). Yabanıl tipte 300. aralığa kadar HADDOCK skoru değişmeyip, örneklenen 300. yapıdan 350. yapıya geçerken HADDOCK skorunda yaklaşık iki birimlik bir iyileşme görülmüştür (Şekil 2b). Mutant tipte ise örneklenen ilk 50 yapıdan sonra HADDOCK skoru hiç değişmeyip 500. aralığa kadar aynı sayıda kalmıştır (Şekil 2a). HADDOCK skorunda yaklaşık iki birimlik bir iyileşme elde etmek için yabanıl tip için fazladan 300 model üretmek yerine bu örnek için optimum örneklem sayısı "50" olarak belirlenmiştir. 1CSE örneğinin çizgi grafiğinde yabanıl tipte örneklenen ilk 100 yapıdan 150 yapıya geçerken HADDOCK skorunda yaklaşık 1 birim, 450. yapıdan 500. yapıya geçerken ise yaklaşık 0.5 birimlik bir iyileşme meydana gelmiştir (Şekil 2f). Mutant tipte ise örneklenen ilk 50 yapı ile 500. yapı arasında çok değişkenli bir şekilde geçişler meydana gelmiştir (Şekil 2c). 350. yapıdan 400. yapıya geçerken yaklaşık 2.5 birimlik bir iyileşme olduktan sonra HADDOCK skoru hiç değişime uğramadan 500. yapıya kadar aynı skor ile devam etmiştir. Yabanıl tip için fazladan 350 yapı, mutant tip için ise fazladan 200 yapı üretmek yerine bu örnek için optimum örneklem sayısı ise "300" olarak belirlenmiştir. Yukarıdaki örneklerde olduğu gibi, her protein kompleksi için optimum örneklem sayısına ulaşılan nokta, doygunluk

noktası (*ing: saturation point*) olarak tanımlanmıştır. Tüm veri seti üzerinde, farklı bölümlene sayıları için gözlemlenen doygunluk noktaları histogram grafiği ile analiz edilmiştir. Şekil 3'te görüldüğü gibi HADDOCK

için örnekleme parametresini 250 model üretecek şekilde ayarlamak, veri seti üzerindeki çoğu model için en düşük enerjili yapıyı üretmeye yeterli olmuştur.



Şekil 2. 1R0R ve 1CSE örneklerinin yabanıl tip ve mutant formlarının minimum HADDOCK skorlarının kümülatif olarak kutu ve çizgi grafiklerle gösterimi.



Şekil 3. Seçilen 20 örneğin 20'lik (A) ve 50'lik (B) aralıklara göre kümülatif doygunluk oranının histogram grafikleri ile gösterimi. (\*) optimum doygunluk miktarını belirtmektedir.

### 3.2. Programların $\Delta\Delta G$ Tahminlerinin Deneysel $\Delta\Delta G$ Skorlarıyla Karşılaştırılması

Mutasyonun bağlanmaya etkisini tahmin etmeye yarayan kuvvet alanı temelli HADDOCK, FoldX, EvoEF1 ve EvoEF2 programlarının performanslarının, deneysel verilerle karşılaştırılması Şekil 4'te gösterilmiştir. Bu programlar mutasyonları bir kuvvet alanı etkisinde modeller ve enerji değişimlerini hesaplar. Bu programların yanında UEP, sisteme yüklenen yapıdan çok hızlı ve basit bir şekilde ama herhangi bir yapı üretmeden, en az iki başka atomla daha etkileşim yapma kriterlerine uyan arayüzdeki amino asit mutasyonlarının bağlanmaya olan etkilerini hesaplar. Kullandığımız veri seti içerisinde UEP kriterlerine uymayan mutasyonlar Tablo 2.'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** UEP hesaplama kriterlerine uymayan alt küme verileri

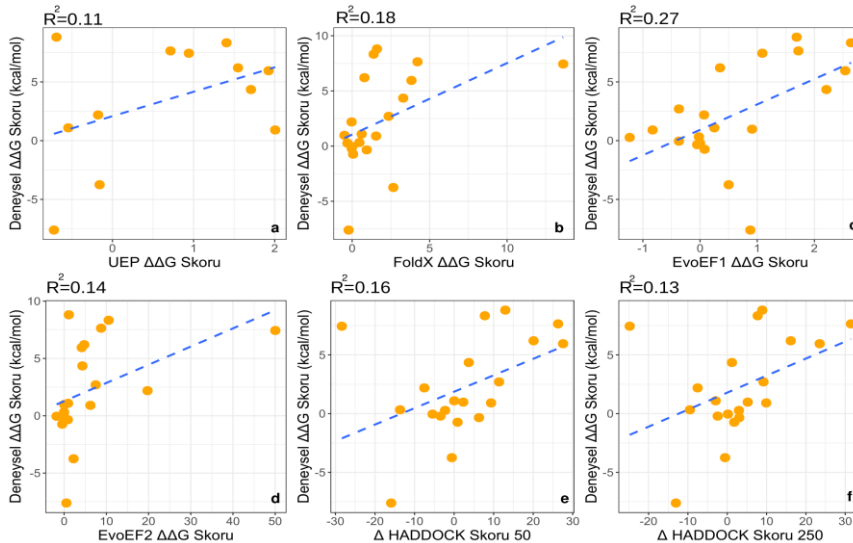
PDB Kodu	Zincir Kodu	Yabancıl Rezidü	Pozisyon	Mutant Rezidü
1A22	A	ASP	26	ALA
1F47	A	LYS	14	ALA
1IAR	A	THR	13	ALA
1KTZ	B	SER	25	ALA
1SIB	I	LYS	46	ARG
1XD3	B	LYS	27	ARG
2G2U	B	ARG	144	ALA
3SGB	I	GLY	26	HIS

HADDOCK örnekleme optimizasyonunun  $\Delta\Delta G$  tahmin performansını gözlemlemek için örneklerin klasik HADDOCK düzeneğinde kullanılan 50 örnekleme sayısındaki minimum değerler de dikkate alınmıştır. Deneysel verilerle en iyi korelasyonu veren program EvoEF1 (n=20'de  $R^2=0.27$ ), ardından da FoldX'tir (n=20'de  $R^2=0.18$ ). EvoEF2, EvoEF1'e kıyasla deneysel verilerle daha kötü korelasyon göstermiştir. Bu farklılık EvoEF1 ve EvoEF2 arasındaki monomerik amino asit - amino asit

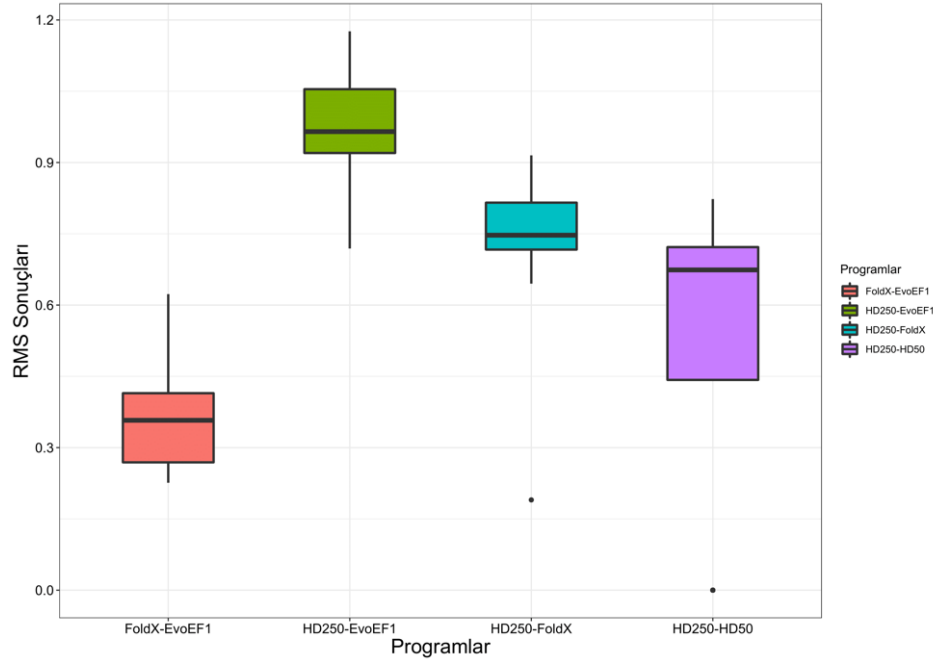
etkileşimlerindeki kuvvet etkisinden kaynaklanmaktadır [17]. EvoEF1'de van der Waals çekim kuvvetinin EvoEF skoruna etkisi, itme kuvvetinin etkisinden fazlayken EvoEF2'de bu durum tam tersidir. Van der Waals itme kuvvetinin fazlalığı, genişleyen yan zincir mutasyon tiplerinde sterik çarpışmalar için daha yüksek bir ceza vererek  $\Delta\Delta G$ Stabilite ve  $\Delta\Delta G$ Bağlanma tahminlerinde, EvoEF2'nin EvoEF1'den daha kötü performans göstermesine yol açmıştır [17]. Yapmış olduğumuz HADDOCK örnekleme optimizasyonu sonucunda, 250 örnekleme sayısının, HADDOCK örnekleme fonksiyonunu iyileştirmesine rağmen istatistiksel olarak deneysel  $\Delta\Delta G$  skorlarıyla anlamlı bir korelasyona götürmediği gözlenmiştir.

### 3.3. Programların Mutant Yapı Modellerinin Karşılaştırılması

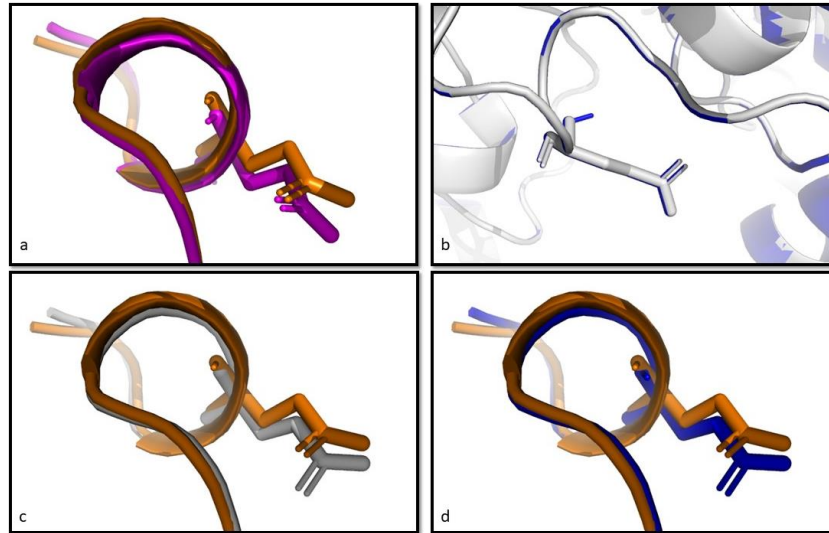
Programların yapı modelleme performanslarını karşılaştırmak için üretilen yapılar arasında RMS değerleri hesaplanmıştır (Şekil 5). Küçük RMSD değeri, yapıların birbirine daha çok benzediği anlamına gelmektedir [19]. Yapı modeli üretebilen programlar (HADDOCK, EvoEF1 ve FoldX) arasında yapılan ikili model benzerliği karşılaştırmasında birbirine en çok benzeyen modellerin FoldX ve EvoEF1 (RMSD ortalaması = 0.37 Å) tarafından üretildiği görülmüştür. HADDOCK 250 ve 50 örnekleme sayılı modeller ise FoldX - EvoEF ikilisinden sonra birbirine en çok benzeyen modelleri üretmiştir (RMSD ortalaması = 0.49 Å). Şekil 6'da 2PCC örneği üzerinden gösterilen model benzerliğinde de FoldX-EvoEF1 modellerinin benzerliği görülmektedir. HADDOCK - FoldX ve HADDOCK - EvoEF1 modellerinin RMSD ortalamaları sırasıyla 0.74 Å ve 0.93 Å olmuştur. Üretilen yapı modelleri arasında büyük farklılığın HADDOCK 250 ve EvoEF1 modelleri arasında olduğu görülmüştür (Şekil 5). Bu bulgu, kullanılan yöntemlerin arasındaki performans farkında farklı mutasyon modelleme yaklaşımlarının da etkili olduğunu göstermektedir.



**Şekil 4.** Programların tahmin skorlarının deneysel  $\Delta\Delta G$  bağlanma afiniteleri (kcal/mol) ile karşılaştırılması.



**Şekil 5.** FoldX-EvoEF1 (kırmızı), HADDOCK 250-EvoEF1 (yeşil), HADDOCK 250-FoldX (mavi) ve HADDOCK 250-HADDOCK 50 (mor) yapı ikililerinin RMS sonuçlarının kutu grafiği ile dağılımı (Å).



**Şekil 6.** 2PCC EA290A mutant yapısının farklı programlarca üretilmiş modellerinin RMS karşılaştırmaları (PyMol). Turuncu: HADDOCK 250, mor: HADDOCK 50, gri: FoldX, lacivert: EvoEF1 yapılarını belirtmektedir

Farklı skorlama fonksiyonlarının modelleme başarısı üzerindeki etkisini tespit etmek için HADDOCK ve EvoEF1 programlarının skorlama fonksiyonları araştırılmıştır. Bu programların skorlama formülleri sırasıyla Eşitlik (2) ve (3)'te gösterilmektedir [13, 18].

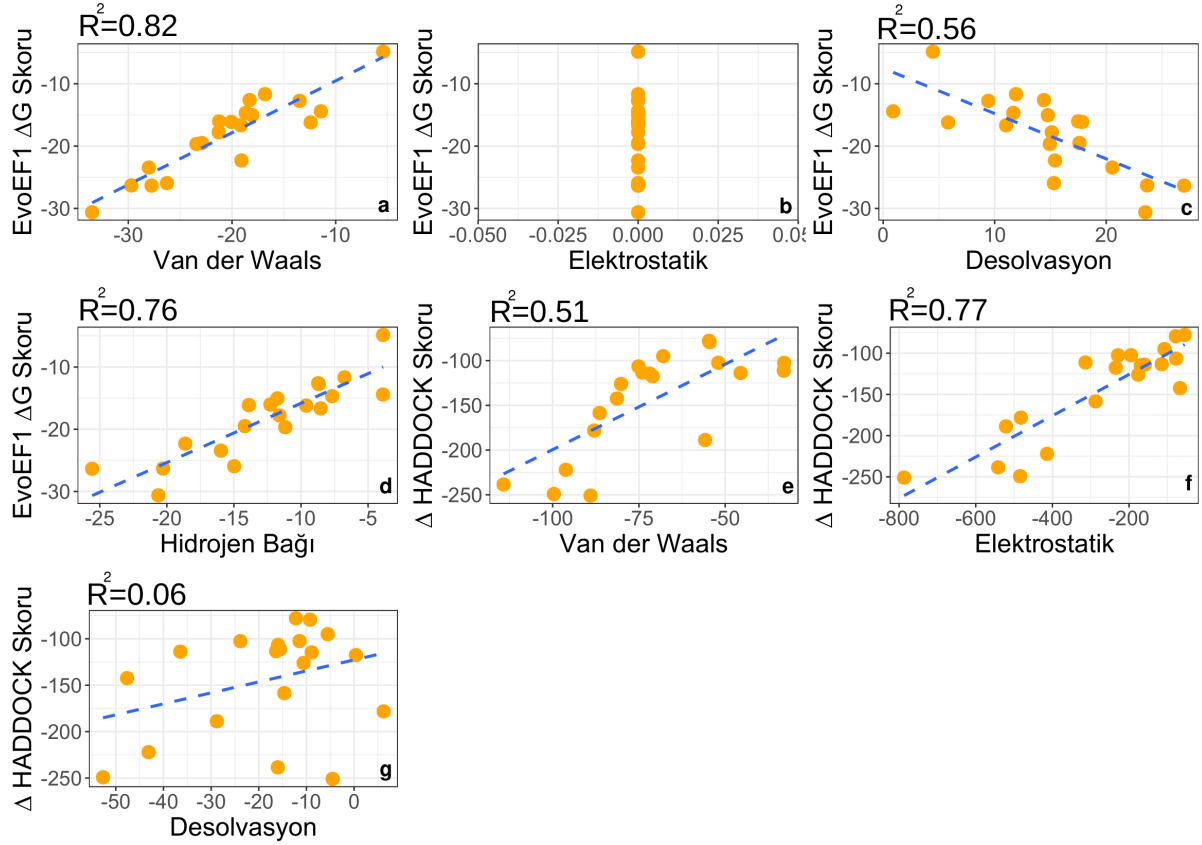
$$E_{\text{HADDOCK}} = 1.0 * E_{\text{VDW}} + 0.2 * E_{\text{ELEK}} + 1.0 * E_{\text{DESOLV}} + 0.1 * E_{\text{AIR}} \quad (2)$$

$$E_{\text{EvoEF}} = E_{\text{VDW}} + E_{\text{ELEK}} + E_{\text{HB}} + E_{\text{DESOLV}} - E_{\text{REF}} \quad (3)$$

$E_{\text{VDW}}$ ,  $E_{\text{ELEK}}$ ,  $E_{\text{HB}}$ ,  $E_{\text{DESOLV}}$ ,  $E_{\text{AIR}}$ ,  $E_{\text{REF}}$  sırasıyla toplam van der Waals, elektrostatik (Coloumb Kuvveti), hidrojen bağlanma, desolvasyon, belirsiz etkileşim kısıtlaması (*ing: Ambiguous Interaction Restraints*) ve

protein sekansının referans enerjisini belirtir. Veri kümemiz içerisindeki 20 örneğin HADDOCK ve EvoEF1 programlarıyla üretilen yapı modellerinde etkileşim arayüzünü oluştururken baskın olarak kullandıkları kuvvetleri belirlemek için her enerji teriminin skora olan katkısı korelasyon analizi ile belirlenmiştir (Şekil 7). Buna göre HADDOCK için seçilen 20 örneğin arayüz etkileşimlerinde elektrostatik ( $R^2 = 0.77$ ) ve van der Waals ( $R^2 = 0.51$ ) enerji terimlerinin etkisi fazlayken desolvasyon enerjisinin ( $R^2 = 0.05$ ) etkisi diğer iki terime kıyasla daha azdır (Şekil 7 a, b, c). EvoEF1'de ise sırasıyla van der Waals ( $R^2 = 0.81$ ), hidrojen bağlanma ( $R^2 = 0.75$ ) ve desolvasyon ( $R^2 = 0.55$ ) enerji terimleri arayüz etkileşimlerinde baskındır (Şekil 7 d, e, f, g).





Şekil 7. HADDOCK ve EvoEF1 skorlarının enerji terimleriyle korelasyonu.

HADDOCK, yapı hesaplama aracı olarak CNS kuvvet alanını [21] kullanmaktadır. Moleküller arası ve moleküler içi enerjileri, OPLS kuvvet alanının bağlı olmayan (*ing:nonbonded*) parametreleri [22] kullanılarak 8.5Å sınırı (*ing:cut-off*) dahilindeki tüm van der Waals ve elektrostatik enerjileri değerlendirerek hesaplamaktadır [23]. HADDOCK'tan farklı olarak EvoEF1 hesaplama verimliliği için maksimum etkileşim üst sınır değerini 6Å olarak ayarlamıştır. Ayrıca EvoEF1, van der Waals enerjisini hesaplamak için CHARMM19 kuvvet alanının [25] bir parçası olan Lennard-Jones 12-6 potansiyelinin modifiye edilmiş halini kullanır. EvoEF1 elektrostatik için ise kısmi yüklü atomların elektrostatik etkileşimlerini PARSE metodunu kullanır [24]. Bu yöntem, yüklü iki atom arasındaki mesafeye göre hesaplama yapmaktadır. Bu mesafenin ötesindeki kısmi yüklü etkileşimler için elektrostatik değeri "0" kabul edilir [13]. Van der Waals kuvvet etkisinin EvoEF1'de HADDOCK'a kıyasla daha etkili olmasının sebebi belirlenen farklı kuvvet alanının etkisi olabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda CNS kuvvet alanını kullanan HADDOCK bağlanma afinitesi tahmini içinde kullanılmış fakat genel fonksiyonlara sahip olduğu için anlamlı istatistiksel sonuçlara ulaşamamıştır [26]. EvoEF1 için seçilen kuvvet alanları ve belirlenen sınır değerlerinin bağlanma afinitesi tahmin performansında HADDOCK'a kıyasla daha doğru sonuçlar vermesinin sebebi olabileceği düşünülmektedir.

#### IV. SONUÇ VE ÖNERİLER

Protein-protein etkileşimlerinde nokta mutasyonlarının etkisini tahmin etmeye yarayan birçok program farklı enerji terimleri ve kriterler kullanılarak geliştirilmiştir. Yapılan bu çalışmada HADDOCK'un protein-protein etkileşimlerinde nokta mutasyonunun etkisini tahmin performansı, literatürdeki diğer kuvvet alanı temelli bağlanma afinitesi tahmin programları olan EvoEF1, EvoEF2, ve FoldX ile karşılaştırılarak analiz edilmiştir. Deneysel verilerle en iyi korelasyonu veren programların sırasıyla EvoEF1, FoldX, EvoEF2, HADDOCK olduğu Şekil 4'te yapılan  $\Delta\Delta G$  hesaplama performansı analizi sonucunda belirlenmiştir. HADDOCK için yapılan optimizasyon işlemi sonucunda örneklem sayısı artırılarak daha düşük enerjili modeller üretilmesine rağmen deneysel verilerle anlamlı bir korelasyon elde edilememiştir. Kullanılan programlardaki bu performans farklılığının yapı modellemeye ne kadar bağlı olduğu RMSD analizi ile belirlenmiştir. Üretilen yapı modellerindeki en büyük farklılığın HADDOCK ve EvoEF1 ikilisi arasında olduğu bulunmuştur. Skorlama fonksiyonlarının performans etkisini gözlemlemek için HADDOCK ve EvoEF1 programlarının kullanmış oldukları kuvvet alanları ve belirledikleri cut-off değerleri incelenerek seçilen örneklerin arayüz etkileşimindeki baskın kuvvetleri belirlenmek istenmiştir. Yapılan analizlerde EvoEF1 için seçilen kuvvet alanı ve belirlenen cut-off değerlerinin, bağlanma afinitesini tahmin performansında

HADDOCK'a kıyasla daha anlamlı sonuçlar vermekte etkisi olabileceği görülmüştür. Ayrıca EvoEF1'in çok hızlı mutasyon modellemesi yapması ve nokta mutasyonu etkisini hızlı tahmin etmesi ile HADDOCK ve FoldX'ten ayrılmaktadır. Tüm bu sonuçlar dahilinde, EvoEF1'in nokta mutasyonu etkisini kuvvet alanı temelli olarak tahmin etmek için kullanılabilir en iyi program olduğu tespit edilmiştir. Bu programı kullanarak ileride hızlı bir şekilde protein-protein etkileşimleri üzerinde çalışmalar yapılabilir, yeni arayüz profili hazırlanarak bağlanmayı iyileştirebilecek ya da kötüleştirilebilecek nokta mutasyonları hızlı bir şekilde belirlenebilir.

## TEŞEKKÜRLER

2019-TA-02 Çağrı kodlu ve 3393 proje numaralı bu çalışma, Türkiye Sağlık Enstitüleri Başkanlığı (TÜSEB) tarafından desteklenmiştir. Desteklerinden ötürü TÜSEB'e ve Bilim Akademisi Genç Bilim İnsanları Ödül Programları'na (BAGEP) teşekkür ederiz. Ayrıca yardımlarından ve yol göstericiliğinden dolayı Mehmet Ergüven'e, makalenin kritik okumasını ve düzenlemelerini yaptığı için Ayşe Berçin Barlas'a, Büşra Savaş'a ve Burcu Özden'e teşekkür ederiz.

## KAYNAKLAR

- [1] Stites, W. (1997). Protein-Protein Interactions: Interface Structure, Binding Thermodynamics, and Mutational Analysis. *Chemical Reviews*, 97(5), 1233-1250. <https://doi.org/10.1021/cr960387h>
- [2] Hein, M. Y., Hubner, N. C., Poser, I., Cox, J., Nagaraj, N., Toyoda, Y., Gak, I. A., Weisswange, I., Mansfeld, J., Buchholz, F., Hyman, A. A., & Mann, M. (2015). A human interactome in three quantitative dimensions organized by stoichiometries and abundances. *Cell*, 163(3), 712-723. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.09.053>
- [3] Subramanian, S., & Kumar, S. (2006). Evolutionary anatomies of positions and types of disease-associated and neutral amino acid mutations in the human genome. *BMC genomics*, 7, 306. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-7-306>
- [4] Gonzalez, M. W., & Kann, M. G. (2012). Chapter 4: Protein interactions and disease. *PLoS computational biology*, 8(12), e1002819. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002819>
- [5] Krohl, P. J., Ludwig, S. D., & Spangler, J. B. (2019). Emerging technologies in protein interface engineering for biomedical applications. *Current opinion in biotechnology*, 60, 82-88. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2019.01.017>
- [6] Karaca, E., & Bonvin, A. M. (2013). Advances in integrative modeling of biomolecular complexes. *Methods (San Diego, Calif.)*, 59(3), 372-381. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2012.12.004>
- [7] Jankauskaite, J., Jiménez-García, B., Dapkunas, J., Fernández-Recio, J., & Moal, I. H. (2019). SKEMPI 2.0: an updated benchmark of changes in protein-protein binding energy, kinetics and thermodynamics upon mutation. *Bioinformatics (Oxford, England)*, 35(3), 462-469. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/bty635>
- [8] Geng, C., Xue, L., Roel-Touris, J. and Bonvin, A. (2021). Finding the  $\Delta\Delta G$  spot: Are predictors of binding affinity changes upon mutations in protein-protein interactions ready for it? *WIREs Computational Molecular Science*, 2019. 9(5). <https://doi.org/10.1002/wcms.1410>
- [9] Geng, C., Vangone, A., & Bonvin, A. (2016). Exploring the interplay between experimental methods and the performance of predictors of binding affinity change upon mutations in protein complexes. *Protein engineering, design & selection* : PEDS, 29(8), 291-299. <https://doi.org/10.1093/protein/gzw020>
- [10] Amengual-Rigo, P., Fernández-Recio, J., & Guallar, V. (2020). UEP: an open-source and fast classifier for predicting the impact of mutations in protein-protein complexes. *Bioinformatics (Oxford, England)*, btaa708. Advance online publication. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btaa708>
- [11] Mosca, R., Céol, A., & Aloy, P. (2013). Interactome3D: adding structural details to protein networks. *Nature methods*, 10(1), 47-53. <https://doi.org/10.1038/nmeth.2289>
- [12] Schymkowitz, J., Borg, J., Stricher, F., Nys, R., Rousseau, F., & Serrano, L. (2005). The FoldX web server: an online force field. *Nucleic acids research*, 33(Web Server issue), W382-W388. <https://doi.org/10.1093/nar/gki387>
- [13] Pearce, R., Huang, X., Setiawan, D., & Zhang, Y. (2019). EvoDesign: Designing Protein-Protein Binding Interactions Using Evolutionary Interface Profiles in Conjunction with an Optimized Physical Energy Function. *Journal of molecular biology*, 431(13), 2467-2476. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.02.028>
- [14] Rodrigues, J., Barrera-Vilarmau, S., M C Teixeira, J., Sorokina, M., Seckel, E., Kastiris, P. L., & Levitt, M. (2020). Insights on cross-species transmission of SARS-CoV-2 from structural modeling. *PLoS computational biology*, 16(12), e1008449. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008449>
- [15] Sorokina, M., M C Teixeira, J., Barrera-Vilarmau, S., Paschke, R., Papatotiriou, I., Rodrigues, J., & Kastiris, P. L. (2020). Structural models of human ACE2 variants with SARS-CoV-2 Spike protein for structure-based drug design. *Scientific data*, 7(1), 309. <https://doi.org/10.1038/s41597-020-00652-6>
- [16] Rodrigues, J., Teixeira, J., Trellet, M., & Bonvin, A. (2018). pdb-tools: a swiss army knife for molecular structures. *F1000Research*, 7, 1961. <https://doi.org/10.12688/f1000research.17456.1>

- [17] Huang, X., Pearce, R., & Zhang, Y. (2020). EvoEF2: accurate and fast energy function for computational protein design. *Bioinformatics* (Oxford, England), 36(4), 1135–1142. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btz740>
- [18] van Zundert, G., Rodrigues, J., Trellet, M., Schmitz, C., Kastiris, P. L., Karaca, E., Melquiond, A., van Dijk, M., de Vries, S. J., & Bonvin, A. (2016). The HADDOCK2.2 Web Server: User-Friendly Integrative Modeling of Biomolecular Complexes. *Journal of molecular biology*, 428(4), 720–725. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2015.09.01489>
- [19] Geng, C., Vangone, A., Folkers, G. E., Xue, L. C., & Bonvin, A. (2019). iSEE: Interface structure, evolution, and energy-based machine learning predictor of binding affinity changes upon mutations. *Proteins*, 87(2), 110–119. <https://doi.org/10.1002/prot.25630>
- [20] Karaca, E., Rodrigues, J., Graziadei, A., Bonvin, A., & Carlomagno, T. (2017). M3: an integrative framework for structure determination of molecular machines. *Nature methods*, 14(9), 897–902. <https://doi.org/10.1038/nmeth.4392>
- [21] Brünger, A. T., Adams, P. D., Clore, G. M., DeLano, W. L., Gros, P., Grosse-Kunstleve, R. W., Jiang, J. S., Kuszewski, J., Nilges, M., Pannu, N. S., Read, R. J., Rice, L. M., Simonson, T., & Warren, G. L. (1998). Crystallography & NMR system: A new software suite for macromolecular structure determination. *Acta crystallographica. Section D, Biological crystallography*, 54(Pt 5), 905–921. <https://doi.org/10.1107/s0907444998003254>
- [22] Jorgensen, W. L., & Tirado-Rives, J. (1988). The OPLS [optimized potentials for liquid simulations] potential functions for proteins, energy minimizations for crystals of cyclic peptides and crambin. *Journal of the American Chemical Society*, 110(6), 1657–1666. <https://doi.org/10.1021/ja00214a001>
- [23] Dominguez, C., Boelens, R., & Bonvin, A. M. (2003). HADDOCK: a protein-protein docking approach based on biochemical or biophysical information. *Journal of the American Chemical Society*, 125(7), 1731–1737. <https://doi.org/10.1021/ja026939x>
- [24] Sitkoff, D., Sharp, K., & Honig, B. (1994). Accurate Calculation of Hydration Free Energies Using Macroscopic Solvent Models. *The Journal Of Physical Chemistry*, 98(7), 1978–1988. <https://doi.org/10.1021/j100058a043>
- [25] Brooks, B. R., Brooks, C. L., 3rd, Mackerell, A. D., Jr, Nilsson, L., Petrella, R. J., Roux, B., Won, Y., Archontis, G., Bartels, C., Boresch, S., Caffisch, A., Caves, L., Cui, Q., Dinner, A. R., Feig, M., Fischer, S., Gao, J., Hodoscek, M., Im, W., Kuczera, K., ... Karplus, M. (2009). CHARMM: the biomolecular simulation program. *Journal of computational chemistry*, 30(10), 1545–1614. <https://doi.org/10.1002/jcc.21287>
- [26] Kastiris, P. L., & Bonvin, A. M. (2012). On the binding affinity of macromolecular interactions: daring to ask why proteins interact. *Journal of the Royal Society, Interface*, 10(79), 20120835. <https://doi.org/10.1098/rsif.2012.0835>

## EK MATERYALLER

HADDOCK web sunucusunun, arayüz mutasyonu uygulamak için kullanımı:

*You may supply a name for your docking run (one word)*

Name

### First molecule

#### Structure definition

Where is the structure provided?

I am submitting it

Which chain of the structure must be used?

A

PDB structure to submit

Dosya Seç Dosya seçilmedi

or: PDB code to download

#### Restraint definition

*Data to drive the docking*

*Please supply residues as comma-separated lists of residue numbers*

Active residues (directly involved in the interaction)

Passive residues (surrounding surface residues)

Define passive residues automatically around the active residues

Segment ID to use during the docking

What kind of molecule are you docking?

Protein/peptide/ligand

### Histidine protonation states

### Semi-flexible segments

### Fully flexible segments

The N-terminus of your protein is positively charged

The C-terminus of your protein is negatively charged

**Second molecule** ⌵

**Structure definition**

Where is the structure provided?

Which chain of the structure must be used?

PDB structure to submit  Dosya seçilmedi

or: PDB code to download

**Restraint definition**

*Data to drive the docking*

*Please supply residues as comma-separated lists of residue numbers*

Active residues (directly involved in the interaction)

Passive residues (surrounding surface residues)

Define passive residues automatically around the active residues

Segment ID to use during the docking

What kind of molecule are you docking?

**Histidine protonation states** ⌵

**Semi-flexible segments** ⌵

**Fully flexible segments** ⌵

The N-terminus of your protein is positively charged

The C-terminus of your protein is negatively charged

**Distance restraints** ⌵

If you specified that passive residues will be defined automatically, all surface residues will be selected within the following radius (in angstroms) around the active residues

Instead of specifying active and passive residues, you can supply a HADDOCK restraints TBL file (ambiguous restraints)  Dosya seçilmedi

You can supply a HADDOCK restraints TBL file with restraints that will always be enforced (unambiguous restraints)  Dosya seçilmedi

*If one of your molecules is DNA/RNA, restraints are automatically created to preserve its structure. Uncheck this option if you are docking with unstructured DNA/RNA*

Create DNA/RNA restraints?

*HADDOCK deletes by default all hydrogens except those bonded to a polar atom (N, O). Uncheck this option if you have NOEs or other specific restraints to non-polar hydrogens*

Remove non-polar hydrogens?

*Random patches*

Define randomly ambiguous interaction restraints from accessible residues

*Center of mass restraints*

Define center of mass restraints to enforce contact between the molecules

Force constant for center of mass contact restraints

*Surface contact restraints*

Define surface contact restraints to enforce contact between the molecules

Force constant for surface contact restraints

*Random exclusion*

Randomly exclude a fraction of the ambiguous restraints (AIRs)

Number of partitions for random exclusion (%excluded=100/number of partitions)

Do you want to define a radius of gyration restraint (e.g from SAXS)?

Radius of gyration

**Sampling parameters**

Number of structures for rigid body docking: 500

Number of trials for rigid body minimisation: 5

Sample 180 degrees rotated solutions during rigid body EM:

Number of structures for semi-flexible refinement: 500

Sample 180 degrees rotated solutions during semi-flexible SA:

Solvent to use for the last iteration: water

Number of structures for the explicit solvent refinement: 500

Epsilon constant for the electrostatic energy term: 10.0

Note that for explicit solvent refinement cdie with epsilon=1 is used

Epsilon: 10.0

Solvated docking mode:

Perform solvated docking:

**Advanced sampling parameters**

Do you want to cross-dock all combinations in the ensembles of starting structures?  
 Turn off this option if you only want to dock structure 1 of ensemble A to structure 1 of ensemble B, structure 2 to structure 2, etc.

Perform cross-docking:

Enable this option to multiply the number of structures in all iterations by the number of starting structure combinations. The number of combinations depends on the cross-docking parameter. If cross-docking is disabled, the number of combinations is the size of the first ensemble. If cross-docking is enabled, the number of combinations is the sizes of all ensembles multiplied.

Multiply the number of calculated structures by all combinations:

Randomize starting orientations:

Perform initial rigid body minimisation:

Allow translation in rigid body minimisation:

initial seed for random number generator: 917

it1 parameters

temperature for rigid body high temperature TAD: 2000

initial temperature for rigid body first TAD cooling step: 2000

final temperature after first cooling step: 500

initial temperature for second TAD cooling step with flexible side-chain at the interface: 1000

final temperature after second cooling step: 50

initial temperature for third TAD cooling step with fully flexible interface: 1000

final temperature after third cooling step: 50

time step: 0.002

factor for timestep in TAD: 8

number of MD steps for rigid body high temperature TAD: 0

number of MD steps during first rigid body cooling stage: 0

number of MD steps during second cooling stage with flexible side-chains at interface: 0

number of MD steps during third cooling stage with fully flexible interface: 0

final solvated refinement

number of steps for heating phase (100, 200, 300K): 100

number of steps for 300K phase: 1250

number of steps for cooling phase (300, 200, 100K): 500

calculate explicit desolvation energy (note this will double the cpu requirements):

**Analysis parameters**

Number of structures to analyze: 500

Cutoff distance (proton-acceptor) to define an hydrogen bond: 2.5

Cutoff distance (carbon-carbon) to define an hydrophobic contact: 3.9

After the final solvent refinement, write additional PDB files including solvent:

Username and password or [EGT Check-in](#) (You should be registered before)

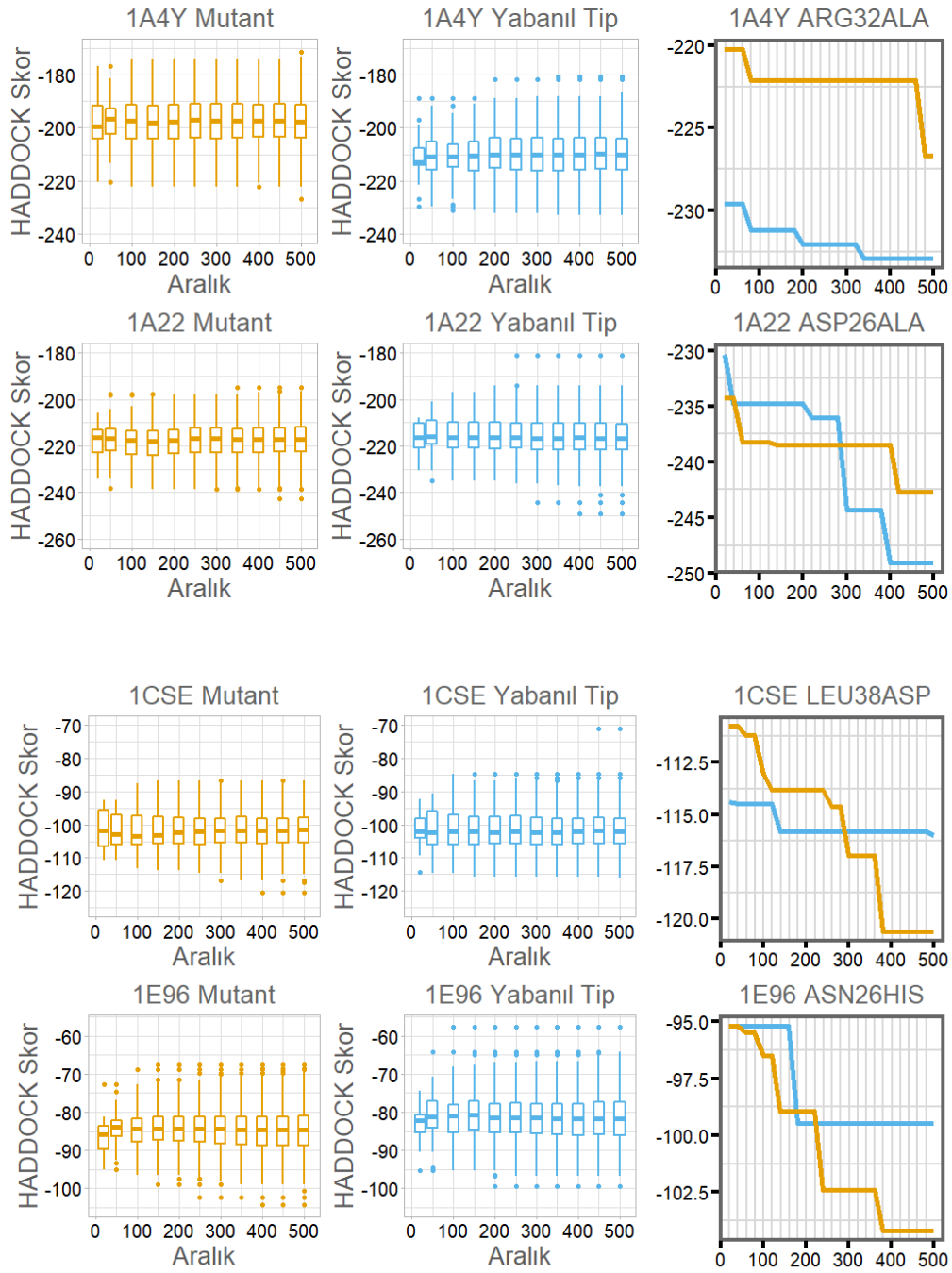
Is this a COVID-19 related submission? NO

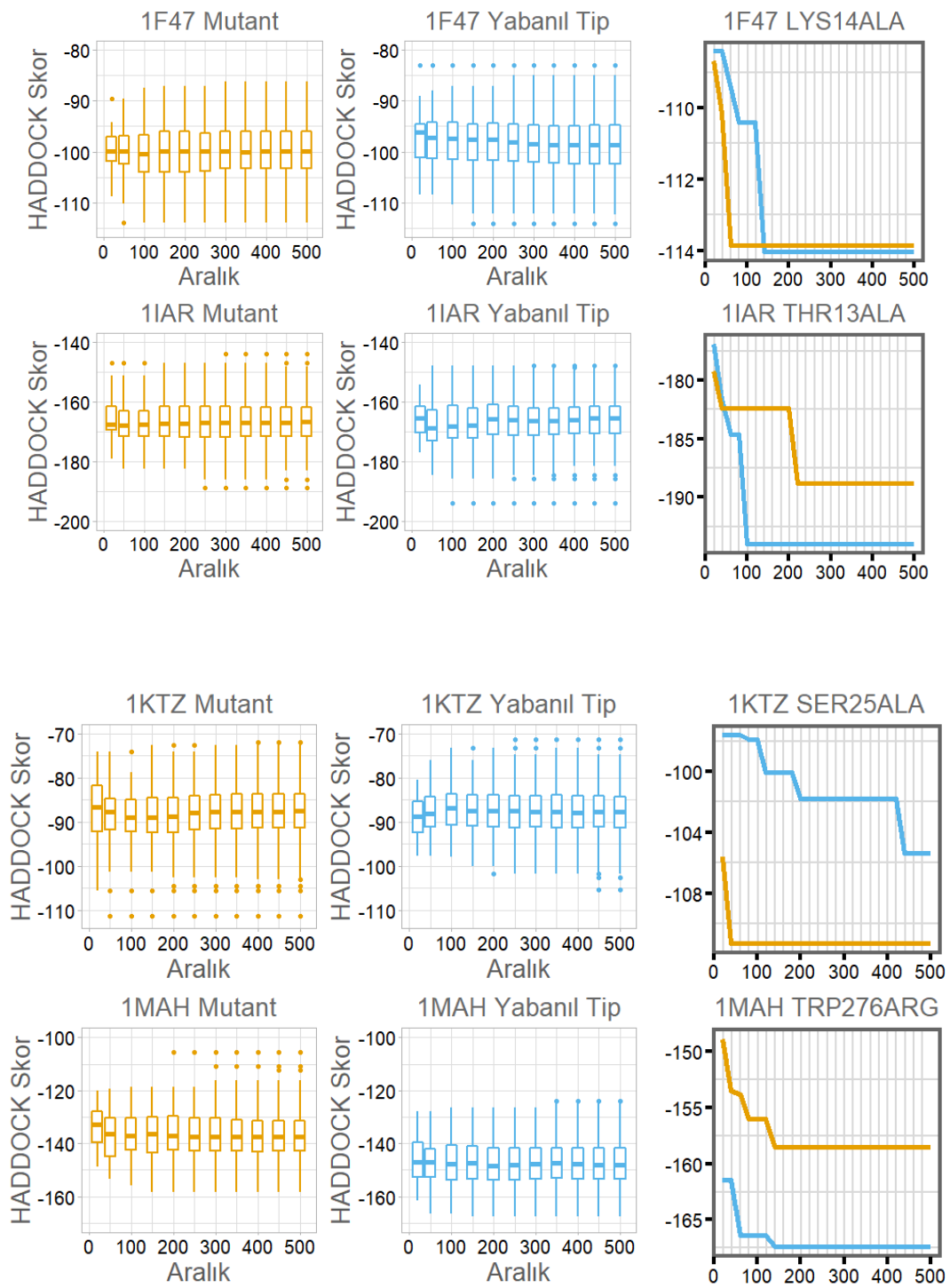
Username:

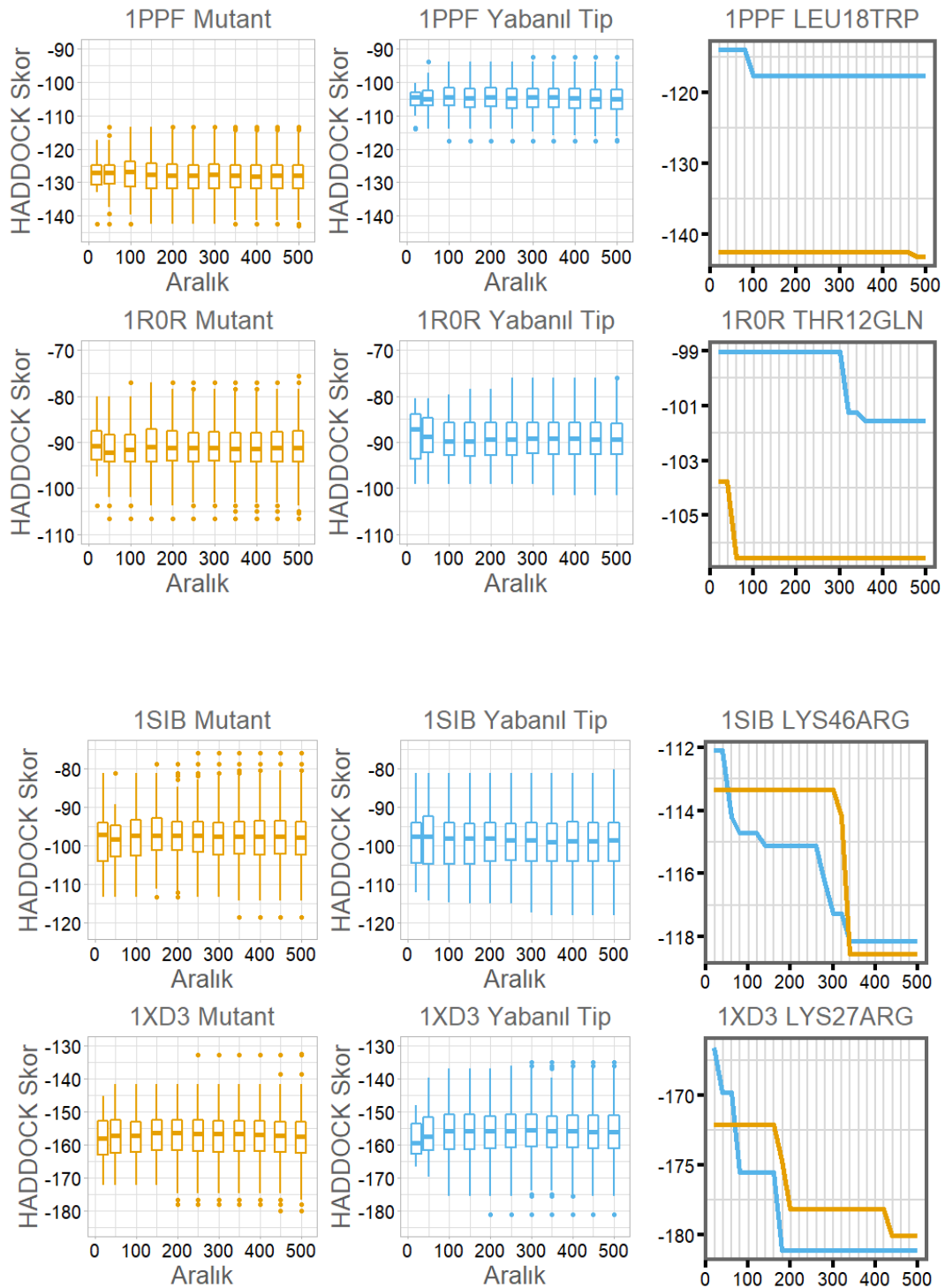
Password:

Gönder

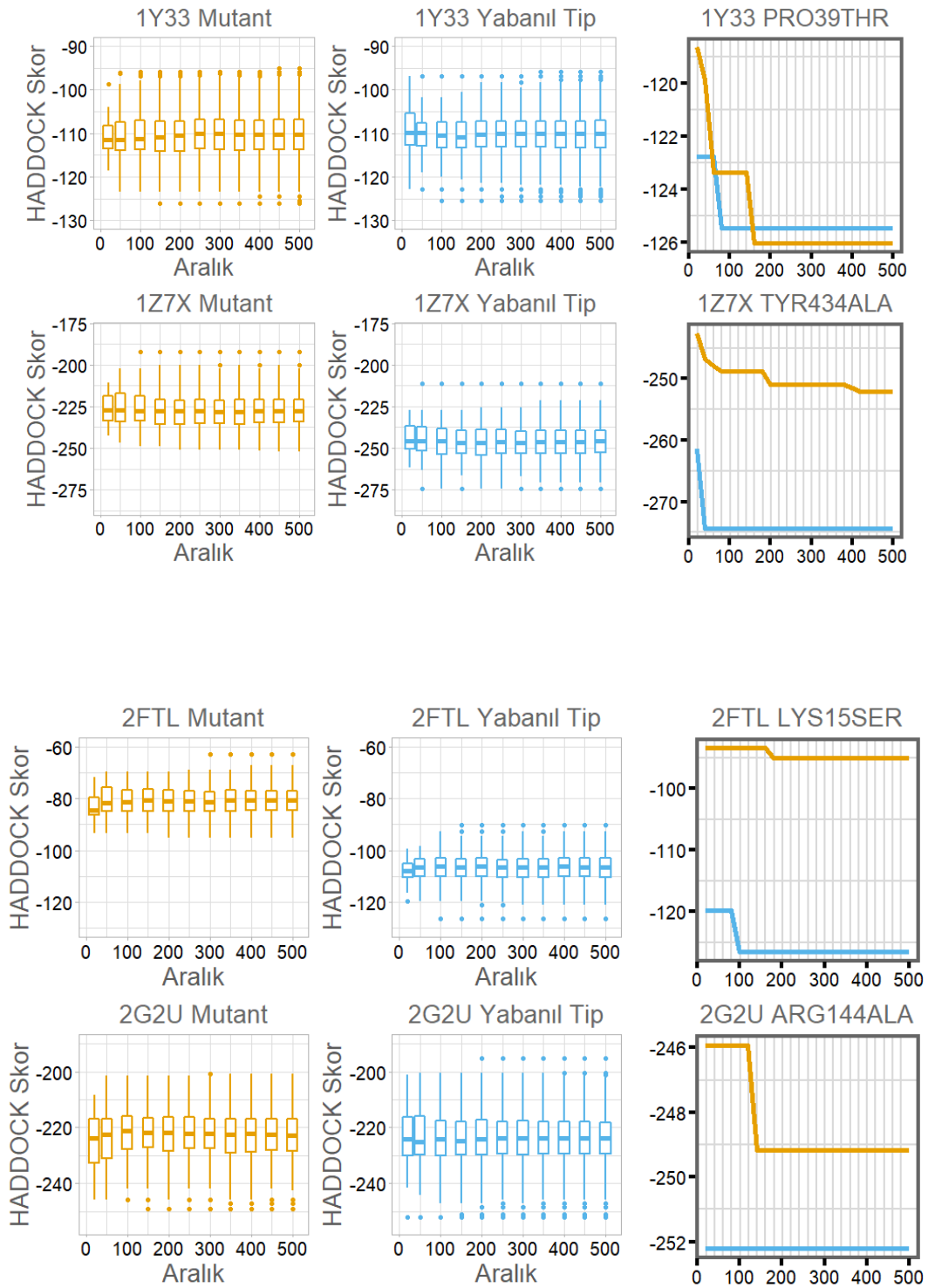
HADDOCK örneklem optimizasyonu için farklı komplekslerde enerji değişim hesabı:

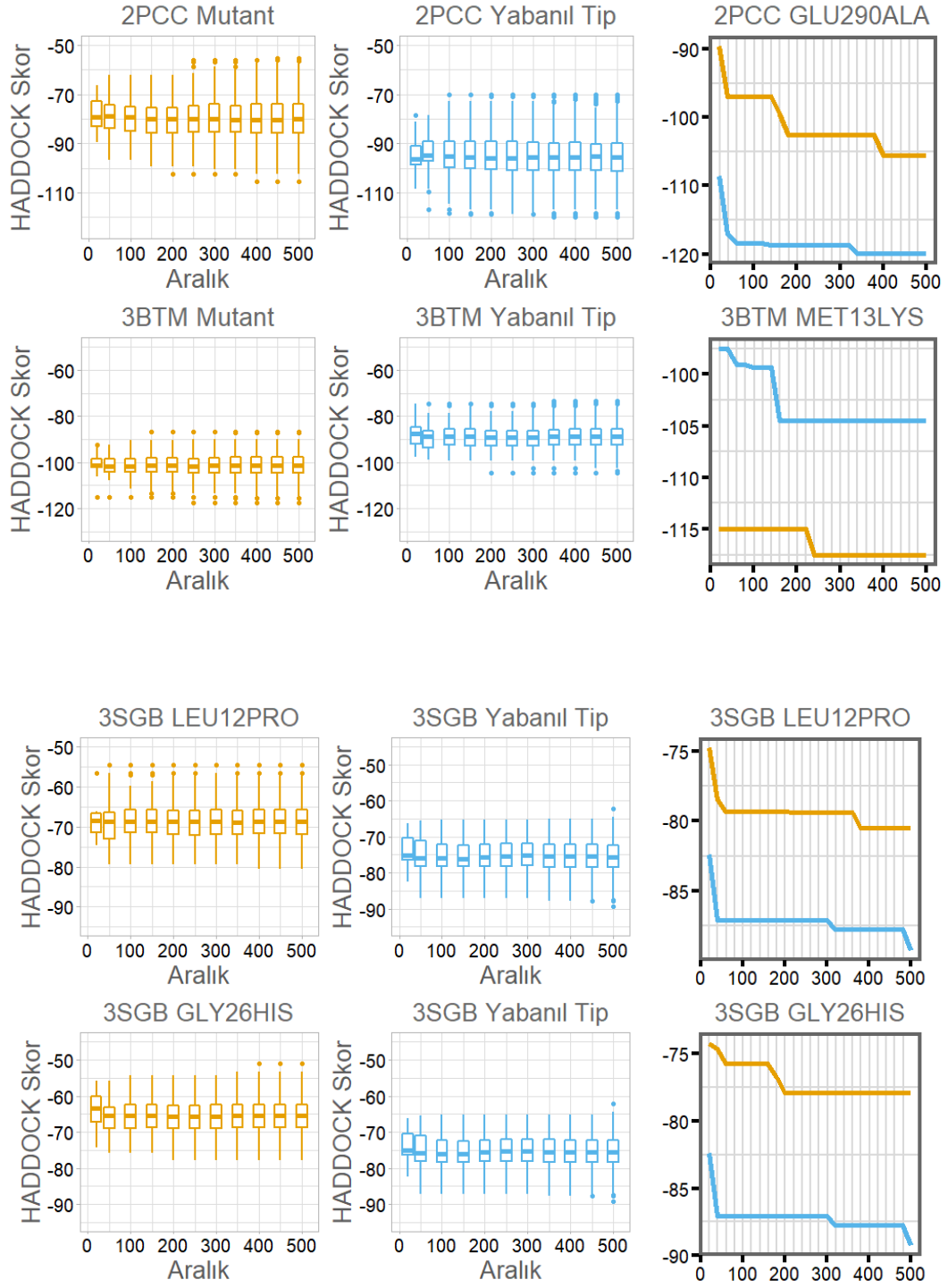












**Şekil S2.** 50'lik aralıklara göre seçilen örneklerin HADDOCK skorlarının kümülatif dağılımlarının kutu ve çizgi grafiklerle gösterimi.

# Türk Ulusal Bilim e-Altyapısı TRUBA'da Moleküler Dinamik Paketi GROMACS Versiyonlarının Performans Optimizasyonu

*GROMACS Performance Optimization at Turkish National Grid Resources TRUBA*

Büşra SAVAŞ<sup>1,2</sup> , Ezgi KARACA<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup>*İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi, Balçova, 35340, İzmir, Türkiye*

<sup>2</sup>*İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü, Dokuz Eylül Üniversitesi, Balçova, 35340, İzmir, Türkiye*

## Öz

Yüksek performanslı hesaplama sistemlerinin kullanımının artmasıyla, bu sistemlerde çalıştırılan programların performans optimizasyonu öncelikli hale gelmiştir. Bu duruma istinaden, bu çalışmamızda, yaygın olarak kullanılan moleküler dinamik paketi GROMACS'in, TÜBİTAK ULAKBİM tarafından kullanıma sunulan TRUBA hesaplama kümelerindeki en iyi performans kriterlerini bulmayı hedefledik. Performans tarama çalışmamız sırasında, farklı hesaplama kümelerinde, farklı CPU/GPU çekirdek oranı, *thread* (iş parçacığı) sayısı ve GROMACS versiyonlarını denedik. Bu süreç sonunda en iyi performanslı hesaplama kümesi akya-cuda, 40/1 CPU/GPU oranı için en verimli *thread* sayısı 20 ve en hızlı GROMACS versiyonu GROMACS 2020 olarak tespit edildi. Benzer bir çalışma yürütecek araştırmacıların yararlanması adına, performans optimizasyon dosyalarımız ve ayrıntılı sonuçlarımız [https://github.com/CSB-KaracaLab/gmx\\_performance\\_on\\_HPC](https://github.com/CSB-KaracaLab/gmx_performance_on_HPC) adresinde incelemeye açılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Moleküler Dinamik, Yüksek Başarılı Hesaplama Kümeleri, Optimizasyon, GROMACS

## Abstract

With the increasing demand for the high-performance computing (HPC) systems, the optimal usage of HPC has become a central issue. To that end, we aimed to find the optimum system parameters for the commonly used molecular dynamics package, GROMACS, on TRUBA computing clusters, offered by TÜBİTAK ULAKBİM. For this, we tried different CPU/GPU core ratios, number of threads, and GROMACS versions on different computing clusters. We achieved the optimum performance on the akya-cuda cluster, with 40/1 CPU/GPU ratio, and 20 threads when GROMACS 2020 was used. To stimulate the investigation of similar optimization protocols, we shared our input and output files, together with our performance analysis at [https://github.com/CSB-KaracaLab/gmx\\_performance\\_on\\_HPC](https://github.com/CSB-KaracaLab/gmx_performance_on_HPC).

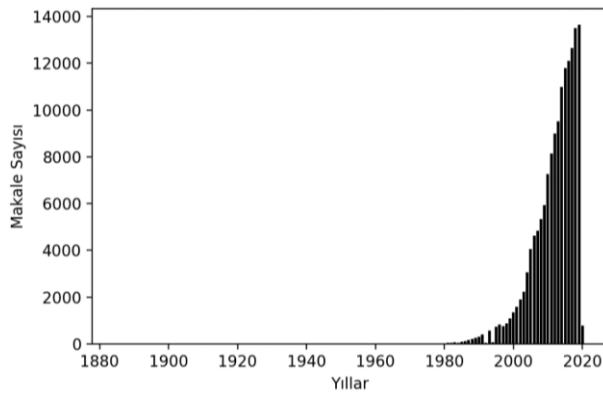
**Keywords:** Molecular Dynamics, High Performance Computing Systems, Optimization, GROMACS

## I. GİRİŞ

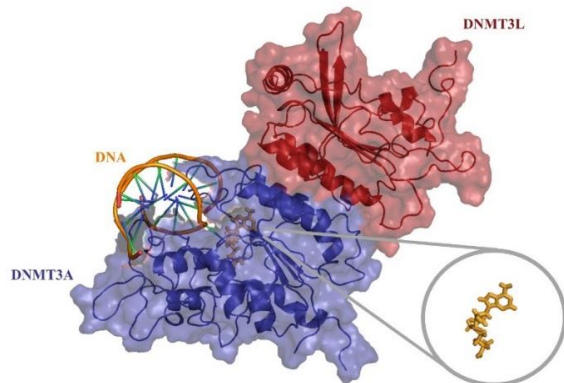
19. yüzyılın sonlarına doğru geliştirilen moleküler dinamik (MD) algoritmaları, bilgisayar teknolojilerinin hızla gelişmesine bağlı olarak yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (Şekil 1). Newton hareket denkleminin çözümlenmesiyle ortaya çıkan bu yöntem, öncelikli olarak teorik fizik alanında, daha sonra malzeme bilimi, biyoloji gibi alanlarda kullanılmaya başlanmıştır [1]. İlk gerçekçi moleküler dinamik simülasyonu 1964 yılında sıvı argon için gerçekleştirilmiş ve bu çalışma ile moleküler yapıların anlaşılması adına önemli bir adım atılmıştır [2]. MD simülasyonları, biyolojik moleküllerin belirli sıcaklık, basınç ve tuz konsantrasyonunda gösterdikleri hareketlerini incelememizi, bu şekilde o moleküllerin hücre içindeki fonksiyonları hakkında bilgi sahibi olmamızı sağlar. MD simülasyonlarını yürütmek için pek çok simülasyon paketi bulunmaktadır. Bunlardan en yaygın olarak kullanılanları, GROMACS, NAMM, CHARMM ve AMBER paketleridir [3-6]. MD hesaplarının atom seviyesinde olması büyük bir hesaplama yükü getirir. Dolayısıyla, mevcut kaynaklarda simülasyon yapmadan önce, sistemin maksimum verimle çalıştığından emin olunmalıdır. Biz de bu çalışmamızda, ulusal hesaplama kaynağımız olan TRUBA'da, GROMACS ile hareketlerini anlamak istediğimiz, epigenetik regülasyonda görevli bir protein-DNA kompleks sistemi için en uygun parametreleri bulmayı amaçladık.

Bir biyoloji terimi olan epigenetik, genetiğin ötesi anlamına gelmektedir. Epigenetik, DNA sekansında bir değişiklik olmadan yürütülen gen-odaklı düzenlemeleri tarif etmektedir [7, 8]. Örnek olarak, epigenetik değişimler sonucunda değişen gen regülasyonu, embriyonik dönemde hücre farklılaşmasını etkiler [9,10]. En yaygın olarak araştırılan epigenetik değişim DNA metilasyonudur. DNA metilasyonu, gen baskılama veya aktifleştirme gibi hayati önem taşıyan biyolojik olaylar için genoma yerleştirilen bir sinyal görevi görür [11-13]. DNA metilasyonu, S-Adenosil metiyonin (SAM) molekülüne bağlı bir metil grubunun, DNA metiltransferaz aracılığıyla CpG (5'-CG-3') nükleotidindeki sitozinin 5-karbonuna kovalent olarak bağlanması ile gerçekleşir (Şekil 2). Memelilerde

sıfırdan (de novo) metilasyon süreci, DNA Metiltransferaz 3 (DNMT3) ailesi tarafından yürütülür [14]. DNMT3 ailesinin üç üyesi bulunmaktadır ve bunlardan sadece ikisi, DNMT3A ve DNMT3B, katalitik aktivite gösterirler [13, 15]. DNMT3L'nin katalitik aktivite göstermemesine rağmen, DNMT3A ve DNMT3B enzimlerine bağlandığında metilasyon reaksiyonunu hızlandırdığı görülmüştür [16]. Bu etkiyi sağlarken DNMT3L, DNA ile direkt bir etkileşim kurmaz ve uzaktan (alosterik) bir etki gösterir. Literatürde DNMT3A-DNMT3L-DNA-SAM yapılarını içeren iki kristal yapı bulunur (PDB Kodu: 6F57, 5YX2). Bu çalışmada, kullanılan yapı heterodimer formundaki 6F57 kodlu yapıdan elde edilmiş olup, heterotetramer formundaki 5YX2 kodlu yapıdan daha az atom sayısına sahip olması nedeniyle performans optimizasyonunda kullanılmak üzere seçilmiştir (Şekil 2). Performans optimizasyon çalışmaları, GROMACS programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.



Şekil 1. Yıllara göre PubMed veritabanında moleküler dinamik anahtar kelimesini içeren makale sayıları



Şekil 2. DNMT3A (mavi), DNMT3L (kırmızı) yapılarının DNA ve SAM (sarı) ile etkileşimlerinin betimlenmesi (PDB Kodu: 6F57)

## II. MATERYAL VE METOD

### 2.1. GROMACS

GROMACS (Groningen Machine for Chemical Simulations), Groningen Üniversitesi tarafından geliştirilmiş bir moleküler dinamik simülasyonu paketidir. GROMACS, moleküler dinamik

simülasyonları için yaygın olarak kullanılan AMBER, CHARMM, GROMOS ve OPLS gibi kuvvet alanlarının etkisi altında, moleküllerin hareketlerini simüle eder [4]. GROMACS, CUDA tabanlı GPU kullanımı ile performansın hızlandırılmasını sağlar. CUDA, NVIDIA tarafından geliştirilen bir eklenti olup, GPU gücünden yararlanarak yoğun işlem gereken uygulamaların hızlandırılmasını sağlar.

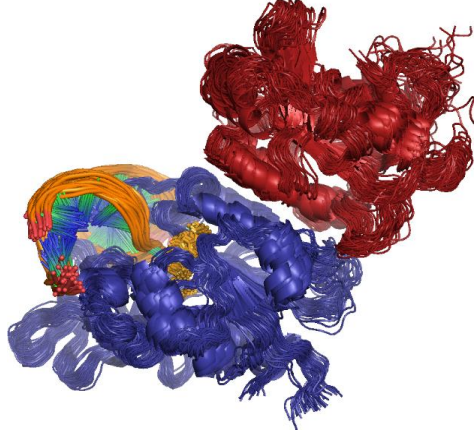
### 2.2. TRUBA

TRUBA (Türk Ulusal Bilim e-Altyapısı), eski adıyla TRGrid, büyük miktardaki verinin işlenmesine olanak sunan ulusal bir e-Altyapıdır [17]. 19.000 CPU ve 36 GPU ile 1500'den fazla araştırmacıya hizmet vermektedir. Bu çalışmada, DNMT3A-DNMT3L-DNA-SAM yapılarını içeren protein-DNA kompleksinin moleküler dinamik simülasyonları TRUBA kaynaklarındaki farklı hesaplama kümelerinde yürütülmüştür. Bu çerçevede, GPU kullanımına olanak sağlayan aky-cuda, barbu-cuda ve levrekv2-cuda kümeleri kullanılmıştır. Aky-cuda kümesinde, 20 çekirdekli Intel Xeon Scalable 6148 CPU @2.40GHz CPU'dan iki adet bulunmaktadır. Ayrıca, GPU modeli NVIDIA V100 olan dört grafik kartı mevcuttur. Barbu-cuda kümesinin CPU özellikleri ve sayıları aky-cuda ile aynıdır. Ancak, barbu-cuda, aky-cuda'dan farklı olarak, GPU modeli NVIDIA P100 olan iki grafik kartı içermektedir. Levrekv2-cuda kümesinde ise 12 çekirdekli Intel Xeon E5-2680 v3 @2.50GHz CPU'dan iki adet ile NVIDIA M2090 GPU kartından iki adet bulunmaktadır. TRUBA hakkındaki ayrıntılı donanım bilgisi TRUBA'nın wiki sayfasında bulunabilir (<https://docs.truba.gov.tr>) [18].

### 2.3. Moleküler Dinamik Simülasyonu

Optimizasyon çalışmaları sırasında kullanılan DNMT3A, DNMT3L ve SAM yapılarını içeren kompleks, BİDEB-2232 (1109B321700106) ve HPC-EUROPA3 (INFRAIA-2016-1-730897) tarafından desteklenen "Epigenetik Metilasyon Mekanizmalarının Yapısal Biyoloji Çerçevesinde Tanımlanması" projesinin sonucunda hazırlanmıştır. DNMT3A, DNMT3L ve SAM yapılarının bulunduğu kompleks 8693 adet atom içermektedir. Simülasyonların hazırlanma sürecinde eklenen su ve iyon molekülleri ile atom sayısı 150.891 olmaktadır. Simülasyon sırasında, protein-DNA kompleksleri ile özelleşen Amber14sb-PARMBSC1 kuvvet alanı ile beraber TIP3P su modeli kullanılmıştır [19]. Bütün simülasyonlar 1.4 nm boyutlu dodekahedron (düzgün on yüzlü) kutu içerisinde TIP3P su molekülleri ve KCl iyonları kullanılarak yürütülmüştür. Simülasyon öncesinde bütün sistemin enerji minimizasyonu gerçekleştirilmiş, ardından sistem 310 K'e ısıtılmıştır. Harmonik kısıtlamalar  $1000 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ nm}^{-2}$ 'ye ayarlanmış ve sistemin basıncı 1 atm olarak belirlenmiştir. Daha sonra kısıtlamalar önce 100 ve  $10 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ nm}^{-2}$ 'a düşürülmüş ve tamamen kaldırılmıştır. Sistemin termodinamik hesapları için iki şekilde enerji grubu tanımı yapılmıştır. İlkinde (Tip-1), protein-DNA-SAM

ile çözücü-iyon ayrı enerji grupları olarak belirtilirken, ikincisinde (Tip-2) ise tüm sistem tek bir enerji grubu olarak tanımlanmıştır. Yürütülen 500 ns'lik bir simülasyonun 10 ns aralıklarla oluşturduğu konformasyonların görüntüsü Şekil 3'te gösterildiği gibidir.



**Şekil 3.** 500 ns uzunluğundaki simülasyondan 10 ns aralıklarla çekilen konformasyonların görüntüsü

Farklı GROMACS versiyonlarının ve hesaplama kümelerinin kullanımının performansa etkisinin anlaşılabilmesi için çeşitli simülasyon parametre kombinasyonları tasarlanmıştır. Levrekv2-cuda kümesinde GROMACS 5.1.4; barbun-cuda kümesinde GROMACS 2020; akya-cuda kümesinde ise hem GROMACS 5.1.4 hem de GROMACS 2020 hali hazırda yüklü oldukları için bu kümelerde belirtilen

GROMACS versiyonları denenmiştir (Tablo 1). GROMACS versiyonlarının farklılıklarının incelenmesinin ardından, *thread* (iş parçacığı) sayısının değiştirilmesinin performansa etkisi incelenmiştir. Ayrıca, en verimli performansın elde edildiği akya-cuda kümesinde 40/1 CPU/GPU oranının, yanında 40/2 CPU/GPU oranı da denenmiştir.

### III. BULGULAR VE TARTIŞMA

Bu bölümde kullanılan GROMACS versiyonlarının ve hesaplama kümelerinin kullanımının, günlük performansa etkisi incelenmiştir. Küme karşılaştırması için 20 *thread* kullanılmıştır. Tablo 1'de görüldüğü üzere en düşük performans levrekv2-cuda kümesinde elde edilmiştir. Bunun sebebi ise kullanılan CPU/GPU oranının en az olmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, bu kümede en eski GROMACS sürümü bulunmakla beraber, CPU/GPU kartları da diğer kümelere göre en eski jenerasyondan gelmektedir. GROMACS 5.1.4 versiyonunda farklı enerji grubu tanımları, GPU'da yürütülen enerji hesabını etkilemediği için 5.1.4 kullanılan tüm seçeneklerde, enerji tipi seçiminin performansa bir etkisi görülmemiştir (Tablo 1, No 1-2 ve 5-6). Ek olarak, GROMACS 2020 kullanımı sırasında Tip-1 enerji grubunun tanımlanmasının performansta ciddi bir düşüşe sebep olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 1, No 3-4 ve 7-8). Bunun sebebinin, GROMACS 2020 kullanımı sırasında Tip-1 enerji grubunun tanımlanmasının, GPU üzerinde iş yürütülmesini engellemesinden kaynaklandığı tespit edilmiştir.

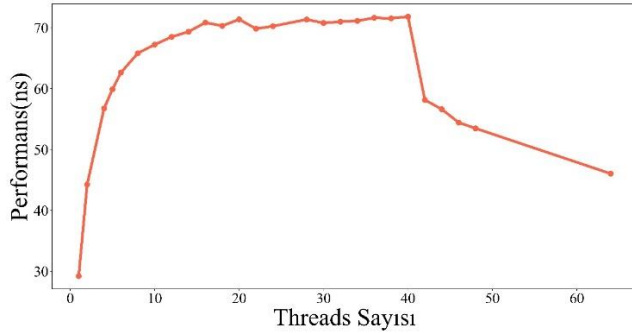
**Tablo 1.** Simülasyonların Günlük Performansı

No	GROMACS versiyonu	Hesaplama Kümesi	Enerji Grubu	CPU/GPU	Threads Sayısı	Günlük Performans
1	5.1.4	Levrekv2-cuda	Tip-1	24/1	20	6,374 ns
2	5.1.4	Levrekv2-cuda	Tip-2	24/1	20	6,939 ns
3	2020	Barbun-cuda	Tip-1	40/1	20	14,285 ns
4	2020	Barbun-cuda	Tip-2	40/1	20	40,038 ns
5	5.1.4	Akya-cuda	Tip-1	40/1	20	37,557 ns
6	5.1.4	Akya-cuda	Tip-2	40/1	20	38,663 ns
7	2020	Akya-cuda	Tip-1	40/1	20	14,924 ns
8	<b>2020</b>	<b>Akya-cuda</b>	<b>Tip-2</b>	<b>40/1</b>	<b>20</b>	<b>71,372 ns</b>
9	2020	Akya-cuda	Tip-2	40/2	20	71,030 ns
10	2020	Akya-cuda	Tip-2	40/1	1	29,205 ns
11	2020	Akya-cuda	Tip-2	40/1	10	67,225 ns
12	2020	Akya-cuda	Tip-2	40/1	30	70,780 ns
13	2020	Akya-cuda	Tip-2	40/1	40	71,814 ns
14	2020	Akya-cuda	Tip-2	40/1	64	46,030 ns

Akya-cuda'da GROMACS 2020 kullanırken iki GPU kartı seçimi yapıldığında da (Tablo 1, No 9) performansta bir artış gözlenmemiştir. Tablo 1'de No 10-14 arasında, akya-cuda'da 40/1 CPU/GPU oranı için farklı *thread* sayısına karşılık gelen performans

değerleri sunulmuştur. Bu değerlerin bize gösterdiği, bu koşullarda en verimli *thread* sayısının yine başlangıçta seçtiğimiz 20 sayısı olduğudur. Farklı *thread* sayılarına göre performans değişimi Şekil 4'te verilmiştir.

Oluşturulan bütün simülasyonlara ait sonuç dosyalarını ve yeniden yürütmek için gerekli dosyaları Github'ta yayınlamak üzere sonuçlarımızı akademik camiaya açtık ([https://github.com/CSB-KaracaLab/gmx\\_performance\\_on\\_HPC](https://github.com/CSB-KaracaLab/gmx_performance_on_HPC)). Ayrıca kullandığımız komut zincirlerini de paylaşarak, araştırmacıları kendi performans analizlerini kendi sistemlerinde ya da TRUBA'da yapabilmelerinin önünü açtık.



Şekil 4. Farklı threads sayılarının performansa olan etkisi

#### IV. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yapılan bu çalışma sonucunda, GROMACS 2020 kullanımının performansı yaklaşık iki kat arttığı görülmüştür. 1 GPU kullanımı ise performansı barındıran kümesi için 2,8 kat, akya-cuda kümesi için 4,8 kat artırmıştır. GPU kartı olarak NVIDIA V100 kullanıldığında performansın NVIDIA P100 kullanımına kıyasla 1,8 oranında arttığı gözlemlenmiştir. Elde ettiğimiz sonuçlar doğrultusunda, sonraki çalışmalarımızı TRUBA'da akya-cuda kümesinde yürütme kararı aldık. Bu sonuçların, GPU üzerinde hesaplama yapan ya da benzer sistem kullanan araştırmacıların yüksek performans elde etmesine olanak sağlayacağını umuyoruz. Araştırmamızın, kendi iş istasyonunu veya küçük ölçekli yüksek performanslı hesaplama sistemini kurmak isteyen araştırmacılar için de faydalı olacağını düşünmekteyiz. Son olarak da bu çalışmanın, ilgili araştırmacıları, sunduğumuz parametreleri kullanarak, başka sistemler üzerinde optimizasyon çalışmaları yapmaya teşvik edeceğini umuyoruz.

#### TEŞEKKÜRLER

Bu araştırma TÜBİTAK tarafından 1002 destek programı kapsamında 119Z828 numaralı proje ile desteklenmiştir. Yaptığı çalışmaların sonucu ile bu projenin ortaya çıkmasına yardımcı olan Deniz Doğan'a teşekkür ederiz. Ayrıca bu çalışmadaki hesaplamaların TRUBA kaynaklarında yapılmasına olanak sağlayan TÜBİTAK ULAKBİM'e teşekkür ederiz.

#### KAYNAKLAR

[1] Alder, B. J., & Wainwright, T. E. (1959). Studies in molecular dynamics. I. General method. *The Journal of Chemical Physics*, 31(2). <https://doi.org/10.1063/1.1730376>

- [2] Rahman, A. (1964). Correlations in the motion of atoms in liquid argon. *Physical Review*, 136(2A). <https://doi.org/10.1103/PhysRev.136.A405>
- [3] Páll, S., Abraham, M. J., Kutzner, C., Hess, B., & Lindahl, E. (2015). Tackling exascale software challenges in molecular dynamics simulations with GROMACS. *Lecture Notes in Computer Science (Including Subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)*, 8759. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-15976-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-15976-8_1)
- [4] Abraham, M. J., Murtola, T., Schulz, R., Páll, S., Smith, J. C., Hess, B., & Lindahl, E. (2015). Gromacs: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers. *SoftwareX*, 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.softx.2015.06.001>
- [5] Phillips, J. C., Braun, R., Wang, W., Gumbart, J., Tajkhorshid, E., Villa, E., Chipot, C., Skeel, R. D., Kalé, L., & Schulten, K. (2005). Scalable molecular dynamics with NAMD. In *Journal of Computational Chemistry* (Vol. 26, Issue 16). <https://doi.org/10.1002/jcc.20289>
- [6] Pearlman, D. A., Case, D. A., Caldwell, J. W., Ross, W. S., Cheatham, T. E., DeBolt, S., Ferguson, D., Seibel, G., & Kollman, P. (1995). AMBER, a package of computer programs for applying molecular mechanics, normal mode analysis, molecular dynamics and free energy calculations to simulate the structural and energetic properties of molecules. *Computer Physics Communications*, 91(1–3). [https://doi.org/10.1016/0010-4655\(95\)00041-D](https://doi.org/10.1016/0010-4655(95)00041-D)
- [7] Bird, A. (2007). Perceptions of epigenetics. In *Nature* (Vol. 447, Issue 7143). <https://doi.org/10.1038/nature05913>
- [8] Mazzio, E. A., & Soliman, K. F. A. (2012). Basic concepts of epigenetics impact of environmental signals on gene expression. In *Epigenetics* (Vol. 7, Issue 2). <https://doi.org/10.4161/epi.7.2.18764>
- [9] Khavari, D. A., Sen, G. L., & Rinn, J. L. (2010). DNA methylation and epigenetic control of cellular differentiation. In *Cell Cycle* (Vol. 9, Issue 19). <https://doi.org/10.4161/cc.9.19.13385>
- [10] Lee, J. H., Hart, S. R. L., & Skalnik, D. G. (2004). Histone Deacetylase Activity Is Required for Embryonic Stem Cell Differentiation. *Genesis*, 38(1). <https://doi.org/10.1002/gene.10250>
- [11] Weinhold, B. (2006). Epigenetics: the science of change. *Environmental Health Perspectives*, 114(3). <https://doi.org/10.1289/ehp.114-a160>
- [12] Kulis, M., & Esteller, M. (2010). DNA Methylation and Cancer. In *Advances in Genetics* (Vol. 70, Issue C). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-380866-0.60002-2>
- [13] Law, J. A., & Jacobsen, S. E. (2010). Establishing, maintaining and modifying DNA methylation patterns in plants and animals. In *Nature Reviews Genetics* (Vol. 11, Issue 3). <https://doi.org/10.1038/nrg2719>

- [14] Chédin, F. (2011). The DNMT3 family of mammalian de novo DNA methyltransferases. In *Progress in Molecular Biology and Translational Science* (Vol. 101). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-387685-0.00007-X>
- [15] Zhang, Z. M., Lu, R., Wang, P., Yu, Y., Chen, D., Gao, L., Liu, S., Ji, D., Rothbart, S. B., Wang, Y., Wang, G. G., & Song, J. (2018). Structural basis for DNMT3A-mediated de novo DNA methylation. *Nature*, 554(7692). <https://doi.org/10.1038/nature25477>
- [16] Norvil, A. B., Petell, C. J., Alabdi, L., Wu, L., Rossie, S., & Gowher, H. (2018). Dnmt3b Methylates DNA by a Noncooperative Mechanism, and Its Activity Is Unaffected by Manipulations at the Predicted Dimer Interface. *Biochemistry*, 57(29). <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.6b00964>
- [17] TRUBA. <https://www.truba.gov.tr/index.php/en/main-page/>
- [18] TRUBA Wiki Sayfası. [http://wiki.truba.gov.tr/index.php/Ana\\_sayfa](http://wiki.truba.gov.tr/index.php/Ana_sayfa)
- [19] Ivani, I., Dans, P. D., Noy, A., Pérez, A., Faustino, I., Hospital, A., Walther, J., Andrio, P., Goñi, R., Balaceanu, A., Portella, G., Battistini, F., Gelpí, J. L., González, C., Vendruscolo, M., Laughton, C. A., Harris, S. A., Case, D. A., & Orozco, M. (2015). Parmbsc1: A refined force field for DNA simulations. *Nature Methods*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/nmeth.3658>

## Structural Modification of Ibuprofen as new NSAIDs via DFT, Molecular Docking and Pharmacokinetics Studies

Oluwatoba Emmanuel OYENEYIN<sup>1</sup> , Nureni IPINLOJU<sup>1</sup> , Nathanael Damilare OJO<sup>2</sup> ,  
Daniel Dada AKERELE<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Theoretical and Computational Chemistry Unit, Department of Chemical Sciences, Adekunle Ajasin University, Akungba-Akoko, Ondo State, Nigeria

<sup>2</sup>Department of Chemistry, University of Ibadan, Oyo State, Nigeria.

### Abstract

Inflammations generate uneasiness. Multiple drug resistance imposes restrictions on the effectiveness of most existing drugs which necessitates either novel drug design or systematic derivatization of existing ones. This study adopts quantum mechanical and molecular docking approach to model and explore twenty derivatives of ibuprofen as potential non-steroidal anti-inflammatory drug candidates in order to improve and update existing NSAIDs database, and alleviate global multiple drug resistance challenge taking ibuprofen as the standard. Optimization and calculation of the drug-like quantum chemical parameters of the compounds were conducted at DFT/B3LYP/6-31G\* level of theory. Binding affinity, interaction and inhibition of the potential drug-candidates with human cyclooxygenase (COX-2) receptor were investigated using molecular docking studies. Pharmacokinetic properties were studied. The drug candidates interact effectively and spontaneously with the COX-2 receptor via hydrogen bonding and  $\pi$ - $\pi$  stacking with greater binding affinity than ibuprofen except compounds 5 and 18. The energy gap, global hardness and softness, and chemical potential of the derivatives suggest that they are kinetically unstable, more chemically reactive than the parent drug and are effective electron donors. The docking studies show that compound 7 (3-(4-(3,3,3-trifluoro-2-methylpropyl)phenyl)butan-2-one) displays remarkably high binding affinity to the amino acid residues, ASN382 and HIS207, via H-bonding and  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions, respectively. From the pharmacokinetic studies, all the derivatives are not substrates to permeability glycoprotein (suggesting reduced therapeutic failure), not efficiently permeable to skin, can be absorbed by human intestine and can cross the blood brain barrier. Some derivatives are potential CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 inhibitors. All the ibuprofen derivatives exhibit comparable drug-likeness with standard.

**Keywords:** Non-steroidal anti-inflammation drugs; COX-2 inhibitors; Ibuprofen; Density functional theory; Molecular docking; Pharmacokinetics properties.

### I. INTRODUCTION

Non-steroidal anti-inflammation drugs (NSAIDs) are a drug category that reduces fever, pain, headache, stiffness and inflammation [1,2]. They are mostly used to treat acute and chronic conditions where pain and inflammation occur [1,3]. NSAIDs work effectively by blocking the cyclooxygenase (COX-1 and COX-2) enzymes, which is responsible for the synthesis of prostaglandin via arachidonic acid pathway, thereby reduces the synthesis of prostaglandin in the body [3-5]. Ibuprofen, a propionic acid derivative, is a class of NSAIDs that is widely used as an anti-inflammatory [6] and analgesic [7] agent. It can also be used in the treatment of cancer [8]. Some common side effects of ibuprofen are aggravated asthma, nausea, indigestion and abdominal pain, constipation or diarrhea [2,9]. Drug discovery and development is a time consuming and expensive process. Modifying existing drugs provides an easy way to rapidly develop novel drugs with improved activity and overcome problems like resistance and allergies associated with existing ones. Structural modification is an alteration of a known lead compound by introducing some substituents into its architecture.

Computer aided drug design (CADD) is a contemporary way of developing new therapeutic lead compounds. It is cost-effective, time saving, helps in understanding experimental findings and probes into the mechanism and atomistic details of molecules and receptors. Density Functional Theory (DFT) is a popular quantum chemical method employed to investigate molecular properties [10-13]. Molecular docking helps to predict the interaction of molecules (ligand) in the active site of the enzyme (receptor) [14,15]. It is also used to identify different binding modes in a protein binding site [16,17]. Investigating the pharmacokinetics helps in predicting the effect, fate and safety of a compound after administration in human body. Recent investigations have been conducted on anti-inflammatory and pharmacological properties of ibuprofen and some of its derivatives using DFT and molecular docking approaches. Careful modification of the propionic acid, aryl and/or the isobutyl moieties of ibuprofen have been found to improve the anti-inflammatory, hepatotoxic and molecular properties of the drug candidates [18,19].

**Corresponding Author:** Oluwatoba Emmanuel OYENEYIN, e-mail addresses: emmanueltooba90@gmail.com; oluwatoba.oyeneyin@aau.edu.ng

**Submitted:** 26.04.2021, **Revised:** 28.07.2021, **Accepted:** 28.07.2021



In this study, ibuprofen and its modified analogues were investigated for their pharmacological activities via density functional theory, molecular docking and pharmacokinetics studies. The physico-chemical properties of these compounds were calculated via DFT method, the molecules were docked into the active site of human cyclooxygenase-2 receptor, 5F1A.

## II. METHODOLOGY

### 2.1. DFT calculations

The structures of the molecules (table 1, Figure 2) were optimized using DFT method with hybrid Becke three-parameter Lee, Yang and Parr (B3LYP) correlation [20] and a 6-31G\* basis having initially searched for the molecules' most stable conformers via molecular mechanics force field, all with Spartan 14 computational chemistry software on an intel (R) computer with 2.60GHz, 6.00 GB RAM. Molecular parameters such as energies of the frontier molecular orbitals, that is, the highest occupied molecular orbital ( $E_{HOMO}$ ) and lowest unoccupied molecular orbital ( $E_{LUMO}$ ) were computed at this level of theory. Energy band gap,  $\Delta E$  (eq. 1), chemical hardness,  $\eta$  (eq. 2), chemical softness,  $\delta$  (eq. 3) and chemical potential,  $C_p$  (eq. 4) were calculated from  $E_{HOMO}$  and  $E_{LUMO}$ . Lipophilicity (Log P), polar surface area (PSA), polarizability, hydrogen bond donor (HBD) and hydrogen bond acceptor (HBA) were also computed.

$$\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (1)$$

$$\eta = \frac{\Delta E}{2} \quad (2)$$

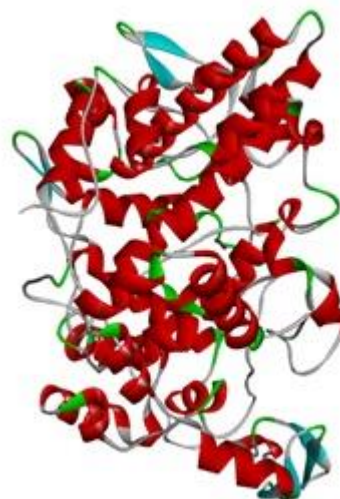
$$\delta = \frac{1}{\eta} \quad (3)$$

$$C_p = \frac{E_{HOMO} + E_{LUMO}}{2} \quad (4)$$

### 2.2. Molecular docking study

#### 2.2.1. Protein preparation

The crystallized three-dimensional structure of salicylate bounded human cyclooxygenase-2 receptor, an oxidoreductase inhibitor in *Homo sapiens* (PDB ID: 5F1A; resolution 2.38 Å) was downloaded in pdb format from protein data bank [21] (figure 1). It was prepared with Schrodinger Suite 2017-1 interface using protein preparation wizard [22]. The protein was prepared by removing interfering ligand, assigning bond order and charges, deleting water molecules and removing all heteroatom. Furthermore, tautomeric states were generated at pH  $7.0 \pm 2$  using Epik [23] and the protein energy minimization was carried out using OPLS3 force field [24].



**Figure 1:** 3D Crystal Structure of Receptor, 5F1A

#### 2.2.2. Ligands preparation

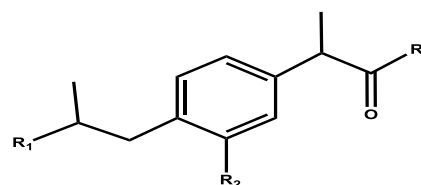
The optimized structures were imported and prepared using ligprep module in Schrodinger Suite 2017-1 via OPLS3 force field. The generation of possible ionization and tautomeric states were achieved using Epik at pH of  $7.0 \pm 2$

#### 2.2.3. Molecular docking and visualization

Molecular docking was done to predict the interaction, binding affinity and to understand the mechanism of COX-2 inhibition by newly modeled molecules. The prepared ligands were dock into the active site ( $x = 29.99$ ,  $y = 34.57$ ,  $z = 238.89$ ) of prepared human prostaglandin synthase protein (5F1A) via glide docking [25] in Schrodinger Suite 2017-1. The interaction and visualization diagrams were viewed via ligand interaction tools.

### 2.3 Computational Pharmacokinetics

SwissADME [26], an online web tool used in predicting the pharmacokinetics and drug likeness of small compound was employed in testing the drug-likeness of the newly modeled molecules and ibuprofen. The chemical structure of each molecule was input in SMILES (simplified molecular-input line-entry system) format to generate their pharmacokinetics properties.



**Figure 2:** Structure of Ibuprofen Derivatives

**Table 1:** Chemical structures of ibuprofen and its modified derivatives

Compounds	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
Ibuprofen	CH <sub>3</sub>	H	OH
1	CH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>
2	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>
3	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> OH
4	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>
5	CF <sub>3</sub>	H	OH
6	CH <sub>2</sub> OH	H	CH <sub>3</sub>
7	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
8	F	OCH <sub>3</sub>	OH
9	CH <sub>3</sub>	NH <sub>2</sub>	OH
10	NHCOCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
11	OCH <sub>3</sub>	H	NH <sub>2</sub>
12	OCH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
13	CH <sub>3</sub>	COOH	CH <sub>3</sub>
14	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
15	CH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
16	CH <sub>3</sub>	NHCOCH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
17	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	OH
18	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
19	CH <sub>3</sub>	F	OH
20	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> F

### III. RESULTS AND DISCUSSION

#### 3.1. DFT results

##### 3.1.1. Frontier Molecular Orbital

The molecular descriptors obtained such as the  $E_{\text{HOMO}}$ ,  $E_{\text{LUMO}}$ , band gap, chemical hardness, chemical softness and other descriptors are tabulated in Table 2 and Table 3. These descriptors were used to predict the reactivity of ibuprofen and its modified derivatives. The energies of the FMOs (table 2) are important in determining the electronic structure of a compound. They are used to study the chemical reactivity, stability and transfer of electron in a molecule. The  $E_{\text{HOMO}}$  is related to the ionization energy which represents the area with rich electron density, indicating the ability to donate electron to nearby molecule. The higher the  $E_{\text{HOMO}}$  of a molecule, the greater its potential to donate an electron.  $E_{\text{LUMO}}$  represents the electron affinity, the area with lowest electron density, indicating the ability to accept electron from nearby molecule. The lower the  $E_{\text{LUMO}}$  of a molecule, the more it is capable of accepting electron. Hence, higher  $E_{\text{HOMO}}$  and lower  $E_{\text{LUMO}}$  are responsible for high chemical reactivity, low stability and the ease with which the electron flow in a molecule would be [27-29]. The  $E_{\text{HOMO}}$  for all the compounds range from -5.42 eV to -6.76 eV. With the exception of compounds 3, 5, 17 and 19, other derivatives display higher  $E_{\text{HOMO}}$  than ibuprofen which suggests their great electron donating potential. Furthermore, the significant

destabilization of the HOMO of compound 9 relative to ibuprofen implies the higher electron donating ability of the former which, consequently, indicates its better interaction with the electrophilic center of the cyclooxygenase-2 receptor. Also, the  $E_{\text{LUMO}}$  values for all compounds vary between -0.7 eV and -0.08 eV. The notable relative stabilization of the lowest-energy vacant molecular orbital of compound 13 contributes majorly to its low band gap (enhanced kinetic instability and chemical reactivity) and its susceptibility to nucleophilic interactions with the active sites of COX-2 receptor. The energy band gap,  $\Delta E$ , is the difference between  $E_{\text{HOMO}}$  and  $E_{\text{LUMO}}$ . This gives an insight about the stability of a molecule. Lower band gap energy signifies lower stability and high reactivity of molecule while higher band gap energy signifies high stability and low reactivity [30]. All the modified compounds have lower band gap than ibuprofen (6.14 eV) except for compounds 5 and 18. This implies that almost all the modified compounds are less stable and more reactive toward the receptor than ibuprofen. Compound 13 has the lowest band gap of 4.85 eV. Interestingly, attachment of a carboxylic acid group at R2 position possibly destabilizes the energy gap and improves the chemical reactivity of the potential drug candidate.

##### 3.1.2. Global reactivity descriptors

Global reactivity descriptors (table 2) were calculated to gain a deep understanding of the stability and the reactivity of ibuprofen and its modified derivatives towards the target receptor. Chemical hardness and softness are related to chemical stability of molecule where higher chemical hardness and lower chemical softness translate to higher stability and lower reactivity [30]. The hardness and softness computed for all the studied compounds range from 2.43 eV to 3.08 eV and 0.33 eV to 0.41 eV respectively. All the studied compound, except compounds 5 and 18, possess lower hardness and higher softness than ibuprofen, with compound 13 being the most reactive of them all. The modified compounds are therefore less stable and more reactive than ibuprofen. Furthermore, the electronegativity values calculated for all the compounds are higher than ibuprofen with compound 13 having the highest electronegativity indicating that all the compounds can attract electron easily than ibuprofen.

##### 3.1.3. HOMO map, LUMO map and Molecular electrostatic potential analysis

The optimized structures, HOMO, LUMO and electrostatic potential maps of ibuprofen and its twenty derivatives are shown in Figures 3a to 3e, S1-S16. The HOMO and LUMO of the potential drug candidates are essentially delocalized over the molecular structure. This implies that the compounds possess electron-donating and electron-deficient regions and are susceptible to electrophilic and nucleophilic attack. The uneven distribution of charges on the molecules is also

corroborated by the electrostatic potential map (Figures 3a to 3e, S1-S16).

The electrostatic potential surface map enables visualization, analysis of charge distribution and also displays the area of nucleophilic and electrophilic region in a molecule [31]. The negative electrostatic potential (ESP) represented by red color shows the sites that are prone to electrophilic attacks. Positive region represented by blue color shows the site for nucleophilic attacks. The surface potential energies for all compound range from -205.309 kJ/mol to -142.988 kJ/mol for low energy region and the high energy region range from 79.720 kJ/mol to 258.876 kJ/mol.

Generally, the carbonyl groups and the phenyl ring are mapped red (and yellow) indicating their susceptibility to electrophilic attack while the alkyl groups are

essentially subject to nucleophilic invasion. Compounds 5, 8, 9, 17 and 19 have COOH at similar position with ibuprofen. The carboxylic oxygen atoms of these compounds display negative ESP and could be possible sites of electrophilic addition. The replacement of hydroxylic part of the carboxylic acid with electron-rich NH<sub>2</sub> in compounds 1 and 11 converts the amino end to a Lewis-acid center that is subject to nucleophilic attack. Furthermore, systematic substitution of the carboxylic OH with alkyl (6,7,10,12,13,14,15 and 16), alkoxy (compounds 2 and 18), alcohol (compound 3), alkylamine (compound 4) and alkyl halide (compound 20) moieties imposes asymmetric charge distribution and creates nucleophilic and electrophilic sites for effective interaction with the COX-2 inhibitor's active sites. Subsequent derivatization of R1 and R2 groups generates more binding sites.

**Table 2:** Chemical Parameters obtained from ibuprofen and its modified derivatives *via* DFT at the B3LYP/6-31G\* Level

Compounds	E <sub>HOMO</sub> (eV)	E <sub>LUMO</sub> (eV)	ΔE (eV)	η (eV)	δ (eV <sup>-1</sup> )	χ (eV)	C <sub>P</sub> (eV)
1	-6.32	-0.22	6.10	3.05	0.327	3.27	-3.27
2	-6.30	-0.21	6.09	3.05	0.328	3.26	-3.26
3	-6.49	-0.91	5.58	2.79	0.358	3.70	-3.70
4	-6.14	-0.64	5.50	2.75	0.363	3.39	-3.39
5	-6.64	-0.48	6.16	3.08	0.325	3.56	-3.56
6	-6.18	-0.50	5.68	2.84	0.352	3.34	-3.34
7	-6.34	-0.64	5.70	2.85	0.351	3.49	-3.49
8	-5.87	-0.24	5.63	2.82	0.355	3.06	-3.06
9	-5.42	-0.08	5.34	2.67	0.375	2.75	-2.75
10	-6.36	-0.70	5.66	2.83	0.353	3.53	-3.53
11	-6.27	-0.14	6.13	3.07	0.326	3.21	-3.21
12	-6.20	-0.52	5.68	2.84	0.352	3.36	-3.36
13	-6.30	-1.45	4.85	2.43	0.412	3.88	-3.88
14	-6.21	-0.51	5.70	2.85	0.351	3.36	-3.36
15	-5.90	-0.54	5.36	2.68	0.373	3.22	-3.22
16	-5.91	-0.49	5.42	2.71	0.369	3.22	-3.22
17	-6.76	-0.76	6.00	3.00	0.333	3.76	-3.76
18	-6.29	-0.14	6.15	3.08	0.325	3.22	-3.22
19	-6.44	-0.45	5.99	2.99	0.334	3.45	-3.45
20	-6.31	-0.87	5.44	2.72	0.368	3.59	-3.59
Ibuprofen	-6.37	-0.23	6.14	3.07	0.326	3.30	-3.30

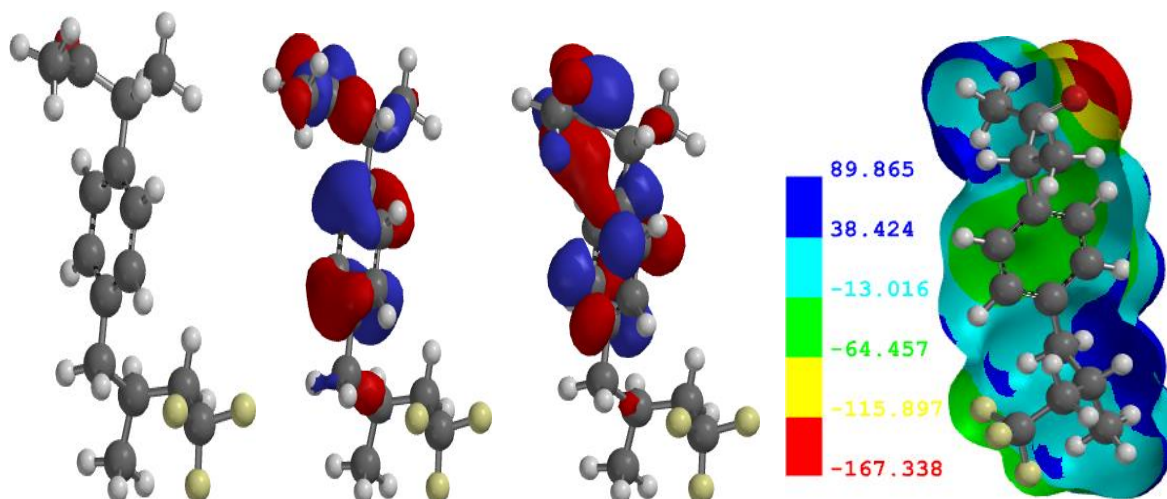


Figure 3a: Compound 7

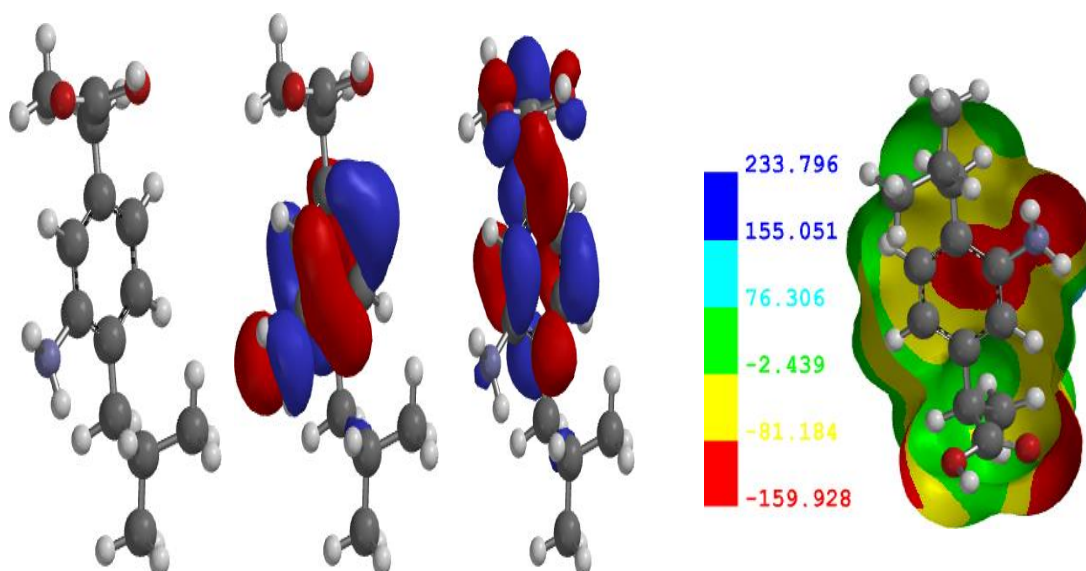


Figure 3b: Compound 9

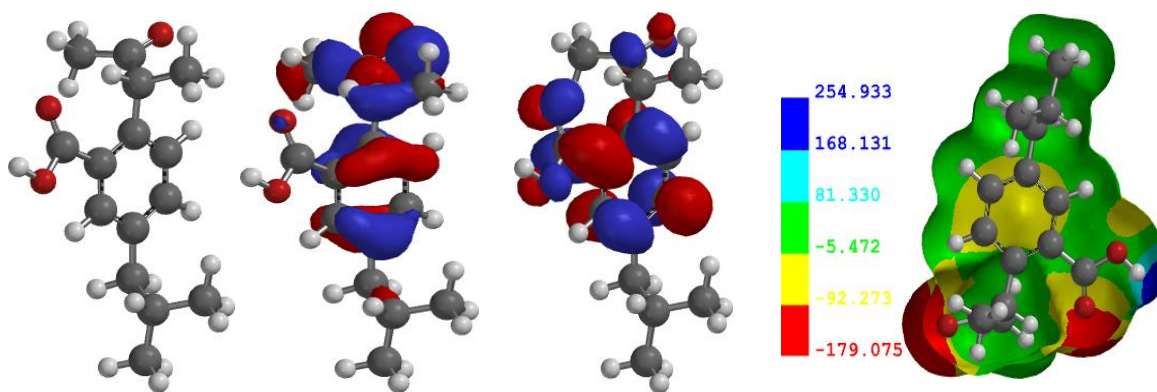
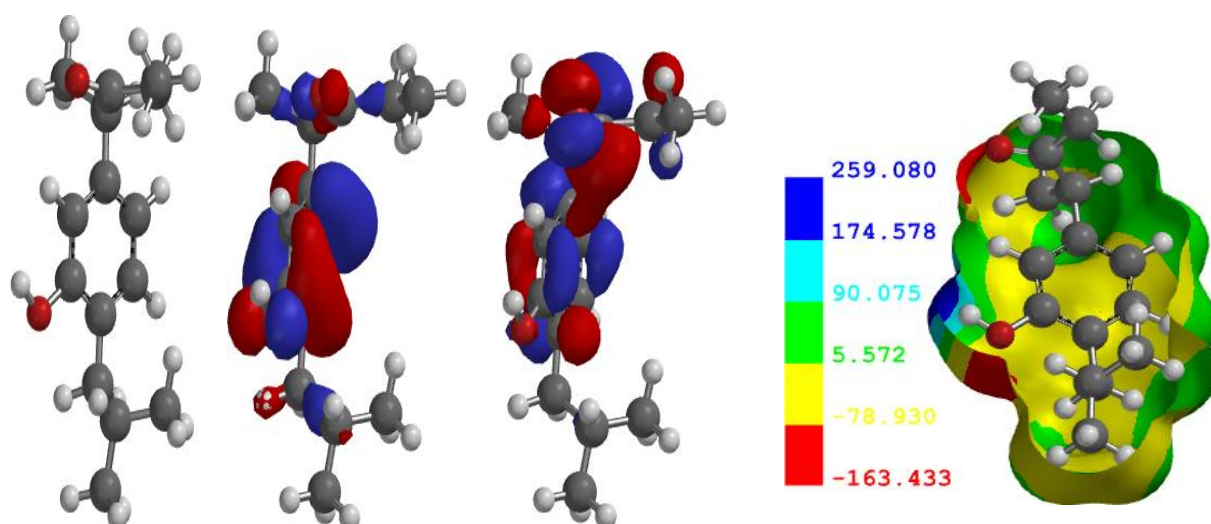
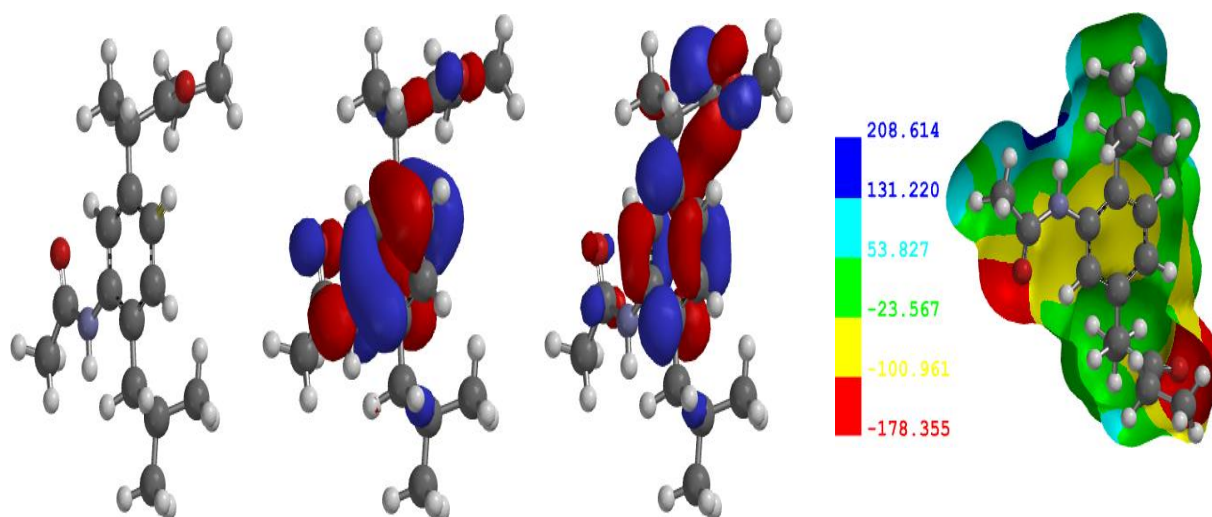


Figure 3c: Compound 13



**Figure 3d:** Compound 15



**Figure 3e:** Compound 16

Other vital molecular descriptors computed (Table 3) are molecular weight (MW), polarizability, partition coefficient (log P), hydrogen bond donor (HBD), hydrogen bond acceptor (HBA) and polar surface area (PSA). These properties are important properties used in predicting drug likeness of a biologically active compound. The Lipinski rule of five (RO5) predicts that for a small molecule to be an orally active drug, it should possess the following properties: molecular mass should be less than 500, logP, value should be less than or equal to 5, HBD should not be greater than 5 and HBA should be less than 10 (14) [32]. Violation of two or more of these properties indicate that the

biologically active compound is not orally active. As can be seen in Table 3, all the modified compounds obey the Lipinski rule. This is indicative that all the modified compounds and ibuprofen are bioavailable. In addition, PSA is widely used for the potential of biological active compound to permeate cells. PSA not greater than  $140 \text{ \AA}^2$  and PSA not greater than  $90 \text{ \AA}^2$  is required for a compound to permeate cell membrane and blood brain barrier, respectively [33]. The PSA of all the modified compounds range from  $14.416 \text{ \AA}^2$  to  $57.167 \text{ \AA}^2$ , showing that all the compound can permeate both cell membrane and can also penetrate blood brain barrier.

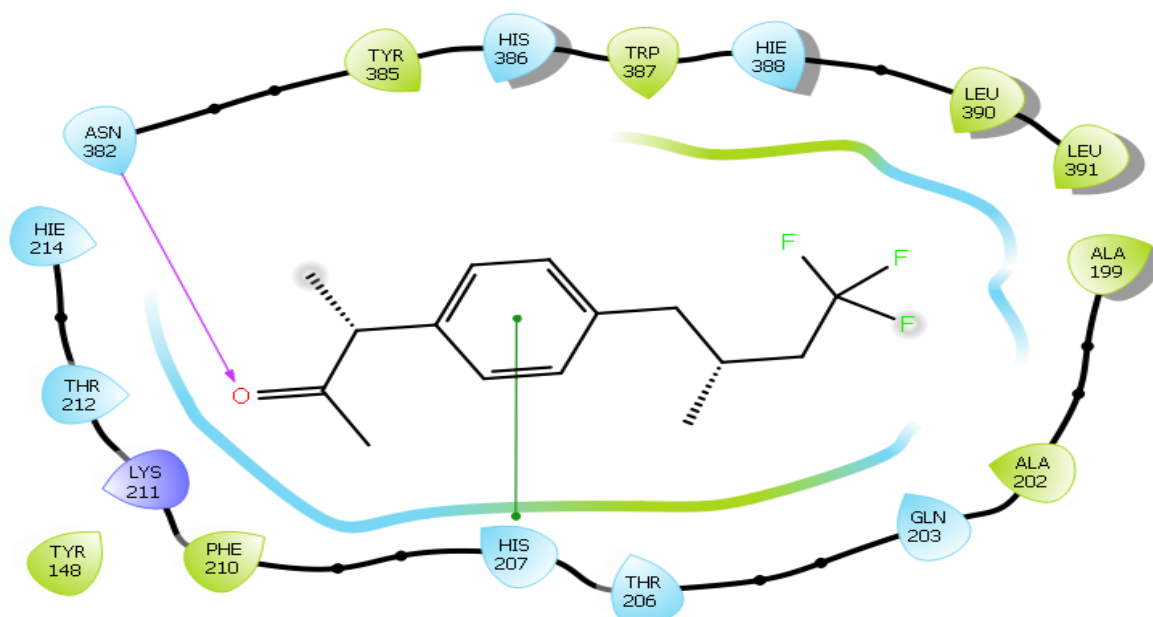
**Table 3:** Chemical Parameters Obtained for ibuprofen and its modified derivatives *via* DFT at the B3LYP/6-31G\* Level

Compounds	MW	Log P	PSA (Å <sup>2</sup> )	Polarizability	HBD	HBA
Ibuprofen	206.285	3.75	34.551	59.14	1	1
1	205.301	3.10	38.290	59.41	1	2
2	220.312	4.02	20.125	60.82	0	1
3	220.312	3.52	32.057	60.77	1	2
4	219.328	3.18	39.748	61.10	0	2
5	260.255	4.12	34.564	60.26	1	1
6	220.312	3.13	34.047	60.77	1	2
7	272.310	4.97	14.416	62.76	0	1
8	240.274	2.71	40.443	60.36	1	2
9	221.300	2.95	57.167	60.14	2	2
10	247.338	2.19	38.524	62.94	1	3
11	235.327	2.33	45.198	61.64	1	3
12	234.339	3.49	21.261	62.41	0	2
13	248.322	3.82	46.345	62.57	1	2
14	218.340	4.92	13.877	61.66	0	1
15	234.339	4.53	32.595	62.31	1	2
16	275.392	3.82	34.692	65.86	1	3
17	274.282	4.67	34.561	61.72	1	1
18	234.339	4.35	20.619	62.30	0	1
19	224.275	3.91	34.539	59.54	1	1
20	222.303	4.27	14.449	60.61	0	1

### 3.2. Molecular docking studies

Molecular docking of ibuprofen and its modified derivatives with the target protein, salicylate bounded human cyclooxygenase-2 was performed (Table 4). Amongst all the modified derivatives, compounds 7, 16, 11 and 17 had higher docking score of -7.203 kcal/mol, -7.030 kcal/mol, -6.976 kcal/mol and -6.876 kcal/mol than ibuprofen and other derivatives. Compound 7 showed conventional hydrogen bonding with ASN382 amino acid residue from its carbonyl group and the delocalized electron in the benzene ring of the compound form a  $\pi$ - $\pi$  stacking with HIS207 amino acid residue from its amine group as shown in (figure 4a). Also, compound 16 (figure 4c) showed conventional hydrogen bonding interaction with HIE388 amino acid residue from its amine group, and the delocalized electron in benzene ring exhibited  $\pi$ - $\pi$  stack interaction with THR385 amino acid residue. Compound 11 (figure 4b) also exhibited hydrogen bonding interaction with PHE210 and ASN386 amino

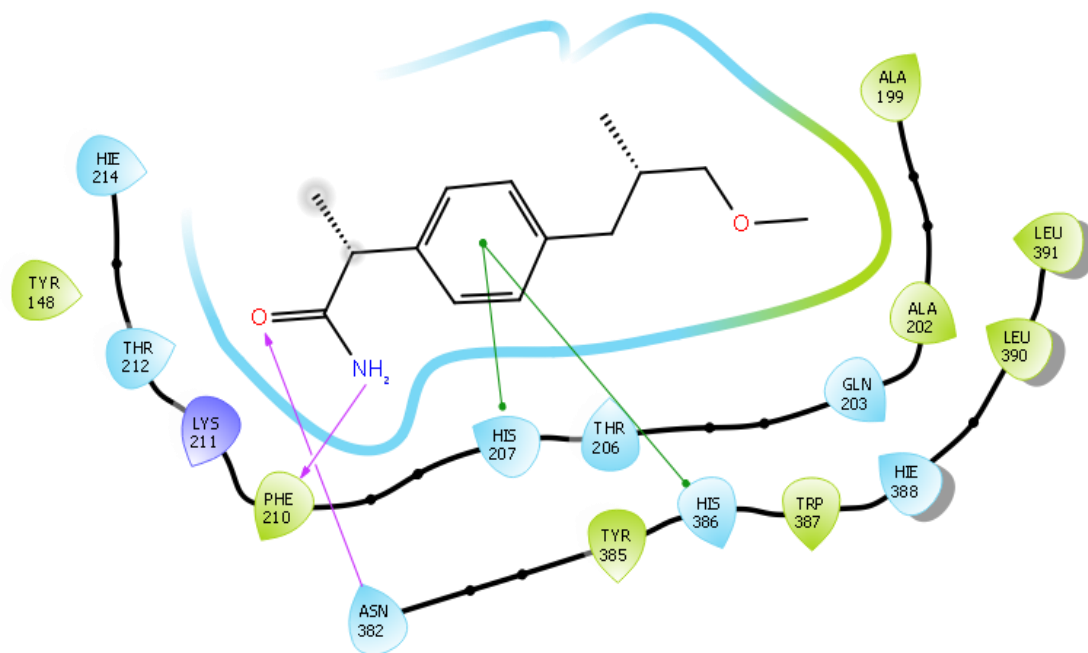
acid residue from its carbonyl and amine group and also showed  $\pi$ - $\pi$  stacking with HIS207 and HIS386 amino acid residue. Compound 17 (figure 4d) showed hydrogen bonding interaction with HIS207 amino acid from its carbonyl and  $\pi$ - $\pi$  stacking also occurred between the delocalized electron in benzene ring and HIS207, HIE388 amino acid residue. Similar interaction of drug candidates or NSAIDs with these amino acid residues of 5F1A has been reported in literature [34-37]. All compounds have higher binding affinity than ibuprofen (-5.846 kcal/mol) except compounds 18 (-5.583 kcal/mol) and 20 (-5.816 kcal/mol) which showed lower binding affinity than ibuprofen. The negative values of the binding affinity suggest the spontaneity of the interaction of the ibuprofen derivatives with the COX-2 receptor. Also, similar interaction mechanisms are observed between compounds 7, 11, 16, 17 and ibuprofen. The interactions of other compounds and ibuprofen are presented in figures S17-S33.



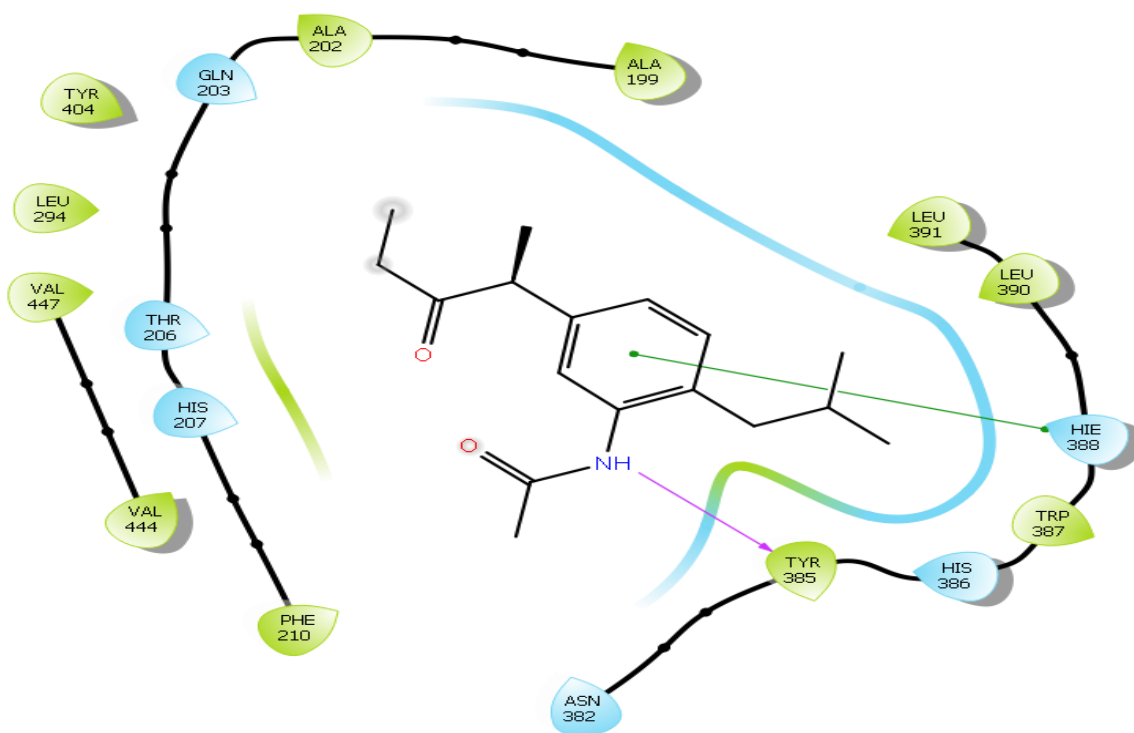
**Figure 4a:** Compound 7 with 5F1A

**Table 4:** Binding affinity and interaction type between the compounds and the receptor

Compounds	Binding affinity (kcal/mol)	Amino acid	Interaction
1	-6.914	ASN382, PHE210, HIS386, HIS207	Conventional hydrogen bond, $\pi$ - $\pi$ stacking
2	-5.95	HIE388, HIS207	Conventional hydrogen bond, $\pi$ - $\pi$ stacking
3	-6.607	ASN386	Conventional hydrogen bond
4	-6.47	HIS386, HIE388	Conventional hydrogen bond
5	-6.798	HIE388	Conventional hydrogen bond
6	-6.533	THR212, PHE210, HIS207, HIS386	Conventional hydrogen bond, $\pi$ - $\pi$ stacking
7	-7.203	ASN382, HIS207	Conventional hydrogen bond, $\pi$ - $\pi$ stacking
8	-6.531	GLN203, HIE388	Conventional hydrogen bond, $\pi$ - $\pi$ stacking
9	-6.639	HIS207, HIE388, THR385	Conventional hydrogen bond, $\pi$ - $\pi$ stacking
10	-6.58	ASN386	Conventional hydrogen bond
11	-6.976	PHE210, ASN386, HIS207, HIS386	Conventional hydrogen bond, $\pi$ - $\pi$ stacking
12	-6.154	HIS207, HIE388	Conventional hydrogen bond, $\pi$ - $\pi$ stacking
13	-6.555	HIE388, HIS207	Conventional hydrogen bond, $\pi$ - $\pi$ stacking
14	-6.034	HIS207	$\pi$ - $\pi$ stacking
15	-6.545	HIS207, ASN382	Conventional hydrogen bond, $\pi$ - $\pi$ stacking
16	-7.03	HIE388, THR385	Conventional hydrogen bond, $\pi$ - $\pi$ stacking
17	-6.876	HIS207, HIE388,	Conventional hydrogen bond, $\pi$ - $\pi$ stacking
18	-5.583	HIS207	$\pi$ - $\pi$ stacking
19	-5.977	HIE388, HIS207	Conventional hydrogen bond, $\pi$ - $\pi$ stacking
20	-5.816	ASN382, HIS207, HIS386	Conventional hydrogen bond, $\pi$ - $\pi$ stacking
ibuprofen	-5.846	HIE388, HIS207	Conventional hydrogen bond, $\pi$ - $\pi$ stacking

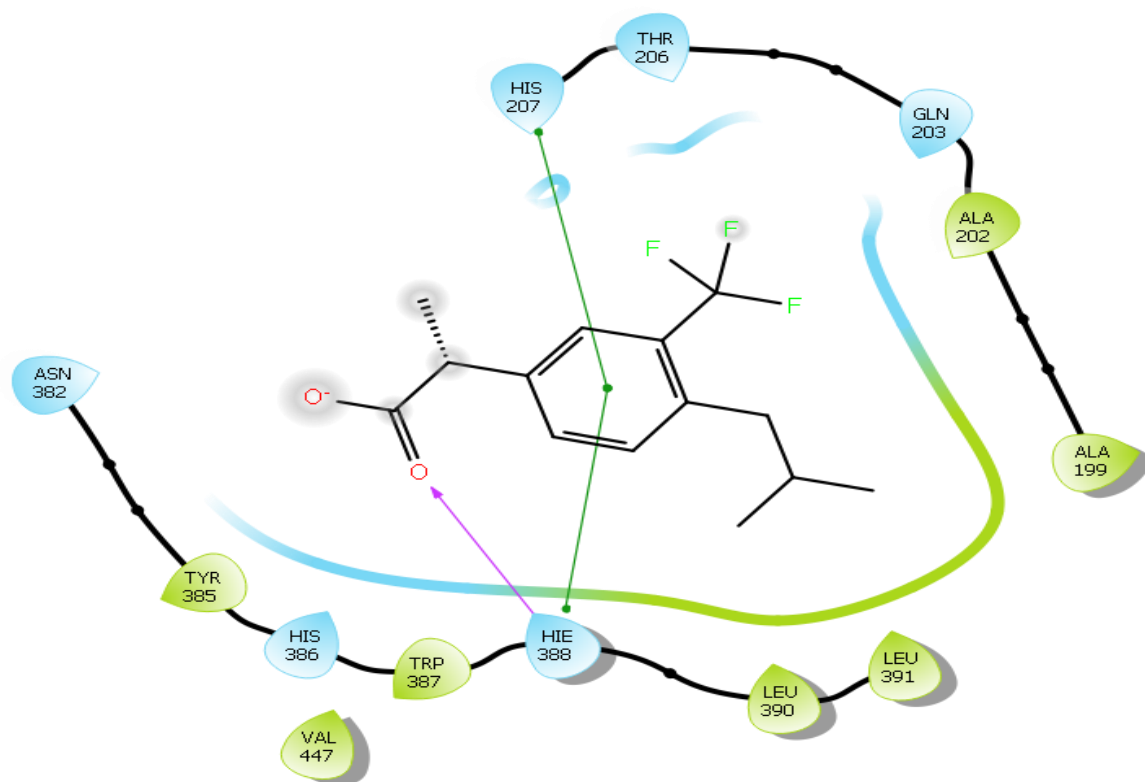


**Figure 4b:** Compound 11 with 5F1A



**Figure 4c:** Compound 16 with 5F1A





**Figure 4d:** Compound 17 with 5F1A



### 3.3. Pharmacokinetics studies

Many setbacks during drug development are related to poor pharmacokinetics. Therefore, monitoring the pharmacokinetic properties at early stage of drug discovery and development reduces the pharmacokinetics related problems. Pharmacokinetics properties which include GI absorption, BBB permeant, P-gp substrate, cytochrome P (CYP) 450 isoforms inhibitor and skin permeation ( $\log K_p$ ) were computed as shown in Table 5. The pharmacokinetics properties showed that all the modified compounds could be absorbed by human intestine. Cerebrospinal fluid barrier and Blood brain barrier (BBB) are the main interface separating the central nervous system and blood circulation. BBB permeation is a crucial property in drug development and discovery. BBB permeation predicts if a compound will cross over the BBB and exert its therapeutic effects on the brain [38]. The BBB permeation result showed that all the modified compounds have the ability to cross the BBB. Permeability glycoprotein (P-gp) is an important

protein of the cell membrane that convey drug away from cell membrane and cytoplasm which leads to further metabolism and clearance of the molecule thereby enhancing the therapeutic failure due to the reduction in drug concentration [38]. The results showed that none of the compounds is a substrate for P-gp. Cytochrome P<sub>450</sub> play a crucial role in drug metabolism and clearance in the liver, and some of the isoforms are CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4. It is used in checking the drug-drug interaction which might have been caused by the inhibition of Cytochrome P<sub>450</sub> isoforms and results to failure in co-administered drug metabolism thereby accumulating to toxic level [39]. Some of the compounds inhibited CYP2D6 and CYP3A4 isoform. Furthermore, the skin permeate ( $\log K_p$ ) is also a vital property in the pharmaceutical company to determine the danger of compounds in case there is accidental contact with skin. The more negative the  $\log K_p$ , the less skin permeate is the molecule [40]. All the compounds are poorly permeable to skin.

**Table 5:** Some selected pharmacokinetics properties of the compounds

Compound	GI absorption	BBB permeant	P-gp substrate	CYP1A2 inhibitor	CYP2C19 inhibitor	CYP2C9 inhibitor	CYP2D6 inhibitor	CYP3A4 inhibitor	Log Kp(cm/s)
Ibuprofen	High	Yes	No	No	No	No	No	No	-5.07
1	High	Yes	No	No	No	No	No	No	-5.53
2	High	Yes	No	No	No	No	No	No	-4.92
3	High	Yes	No	No	No	No	Yes	No	-5.48
4	High	Yes	No	No	No	No	Yes	No	-5.56
5	High	Yes	No	No	No	No	No	No	-4.99
6	High	Yes	No	No	No	No	Yes	No	-5.88
7	High	Yes	No	No	No	No	No	Yes	-4.67
8	High	Yes	No	No	No	No	No	No	-5.66
9	High	Yes	No	No	No	No	No	No	-5.61
10	High	Yes	No	Yes	No	No	No	No	-6.30
11	High	Yes	No	No	No	No	No	No	-6.17
12	High	Yes	No	No	No	No	Yes	No	-5.59
13	High	Yes	No	No	No	No	No	No	-5.52
14	High	Yes	No	No	No	No	Yes	No	-4.66
15	High	Yes	No	No	No	No	Yes	No	-5.02
16	High	Yes	No	No	No	No	Yes	Yes	-5.60
17	High	Yes	No	No	No	No	No	No	-4.83
18	High	Yes	No	No	No	No	Yes	No	-4.75
19	High	Yes	No	No	No	No	No	No	-4.74
20	High	Yes	No	No	No	No	Yes	No	-4.76

#### IV. CONCLUSIONS

Drug likeness, physico-chemical and pharmacokinetic properties of twenty derivatives of a non-steroidal anti-inflammatory drug (ibuprofen) have been investigated using computational approach. The compounds are capable of nucleophilic and electrophilic interactions with the active sites of the cyclooxygenase-2 receptor with comparable chemical reactivity with the standard. The reactivity indices suggest that compound 13 exhibits exceptional reactivity. The compounds exhibit comparable affinity for and intermolecular interactions with the COX-2 receptor as that of the ibuprofen (standard) which may be attributed to the asymmetrical charge distribution in their molecular geometry. They are adequately lipophilic, could permeate the cell membrane and blood brain barrier, and inhibit some isoforms of Cytochrome P<sub>450</sub> (CYP2D6, CYP3A4 and CYP1A2). These suggest their effective anti-inflammatory potentials. Compound 10 displayed a preferential interaction with CYP1A2 inhibitor. The interaction of the potential drug candidates with active

sites of the 5F1A receptor is majorly through the heteroatoms and  $\pi$ -electron system. The  $\pi$ -electron rich imidazole ring of His207 possibly contributes significantly to the  $\pi$ - $\pi$  stacking interactions with aromatic center of ibuprofen derivatives. The poor skin permeability of the drug candidates suggests gradual assimilation of the active ingredient for effective epicutaneous topical anti-inflammatory or analgesic actions.

#### FUNDING

The authors for this research did not receive any funding concerning this research.

#### DECLARATION OF COMPETING INTEREST

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

## ACKNOWLEDGEMENT

Authors would like to thank Adekunle Ajasin University, Nigeria and the University of Ibadan, Nigeria for creating enabling environments for this research work.

## REFERENCES

- [1] <https://my.clevelandclinic.org/health/drugs/11086-non-steroidal-anti-inflammatory-medicines-nsaids>.
- [2] <https://www.betterhealth.vic.gov.au/health/conditionsandtreatments/medications-non-steroidal-anti-inflammatory-drugs>.
- [3] Ho, K.Y., Gwee, K.A., Cheng, Y.K., Hoon, K.H., Hee, H.T., et al. (2018). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic pain: implications of new data for clinical practice. *Journal of Pain Research*. 11, 1937–1948.
- [4] Simmons, D.L., Wagner, D., Westover, K. (2000). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Acetaminophen, Cyclooxygenase 2, and Fever. *Clinical Infectious Diseases*. 31, 211–218. doi: [10.1086/317517](https://doi.org/10.1086/317517).
- [5] Vishwakama, R.K., Negi, D.S. (2020). The Development of COX-1 and COX-2 Inhibitors: A Review. *International Journal of Pharmaceutical Science and Research*. 11(8), 3544–3555. doi: [10.13040/IJPSR.0975-8232](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232).
- [6] Bushra, R., Aslam, N. (2010). Review Article An Overview of Clinical Pharmacology of Ibuprofen. *Oman Medical Journal*. 25(3), 155–161. doi: [10.5001/omj.2010.49](https://doi.org/10.5001/omj.2010.49).
- [7] Kumar, P., Nimesh, S., Singh, S. (2020). Aryl Propionic Acid Derivatives: A Recent Advancement in Pharmacological Activities. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Research*. 17(4), 540–555.
- [8] Rayburn, E.R., Ezell, S.J, Zhang, R. (2009). Anti-Inflammatory Agents for Cancer Therapy. *Molecular and Cellular Pharmacology*. 1(1), 29–43. doi: [10.4255/mcpharmacol.09.05](https://doi.org/10.4255/mcpharmacol.09.05).
- [9] <https://www.nhsinform.scot/tests-and-treatments/medicines-and-medical-aids/types-of-medicine/ibuprofen>
- [10] Onawole, A.T., Nasser, M.S., Hussein, I.A. (2021). Theoretical studies of methane adsorption on Silica-Kaolinite interface for shale reservoir application Applied Surface Science Theoretical studies of methane adsorption on Silica-Kaolinite interface for shale reservoir application. *Applied Surface Science*. 546, 149164. doi: [10.1016/j.apsusc.2021.149164](https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2021.149164).
- [11] Ojo, N.D., Krause, R.W., Obi-Egbedi, N.O. (2020). Electronic and nonlinear optical properties of 3-(((2-substituted-4-nitrophenyl)imino)methyl)phenol. *Computational and Theoretical Chemistry* 1192. doi: [10.1016/j.comptc.2020.113050](https://doi.org/10.1016/j.comptc.2020.113050).
- [12] Ogunyemi, B.T., Oyeneyin, O.E., Esan, O.T., Adejoro, I.A. (2020). Computational modelling and characterisation of phosphole adopted in triphenyl amine photosensitisers for solar cell applications. *Results in Chemistry* 100069. doi: [10.1016/j.rechem.2020.100069](https://doi.org/10.1016/j.rechem.2020.100069).
- [13] Yusuf, T.L., Oladipo, S.D., Olagboye, S.A., Zamisa, S.J., Tolufashe, G.F. (2020). Solvent-free synthesis of nitrobenzyl Schiff bases: Characterization, antibacterial studies, density functional theory and molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*. 128857. doi: [10.1016/j.molstruc.2020.128857](https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128857).
- [14] Adejoro, I.A., Waheed, S.O., Adeboye, O.O., Akhigbe, F.U. (2017). Molecular Docking of the Inhibitory Activities of Triterpenoids of *Lonchocarpus cyanescens* against Ulcer. *Journal of Biophysical Chemistry* 8, 1–11. doi: [10.4236/jbpc.2017.81001](https://doi.org/10.4236/jbpc.2017.81001).
- [15] Olanrewaju, A.A., Ibeji, C.U., Oyeneyin, O.E. (2020). Biological evaluation and molecular docking of some newly synthesized 3d-series metal(II) mixed-ligand complexes of fluoronaphthyl diketone and dithiocarbamate. *SN Applied Sciences*. 2(4), 678. doi: [10.1007/s42452-020-2482-0](https://doi.org/10.1007/s42452-020-2482-0).
- [16] Kumar, A., Satya, M., Tewari, P. (2020). Density functional theory calculations of spectral, NLO, reactivity, NBO properties and docking study of Vincosamide-N-Oxide active against lung cancer cell lines H1299. *SN Applied Sciences*. 2, 1021. doi: [10.1007/s42452-020-2842-9](https://doi.org/10.1007/s42452-020-2842-9).
- [17] Oyebamiji, A.K., Semire, B. (2016). Studies of Anti-Hypertensive Activity of 1,4-Dihydropyridine Derivatives: Combinations of DFT-QSAR and Docking Approaches. *Bulletin of Pharmaceutical Research*. 6(3), 105–13. doi: [10.21276/bpr.2016.6.3.4](https://doi.org/10.21276/bpr.2016.6.3.4).
- [18] Bittencourt, J.A.H.M., Neto, M.F.A., Lacerda, P.S., Bittencourt, R.C.V.S., Silva, R.C., Lobato, C.C., Silva, L.B., Leite, F.H.A., Zuliani, J.P., Rosa, J.M.C., Borges, R.S., Santos, C.B.R., (2019). In silico evaluation of ibuprofen and two benzoylpropionic acid derivatives with potential anti-inflammatory activity. *Molecules* 24. <https://doi.org/10.3390/molecules24081476>
- [19] Chebrolu, A., Madhavan, S., (2020). Molecular docking study of ibuprofen derivatives as selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 11, 6526–6531. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.11\(12\).6526-31](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.11(12).6526-31)
- [20] Becke, A.D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *Journal of Chemical Physics*. 98(7), 5648–5652. doi: [10.1063/1.464913](https://doi.org/10.1063/1.464913).
- [21] <https://www.rcsb.org/structure/5F1A>
- [22] Sastry, W., Adzhigirey, G.M., Day, M., Annabhimoju, T., Sherman, R. (2013). Protein and ligand preparation: parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments.

- Journal of Computer Aided Molecular Design*. 27, 221–234. doi: 10.1007/s10822-013-9644-8.
- [23] Shelley, J.C., Cholletti, A., Frye, L., Greenwood, J.R., Timlin, M.R., Uchimaya, M. (2007). Epik: a software program for pK. *Journal of Computer Aided Molecular Design*. 21, 681–691. doi: 10.1007/s10822-007-9133-z.
- [24] Shivakumar, D., Williams, J., Wu, Y., Damm, W., Shelley, J. et al (2010). Prediction of absolute solvation free energies using molecular dynamics free energy perturbation and the oplf force field. *Journal of Chemical Theory and Computation*. 6(5), 1509–1519. doi: 10.1021/ct900587b.
- [25] Friesner, R.A., Murphy, R.B., Repasky, M.P., Frye, L.L. (2006). Greenwood JR et al. Extra precision glide: docking and scoring incorporating a model of hydrophobic enclosure for protein-ligand complexes. *Journal of Medicinal Chemistry*. 49(21), 6177–6196. doi: [10.1021/jm051256o](https://doi.org/10.1021/jm051256o).
- [26] <https://www.Swissadme.ch>
- [27] Shyma, M.Y., Sheena, M.Y., Resmi, K.S., Thomas, R. (2019). DFT and molecular docking investigations of oxacam derivatives. *Heliyon*. 5(7), e02175. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02175.
- [28] Hazhazi, H., Melkemi, N., Bouachrine, M. (2019). DFT-based reactivity and combined QSAR, molecular docking of 1,2,4,5-Tetrazine derivatives as inhibitors of Pim-1 kinase. *Heliyon*. 5, 0–9. 10.1016/j.heliyon.2019.e02451.
- [29] Das, D., Kumar, A., Guruprasad, R., Mahapatra, D.K. (2016). Molecular Docking and Density Function Theory (DFT) Studies of some 4-(2-Chloroacetamido) Benzoic Acid Derivatives as Local Anesthetics. *Molecular Modeling*. 2017, 1–5.
- [30] Targema, M., Obi-Egbedi, N.O., Adeoye, M.D. (2013). Molecular structure and solvent effects on the dipole moments and polarizabilities of some aniline derivatives. *Computational and Theoretical Chemistry*. 1012, 47–53. doi: 10.1016/j.comptc.2013.02.020.
- [31] Tanak, H., Ađar, A.A., Büyükgüngör, O. (2014). Experimental (XRD, FT-IR and UV-Vis) and theoretical modeling studies of Schiff base (E)-N'-((5-nitrothiophen-2-yl)methylene)-2-phenoxyaniline. *Spectrochimica Acta - Part A Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 118, 672–682. doi: 10.1016/j.saa.2013.08.054.
- [32] Lipinski, C.A., Lombardo, F., Dominy, B.W., Feeney, P.J. (1997). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 23(1–3), 3–25. doi: 10.1016/s0169-409x(00)00129-0.
- [33] Clark, D.E. (1999). Rapid Calculation of Polar Molecular Surface Area and Its Application to the Prediction of Transport Phenomena.1. Prediction of Intestinal Absorption. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 88(8), 807–814. doi: 10.1021/js9804011.
- [34] Beura, S., Chetti, P., (2020). Identification of potential human COX-2 inhibitors using computational modeling and molecular dynamics simulations. *Journal of Molecular Structure*. 1216, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128271>
- [35] Veena, B.S., Sujatha, E., (2019). In silico molecular docking studies of isolated phytochemicals from the Ledebouria genes as COX-2 inhibitors. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 8, 2231–2235.
- [36] Yadav, T.C., Kumar, N., Raj, U., Goel, N., Vardawaj, P.K., Prasad, R., Pruthi, V., 2020. Exploration of interaction mechanism of tyrosol as a potent anti-inflammatory agent. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 38, 382–397. <https://doi.org/10.1080/07391102.2019.1575283>
- [37] Uzzaman, M., Mahmud, T., (2020). Structural modification of aspirin to design a new potential cyclooxygenase (COX-2) inhibitors. *In Silico Pharmacology*. 8, 1–14. <https://doi.org/10.1007/s40203-020-0053-0>
- [38] Geldenhuys, W.J., Mohammad, A.S., Adkins, C.E., Lockman, P.R. (2015). Molecular determinants of blood–brain barrier permeation. *Therapeutic Delivery*. 6, 961–971.
- [39] Hollenberg, P.F. (2002). Characteristics and Common Properties of Inhibitors, Inducers and Activators of Cyp Enzymes. *Drug Metabolism Reviews*. 34(1-2), 17–35. doi: 10.1081/dmr-120001387.
- [40] Hadgraft, J., Lane, M.E. (2005). Skin permeation: The years of enlightenment. *International Journal of Pharmaceutics*. 305, 2–12. doi: 10.1016/j.ijpharm.2005.07.014.

## Gömülü Sistemler İçin Bilgisayar Tabanlı Grafikselle Kullanıcı Ara yüzü Tasarım Aracı Geliştirilmesi

*Development of Computer Based Graphical User Interface Design Tool For Embedded Systems*

Cihan YILDIRIM<sup>1</sup> , Veysel Gökhan BÖCEKÇİ<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi, Teknoloji Fakültesi, Elektrik Elektronik Mühendisliği Bölümü, 34722, İstanbul, Türkiye

### Öz

Günümüzde kullanılmakta olan birçok elektronik eşya dokunmatik ekran özellikli bir yapıya sahip olarak kullanıcılara sunulmaktadır. Dokunmatik ve renkli grafik ekranlar ile ürünlerdeki kalite algısı yükseltilirken aynı zamanda işlevselliği de artırılmaktadır. TFT ekranlı ürünlerin kullanımındaki artışla birlikte maliyetlerde oluşan azalmalar, üreticileri TFT ekranlı ürün üretme konusunda daha çok teşvik etmektedir. Bununla birlikte özellikle gömülü sistemlerde TFT ekranlı ürünlerin AR-GE süreçleri oldukça zahmetlidir. Her ürün için ayrı görsel çalışmalar yapıyor olması ve bunların gömülü sisteme aktarılması projelerde adam-ay artışına neden olmaktadır. Bu alandaki yazılımsal AR-GE süreçlerini hızlandırmak için modüler ve kolay kullanıma sahip bir grafikselle kullanıcı ara yüzü (GUI) kütüphanesi kullanmak oldukça avantajlı olmaktadır. Yapılan çalışmada Excel makroları, VB Script kodları ve Python gibi yazılımlardan faydalanarak temelde bir Excel platformu üzerinde gömülü sistemlerde kullanılmak üzere TFT ekranlar için genel bir ekran tasarım yapısı oluşturulmuştur. Bu yapı sayesinde Excel üzerinde TFT ekranın içerik tasarımı sayfalar halinde tasarlanabilmekte ve gömülü sisteme aktarabilmek için gerekli binary dosyası üretilebilmektedir. Gömülü sistem tarafındaki yazılım ise PC ortamında oluşturulan ekran tasarımlarının bulunduğu binary dosyasını SPI veya UART hattından aldığı komutlar ile harici bir flash bellekten okuyarak ekranda gösterebilmektedir. Böylece TFT ekranlı bir ürün geliştirirken Ar-Ge sürecinde oluşabilecek birçok tasarım PC ortamında oluşturulup harici flash içerisine indirgenemediğinden gömülü sistemler için genel bir tasarım aracı elde edilebilmiştir. Oluşturulan yazılım elektromanyetik uyumluluk, yayılım ve iklimlendirme gibi çeşitli testleri başarıyla geçmiştir. Piyasadaki popüler olarak kullanılan yabancı menşeli alternatif ürünler ile kıyaslandığında ise üretim maliyetleri ve kullanım yeterlilikleri yönünden avantaj sağladığı görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** gömülü gui kütüphanesi, tft ekranlar, resim ölçeklendirme, alfa harmanlama, parlaklık ayarlama.

### Abstract

Many electronic goods in use today are offered to users with a touch screen-enabled structure. With touch and color graphic screens, the perception of quality in the products is increased while at the same time its functionality is increased. With the increase in the use of TFT screen products, the reduction in costs encourages manufacturers to produce TFT screen products more. However, the R&D processes of TFT display products, especially in embedded systems, are quite laborious. The fact that separate visual studies are carried out for each product and their transfer to the embedded system causes an increase in man-months in projects. It is very advantageous to use a modular and easy-to-use graphical user interface (GUI) library to accelerate software R&D processes in this area. In the study, a general screen design structure was created for TFT screens to be used in embedded systems on an Excel platform, by making use of software such as Excel macros, VB Script codes and Python. Thanks to this structure, the content design of the TFT screen on Excel can be designed as pages and the necessary binary file can be produced to transfer it to the embedded system. On the other hand, the software on the embedded system can display the binary file containing the screen designs created in the PC environment, by reading it from an external flash memory with the commands it receives from the SPI or UART line. Thus, a general design tool for embedded systems has been obtained, since many designs that may occur in the R&D process while developing a product with TFT screen can be created in the PC environment and reduced to external flash. The created software has successfully passed various tests such as electromagnetic compatibility, emission and air conditioning. When compared with alternative products of foreign origin, which are popularly used in the market, it has been observed that it provides an advantage in terms of production costs and usage capabilities.

**Keywords:** embedded gui library, tft screen, image scaling, alpha blending, opacity adjustment.

## I. GİRİŞ

Grafikselle kullanıcı arayüzü (GUI) insan makine etkileşimini görsel bileşenlerle kolaylaştıran yazılımlardır. Makineler ile iletişim aracı olarak kullanılan GUI yazılımları, bilgi ileten nesnelere ve kullanıcı tarafından gerçekleştirilebilecek eylemleri temsil eder. Kullanıcı bu nesnelere etkileşime geçtiğinde nesnelere genellikle renk, boyut veya görünüm olarak değişir.

İlk GUI prototip çalışmaları 1979'daki Xerox Palo Alto Araştırma Merkezine (PARC'a) dayanmaktadır. Apple şirketi PARC'ın araştırmalarına büyük ilgi duymuştur ve bu çalışmalardan ilham alan (Apple şirketi kurucu ortaklarından) Steve Jobs, attığı adımlarla kısa süre içinde Apple'in kişisel bilgisayarlarda GUI'leri etkin olarak kullanabilen ilk bilgisayar şirketi olmasında kilit rol oynamıştır [1].

O dönem Apple'ın rakibi IBM ise ilk kişisel bilgisayarını 1981'de piyasaya sürdüğünde Microsoft'un MS-DOS işletim sistemi ile çalışıyordu ve kullanıcıların bilgisayarda işlem yapmak için DOS komutlarını bilmesi ve bunları her seferinde elle girmesi gerekiyordu. Örneğin sabit diskteki bir dosyayı bir yerden başka bir yere taşımak için dosya adını ve taşınacak yolu içeren çeşitli DOS komutlarını girmek gerekiyordu. Günümüzde (GUI'lerin avantajı sayesinde) fare ile basitçe sürükle-bırak şeklinde yaptığımız bir işlemi o dönem DOS ortamında metinsel komutlarla yapmak oldukça zahmetli olmaktadır. Bundan üç yıl sonra Xerox'un da desteğiyle Apple, son derece başarılı Macintosh'unu çıkararak kişisel bilgisayarlarda grafiksel kullanıcı ara yüzlerinin (GUI'lerin) etkin bir şekilde kullanılabilmesini sağlamıştır [2].

1980'li yıllardan günümüze kadar olan süreçte insan makine etkileşiminde çok önemli rol oynayan GUI yazılımları büyük gelişmeler göstermiştir. DOS komut sistemli kullanımı son derece zahmetli işletim sistemlerinden, kullanıcının en az zahmetle en fazla işi yapabildiği kullanıcı dostu işletim sistemlerine kadar uzanan bu süreçteki gelişmelerde insan makine etkileşimi noktasında GUI yazılımlarının katkısı büyüktür.

Günümüzde GUI tasarımlarında modülerlik, platform bağımsız özellik, güvenilirlik, kolay yapılandırılabilirlik düşük maliyet, kişiselleştirilebilirlik, ergonomik yapı, düşük bellek kullanımı odaklanılan alanlar olarak dikkat çekmektedir [3-6].

Endüstriyel uygulamalarda GUI tasarımının yerel ve uzaktan görüntüleme ile kontrol özelliklerinin olması ihtiyaç duyulan kabiliyetler olarak öne çıkmaktadır. Örnek uygulamaları arasında güvenlik, yazılım güncelleme, enerji tüketimi tasarrufu bulunmaktadır [7-9].

GUI ile endüstriyel uygulamalar arasındaki etkileşimin verimini arttırmak için GUI performanslarını geliştirmeye yönelik otomatik test yazılımları da ayrıca geliştirilmektedir. Buradaki başlıca amaç zaman tasarrufu ve el ile test gibi personel gerektiren durumların önüne geçmektir [10].

Gelişen internet ve yazılım alt yapısıyla birlikte konuşma tanıma ve doğal dil işlemedeki güçlü ilerlemelerden yararlanarak yeni grafiksel kullanıcı ara

yüzlerinin her zamankinden daha sezgisel ve etkili olacağı ön görülmektedir [11]. Henüz İngilizce dili ile sınırlı olarak doğal dil işleme yönteminin kullanıldığı metni konuşmaya çeviren sayısal işaret işleme modülleri ile grafiksel kullanıcı arayüzleri geliştirilmektedir. İleride bu tip sistemlerin çoklu dil desteklerinin olacağı ve gerçek zamanlı olarak web tabanlı uygulamalarının da bulunacağı öngörülmektedir [12]. Görme engelliler bireyler için özellikle ses temelli GUI aygıtlarının geliştirilmesine yönelik alt yapı çalışmaları yapılmaktadır [13].

Gömülü sistemler bazında yeni nesil mikroişlemcilerin belirli bir kısmının ses ve görüntü işleme donanımları barındırma sebepleri geleceğin kullanıcı ara yüzlerinin ilerlediği noktayı daha iyi göstermektedir [14].

Günümüzde sanal gerçeklik (VR) ve artırılmış gerçeklik (AR) tasarımı, tamamen yeni bir endüstri olarak geleceğin kullanıcı ara yüzü zeminini oluşturmaktadır. Özellikle son birkaç yıldır VR ve AR pazarı Microsoft, Google, HTC, Facebook ve hatta Apple gibi büyük teknoloji şirketleri tarafından büyük ilgi görmektedir [15].

Yapay zekâ, istikrarlı bir şekilde büyümek ve değişen iş ortamına ayak uydurmak isteyen şirketler için lüks değil, olmazsa olmaz bir teknoloji haline gelmiştir. Amazon, Apple, Google, Microsoft vb. teknoloji devi şirketler kullanıcı ara yüzü dâhil birçok konuda insan makine etkileşiminde yapay zekâdan faydalanmaktadır [16].

### 1.1. Kullanıcı Ara yüzü Tasarımı

Kullanıcı ara yüzü (UI) tasarımı, bilgisayar, ev aletleri, mobil cihazlar ve diğer elektronik cihazlar gibi makineler ve yazılımlar için kullanıcı deneyimini en üst düzeye çıkarmaya odaklanan tasarımıdır. Kullanıcı ara yüzü tasarımının temel amacı, kullanıcı hedeflerini (kullanıcı merkezli tasarım) gerçekleştirme açısından kullanıcının etkileşimini olabildiğince basit ve verimli hale getirmektir.

### 1.2. Grafiksel Kullanıcı Ara yüzü (GUI)

Grafiksel kullanıcı ara yüzü (GUI) objeleri genellikle ikonlar, kursörler ve butonlardan oluşur. Bu grafiksel nesnelere bazen ses ya da görsele etkilerle zenginleştirilir. Saydamlaştırma ya da gölge düşürme gibi efektler sıklıkla kullanılan görsel efektler arasındadır [17].

### 1.3. Gömülü Sistemlerde GUI Tasarımlarının Önemi

GUI tasarımlarının PC üzerinden jenerik bir yapı ile oluşturulabilmesi ve mikrodenetleyicili gömülü sistem donanımı tarafına kolayca aktarılabilmesi, kod geliştiriciyi her yeni projede çekirdekte yürütülen düşük seviyeli yazılımlar ile çalışmaktan kurtaracağı için rahat ve hızlı bir ürün tasarım süreci elde edilmiş olur.

Jenerik tasarıma sahip GUI kütüphanelerinin kullanılmadığı TFT ekranlı AR-GE ürün çalışmalarının adam/ay süresi ve bunun işletmelere olan toplam maliyeti ile gelişmiş bir GUI tasarım aracı kullanılarak gerçekleştirilen projelerin tasarım süreci karşılaştırıldığında bu çalışma ile üreticinin ciddi maddi kazançlar elde ettiği görülmüştür.

Yüksek teknoloji ürünleri hızlı çıkarmanın işletmeye sağladığı maddi katma değerinin ve ürün kalitesindeki artışın getireceği rekabet gücünün yanı sıra, geliştirilen GUI kütüphanesinin sağladığı bazı yazılımsal kazanımlar sayesinde daha düşük kapasiteli işlemci ve hafıza birimleri kullanılarak daha yüksek kalitede ürünler çıkarabilmek mümkün olmaktadır. Bu sayede düşük donanım ve yazılım maliyetleri ile daha yüksek katma değere sahip ürünlerin geliştirilebilmesi mümkün olmaktadır.

## II. MATERYAL VE YÖNTEM

Yapılan çalışmanın PC ve gömülü sistem tarafı olmak üzere iki temel ayağı vardır. Gömülü sistem kısmı da kendi içinde gömülü donanım ve yazılım olarak iki ana başlık altında incelenecektir. PC tarafında Python ve Visual Basic Script dilleri kullanılmıştır. Ekran içerik listelerini oluşturmak için Excel 'den yararlanılmıştır. Visual Basic Script'i Excel'e gömülü olarak çalıştırılarak ekran verilerinin oluşturulmasında kolaylık sağlanmıştır. Excel'de gömülü olarak çalışabilme özelliğinden dolayı Visual Basic tercih edilmiştir. Python dili ise oldukça pratik kullanıma ve yüksek seviyeli bir dil yapısına sahip olduğu için tercih edilmiş olup bu dil ile kodlanan yazılım, gömülü sisteme aktarılacak olan binary (.bin) data dosyalarının oluşturulmasında ve resimlerin sıkıştırılmasında kullanılmıştır.

Gömülü sistemin yazılım tarafında C dili kullanılmış olup mikro denetleyicinin kod geliştirme ortamı olarak Atmel Studio IDE'si kullanılmıştır. C derleyicisi olarak

da maliyet unsuru göz önünde bulundurularak GCC C derleyicisi tercih edilmiştir. Gömülü sistemin donanım tarafında ise düşük maliyet ile alınabilecek maksimum performansa ve çevre birimlerinin yeterliliğine odaklanılarak ATSAMD51J20A mikrodenetleyicisi seçilmiştir.

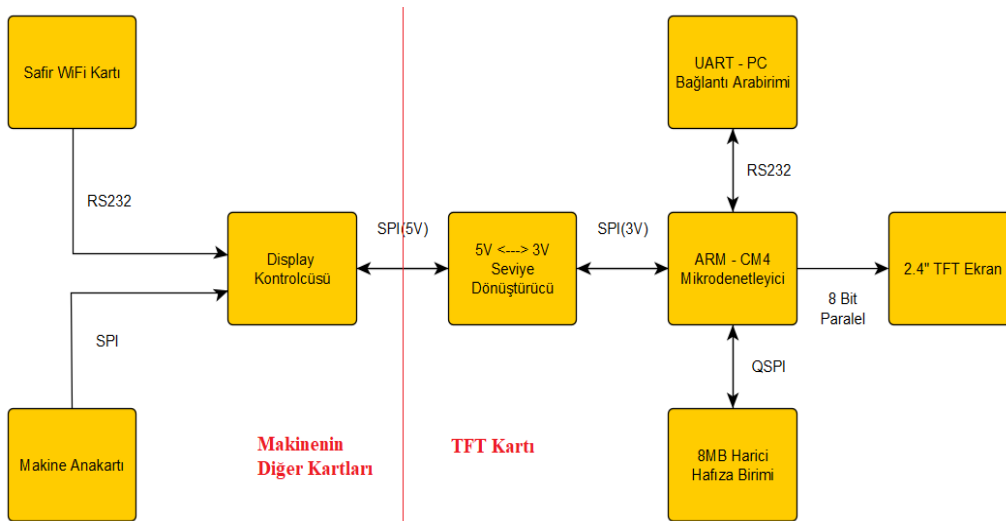
### 2.1. Gömülü Sistemin Genel Donanım Yapısı

Şekil 1'de projenin donanım yapısının blok diyagramı görülmektedir. Yapılan bu çalışma aynı zamanda uluslararası bir firmanın beyaz eşya makinelerinde kullanılacak şekilde tasarlanmıştır.

Devrede ARM Cortex-M4 (CM4) çekirdekli fiyat/performans yönünden başarılı sayılabilecek ATMEL marka bir MCU kullanılması uygun görülmüştür.

ATSAMD51J20A, 120Mhz saat frekansına sahip olup 256Kb Ram ve 1Mb dâhili Flash hafıza birimine sahiptir. TFT ekran uygulamalarında yüksek hızla birlikte yüksek Ram ve Flash hafıza ihtiyacı da büyük önem arz ettiği için CM4 serisi içerisinde bu yönden tatmin edecek uygun fiyatlı bir MCU seçilmeye özen gösterilmiştir.

Ayrıca ekran görsellerini ve bir takım ürüne özel dataları saklamak için de 8Mb harici seri hafıza entegrasyonu kullanılmıştır. MCU, seri haberleşme portu ile PC 'den aldığı ekran datalarını QSPI (Quad Serial Peripheral Interface) haberleşmesi ile harici hafıza birimine kaydeder. Uygulama yazılımı ise harici hafızadaki bu dataları okuyarak ekranı günceller. Devre ayrıca farklı MCU'lardan (Örneğin; Şekil 1 'deki Display kontrolcüsünden) komut alabilmek için SPI (Serial Peripheral Interface) portu üzerinden harici haberleşme sağlayabilmektedir. Çalışma için seçilen TFT ekran ise ILI9340 sürücülü 2.4 inch'lik bir TFT ekrandır. 320x240 çözünürlüğe sahip bu TFT ekran ile MCU 8080 paralel 8 bit veri yolu üzerinden haberleşmektedir.



Şekil 1. Gömülü TFT kartı blok şeması

## 2.2. Yazılım

Gömülü devre üzerindeki MCU, Atmel serisi ARM çekirdekli bir denetleyici olduğu için Atmel Studio IDE'si kullanılarak C dilinde kod geliştirilmiştir. Ücretsiz derleyici olması sebebiyle GCC C derleyicisi tercih edilmiştir. Mikrodenetleyici yazılımı uygulama kodu ve bootloader kodu olarak iki parçadan oluşmaktadır.

Bootloader yazılımı, harici ya da dâhili hafızadaki kodları güncellemek için kullanılır. PC üzerinde tasarlanan ekran dataları bu yazılım vasıtasıyla harici hafızaya kaydedilir. Daha sonra harici hafıza entegresindeki senaryoya göre UART veya SPI üzerinden başka kartlardan gelen komutlar doğrultusunda MCU uygulama yazılımı ekran görsellerini oluşturur.

Yazılımın ikinci ayağı olan PC yazılımı ise GUI ekran tasarımlarının kolay ve pratik bir şekilde yapılabilmesi ve bu ekran tasarımlarının elektronik devre tarafında işlenebilmesi için gerekli ikilik (binary) data dosyasının oluşturulmasını sağlamaktadır.

Görsellerin daha az yer kaplaması için Python ile bir sıkıştırma yazılımı geliştirilmiştir bunun hakkında detaylı bilgi bölüm 2.4 'de verilmiştir. Bu sıkıştırma yazılımının temel mantığı tekrar eden verilerin paketlenmesi üzerinedir. İkon, logo, resim vb. fazla data içeren objeler belirli bir yöntem ile sıkıştırılarak harici hafıza biriminde daha az yer kaplaması sağlanmıştır. Gömülü taraftaki yazılım ise bu dataları açarak ekrana gönderecek şekilde kodlanmıştır. Sıkıştırma yapılıp yapılmaması kullanıcının tercihine bırakılmıştır.

## 2.3. Yöntem

Projenin PC tarafında Excel uygulamasına entegre olarak çalışan Visual Basic Script'i ve bunlara girdi ve çıktılar sağlayan Python kodları yazılmıştır. TFT'de gösterilecek ekranların içerik bilgilerinin tamamı Excel ortamında makroların sağladığı kolaylıklar ile hazırlanabilmektedir. Ayrıca girdilerin tamamına yakını tablo formunda girildiği için özel bir GUI yazılımı yapmaya ihtiyaç duyulmamıştır.

Excel üzerinde ekran tasarımı yapılırken Tablo 1'deki gibi belli bir sıra takip edilmiştir. İlk etapta başlık bölgesi (Header Definations) tanımlanmıştır. Başlık bölgesinde ürüne özel versiyon numaraları, display tipi, boyutu, yerleşim şekli, ön tanımlı dil seçeneği ve toplam ekran sayısı gibi bilgiler yer almaktadır.

Buradaki ekran sayısından kasıt geliştirilmek istenen gömülü ürün için Excel üzerinde kaç farklı ekran tasarımı yapılacağı ile ilgilidir. Sonraki etapta ekran listesi (Screen List) tanımlanmıştır. Bu listede hangi ekranın hafıza biriminde hangi adreste yer alacağı ile ilgili bilgiler yer almaktadır. Bunu arka plan

(background) bilgilerinin yer aldığı bölgenin adres kaydı oluşturulmuştur. Ekranlardaki objelere geçmeden önce objelerin yerleşeceği sınırların adedi ve listesi yer almaktadır. Daha sonra sınır değer tanımlamalarının bulunduğu bölge tabloda yer almaktadır. Sınır değer tanımlamaları ekranda kayar menü objeleri kullanıldığında bu objelerin hangi çerçeve sınırları içerisinde var olacağını bildirmek için kullanılan tanımlamaları içermektedir. Sınır tanımlamalarının (Border Definations) ardından Objelerin ön tanımlı bilgileri yer alır. Bu ön tanımlı bilgiler objenin saydamlık değeri, boyut ölçeği ve diğer dil seçeneklerinin yer aldığı adres bölgesinin başlangıç adresi gibi bilgilerden oluşmaktadır.

Animasyon sayısı ve animasyon verileri opsiyonel olarak tanımlanmaktadır. Bu bölge tanımlanan ekrana özel varsa animasyon parametrelerinin saklandığı bölgedir. Animasyon yoksa buraya "0" değeri verilmektedir. Gömülü sistem SPI ya da UART üzerinden gönderdiği komutlar ile burada ekrana tanımlı animasyonları aktif ya da pasif edebilmektedir. CRC doğrulama kodu Animasyon tanımlamalarından sonra bir bayt olarak yerleştirilmiştir. Bu bir baytlık veri harici hafızaya o sayfanın ön tanım verilerinin doğru yerleşip yerleşmediğini kontrol etmek için kullanılmaktadır. Bu bölümden sonra objelerin farklı dillerdeki adreslerinin bulunduğu liste yer almaktadır. Seçili olan dile göre ilgili objenin dil seçeneğinin bulunduğu adrese ulaşılabilir. Objelerin dillere göre tipi, rengi, ekrandaki konumu, boyutu ve obje verilerinin bulunduğu bölgenin adresi sırası ile bu bölgede listelenmektedir. En son kısımda da arka plan objesinin detaylı bilgileri yer almaktadır. Tüm bu listenin özeti Tablo 1 'de görülmektedir. Excel içine eklediğimiz Visual Basic Scripti ile bin dosyası oluşturulur.

TFT ekranda objeleri kaydırma, sıkıştırma, saydamlığını değiştirme ve resim boyutlarını değiştirme gibi birtakım özelliklerden faydalanılmıştır. Tüm bu özellikler Tablo 1'de girilen obje ön tanımları ve gömülü sisteme seri veri yolu üzerinden gönderilen komutlar ile aktif pasif yapılabilmektedir.

## 2.4. Resim ve Metin Verilerinin Oluşturulması

Her bir sayfayı Tablo 1 'deki yerleşim planına göre Excel üzerinden tamamlandıktan sonra en sona Text ve Image adında iki sayfa daha eklenmiştir. Burada tüm sayfalarda tanımlı metinsel ve resimsel objelerinin içeriği hakkında bilgiler bulunmaktadır. Python kodu yardımıyla metinsel (text) ifade listesini UTF-16 ve küçük sonlu (little endian) formata çevirerek metinsel içerik için ayrı bir ".bin" dosyası üretilmektedir. Resim (image) kısmında da görsellere göre dosya boyutunu ve sıkıştırılmış binary dosyaları üreten bir python kodu kullanılmaktadır. Resim verileri hafızadan yer kazanabilmek için sıkıştırılarak saklanabilmektedir.

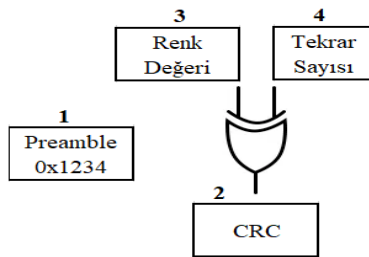


**Tablo 1.** Harici hafıza organizasyon şeması

HARİCİ HAFIZA ORGANİZASYON ŞEMASI				
	Açıklamalar 1/2	Byte	Açıklamalar 2/2	Byte
BAŞLIK TANIMLARI	Major Parameter version	1	Object_0 Language_0 Data Address	4
	Mini Parameter version	1	...	...
	Micro Parameter version	1	...	...
	Product Type	1	...	...
	Display Width Value	2	Object_0 Language_k Data Address	4
	Display Height Value	2	...	...
	Display Type	1	...	...
	Display Position (Horizontal)	1	Object_n Language_0 Data Address	4
	Default Language (Language_0)	1	...	...
	Total Screen Count	1	...	...
EKRAN LİSTESİ	Screen_0 Address	4	...	...
	...	...	Object_n Language_k Data Address	4
	Screen_n Address	4	Object_0 Language_0 Type	1
SINIR DEĞER TANIMLARI	Background Address	4	Object_0 Language_0 Color	2
	Border Count	1	Object_0 Language_0 X Point	2
	Border_0 X	2	Object_0 Language_0 Y Point	2
	Border_0 Y	2	Object_0 Language_0 Data Length	4
	Border_0 W	2	Object_0 Language_0 Data Address	4
	Border_0 H	2	...	...
	Border_0 Object Count	1	Object_n Language_0 Type	1
	...	...	Object_n Language_0 Color	2
	...	...	Object_n Language_0 X Point	2
	...	...	Object_n Language_0 Y Point	2
OBJE ÖN TANIMLARI	Border_n X	2	Object_n Language_0 Data Length	4
	Border_n Y	2	Object_n Language_0 Data Address	4
	Border_n W	2	...	...
	Border_n H	2	...	...
	Border_n Object Count	1	...	...
	Object_0 Default Opacity Value	1	Object_0 Language_k Type	1
	Object_0 Default Scale Ratio	1	Object_0 Language_k Color	2
	Object_0 Default Address	4	Object_0 Language_k X Point	2
	...	...	Object_0 Language_k Y Point	2
	...	...	Object_0 Language_k Data Length	4
ANIMASYON TANIMLARI	Object_n Default Opacity Value	1	Object_0 Language_k Data Address	4
	Object_n Default Scale Ratio	1	...	...
	Object_n Default Address	4	Object_n Language_k Type	1
	Animation Count	1	Object_n Language_k Color	2
	Animation_0 Length	1	Object_n Language_k X Point	2
	Animation_0 Data	1	Object_n Language_k Y Point	2
	...	...	Object_n Language_k Data Length	4
	Animation_n Length	1	Object_n Language_k Data Address	4
	Animation_n Data	1	Background Type	1
	CRC	1	Background Color	2
ARKAPLAN TANIMLARI			Background X Point	2
			Background Y Point	2
			Background Data Length	4
			Background Data Address	4

## 2.5. Resim Sıkıştırma Algoritması

Resim ve ikon gibi çok sayıda pikselden oluşan objelerin hafıza biriminde az yer kaplaması için sıkıştırma yaparak boyutlarının küçülmesini sağlamak özellikle GUI uygulamaları gibi bol görsel içeren çalışmalarda oldukça faydalı olmaktadır.



Şekil 2. Resim sıkıştırma algoritması

Şekil 2’de uygulanan resim sıkıştırma algoritmasının yapısal blokları görülmektedir. Sıkıştırılmak istenen resimde ne kadar çok ardışık ortak renk varsa o kadar çok sıkıştırma yapılabilir. Sıkıştırma algoritması

kullanıldığında resim içeriğine bağlı olmak koşuluyla resmin data boyutlarında ortalama %30 veya daha fazla küçülme sağlandığı görülmüştür. Bu da harici hafızadan büyük oranda yer kazanılmasını sağladığı gibi bootloader üzerinden içerik güncellemesi yapılırken yükleme süresini ve indirilen resim datalarının boyutunu da aynı oranda küçültmektedir.

Tekrar eden renklerin renk sayısı ile tekrar sayısının özel veya kapısından geçirilmesi ile CRC doğrulama kodu elde edilir. Bu üç veri de 2 şer baytlık uzunluktadır. Öncesinde de senkronizasyon için başlangıç (preamble) amaçlı sabit bir veri (0x1234) gönderilir. Tüm veriler küçük sonlu (Little Endian) formatında tutulduğu için başlangıç (preamble) verisi 0x1234 olarak değil 0x3412 şeklinde saklanacaktır. Bu dört adet ikişer baytlık veri dizisi Şekil 2 ‘de verilen numara sırasına göre yerleştirilir. Toplam 8 baytlık veri dizisinin tekrarlı verilerinin yerine getirilerek yapılan sıkıştırma işlemine karşın gömülü yazılım tarafında da aynı işin tersten yapılması ile resmin orijinal hali tekrar elde edilir. Bu işlemin uygulandığı durumlarda en az 6 rengin tekrar şartı aranmaktadır. Bu da 12 bayt yapar. Dolayısıyla her sıkıştırma işleminde minimum 4 bayt kazanç elde edilmiş olur. Tekrar sayısı arttıkça elde edilen kazanç da aynı oranda artacaktır.

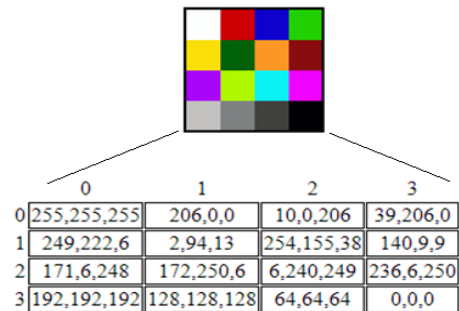
## 2.6. Objeye Boyutlarının Ölçeklendirilmesi

Gerek tasarımsal sebeplerden gerekse de animasyon içerisinde bazen objelerin boyutunu değiştirmek gerekebilir. Bir resmin boyutunu değiştirmek için birçok farklı yöntem kullanılabilir. Bu yöntemlerden bazıları aşağıdaki gibidir:

En yakın-komşu interpolasyonu, çift çizgili ve çift kübik algoritmalar, Sinc ve Lanczos yeniden örnekleme, kutu örnekleme, Mipmap, Fourier-transform metotları, Kenar yönelimli interpolasyon, Hqx, Vektörizasyon, Derin konvolüsyonel sinir ağları vb. birçok metot bulunmaktadır [18]. Bu çalışmada en yakın komşu algoritması tercih edilmiştir.

## 2.7. En Yakın Komşu Metodu

Kaynak resmi hedef boyuta ölçeklendirirken resmin değer kaybetmemesi için pikselleri atlamadan değerlendirmek gerekir. Örnek olarak Şekil 3 ‘deki 4x4, 16 piksellik görüntüyü bellek üzerinde aşağıdaki tabloda verilen değerler temsil eder.

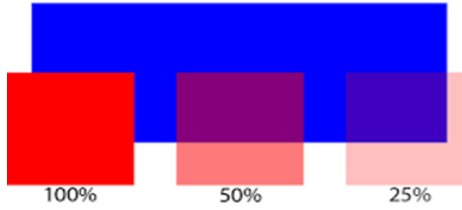


Şekil 3. Resmin piksel verileri ve komşuluk ilişkisi

Şekil 3'deki resmin 10x10 boyutunda bir resim olarak ölçeklendirilmesi istenseydi piksellerden bazılarının birden fazla kullanılması gerekmekeydi. Buradaki temel soru, hedeflenen ölçü kaynağın bir katı olmadığı için hangi piksellerin tekrar edeceğinin neye göre seçileceği sorusudur. Bu sorunun cevabı en yakın komşu algoritmasıdır ve en yakın komşu algoritması doğrusal enterpolasyona dayanır [19,20].

## 2.8. Alfa Harmanlama Metodu İle Opaklığın Ayarlanması

Objeye ile arka plan arasındaki görünürlük ilişkisi opasite, yani saydamlık değeri olarak tanımlanır. Opasite (Saydamlık) ayarlamak için uygulamada kullanılan metotlardan birisi de alfa harmanlama (alpha blending) metotudur. Yarı saydam bir ön plan rengini arka plan rengiyle birleştirme ve böylece ikisi arasında harmanlanmış yeni bir renk üretme işlemidir. Ön plan renginin saydamlığının derecesi tamamen saydamdan tamamen opak konuma kadar (0-255 arasında) ayarlanabilmektedir. Ön plan rengi tamamen saydamsa harmanlanan renk sadece arka plan rengidir. Ters durumda da sadece ön plan rengi görünürde olacaktır. Yarı saydamlık durumlarında renkler ağırlık oranlarına göre harmanlanacaktır. Şekil 4 'de opasite değişiminin arka planın görünürlüğüne olan etkisi görülmektedir.



Şekil 4. Opasite değişimi

Opasite değişimi uygulamasına ürün üzerinden ekran görüntüsü olarak örnek vermek gerekirse Şekil 5'i örnek olarak gösterilebilir. Şekil 5 'e baktığımızda "Yeni Kurulum" yazısı ve ikonuyla, "Eşleştirmeyi Sil" yazısı ve ikonu arasında ton farkı olduğu görülmektedir. Üst satırdaki yazı ve ikonunun saydamlık değeri %0 olduğu için yazı orijinal rengi olan beyaz renk ile siyah arka planı ezerek gözükmemektedir. Ortadaki yazı ve ikon ise %30 kadar saydamlaştırılmış ve orijinalde beyaz olan yazı ve ikon, siyah arka planı %30 oranında geçirdiği için griye çalan bir renk elde edilmiştir. Bu sayede yazı ve ikonlara görsel olarak aktiflik veya pasiflik etkisi kazandırılmıştır.



Şekil 5. Saydamlık değişiminin yapıldığı ekran görüntüsü

Alfa harmanlama (Alpha blending), bilgisayar grafiklerinde saydamlık efektlerine izin verir ve iki rengin dışbükey bir kombinasyonundan oluşur. Renk kodundaki alfa değeri 0.0 (tam saydam) ile 1.0 (tam opak) arasındadır. Ortaya çıkan rengin ifadesi aşağıdaki eşitliklerde gösterilmiştir.

$$out_A = src_A + dst_A (1 - src_A) \quad (1)$$

$$out_{RGB} = \frac{(src_{RGB} src_A + dst_{RGB} dst_A (1 - src_A))}{out_A} \quad (2)$$

**Eşitlik (2)** de  $dst_{RGB}$ , hedeflenen RGB değerini  $dst_A$ , hedeflenen alfa değeri  $src_{RGB}$ , kaynak RGB değerini  $src_A$ , kaynak alfa değerini  $out_{RGB}$ , çıkış RGB değerini  $out_A$ , çıkış alfa değerini göstermektedir. Hedef arka plan opaksa  $dst_A$  değeri 1 olur ve bunu üstteki denkleme girersek  $out_A$  değeri de 1 olur. Bu durumda renk çıktısını veren denklemin son hali aşağıdaki denklemde görülmektedir.

$$out_{RGB} = src_{RGB} src_A + dst_{RGB} (1 - src_A) \quad (3)$$

Alfa bileşeni, 32 bit RGBA 'da olduğu gibi kırmızı, yeşil ve mavi bileşenleri eşit şekilde karıştırmak için kullanılabilir veya alternatif olarak, spektral renk filtrelemesi için birincil renklerin her birine karşılık gelen üç alfa değeri belirtilebilir. Önceden karıştırılmış alfa kullanılırsa, yukarıdaki denklemlerin sadeleşmiş hali aşağıdaki gibi olur.

$$out_A = src_A + dst_A (1 - src_A) \quad (4)$$

$$out_{RGB} = src_{RGB} + dst_{RGB} (1 - src_A) \quad (5)$$

Çıkış rengini veren denklemin basitleştirilmiş hali **Eşitlik (5)** de gösterildiği gibidir [21].

## III. ELDE EDİLEN ÇIKTILAR VE ÖLÇÜMLER

Yapılan çalışmada gerek donanım olarak gerekse de yazılım metodolojisi olarak seri üretime uygun özelliklerde ve düşük maliyetlerde TFT ekranlı ürün tasarımı yapılmış ve geliştirilen GUI kütüphanesi tasarlanan donanımda çalıştırılmıştır. Yapılan tasarım Wi-Fi bağlantılı bir cihaz olduğu için elektromanyetik yayılım testlerine girmiştir. Elektromanyetik yayılım (EMI) sonuçları Tablo 2'de görülmektedir. Tablodan da görüleceği üzere farklı frekanslardaki yayılım değerleri güvenli limit olarak belirlenen 40dBuV/m'lik sınırın altında kalmaktadır [22,23]. Ayrıca gerçekleştirilen gömülü sistem, elektromanyetik uyumluluk ve iklimlendirme gibi çeşitli testleri başarıyla geçerek genel kullanıma uygun bir ürün olduğunu gerek yazılımsal gerekse de donanımsal olarak göstermiştir. Makine üzerinde çalıştırılan GUI kütüphanesi modüler yapısı sayesinde farklı cihazlarda da kullanılabilmiştir. Çalışma süresince geliştirilen sistem ile piyasada benzer amaçla kullanılan yabancı kaynaklı alternatif GUI araçlarına maddi kaynak

ayırmadan proje geliştirmek mümkün hale gelmiştir. Yapılan çalışma ile karşılaştırma yapabilmek için geliştirilen sisteme en yakın alternatif sayılabilecek TFT ekranlı GUI tasarım aracı olarak piyasada yer bulan bir firmanın 2.4" lik ve 4Mb hafızalı ürünü incelenmiş ve bu ürünün yapılan çalışmaya göre gerek yazılım olarak gerekse de donanım olarak çok daha düşük özelliklerde kaldığı görülmüştür [24].

Tablo 3 yapılan çalışmaya benzer özelliklere sahip popüler bir gömülü GUI kartı (sağ) ile bu makalede anlatılan çalışmada geliştirilen sistemin (sol) temel özelliklerinin karşılaştırılması görülmektedir.

Muadil ürün olarak belirlenen 2.4" TFT ekranlı üründe kırmızı ile boyanan özelliklerin projede yapılan çalışmaya göre çok daha düşük özelliklere sahip olduğu görülmektedir. Dolayısıyla gömülü sistemler için geliştirilen GUI kütüphanesi çalışmasının, bu

kütüphaneyi kullanan işletmeye gerek teknik olarak gerek maddi olarak gerekse de zaman ve insan kaynağı tüketimi olarak birçok avantaj sağladığı görülmüştür.

Piyasada sıklıkla tercih edilen ve tasarlanmak istenen gömülü sistem ile benzer özelliklere sahip bir ürünle yapılan karşılaştırma Tablo 3'de gösterilmektedir. Burada görüldüğü üzere muadil piyasa ürünü ile aynı ekran boyutundaki ve ona kıyasla iki misli (8Mb) hafızaya sahip olan bir gömülü sistemin (2020 yılı şartlarında) seri üretim yapılması durumunda 10\$ gibi bir maliyet ile üretilebildiği görülmüştür. Dolayısıyla yapılan bu çalışma ile daha düşük maliyetler ile daha nitelikli ve kaliteli ürünlerin elde edilmesi sağlanmıştır. Ayrıca yazılımsal olarak yapılan resim sıkıştırma özelliği sayesinde bellek tüketimi çok daha verimli kullanılmıştır. Yetenek olarak sağladığı katma değer ise ayrı bir kazanım olarak değerlendirilebilir.

**Tablo 2.** Makinenin yoğun çalışma anındaki elektromanyetik yayılım sonuçları

Frekans (MHz)	Tepe değeri (dBuV/m)	Limit (dBuV/m)	Marjin (dB)	Ölçülen Süre (mS)	Band Genişliği (kHz)	Yükseklik (cm)	Pol.	Azimet açısı (deg)
33.6114	30.06	40.00	9.94	1000	120.000	112.0	V	-92.0
44.9838	29.21	40.00	10.79	1000	120.000	109.0	V	68.0
79.8798	30.71	40.00	9.29	1000	120.000	104.0	V	-96.0
90.2468	30.43	40.00	9.57	1000	120.000	115.0	V	-113.0
113.1735	18.51	40.00	21.49	1000	120.000	193.0	V	-127.0

**Tablo 3.** Geliştirilen gömülü sistemin piyasadaki muadili ile karşılaştırılması

Nitelikler	Tasarlanıp gerçekleştirilen sistem	Piyasada yaygın kullanılan muadil sistem
<b>TFT Boyutu</b>	2.4"	2.4"
<b>Çözünürlük</b>	320*240	320*240
<b>Touch Panel</b>	Kapasitif	Rezistif
<b>Renk derinliği</b>	65K	65K
<b>Harici hafıza</b>	8MB	4MB
<b>RAM</b>	256KB	3.5KB
<b>MCU</b>	120Mhz - CM4	48MHz - CM0
<b>Fiyatı</b>	10\$	16.4\$

#### IV. TARTIŞMA VE DEĞERLENDİRME

Projede oluşturulan jenerik yapı sayesinde iş yükündeki artışa rağmen iş akış süreçlerinde bir gerileme oluşmadan düşük maliyet ile yüksek kalitede bir ürün geliştirme ortamı oluşturulabilmiştir. Böylece piyasada ücretli olarak servis edilen ve ciddi bir pazar hâkimiyeti kuran yabancı menşeli GUI araçlarına ücretsiz bir alternatif sağlanarak yerli sermayenin korunması ve bu konudaki yerli ürün açığının kapatılması sağlanmıştır.

Excel gibi bir ortamda (animasyonlar dâhil) tüm GUI tasarımlarının tablolar halinde oluşturulup script kodları vasıtasıyla "binary" verilere dönüştürülmesi ve harici bir hafızaya yüklenmesi sayesinde tasarımın herhangi bir gömülü sistemde kullanılabilmesi sağlanmıştır. Gömülü sistem için taşınabilir ve modüler yapıda geliştirilen yazılım seri portundan aldığı komutlara göre harici hafıza birimine sayfalar halinde

yüklenmiş ekranları çıkarabilmekte ve tanımlı animasyonları çalıştırabilmektedir. Üstelik oluşturulan mimari çoklu dil desteğini destekleyecek şekilde geliştirilmiştir. Tüm bunlar yapılan çalışmanın kolayca herhangi bir gömülü sisteme uyarlanabilir jenerik bir yapıda olmasını sağlamıştır.

Böylece piyasadaki birçok profesyonel GUI araçları ile rekabet edebilecek özelliklere sahip yerli bir alternatif ürün çalışması yapılmıştır. Fakat birçok üründe olduğu gibi bu çalışmada da eksik noktalar kalmıştır. İlerleyen süreçlerde bu eksikliklerinde zamanla giderilmesi planlanmaktadır. Bunlardan bazıları şu şekilde sayılabilir:

- Yönetimsel kolaylık sağlaması açısından projede UTF-16 tercih edilmesine rağmen hafıza maliyeti sağladığı için ileride iyileştirilmesi gereken kısımlardan birisi

olarak kodlama formatının UTF-8'e dönüştürülmesi şüphesiz daha faydalı olacaktır.

- İnternet bağlantısı doğrudan TFT kartı üzerine alınarak arada köprü olarak kullanılan display kartının yarattığı haberleşme gecikmelerinin ve oluşan ekstra üretim maliyetlerinin ortadan kaldırılması mümkün olabilir.
- PC tarafında Excel kullanımı yerine daha özgün bir GUI arayüz yazılımının oluşturulması tasarımları oluştururken daha büyük kolaylıklar sağlayabilir.

## V. SONUÇ

Profesyonel GUI araçlarıyla aynı kabiliyete sahip hızlı ve kolay kullanıma sahip genel bir GUI kitaplığı geliştirilmiş ve mikrodenetleyici tabanlı gömülü sistem donanımı üzerinde TFT ekranlı bir proje gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmada hem donanım hem de yazılım metodolojisi olarak seri üretime uygun ve düşük maliyetli TFT ekranlı ürün tasarımları tasarlanmış ve geliştirilen GUI kütüphanesi mikrodenetleyici tabanlı bir donanım üzerinde çalıştırılmıştır. Geliştirilen gömülü sistem EMI, EMC, iklimlendirme gibi testleri başarıyla geçmiştir. Yapılan çalışmayla karşılaştırma yapabilmek için geliştirilen sisteme en yakın alternatif olarak değerlendirilebilecek, piyasada sıklıkla kullanılan bir TFT ekranlı GUI aracı incelenmiştir.

Projenin en kapsamlı ve üzerinde en çok düşünülmesi gereken kısmı modüler ve jenerik bir yapı oluşturulması gerekliliğidir. Kullanıcı, bilgisayar programı ile TFT ekranda oluşturmak istediği bütün görselleri, animasyonları, hareketli ekranları ve bunların birbiri ile olan bağlantı senaryolarını tasarlayabilmeli ve bu çalışma sonucunda üretilen binary data dosyalarını seri port üzerinden harici hafızaya gönderebilmelidir. Bu sayede jenerik ve tekrar tekrar kullanılabilen (Reusable) bir yapı geliştirilmiş olur. Mikrodenetleyici tarafı harici hafızadaki görsel tasarımı, oluşturulan senaryolar kapsamında çalıştırarak son kullanıcının MCU yazılımı ile uğraşmadan (ya da istisnai durumlara göre çok az uğraşarak) pratik bir şekilde TFT ekran üzerinde proje geliştirebilmesi sağlanacaktır. Bu anlamda gerek yazılımsal gerekse donanımsal olarak kullanılan tüm materyaller 6. Bölümden itibaren detaylı olarak anlatılmaktadır.

## KAYNAKÇA

- [1] <https://www.sensomatic.com/chz/gui/history.html> (17.07.2020).
- [2] <https://uxdesign.cc/the-worlds-gone-flat-evolutions-in-interface-design-cb7ddd295f54> (17.07.2020).
- [3] Hu, X., Jiang, C., Zhang, W., Zhang, J., Yu, R., & Lv, C. (2010, December). An Event Based GUI Programming Toolkit for Embedded System. In *2010 IEEE Asia-Pacific Services Computing Conference* (pp. 625-631). IEEE.
- [4] Chen, Z. J., Zhang, Z. X., & Zhang, J. J. (2008, July). Design and implementation of video player system based on embedded system and Qt/E. In *2008 5th International Conference on Visual Information Engineering (VIE 2008)* (pp. 468-472). IET.
- [5] Haque, M. E., Islam, M. R., Rabbi, M. T. F., & Rafiq, J. I. (2019, December). IoT Based Home Automation System with Customizable GUI and Low Cost Embedded System. In *2019 International Conference on Sustainable Technologies for Industry 4.0 (STI)* (pp. 1-5). IEEE.
- [6] Tan, D. P., Chen, S. T., Bao, G. J., & Zhang, L. B. (2018). An embedded lightweight GUI component library and ergonomics optimization method for industry process monitoring. *Frontiers of Information Technology & Electronic Engineering*, 19(5), 604-625.
- [7] R. Filman, "Editor's Introduction: From Isolation to Universal Connectivity" in *IEEE Internet Computing*, vol. 2, no. 03, pp. 40-41, 2001. doi: 10.1109/MIC.2001.935175
- [8] Huo, P., Yang, F., Luo, H., Zhou, M., & Zhang, Y. (2019). Distributed monitoring system for precision management of household biogas appliances. *Computers and Electronics in Agriculture*, 157, 359-370.
- [9] Ayan, O., & Turkay, B. (2018, October). Improvement of Home Energy Awareness through the Designed Graphical User Interface. In *2018 6th International Conference on Control Engineering & Information Technology (CEIT)* (pp. 1-6). IEEE.
- [10] Ramler, R., Buchgeher, G., & Klammer, C. (2018). Adapting automated test generation to GUI testing of industry applications. *Information and Software Technology*, 93, 248-263.
- [11] <https://www.britannica.com/technology/graphical-user-interface> (17.07.2020).
- [12] Santra, S., Bhowmick, S., Paul, A., Chatterjee, P., & Deyasi, A. (2018, May). Development of GUI for text-to-speech recognition using natural language processing. In *2018 2nd International Conference on Electronics, Materials Engineering & Nano-Technology (IEMENTech)* (pp. 1-4). IEEE.
- [13] Li, J., W. Tigwell, G., & Shinohara, K. (2021, May). Accessibility of High-Fidelity Prototyping Tools. In *Proceedings of the 2021 CHI Conference on Human Factors in Computing Systems* (pp. 1-17).
- [14] <https://developer.arm.com/solutions/machine-learning-on-arm/developer-material/how-to-guides/build-arm-cortex-m-voice-assistant-with-google-tensorflow-lite/single-page> (17.07.2020).
- [15] <https://www.toptal.com/designers/ui/vr-ar-design-guide> (17.07.2020).

- 
- [16] <https://medium.com/hackernoon/how-facebook-apple-microsoft-google-and-amazon-are-investing-in-ai-f58b5706e34a> (17.07.2020).
- [17] <https://www.computerhope.com/jargon/g/gui.htm> (17.07.2020).
- [18] Reddy, K. S., & Reddy, D. K. R. L. (2013). Enlargement of image based upon Interpolation Techniques. *International Journal of Advanced Research in Computer and Communication Engineering*, 2(12), 4631.
- [19] <http://courses.cs.vt.edu/~masc1044/L17-Rotation/ScalingNN.html> (17.07.2020).
- [20] Rukundo, O., & Cao, H. (2012). Nearest neighbor value interpolation. *arXiv preprint arXiv:1211.1768*.
- [21] [https://en.wikipedia.org/wiki/Alpha\\_compositing#Alpha\\_blending](https://en.wikipedia.org/wiki/Alpha_compositing#Alpha_blending) (17.07.2020).
- [22] CISPR, CISPR 32:2015, second edition, "Electromagnetic compatibility of multimedia equipment – Emission requirements."
- [23] Code of Federal Regulations (CFR), CFR Title 47, FCC Part 15, Subpart B – Unintentional Radiators, Section 15.109, Radiated emission limits.
- [24] <https://nextion.tech/basic-series-introduction/> (17.07.2020).

## Kriptopara Dinamikleri: Bitcoin Cash, Ethereum, Litecoin ve Ripple

*Cryptocurrency Dynamics: Bitcoin Cash, Ethereum, Litecoin and Ripple*

Cem Çağrı DÖNMEZ<sup>1</sup> , Doruk ŞEN<sup>2</sup> , Umut HAZIR<sup>3</sup> 

<sup>1,3</sup>Marmara Üniversitesi, Endüstri Mühendisliği Bölümü, 34722, İstanbul, Türkiye  
<sup>2</sup> İstanbul Bilgi Üniversitesi, Endüstri Mühendisliği Bölümü, 34060, İstanbul, Türkiye

### Öz

Bu makalenin amacı kriptopara birimleri olarak da adlandırılan merkezi olmayan para birimleri olan Bitcoin Cash, Ethereum, Litecoin ve Ripple arasındaki ilişkilerin ortaya çıkarılmasıdır. Çalışmada üzerinde çalışılan dönem 03.08.2017 – 17.03.2020 tarihleri arasındadır. Çalışmada birim kök testi olarak Augmented Dickey-Fuller (ADF) testi uygulanarak serilerin durağan olduğu düzeyler saptanmış ve aralarındaki nedensellik ilişkisi Granger nedensellik testi ile sınanmıştır. Seriler arasındaki ilişkilerin yönü ve büyüklüğü, vektör otoregresif (VAR) model tekniğiyle belirlenmeye çalışılmıştır. Ayrıca, etki-tepki analizleri ve varyans ayrıştırma analizleri yapılarak serilerin standart sapmasında meydana gelen değişimin dönem bazında % kaçının diğer değişkenler tarafından açıklandığı ortaya konmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** ADF Birim Kök Testi, VAR Analizi, Nedensellik Analizi, Kriptopara.

### Abstract

The purpose of this article is to reveal the relationships between Bitcoin Cash, Ethereum, Litecoin and Ripple, which are decentralized currencies, also called cryptocurrencies. The period worked on within the scope of the study is between 03.08.2017-17.03.2020. In the study, the stationary levels of the series were determined by applying the Augmented Dickey-Fuller (ADF) test as a unit root test, and the causality relationship between them was tested with the Granger causality test. The direction and size of the relationships between them were tried to be determined by the vector autoregressive (VAR) model technique. In addition, by performing impact-response analysis and variance decomposition analysis, it was revealed that what % of the change in the standard deviation of the series was explained by other variables on a period basis.

**Keywords:** ADF Unit Root Test, VAR Analysis, Causality Analysis, Cryptocurrency.

## I. GİRİŞ

Para, ekonomik sistemler içerisinde önemli bir yere sahip olan bir dönüşüm aracıdır. Ekonomik sistemler içerisinde yerinin doldurulması oldukça güç olan bu değişim aracı, işletmeler ve ülkelerin rekabet ortamında diğer ülkelere fark yaratması başka bir ifade ile üstünlük kurabilmesi bakımından çok daha önemli bir yere sahiptir. Küreselleşme süreci ve bilgi toplumuna geçişle birlikte teknolojinin üretimde yaygın olarak kullanılmaya başlanması dünya üzerinde pek çok olguyu değişime sürüklemiştir (Ulusoy,2011). Bu değişim süreci beraberinde bir dijitalleşme ortamı yaratmıştır. Dijital dönüşümle birlikte dijital teknolojinin olanaklarından tam olarak yararlanmak için ticari faaliyetler, süreçler, ürünler ve modeller de değişime uğramıştır. İnsanlık tarihinin yeri doldurulması mümkün olmayan en önemli buluşlarından biri olan para da tarih boyunca sürekli değişime uğramıştır. Bu değişim süreci sırasında para olarak kullanılan materyalin değiştiği ama bununla birlikte paranın her daim merkezi bir otorite tarafından kontrol edildiği görülmüştür fakat 2008 yılının son aylarında ortaya çıkan küresel ekonomik krize bir tepki olarak 2009 yılında Satoshi Nakamoto takma adıyla bilinen bir kişi tarafından merkeziyetsiz bir para birimi olan Bitcoin ortaya atılmış ve arkasındaki blok zinciri (Türkçe isim olarak kullanılmasını önerdiğimiz; **KayıtZinciri**) teknolojisi ile Bitcoin, para konseptine benzersiz bir değişiklik kazandırmıştır. Teknolojide yaşanan gelişime paralel olarak para da yaşanan bu yenilikle birlikte basmakalıp çerçevesinden kurtulmuş ve sanal para artık daha çok kullanılır hale gelmiştir. Bitcoin'in öncülüğünde gelişen kriptoparalar günden güne daha çok ilgi uyandırmış ve geline son noktada binlerce altcoin projesiyle birlikte sanal paraların piyasa değerlerinde ve günlük işlem hacimlerinde yüksek oranlarda büyüme görülmüştür (2021 yılı itibarıyla tüm kriptoparaların toplam piyasa değeri 1 trilyon doların üstündedir).

Geleneksel ekonomide paranın 3 temel işlevi bulunmaktadır. Bu üç temel işlev; paranın değişim aracı, hesap birimi ve tasarruf aracı olarak kullanılmasına bağlanır (Abaan, 1997: 6-7). Geleneksel ekonomide paranın 3 temel fonksiyonundan yatırım ve tasarruf aracı olma özelliğini taşıyan kriptoparaların para olup olmadığı konusunda tartışmalar hala daha devam etmektedir. Merkezi olmayan dağıtılmış bir ağda blok zinciri teknolojisine dayalı olan dijital paraların yasal bir düzenlemeye tabi olmaması ve arkasında onu kontrol eden bir devlet otoritesinin bulunmaması kriptoparaları geleneksel paralardan ayıran en önemli özellikler olarak ön plana çıkmaktadır.

Merkezi olmayan kriptoparalara son yıllarda bireysel ve kurumsal yatırımcıların büyük ilgi duyduğu görülmektedir. Bu nedenle kriptopara birimleri arasındaki etkileşim, yatırımcı açısından büyük önem arz eden bir konuya dönüşmüştür.

Çalışmanın amacı, yatırım aracı olarak da adlandırılan finansal değişkenler; Bitcoin Cash, Ethereum, Litecoin ve Ripple arasındaki ilişkilerin ortaya çıkarılmasıdır. Bu amaçla VAR ve nedensellik analizi yapılmaktadır.

Beş bölüm ihtiva eden bu çalışma giriş bölümüyle başlamaktadır. İkinci bölümde konuyla alakalı daha önce yapılmış olan bilimsel çalışmalara yer verilen literatür bölümü bulunmaktadır. Üçüncü bölümde 03.08.2017-17.03.2020 dönemini kapsayan verilerle Bitcoin Cash, Ethereum, Litecoin ve Ripple kriptopara birimlerinin fiyatlanmaları üzerine birbirlerinin etkilerini tespit etmek amacıyla kullanılan teknikler ve veri kümesi tanıtılmıştır. Bir sonraki bölümde serilere bu teknikler uygulanmış ve bunun neticesinde elde edilen bulgular yorumlanmıştır. Beşinci bölümde ise sonuçlar özetlenmiş ve kriptopara yatırımcılarına tavsiyeler verilerek çalışma bitirilmiştir.

## II. LİTERATÜR TARAMASI

2017 yılında yaşanan ekonomik krize bir tepki niteliğinde ortaya çıkan Bitcoin ile para, dijital bir dönüşüme uğramıştır. O günden bugüne artan ilgi ve piyasaya sürülen yeni altcoinler ile kriptoparaların market hacmi sürekli büyümüş ve bugün azımsanamayacak bir hale gelmiştir. Dolayısıyla bu artan ilgi, kriptoparalar ile alakalı akademik çalışmaların yapılmasına zemin hazırlamıştır. Bu bağlamda Briere vd. (2015), çalışmalarında Bitcoin'i bir plasman aracı olarak incelemişlerdir. Araştırmalarının sonucunda, Bitcoin'in yüksek getiri ve oynaklığının yanı sıra geleneksel varlıklarla düşük korelasyonu nedeniyle, çeşitlendirilmiş bir portföy için önemli faydalar sağladığına ulaşmışlardır. Ancak uzun vadede bazı risklerin ortaya çıkabileceğini de eklemiştirlerdir. Kajtazi ve Moro (2017) ise Bitcoin, portföy çeşitlendirme ve Çin finansmanı pazarlar üzerine çalışmışlardır. Çalışmalarının sonucunda, Bitcoin ile özellikle batı ülkelerinde işlem gören geleneksel varlıklar arasında önemli bir korelasyon veya negatif korelasyon görülmezken, Bitcoin ile birkaç Çin varlığı arasında küçük ama istatistiksel olarak önemli korelasyonların var olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Atik vd. (2015), çalışmalarında dünyada en çok tercih edilen bazı yerel para birimleri ile Bitcoin arasındaki fiyat ilişkisini incelemek için Granger nedensellik testini kullanmışlardır. Çalışmanın sonucu olarak Japon Yeni'nden Bitcoin'e doğru tek yönlü bir nedensellik ilişkisinin olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Baur vd. (2017) çalışmalarında, Bitcoin'in volatilitesi üzerine derinlemesine bir analiz gerçekleştirmişlerdir. Çalışma kapsamında Granger nedensellik testi kullanmışlardır.

Çalışmanın sonucunda, Bitcoin'in fiyatındaki oynaklığın ana para birimlerine (ABD doları, Euro ve yen) kıyasla 30 kat daha fazla olduğunu ve bu sebeple Bitcoin'in bir para birimi olarak işlev göremeyeceğini ortaya koymuşlardır. İçellioglu ve Öztürk (2017) çalışmalarında, Bitcoin ile dünya üzerinde en çok kullanımı olan dolar, euro vb. dövizler arasındaki kısa ve uzun periyotlu nedensellik ilişkisini incelemek için 2013-2017 tarihleri arasındaki verileri kullanmışlardır. Bitcoin'in dolar, euro vb. dövizler ile olan kısa ve uzun dönemli nedensellik ilişkisinin analizi için Johansen ve Granger nedensellik testlerini kullanmışlardır. Çalışmanın sonucunda Bitcoin ile seçilen dövizler arasında kısa ve uzun vadeli bir ilişkinin saptanamadığını belirtmişlerdir. Benzer bir çalışma olarak Çakın (2019), araştırmasında Bitcoin, döviz kurları ve alternatif kriptoparalar arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Araştırma kapsamında korelasyon testi ve Granger nedensellik testleri uygulamıştır. Araştırmanın sonucunda, Bitcoin'in alternatif kriptoparalarla pozitif ve güçlü bir korelasyon ilişkisi olduğu saptanmıştır.

Kriptoparaların birbirleri ile bağlantısını irdelemeye yönelik bazı faaliyetler gerçekleştirilmiştir. Bu faaliyetlerden; Ciaian vd. (2018) yapmış oldukları çalışmada kriptopara piyasasında işlem hacmi en yüksek olan Bitcoin dahil 17 kriptopara biriminin fiyatları arasındaki ilişkiyi kısa ve uzun vadede ayrı ayrı incelemişlerdir. Çalışma kapsamında analize dahil edilen 17 adet kriptoparanın 2013-2016 yılları arasındaki döneme ait günlük kapanış değerleri kullanılmıştır. Çalışmanın sonucunda Bitcoinin ve çalışmada kullanılan diğer tüm altcoinlerin fiyatlanması arasında hem uzun dönemde hem de kısa dönemde bir bağlantının var olduğu ve bu bağlantının kısa dönemde uzun döneme göre çok daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı amaçla Konuşkan vd. (2019) tarafından yapılan çalışmada 01.01.2018-31.12.2018 tarihleri arasında kriptoparaların günlük kapanış değerleri dikkate alınarak aralarındaki fiyat ilişkisini analiz etmişlerdir. Bu amaçla serilere birim kök testi, Johansen eşbütünleşme testi ve nedensellik analizi testleri uygulamışlardır. Çalışmanın sonucunda, değişkenlerin uzun dönemli anlamlı bir ilişki içerisinde olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca, Bitcoin ile Ethereum ve Ripple arasında istatistiki olarak anlamlı bir nedensellik ilişkisi olduğu sonucuna varılmıştır.

Kripto markette piyasa değeri en fazla olan kriptoparaların birbirleri üzerindeki etkilerini incelemeye yönelik çalışmalar yapılmıştır. Çeker (2018), çalışmasında kriptoparalar ve ekonomik etkileri üzerine araştırmalar yapmıştır. Çalışma kapsamında piyasa değeri en yüksek olan kriptopara birimleri olan Bitcoin, Ethereum ve Ripple'in işlem hacmi ve birim fiyat değişimleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca Bitcoin ile ticaret hacmi yüksek resmi paraların etkileşimi incelenmiştir. Araştırma sonucunda, her üç kriptopara biriminin işlem hacimlerinin ve birim fiyat değişimlerinin benzer şekilde gerçekleştiği

gözlemlenmiştir. Her ne kadar ufak değişiklikler olsa da kriptoparaların eş emeller ile arz edildiği neticesine varılmıştır. Bitcoin ile ticaret hacmi yükek resmi paraların etkileşiminin incelenmesinde ise sadece Japon Yeni ve Bitcoin arasında ilişkinin olduğu saptanmış ve bunun Japonya'nın yasal düzenlemelerle kriptoparalara finansal piyasalarda yer vermesiyle bu etkileşimin başladığına ulaşılmıştır. Aynı şekilde; Temizer ve Serbestoğlu (2018), araştırmalarında Bitcoin, Ripple, Litecoin ve Ethereum olmak üzere işlem hacmi olarak ilk beşte yer alan kriptopara birimlerine yer vermişlerdir. 7 Haziran 2015 ile 12 Şubat 2018 tarihleri arasındaki dolar cinsinden kapanış değerlerini veri seti olarak kullanmışlardır. Seriler arasındaki dinamik ilişkinin tespitine yönelik yapılan çalışmada VAR modeline dayalı Granger nedensellik testini uygulamışlardır.

Sonuç olarak, Bitcoin ve Ethereum'da getiriden işlem hacmine doğru tek yönlü, Ripple ve Litecoin'de ise hem getiriden işlem hacmine hem de işlem hacminden getiriye doğru çift yönlü bir nedensellik ilişkisinin var olduğuna ulaşılmıştır. Yine; Karaağaç ve Altınırnak (2018), çalışmalarında birçok kriptopara borsasında işlem görmekte olan BTC, ETH, XRP, BCH, ADA, LTC, NEM, NEO, XLM ve IOTA gibi piyasa değeri en yüksek kriptoparaların fiyat oluşumlarında birbirleri üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışma kapsamında, verilerin Aralık 2017 ile Ocak 2018 tarihleri arasındaki günlük kapanış değerlerine Johansen eş bütünleşme testi ve Granger nedensellik testi uygulayarak bu verilerin fiyat hareketleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya çalışmışlardır.

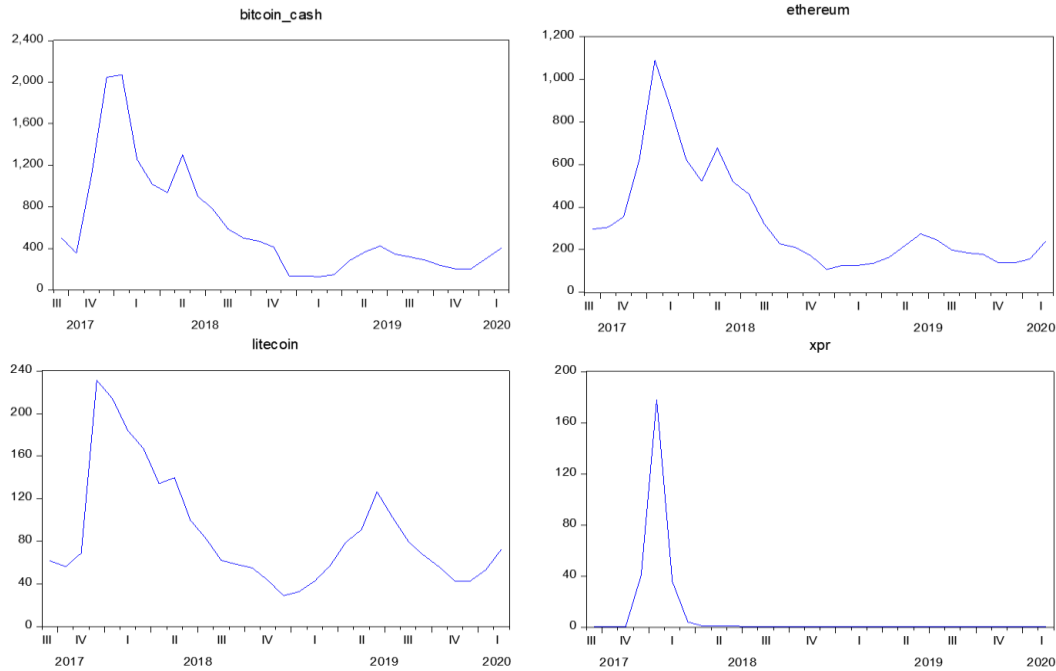
Karaoğlan vd. (2018), araştırmalarında ana teması kriptopara piyasası olacak şekilde ülkemizde hem

halkın kriptoparalara olan bakış açısını ve farkındalığını değerlendirmek hem de kriptoparaya ödeme alan işletmelerin güdülerine üzerine iki aşamadan oluşan bir çalışma yapmışlardır. İlk aşamada amaç; gelişmekte olan ve bilgi toplumu olma yolunda ilerleyen ülkemizde, toplumsal anlamda kriptoparaların bilinirliği ve halkın kriptopara piyasasına karşı olan tutumunu ölçmek olmuştur. İkinci aşamadaki amaç; günümüz liberal ekonomisinin belirleyici unsurlarından birisi olan işletmelerden kriptopara birimlerini ticari faaliyetlerinde kullananlarla çevrimiçi mülakat yapılarak motivasyonlarını incelemek olmuştur. Çalışmanın neticesinde, kriptoparalara karşı nesnel farkındalık ölçülerek, bu farkındalığın kriptopara dünyasına karşı davranış ile kriptopara kullanımı teşvikine yönelik yapılan pazarlama faaliyetlerinin tüketiciler üzerindeki tesirine yönelik yapılacak bir çalışmanın şirketlere yol gösterici nitelikte olabileceği sonucuna varılmıştır.

### III. METODOLOJİ

#### 3.1. Veri Seti

Bir yatırım aracı olarak kullanılan kriptoparalar arasındaki fiyat ilişkisi ve bu ilişkinin seyri ve büyüklüğü, yatırımcılara yön verebilecek özelliklerdir. Bu nedenle bu çalışma 2017:03-2020:1 dönemleri arasında Bitcoin Cash (BCH), Ethereum (ETH), Litecoin (LTC) ve Ripple (XRP) kapanış fiyatları (USD) arasındaki ilişkiyi ortaya koymayı amaçlamaktadır. Çalışmada aylık veriler kullanılmış olup veriler (<https://coinmarketcap.com/>) sitesinin veritabanından alınmıştır. Şekil.1.'de sırasıyla Bitcoin Cash, Ethereum, Litecoin ve Ripple değişkenlerinin aylık değerlerinin çalışma dönemleri boyunca seyrini gösteren grafik yer almaktadır.



Şekil.1. Çalışmada kullanılan kriptoparaların seçilen dönemlerdeki fiyat grafiği



### 3.2. Kullanılan Teknikler

Çalışmada ilk olarak değişkenlerin durağanlıkları Augmented Dickey-Fuller (ADF) testi ile belirlenmekte ve test sonuçlarına göre serilerin durağanlığını sağlayacak dönüşümler yapılmaktadır. Serilerin durağan olduğu düzeyler saptandıktan sonra bu dört seri ayrı ayrı analiz edilmekte; değişkenler arasındaki ilişkinin yapısı etki-tepki fonksiyonları ve serilere verilen bir birimlik şokun, VAR modelindeki değişkenleri etkilemedeki oransal olarak büyüklüğü varyans ayrıştırması ile ortaya konarken değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ise Granger nedensellik analizi ile tahmin edilmektedir.

Aşağıda kullanılacak testler ve izlenecek yöntemler hakkında bilgiler verilmektedir.

#### 3.2.1. Durağanlık Analizi

Zaman serisi analiziyle oluşturulan ekonometrik modeller durağan seriler için oluşturulmalıdır. Aksi takdirde, durağan olmayan serilerle tahmin edilen ekonometrik modellerde sahte regresyon ilişkisi ortaya çıkmaktadır. Bu durumda, t ve f sınama değerleri geçerliliğini kaybettiğinden bulgular gerçek ilişkiyi yansıtmaz. Bu sebeple, durağan olmayan zaman serileriyle yapılan regresyon analizinin anlamlı olabilmesi ve gerçek ilişkileri yansıtabilmesi ancak ve ancak durağan olmayan zaman serileri arasında bir eş bütünleşme ilişkisinin var olmasıyla mümkün olmaktadır. Bu nedenle, analizlerin uygulanabilmesinin ilk şartı olan durağanlık analizinin incelenmesi gerekir. Bir zaman serisinin durağan olabilmesi için ortalama, varyans ve kovaryansın zaman içinde değişkenlik göstermemesi ve iki dönem arasındaki kovaryansın, bu kovaryansın hesaplandığı döneme değil de yalnızca iki dönem arasındaki uzaklığa bağlı olması gerekir (Gujarati, 2003: 817-818).

Zaman serilerinin durağanlıkları Augmented Dickey-Fuller (ADF), Phillips-Perron (PP), KPSS gibi birçok test ile sınanmaktadır. Bu çalışmada değişkenlere ait serilerin durağanlık araştırması için Augmented Dickey-Fuller (ADF) birim kök testi yapılmıştır.  $Y_t$  serilerinin birim kök özelliğini test etmek için aşağıdaki Augmented Dickey-Fuller (ADF) regresyon denklemi kullanılır:

$$\Delta Y_t = \alpha_0 + \alpha_1 t + \delta Y_{t-1} + \sum_{i=1}^N \Psi \Delta Y_{t-i} + \varepsilon_t$$

Yukarıdaki denklemde  $\Delta$  birinci fark işlemcisini; t bir zaman trendini,  $\varepsilon_t$  ortalaması sıfır, kendi gecikmeli değerleriyle olan kovaryansları sıfır ve varyansları sabit, normal dağılıma sahip, rassal hata terimini;  $Y_t$  kullanılan serileri ve N ise hata terimlerinin ardışık bağımlılığını gidermek için Akaike Bilgi Kriteri tarafından belirlenen bağımlı değişkenin gecikme uzunluğunu ifade etmektedir. ADF testinin hipotezleri:  $H_0$  : Seri durağan değildir (Birim kök vardır)  $H_a$  : Seri durağandır şeklinde.

Test, deterministik öğelerle ilgilenmeyip sadece birim köke odaklanır ve sıfır hipotezinin reddedilmesi,  $Y_t$  değişkeninin durağan olduğunu gösterir. Bu durum  $Y_t \sim I(0)$  olarak gösterilir.

#### 3.2.2. Vektör Otoregresyon (VAR) Model

Sims (1980) tarafından geliştirilen VAR modeli, çoklu zaman serileri arasındaki doğrusal bağımlılıkları sistem bütünlüğü içerisinde kontrol etmek için kullanılan stokastik bir süreç modelidir. VAR modellerinde kullanılan bağımlı ve bağımsız değişkenler arasında içsellik problemleriyle karşı karşıya kalınır (Özgen & Güloğlu, 2004). Ek olarak modelde yer alan içsel ve dışsal değişkenler arasında kesin bir ayırım söz konusu değildir (Barışık & Kesikoğlu, 2015). Bir ekonometrik modelde kullanılan değişkenin zaman içinde izlediği yükseliş veya düşüş trendinin sistemdeki bir başka değişkenin trendinden bağımsız olup olmadığı bilinmemektedir. Modelin arkasındaki ana düşünce, tüm değişkenleri simetrik olarak ele almaktır, öyle ki, dışsal olduğundan emin olmadığımız değişkenler içsel olarak modellenir. Bu sayede, her bir değişkenin kendi gecikmeli değerleriyle, diğer gecikmeli değişkenlerin şimdiki ve geçmiş değerleriyle açıklanabildiği n değişkenli ve n denklemlilik doğrusal bir model oluşturulur.

İki değişkenli VAR modeli standart haliyle aşağıdaki gibi ifade edilebilir:

$$y_t = a_1 + \sum_{i=1}^p b_{1i} y_{t-i} + \sum_{i=1}^p b_{2i} x_{t-i} + \varepsilon_{1t}$$

$$x_t = c_1 + \sum_{i=1}^p d_{1i} y_{t-i} + \sum_{i=1}^p d_{2i} x_{t-i} + \varepsilon_{2t}$$

Yukarıda belirtilen iki değişkenli VAR modelinde, (p) gecikmelerin uzunluğunu, ( $\varepsilon$ ) ise ortalaması sıfır, kendi gecikmeli değerleriyle olan kovaryansları sıfır ve varyansları sabit, normal dağılıma sahip, rassal hata terimlerini temsil etmektedir. VAR modelinde hataların kendi gecikmeli değerleriyle ilişkisi olması varsayımı, modele herhangi bir kısıt getirmemektedir. Çünkü değişkenlerin gecikme uzunluğunun arttırılmasıyla otokorelasyon sorununun üstesinden gelinilir.

Modellerde yer verilen p gecikme uzunluklarının belirlenmesinde ise, LR testi ile FPE, AIC, SC ya da HQ kriterlerinden yararlanılmaktadır. Uygulamada LR testi sonucu, diğer kriterlere göre daha uzun gecikmeler elde edilmektedir. Bu nedenle çalışmada, cimrilik prensibi izlenerek SC ve AIC kriterleri, gecikmelerin belirlenmesinde temel alınmıştır.

Çalışmada kullanılan değişkenlerin kendi gecikmeli değerleriyle diğer gecikmeli değişkenlerin şimdiki ve geçmiş değerleriyle ifade edilebildiği 4 değişkenli otoregresif model aşağıda gösterilmiştir.

$$\begin{bmatrix} BCH \\ ETH \\ LTC \\ XRP \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} C_1 \\ C_2 \\ C_3 \\ C_4 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \alpha_{11}(L) & \alpha_{12}(L) & \alpha_{13}(L) & \alpha_{14}(L) \\ \alpha_{21}(L) & \alpha_{22}(L) & \alpha_{23}(L) & \alpha_{24}(L) \\ \alpha_{31}(L) & \alpha_{32}(L) & \alpha_{33}(L) & \alpha_{34}(L) \\ \alpha_{41}(L) & \alpha_{42}(L) & \alpha_{43}(L) & \alpha_{44}(L) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} BCH_{t-1} \\ ETH_{t-1} \\ LTC_{t-1} \\ XRP_{t-1} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \epsilon_{1t} \\ \epsilon_{2t} \\ \epsilon_{3t} \\ \epsilon_{4t} \end{bmatrix}$$

Burada; BCH, Bitcoin Cash; ETH, Ethereum; LTC, Litecoin; XRP, Ripple ve C sabit terimler olarak tanımlanmıştır.  $\epsilon_{1t}, \epsilon_{2t}, \epsilon_{3t}, \epsilon_{4t}$  ortalaması sıfır ve sabit kovaryansa sahip rastgele stokastik süreçlerdir. Katsayılar matrisindeki  $\alpha_{ij}(L)$  terimini ifade etmek gerekirse; alt indisdeki i denklemin numarasını j ise açıklayıcı değişkeni temsil etmektedir. Örneğin;  $\alpha_{34}$  3.denklemin,  $LTC_t$  ve 4. açıklayıcı değişken  $XRP_{t-1}$ , L ise gecikme işlemcisidir.

VAR modellerinin parametrelerin yorumlanmasına yönelik olmadığı gibi öngörü amaçlı da olmadığı bilinmektedir. Modelin amacı, değişkenler arasındaki ilişkiyi etki-tepki katsayıları yardımı ile ortaya koymaktır; ancak denkleminde değişkenlerin gecikmeli değerleri yer aldığı için öngöründe de başarılı oldukları görülür (Turgan, 2008).

### 3.2.3. Granger Nedensellik Analizi

Ekonometrik çalışmalarda iki ya da daha fazla değişken arasında ilişki olup olmadığının yanı sıra ilişkinin yönü de önem kazanmaktadır. Bu sebeple Granger (1969) tarafından tanımlanan nedensellik kavramı, iki değişken arasındaki neden-sonuç ilişkisini ortaya koymaktadır. VAR modelinde ilişkinin yönüyle ilgilenilmezken, Granger nedensellik testi ilişkinin yönü ile de ilgilenmektedir (Sever & Demir, 2007). Ayrıca, nedensellik analizinde VAR modelinden farklı olarak, bir denklem sistemi söz konusu olmayıp denklemler tek tek ele alınmaktadır. Nedensellik analizi yalnızca kovaryans durağan seriler için yapılabilmektedir. Bu sebeple serilerin durağan olduğu düzeyler tespit edilmiş ve testlere durağan oldukları düzeyler üzerinden devam edilmiştir.

Nedensellik testi, bağımlı değişkenin, gelecekteki tahmini değerinden, kendisinin ya da bağımsız değişkenlerin geçmiş dönem değerinden etkilenmesine dayanmaktadır. Aynı zamanda sonucun gerçekleşmesi için nedenin gerçekleşme zorunluluğu olduğundan neden ve sonucun gerçekleşmesi arasında bir zaman gecikmesi gerçekleşmektedir. Bu sebeple Granger Nedensellik Testi'ne başlamadan önce bilgi kriterleri kullanılarak model için optimal gecikme uzunlukları belirlenmektedir.  $X_t$  ve  $Y_t$  incelenecek değişkenler olduğunda Granger ile nedensellik ilişkisi aşağıdaki model yardımıyla test edilebilir (Granger, 1969: 431).

$$Y_t = \sum_{i=1}^n a_i X_{t-i} + \sum_{i=1}^n b_i Y_{t-i} + \epsilon_{1t}$$

$$H_{01} = \sum_{i=1}^n a_i = 0 \quad X_t, Y_t \text{ye neden olmamaktadır.}$$

$$H_{a1} = \sum_{i=1}^n a_i \neq 0 \quad X_t, Y_t \text{ye neden olmaktadır.}$$

$$X_t = \sum_{i=1}^n c_i X_{t-i} + \sum_{i=1}^n d_i Y_{t-i} + \epsilon_{2t}$$

$$H_{02} = \sum_{i=1}^n d_i = 0 \quad Y_t, X_t \text{ye neden olmamaktadır.}$$

$$H_{a2} = \sum_{i=1}^n d_i \neq 0 \quad Y_t, X_t \text{ye neden olmaktadır.}$$

Burada  $a_i, b_i, c_i, d_i$ ; gecikme katsayılarını, n; gecikme derecesini ve  $\epsilon_{1t}, \epsilon_{2t}$ ; aralarında seri korelasyon bulunmayan hata terimlerini göstermektedir. Modellerdeki bağımsız değişkenin gecikmeli değerlerine ait katsayılarının tümünün sıfıra eşit olup olmadığının test edilmesi muhtemel dört durumu oluşturmaktadır. Bunlar;

- $a_i$  katsayıları belirli bir anlamlılık düzeyinde sıfırdan farklı bulunursa  $H_{01}$  hipotezi reddedilir.  $X_t, Y_t$  'nin Granger nedenidir hipotezi kabul edilir. Burada tek yönlü bir nedensellik söz konusudur.
- $d_i$  katsayıları belirli bir anlamlılık düzeyinde sıfırdan farklı bulunursa  $H_{02}$  hipotezi reddedilir.  $Y_t, X_t$  'nin Granger nedenidir hipotezi kabul edilir. Burada da nedensellik tek yönlüdür.
- Hem  $a_i$  hem de  $d_i$  katsayıları belirli bir anlamlılık düzeyinde sıfırdan farklı bulunursa  $H_{01}$  ve  $H_{02}$  hipotezleri reddedilir.  $X_t$  ve  $Y_t$  arasında çift yönlü bir nedensellik ilişkisinin olduğu anlaşılır.
- Hem  $a_i$  hem de  $d_i$  katsayılarının bütün değerleri ancak sıfır ise  $H_{01}$  ve  $H_{02}$  hipotezleri kabul edilir. Bu durumda ise  $X_t$  ve  $Y_t$  arasında nedensellik ilişkisinin olmadığı sonucuna ulaşılır.

### 3.2.4. Etki-Tepki Analizi

Etki-tepki analizi ile modelde bulunan değişkenlerden herhangi birine bir birimlik bir şok uygulandığında hem kendisi hem de diğer değişkenlerin kısa ve uzun vadede bu değişime vermiş olduğu tepkiler gözlemlenmektedir (Enders, 2004: 272-280).

### 3.2.5. Varyans Ayırıştırması

Varyans ayırıştırması, eş zamanlı bir modeldeki her bir içsel değişkende meydana gelen değişimi modelde bulunan tüm içsel değişkenlerin değişimi şeklinde ifade etmektedir. Bu yönüyle varyans ayırıştırması, tüm sistemin hareketi hakkında bilgi sahibi olmaya olanak sağlamaktadır (Özgen & Güloğlu, 2004). VAR modelinin hareketli ortalamalar bölümünden elde edilen varyans ayırıştırması, bağımlı değişkendeki değişkenliğin ne kadarının kendi varyansından, ne kadarının diğer değişkenlerin varyansından

kaynaklandığının belirlenmesini sağlamaktadır. Bir değişkende meydana gelen değişimin büyük bir kısmı kendisindeki şoklardan kaynaklanıyorsa, bu değişkenin dışsal hareket ettiğini gösterir. Ayrıca, bağımsız değişkenlerden hangisinin zaman içinde bağımlı değişkenlerdeki değişkenliği açıklamada "daha güçlü" olduğunu açıklama konusunda da bilgi vermektedir (Lütkepohl & Kratzig, 2004: 180-185).

## IV. AMPİRİK BULGULAR

### 4.1. Durağanlık Analizi Sonuçları

Birim kök testine başlamadan önce verilerin ölçeğini

küçültmek ve normal bir dağılıma sahip olmaları için logaritma dönüşümü yapılmıştır. Analizlere serilerin logaritmali halleri ile devam edilmiş olup XRP serisi zaten oran olduğu için XRP serisinin logaritması alınmamıştır. Değişkenlerin doğrusal biçime getirilmesi için logaritmalarının alınmış halleri 'L' notasyonu ile, farkı alınan seriler ise 'DL' notasyonu ile gösterilmiştir. Serilerin durağan olup olmadıklarını görebilmek amacıyla ADF birim kök testi uygulanmıştır. BCH, ETH, LTC ve XRP olarak gösterilen değişkenler için yapılan ADF birim kök testlerinin sonuçları Tablo 1'de toplu bir şekilde verilmiştir.

**Tablo.1.** Serilerin Birim Kök Testi Sonuçları.

Augmented Dickey-Fuller Testleri 03.08.2017 – 17.03.2020				
Değişkenler	Düzye			Karar
	t-istatistiği	p değeri	%5 kritik değer	
LBCH	-1.908964	0.6241	-3.574244	Seri, düzeyde durağan değildir.
LETH	-1.631547	0.7551	-3.574244	Seri, düzeyde durağan değildir.
LLTC	-2.872946	0.1856	-3.580623	Seri, düzeyde durağan değildir.
XRP	-3.595688	0.0492	-3.587527	Seri, düzeyde durağandır.
Değişkenler	1.Farklar			Karar
	t-istatistiği	p değeri	%5 kritik değer	
DLBCH	-4.030624	0.0044	-2.971853	Seri, birinci farkta durağandır.
DLETH	-3.091188	0.0388	-2.971853	Seri, birinci farkta durağandır.
DLLTC	-3.671648	0.0104	-2.971853	Seri, birinci farkta durağandır.

Serilerin logaritmaları alınmış hallerine yapılan ADF testinin hipotezleri;

$H_0$ : Seri düzeyde durağan değildir (Birim kök vardır).

$H_1$ : Seri düzeyde durağandır.

şeklinde olup LBCH, LETH ve LLTC değişkeni serileri düzeyde durağan değildir. XRP serisi ise düzeyde durağandır. Düzeyde durağan olmayan değişkenler için 1. fark alınmış olup serilerin 1. farklarına ADF testi uygulanmıştır. Hipotezler, yukarıdaki hipotezle aynıdır. Birinci farkı alınan BCH, ETH ve LTC tabloda DLBCH, DLETH ve DLLTC ile belirtilmiş olup 1. farklar için hepsinde  $H_0$  hipotezi reddedilmiş olup seriler 1. farkta durağan hale gelmiştir.

$$\Delta LBCH \sim I(0) \rightarrow LBCH \sim I(1)$$

$$\Delta LETH \sim I(0) \rightarrow LETH \sim I(1)$$

$$\Delta LLTC \sim I(0) \rightarrow LLTC \sim I(1)$$

$$XRP \sim I(0) \rightarrow XRP \sim I(0)$$

### 4.2. Granger Nedensellik Analizi Sonuçları

Durağanlıktan sonraki aşama nedensellik ve VAR analizidir. Serilerin kaçmıncı mertebede durağan olduklarını belirledik ve bundan sonraki analizlerde serilerin durağan halleri ile analize devam edilmiştir. Öncelikle ikişerli grup halinde serilerin tek yönlü ve iki yönlü nedensellik analizleri yapılacaktır. Bunun için

Granger nedensellik test denklemindeki gecikmeyi belirlemek için LogL, Olabilirlik oranı testi (LR), Son öngörü hatası (FPE), Akaike bilgi kriteri (AIC), Schwarz bilgi kriteri (SC) ve Hannan-Quinn (HQ) bilgi kriterlerinden yardım alınmıştır. Tablo.2'de Bitcoin Cash ve Ethereum arasındaki gecikme uzunluğuna ait bilgi kriterleri sonuçları verilmiştir. Cimrilik prensibi gereği 1 gecikme alınmıştır.

Bitcoin Cash ve Litecoin arasındaki gecikme uzunluğuna ait bilgi kriterleri sonuçları Tablo.3'te verilmiştir. Cimrilik prensibi gereği 1 gecikme alınmıştır.

Bitcoin Cash ve XRP arasındaki gecikme uzunluğuna ait bilgi kriterleri sonuçları Tablo.4'te verilmiştir. Cimrilik prensibi gereği 1 gecikme alınmıştır.

Ethereum ve Litecoin arasındaki gecikme uzunluğuna ait bilgi kriterleri sonuçları Tablo.5'te verilmiştir. Cimrilik prensibi gereği 1 gecikme alınmıştır.

Ethereum ve XRP arasındaki gecikme uzunluğuna ait bilgi kriterleri sonuçları Tablo.6'da verilmiştir. Cimrilik prensibi gereği 1 gecikme alınmıştır.

Litecoin ve XRP arasındaki gecikme uzunluğuna ait bilgi kriterleri sonuçları Tablo.7'de verilmiştir. Cimrilik prensibi gereği 3 gecikme alınmıştır.

**Tablo.2.** VAR Gecikme Uzunluğu Belirleme Kriterleri (Bitcoin Cash-Ethereum)

Gecikme	LogL	LR	FPE	AIC	SC	HQ
0	-0.415997	NA	0.004100	0.178963	0.274951	0.207505
1	6.580021	12.43736*	0.003290*	-0.042964*	0.244999*	0.042662*
2	9.793675	5.237066	0.003511	0.015283	0.495223	0.157995

\*Ait olduğu sütundaki bilgi kriterine ait en uygun gecikme uzunluğunu göstermektedir.

**Tablo.3.** VAR Gecikme Uzunluğu Belirleme Kriterleri (Bitcoin Cash-Litecoin)

Gecikme	LogL	LR	FPE	AIC	SC	HQ
0	3.639122	NA*	0.002933	-0.156107	-0.056629*	-0.134518
1	9.143509	9.436092	0.002551*	-0.299382	-0.000947	-0.234614*
2	9.485596	0.521275	0.003668	0.048991	0.546383	0.156938
3	11.23071	2.326815	0.004705	0.263742	0.960090	0.414868
4	11.37929	0.169806	0.007249	0.630544	1.525849	0.824848
5	13.47112	1.992223	0.009731	0.812274	1.906536	1.049757
6	24.43883	8.356350	0.006040	0.148683	1.441901	0.429344
7	26.56877	1.217110	0.009827	0.326784	1.818958	0.650624
8	38.62401	4.592471	0.007815	-0.440382*	1.250750	-0.073363

\*Ait olduğu sütundaki bilgi kriterine ait en uygun gecikme uzunluğunu göstermektedir.

**Tablo.4.** VAR Gecikme Uzunluğu Belirleme Kriterleri (Bitcoin Cash-XRP)

Gecikme	LogL	LR	FPE	AIC	SC	HQ
0	14.47775	NA	0.001045	-1.188357	-1.088878	-1.166767
1	34.00151	33.46932*	0.000239*	-2.666811	-2.368376*	-2.602043*
2	34.98605	1.500253	0.000323	-2.379624	-1.882233	-2.271678
3	36.93244	2.595185	0.000407	-2.184042	-1.487694	-2.032917
4	40.84752	4.474378	0.000438	-2.175955	-1.280650	-1.981651
5	43.51697	2.542329	0.000556	-2.049235	-0.954974	-1.811752
6	45.45965	1.480140	0.000816	-1.853300	-0.560082	-1.572639
7	55.05563	5.483417	0.000652	-2.386251	-0.894076	-2.062411
8	62.56465	2.860576	0.000799	-2.720442*	-1.029311	-2.353424

\*Ait olduğu sütundaki bilgi kriterine ait en uygun gecikme uzunluğunu göstermektedir.

**Tablo.5.** VAR Gecikme Uzunluğu Belirleme Kriterleri (Ethereum-Litecoin)

Gecikme	LogL	LR	FPE	AIC	SC	HQ
0	16.25176	NA*	0.001045	-1.187646	-1.089475*	-1.161601
1	20.88258	8.103936	0.000994*	-1.240215*	-0.945701	-1.162080*
2	22.99643	3.346939	0.001175	-1.083036	-0.592180	-0.952812
3	23.28987	0.415698	0.001637	-0.774156	-0.086957	-0.591842
4	24.71331	1.779310	0.002116	-0.559443	0.324097	-0.325039
5	26.29388	1.712282	0.002778	-0.357824	0.722059	-0.71330

\*Ait olduğu sütundaki bilgi kriterine ait en uygun gecikme uzunluğunu göstermektedir.

**Tablo.6.** VAR Gecikme Uzunluğu Belirleme Kriterleri (Ethereum-XRP)

Gecikme	LogL	LR	FPE	AIC	SC	HQ
0	-127.4565	NA	72.42253	9.958196	10.05497	9.986064
1	-120.0942	13.02575*	56.02856*	9.699551*	9.989881*	9.783155*
2	-119.8517	0.391606	75.37984	9.988595	10.47248	10.12794
3	-119.6788	0.252756	102.9707	10.28298	10.96042	10.47806

\*Ait olduğu sütundaki bilgi kriterine ait en uygun gecikme uzunluğunu göstermektedir.

**Tablo.7.** VAR Gecikme Uzunluğu Belirleme Kriterleri (Litecoin-XRP)

Gecikme	LogL	LR	FPE	AIC	SC	HQ
0	-25.06409	NA	0.032702	2.255340	2.353512	2.281385
1	25.81627	89.04062	0.000659	-1.651356	-1.356842	-1.573221
2	26.04304	0.359065	0.000912	-1.336920	-0.846065	-1.206696
3	52.12977	36.95620*	0.000148	-3.177481	-2.490283*	-2.995167
4	57.55996	6.787734	0.000137	-3.296663	-2.413123	-3.062260
5	63.28128	6.198095	0.000127*	-3.440107*	-2.360224	-3.153613*

\*Ait olduğu sütundaki bilgi kriterine ait en uygun gecikme uzunluğunu göstermektedir.

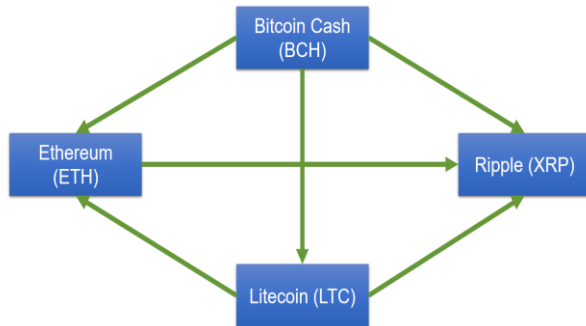
**Tablo.8.** Granger Nedensellik Testi Sonuçları

$H_0$ Hipotezleri	Gözlem	F-istatistiği	Olasılık	Karar
DLETH serisi DLBCH serisinin Granger nedeni değildir.	28	0.06695	0.7980	$H_0$ reddedilemez.
DLBCH serisi DLETH serisinin Granger nedeni değildir.	28	5.06188	0.0335*	$H_0$ reddedilir.
DLLTC serisi DLBCH serisinin Granger nedeni değildir.	28	0.42309	0.5213	$H_0$ reddedilemez.
DLBCH serisi DLLTC serisinin Granger nedeni değildir.	28	5.01812	0.0342*	$H_0$ reddedilir.
XRP serisi DLBCH serisinin Granger nedeni değildir.	28	2.02831	0.1668	$H_0$ reddedilemez.
DLBCH serisi XRP serisinin Granger nedeni değildir.	28	5.72225	0.0246*	$H_0$ reddedilir.
DLLTC serisi DLETH serisinin Granger nedeni değildir.	28	8.81548	0.0065*	$H_0$ reddedilir.
DLETH serisi DLLTC serisinin Granger nedeni değildir.	28	0.00023	0.9880	$H_0$ reddedilemez.
XRP serisi DLETH serisinin Granger nedeni değildir.	28	4.18908	0.0513	$H_0$ reddedilemez.
DLETH serisi XRP serisinin Granger nedeni değildir.	28	6.20269	0.0198*	$H_0$ reddedilir.
XRP serisi DLLTC serisinin Granger nedeni değildir.	28	0.72562	0.5492	$H_0$ reddedilemez.
DLLTC serisi XRP serisinin Granger nedeni değildir.	28	10.7495	0.0002*	$H_0$ reddedilir.

Tablo.8’de ikili gruplar halinde seçilen değişkenlere uygulanan Granger nedensellik analizi testi sonuçları verilmiştir. Uygulanan testin sonucunda;

- BCH fiyatının, ETH fiyatının Granger nedeni olduğu
- BCH fiyatının, LTC fiyatının Granger nedeni olduğu
- BCH fiyatının, XRP fiyatının Granger nedeni olduğu
- LTC fiyatının, ETH fiyatının Granger nedeni olduğu
- ETH fiyatının, XRP fiyatının Granger nedeni olduğu
- LTC fiyatının, XRP fiyatının Granger nedeni olduğu

sonuçlarına ulaşılmıştır. Granger nedensellik analizi testi sonuçları ve yönleri Şekil.2’de görselleştirilmiştir.

**Şekil.2.** Granger nedensellik analizi sonuçları görseli

#### 4.3. VAR Analizi Sonuçları

Var analizi seriler arasında uzun dönemli ilişkilerini belirlemek için yapılmıştır. Öncelikle VAR test denklemleri için gecikme derecesini belirlemek için bilgi kriterlerinden yararlanılmıştır. Tablo.9’da bilgi kriterleri sonuçları verilmiş olup cimrilik prensibi gereği 1 gecikme alınmıştır. Fakat sabit varyans varsayımını sağlamadığı için 2 gecikme alınmıştır. Varsayımlar 2 gecikmede sağlanmıştır. Değişkenlere ait VAR modeli ise Tablo.10’da verilmiştir.

#### 4.4. Otokorelasyon (LM) ve White Değişen Varyans Testleri

Elde edilen VAR modelinde yapısal anlamda bir sorun olup olmadığının tespitine yönelik ayrıca Otokorelasyon (LM) ve White Değişen Varyans testleri yapılmıştır.

Otokorelasyon testine ilişkin sonuçlar Tablo.11’de gösterilmektedir.

Tahmin edilen VAR modelindeki hata terimlerinin birbiri ile ilişkili olup olmadıklarını belirlemek amacıyla yapılan bu test, 12 gecikme düzeyinde de otokorelasyon olmadığını göstermektedir. Hata terimlerinin varyansının bütün örneklem için sabit olup olmadığını belirlemek amacıyla yapılan White Değişen Varyans Testi sonuçları ise Tablo.12’de gösterilmektedir.

Ki-kare değeri tahmin edilen modelde değişen varyans problemi olmadığını başka bir ifadeyle sabit varyans varsayımının geçerli olduğunu göstermektedir.

**Tablo.9.** DLBCH, DLETH, DLLTC, XRP içsel değişkenleri için değişken gecikme sırası seçim kriterleri

Gecikme	LogL	LR	FPE	AIC	SC	HQ
0	-119.8704	NA	0.113519	9.175588	9.367564*	9.232672
1	-95.18565	40.22706*	0.060692	8.532270	9.492149	8.817693*
2	-77.17438	24.01503	0.057137*	8.383287*	10.11107	8.897048

**Tablo.10.** VAR Modeli

	DLOGBCH	DLOGETH	DLOGLTC	XRP
<b>DLOGBCH(-1)</b>	0.259523 (0.27800) [0.93352]	0.254390 (0.19602) [1.29778]	0.444469 (0.25035) [1.77537]	15.11548 (13.3825) [1.12950]
<b>DLOGBCH(-2)</b>	-0.226748 (0.029383) [-0.77170]	0.054608 (0.20718) [0.26358]	-0.455499 (0.26461) [-1.72143]	44.28807 (14.1443) [3.13116]
<b>DLOGETH(-1)</b>	-0.420891 (0.59716) [-0.70482]	-0.383857 (0.42105) [-0.91166]	-0.425261 (0.53776) [-0.79080]	-65.38790 (28.7458) [-2.27469]
<b>DLOGETH(-2)</b>	-0.259922 (0.59105) [-0.43976]	-0.128793 (0.41675) [-0.30904]	0.470125 (0.53226) [0.88325]	4.900467 (28.4519) [0.17224]
<b>DLOGLTC(-1)</b>	0.442657 (0.38852) [1.13934]	0.486672 (0.27394) [1.77654]	0.317380 (0.34988) [0.90712]	90.11164 (18.7025) [4.81817]
<b>DLOGLTC(-2)</b>	0.679520 (0.51680) [1.31485]	0.130582 (0.36440) [0.35835]	0.131931 (0.46540) [0.28348]	-80.08817 (24.8777) [-3.21928]
<b>XRP(-1)</b>	-0.004642 (0.00394) [-1.17806]	-0.000323 (0.00278) [-0.11621]	-4.10E-05 (0.00355) [-0.01155]	0.881644 (0.18968) [4.64817]
<b>XRP(-2)</b>	0.001377 (0.00321) [0.42932]	-0.000760 (0.00226) [-0.33609]	-0.001296 (0.00289) [-0.44878]	-0.185437 (0.15439) [-1.20108]
<b>C</b>	-0.019114 (0.07934) [-0.24091]	-0.011106 (0.05594) [-0.19853]	0.007578 (0.07145) [0.10606]	2.205497 (3.81930) [0.57746]

**Tablo.11.** Otokorelasyon-LM Testi Sonuçları

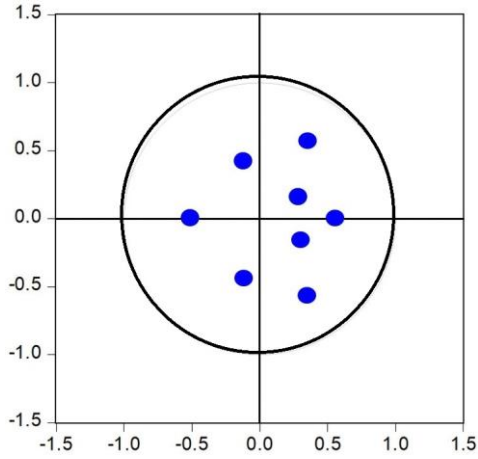
Gecikme	LM-İstatistiği	Olasılık
1	28.85866	0.0249
2	24.97080	0.0703
3	16.72149	0.4038
4	10.67226	0.8292
5	15.24619	0.5067
6	8.532505	0.9314
7	25.88068	0.0557
8	14.89543	0.5323
9	11.29871	0.7907
10	7.964712	0.9499
11	14.18828	0.5847
12	8.866400	0.9188

**Tablo.12.** White Değişen Varyans Testi Sonuçları

Ki-Kare	df	Olasılık
165.8825	160	0.3587

#### 4.5. Kararlılık Analizi

VAR modelinin geçerliliği için, ilk olarak modelin kararlılığının ortaya konması gerekmektedir. Bu amaçla VAR modeli AR karakteristik polinomialinin kökleri hesaplanmıştır. Eğer katsayı matrisinin öz değerlerinin hepsi birim çemberin içerisinde ise sistem durağan, özdeğerlerinin en az bir tanesi birim çemberin üzerinde veya dışarısında ise sistem durağan değildir veya giderek genişleyen bir özellik gösterir. Birim daire dışına çıkan herhangi bir kökün olmadığı Şekil.3'de görülmektedir. Bu da VAR modelinde kararlılığın sağlandığını ortaya koymaktadır.



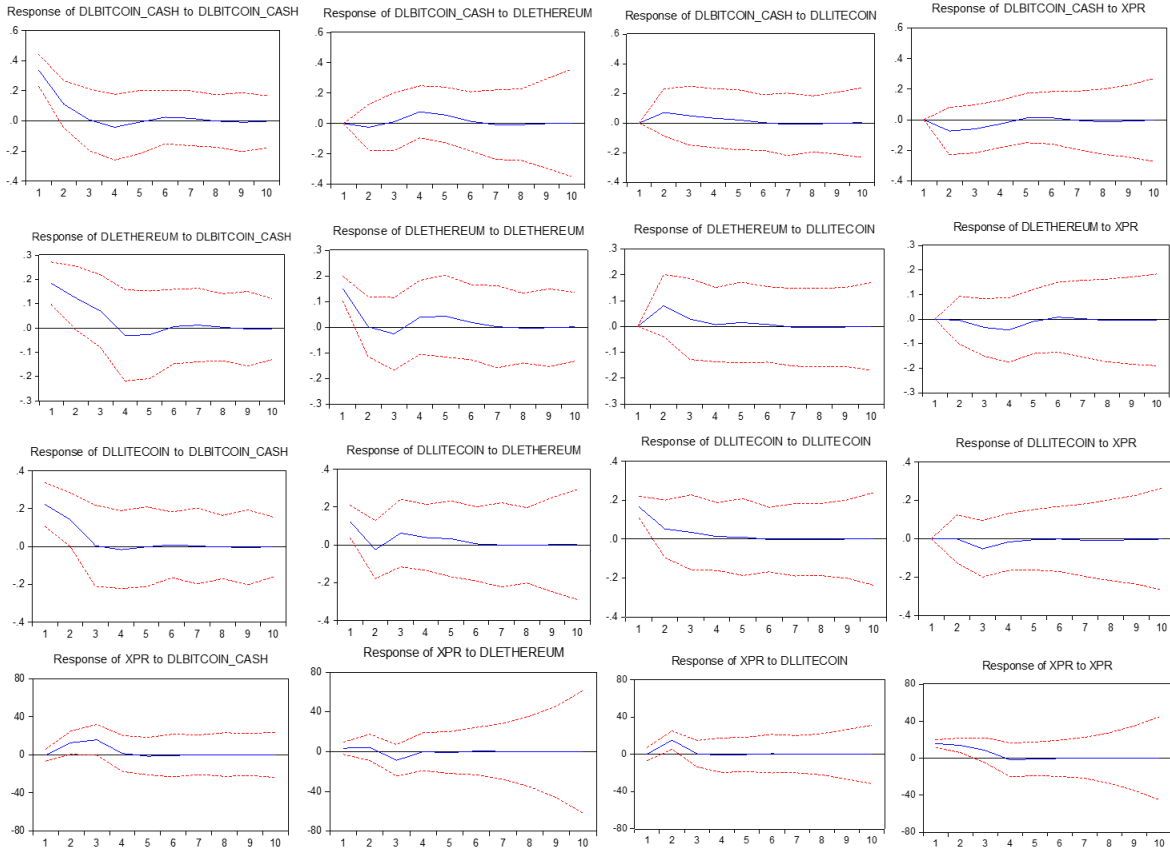
Şekil.3. AR Karakteristik Polinomialinin Kökleri

#### 4.6. Etki-Tepki Fonksiyonu ve Grafikleri

VAR denklem sistemi uygulandıktan sonra VAR sistemi içerisinde yer alan Etki-Tepki Analizi ve Varyans Ayrıştırması Analizi yapılmıştır. VAR modelinin kararlılık koşulunu sağlaması etki-tepki katsayılarının elde edilebileceğini ortaya koymaktadır. Modelin geçerliliğinin saptanması sonrasında bir değişkende meydana gelen şoklar karşısında diğer değişkenlerin gelecekte nasıl tepki verdiğini sayılarla ifade etmek açısından etki-tepki fonksiyonları elde edilmiş ve grafikleri Şekil.4'de verilmiştir. Tablo.13'de ise herhangi bir seride meydana gelen şoka diğer serilerin 10 dönem boyunca verdiği tepkiler tablolaştırılmıştır.

Etki-Tepki fonksiyonlarında dikey eksenle ilgili değişkene verilen bir standart sapma şokun diğer değişkene olan etkisinin yönü ve büyüklüğü, yatay eksenle ise dönem (periyot) yer almaktadır. Grafiklerdeki mavi çizgiler şok karşısında ilgili değişkenin vereceği tepkiyi gösterirken, kırmızı renkle ifade edilen çizgiler ise 2 standart sapma güven aralıklarını ifade etmektedir.

Şekil.4'de yer alan grafikler, modelde analizde yer verilen değişkenlerde meydana gelen şoklara karşı birinci sırada Bitcoin Cash'in; ikinci sırada Ethereum'un; üçüncü sırada Litecoin'in ve dördüncü sırada XRP'nin tepkisini göstermektedir.



Şekil.4. Etki-Tepki Fonksiyonları Grafikleri

**Tablo.13.** Herhangi bir seride meydana gelen şoka diğer serilerin dönem bazındaki tepkileri

	Herhangi bir serideki ₺1 birimlik şoka BCH serisinin dönem bazındaki tepkisi				Herhangi bir serideki ₺1 birimlik şoka ETH serisinin dönem bazındaki tepkisi			
	DLBCH	DLETH	DLLTC	XRP	DLBCH	DLETH	DLLTC	XRP
1	0.337649 (0.04595)	0.000000 (0.00000)	0.000000 (0.00000)	0.000000 (0.00000)	0.183927 (0.03838)	0.151164 (0.02057)	0.000000 (0.00000)	0.000000 (0.00000)
2	0.110326 (0.06909)	-0.025062 (0.07493)	0.071445 (0.06728)	-0.073630 (0.06330)	0.123725 (0.05081)	0.001108 (0.05323)	0.080681 (0.04717)	-0.005121 (0.04407)
3	0.006481 (0.06751)	0.011339 (0.07500)	0.050081 (0.07045)	-0.060315 (0.06489)	0.069861 (0.05211)	-0.026397 (0.05694)	0.029237 (0.05352)	-0.033652 (0.05052)
4	-0.042255 (0.05853)	0.076678 (0.05393)	0.032614 (0.05651)	-0.027312 (0.05783)	-0.029578 (0.04764)	0.038428 (0.04546)	0.006976 (0.04619)	-0.044515 (0.04947)
5	-0.008093 (0.05074)	0.056385 (0.04827)	0.021286 (0.04111)	0.011103 (0.04913)	-0.027993 (0.04163)	0.042900 (0.03815)	0.015361 (0.03462)	-0.009535 (0.04071)
6	0.023947 (0.03710)	0.014348 (0.03802)	0.002800 (0.02974)	0.012517 (0.03628)	0.006620 (0.02819)	0.018283 (0.03088)	0.007916 (0.02545)	0.007842 (0.02948)
7	0.016745 (0.03012)	-0.007599 (0.03035)	-0.008986 (0.02135)	-0.004330 (0.02626)	0.012258 (0.02260)	0.001499 (0.02453)	-0.003113 (0.01534)	0.001524 (0.01950)
8	-0.001597 (0.02134)	-0.007555 (0.02378)	-0.006801 (0.01497)	-0.012829 (0.01961)	0.003139 (0.01696)	-0.003885 (0.01864)	-0.004765 (0.01065)	-0.005781 (0.01384)
9	-0.008911 (0.01641)	-0.000582 (0.01567)	-0.000901 (0.00953)	-0.008990 (0.01327)	-0.003233 (0.01166)	-0.002351 (0.01216)	-0.001968 (0.00633)	-0.006271 (0.00998)
10	-0.006195 (0.01224)	0.004132 (0.01184)	0.002115 (0.00646)	-0.002090 (0.00901)	-0.004265 (0.00890)	0.001110 (0.00801)	0.000409 (0.00391)	-0.003120 (0.00691)
	Herhangi bir serideki ₺1 birimlik şoka LTC serisinin dönem bazındaki tepkisi				Herhangi bir serideki ₺1 birimlik şoka XRP serisinin dönem bazındaki tepkisi			
	DLBCH	DLETH	DLLTC	XRP	DLBCH	DLETH	DLLTC	XRP
1	0.222577 (0.05007)	0.123829 (0.03613)	0.166076 (0.02260)	0.000000 (0.00000)	-0.341620 (3.12766)	3.501094 (3.09081)	0.445975 (3.05327)	15.86212 (2.15856)
2	0.142513 (0.06210)	-0.025127 (0.06590)	0.052691 (0.05902)	-0.000650 (0.05628)	12.83275 (5.41449)	4.360841 (5.33033)	15.35858 (4.62795)	13.98474 (3.56002)
3	0.003603 (0.06308)	0.063101 (0.06944)	0.034871 (0.06525)	-0.051888 (0.06139)	15.82615 (6.37669)	-8.696492 (6.51707)	0.709818 (6.02494)	8.551503 (5.86097)
4	-0.016253 (0.05484)	0.039618 (0.05078)	0.013295 (0.05150)	-0.016398 (0.05539)	1.506774 (6.45470)	0.015578 (6.80921)	-0.895124 (6.47935)	-1.674870 (6.71472)
5	-0.001570 (0.04394)	0.032335 (0.04068)	0.010399 (0.03656)	-0.004622 (0.04494)	-1.434695 (5.56025)	-0.838110 (5.27912)	-0.117451 (5.28923)	-0.722657 (5.53522)
6	0.009112 (0.02728)	0.005460 (0.03134)	-0.002428 (0.02079)	-0.000927 (0.03140)	-0.692348 (3.90165)	0.630476 (3.69519)	0.730689 (3.44707)	-0.066200 (3.93915)
7	0.002927 (0.02206)	0.000147 (0.02499)	-0.003872 (0.01334)	-0.007276 (0.02039)	0.035944 (2.68920)	0.342370 (2.91276)	0.156996 (1.50701)	0.483736 (2.44748)
8	-0.002538 (0.01323)	-0.002019 (0.01323)	-0.002727 (0.00882)	-0.006953 (0.01204)	0.238666 (1.85969)	0.273097 (2.21877)	0.078992 (0.84946)	0.285032 (1.35970)
9	-0.004385 (0.00924)	0.001384 (0.00901)	5.03E-05 (0.00442)	-0.004360 (0.00840)	0.312885 (1.22694)	-0.205791 (1.42078)	-0.099549 (0.61560)	0.117499 (0.92584)
10	-0.002432 (0.00663)	0.002183 (0.00617)	0.000852 (0.00284)	-0.000878 (0.00532)	0.061119 (0.90545)	-0.154394 (0.71750)	-0.088957 (0.42632)	-0.107611 (0.76052)

**Not:** Tablodaki ilk sütun zaman dönemlerini, diğer sütunlar ise herhangi bir seride meydana gelen ₺1 birimlik şoka dönem bazında her bir değişkenin tepkisini göstermektedir.



Değişkenlerde meydana gelen şoklara karşı tepkiler şöyle özetlenebilir:

Ethereum serisinde  $\pm 1$  standart sapmalılık şok karşısında Bitcoin Cash serisi 1. Dönemde tepkisiz kalırken, 2.,7.,8. ve 9. dönemlerde negatif yönde tepki vermiştir. Diğer tüm dönemlerde ise pozitif yönlü tepki vermiştir. Son dönemde ise eski dönem dengesinin üstünde seyretmiştir. Litecoin serisinde  $\pm 1$  standart sapmalılık şok karşısında Bitcoin Cash serisi 1. dönemde tepkisiz kalmıştır. 7.,8. ve 9. dönemlerde negatif yönlü tepki vermiştir ve diğer tüm dönemlerde pozitif yönlü tepki vermiştir. Negatif yönlü maksimum tepkisini 2. dönemde vermiştir. Son dönemde ise eski dönem dengesinin üstünde seyretmiştir. XRP serisinde  $\pm 1$  standart sapmalılık şok karşısında Bitcoin Cash serisi 1. dönem herhangi bir tepki vermemiştir. 5. ve 6. dönemde pozitif yönlü tepki vermiştir; diğer dönemlerde ise negatif yönlü tepki vermiştir. Negatif yönlü maksimum tepkisini ikinci dönemde vermiştir. Son dönemde de eski dönem dengesinin altında seyretmiştir.

Bitcoin Cash serisinde meydana gelen  $\pm 1$  standart sapmalılık şok karşısında Ethereum serisi 1.,2.,3.,6.,7. ve 8. dönemlerde pozitif yönde tepki vermiştir. Diğer tüm dönemlerde negatif yönlü tepki vermiştir. Son döneme gelindiğinde ise eski dönem dengesinin altında bir seyir izlemiştir. Litecoin serisinde  $\pm 1$  standart sapmalılık şok karşısında Ethereum serisi 1. dönem herhangi bir tepki vermemiştir. 2. dönemde ise pozitif yönlü güçlü bir tepki görülürken sonraki dönemlerde pozitif yönlü etki azalarak 6. dönemin sonuna kadar devam etmiştir. 7.,8. ve 9. dönemlerde ise negatif yönlü tepki vermiştir. Son dönemde ise eski dönem seviyesinin üzerinde bir seyir izlemiştir. XRP serisindeki  $\pm 1$  birimlik şok karşısında Ethereum serisi 1. dönemde tepki göstermemiştir. 6. ve 7. dönemlerde pozitif yönlü bir tepki görülürken diğer tüm dönemlerde negatif yönlü tepki göstermiştir.

Bitcoin Cash serisinde  $\pm 1$  standart sapmalılık şok karşısında Litecoin serisi 1. dönemde pozitif yönlü güçlü bir tepki vermekte ve sonrasında bu pozitif etki ilerleyen dönemlerde azalarak 3. dönemle birlikte eski fiyat seviyesine geri dönmektedir. Ethereum serisinde  $\pm 1$  standart sapmalılık şok karşısında Litecoin serisi sadece 2. ve 8. dönemlerde negatif tepki verirken diğer tüm dönemlerde pozitif tepki vermiştir. 6. dönemden son döneme kadar olan bu pozitif tepki eski fiyat seviyesine çok yakın bir şekilde seyretmektedir. XRP serisinde  $\pm 1$  standart sapmalılık şok karşısında ise Litecoin serisi çok küçük bir tepki vermekte, eski seviyesi dolaylarında kalmaya devam etmektedir.

Bitcoin Cash serisinde  $\pm 1$  standart sapmalılık şok karşısında XRP serisi 2. dönemden itibaren artış şeklinde tepki vermekte, tepki 3. dönemde maksimuma ulaşmakta ve ardından azalarak eski seviyesine geri dönmektedir. Ethereum serisinde  $\pm 1$  standart sapmalılık şok karşısında XRP serisi 1. ve 2. dönemlerde pozitif tepki, 3. dönemde ise negatif tepki vermektedir. Ardından eski seviyesi dolaylarında kalmaya devam etmektedir. Litecoin serisinde meydana gelen  $\pm 1$  standart sapmalılık şok karşısında XRP serisi 2. dönemde pozitif yönde en büyük

tepkii verdikten sonra eski seviyesi dolaylarında seyretmektedir.

#### 4.7. Çoklu Varyans Ayrıştırma Sonuçları

Etki-Tepki fonksiyonunda bir değişkenin hatasına  $\pm 1$  standart sapmalılık şok verilmesi durumunda, bu şokun sonraki dönemlerde diğer değişkenleri de etkilediği gösterilmiştir. Şimdi ise Varyans Ayrıştırma Analizi bir değişkenin kendi şoklarından kaynaklanan hareketler ile diğer değişkenlerin şoklarından kaynaklanan değişimlerin birbirine oranını göstermektedir.

Eğer birinci değişkenin hata varyansı, diğer ikinci değişkenin hata varyansına oranı tüm dönemlerde sıfır ise, ikinci değişkenin dışsal (ekzojen) değişken olduğu sonucuna ulaşılır. Tersine hata varyanslarının oranı sıfırdan farklı ise o zaman da ikinci değişkenin içsel olduğu anlamına gelir (Sevüktekin & Çınar, 2017: 515).

Etki-Tepki fonksiyonlarının grafiklerinin yorumlanmasından sonra sırada sistemde bulunan tüm değişkenlerin kendisi ve diğer değişkenler üzerindeki etkilerini görebilmek için on dönemlik varyans ayrıştırma sonuçları Tablo 14'de verilmektedir.

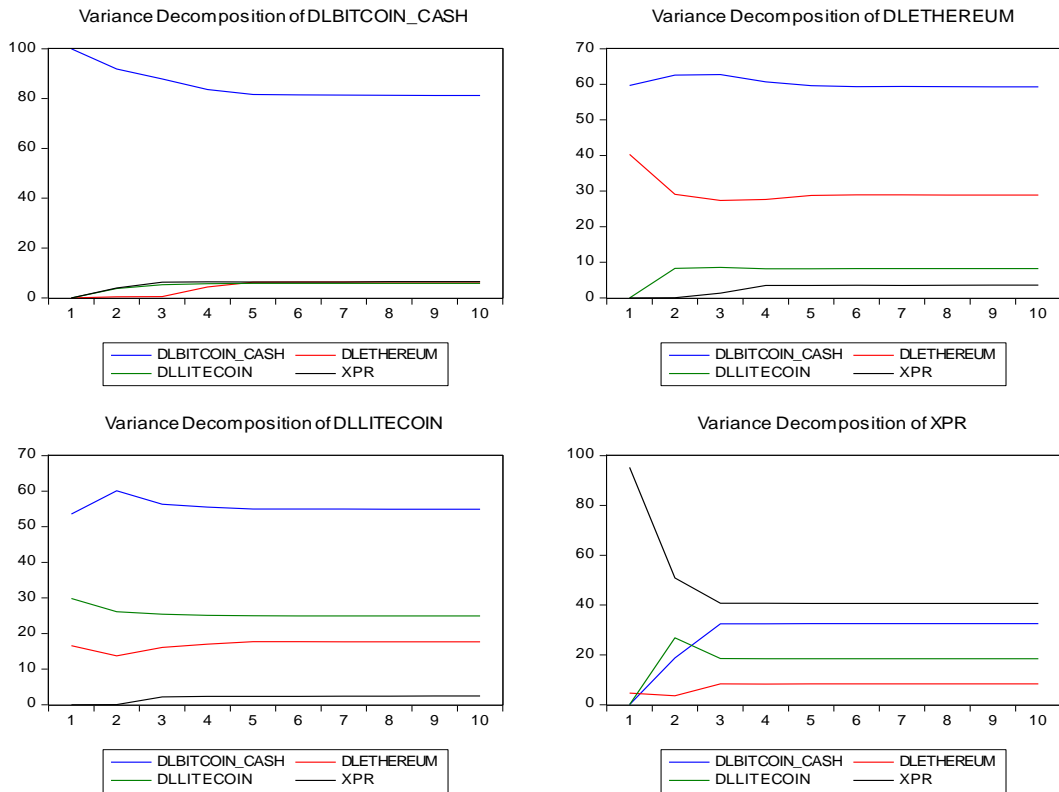
Varyans ayrıştırması sonuçlarına göre; Bitcoin Cash'in hata varyansında meydana gelen değişimin ilk dönem tamamı kendisi tarafından açıklanmaktadır. İkinci dönemde değişimin %91,87'si kendisinden, %0,45'i Ethereum'dan, %3,71'i Litecoin'den ve %3,94'ü Ripple tarafından açıklanmaktadır. Son dönemde ise standart sapmadaki değişimin %81,25'i kendisi tarafından açıklanmaya devam ederken; %6,39'u Ethereum, %5,83'ü Litecoin ve %6,51'i Ripple tarafından açıklanmaktadır. Ethereum'un hata varyansının ilk dönemde %59,68'i Bitcoin Cash tarafından, %40,31'i kendisi tarafından açıklanmaktadır. Sonraki dönemlerde kendisi tarafından açıklanma yüzdesi düşerken, Bitcoin Cash tarafından açıklanma yüzdesi 2. ve 3. dönemlerde arttıktan sonra 4. dönemde bir düşüş sonrası 5. dönemle birlikte yatay bir seyir izlemeye başlamıştır.

1. dönemde Ethereum'un hata varyansını açıklamada Litecoin'in etkisi yokken 2. dönemde %8'e yükselmiş ve daha sonra son döneme kadar o da %8 civarında yatay bir seyir izlemiştir. Ethereum'un hata varyansını açıklamada Ripple'in ise diğerlerine oranla daha sınırlı bir düzeyde kaldığı görülmektedir. Litecoin açısından bakıldığında, varyans ayrıştırma sonuçları yüksek oranda Bitcoin Cash'in etkisine ve Bitcoin Cash'e nispeten az olmakla birlikte yine kendisine göre yüksek oranda Ethereum'un etkisini gözler önüne sermektedir. Çünkü 10. dönem itibarıyla Litecoin'in hata varyansının %24,94'ü kendi, %17,67'si Ethereum ve %54,95'i Bitcoin Cash tarafından açıklanmaktadır. Ripple'in hata varyansının ise yine büyük bir bölümünün Bitcoin Cash tarafından açıklandığı görülmektedir. Son dönemde Ripple hata varyansının %32,56'sı Bitcoin Cash, %8,38'i Ethereum, %18,44'ü Litecoin ve %40,60'ı kendisi tarafından açıklanmaktadır. Ayrıca, varyans ayrıştırmasının sonuçlarının grafiksel gösterimleri Şekil.5'te verilmiştir.

**Tablo.14.** Değişkenlere Ait Varyans Ayrıştırma Sonuçları

	DLBCH				DLETH			
	DLBCH	DLETH	DLLTC	XRP	DLBCH	DLETH	DLLTC	XRP
1	100.0000	0.000000	0.000000	0.000000	59.68472	40.31528	0.000000	0.000000
2	91.87822	0.457348	3.716771	3.947663	62.57549	29.10151	8.289596	0.033401
3	87.86735	0.526735	5.299324	6.306587	62.74616	27.35377	8.554117	1.345949
4	83.59651	4.333896	5.666091	6.403501	60.67420	27.66115	8.193609	3.471034
5	81.60295	6.254075	5.816831	6.326145	59.59649	28.75741	8.187386	3.458712
6	81.47833	6.347081	5.787024	6.387566	59.32446	28.95953	8.210324	3.505689
7	81.43021	6.366004	5.822033	6.381753	59.38043	28.91128	8.206267	3.502029
8	81.29295	6.391133	5.841271	6.474648	59.33976	28.90241	8.223317	3.534503
9	81.26033	6.384850	5.835845	6.518972	59.31359	28.89013	8.222265	3.574020
10	81.25160	6.393017	5.836300	6.519083	59.31443	28.88245	8.219884	3.583237
	DLLTC				XRP			
	DLBCH	DLETH	DLLTC	XRP	DLBCH	DLETH	DLLTC	XRP
1	53.58326	16.58483	29.83191	0.000000	0.044176	4.639891	0.075287	95.24065
2	60.12607	13.74233	26.13123	0.000364	18.74100	3.556617	26.84810	50.85429
3	56.30680	16.07609	25.44681	2.170293	32.46620	8.357956	18.49702	40.67882
4	55.50013	17.02827	25.12766	2.343948	32.49440	8.319747	18.47478	40.71108
5	54.98961	17.69088	24.98045	2.339057	32.57102	8.352982	18.42857	40.64743
6	55.00314	17.69766	24.96166	2.337539	32.57245	8.374638	18.44975	40.60317
7	54.97689	17.68707	24.95845	2.377584	32.56303	8.381276	18.44626	40.60943
8	54.95341	17.68109	24.95132	2.414185	32.56191	8.385634	18.44362	40.60884
9	54.95119	17.67703	24.94348	2.428298	32.56536	8.387850	18.44204	40.60475
10	54.95058	17.67907	24.94168	2.428670	32.56446	8.389392	18.44198	40.60416

**Not:** Tablodaki ilk sütunda zaman dönemleri, diğer sütunlarda ise her bir değişkenin hata varyansında meydana gelen değişime kendisinin ve diğer değişkenlerin etkilerini gösteren varyans ayrıştırma sonuçlarını göstermektedir.

**Şekil.5.** Varyans Ayrıştırmasının grafiksel gösterimi

## V. SONUÇ

Bu araştırma, 2017:3-2020:1 dönemleri arasında değişkenlerin aylık fiyat ortalamaları (USD cinsinden) göz önünde bulundurularak birbirlerinin fiyatlanmaları üzerindeki uzun veya kısa vadeli etkileşimlerini belirlemek amacıyla değerleri arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Çalışmada, 10 dönem önceki verilere kadar fiyat ilişkisi analizi yapılmış olup elde edilen sonuçlar aşağıdaki gibidir:

- Serilerin logaritmaları alınarak elde edilen yeni değişkenlere yapılan birim kök testi neticesinde serilerin 3 tanesinin düzeyde durağan olmadıkları görülmüştür. Serileri durağan hale getirmek için serilerin 1. farkları alınmış ve 1. farklara birim kök testi uygulanmıştır. Bunun sonucunda tüm serilerin 1. farkta durağan hale geldikleri saptanmıştır.

- Vektör otoregresif modelin gecikme uzunluğunu belirlemek için AIC, SC, HQ bilgi kriterlerinden yardım alınmış ve %5 anlamlılık düzeyinde cimrilik prensibi gereği gecikme uzunluğu 1 alınmıştır fakat sabit varyans varsayımını sağlamadığından dolayı gecikme uzunluğu 2 alınmıştır. Varsayımların 2 gecikme uzunluğunda sağlandığı tespit edilmiştir.

- Varyans ayrıştırması sonuçlarına göre;

I. Bitcoin Cash'in hata varyansında birinci dönemde meydana gelen değişimin bütünü kendisinden kaynaklanmaktadır. İkinci dönemde değişimin %91,87'si kendisinden, %0,45'i Ethereum'dan, %3,71'i Litecoin'den ve %3,94'ü Ripple tarafından açıklanmaktadır. Son dönemde ise standart sapmadaki değişimin %81,25'i kendisi tarafından açıklanmaya devam ederken; %6,39'u Ethereum, %5,83'ü Litecoin ve %6,51'i Ripple tarafından açıklanmaktadır. Kısacası Bitcoin Cash'in hata varyansını açıklamada Ethereum, Litecoin ve Ripple'in etkisinin zamanla arttığı ve kendi etkisinin ise zamanla azaldığı sonucuna varılmıştır.

II. Ethereum'un hata varyansının ilk dönemde %59,68'i Bitcoin Cash tarafından, %40,31'i kendisi tarafından açıklanmaktadır. Sonraki dönemlerde kendisi tarafından açıklanma yüzdesi düşerken, Bitcoin Cash tarafından açıklanma yüzdesi 2. ve 3. dönemlerde arttıktan sonra 4. dönemde bir düşüş sonrası 5. dönemle birlikte yatay bir seyir izlemeye başlamıştır. 1. dönemde Ethereum'un hata varyansını açıklamada Litecoin'in etkisi yokken 2. dönemde %8'e yükselmiş ve daha sonra son döneme kadar o da %8 civarında yatay bir seyir izlemiştir. Ethereum'un hata varyansını açıklamada Ripple'in ise diğerlerine oranla daha sınırlı bir düzeyde kaldığı görülmektedir.

III. Litecoin açısından bakıldığında, varyans ayrıştırma sonuçları yüksek oranda Bitcoin

Cash'in etkisine ve Bitcoin Cash'e nispeten az olmakla birlikte yine kendisine göre yüksek oranda Ethereum'un etkisini göstermektedir. Çünkü 10. döneme gelindiğinde Litecoin'in hata varyansının %24,94'ü kendi, %17,67'si Ethereum ve %54,95'i Bitcoin Cash tarafından açıklanmaktadır.

IV. Ripple'in hata varyansının ise yine büyük bir bölümünün Bitcoin Cash tarafından açıklandığı görülmektedir. Son dönemde Ripple hata varyansının %32,56'sı Bitcoin Cash, %8,38'i Ethereum, %18,44'ü Litecoin ve %40,60'ı kendisi tarafından açıklanmaktadır.

- Birinci farkları alınarak durağanlaştırılan serilere %5 anlamlılık düzeyinde ikili gruplar halinde seçilen değişkenlere Granger nedensellik analizi testi uygulanmış ve değişkenler arasında; "BCH fiyatının, ETH'nin Granger nedeni olduğu", "BCH fiyatının, LTC fiyatının Granger nedeni olduğu", "BCH fiyatının, XRP fiyatının Granger nedeni olduğu", "LTC fiyatının, ETH fiyatının Granger nedeni olduğu", "ETH fiyatının, XRP fiyatının Granger nedeni olduğu", "LTC fiyatının, XRP fiyatının Granger nedeni olduğu" sonuçlarına ulaşılmıştır.

Alternatif bir yatırım aracı olarak kabul edilen dijital paralar ile birikimlerini değerlendirmek isteyen yatırımcıların, kriptoparaların fiyatlanmasında birbirleriyle olan ilişkilerini mutlaka dikkate almaları gerekmektedir. Yatırımcılar, yatırım sepetlerini oluştururken riskleri azaltmak için birbirleriyle nedensellik ilişkisi içinde olan kriptoparaları aynı sepete dâhil etmemeye özen göstermelidirler. Bu sayede mevcut riskleri en aza indirgeyerek tasarruflarını artırma şansı yakalayabilirler. Binlerce kriptopara biriminin olduğu bir ekosistemden sınırlı sayıda kriptopara seçilerek yapılan bu çalışma, bu yönüyle çeşitli kısıtlamalara haizdir. Gelecek araştırmalarda çok daha fazla miktarda kriptopara birimi kullanılarak daha genel sonuçlar elde edilebilir.

## KAYNAKÇA

- [1] Abaan, E.D. (1997). Para: Teorik Bir Tarama ve Tartışma. Ankara: Türkiye Cumhuriyet Merkez Bankası İdare Merkezi.
- [2] Atik, M., Köse, Y., Yılmaz, B., & Sağlam, F. (2015). Kripto Para: Bitcoin ve Döviz Kurları Üzerine Etkileri. Bartın Üniversitesi İ.İ.B.F. Dergisi, 6(11), 247-261.
- [3] Barışık, S., & Kesikoğlu, F. (2015, Şubat 6). Türkiye'de Bütçe Açıklarının Temel Makroekonomik Değişkenler Üzerine Etkisi. Ankara Üniversitesi SBF Dergisi, 67.
- [4] Baur, D.G., & Dimpfl, T. (2017). Excess Volatility as an Impediment for a Digital Currency ([https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=2949754](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=2949754)). [26.02.2021].
- [5] Briere, M., Oosterlinck, K., & Szafarz, A. (2015).

- Virtual currency, tangible return: Portfolio diversification with Bitcoin, *Journal of Asset Management*, 16(6), 365-373.
- [6] Ciaian, P., Rajcaniova, M., & Kancs, D. (2018). Virtual Relationships: Short and Long Run
- [7] Evidence from Bitcoin and Altcoin Markets. *Journal of International Financial Markets, Institutions and Money*, 52, 173-195.
- [8] Çakın, M. (2019). Kripto Paralar: Bitcoin, Döviz Kurları ve Alternatif Kripto Paralar Arasındaki İlişkinin İncelenmesi, Dokuz Eylül Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, İşletme Bölümü, Bitirme Tezi, İzmir.
- [9] Çeker, S.M. (2018). Kripto Paralar ve Ekonomik Etkileri, Yıldız Teknik Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi İktisat Bölümü, Bitirme Tezi, İstanbul.
- [10] Enders, W. (1995). *Applied Econometric Time Series*. New York: John Wiley and Sons Inc.
- [11] İçellioğlu, C. S., & Öztürk, M. B. E. (2017). Bitcoin ile seçili döviz kurları arasındaki ilişkinin araştırılması: 2013-2017 dönemi için johansen testi ve granger nedensellik testi, *Maliye ve Finans Yazıları*, 109, 51-70.
- [12] Granger, C. W. J. (1969). Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-Spectral Methods. *Econometrica*, 37(3): 431.
- [13] Gujarati, D. (2003). *Basic Econometrics*. New York: McGraw-Hill Education.
- [14] Kajtazi, A., & Moro, A. (2017). Bitcoin, portfolio diversification and Chinese financial markets ([https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3062064](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3062064)). [26.02.2021].
- [15] Karaağaç, G. A., & Altınırnak, S. (2018). En yüksek piyasa değerine sahip on kripto paranın birbirleriyle etkileşimi. *Muhasebe ve Finansman Dergisi*, 79, 123-138.
- [16] Karaoğlan, S., Arar, T., & Bilgin, O. (2018). Türkiye’de kripto para farkındalığı ve kripto para kabul eden işletmelerin motivasyonları, *İşletme ve İktisat Çalışmaları Dergisi C. 6, S. 2*, 15-28.
- [17] Konuşkan, A., Teket, T., Ömürbek, V., & Bekçi, İ. (2019). Kripto Paraların Fiyatları Arasındaki İlişkinin Tespitine Yönelik Bir Araştırma. *Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi C. 24, S. 2*, 317.
- [18] Lütkepohl, H., & Kratzig, M. (2004). *Applied Time Series Econometrics*. New York: Cambridge University Press.
- [19] Özgen, F. B., & Güloğlu, B. (2004). Türkiye’de İç Borçların İktisadi Etkilerinin VAR Tekniğiyle Analizi. *ODTÜ Gelişme Dergisi*, 95-96.
- [20] Sever, E., & Demir, M. (2007). Türkiye’de Bütçe Açığı ile Cari Açık Arasındaki İlişkilerin VAR Analizi ile İncelenmesi. *Eskişehir Osmangazi Üniversitesi İİBF Dergisi*, 54-55.
- [21] Sevuğtekin, M., & Çınar, M. (2017). *Ekonomik Zaman Serileri Analizi*. Bursa: Dora Yayıncılık.
- [22] Sims, C. A. (1980). “Macroeconomics and Reality”, *Econometrica*, 48, 1-49.
- [23] Temizer, A., & Serbestoğlu, İ. (2018). Kripto Paralarda Getiri ve İşlem Hacmi Arasındaki Nedensellik İlişkisi Üzerine Ampirik Bir İnceleme, *Multidisipliner Çalışmalar-4 (Sosyal Bilimler)*, c. 1.
- [24] Turgan, S. G. (2008). Temel Getiri Araçları Arasındaki İlişkinin Ekonometrik Analizi: Türkiye Örneği. *DergiPark Akademik*, 219.
- [25] Ulusoy, T. (2011). Financial power analysis of countries: Transmitters (adsorbents), setters and unresistants. *African Journal of Business Management*, 5(22), 9087-9105.

## Sağkalım ve Güvenilirlik Analizlerinde Yeni Bir Olasılık Dağılımı

### *A New Probability Distribution for Survival and Reliability Analysis*

Selen ÇAKMAKYAPAN<sup>1</sup> , Gamze ÖZEL<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> *İstanbul Medeniyet Üniversitesi, İstatistik Bölümü, 34700, İstanbul, Türkiye*

<sup>2</sup> *Hacettepe Üniversitesi, İstatistik Bölümü, 06800, İstanbul, Türkiye*

#### Öz

Sağkalım ve güvenilirlik analizleri; bir makinenin, malzemenin ya da bir canlının “ömrünü sürdürme ihtimali” ve “bu ömrün sonlanmasına kadar geçen süre” ile ilgilidir. Bu analizlerde, verinin en iyi şekilde temsil edilebilmesi için veriyi modelleyecek olasılık dağılımının belirlenmesi çok önemlidir. Bu çalışmada, bu alanda kullanılacak yeni bir olasılık dağılımı tanımlanmış ve bu dağılıma ilişkin istatistiksel özellikler elde edilmiştir. Uygulama iki farklı, gerçek güvenilirlik veri seti üzerinde gerçekleştirilmiş ve bu verileri modellemede daha önce kullanılmış olasılık dağılımları ile karşılaştırılmıştır. Önerilen dağılımın veriyi diğer dağılımlardan çok daha iyi modellediği gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Lindley dağılımı, Lomax dağılımı, tahmin, modelleme

#### Abstract

Survival and reliability analysis; It deals with the "probability of survival of a machine, material or lively" and "the time until the end of it's life". In these analyzes, it is very important to determine the probability distribution that will model the data in order to represent the data in the best way. In this study, a new probability distribution that can be used in this field is defined and statistical properties related to this distribution are obtained. The application was carried out on two different, real reliability data set and these data were compared with probability distributions previously used in modeling. It has been shown that the proposed distribution modelled the data much better than other distributions.

**Keywords:** Lindley distribution, Lomax distribution, estimation, modelling

## I. GİRİŞ

Güvenilirlik analizi, bir malzemenin belirli bir zaman periyodunda, belirlenen şartlar altında hata vermeden kullanılabilmesi ihtimali ile ilgilidir. Mühendislik alanında daha çok kullanılan bu analiz, söz konusu olan analiz birimi canlı olduğunda sağkalım (yaşam) analizi olarak isimlendirilir. Bu analizlerde ilgililenen bir olayın gerçekleşmesine kadar geçen süre olasılık dağılımları ile modellenir. Olasılık dağılımları, gerçek yaşamdaki çok farklı karakteristikteki veri setlerini tanımlamak, onlar hakkında tahminler yapmak için kullanılır.

Son yıllarda yapılan araştırmalar, veri modelleme uygulamalarında büyük ölçüde çok yönlülüğe izin veren, iyi bilinen dağılımlardan daha esnek ve aynı zamanda bu dağılımların çekici özelliklerini de taşıyan, farklı yapıdaki verileri modelleyebilen yeni dağılım aileleri kavramına odaklanmıştır. Son yıllarda literatürde, yeni dağılımlar tanımlamak için üretici dağılım, temel dağılım ve bağ fonksiyonu yönteminin kullanıldığı çalışmalar yer almaktadır. Bu tanımlamada kullanılan ek parametre (ler), kuyruk özelliklerini temsil edebilmek ve üretici olasılık dağılım ailesinin uyum iyiliğini iyileştirmek için kullanılmaktadır. Bu çalışmaların bazıları: Marshall-Olkin dağılım ailesi (MO-G) [1], beta-G ailesi [2], gamma-G dağılım ailesi [3], exponentiated T-X dağılım ailesi [4], Kumaraswamy-G dağılım ailesi (Kw-G) [5], transformed-transformer (T-X) [6], additive Weibull-G dağılım ailesi [7], Lindley-G dağılım ailesi Cakmakyapan [8], odd Lindley-G dağılım ailesi [9], Alpha Power dönüşümü ailesi [10], Frechet Topp Leone-G dağılım ailesi [11].

Bu araştırmanın amacı, Lindley olasılık dağılımını üretici dağılım olarak dikkate alarak, temel dağılımın Lomax olasılık dağılımı olarak tercih edildiği yeni çok yönlü bir dağılım elde etmektir. Çakmakyapan ve Özel [8] yaptıkları çalışmada, Lindley dağılımı ile çalışmış ve Lindley-G dağılım ailesini önermişlerdir. Bu çalışmada ise bu dağılım ailesinin yeni bir üyesi olan Lindley-Lomax ("LL") tanımlanmış, dağılım fonksiyonlarının yanı sıra, kantil fonksiyon, momentler, entropi gibi ek özellikler incelenmiştir. Özellikle bu dağılımın esnekliği ve uygulamada ki başarısı vurgulanmaktadır. Yeni bir dağılım tanımlamaya teşvik eden noktalar aşağıdaki gibi ifade edilebilir:

- farklı karakterdeki hazard fonksiyonlarını temsil edebilecek özel modeller tanımlamak,
- aynı temel dağılım altında oluşturulan diğer modellerden sürekli olarak daha iyi uyum sağlamak,

(iii) basıklığı temel modele kıyasla daha esnek hale getirmek,  
 (iv) simetrik, sağa ve sola çarpık ve ters J şeklinde dağılımlar oluşturmak.

Makalenin içeriği şu şekilde düzenlenmiştir: Bölüm 2'de LL dağılımına ilişkin olasılık dağılım fonksiyonları elde edilmiştir. Ardından, hazard, kantil fonksiyonları, momentler ve moment üreten fonksiyonlara yer verilmiştir. Analitik olarak, olasılık yoğunluk ve hazard fonksiyonlarının davranışları grafiksel olarak incelenmiştir. Devamında parametre tahminleri, maksimum olasılık tahmin süreci kullanılarak tartışılmıştır. Bölüm 3'te, LL dağılımının yeteneğini göstermek için iki gerçek veri setine yapılan uygulamaya yer verilmiştir. Bölüm 4'te makale sonuçlandırılmış ve gelecek çalışmalar hakkında fikir verilmiştir.

## II. MATERYAL VE YÖNTEM

### 2.1. Lindley ve Lomax Olasılık Dağılımları

Lindley olasılık dağılımı, ilk olarak başarısızlık zamanı verilerini analiz etmek için Lindley [12] tarafından önerilmiştir. Üstel ve gama dağılımlarının bir kombinasyonu şeklinde ifade edilir. Lindley dağılımının çeşitli özellikleri, sağkalım ve güvenilirlik analizlerinde sık kullanılan üstel veya Weibull dağılımlarından daha çekicidir. Lindley dağılımının üstel dağılım ailesinin bir üyesi olmasının yanı sıra, Mazucheli ve Achcar'a göre [13], matematiksel özellikleri çoğu üstel dağılımdan çok daha yönlüdür. Bir Lindley rastgele değişkeni  $X$ 'in olasılık yoğunluk fonksiyonu (oyf) ve birikimli dağılım fonksiyonu (bdf) ölçek parametresi  $\theta$  olmak üzere, sırasıyla aşağıdaki gibi verilir.

$$li(x) = \frac{\theta^2}{1+\theta} (1+x)e^{-\theta x}, \quad x > 0, \theta > 0 \quad (1)$$

$$Li(x) = 1 - \frac{1+\theta+\theta x}{1+\theta} e^{-\theta x}, \quad x > 0, \theta > 0 \quad (2)$$

İki parametrelili Lomax dağılımı, genelleştirilmiş Pareto dağılımının bir üyesidir. Azalan hazard fonksiyonuna sahiptir [14]. Üstel, Weibull ve gama dağılımları da bu dağılıma ağır kuyruklu alternatifler olarak önerilmiştir [15]. Aynı zamanda Burr ailesi dağılımları [16] ile ilgilidir ve bileşik gama dağılımlarının [17] özel bir durumu olarak türetilir. Lomax dağılımı biyoloji, ekonomi, aktüerya bilimi, kuyruk problemleri ve ömür ve dayanıklılık modellemesinde yaygın olarak kullanılır. Dağılımın kullanıldığı çalışmalar arasında, gelir ve kaynaklar [18, 19], firma ölçeği [20],

sunuculardaki makine dosyalarının boyut dağılımı [21], kararlılık ve yaşam kontrolü alanındaki [22] verileri modelleme yer almaktadır.

Lomax dağılımından gelen rastgele bir  $X$  değişkeninin  $\alpha$  şekil parametresi ve  $\sigma$  ölçek parametresi vardır. Bu dağılıma ilişkin oyf ve bdf sırasıyla aşağıdaki gibi verilir:

$$g(x) = \frac{\alpha}{\sigma} \left(1 + \frac{x}{\sigma}\right)^{-(\alpha+1)}, \quad x \geq 0, \alpha, \sigma > 0 \quad (3)$$

$$G(x) = 1 - \left(1 + \frac{x}{\sigma}\right)^{-\alpha}, \quad x \geq 0, \alpha, \sigma > 0 \quad (4)$$

### 2.2. Lindley-Lomax Dağılımı

Cakmakyapan ve Özel [8] Lindley-G olasılık ailesine ilişkin oyf ve bdf eşitliklerini sırasıyla aşağıdaki gibi tanımlamıştır.

$$F(x) = 1 - \left[1 - \frac{\theta}{\theta+1} [\log(1 - G(x))]\right] [1 - G(x)]^\theta \quad (5)$$

$$f(x) = g(x) [1 - \log(1 - G(x))] [1 - G(x)]^{\theta-1} \frac{\theta^2}{\theta+1} \quad (6)$$

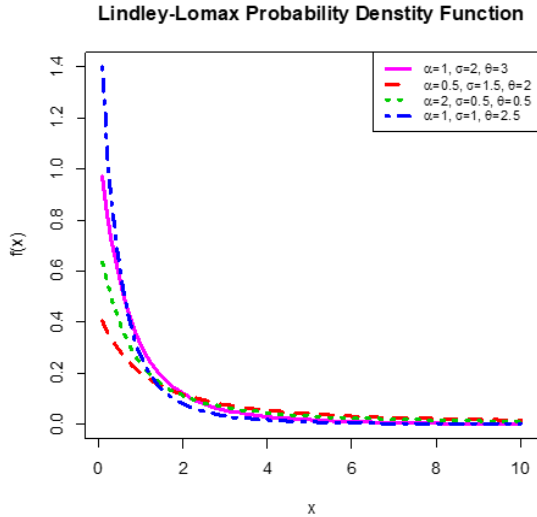
Bu eşitlikte yer alan  $g(\cdot)$  fonksiyonu temel dağılıma ilişkin oyf'dir. Eşitlik (5) ve (6) da temel dağılımın Lomax olarak seçilmesi ile LL olasılık dağılımı aşağıdaki gibi elde edilir:

$$F(x) = 1 - \left[1 + \frac{\theta\alpha}{\theta+1} \log\left(1 + \frac{x}{\sigma}\right)\right] \left(1 + \frac{x}{\sigma}\right)^{-\alpha\theta}, \quad (7)$$

$$x \geq 0, \sigma > 0, \alpha > 0, \theta > 0$$

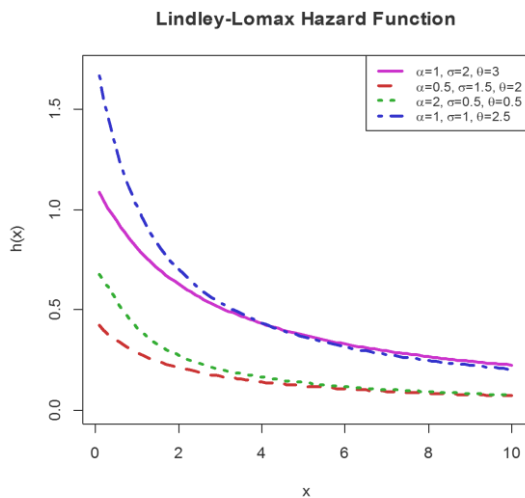
$$f(x) = \frac{\theta^2\alpha}{(\theta+1)\sigma} \left[1 + \alpha \log\left(1 + \frac{x}{\sigma}\right)\right] \times \left(1 + \frac{x}{\sigma}\right)^{-(\alpha\theta+1)}, \quad x \geq 0, \sigma > 0, \alpha > 0, \theta > 0 \quad (8)$$

Eşitlik (8) de yer alan oyf'ye sahip bir  $X$  rastgele değişkeni,  $X \sim LL(\alpha, \sigma, \theta)$  şeklinde gösterilir. İçeren rastgele bir  $X$  değişkeni ile gösterilir. Burada  $\sigma = 1$  olması durumunda Lindley Standart Lomax (LSL) dağılımı elde edilmiş olur. Eşitlik (8) deki LL dağılımı Lindley ve Lomax dağılımlarından çok daha karardır ve kuyrukların daha esnek olmasını sağlar. Şekil 1 de, çeşitli parametre değerleri için LL dağılımının oyf'si için ilişkin grafikleri gösterilmiştir.



**Şekil 1.** Farklı parameter değerleri için oyf grafiği LL dağılımına ilişkin hazard fonksiyonu (hf) ise aşağıdaki gibi tanımlanır:

$$\tau(x) = \frac{\theta^i \alpha}{(\theta + 1) \sigma} \frac{\left[ 1 + \alpha \log \left( 1 + \frac{x}{\sigma} \right) \right]}{\left[ 1 + \frac{\theta \alpha}{\theta + 1} \log \left( 1 + \frac{x}{\sigma} \right) \right] \left( 1 + \frac{x}{\sigma} \right)} \quad (9)$$



**Şekil 2.** Farklı parameter değerleri için hf grafiği

Şekil 2’de yer alan farklı parametre değerlerine karşılık gelen hf eğrileri, hazard oranlarının azaldığını gösterir.

**2.3. Lindley-Lomax Dağılımsal Özellikleri**

Bu bölümde, LL'nin dağılım özelliklerini inceleyeceğiz. LL dağılımının oyf ve bdf'si mevcut istatistiksel paket programlarında yaygın olarak bulunan matematiksel fonksiyonları içermesine

rağmen, sayısal hesaplamalarda oyf için kuvvet serileri açılımları kullanılabilir. Bir n pozitif tam sayı kuvvetiyle tanımlanmış bir kuvvet serisi için, aşağıdaki eşitlik kullanılır [23].

$$\left( \sum_{i=0}^{\infty} a_i u^i \right)^n = \sum_{i=0}^{\infty} c_{n,i} u^i \quad (10)$$

Burada  $i = 1, 2, \dots$  için  $c_{n,0} = a_0^n$  ve  $c_{n,i} = (ia_0)^{-1} \sum_{m=1}^i [m(n+1) - i] a_m c_{n,i-m}$  şeklinde tanımlanır. Ayrıca, bu bölümde aşağıdaki eşitliklerden faydalanılmıştır.

$$[1 - z]^\theta = \sum_{i=0}^{\infty} (-1)^i \binom{\theta}{i} z^i \quad (11)$$

$$\log [1 - z] = -z \sum_{i=0}^{\infty} \frac{z^k}{k + 1} \quad (12)$$

**2.3.1. Kantil fonksiyonu**

LL dağılımın kantil fonksiyonu, u tek düze dağılımlı bir rastgele değişkeni olmak üzere, Q(u) ve 0 < u < 1 için, eşitlik (13) ile ifade edilir.

$$Q(u) = G^{-1} \left( 1 - e^{-Li^{-1}(u)} \right) \quad (13)$$

$$Li^{-1}(u) = - \frac{W \left[ (u-1)(\theta+1)e^{-(\theta+1)} \right] - \theta - 1}{\theta} \quad (14)$$

$$G^{-1}(u) = \left[ (1-u)^{-1/\alpha} - 1 \right] \sigma \quad (15)$$

Eşitlik (13) te Lindley ve Lomax dağılımlarına ilişkin (14)-(15) kantil eşitlikleri yerlerine konursa, W(.) Lambert fonksiyonunu ifade etmek üzere, LL dağılımına ilişkin kantil fonksiyonu aşağıdaki gibi elde edilmiş olur.

$$Q(u) = \left\{ \left[ 1 - \left( 1 - e^{- \frac{W \left[ (u-1)(\theta+1)e^{-(\theta+1)} \right] + \theta + 1}}{\theta}} \right) \right]^{-1/\alpha} - 1 \right\} \sigma \quad (16)$$

**2.3.2. Momentler**

LL dağılımına sahip bir X rastgele değişkenine ilişkin n. dereceden merkezsel olmayan moment aşağıdaki gibi ifade edilir:

$$\begin{aligned}
 E(X^n) &= \int_0^\infty x^n \frac{\theta^2 \alpha}{(\theta+1)\sigma} \left[ 1 + \alpha \log \left( 1 + \frac{x}{\sigma} \right) \right] \\
 &\quad \times \left( 1 + \frac{x}{\sigma} \right)^{-(\alpha\theta+1)} dx \\
 &= \frac{\theta^2 \sigma^{n-1}}{(\theta+1)} \int_0^\infty \left( e^{z/\alpha} - 1 \right)^n (1+z) \left( e^{z/\alpha} \right)^{-\alpha\theta} dz \quad (17) \\
 &= \frac{\theta^2 \sigma^{n-1}}{(\theta+1)\alpha^n} \sum_{k=0}^\infty c_{n,k} \int_0^\infty z^{n+k} (1+z) e^{-\theta z} dz \\
 &= \frac{\sigma^{n-1}}{(\theta+1)\alpha^n} \sum_{k=0}^\infty c_{n,k} \frac{(k+n)!(\theta+k+n+1)}{\theta^{k+n}}
 \end{aligned}$$

Burada  $z = \alpha \log \left( 1 + \frac{x}{\sigma} \right)$  dir ve eşitlik (10)

yardımıyla  $c_{n,k} = \frac{1}{k} \sum_{m=1}^k [m(n+1) - k] \frac{1}{\alpha^m} c_{n,i-m}$  şeklinde ifade edilir.

X rastgele değişkenine ilişkin merkezsel momentler ise eşitlik (18) ile elde edilir.

$$\mu_r = \sum_{k=0}^r (-1)^k \binom{r}{k} \mu_1^k \mu_{r-k}' \quad (18)$$

### 2.3.3. Moment Üreten fonksiyon

X'in moment üreten fonksiyonu  $G^{-1}(x) = Q(u) = x$  olmak üzere  $M(t) = E(e^{tx})$  aşağıdaki gibi elde edilir:

$$\begin{aligned}
 M(t) &= \int_0^\infty e^{tx} \frac{\theta^2 \alpha}{(\theta+1)\sigma} \left[ 1 + \alpha \log \left( 1 + \frac{x}{\sigma} \right) \right] \\
 &\quad \times \left( 1 + \frac{x}{\sigma} \right)^{-(\alpha\theta+1)} dx \\
 &= \sum_{i=0}^\infty \frac{1}{n!} \int_0^\infty x^n \frac{\theta^2 \alpha}{(\theta+1)\sigma} \left[ 1 + \alpha \log \left( 1 + \frac{x}{\sigma} \right) \right] \\
 &\quad \times \left( 1 + \frac{x}{\sigma} \right)^{-(\alpha\theta+1)} dx \\
 &= \sum_{n=0}^\infty \frac{1}{n!} E(x^n) \\
 &= \sum_{n=0}^\infty \frac{1}{n!} \frac{\sigma^{n-1}}{(\theta+1)\alpha^n} \sum_{k=0}^\infty c_{n,k} \frac{(k+n)!(\theta+k+n+1)}{\theta^{k+n}} \quad (19) \\
 &= \frac{\theta^2}{\theta+1} \left[ a_k \int_0^1 e^{tQ(u)} u^k du + a_k b_i \int_0^1 e^{tQ(u)} u^{k+i+1} du \right]
 \end{aligned}$$

burada  $a_k = \sum_{k=0}^{\theta-1} (-1)^k \binom{\theta-1}{k}$  ve  $b_i = \sum_{i=0}^\infty \frac{1}{i+1}$  dir.

## 2.4. Diğer Özellikler

### 2.4.1. Entropi

Bir X rastgele değişkeninin entropisi, belirsizlik değişimin bir ölçüsüdür. En çok kullanılan entropi ölçütleri, Shannon ve Rënyi entropileridir. Oyfi si f(x) olan bir rastgele değişkeni için Rënyi entropisi eşitlik (20) ile tanımlanır.

$$I_R(\gamma) = \frac{\gamma}{1-\gamma} \log \int_0^\infty f^\gamma(x) dx \quad (20)$$

burada  $\gamma > 0$  ve  $\gamma \neq 1$  dir. LL dağılımı için Rënyi entropisi

$$\begin{aligned}
 I_R(\gamma) &= \frac{\gamma}{1-\gamma} \log \int_0^\infty f^\gamma(x) dx \\
 &= \frac{\gamma}{1-\gamma} \log \left\{ \int_0^\infty \frac{\theta^{2\gamma}}{(\theta+1)^\gamma} [1 - \log(1 - G(x))]^\gamma \right. \\
 &\quad \left. \times [1 - G(x)]^{\theta-\gamma} g^\gamma(x) dx \right\} \quad (21) \\
 &= \frac{\gamma}{1-\gamma} \log \left\{ \frac{\gamma \theta^{2\gamma}}{(\theta+1)^\gamma} D_{j,k} E_{i,k} \right\}
 \end{aligned}$$

eşitliği ile elde edilir. Burada

$$E_i = \sum_{i=0}^{\theta-\gamma} (-1)^i \binom{\gamma\theta-\gamma}{i},$$

$$D_{j,k} = \sum_{k=0}^{k-\gamma} \binom{k-\gamma}{k} \sum_{j=0}^k \frac{(-1)^{j+k} \binom{k}{j} p_{j,k}}{\gamma-j},$$

$$I_{i,k} = \int_0^\infty G^{i+\gamma+k}(x) g^\gamma(x) dx$$

$$= \alpha^\gamma \sigma^{1-\gamma} \sum_{r=1}^{i+\gamma+k} (-1)^r \binom{i+\gamma+k}{r} (\alpha r + \gamma \alpha + \gamma - 1)^{-1}$$

olarak tanımlanır.  $k = 1, 2, \dots$  olmak üzere, kuvvet serisi ve binom açılımından  $p_{j,0} = 1$  için

$$p_{j,k} = \binom{k}{k}^{-1} \sum_{m=1}^i [k - m(j+1)] c_m p_{j,k-m} \quad \text{ve}$$

$$c_k = (-1)^{k+1} (k+1)^{-1} \text{ elde edilir.}$$

Shannon entropisi  $E[-\log f(x)]$  olarak tanımlanır ve Rënyi entropisinin özel bir halidir. Shannon entropisi, çeşitli yoğunluk fonksiyon şekillerinin



karşılaştırılmasında ve kuyrukların ağırlık ölçümünde rol oynar. Bir  $X \sim LL(\alpha, \sigma, \theta)$  rastgele değişkeninin Shannon entropisi

$$E[-\log f(x)] = -\sum_{j=1}^{\infty} (-1)^{j-1} \sum_{k=0}^{\infty} c_{j,k} E[G^{k+j}(x)] + (\theta - 1) \sum_{k=0}^{\infty} c_{1,k} E[G^{k+1}(x)] - \log \theta^2 + \log(\theta + 1) - E[\log(g(x))]$$

burada  $c_{j,k} = k^{-1} \sum_{m=1}^k \frac{[m(j+1) - k]}{m+1} c_{j,k-m}$  dir.

2.4.2. Güvenirlilik

Güvenirlilik ya da dayanıklılık olarak ifade edebileceğimiz kavram, bileşenin ömrü ile ilgilidir.  $X_1$ , bu bileşenin kuvvete olan direncini ifade eden rastgele değişkeni  $X_2$  ise bileşenin maruz kaldığı kuvveti ifade eden rastgele değişkenleri olsun. O halde, bileşenin ömrü, sahip olduğu direncin maruz kaldığı kuvveti aşmaması ile ilgilidir. Yani,  $X_1 > X_2$  olduğu sürece bir başarı söz konusudur. Aksi takdirde bir hata ile karşılaşılır. Güvenirlilik ise bu bileşenin dayanma olasılığının bir ölçüsüdür ve  $R = P(X_2 < X_1)$  olarak ifade edilir. Güvenirlilik özellikle mühendislik alanında birçok uygulamada kullanılan bir ölçüttür. Bu ölçüt  $X_1 \sim LL(\sigma, \alpha, \theta_1)$  and  $X_2 \sim LL(\sigma, \alpha, \theta_2)$  için aşağıdaki gibi elde edilmiştir.

$$R = \int_0^{\infty} f_1(x) F_2(x) dx = -\frac{\theta_1}{(\theta_1 + 1)} - \frac{\theta_1^2}{(\theta_1 + 2)(\theta_1 + \theta_2 - 1)} + \left( \frac{\theta_1^2 \theta_2}{(\theta_1 + 1)(\theta_2 + 1)} + \frac{\theta_1^2}{(\theta_1 + 1)} \right) \times \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\theta_1 + \theta_2 - 1} (-1)^{j+1} \binom{\theta_1 + \theta_2 - 1}{j} \frac{1}{(i + j + 2)(i + 1)} - \frac{\theta_1^2}{(\theta_1 + 1)} \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\theta_1 - 1} (-1)^{j+1} \binom{\theta_1 - 1}{j} \frac{1}{(i + j + 2)(i + 1)} - \frac{\theta_1^2 \theta_2}{(\theta_1 + 1)(\theta_2 + 1)} \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{\theta_1 + \theta_2 - 1} (-1)^j \binom{\theta_1 + \theta_2 - 1}{j} \times c_{2,i} \frac{1}{(i + j + 3)}$$

burad  $c_{2,i} = (i)^{-1} \sum_{m=1}^i \left( \frac{3m - i}{m + 1} \right) c_{2,i-m}$  dir.

2.4.3. Parametre Tahminleri

Literatürde, parametre tahminine yönelik birçok yaklaşım önerilmiştir, ancak en çok olabilirlik (EÇÖ) yöntemi en yaygın kullanılanı olmaya devam etmektedir. EÇÖ tahminleri çekici özelliklere sahiptir ve güven aralıklarının ve bölgelerinin oluşturulmasının yanı sıra test istatistiklerinde de kullanılabilir.

$$L(\theta) = \prod_{i=1}^n \left\{ \frac{\theta^2}{\theta + 1} [1 - \log(1 - G(x_i))] \times (1 - G(x_i))^{\theta-1} g(x_i) \right\}$$

$$\log L = -(\alpha\theta + 1) \left( \sum_{i=1}^n \log \left( \frac{x_i}{\sigma} + 1 \right) \right) + \left( \sum_{i=1}^n \log \left( \log \left( \frac{x_i}{\sigma} + 1 \right) \alpha + 1 \right) \right) - n \log(\theta + 1) - n \log(\sigma) + 2n \log(\theta)$$

LL dağılımından gelen bir X rastgele değişkeni için EÇÖ eşitliği (24) te verilmiştir. Bu eşitliğin logaritması alınıp, parametrelere göre kısmi türevlerinin alınmasıyla parametrelere ilişkin EÇÖ eşitlikleri elde edilir. Bu eşitlikler aşağıda yer almaktadır. Bu eşitlikler, 0'a eşitlenip çözümlenip parametre değerleri elde edilir.

$$\frac{\partial \log L}{\partial \theta} = -\alpha \left( \sum_{i=1}^n \log \left( \frac{x_i}{\sigma} + 1 \right) \right) + \frac{n\theta + 2n}{\theta^2 + \theta},$$

$$\frac{\partial \log L}{\partial \sigma} = (\alpha\theta + 1) \sum_{i=1}^n \frac{x_i}{\sigma(x_i + \sigma)} + \sum_{i=1}^n \left[ \frac{\log \left( \frac{x_i}{\sigma} + 1 \right) x_i \alpha}{\sigma(x_i + \sigma) \left( \log \left( \frac{x_i}{\sigma} + 1 \right) \alpha + 1 \right)^2} - \frac{\frac{x_i}{\sigma}}{\sigma(x_i + \sigma) \left( \log \left( \frac{x_i}{\sigma} + 1 \right) \alpha + 1 \right)} \right] - \frac{n}{\sigma}$$

$$\frac{\partial \log L}{\partial \alpha} = \sum_{i=1}^n \left[ \frac{\log \left( \frac{x_i}{\sigma} + 1 \right)}{\log \left( \frac{x_i}{\sigma} + 1 \right) \alpha + 1} \right] - \theta \left( \sum_{i=1}^n \log \left( \frac{x_i}{\sigma} + 1 \right) \right)$$

Parametre tahminlerinin güven aralıkları ve hipotez testleri için Fisher bilgi matrisine ihtiyaç duyulur. Fisher bilgi matrisinin elemanlarına ilişkin eşitlikler (29)-(34) teki gibi elde edilir. Bilgi Fisher matrisi :

$$I = \begin{bmatrix} I_{11} & I_{12} & I_{13} \\ I_{21} & I_{22} & I_{23} \\ I_{31} & I_{32} & I_{33} \end{bmatrix}$$

şeklinde tanımlanmak üzere, elemanları eşitlik (29)-(34)'daki gibi elde edilmiştir.

$$I_{11} = \frac{\partial^2 \log L}{\partial \theta^2} = -\frac{(2\theta + 1)(n\theta + 2n)}{(\theta^2 + \theta)^2} + \frac{n}{\theta^2 + \theta}, \tag{29}$$

$$I_{22} = \frac{\partial^2 \log L}{\partial \sigma^2} = -\frac{(\alpha\theta + 1)}{\sigma^2} \sum_{i=1}^n \frac{x_i}{(x_i + \sigma)} - \frac{(\alpha\theta + 1)}{\sigma} \sum_{i=1}^n \frac{x_i}{(x_i + \sigma)^2} - \frac{\alpha}{\sigma^2} \sum_{i=1}^n \frac{x_i \log\left(\frac{x_i}{\sigma} + 1\right)}{(x_i + \sigma) \left(\log\left(\frac{x_i}{\sigma} + 1\right) \alpha + 1\right)^2} - \frac{\alpha}{\sigma} \sum_{i=1}^n \frac{x_i \log\left(\frac{x_i}{\sigma} + 1\right)}{(x_i + \sigma)^2 \left(\log\left(\frac{x_i}{\sigma} + 1\right) \alpha + 1\right)^2} + \frac{1}{\sigma^2} \sum_{i=1}^n \frac{x_i}{(x_i + \sigma) \left(\log\left(\frac{x_i}{\sigma} + 1\right) \alpha + 1\right)} + \frac{1}{\sigma} \sum_{i=1}^n \frac{x_i}{(x_i + \sigma)^2 \left(\log\left(\frac{x_i}{\sigma} + 1\right) \alpha + 1\right)} + \frac{2\alpha^2}{\sigma^2} \sum_{i=1}^n \frac{\log\left(\frac{x_i}{\sigma} + 1\right) x_i^2}{(x_i + \sigma)^2 \left(\log\left(\frac{x_i}{\sigma} + 1\right) \alpha + 1\right)^3} - \frac{2\alpha^2}{\sigma^2} \sum_{i=1}^n \frac{x_i^2}{(x_i + \sigma)^2 \left(\log\left(\frac{x_i}{\sigma} + 1\right) \alpha + 1\right)^2} + \frac{n}{\sigma^2}, \tag{30}$$

$$I_{33} = \frac{\partial^2 \log L}{\partial \alpha^2} = -\sum_{i=1}^n \frac{\log\left(\frac{x_i}{\sigma} + 1\right)^2}{\left(\log\left(\frac{x_i}{\sigma} + 1\right) \alpha + 1\right)^2}, \tag{31}$$

$$I_{12} = \frac{\partial \log L}{\partial \theta \partial \sigma} = \frac{\alpha}{\sigma} \sum_{i=1}^n \frac{x_i}{(x_i + \sigma)}, \tag{32}$$

$$I_{13} = \frac{\partial \log L}{\partial \theta \partial \alpha} = -\sum_{i=1}^n \log\left(\frac{x_i}{\sigma} + 1\right), \tag{33}$$

$$I_{23} = \frac{\partial \log L}{\partial \sigma \partial \alpha} = \frac{\alpha}{\sigma} \sum_{i=1}^n \frac{\log\left(\frac{x_i}{\sigma} + 1\right) x_i}{(x_i + \sigma) \left(\log\left(\frac{x_i}{\sigma} + 1\right) \alpha + 1\right)^2} - \frac{1}{\sigma} \sum_{i=1}^n \frac{x_i}{(x_i + \sigma) \left(\log\left(\frac{x_i}{\sigma} + 1\right) \alpha + 1\right)} - \frac{\theta}{\sigma} \sum_{i=1}^n \frac{x}{(x + \sigma)}$$

### III. UYGULAMA

Bu bölümde, LL dağılımının kullanılabilirliği ile sağkalım ve güvenilirlik verilerini modellemedeki başarısını göstermek için iki gerçek veri seti üzerinde çalışılmıştır. Parametre tahminlerini elde etmek için EÇÖ yöntemi kullanılmıştır. İlk olarak, veri setlerini tanımlanmış ve parametre (ve parantez içindeki standart hataları) tahminleri hesaplanmıştır. Sonrasında, Akaike bilgi kriteri (AIC) ve Bayes bilgi kriteri (BIC) değerleri verilmiştir. Bu kriterler kullanılarak dağılımların veri setlerini modelleme başarıları karşılaştırılmıştır. Küçük değerler daha iyi uyumu ifade etmektedir.

Ayrıca, modellemede kullanılan dağılımların verilere uyup uymadığını kontrol etmek için Cramér-Von-Mises(W) ve Anderson-Darling(A) uygunluk testleri kullanılmıştır. Ardından, Şekil 3 ve 4'te, model değişikliklerinin görsel bir karşılaştırmasını elde etmek için, elde edilen oylar veri setlerinin histogramlarıyla beraber gösterilmiştir.

İlk veri seti Lee ve Wang [24] 'dan elde edilen ve 128 mesane kanseri hastasından oluşan rastgele bir numunenin remisyon sürelerini (ay olarak) temsil etmektedir.

**Tablo 1.** Remisyon Süreleri

0.08,2.09, 3.48, 4.87, 6.94 , 8.66, 13.11, 23.63, 0.20, 2.23, 3.52, 4.98, 6.97, 9.02, 13.29, 0.40, 2.26,3.57, 5.06, 7.09, 9.22, 13.80, 25.74, 0.50, 2.46 , 3.64, 5.09, 7.26, 9.47, 14.24, 25.82, 0.51, 2.54,3.70, 5.17, 7.28, 9.74, 14.76, 26.31, 0.81, 2.62, 3.82, 5.32, 7.32, 10.06, 14.77, 32.15, 2.64, 3.88,5.32, 7.39, 10.34, 14.83, 34.26, 0.90, 2.69, 4.18, 5.34, 7.59, 10.66, 15.96, 36.66, 1.05, 2.69, 4.23,5.41, 7.62, 10.75, 16.62, 43.01, 1.19, 2.75, 4.26, 5.41, 7.63, 17.12, 46.12, 1.26, 2.83, 4.33, 5.49,7.66, 11.25, 17.14, 79.05, 1.35, 2.87, 5.62, 7.87, 11.64, 17.36, 1.40, 3.02, 4.34, 5.71, 7.93, 11.79,18.10, 1.46, 4.40, 5.85, 8.26, 11.98, 19.13, 1.76, 3.25, 4.50, 6.25, 8.37, 12.02, 2.02, 3.31, 4.51,6.54, 8.53, 12.03, 20.28, 2.02, 3.36, 6.76, 12.07, 21.73, 2.07, 3.36, 6.93, 8.65, 12.63, 22.69

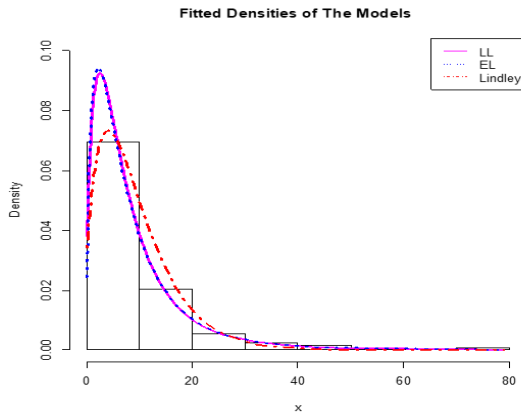
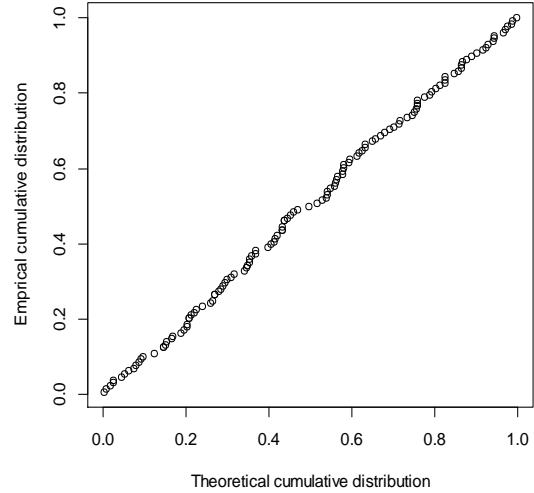
Lemonte ve Cordeiro [25] da bu veri setini McLomax dağılımı ve beta Lomax, Kumaraswamy Lomax, üstel Lomax (EL), üstel standart Lomax ve Lomax dağılımları ile modellemiş ve uyumlarını karşılaştırmıştır. İlgili çalışmada en başarılı model EL olarak elde edilmiştir. Bu çalışmada ise en başarılı EL dağılımının yanı sıra Weibull(W), üstel(E), LL ve Lindley dağılımları kullanılmış ve bu üç dağılım karşılaştırılmıştır. EL ve Lindley dağılımlarının remisyon süreleri verilerinin histogramı ve grafikleri Şekil 3'te gösterilmektedir.

**Tablo 2.** Parametre tahminleri ve karşılaştırma kriterleri

	$\theta$	$\alpha$	$\sigma$	AIC	BIC
LL	0.1231 (0.1245)	35.5511 (33.1451)	14.6605 (6.6050)	825.2879	833.844
EL	1.5862 (0.2800)	4.5857 (2.2270)	24.7414 (16.6860)	826.14	834.70
W	1.0477 (0.0676)	9.5776 (0.85535)		832.1742	837.8783
E	9.3658 (0.8278)			830.6838	833.5358
Lindley	0.1960 (0.0123)			841.0916	843.9118

**Tablo 3.** Uygunluk test istatistikleri

	W	A
LL	0.0201	0.1291
EL	0.0283	0.1902
W	0.1312	0.7857
E	0.1193	0.7159
Lindley	0.1717	1.0260

**Şekil 3.** Remisyon süreleri için histogram ve olasılık yoğunluk eğrileri**P-P Plot****Şekil 4.** Remisyon süreleri P-P grafiği

Tablo 2, dağılımlara ilişkin, AIC ve BIC istatistiklerini, parametre tahminlerini (ve parantez içinde karşılık gelen standart hataları) listelemektedir. Lemonte ve Cordeiro [25], EL dağılımının tüm modeller arasında en düşük AIC ve BIC değerlerine sahip olduğunu ve bu nedenle en iyi model olarak seçilebileceğini söylemiştir. Bu tablo ise LL dağılımının karşılaştırılan tüm modeller arasında en düşük AIC ve BIC değerlerine sahip olduğunu ve bu nedenle en iyi model olarak seçilebileceğini göstermektedir. Tablo 3'te ise en düşük istatistiksel değerler LL dağılımına ait olduğundan, onun en başarılı dağılım olduğu kararı destekler niteliktedir. Şekil 3'ten, LL'nin, EL ve Lindley dağılımlarından daha iyi uyum sağladığı ve dolayısıyla veriler için yeterli olabileceği sonucuna varabiliriz. Şekil 4 ise teorik dağılım ile deneysel dağılımın uyumunu ifade eden P-P grafiğine yer verilmiştir. Bu grafikten de, LL dağılımının veriyi çok iyi modellediğini söyleyebiliriz.

Uygulamanın ikinci kısmında, bir çeşit havadan iletişim alıcı-vericisi için 46 onarım süresini (saat olarak) temsil eden veri seti dikkate alınmıştır [26]. Shrestha ve Kumar [27], aynı veri setini genişletilmiş Lomax (ExL) dağılımı kullanarak analiz etmiştir. Veri seti Tablo 4'te sunulmuştur.

**Tablo 4.** Onarım süreleri

0.2, 0.3, 0.5, 0.5, 0.5, 0.5, 0.6, 0.6, 0.7, 0.7, 0.7, 0.8, 0.8, 1.0, 1.0, 1.0, 1.0, 1.1, 1.3, 1.5, 1.5, 1.5, 1.5, 2.0, 2.0, 2.2, 2.5, 2.7, 3.0, 3.0, 3.3, 3.3, 4.0, 4.0, 4.5, 4.7, 5.0, 5.4, 5.4, 7.0, 7.5, 8.8, 9.0, 10.3, 22.0, 24.5

Onarım sürelerini modellemek için LL dağılımının yanı sıra, W, E, LSL, ExL, Lomax, Standart Lomax (SL) ve Lindley dağılımları kullanılmıştır. Tablo 5'ten görüleceği gibi, bu dağılımlara ilişkin karşılaştırma kriterlerinde en küçük değer LSL ye aittir. LSL dağılımının aynı zamanda LL dağılımının alt dağılımı olma özelliği taşıdığı önceki bölümlerde ifade edilmişti.

Tablo 6 ise uygunluk test istatistikleri için elde edilen değerleri göstermektedir. Bu tablodan da, en başarılı

dağılımın LSL olduğu söylenebilir.

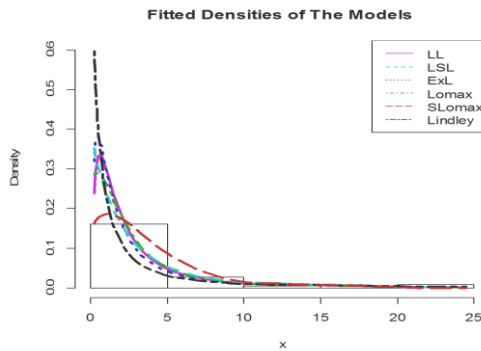
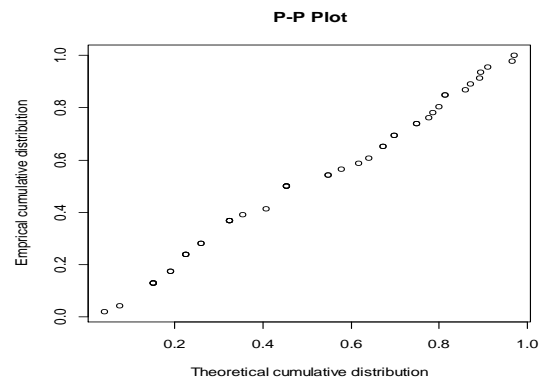
Son olarak, Şekil 5'te onarım sürelerine ilişkin histogram ve bu veriyi modellemekte kullandığımız dağılımlara ilişkin eğriler yer almaktadır. Özellikle LSL ve LL eğrilerinin veriyi modellemede daha başarılı olduğu görülmektedir. Son olarak Şekil 6'ya göre, önerilen dağılım ampirik dağılıma çok iyi uyum sağlamıştır.

**Tablo 5.** Parametre tahminleri ve karşılaştırma kriterleri

	$\theta$	$\alpha$	$\sigma$	AIC	BIC
LSL	0.01438 (0.01518)	115.30965 (122.99838)		206.4764	210.1337
LL	0.01662 (0.02096)	132.41010 (169.96783)	1.67692 (0.79707)	207.3033	212.7892
ExL	1.91326 (0.33289)	7.03406 (3.47339)		208.8274	212.4847
Lomax	9.23606 (7.40290)	3.54923 (2.28031)		209.9086	213.5659
SLomax		0.83379 (0.12293)		221.0628	222.8915
W	0.8989 (0.0957)	3.3820 (0.5881)		212.9398	216.597
E	3.606603 (0.5317)			212.0124	213.8411
Lindley	0.46636 (0.04990)			221.9694	223.7981

**Tablo 6.** Uygunluk test istatistikleri

	$W^*$	$A^*$
LSL	0.05775	0.34847
LL	0.0636	0.38950
ExL	-	-
Lomax	0.09253	0.60915
SLomax	0.05685	0.34270
W	0.1299	0.9017
E	0.1436	0.9961
Lindley	0.1923352	1.30220

**Şekil 5.** Onarım süreleri için histogram ve olasılık yoğunluk eğrileri**Şekil 6.** Onarım süreleri P-P grafiği

#### IV. SONUÇ

Bu çalışmada, sağkalım ve güvenilirlik analizlerinde kullanılabilecek yeni bir olasılık dağılımı olan Lindley-Lomax önerilmiştir. Dağılıma ilişkin momentler, hazard fonksiyonu, güvenilirlik ve entropi, incelenen dağılımın özellikleri arasındadır. Lindley-Lomax parametrelerinin tahmini için en çok olabilirlik yöntemi önerilmiştir. Lindley-Lomax dağılımı, iki gerçek veri setini modellemede kullanılmış ve uyum başarısını göstermek için Lindley, Lomax, üstel Lomax ve genişletilmiş Lomax dağılımlarıyla karşılaştırılmıştır. Lindley-Lomax dağılımı, sonuçlara göre her veri seti için mükemmel bir uyum sağlamıştır. Önerilen dağılım ayrıca birçok farklı alanda kullanılabilme özelliğine sahiptir. İleri ki çalışmalar için, farklı alanlarda uygulamalar hayata geçirmek ve dağılımın farklı istatistiksel özelliklerinin elde edilmesi düşünülmektedir.

#### KAYNAKLAR

[1] Marshall, A. (1997). A new method for adding a parameter to a family of distributions with application to the exponential and Weibull families. *Biometrika*, 84(3), 641–652.

[2] Eugene, N., Lee, C., & Famoye, F. (2002). Beta-Normal Distribution and Its Applications. *Communications in Statistics - Theory and Methods*, 31(4), 497–512.

[3] Zografos, K., & Balakrishnan, N. (2009). On families of beta- and generalized gamma-generated distributions and associated inference. *Statistical Methodology*, 6(4), 344–362.

[4] Alzaghal, A., Famoye, F., & Lee, C. (2013). Exponentiated T-X Family of Distributions with Some Applications. *International Journal of Statistics and Probability*, 2(3), 31–49.

[5] Cordeiro, G. M., & de Castro, M. (2011). A new family of generalized distributions. *Journal of Statistical Computation and Simulation*, 81(7), 883–898.

[6] Alzaatreh, A., Lee, C., & Famoye, F. (2013). A new method for generating families of continuous distributions. *METRON*, 71(1), 63–79.

[7] Hassan, A., Assar, S., & Shelbaia, A. (2016). Optimum Step-Stress Accelerated Life Test Plan for Lomax Distribution with an Adaptive Type-II Progressive Hybrid Censoring. *British Journal of Mathematics & Computer Science*, 13(2), 1–19.

[8] Cakmakyapan, S., & Ozel, G. (2016). The Lindley Family of Distributions: Properties and Applications. *Hacettepe Journal of Mathematics and Statistics*, 46(116), 1113–1137.

[9] Gomes-Silva, F. S., Percontini, A., Brito, E. D., Ramos, M. W., Venâncio, R., & Cordeiro, G. M. (2017). The Odd Lindley-G Family of Distributions. *Austrian Journal of Statistics*, 46(1), 65–87.

[10] Mead, M. E., Cordeiro, G. M., Afify, A. Z., & Mofleh, H. A. (2019). The Alpha Power Transformation Family: Properties and Applications.

*Pakistan Journal of Statistics and Operation Research*, 525–545.

[11] Reyad, H., Korkmaz, M., Afify, A. Z., Hamedani, G. G., & Othman, S. (2019). The Fréchet Topp Leone-G Family of Distributions: Properties, Characterizations and Applications. *Annals of Data Science*, 8(2), 345–366.

[12] Lindley, D. V. (1958). Fiducial Distributions and Bayes' Theorem. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 20(1), 102–107.

[13] Mazucheli, J., & Achcar, J. A. (2011). The Lindley distribution applied to competing risks lifetime data. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 104(2), 188–192.

[14] Chahkandi, M., & Ganjali, M. (2009). On some lifetime distributions with decreasing failure rate. *Computational Statistics & Data Analysis*, 53(12), 4433–4440.

[15] Bryson, M. C. (1974) Heavy-tailed distribution: properties and tests, *Technometrics* 16, 161–68.

[16] Tadikamalla, P. R. (1980). A Look at the Burr and Related Distributions. *International Statistical Review / Revue Internationale de Statistique*, 48(3), 337–344.

[17] Dubey, S. D. (1970). Compound gamma, beta and F distributions. *Metrika*, 16(1), 27–31.

[18] Atkinson, A.B. & Harrison, A.J. (1978). Distribution of Personal Wealth in Britain Cambridge University Press, Cambridge.

[19] Harris, C. M. (1968). The Pareto Distribution as a Queue Service Discipline. *Operations Research*, 16(2), 307–313.

[20] Corbellini, A. Crosato, L., Ganugi, P., Mazzoli, M. (2007). Fitting Pareto II distributions on firm size: Statistical methodology and economic puzzles. Paper presented at the International Conference on Applied Stochastic Models and Data Analysis, Chania, Crete.

[21] Holland, O., Golaup, A., & Aghvami, A. (2006). Traffic characteristics of aggregated module downloads for mobile terminal reconfiguration. *IEE Proceedings - Communications*, 153(5), 683.

[22] Hassan, A. S. & Al-Ghamdi, A. S. (2009). Optimum step stress accelerated life testing for Lomax distribution, *Journal of Applied Sciences Research*, 5, 2153-2164.

[23] Gradshteyn, I. S & Ryzhik, I. M. (2007). Table of Integrals, Series, and Products, Academic Press, New York.

[24] Lee, E.T. & Wang, J.W. (2003). Statistical Methods for Survival Data Analysis, 3rd ed., Wiley, New York.

[25] Lemonte, A. J., & Cordeiro, G. M. (2013). An extended Lomax distribution. *Statistics*, 47(4), 800–816.

[26] Chhikara, R.S. & Folks, J.L. (1977). The inverse Gaussian distribution as a lifetime model. *Technometrics*, 19, 461-468.

[27] Shrestha, S. K., & Kumar, V. (2014). Bayesian Analysis of Extended Lomax Distribution. *International Journal of Mathematics Trends and Technology*, 7(1), 33–41.

## Bazı Kalkonların COVID-19 Tedavisine Yönelik SARS-CoV-2 Ana Proteaza Bağlanma Mekanizmasının Moleküler Kenetleme Yaklaşımı ile Aydınlatılması

*Elucidation of the Binding Mechanism of Several Chalcone Against SARS-CoV-2 Main Protease Enzyme for COVID-19 Treatment by Molecular Docking Approach*

Gizem TATAR<sup>1\*</sup> , Bedriye Seda KURŞUN AKTAR<sup>2,3</sup> 

<sup>1</sup>Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, Trabzon/Türkiye

<sup>2</sup>Çankırı Karatekin Üniversitesi, Yapraklı Meslek Yüksekokulu, Çankırı/Türkiye

<sup>3</sup>Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Yeşilyurt Meslek Yüksekokulu, Malatya/Türkiye

### Öz

SARS-CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 hastalığının bulaşma hızının ve ağır hastalık oluşturma potansiyelinin yüksek olması dolayısıyla Dünya Sağlık Örgütü tarafından global bir pandemi olarak tanımlanmıştır. Günümüzde COVID-19 pandemisini önlemek amacıyla birçok ilaç çalışmaları yapılmakta olup ancak henüz tedavisine yönelik etkili ve güvenli bir ilaç mevcut değildir. Bu araştırmaların hızlı ve az maliyet ile klinik aşamalara geçmesi için SARS-CoV-2'nin replikasyon ve transkripsiyon mekanizmasında etkili olan proteinlere karşı birçok bileşik bilgisayar destekli ilaç tasarımı yöntemleri ile taranmaktadır. Bu sayede, etkinliği deneysel çalışmalarla test edilmiş bileşiklerin SARS-CoV-2'e ait önemli yapısal proteinlerine yönelik etkinlikleri moleküler seviyede aydınlatılmaktadır. Bu çalışmada daha önce deneysel çalışmalar ile etkinliği belirlenmiş 32 adet kalkon türevi bileşiklerin moleküler kenetlenme yöntemi ile SARS-CoV-2 Main protease (M<sup>pro</sup>) enzimine yönelik *in silico* biyolojik etkinliği ve moleküler mekanizması incelenmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre, bileşik 5, 6, 14, 25 ve 32 hedef proteine ait referans bileşik (N3)'e göre SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup>'ya karşı daha iyi bağlanma afinitesi göstermişlerdir. Elde edilen bu veriler sonucunda, COVID-19 hastalığının tedavisine yönelik biyolojik etkinliği yüksek kimyasal bileşikler belirlenmiştir. Bu bilgiler, COVID-19 tedavisi için daha etkili antiviral ilaçların geliştirilmesi için yapılacak klinik çalışmalara rehberlik edecektir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19, SARS-CoV-2, SARS-CoV-2 Main protease, moleküler kenetlenme, kalkon

### Abstract

COVID-19 disease, which is caused by the SARS-CoV-2, has been defined as a global pandemic by the World Health Organization due to its high transmission rate and high potential to cause severe disease. Today, many drug studies are carried out to prevent the COVID-19 pandemic, but there is no effective and safe drug for its treatment yet. Many compounds are screened against proteins that are effective in the replication and transcription mechanism of SARS-CoV-2 by computer-aided drug design methods for proceeding to clinical stages with quick and low-cost. In this way, the activities of the compounds whose efficacy has been tested in experimental studies towards the important structural proteins of SARS-CoV-2 are illuminated at the molecular level. In this study, the *in silico* biological activity and molecular mechanism of 32 chalcone-derived compounds, whose efficacy was determined by experimental studies, was investigated by molecular docking method for the SARS-CoV-2 Main protease (M<sup>pro</sup>) enzyme. According to the results of this study, the compounds 5, 6, 14, 25 and 32 showed better binding affinity for SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> than the reference compound (N3) of the target protein. As a result, chemical compounds with potential biological activity have been identified for the treatment of COVID-19. This information will guide further clinical studies to develop more effective antiviral drugs for the treatment of COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, SARS-CoV-2 Main protease, moleküler docking, chalcone

### I. GİRİŞ

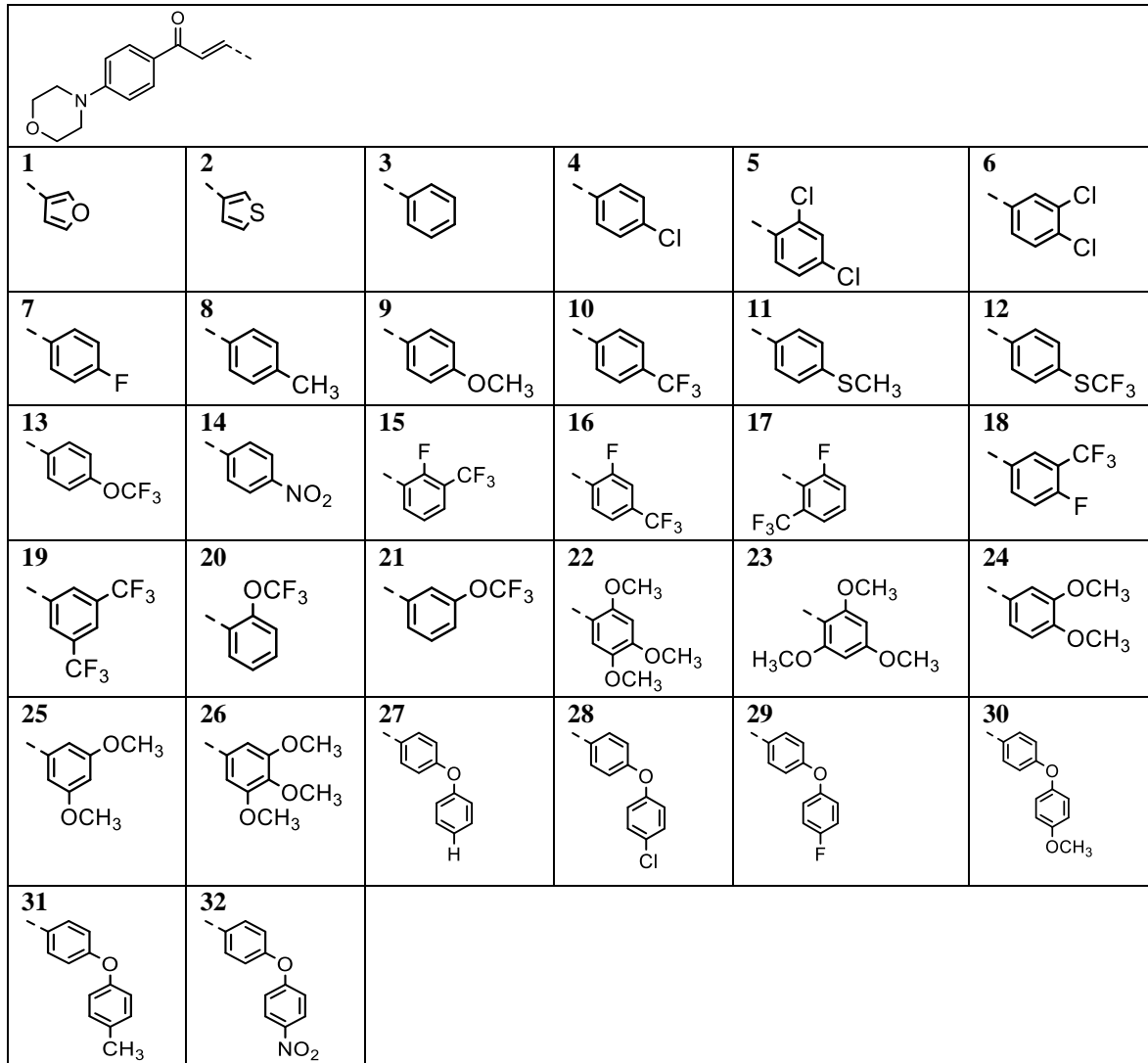
Aralık 2019'un sonlarında Çin Hubei eyaletinin Vuhan şehrinde ortaya çıkan ve yayılma hızı çok yüksek olan yeni tip koronavirüs belirlenmiştir. 2002 yılında açığa çıkan SARS-CoV'a yüksek oranda benzerlik göstermesi nedeniyle bu virüs SARS-CoV-2, meydana gelen hastalık ise COVID-19 olarak isimlendirilmiştir [1-2]. Dünya sağlık örgütü verilerine göre koronavirüs kaynaklı can kaybı 3 milyonu geçmiştir. Coronaviridae ailesinden, tek zincirli bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2 dört ana yapısal protein Spike (S), Membran (M), Zarf glikoproteinini (E) ve Nükleokapsid (N) ile 16 adet yapısal olmayan protein içermektedir [3]. Yapısal olmayan proteinler (nsp) RNA'nın replikasyon/transkripsiyonunda önemli görev almaktadırlar. Ana proteaz (M<sup>pro</sup>, 3CL<sup>pro</sup>), ppa1 ve ppa1ab'den kapsamlı proteolitik işlem ile fonksiyonel nsp proteinlerinin işlenmesini gerçekleştirmektedir. Bu nsp proteinleri çoğu viral replikasyon/transkripsiyon kompleksinin bir parçasını oluşturduğundan M<sup>pro</sup>, replikasyon/transkripsiyon boyunca anahtar rol oynamaktadır [4]. Bu nedenle, M<sup>pro</sup> enzimi COVID-19 tedavisine

yönelik yeni antiviral ilaçların geliştirilmesinde önemli hedefler arasında yer almaktadır. Çeşitli bilimsel çalışmalar, COVID-19 tedavisine yönelik potansiyel ilaç tedavi stratejisi olarak SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup>'yu ilaç hedefi belirlenmiş olup birçok farklı ilaç/ilâç aday moleküllerin biyolojik etkinlikleri *in siliko* ve *in vitro* olarak araştırılmıştır [5-10].

Kalkonlar ve türevlerinin; iskelet yapısı, basit kimyası, sentez kolaylığı, geniş biyolojik aktiviteye sahip olması nedeniyle 21. yüzyılda araştırmacılar arasında hayranlık uyandırmış ve bu konudaki çalışmalarını hızlandırmıştır. Antikanser [11], hipertansif [12], antiinflatuar [13], antihistaminik [14], antioksidan [15] ve antibakteriyel [16] gibi birçok aktiviteye sahiptir. Bunun yanı sıra, kalkonların asetilkolinesteraz (AChE), bütirikolinesteraz (BChE) [17], piruvat kinaz M2 (PKM2), karbonik anhidraz I (CAI) ve karbonik anhidraz II (CAII) [18] enzimlerine karşı inhibitör etkileri vardır. Ayrıca, kalkon ve flavonoid türevi bileşiklerin birçok virüsün ana viral proteazlarına karşı oldukça etkin biyolojik aktivite gösterdiği literatürler de yer almıştır [19-22].

Bu bilgiler ışığında, bu çalışmada SARS-CoV-2'nin replikasyonda önemli role sahip olan M<sup>pro</sup> enzimi ile 32 adet kalkon türevi bileşiklerin *in siliko* moleküler modelleme yöntemleri ile farmakokinetik ve farmakodinamik açıdan incelenmiştir. Analizi yapılan bu bileşiklerden 1-14 bileşikleri [23], 15-21 bileşikleri [24], 23 [25], 22, 24-26 bileşikleri [26], 27-32 bileşikleri [18] literatürlerinden alınmış olup **Şekil 1**'de yapıları belirtilmektedir.

*In siliko* moleküler modelleme, reseptör-ligand etkileşimlerinin moleküler seviyede temelinin anlamada ve yeni terapötik ajanların tasarımında farmasötik ilaç keşfine yönelik önemli katkılar sunmaktadır [27]. Deneysel yöntemlerle yapılan ilaç geliştirme çalışmaları zaman ve yoğun emek gerektiren ve pahalı bir süreçtir. Bu çalışma sayesinde, küresel salgın olarak kabul edilen ve milyonlarca insanı enfekte eden SARS-CoV-2 virüsüne karşı ilaç geliştirme sürecini daha az zaman ve daha uygun maliyetlerle yürüterek, COVID-19 tedavisine yönelik yeni ilaç moleküllerin geliştirilmesine katkı sağlanması beklenmektedir.



**Şekil 1:** 32 adet kalkon türevi bileşiğin kimyasal yapıları

## II. MATERYAL VE YÖNTEM

### 2.1. Ligand bileşiklerin ve protein yapılarının hazırlanması

SARS-CoV-2'ye ait M<sup>pro</sup> proteinlerinin 3-boyutlu (3D) kristal yapı için, yapısında N3 inhibitörü (referans bileşik: benzyl (2Z,4S)-4- [(2S)-4- methyl- 2- [(2S)-3- methyl-2- [(2S)- 2- [(5-methyl-1,2-oxazol-3-yl)formamido]propanamido] butanamido] pentanamido]-5- [(3S)-2-oxopyrrolidin-3-yl] pent-2-enoate) içeren 6LU7 pdb kodlu (çözünürlük: 2.16Å) yapı seçilmiştir. Seçilen bu kristal yapıdan su ve iyon molekülleri uzaklaştırılarak eksik hidrojen atomları ve atomik yükler APBS-PDB2PQR programı [28] vasıtasıyla yapılandırılmıştır. Bu bileşiklerin, 3D yapıları BIOVIA Discovery Studio 2020 Client programı [29] ile hidrojen atomları eklenerek pdb formatına çevrilmiştir. Hedef protein yapısı ve ligand moleküllerin yapı hazırlıkları belirtilen prosedürlerle tamamlanarak moleküler kenetlenme işlemi için gerekli hazırlıklar tamamlanmıştır.

### 2.2. Moleküler kenetlenme (docking) prosedürü

Yapısal-tabanlı ilaç tasarımı olarak bilinen moleküler kenetlenme (docking) yöntemi, 3D yapı bilgisi mevcut olan hedef makro moleküler (enzim, nükleik asit, reseptör... vs.) ile küçük moleküllerin (ligandların) arasındaki etkileşimlerin farmakodinamik olarak incelenmesini olanak sağlayan bilgisayar destekli rasyonel ilaç tasarım yöntemidir. Bu yöntem, ilaç ya da ilaç adayları ile makro moleküllerin birbirine nasıl uyum gösterdiğini araştırmak, küçük moleküllü ilaç adaylarının protein hedeflerine karşı ilgisini (afinitesi), bu makro moleküllere bağlanmasını ve dolayısıyla biyolojik aktivitesini önceden tahmin edebilmek için kullanılmaktadır. Bu sayede, protein-ligand arası etkileşimde önemli role sahip olan bağlanma türleri incelenerek (hidrojen bağı, Vander walls, elektrostatik) daha uyumlu ligandların tasarlanmasına olanak sağlanmaktadır.

Bu çalışmada, SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> proteini ile 32 adet kalkon türevi bileşiklerin bağlanma mekanizmalarını ve bu bileşiklerin hedef proteine olan bağlanma afinitesini tahmin etmek için AutoDock 4.2 programı [30] vasıtasıyla moleküler docking analizi gerçekleştirilmiştir. Bu analiz için öncelikle hazırlanan protein ve ligand yapılarına gasteiger yükler eklenerek yapılar .pdbqt dosya formatına çevrilmiştir. Ardından, hedef yapının bağlanma bölgesini kapsayacak şekilde 40x40x40 grid kutusu ve 0,375 Å grid aralığı belirlenerek Lamarckian Genetik algoritma ile 100 çalışma adımında moleküler docking işlemi gerçekleştirilmiştir. Bu işlem sonucunda her bir olası konformasyon durum için bağlanma serbest enerjisi (ΔG) ve bağlanma ilgisi (afinitesi) hesaplanmıştır.

### 2.3. İn siliko farmakokinetik analizler

Bu çalışmada değerlendirilecek olan 32 adet bileşiğin vücuttaki Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Eliminasyon (ADME) özellikleri gibi ilaç metabolizmasını etkileyen temel parametreleri ile,

Lipinski ve Veber kurallarına göre web tabanlı SwissADME programı [31] ile gerçekleştirilmiştir. Her bir bileşik için Lipinski, Veber parametre değerleri (MA: Molekül ağırlığı, LogP: Partisyon katsayısı, TPSA: Kutuplaşmış yüzey alanı, n-ON: Hidrojen bağ akseptör sayısı, n-OHNN: Hidrojen bağ donör sayısı, n-ROTB: dönebilen bağ sayısı) hesaplanarak farmakokinetik açıdan uygunlukları değerlendirilmiştir.

## III. BULGULAR VE TARTIŞMA

### 3.1. Moleküler docking

Yapılan moleküler docking analizine göre, SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> proteinin kristal yapısında bulunan referans bileşik N3 için bağlanma serbest enerjisi -8.31 kcal/mol olarak hesaplanmıştır. Bu bileşik, M<sup>pro</sup> proteinin bağlanma bölgesinde Glu166, Arg188, Thr190, Gln189 ile hidrojen bağ etkileşimi, His41, Met165, Leu141, His163 ve His164 aminoasitleri ile hidrofobik etkileşim meydana getirmiştir. Analizi yapılan 32 adet kalkon türevi bileşik arasından 25, 14, 5, 6 ve 32 numaralı bileşikler referans bileşik yapısına kıyasla M<sup>pro</sup> proteini ile negatif yönde yüksek bağlanma serbest enerji değerine sahip olarak (-8.74,-8.54,-8.44, -8.36, -8.35 kcal/mol, sırasıyla) daha iyi bağlanma afinitesi göstermişlerdir. Bu doğrultuda, SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> proteine en etkin bağlanma gösteren bileşik 25 olduğu görülmektedir (**Bakınız Tablo 1**).

Referans bileşiğe kıyasla daha yüksek biyolojik etkinlik gösteren bu bileşikler ile SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup> proteini arasındaki etkileşim analizine göre protein bağlanma bölgesinde sıklıkla His41, Gly143, Ser144, Cys145, His164, Met165, Glu166 ve Thr190 aminoasitleri ile etkileşim göstermiştir. Özellikle, bileşik 32 hariç etkinliği yüksek olan 25, 14, 5 ve 6 numaralı bileşikler Gln192 aminoasiti ile hidrojen bağı etkileşimi kurmuştur (**Bakınız Şekil 2**). Ayrıca, bağlanma afinitesi en yüksek bileşik 25, M<sup>pro</sup> proteinin katalitik bölgesinde önemli role sahip Cys145 [32] ile pi-sülfür bağı oluşturmuştur.

### 3.2. ADME analizi

Bir bileşiğin ilaç adayı olması için, iyi bir farmakolojik aktiviteye sahip olması yeterli değildir. İyi bir farmakolojik aktiviteye sahip olmanın yanı sıra, adsorpsiyon, dağılım, metabolizma ve eliminasyon (ADME) ve Lipinski değer aralıklarına da uygun olmalıdır. **1-32** moleküllerinin Hidrojen donörlerinin (n-OHNN) ve bağ alıcılarının (n-ON) sayısı Lipinski kurallarına uygundur (n-ON <10 ve n-OHNN <5). Lipinski kurallarına göre, iLogP değeri 5'ten küçük olmalıdır ve bizim çalışmamızdaki tüm bileşiklerin iLogP değeri 5'ten küçüktür. Kalkon bileşiklerin (**1-32**) molekül ağırlıkları 283.32-430.45 g/mol aralığındadır. **12, 19** ve **32**'nci bileşikler kan beyin bariyerini (BBB) geçemedikleri için, merkezi sinir sistemi depresyonu ve uyuşukluğa neden olmazken; diğer bileşikler kan beyin bariyerini geçtikleri için merkezi sinir sistemi depresyonu ve uyuşukluğa neden olmaktadır. Topolojik polar yüzey alanı (TPSA) <70 Å<sup>2</sup> olmalıdır. Tüm

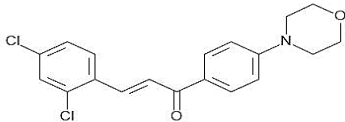
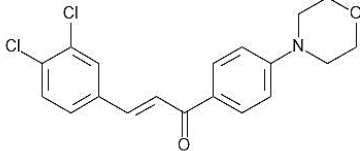
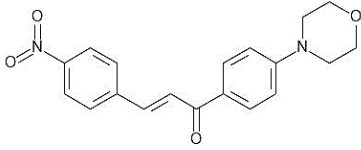
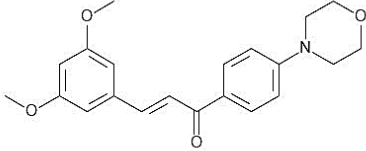
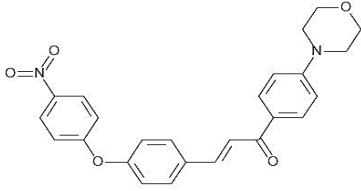
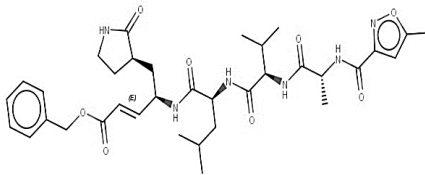


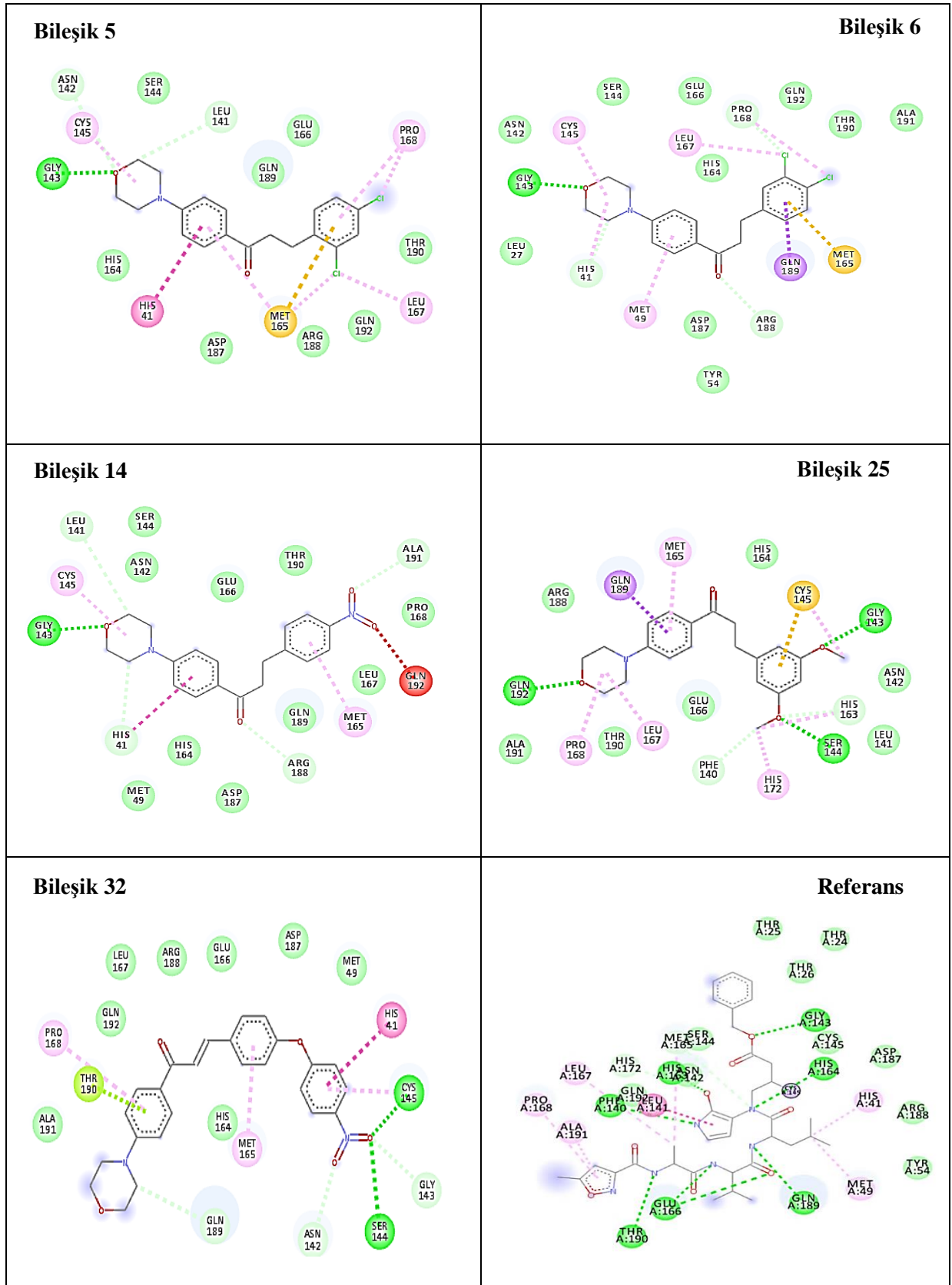
bileşikler (14 ve 32 hariç) 70 Å<sup>2</sup>'nin altında TPSA değerlerine sahiptir. Gastorintestinal emilimi 19 molekülde düşükken, diğer tüm bileşiklerde yüksek çıkmıştır [33] (Tablo 2).

Biyoyararlanım radarlardaki pembe alan, polarite, doygunluk, boyut, esneklik, lipofiliklik ve çözünürlük

gibi altı fizikokimyasal özellik için optimum aralığı gösterir. 1, 2, 8-13, 15-26 moleküllerinin değerleri pembe alan içerisinde. Sonuç olarak; F, OCH<sub>3</sub>, Cl ve NO<sub>2</sub> gruplarının ilaç adayı olma ihtimallerinin daha yüksek olduğu tespit edilirken, yapıda fenil halkası sayısı arttığında bu ihtimali düşürdüğü tespit edilmiştir. Bileşik 1-32'in biyoyararlanım radarı Şekil 3'te verilmiştir.

**Tablo 1.** Moleküler docking sonucuna göre en etkin çıkan bileşikler ile referans bileşiğin bağlanma enerjisi değerleri ve 2-boyutlu (2D) yapıları

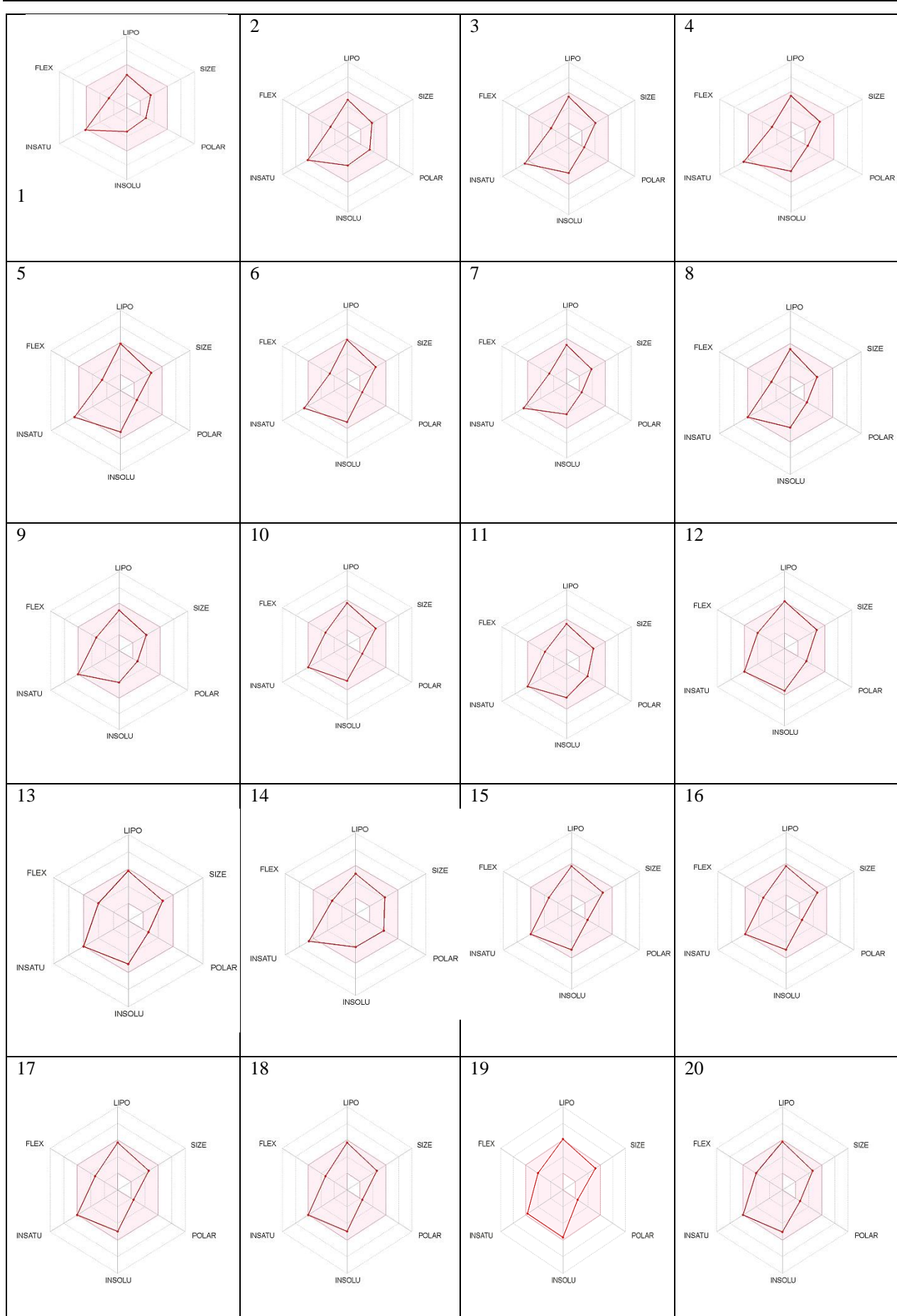
Ligand Numarası	Ligandların 2D yapıları	Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)
5		-8.44
6		-8.36
14		-8.54
25		-8.74
32		-8.35
Referans bileşik (N3)		-8.31

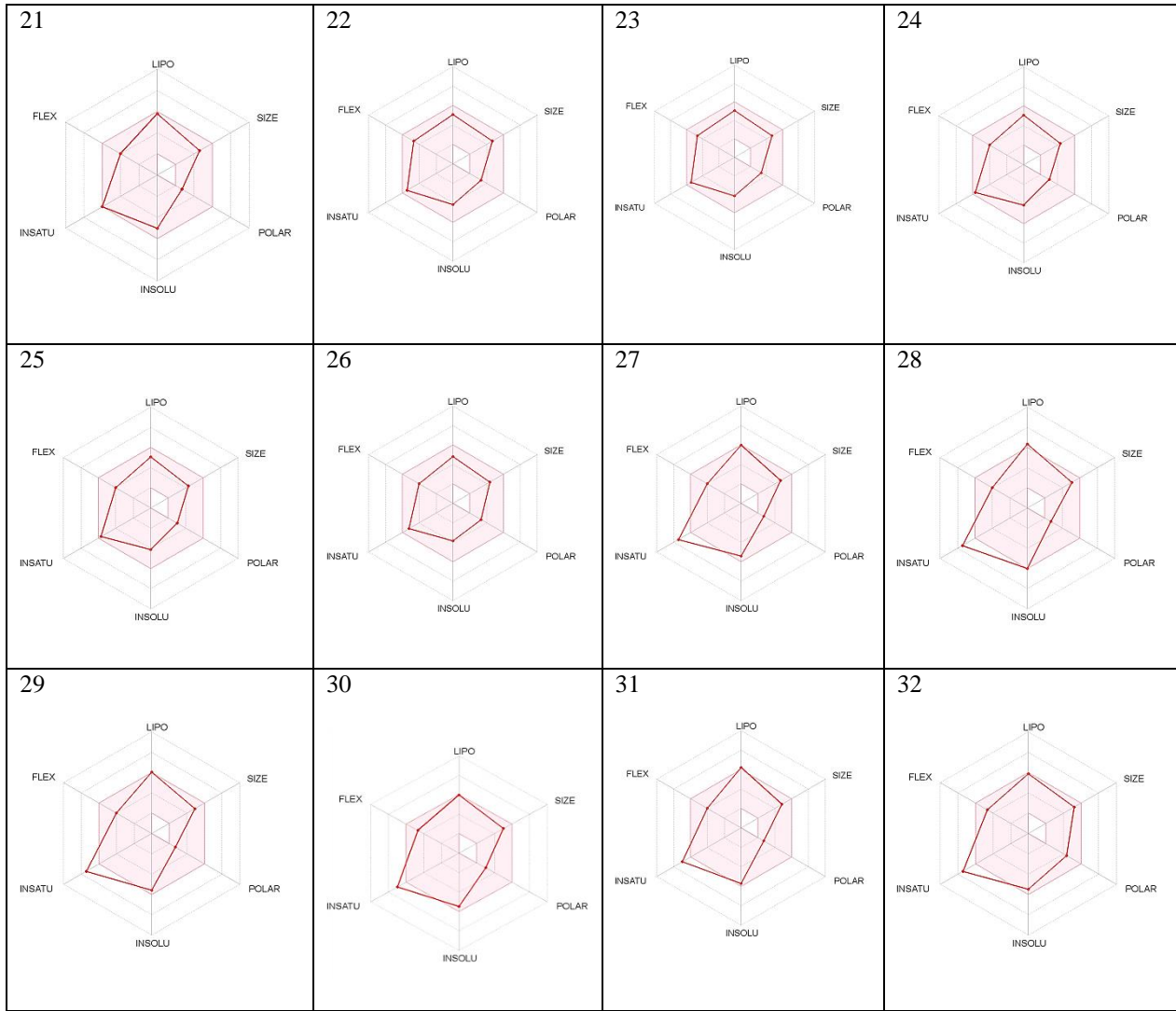


**Şekil 2:** M<sup>PRO</sup> proteinin bağlanma bölgesindeki etkileşimde rol oynayan aminoasitlerin etkin 5 bileşik ve referans bileşik ile 2-boyutlu gösterimi. Koyu yeşil renk: hidrojen bağı, açık yeşil renk: van der Waals, turuncu renk: pi-sülfür, koyu pembe: amid-pi, açık pembe: alkil, mor renk: pi-sigma bağımlı ifade etmektedir.

**Tablo 2:** 1-32 numaralı bileşiklerin SwissADME programı ile hesaplanan fizikokimyasal özellikleri ve ADME parametre değerleri

Bileşik numarası	Formül	Moleküler ağırlık (g/mol)	H-bağı alıcı	H-bağı verici	TPSA Å <sup>2</sup>	Lipinski	iLogP	GI emilim	BBB geçirgenlik
1	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>	283.32	3	0	42.68	Evet	2.90	Yüksek	Evet
2	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> S	299.39	2	0	57.78	Evet	2.98	Yüksek	Evet
3	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub>	293.36	2	0	29.54	Evet	3.04	Yüksek	Evet
4	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> ClNO <sub>2</sub>	327.80	2	0	29.54	Evet	3.31	Yüksek	Evet
5	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	362.25	2	0	29.54	Evet	3.46	Yüksek	Evet
6	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> Cl <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	362.25	2	0	29.54	Evet	3.37	Yüksek	Evet
7	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> FNO <sub>2</sub>	311.35	3	0	29.54	Evet	3.17	Yüksek	Evet
8	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub>	307.39	2	0	29.54	Evet	3.17	Yüksek	Evet
9	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	323.39	3	0	38.77	Evet	3.28	Yüksek	Evet
10	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub>	361.36	5	0	29.54	Evet	3.30	Yüksek	Evet
11	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>2</sub> S	339.45	2	0	54.84	Evet	3.42	Yüksek	Evet
12	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> S	393.42	5	0	54.84	Evet	3.61	Yüksek	Hayır
13	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>	377.36	6	0	38.77	Evet	3.40	Yüksek	Evet
14	C <sub>19</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	338.36	4	0	75.36	Evet	2.64	Yüksek	Evet
15	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> F <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	379.35	6	0	29.54	Evet	3.38	Yüksek	Evet
16	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> F <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	379.35	6	0	29.54	Evet	3.37	Yüksek	Evet
17	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> F <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	379.35	6	0	29.54	Evet	3.16	Yüksek	Evet
18	C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> F <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	379.35	6	0	29.54	Evet	3.27	Yüksek	Evet
19	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> F <sub>6</sub> NO <sub>2</sub>	429.36	8	0	29.54	Evet	3.53	Düşük	Hayır
20	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>	377.36	6	0	38.77	Evet	3.26	Yüksek	Evet
21	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>3</sub>	377.36	6	0	38.77	Evet	3.44	Yüksek	Evet
22	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub>	383.44	5	0	57.23	Evet	3.72	Yüksek	Evet
23	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub>	383.44	5	0	57.23	Evet	3.71	Yüksek	Evet
24	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	353.41	4	0	48.00	Evet	3.37	Yüksek	Evet
25	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>4</sub>	353.41	4	0	48.00	Evet	3.57	Yüksek	Evet
26	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>5</sub>	383.44	5	0	57.23	Evet	3.66	Yüksek	Evet
27	C <sub>25</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	385.46	3	0	38.77	Evet	3.88	Yüksek	Evet
28	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> ClNO <sub>3</sub>	419.90	3	0	38.77	Evet	4.24	Yüksek	Evet
29	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> FNO <sub>3</sub>	403.45	4	0	38.77	Evet	4.08	Yüksek	Evet
30	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>4</sub>	415.48	4	0	48.00	Evet	4.29	Yüksek	Evet
31	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	399.48	3	0	38.77	Evet	4.19	Yüksek	Evet
32	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	430.45	5	0	84.59	Evet	3.55	Yüksek	Hayır





**Şekil 3:** Bileşiklerin ilaç olma özelliklerinin biyoyararlanım radarı ile değerlendirmesi (Pembe alan, her özellik için optimal aralığı temsil eder. (LIPO: Lipofiliklik, SIZE: Moleküler ağırlık, POLAR: Toplam Polar Yüzey Alanı, INSOLU: log S ölçeğine göre suda çözünürlük, INSATU: sp3 hibridizasyonundaki karbon fraksiyonuna göre doymamışlık, FLEX: dönebilen bağlara göre esneklik).

#### IV. SONUÇ

Yapılan bu çalışmada, moleküler kenetlenme yöntemi kullanılarak kalkon türevi 32 adet bileşik ile SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup>'ya yönelik hesaplanan bağlanma serbest enerjisine göre bağlanma afiniteleri değerlendirilmiştir. Bu analize göre, **5, 6, 14, 25** ve **32** numaralı bileşikler hedef protein SARS-CoV-2 M<sup>pro</sup>'ya karşı bilinen referans bileşiğe göre daha iyi bağlanma afinitesi göstermiştir. Ayrıca yapılan ADME analizine göre bu bileşikler farmakokinetik açıdan da uygunluk sergilemiştir. Bunun yanı sıra, SARS-CoV-2'nin yaşam döngüsünde anahtar role sahip olan M<sup>pro</sup> enzimi ile kalkon türevi 32 bileşiğin bağlanma mekanizması moleküler seviyede aydınlatılmıştır. Buna göre, protein-ligand etkileşiminde His41, Gly143, Ser144, Cys145, His164, Met165, Glu166 ve Thr190 aminoasitlerinin önemli rol oynadığı gözlemlenmiştir. Bu bilgiler, COVID-19 tedavisine yönelik daha etkin yeni antiviral ilaçların zaman, maliyet açısından tasarruf sağlayarak geliştirilmesine yön gösterecektir.

#### TEŞEKKÜRLER

Bu çalışmadaki *in silico* hesaplamaların TRUBA kaynaklarında yapılmasına olanak sağlayan TÜBİTAK ULAKBİM'e teşekkür ederiz.

#### KAYNAKLAR

- [1] Grifoni, A., Weiskopf, D., (2020). Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell*, 181(7), 1489-1501.e15.
- [2] Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L., ... Tan, W., (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395(10224), 565-574.
- [3] Wu, A., Peng, Y., Huang, B., Ding, X., Wang, X., Niu, P., Meng, J., Zhu, Z., Zhang, Z., Wang, J., Sheng,

- J., Quan, L., Xia, Z., Tan, W., Cheng, G., & Jiang, T., (2020). Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host & Microbe*, 27(3), 325-328.
- [4] Jin, Z., Du, X., Xu, Y., Deng, Y., Liu, M., Zhao, Y., Zhang, B., Li, X., Zhang, L., Peng, C., Duan, Y., Yu, J., Wang, L., Yang, K., Liu, F., Jiang, R., Yang, X., You, T., Liu, X., ... Yang, H., (2020). Structure of M pro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*, 582(7811), 289-293.
- [5] Amin, M., & Abbas, G., (2020). Docking study of chloroquine and hydroxychloroquine interaction with RNA binding domain of nucleocapsid phospho-protein – an *in silico* insight into the comparative efficacy of repurposing antiviral drugs. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-13.
- [6] Banerjee, R., Perera, L., & Tillekeratne, L. M. V., (2021). Potential SARS-CoV-2 main protease inhibitors. *Drug Discovery Today*, 26(3), 804-816.
- [7] Cui, W., Yang, K., & Yang, H., (2020). Recent Progress in the Drug Development Targeting SARS-CoV-Main Protease as Treatment for COVID-19. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 7.
- [8] Kumar, D., Kumari, K., Vishvakarma, V. K., Jayaraj, A., Kumar, D., Ramappa, V. K., Patel, R., Kumar, V., Dass, S. K., Chandra, R., & Singh, P., (2020). Promising inhibitors of main protease of novel corona virus to prevent the spread of COVID-19 using docking and molecular dynamics simulation. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-15.
- [9] Li, Z., Li, X., Huang, Y.-Y., Wu, Y., Liu, R., Zhou, L., Lin, Y., Wu, D., Zhang, L., Liu, H., Xu, X., Yu, K., Zhang, Y., Cui, J., Zhan, C.-G., Wang, X., & Luo, H.-B., (2020). Identify potent SARS-CoV-2 main protease inhibitors via accelerated free energy perturbation-based virtual screening of existing drugs. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(44), 27381-27387.
- [10] Zhang, L., Lin, D., Sun, X., Curth, U., Drosten, C., Sauerhering, L., Becker, S., Rox, K., & Hilgenfeld, R., (2020). Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved  $\alpha$ -ketoamide inhibitors. *Science*, 368(6489), 409-412.
- [11] Marquina, S., Maldonado-Santiago, M., Sánchez-Carranza, J. N., Antúnez-Mojica, M., González-Maya, L., Razo-Hernández, R. S., & Alvarez, L., (2019). Design, synthesis and QSAR study of 2'-hydroxy-4'-alkoxy chalcone derivatives that exert cytotoxic activity by the mitochondrial apoptotic pathway. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27(1), 43-54.
- [12] Bukhari, S. N. A., Butt, A. M., Amjad, M. W. B., Ahmad, W., Shah, V. H., & Trivedi, A. R., (2013). Synthesis and evaluation of chalcone analogues based pyrimidines as angiotensin converting enzyme inhibitors. *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS*, 16(21), 1368-1372.
- [13] Israf, D. A., Khaizurin, T. A., Syahida, A., Lajis, N. H., & Khozirah, S., (2007). Cardamomin inhibits COX and iNOS expression via inhibition of p65NF-kappaB nuclear translocation and Ikappa-B phosphorylation in RAW 264.7 macrophage cells. *Molecular Immunology*, 44(5), 673-679.
- [14] Yamamoto, T., Yoshimura, M., Yamaguchi, F., Kouchi, T., Tsuji, R., Saito, M., Obata, A., & Kikuchi, M., (2004). Anti-allergic Activity of Naringenin Chalcone from a Tomato Skin Extract. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 68(8), 1706-1711.
- [15] Aoki, N., Muko, M., Ohta, E., & Ohta, S., (2008). C-Geranylated Chalcones from the Stems of *Angelica keiskei* with Superoxide-Scavenging Activity. *Journal of Natural Products*, 71(7), 1308-1310.
- [16] Abdullah, M. I., Mahmood, A., Madni, M., Masood, S., & Kashif, M., (2014). Synthesis, characterization, theoretical, anti-bacterial and molecular docking studies of quinoline based chalcones as a DNA gyrase inhibitor. *Bioorganic Chemistry*, 54, 31-37.
- [17] Kurşun-Aktar, B. S., Sıcak, Y., Tok Taşkın, T., Oruç-Emre, E. E., Şahin-Yağlıoğlu, A., Karaküçük-İyidoğan, A., Öztürk, M., Demirtaş, İ., (2020). Designing heterocyclic chalcones, benzoyl/sulfonyl hydrazones: An insight into their biological activities and molecular docking study. *Journal of Molecular Structure*, 1211, 128059.
- [18] Kurşun Aktar, B. S., Oruç-Emre, E. E., Demirtaş, İ., Yağlıoğlu, A. Ş., İyidoğan, A. K., Güler, Ç., & Adem, Ş., (2018). Synthesis and biological evaluation of novel chalcones bearing morpholine moiety as antiproliferative agents. *Turkish Journal Of Chemistry*, 42(2), 482-492.
- [19] Elkhailifa, D., Al-Hashimi, I., Al Moustafa, A.-E., & Khalil, A., (2021). A comprehensive review on the antiviral activities of chalcones. *Journal of Drug Targeting*, 29(4), 403-419.
- [20] Jo, S., Kim, S., Shin, D. H., & Kim, M.-S., (2020). Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 35(1), 145-151.
- [21] Solnier, J., & Fladerer, J.-P., (2020). Flavonoids: A complementary approach to conventional therapy of COVID-19? *Phytochemistry Reviews*, 1-23.
- [22] Tatar, G., Salmanli, M., Dogru, Y., & Tuzuner, T., (2021). Evaluation of the effects of chlorhexidine and several flavonoids as antiviral purposes on SARS-CoV-2 main protease: Molecular docking, molecular dynamics simulation studies. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-10.
- [23] Kurşun-Aktar, B. S., Oruç-Emre, E. E., Karaküçük-İyidoğan, A., Yağlıoğlu, A. Ş., Demirtaş, İ., & Tekin, Ş., (2017). Synthesis and structure-activity relationship study: Anticancer chalcones derived

- from 4'-morpholinoacetophenone. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(4), 949-960.
- [24] Kurşun Aktar, B. S., Oruç-Emre, E. E., Demirtaş, I., Yaglioglu, A. S., Guler, C., Adem, S., & Karaküçük Iyidoğan, A., (2017). Synthesis of novel fluorinated chalcones derived from 4'-morpholinoacetophenone and their antiproliferative effects. *Journal of Molecular Structure*, 1149, 632-639.
- [25] Ambinter, Search and Inquire chemicals online [www.ambinter.com](http://www.ambinter.com)
- [26] Khalil, O. M., (2011). Synthesis of some chalcones and pyrazolines carrying morpholinophenyl moiety as potential anti-inflammatory agents. *Archiv Der Pharmazie*, 344(4), 242-247.
- [27] Marshall, G. R., (1987). Computer-Aided Drug Design. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 27(1), 193-213.
- [28] Jurrus, E., Engel, D., Star, K., Monson, K., Brandi, J., Felberg, L. E., Brookes, D. H., Wilson, L., Chen, J., Liles, K., Chun, M., Li, P., Gohara, D. W., Dolinsky, T., Konecny, R., Koes, D. R., Nielsen, J. E., Head-Gordon, T., Geng, W., ... Baker, N. A., (2018). Improvements to the APBS biomolecular solvation software suite. *Protein Science: A Publication of the Protein Society*, 27(1), 112-128.
- [29] Dassault Systèmes BIOVIA. Discovery Studio Modeling Environment, Release 2020. San Diego: Dassault Systèmes; 2020)
- [30] Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J., (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785-2791.
- [31] Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V., (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(1), 42717.
- [32] Ullrich, S., & Nitsche, C., (2020). The SARS-CoV-2 main protease as drug target. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 30(17), 127377.
- [33] Sıcak, Y., (2021) Design and Antiproliferative and Antioxidant Activities of Furan-Based Thiosemicarbazides and 1, 2, 4-Triazoles: Their Structure-Activity Relationship and SwissADME Predictions'' . *Medicinal Chemistry Research*, 30(8), 1557-1568.

## İş Sağlığı ve Güvenliği Eğitimlerinde Tehlike Algılarının İncelenmesi

*Effects of Occupational Health and Safety Trainings on Perception of Hazard*

Orkun DALYAN<sup>1\*</sup>, Mehmet PİŞKİN<sup>2\*</sup>, Erdal CANPOLAT<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, İş Sağlığı ve Güvenliği Anabilim Dalı, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, 17020, Çanakkale, Türkiye

<sup>2</sup>Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Gıda İşleme Bölümü, Çanakkale Teknik Bilimler Meslek Yüksek Okulu, 17020, Çanakkale, Türkiye

<sup>3</sup>Fırat Üniversitesi, Fen Bilgisi Eğitimi Bölümü, Eğitim Fakültesi, 23119, Elâzığ, Türkiye

### Öz

İş sağlığı ve güvenliğine verilen önemin artmasıyla beraber iş güvenliği eğitimlerine verilen önemde artmıştır. İş kazalarının nedenleri hakkında yapılan birçok araştırmada, %80-90 oranında personellerin bireysel hatalarından kaynaklanan ve “güvensiz davranışlar” olarak adlandırılan durumlardan olduğu belirlenmiştir. Bahsi geçen bireysel hataların düzeltilmesi, iş kazası ve meslek hastalıklarının azaltılması için verimli iş sağlığı ve güvenliği eğitimleri, üzerinde durulması gereken önemli bir konudur. Bu çalışmada, iş güvenliği eğitimlerinin veriminin artırılması amacıyla aynı sayıda ve benzer nitelikte 50’şer kişiden oluşan 3 çalışma grubuna farklı eğitimler uygulanmıştır. İlk gruba ofis ortamında işe özel eğitim, ikinci gruba çalışma ortamında işe özel işbaşı eğitimi, son gruba hem ofis ortamında işe özel eğitim hem de çalışma ortamında işe özel işbaşı eğitimi verilmiştir. Eğitimler sonrasında personellere çoktan seçmeli sınav yerine içeriğinde işe özgü tehlikeleri barındıran infografik çizim anketler uygulanarak personellerin tehlike algılarının farklı eğitimlere göre değişimi incelenmiştir. Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS 22.0 programından faydalanılmıştır. Analiz sonuçlarına göre, işe özgü eğitim ile işe özel işbaşı eğitiminin birlikte verildiği karma eğitimin, diğer iki eğitim türüne göre personellerin tehlike algısının artırılmasında daha olumlu yönde etkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca, özel olarak eğitime tabi tutulması gereken gruplar demografik özelliklere göre sınıflandırılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Güvenlik kültürü, İnfografik çizim, İş sağlığı ve güvenliği eğitimleri, İş kazaları, Tehlike algısı.

\*Bu çalışma Doç. Dr. Mehmet PİŞKİN danışmanlığında Orkun DALYAN tarafından “İş Sağlığı ve Güvenliği Eğitimlerinde Tehlike Algılarının İncelenmesi” başlıklı ve 665310 numaralı yüksek lisans tezinden türetilmiştir.

### Abstract

With the increase in the importance given to occupational health and safety, the importance given to occupational safety training has increased. Many studies on the causes of occupational accidents indicate that there are cases called "unsafe behaviors" that are caused by the individual mistakes of the employees at a rate of 80-90%. Efficient occupational health and safety training is an important issue that needs to be emphasized in order to correct the mentioned individual mistakes and reduce occupational accidents and diseases. In this study, in order to increase the efficiency of occupational safety trainings, trainings in different structure were applied to 3 working groups consisting of 50 people with the same number and similar quality. The first group was given job-specific training in the office, the second group was given job-specific toolbox training in the working area, the last group was given both job-specific and job-specific toolbox training. After the trainings, instead of multiple-choice exams, infographic drawing surveys containing job-specific hazards were applied to the personnel, and the change in the hazard perceptions of the personnel according to the trainings of different structures was determined. SPSS 22.0 program was used in the statistical analysis of the data obtained in the study. According to the results of the analysis, it was concluded that coeducation was more effective in increasing the danger perception of the personnel compared to the other two types of education. Also, the groups that need to be specially trained are classified according to their demographic characteristics.

**Keywords:** Safety Culture, Infographic Drawing, Occupational Health and Safety Trainings, Accident at Work, Hazard Perception.

## I. GİRİŞ

Eğitim, bireyin duygusal, zihinsel ve bedensel olarak sahip olduğu yetenek, bilgi ve davranışlarının belirlenen bir amaç doğrultusunda geliştirilmesidir. Eğitim, sadece belirlenmiş bilgilerin alıcıya ulaştırılması ile sonuçlanan bir süreç değildir. Aksine içeriğinde politika, plan, program, uygulama, kontrol ve maddi imkanlar barındıran bir projedir [1]. Hazırlanacak projede; iş sağlığı ve güvenliği (İSG) mevzuatı, çalışma ortamına özgü tedbirler, yapılacak işe özgü tedbirler, sağlıklı çalışma ortamı ve hijyen konuları olmalıdır [2]. İSG eğitimlerinin uygulamalı olarak ve konularının rutin olarak verilmesi, personeller için davranış biçimine dönüşmesini sağlamaktadır [3].



Personellere verilecek İSG eğitimleri, işyerindeki güvenlik kültürü oluşumunda ve personellerdeki güvenlik algısının yerleşmesinde en önemli basamağı oluşturmaktadır. İşyerlerinde personellerin güvenliğe ilişkin doğru tutum ve davranışlara sahip olmak için en çok başvurulan yöntemin İSG eğitimleri olduğu bilinmektedir. İSG eğitimi alan personellerin, İSG bilgileri ve işletmedeki riskler hakkında daha çok bilgilenmeleri ve daha güvenli çalışmalar yapmaları beklenen bir olgudur [4]. İşyerlerinde verilen İSG eğitimleri, personellerde İSG'ye yönelik olumlu davranış değişikliği sağlaması beklenmektedir [5]. Sağlıklı ve güvenli işyeri ortamı oluşturabilmek için İSG eğitimleri ile personellerin eğitilmesi, İSG konusundaki farkındalıklarının artırılmasının önemi büyüktür [6]. Yapılacak İSG eğitimlerinin personellerde davranışsal değişiklik ile sonuçlanması için öncelikle personellerin eğitimin önemine inanması gerekmektedir. Eğitimlerin önemli hedeflerinden biri de personeller de İSG bilincini oluşturabilmektir [7]. İSG eğitimlerinden beklenen amaç ise; iş kazası ve meslek hastalıklarının azaltmak, çalışma ortamında oluşabilecek tehlike ve riskleri bertaraf ederek sağlıklı ve güvenli bir işyeri temin etmektir. Materyal, ekipman ve çalışma şartları bakımında güvenli işyerleri oluşturulsa bile personellere güvenlik kültürü bilinci aşılanmazsa tehlikeler tamamen bertaraf edilememektedir. Güvenlik kültürü bilincinin oluşturulmasında İSG eğitimlerinin katkısı çok büyüktür [8]. Sonuçları verimli olan İSG eğitimleri personellerde güvenli davranış sergilemeyi ve işlerine özgü riskleri algılamalarını sağlayacaktır [9]. Bu sebeple farklı eğitim yöntemleri arasında hangisinin daha etkili sonuçlar verdiğinin araştırılması önemlidir.

## II. MATERYAL – YÖNTEM

### 2.1. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı personellere verilen farklı İSG eğitim yöntemleri (özel eğitim, işbaşı eğitimi, karma eğitim) sonucunda personellerdeki tehlike algısı değişim seviyesini ölçmektir.

Çalışma için 20/05/2021 tarih ve E-84026528-050.01.04-2100073628 sayı ile Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır.

### 2.2. Araştırma Yöntemi

Personellere verilecek İSG eğitimlerinin tehlikeleri belirlemede algılarını ne derece etkileyeceği yönünde araştırma yapılan bu çalışmada, veri toplama yöntemi yüz yüze anket olarak belirlenmiştir. Personellere uygulanan anket formu Ek 1'de belirtilmiştir. Araştırma geneli ve anket hakkında bilgi verildikten sonra gönüllü onamları alınan personellere anket uygulaması yapılmıştır. Araştırma evrenini Kınalı-Tekirdağ-Çanakkale-Savaştepe Otoyolu Projesi Malkara-Çanakkale (1915 Köprüsü Dâhil) Kesimi işinde ana yüklenici olarak görev alan Daelim-Limak-SK E&C-Yapı Merkezi Joint Venture (DLSYJV) firması personellerinin tamamı (N=240)

oluşturmaktadır. Araştırmanın örneklemini %95 güven düzeyine göre 150 personel oluşturmuştur [10]. Katılımcıların seçimi konusunda araştırmacının herhangi bir etkisinin olmaması ve rastlantısal bir seçim yapılabilmesi için olasılıklı örnekleme yöntemlerinden basit rastgele örnekleme yöntemi kullanılmıştır [11]. 5 personel ve 5 çalışan temsilcisi ile pilot uygulama yapılmış olup ankette herhangi bir değişikliğe gerek olmadığı belirlenmiştir.

### 2.3. Veri Toplama Araçları

Bu çalışmada, personellerin tehlike algı değişimlerinin tespiti amacıyla içeriğinde işe özgü tehlikeler barındıran infografik çizimler oluşturulmuştur. 2 bölümden oluşan anket formu ve infografik çizimlerin tasarımı araştırmacılar tarafından hazırlanmıştır.

Anketin ilk kısmında katılımcıların demografik özelliklerini (cinsiyet, medeni durum, yaş, mesleki tecrübe ve eğitim düzeyi) tespit etmek amacıyla 5 adet soru bulunmaktadır. İkinci kısımda ise Şekil 1 ve 2'de yer alan infografik çizimlerden tespit edilen tehlikelerin belirtildiği alanlar bulunmaktadır.

Verilen eğitimler öncesi personellere uygulanan infografik çizim Şekil 1'de gösterilmiştir. Daha sonra personellere farklı yöntemler ile eğitimler verilmiştir. Verilen eğitimlerin konusu, firma risk değerlendirmesi ve İSG kurul kararları neticesinde saptanmış ve Tablo 1'de gösterilmiştir. Tablo 1'de belirtilen konuları içeren farklı eğitim yöntemleri sonrası personellere uygulanan infografik çizim Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Eğitimler öncesi personellere uygulanan infografik çizim



Şekil 2. Eğitimler sonrası personellere uygulanan infografik çizim

**Tablo 1.** Eğitim konusu olarak belirlenen tehlike listesi

Sıra No	Tehlikenin çalışma kapsamı	Tespit edilmesi beklenen tehlike
1	Kapalı alan çalışması	Kapalı alan havalandırması yok, kapalı alan girişi sınırlandırılmamış, menhol kapakları açık bırakılmış, gözcü personel yok, acil kurtarma üçgeni yok
2	Sapanlama çalışması	Farklı boyutlardaki malzemelerin birlikte bağlanması, uygun olmayan sapanlama yöntemi, uygun olmayan sapan çeşidi (bez sapan, çelik sapan vb.)
3	Temizlik, tertip ve düzen	Zeminde bulunan dağınık malzemelere basarak takılıp-düşmeler, malzemelerin yuvarlanması
4	Seyyar merdivenle çalışma	Seyyar merdivenden yana sarkarak çalışmak, kaymaz tabanlılık eksikliği
5	Kaldırma operasyonu	Kılavuz halat kullanımı yok, kaldırma operasyonu yapılan alan sınırlandırılması yok, işaretçi-sapanıcı personel yok
6	Güvenli istifleme	Düzensiz istiflenen malzemelerin devrilme ihtimali
7	Denizde güvenli çalışma	Deniz üzeri çalışmalarda personellerde can yeleği eksikliği, deniz üzeri platformda can simidi yok
8	İskele kurulum-söküm	İskele bileşenlerinin eksik olması (çapraz bağlantılar, korkuluk, süpürgelik vb.), iskele kurulumu yapılan alan sınırlandırılmaması
9	Yüksekte çalışma	Yüksekte korkuluk ile kapatılmamış alan, yaşam hattı eksikliği, emniyet kemersiz personeller, dikey ulaşım merdiveninde düşüş durdurucu sistemin olmaması
10	Basınçlı tüplerle çalışma	Tüplerin fiziksel etmenlerden etkilenmesi (güneş, yağmur vb.), tüplerin yatık pozisyonda bırakılması ve kapalı bölmede depolanmaması

#### 2.4. Araştırma Sınırlılıkları

Araştırmada kullanılan anket DLSYJV firmasının köprü kapsamında görevli personellerine uygulanmış olup araştırma bu personellerin görüşleri ile sınırlı tutulmuştur.

#### 2.5. Veri Analizi

Personellere uygulanan infografik çizim anketlerde tespit edebildikleri her tehlike 1 puan olarak kayıt altına alınmış, yanlış ya da cevaplanmayan tehlikelere puan verilmemiştir. Ankette elde edilen ham veriler SPSS 22.0 bilgisayar destekli programı kullanılarak analiz edilmiştir. Anket ölçeğinin Cronbach Alpha güvenilirlik katsayısı  $\alpha=0.717$  gibi güvenilir sayılan bir değer bulunmuştur. Cronbach Alpha genellikle 0 ve +1 aralığında bir değer alır. Bu değer 1'e yaklaştıkça güvenilirliği artar. Cronbach Alpha değeri; 0.00 ile 0.40 arasında güvenilir olmadığı, 0.40 ile 0.60 arasında düşük derecede güvenilir, 0.60 ile 0.90 arasında oldukça güvenilir, 0.90 ile 1.00 arasında yüksek derecede güvenilir olduğu ifade edilir [12].

Veri setlerinin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edilmiş ve parametrik testlerden iki seviyeli değişkeni olan ifadeler için Bağımsız Değişken t Testi (Independent Sample t Test), ikiden fazla seviyeli değişkeni olan ifadeler için Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way Anova) kullanılmıştır [13]. Tek

yönlü varyans analizi sonucunda anlamlı farklılığın yönü ve derecesini belirlemek amacıyla çoklu karşılaştırma testleri (Post Hoc) uygulanmıştır. Çoklu karşılaştırma testlerinin seçiminde karşılaştırılacak grup sayıları ile örneklem ve varyans eşitliği kriterleri değerlendirilerek karar verilmiştir [14]. Bağımsız değişkenin bağımlı değişken üzerindeki etki büyüklüğünü belirlemek amacıyla bağımsız değişken t testinde Cohen d (d) etki büyüklüğü kat sayısı, tek yönlü varyans analizinde ise eta-kare ( $\eta^2$ ) etki büyüklüğü katsayısı hesaplanmıştır. Cohen d etki büyüklüğü; 0.2 küçük, 0.5 orta ve 0.8 büyük etki olarak yorumlanmıştır [15]. Eta-kare etki büyüklüğü; 0.01 küçük, 0.06 orta ve 0.14 büyük etki olarak yorumlanmıştır [16]. Elde edilen bulgular %95 güven aralığında, %5 anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir [17].

### III. BULGULAR VE TARTIŞMA

Tablo 2'ye göre, araştırmaya katılan grupların toplamının %89.4'ü erkek, %10.6'si kadındır. Katılımcıların medeni durumu %52'si evli, %48'i bekar olmak üzere eşite yakın dağılmıştır. Personellerin yaş dağılımı incelendiğinde en fazla katılımcının 26-40 yaş aralığında (%58.7) olduğu, en az katılımcının ise 50 yaş üzeri kategorisinde (%10.7) olduğu tespit edilmiştir. Sektörün çoğunluğunu hem tecrübeli hem de

genç tabir edilebilecek yaş grubunun oluşturduğu belirlenmiştir. Katılımcıların büyük çoğunluğu ilköğretim (%25.3) ve lise (%37.3) mezunlarından oluşmaktadır. Okur-yazar ve lisansüstü kategorisinde eğitim düzeyine sahip katılımcı bulunmamıştır. Katılımcılar mesleki tecrübe süresi açısından değerlendirildiğinde ise 5 yıldan fazla (%62.8) süreli çalışanın çoğunlukta olduğu görülmektedir ki bu durum büyük çaplı projelerde işe alım sürecinde dikkate alınan önemli bir kriterdir.

Tablo 3'e göre, eğitim öncesi ve sonrası fark puanların cinsiyet değişkenine göre kadınların puan ortalaması ( $\bar{X}=3.37$ ) ve erkelerin puan ortalaması ( $\bar{X}=2.36$ ) arasında kadınların lehine pozitif yönde anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir ( $t= 2.73$ ;  $p<.05$ ). Hesaplanan etki büyüklüğü Cohen's d katsayısına göre orta derecede etkiye sahiptir ( $d=0.75$ ). Eğitim öncesi ve sonrası fark puanlar medeni durum değişkeni ile karşılaştırıldığında, evli olanların puan ortalaması ( $\bar{X}=2.37$ ) ve bekâr olanların puan ortalaması ( $\bar{X}=2.58$ )'dir. Yapılan bağımsız t-testine göre evli ile bekar personellerin test ortalamaları arasında istatistiksel düzeyde anlamlı bir farklılık yoktur ( $t= -0.90$ ;  $p>.05$ ).

Tablo 4'e göre, eğitim öncesi ve sonrası fark puanlar yaş değişkenine göre incelendiğinde en az iki çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir ( $F=2.598$ ;  $p<.05$ ). Anlamlı farkın 18-25 ile 41-50 yaş arasında 18-25 yaş lehine olduğu belirlenmiştir. Hesaplanan eta-kare etki büyüklüğü katsayısına göre, bu farklılığın varyansa orta derecede etki etmiştir ( $\eta^2=.94$ ). Eğitim öncesi ve sonrası fark puanlar eğitim düzeyi değişkenine göre incelendiğinde en az iki çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir ( $F=2.640$ ;  $p<.05$ ). Anlamlı farkın ilköğretim ile ön lisans arasında ilköğretim lehine olduğu belirlenmiştir. Hesaplanan eta-kare etki büyüklüğü katsayısına göre, bu farklılığın varyansa küçük derecede etki ettiği söylenebilir ( $\eta^2=.05$ ). Eğitim öncesi ve sonrası fark puanlar mesleki tecrübe değişkenine göre incelendiğinde en az iki çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $F=6.647$ ;  $p<.05$ ). Anlamlı farkın 1 yıldan az ile 1-3 yıl arasında 1 yıldan az lehine, 1 yıldan az ile 3-5 yıl arasında 1 yıldan az lehine ve 1 yıldan az ile 5 yıldan fazla arasında 1 yıldan az lehine olduğu görülmüştür. Hesaplanan eta-kare etki büyüklüğü katsayısına göre, bu farklılığın varyansa büyük derecede etki ettiği söylenebilir ( $\eta^2=.12$ ).

Tablo 5'e göre, çalışma gruplarına ait eğitim öncesi ve sonrası ortalama puan farkları ile en az iki çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

gözlenmiştir ( $F=8.01$ ;  $p<.05$ ). Anlamlı farkın karma grubu ile eğitim grubu arasında karma grup lehine ve karma grubu ile toolbox grubu arasında karma grubu lehine olduğu görülmüştür. Hesaplanan eta-kare etki büyüklüğü katsayısına göre, karma grubu eğitiminin çalışma gruplarının puan farklarına ait varyansa orta derecede etki ettiği söylenebilir ( $\eta^2=.09$ ).

Açık maden işletmesinde görevli 96 personel ile 3 farklı eğitim metodunun uygulandığı bir çalışmada, videolu eğitimin sınıf eğitimi ve uygulamalı eğitimden ortalama %50 daha başarılı olduğunu raporlamıştır [18]. Bu çalışmada, işe özel eğitim sonrası tehlike tespit oranı %20, işe özel toolbox eğitimi sonrası tehlike tespit oranı %24 ve karma eğitim sonrası tehlike tespit oranı %31 artış göstermiştir. İSG eğitimlerinde görsel ve sözel eğitimlerin sonuçları incelenen bir çalışmada görsel sunum içeren eğitimin yalnızca sözel olarak verilen eğitime göre daha başarılı olduğu rapor edilmiştir [19]. İnteraktif öğretim yöntemlerinin İSG'ye yönelik bilgi ve davranışa etkisini araştıran bir çalışmada ise interaktif eğitim yönteminin klasik eğitim yöntemine göre pozitif yönde anlamlı farklılığı olduğu rapor edilmiştir [20].

İSG eğitimlerinin inşaat sektöründe personeller üzerinde etkisi ve iş kazası yaşayan personellerin profilini oluşturmayı hedefleyen bir araştırmada uygulanan ankete katılım sağlayan personellerin yarısı İSG eğitimlerinin uygulamalı olarak verilmesinin verimli olacağını beyan ettikleri ve ayrıca İSG eğitimi alan personellerin %72'si iş güvenliği kurallarına riayet ettiği, %76'sı İSG'nin iş hayatı kalitesini doğrudan etkilediği rapor edilmiştir [2]. Bu çalışmada eğitimler öncesi ve sonrası fark puanlar demografik özelliklerde kadından incelendiğinde, cinsiyet değişkeninde kadın, yaş değişkeninde 18-25 yaş aralığı, eğitim düzeyinde ilköğretim ve mesleki tecrübe değişkeninde 1 yıldan az tecrübeye sahip personellerin özel eğitim alması gereken gruplar olarak tespit edilmiştir. Yasal mevzuat gereği personellere verilmesi gereken İSG eğitimlerinin daha verimli şekilde uygulanabilmesi için personellerin demografik özelliklerini inceleyen bir araştırmada, personellerin yaş, bilgi, eğitim, tecrübe vb. bir çok özelliğinin değişkenlik gösterdiğini dolayısıyla eğitimlerin tek bir modelde verilmemesi gerektiği rapor edilmiştir [21]. Evsel katı atık toplama ve taşıma işkolunda çalışanların iş sağlığı ve güvenliği koşullarının değerlendirilmesi amacıyla yapılan bir araştırma çalışmasında, uygulanan ankete katılım sağlayan personellerden işe başlamadan önce teknik eğitim alan personellerin, eğitim almayan personellere göre daha fazla yaralanma veya hastalanma yaşadıkları rapor edilmiştir [22].

**Tablo 2.** Katılımcıların demografik özelliklerinin frekans ve yüzdeleri

Demografik Özellikler		Eğitim Grubu		Toolbox Grubu		Karma Grup		Gruplar Toplamı	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Cinsiyet	Kadın	4	8	8	16	4	8	16	10.6
	Erkek	46	92	42	84	46	92	134	89.4
Medeni Durumu	Evli	28	56	24	48	26	52	78	52
	Bekâr	22	44	26	52	24	48	72	48
Yaş	18-25 yaş aralığı	4	8	8	16	10	20	22	14.6
	26-40 yaş aralığı	28	56	30	60	30	60	88	58,7
	41-50 yaş aralığı	12	24	4	8	8	16	24	16
	50 yaş ve üzeri	6	12	8	16	2	4	16	10.7
Öğretim Düzeyi	Okur-Yazar	0	0	0	0	0	0	0	0
	İlköğretim	16	32	12	24	10	20	38	25.3
	Lise	12	24	16	32	28	56	56	37.3
	Ön Lisans	10	20	8	16	6	12	24	16
	Lisans	12	24	14	28	6	12	32	21.3
Mesleki Tecrübe	Lisans Üstü	0	0	0	0	0	0	0	0
	1 yıldan az	2	4	2	4	10	20	14	9.3
	1-3 yıl aralığı	8	16	12	24	6	12	26	17.3
	3-5 yıl aralığı	8	16	6	12	2	4	16	10.6
	5 yıldan fazla	32	64	30	60	32	64	94	62.8
Toplam		50	100	50	100	50	100	150	100

N:Katılımcı sayısı, %:Yüzde

**Tablo 3.** Eğitim öncesi ve sonrası fark puanların cinsiyet ve medeni durum değişkenlerine göre Bağımsız t-Testi sonuçları

Gruplar	N	$\bar{X}$	Sd	t	p
Kadın	16	3.37	1.25	2.73	.007*
Erkek	134	2.36	1.41		
Evli	78	2.37	1.41	-.90	.366
Bekâr	72	2.58	1.44		

p&lt;.05\* , p=.05

**Tablo 4.** Eğitim öncesi ve sonrası fark puanların yaş, öğretim düzeyi ve mesleki tecrübe değişkenlerine göre Tek Yönlü Varyans analizi sonuçları

Varyansın kaynağı	Kareler toplamı	Sd	Kareler ortalaması	F	p	Anlamlı fark
Yaş	Gruplar arası	15.37	3	5.126	2.598	.050*
	Gruplar içi	288.01	146	1.973		
Eğitim Düzeyi	Gruplar arası	15.61	3	5.20	2.640	.050*
	Gruplar içi	287.78	146	1.97		
Mesleki Tecrübe	Gruplar arası	36.46	3	12.15	6.647	.000*
	Gruplar içi	266.93	146	1.82		

p&lt;.05\* , p=.05

**Tablo 5.** Çalışma grupları arasındaki Tek Yönlü Varyans analiz sonucu

Grup	N	$\bar{X}$	ss	F	p	Anlamlı Fark
Çalışma gruplarına ait eğitim öncesi ve sonrası arasındaki fark puan	Eğitim Grubu	50	1.98	1,25	8.01	.000*
	Toolbox Grubu	50	2.38	1,48		
	Karma Grubu	50	3.06	1,34		

p&lt;.05\* , p=.05

#### IV. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada, İSG eğitimlerinin verimini arttırmak amacıyla 150 personele 3 farklı eğitim modeli uygulanmıştır. Eğitimler sonrası içeriğinde işe özgü tehlikeleri barındıran infografik çizim anketleri uygulanarak personellerin tehlike algısındaki değişimi üzerine veriler elde edilmiştir.

Eğitimler öncesi ve sonrası fark puanları demografik özellikler bakımından incelenerek özel eğitim alması gereken gruplar tespit edilmiştir. İSG eğitimlerinde görsel materyallere öncelikli olarak yer verilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Karma eğitim modeli ile personeller hem ofis ortamında detaylı eğitim almakta hem de çalışma alanında her vardiya başlangıcında bilgilendirilmektedir. Karma eğitim modeli ile personeller işyerindeki risklere karşı daha duyarlı hale gelerek tehlike algıları gelişeceği öngörülmektedir.

Eğitimden sonra yapılan çoktan seçmeli sınavda personeller eğitimden yeterli verimi almamış olsa bile sorulara ait şıklardan birini işaretleme eğiliminde bulunabilmektedir. Bahsedilen durum sonucu eğitimin ölçülmesi ve değerlendirilmesi sağlıklı sonuçlar vermeyecektir. Bu sebeple infografik çizim anketi ile yapılan sınavın çoktan seçmeli sınav yaklaşımına göre daha tutarlı sonuçlara ulaştıracağı düşünülmektedir. Görsel materyaller ile eğitim ölçme ve değerlendirme yaklaşımı, İSG profesyonellerinin eğitimleri ile uyumlaştırılarak Cumhurbaşkanlığı 11. Kalkınma planı 576.5 maddesinde belirtilen hedeflere ulaşılmasına katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

#### TEŞEKKÜR

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje numarası: FYL-2020-3180

#### KAYNAKLAR

- [1] Yılmaz, F. (2007). Ülkemizde İSG eğitiminde model arayışı. *İş Sağlığı ve Güvenliği Dergisi*, 35, 30-35.
- [2] Gürsoy, T. (2019). Çalışanların iş sağlığı ve güvenliği eğitimlerinin değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Türkiye, s. 5-8.
- [3] Demir, E., Ensari Özay, M., Uçan, R. ve Kayhan, H. (2021). İş doyumu ile iş güvenliği algısı arasındaki ilişki: İnşaat işçileri örneği. *International Journal of Advances in Engineering and Pure Sciences*, 33(1), 58-63.
- [4] Bahari, S. F. (2011). An investigation of safety training, safety climate and safety outcomes: A longitudinal study in a Malaysian manufacturing plant. Doktora Tezi, The University of Manchester, UK, s. 144.

- [5] T.C. Çalışma ve Sosyal Güvenlik Bakanlığı. (2013). Çalışanların İş Sağlığı ve Güvenliği Eğitimlerinin Usul ve Esasları Hakkında Yönetmelik. Resmî Gazete Sayı:28648, 15/05/2013.
- [6] Demirbaş Erkan, G. (2019). İş sağlığı ve güvenliği eğitimlerinin işveren ve çalışanlarda davranış değişikliği etkinliği. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Rumeli Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Türkiye, s. 14.
- [7] Yıldırım, E. (2010). İşçi sağlığı ve iş güvenliğinde eğitimin rolü ve işgörenlerin işçi sağlığı ve iş güvenliği eğitimi konusundaki bilinç düzeylerini ölçmeye yönelik bir araştırma. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Türkiye, s. 122.
- [8] Dalyan, O. ve Pişkin, M. (2020). İşyerlerinde ramak kala bildirimlerinin iş kazalarına etkisi ve inşaat sektöründe uygulama. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi, 6(1), 133-143.
- [9] Yenisarı, B. (2017). Kamu çalışanlarının iş güvenliği eğitimi konusundaki bilinç düzeylerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Türkiye, s. 72.
- [10] Krejcie, V. R. ve Morgan, W. D. (1970). Determining sample size for research activities. *Educational and Psychological Measurement*, 30, 607-610.
- [11] Yıldız, S. (2011). Sosyal bilimlerde örnekleme sorunu: Nicel ve nitel paradigmalardan örnekleme kuramına bütüncül bir bakış. *Kesit Akademi Dergisi*, 3(11), 421-442.
- [12] Tavşancıl, E. (2019). Tutumların Ölçülmesi ve SPSS ile Veri Analizi. Nobel Akademi Yayıncılık, Ankara.
- [13] Eymen, E. (2007). SPSS 15.0 Veri Analiz Yöntemleri. İstatistik Merkezi, Ankara.
- [14] Kayri, M. (2009). Araştırmalarda gruplar arası farkın belirlenmesine yönelik çoklu karşılaştırma (Post-Hoc) teknikleri. *Fırat Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 19(1), 51-64.
- [15] Kılıç, S. (2014). Etki büyüklüğü. *Journal of Mood Disorders*, 4(1), 44-46.
- [16] Büyüköztürk, Ş., Çokluk, Ö. ve Köklü, N. (2006). Sosyal Bilimler için İstatistik. Pegem Akademi Yayıncılık, Ankara.
- [17] Özdamar, K., Odabaşı, Y., Hoşcan, Y., Bir, A. A., Kırcaali-İftar, G., Özmen, A. ve Uzuner, Y. (1999). Sosyal Bilimlerde Araştırma Yöntemleri. Anadolu Üniversitesi Yayınları, Eskişehir.
- [18] Kol, İ. ve Özbek, S. (2021). İş sağlığı ve güvenliği eğitim uygulamalarının karşılaştırılması. *OHS Academy*, 4(1), 1-14.
- [19] Hışır, H. (2018). İş sağlığı ve güvenliği eğitimlerinde görsel ve sözel eğitimin

- 
- etkinliğinin karşılaştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Türkiye, s. 34.
- [20] Bahadırılıoğlu, M. (2019). İnteraktif öğrenme yöntemlerinin iş sağlığı ve güvenliğine yönelik bilgi ve davranışa etkisi. Yüksek Lisans Tezi, İzmir Ekonomi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Türkiye, s. 64.
- [21] Temel, B. A. (2015). Trabzon il merkezindeki şantiyelerde çalışan işçilerin profilleri ile iş sağlığı ve güvenliği hakkındaki bilgi düzeylerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Türkiye, s. 69.
- [22] Gökyay, O. ve Özer, L. (2020). Evsel katı atık toplama ve taşıma işkolunda çalışanların iş sağlığı ve güvenliği koşullarının değerlendirilmesi, Ankara-Yenimahalle örneği. *International Journal of Advances in Engineering and Pure Sciences*, 32(4), 413-419.

## Non-isothermal Reduction Kinetics of Gördes Laterite in CO Atmosphere

### *Gördes Lateritinin CO Atmosferinde İzotermal Olmayan İndirgenme Kinetiği*

Nesibe DİLMAÇ<sup>1</sup> 

<sup>1</sup> Çankırı Karatekin University, Chemical Engineering Department, 18100, Çankırı, Turkey

#### Abstract

The growing demand for nickel metal and the depletion of high-grade sulfide ore reserves have turned the direction of industry towards laterites which are not desirable as the primary source due to their low Ni content and more energy-intensive processing. Thus, alternative routes are essential for effectively processing these ores while reducing the costs and greenhouse gas emissions. Solid-state reduction followed by magnetic separation is an attractive option for recovering the nickel in laterites. Hereby, this study analyzed the non-isothermal reduction kinetics of nickel laterite from Gördes (Manisa, Turkey) by CO at different heating rates of 20, 25, 30, 35, and 45 °C/min. The activation energies were determined by Friedman (FR), Kissinger-Akahira-Sunose (KAS), and Flynn-Wall-Ozawa (FWO) methods, and the controlling mechanisms were determined by the Malek interpretation of the Sestak-Berggren Equation. The reduction process was divided into three stages which take place between "0 to 0.16", "0.16 to 0.45", and "0.45 to 0.7" reduction degrees respectively according to the kinetic analysis results. The first stage was determined to be interface reaction controlled (with "E<sub>a</sub>" of 53 kJ/mol), while the second and third were determined to be mixed controlled (with "E<sub>a</sub>" of 126 kJ/mol and 379 kJ/mol, respectively).

**Keywords:** Nickel, laterite, non-isothermal TGA, kinetic modeling, Sestak-Berggren equation

#### Öz

Nikel metale yönelik her geçen gün artan talebe rağmen sülfür yataklarının tükeniyor oluşu sektörün yönünü düşük Ni içeriği ve yüksek enerji gerektirmesi dolayısıyla birincil kaynak olarak pek tercih edilmeyen laterit yataklarına çevirmiştir. Dolayısıyla hem maliyetleri hem de sera gazı emisyonları düşürerek bu cevherleri etkin şekilde işleyebilmek için alternatif yolların bulunması elzemdir. Lateritlerdeki nikelin kazanılması için katı faz indirgenmesi ve akabinde magnetik yolla ayırma cazip bir seçenektir. Bu nedenle bu çalışma Gördes lateritinin (Manisa, Türkiye) farklı ısıtma hızlarında (20, 25, 30, 35, ve 45 °C/dak.) izotermal olmayan indirgenme kinetiğini konu almıştır. Aktivasyon enerjileri Friedman (FR), Kissinger-Akahira-Sunose (KAS), ve Flynn-Wall-Ozawa (FWO) yöntemleriyle, hızı kontrol eden mekanizmalar ise Sestak-Berggren Eşitliğinin Malek yorumu ile belirlenmiştir. İndirgenme prosesi, kinetik analiz sonuçlarına dayanılarak sırasıyla "0 ile 0,16", "0,16 ile 0,45", and "0,45 ile 0,7" indirgenme dereceleri arasında yer alan üç bölgeye ayrılmıştır. İlk bölgenin 53 kJ/mol' lük bir aktivasyon enerjisiyle, arayüz reaksiyon kontrolü altında gerçekleştiği, ikinci ve üçüncü bölgelerin ise sırasıyla 126 kJ/mol ve 379 kJ/mol' lik aktivasyon enerjisiyle, karışık kontrollü olarak gerçekleştiği belirlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Nikel, laterit, izotermal olmayan TGA, kinetik modelleme, Sestak-Berggren eşitliği

## I. INTRODUCTION

Nickel is a crucial and strategic metal for the modern world since it is widely used for stainless steel production which accounts for two-thirds of annual nickel consumption [1], while the rest is utilized in aerospace and military industries, electrolytic plating, manufacturing of batteries, catalysts, high-temperature alloys, superalloys, coins, coatings, pigments, and ceramics [2]. The notable features of nickel such as good plasticity and ductility, superior corrosion, wear, and high-temperature resistance, good magnetic properties, and high strength spread its utilization, but mainly the increase in stainless steel production led to a substantial increase in global nickel production in recent years [3]. There are two main nickel sources, sulfide ores, and laterite ores. Although 70% of land-based nickel ores are lateritic, 60% of industrial nickel production is derived from sulfide ores [4] due to fact that nickel in sulfide ores can be easily enriched and recovered. Lateritic ores are not preferable as a primary source for nickel production because of their low-grade and complex mineralogy which makes the production more costly and energy-consuming. However, continuous depletion of high-grade sulfides over the years and high demand for nickel metal have made laterites an attractive alternative for nickel production [5].

There are several hydrometallurgical, pyrometallurgical, and combined methods (such as atmospheric leaching, high-pressure acid leaching (HPAL), reductive roasting followed by ammonia leaching (Caron process), rotary kiln electric furnace process (RKEF or Elkem process) [6], direct reduction followed by magnetic separation process [7]) for extracting nickel from laterites since conventional mineral beneficiation techniques such as fine grinding or flotation are ineffective on these ores. However, hydrometallurgical processes require vast amounts of acid, while more than half of the known laterites are not convenient for the traditional pyrometallurgical processes

due to their low Ni content. Moreover, both methods are massively energy-consuming. Therefore, it is inevitable to develop low-cost alternatives for processing laterites. One possible way may be producing a concentrate from the laterite by solid-state reduction which is performed at relatively lower temperatures compared to pyrometallurgical smelting, then physically separating the ferronickel [8]. In this regard, a comprehensive kinetic analysis is essential to constitute a theoretical reference for determining and optimizing the best processing conditions for prospective industrial applications.

In this paper, the non-isothermal reduction kinetics of Gördes laterite ore under CO atmosphere was investigated by TGA in line with the abovementioned motivation. The study is original in respect of enlightening the solid-state reduction kinetics of a Turkish laterite ore (Gördes, Manisa) using non-isothermal TGA. Moreover, it includes the application of the Sestak-Berggren equation for identifying the multiple controlling mechanisms in kinetic modeling of laterite reduction for the first time.

## II. MATERIALS AND METHODS

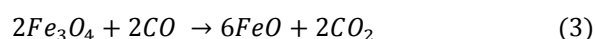
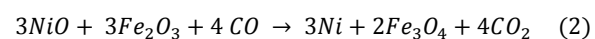
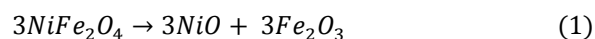
The reduction experiments were conducted in a "TA Instruments SDT Q-600" thermalgravimetric analyzer at five heating rates (20, 25, 30, 35, and 45 °C/min.) up to 1173 K (900 °C) under CO flow. An external mass flow controller was used to dilute the N<sub>2</sub> stream with CO for obtaining the desired gas composition. The total flow rate was 100 ml/min. and the composition was 50% CO in N<sub>2</sub> until the target temperature was achieved. The gas stream was switched to N<sub>2</sub> for cooling the samples after the completion of the kinetic runs.

The laterite ore whose chemical composition is given in Table 1, was supplied from Gördes Mine (Manisa, Turkey) via Meta Nickel Cobalt Company. The ore samples were first dried in an oven at 105 °C for 24 hours to remove the moisture, then crushed and sieved to a size range of about 120 µm. The samples were calcined at 1173 K (900 °C) for 18 hours and approximately 20 mg of calcined sample was placed into the alumina crucible of the analyzer for each kinetic run.

**Table 1.** Chemical composition of Gördes laterite ore (% w/w)

Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	SiO <sub>2</sub>	Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	CaO	NiO	MgO	Cr <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	SO <sub>3</sub>	Other
42.31	33.11	8.82	3.66	3.19	2.22	1.67	0.5	4.52

The reduction of laterite ore under CO atmosphere follows the order given in Eq. (1) to Eq. (4).



The conversion or reduction degree of the ore ( $\alpha$ ), can be obtained via Eq. (5) where " $m_t$ " is the weight of the ore sample at any moment of the run, " $m_o$ " is the weight of the sample in its oxidized form, and " $m_r$ " is the weight of the sample in case of complete reduction.

$$\alpha = \frac{m_o - m_t}{m_o - m_r} \quad (5)$$

### 2.1. Kinetic Analysis

The rate of a solid-state reaction ( $d\alpha/dt$ ) can be described by the well-known kinetic law

$$\frac{d\alpha}{dt} = k(T) \cdot f(\alpha) \quad (6)$$

where " $\alpha$ " is the conversion degree of the solid reactant, " $f(\alpha)$ " is the differential model function describing the mechanism, and " $k(T)$ " is the temperature-dependent reaction rate constant. Combining Eq. (6) and the "Arrhenius equation" yields Eq. (7),

$$\frac{d\alpha}{dt} = A \cdot e^{-\frac{E_a}{R \cdot T}} \cdot f(\alpha) \quad (7)$$

where "A" is the pre-exponential factor, "R" is the universal gas constant, "E<sub>a</sub>" is the activation energy, and "T" is the absolute temperature. By taking the natural logarithm of each side of Eq. (7) the model-free (isoconversional) Friedman's equation (FR) given in Eq. (8) is obtained.

$$\ln\left(\frac{d\alpha}{dt}\right) = -\frac{E_a}{R \cdot T} + \ln(A \cdot f(\alpha)) \quad (8)$$

By inserting the linear heating rate ( $\beta = dT/dt$ ) into the left-hand side of Eq. (8), Eq. (9) is obtained. In this way, one can obtain "E<sub>a</sub>" for a particular " $\alpha$ " without making any assumption on the reaction model from the negative slope of the straight line showing the variation of " $\ln[\beta \cdot (d\alpha/dT)]$ " against "1/T" for different heating rates.

$$\ln\left(\beta \cdot \frac{d\alpha}{dT}\right) = -\frac{E_a}{R \cdot T} + \ln(A \cdot f(\alpha)) \quad (9)$$

The non-isothermal kinetic data can also be handled by integral model-free methods in addition to the differential model-free Friedman method presented above. In this context, if both sides of Eq. (7) are divided by " $\beta$ " and rearranged, Eq. (10) is obtained where " $g(\alpha)$ " is the integral model function.



$$g(\alpha) = \int_0^\alpha \frac{d\alpha}{f(\alpha)} = \int_0^T \frac{A}{\beta} \cdot e^{\left(\frac{-E_a}{R.T}\right)} \cdot dT \tag{10}$$

"E<sub>a</sub>/RT" in Eq. (10) can be replaced with "u" to express "g(α)" in a more general form as in Eq. (11).

$$g(\alpha) = \frac{A \cdot E_a}{\beta \cdot R} \int_0^u \left(\frac{e^{-u}}{u^2}\right) du = \frac{A \cdot E_a}{\beta \cdot R} \cdot p(u) \tag{11}$$

The term "p(u)" appears in Eq. (11) is the "temperature or exponential integral" and it can solely be obtained by using various algebraic approximations since it has no analytical solution for nonisothermal conditions.

In integral model-free Flynn-Wall-Ozawa (FWO) method which employs Doyle's approximation for the solution of "p(u)", linear fitting of "ln(β)" versus "1/T" couples obtained at different heating rates for a particular conversion (α) gives a straight line with a slope of "-1.051 E<sub>a</sub>/R" as seen on Eq. (12).

$$\ln(\beta) = \ln\left(\frac{A \cdot E_a}{R \cdot g(\alpha)}\right) - 5.331 - 1.051 \frac{E_a}{R \cdot T} \tag{12}$$

In integral model-free Kissinger-Akahira-Sunose (KAS) method which utilizes Murray and White approximation for the solution of "p(u)", one can calculate "E<sub>a</sub>" from the slope of the straight line by plotting "ln(β/T<sup>2</sup>)" versus "1/T" couples obtained at different heating rates for a particular "α" (see Eq. (13)).

$$\ln\left(\frac{\beta}{T^2}\right) = \ln\left(\frac{A \cdot R}{g(\alpha) \cdot E_a}\right) - \frac{E_a}{R \cdot T} \tag{13}$$

Although model-free methods provide valuable information (E<sub>a</sub>) about the concerned reaction scheme, kinetic analysis remains incomplete without identifying the rate-controlling mechanism. To remedy this deficiency, Masterplots and Sestak-Berggren methods were adopted to determine the reaction models for each stage of the laterite reduction presented in this study.

The Masterplots method depends on the comparison of the experimental master-plot with the theoretical master-plots to determine the reaction model. In this method, rational Doyle's approximation is used to solve "p(u)" given in Eq. (14).

$$p(u) = 0.00484e^{-1.0516u} \tag{14}$$

Adopting α = 0.5 as the reference point, "g(0.5)" can be expressed as in Eq. (15).

$$g(0.5) = \frac{A \cdot E_a}{\beta \cdot R} \cdot p(u_{0.5}) \tag{15}$$

After dividing Eq. (11) by Eq. (15), the integral master-plots equation can be obtained as in Eq. (16).

$$\frac{g(\alpha)}{g(0.5)} = \frac{[AE_a/\beta R] \cdot p(u)}{[AE_a/\beta R] \cdot p(u_{0.5})} = \frac{p(u)}{p(u_{0.5})} \tag{16}$$

where "u<sub>0.5</sub> = E<sub>a</sub>/RT<sub>0.5</sub>" (T<sub>0.5</sub> is the temperature at α = 0.5), and g(0.5) is the integral form of the reaction model at α = 0.5. Eq. (16) implies that, for a given α, the experimental value of "p(u)/p(0.5)" and the theoretically calculated value of "g(α)/g(0.5)" should be equivalent if a proper kinetic model is chosen [9]. By extending this fact from a single conversion value to the entire scale, it can be concluded that the experimental master-plot ("p(u)/p(0.5) versus α" plot) should largely coincide with the theoretical master-plot ("g(α)/g(0.5) versus α" plot) in which "g(α)" represents the controlling mechanism for the concerned reaction. The first step of enlightening the reaction mechanism via Masterplots method is obtaining a number of "g(α)/g(0.5) versus α" plots -i.e. theoretical master-plots- through processing the available kinetic data (α versus t or T values) with the various integral model functions given in Table 2. Afterward, the experimental master-plot can be obtained by processing the kinetic data (α versus T values) with Eq. (17) where "E<sub>a</sub>" is the mean activation energy which was previously calculated by model-free methods.

$$\frac{p(u)}{p(u_{0.5})} = e^{1.0516 \cdot (u_{0.5} - u)} = e^{1.0516 \cdot (E_a/R) \cdot (T^{-0.5} - T^{-1})} \tag{17}$$

Finally, the model equation belonging to the theoretical master-plot which largely overlaps with the experimental master-plot is concluded to represent the concerned reaction best [10],[11].

It should be emphasized that, although the Masterplots method offers quite accurate models for single-step reactions progressing with a reasonably stable "E<sub>a</sub>" value, it may be insufficient in modeling multi-step reactions which include the variation of controlling mechanism and "E<sub>a</sub>" throughout the reaction. In such cases, the kinetic investigation should be deepened to reveal the effect of each controlling mechanism on the reaction rate.

In this respect, it is highly recommended to use Sestak-Berggren method which provides enough flexibility to represent complex reaction schemes with overlapping controlling mechanisms. According to this method, an empirical model function given in Eq. (18) can fit any reaction mechanism with the proper combination of kinetic exponents "n", "m", and "p" [12], [13].

$$f(\alpha) = (1 - \alpha)^n \alpha^m [-\ln(1 - \alpha)]^p \tag{18}$$

(1-α)<sup>n</sup>, α<sup>m</sup>, and [-ln(1-α)]<sup>p</sup> terms in Eq. (18) correspond interface reaction, diffusion, and nucleation controlled decomposition mechanisms, respectively.

Malek [14] proposed a simple method to determine the kinetic exponents in Sestak-Berggren equation in which a new "y(α)" function is defined by rearranging Eq. (7) as seen below (E<sub>0</sub> appearing in Eq. (19) is the mean activation energy).

$$y(\alpha) = \left(\frac{d\alpha}{dt}\right)_\alpha e^{\left(\frac{E_0}{RT\alpha}\right)} = A f(\alpha) \tag{19}$$

According to Eq. (19), the shape of the theoretical "A.f(α)" curve should be consistent with the experimental "y(α)" curve since "A" is constant. After inserting Eq. (18) into Eq. (19) as in Eq. (20), the kinetic exponents ("n", "m", and "p") can be obtained by non-linear fitting of experimental "y(α)" values into the Sestak-Berggren equation. This can be handled by

using various software such as Excel Equation Solver, Mathcad, or Matlab, etc. which can optimize the values of "A", "n", "m", and "p" to catch the best overlap between the graphical representations of both sides of Eq. (20).

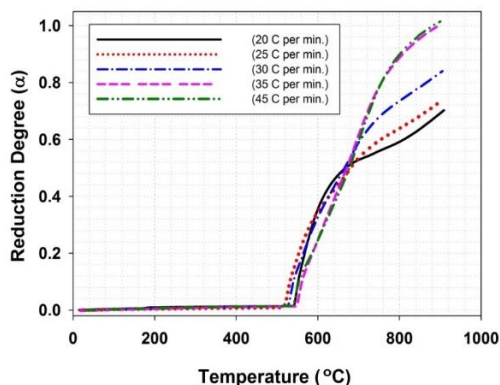
$$\left(\frac{d\alpha}{dt}\right)_\alpha e^{\left(\frac{E_0}{RT\alpha}\right)} = A (1 - \alpha)^n \alpha^m [-\ln(1 - \alpha)]^p \tag{20}$$

**Table 2.** Common f(α) and g(α) expressions for gas-solid reactions

Reaction Model	Symbol	F(α)=(1/k <sub>i</sub> ). (dα/dt)	G(α)=k <sub>i</sub> .t
1-D diffusion model	D <sub>1</sub> (α)	1/(2α)	α <sup>2</sup>
2-D diffusion model	D <sub>2</sub> (α)	(-ln(1-α)) <sup>-1</sup>	(1-α)ln(1-α)+ α
3-D diffusion model (Jander eq.)	D <sub>3</sub> (α)	(3/2)(1-α) <sup>2/3</sup> (1-(1-α) <sup>1/3</sup> )	(1-(1-α) <sup>1/3</sup> ) <sup>2</sup>
3-D diffusion model (Ginstein-Brounshtein eq.)	D <sub>4</sub> (α)	(3/2)((1-α) <sup>-1/3</sup> -1)	(1-2α/3)-(1-α) <sup>2/3</sup>
0-order contraction or phase –boundary controlled (infinite slabs) model	F <sub>0</sub> (α)	1	α
1-order reaction (unimolecular decay law) or one-dimensional growth of nuclei model	F <sub>1</sub> (α)	1-α	-ln(1-α)
2-D contraction or phase –boundary controlled (contracting cylinder) model	R <sub>2</sub> (α)	2(1-α) <sup>1/2</sup>	1-(1-α) <sup>1/2</sup>
3-D contraction or phase –boundary controlled (contracting sphere) model	R <sub>3</sub> (α)	3(1-α) <sup>2/3</sup>	1-(1-α) <sup>1/3</sup>
2-D growth of nuclei or Avrami-Erofe'ev (m=2) model	A <sub>2</sub> (α)	2(1-α)(-ln(1-α)) <sup>1/2</sup>	(-ln(1-α)) <sup>1/2</sup>
2-D growth of nuclei or Avrami-Erofe'ev (m=3) model	A <sub>3</sub> (α)	3(1-α)(-ln(1-α)) <sup>2/3</sup>	(-ln(1-α)) <sup>1/3</sup>

### III. RESULTS AND DISCUSSION

Figure 1 shows the variation of the reduction degree of laterite samples with the temperature at five different heating rates i.e 20, 25, 30, 35, and 45 °C/min. As seen from the figure, complete reduction of laterite was solely achieved at 35 and 45 °C/min., while the highest achievable conversion decreased to 0.7 - 0.8 interval for the lower heating rates. This fact may be attributed to the thermal hysteresis phenomenon frequently encountered in TGA studies which leads the reaction zones to reach higher temperatures as the heating rate increases [13],[15].



**Figure 1.** "α" vs "T" graphs for laterite ore at different heating rates

As the first step of kinetic analysis, "E<sub>a</sub>" values for the entire reduction were calculated by using integral model-free FWO and KAS methods. For that purpose,

14 temperature values matching with 14 "α" levels varying from 0.05 to 0.7 (with 5% increment) were extracted from kinetic data for each heating rate and processed according to Eq. (12) and Eq. (13), respectively [16]. The nonisothermal data was also handled by the differential model-free FR method according to Eq. (9). With the help of the straight lines seen in Figure 2, mean "E<sub>a</sub>" values were calculated as 182 kJ/mol, 167 kJ/mol, and 209 kJ/mol by FWO, KAS, and FR methods respectively. "E<sub>a</sub>" values for reduction degrees greater than 0.7 could not be determined because the slopes of the straight lines seen in Figure 2 changed from negative to positive.

Besides the mean values calculated by isoconversional methods (see Figure 2), the variation of "E<sub>a</sub>" during the gaseous reduction of laterite is also illustrated in Figure 3. It should be emphasized that the appearance of Figure 3 is in great accordance with a previous TGA study [17] in which the laterite ore was reduced by carbon and the non-stable trend of activation energy was attributed to the changing of the reaction mechanism throughout the reduction. Thus, the increasing progress seen on activation energy in the current study was evaluated as evidence for the multistep reaction kinetics. To support this argument, "dα/dt" vs "α" curves showing the variation of the reaction rates during the tests were examined and the reduction pathway was divided into 3 distinct regions [1],[2] each has its own rate characteristics (see Figure 4).

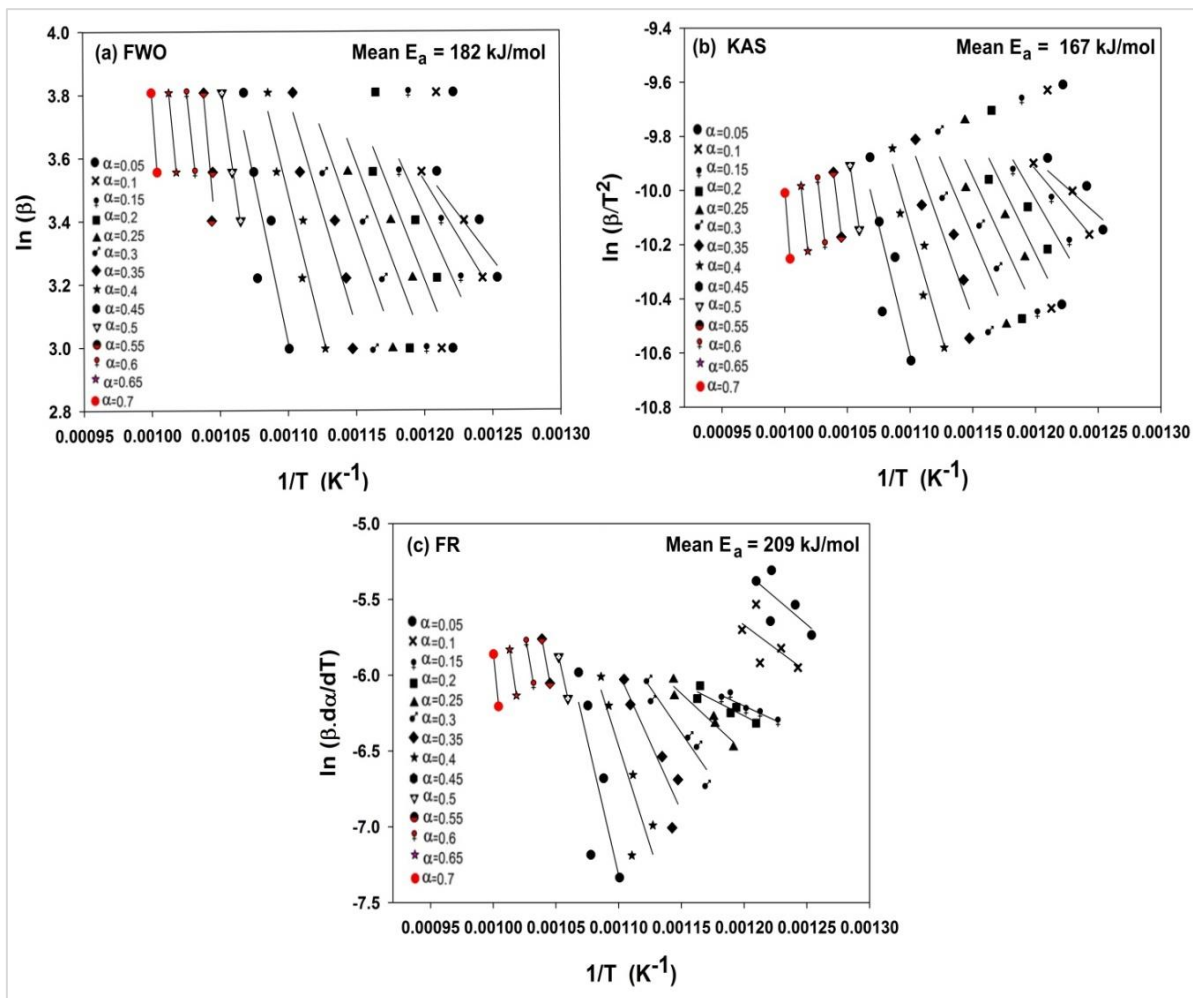


Figure 2. (a) FWO (b) KAS (c) FR graphs for non-isothermal reduction of laterite ore.

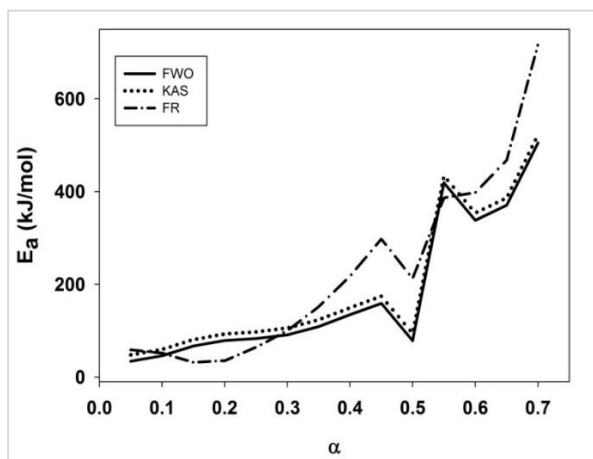


Figure 3. Variation of "E<sub>a</sub>" throughout the reduction

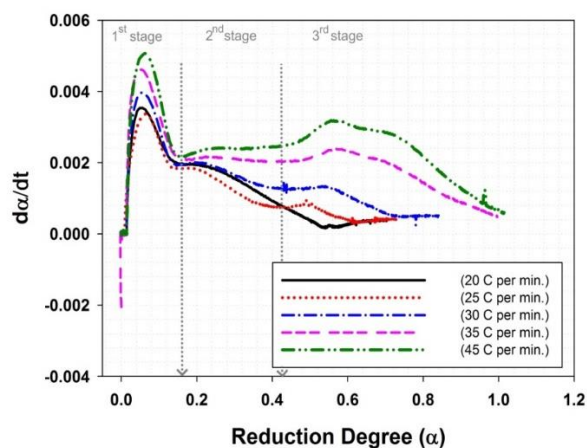


Figure 4. Variation of the reaction rates ( $d\alpha/dt$ ) during the TGA tests

To determine the temperature ranges corresponding to each stage, the TGA curve of the test performed at 30 °C/min. was examined. Using the weight loss values tagged on Figure 5 and keeping in mind that the complete reduction of calcined Gördes laterite results in 15% weight loss, 4 temperatures (525, 558, 650, and 780 °C) corresponding to 0, 0.16, 0.45, and 0.7 conversion levels were determined as the limits separating the reduction stages. Figure 1 along with three DTG peak temperatures seen in Figure 5 (534, 565, and 680 °C) also verified the temperature ranges as; "525 °C to 558 °C", "558 °C to 650 °C" and "650 °C to 780 °C" for the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, and 3<sup>rd</sup> reduction stages respectively. Thus, it was concluded that the reduction of laterite by CO consisted of 3 regions which took place between "0 to 0.16", "0.16 to 0.45", and "0.45 to 0.70" conversion intervals.

After determining the reduction stages, the kinetic data belong to the test performed at 30 °C/min. was processed by the Masterplots method to identify the most probable controlling mechanism for each region. Figure 6 shows the comparison of the experimental master-plot ("p(u)/p(0.5)") with the theoretical master-plots ("g(α)/g(0.5)") created by the most common models given in Table 2.

As can be seen from Figure 6, there is substantial deviation and dissonance between the experimental and theoretical master-plots which indicates the presence of multiple controlling mechanisms, especially in the 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> stages. To be more clear, the stages of the reduction of Gördes laterite can not be described by a single controlling mechanism.

To reveal the individual contributions of coinciding mechanisms in each reduction stage, the kinetic data belong to the test performed at 30 °C/min. was processed by Malek's method. Within this context, "y(α)" vs "α" curves were obtained by using mean activation energy values of 53 kJ/mol, 126 kJ/mol, and 379 kJ/mol (see Figure 3) for the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, and 3<sup>rd</sup> reduction stages, respectively. Afterward, the right-hand side of Eq. (26) -which includes Sestak-Berggren equation- was optimized via Excel Equation Solver by starting with initial guess values of "A", "n", "m", and "p". At the end of the optimization process, the closest Sestak-Berggren curve to Malek's curve and related "A", "n", "m", and "p" values were obtained for each stage as seen in Figure 7. The results verified the multiple controlling mechanisms in all stages since at least 2 of the kinetic exponents ("n", "m", and "p") were different from zero.

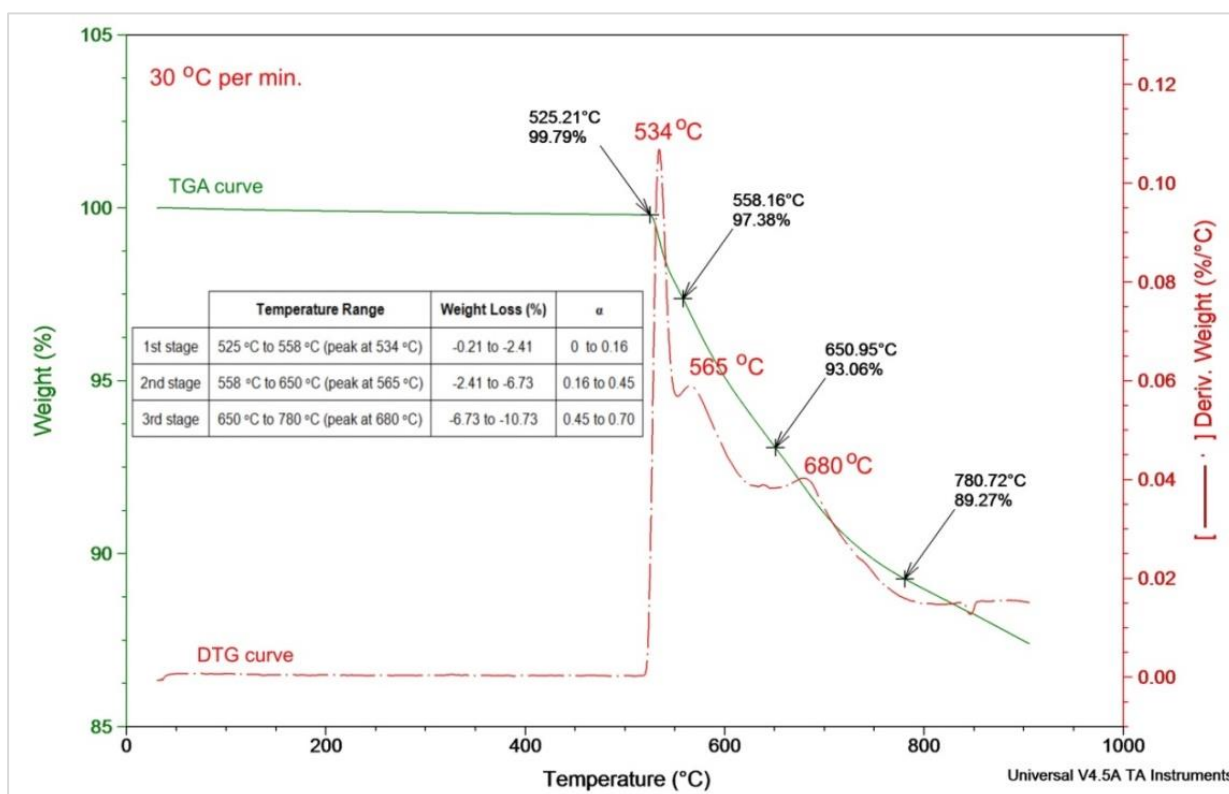


Figure 5. Overlaid TGA and DTG curve for the test performed at 30 °C/min.

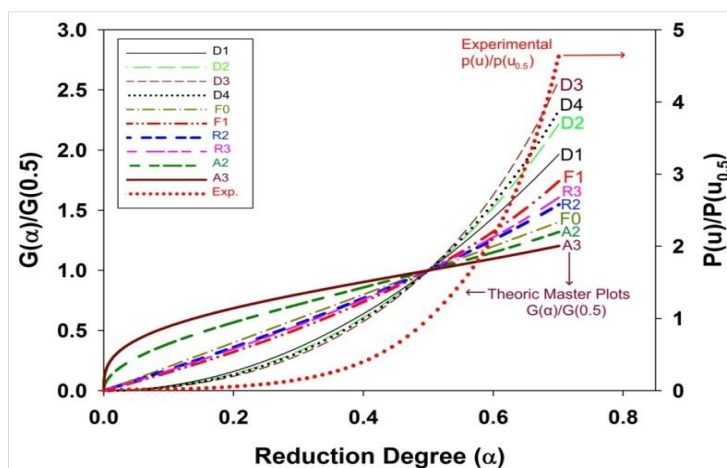


Figure 6. Comparison of theoretical master-plots with the experimental master-plot

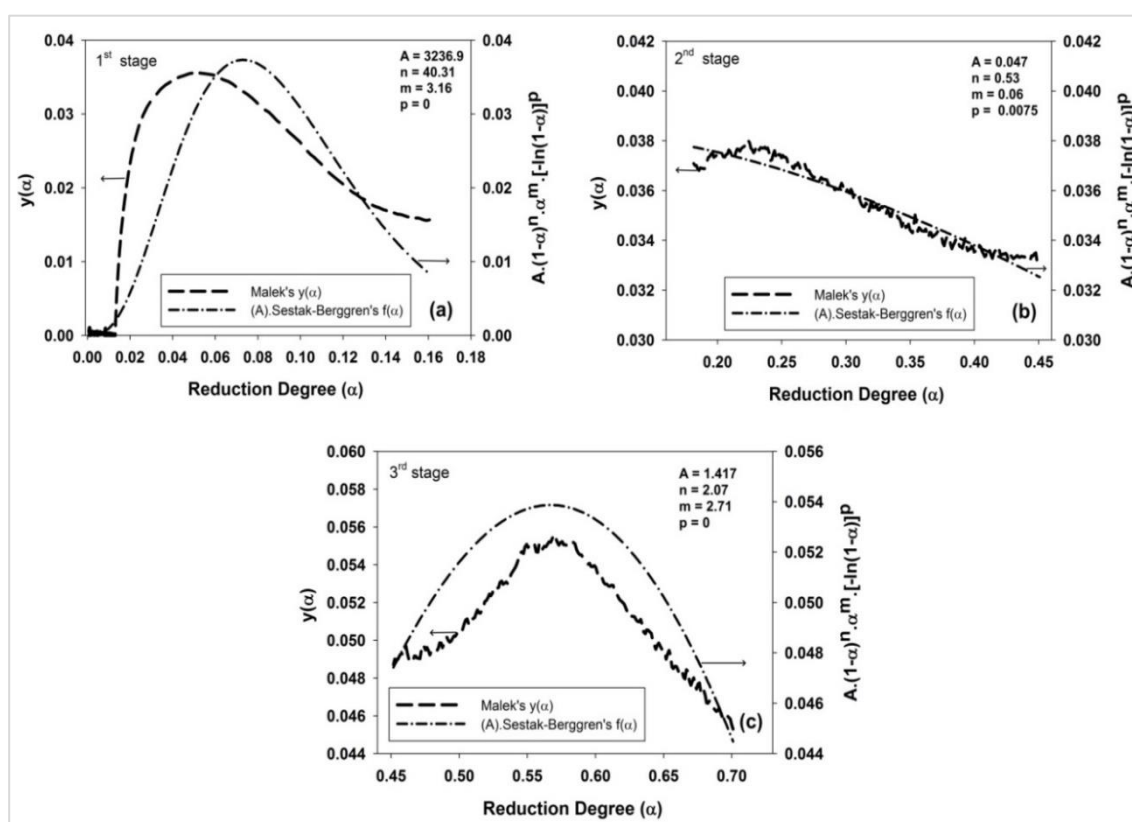


Figure 7. Determination of kinetic exponents in Sestak-Berggren equation for (a) 1<sup>st</sup> (b) 2<sup>nd</sup> (c) 3<sup>rd</sup> stages of the reduction via Malek method

Figure 7 demonstrates that, although all stages of the reduction were under the collaborative control of the interface reaction and diffusion mechanisms, the effect of the reaction control was more explicit in the 1<sup>st</sup> stage since "n" in Figure 7 (a) was far bigger than "m". According to the common view in the related literature, NiO is firstly reduced in Fe-Ni-O systems, then the metallic nickel uses iron as a carrier to form Fe-Ni alloy [18]. Therefore, the weight losses at the beginning of the reduction stem from the decomposition of trevorite (NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) into individual metal oxides (Eq. (1)), and the subsequent reduction of the said oxides (NiO/Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) into metallic nickel and magnetite

(Ni/Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) as in Eq. (2) [19]. It is highly probable that these 2 important transformations are also responsible for the dominant reaction control in the 1<sup>st</sup> stage of the current study. Moreover, since the temperature range related to this stage (525 °C to 558 °C) is quite low for accelerating the abovementioned solid-state transformations, it is usual for the 1<sup>st</sup> stage of the Gördes laterite reduction to be controlled by the interface reaction mechanism.

In the rest of the reduction, the effect of the interface reaction control steadily decreased in favor of the diffusion control and both became almost equal

towards the end of the process (see Figure 7 (b) and (c)). Even the nucleation mechanism slightly contributed to the overall control with a "p" value of 0.0075 in the 2<sup>nd</sup> stage. The presence of nucleation in this stage may be attributed to the slow formation of wustite (FeO) nuclei emerged by magnetite (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) reduction (Eq. (3)). The literature [2], [17], [19], [20], [21] relates the weight losses in the 2<sup>nd</sup> stage of the laterite reduction with "Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> to FeO" transformation which causes a decrease in the reaction rate (The formation of hardly reducible compounds, such as hercynite (FeAl<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) and fayalite (Fe<sub>2</sub>SiO<sub>4</sub>) may also be responsible for the deceleration). Therefore, it is convenient to associate the mixed control in the 2<sup>nd</sup> stage of the Gördes laterite reduction mainly with the reduction of magnetite to wustite.

After the completion of the wustite reduction ( $\alpha > 0.45$ ), the reaction rate slightly increased (see Figure 4) probably due to the catalytic effect of the metallic iron demonstrating that the 3<sup>rd</sup> stage of the Gördes laterite reduction mainly included the "FeO to Fe" transformation (Eq. (4)). "2.07", "2.71", and "0" values calculated for "n", "m", and "p" in that stage (see Figure 7(c)) implied that nucleation was no more effective and the process was mainly controlled by the combination of interface reaction and diffusion mechanisms. The relatively high temperature compared to the 1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> stages (650 °C to 780 °C) lessened the impact of the interface reaction control, while the advanced conversion of the solid particles intensified the impact of the diffusion control.

Although there are a considerable amount of studies in the literature supporting the findings of the current study, especially a few will be emphasized here. For instance, Lv et al. (2018) [1] investigated the non-isothermal reduction kinetics of calcined laterite ore from Philippines (20 mg with 1.81% Ni and 17.87% Fe) by graphite under Ar atmosphere (20 ml/min) at different heating rates (10, 15 and 20 °C/min.) from ambient temperature to 1773 K (1500 °C) in TGA. The kinetic data were analyzed by the KAS method and the process is determined to advance with highly variable "E<sub>a</sub>" (mean 340 kJ/mol for the whole process) indicating multistep reduction. With the help of the "d $\alpha$ /dt vs  $\alpha$ " graph (which looks very similar to Figure 4 of the current study), the reduction process was divided into 3 stages according to the conversion as  $\alpha = 0 - 0.45$ ,  $\alpha = 0.45 - 0.75$ , and  $\alpha = 0.75 - 1$ , respectively. Coats-Redfern method was utilized to identify the individual mechanisms controlling each stage. 2D and 3D diffusion control mechanisms were determined for the first and the second stages respectively, while chemical reaction control was determined for the last stage. Due to the utilization of solid reductant, the limits of the stages are wider compared to the current study. Besides, since the Coats-Redfern method was utilized for modeling, only the most dominant mechanism controlling each stage was declared and the

contributions of the other potential mechanisms were disregarded.

In another study by the same investigators (Lv et al., 2017) [17], the same ore was reduced using high purity carbon powder using the same experimental parameters. In that study, the limits of the reduction stages were determined as  $\alpha = 0 - 0.40$ ,  $\alpha = 0.40 - 0.70$ , and  $\alpha = 0.70 - 0.9$  with mean "E<sub>a</sub>" values of 60 kJ/mol, 137 kJ/mol, and 383 kJ/mol, respectively. It is noteworthy that the said values are very close to the ones found in the current study (53 kJ/mol, 126 kJ/mol, and 379 kJ/mol for the first, second, and third stages of reduction respectively). Moreover, the "E<sub>a</sub> vs  $\alpha$ " graph in the abovementioned study is very similar to Figure 3 of the current study. Another common point, the first stage was determined to be controlled by chemical reaction, but the Malek interpretation of the Masterplots method was inadequate to model the second and third stages.

In earlier studies by Jankovic et al. (2007, 2008) [22], [23], the non-isothermal reduction kinetics of synthetic nickel oxide (25 mg) prepared by sol-gel technique was investigated by TGA at different heating rates (2.5, 5, 10, and 20 °C/min.) from ambient temperature to 1773 K (1500 °C) under 100% H<sub>2</sub> atmosphere (100 ml/min). The kinetic data were analyzed by FR, KAS, FWO, Kissinger, Stationary Point, and Invariant Kinetic Parameters methods and the process was determined to advance with an almost constant "E<sub>a</sub>" value (mean 90 kJ/mol for the whole process) probably due to the lack of other oxides (such as Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) in the solid sample. In other words, since the sample used in the study was high purity NiO, the reduction did not take place in a multistep manner in which the "E<sub>a</sub>" varies with the conversion and also with the type of the converted specie. The authors used Malek interpretation of Sestak-Berggren method for enlightening the mechanism and obtained  $f(\alpha) = \alpha^{0.63} \cdot (1-\alpha)^{1.39}$  equation to represent the single step reduction.

In the light of the supporting literature and the findings of the current study, the multistep reduction kinetics of Gördes laterite with multiple controlling mechanisms in each stage can be formulated as below;

$$1^{st} \text{ stage : } \frac{d\alpha}{dt} = 3236.9 (s^{-1}) \cdot e^{\frac{-53000 (J/mol)}{8.314 (J/mol.K) \cdot T}} \cdot (1 - \alpha)^{40.31} \cdot \alpha^{3.16}$$

$$2^{nd} \text{ stage : } \frac{d\alpha}{dt} = 0.047 (s^{-1}) \cdot e^{\frac{-126000 (J/mol)}{8.314 (J/mol.K) \cdot T}} \times (1 - \alpha)^{0.53} \cdot \alpha^{0.06} \cdot (-\ln(1 - \alpha))^{0.0075}$$

$$3^{rd} \text{ stage : } \frac{d\alpha}{dt} = 1.417 (s^{-1}) \cdot e^{\frac{-379000 (J/mol)}{8.314 (J/mol.K) \cdot T}} \cdot (1 - \alpha)^{2.1} \cdot \alpha^{2.71}$$

### 3.1. Conclusions

- The reduction of Gördes laterite by CO is a complex, multistep reaction including multiple controlling mechanisms in each stage.

- The 1<sup>st</sup> stage which takes place at "0 to 0.16" conversion interval (525 °C - 558 °C) includes the decomposition of trevorite (NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) and subsequent reduction of NiO and Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> to Ni and Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. The interface reaction control dominates this stage with a convenient "E<sub>a</sub>" value of 53 kJ/mol.

- The 2<sup>nd</sup> stage which takes place at "0.16 to 0.45" conversion interval (558 °C - 650 °C) mainly includes the reduction of Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> to FeO. Due to the slow formation of wustite nuclei in this stage, the reaction rate is significantly slow. Moreover, in addition to the interface reaction and diffusion mechanisms, even the nucleation slightly contributes to the overall control. The "E<sub>a</sub>" value of 126 kJ/mol is compatible with the mixed control in this stage.

- The 3<sup>rd</sup> stage which takes place at "0.45 to 0.7" conversion interval (650 °C - 780 °C) mainly includes the reduction of FeO to Fe. The reaction rate in this region is slightly bigger compared to the 2<sup>nd</sup> stage due to the catalytic effect of the freshly formed metallic iron. The interface reaction and diffusion mechanisms have almost equal impact on control (the diffusion control is a bit more effective since "m" (2.71) > "n" (2.07)) due to the increased temperature and advanced conversion of the solid. Since solid-state diffusion-controlled processes are characterized by high activation energy values in the literature, the "E<sub>a</sub>" value calculated as 379 kJ/mol for this stage also supports the superiority of the diffusion mechanism.

The findings of the current study are meaningful for softwares such as Computational Fluid Dynamics (CFD) that can be used to develop a possible alternative process involving the processing of Gördes laterite by solid state reduction.

### 3.2. Acknowledgments

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. The author is grateful to R&D specialist Bahar EROL and R&D manager Nuray DEMİREL and META NİKEL KOBALT A.Ş. (Meta Nickel Cobalt Company) for supplying the laterite ore samples from Gördes mine.

### REFERENCES

[1] Lv, X., Lv, W., You, Z., Lv, X., & Bai, C. (2018). Non-isothermal kinetics study on carbothermic reduction of nickel laterite ore. *Powder Technol.*, 340, 495-501.

[2] Li, B., Ding, Z., Wei, Y., Wang, H., Yang, Y., & Barati, M. (2018). Kinetics of reduction of low-grade nickel laterite ore using carbon monoxide.

*Metall. Mater. Trans. B-Process Metall. Mater. Process Sci.*, 49, 3067–3073.

[3] Yang, S., Du, W., Shi, P., Shangguan, J., Liu, S., Zhou, C. et al. (2016). Mechanistic and kinetic analysis of Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>-Modified laterite decomposition by thermogravimetry coupled with mass spectrometry. *PLoS One*, 11(6), 1-21.

[4] Zhang, Y., Cui, K., Wang, J., Wang, X., Qie, J., Xu, Q., et al. (2020). Effects of direct reduction process on the microstructure and reduction characteristics of carbon-bearing nickel laterite ore pellets. *Powder Technol.*, 376, 496-506.

[5] Elliott, R., & Pickles, C. A. (2017). Thermodynamic analysis of the selective reduction of a nickeliferous limonitic laterite ore by hydrogen. *High Temp. Mater. Proc.*, 36(8), 835-846.

[6] Wang, X., Sun, T., Chen, C., & Hu, T. (2017). Current studies of treating processes for nickel laterite ores, *Advances in Computer Science Research*, 70, 139-152.

[7] Zhu, D., Pan, L., Guo, Z., Pan, J., & Zhang, F. (2019). Utilization of limonitic nickel laterite to produce ferronickel concentrate by the selective reduction-magnetic separation process. *Adv. Powder Technol.*, 30, 451–460.

[8] Elliott, R., Pickles, C. A., & Forster, J. (2016). Thermodynamics of the reduction roasting of nickeliferous laterite ores. *J. Miner. Mater. Charact. Eng.*, 4, 320–346.

[9] Ma, Y., Niu, R., Wang, X., Wang, Q., Wang, X., & Sun, X. (2014). Co-pyrolysis behaviour and kinetic of two typical solid wastes in China and characterisation of activated carbon prepared from pyrolytic char. *Waste Manag. Res.*, 32(11), 1123-1133.

[10] Bartocci, P., Tschentscher, R., Stensrød, R. E., Barbanera, M., & Fantozzi, F. (2019). Kinetic analysis of digestate slow pyrolysis with the application of the master-plots method and independent parallel reactions scheme. *Molecules*, 24(9), 1-15.

[11] Wang, Z., Xie, T., Ning, X., Liu, Y., & Wang, J. (2019). Thermal degradation kinetics study of polyvinyl chloride (PVC) sheath for new and aged cables. *Waste Manag.*, 99, 146-153.

[12] Yeo, J. Y., Chin, B. L. F., Tan, J. K., & Loh, Y. S. (2019). Comparative studies on the pyrolysis of cellulose, hemicellulose, and lignin based on combined kinetics. *J. Energy Inst.*, 92(1), 27-37.

[13] Han, J., Sun, Y., Guo, W., Deng, S., Hou, C., Qu, L., et al. (2019). Non-isothermal thermogravimetric analysis of pyrolysis kinetics of four oil shales using Sestak–Berggren method. *J. Therm. Anal. Calorim.*, 135, 2287-2296.

[14] Málek, J. (1992). The kinetic analysis of non-isothermal data. *Thermochim. Acta*, 200, 257-269.

[15] Ceylan, S. (2015). Kinetic analysis on the non-isothermal degradation of plum stone waste by thermogravimetric analysis and integral Master-

- Plots method. *Waste Manag. Res.*, 33(4), 345-352.
- [16] Dilmaç, N. (2021). Isothermal and non-isothermal reduction kinetics of iron ore oxygen carrier by CO: Modelistic and model-free approaches. *Fuel*, 296, 1-11.
- [17] Lv, X., Lv, W., Wang, L., & Qiu, J. (2017). Thermal analysis kinetics of the solid-state reduction of nickel laterite ores by carbon. *Miner. Met. Mater. Ser.*, 8, 147-160.
- [18] Zhang, Y., Wei, W., Yang, X., & Wei, F. (2013). Reduction of Fe and Ni in Fe-Ni-O systems. *J. Min Metall. Sect. B. Metall.*, 49(1), 13-20.
- [19] Li, B., Wang, H., & Wei, Y. G. (2012). Kinetic analysis for non-isothermal solid state reduction of nickel laterite ore by carbon monoxide. *Trans. Institutions Min. Metall. Sect. C Miner. Process. Extr. Metall.*, 121(3), 178-184.
- [20] Liu, Y., Lv, X., You, Z., & Lv, X. (2020). Kinetics study on non-isothermal carbothermic reduction of nickel laterite ore in presence of Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. *Powder Technol.*, 362, 486-492.
- [21] Pickles, C. A., Forster, J., & Elliott, R. (2014). Thermodynamic analysis of the carbothermic reduction roasting of a nickeliferous limonitic laterite ore. *Miner. Eng.*, 65, 33-40.
- [22] Janković, B., Adnadević, B., & Mentus, S. (2007). The kinetic analysis of non-isothermal nickel oxide reduction in hydrogen atmosphere using the invariant kinetic parameters method. *Thermochim. Acta*, 456(1), 48-55.
- [23] Janković, B., Adnadević, B., & Mentus, S. (2008). The kinetic study of temperature-programmed reduction of nickel oxide in hydrogen atmosphere. *Chem. Eng. Sci.*, 63, 567-575.



## Elektrospinning Yöntemiyle Üretilmiş Farklı Çaplardaki Yapay Damarların Mekanik Özelliklerinin İncelenmesi

*Investigation of Mechanical Properties of Artificial Vessels of Different Diameters Produced by Electrospinning Method*

Ahmet Talat İNAN<sup>1</sup> , Merve Mine ŞEKER<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi, Teknoloji Fakültesi, Makine Mühendisliği Bölümü, 34722, İstanbul, Türkiye

### Öz

Bu çalışmada, PLA ve PCL polimeri kullanılarak, geniş malzeme seçenekleri ve üretim parametrelerinde esneklik sunularak damar imalatı yapılmıştır. Farklı kalınlıklarda tasarımı ve imalatı gerçekleştirilmiş olan damarın mekanik özellikleri incelenmiş ve sonuçları değerlendirilmiştir. Dönen farklı çaplardaki (2 mm, 3 mm, 4 mm ve 5 mm) kollektörlerin üzerinde, farklı konsantrasyonlardaki PLA ve PCL polimerleriyle, elektro-eğirme yöntemi kullanılarak morfolojik ve mekanik olarak bir kan damarına benzeyen iskele mimarisi geliştirilmiştir. Bu iskeleler oluşturulurken, spinleme parametreleri (uygulanan voltaj, akış hızı, kollektörün dönüş hızı, uç ile kollektör arası mesafe) değiştirilerek baloncuksuz optimum yüzeye ulaşılması amaçlanmıştır. Elde edilmiş ve optimizasyonu yapılmış boru iskelelerinin, Scanning Electron Microscopy (Taramalı Elektron Mikroskobu)(SEM), Fourier Transform Infrared Spektrofotometre (Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektrofotometresi) (FTIR) ve çekme testi yardımıyla morfolojik, kimyasal ve mekanik özellikleri tespit edilmiş olup, hangi solüsyon konsantrasyonunun kullanılması gerektiği belirlenmiştir. Yapılan testler sonucunda %8 PLA ve %10'luk PCL konsantrasyonunun uygun değer olduğu görülmüştür. Ayrıca eğirme parametrelerine baktığımızda her ikisinin de uygun değer çözeltileri için uç ile kollektör arası mesafe 20 cm, uygulanan voltaj 20 kV ve akış hızı için 1,5 ml/h uygun bulunmuştur. Kollektörlerin çaplarına göre dönme hızları ise 2 mm için 70 rpm, 3 mm çap için 60 rpm, 4 ve 5 mm çaplarındaki kollektörler için ise 50 rpm döndürme hızlarının optimum olduğu görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Elektro-Eğirme, Yapay Damar, Doku Mühendisliği, Polimer Bilimi.

### Abstract

In this study, the design and production of vessel manufacturing at different thicknesses using PLA and PCL polymers and optimum mechanical properties for the system were investigated. Scaffolding architecture, which morphologically and mechanically resembles a blood vessel, has been developed by electrospinning with different concentrations of PLA and PCL polymers on rotating collectors of different diameters (2 mm, 3 mm, 4 mm and 5 mm). While making these scaffoldings, it was aimed to reach the optimum surface without bubble by changing the spin parameters (applied current, flow rate, rotation speed of collector, distance between tip and collector). The morphological, chemical and mechanical properties of the optimized tube scaffoldings were determined by Scanning Electron Microscopy, Fourier Transform Infrared Spectrophotometry and tensile tests and the solution concentration was determined. As a result of the tests, 8% PLA and 10% PCL concentration were found to be optimum. When we look at the Spinning parameters, the distance between the tip and the collector is about 20 cm, the applied voltage is 20 kV, and the flow rate is 1.5 ml/h for optimum solutions for both. According to the diameters of the collectors, rotation speeds of 70 rpm for 2 mm, 60 rpm for 3 mm diameter, and 50 rpm for 4 and 5 mm diameter collectors were found to be optimum.

**Keywords:** Electrospinning, Artificial Vein, Tissue Engineering, Polymer Science.

## I. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklarda, diyaliz ve kalp ameliyatları gibi durumlarda, kan akışında plak oluşumu ve tıkanmalar nedeniyle damar değişimine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu damar değişimi de klinik başarısı sınırlı olup maliyeti de oldukça yüksektir. Sentetik yapay damarlar için 1956 yılından itibaren yapılan çalışmalarda 6 mm den büyük geniş çaplı damarlar için damar değişimi uygun olsa da, küçük çaplarda ki damarlarda başarı sağlanamamıştır [1]. 2001 yılında, Shinoka ve arkadaşları, doku mühendisliği vasküler yapının ilk klinik kullanımını bildirmişlerdir. Yapay damar dört yaşında bir kız çocuğuna, tıkalı bir pulmoner arteri yeniden yapılandırmak için implante edilmiştir [2].

Damar iskeleleri hazırlamak için faz ayırma, kendiliğinden ayırma, çekme, eğirmeli bağlama, elektrospinning (elektro eğirme) gibi metotlar denenmiştir. Avantajları sebebiyle en çok tercih edileni ise elektrospinning yöntemidir (elektro eğirme) [3]. Bir sıvı çözeltiliye, kontrollü elektrik alan kuvveti uygulanması temeline dayanır. Bu yöntemle doğal kan damarına benzeyen nanometre ile mikrometre aralığında değişen fiber çaplı lifli iskeleler üretilir. Fonksiyonel iskele geliştirmek için malzeme mühendisleri, makine mühendisleri, hücre kültürü

biyologları, klinisyenler ve farklı alanlarda birçok uzmanın iş birliği gerekmektedir. Elektrospinning (elektro eğirme) tekniği, polimerlerden nano liflerden oluşan boru şeklindeki yapılar üretmek için kullanılır. PCL / poli etilen oksit ve PCL / PLGA'dan [4] yapılan yapı iskeleleri, hayvan modellerinde test edilmiştir.

Sentetik damar kullanımına ilişkin ilk rapor, 1952 yılına Voorhees ve arkadaşları tarafından köpeklerde Vinyon N kumaş tüpler kullanılmasıyla hazırlanmıştır [5]. Bu rapordan önce, bilim adamları doğal arterleri kanal olarak kullanmaya odaklanmışlardır. Takip eden yıllarda, pasif olarak kanın minimal reaksiyonla taşınmasını amaçlayan diğer sentetik malzemeler geliştirilmiş olup bu da polietilen tereftalat (Dacron) ve genişletilmiş politetrafloroetilen klinik başarısına yol açmıştır.

1986 yılında Weinberg ve Bell'in simgesel yayınında, yapay bir damar oluşturmasında sığır hücrelerinin sıçan kollajen jeli ile kullanımını açıklamıştır [6]. 1998 yılında, Shinoka ve arkadaşları, önce düşük basınçlı bir pulmoner arter sisteminde uzun vadeli otolog implantasyonunu gösteren, biyolojik olarak parçalanabilen sentetik bir yapı iskelesinin, küçük hücreli hücrelerin kullanımını tanımlamışlardır [7]. L'Heureux ve ark., tarafından 1998 yılında yapılan bir çalışmada insan hücrelerini kullanan ve yüksek basınçlı bir arteriyel bypass modelinde kısa süreli bir ksenojenik implant olarak test edilen bir mühendislik damar iskelesi meydana getirmişler ve yayınlamışlardır [8]. 1999'da Niklason ve arkadaşları ve Shum-Tim ve ark. biyobozunur bir polimerde otolog domuz / küçük hücrelerin kullanılmasıyla, in vitro ortamda yetiştirilen bir arter oluşumunu incelemişlerdir. Yapılan bu çalışmada Niklason ve arkadaşları küçük çaplı greftler kullanıp damarları iskelelerini kısa vadeli arter basıncı altında incelemişlerdir [9]. Shum-Tim ve arkadaşları ise uzun süren süreç değerlendirmesi sonucunda düşük basınç altında çalışılan büyük çaplı greftler geliştirmişlerdir [10].

L'Heureux ve arkadaşları 2007 yılında vasküler doku mühendisliği üzerine yaptıkları çalışma ile kan damarlarını klinik olarak, başarısız arteriyel-venöz şantların yerine kullanmıştır [11]. Bu da vasküler doku mühendisliği için bir dönüm noktası olmuştur. Wise ve ark., 2011 yılında minimum 1700 mm Hg patlama basıncıyla vasküler greftlerin mekanik özelliklerinin doğal dokuya benzerliklerini keşfetmiştir [12]. İmalat sürecinde klinik olarak iyi sonuçlar elde etmek için, greft'in saklanması hazırlanması ve implantasyon sırasında kolayca uyum sağlayabilme yeteneği 2015 yılında G.N. Tan ve arkadaşları tarafından açıklanmıştır [13].

Bu çalışmada, Elektrospinning (elektro eğirme) yöntemi kullanılarak tasarımı ve imal edilen farklı kalınlıklardaki damarların mekanik özellikleri incelenerek elde edilen bulgularla ilgili değerlendirmeler yapılmıştır.

## II. MATERYAL VE YÖNTEM

Damar imalatı yapılan bu çalışmada PLA ve PCL polimerleri kullanılarak damar imalatı için elektrospinning (elektro eğirme) cihazı kullanılmıştır. İmalatı gerçekleştirilen damarların analizinde FTIR ve SEM cihazları kullanılmıştır. Damarların dayanıklılığının ölçümünde ise çekme cihazı kullanılarak testler yapılmıştır. Fiziksel özelliklerini ölçmek için ise 2.1.5. Bölümünde isimleri yazılan cihazlar kullanılmıştır. Bu işlemlerden sonra ise deneysel çalışmalara başlanmıştır. Morfolojik ve mekanik özellikler, bozunabilirlik, işlenebilirlik ve biyouyumluluk açısından uygun yapay kan damarları üretmek için polimer seçimi önemlidir. Damar üretiminde sentetik polimerler doğal polimerlerden daha iyi mekanik özellik gösterirler [14].

Polimerlerin farklı kalınlıklardaki kollektörler üzerinde parametreler değiştirilerek elektrospinninglenmesiyle (elektro eğilmesi) oluşan iskelelerin yapısal ve mekanik özelliklerinin tespit edilmesi için Scanning Electron Microscopy (SEM), çekme testi, ve Fourier Transform Infrared Spektrofotometre (FTIR) kullanılmaktadır. SEM, elektron-madde etkileşimlerini kullanarak bir numunenin yüzeyinin yüksek çözünürlüklü görüntülerini üretebilen elektron mikroskopu tekniğidir. Çekme testi ise polimerin dayanabileceği gerilme mukavemetini belirlemek için kullanılır. Polimerin, süneklik, gevreklik, tokluk gibi bilgileri çekme testi sonucunda oluşturulan gerilme gerinim grafiğinden elde edilir. FTIR cihazı, gönderdiği kızılötesi radyasyonla numunedeki polimerde adeta bir spektral parmak izi üreterek kimyasal yapısının tanımlanmasını sağlar.

Farklı kalınlıklardaki kollektörler üzerine sentetik polimer elektrospinelenecek (elektro eğirmekle), morfolojik ve mekanik olarak bir kan damarının kine benzeyen iskele sistemi oluşturulabilmesi amaçlanmıştır. İyi biyouyumluluğu, biyobozunur olması, yumuşak ve sert dokuya uyumlu biyo-emilebilir bir polimer olduğu için, poli-laktik asit, PLA, (sert ve parçalanabilir) tercih edilmiştir. Oluşan boru iskelelerinin yapılan testlerle kan damarı prototipi olarak uygulanabilirliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. İlk olarak farklı konsantrasyonlarda hazırlanan solüsyonlarla düzgün yüzeyli ve baloncuksuz boru iskeleleri oluşturmak amaçlanmış, bunun içinde spinning (eğirme) parametreleri her bir kollektör için ayrı ayrı değiştirilip, iyileştirilmiştir. Oluşan farklı çaplardaki iskeleler mekanik, morfolojik ve kimyasal testlerden geçirilip optimum konsantrasyon gözlemlenmiştir. Optimum konsantrasyonu öğrenmek için, polimer %8, %10 ve %12 oranlarında Kloroform içinde çözünmüş ve oluşan solüsyona esnekliği artırması için %3 oranında Tween eklenmiştir.

Özel tasarlanmış elektrospindleme (elektro eğirme) aparatı, pozitif yüksek voltajlı güç kaynağından bir şırınga pompasından, plastik bir şırıngadan,

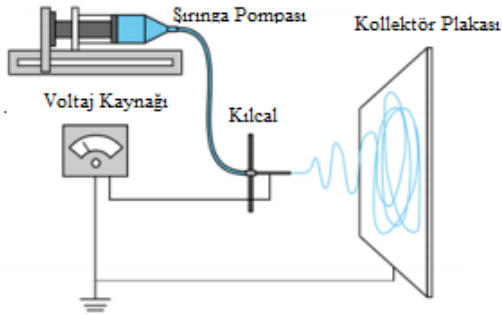
hipodermik bir iğneden ve topraklanmış paslanmaz çelikten dönen mandrelden oluşur. Oluşan solüsyonlarla, elektrospinning (elektroegirme) cihazındaki 2,3,4 ve 5 mm çapındaki kolektörlerde, polimer dozaj hızı, voltaj, iğne ucu ile kolektör arasındaki mesafe ve mandrel dönüş hızları değiştirilerek boru iskeleleri oluşturulmuştur. Elektrospinning (elektroegirme) süresi, her bir boru iskelesi için 1 saat olarak ayarlanmıştır. Elektrospinning (elektroegirme) işleminden sonra, boru şeklindeki iskele gece boyunca kurutulmuş ve çıkarılmıştır.

Oluşan vasküler greftlerin yüksek çözünürlüklü görüntüleri, taramalı elektron mikroskopu (SEM) ile, kimyasal yapısı, Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) ile polimerin dayanabileceği gerilme mukavemeti ise kesilen 40 mm'lik örneklerle çekme testiyle ölçülüp yapısal ve mekanik testleri ölçülerek deney tamamlanmıştır.

## 2.1. Araştırma Araçları

### 2.1.1. Elektrospinning (elektroegirme) cihazı

Elektrospinning (elektroegirme) tekniğinin uygulanması için tipik düzenek Şekil 2.1. de gösterildiği gibi, içinden polimer çözeltisinin atılması gereken bir kılcal kısımdan (iğne, koni, vb.) oluşur; biri çözelti çıkış noktasına ve diğeri doğrudan kolektör plakasına (iletken metal levha, dönen mandrel vb.) bağlanması gereken iki elektrotu olan yüksek voltajlı bir kaynak olup, burada çözücünün buharlaştırılmasından sonra elyaflar birikmektedir.



Şekil 2.1. Elektrospinning (elektroegirme) cihazının şematik kurulum diyagramı

Elektrospinning (elektroegirme) cihazı olarak (Tri3ot, yerli yapım), güç kaynağı (0-40 kV, Inovenso) ve programlanabilir şırınga pompası (IPS-12, Inovenso) kullanılmıştır.

### 2.1.2. FTIR cihazı

Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) cihazı, (Jasco, FT/IR-4700) gönderdiği kızılötesi radyasyonla numunedeki polimerde adeta bir spektral parmak izi üretmek kimyasal yapısının tanımlanmasını sağlar. Spektrumu, 4000-400  $\text{cm}^{-1}$  aralığında belirlenmiştir.

### 2.1.3. SEM cihazı

Scanning Electron Microscopy (SEM) taramalı elektron, elektron-madde etkileşimlerini kullanarak bir numunenin yüzeyinin yüksek çözünürlüklü görüntülerini üretebilen elektron mikroskopu tekniğidir. Önce iletkenlik kazanması için 1 dakika boyunca kaplama makinesiyle (Quorum, SC7620) Altın (AU) kaplanan numuneler SEM cihazında (Zeiss, MA/EVO10) incelenmiştir.

### 2.1.4. Çekme cihazı

Çekme cihazı ile polimerin dayanabileceği gerilme mukavemeti tespit edilir. Polimerin, süneklik, gevreklik, tokluk gibi bilgileri çekme testi sonucunda oluşturulan gerilme gerinim grafiğinden elde edilir. Çekme cihazı Shimadzu EZ-LX 4411 modelidir. Test sonuçları, özel bir bilgisayar programıyla (Bluehill 2, Elancourt, Fransa) test edilmiştir.

### 2.1.5. Solüsyonun fiziksel özelliklerini ölçen cihazlar

Kullanılan farklı konsantrasyonlardaki PLA ve PCL polimerlerinin yoğunluğu, (DIN ISO 3507-GAY-LUSSAC (Boru Cam, 10 ml., Türkiye)) piknometreyle, yüzey gerilimi (Biolin Scientific, Sigma 703D, Finlandiya) yüzey gerilim cihazı ile vizkositesi, viskozimetre (Brookfield, DV-E, ABD) ile, iletkenliği taşınabilir iletkenlik cihazı (WTW, Cond 3110, Almanya) ile ölçülmüştür. Terazi olarak (XB 320 A, Precisa, Almanya) hassas terazi ve (MR Hei-Standart, Heidolph) manyetik karıştırıcı kullanılmıştır.

## 2.2. Deneyin Yapılışı

Farklı kolektör çapları için uygun değer bulunan elektrospinning (elektroegirme) parametreleri hem PLA için hem de PCL için Tablo 2.2.1'de, imal edilen yapay damar örnekleri ise Şekil 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2.1. PLA ve PCL için farklı çaplardaki kolektörlerde spinlenme (egirme) parametreleri

Kolektör Çapı(mm)	Uygulanan Voltaj (Kv)	Akış Hızı (ml/sa)	Kolektörün Dönüş Hızı (rpm)	Uç ile Kolektör Arası Mesafe (cm)
2 mm	20.0 kV	1.5 ml/sa	70 rpm	20 cm
3 mm	20.0 kV	1.5 ml/sa	60 rpm	20 cm
4 mm	20.0 kV	1.5 ml/sa	50 rpm	20 cm
5 mm	20.0 kV	1.5 ml/sa	50 rpm	20 cm



Şekil 2.2. İmalatı yapılan yapay damar örnekleri

### III. BULGULAR VE TARTIŞMA

#### 3.1. Fiziksel Özellikler

Hazırlanan solüsyonların fiziksel özellikler, PLA için Tablo 3.1’de ve PCL için ise, Tablo 3.2’de gösterildiği gibidir.

Tablo 3.1. PLA solüsyonlarının fiziksel özellikleri

Örnek Adı (Ağırlık Oranı)	Yoğunluk (kg m <sup>-3</sup> )	Elektriksel İletkenlik (μ.S cm <sup>-1</sup> )	Viskozite (mPa.S)	Yüzey Gerilimi (mN m <sup>-1</sup> )
PLA (%8)	1400±2,0	1,21±0,05	45,2±0,1	28,54±0,6
PLA (%10)	1611±2,0	1,30±0,05	54,6±0,1	27,9±0,6
PLA (%12)	1823±2,0	1,39±0,05	59,4±0,1	29,2±0,6

Tablo 3.2. PCL solüsyonlarının fiziksel özellikleri

Örnek Adı (Ağırlık Oranı)	Yoğunluk (kg m <sup>-3</sup> )	Elektriksel İletkenlik (μ.S cm <sup>-1</sup> )	Viskozite (mPa.S)	Yüzey Gerilimi (mN m <sup>-1</sup> )
PCL (%8)	1032±2,0	1,10±2,0	148,2±0,1	29,5±0,6
PCL (%10)	1250±2,0	1,10±0,05	156±0,1	29,2±0,6
PCL (%12)	1448±2,0	1,20±0,05	162,3±0,1	28,142±0,6

PLA ve PCL için farklı ağırlık oranlarındaki %8, %10 ve %12 için yoğunluk, elektriksel iletkenlik, viskozite ve yüzey gerilimleri gibi elde edilen fiziksel özellikler tablolardaki gibidir. Kolektörlerde spinlenme (eğirme) parametrelerinin nanofiber çapına etkisi ise Tablo 3.3’de gösterilmiştir. Uygulanan voltajın, polimer konsantrasyon oranının artışı, akış hızının artması ile uç ve kolektör mesafesinin ve çözücü iletkenliğin

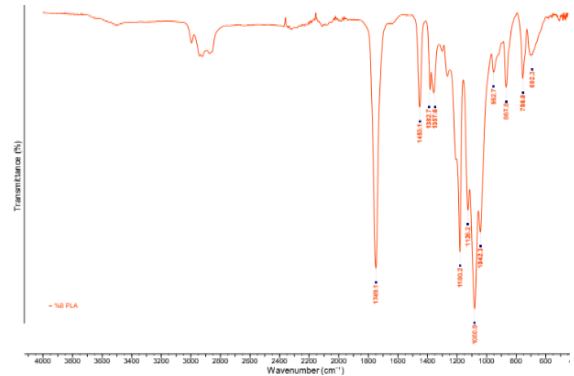
azalmasının çapı arttırdığı, nem artışının ise çapı düşürdüğü görülmüştür.

Tablo 3.3. Farklı parametrelerin nanofiber çapına etkisi

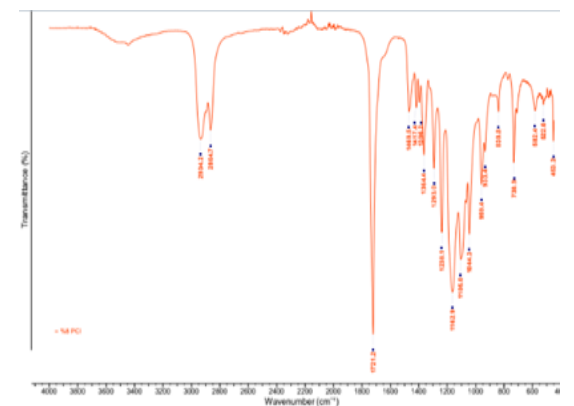
Parametre	Nanofiber Çapına Etkisi	Referans
Uygulanan Voltaj	Voltajın artması, çapı artırır.	Meechaisue ve ark., [15]
Akış Hızı	Akımın artması, çapı artırır.	Zuo, W ve ark. [16]
Uç ve Kollektör Mesafesi	Mesafe azaldıkça, çap artar.	Chase ve ark. [17]
Polimer Konsantrasyonu	Oranın artması, çapı artırır.	Zheng, J ve ark. [18]
Yüzey Gerilimi	Etkisi ihmal edilebilir.	Thompson, C. ve ark. [19]
Çözücü İletkenliği	İletkenlik azaldıkça, çap artar.	Zhang, C. ve ark.[20]
Nem	Artan nem, çapı küçültür.	Tripatanasuwan ve ark.[21]

#### 3.2. Kimyasal Özellikler

PLA ve PCL polimerlerinin kimyasal yapısını görebilmek için FTIR analizi yapılmış ve sonuçlar Şekil 3.1. ile Şekil 3.2.’de hazırlanmış solüsyonların FTIR sonuçları gösterilmiştir.



Şekil 3.1. PLA'nın FTIR analiz grafiği



Şekil 3.2. PCL'in FTIR analiz grafiği

FTIR spektrumlarına bakıldığında PLA doku iskelesinde tipik PLA (1749, 1453, 1382, 1357, 1180, 1126, 1080, 1042, 952, 862, 756, 692  $\text{cm}^{-1}$ ) emme bantları gözlenmiştir. PLA'nın karakteristik özelliği olan omurga ester grubu 1749  $\text{cm}^{-1}$ 'de göze çarpmaktadır. Ester gruplarının sebep olduğu -C-O-titreşim germe noktaları ise 1080- 1180  $\text{cm}^{-1}$  arası bölgede ortaya çıkmışlardır [22]. Son olarak da diğer karakteristik pik olan ve laktik asitlerin OH grupları olarak tanımlanan nokta 3640  $\text{cm}^{-1}$  'de gözlemlenmiştir [23].

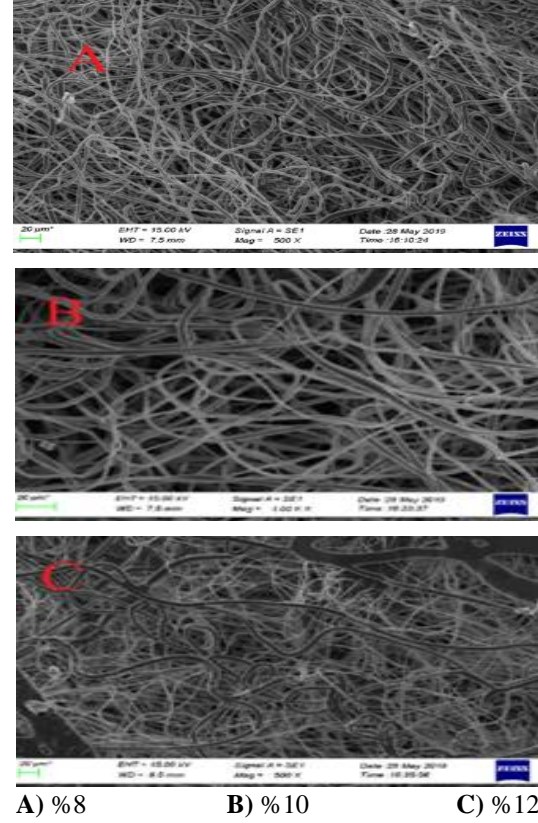
PCL doku iskelesinin FTIR spektrumlarına bakıldığında ise PCL (2934, 2864, 1721, 1469, 1417, 1396, 1364, 1293, 1238, 1162 1105, 1044, 959, 933, 839, 730, 582, 522, 453  $\text{cm}^{-1}$ ) absorpsiyon (emme) bantları gözlenmiştir. PCL 'in ester grubu C=O, 1721  $\text{cm}^{-1}$  ve C-O, 1162  $\text{cm}^{-1}$  pik noktalarında azalan yoğunluk gözlenirken, sonradan artış göstermiştir [24]. Bu şekilde doku iskeleleri içinde yer alan materyallerin karakteristik özellikleri ortaya çıkarılmıştır.

### 3.3. Morfolojik Özellikler

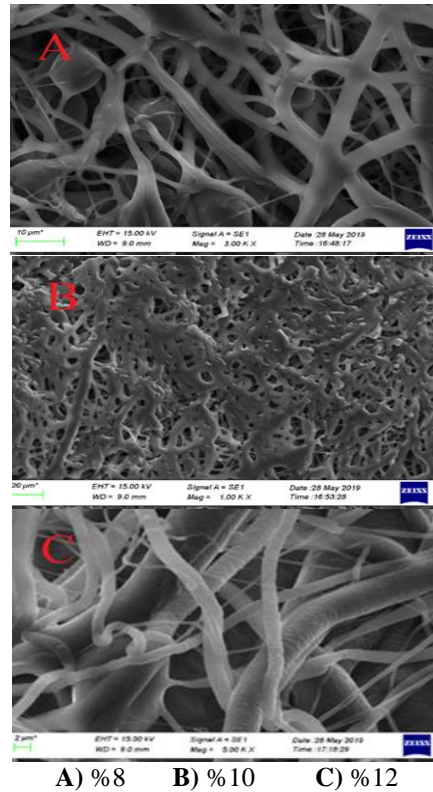
Morfolojik yapı, yalnızca mekanik özelliklerin güçlendirilmesi konusunda yardımcı olmakla kalmayıp aynı zamanda hücrelerin hayatta kalmasını sağlayacak olan besin maddelerinin difüzyonunun kolaylaşmasına da sebep olmaktadır [25]. Damar iskelesi oluştururken kullanılan spinning (eğirme) parametreleri ve solüsyonun konsantrasyonu gibi etmenlerden etkilenirler. Sahip oldukları gözenek boyutları ve tiplerinden yola çıkarak uygun değer morfoloji yapısı seçilebilmektedir. Doku iskelesindeki gözenek büyüklüğünün arttırılması ve bu gözenek büyüklüklerinin mümkün olduğunca eş yapılı, birbirine benzeyen ve birbirine yakın olacak şekilde bir dağılım göstermesini biyouyumluluğu yükseltmektedir. Bu bilgiler dikkate alınarak, PLA'nın farklı konsantrasyonları için SEM görüntülerine ayrı ayrı bakılmıştır. Görüntülenen SEM sonuçları Şekil 3.3.(A,B,C) ve Şekil 3.4.(A,B,C)'de gösterilmiştir. PLA'nın %8'lik (Şekil 3.3.A), PCL' in %10'luk (Şekil 3.4.B) konsantrasyonları en iyi fiber yapıyı vermiş ve fiberler arası boşluk tespit edilmiştir. Devamında ise fiber yönelimi ve malzeme üretilebilirliği için en iyi örnek bulunmuştur.

### 3.4. Mekaniksel Özellikler

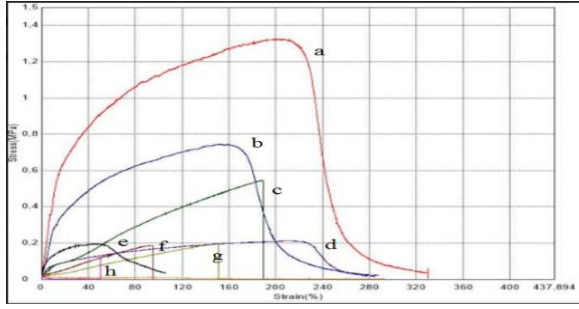
Çekme testinden geçirildikten sonra oluşan gerilme-gerinim grafikleri PLA için Şekil 3.5'te ve PCL için ise Şekil 3.6'da gösterilmiştir. Mekanik testlerden önce numuneler, 24°C'de 48 saat bekletilmiştir. Her numuneden ise 4 cm uzunluğunda kesit alınmıştır.



Şekil 3.3. Farklı ağırlık oranlarında PLA'nın SEM görüntüleri



Şekil 3.3. Farklı ağırlık oranlarında PCL'nin SEM görüntüleri

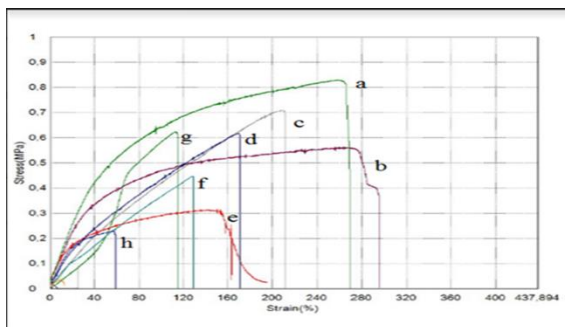


Şekil 3.5. PLA'nın farklı konsantrasyonlarının kalınlıklarda gerilme-gerinim grafiği

Şekil 3.5'de gerilme-gerinim grafiğinde farklı kalınlık ve farklı konsantrasyonlardaki dayanım oranları,

- %8'lik PLA için 2 mm kalınlığındaki kolektörde, Max gerilme 1,32 MPa iken gerinim %211
- %8'lik PLA için 3 mm kalınlığındaki kolektörde, Max gerilme 0,75 MPa iken gerinim %153
- %12'lik PLA için 3 mm kalınlığındaki kolektörde Max gerilme 0,54 MPa iken gerinim %188
- %8'lik PLA için 5 mm kalınlığındaki kolektörde Max gerilme 0,21 MPa iken gerinim %210
- %12'lik PLA'nın 2 mm kalınlığındaki kolektörde Max gerilme 0,19 MPa iken gerinim %53
- %10'luk PLA'nın 4 mm kalınlığındaki kolektörde Max gerilme 0,18 MPa iken gerinim %94
- %10'luk PLA'nın 5 mm kalınlığındaki kolektörde Max gerilme 0,19 MPa iken gerinim %150
- %12'lik PLA'nın 5 mm kalınlığındaki kolektörde Max gerilme 0,11 MPa iken gerinim %50

olarak bulunmuştur.



Şekil 3.6. PCL'in farklı konsantrasyonlarının kalınlıklarda gerilme-gerinim grafiği

Şekil 3.6'da gerilme gerinim grafiğinde farklı kalınlık ve farklı konsantrasyonlardaki dayanım oranları ise,

- %10'luk PCL'in 2 mm kalınlığındaki kolektörde Max gerilme 0,82 MPa iken gerinim %257
- %12'lik PCL'in 2 mm kalınlığında ki kolektörde Max gerilme 0,56 MPa iken gerinim %264

- %10'luk PCL'in 5 mm kalınlığındaki kolektörde Max gerilme 0,70 MPa iken gerinim %209
- %12'lik PCL'in 4 mm kalınlığındaki kolektörde Max gerilme 0,61 MPa iken gerinim %169
- %12'lik PCL'in 3 mm kalınlığındaki kolektörde Max gerilme 0,31 MPa iken gerinim %152
- %8'lik PCL'in 4 mm kalınlığındaki kolektörde Max gerilme 0,44 MPa iken gerinim %128
- %10'luk PCL'in 4 mm kalınlığındaki kolektörde Max gerilme 0,62 MPa iken gerinim %112
- %8'lik PCL'in 5 mm kalınlığındaki kolektörde Max gerilme 0,22 MPa iken gerinim %55

olarak bulunmuştur.

Çekme testi ile optimum konsantrasyon yüzdelерinin en iyi mekaniksel dayanım oranlarını sağladığı ve kollektör çapı arttırıldıkça bu mekanik özelliklerin düştüğü tespit edilmiştir.

#### IV. SONUÇ ve ÖNERİ

Elektrospinning yöntemi kullanarak farklı konsantrasyonlardaki PLA ve PCL polimerlerinden farklı kalınlıklarda yapay damar iskeleleri üretimi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. %8, %10 ve %12 oranlarında hazırlanan solüsyonların fiziksel özellikleri tespit edilmiş ve bu fiziksel özellikler ile değiştirilen elektrospinning (elektroeğirme) parametrelerinin fiber yüzeyi ve çapına dolayısıyla da mekanik performansına olan etkileri incelenmiştir. İncelenen sonuçlar Tablo 3.1., Tablo 3.2. ve Tablo 3.3. de gösterilmiştir.

Elektrospinning (elektroeğirme) işlemiyle optimum fiber yapısını yakalamak ve pürüzsüz yüzey oluşturabilmek için parametreler değiştirilerek yapılan deneyler sonucunda, uygulanan voltajın 20.0 kV ve akımın 1.5 ml/h dolaylarında kalmasının daha az baloncuklu yüzey oluşturduğu gözlemlenmiştir. Uç ile kollektör arasındaki mesafe arasında yapılan değişikliklerde 20 cm mesafenin uygun değer görülmüştür. Kolektörün dönüş hızı, yine kolektörün kendi kalınlığına bağlı olarak farklı seviyelerde incelenmiştir. Daha ince kolektörlerin daha hızlı döndürülmesiyle pürüzsüz yüzeyler ortaya çıkarılabilmektedir. Kalınlığı 2 mm olan kolektörlerde 70 rpm civarı optimum bulunmuşken, 3 mm'lik kolektörlerde 60 rpm, 4 ve 5 mm'lik kolektörlerse ise 50 rpm ve civarının daha iyi sonuçlar ortaya çıkardığı incelenmiş ve sonuçlar Tablo 2.2.1 ve Tablo 2.2.2'de gösterilmiştir.

Kimyasal, morfolojik ve mekaniksel olarak incelenen PLA solüsyonlarının SEM görüntülerine bakıldığında, gözenek büyüklüklerinin mümkün olduğunca eş yapılı ve birbirine yakın olacak şekilde uygun değer dağılımı yakaladığı konsantrasyonlar %8 olarak bulunmuştur. PCL için ise bu konsantrasyon oranı %10 olarak

ölçülmüştür. Çekme testi sonuçlarından ise uygun değer konsantrasyon yüzdelерinin en iyi mekaniksel dayanım oranlarını sağladığı ve kolektör çapı arttırıldıkça bu mekanik özelliklerin düştüğü tespit edilmiştir.


Bu çalışmanın bir sonraki aşamasında imalatı gerçekleştirilen damar iskelelerinin hücre testi yapılarak canlı vücuduna adaptasyonu ve biyouyumluluğu test edilebilir.

## KAYNAKLAR

- [1] Chlupac J, Filova E, Bacakova L. Blood Vessel Replacement: 50 years of Development and Tissue Engineering Paradigms in Vascular Surgery, *Physiol Res* 2009;58:119-139.
- [2] Shinoka, T., Imai, Y., Ikada, Y. Transplantation of a tissue-engineered pulmonary artery. *N Engl J Med* 344: 532-533, 2001.
- [3] Bowlin Gary & Sell Scott Creating small diameter bioresorbable vascular grafts through electrospinning, *Journal of Materials Chemistry*, 2008, 10.1039/b711848a.
- [4] Ong, C. S., Fukunishi, T., Liu, R. H., Nelson, K., Zhang, H., Wiczorek, E., et al. (2017). Bilateral arteriovenous shunts as a method for evaluating tissue engineered vascular grafts in large animal models. *Tissue Eng. Part C Methods* 23, 728–735.
- [5] Voorhees, A. B., Jr., Jaretzki, A., 3rd, Blakemore, A. H. The.
- [6] Weinberg, C. B., Bell, E. A blood vessel model constructed from collagen and cultured vascular cells. *Science* 231: 397-400, 1986.
- [7] Shinoka, T., Shum-Tim, D., Ma, P. X., et al. Creation of viable pulmonary artery autografts through tissue engineering. *J Thorac Cardiovasc Surg* 115: 536-545; discussion 545-536, 1998.
- [8] L'Heureux, N., Paquet, S., Labbe, R., et al. A completely biological tissue-engineered human blood vessel. *FASEB J* 12: 47-56, 1998.
- [9] Niklason, L. E., Gao, J., Abbott, W. M., et al. Functional arteries grown in vitro. *Science* 284: 489-493, 1999.
- [10] Shum-Tim, D., Stock, U., Hrkach, J., et al. Tissue engineering of autologous aorta using a new biodegradable polymer. *Ann Thorac Surg* 68: 2298-2304; discussion 2305, 1999.
- [11] L'Heureux, N., McAllister, T. N., de la Fuente, L. M. Tissue-engineered blood vessel for adult arterial revascularization. *N Engl J Med* 357: 1451-1453, 2007.
- [12] Wise, S. G., Byrom, M. J., Waterhouse, A., Bannon, P. G., Ng, M. K., and Weiss, A. S. (2011). A multilayered synthetic human elastin/polycaprolactone hybrid vascular graft with tailored mechanical properties. *Acta Biomater.* 7, 295–303. 10.1016/j.actbio.2010.07.022
- [13] G, N., Tan, A., Gundogan, B., Farhatnia, Y., Nayyer, L., Mahdibeiraghdar, S., et al. (2015). Tissue engineering vascular grafts a fortiori: looking back and going forward. *Expert Opin. Biol. Ther.* 15, 231–244. 10.1517/14712598.2015.980234.
- [14] Horáková Jana, Design of Polycaprolactone Vascular Grafts, 2014, 10.1177/1528083714540701.
- [15] Meechaisue, C., Dubin, R., Supaphol, P., Hoven, V. P., Kohn, J. (2006) Electrospun mat of tyrosine-derived polycarbonate fibers for potential use as tissue scaffolding material. 54 *Journal of Biomaterial Science, Polymer Edition*, 17, 1039–1056.
- [16] Zuo, W., Zhu, M., Yang, W., Yu, H., Chen, Y., Zhang Y. (2005) Experimental study on relationship between jet instability and formation of beaded fibers during electrospinning. *Polymer Engineering & Science*, 45, 704–709.
- [17] Chase, G. G., Reneker, D. H. (2004) Nanofibers in filter media. *Fluid/Particle Separation Journal*, 16, 105–117.
- [18] Zheng, J., Long, Y. Z., Sun, B., Zhang, Z. H., Shao, F., Zhang, H. D., Zhang, Z. M., Huang J. Y. (2012) Polymer nanofibers prepared by low-voltage near-field electrospinning. *Chinese Physics B*, 21, 048102, 1-6.
- [19] Thompson, C. J., Chase, G. G., Yarin, A. L., Reneker, D. H. (2007) Effects of parameters on nanofiber diameter determined from electrospinning model. *Polymer*, 48, 6913–6922.
- [20] Zhang, C. X., Yuan, X. Y., Wu, L. L., Han, Y., Sheng, J. (2005) Study on morphology of electrospun poly(vinyl alcohol) mats. *European Polymer Journal*, 41, 423–432.
- [21] Tripatanasuwan, S., Zhong, Z. X., Reneker, D. H. (2007) Effect of evaporation and solidification of the charged jet in electrospinning of poly(ethylene oxide) aqueous solution. *Polymer*, 48, 5742–5746.
- [22] Chen, C. C., Chueh, J. Y., Tseng, H., Huang, H. M., Lee, S. Y. (2003) Preparation and characterization of biodegradable PLA polymeric blends. *Biomaterials*, 24, 1167-1173.
- [23] Wei, X. P., Luo, Y. L., Xu, F., Chen, Y. S. (2016) Sensitive conductive polymer composites based on polylactic acid filled with multiwalled carbon nanotubes for chemical vapour sensing. *Synthetic. Met.* 215, 216-222.
- [24] Elzein, T., Nasser-Eddine, M., Delaite, C., Bistac, S., Dumas, P. (2004) FTIR study of polycaprolactone chain organization at interfaces. *Journal of Colloid and Interface Science*, 73(2), 381-387.
- [25] Charles-Harris, M., Koch, M. A., Navarro, M., Lacroix, D., Engel, E., Planell, J. A. A. (2008) A PLA/calcium phosphate degradable composite material for bone tissue engineering: an in vitro study. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 19(4), 1503-1513.

## Numerical Analysis of A Nonlinear Elastic Composite Leaf Spring

### *Doğrusal Olmayan Elastik Kompozit Yaprak Yay Sayısal Analizi*

Osman ÖREN<sup>1</sup> , İrem Beyza EKİCİ<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Marmara Üniversitesi, Makine Mühendisliği Bölümü, 34722, İstanbul, Türkiye

#### Abstract

In this study, numerical analyzes of a composite spring with a nonlinear elastic force-displacement relationship were performed. Due to the lightness and durability of composite materials, their use in the automotive industry is increasing and production methods allow for a high performance spring design. The behavior of a pair of composite leaf springs working in tandem with the cross-section profiles of the leaf springs to be obtained by using the involute curve of the spur gear pairs under load was examined in detail by numerical method, and the desired behavior was obtained. In the analyzes performed using Ls-Dyna software, samples were produced and many mechanical tests were performed for the determination of material parameters. The results obtained from these tests were used as the required material parameters in numerical analysis. The leaf spring thickness that will give the desired non-linear elastic behavior under 400 N load used in numerical analysis has been determined and successfully targeted force-elongation behavior has been created.

**Keywords:** Composite, leaf Spring, nonlinear elastic, FEM

#### Öz

Bu çalışmada, doğrusal olmayan elastik kuvvet-yer değiştirme ilişkisine sahip bir kompozit yayın sayısal analizleri yapılmıştır. Kompozit malzemelerin hafifliği ve dayanıklılığı nedeniyle otomotiv endüstrisinde kullanımları artmakta ve üretim yöntemleri yüksek performanslı bir yay tasarımına olanak sağlamaktadır. Düz dişli çiftlerinin involüt eğrisi kullanılarak elde edilecek yaprak yayların kesit profilleri ile tandem halinde çalışan bir çift kompozit yaprak yayın yük altındaki davranışı sayısal yöntemle detaylı olarak incelenmiş ve istenilen davranış elde edilmiştir. Elde edilen Ls-Dyna yazılımı kullanılarak yapılan analizlerde numuneler üretilmiş ve malzeme parametrelerinin belirlenmesi için birçok mekanik test yapılmıştır. Bu testlerden elde edilen sonuçlar, sayısal analizlerde gerekli malzeme parametreleri olarak kullanılmıştır. Sayısal analizde kullanılan 400 N yük altında istenilen doğrusal olmayan elastik davranışı verecek yaprak yay kalınlığı belirlenmiş ve başarılı bir şekilde hedeflenen kuvvet-uzama davranışı oluşturulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Kompozit, Yaprak Yay, Doğrusal Olmayan Elastik FEM

## I. INTRODUCTION

Thousands of products have been used in design and production of assemblies. The number of materials can be used for design purpose are so much that an engineering study is necessary to select the best one. Because the characteristics and properties of materials play very critical role in design, the importance of material selection has been grown day by day. The best fit material selection for necessary application provides the most suitable function and maximum benefit. Part design, price and quality of products are generally determined by selecting proper material. Although there are thousands of materials in the world; the developing and growing industry requirements need new material alternatives. Today, some materials which are so significant in the past, are demanded so limited [1].

Cost, lightweight materials, energy efficiency and function are key issues in material selection in vehicle sector. In this study, alternative composite structures will be inspected in detailed in stead of conventional steel suspension systems in automotive industry. Composite materials have a lot of different types which vary in their mechanical properties, costs, functions and weights. When the commonly used fiber reinforcements are considered in general automotive applications, it will be seen that glass fibers, aramid fibers and carbon fibers are highly preferred in this industry thanks to their superior behaviors [2]. These fibers have different mechanical behaviours which may be used in various applications and industries with various combinations. In our thesis, it will be studied on composite structure manufacturing, which will be used in suspension systems for automotive industry, by using aramid fibre reinforced laminated composite. The material selection will be one of the crucial topics. Firstly, it will be discussed which reinforcement material will be optimum type for suspension system [3]. One of the most important properties for suspension is fatigue resistance. Therefore, aramide fibers are selected in this study. It is expected that this system also has high fatigue resistance. Aramid fibers possess excellent vibration damping resistance compared to carbon and glass fibers. Therefore, characteristics of polymer matrix aramid composites are studied in literature [4].



The automotive industry emphasizes lightweight and energy efficient materials [5]. This interest in lightweight and energy efficient parts has opened a significant door to generalize these items and to use in new sectors. When composite material types are considered by means of weight in automotive sector, aramid fibre reinforced laminated composite weights take attention with their low densities. Compared to glass and carbon reinforced laminated composites, the aramid reinforced structures have low densities. At the present time which energy demand increased and energy sources decreased, fuel consumption for automotive industry has had a particular importance.

Fuel consumption is decreased by less lightweight vehicles. This situation is required to decrease the automotive part weights. Therefore, proper alternative lightweight material investigations have been continuing. As a solution, composite materials have been enhancing day by day their usage ratio in automotive industry. Automotive part durability plays an important role beside their lightness. Hence, material tensile strength to weight is the main criterion by considering fatigue resistance and cost requirement for composite suspension structure in material selection. The comparison of these commonly used fiber properties are indicated in Table 1.1.

**Table 1.1.** Comparison of fiber properties [7]

	Symbol	Units	Std CF Fabric	HMCF Fabric	E glass Fabric	Kevlar Fabric	Std CF UD	HMCF UD	M55** UD	E glass UD	Kevlar UD	Boron UD	Steel S97	Al. L65	Tit. dttd 5173
Young's Modulus 0°	E1	GPa	70	85	25	30	135	175	300	40	75	200	207	72	110
Young's Modulus 90°	E2	GPa	70	85	25	30	10	8	12	8	6	15	207	72	110
In-plane Shear Modulus	G12	GPa	5	5	4	5	5	5	5	4	2	5	80	25	
Major Poisson's Ratio	v12		0.10	0.10	0.20	0.20	0.30	0.30	0.30	0.25	0.34	0.23			
Ult. Tensile Strength 0°	Xt	MPa	600	350	440	480	1500	1000	1600	1000	1300	1400	990	460	
Ult. Comp. Strength 0°	Xc	MPa	570	150	425	190	1200	850	1300	600	280	2800			
Ult. Tensile Strength 90°	Yt	MPa	600	350	440	480	50	40	50	30	30	90			
Ult. Comp. Strength 90°	Yc	MPa	570	150	425	190	250	200	250	110	140	280			
Ult. In-plane Shear Stren.	S	MPa	90	35	40	50	70	60	75	40	60	140			
Ult. Tensile Strain 0°	ext	%	0.85	0.40	1.75	1.60	1.05	0.55		2.50	1.70	0.70			
Ult. Comp. Strain 0°	exc	%	0.80	0.15	1.70	0.60	0.85	0.45		1.50	0.35	1.40			
Ult. Tensile Strain 90°	eyt	%	0.85	0.40	1.75	1.60	0.50	0.50		0.35	0.50	0.60			
Ult. Comp. Strain 90°	eyc	%	0.80	0.15	1.70	0.60	2.50	2.50		1.35	2.30	1.85			
Ult. In-plane shear strain	es	%	1.80	0.70	1.00	1.00	1.40	1.20		1.00	3.00	2.80			
Thermal Exp. Co-ef. 0°	Alpha1	Strain/K	2.10	1.10	11.60	7.40	-0.30	-0.30	-0.30	6.00	4.00	18.00			
Thermal Exp. Co-ef. 90°	Alpha2	Strain/K	2.10	1.10	11.60	7.40	28.00	25.00	28.00	35.00	40.00	40.00			
Moisture Exp. Co-ef 0°	Beta1	Strain/K	0.03	0.03	0.07	0.07	0.01	0.01		0.01	0.04	0.01			
Moisture Exp. Co-ef 90°	Beta2	Strain/K	0.03	0.03	0.07	0.07	0.30	0.30		0.30	0.30	0.30			
Density		g/cc	1.60	1.60	1.90	1.40	1.60	1.60	1.65	1.90	1.40	2.00			

For the weight reduction, carbon and aramid mixture can be preferred instead of sole glass fibers; if there is no cost concern. If high strength is asked for, aramid fiber reinforced laminated composites can be preferred. If high rigidity is asked for, carbon fiber reinforced laminated composites are preferred [8]. Besides, composite fiber costs will be play an important role in material selection. Carbon reinforced composites are more expensive than aramid and glass, relatively. Carbon reinforced parts are utilized widely in automotive sector. Usage ratio increases progressively

in more luxurious automotive concept thanks to their high stiffness, lightness and high strength.

High cost of these materials restricts their wide usage area in standard, regular cars. In low price oriented vehicles, aramid reinforcement composite parts may be used instead of carbon reinforcement composite parts, if their usage areas are proper.

Springs are machine elements manufactured from elastic stiff materials such as steel. They are used in

many assemblies to generate expected force-deflection characteristic. They are also very critical parts for storing and releasing potential energy. Mechanical motions that can be obtained by employing springs are generally results of a push-pull or a twist-untwist force. They are mainly store energy and then release it [9]. The spring's performance in uniaxial loading is characterized by the relation between force (F) and the corresponding displacement (d) obtained on it. When this relation is plotted the slope of the F-d curve is the spring rate or stiffness denoted by k. The slope of a spring may be a line or curve geometrically. If it is line, the spring is called as linear elastic one. Otherwise, it is curve and spring is nonlinear elastic. Linear springs obey the Hooke's Law,  $F = k d$ . When we talk about the design of springs, we actually mean linear springs. Because the majority of springs are linear springs. Since the applied force in a nonlinear spring is not proportional to its deflection progressive hardening or softening may occur. The occurrence of them depends on the design of spring and its material.

Another spring type is the leaf spring which is interested in this study too. Mechanism of force-deflection behavior may be explained by 3-point bending, distributed load bending or simply cantilever beam bending. The design of composite spring in this study is based on cantilever beam. For that kind of elements, the relation between force and displacement is can be written as,

$$\delta = \frac{FL^3}{3EI} \quad (1)$$

Where L is the length of beam, E and I are elastic modulus and moment of inertia respectively.

If a nonlinear spring shows an increasing spring rate as the spring deflection continues, then this spring is said to be a progressive one. In this phenomenon, it shows a gradually hardening reaction as the spring gets bended for cantilever type leaf springs. On contrary, there are also degressive nonlinear springs. They progressively decrease their spring rates as the spring deflection increases. This is a softening behavior. The F-d relationship of a nonlinear spring can be controlled by its design and application. The design methods for these springs for uniaxial loading of coil springs and bending of leaf springs are studied in literature in detail. But because of the design methods of linear springs are not directly applicable for nonlinear springs due to nonlinearity problems, it is necessary to spend more time and effort for designing of nonlinear springs.

In this study, in order to obtain softening or hardening type spring in cantilever beam element the contact mechanism of spur gears is selected and involute profile relation tried to be obtained by using two leaf cantilever spring contacting to each other on their free ends. The leaf springs have identical curved geometry.

Since during the bending of cantilever beam under loading the first beam rolls on the other. The moment arm changes progressively and therefore gradual hardening and softening can be obtained easily. Then the spring constant can be controlled easily by the thickness of plates. This will lead to design of a spring for the load given. For that kind of design and loading it is difficult to formulate the force and displacement relation. Instead the experimental and numerical studies employed and compared to each other for the sake of validity.

## II. MATERIALS AND METHODS

### 2.1. Determination of Mechanical Parameters

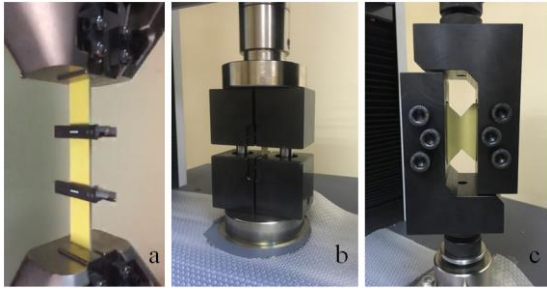
Composite materials have not constant and defined mechanical properties. They can not be obtained directly from material mechanical property libraries in literature and analysis softwares. Their mechanical properties vary according to composite constituent material type, material usage rate, size, production method, etc. To specify the physical characteristics of aramid reinforcement laminated structure; some physical tests are applied to composite specimens. These tests are tensile, compression and shear tests. All mechanical tests are applied in Shimadzu AGS-X Series Universal Electromechanical test device (50 kN table top model) at Marmara University. This device can apply tensile, compression, shear, bending and fatigue tests etc, as shown in figure 1.

Aramid fiber reinforced laminated composite specimens were produced for mechanical testing. Tests performed are shown in figure 1. All specimens were produced with VARTM method (Vacuum Assisted Resin Transfer Molding). 16 aramid fabric layers and epoxy were used for aramid composite plates. The thickness of these plates are uniform and is 3.8 mm. The thickness of the leaf spring designed in this study is also 3.8 mm. These plates are then cut into specimens according to test specification (American Society for testing and materials - ASTM).

In tensile test, tensile test specimen is mounted between the jaws of test machine and then loading is performed. Tensile test is applied to composite test specimen according to ASTM tensile test standard. (D3039/D3039M – 17) Test specimen has rectangular geometry and its cross-section is constant all over the specimen length. Tensile test is basic test to determine the mechanical properties. Specimen width and length are 25 mm and 250 mm in the tensile test. [11]

In compression test, specific compression test fixture is used. It is mounted to test first as shown in figure 1b and then compression test specimen is assembled to compression test fixture. Compression test is performed according to ASTM compression test standard (D6641/D6641M – 16) [11]. The composite specimen has rectangular cross section. The specimen width and length are acceptable with respect to corresponding

ASTM standard. Specimen width and length are 13 mm and 140 mm respectively [5]. Thickness is 3.8 mm for all test specimens.



**Figure 1.** Mechanical tests for aramid reinforcement laminated composite material:

a) Tensile test b) Compression test c) Shear test

In shear test, shear test fixture is employed and mounted to test machine and then test specimen is assembled to the test fixture. Shear loading is applied to test specimen via fixture according to ASTM shear test standard (D7078/D7078M – 12) [12]. The test specimen has rectangular geometry like other test type specimens have. But these shear test specimens have symmetrical centered V-notches. The test specimen thickness is same with original composite leaf spring thickness and is 3.8 mm. The specimen width and length are 56 mm and 76 mm respectively in the shear test.

## 2.2. Bending Test

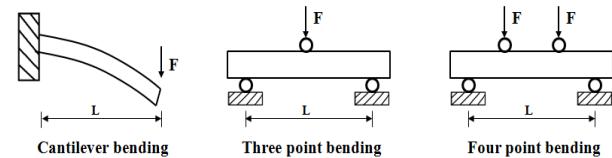
The bending tests are usually utilized to specify the material bending strength. The bending strength is the force amount which a material can act and change shape without rupture. Bending test is also used as a mechanical property for some materials and described as the ability to resist deformation under load, as well [13].

Bending tests have become an important test method in materials science and R&D studies together with ever increasing demand for high strength materials. Young's modulus and bending stress are the characteristics which have significant duties for the bending durability of test sample.

Various technological devices or objects which are subjected different effects such as tensile, compression, bending and fatigue forces, etc., are used often at the present time. Some tests like tensile test, bending test and compression test etc. are applied to these products to see effects of these forces.

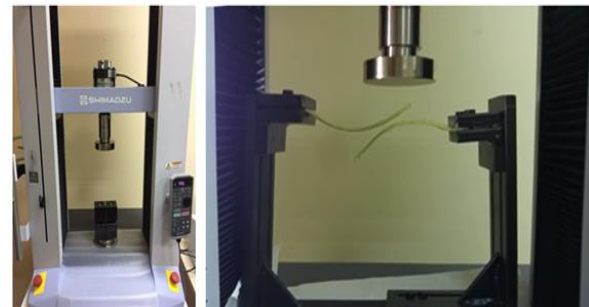
In this study, bending test will be applied to test specimen. The bending test simulates the working concept in test specimens which are subjected to many bending cycles in daily usage. One of the commonly used bending types is cantilever bending, this bending type is preferred because of simplicity in investigations. Another type is three-point bending

test; this test is used often to obtain mechanical values, as well. Lastly four-point flexural test is also preferred not only in non-composite materials but also in composite materials. In this thesis, cantilever bending system will be used in bending tests. Not only one but also two cantilever bending systems which are aramid fiber reinforced laminated composite structure, are mounted to test apparatus. These composite structures together resist to bending loading under bending test machine.



**Figure 2.** The some of the commonly used bending types

The desirable bending forces are applied to the top of the composite structure in various strokes. Two composite structures have to be assembled reverse and parallel to each other into test apparatus in this mechanism as shown in figure 3. It is aimed that the lower lower leaf spring supports upper leaf spring during bending loading.



**Figure 3.** Bending Test

The load is applied to the tip of upper one. The behavior of upper spring is linear elastic till the contact is achieved. After that point since the support point is not constant instead it is varying depending on the the load, behavior of both springs become non-linear elastic. The behavior of the mate of two springs arranged as in figure 3 is complicated but as a whole it can be said nonlinear elastic.

## 2.3. Numerical Simulation Force-Displacement Behavior Leaf

In this thesis, the experimental results under bending test machine were compared with numerical results which were obtained in ANSYS LS-DYNA software. A mechanism which contains two composite leaf springs, was obtained. It was aimed that these springs have a high damping force and non-linear elastic characteristic and to get an alternative system in suspension systems.

The model geometry and material parameters are defined in Ansys Ls-Dyna program. The boundary

conditions are also defined. There are a lot of different material models for metals, plastics, glasses, composites and etc. in LS-Dyna. The some of the available material models for composites are indicated in figure 4. Some constituent models give more accurate results in case of solid or shell material. Because the spring thickness is not so thin, the shell module can not be applied. In solid module, the results can be obtained also in thickness direction. In this study, MAT 22, MAT 54/55 and MAT 59 models which have solid model for composite materials, were tried and it was observed that MAT 59 model is best fit with experimental values [14, 16].

Material Model	Element	Failure factor	Comment
MAT_022: COMPOSITE_DAMAGE	Shell, Tshell, Solid	Chang-Chang	No fibre compression failure Simple brittle model. No crash front algorithm
MAT_054/55: ENHANCED_COMPOSITE_DAMAGE	Shell, Tshell Solid	54: Chang-Chang 55: Tsai-Wu	Enhanced versions of MAT_022 Crash front algorithm
MAT_058: LAMINATED_COMPOSITE_FABRIC	Shell, Tshell (1,2)	Modified Hashin	Smooth stress-strain relation Non-linear shear behaviour Minimum stress limit factor Exponential softening
MAT_059: COMPOSITE_FAILURE_MODEL (Plasticity Based)	Shell, Tshell, Solid, SPH	Modified Hashin	Similar to MAT_054 Crash front algorithm Minimum stress limit factor
MAT_158: RATE_SENSITIVE_COMPOSITE_FABRIC	Shell, Tshell	Modified Hashin	Same as MAT_058 Rate sensitive
MAT_261: LAMINATED_FRACTURE_DAIMLER_PINHO	Shell, Tshell, Solid	Pinho	Physical based failure criteria Continuum damage model Linear softening evolution based on fracture toughness
MAT_262: LAMINATED_FRACTURE_DAIMLER_CAMANHO	Shell, Tshell, Solid	Camanho	Physical based failure criteria Continuum damage model Bi-linear/linear softening evolution based on fracture toughness

Figure 4. Available material models for composite materials in Ls-Dyna [58]

MAT 59 model is based on Hashin’s criteria. Because of its uncomplicated interface and usage easiness, this method is widely used within structural investigations for composites. Because this criterion does not become suitable with experimental outcomes so good everytime, base hypotheses which Hashin proposed, are re-investigated currently. This method used in the tension fiber and tension matrix mode is modified relying on physical evaluations and in this study, the modified Hashin criteria will be used. [17].

Because it is intended to observe the composite failure of springs and the material is solid, the material model is selected as Material 59. The selected material model specifies material behaviour in the simulation. This model determines also the mechanical behaviour method in failure initiation.

All mechanical properties of the composite material obtained from experiments are used in dynamic simulations. These parameters are entered into material card of the program as shown in figure 5. The geometry of springs and boundary conditions are defined in as well. Automatic surface to surface contact option is preferred. It is main focus to observe the displacement

vs. time in this simulation and compare with the results in experimental bending results and to see whether or not non-linear elastic characteristic in composite leaf springs is obtained.

```

*MAT_COMPOSITE_FAILURE_SOLID_MODEL_TITLE
$ mid ro ea eb ec prba prca prcb
$ 1 .14400E-8 | 10130.00 10130.00 6066.000 0.15400 0.09200 0.09200
$ gab gbc gca kf aopt maf lag
$ 1530.000 916.000 916.000 0.0 0.0 1.000
$ xp yp zp a1 a2 a3
$ 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0 0.0
$ v1 v2 v3 d1 d2 d3 beta
$ 0.0 0.0 0.0 1.000 1.000 1.000 0.0
$ sba sca scb xxc yyc zzc
$ 130.000 78.000 78.000 110.000 110.000 66.000
$ xxt yyt zzt
$ 577.000 577.000 345.000
    
```

Figure 5. Mat 59 Material Card used in Model

400N force is applied to the tip of the upper plate as shown in figure 6 in dynamic loading simulation. Left end of uppr spring and right end of lower spring are fixed so they behave as cantilever beams.

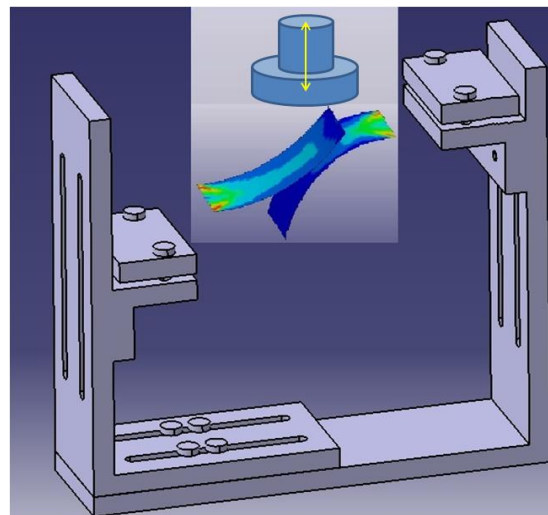


Figure 6. Bending test simulation environment

### III. RESULTS AND DISCUSSION

The mechanical properties evaluated from the test performed are tabulated in table 3.1. These parameters are used in numerical study. The material model MAT59 needs most of them. This type of material models are widely used in literature [18].

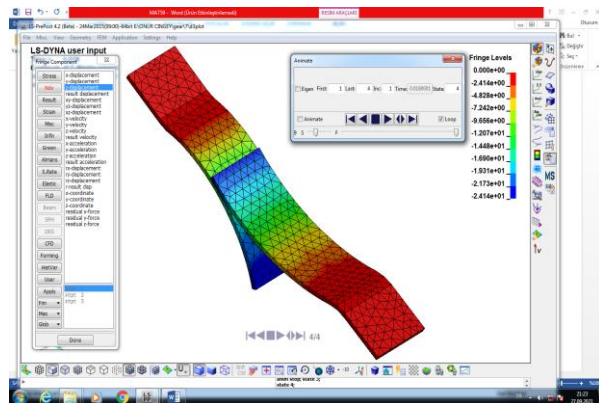
Ansys Ls Dyna dynamic loading simulations are performed and Z displacement, Z velocity and Z acceleration characteristic are obtained. Simulation results are shown in figure 7-9 respectively.

Point A on upper spring is given in figure 9. For this point Z displacement versus time graph is given in figure 10.

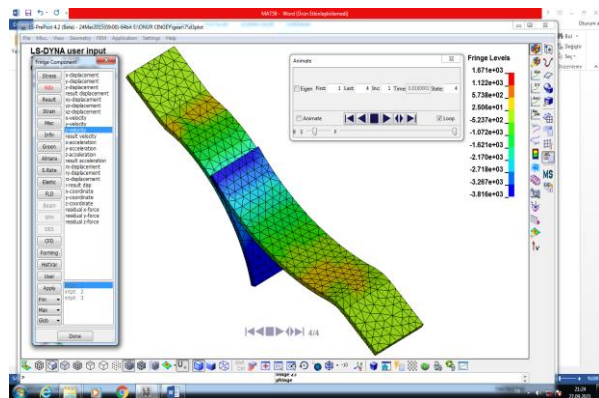
Load-time data is available. After the numerical studies in Ansys Ls-Dyna are completed, force-time graph of the springs is given in figure 11. Thus, the non-linear characteristic can be seen clearly. Studies show that the leaf springs are damaged in about 500 Newton. Maximum displacement is 24 mm.

**Table 3.1.** Composite material properties

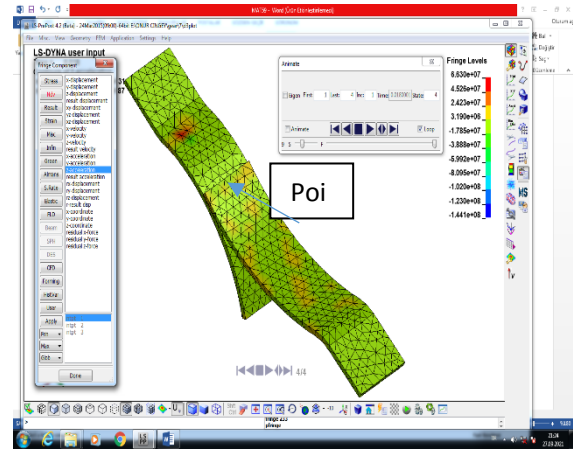
Composite material properties, unit	Value
Longitudinal tensile strength a-axis, MPa	577
Transverse tensile strength b-axis, MPa	577
Normal tensile strength c-axis, MPa	345
Longitudinal compression strength a-axis, MPa	110
Transverse compression strength b-axis, MPa	110
Normal compression strength c-axis, MPa	66
In plane shear strength, MPa	130
Transverse shear strength, MPa	78
Young's modulus - longitudinal direction (Ea), MPa	10130
Young's modulus - transverse direction (Eb), MPa	10130
Young's modulus - normal direction (Ec), MPa	6066
Shear modulus (Gab), MPa	1530
Shear modulus (Gbc), MPa	916
Shear modulus (Gca), MPa	916
Poisson ratio along XY-direction (Vba)	0,154
Poisson ratio along YZ-direction (Vca)	0,092
Poisson ratio along ZX-direction (Vcb)	0,092
Mass density of the material, g/cm <sup>3</sup>	1,140



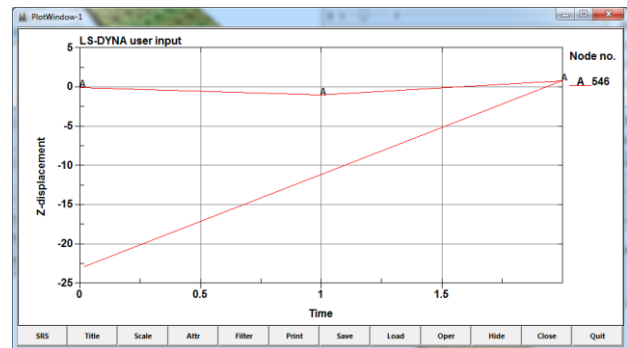
**Figure 7.** Z Displacement in bending test in LS-Dyna program



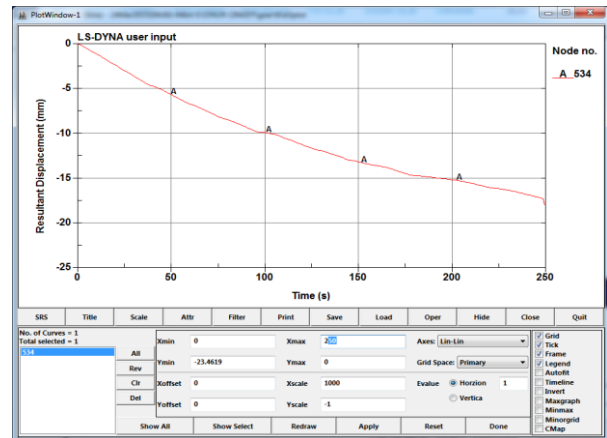
**Figure 8.** Z Velocity in bending test in LS-Dyna program



**Figure 9.** Z Acceleration in bending test in LS-Dyna program



**Figure 10.** Z Displacement at Point A in bending test in LS-Dyna program



**Figure 11.** Load-time relation for composite leaf spring

**IV. CONCLUSIONS**

In this study, design and analysis of a laminated composite spring having non-linear elastic characteristic was performed, Ansys Ls-Dyna software is used for these numerical simulations

It was observed that the force-displacement curves for single leaf spring having involute profile is linear elastic in the load range of this study. When two leaf

spring are arranged in the assembly similar to gear mate, they show non linear elastic behavior. The reason for this is variable support point of the second spring with respect to other. Since the moment arm is a function of load applied then the stiffness of spring become a progressively hardening type.

This study claimed out that it is possible to obtain desired load-elongation characteristics by means of a proper profile design for a composite leaf spring. The vibration and fatigue characteristics of such a structure is still under investigation in Mechanical Engineering laboratories of Marmara University.

### ACKNOWLEDGEMENT

We would like to thank Marmara University Scientific Research Projects Commission for their financial support to our FEN-C-YLP-131217-0682 project.

### REFERENCES

- [1] Materials and Man's Needs Materials Science and Engineering -- Volume I (1975), The History, Scope, and Nature of Materials Science and Engineering
- [2] Rajagopal D., Varun S., Manikanth M., Bysani S.S.K. (2014) Automobile Leaf Springs from Composite Materials, *International Journal of Engineering and Advanced Technology (IJEAT)*, 4 (1), 2249-8958.
- [3] Ekbote T., Sadashivappa K.S., and Abdul Budan D., (2012) Optimal Design and Analysis of Mono Leaf Composite Spring by Finite Element Analysis, In: *IEEE-International Conference On Advances In Engineering, Science And Management (ICAESM )* March 30.31,2012, paper no. 06216232, page.1-6, Arizona State Universit.
- [4] Carlsson L. A., Adams D. F., Pipes R. B., (2013) Basic Experimental Characterization of Polymer Matrix Composite Materials, *Polymer Reviews*, 53 (2), 277-302.
- [5] Ahmed Mohamed Elmarakbi, Wiyao Leleng Azoti (2015) "Novel composite materials for automotive applications: concepts and challenges for energy-efficient and safe vehicles" *10th International Conference on Composite Science and Technology ICCST/10* At: Lisboa Portugal.
- [6] ASTM Standard D3039/D3039M-17:2017. Standard Test Method for Tensile Properties of Polymer Matrix Composite Materials. American Society for Testing and Materials, West Conshohocken, USA.
- [7] [http://www.performance-composites.com/carbonfibre/mechanicalproperties\\_2.asp](http://www.performance-composites.com/carbonfibre/mechanicalproperties_2.asp)
- [8] Andrew Y. Chen, Sebastian Baehr, Austin Turner, Zilan Zhang, Grace X. Gu (2021) "Carbon-fiber reinforced polymer composites: A comparison of manufacturing methods on mechanical properties", *International Journal of Lightweight Materials and Manufacture* (4) 4, 468-479.
- [9] Ashwini K., Mohan Rao C.V., (2018) "Design and Analysis of Leaf Spring using Various Composites – An Overview" *Materials Today: Proceedings* Volume 5, Issue 2, Part 1, 5716-5721
- [10] ASTM D3039 / D3039M - 17 Standard Test Method for Tensile Properties of Polymer Matrix Composite Materials American Society for Testing and Materials, West Conshohocken, USA
- [11] ASTM Standard D6641/D6641M-16:2017. Standard Test Method for the Compressive Properties of Polymer Matrix Composite Laminates Using a Combined Loading Compression (CLC) Test Fixture. American Society for Testing and Materials, West Conshohocken, USA.
- [12] ASTM Standard D7078/D7078M – 12:2012. Standard Test Method for Shear Properties of Composite Materials by V-Notched Rail Shear Method, American Society for Testing and Materials, West Conshohocken, USA.
- [13] Lahey T. J., Heppler G. R. (2002) Mechanical Modeling of Fabrics in Bending, ASME International Mechanical Engineering Congress & Exposition, 71 (1), 173-180
- [14] Can, B. (2011) Evaluation of Tabbed Composite Specimens for Material Characterization under Medium Loading Rates – A Numerical Study. MSc Thesis, Istanbul Technical University, Istanbul, Turkey, 20-37.
- [15] LS-DYNA® Theory Manual (r: 10859) LS-DYNA Dev (2019) Livermore Software Technology Corporation (LSTC), California, USA.
- [16] LS-DYNA® Keyword User's Manual Volume I (r:11209) LS-DYNA Dev (2019) Livermore Software Technology Corporation (LSTC), California, USA.
- [17] LS-DYNA® Keyword User's Manual Volume II (r: 11208) LS-DYNA Dev (2019) Livermore Software Technology Corporation (LSTC), California, USA.
- [18] N Kılıç, B Ekici, S Bedir (2017) Optimization of high hardness perforated steel armor plates using finite element and response surface methods *Mechanics of Advanced Materials and Structures* 24 (7), 615-624.