

Matematik ve Fen Alanlarında Akademik Araştırmalar

Editör

Doç. Dr. Ferit Gürbüz



Published by

Özgür Yayın-Dağıtım Co. Ltd.

Certificate Number: 45503

📍 15 Temmuz Mah. 148136. Sk. No: 9 Şehitkamil/Gaziantep

☎ +90.850 260 09 97

📞 +90.532 289 82 15

🖱 www.ozgurayinlari.com

✉ info@ozgurayinlari.com

Matematik ve Fen Alanlarında Akademik Araştırmalar

Academic Researches in Mathematics and Science

Doç. Dr. Ferit Gürbüz

Language: English - Turkish

Publication Date: 2023

Interior desing by Yeter Yeşilyurt

Cover design by Mehmet Çakır

Cover design and image licensed under CC BY-NC 4.0

Print and digital versions typeset by Çizgi Medya Co. Ltd.

ISBN (PDF): 978-975-447-642-2

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub132>

OPEN ACCESS



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

This license allows for copying any part of the work for personal use, not commercial use, providing author attribution is clearly stated.

Suggested citation:

Gürbüz, F. (ed) (2023). *Matematik ve Fen Alanlarında Akademik Araştırmalar*. Özgür Publications.

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub132> . License: CC-BY-NC 4.0

The full text of this book has been peer-reviewed to ensure high academic standards. For full review policies, see <https://www.ozgurayinlari.com/>

 **ÖZGÜR**
YAYINLARI

Önsöz

Matematik ve fen bilimleri alanında biyoloji, kimya, fizik ve matematik bilim dalları yer almaktadır. Bu geniş kapsamlı alanda uluslararası rekabete neden olan ve bazen hayatı derinden etkileyen araştırma ve buluşlar yer almaktadır. Geçmişten günümüze baktığımızda fen bilimleri ve matematik birbiri ile etkileşimli olarak birbirini destekleyecek şekilde gelişme göstermiştir. Fen bilimleri ve matematiğin etkileşim içerisinde olması yapılan araştırmalara da yansımıştır. Son zamanlarda matematik ve fen bilimleri üzerine araştırmalar alanında genç bir nesil yetiştirmek amacıyla çeşitli düzenlemeler ve teşvikler de devreye girmiştir ancak bu çabaların meyve vermesi, yeni ve nitelikli araştırmaların yapılabilmesi için genç nesillere rehberlik yapabilecek kılavuz niteliğinde araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Elinizdeki bu kitap yapılacak yeni çalışmalara en azından biçimsel ve teorik açıdan kılavuzluk etme gayreti ve hedefinde bir rehber olma niteliğinde ortaya çıkarılmıştır. Özellikle de biyoloji, kimya, fizik ve matematik bilim dallarından seçilen bu araştırmalar öncelikle bir editör değerlendirilmesinden geçirilmiştir. Sonra bu çalışmalar uzman hakemlere gönderilmiştir. Sonra da bu çalışmalar hakem değerlendirmeleri neticesinde yazarlara çeşitli düzeltme ve öneriler için gönderilmiştir. Bu kitabın “biyoloji, kimya, fizik ve matematik” alanları ile ilgilenen lisansüstü öğrenciler, araştırmacılar ve eğitimciler için değerli bir kaynak olması beklenmektedir.

Elbette gönderilen bu çalışmalarını derleyen, toplayan ve okurların istifadesine sunan Özgür Yayınevi’ nin çalışanlarına da teşekkürleri bir borç bilirim. “Matematik ve Fen Alanlarında Akademik Araştırmalar” kitabının kolay okunup anlaşılabilmesi için gerekli titizliğin gösterilmesine rağmen yine de bazı hatalar olabilir. Bu konuda her türlü uyarı ve eleştiride bulunacak meslektaş ve öğrencilere şimdiden teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla.....

Doç. Dr. Ferit GÜRBÜZ

Preface

In the field of mathematics and science, there are branches of biology, chemistry, physics and mathematics. In this wide-ranging field, there are research and inventions that cause international competition and sometimes deeply affect life. From the past to the present, science and mathematics have developed in a way that supports each other in an interactive way. The interaction of science and mathematics has also been reflected in the researches. Recently, various regulations and incentives have been introduced in order to raise a young generation in the field of research on mathematics and science; This book in your hand has been produced as a guide in the effort and aim of guiding the new studies to be made, at least formally and theoretically. These studies, especially selected from the branches of biology, chemistry, physics and mathematics, were first evaluated by an editor. These studies were then sent to expert referees. Afterwards, these studies were sent to the authors for various corrections and suggestions as a result of referee evaluations. This book is expected to be a valuable resource for graduate students, researchers and educators interested in the fields of biology, chemistry, physics and mathematics.

Of course, I would like to thank the employees of Özgür Publishing House, who compile, collect and present these works for the benefit of the readers. Although the necessary care is taken to make the book "Academic Researches in Mathematics and Science" easy to read and understand, there may still be some errors. I would like to express my gratitude to colleagues and students who will give all kinds of warnings and criticisms in this regard.

Kind regards.....

Assoc. Prof. Dr. Ferit GÜRBÜZ

İçindekiler

Önsöz iii

Preface iv

Bölüm 1

Results on the Summability of Spliced Sequences by
Using Nonnegative Matrices 1

Emre Taş

Sevcan Demirkale

Bölüm 2

Fractional Trigonometric Korovkin Theory Via Statistical
Convergence With Respect To Power Series Method 13

Nureşan Sultan Ural

Tuğba Yurdakadim

Bölüm 3

λ -statistical Convergence in Intuitionistic Fuzzy Metric Spaces 31

Ahmet Özcan

Gökay Karabacak

Aykut Or

Bölüm 4

Nükleer Enerji ve Hayatımızdaki Yeri 43

Selin Özden

Serpil Aközcan

Bölüm 5

- Farmasotik Kimyada Heterosiklik Bileşiklerin Mikrodalga Destekli Sentezinin Avantajları ve Uygulamaları** 59
Yıldız Uygun Cebeci

Bölüm 6

- Enrichment with the Morin Ligand of Titanium Element from Waste Ash in Galvanising Factories** 77
Buse Dağcı İsmailler
Cemile Özcan

Bölüm 7

- Kanserde Apoptotik Sinyal Yolakları** 89
Derya Okuyan

Bölüm 8

- Benzimidazol Çinko Kompleksleri ve Antikanser Aktiviteleri** 101
Ülkü Yılmaz

Results on the Summability of Spliced Sequences by Using Nonnegative Matrices

Emre Taş¹

Sevcan Demirkale²

Abstract

Summability theory which aims to assign meaningful values to divergent sequences and series is a fascinating branch of mathematical analysis. In this theory, spliced sequences that are combinations of sequences obtained by partitions are important tools to understand and analyze the characters of series.

In this chapter, some results on spliced sequences will be presented by nonnegative matrices. It is beneficial to note that the class of such matrices is more general.

Introduction

In the realm of mathematical analysis, a fascinating branch known as summability theory delves into the study of sequences and series, aiming to assign meaningful values to potentially divergent mathematical expressions. Within this field, the concept of spliced sequences emerges as a powerful tool for understanding and analyzing the convergence behavior of series. Spliced sequences refer to the combination of given sequences. The concept of spliced sequences has been introduced by Osikiewicz [12] and then this concept has been studied by Ünver et al. [15] and Ünver [16] in topological spaces. Also Yurdakadim et al. [17] have generalized this concept by using bounded sequences instead of convergent sequences. In this exploration, we will delve into the fascinating world of spliced sequences within the realm of summability theory. We will explore the techniques and methodologies used to combine sequences, investigate their

¹ Doç. Dr., Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Matematik Bölümü, emretas86@hotmail.com, 0000-0002-6569-626X

² Doktora Öğrencisi, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Matematik Bölümü, sevcandemirkale@gmail.com, 0000-0003-0739-5044



convergence properties and examine their applications in resolving issues related to divergent sequences. On the other hand spliced sequences have been studied from a different perspective in [1], [3], [4], [7]. In this chapter, we give some results about spliced sequences for a more general class of matrices. These matrices need not to be regular.

Now we remind some basic definitions which we need throughout the paper.

Definition 1. If

$$\delta(G) := \lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \# \{j \leq n : j \in G\}$$

exists then it is said the natural density of subset $G \subset \mathbb{N}$ where $\#(G)$ denotes the cardinality of G . The foundations of the concept of density are laid in [5], [6] and [9].

A sequence $s = (s_j)$ is called statistically convergent to L if for every $\varepsilon > 0$

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{1}{n} \# \{j \leq n : |s_j - l| \geq \varepsilon\} = 0$$

that is, $\delta(\{j \leq n : j \in G_\varepsilon\}) = 0$ for every $\varepsilon > 0$ where $G_\varepsilon = \{j \in \mathbb{N} : |s_j - l| \geq \varepsilon\}$ [8], [10], [11], [14].

Definition 2. An R -partition of \mathbb{N} is a set with finite number of infinite sets $P_i = \{v_i(k)\}$ for $i = 1, \dots, R$ such that $\bigcup_{i=1}^R P_i = \mathbb{N}$ and $P_i \cap P_j = \emptyset$ for all $i \neq j$ where R is a fixed positive integer [17].

Definition 3. An ∞ -partition on \mathbb{N} is a set of countably infinite number of infinite sets $P_i = \{v_i(k)\}$ for $i \in \mathbb{N}$ such that $\bigcup_{i=1}^\infty P_i = \mathbb{N}$ and $P_i \cap P_j = \emptyset$ for all $i \neq j$ [17].

Definition 4. Let $s^{(i)} = (s_k^{(i)})$ be a sequence in X with $\lim_{k \rightarrow \infty} s_k^{(i)} = \alpha_i$, $i = 1, \dots, R$ and $\{P_1, P_2, \dots, P_R\}$ be fixed R -partition. If $j \in P_i$, then $j = v_i(k)$ for some k . Define $s = (s_j)$ by $s_j = s_{v_i(k)} = s_k^{(i)}$. Then s is said to be an R -splice over $\{P_i : i = 1, \dots, R\}$ with limit points $\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_R$ [17].

Definition 5. Let $\{P_i : i \in \mathbb{N}\}$ be a fixed infinite-partition of \mathbb{N} and $s^{(i)} = (s_k^{(i)})$ be a sequence with $\lim_{k \rightarrow \infty} s_k^{(i)} = \alpha_i$, $i \in \mathbb{N}$. If $j \in P_i$, then $j = v_i(k)$ for some k . Define $s = (s_j)$ by $s_j = s_{v_i(k)} = s_k^{(i)}$. Then it is said that s is an infinite-splice over $\{P_i : i \in \mathbb{N}\}$ with limit points $\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_R, \dots$ [17].

Example 1. If $R=3$, take the partition $P_1 = \{3k - 1: k \in \mathbb{N}\}$, $P_2 = \{3k - 2: k \in \mathbb{N}\}$ and $P_3 = \{3k: k \in \mathbb{N}\}$ and consider three convergent sequences $s^{(1)}$, $s^{(2)}$ and $s^{(3)}$. The 3-splice s of $s^{(1)}$, $s^{(2)}$ and $s^{(3)}$ over the 3-partition $\{P_1, P_2, P_3\}$ can be expressed by

$$s_j = \begin{cases} s_k^{(1)}, & j = 3k - 1 \\ s_k^{(2)}, & j = 3k - 2 \\ s_k^{(3)}, & j = 3k \end{cases}$$

that is, $s = \{s_1^{(1)}, s_1^{(2)}, s_1^{(3)}, s_2^{(1)}, s_2^{(2)}, s_2^{(3)}, \dots\}$.

Example 2. If we consider an infinite-partition of \mathbb{N} as follows: $\{P_i: P_i = \{2^{i-1}(2k - 1)\}_{k=1}^\infty\}$ and convergent sequences $(s_k^{(i)})$ for $i \in \mathbb{N}$. We can construct an infinite spliced sequence s as above.

Theorem 1. An infinite matrix $H = (h_{nk})$ is regular if and only if

- i) $\sup_n \sum_k |h_{nk}| < \infty$
- ii) $\lim_n \sum_k h_{nk} = 1$
- iii) $h_k := \lim_n h_{nk} = 0$ for all $k \in \mathbb{N}$ [2].

Let $H = (h_{nk})$ be nonnegative and regular. If $\delta_H(G) := \lim_n \sum_{k \in G} h_{nk}$ exists then $\delta_H(G)$ is called H -density of $G \subset \mathbb{N}$.

A sequence $s = (s_k)$ H -statistically converges to L if for every $\varepsilon > 0$, $\delta_H(G_\varepsilon) = 0$.

Let $H = (h_{nk})$ be infinite matrix. The characteristic of H is defined by

$$\chi(H) := \lim_n \sum_k h_{nk} - \sum_k h_k$$

where the series converge and the limit exists and $\lim_n h_{nk} = h_k$. For a given conservative matrix $H = (h_{nk})$, it is known that $\chi(H)$ exists [2]. Let H be infinite matrix and let $P = \{v_j\}$ be an infinite subset of \mathbb{N} . Then the matrix $H^{[P]} = (d_{nk})$ is said to be a column submatrix of H , where $d_{nk} = h_{n,v_k}$ for all $n, k \in \mathbb{N}$. From [13] it is well known that.

Theorem 2. Let $H = (h_{nk})$ be infinite matrix such that $\chi(H)$ is defined. If there exists an integer r such that $h_{nk} \geq 0$ for all $k \geq r$ then

$$\liminf_n (Hs)_n \geq \sum_{k=1}^\infty h_k s_k + \chi(H) \liminf_n s_n$$

and

$$\limsup_n(Hs)_n \leq \sum_{k=1}^{\infty} h_k s_k + \chi(H) \limsup_n s_n$$

whenever $\sum_{k=1}^{\infty} h_k s_k$ converges [13].

Throughout the paper, we consider nonnegative matrices $H = (h_{nk})$ satisfying

- i) $\lim_{n \rightarrow \infty} h_{nk} = 0$ for all k ;
- ii) $\lim_n \sum_{k=1}^{\infty} h_{nk} < \infty$.

The last condition implies

$$\sup_n \sum_{k=1}^{\infty} h_{nk} = T < \infty.$$

Then we obtain

$$\sum_{P \in C} \delta_H(P) \leq T$$

where $C := \{P \subset \mathbb{N} : \delta_H(P) > 0\}$.

2. MAIN RESULTS

In this section, by using a more general class of matrices we give some results which have generalized one in [17].

Lemma 1. If $\delta_H(P)$ exists then

$$\liminf_n(H^{[P]}s)_n \geq \delta_H(P) \liminf_k s_k \tag{2.1}$$

and

$$\limsup_n(H^{[P]}s)_n \leq \delta_H(P) \limsup_k s_k \tag{2.2}$$

where $H = (h_{nk})$ is nonnegative infinite matrix, $P = \{v_k\}$ is an infinite subset of \mathbb{N} and $s = (s_k)$ is bounded sequence.

Proof. Since H is nonnegative, it is obvious that $d_k := \lim_n d_{nk} \geq 0$ for all $k \in \mathbb{N}$, where $d_{nk} = h_{n,v_k}$ for all $n, k \in \mathbb{N}$. Then

$$\begin{aligned} \liminf_n(H^{[P]}s)_n &\geq \sum_{k=1}^{\infty} d_k s_k + \chi(H^{[P]}) \liminf_k s_k \\ &= \chi(H^{[P]}) \liminf_k s_k \\ &= (\lim_n \sum_k d_{nk} - \sum_k d_k) \liminf_k s_k \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 &= (\lim_n \sum_k h_{n,v_k}) \liminf_k s_k \\
 &= (\lim_n \sum_{k \in P} h_{nk}) \liminf_k s_k \\
 &= \delta_H(P) \liminf_k s_k
 \end{aligned}$$

holds by Theorem 2. If we take s instead of s in (2.1), we immediately obtain (2.2).

2.1. Finite Splices. Here, *finite** spliced sequences will be reminded and the results about their summability will be examined with the help of nonnegative matrices.

Definition 6. If $j \in P_i$, then $j = v_i(k)$ for some k . Define $s = (s_j)$ as $s_j = s_{v_i(k)} = s_k^{(i)}$. Then s is called an R^* – splice over $\{P_i : i = 1, 2, \dots, R\}$ where $\{P_i : i = 1, 2, \dots, R\}$ is a fixed R -partition of \mathbb{N} and $s^{(i)} = (s_k^{(i)})$ are bounded sequences for $i = 1, 2, \dots, R$ [17].

Remark that spliced sequences are constructed from convergent sequences and every R -splice is also R^* – splice. Also, any R^* – splice is bounded.

With the use of next theorem, we can estimate the core of the sequence $(Hs)_n$.

Theorem 3. If $\delta_H(P_i)$ exists for all $i = 1, 2, \dots, R$ then for any R^* – splice s over $\{P_i\}$ we have

$$\liminf_n (Hs)_n \geq \sum_{i=1}^R \delta_H(P_i) \alpha_i \tag{2.3}$$

and

$$\limsup_n (Hs)_n \leq \sum_{i=1}^R \delta_H(P_i) \beta_i \tag{2.4}$$

where $\alpha_i = \liminf_k s_k^{(i)}$, $\beta_i = \limsup_k s_k^{(i)}$, H is a nonnegative summability matrix and $\{P_i = \{v_i(j)\} : i = 1, 2, \dots, R\}$ is an R -partition of \mathbb{N} .

Proof. Suppose that $\delta_H(P_i)$ exists for all $i = 1, 2, \dots, R$ and let s be an R^* – splice over $\{P_i\}$. As in [12],

$$\begin{aligned}
 (Hs)_n &= \sum_{k=1}^{\infty} h_{nk} s_k \\
 &= \sum_{i=1}^R (\sum_{k \in P_i} h_{nk} s_k)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 &= \sum_{i=1}^R (\sum_{j=1}^{\infty} h_{n,v_i(j)} s_{v_i(j)}) \\
 &= \sum_{i=1}^R (\sum_{j=1}^{\infty} h_{n,v_i(j)} s_j^{(i)}) \\
 &= \sum_{i=1}^R (H^{[P_i]} s^{(i)})_n \tag{2.5}
 \end{aligned}$$

holds for all $n \in \mathbb{N}$. Thus,

$$\begin{aligned}
 \liminf_n (Hs)_n &= \liminf_n \sum_{i=1}^R (H^{[P_i]} s^{(i)})_n \\
 &\geq \sum_{i=1}^R \liminf_n (H^{[P_i]} s^{(i)})_n \\
 &\geq \sum_{i=1}^R \delta_H(P_i) \alpha_i
 \end{aligned}$$

holds by (2.5) and Lemma 1. This completes the proof of (2.3).

If we take $-s$ instead of s in (2.3), then we immediately obtain (2.4).

If $s^{(i)}$ is convergent for any $i = 1, 2, \dots, R$ then $\theta_i := \xi_i = \sigma_i$ for any $i = 1, 2, \dots, R$.

Hence, so from Theorem 3, we obtain that the core of the sequence Hs lies in $[\sum_{i=1}^R \delta_H(P_i) \xi_i, \sum_{i=1}^R \delta_H(P_i) \sigma_i]$ and generalizes the similar theorems in [12], [17].

2.1. Infinite Splices. Here, ∞^* – spliced sequences will be reminded and the results about their summability will be examined with the help of nonnegative matrices.

Definition 7. Let $\{P_i : i \in \mathbb{N}\}$ be a fixed infinite-partition of \mathbb{N} and let $s^{(i)} = (s_k^{(i)})$ be bounded sequences for $i \in \mathbb{N}$. If $j \in P_i$, then $j = v_i(k)$ for some k . Define $s = (s_j)$ as $s_j = s_{v_i(k)} = s_k^{(i)}$. Then it is said that s is an ∞^* – splice over $\{P_i : \}$ [17].

Recall that the spliced sequences (∞ -splice) are obtained from convergent sequences in [12] and again one can easily notice that any ∞ -splice is also an ∞^* – splice. Note that an ∞^* – splice does not need to be bounded.

Now we deal with the core of the sequence Hs for a bounded ∞^* – splice s in the following theorem.

Theorem 4. If $\delta_H(P_i)$ exists for all $i \in \mathbb{N}$ and $\sum_{i=1}^{\infty} \delta_H(P_i) = T$, then for any bounded ∞^* – splice s over $\{P_i\}$ we get

$$\liminf_n (Hs)_n \geq \sum_{i=1}^{\infty} \delta_H(P_i) \xi_i \quad (2.6)$$

and

$$\limsup_n (Hs)_n \leq \sum_{i=1}^{\infty} \delta_H(P_i) \sigma_i \quad (2.7)$$

where $\xi_i = \liminf_k s_k^{(i)}$, $\sigma_i = \limsup_k s_k^{(i)}$, H is a nonnegative infinite matrix and $\{P_i = \{v_i(j) : i \in \mathbb{N}\}\}$ is an ∞ -partition of \mathbb{N} .

Proof. Suppose that $\delta_H(P_i)$ exists for all $i \in \mathbb{N}$ with $\sum_{i=1}^{\infty} \delta_H(P_i) = T$ and let s be an ∞^* -splice s over $\{P_i\}$. Again, as in [12] that

$$\begin{aligned} (Hs)_n &= \sum_{k=1}^{\infty} h_{nk} s_k \\ &= \sum_{i=1}^{\infty} (\sum_{k \in P_i} h_{nk} s_k) \\ &= \sum_{i=1}^{\infty} (\sum_{j=1}^{\infty} h_{n, v_i(j)} s_{v_i(j)}) \\ &= \sum_{i=1}^{\infty} (\sum_{j=1}^{\infty} h_{n, v_i(j)} s_j^{(i)}) \\ &= \sum_{i=1}^{\infty} (H^{[P_i]} s^{(i)})_n \end{aligned} \quad (2.8)$$

holds for all $n \in \mathbb{N}$. Set $\phi_n : \mathbb{N} \rightarrow \mathbb{C}$ and $\gamma_n : \mathbb{N} \rightarrow \mathbb{C}$ for every n by

$$\phi_n(i) := (H^{[P_i]} s^{(i)})_n \text{ and } \gamma_n(i) := M(H^{[P_i]} e)_n$$

where $M := \sup_k [s_k]$ and $e = (1, 1, \dots)$. From Theorem 1.2 in [12] we know that

$$\lim_n \gamma_n(i) = M \delta_H(P_i)$$

and

$$\lim_n \int_{\mathbb{N}} \gamma_n(i) d\lambda = \int_{\mathbb{N}} (\lim_n \gamma_n(i)) d\lambda = MT > 0 \quad (2.9)$$

where λ is the counting measure. Also one can easily show that

$$[\phi_n(i)] \leq \gamma_n(i)$$

holds for all $n, i \in \mathbb{N}$. Since ϕ_n and γ_n are measurable with respect to λ and $\phi_n + \gamma_n \geq 0$ for all n , then it follows from (2.9) and Fatou's Lemma that

$$\begin{aligned}
 & \lim_n \int_{\mathbb{N}} \left(\liminf_n (\phi_n + \gamma_n) \right) (i) d\lambda \leq \liminf_n \int_{\mathbb{N}} (\phi_n + \gamma_n)(i) d\lambda \\
 & = \liminf_n \left(\int_{\mathbb{N}} \phi_n(i) d\lambda + \int_{\mathbb{N}} \gamma_n(i) d\lambda \right) \\
 & = \liminf_n \int_{\mathbb{N}} \phi_n(i) d\lambda + \lim_n \int_{\mathbb{N}} \gamma_n(i) d\lambda \\
 & = \liminf_n \int_{\mathbb{N}} \phi_n(i) d\lambda + M \sum_{i=1}^{\infty} \delta_H(P_i) \\
 & = \liminf_n \int_{\mathbb{N}} \phi_n(i) d\lambda + MT. \tag{2.10}
 \end{aligned}$$

Beside this, (γ_n) is convergent and we have

$$\begin{aligned}
 \int_{\mathbb{N}} \liminf_n (\phi_n + \gamma_n)(i) d\lambda & = \int_{\mathbb{N}} (\liminf_n \phi_n(i) + \lim_n \gamma_n(i)) d\lambda \\
 & = \int_{\mathbb{N}} \liminf_n \phi_n(i) d\lambda + \int_{\mathbb{N}} \lim_n \gamma_n(i) d\lambda \\
 & = \int_{\mathbb{N}} \liminf_n \phi_n(i) d\lambda + M \sum_{i=1}^{\infty} \delta_H(P_i) \\
 & = \int_{\mathbb{N}} \liminf_n \phi_n(i) d\lambda MT \tag{2.11}
 \end{aligned}$$

for all i . Hence from (2.10) and (2.11) we also have

$$\begin{aligned}
 \int_{\mathbb{N}} \liminf_n \phi_n(i) d\lambda & \leq \liminf_n \int_{\mathbb{N}} \phi_n(i) d\lambda \\
 & = \liminf_n \sum_{i=1}^{\infty} (H^{[P_i]}_S(i))_n \\
 & = \liminf_n (Hs)_n. \tag{2.12}
 \end{aligned}$$

Now using Lemma 1

$$\begin{aligned}
 \int_{\mathbb{N}} \liminf_n \phi_n(i) d\lambda & = \int_{\mathbb{N}} \liminf_n (H^{[P_i]}_S(i)) d\lambda \\
 & \geq \int_{\mathbb{N}} \delta_H(P_i) \xi_i d\lambda \\
 & = \sum_{i=1}^{\infty} \delta_H(P_i) \xi_i. \tag{2.13}
 \end{aligned}$$

Hence by (2.12) and (2.13), we get

$$\sum_{i=1}^{\infty} \delta_H(P_i) \alpha_i \leq \liminf_n (Hs)_n$$

which completes the proof of (2.6).

If we replace s by $-s$ in (2.6), we immediately obtain (2.7).

If $s^{(i)}$ is convergent for any $i \in \mathbb{N}$ then $\theta_i := \xi_i = \sigma_i$ for any $i \in \mathbb{N}$. Hence our Theorem 4 generalizes Theorem 3.4 in [12]. Moreover, this theorem also tells us that the core of the sequence Hs does not exceed the interval $[\sum_{i=1}^{\infty} \delta_H(P_i) \xi_i, \sum_{i=1}^{\infty} \delta_H(P_i) \sigma_i]$.

REFERENCES

- [1] Bartoszewicz, A., Das, P. and Głab, S. On matrix summability of spliced sequences and A-density. *Linear Algebra Appl.*, 487 (2015), 22-42.
- [2] Boos, J. *Classical and Modern Methods in Summability*, Oxford Univ. Press, UK., 2000.
- [3] Bose, K., P. Das and Sengupta, S. On spliced sequences and the density of points with respect to a matrix constructed by using a weight function. *Ukrainian Mathematical Journal* 71 (2020), 1359-1378.
- [4] Bose, K. and Sengupta, S. A Note on spliced sequences and A-density of points with respect to a non-negative matrix. *Kyungpook Mathematical Journal* 59 (2019), 47-63.
- [5] Buck, R. C. Generalized asymptotic density. *American Journal of Mathematics*, 75 (1953), 335-346.
- [6] Buck, R. C. The measure theoretic approach to density. *American Journal of Mathematics*, 68 (1946), 560-580.
- [7] Das, P., Filipaw, R. and Tryba, J. A note on nonregular matrices and ideals associated with them. *Colloq. Math.* 159 (2020), 29-45.
- [8] Fast, H. Sur la convergence statistique. *Colloq. Math.* 2 (1951), 241-244.
- [9] Freedman, A., and Sember, J. Densities and summability. *Pacific Journal of Mathematics*, 95 (1981), 293-305.
- [10] Fridy, J. A. On statistical convergence. *Analysis*, 5 (1985), 301-314.
- [11] Kolk, E. Matrix summability of statistically convergent sequences. *Analysis*, 13 (1993), 77-84.
- [12] Osikiewicz, J.A. Summability of spliced sequences. *Rocky Mountain J. Math.* 35 (2005), 977-996.
- [13] Rhoades, B. E. Some properties of totally coregular matrices. *Illinois Journal of Mathematics*, 4 (1960), 518-525.
- [14] Šalát, T. On statistically convergent sequences of real numbers. *Mathematica Slovaca*, 30 (1980), 139-150.
- [15] Unver, M., Khan, M. and Orhan, C. A-distributional summability in topological spaces. *Positivity*, 18 (2014), 131-145.

- [16] Ünver, M. Abel summability in topological spaces. *Monatshefte für Mathematik*, 178 (2015), 633-643.
- [17] Yurdakadim, T. and Ünver, M. Some results concerning the summability of spliced sequences. *Türk. J. Math.* 40 (2016), 1134-1143.

Fractional Trigonometric Korovkin Theory Via Statistical Convergence With Respect To Power Series Method

Nurefşan Sultan Ural¹

Tuğba Yurdakadim²

Abstract

In approximation theory, Korovkin-type theorems are well used since they provide us to determine the uniform convergence of positive linear operators to identity by using only three functions $\{1, x, x^2\}$. They have been investigated in different function spaces, generally, by using different concepts of convergences, by using q -calculus and rarely fractional calculus. In this chapter, by fractional calculus which is a branch of analysis dealing with derivatives and integrals of arbitrary order, fractional Korovkin-type trigonometric approximation results will be presented via P -statistical convergence which depends on a power series method. Also, as an application of our theorems various type examples will be constructed.

1. Introduction and Preliminaries

Weierstrass theorem which has a complicated proof deals with the approximation of algebraic and trigonometric polynomials to a continuous function on a closed interval and it has a key role in the development of approximation theory [33]. Since this proof is hard to follow, many mathematicians aim to give a simpler alternative proof. One of these mathematicians is Bernstein who has presented a short, smart proof by introducing Bernstein polynomials [8], [22]. Then this proof has been

¹ Yüksek Lisans Öğrencisi, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Matematik Anabilim Dalı, nrfnsnltn@gmail.com, 0009-0008-8428-5205.

² Doç. Dr., Tez Danışmanı, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Fen Fakültesi, Matematik Bölümü, tugba.yurdakadim@bilecik.edu.tr, 0000-0003-2522-6092.



extended not only for positive linear but also nonlinear operators [6], [7], [10], [13], [21], [24], [27]. The limit used in these approximation theorems is the classical limit of operators. But what if the classical limit fails? In the case that the classical limit fails, different kinds of convergences have been introduced [4], [5], [14], [16], [30], [32]. One of these concepts is statistical convergence and the main motivation behind it is to replace finite sets of indices in ordinary convergence with sets of density zero. These concepts are effective to use since they generalize the ordinary convergence. Therefore, they have been considered in probability, measure and number theory, optimization, summability, trigonometric series and also approximation theory which has significant applications in polynomial approximation, functional analysis, differential and integral equations [18]. Recently, approximation theory has also been used in feedforward neural networks (FFNs), ReLU networks and deep learning which depends on structured deep neural networks [25], [31]. These results have successful applications in many areas of science and technology. Therefore, it is important to make contributions to the existing literature of approximation theory, especially Korovkin-type approximation theory.

Fractional calculus is the branch of analysis which deals with the investigation of integrals and derivatives of arbitrary order. Of course, integrals and derivatives are the fundamental concepts of analysis and it is interesting to wonder the non-integer order derivative of a function. Indeed, fractional calculus has a long mathematical history which has started with a letter between Leibniz and L'Hospital. The meaning of the derivative of $\frac{1}{2}$ order has been discussed in this letter and it has not taken into consideration enough up to Liouville, Grünwald, Letnikov and Riemann. Fractional derivatives have developed as a pure theoretical area of mathematics for three centuries but from the late 1900's, they have found practical applications in real world; for example it has been shown that fractional derivatives and integrals are very appropriate to describe the properties of polymers, rocks, different materials and processes. They also provide an important tool in physics, geology, earthquake dynamics, bioengineering, electromagnetic waves, mechanics [12], [26], [28]. Indeed, the existing mathematical theory of fractional calculus is behind the necessities of mathematical modellings of all these applications in real world. Therefore, it is important to investigate some results of analysis from the perspective of fractional calculus.

In the present chapter, the first aim is to examine fractional trigonometric Korovkin-type results for a sequence of positive linear

operators with the use of statistical convergence depending on a power series, shortly P -statistical convergence. We also provide examples as an application of our theorems. We should point out that using P -statistical convergence in fractional Korovkin theory is the new idea of this study and it is important to note that there are a few papers which combine fractional calculus and approximation theory but very rare [1], [2], [3], [11], [19], [23].

Now we are ready to collect some basic notion, definitions and also the known results which will be needed along the paper.

The natural density of $G \subseteq \mathbb{N}$ is given by

$$\delta(G) := \lim_{k \rightarrow \infty} \frac{1}{k} \#\{n \leq k : n \in G\}$$

if the limit exists where $\#E$ denotes the cardinality of E and \mathbb{N} is the set of all natural numbers. If $\delta(G_\varepsilon) = 0$ for every $\varepsilon > 0$ where $G_\varepsilon = \{n \in \mathbb{N} : |s_n - l| \geq \varepsilon\}$ then $s = (s_n)$ is said to be statistically convergent to l [15], [17], [29]. Let (p_n) be sequence of real numbers such that for all $n \geq 2$, $p_n \geq 0$, and $p_1 > 0$, $p(t) := \sum_{n=1}^{\infty} p_n t^{n-1}$ with a radius of convergence $R \in (0, \infty]$. Then power series method is defined as follows:

Let also

$$C_p := \left\{ f : (-R, R) \rightarrow \mathbb{R} \mid \lim_{0 < t \rightarrow R^-} \frac{1}{p(t)} f(t) \text{ exists} \right\}$$

and

$$C_{p_p} := \left\{ s = (s_n) \mid p_s(t) := \sum_{n=1}^{\infty} p_n t^{n-1} s_n \text{ with radius of convergence } \geq R \text{ and } p_s \in C_p \right\},$$

$$P\text{-}\lim x = \lim_{0 < t \rightarrow R^-} \frac{1}{p(t)} \sum_{n=1}^{\infty} p_n t^{n-1} s_n$$

where the functional $P\text{-}\lim : C_{p_p} \rightarrow \mathbb{R}$ and then it is said that s is P -convergent [9], [20]. Consider the following example: let $s_n = (-1)^n$, for $n \geq 1$, $p_n = 1$ then

$$R = 1, p(t) = \frac{1}{1-t} \text{ and}$$

$$\lim_{t \rightarrow 1^-} (1-t) \sum_{n=1}^{\infty} s_n t^{n-1} = 0$$

which means that $s = (s_n)$ is P -convergent to 0 but s is not convergent. Therefore we can say that power series method is more effective.

If a convergent sequence is also P -convergent to same limit then it is said that P is regular and it is characterized by the following condition:

$$\lim_{t \rightarrow R^-} \frac{p_n t^n}{p(t)} = 0, \text{ for every } n \in \mathbb{N}$$

[9], [20].

By combining statistical convergence and power series, Ünver and Orhan [32] have recently introduced P -statistical convergence and have presented a Korovkin-type theorem for positive linear operators defined on $C[0,1]$, the space of all continuous functions on $[0,1]$.

Now we are ready to recall P -statistical convergence and Caputo derivative which are the main tools of our results.

Let P be regular and $G \subseteq \mathbb{N}$. If

$$\delta_p(G) := \lim_{0 < t \rightarrow R^-} \frac{1}{p(t)} \sum_{n \in G} p_n t^{n-1}$$

exists then it is said to be the P -density of G . One can immediately observe that if $\delta_p(G)$ exists then $\delta_p(G) \in [0,1]$ [32].

Let $s = (s_n)$ be a sequence of real numbers and let P be regular. If for every $\varepsilon > 0$

$$\lim_{0 < t \rightarrow R^-} \frac{1}{p(t)} \sum_{n \in G_\varepsilon} p_n t^{n-1} = 0$$

that is, $\delta_p(G_\varepsilon) = 0$ for every $\varepsilon > 0$, then s is said to be P -statistically convergent to l and we denote it by $st_p - \lim s_n = l$ [32].

In order to show that statistical convergence does not imply P -statistical convergence and vice versa, illustrative examples have been provided in [32]. Therefore we can emphasize that our results make important contribution to the existing literature.

There are many possible generalizations of $\frac{d^n}{dx^n} f(x)$ in the case of $n \notin \mathbb{N}$. Some of them are Riemann-Liouville, Caputo, Grünwald-Letnikov, Weyl, Riesz and they are well studied by many mathematicians. These different definitions of fractional derivatives give the opportunity to study with the most suitable one with the problem and to obtain the best solution. Although there are important relations between these definitions, the physical meanings of them differ from each other. For example, an attractive difference between Riemann-Liouville and Caputo is the derivative of a constant. The Caputo derivative of a constant is zero but for a finite lower bound Riemann-Liouville derivative is not zero. In order to give a physical comment of a problem, it is necessary to be satisfied that the derivative of a constant is zero. Hence, Caputo derivatives are well used in the existing literature and here we consider them.

Throughout the paper we consider the closed interval $J = [-\pi, \pi]$, we let μ be a positive real number, m is the ceiling of the number μ , i.e., $m = \lceil \mu \rceil$, Γ is the Gamma function and $AC(J) = \{ f: J \rightarrow \mathbb{R}, f \text{ is absolutely continuous} \}$,
 $AC^m(J) = \{ f: J \rightarrow \mathbb{R}, f^{(m-1)} \in AC(J) \}$.

Then, the left and right Caputo fractional derivatives of $f \in AC^m(J)$ are defined by

$$D_{*(-\pi)}^\mu f(y) := \frac{1}{\Gamma(m-\mu)} \int_{-\pi}^y (y-t)^{m-\mu-1} f^{(m)}(t) dt$$

for $y \in J$,

$$D_{\pi^-}^\mu f(y) := \frac{(-1)^m}{\Gamma(m-\mu)} \int_y^\pi (\xi-y)^{m-\mu-1} f^{(m)}(\xi) d\xi$$

for $y \in J$, respectively. Here, we also let $D_{*(-\pi)}^0 f = f$, $D_{\pi^-}^0 f = f$ on J and suppose for $y < -\pi$, $D_{*(-\pi)}^\mu f(y) = 0$ and for $y > \pi$, $D_{\pi^-}^\mu f(y) = 0$. The followings are well known from [1], [2], [3].

1. If $\mu > 0$, $\mu \notin \mathbb{N}$, $m = \lceil \mu \rceil$, $f \in C^{m-1}(J)$ and $f^{(m)} \in L_\infty(J)$ then $D_{*(-\pi)}^\mu f(-\pi) = 0$, $D_{\pi^-}^\mu f(\pi) = 0$.

2. Let $y \in J$ be fixed. For $\mu > 0$, $m = \lceil \mu \rceil$, $f \in C^{m-1}(J)$ and $f \in L_\infty(J)$, take into consideration the following Caputo fractional derivatives:

$$U_f(x, y) := D_{*x}^\mu f(y) := \frac{1}{\Gamma(m - \mu)} \int_x^y (y - t)^{m - \mu - 1} f^{(m)}(t) dt, \text{ for } y \in [x, \pi]$$

and

$$V_f(x, y) := D_{x^-}^\mu f(y) := \frac{(-1)^m}{\Gamma(m - \mu)} \int_y^x (\xi - y)^{m - \mu - 1} f^{(m)}(\xi) d\xi, \text{ for } y \in [-\pi, x].$$

Then for each fixed $x \in J$, $U_f(x, \cdot)$ and $V_f(x, \cdot)$ are continuous on $[x, \pi]$ and $[-\pi, x]$, respectively. Furthermore, $U_f(\cdot, \cdot)$, $V_f(\cdot, \cdot)$ are continuous on $J \times J$ in the case $f \in C^m(J)$.

3. If $g \in C(J \times J)$, then $h(x) := w(g(x, \cdot), \delta)_{[-\pi, x]}$ and $r(x) := w(g(x, \cdot), \delta)_{[x, \pi]}$ are continuous for any $\delta > 0$ at the point $x \in J$ where $w(f, \delta)$, $\delta > 0$ is the modulus of continuity.

4. For any $\delta > 0$,

$$\sup_{x \in J} w(U_f(x, \cdot), \delta)_{[x, \pi]} < \infty$$

and

$$\sup_{x \in J} w(V_f(x, \cdot), \delta)_{[-\pi, x]} < \infty$$

if $f \in C^{m-1}(J)$ with $f^{(m)} \in L_\infty(J)$.

5. By setting $\rho_{n,\mu} := \|T_n(\phi^{\mu+1})\|^{\frac{1}{\mu+1}}$, we can write

$$\begin{aligned} \|T_n(f) - f\| &\leq K_{\mu,m} \left\{ \|T_n(e_0) - e_0\| + \sum_{k=1}^{m-1} \|T_n(|\psi|^k)\| \right. \\ &\quad \left. + \rho_{n,\mu}^\mu \left(\sup_{x \in J} w(U_f(x, \cdot), \rho_{n,\mu})_{[x,\pi]} \right) + \rho_{n,\mu}^\mu \left(\sup_{x \in J} w(V_f(x, \cdot), \rho_{n,\mu})_{[-\pi,x]} \right) \right. \\ &\quad \left. + \rho_{n,\mu}^\mu \|T_n(e_0) - e_0\|^{\frac{1}{\mu+1}} \left(\sup_{x \in J} w(U_f(x, \cdot), \rho_{n,\mu})_{[x,\pi]} + \sup_{x \in J} w(V_f(x, \cdot), \rho_{n,\mu})_{[-\pi,x]} \right) \right\} \end{aligned}$$

where

$$K_{\mu,m} = \max \left\{ \frac{(2\pi)^\mu}{\Gamma(\mu+1)}, \frac{(2\pi)^\mu (\mu+1+2\pi)}{\Gamma(\mu+2)}, \|f\|, \|f'\|, \frac{\|f''\|}{2!}, \dots, \frac{\|f^{(m-1)}\|}{(m-1)!} \right\},$$

$$\psi(y) := \psi_x(y) = y - x, \quad \phi(y) := \phi_x(y) = \sin\left(\frac{|y-x|}{4}\right) \text{ and } e_0(y) = 1 \text{ on } J$$

J and T_n are positive linear operators from $C(J)$ into $C(J)$. Notice that the sum in the above inequality collapses if $\mu \in (0,1)$.

2. Fractional Calculus and P -statistical Convergence

In this section, we present our main results which deal with the fractional trigonometric approximation in different function spaces by P -statistical convergence. Throughout the section,

$$\text{we let } \mu > 0, \mu \notin \mathbb{N}, m = \lceil \mu \rceil.$$

Theorem 1. ([2]) Let $T_n : C(J) \rightarrow C(J)$ be positive linear operators. If the sequence $\rho_{n,\mu}$ converges to 0 as $n \rightarrow \infty$ and $\{T_n(e_0)\}$ is uniformly convergent to e_0 on J , then $\{T_n(f)\}$ converges uniformly to f on J for every $f \in AC^m(J)$ with $f^{(m)} \in L_\infty(J)$. Also, this uniform convergence is still true on J when $f \in C^m(J)$.

In order to obtain P -statistical version of Theorem 1, we first need the following lemma.

Lemma 1. Let P be regular and $T_n : C(J) \rightarrow C(J)$ be positive linear operators. If $st_P - \lim \|T_n(e_0) - e_0\| = 0$ and $st_P - \lim \rho_{n,\mu} = 0$ then $st_P - \lim \|T_n(|\psi|^k)\| = 0$ for every $k = 1, 2, \dots, m-1$.

Proof. Let $k \in \{1, 2, \dots, m-1\}$ be fixed. With the use of Hölder inequality for positive linear operators which has been obtained in [24],

$$\|T_n(|\psi|^k)\| \leq (2\pi)^k \left[(\rho_{n,\mu}^k) \|T_n(e_0) - e_0\|^{\frac{\mu+1-k}{\mu+1}} + (\rho_{n,\mu}^k) \right]$$

has been obtained in [3]. Now let us define the following sets:

$$G = \{n \in \mathbb{N} : \|T_n(|\psi|^k)\| \geq \varepsilon\}$$

$$G_1 = \{n \in \mathbb{N} : (\rho_{n,\mu})^k \|T_n(e_0) - e_0\|^{\frac{\mu+1-k}{\mu+1}} \geq \frac{\varepsilon}{2(2\pi)^k}\}$$

$$G_2 = \{n \in \mathbb{N} : \rho_{n,\mu} \geq \frac{1}{2\pi} \left(\frac{\varepsilon}{2}\right)^{\frac{1}{k}}\}.$$

Then it is immediate that $G \subseteq G_1 \cup G_2$. Also define the following sets:

$$G'_1 = \{n \in \mathbb{N} : \rho_{n,\mu} \geq \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \left(\frac{\varepsilon}{2}\right)^{\frac{1}{2k}}\}$$

$$G''_1 = \{n \in \mathbb{N} : \|T_n(e_0) - e_0\| \geq \left(\frac{\varepsilon}{2(2\pi)^k}\right)^{\frac{\mu+1}{2(\mu+1-k)}}\}.$$

Then it follows that $G \subseteq G'_1 \cup G''_1 \cup G_2$.

Hence,

$$\frac{1}{p(t)} \sum_{n \in G} p_n t^{n-1} \leq \frac{1}{p(t)} \sum_{n \in \tilde{G}_1} p_n t^{n-1} + \frac{1}{p(t)} \sum_{n \in \tilde{G}_1} p_n t^{n-1} + \frac{1}{p(t)} \sum_{n \in \tilde{G}_2} p_n t^{n-1}$$

holds and

$$st_p - \lim \left\| T_n \left(|\psi|^k \right) \right\| = 0, \text{ for each } k = 1, 2, \dots, m-1 \text{ by the hypotheses.}$$

Thus we complete the proof. \square

Now we can present the first fractional approximation result via P -statistical convergence.

Theorem 2. Let P be regular and $T_n : C(J) \rightarrow C(J)$ be positive linear operators. If $st_p - \lim \|T_n(e_0) - e_0\| = 0$ and $st_p - \lim \rho_{n,\mu} = 0$ then $st_p - \lim \|T_n(f) - f\| = 0$ for every $f \in AC^m(J)$ such that $f^{(m)} \in L_\infty(J)$.

Proof. Let $f \in AC^m(J)$ with $f^{(m)} \in L_\infty(J)$. It is known that

$$\|T_n(f) - f\| \leq H_{m,\mu} \left\{ \|T_n(e_0) - e_0\| + \sum_{k=1}^{m-1} \|T_n(|\psi|^k)\| + 2\rho_{n,\mu}^\mu + 2\rho_{n,\mu}^\mu \|T_n(e_0) - e_0\|^{\frac{1}{\mu+1}} \right\},$$

where

$$H_{m,\mu} = \max \left\{ K_{m,\mu}, \sup_{x \in J} w(U_f(x, \cdot), \rho_{n,\mu})_{[x,\pi]}, \sup_{x \in J} w(V_f(x, \cdot), \rho_{n,\mu})_{[-\pi,x]} \right\}.$$

Again define the followings:

$$F = \{ n \in \mathbb{N} : \|T_n(f) - f\| \geq \varepsilon \}$$

$$F_k = \left\{ n \in \mathbb{N} : \|T_n(|\psi|^k)\| \geq \frac{\varepsilon}{(m+2)H_{m,\mu}} \right\}, k = 1, 2, \dots, m-1$$

$$F_m = \left\{ n \in \mathbb{N} : \|T_n(e_0) - e_0\| \geq \frac{\varepsilon}{(m+2)H_{m,\mu}} \right\}$$

$$F_{m+1} = \left\{ n \in \mathbb{N} : \rho_{n,\mu} \geq \left(\frac{\varepsilon}{2(m+2)H_{m,\mu}} \right)^{\frac{1}{\mu}} \right\}$$

$$F_{m+2} = \left\{ n \in \mathbb{N} : \rho_{n,\mu}^\mu \| T_n(e_0) - e_0 \| \geq \frac{\varepsilon}{2(m+2)H_{m,\mu}} \right\}.$$

Then it follows that $F \subseteq \bigcup_{i=1}^{m+2} F_i$. If we also define the following sets,

$$F_{m+3} = \left\{ n \in \mathbb{N} : \| T_n(e_0) - e_0 \| \geq \left(\frac{\varepsilon}{2(m+2)H_{m,\mu}} \right)^{\frac{\mu+1}{2}} \right\}$$

and

$$F_{m+4} = \left\{ n \in \mathbb{N} : \rho_{n,\mu} \geq \left(\frac{\varepsilon}{2(m+2)H_{m,\mu}} \right)^{\frac{1}{2\mu}} \right\}$$

then we have $F_{m+2} \subseteq F_{m+3} \cup F_{m+4}$ and $F \subseteq \bigcup_{i=1}^{m+4} F_i$. From the hypotheses, we obtain $\delta_p(F) = 0$ and this completes the proof. \square

If we consider $C^m(J)$ instead of $AC^m(J)$, then we can slightly modify the above theorem. For this, let us prove the next lemma.

Lemma 2. Let P be regular and $T_n : C(J) \rightarrow C(J)$ be positive linear operators. If $st_p - \lim \rho_{n,\mu} = 0$ then we have

$$st_p - \lim \left(\sup_{x \in J} w(U_f(x, \cdot), \rho_{n,\mu})_{[x,\pi]} \right) = 0$$

and

$$st_p - \lim \left(\sup_{x \in J} w(V_f(x, \cdot), \rho_{n,\mu})_{[-\pi,x]} \right) = 0.$$

Proof. It is already known from [1], [2], that there exists $x_0, x_1 \in J$ such that

$$\sup_{x \in J} w(U_f(x, \cdot), \rho_{n, \mu})_{[x, \pi]} = w(U_f(x_0, \cdot), \rho_{n, \mu})_{[x_0, \pi]} =: p(\rho_{n, \mu})$$

and

$$\sup_{x \in J} w(V_f(x, \cdot), \rho_{n, \mu})_{[-\pi, x]} = w(V_f(x_1, \cdot), \rho_{n, \mu})_{[-\pi, x_1]} =: q(\rho_{n, \mu}).$$

By the hypotheses, we get $\delta_p(\{n \in \mathbb{N} : \rho_{n, \mu} \geq \delta\}) = 0$ for any $\delta > 0$. Then, by following the similar arguments in [3], we have that

$$\{n \in \mathbb{N} : p(\rho_{n, \mu}) \geq \varepsilon\} \subseteq \{n \in \mathbb{N} : \rho_{n, \mu} \geq \delta_1\}$$

and

$$\{n \in \mathbb{N} : q(\rho_{n, \mu}) \geq \varepsilon\} \subseteq \{n \in \mathbb{N} : \rho_{n, \mu} \geq \delta_2\}$$

which imply

$$\frac{1}{p(t)} \sum_{n: p(\rho_{n, \mu}) \geq \varepsilon} P_n t^{n-1} \leq \frac{1}{p(t)} \sum_{n: \rho_{n, \mu} \geq \delta_1} P_n t^{n-1},$$

$$\frac{1}{p(t)} \sum_{n: q(\rho_{n, \mu}) \geq \varepsilon} P_n t^{n-1} \leq \frac{1}{p(t)} \sum_{n: \rho_{n, \mu} \geq \delta_2} P_n t^{n-1}.$$

Then by taking limit in both sides and using the hypotheses, we complete the proof.

Now we can present the following result in $C^m(J)$. Since the technic of the proof is similar in earlier results, we omit the proof here.

Theorem 3. Let P be regular and $T_n : C(J) \rightarrow C(J)$ be positive linear operators. If $st_p - \lim \|T_n(e_0) - e_0\| = 0$ and $st_p - \lim \rho_{n, \mu} = 0$ then $st_p - \lim \|T_n(f) - f\| = 0$ for every $f \in C^m(J)$.

3. Applications

This section is devoted to the construction of special sequences of operators which support our results. Here, it is worthy to note that it is not possible to have approximation by earlier results. But we overcome this

critical weakness of ordinary convergence and statistical convergence with the use of our method.

Example 1. Define the sequences (p_n) and (s_n) as follows:

$$p_n = \begin{cases} 1, & n = 2k \\ 0, & n = 2k + 1 \end{cases}, \quad s_n = \begin{cases} 0, & n = 2k \\ \sqrt{n}, & n = 2k + 1 \end{cases}.$$

One can obtain that the method P is regular and also observe that

$$K_\varepsilon = \{ n \in \mathbb{N} : |s_n - 0| \geq \varepsilon \} \subseteq \{ n = 2k + 1 : k \in \mathbb{N} \}$$

holds for every $\varepsilon > 0$. Then we have

$$\delta_p(K_\varepsilon) = \lim_{0 < t \rightarrow R^-} \frac{1}{p(t)} \sum_{n \in K_\varepsilon} p_n t^{n-1} = 0$$

i.e., $st_p - \lim s_n = 0$. Let

$$B_n(f; x) = \sum_{k=0}^n \binom{n}{k} f\left(-\pi + \frac{2\pi k}{n}\right) \left(\frac{x + \pi}{2\pi}\right)^k \left(\frac{\pi - x}{2\pi}\right)^{n-k},$$

$(s_n), (p_n)$ given above and define

$$T_n(f; x) = (1 + s_n) B_n(f; x), \quad x \in J, n \in \mathbb{N}.$$

Let $\mu = \frac{1}{2}, f \in AC^m(J)$ with $f^{(m)} \in L_\infty(J)$. Then

$$m = \lceil \mu \rceil = 1, \quad st_p - \lim \|T_n(e_0) - e_0\| = 0,$$

$$\left\| T_n \left(\left| \psi \right|^{\frac{3}{2}} \right) \right\| \leq \pi^{\frac{3}{2}} (1 + s_n) \frac{1}{n^{\frac{3}{4}}}$$

and

$$\rho_{n, \frac{1}{2}}^{\frac{3}{2}} = \left\| T_n \left(\phi^{\frac{3}{2}} \right) \right\| \leq \frac{1}{8} \left\| T_n \left(\left| \psi \right|^{\frac{3}{2}} \right) \right\| \leq \pi^{\frac{3}{2}} (1 + s_n) \frac{1}{8n^{\frac{3}{4}}}.$$

Then T_n satisfies the conditions of our theorem.

Example 2. Define the sequences $(p_n), (u_n)$ and (s_n) as follows:

$$p_n = \begin{cases} 1, & n = 2k \\ 0, & n = 2k + 1 \end{cases}, u_n = \begin{cases} 1, & n = 2k \\ \frac{1}{2}, & n = 2k + 1 \end{cases}, s_n = \begin{cases} 0, & n = 2k \\ \sqrt{n}, & n = 2k + 1 \end{cases}.$$

One can obtain that the method P is regular and also observe that $K_\varepsilon = \{n \in \mathbb{N} : |s_n - 0| \geq \varepsilon\} \subseteq \{n = 2k + 1 : k \in \mathbb{N}\}$

holds for every $\varepsilon > 0$. Then we have

$$\delta_p(K_\varepsilon) = \lim_{0 < t \rightarrow R^-} \frac{1}{p(t)} \sum_{n \in K_\varepsilon} p_n t^{n-1} = 0$$

i.e., $st_p - \lim s_n = 0$, $st_p - \lim u_n = 1$.

Also define

$$T_n(f; x) = (1 + s_n) \sum_{k=0}^n \binom{n}{k} f\left(-\pi + \frac{2\pi k}{n}\right) \left(\frac{u_n x + \pi}{2\pi}\right)^k \left(\frac{\pi - u_n x}{2\pi}\right)^{n-k}, x \in J, n \in \mathbb{N}.$$

Let $\mu = \frac{1}{2}$, $f \in AC^m(J)$ with $f^{(m)} \in L_\infty(J)$. Then

$$m = \lceil \mu \rceil = 1, st_p - \lim \|T_n(e_0) - e_0\| = 0,$$

$$\left\| T_n\left(|\psi|^{\frac{3}{2}}\right) \right\| \leq \pi^{\frac{3}{2}} (1 + s_n) \left[(1 - u_n)^2 + \frac{1}{n} \right]^{\frac{3}{4}}$$

and

$$\rho_{\frac{n}{2}}^{\frac{3}{2}} = \left\| T_n\left(\phi^{\frac{3}{2}}\right) \right\| \leq \frac{1}{8} \left\| T_n\left(|\psi|^{\frac{3}{2}}\right) \right\| \leq \pi^{\frac{3}{2}} (1 + s_n) \frac{1}{8} \left[(1 - u_n)^2 + \frac{1}{n} \right]^{\frac{3}{4}}.$$

Then T_n satisfies the conditions of our theorem. Again it is not possible to approximate f by using $T_n(f)$ since the sequence (s_n) is not convergent or statistically convergent. Furthermore it is still possible to approximate f by using $T_n(f)$ for every $f \in AC^m(J)$ with

$f^{(m)} \in L_\infty(J)$ via P -statistical convergence since (s_n) is P -statistically convergent to 0.

Example 3. Construct T_n by

$$T_n(f; x) = s_n B_n(f; x)$$

where $B_n(f; x)$ is given in Example 1 and

$$s_n = \begin{cases} 0, & n = 2k \\ \sqrt{n}, & n = 2k + 1 \end{cases}, \quad p_n = \begin{cases} 1, & n = 2k \\ 0, & n = 2k + 1 \end{cases}.$$

One can obtain that the method P is regular and $st_P - \lim s_n = 1$. As in the earlier examples, we notice that T_n satisfies our conditions for $\mu = \frac{1}{2}$, $f \in AC^m(J)$ with $f^{(m)} \in L_\infty(J)$.

Example 4. Define the sequences $(p_n), (u_n)$ and (s_n) as follows:

$$p_n = \begin{cases} 1, & n = 2k \\ 0, & n = 2k + 1 \end{cases}, \quad u_n = \begin{cases} 1, & n = 2k \\ \frac{1}{2}, & n = 2k + 1 \end{cases}, \quad s_n = \begin{cases} 0, & n = 2k \\ \sqrt{n}, & n = 2k + 1 \end{cases}.$$

One can obtain that the method P is regular and also observe that

$$K_\varepsilon = \{n \in \mathbb{N} : |s_n - 0| \geq \varepsilon\} \subseteq \{n = 2k + 1 : k \in \mathbb{N}\}$$

holds for every $\varepsilon > 0$. Then we have

$$\delta_P(K_\varepsilon) = \lim_{0 < t \rightarrow R^-} \frac{1}{p(t)} \sum_{n \in K_\varepsilon} p_n t^{n-1} = 0$$

i.e., $st_P - \lim s_n = 0$, $st_P - \lim u_n = 1$.

Then define

$$T_n(f; x) = (1 + s_n) \sum_{k=0}^n \binom{n}{k} f\left(-\pi + \frac{2\pi k}{n}\right) \left(\frac{u_n x + \pi}{2\pi}\right)^k \left(\frac{\pi - u_n x}{2\pi}\right)^{n-k}, \quad x \in J, n \in \mathbb{N}.$$

Now let $\mu = \frac{1}{4}$, $f \in AC(J)$ with $f' \in L_\infty(J)$. Then $m = \lceil \mu \rceil = 1$, $st_p - \lim \|T_n(e_0) - e_0\| = 0$, by applying Hölder inequality for $p = \frac{8}{5}$, $q = \frac{8}{3}$, we obtain

$$\left\| T_n \left(\left| \psi \right|^{\frac{5}{4}} \right) \right\| \leq \pi^{\frac{5}{4}} (1 + s_n) \left[(1 - u_n)^2 + \frac{1}{n} \right]^{\frac{5}{8}}$$

and

$$\rho_{n, \frac{1}{4}}^{\frac{5}{4}} = \left\| T_n \left(\phi^{\frac{5}{4}} \right) \right\| \leq \frac{1}{4^{\frac{5}{4}}} \left\| T_n \left(\left| \psi \right|^{\frac{5}{4}} \right) \right\| \leq \pi^{\frac{5}{4}} (1 + s_n) \frac{1}{4^{\frac{5}{4}}} \left[(1 - u_n)^2 + \frac{1}{n} \right]^{\frac{5}{8}}$$

which imply $st_p - \lim \rho_{n, \frac{1}{4}} = 0$.

Then T_n satisfies the conditions of our theorem. Again it is not possible to approximate f by using $T_n(f)$ since the sequence (s_n) is not convergent or statistically convergent. Furthermore it is still possible to approximate f by using $T_n(f)$ for every $f \in AC^m(J)$ with $f^{(m)} \in L_\infty(J)$ via P -statistical convergence since (s_n) is P -statistically convergent to 0.

References

- [1] Anastassiou, G.A.: Fractional Korovkin theory, *Chaos, Solitons & Fractals*, 42, no. 4, 2080–2094 (2009).
- [2] Anastassiou, G.A.: Fractional trigonometric Korovkin theory, *Communications in Applied Analysis*, 4, no. 1, 39-58, (2010).
- [3] Anastassiou, G.A and Duman, O.: Fractional trigonometric Korovkin theory in statistical sense. *Serdica Math. J.*, 36, 121-136 (2010).
- [4] Atlihan, Ö.G. and Orhan, C.: Summation process of positive linear operators. *Computers and Mathematics with Appl.*, 56, 1188-1195 (2008).
- [5] Balaz, V. and Salat, T.: Uniform density u and corresponding I_u -convergence. *Math. Commun.*, 11, 1-7 (2006).
- [6] Bede B., Nobuhara H., Dankova M. and Nola A.D.: Approximation by pseudo-linear operators. *Fuzzy Sets Syst.*, 159, 804-820 (2008).
- [7] Bede B., Nobuhara H., Fodor J. and Hirota K.: Max-product Shepard approximation operators. *J. Adv. Comput. Intelligence Intelligent Informatics*, 10, 494-497 (2006).
- [8] Bernstein, S.N.: Demonstration du theoreme de Weierstrass fondee. *Communications of the Kharkov Mathematical Society*, 13, 1-2 (1912).
- [9] Boos J.: *Classical and Modern Methods in Summability*. Oxford University Press, (2000).
- [10] Bohman, H.: On approximation of continuous and of analytic functions, *Ark. Mat.*, 2, no. 1, 43–56 (1952).
- [11] Demjanovic J.: Approximation by local functions in a space with fractional derivatives. *Differencial'nye Uravnenija i Primenen*, Trudy Sem. Processy 103, 35-49 (1975).
- [12] Diethelm K.: *The Analysis of Fractional Differential Equations*. Lecture Notes in Mathematics., Springer (2004).
- [13] Dzyadyk V.K.: On the best trigonometric approximation in the L metric of some functions. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR.*, 129, 19-22 (1959).
- [14] Duman O., Khan M.K. and Orhan C.: A -statistical convergence of approximating operators. *Math. Inequal. Appl.*, 6, 689-699 (2003).
- [15] Fast H.: Sur la convergence statistique. *Colloq. Math.*, 2, 241-244 (1951).

- [16] Fridy J.A., Miller, H.I. and Orhan, C.: Statistical rates of convergence. *Acta Sci. Math.*, 69, 147-157 (2003).
- [17] Fridy J.A.: On statistical convergence. *Analysis* 5, 301-313 (1985).
- [18] Gadjiev A.D. and Orhan C.: Some approximation theorems via statistical convergence. *Rocky Mountain Journal of Math.*, 32, 129-137 (2002).
- [19] Jaskolski M.: Contributions to fractional calculus and approximation theory on the square. *Func. Approx. Comment.*, 18, 77-89 (1989).
- [20] Kratz W. and Stadtmüller U.: Tauberian theorems for J_p -summability. *J. Math. Anal. Appl.*, 139, 362-371 (1989).
- [21] Korovkin P.P.: On convergence of linear positive operators in the space of continuous functions. *Doklady Akad. Nauk SSR.*, 90, 961-964 (1953).
- [22] Lorentz G.G.: *Bernstein Polynomials*. AMS Chelsea Publishing, 1986.
- [23] Nasibov F.G.: On the degree of best approximation of functions having a fractional derivative in the Riemann-Liouville sense. *SSR Ser Fiz-Mat Tehn Nauk*, 3, 51-57 (1962).
- [24] Pitul P.: Evaluation of the approximation order by positive linear operators. Ph. D. Thesis, Cluj-Napoca, Babeş-Bolyai University.
- [25] Qian, Y. and Yu, D.: Rates of approximation by neural network interpolation operators. *Appl. Math. Comput.*, 418, 126781 (1980).
- [26] Podlubny, I. (2001) Geometric and physical interpretation of fractional integration and fractional differentiation, arXiv preprint math/0110241.
- [27] Popoviciu, T.: Asupra demonstratiei teoremei lui weierstrass cu ajutorul polinoamelor de interpolare, *Lucrarile Ses, Gen. St. Acad. Române din*, 1-4 (1950).
- [28] Samko, S.G., Kilbas, A.A. and Marichev, O.I.: *Fractional integrals and derivatives*, Gordon and breach science publishers, Yverdon Yverdon-les-Bains, Switzerland, vol. 1 (1993).
- [29] Salat T.: On statistically convergent sequences of real numbers. *Mat. Slovaca.*, 30, 139-150 (1980).
- [30] Şahin Bayram, N.: Criteria for statistical convergence with respect to power series methods. *Positivity*, 25, 1097-1105 (2021).
- [31] Shen, Z., Yang, H. and Zhang, S.: Optimal approximation rate of ReLU networks in terms of width and depth. *J. Math. Pures Appl.*, 157, 101-135 (2022).

- [32] Ünver M. and Orhan C.: Statistical convergence with respect to power series methods and applications to approximation theory. *Numer. Func. Anal. Opt.*, 40, 535-547 (2019).
- [33] Weierstrass K.G.: Über die analytische Darstellbarkeit sogenannter willkürlicher Funktionen einer reellen Veränderlichen. *Sitzungsber, Akad. Berlin* (1885).

λ -statistical Convergence in Intuitionistic Fuzzy Metric Spaces

Ahmet Özcan¹

Gökay Karabacak²

Aykut Or³

Abstract

Statistical convergence, built on the density of natural numbers, was independently defined by Steinhaus and Fast in 1951, has become one of the most active mathematics research areas. Many authors have recently thought about it in various metric spaces, and many valuable results have been obtained. In this work, we propose the notions of λ -statistical convergence and λ -statistical Cauchy sequences in intuitionistic fuzzy metric spaces. Afterward, we establish the relation between these concepts.

1. Introduction and Background

Convergence is one of the important concepts in mathematics. Many scientists have done and are doing many studies on this concept. Statistical convergence, which is a generalization of convergence in the ordinary sense, was first defined independently in 1951 by Fast [1] and Steinhaus [2]. Many scientists have worked on the concept of statistical convergence [3–8].

¹ Öğrenci, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, ozcannaahmet@gmail.com, 0000-0003-1458-9015

² Araştırma Görevlisi, Kırklareli Üniversitesi, gokaykarabacak@klu.edu.tr, 0000-0001-7546-8247

³ Dr. Öğretim Üyesi, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, aykutor@comu.edu.tr, 0000-0001-5279-0057



Definition 1.1. [3] Let $(\mathbb{R}, | \cdot |)$ be a metric space, (y_n) be a sequence in \mathbb{R} , and $y_0 \in \mathbb{R}$. Then, a sequence (y_n) is called statistically convergent to y_0 , if, for all $\varepsilon > 0$,

$$\delta(\{n \in \mathbb{N} : |y_n - y_0| \geq \varepsilon\}) = 0.$$

The concept of λ -statistical convergence concept was proposed by Mursaaen [8] in 2000 as follows:

Definition 1.2. [8] Let $\lambda = (\lambda_k)$ be a non-decreasing sequence of positive numbers tending to ∞ such that $\lambda_{k+1} \leq \lambda_k + 1$, $\lambda_1 = 0$. Let $A \subseteq \mathbb{N}$. The number

$$\delta_\lambda(A) := \lim_k \frac{|\{t \in I_k : t \in A\}|}{\lambda_k}$$

is referred to be the λ -density of A , where $I_k = [k - \lambda_k + 1, k]$. If $\lambda_k = k$ for all k , then λ -density is reduced to the asymptotic density.

Definition 1.3. [8] Let $(\mathbb{R}, | \cdot |)$ be a metric space, (y_n) be a sequence in \mathbb{R} , and $y_0 \in \mathbb{R}$. Then, a sequence (y_n) is referred to be λ -statistical convergent to the number y_0 , if, for all $\varepsilon > 0$,

$$\delta_\lambda(\{n \in I_k : |y_n - y_0| \geq \varepsilon\}) = 0.$$

In this case we write $S_\lambda - \lim_{n \rightarrow \infty} y_n = y_0$.

Many people have worked to explain some conditions that mathematics could not explain in life. Fuzzy sets, which is one of them, was explained by Zadeh [9] in 1965. Here, who introduced the concepts of fuzzy set and degree of membership for the first time Zadeh, inclusion, intersection, union, complement operations of set theory with like correlation and convexity defined many properties.

Definition 1.4. [9] A fuzzy set (FS) F , defined on a universe of discourse E , is characterized by a membership function $\varphi_F(x)$ that assigns any element $x \in E$ a real valued grade of membership in F . By definition, the values $\varphi_F(x)$ may lie within the closed interval $[0,1]$. The FS is represented as: $F = \{(x, \varphi_F(x) : x \in E)\}$.

In 1986, Atanassov [14] extended fuzzy set. By adding the idea of not belonging to the degree of belonging to the fuzzy set, he defined the

intuitive fuzzy set concept, which is a generalization of the fuzzy set concept.

Definition 1.5. [14] An intuitionistic fuzzy sets (IFS) F , defined on a universe of discourse E , is characterized by a membership function $\varphi_F(x)$ and a non-membership function $\vartheta_F(x)$ for any element $x \in E$. The IFS is represented as: $F = \{(x, \varphi_F(x), \vartheta_F(x)) : x \in E\}$ where $\varphi_F(x) + \vartheta_F(x) \leq 1$.

Remark 1.6. [14] Every fuzzy set is obviously an intuitionistic fuzzy set.

Now, we recall some basic definitions such as t-norm, t-conorm and others besides some related properties given by Schweizer and Sklar [10].

Definition 1.7. [10] Let $T : [0,1]^2 \rightarrow [0,1]$ be a function. Then T is referred to be triangular norm (t-norm), if these axioms are satisfied: for all $k, l, m, n \in [0,1]$,

1. $T(k, 1) = k$
2. $T(k, l) = T(l, k)$
3. If $k \leq m, l \leq n$, then $T(k, l) \leq T(m, n)$,
4. $T(T(k, l), m) = T(k, T(l, m))$.

Definition 1.8. [10] Let $S : [0,1]^2 \rightarrow [0,1]$ be a function. Then S is called triangular conorm (t-conorm), if these axioms are satisfied: for all $k, l, m, n \in [0,1]$,

1. $S(k, 0) = k$
2. $S(k, l) = S(l, k)$
3. If $k \leq m, l \leq n$, then $S(k, l) \leq S(m, n)$,
4. $S(S(k, l), m) = S(k, S(l, m))$.

Example 1.9. [10] According to the previous two definitions, these operators are basic examples of t-norm and t-conorms, respectively.

1. $T(k, l) = kl$
2. $T(k, l) = \min \{k, l\}$
3. $S(k, l) = \max \{k, l\}$
4. $S(k, l) = \min \{k + l, 1\}$

In addition, fuzzy metric spaces (FMSs) extend metric spaces by introducing degrees of membership or fuzziness of points. Kramosil and

Michalek [11] and Kaleva and Seikkala [12] were among the first to investigate FMSs. Building on Kramosil and Michalek's [11] work, George and Veermani [13] redefined the concept of FMSs by utilizing a continuous t-norm and obtained the Hausdorff topology of these spaces. Lately, with the help of Definition 1.7 and 1.8; Park [15] has recently proposed intuitionistic fuzzy metric spaces (IFMS) as follows:

Definition 1.10. [15] Let \mathbb{B} be an arbitrary set, T be a continuous t-norm, S be a continuous t-conorm, and φ, ϑ be fuzzy sets on $\mathbb{B}^2 \times (0, \infty)$. If φ and ϑ satisfy these conditions: for all $k, l, m \in \mathbb{B}$ and $u, s > 0$,

1. $\varphi(k, l, u) + \vartheta(k, l, u) \leq 1$
2. $\varphi(k, l, u) > 0$
3. $\varphi(k, l, u) = 1 \Leftrightarrow k = l$
4. $\varphi(k, l, u) = \varphi(l, k, u)$
5. $\varphi(k, m, u + s) \geq T(\varphi(k, l, u), \varphi(l, m, s))$
6. The function $\varphi(k, l, \cdot) : (0, \infty) \rightarrow (0, 1]$ is continuous
7. $\vartheta(k, l, u) > 0$
8. $\vartheta(k, l, u) = 0 \Leftrightarrow k = l$
9. $\vartheta(k, l, u) = \vartheta(l, k, u)$
10. $\vartheta(k, m, u + s) \leq S(\vartheta(k, l, u), \vartheta(l, m, s))$
11. The function $\vartheta(k, l, \cdot) : (0, \infty) \rightarrow (0, 1]$ is continuous

then a 5-tuple $(\mathbb{B}, \varphi, \vartheta, T, S)$ is called an intuitionistic fuzzy metric space.

The values $\varphi(k, l, u)$ and $\vartheta(k, l, u)$ stand for the degree of membership and non-membership between k and l concerning u , respectively.

Example 1.11. [15] Suppose (\mathbb{B}, d) is a metric space. Define $T(k, l) = kl$ and $S(k, l) = \min \{k + l, 1\}$ for all $k, l \in [0, 1]$, and suppose that φ and ϑ are fuzzy sets on $\mathbb{B}^2 \times (0, \infty)$ defined as

$$\varphi(k, l, u) = \frac{u}{u + d(k, l)} \text{ and } \vartheta(k, l, u) = \frac{d(k, l)}{u + d(k, l)}$$

for $k, l \in \mathbb{B}$ and $u > 0$. Then $(\mathbb{B}, \varphi, \vartheta, T, S)$ is an IFMS.

In addition, convergence and Cauchy sequence in IFMS are as follows:

Definition 1.12. [15] Let $(\mathbb{B}, \varphi, \vartheta, T, S)$ be an IFMS. Then, a sequence (y_n) in \mathbb{B} is said to be convergent to $y_0 \in \mathbb{B}$ concerning IFM (φ, ϑ) , if, for all $\varepsilon \in (0,1)$ and $u > 0$, there exists $n_\varepsilon \in \mathbb{N}$ such that $n \geq n_\varepsilon$ implies

$$\varphi(y_n, y_0, u) > 1 - \varepsilon \text{ and } \vartheta(y_n, y_0, u) < \varepsilon$$

or equivalently

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \varphi(y_n, y_0, u) = 1 \text{ and } \lim_{n \rightarrow \infty} \vartheta(y_n, y_0, u) = 0$$

and is denoted by $\varphi - \lim_{n \rightarrow \infty} y_n = y_0$ or $y_n \xrightarrow{\varphi} y_0$ as $n \rightarrow \infty$.

Definition 1.13. [15] Let $(\mathbb{B}, \varphi, \vartheta, T, S)$ be an IFMS. Then, a sequence (y_n) is referred to as a Cauchy sequence in \mathbb{B} concerning IFM (φ, ϑ) , if, for all $u > 0$ and $\varepsilon \in (0,1)$, there exists $n_\varepsilon \in \mathbb{N}$ such that $n, N \geq n_\varepsilon$ implies

$$\varphi(y_n, y_N, u) > 1 - \varepsilon \text{ and } \vartheta(y_n, y_N, u) < \varepsilon$$

or equivalently

$$\lim_{n, N \rightarrow \infty} \varphi(y_n, y_N, u) = 1 \text{ and } \lim_{n, N \rightarrow \infty} \vartheta(y_n, y_N, u) = 0.$$

Statistical convergence and Cauchy sequence in IFMS was expressed in 2022 by Varol [16] as follows:

Definition 1.14. [16] Let $(\mathbb{B}, \varphi, \vartheta, T, S)$ be an IFMS. Then, a sequence (y_n) in \mathbb{B} is called statistically convergent to $y_0 \in \mathbb{B}$ concerning IFM (φ, ϑ) , if, for all $\varepsilon \in (0,1)$ and $u > 0$,

$$\delta(\{n \in \mathbb{N} : \varphi(y_n, y_0, u) \leq 1 - \varepsilon \text{ or } \vartheta(y_n, y_0, u) \geq \varepsilon\}) = 0$$

or equivalently

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{|\{k \in \mathbb{N} : (k \leq n) \text{ and } (\varphi(y_k, y_0, u) \leq 1 - \varepsilon \text{ or } \vartheta(y_k, y_0, u) \geq \varepsilon)\}|}{n} = 0.$$

Definition 1.15. [16] Let $(\mathbb{B}, \varphi, \vartheta, T, S)$ be an IFMS. Then, a sequence (y_n) is referred to be a statistical Cauchy sequence in \mathbb{B} concerning IFM (φ, ϑ) , if, for all $\varepsilon \in (0,1)$ and $u > 0$, there exists $N \in \mathbb{N}$ such that

$$\delta(\{n \in \mathbb{N} : \varphi(y_n, y_N, u) \leq 1 - \varepsilon \text{ or } \vartheta(y_n, y_N, u) \geq \varepsilon\}) = 0.$$

2.Main Results

This section defines λ -statistical convergence, λ -statistical Cauchy sequences in IFMSs. In addition, it provides some of basic properties.

Definition 2.1. Let $(\mathbb{B}, \varphi, \vartheta, T, S)$ be an IFMS. Then, a sequence (y_n) in \mathbb{B} is said to be λ -statistically convergent to $y_0 \in \mathbb{B}$ concerning IFM (φ, ϑ) , if, for all $\varepsilon \in (0,1)$ and $u > 0$,

$$\delta_\lambda(\{n \in I_k : \varphi(y_n, y_0, u) > 1 - \varepsilon \text{ and } \vartheta(y_n, y_0, u) < \varepsilon\}) = 1$$

or equivalently

$$\delta_\lambda(\{n \in I_k : \varphi(y_n, y_0, u) \leq 1 - \varepsilon \text{ or } \vartheta(y_n, y_0, u) \geq \varepsilon\}) = 0$$

and is denoted by $\varphi_{\vartheta S_\lambda} - \lim_{n \rightarrow \infty} y_n = y_0$ or $y_n \xrightarrow{\varphi_{\vartheta S_\lambda}} y_0$ as $n \rightarrow \infty$.

Example 2.2. Let $\mathbb{B} = \mathbb{R}$, $T(m_1, m_2) = m_1 m_2$, and $S(m_1, m_2) = \min \{m_1 + m_2, 1\}$ for all $m_1, m_2 \in [0,1]$. Define φ and ϑ by

$$\varphi(k, l, u) = \frac{u}{u + |k - l|} \text{ and } \vartheta(k, l, u) = \frac{|k - l|}{u + |k - l|}$$

for all $k, l \in \mathbb{R}$ and $u > 0$. Then, $(\mathbb{R}, \varphi, \vartheta, T, S)$ is an IFMS. Now define a sequence (y_t) by

$$y_t = \begin{cases} t, & \text{if } k - [\sqrt{\lambda_k}] + 1 \leq t \leq k \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

Let

$$K(u, \varepsilon) = \{t \in I_k : \varphi(y_t, 0, u) \leq 1 - \varepsilon \text{ or } \vartheta(y_t, 0, u) \geq \varepsilon\}$$

for $\varepsilon \in (0,1)$ and $u > 0$. Then

$$\begin{aligned} K(u, \varepsilon) &= \left\{ t \in I_k : \frac{u}{u + |y_t|} \leq 1 - \varepsilon \text{ or } \frac{|y_t|}{u + |y_t|} \geq \varepsilon \right\} \\ &= \left\{ t \in I_k : |y_t| \geq \frac{\varepsilon u}{1 - \varepsilon} > 0 \right\} \\ &= \{t \in I_k : |y_t| = t\} \\ &= \{t \in I_k : k - [\sqrt{\lambda_k}] + 1 \leq t \leq k\} \end{aligned}$$

and therefore, we get

$$\frac{|K(u, \varepsilon)|}{\lambda_k} = \frac{|\{t \in I_k : k - [\sqrt{\lambda_k}] + 1 \leq t \leq k\}|}{\lambda_k} \leq \frac{\sqrt{\lambda_k}}{\lambda_k}$$

which implies that $\lim_{k \rightarrow \infty} \frac{|K(u, \varepsilon)|}{\lambda_k} = 0$. Hence, $\delta_\lambda(K(u, \varepsilon)) = 0$ implies that $y_t \xrightarrow{\varphi, \vartheta, S_\lambda} 0$ as $t \rightarrow \infty$.

Lemma 2.3. Let $(\mathbb{B}, \varphi, \vartheta, T, S)$ be an IFMS, (y_n) be a sequence in \mathbb{B} , and $y_0 \in \mathbb{B}$. Then, for all $\varepsilon \in (0, 1)$ and $u > 0$, the following are equivalent:

1. $\varphi, \vartheta, S_\lambda - \lim_{n \rightarrow \infty} y_n = y_0$;
2. $\delta_\lambda(\{n \in I_k : \varphi(y_n, y_0, u) \leq 1 - \varepsilon\}) = \delta_\lambda(\{n \in I_k : \vartheta(y_n, y_0, u) \geq \varepsilon\}) = 0$;
3. $\delta_\lambda(\{n \in I_k : \varphi(y_n, y_0, u) > 1 - \varepsilon\}) = \delta_\lambda(\{n \in I_k : \vartheta(y_n, y_0, u) < \varepsilon\}) = 1$.

Proof. It can be straightforwardly proved using Definition 2.1 and the density function's properties.

Theorem 2.4. Let $(\mathbb{B}, \varphi, \vartheta, T, S)$ be an IFMS. If a sequence (y_n) in \mathbb{B} is λ -statistically convergent concerning IFM (φ, ϑ) , then its limit is unique.

Proof. Suppose that $\varphi, \vartheta, S_\lambda - \lim_{n \rightarrow \infty} y_n = y_1$, $\varphi, \vartheta, S_\lambda - \lim_{n \rightarrow \infty} y_n = y_2$, and $y_1 \neq y_2$. For a given $\varepsilon \in (0, 1)$, choose $\kappa \in (0, 1)$ such that $T(1 - \kappa, 1 - \kappa) > 1 - \varepsilon$ and $S(\kappa, \kappa) < \varepsilon$. Then, for all $u > 0$, let

$$\begin{aligned} K_1(\kappa, u) &:= \{n \in I_k : \varphi(y_n, y_1, u) \leq 1 - \kappa\}, \\ K_2(\kappa, u) &:= \{n \in I_k : \varphi(y_n, y_2, u) \leq 1 - \kappa\}, \\ L_1(\kappa, u) &:= \{n \in I_k : \vartheta(y_n, y_1, u) \geq \kappa\}, \\ L_2(\kappa, u) &:= \{n \in I_k : \vartheta(y_n, y_2, u) \geq \kappa\}. \end{aligned}$$

So from (y_n) is λ -statistically convergent to y_1 and Lemma (2.3),

$$\delta_\lambda(K_1(\kappa, u)) = 0 \text{ and } \delta_\lambda(L_1(\kappa, u)) = 0.$$

Also using (y_n) is λ -statistically convergent to y_2 and Lemma (2.3),

$$\delta_\lambda(K_2(\kappa, u)) = 0 \text{ and } \delta_\lambda(L_2(\kappa, u)) = 0.$$

Let

$$K_{\varphi, \vartheta}(\kappa, u) := (K_1(\kappa, u) \cup K_2(\kappa, u)) \cap (L_1(\kappa, u) \cup L_2(\kappa, u)).$$

Hence, $\delta_\lambda(K_{\varphi\vartheta}(\kappa, u)) = 0$ which implies that $\delta_\lambda(\mathbb{N} \setminus K_{\varphi\vartheta}(\kappa, u)) = 1$.
 If $n \in \mathbb{N} \setminus K_{\varphi\vartheta}(\kappa, u)$, then we have two options:

$$n \in \mathbb{N} \setminus (K_1(\kappa, u) \cup K_2(\kappa, u)) \text{ or } n \in \mathbb{N} \setminus (L_1(\kappa, u) \cup L_2(\kappa, u))$$

Let us consider $n \in \mathbb{N} \setminus (K_1(\kappa, u) \cup K_2(\kappa, u))$. Then, we obtain

$$\varphi(y_1, y_2, u) \geq T\left(\varphi\left(y_1, y_n, \frac{u}{2}\right), \varphi\left(y_n, y_2, \frac{u}{2}\right)\right) > T(1 - \kappa, 1 - \kappa) > 1 - \varepsilon$$

Therefore, $\varphi(y_1, y_2, u) > 1 - \varepsilon$ and since $\varepsilon \in (0,1)$ is arbitrary, $\varphi(y_1, y_2, u) = 1$ for all $u > 0$, which implies $y_1 = y_2$.

Now, let us consider $n \in \mathbb{N} \setminus (L_1(\kappa, u) \cup L_2(\kappa, u))$. Then,

$$\vartheta(y_1, y_2, u) \leq S\left(\vartheta\left(y_1, y_n, \frac{u}{2}\right), \vartheta\left(y_n, y_2, \frac{u}{2}\right)\right) < S(\kappa, \kappa) < \varepsilon$$

Since $\varepsilon \in (0,1)$ is arbitrary, we obtain $\vartheta(y_1, y_2, u) = 1$ for all $u > 0$, which implies $y_1 = y_2$.

Theorem 2.5. Let $(\mathbb{B}, \varphi, \vartheta, T, S)$ be an IFMS and (y_n) be a sequence in \mathbb{B} . If (y_n) is convergent to $y_0 \in \mathbb{B}$ concerning IFM (φ, ϑ) , then (y_n) is λ -statistically convergent to y_0 concerning IFM (φ, ϑ) .

Proof. Let (y_n) be convergent to $y_0 \in \mathbb{B}$. Then, for all $\varepsilon \in (0,1)$ and $u > 0$, there exists $n_0 \in \mathbb{N}$ such that $\varphi(y_n, y_0, u) > 1 - \varepsilon$ and $\vartheta(y_n, y_0, u) < \varepsilon$. Hence, the set

$$A(\varepsilon) = \{n \in \mathbb{N} : \varphi(y_n, y_0, u) \leq 1 - \varepsilon \text{ or } \vartheta(y_n, y_0, u) \geq \varepsilon\}$$

has a finite number of terms. Also,

$$A(\varepsilon) \supset \{n \in I_k : \varphi(y_n, y_0, u) \leq 1 - \varepsilon \text{ or } \vartheta(y_n, y_0, u) \geq \varepsilon\}.$$

Consequently,

$$\delta_\lambda(\{n \in I_k : \varphi(y_n, y_0, u) \leq 1 - \varepsilon \text{ or } \vartheta(y_n, y_0, u) \geq \varepsilon\}) = 0$$

The converse of the theorem is not always hold.

Example 2.6. Let $\mathbb{B} = \mathbb{R}$, $T(m_1, m_2) = m_1 m_2$, and $S(m_1, m_2) = \min\{m_1 + m_2, 1\}$ for all $m_1, m_2 \in [0,1]$. Define φ and ϑ by

$$\varphi(k, l, u) = \frac{u}{u + |k - l|} \text{ and } \vartheta(k, l, u) = \frac{|k - l|}{u + |k - l|}$$

for all $k, l \in \mathbb{R}$ and $u > 0$. Then, $(\mathbb{R}, \varphi, \vartheta, T, S)$ is an IFMS. Now define a sequence (y_t) by

$$y_t = \begin{cases} t, & \text{if } k - [\sqrt{\lambda_k}] + 1 \leq t \leq k \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

From Example 2.2 (y_t) is λ -statistically convergent to 0. On the other hand, (y_t) is not convergent to 0 with the respect to IFM (φ, ϑ) , since

$$\varphi(y_t, 0, u) = \frac{u}{u + |y_t|} = \begin{cases} \frac{u}{u + t}, & \text{if } k - [\sqrt{\lambda_k}] + 1 \leq t \leq k \leq 1 \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

and

$$\vartheta(y_t, 0, u) = \frac{|y_t|}{u + |y_t|} = \begin{cases} \frac{t}{u + t}, & \text{if } k - [\sqrt{\lambda_k}] + 1 \leq t \leq k \geq 0. \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

Definition 2.7. Let $(\mathbb{B}, \varphi, \vartheta, T, S)$ be an IFMS. Then, a sequence (y_n) is referred to be a λ -statistically Cauchy sequence in \mathbb{B} concerning IFM (φ, ϑ) , if, for all $\varepsilon \in (0, 1)$ and $u > 0$, there exists $m \in \mathbb{N}$ such that

$$\delta_\lambda(\{n \in I_k : \varphi(y_n, y_m, u) > 1 - \varepsilon \text{ and } \vartheta(y_n, y_m, u) < \varepsilon\}) = 1$$

or equivalently

$$\delta_\lambda(\{n \in I_k : \varphi(y_n, y_m, u) \leq 1 - \varepsilon \text{ or } \vartheta(y_n, y_m, u) \geq \varepsilon\}) = 0.$$

Theorem 2.8. Let $(\mathbb{B}, \varphi, \vartheta, T, S)$ be an IFMS and (y_n) be a sequence in \mathbb{B} . Then, a sequence (y_n) is a Cauchy sequence concerning IFM (φ, ϑ) , then it is a λ -statistical Cauchy sequence concerning IFM (φ, ϑ) .

Proof. The proof is similar to Theorem 2.5.

Theorem 2.9. Let $(\mathbb{B}, \varphi, \vartheta, T, S)$ be an IFMS. A sequence (y_n) is λ -statistically convergent concerning IFM (φ, ϑ) , then it is a λ -statistically Cauchy concerning IFM (φ, ϑ) .

Proof. Let (y_n) be λ -statistical convergent to y_0 concerning IFM (φ, ϑ) , i.e. $\mathcal{I}_\lambda \lim_{n \rightarrow \infty} y_n = y_0$. For given $r \in (0, 1)$, choose $\varepsilon \in$

(0,1) such that $T(1 - r, 1 - r) > 1 - \varepsilon$ and $S(r, r) < \varepsilon$. Then, for $u > 0$, we have

$$\begin{aligned} \delta_\lambda(A(r, u)) &= \delta_\lambda\left(\left\{n \in I_k : \varphi\left(y_n, y_0, \frac{u}{2}\right) < 1 - r \text{ and } \vartheta\left(y_n, y_0, \frac{u}{2}\right) < r\right\}\right) \\ &= 1. \end{aligned}$$

Let $m \in A(r, u)$. Then $\varphi\left(y_m, y_0, \frac{u}{2}\right) > 1 - r$ and $\vartheta\left(y_m, y_0, \frac{u}{2}\right) > r$. Hence,

$$\varphi(y_n, y_m, u) \geq T\left(\varphi\left(y_n, y_0, \frac{u}{2}\right), \varphi\left(y_0, y_m, \frac{u}{2}\right)\right) > T(1 - r, 1 - r) > 1 - \varepsilon$$

and

$$\vartheta(y_n, y_m, u) \leq S\left(\vartheta\left(y_n, y_0, \frac{u}{2}\right), \vartheta\left(y_0, y_m, \frac{u}{2}\right)\right) < S(r, r) < \varepsilon.$$

Therefore,

$$m \in B(r, u) = \{n \in I_k : \varphi(y_n, y_m, u) > 1 - r \text{ and } \vartheta(y_n, y_m, u) < r\}.$$

Consequently, (y_n) is a λ -statistically Cauchy sequence concerning IFM (φ, ϑ) .

3. Conclusion

This paper deals with the concept of lambda statistical convergence in intuitionistic fuzzy metric space. In addition, it investigates the concept of lambda statistical Cauchy sequence and the basic properties of this concept.

In further work, we also believe that lambda convergence for double sequences can be defined using the concepts in intuitionistic fuzzy metric space and results presented here, and its basic properties can be studied.

References

- [1] H. Fast, Sur la convergence statistique, *Colloq. Math.*, 2 (1951) 241–244.
- [2] H. Steinhaus, Sur la convergence ordinaire et la convergence asymptotique, *Colloq. Math.* 2 (1951) 73–74.
- [3] T. Salat, On statistically convergent sequences of real numbers, *Mathematica Slovaca*, 30, (1980) 139–150.
- [4] J. A. Fridy, On statistical convergence, *Analysis*, 5, (1985) 301 – 313.
- [5] A. Özcan, A. Or, Rough statistical convergence of double sequences in intuitionistic fuzzy normed spaces, *Journal of New Results in Science*, 11 (3), (2022) 233–246 . DOI: 10.54187/jnrs.1198582
- [6] A. Ozcan, G. Karabacak, S. Bulut, A. Or, Statistical Convergence of Double Sequences in Intuitionistic Fuzzy Metric Spaces, *Journal of New Theory* (2023) in press.
- [7] G. Karabacak, A. Or, Rough Statistical Convergence for Generalized Difference Sequences, *Electronic Journal of Mathematical Analysis and Applications*, 11(1), (2023) 222–230. DOI: 10.21608/ejmaa.2023.285269
- [8] M. Mursaleen, λ -statistical convergence. *Mathematica Slovaca*, 50(1) (2000) 111-115.
- [9] L. A. Zadeh, Fuzzy sets, *Inf. Control* 8, (1965) 338–353.
- [10] B. Schweizer, A. Sklar, Statistical metric spaces, *Pacific J. Math.*, 10, (1960) 314–334.
- [11] J. Kramosil, J. Michalek, Fuzzy metric and statistical metric spaces, *Kybernetika*, 11, (1975) 336–334.
- [12] O. Kaleva, S. Seikkala, On fuzzy metric spaces, *Fuzzy Sets and Systems*, 12, (1984) 215–229.
- [13] A. George, P. Veeramani, On some results in fuzzy metric spaces, *Fuzzy Sets and Systems*, 64, (1994) 395–399.
- [14] K. T. Atanasov, Intuitionistic Fuzzy Set, *Fuzzy Sets and Systems*, 20, (1986) 87–96
- [15] J. H. Park, Intuitionistic Fuzzy Metric Spaces, *Chaos Solitons and Fractals*, 22, (2004) 1039–1046.
- [16] B. P. Varol, Statistical Convergent Sequences in Intuitionistic Fuzzy Metric Spaces, *Axioms*, 11 (2022) 159.

Nükleer Enerji ve Hayatımızdaki Yeri

Selin Özden¹

Serpil Aközcan²

Özet

Radyoaktivite yaşamımızın bir parçasıdır ve her zaman ve her yerde bulunur. Doğal olarak oluşan radyonüklidler yer kabuğunda, evlerimizde, okullarımızda, ofislerimizde ve hatta yediğimiz ve içtiğimiz yiyeceklerde mevcuttur. Ayrıca vücudumuz, kaslarımız, kemiklerimiz ve dokularımız da doğal olarak oluşan radyonüklidler içermektedir. Enerji, sürdürülebilir ekonomik büyüme ve insan refahının artması için vazgeçilmez bir unsurdur. Nükleer enerji, atom çekirdeğini oluşturan proton ve nötronlardan açığa çıkan bir enerji biçimidir. Nükleer enerji dünya enerjisinin önemli bir parçasıdır. Temiz, güvenilir ve uygun maliyetli enerjiye erişim sağlayarak iklim değişikliğinin olumsuz etkilerini azaltmaktadır. Günümüzde 32 ülkede bulunan 400'den fazla reaktör dünya elektriğinin yaklaşık yüzde 10-15'ini sağlamaktadır. Bu çalışma nükleer enerjinin hayatımızdaki yerine odaklanmakta ve şu konuları ele almaktadır: radyasyon ve radyasyon kaynakları, radyasyondan korunma, nükleer enerji, nükleer reaktörler.

1. Giriş

İnsanoğlu varoluşundan bu yana sürekli olarak radyasyonla iç içe yaşamaktadır. Çünkü yaşadığımız dünyanın oluşumuyla birlikte yeryüzünde milyarlarca yıl yarıömürlü radyonüklidler hayatımızın kaçınılmaz bir parçası olmuşlardır. Her ne kadar bu radyonüklidler doğal kaynaklı olsa da yaşamımızdaki tek radyasyon türü değildir. Ayrıca nükleer silah ve bomba denemeleri, bazı teknolojik ürünlerin kullanımı, endüstriyel işlemler ve tıbbi tedavi ve uygulamalar ile yapay radyasyon da yaşamımızda ver almaktadır.

Enerji tüketimimizin jeopolitik ve çevresel sonuçları, yaşam kalitemizi artık tehlikeye atmayan bir enerji politikasına geçişi zorunlu kılmakta ve çeşitli senaryolarda nükleer enerji bunun sağlanmasında önemli bir rol oynamaktadır. Nükleer enerjinin elektrik üretiminde, tıpta, sanayide ve tarımda olmak üzere birçok önemli duruma katkısı vardır. Ne zaman ve nerede kullanılırsa kullanılsın, radyoaktif maddenin güvenli bir şekilde hazırlanmasını, kullanılmasını ve bertaraf edilmesini sağlamak nitelikli kişilerin ve sorumlu kuruluşların görevidir. Enerji ihtiyacında dışa bağımlılığın önüne geçmek için en iyi

alternatif çözüm yine nükleer enerjidir. Ülkemizde bu yönde adımlar atılmış olup, hali hazırda biri inşa edilmekte ve yakın zamanda tamamlanacak ve biri proje aşamasında olan iki nükleer enerji santrali projesi bulunmaktadır.

2. Radyasyon

Atom, proton ve nötrondan oluşan bir çekirdek ve çekirdeğin etrafında yörüngelerde bulunan elektron bulutundan oluşmaktadır. Bazı atomların çekirdeğinde proton ve nötron sayıları dengesizdir. Kararsız durumda olan bu atomların çekirdekleri kararlı duruma geçebilmek için ortama enerji yayarlar. Yayılan bu enerjiye radyasyon (ışınım) denilmektedir. Radyasyon kısaca enerjidir. Kararsız çekirdekler kararlı hale gelebilmek için ışıma yaptıklarından radyoaktif çekirdek de denilmektedir. Radyoaktif bozunma özelliği göstermeyen, diğer bir deyişle kararlı durumda olan 255 farklı çekirdek bulunmaktadır.

2.1. Radyasyon Türleri

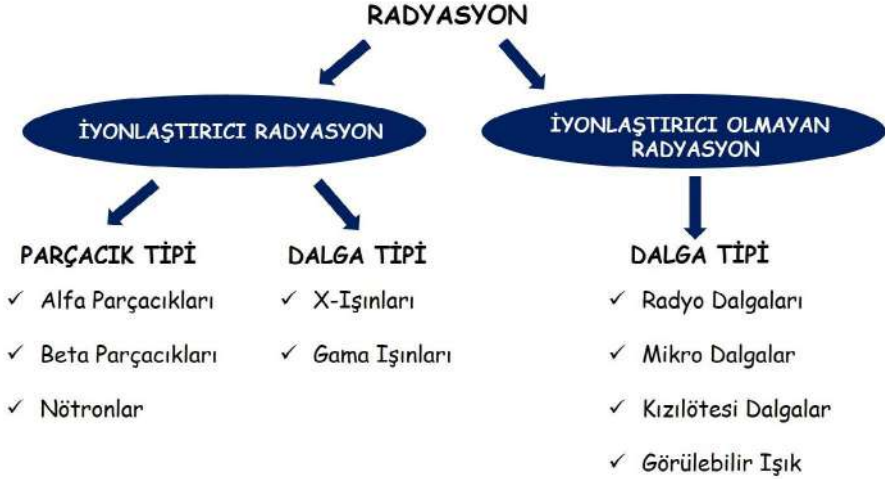
Radyasyon madde ile etkileşmesine göre iyonlaştırıcı radyasyon ve iyonlaştırıcı olmayan radyasyon olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (Şekil 1).

İyonlaştırıcı radyasyon, adından da anlaşılacağı üzere çok yüksek enerjiye sahip olmasından dolayı karşılaştığı atomu ya da molekülü iyonlaştırabilme özelliğine sahiptir. İyonlaştırıcı radyasyon 1016 Hz ile 1026 Hz aralığındadır (Syaza vd. 2017). İyonlaştırıcı radyasyon kendi içinde parçacık ve dalga tipi olmak üzere iki grupta sınıflandırılmaktadır. Parçacık tipi olanlar nötronlar, alfa (α) ve beta (β) parçacıklarıdır. Dalga tipi olanlar ise γ -ışınları ve x-ışınlarıdır. β -radyasyonu cilde birkaç santimetre nüfuz edebilirken, γ -radyasyonu deriden geçerek insan vücuduna nüfuz edebilmektedir (Wolbarst vd. 2010).

İyonlaştırıcı olmayan radyasyon ise daha düşük enerjiye sahip olduğu için karşılaştığı atom ve molekülde iyonlaşmaya neden olmayan ancak farklı enerji seviyesine uyarılmasına neden olan bir radyasyon türüdür. İyonlaştırıcı olmayan radyasyon, 3 PHz (3×10^{15} Hz)'den daha düşük frekanslara ve 100 nm'den daha uzun dalga boylarına karşılık gelen, 10 eV'dan daha düşük foton enerjisine sahip elektromanyetik radyasyon olarak ifade edilmektedir. İyonlaştırıcı olmayan radyasyon 0 Hz ile 1015 Hz aralığındadır (Syaza vd. 2017). Frekans veya dalga boylarına göre ultraviyole (UV) radyasyon (dalga boyları 100–400 nm), görünür ışık (dalga boyları 400–780 nm), kızılötesi radyasyon (dalga boyları 780 nm–1 mm), radyofrekans elektromanyetik alanlar (frekanslar 100 kHz–300 GHz), düşük frekans (frekanslar 1 Hz–100 kHz) ve statik elektrik ve manyetik alanlar (0 Hz) olarak sınıflandırılmak-

tadır (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection 2020).

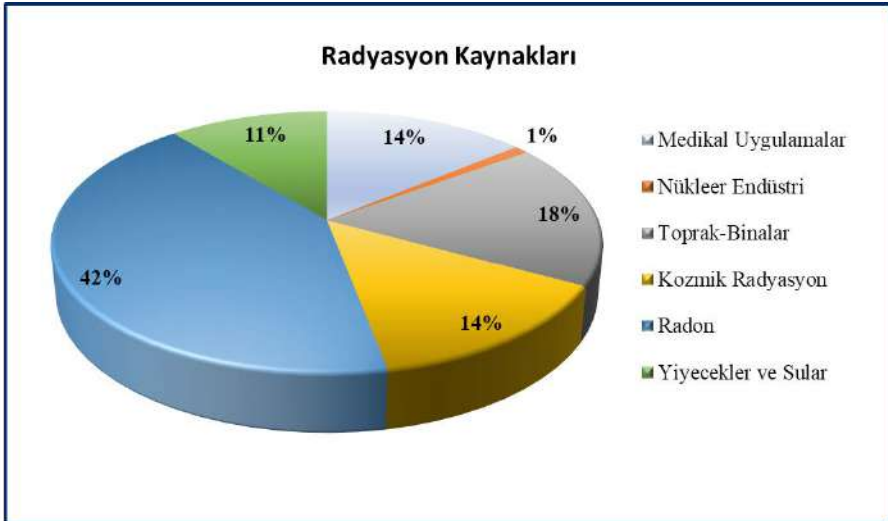
Şekil 1. Radyasyon çeşitleri.



2.2. Radyasyon Kaynakları

Radyasyon kaynakları, doğal ve yapay olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (Şekil 2).

Şekil 2. Radyasyon kaynakları.



Doğal radyasyon kaynakları doğada kendiliğinden var olan radyasyon kaynaklarıdır. Kozmik ışınlar, Radon, gama ışınları ve vücut içi ışınlanma doğal radyasyon kaynaklarını oluşturmaktadır (Şekil 3). Tüm canlılar sürekli olarak doğal radyasyona maruz kalmaktadır. Alınan dozun yaklaşık %85'i hem kozmik hem de karasal radyasyondan kaynaklanmaktadır (Dołhańczuk-Śródka 2012). Radon, canlılar üzerinde zararlı etkileri olan en önemli doğal radyasyon kaynağıdır (Janik ve Tokonami 2009). Radonun gaz halindeki radyoizotopları (^{220}Rn ve ^{222}Rn) ve doğal bozunma serisi ürünleri, popülasyonun doğal iyonlaştırıcı radyasyon kaynaklarından aldığı toplam dozun yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır (Mansir vd. 2023). Radon gazı; kayalarda, topraklarda ve bina içlerinde bulunmaktadır. Buna ek olarak, doğal bozunma serisine ait radyonüklidler, dünyadaki iyonlaştırıcı radyasyonun en önemli kaynağını temsil etmektedir. Uzun ömürlü uranyum radyoizotopları (^{235}U ve ^{238}U), toryum (^{232}Th) bozunma serisi ürünleri ile uzun ömürlü ^{40}K doğada bulunan en önemli radyonüklidlerdir (Murty ve Karunaka 2008). Kozmik ışınlar; güneş, yıldızlar ve uzaydan gelen parçacıklar ve elektromanyetik ışınlardan oluşmaktadır. Vücut içi ışınlanma, yiyecek ve sulardan alınan, insanların vücudunda doğal olarak bulunan Potasyum-40 ve Karbon-14 gibi izotoplardan kaynaklanmaktadır.

Şekil 3. Doğal radyasyon ve hayatımızdaki yeri.



Nükleer silah denemeleri, nükleer reaktörler, kullanıcı ürünleri (endüstri, tarım, hayvancılık vb. alanlarda kullanılan ürünler) ve tıbbi uygulamalar ise yapay radyasyon kaynaklarını oluşturmaktadır. Nükleer silah denemeleri, nükleer reaktörlerdeki kazalar ve nükleer tesislerden radyoaktif atıkların boşaltılması, çevredeki yapay (antropojenik) radyonüklidlerin ana kaynaklarıdır. Özellikle ^{137}Cs yapay radyonüklidi nükleer silah denemeleri ve reaktör kazaları sonucunda çevreye yayılarak bitki kökleri vasıtasıyla besin zincirine katılır ve canlılara zarar verir (Changizi vd. 2013).

2.3. Radyasyon Kullanım Alanları

Radyasyon; tıp, endüstri, tarım, haberleşme vb. birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle tıp alanında kullanımı önemli bir yere sahiptir. Radyasyon, röntgen, ultrason, bilgisayarlı tomografi gibi cihazlarda tanı amaçlı olarak kullanılmaktadır. Radyasyona en duyarlı hücreler sürekli bölünen hücrelerdir. Bu nedenle kanserli tümörleri yok etmek için radyasyondan yararlanılmaktadır. Böbrek ve beyin gibi organların işlevlerini gözlemlemek için ışın etkin maddeler kullanılmaktadır. Bunlara ek olarak; medikal aletlerin sterilizasyonu ve yeni üretilen ilaçların onaylanması aşamalarında da nükleer radyasyondan yararlanılmaktadır.

Endüstride radyografi tekniği kullanılarak makine ekipmanlarında hata tespiti yapılabilmektedir. X ve gama ışınları ile röntgen filmleri çekilerek endüstriyel ürünlerde hata tespit edilebilmektedir. Karayollarında zeminin nem ve yoğunluk ölçümlerinde radyasyon kaynaklarından faydalanılmaktadır.

Güvenlik amaçlı havaalanı, kargo, alışveriş merkezleri vb. alanlarda çanta, paket, bagaj kontrollerinde X-ışınları kullanılmaktadır. Duman dedektörleri, fosforlu saatler, optik mercekler, porselen dişler de az miktarda radyoaktif madde içermektedir.

Gıdaların ömürlerinin uzatılması, tarım ürünlerinin böceklenmesinin önlenmesi, besinlerdeki çimlenmenin önlenmesi, tarımda bitkilerdeki üretim artışının sağlanması, hayvanların üremelerinin artırılması için de radyasyondan faydalanılmaktadır. Ayrıca; haberleşmenin bazı alanlarında uzun ömürlü olduğu için nükleer piller tercih edilmektedir.

2.4. Radyasyondan Korunma Yolları

Radyoaktif bozunma sonucunda yayılan parçacıklar ve elektromanyetik radyasyona radyoaktif radyasyon denilmektedir. Radyoaktif radyasyon, herhangi bir ortamdan geçtiğinde iyonlaşmaya neden olma özelliği ile karakterize edilmektedir. Nötr bir atom elektron kaybederse çekirdek pozitif iyon

dönüştür ve serbest elektron negatif iyonla dönüşür. Bu iyon çifti oluşumuna iyonizasyon denilmektedir. İyonlaşma, radyasyonun enerji kaybettiği ve aynı zamanda radyoaktif radyasyonun neden olduğu hasardan sorumlu bir süreçtir.

Radyasyon hasarının derecesi; toplam radyasyon dozu, ışınlanan vücut oranı, ışınlanan dokuların hacmi ve alınan radyasyon dozunun zaman aralığı ile ilişkilidir (Cox ve Ang 2009). İyonlaştırıcı radyasyon, insan vücuduna zarar veren iyi bilinen bir radyasyon türüdür. Hücreyi bir saniyede iyonize edebilme özelliğine sahiptir. Vücudumuz radyoaktif radyasyona maruz kaldığında iyonizasyon meydana gelir. Atomlardan oluşan doku hücreleri bir elektron kaybederek serbest bir elektron ve bir iyon ortaya çıkar. Böyle bir durumda vücuttaki dokular, elektronlar ve iyonlar arasında kimyasal süreçler oluşur. Sonuçta yüksek dozlarda radyoaktif radyasyona maruz kalındığında doku tahribatı meydana gelir ve vücut hücreleri yok olmaya başlar. Bu nedenle, doku tahribatının önüne geçmek ve vücut hücrelerinin hasar görmesini engellemek için radyoaktif radyasyonun vücuda nüfuzunun önlenmesi gerekmektedir.

Diğer yandan, iyonlaştırıcı olmayan radyasyonun insan vücuduna zarar verebilmesi için uzun süre bu radyasyon türüne maruz kalınması gerekmektedir. Bunun nedeni, iyonlaştırıcı olmayan radyasyon türünün insan vücudundaki bir atomu veya molekülü iyonize edecek yeterli enerjiye sahip olmamasıdır (Syaza vd. 2017).

İnsanların radyasyondan korunmalarına yönelik Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı (IAEA), Uluslararası Radyoloji Korunma Komisyonu (ICRP), Uluslararası Radyasyon Birimleri ve Ölçümü Komitesi (ICRU) ve Birleşmiş Milletler Atomik Radyasyonun Etkilerini Araştırma Bilimsel Komitesi (UNSCEAR) tarafından radyasyonun sağlık etkileri, doz sınırı değerleri, güvenliği sağlamak amacıyla prosedürler yayınlanmıştır. Buna ek olarak; Ülkemizde 1982 yılında yürürlüğe giren 2690 sayılı Türkiye Atom Enerjisi Kurumu (TAEK) Kanunu çerçevesinde; radyasyondan korunma ve radyasyon güvenliği konularında çalışmalar yürütülmektedir. 25 Nisan 2023 tarihli ve 32171 sayılı “Radyoloji Hizmetleri Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik” kapsamında yıllık doz sınırları ile ilgili hususlarda Nükleer Denetleme Kurulu tarafından yapılan düzenlemeler esas alındığı, radyasyondan korunmanın ve radyasyon güvenliğinin teminine ilişkin Nükleer Denetleme Kurulu tarafından yayımlanan mevzuat kapsamında radyasyon uygulamaları yürütüleceği, Nükleer Denetleme Kurulu tarafından uygun bulunan radyasyondan korunma programının uygulanması sağlanacağı belirtilmiştir. Nükleer Denetleme Kurumu tarafından radyasyondan korunma, atıkların

taşınması, nükleer güç santrallerinde güvenlik ve emniyete ilişkin çeşitli kılavuzlar ve yönetmelikler yayınlanmaktadır (URL-1). 2690 sayılı Türkiye Atom Enerjisi Kurumu Kanunu'nun 4.maddesinin (d) bendine dayanılarak radyasyon güvenliği yönetmeliği hazırlanmıştır. Bu yönetmeliğe göre; yıllık doz sınırları radyasyon görevlileri için etkin doz ardışık beş yılın ortalaması 20 mSv'i, herhangi bir yılda ise 50 mSv'i geçemez. El ve ayak veya cilt için yıllık eşdeğer doz sınırı 500 mSv ve göz merceği için ise 150 mSv'dir. Cilt için en yüksek radyasyon dozuna maruz kalan 1 cm²lik alanın eşdeğer dozu, diğer alanların aldığı doza bakılmaksızın ortalama cilt eşdeğer dozu olarak kabul edilmektedir. Toplum üyesi kişiler için ise etkin doz yılda 1 mSv'i geçemez. Özel durumlarda; ardışık beş yılın ortalaması 1 mSv olmak üzere yılda 5 mSv'e kadar izin verilir. Cilt için yıllık eşdeğer doz sınırı 50 mSv, göz merceği için 15 mSv'dir (Hanifi ve Bülbül 2023).

Bir günde alınan radyasyon seviyelerinin insan sağlığına etkisi incelendiğinde 150-300 Röntgen aralığında ölümle sonuçlanabileceği, 300-600 Röntgen aralığında % 50'den fazla ölüm durumunun oluşabileceği, 700 Röntgen ve üzerinde alınan dozun ise ölümcül olduğu belirtilmektedir (Uşaklı 2004).

Radyasyondan korunabilmek için radyasyon kaynağından olabildiğince uzakta durulması ve maruz kalınan sürenin minimumda tutulması gerekmektedir. Radyasyondan korunmak için paravanlar, kurşun camlar, gonadal koruyucular, kurşun önlük, eldiven, gözlük ve boyunluk kullanılması gerekmektedir (Erdoğan 2017).

Radyoaktif maddelerle çalışılan ortamların radyoaktif madde kullanım izni bulunmalı ve bu ortamlarda sadece radyasyon ile çalışmak için yetkili personellerin çalışmasına izin verilmelidir. Radyoaktif maddelerle çalışan personeller yazılı olarak tarih, malzeme türü, aktivite ve aksi durumlarda gerçekleşen olayları kayıt altına alması gerekmektedir. Radyoaktif maddelerle çalışan personeller tek kullanımlık eldivenler kullanmalı ve eldivenlerini sık sık değiştirmelidir. Sıvı ve katı radyoaktif atıklar için uygun kaplar tedarik edilmelidir. Laboratuvarlarda P-32, Rb-86, Na-22 ve diğer yüksek enerjili beta ve gama yayınlı radyoaktif izotoplar için uygun koruyucu zırhlar kullanılmalıdır. Radyoaktif maddelerle çalışırken personeller, taşınabilir radyasyon detektörleri bulundurulmalıdır. Taşınabilir cihazlar tarafından tespit edilemeyen beta radyasyonu yayınlayan radyoaktif izotopların (Ca-45, S-35, C-14, H-3 vb.) kullanımında personellerin tıbbi tetkikleri sıklıkla yapılmalıdır.

Nükleer güç santrallerindeki sistemlerin uygun olarak zırhlınması, bakım süreçlerinde personellerin korunması, gerekli prosedürlere uyulması personellerin radyasyondan korunması için önemli kriterlerdir (URL-2).

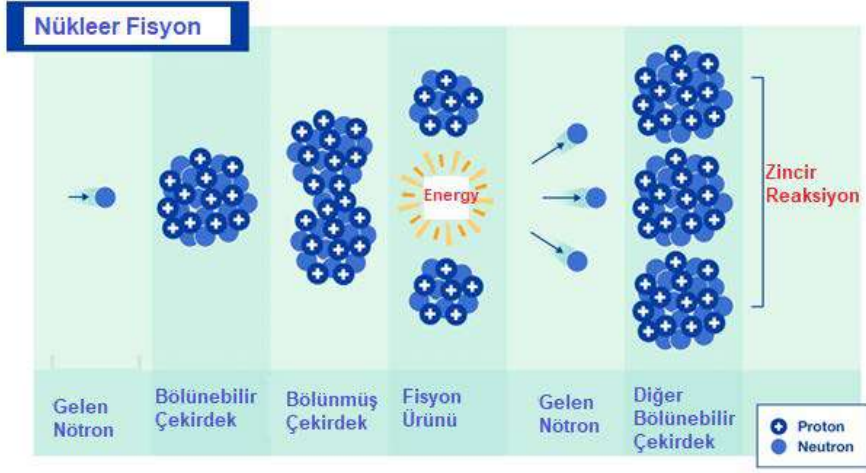
Doğal radyasyon kaynağı olan radon gazı, bina içlerine çatlaklardan ve boşluklardan girerek havalandırılmayan ortamlarda birikebilmektedir. Radon gazının solunması özellikle akciğer hücrelerine zarar vermektedir ve sigaradan sonra ikinci akciğer kanser nedenidir (Özden ve Aközcan 2022). Buna ek olarak, uranyum madenciliğinde çalışan personeller solunumu durumunda akciğer için tehlike arz eden uranyum ve ürünlerinin tozlarına maruz kalabilirler. Bu nedenle, bu tür radyoaktif gaz ve tozların zararlı etkilerinden korunmak için ortamlar sıklıkla havalandırılmalıdır (Özden ve Aközcan 2022, URL-2).

3. Nükleer Enerji Nedir ve Nasıl Elde Edilir?

Nükleer enerji; atomik enerji ve çekirdek enerjisi anlamlarına gelmektedir. Nükleer enerji, atom reaktörleri veya nükleer santrallerde atom çekirdeklerinin parçalanması (filyon) veya birleştirilmesi (füzyon) yöntemleri ile elde edilir.

Nükleer enerji, ısı ve elektrik üretim aşamaları herhangi bir sera gazı emisyonuna neden olmayan bir enerji türüdür (Lenzen 2008). Nükleer enerji 1930'lu yıllarda ilk kez fark edildiğinde çok az malzeme ile çok büyük miktarda enerji açığa çıkarılabilmesi bilim adamlarını heyecandırmıştır. Filyon çok umut verici bir potansiyel enerji kaynağı olarak görülüyordu. İkinci Dünya Savaşında atom bombasının teknolojik başarısının ardından nükleer enerjinin ticari olarak da pratikte kullanılabileceği düşünölmeye başlandı (Bodansky 2007).

Şekil 4. Filyon olayı.



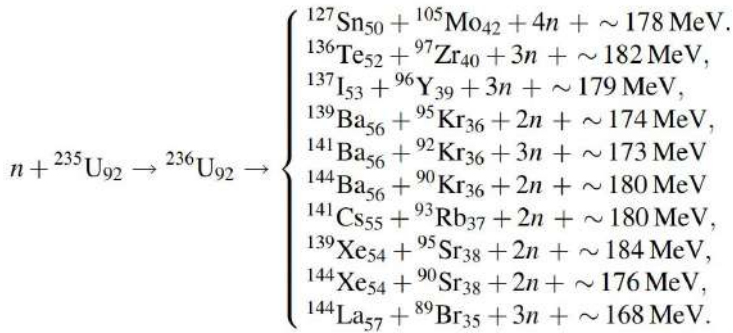
Filyon, 1939'da Alman fizikçiler Otto Hahn ve Fritz Strassmann tarafından keşfedilmiştir. Nükleer filyon, ağır bir elementin çekirdeğinin daha hafif parçalara ayrılmasıdır. Bu reaksiyonda, belirli sayıda serbest nötron ve büyük miktarda enerji açığa çıkar (Şekil 4). Filyon ürünleri sırayla çevreleyen atomlarla hızla çarpışır ve birkaç ila birkaç on mikron aralığında, tüm kinetik özelliklerini kaybeder. Nükleer filyon reaksiyonu sonucunda açığa çıkan enerji, kimyasal tepkimeler sonucunda açığa çıkan enerjiden 10 milyon kat daha büyüktür. Yüksek enerji açığa çıkmasından dolayı nükleer filyon müt-hiş bir enerji kaynağıdır. Bir filyon reaksiyonunda, ağır çekirdekler nötron bakımından zengin olduğundan serbest nötronların emisyonu meydana gelir (De Sanctis vd. 2016). Şekil 5'te ^{235}U çekirdeğinin çeşitli filyon reaksiyonları listelenmiştir.

Filyon, bazı ağır çekirdeklerde kendiliğinden gerçekleşebilmektedir. Bazı ağır çekirdeklerde ise nötronlar, gama ışınları veya ağır iyonlarda bombardıman edilerek oluşturulur. Çeşitli filyon yapabilen çekirdekler ($_{90}\text{Th}$, $_{92}\text{U}$, $_{95}\text{Am}$ vb.) arasında ^{235}U , ^{233}U ve ^{239}Pu izotoplarının yarı ömürleri ve tesir kesitlerinin yüksek olması nedeniyle diğerlerine kıyasla daha önemli filyon çekirdekleridir (Dinçer 1987).

Güçlü nükleer bağlanma nedeniyle, filyon sırasında açığa çıkan enerji diğer enerji üretim kaynaklarına kıyasla çok büyük bir enerjidir. Bu enerji, tipik olarak filyon olayı başına yaklaşık olarak 200 MeV mertebesindedir. Bu enerjinin çoğu filyon parçalarının kinetik enerjisi iken, yaklaşık %10-20'si uyarma enerjisidir. Tipik bir filyon reaksiyonunda nötron ve gama emisyonu gözlenir (Schunck ve Robledo 2016).

Fisyon olayında enerjileri yaklaşık 2 MeV olan 2-3 nötron oluşur. Oluşan nötronlar yeni fisyon reaksiyonları meydana getirebilir. Bu olaya zincirleme çekirdek reaksiyonu (tepkimesi) denilmektedir. Nükleer santrallerde kullanılan tepkimeler ve atom bombası fisyon olayına örnek olarak verilebilir.

Şekil 5. $^{235}\text{U}_{92}$ çekirdeğinin çeşitli fisyon reaksiyonları ve açığa çıkan enerjiler (De Sanctis vd. 2016).



Etrafımızdaki füzyon olayına yıldızlar ve güneş örnek olarak verilebilir. Uranyum gibi ağır çekirdeklerin parçalandığı nükleer fisyonun aksine, füzyonda hafif elementler bir araya gelerek daha ağır elementler oluşur (Kikuchi vd. 2012). Oluşan daha ağır elementler, füzyonda kaynaşan hafif elementlerden daha az kütleyle sahiptir. Bu kütle farkı enerjinin açığa çıkmasına neden olur. Örneğin; kütle numaraları sırasıyla 2 ve 3 olan döteryum ve trityum çekirdekleri bir araya geldiğinde birleşerek bir helyum çekirdeği ve nötron oluşturur. Bu olayda kütle farkı 17.6 MeV enerji olarak salınır. Füzyonun gerçekleşebilmesi için protonların ve daha ağır çekirdeklerin (pozitif yüklü ve doğal olarak itici) elektrostatik itici kuvvet ile nükleonları bir arada tutan nükleer güçlü kuvvetin üstesinden gelecek kadar mesafeleri az olmalıdır. Bu durum, çekirdekler çok yüksek termonükleer sıcaklığa ısıtıldığında mümkündür. Füzyon reaksiyonları; Döteryum-Döteryum (D-D) veya Döteryum-Trityum (D-T) çekirdek tepkimeleri olmak üzere iki şekilde gerçekleşebilmektedir. Döteryum ve Trityum çekirdeklerinin füzyon olayına katılabilmeleri için gereken termonükleer sıcaklık yaklaşık olarak 100 milyon °C'dir. Bir füzyon reaksiyonuyla salınan enerji, kimyasal reaksiyonlarda salınan enerjiden çok daha büyüktür. Bunun nedeni, çekirdekte nükleonları bir arada tutan bağlanma enerjisi atom ve molekülleri bir arada tutan bağ enerjisinden çok daha büyük olmasıdır. Örneğin, hidrojen atomunun iyonlaşma enerjisi 13.6 eV'tur. Bu enerji, Döteryum ve Trityum çekirdeklerinin füzyon olayında salınan enerjinin milyonda birinden daha azdır (Kikuchi vd. 2012).

4. Nükleer Reaktörler

Nükleer enerji dünya elektrik arzında önemli bir rol oynamaktadır. Günümüzde dünya çapında toplam 389.5 GW (e) kapasiteye sahip çalışır durumda olan 437 adet nükleer reaktör bulunmaktadır (IAEA 2022).

Nükleer reaktörler, nükleer enerjiyi elektrik enerjisine dönüştüren yapılardır. Günümüz teknolojisinde nükleer reaktörlerde fisyon reaksiyonuna dayalı nükleer enerji üretilmektedir. Nükleer reaktörlerde zincirleme çekirdek reaksiyonları kontrollü olarak gerçekleştirilerek enerji üretimi yapılmaktadır. Füzyon reaksiyonlarından yararlanarak enerji elde etmeye yönelik çalışmalar bulursa da ticari boyuta henüz ulaşamamıştır.

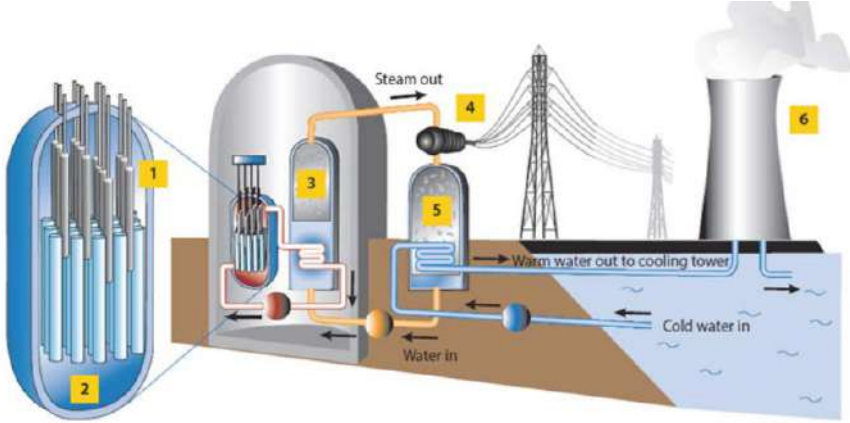
Nükleer santraller yapısı itibarıyla termik santrallere benzer özellikler bulundurmaktadır. Aralarındaki temel fark buharın elde edilmiş şeklidir (Eral 2015). Nükleer reaktörlerde fisyon reaksiyonu sonucunda oluşan enerji ısı enerjisine, ısı enerjisi de elektrik enerjisine dönüştürülmektedir.

Nükleer reaktörler temel olarak yakıt, yavaşlatıcı (moderatör), soğutucu, kontrol çubukları, reflektör, reaktör kalbi ve koruyucu zırh kısımlarından oluşmaktadır. Şekil 6'da basınçlı su reaktörünün temel bileşenleri örnek olarak gösterilmiştir. Şekil 6'da numaralandırılan bileşenlerin açıklamaları aşağıda verilmiştir:

1. Reaktör: Yakıt çubukları şekilde açık mavi renkli çubuklardır. Yakıt çubukları basınçlı suyu ısıtır. Kontrol çubukları gri renkli çubuklardır. Kontrol çubukları, fisyon sürecini kontrol etmek veya durdurmak için nötronları soğurur.
2. Soğutucu ve yavaşlatıcı: Yakıt ve kontrol çubukları, soğutucu ve moderatör görevi gören suyla (birincil devre) çevrilidir.
3. Buhar jeneratörü: Nükleer reaktör tarafından ısıtılan su, yüksek basınçlı buhar oluşturmak için termal enerjiyi binlerce boru aracılığıyla ikincil bir su devresine aktarır.
4. Turbo jeneratör seti: Buhar, tıpkı bir fosil yakıt fabrikasında olduğu gibi elektrik üretmek için jeneratörü döndüren türbini çalıştırır.
5. Kondensör: Buharı tekrar buhar üreticine pompalanan suya dönüştürmek için ısıyı uzaklaştırır.
6. Soğutma kulesi: Kondensörde dolaşan soğutma suyundaki ısıyı, ortam sıcaklığına yakın kaynağa geri döndürmeden önce uzaklaştırır. Termodinamik kanunları nedeniyle mekanik enerjiye dönüştürüle-

meyen fazla termal enerjiyi boşaltmak için bazı tesisler tarafından soğutma kulelerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Şekil 6. Bir nükleer güç reaktörünün temel bileşenleri
(De Sanctis vd. 2016).



Nükleer reaktörlerde en önemli bileşen yakıt malzemesidir. Nükleer yakıt olarak başlıca ^{235}U , ^{239}Pu ve ^{233}U izotopları kullanılmaktadır. Bu izotoplardan yalnızca ^{235}U doğada bulunmaktadır ve çalışan reaktörlerin çoğunda temel yakıttır. Doğada bulunan uranyumun %0,72'si fisil ^{235}U izotopudur (Grenthe vd. 2006). Nükleer reaktörlerde yakıt olarak uranyumun kullanılması için işlemlerden geçmesi gerekmektedir. Bunun için; doğal uranyum içeriğindeki ^{235}U oranını arttırmak için zenginleştirme işlemi uygulanır. Çoğu reaktör bir uranyum dioksit karışımı ve plütonyum dioksit karışımı olan MOX yakıt kullanmaktadır (De Sanctis vd. 2016). Toryum temelli nükleer yakıtların kullanıldığı reaktör tasarımları 1990'lı yıllarda tasarlanmaya başlanmıştır (Nguyen vd. 2022). Ancak; Toryum fisil özellik göstermediği için tek başına nükleer yakıt olarak kullanımı olası değildir. ^{232}Th izotopunun ^{239}Pu veya ^{233}U izotopları ile birlikte kullanılması gerekmektedir (Aslan 2022).

Fisyon reaksiyonu sonucunda ortaya çıkan hızlı nötronların yavaşlamasını ve tekrar yakıt çekirdeği tarafından yakalanmasını sağlamak için yavaşlatıcı (moderatör) kullanılmaktadır. Fisyon reaksiyonu sonucunda serbest kalan ısı enerjisi reaktör kabını ısıtır. Reaktör kabının soğutulması ve açığa çıkan ısı enerjisinin reaktör dışına aktarılmasını sağlamak amacıyla soğutucu bulunmaktadır. Ayrıca; nötron sayılarının kontrolünü ve zincirleme reaksiyonun kontrol altında tutulmasını sağlamak için kontrol elemanları mevcuttur. Nükleer Reaktörün çalışması nedeniyle oluşan radyasyondan personelleri korumak amacıyla çelik ve ağır beton gibi maddelerden yapılmış bir zırh bulunmaktadır.

Günümüze kadar çeşitli nükleer reaktör tipleri geliştirilmiştir. Nükleer reaktörler, yakıtlarına, soğutucularına, yavaşlatıcılarına, nötron enerjilerine göre sınıflandırılabilir. Dünya geneline bakıldığında kullanılan reaktör tipleri İleri Kaynar Sulu Reaktör (Advanced Boiling Water Reactor-ABWR), İleri Gaz Soğutmalı Reaktör (Advanced Gas Cooled Reactor-AGR), Kaynar Sulu Reaktör (Boiling Water Reactor-BWR), Hızlı Üretken Reaktör (Fast Breeder Reactor-FBR), Gaz Soğutmalı Reaktör (Gas Cooled Reactor-GCR), Hafif Su Soğutmalı Grafit Yavaşlatıcılı Reaktör (Light Water Cooled Graphite Moderator Reactor-LWGR), Basınçlı Ağır Sulu Reaktör (Pressurized Heavy Water Reactor-PHWR), Basınçlı Su Reaktörü (Pressurized Heavy Water Reactor-PWR) ve Su Soğutmalı Su Yavaşlatıcılı Güç Reaktörü (Water Cooled Water Moderator Power Reactor-WWER)'dir.

Ayrıca, bu nükleer reaktörler nesillerine göre de sınıflandırılmaktadır. 1950-1960'lı yıllarda ilk olarak geliştirilen nükleer reaktörler Nesil-I reaktörleri olarak isimlendirilmiştir. Shippingport / Dresden, Magnox ve VK-50, BiNPP reaktörleri Nesil-I reaktörlerine örnek olarak verilebilir. 1970'lerde geliştirilen reaktörler Nesil-II reaktörleridir. LWR (BWR ve PWR), CANDU (CANada Deuterium Uranium reactor), AGR Nesil-II reaktörleri, Nesil-II reaktörlerine örnek olarak verilebilir. 1990'lı yıllarda geliştirilenler Nesil-III reaktörleridir. LWR, ABWR ve System 80+ reaktörleri bu sınıfta yer alan reaktörlerdir. 2010 yılından itibaren ise Nesil-III+ reaktörleri kullanılmaya başlanmıştır (Gu 2018). Günümüzde ise dünya genelinde kullanılan çoğu nükleer reaktör Nesil-II seviyesindeki reaktörlerdir (Goldberg ve Rosner 2011). Nesil-IV reaktörleri ise araştırma ve geliştirme aşamasında olup, bu reaktörlerin 2030-2050 yıllarında önemli bir enerji kaynağı haline geleceği düşünülmektedir (Locatelli vd. 2013).

Türkiye'de Nükleer Santral kurulumuna yönelik planlamalar 1962 yılında görüşülmeye başlanmış ve 12 Mayıs 2010 tarihinde "Türkiye Cumhuriyeti Hükümeti ile Rusya Federasyonu Arasında Akkuyu Sahasında Bir Nükleer Güç Santralinin Tesisine ve İşletimine Dair İşbirliğine İlişkin Anlaşma" imzalanmıştır (URL-3). Akkuyu Nükleer Güç Santralinin yılda 40 Milyar kWh elektrik enerjisi üreteceği düşünülmektedir. Akkuyu Nükleer Güç Santrali'nde AES 2006 tasarımı toplam 4800 MW kapasiteli ve dört üniteden oluşan VVER-1200 tipi reaktör kullanılacaktır (Akyüz 2017).

Kaynaklar

- Akyüz, E. (2017). Advantages and disadvantages of nuclear energy in Turkey: Public perception.” *Eurasian Journal of Environmental Research*, 1(1), 1-11.
- Aslan N. (2022). *Nükleer Kimya*. İksad yayınevi.
- Bodansky, D. (2007). *Nuclear energy: principles, practices, and prospects*. Springer Science & Business Media.
- Changizi, V., Shafiei, E., & Zareh, M. R. (2013). Measurement of ²²⁶Ra, ²³²Th, ¹³⁷Cs and ⁴⁰K activities of wheat and corn products in Ilam province–Iran and Resultant annual ingestion radiation dose. *Iranian journal of public health*, 42(8), 903.
- Cox, J. D., & Ang, K. K. (2009). *Radiation Oncology E-Book: Rationale, Technique, Results*. Elsevier Health Sciences.
- De Sanctis, E., Monti, S., & Ripani, M. (2016). *Energy from nuclear fission*. Undergraduate Lecture, © Springer International Publishing Switzerland.
- Diñçer S. (1987). *Nükleer Fisyon*. Journal of the Faculties of Engineering of Uludağ University 2(1), 7-16
- Dołhańczuk-Śródka, A. (2012). Estimation of external gamma radiation dose in the area of Bory Stobrowskie forests (PL). *Environmental monitoring and assessment*, 184, 5773-5779.
- Eral, M. (2015). *Nükleer güç santralleri ve ülkemiz*. Ege Üniversitesi Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Teknoloji Anabilim Dalı, İzmir, 9, 2017.
- Erdoğan, M. (2017). İyonlaştırıcı radyasyon ve korunma yöntemleri. *Selçuk Üniversitesi Fen Fakültesi Fen Dergisi*, 43(2), 139-147.
- Goldberg, S., & Rosner, R. (2011). *Nuclear reactors: Generation to generation*. Cambridge: American academy of arts and sciences.
- Grenthe, I., Drożdżynski, J., Fujino, T., Buck, E. C., Albrecht-Schmitt, T. E., & Wolf, S. F. (2006). *Uranium. The chemistry of the actinide and transactinide elements*, 253-698.
- Gu, Z. (2018). History review of nuclear reactor safety. *Annals of Nuclear Energy*, 120, 682-690.
- Hanifi, Ç. A. M., & Bülbül, M. (2023). Akdeniz Bölgesinde Kozmik Eş Radyasyon Doz Değerlerinin Expacs Programı ile Belirlenmesi. *Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 6(1), 208-219.
- IAEA Nuclear Power Reactors In The World 2022 Edition <https://www.iaea.org/publications/15211/nuclear-power-reactors-in-the-world>
- International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (2020). Principles for non-ionizing radiation protection. *Health physics*, 118(5), 477-482.

- Janik, M., & Tokonami, S. (2009). Natural and artificial sources of radioactivity in Poland. *Japanese Journal of Health Physics*, 44(1), 116-121.
- Kikuchi, M., Lackner, K., & Tran, M. Q. (2012). Fusion physics.
- Lenzen, M. (2008). Life cycle energy and greenhouse gas emissions of nuclear energy: A review. *Energy conversion and management*, 49(8), 2178-2199.
- Locatelli, G., Mancini, M., & Todeschini, N. (2013). Generation IV nuclear reactors: Current status and future prospects.” *Energy Policy*, 61, 1503-1520.
- Mansir, I. B., Jaoji, A. A., AlArjani, A. S., & Jonah, S. A. (2023). Recent review of natural and artificial background radiation dosimetry studies in Saudi Arabia. *Radiation and environmental biophysics*, 1-11.
- Murty, V. R. K., & Karunakara, N. (2008). Natural radioactivity in the soil samples of Botswana. *Radiation Measurements*, 43(9-10), 1541-1545.
- Nguyen, T., Wang, X., & Bromley, B. (2022) Review of Methods and Results for Reactor Physics Analysis of Thorium-Based Fuels From Irradiation Experiments Conducted in NRU. *Journal of Nuclear Engineering and Radiation Science*.
- Özden, S., & Aközcan, S. (2022). Indoor radon levels in dwellings of Kırklareli, Turkey. *Sakarya University Journal of Science*, 26(1), 224-231.
- Schunck, N., & Robledo, L. M. (2016). Microscopic theory of nuclear fission: a review. *Reports on Progress in Physics*, 79(11), 116301.
- Syaza, S. K. F., Umar, R., Hazmin, S. N., Kamarudin, M. K. A., Hassan, A., & Juahir, H. (2017). Non-ionizing radiation as threat in daily life. *Journal of Fundamental and Applied Sciences*, 9(2S), 308-316.
- URL-1, <https://www.ndk.org.tr/mevzuat> Erişim: 23.05.2023
- URL-2, <https://www.tenmak.gov.tr/2016-06-09-00-43-55/135-gunumuzde-nukleer-enerji-rapor/834-bolum-06-radyasyondan-korunma.html> Erişim: 22.05.2023
- URL-3, <http://www.akkunpp.com/> Erişim:28.05.2023
- Uşaklı, A. B. (2004). Nükleer radyasyon ve etkileri. *Türk Silahlı Kuvvetleri Dergisi*, 379, 118-126.
- Wolbarst, A. B., Wiley Jr, A. L., Nemhauser, J. B., Christensen, D. M., & Hendee, W. R. (2010). Medical response to a major radiologic emergency: a primer for medical and public health practitioners. *Radiology*, 254(3), 660-677.

Farmasotik Kimyada Heterosiklik Bileşiklerin Mikrodalga Destekli Sentezinin Avantajları ve Uygulamaları

Yıldız Uygun Cebeci¹

Özet

Heterosiklik bileşikler organik kimyanın en büyük ve en önemli kategorisini oluşturmaktadır. Piyasada bulunan ilaçların % 80'ini heterosiklik bileşikler oluşturmaktadır. Doğal bileşiklerin, vitaminlerin, nükleik asitlerin, hormonların ve sentetik ilaçların yapısında çoğunlukla 5 üyeli heterosiklik bileşikler bulunmaktadır. Heterosiklik bileşikleri sentezlemek için kullanılan yöntemlerin çoğu sürdürülebilir değildir. Son yıllarda nitrojen içeren beş üyeli heterosiklik bileşikler dahil olmak üzere bir çok bileşiği daha etkili şekilde sentezlemek için mikrodalga yöntemini kullanmaya başlamıştır. Mikrodalga yöntemi, homojen ısı dağılımı, daha temiz kimya, iyileştirilmiş verimler, reaksiyon sürelerinde azalma, daha yüksek ürün kalitesi gibi geleneksel ısıtma yöntemlerine göre çok büyük avantajlar sağlamaktadır.

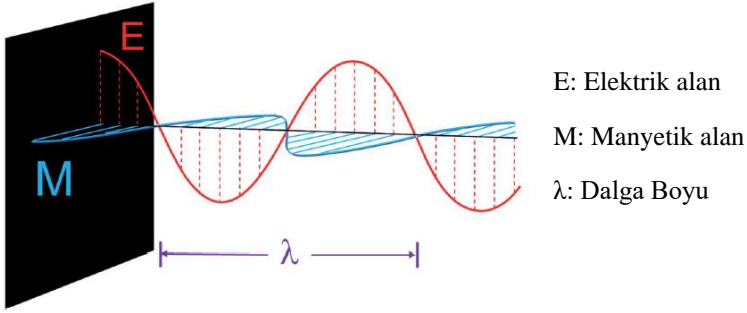
Giriş

Heterosiklik yapılar, birçok biyolojik olarak aktif molekülde bulunmalarından dolayı büyük ilgi görmüştür. Özellikle nitrojen içeren heterosiklik bileşiklerin biyolojik olarak aktif olduğu bilinmektedir [1]. Günümüzde, N-heterosiklik bileşikler birçok farmakolojik alanda sıkça kullanılmaktadır [2]. Bu tür heterosiklik bileşikler vitaminler, herbisitler, mantar önleyici, bakteri önleyici ve kanser önleyici gibi birçok ilacın yapısında bulunmaktadır. Daha etkili ilaçların sentezlenmesi organik kimya açısından devam eden bir süreçtir [3]. Son yıllarda organik kimyacılar, heterosiklik bileşiklerin sentezinde kullanılan pahalı paladyum, altın veya diğer eşit derecede pahalı ve çevreyi kirleten katalizörler yerine yeni yöntemler geliştirdi [4]. Mikrodalga (Mw) ışınlandırılması olarak bilinen bu yeni yöntemle birlikte yüksek verim ve çevreye zararsız olarak sentez yapılmasını sağlamaktadır [5]. Mikrodalga destekli organik sentez,

¹ Öğretim Görevlisi, Kırklareli Üniversitesi, yıldizuygun41@hotmail.com,
Orcid: 0000-0001-7712-8625



dielektrik hacimsel ısıtmayı alternatif bir ısı kaynağı olarak kullanır ve bu tekdüze ısı dağılımı nedeniyle daha hızlı ve daha seçici reaksiyonlarla sonuçlanır. Mikrodalga dielektrik ısıtma, ortamın elektromanyetik radyasyonu ısıya kanalize etme yeteneğinden yararlanarak kimyasal reaksiyonları yönlendirir. Reaksiyon ortamında bulunan dipoller veya iyonlar, MW ışınlamasının bir sonucu olarak uygulanan bir elektrik alanında hizalandığında gerçekleşir. Elektrik alanda, dipoller veya iyon alanı salınan elektrik alanla yeniden hizalanmaya çalışır ve bu süreçte moleküler sürtünme ve dielektrik kayıplar nedeniyle ısı şeklinde enerji kaybeder [6]. Mikrodalga ışınları reaksiyon kabının duvarlarından serbestçe geçebilir, doğrudan reaksiyon karışımının molekülleri ve iyonları ile birleşebilir. Klasik ısıtma yöntemiyle kullanılan çözücünün kaynama noktasının üstüne çıkılmazken, mikrodalga ışınlandırılmasıyla çok daha yüksek sıcaklıklara çıktığı bilinmektedir. Dielektrik ısıtma yalnızca emici bir malzeme içinde üretildiğinden MW enerjisini ısıya dönüştüren reaksiyon kapları, elektromanyetik dalgalara rahatça absorplaması için şeffaf olmalıdır. Sıcaklığın bir fonksiyonu olarak penetrasyon derinliği ile MW frekansı arasındaki korelasyon hakkında birçok çalışma vardır ve genellikle düşük teğete sahip malzemelerin yüksek penetrasyon derinliklerine sahip olduğu görülmüştür [7].



Şekil 1: Mikrodalga Enerjisinin Genel Şeması

Mikrodalga ilaçları genel olarak 2,45 GHz frekansında çalışır iki kategoride sınıflandırılır: tek modlu (monomod) ve çok modlu MW reaktörleri [8]. Tek modlu (monomod) mikrodalga cihazların en büyük avantajı, aynı genliğe ancak farklı salınım yönlerine sahip alanların girişimi tarafından üretilen bir duran dalga modeli oluşturabilmesidir. Bu modelde mikrodalga enerji yoğunluğunun minimum ve enerji büyüklüğünün maksimum olduğu bir durum oluşur [9]. Tek modlu cihazlarda

elektromanyetik ışınlama, magnetrondan reaksiyon kabına doğru dikdörtgen veya dairesel bir dalgayla iletilir [10].

Tek modlu (monomod) mikrodalga cihazları daha çok Ar-Ge laboratuvarlarındaki küçük ölçekli sentezler için özel olarak tasarlanmıştır. Bu cihazlar kapalı sistemlerdir. Sıcaklığı 250 °C'ye kadar çıkarılabilir, 20 bar basınçta 0,2-50 mL arasında değişen hacimler arasında sentez yapabilme olanağı sağlamaktadır. Tek modlu (monomod) mikrodalga cihazı sentetik organik kimyada özellikle ilaç keşfi çalışmalarında kullanılmaktadır. Ayrıca çözücüsüz ortamda reaksiyon koşullarını sağlayabildiği için yeşil kimya açısından da oldukça önemlidir [11]. Tek modlu cihazların en önemli avantajlarından biri yüksek ısıtma hızıdır, fakat tek seferde sadece bir reaksiyon yapılabildiği için çok modlu cihazlara göre dezavantajlı olduğu söylenebilir [12]. Çok modlu mikrodalga cihazlar 1967 yılında ABD' de kullanılmaya başlanan ev tipi mikrodalga cihazların dönüştürülmüş bir versiyonudur. Çok modlu mikrodalga cihazlarında aynı anda birden fazla numune denemesi yapılabildiği ve tek modlu cihazlara göre daha fazla miktarda ürünle çalışılabildiği için endüstriyel ölçekteki prosesler için daha kullanışlı olduğu söylenebilir [13, 14]. Çok modlu cihazlardaki en önemli eksiklik sıcaklığın homojen olarak dağıtılamamasıdır. Sıcaklık ve basıncın aynı anda ayarlanabildiği mikrodalga cihazlarda, düşük kaynama noktalı çözücülerle yüksek verimli sentezler yapabilmek mümkündür [15]. Son yıllarda üretilen mikrodalga cihazlarda, sıcaklığı 300 °C'ye kadar basınç ise 200 bar'a kadar çıkabilmektedir.

Bu kitapta özellikle ilaç çalışmalarında kullanılan heterosiklik bileşiklerin hem klasik hem de mikrodalga yöntemi ile sentez çalışma sonuçlarının kıyaslandığı örneklere yer verilecektir. Bu sayede mikrodalga cihazı ile yapılan sentezlerin avantajları daha açık şekilde vurgulanmış olacaktır.

1. Piyol



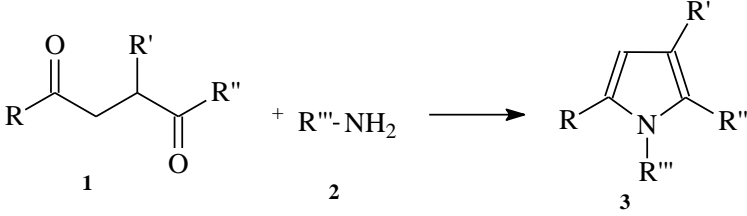
Piyol

Piyol, dört karbon atomu ve bir nitrojen atomundan oluşan halkalı bir heterosiklik bileşiktir. Klasik ısıtma yoluyla Pirollerin sentezi, Knorr, Pall-Knorr, Hantzsch yoğunlaşması ve Clauson-Kaas gibi bilinen birçok

metod ile yapılmaktadır. Bu metodların çoğu yüksek ısı gerektiren zor reaksiyon koşullarıdır.

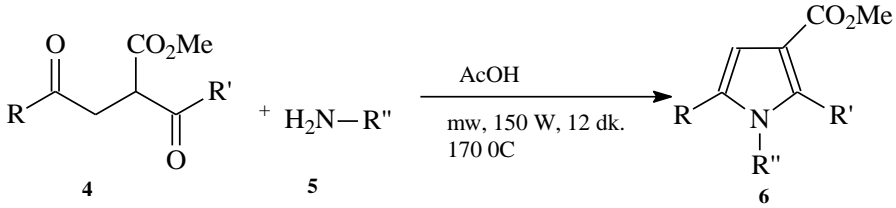
1.1. Paal-Knorr Pirol Sentezi

Paal-Knorr Pirol Sentezi, 1,4-dikarbonil bileşiğinin birincil amin veya amonyak reaksiyonu sonucunda pirol bileşiğinin elde edilmesidir.



Şekil 2: Paal-Knorr metoduna göre pirol sentezi

Literatüre bakıldığında pirol sentezinin 60-80 °C sıcaklık aralığında 8-24 saat sürede gerçekleştirildiği görülmektedir [16, 17]. Mikrodalga ışınladılması kullanılarak bu reaksiyon koşulları büyük ölçüde iyileştirilebilir. Şekil 3'de görüldüğü gibi mikrodalga yöntemi kullanıldığında 12 dakika gibi çok kısa bir sürede reaksiyon tamamlanmaktadır [18].



Şekil 3: Mikrodalga yöntemi ile pirol sentezi

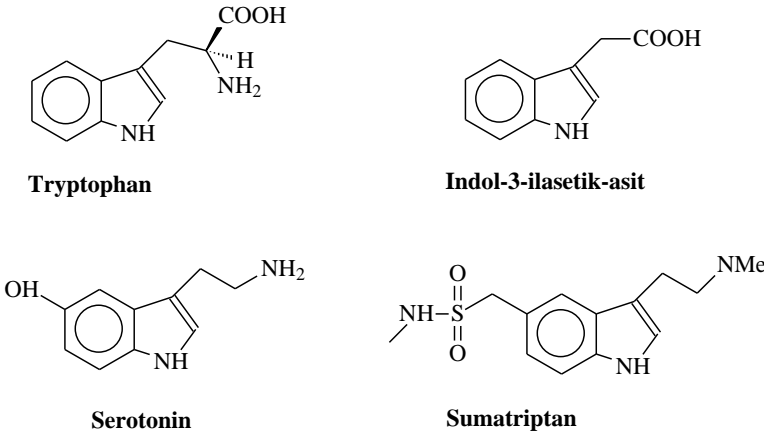
1.2. Pirolün Tıbbi Uygulamaları

Pirol halkası, heterosiklik sistemler arasında doğal ve sentetik ürünlerin yapısında en çok rastladığımız yapıdır. Pirol halkasında bulunan elektronlarından dolayı halkanın daha kolay bağ yaptığı düşünülmektedir [19]. Piyasada bulunan birçok ilacının yapısında pirol halkası bulunmaktadır [20]. Ayrıca klinik çalışması halen devam eden birçok ilaç formülünde pirol halkası bulunmaktadır. Pirol halkasının antimikrobiyal aktivite gösterdiği yapılan çalışmalar sonucu ortaya çıkarılmıştır. Triazol

halkasına bağlı olan primidin-pirol bileşiklerinin meme kanseri hücrelerine karşı yapılan testlerde büyük ölçüde aktivite gösterildiği yapılan çalışmada ortaya çıkmıştır [30]. Mikrodalga destekli sentezlerde sürenin kısalması ve daha yüksek verimle ürün elde edilebilmesinden dolayı, özellikle kanser ilaçları çalışma süresini kısaltacağından çok büyük önem teşkil etmektedir [21]. Tüm bu aktivitelerin yanı sıra piroller, virüslere ve tümörlere karşı antiviral aktivite gösterebilmekte ve antikoksidial, anti inflamatuvar, antipsikotik, antikonvülsan ve antitümör aktivitelerde umut vaat etmektedir.

2. İndol

İndol, pirol halkasının 2,3 pozisyonuna benzen halkasının kaynaşmasıyla oluşan bileşiktir. Heterosiklik bileşikler içerisinde en yaygın olarak bilinen indol halkasıdır. İndol halkası, doğal olarak oluşan binlerce alkaloid, ilaç ve diğer bileşiklerin yapısında bulunmaktadır.

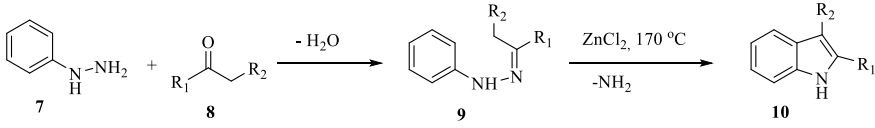


Şekil 4: İndol halkası içeren bazı ilaçlar

İndol sentezi için birçok yöntem bilinmektedir. Bunların içerisinde en yaygın olanı Fischer indol sentezi yöntemidir.

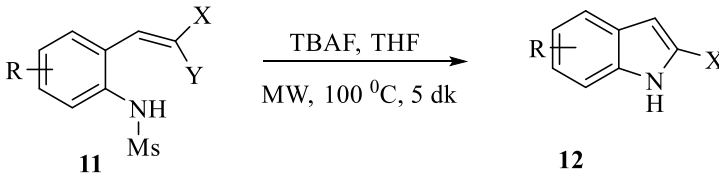
2.1. Fischer İndol Sentezi

Bu reaksiyon 1983 yılında Emil Fischer tarafından keşfedildi ve şimdiye kadar indollerin hazırlanmasında en yaygın kullanılan yöntemdir. Fischer sentezi yöntemine göre, arilhidrazon bileşiği protik asit veya ZnCl₂, PCl₃, FeCl₃, TsOH, HCl, H₂SO₄, PPA gibi lewis asitlerinin varlığında halka kapanması reaksiyonu ile oluşmaktadır.



Şekil 5: Fischer metoduna göre indol sentezi

İndol halkasına halojen bağlı olan bileşiklerin biyolojik aktivitesinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Şekil 6' te gösterilen ve literatürde verilen sentezde [22], 2-(gem-dibromo vinil)-N-metilsülfonilaniilin (11) mikrodalga ışınlandırılması ile 100 °C, 5 dk' da reaksiyonu sonucu molekül içi halka kapanma reaksiyonu ile 2-haloindol (12) bileşiği elde edilmiştir. Güçlü elektron çeken gruplar (F, Cl, Br, I gibi) amini aktive ederek molekül içi halka kapanmasını hızlandırır [23].



X= Br, Cl

R= H, Me, F, Cl, Br, I, MeO, PhMeO

Şekil 6: Mikrodalga yöntemi ile indol sentezi

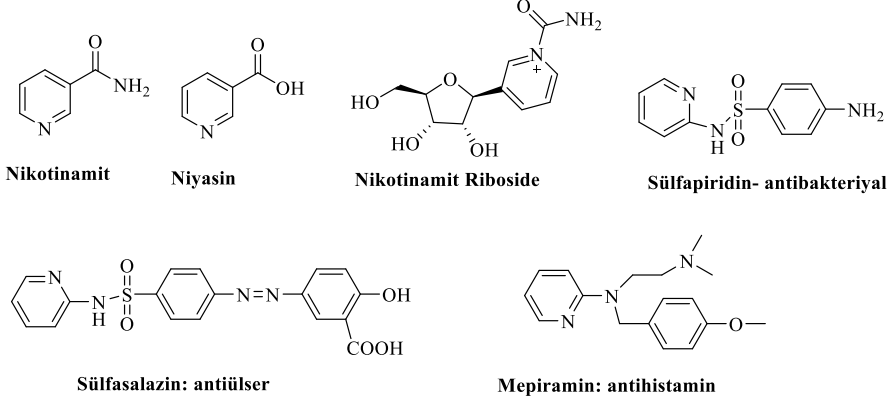
2.2. İndolün Tıbbi Uygulamaları

İndol halkası içeren heterosiklik bileşikler anti-kanser, anti-bakteriyel, anti-viral, anti-enflamatuvar ve anti-migren aktiviteleri gibi çok çeşitli alanlarda aktivite göstermektedir [24].

3. Piridin

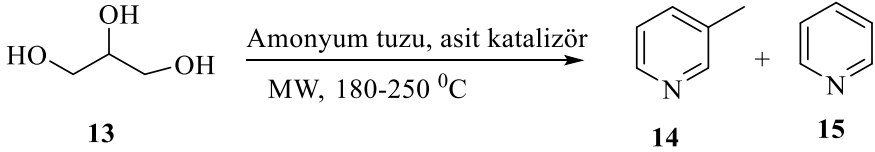
Piridin, benzen halkasındaki bir CH grubunun nitrojen atomu ile yer değiştirmesinden gelen tek bir heteroaromatik halka içerir. Ramsay (1877), piridin'i ilk kez, asetilenin hidrojen siyanür ile kızgın demir borulu bir fırında reaksiyona girmesiyle sentezledi; aynı zamanda bu sentezlenen ilk heterosiklik bileşiktir [25]. Arthur Hantzsch daha sonra (1881) piridin bileşiklerini, bir β-ketoester, bir aldehit ve amonyaktan başlayarak çok bileşenli bir reaksiyon yoluyla kendi adını taşıyan sentezle sentezledi [26].

Piridin'in en önemli özelliklerinden biri, koordinasyon kompleksleri için organik bir çözücü veya ligand olarak kullanılmasıdır [27, 28, 29]. Piridin çekirdeği, vitaminler, alkaloidler ve koenzimler gibi birçok doğal üründen ve ayrıca birçok ilaçta ve böcek ilaçlarında bulunur (Şekil 7) [30, 31].



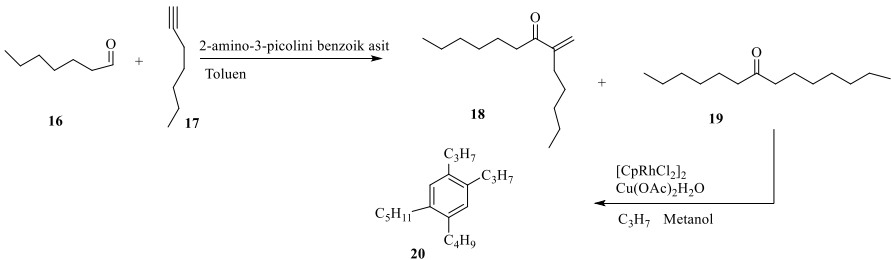
Şekil 7: Piridin halkası içeren bazı ilaçlar.

Piridin sentezi için bilinen yöntemlerin yanında, daha çevreci ve daha hızlı sentezlenmesi için mikrodalga destekli çalışmalar yapılmıştır [32]. Bu çalışmada biyodizel üretiminde yan ürün olarak elde edilen gliserolün amonyum tuzları ile reaksiyonundan piridin elde edilmiştir.



Şekil 8: Mikrodalga yöntemiyle piridin sentezi

Şekil 9'da piridin sentezi için farklı bir örnek verilmiştir [33]. Bu çalışmada birden çok adım üzerinden dallanmış bir piridin sentezlenmiştir.



Şekil 9: Çok basamaklı piridin sentezi

2 basamakta gerçekleşen reaksiyonda öncelikle Heptanal (16) ve hept-1-yne (17) toluen içinde reaksiyonu ardından tetradekan-7-one (19) ile reaksiyona girmiştir. Çok basamaklı yöntemle elde edilen piridin türevi bileşik (20) hem geleneksel hem de mikrodalga yöntemi ile sentezlendi. Bileşiğin verim ve süre olarak kıyaslanması tablo 1'de gösterilmiştir. Tablo 1'de görüldüğü gibi mikrodalga ve klasik yöntem arasındaki farklar çok fazladır. Mikrodalga yöntemi ile çok kısa sürede gerçekleşmesine rağmen aynı verim ile elde edilmiştir.

Tablo 1: 20 numaralı bileşiğin klasik ve mikrodalga yöntemine göre kıyaslanması

| Bileşik numarası | Metod | Reaksiyon süresi (dakika) | Verim (%) |
|------------------|----------------------------|---------------------------|-----------|
| 20 | Klasik ısıtma metodu | 600 | 92 |
| 20 | Mikrodalga metodu (150 °C) | 10 | 92 |

3.1. Piridinin Tıbbi Uygulamaları

Piridin bazlı kimyasal bileşikler, birçoğu biyolojik aktiviteye sahip olmakla birlikte, ilaç endüstrisinde çok fazla kullanılırlar. Yapılan çalışmalarda sentezlenen piridin bazlı bileşiklerin antibakteriyel, antifungal ve anti-biyofilm aktivite gösterdiği ortaya konulmuştur [34]. Piridin türevi olan 2-asetil ve 4-asetil piridin gibi bileşikler, anti-inflamatuar aktivitelerin yanı sıra anti-kanser, anti-diyabetik, antioksidan, anti-viral, analjezik ve anti-malarial özelliklerine sahiptir [35]. Piridin içeren ilaçlar klinik uygulamada romatoid artrit, ülseratif kolit ve Crohn hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır [36]. Piridin türevleri ayrıca Gram negatif bakteriler E. coli ve Gram pozitif bakteriler S. albus'a karşı seçici antibakteriyel aktivite sergileyebilir.

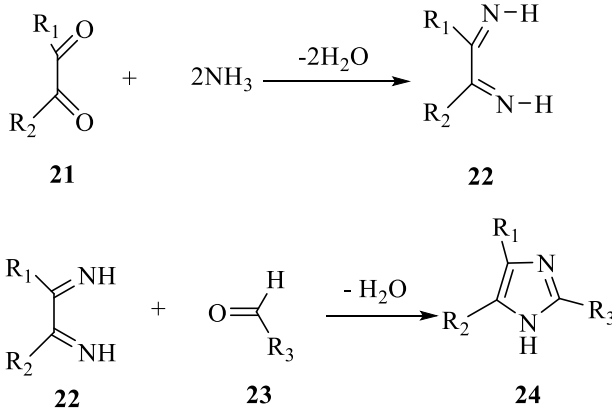
4. İmidazole

İmidazol, $C_3N_2H_4$ formülüne sahip organik bir bileşiktir. Kimyada, diazol olarak sınıflandırılan aromatik bir heterosiklik bileşiktir. Pek çok doğal ürün, özellikle alkaloidler, imidazol halkası içerir. İmidazol halka

sistemi, histidin ve ilgili hormon histamin gibi önemli biyolojik yapı taşlarında bulunur. Bazı antifungal ilaçlar, nitroimidazol serisi antibiyotikler ve sedatif midazolam gibi birçok ilaç bir imidazol halkası içerir [37, 38, 39, 40]. İmidazol sentezinde literatürde en bilinen yöntemlerden birisi Debus–Radziszewski sentezidir.

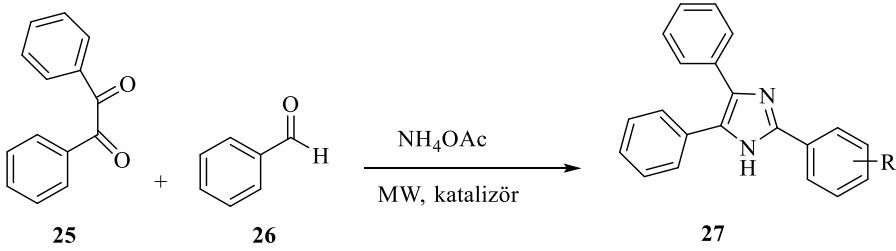
4.1. Debus–Radziszewski imidazol sentezi

Debus–Radziszewski imidazol sentezi, bir 1,2-dikarbonil, bir aldehit ve amonyak veya bir birincil aminden imidazollerin sentezi için kullanılan çok bileşenli bir reaksiyondur. Reaksiyon iki aşamada meydana gelmektedir. İlk aşamada, dikarbonil ve iki amonyak molekülü, bir diimin vermek üzere iki karbonil grubu reaksiyona girer. İkinci aşamada diimin aldehit ile reaksiyona girmektedir



Şekil 10: Debus–Radziszewski metoduna göre imidazol sentezi

Benzaldehit (26) ve benzil (25) amonyum asetat içerisinde mikrodalga yöntemiyle (Ni-C) katalizör varlığında sentez gerçekleştirilmiştir ve (27) bileşiği elde edildi [41]. Bu bileşiğin dört farklı türevi için hem mikrodalga hem de klasik yöntemler kullanıldı. İki yöntemin sonuçları Tablo 3'te gösterilmiştir. Mikrodalga yöntemi ile reaksiyon süresinin çok kısaldığı ve verimin yükseldiği açık bir şekilde görülmektedir.



Şekil 11: Mikrodalga yöntemiyle imidazol sentezi

Tablo 2: 27 numaralı bileşiğin klasik ve mikrodalga yöntemine göre kıyaslanması

| R | Klasik Yöntem (reflux) | | Mikrodalga Yöntemi | |
|---------|------------------------|-----------|-----------------------|-----------|
| | Reaksiyon süresi (dk) | Verim (%) | Reaksiyon süresi (dk) | Verim (%) |
| H | 270 | 70 | 20 | 90 |
| 3-Cl | 300 | 68 | 25 | 86 |
| 4-MeO | 240 | 72 | 15 | 88 |
| 3,4-MeO | 240 | 70 | 15 | 85 |

4.2. İmidazole Tıbbi Uygulamaları

İmidazol türevleri çok çeşitli farmakolojik aktiviteye sahiptir. Literatür araştırması, imidazol ve türevinin analjezik ve antiinflamatuar [42-45], kardiyovasküler [46-48], anti-neoplastik, anti-fungal [49, 50], enzim inhibisyon [51, 52] anti antelmintik [53], anti-filarial, anti-viral ve anti-ülser aktivite gösterdiği bilinmektedir. Özellikle antifungal aktivite gösteren imidazol halkası içeren bileşiklerin sentezinde mikrodalga yöntemi oldukça etkilidir. 2-nitro imidazol (azomisin) ve 1-(2-hidroksietil)-2-metil-5-nitroimidazol (metronidazol), trikomonosit anti-bakteriyel maddelerdir. Metronidazol ile birlikte diğer nitroimidazoller (misonidazol, metrazol ve klotrimazol) önemli anti-kanser ilaçlarıdır.

5. 1,2,3-Triazole

1,2,3-Triazol, iki karbon atomu ve üç nitrojen atomundan oluşan $\text{C}_2\text{H}_3\text{N}_3$ moleküler formülüne sahip beş üyeli halkalı heterosiklik bileşiktir. Triazol halkası birçok farklı grupta substute olabildiğinden dolayı birçok

mikrodalga yöntemde, geleneksel yöntemle göre %11'e kadar daha yüksek verimle oluşmaktadır.

Tablo 3: 34 numaralı bileşiğin klasik ve mikrodalga yöntemine göre kıyaslanması

| Çözücü | Reaksiyon süresi (dakika) | | Verim (%) | |
|---------------------------------|------------------------------|----|---------------|----|
| | Klasik yöntem | MW | Klasik yöntem | MW |
| t-BuOH/H ₂ O | 1440 | 15 | 55 | 60 |
| t-BuOH | 1440 | 15 | 55 | 60 |
| DMF | 600 | 10 | 73 | 81 |
| DMF/H ₂ O | 1440 | 15 | 61 | 72 |
| CH ₂ Cl ₂ | 1440 | 15 | 68 | 71 |

5.1. 1,2,3-triazolün Tıbbi Uygulamaları

1,2,3-triazoller, antiproliferatif, antikonvülsan, antimikrobiyal, antineoplastik, antiviral, analjezik, antiinflamatuvar, antikanser ve antimalaryal özelliklerinden dolayı tıbbi uygulama alanında oldukça geniş yere sahiptir [57].

6. Sonuç ve Öneriler

Organik kimyada heterosiklik bileşiklerin sentezinde reaksiyon koşullarını iyileştirme önemli ve geliştirmeye açık bir konudur. Heterosiklik bileşikler; antibakteriyal, antifungal, antikanser gibi birçok farmasötik bileşiğin yapısında bulunmaktadır. Fakat bunların sentezi çoğu zaman çok zordur ve sentez sırasında yan ürün oluşma ihtimali çok yüksektir. Mikrodalga yönteminde sentezde kullanılmaya başlanması ile birlikte, klasik ısıtma yöntemi ile yapılamayan ve çok yüksek sıcaklıkta, düşük verimle ve düşük saflıkla elde edilen ürünler daha kolay sentezlenmeye başlamıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda mikrodalga yöntemi ile sentezlenen ürünlerin, daha düşük sıcaklıkta ve kısa sürede daha yüksek verimle elde edildiği görülmüştür. Birçok avantajından dolayı özellikle sentezlenmesi zor olan heterosiklik bileşikler için mikrodalga son yıllarda tercih edilen yöntem haline gelmiştir.

Kaynaklar

1. A. P. Taylor, R. P. Robinson, Y. M. Fobian, D. C. Blakemore, L. H. Jones and O. Fadeyi, Modern advances in heterocyclic chemistry in drug discovery, *Org. Biomol. Chem.*, 2016, 14, 6611–6637.
2. R. Tandon, I. Singh, V. Luxami, N. Tandon and K. Paul, Recent Advances and Developments of in vitro Evaluation of Heterocyclic Moieties on Cancer Cell Lines, *Chem. Rec.*, 2019, 19, 362.
3. D. Garella, E. Borretto, A. Di Stilo, K. Martina, G. Cravotto and P. Cintas, Microwave-assisted synthesis of Nheterocycles in medicinal chemistry, *Med. Chem. Commun.*, 2013, 4, 1323–1343.
4. T. D. Montgomery and V. H. Rawal, Palladium-Catalyzed Modular Synthesis of Substituted Piperazines and Related Nitrogen Heterocycles, *Org. Lett.*, 2016, 18, 740–743.
5. B. Goutam, *Green Synthetic Approaches for Biologically Relevant Heterocycles*, Elsevier Inc., 2015.
6. J. Sun, W. Wang and Q. Yue, Review on Microwave-Matter Interaction Fundamentals and Efficient Microwave- Associated Heating Strategies, *Materials*, 2016, 9, 231.
7. S. Tagliapietra, E. Calcio Gaudino, K. Martina, A. Barge and G. Cravotto, Microwave Irradiation in Micro- Meso-Fluidic Systems; Hybrid Technology has Issued the Challenge, *Chem. Rec.*, 2019, 19, 98.
8. *Microwave Chemistry*, ed. G. Cravotto and D. Carnaroglio, De Gruyter, Berlin, Germany, 2017, ISBN 978-3-11-047993-5.
9. J.-I. Sugiyama, Electromagnetic Relationship between Microwaves and Flow Reactor Systems, *Chem. Rec.*, 2019, 19, 146.
10. T. Vants and A. Mishra, Sustainable synthesis with microwave irradiation, *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, D. A. Atwood, John Wiley & Sons. 2016, p. 333.
11. C. O. Kappe, My Twenty Years in Microwave Chemistry: From Kitchen Ovens to Microwaves that aren't Microwaves, *Chem. Rec.*, 2019, 19, 15.
12. A. K. Rathia, B. Manoj, Z. Radek and R. S. Varma, Microwave-assisted synthesis – catalytic applications in aqueous media, *Coord. Chem. Rev.*, 2015, 291, 68–94.
13. N. R. Khan and V. K. Rathod, Microwave assisted enzymatic synthesis of specialty esters: a mini – review, *Process Biochem.*, 2018, 75, 89–98.

14. A. De la Hoz, A. D'iaz-Ortiz and P. Prieto, Chapter 1 "Microwave-Assisted Green Organic Synthesis", *Alternative Energy Sources for Green Chemistry*, 2016, Ciudad Real.
15. I. Polaert, L. Estel, M. Delmotte, D. Luart and C. Len, A new and original microwave continuous reactor under high pressure for future chemistry, *AIChE J.*, 2017, 63, 192–199.
16. Iron-Catalyzed Inexpensive and Practical Synthesis of N-Substituted Pyrroles in Water N. Azizi, A. Khajeh-Amiri, H. Ghafuri, M. Bolourtchian, M. R. Saidi, *Synlett*, 2009, 2245-2248.
17. Magnesium Nitride as a Convenient Source of Ammonia: Preparation of Pyrroles G. E. Veitch, K. L. Bridgwood, K. Rands-Trevor, S. V. Ley, *Synlett*, 2008, 2597-2600.
18. Microwave-Assisted Paal-Knorr Reaction - Three-Step Regiocontrolled Synthesis of Polysubstituted Furans, Pyrroles and Thiophenes
G. Minetto, L. F. Raveglia, A. Segà, M. Taddei, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 5277-5288.
19. H. H. Nguyen and M. J. Kurth, Microwave-Assisted Synthesis of 3-Nitroindoles from N-Aryl Enamines via Intramolecular Arene–Alkene Coupling, *Org. Lett.*, 2013, 15, 362–365.
20. A. Carpita, A. Ribecai and P. Stabile, Microwave-assisted synthesis of indole- and azaindole-derivatives in water via cycloisomerization of 2-alkynylanilines and alkynylpyridinamines promoted by amines or catalytic amounts of neutral or basic salts, *Tetrahedron*, 2010, 66, 7169–7178.
21. A. Thiriveedhi, R. Nadh, N. Srinivasu, Y. Bobde, B. Ghosh and K. Sekhar, Design, synthesis and anti-tumour activity of new pyrimidine-pyrrole appended triazoles, *Toxicol. In Vitro*, 2019, 60, 87–96.
22. M. Wang, P. Li, W. Chen and L. Wang, Microwave irradiating synthesis of 2-bromo(chloro) indoles via intramolecular cyclization of 2-(gem-dibromo(chloro)vinyl) anilines in the presence of TBAF under metal-free conditions, *RSC Adv.*, 2014, 4, 26918.
23. M. L. Deb and P. K. Baruah, Deamination of Indole Mannich Bases: An Efficient Route to 3-Benzyl/ Alkylindoles via a Metal-Free Transfer Hydrogenation Under Microwave Irradiation, *Curr. Organocatal.*, 2016, 3, 84–89.
24. N. Chadha and O. Silakari, Indoles as therapeutics of interest in medicinal chemistry: Bird's eye view, *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, 134, 159–184.

25. Altaf A.A., Shahza A., Gul Z., Rasool N., Badshah A., Lal B., Khan E. A Review on the Medicinal Importance of Pyridine Derivatives. *J. Drug Des. Med. Chem.* 2015;1:1–11. doi: 10.11648/j.jddmc.20150101.11.
26. Hantzsch A. Condensations produkte aus Aldehydammoniak und ketonartigen Verbindungen. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1881;14:1637–1638. doi: 10.1002/cber.18810140214.
27. Kazachenko A.S., Akman F., Vasilieva N.Y., Issaoui N., Malyar Y.N., Kondrasenko A.A., Borovkova V.S., Miroshnikova A.V., Kazachenko A.S., Al-Dossary O., et al. Catalytic Sulfation of Betulin with Sulfamic Acid: Experiment and DFT Calculation. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:1602. doi: 10.3390/ijms23031602.
28. McCullough J.P., Douslin D.R., Messerly J.F., Hossenlopp I.A., Kincheloe T.C., Waddington G. Pyridine: Experimental and Calculated Chemical Thermodynamic Properties between 0 and 1500°K.; a Revised Vibrational Assignment I. *J. Am. Chem. Soc.* 1957;79:4289–4295. doi: 10.1021/ja01573a014.
29. Gero A., Markham J.J. Studies on Pyridines: I. The Basicity of Pyridine Bases. *J. Org. Chem.* 1951;16:1835–1838. doi: 10.1021/jo50006a001.
30. Hamada Y. Role of Pyridines in Medicinal Chemistry and Design of BACE1 Inhibitors Possessing a Pyridine Scaffold. In: Pandey P.P., editor. *Pyridine*. IntechOpen; London, UK: 2018. pp. 10–29.
31. Ling Y., Hao Z.-Y., Liang D., Zhang C.L., Liu Y.F., Wang Y. The Expanding Role of Pyridine and Dihydropyridine Scaffolds in Drug Design. *Drug Des. Devel. Ther.* 2021;15:4289–4338. doi: 10.2147/DDDT.S329547.
32. D. Bayramoğlu, G. Gurel, S. G. Ali and M. Gullu, Thermal Conversion of Glycerol to Value-Added Chemicals: Pyridine Derivatives by One-Pot Microwave-Assisted Synthesis, *Turk. J. Chem.*, 2014, 38, 661–670.
33. H. Lee, Y. Sim, J. Park and J. C. Microwave-Assisted, Rhodium(III)-Catalyzed N-Annulation Reactions of Aryl and α,β -Unsaturated Ketones with Alkynes, *Chem.–Eur. J.*, 2014, 20, 323–333.
34. M. A. Pradeep, N. R. Kumar, D. K. Swaroop, N. S. Reddy, K. Sirisha, C. G. Kumar, N. J. Babu, T. Ganapathi and B. Narsaiah, Design and Synthesis of Novel Pyrimidine/ Hexahydroquinazoline-Fused Pyrazolo[3,4-b] Pyridine Derivatives, Their Biological Evaluation and Docking Studies, *ChemistrySelect*, 2019, 4, 138.

35. A. Altaf, A. Shahzad, Z. Gul, N. Rasool, A. Badshah, B. Lal and E. Khan, A Review on the Medicinal Importance of Pyridine Derivatives, *Journal of Drug Design and Medicinal Chemistry*, 2015, 1, 1–11.
36. D. T. Felson, J. S. Smolen, G. Wells, B. Zhang, L. H. Van Tuyl, J. Funovits, et al., American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials, *Arthritis Rheum.*, 2011, 63, 573–586.
37. Karitzky, A. R.; Rees, C.W.R.; Scriven, E.F.V. (1984). *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. Vol. 5. pp. 469–498. ISBN 978-0-08-042072-1.
38. Grimmett, M. Ross (1997). *Imidazole and Benzimidazole Synthesis*. Academic Press. ISBN 978-0-08-053445-9.
39. Brown, E. G. (1998). *Ring Nitrogen and Key Biomolecules*. Kluwer Academic Press. ISBN 978-94-011-4906-8.
40. Pozharskii, A. F.; et al. (1997). *Heterocycles in Life and Society*. John Wiley & Sons. ISBN 978-0-471-96033-1.
41. T. S. Chundawat, N. Sharma, P. Kumari and S. Bhagat, Microwave-Assisted Nickel-Catalyzed One-Pot Synthesis of 2, 4, 5-Trisubstituted Imidazoles, *Synlett*, 2016, 27, 404–408.
42. M. Suzuki, S. Madesa, K. Matsumoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1986, 59(8), 3111–3120.
43. F. Suzuki, T. Kuroda, T. Tamura, *J. Med. Chem.*, 1992, 35(15), 2863–2870.
44. S.A. El – Feky, Z.K. Abdel – Samii, *Pharmazie*, 1995, 50, 341–343.
45. L. Isikdag, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1999, 72(1), 24–29.
46. D.W. Robertson, E.E. Beedle, J.H. Krushinski, G.D. Pollock, H. Willson, J.S. Wyssvl, *J. Med. Chem.*, 1985, 28(6), 717–727.
47. P.W. Erhardt, A.A. Hagdon, D. Davey, C.A., Venepalli, Griffin C.W., Gomez R.P., Wiggins J.R., Ingebretsen W.R., Pang D, *J. Med. Chem.*, 1989, 32 (6), 1173–6.
48. R.A. Johnson, S.M. Huang, E.S. Huang, *Anti viral research*. 1999, 41 (3), 101–111.
49. M.D. Brewer, R.J. Dorgan, B.R. Manger, P. Mamalis, R.A. Webster, *J. Med. Chem.*, 1987, 30(10), 1848–53.
50. J.A. Nathanson, *Mol. Pharmacol.*, 1985, 28(3), 254–68.
51. L.I. Kruse, C. Kaiser, J.S. Frazee, E. Garvey, E.L. Hilbert, W.A. Faulkner, K.E. Flaim, *J. Med. Chem.* 1986, 29(12), 2465–72.
52. H.S. Liyk Hsu, H. Kiyota, M. Segawa, *J. Biochem.*, 1998, 123(3), 416–422.

53. E. Lunt, C.G. Newton, C. Smith, G.P. Stevens, M.F. Stevens, C.G. Straw, R.J. Walsh, *J. Med. Chem.*, 1987, 30(2), 357- 66.
54. R. Kharb, P. Sharma and M. Yar, Pharmacological significance of triazole scaffold, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2011, 26, 1–21.
55. Breugst, M.; Reissig, H.-U. The Huisgen Reaction: Milestones of the 1,3-Dipolar Cycloaddition. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2020, 59 (30), 12293– 12307, DOI: 10.1002/anie.202003115.
56. N. J. P. Subhashini, P. Kumar, N. Gurrupu and V. Yerragunta, Design and synthesis of imidazole-1,2,3- triazoles hybrid compound by microwave-assisted method: evaluation as an antioxidant and antimicrobial agents and molecular docking studies, *J. Mol. Struct.*, 2019, 1180, 618–628.
57. J. Neto and G. Zeni, A decade of advances in the reaction of nitrogen sources and alkynes for the synthesis of triazoles, *Coord. Chem. Rev.*, 2020, 409, 213217.

Enrichment with the Morin Ligand of Titanium Element from Waste Ash in Galvanising Factories

Buse Dağcı İsmailler¹

Cemile Özcan²

Abstract

In this study, it is aimed to determine the amount of titanium (Ti) in waste ash samples taken from galvanizing factories by using flame atomic absorption (FAAS). In addition, in these wastes, zinc (Zn), silicon (Si), nickel (Ni), manganese (Mn), iron (Fe), chromium (Cr), cadmium (Cd), aluminum (Al), lead (Pb) elements are also the method is intended to be determined.

Different solvent mixtures were tried to prepare the ash samples for analysis and sonication assisted extraction (SAE) device was used at this stage. Morine ligand and Triton X-100 as surfactant was used for the recovery of Ti. The optimum results found were applied on ash samples. As a result of the study, while the optimum recovery values varied between 96-99% , the relative standard deviation values were found to be less than 10%. The enrichment factor and the recovery value in real samples were found to be 45 and 83%, respectively.

1. Introduction

Nowadays, there is a great tendency towards the utilisation of waste materials. The waste ash used in this study is one of the wastes from the galvanising industry and it is used in the industry because it contains high amounts of zinc. However, high value elements such as Titanium (Ti) in galvanising ash, which also contains other metals, are excluded from the evaluation. For these reasons, an alternative method has been developed for the utilisation of galvanising waste for industrial use.

1 Kırklareli Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Kırklareli, Türkiye, bUsEdAgCi_@hotmail.com, Orcid: 0000-0001-9363-9951

2 Kırklareli Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Kırklareli, Türkiye, cemilebal.ozcan@klu.edu.tr, Orcid: 0000-0002-2954-0612

Ti, which is rarely found in nature, is the most abundant element after aluminium, iron and magnesium in the earth's crust at a rate of 6 per thousand. Ti is one of the transition metals with atomic number 22, located in the d orbital of the 4th period of the 4B group in the periodic table [1-2].

The rarity of ore distribution and the difficulty of obtaining Ti from its ore make it an expensive metal. Ti element, which is widely distributed in the earth's crust, is found in rutile (TiO_2), ilmenite (FeTiO_3), titanomagnetite ($\text{Fe}_3\text{O}_4 \cdot \text{TiO}_2$), perovskite (CaTiO_3), etc. It is one of the various important sprouts and is also found in alluvial-volcanic rocks and sediments formed from them. Sediments may contain heavy metals in the range of 3-12%, usually consisting of ilmenite, rutile, leucosene, zircon and monazite [3-4].

Ti and its alloys provide excellent services in various industries. In the 21st century, the commercial and industrial use of Ti has matured, but new technologies and applications continue to develop. The density of Ti is only 60 per cent of that of steel or nickel-based alloys. Tensile strength is much better than many stainless metals. Commercial Ti alloys have a higher melting point than steel alloys. Non-magnetic Ti has good heat transfer properties and its coefficient of expansion is lower than that of steel and aluminium. While the aerospace sector accounts for a significant portion of Ti production, it finds use in many fields, including biomedical engineering, marine and chemical applications, automotive and sports equipment [1-7].

Although Ti is as strong as some steels, its density is only half that of steel. It is a widely used element in the aerospace industry in airframe construction, jet engines, missiles, power generation, automotive, chemical and petrochemical industries, shape memory polymeric materials, sports equipment, dentistry (as implant material, etc.), medicine and nuclear fusion reactor construction [6]. It is also used extensively in biomedical materials, especially due to its biocompatibility, non-corrosiveness and processability [7]. In addition, it is also used in flame retardants, insulation materials, rubber, leather and textile industries [8].

The zinc coating method applied to the surface to prevent corrosion on metals is called galvanising. In this study, galvanising ash, i.e. ash containing high zinc content, which is used for the production of zinc and is used as waste, is used. Zinc ash is formed during various processes of galvanising metal sheet or pipe. The galvanising process generates large quantities of waste containing high amounts of zinc, such as from casting, smelting and other metal industries [9-14]. In the galvanising process, zinc and nickel are

commonly used for metallic coating, but cadmium, copper, tin, chromium, gold and silver metals are also used [14]. Since the waste ash generated after the galvanising process may contain precious metals, it should be evaluated.

The aim of this study was to develop a new sample preparation method based on emulsion-diffraction extraction (EKE) with Triton X-100 emulsion agent using morin ligand prior to the determination of Ti metal by FAAS and to develop a method for the determination of Ti element in galvanised ash, a galvanised waste. In addition, before the experimental study, different solvent mixtures were tried to prepare the ash samples for analysis and optimum conditions were determined.

2. Material and Experimental Method

In the recovery study of Ti in galvanising wastes using morin ligand have been determined to Ti and other metals by using Agilent brand flame atomic absorption spectrometer (FAAS). Instrumental variables related to the measurements are given in Table 2.1. Other auxiliary materials used are: Sound waves-assisted liquid extraction device (ISOLAB brand), Centrifuge (Hettich EBA III brand), Vortex (Wisemix, Vm-10, Wisd brand), Ultra pure water device (ELGA brand), Analytical balance (Shimadzu, 0.1 mg precision) etc. The chemicals used in the experiment were of Merck quality and all were of analytical purity.

Table 2.1. Parameters related to the measurement of Ti

| Wavelength (nm) | Slit width (nm) | Lamp current (mA) | Acetylene flow rate (L/min) | N ₂ O flow rate (L/min) |
|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------------------|------------------------------------|
| 364.3 | 0.5 | 20.0 | 6.5 | 11.00 |

2.1. Preparation of Standard Solutions

Stock and dilute solutions were prepared at known concentrations to obtain the calibration graphs used in the quantitative analysis. Standard solution was prepared for Ti metal and analysed for Ti by FAAS. The standard of Ti was 1000 mg/L standard NIST (National Institute of Standard and Technology, primary standard substance) stock solution. From the 1000 mg/L stock solution, appropriate intermediate stock (50 mg/L) solution was prepared. Then, from these intermediate stock solution, standard solution was prepared in the range of 1-25 mg/L for Ti.

2.2. Recovery of Ti Element by Morin Ligand

Galvanised waste ash (0.25 g) was firstly solubilised in 20 min using SAE with a mixture of HCl:HNO₃:H₂O₂ (1:3:2, v:v:v) which provides maximum solubilisation in the solubilisation specified by Dağcı et al. [15]. In the method validation, optimum conditions were determined by performing recovery studies on the model solution by adding 25µL Ti (from 25 ppm). After the optimum conditions were determined, application was made to real galvanised waste ash. The solubilised waste ash samples were made up to a final volume of 10 mL and enrichment with morin ligand was carried out.

The selection of a suitable sample preparation procedure is one of the most critical steps in the determination of elements using atomic spectrometric techniques [16-18]. The aim of this study was developed a new sample preparation method added Triton X-100 emulsion agent using morin ligand prior to the determination of Ti metal by FAAS and to develop a method for the determination of Ti element in galvanised ash, a galvanised waste. The main variables affecting the EKE method, pH of the sample solution, amount of morin used as ligand, amount of surfactant Triton X-100, extraction time, matrix ion effects were optimised. When calculating the reaction yield [18];

$$\text{yield}\% = \frac{\text{Actual yield}}{\text{Theoretical yield}} \cdot 100 \quad \text{equation was used.}$$

After being subjected to the enrichment process steps, the yields were calculated by using the absorbance values read in FAAS. Based on the data, graphs and charts were obtained.

3. Results and Discussion

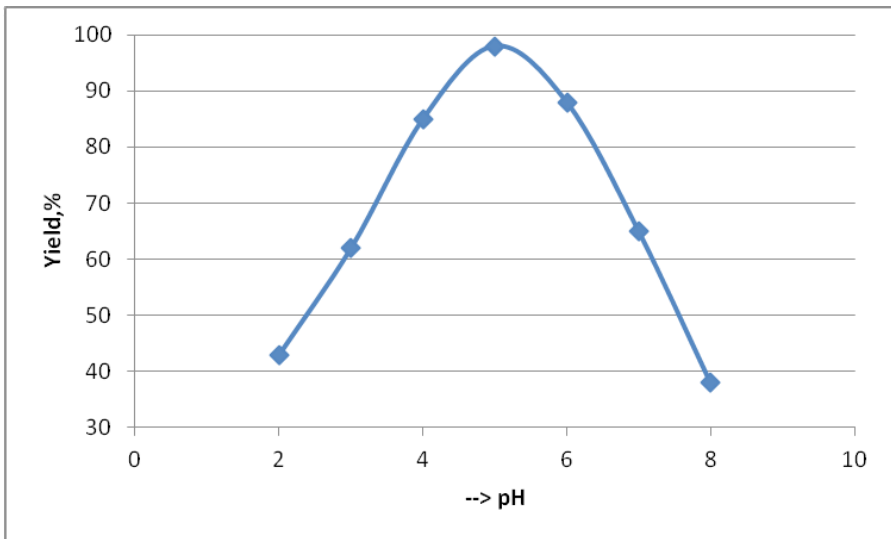
The enrichment of Ti was carried out according to the procedure described in the experimental section and the % yield was calculated with the equation given above and the graphs among Fig 3.1-3.4 were obtained. The calibration range obtained for Ti was 1-25 mg/L, the calibration equation was $y = 0.0009x + 0.0022$ and the regression coefficient was 0.9991. Important parameters such as pH effect, ligand amount, Triton X-100 amount were investigated in the recovery of Ti with Morin ligand.

3.1. Morin ligand-Ti recovery study

3.1.1. pH Effect

The pH value plays an important role in metal chelate interaction and subsequent extraction steps. The pH was adjusted to seven different pH values selected between 2-8 and the variation of the amount of adsorbed Ti at the end of 20 min with pH was examined and the results are given in Fig 3.1. Model solutions containing Ti on morin ligand and Triton X-100 were prepared to determine the appropriate pH range. The pH of the solutions were adjusted to the desired values with dilute NaOH/HCl. As shown in Figure 3.1, the best recovery effect was obtained at pH 5.00 for Ti. Therefore, the pH of the model solution used in the optimisation studies was set to 5.00.

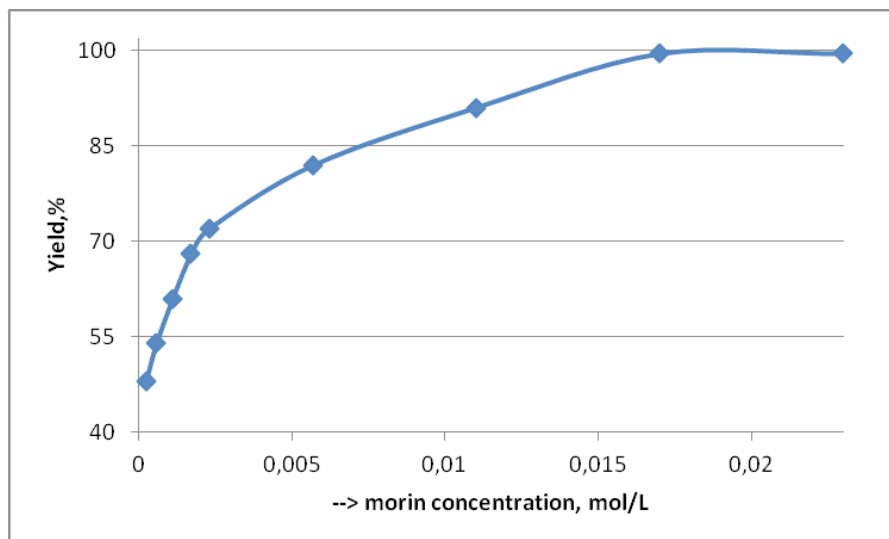
Figure 3.1. Determination of the optimum pH range.(1.15 mg/L Ti standard; morin content 0.017 M; 0.002% Triton X-100; time 20 min; pH range 2-8).



3.1.2. The Effect of Ligand Amount on Recovery

The amount of ligand used is very important for the quantitative recovery of metal ions. As can be seen in Fig 3.2, recovery values were obtained using 0.023; 0.017; 0.011; 0.0057; 0.0023; 0.0017; 0.0011; 0.00057; 0.00023 mol/L morin ligand. Based on these values, 0.017 mol/L was found to be the optimum value for morin ligand with Ti recovery of 99.0%.

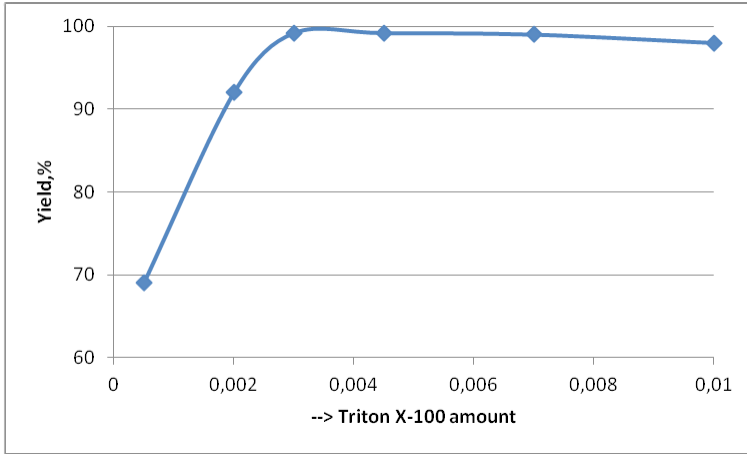
Figure 3.2. Determination of the optimum amount of morin ligand. (pH = 5; 1.15 mg/L Ti standard; 0.002% Triton X-100)



3.1.3. The Effect of Triton X-100 Amount on Recovery

For a successful emulsion diffraction point extraction, it will be necessary to maximise the extraction efficiency by minimising the phase volume ratio of the surfactant to be used [16-17]. The effect of surfactant concentration on extraction efficiency was investigated in the range of 0.0005-0.01 %. The results are shown in Fig 3.3. It was proved that at 0.003% (v/v) concentration of Triton X-100, Ti was effectively extracted from galvanised waste. With increasing Triton X-100 concentration above 0.0045%, an increase in the overall analyte volumes and a decrease in the signals due to the viscosity of the surfactant phase were observed. The optimum surfactant concentration used for Ti was decided to be 0.003% Triton X-100 at the optimum condition with the highest possible extraction efficiency, and for the further optimisation study the amount of Triton X-100 was taken as 0.003% Ti optimum value.

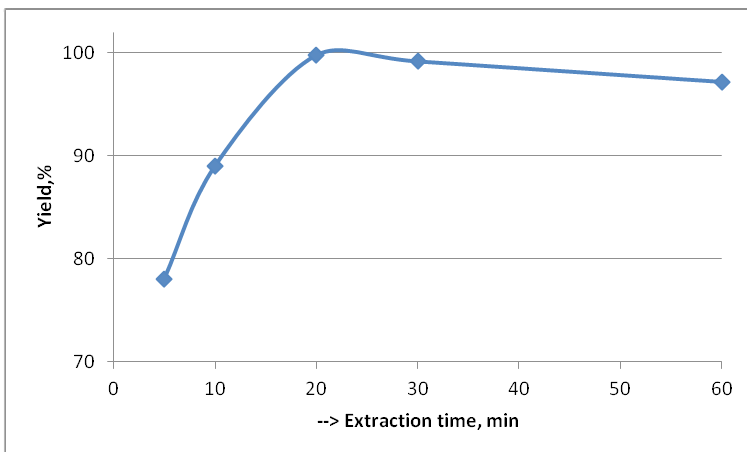
Figure 3.3. Determination of the optimum amount of Triton X-100.
(pH = 5; 1.15 mg/L Ti standard; 0.017 mol/L Morin)



3.1.4. The Effect of Time on Recovery

Studies were carried out at room temperature to determine the appropriate stirring time. Extraction efficiency versus extraction time, 5-60 minutes time range was analysed. The % efficiency was calculated from the values found and the % efficiency versus stirring time was plotted. The results obtained are given in Fig 3.4. As can be seen from the figure, the best stirring time for Ti was found to be 20 min and it was decided to use this time in future optimisation studies.

Figure 3.4. Graph of the effect of extraction time on reaction yield.
(pH = 5; 1.15 mg/L Ti standard; 0.017 mol/L Morin; 0.003% Triton X-100)



3.1.5. The Effect of Matrix Ions on Recovery

In order to examine the effect of matrix ions on the recovery, the solubilisation process was carried out using the acid mixture and time (maximum dissolution at 20 minutes with $\text{HCl}:\text{HNO}_3:\text{H}_2\text{O}_2$ (1:3:2) mixture), which gave the highest concentration result for the optimum amount of solubilised Ti in SAE extraction for galvanised ash [15]. For the recovery of Ti in the solubilised sample, the optimum conditions found in the appendix were applied and analysed by FAAS [15-18]. The recovery efficiency result obtained for Ti was found to be 88%. The enrichment factor was determined as 45 times.

4. Conclusions

In this study, galvanised ash, which is used for zinc production and used as waste, is used, i.e. ash containing high zinc content. Since the waste ash after the galvanising process can contain precious metals, it is foreseen that this waste should be evaluated. For this purpose;

- Method validation and optimisation using FAAS for the analysis of total Ti in waste ash used in galvanising process,
- SAE device (with time optimisation), which is fast and effective in preparing samples for analysis [15],
- Testing different solvent mixtures to prepare ash samples for analysis and determining the best solvent/solvent mixture [15],
- Pre-concentration using morin ligand for the recovery of Ti,
- The application of the found optimum results to real examples has been tried.

For the recovery of Ti, morin ligand and surfactant (Triton X-100) were used. The optimum results were applied to real samples. When using SAE, the samples were prepared using 50 mL falcon centrifuge tubes, because when working in large containers, the velocity of the incident wave would decrease when interacting with the sample and thus the solubilisation process would not be at the desired level. For these reasons, a separation/conversion method was developed for the determination of metals (Cr, Si, Ni, Pb, Cd, Cd, Fe, Zn, Al, Ti, Mn) by flame atomic absorption spectrometry using different acid/acid mixtures for solubilisation by SAE and also by EKE of titanium with morin ligand-surfactant. Ti ions were complexed with morin, then the surfactant Triton X-100 was added and interacted by SAE. The variables such as pH, ligand amount, surfactant amount, surfactant amount,

time which affect the accuracy and precision of the intended method were optimised and determined by FAAS. The optimised method was applied to galvanising waste.

Variables such as pH, ligand amount, surfactant amount and time play an important role in metal-chelate interaction and extraction steps. For Ti determination, pH 5.00, 0.017 mol/L morin, 0.003% Triton X-100 and 20 min extraction time were determined as optimum conditions. Optimum recovery values ranged between 96-99%, while relative standard deviation values were less than 10%. The enrichment factor and recovery value in real samples were found to be 45 and 88%, respectively. It is thought that the oxide compounds in the galvanising waste ash used in this study also act as adsorbents.

The adsorption application of metal alone, metal-morin complex and morin ligand on galvanised waste and very successful results (88% efficiency) were obtained for solutions containing the mixture. The used galvanising ash was also proved to be usable as adsorbent material. The results obtained from this study may contribute to environmental risk analysis studies specific to heavy metals in the environment where galvanising wastes are used.

References

- [1] Donachie, M. J. (2000). *Titanium: A Technical Guide*, 2nd Edition, ASM International, 381.
- [2] Ogden, H. R., Clifford, A. H. (1961). *Rare Metals. Handbook*, Reinhold Publishing Corporation, Chapman&Hall Ltd., London, UK,, pp. 559-579.
- [3] Url-1 <<https://www.britannica.com/technology/titanium-processing/The-metal-and-its-alloys>>, erişim tarihi 31.03.2020.
- [4] Burke, R. A. (2013). *Hazardous Materials Chemistry for Emergency Responders*, CRC Press, pp.51-516.
- [5] Url-2 <<https://www.mta.gov.tr/v3.0/bilgi-merkezi/titanyum>>, erişim tarihi 31.03.2020.
- [6] Url-3 < <http://www.rsc.org/periodic-table/element/22/titanium>>, erişim tarihi 31.03.2020.
- [7] Mark, J. J., Waqar, A. (2007). *Surface Engineered Surgical Tools and Medical Devices*. New York: Springer, USA, p.p. 35-47.
- [8] DPT Raporu, (2001). DPT İhtisas Raporu, Sekizinci Beş Yıllık Kalkınma Planı, Madencilik ÖİK Raporu Endüstriyel Hammaddeler Alt Komisyonu Genel Endüstri Mineralleri I (asbest-grafit-kalsit-fluorit-titanyum) Çalışma Grubu Raporu, DPT:2618-ÖİK:629, 91, Ankara.
- [9] Shibli, S. M. A., Meena, B. N., Remya, R. (2015). A review on recent approaches in the field of hot dip zinc galvanizing process. *Surface & Coatings Technol.*, 262, 210- 215.
- [10] Dvorak, P., Jandova, J. (2005). Hydrometallurgical recovery of zinc from hot dip galvanizing ash. *Hydrometallurgy*, 77, 29-33.
- [11] Ahmer, C., Maaß, P., Peißker, P. (2011). *Handbook of Hot-dip Galvanization*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co, KGaA, Weinheim.
- [12] Delvasto, P., Casal-Ramos, J. A., González-Jordán, O., Durán-Rodríguez, N. C., Domínguez-Vargas, J. R., Moncada, P. (2012). Caracterización de residuos sólidos procedentes de dos procesos distintos de galvanizado en caliente por inmersión. *Revista De Metalurgia*, 48(1), 33-44.
- [13] Trpcevska, J., Holkova, B., Briancin, J., Koralova, K., Piroskova J. (2015). The pyrometallurgical recovery of zinc from the coarse-grained fraction of zinc ash by centrifugal force, *Int. J. Miner. Process.*143, 25-33.
- [14] Url4 <https://webdosya.csb.gov.tr/db/cygm/editordosya/Galvaniz_Kaplama_Kilavuzu.pdf>, erişim tarihi 13.06.2020.
- [15] Kurşun, F. , Dağcı, B. & Özcan, C. (2021). Determination of Titanium in Zinc ash by FAAS After Digested using Ultrasound-Assisted Extraction. *Kırklareli Üniversitesi Mühendislik ve Fen Bilimleri Dergisi*, 7 (1) , 147-154. DOI: 10.34186/klujes.941163.

- [16] Mirzaei, M. Naeini A. K. (2013). Determination of Trace Amounts of Titanium by Flame Atomic Absorption Spectrometry after Cloud Point Extraction, *Journal of Analytical Chemistry*, 68(7), 595-599.
- [17] Capote, F. P., de Castro M. D. L. (2007). Ultrasonication for analytical chemistry. *Anal Bional Chem*, 387, 249-257.
- [18] Santos, H. M., Lodeiro, C., Capelo-Martinez, J. L. (2009). *The Power of Ultrasound, Ultrasound in Chemistry: Analytical Applications*. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim: ISBN: 978-3-527-31934.

Kanserde Apoptotik Sinyal Yolakları

Derya Okuyan¹

Özet

Apoptoz, programlanmış hücre ölümü olarak adlandırılan, zararlı ve gereksiz hücreleri ortadan kaldırılmasını regüle eden en önemli hücresel mekanizmalardan birisidir. Bu sıkı düzenlenmiş intihar programı doku homeostazının geliştirilmesinde ve sürdürülmesinde oldukça önemlidir. Bir diğer adıyla doğal savunma mekanizması olarak adlandırılan apoptozun bozulması, anormal hücresel proliferasyona ve genetik kusurların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Apoptotik mekanizmanın bozulması sıklıkla tümörjenez ile sonuçlanır. Apoptoz, genotoksik stres gibi hücre içinden gelen sinyallerle veya ligandların hücre yüzeyindeki ölüm reseptörlerine bağlanması gibi dışsal sinyallerle indüklenebilir. Apoptotik sinyal yolakları BCL-2 ailesi proteinleri, apoptoz inhibitörü (IAP) proteinleri ve FLICE-inhibitör proteini içeren birçok protein tarafından regüle olur. Bu kitap bölümü apoptoz ile ilişkili sinyal yolakları hakkında incelemeyi içermektedir.

1. Giriş

Apoptoz, gereksiz ve istenmeyen hücreleri ortadan kaldırarak normal gelişimde ve doku homeostazında kritik bir rol oynayan sıkı bir şekilde düzenlenmiş bir hücre ölümü şeklidir (Cotter, 2009; Kerr ve ark., 1972). Apoptotik sinyal yolakları kanserin belirgin bir ayırt edici özelliğidir. Aynı zamanda hücrenin hayatta kalması ve ölümü arasında sağlıklı bir dengenin korunmasında ve de genomun bütünlüğünün korunmasında hayati derecede önemlidir (Weinberg ve Hanahan, 2000). Kanser öncesi lezyonlarda meydana gelen DNA hasarına yanıt olarak, DNA hasarı kontrol noktalarının aktivasyonu apoptozun indüklenmesi, DNA hasarlı hücrelerin uzaklaştırılması yoluyla kanser gelişiminin engellenmesine olanak tanır (Halazonetis ve ark., 2008; Negrini ve ark., 2010). Tümör oluşumuna karşı bir bariyer görevi gören apoptotik süreç kanser hücrelerinde farklı işlemektedir. Kanser hücrelerinde tümör gelişimini ve metastazı kolaylaştıran bozulmuş apoptotik

1 Dr. Öğr. Üyesi, Bandırma Onyeddi Eylül Üniversitesi, Susurluk Tarım ve Orman Meslek Yüksekokulu, dokuyan@bandirma.edu.tr, Orcid: 0000-0001-6758-8556

sinyaller gözlemlenmektedir (Weinberg ve Hanahan, 2000; Fulda, 2010; Plati ve ark., 2008). Apoptotik sinyal yollarındaki düzensizlik sadece tümörjenezini teşvik etmekle kalmaz, aynı zamanda kanser hücrelerini kemoterapi ve radyoterapi ile indüklenen kanser hücrelerinin öldürülmesine hedefleyen apoptoz aktivasyonu aracılık eden anti-kanser ajanlarına karşı dirençli hale gelmesine neden olmaktadır (Gimenez-Bonafe ve ark., 2008; Kang ve Reynolds, 2009; Wilson ve ark., 2009). Ayrıca, kanser hücrelerine spesifik, öldürme yüksek “TNF ile ilişkili apoptozu indükleyen ligand (TRAIL)” proteinine karşı kanser hücrelerinde direnç gelişerek apoptotik sinyal yollarını inhibe olmaktadır (Kruyt, 2008; Mahalingam ve ark., 2009). TRAIL, aynı kökenli ölüm reseptörlerinden birini bağlayarak apoptozu indükleyen ve tümörlere karşı immün yanıtı regüle eden önemli bir sitokindir (Kruyt, 2008; Mahalingam ve ark., 2009; Guicciardi ve Gores, 2009). Bununla birlikte, birçok kanser hücresi tipinde, TRAIL’in inhibe olduğu ve apoptozun basıldığını yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Kruyt, 2008; Mahalingam ve ark., 2009). Kanser hücresinin apoptoza duyarlılığını artırmak ve böylece tedavi başarısızlığını minimum seviyeye çekmek için apoptoz direncinde yer alan molekülleri hedef alan terapötik stratejiler geliştirilmiştir (Gimenez-Bonafe ve ark., 2008; Kang ve Reynolds, 2009; Wilson ve ark., 2009).

Apoptozun regülasyonu apoptotik sinyal yolları olarak adlandırılan birçok sinyal yolunun aktif olarak rol oynadığı bir mekanizmadır. Kanser hücrelerinin apoptozdan kaçmak için adapte olduğu mekanizmalarda bu sinyal yolları üzerinden regüle olmaktadır (Weinberg ve Hanahan, 2000; Fulda, 2010; Plati ve ark., 2008). Hayatta kalma ve stres kaynaklı sinyal yolları apoptotik mekanizmaya bağlıdır ve apoptotik mekanizmanın bileşenlerini veya çekirdek apoptotik sinyal yollarındaki anahtar düzenleyici molekülleri doğrudan regüle eder (Brumatti ve ark., 2010; Duronio, 2008; Green ve Kroemer, 2009; Bitomsky ve Hofmann, 2009). Özellikle BCL-2 protein ailesindeki kritik apoptoz düzenleyicilerden olan inhibitör apoptoz proteini (IAP) ve CASP8 ve FADD benzeri apoptoz düzenleyici (FLICE veya c-FLIP) proteini gibi regülatörler üzerinden düzenlenirler (Fulda, 2010; Plati ve ark., 2008; Wilson ve ark., 2009; Bagnoli ve ark., 2010; Smith ve ark., 2009).

1.1. Kaspazlar: Apoptozun merkezi efektörleri

Apoptoz öncelikle kaspazlar (sisteinil, aspartata özgü proteazlar) olarak bilinen bir proteaz ailesi tarafından regüle edilir (Li ve Yuan, 2008). Ölüme neden olan sinyal yollarındaki temel moleküller olan kaspazların aktivasyonunun düzenlenmesi apoptotik hücre ölümünün aktive olabilmesine için

çeşitli kontrol noktaları tarafından geçmektedir. Kaspazlar hücrede, katalitik domainlerini oluşturan p20 büyük alt birimi ve p10 küçük alt birimine ek olarak bir N-terminal prodomaine sahip inaktif zimojenler olarak sentezlenirler (Li ve Yuan, 2008; Pop ve Salvesen, 2009). Apoptozu indükleyen sinyale yanıt olarak, başlatıcı kaspazlar, adaptör proteinleri aktive ederek oligomeric kompleks oluşturular (Pop ve Salvesen, 2009; Kurokawa ve Kornbluth, 2009).

Apoptotik sinyal yollarının başlatılmasında kaspaz aktivasyonu tek başına yeterli değildir. Ancak kaspazların hücre ölümü dışında hücre çoğalması ve farklılaşması gibi önemli biyolojik süreçlerde yer aldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Kurokawa ve Kornbluth, 2009; Kroemer ve ark., 2009; Kumar, 2007). Aktive edildikten sonra kaspazlar, önemli birçok proteini parçalayarak hücreyi degrade etmektedir (Lüthi ve Martin, 2007). Aktive edilmiş kaspazlar plazma zarının, hücre zarının yapısının bozulmasına, sitoplazmanın büzülmesine, kromatin yoğunlaşmasına ve DNA fragmentasyonuna neden olmaktadır (Lüthi ve Martin, 2007; Khosravi-Far, 2004). Apoptotik hücrenin bu morfolojik değişimleri fagositoz yoluyla özelleşmiş fagositler ve komşu hücreler tarafından tanınan ve ortadan kaldırılan apoptotik cisimlerin oluşumu ile sonuçlanır (Khosravi-Far, 2004; Bucur ve ark., 2001).

1.2. İnstrinsik Apoptotik Yolak

İntrinsik apoptotik yolak UV radyasyonu, gama ışınlaması, ısı, viral virüslans faktörleri, büyüme faktörü yoksunluğu, çoğu DNA'ya zarar veren ajan ve bazı onkojenik faktörlerin aktivasyonu dahil olmak üzere bir dizi stres uyarımı ile aktive edilir. Bu çeşitli stres etkenlerinin sinyalini mitokondriye ileten çoklu hücre içi bileşenler tarafından tanınır ve bu da mitokondriyal dış zar geçirgenliği (MOMP) ile sonuçlanır (Khosravi-Far, 2004; Bouchier-Hayes ve ark., 2005). MOMP, normalde mitokondriyal zarlar arası boşluğa (IMS) spesifik olan çeşitli proteinlerin sitozole yayılmasını sağlar. IMS'den kaçan proteinler arasında, apoptojenik faktörler olarak bilinen proteinler ölüme neden olan kaspaz kaskadının mitokondriye bağımlı olarak başlatılmasında önemli rol oynar (Wang, 2001). Sitozolde apoptojenik faktör sitokrom c, apoptoz proteaz aktive edici faktör-1'e (Apaf-1) dATP'ye bağlı bir şekilde bağlanarak prokaspaz-9'u indükleyen ve apoptozom olarak bilinen bir kompleksin oluşumunu yönlendirir, böylece oligomerizasyona ve kaspaz-9'un aktivasyonuna aracılık eder. Kaspaz-9'un aktivasyonu, apoptozu regüle eden kaspazlar-3, -6 ve -7'nin aktivasyonuna neden olur (Li ve ark., 1997).

1.2.1. Bcl-2 Protein Ailesi

MOMP indüksiyonunun kontrolünden sorumlu moleküller, apoptozun merkezi düzenleyicileridir. Çünkü MOMP, hücreyi apoptoza yönlendiren mitokondri aracılı apoptotik yolaktaki en önemli regülasyon basamağıdır (Bouchier-Hayes ve ark., 2005). Bu basamakta da BCL-2 protein ailesi üyeleri önemli görevlerde rol almaktadır. Mitokondriyal zarın geçirgenliğine aracılık eden bu üyeler “apoptotik anahtar” olarak görevi görür (Giam ve ark., 2008; Adams ve Cory, 2007). BCL-2 ailesi, intrinsik apoptotik yolun hem pro- hem de anti-apoptotik düzenleyici üyelerine sahiptir. BCL-2 aile üyeleri BCL-2 homoloji domaini (BH1-4) olarak bilinen dört korunmuş domainden en az birini içerir. Üyelerin fonksiyonları BH domaini bileşimine dayalıdır (Giam ve ark., 2008). Anti-apoptotik üyeler; BCL-2, BCL-XL, MCL1, BCL-W, A1 ve BCL-B. Proapoptotik olanlar ise; BAX, BAK ve BOK. Yalnızca BH3 domaini içerenler aile üyeleri arasında BID, BIM, BAD, BMF, HRK, PUMA, NOXA ve BIK bulunur (Giam ve ark., 2008; Danial, 2007).

C-terminal transmembran (TM) domaini BCL-2 proteinlerinde ortak olsa da, bu proteinlerin hücre altı lokalizasyonu sağlıklı hücrelerde değişiklik gösterir. Örneğin, iyi çalışılmış pro-apoptotik çok domainli BCL-2 proteinleri BAX ve BAK ile ilgili olarak, BAX ağırlıklı olarak sitozoliktir ve apoptoz indüksiyonu sırasında mitokondriye yer değiştirir, oysa BAK mitokondri ve endoplazmik retikuluma (ER) lokalize olan bir integral membran proteini-dir. Anti-apoptotik çok domainli BCL-2 proteini yapısal olarak zara bağlıdır. C-terminal kuyruğu zara sabitlenmiştir ve geri kalan kalıntılar sitozolde, mitokondride ve ER bulunur. Ancak BCL-XL, BCL-W ve MCL1, zarlarla sıkı bir şekilde ilişkili değildir. Sağlıklı hücrelerde sitozolde yer alır ve apoptoz sırasında mitokondriye geçiş yapar (Youle ve Strasser, 2008). BAX, BCL-XL, BCL-W ve MCL1’in sitozolik formlarında, BH3 domainlerine bağlanabilen karakteristik hidrofobik cep, C-terminali zara bağlanma kuyruğu tarafından baskılanır (Hinds ve Day, 2005). BCL-2 proteinlerinin mitokondriyal translokasyonu, C-terminal TM bölgesinin BH3 bağlama cebinden ayrılmasını ve mitokondriyal zara yerleşimine olanak tanır (Youle ve Strasser, 2008; Kim ve ark., 2009).

1.2.1.1. BAX ve BAK aktivasyonu

Çeşitli hücresel stres faktörlerine yanıt olarak, yalnızca BH3 domaini içeren proteinlerden olan BAX intrinsik apoptotik yolun en apikal düzenleyicisi olarak rol oynarlar (Giam ve ark., 2008; Adams ve Cory, 2007). Mitokondri aracılı apoptotik sinyal yolağında yalnızca BH3 domaini içeren hem

BAX hem de BAK eksikliği olan hücrelerde apoptozu indükleyemeyeceğini gösteren çalışmalarla belirlenmiştir (Giam ve ark., 2008; Adams ve Cory, 2007). BAX ve BAK'ın aktivasyonu homodimerlerin oluşumu ve ardından oligomerlerin regüle edilmesiyle MOMP'nin indüklenmesine neden olur (Dewson ve ark., 2008). BAX ve BAK MOMP indüklemesindeki bu önemli reaksiyonunun sonucunda apoptojenik faktörlerin salınması sağlanır ancak BAX ve BAK'ın hangi mekanizma tarafından aktive edildiği son yıllarda tartışma konusu olmuştur. Önceki çalışmalar, yalnızca BH3 proteinlerinin bir alt kümesinin doğrudan BAX/BAK'a bağlanarak apoptozu tetikleyip tetikleyemeyeceği konusunda farklı sonuçlara varmıştır ve bu nedenle dolaylı ve doğrudan aktivasyon modeli olmak üzere iki farklı BAX/BAK aktivasyon modeli önerilmiştir (Giam ve ark., 2008; Adams ve Cory, 2007).

Yer değiştirme modeli olarak da adlandırılan dolaylı aktivasyon modeli, anti-apoptotik BCL-2 aile üyeleri ilk olarak aktif olmayan heterooligomerik komplekslerde BAX/BAK'ı bağlar ve regüle eder. Ancak sadece BH3 proteinlerinin ise anti-apoptotik BCL-2 proteinini regüle eder. Böylece doğrudan BAX veya BAK ile etkileşime girmeden apoptozu başlatmaktadır. BH3 proteinleri regüle ettiği bu yolda, BH3 proteinleri anti-apoptotik BCL-2 ailesi üyelerine bağlanarak BAX/BAK'ın salınmasına izin verir, bu da BAX/BAK homo-oligomerizasyonuna ve ardından MOMP'nin indüklenmesine neden olur (Giam ve ark., 2008; Willis ve ark., 2007). Dolaylı modele göre, bu yer değiştirme mekanizması, BH3 proteinleri apoptozun ana regülatör proteinleridir. Özellikle BIM ve BID'nin güçlü proapoptotik aktivitesi, tüm anti-apoptotik BCL-2 proteinlerini güçlü bir şekilde bağlanmasına da olanak tanır (Willis ve ark., 2007).

Doğrudan aktivasyon modeli, aktivatörler olarak adlandırılan belirli BH3 proteinlerinin BAX/BAK'ı doğrudan bağlayıp aktive edebildiğini ileri sürer. Aktivatör olarak görev alan BH3 içeren proteinleri (aktivatör BH3'ler); BIM, tBID (BID'nin aktive edilmiş, kesik formu) ve PUMA'dır (Brunelle ve Letai, 2009). Bu BH3 proteinleri, BAX/BAK ile doğrudan etkileşime giremezler. Onun yerine antiapoptotik BCL-2 proteinlerine bağlanarak, BAX/BAK'a afinitesini artırır, BH3 proteinlerini serbest bırakırlar (Giam ve ark., 2008; Brunelle ve Letai, 2009). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, BH3 proteinlerinin BAX ile doğrudan etkileşime girdiğine ve bunun sonucunda BAX aktivasyonunun indüklendiğine belirlenmiştir (Kim ve ark., 2009; Gavathiotis ve ark., 2008; Lovell ve ark., 2008). BAX aktivasyonu, bir aktivatör BH3'ün BAX'ın $\alpha 1$ sarmalına geçici olarak bağlanmasıyla başlatılır (Gavathiotis ve ark., 2008). BAX'ın aktif olmayan sitozolik formunda $\alpha 1$ sarmalı, C-terminali $\alpha 9$ sarmalı ile hidrofobik cepte birleşirler ve böylece BAX'ın

mitokondriyal translokasyonu önlenir. Aktivatör BH3 ve BAX'ın $\alpha 1$ sarmalı arasındaki etkileşim, BAX'ın N-terminal $\alpha 1$ sarmalının açığa çıkmasını ve bunun sonucunda C-terminal TM bölgesinin hidrofobik cepten salınmasını ve böylece BAX'ın mitokondriyal translokasyonuna olanak tanıyan konformasyonel değişiklikler oluşur. Mitokondriyal translokasyonun ardından, aktivatör BH3 ve BAX bağlıdır ancak etkileşimi yeniden düzenlenir ve aktivatör BH3'ün, BAX'ın homo-oligomerleşmesini sağlayan BAX-BH1 domaini ile kompleks oluşturur. BAK'ın N-terminal $\alpha 1$ sarmalı yapısal olarak açıkta olan bir integral zar proteinidir. BAK'ın aktivatör BH3 aracılı konformasyonel değişiklik aktivasyonu mitokondriyal translokasyonun ilk adımıdır. Mitokondriyal olarak yer değiştirmiş BAX'ın aktivasyonuna benzer şekilde, aktivatör BH3'ler, BAK aktivasyonunun homo-oligomerizasyonu için oldukça önemlidir ve hem BAX hem de BAK, homo-oligomerizasyon için BH1 ve BH3 domainlerine ihtiyaç duyar (Kim ve ark., 2009).

1.3. Ekstrinsik Apoptotik Yolak

Ekstrinsik apoptotik yolağın uyarılması, tümör nekroz faktörü (TNF) protein ailesi üyeleri olan ilgili aktive edici sitokin ligandların ile birleşmesi ile başlatılır. (Gimenez-Bonafe ve ark., 2008; Khosravi-Far, 2004; Bouchier-Hayes ve ark., 2005). TNF ailesi üyeleri çoğunlukla biyolojik olarak aktif homotrimerler halinde birleşen tip II transmembran proteinler olarak sentezlenir (Gimenez-Bonafe ve ark., 2008). Yaygın olarak incelenen ölüm reseptörü-ligandı sinyalizasyon sistemleri arasında TNF reseptörü 1 (TNFR1)-TNF (TNF-alfa olarak da bilinir), FAS (APO-1, CD95)-FASL, TNF ile ilişkili apoptoz indükleyen ligand (TRAIL) reseptörü 1 (TRAILR1, DR4)-TRAIL ve TRAIL reseptörü 2 (TRAIL-R2, DR5)-TRAIL yer alır (Gimenez-Bonafe ve ark., 2008; Plati ve ark., 2008).

Ölüm reseptörleri yoluyla sinyal iletimi, ölüm domaini (DD) (Gimenez-Bonafe ve ark., 2008; Boldin ve ark., 1995) olarak bilinen ölüm reseptörü ailesi üyelerinde ortak olan bir hücre içi motifin toplanmasını içeren reseptör oligomerizasyonunu gerektirir. Ölüm reseptörlerinin trimerizasyonunun başlangıçta ligand bağlanmasıyla başlatıldığı düşünülmüştür, ancak daha sonraki çalışmalar ligandan bağımsız bir şekilde önceden oluşmuş reseptör oligomerlerinin oluştuğu gösterilmiştir (Gimenez-Bonafe ve ark., 2008). Ligand bağlanması, FAS ile ilişkili ölüm domain proteini (FADD) ve TNFR1 ile ilişkili ölüm domain proteini gibi DD içeren adaptör proteinlerinin DD-DD etkileşimleri regüle edilmektedir (Gimenez-Bonafe ve ark., 2008). Bu bağdaştırıcı proteinler, ek bir homotipik protein etkileşim olan ölüm efektör domaininin (DED), başlatıcı kaspazlar olan kaspazlar-8

ve -10 ile Ölüme Neden Olan Sinyal Kompleksini (DISC) oluşturmak üzere kompleks oluşuma neden olur. DISC oluşumu, oligomerizasyona ve bunun sonucunda kaspaz-8'in aktivasyonuna aracılık eder. Kaspaz-3, kaspaz-6 ve kaspaz-7 dahil olmak üzere regüle edici kaspazların aktive edilmesiyle çok sayıda kaspaz substratının bölünmesine ve ardından hücrenin ölümüne neden olur (Fulda, 2009).

1.4. İnstrinsik ve Ekstrinsik Apoptotik Yolakların Etkileşimi

Ölüm reseptörü mekanizmasına yanıt olarak, yalnızca DISC'deki kaspaz-8 aktivasyonu apoptozu indüklemek için yetersizdir ve bu nedenle etkili apoptotik sinyal yolağının kaspaz-3 gibi aktive edici kaspazların tam aktivasyonu için mitokondri aracılı içsel yolun aktif hale gelmesiyle olur. Sonuç olarak MOMP'nin (Gimenez-Bonafe ve ark., 2008) baskılanması apoptozun indüksiyonuna neden olur. Aktive edilmiş BID (tBID)'in oluşması için kaspaz-8 tarafından BID'nin ayrılması ve ardından aktive olması gerekir. BID, apoptotik sinyalin ekstrinsik yolaktan instrinsik sinyal yolağına geçişin sağlandığı kanal olarak görev görmektedir (Li ve ark., 1998). Bu yolda ölüm reseptörü aracılı sinyal yolağı tarafından indüklenen kaspaz-8 aktivitesi, tBID üretimi ve apoptojenik faktörlerin salınmasına yol açan mitokondriyel translokasyona neden olan tam uzunluktaki BID'yi parçalamak için yeterlidir. Bu pro-apoptotik moleküller, en sonunda aktive edici kaspaz-3'ün aktivasyonunu ve ardından kaspaz-8'in aktivasyonunu indükler. Böylece apoptotik yanıtı kuvvetlenmesine neden olan pozitif bir geri besleme döngüsü oluşturur (Fulda, 2009).

Kaynakça

- Adams, J. M., & Cory, S. (2007). The Bcl-2 apoptotic switch in cancer development and therapy. *Oncogene*, 26(9), 1324-1337.
- Bagnoli, M., Canevari, S., & Mezzanzanica, D. (2010). Cellular FLICE-inhibitory protein (c-FLIP) signalling: a key regulator of receptor-mediated apoptosis in physiologic context and in cancer. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 42(2), 210-213.
- Bitomsky, N., & Hofmann, T. G. (2009). Apoptosis and autophagy: Regulation of apoptosis by DNA damage signalling—roles of p53, p73 and HIPK2. *The FEBS journal*, 276(21), 6074-6083.
- Boldin, M. P., Mett, I. L., Varfolomeev, E. E., Chumakov, I., Shemer-Avni, Y., Camonis, J. H., & Wallach, D. (1995). Self-association of the “Death Domains” of the p55 Tumor Necrosis Factor (TNF) Receptor and Fas/APO1 Prompts Signaling for TNF and Fas/APO1 Effects (*). *Journal of Biological Chemistry*, 270(1), 387-391.
- Bouchier-Hayes, L., Lartigue, L., & Newmeyer, D. D. (2005). Mitochondria: pharmacological manipulation of cell death. *The Journal of clinical investigation*, 115(10), 2640-2647.
- Brumatti, G., Salmanidis, M., & Ekert, P. G. (2010). Crossing paths: interactions between the cell death machinery and growth factor survival signals. *Cellular and molecular life sciences*, 67, 1619-1630.
- Brunelle, J. K., & Letai, A. (2009). Control of mitochondrial apoptosis by the Bcl-2 family. *Journal of cell science*, 122(4), 437-441.
- Bucur, O., Nat, R., Cretoiu, D., & Popescu, L. M. (2001). Phagocytosis of apoptotic cells by microglia in vitro. *Journal of cellular and molecular medicine*, 5(4), 438.
- Cotter, T. G. (2009). Apoptosis and cancer: the genesis of a research field. *Nature Reviews Cancer*, 9(7), 501-507.
- Danial, N. N. (2007). BCL-2 family proteins: critical checkpoints of apoptotic cell death. *Clinical cancer research*, 13(24), 7254-7263.
- Dewson, G., Kratina, T., Sim, H. W., Puthalakath, H., Adams, J. M., Colman, P. M., & Kluck, R. M. (2008). To trigger apoptosis, Bak exposes its BH3 domain and homodimerizes via BH3: groove interactions. *Molecular cell*, 30(3), 369-380.
- Duronio, V. (2008). The life of a cell: apoptosis regulation by the PI3K/PKB pathway. *Biochemical Journal*, 415(3), 333-344.
- Fulda, S. (2009). Caspase-8 in cancer biology and therapy. *Cancer letters*, 281(2), 128-133.
- Fulda, S. (2010). Evasion of apoptosis as a cellular stress response in cancer. *International journal of cell biology*, 2010.

- Gavathiotis, E., Suzuki, M., Davis, M. L., Pitter, K., Bird, G. H., Katz, S. G., ... & Walensky, L. D. (2008). BAX activation is initiated at a novel interaction site. *Nature*, *455*(7216), 1076-1081.
- Giam, M., Huang, D. C. S., & Bouillet, P. (2008). BH3-only proteins and their roles in programmed cell death. *Oncogene*, *27*(1), S128-S136.
- Gimenez-Bonafe, P., Tortosa, A., & Perez-Tomas, R. (2009). Overcoming drug resistance by enhancing apoptosis of tumor cells. *Current cancer drug targets*, *9*(3), 320-340.
- Green, D. R., & Kroemer, G. (2009). Cytoplasmic functions of the tumour suppressor p53. *Nature*, *458*(7242), 1127-1130.
- Guicciardi, M. E., & Gores, G. J. (2009). Life and death by death receptors. *The EASEB Journal*, *23*(6), 1625.
- Halazonetis, T. D., Gorgoulis, V. G., & Bartek, J. (2008). An oncogene-induced DNA damage model for cancer development. *science*, *319*(5868), 1352-1355.
- Hinds, M. G., & Day, C. L. (2005). Regulation of apoptosis: uncovering the binding determinants. *Current opinion in structural biology*, *15*(6), 690-699.
- Kang, M. H., & Reynolds, C. P. (2009). Bcl-2 inhibitors: targeting mitochondrial apoptotic pathways in cancer therapy. *Clinical cancer research*, *15*(4), 1126-1132.
- Kerr, J. F., Wyllie, A. H., & Currie, A. R. (1972). Apoptosis: a basic biological phenomenon with wideranging implications in tissue kinetics. *British journal of cancer*, *26*(4), 239-257.
- Khosravi-Far, R. (2004). Death receptor signals to the mitochondria. *Cancer biology & therapy*, *3*(11), 1051-1057.
- Kim, H., Tu, H. C., Ren, D., Takeuchi, O., Jeffers, J. R., Zambetti, G. P., ... & Cheng, E. H. Y. (2009). Stepwise activation of BAX and BAK by tBID, BIM, and PUMA initiates mitochondrial apoptosis. *Molecular cell*, *36*(3), 487-499.
- Kroemer, G., Galluzzi, L., Vandenabeele, P., Abrams, J., Alnemri, E. S., Baehrecke, E. H., ... & Melino, G. (2009). Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2009. *Cell death & differentiation*, *16*(1), 3-11.
- Kruyt, F. A. (2008). TRAIL and cancer therapy. *Cancer letters*, *263*(1), 14-25.
- Kumar, S. (2007). Caspase function in programmed cell death. *Cell Death & Differentiation*, *14*(1), 32-43.
- Kurokawa, M., & Kornbluth, S. (2009). Caspases and kinases in a death grip. *Cell*, *138*(5), 838-854.

- Li, J., & Yuan, J. (2008). Caspases in apoptosis and beyond. *Oncogene*, 27(48), 6194-6206.
- Li, H., Zhu, H., Xu, C. J., & Yuan, J. (1998). Cleavage of BID by caspase 8 mediates the mitochondrial damage in the Fas pathway of apoptosis. *Cell*, 94(4), 491-501.
- Li, P., Nijhawan, D., Budihardjo, I., Srinivasula, S. M., Ahmad, M., Alnemri, E. S., & Wang, X. (1997). Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *cell*, 91(4), 479-489.
- Lovell, J. F., Billen, L. P., Bindner, S., Shamas-Din, A., Fradin, C., Leber, B., & Andrews, D. W. (2008). Membrane binding by tBid initiates an ordered series of events culminating in membrane permeabilization by Bax. *Cell*, 135(6), 1074-1084.
- Lüthi, A. U., & Martin, S. J. (2007). The CASBAH: a searchable database of caspase substrates. *Cell Death & Differentiation*, 14(4), 641-650.
- Mahalingam, D., Szegezdi, E., Keane, M., de Jong, S., & Samali, A. (2009). TRAIL receptor signalling and modulation: Are we on the right TRAIL?. *Cancer treatment reviews*, 35(3), 280-288.
- Negrini, S., Gorgoulis, V. G., & Halazonetis, T. D. (2010). Genomic instability—an evolving hallmark of cancer. *Nature reviews Molecular cell biology*, 11(3), 220-228.
- Plati, J., Bucur, O., & Khosravi-Far, R. (2008). Dysregulation of apoptotic signaling in cancer: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Journal of cellular biochemistry*, 104(4), 1124-1149.
- Pop, C., & Salvesen, G. S. (2009). Human caspases: activation, specificity, and regulation. *Journal of biological Chemistry*, 284(33), 21777-21781.
- Smith, A. J., Karpova, Y., D'Agostino Jr, R., Willingham, M., & Kulik, G. (2009). Expression of the Bcl-2 protein BAD promotes prostate cancer growth. *PLoS One*, 4(7), e6224.
- Wang, X. (2001). The expanding role of mitochondria in apoptosis. *Genes & development*, 15(22), 2922-2933.
- Willis, S. N., Fletcher, J. I., Kaufmann, T., van Delft, M. F., Chen, L., Czabotar, P. E., ... & Huang, D. C. (2007). Apoptosis initiated when BH3 ligands engage multiple Bcl-2 homologs, not Bax or Bak. *Science*, 315(5813), 856-859.
- Wilson, T. R., Johnston, P. G., & Longley, D. B. (2009). Anti-apoptotic mechanisms of drug resistance in cancer. *Current cancer drug targets*, 9(3), 307-319.

- Weinberg, R. A., & Hanahan, D. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, *100*(1), 57-70.
- Youle, R. J., & Strasser, A. (2008). The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nature reviews Molecular cell biology*, *9*(1), 47-59.

Benzimidazol Çinko Kompleksleri ve Antikanser Aktiviteleri

Ülkü Yılmaz¹

Özet

Kanser, dış ya da iç etkenler sebebiyle normal vücut hücrelerinin anormal hücrelere dönüşümü, kontrolsüz çoğalmaları ve tümörleşmeleri sonucunda meydana gelir. Bulunduğu dokuyu tamamen istila edebilir. Kanser, vücuttaki hemen hemen her doku türünde meydana gelebilen birbirinden farklı tedavi süreçleri ve terapötik ajanlar gerektiren yaklaşık yüz türü bilinen hastalığın genel adıdır. Dünyada ölüm oranı en yüksek olan hastalıklar arasındadır. Bu nedenle hastalığın tedavisi için etkili tedavi yöntemi arayışları bilim insanlarının dikkatini yoğunlaştırdığı önemli konulardan biridir. Günümüzde kanser türleri için birçok tedavi yöntemine başvurulmaktadır. Bunlardan en yaygın olan yöntemler cerrahi müdahale, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi ve akıllı ilaçların kullanımındadır. Kemoterapi, kanserin ilaçla tedavi edilmesi demektir. Halihazırda dünya çapında ilaç olarak kullanılan birçok kemoterapötik ajan mevcuttur. Bendamustine, daunorubisin, cisplatin, oxaliplatin, carboplatin ve floxuridine bu ilaçlardan bazılarıdır. Ancak mevcut ilaçların kullanımında kanser tedavisini güçleştiren iki temel sorun vardır. Bunlardan birincisi ilaç direnci ikincisi ise ilaçların ağır yan etkileridir. Yaklaşık kırk yılı aşkın bir süredir kullanılan platin bazlı kanser ilaçları oldukça ağır yan etkilere sahiptirler. Bu bağlamda, araştırmacılar tarafından daha az ya da hiç yan etkisi olmayan ilaç öncülleri sentezlenerek antikanser etkinlikleri araştırılmaktadır. Özellikle son yıllarda geçiş metali içeren ve kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etki gösterirken normal vücut hücrelerine zarar vermeyen benzimidazol metal kompleksleri üzerinde çalışılmaktadır. Çinko canlı hücrelerinin gelişimi ve işlevlerini sürdürebilmeleri için gerekli en önemli eser elementlerden birisidir. Ek olarak, benzimidazol bir benzen halkası ile bir imidazol halkasının kaynaşması ile meydana gelen heterohalkalı aromatik bileşiktir ve benzimidazol çekirdeğinden türeyen bileşik sınıfını temsil eder. Benzimidazol halkası antikanser, antibakteriyel, antitümöral, antihelminetik aktivite gibi çeşitli farmakolojik etkilere sahip çok önemli bir farmakofordur. Günümüzde yapılan bazı çalışmalarda benzimidazol ligantlarına sahip çinko kompleks bileşiklerinin kanser kürelerini öldürürken normal vücut

1 Prof. Dr., Malatya Turgut Özal Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Mühendislik Temel Bilimleri Bölümü, ulku.yilmaz@ozal.edu.tr, Orcid: 0000-0002-2806-4781

hücrelerine daha az zarar verdiği kaydedilmiştir. Bu yüzden bu bölümde özellikle benzimidazol çinko kompleksleri ve antikanser aktiviteleri üzerinde duruldu.

1. Giriş

Benzimidazol heterohalkalı, aromatik ve farklı kimyasal özellikte iki tane azot atomu içeren geniş spektrumlu bir farmakafor çekirdektir. Bu nedenle, farmakolojik anlamda büyük bir öneme sahiptir. Benzimidazol yapısından dolayı enzimler ve biyolojik reseptörler ile hidrojen bağı oluşturabilir. Çeşitli metal iyonları ile etkileşerek benzimidazol metal kompleks bileşikleri oluşturma yeteneğine sahiptir. Bu nedenlerden dolayı metal-ligant yapılı yeni antikanser ajan arayışlarında dikkat çeken bir ligant konumundadır [1-3]. Bununla birlikte çinko canlı hücreler açısından önemli bir eser element olup yetişkin bir insanın vücudunda yaklaşık 2,5 gram çinko bulunur. Çinko yaklaşık üç yüz farklı enzimin düzgün çalışabilmesi için kilit elementtir. Bu bilgilerden yola çıkarak benzimidazol-çinko kompleks bileşiklerinin antikanser etki göstermesi ve daha az yan etkiye sahip olacağını tahmin etmek zor olmaz [4,5]. Bu yüzden son zamanlarda yapılmış umut vadeden benzimidazol çinko kompleks bileşiklerini içeren ve gösterdikleri antikanser aktiviteler araştırmacılar tarafından kaydedilen çalışmalar değerlendirilmiştir [1].

2. Kanser

Kanser, kontrolsüz hücre bölünmesi ile gelişir ve canlı hücrelerinin homeostatik dengesini bozarak işlevlerini yerine getirmemesine sebep olur (dünyadaki ölümlerin büyük bir bölümünden sorumlu olan hastalıktır). Kanser kelimesi latineden gelir ve yengeç anlamındadır. Kanserli hücrelerin oluşturdukları şekiller yengece benzetildiğinden bu isim verilmiştir [6-9]. Başta tütün ürünleri ve alkol kullanımı olmak üzere genetik faktörler, hareketsizlik, düzensiz beslenme ve güneş ışınlarına fazla maruz kalma gibi faktörler de kanser oluşumunun sebeplerindedir. Dünyada en çok rastlanan ve ölüme sebep olan kanser türü akciğer kanseridir. Her yıl milyonlarca insana kanser teşhisi konulduğu düşünülürse ve günümüzde kullanımda olan kanser ilaçlarının yan etkileri ayrıca kanser hücrelerinin onlara karşı geliştirdiği direnç nedeniyle [10-13] kanser tedavi yöntemleri üzerine çalışmaların artırılması gerektiği açıkça görülmektedir.

2.1. Kanserın Tedavi Yöntemleri

Kanserın tedavisinde kullanılan birçok yöntem vardır. Bunlar, kemoterapi, radyoterapi, cerrahi müdahale, immünoterapi, hormon terapisi ve gen terapisi yöntemler olup kanserin türüne göre tek başına yada bir ara-

da kullanılabilirler. Cerrahi müdahale ile kanserli dokular vücuttan uzaklaştırılır. Kemoterapi kanserin ilaçlar (sitotoksik kemoterapötik ajanlar) sayesinde tedavi edilmesi, radyoterapi kanser hücrelerinin iyonlaştırıcı ışınlar kullanarak yok edilmesi, kök hücre tedavisi diğer tip hücrelere farklılaşabilen özel hücreleri kullanarak kanserli hücrelerin yok edilmesi, hormonal tedavi kanser türlerine bağlı olarak kansere sebep olduğu düşünülen hormonların baskılanması ile uygulanan bir tedavi yöntemidir. Bunlar dışında daha yeni olup daha az kapsamlı ve umut vadeden tedavi yöntemleri de mevcuttur. İmmünoterapi sitokinler, antikolar ve hücreleri kullanarak bağışıklık sistemini harekete geçirmeyi hedefleyen tedavi yöntemidir. Buna ek olarak gen terapileri ve kanser aşuları da üzerinde çalışılan tedavi yöntemlerindedir [14-16]. Ancak günümüzde daha yaygın ve ekonomik olarak uygun olan tedavi yöntemlerinin başında kemoterapi gelmektedir.

2.2. Sitotoksik Kemoterapötik Ajanlar

Sitotoksik kemoterapötikler alkileyici ajanlar, antimetabolitler, topoizomeraz inhibitörleri, sitotoksik antibiyotikler ve antimikrotübüller olarak alt gruplara ayrılmaktadırlar. Sentezlenmiş, geliştirilmiş ve kullanımı onaylanmış kanser kemoterapötik ajanlar şöyle sıralanabilir; klorambusil, siklofosfamid, tiotepa, vinblastin, fluorourasil, vinkristin, melfalan, daktinomisin, tioguanin, sitarabin, prokarbazin, floksuridin, mitramisin, mitotan, belomisin, doksorubisin, mitomisin C, dakarbazin, lomustin, karmustin, sisplatin, daunorubisin, streptozotosin, etoposid, mitoksantron, ifosfamid, karboplatin, altretamin, fludarabin, pentostatin, kladribin, paklitaksel, teniposid, topotekan [17-19].

3. Çinko ve Canlılar İçin Önemi

Çinko canlı organizmalar için hayati önem taşıyan eser elementlerden biridir. Vücutta katalitik, yapısal ve düzenleyici işlevlere sahip olan çinko vazgeçilmez bir mineraldir [20,21]. Çinko birçok metalloenzim ile ilişkilidir. Örneğin süperoksit dismutaz, fosfodiesteraz, sitokrom oksidaz, DNA ve RNA polimeraz, peptidaz ve mannosidaz enzimleri bunlardan bazılarıdır [22]. Çinko iyonları transkripsiyon da dahil olmak üzere hemen hemen yapısal ve düzenleyici tüm proteinlerin bileşenlerindedir [23]. Doğuştan gelen ve bağışıklığı sağlayan nötrofil, NK hücreleri, T ve B hücrelerinin gelişimi ve işlevlerini yerine getirmeleri çinko elementine bağlıdır [24]. Son yıllarda oksidatif stresi modüle etme görevinin de çinko elementi ile bağlantılı olduğu kabul edilmiştir. Oksidatif stres birçok kronik insan hastalığına katkıda bulunan önemli bir faktördür. Örneğin arteroskleroz ve benzeri damar hastalıkları, mutajenez ve kanser, nörodejenerasyon, immünolojik bozulmalar

ve yaşlanma süreci [25-27]. Bununla birlikte $O_2^{\cdot -}$, H_2O_2 ve $\cdot OH$ gibi aktif oksijen türleri oksijenli ortamda *in vivo* olarak sürekli hücrelerde üretilir. NADPH oksidazlar plazma zarı ile ilişkili bir grup enzimi ifade eder. Bu enzimler NADPH'ı elektron donörü olarak kullanarak oksijen radikallerinin oluşumunu katalizlerler. Çinko ise bu enzimler için bir inhibitördür. Yetişkin bir insanın günlük 15 mg çinkoya ihtiyaç duyduğu kaydedilmiştir [24]. Günlük çinko alım değeri altında besin tüketimi kanser riskini de önemli ölçüde artırmaktadır. Yapılan araştırmalar göstermektedir ki birçok kanser hastasında özellikle akciğer, meme ve baş-boyun kanser hastalarında kandaki çinko seviyesi oldukça azalmıştır [28]. Araştırma sonuçları bize çinkonun yapısal aktivasyon, enzimlerin büyük bir bölümünün düzenli çalışması, antioksidan etkinin sağlanması, apoptoz ve ruh sağlığı açısından büyük önem taşıyan bir eser element olduğunu göstermektedir [20].

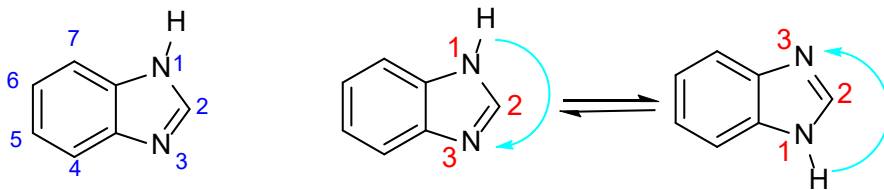
4. Benzimidazol

Benzimidazol bisiklik yapıda, bazik ve asidik karakterli iki azot atomuna sahip olduğu için amfoter karakterli ve pürin bazına benzer yapıda olan bir bileşiktir. Hatta araştırmacılar tarafından her yıl yüzlerce yeni benzimidazol bileşiği sentezlenip kimyasal ve fiziksel özellikleri araştırıldığı için var olan bütün benzimidazol bileşiklerinden büyük bir benzimidazol türevleri sınıfı oluşturulabilir [29].

4.1. Benzimidazolün Yapısal Özellikleri

Benzimidazol beş üyeli imidazol halkasına ve bu halkaya ait kimyasal yakınlıkları farklı iki azot atomuna sahiptir (Şekil 4.1). Hidrojen bağlı olan azot atomu bisiklik bileşiğin birinci konumudur. Bileşikte azot atomu üstündeki protonun yer değiştirmesine bağlı olarak tautomeri görülmektedir [30,31].

Şekil 4.1. Benzimidazol ve benzimidazol bileşiğinde tautomerik denge



Benzimidazollerin farklı sentez yöntemleri bulunsada en çok kullanılan yöntemlerden biri Phillips metodudur. Bu yöntem kullanılarak sulandırılmış mineral asitlerin varlığında karboksilli asitlerin ve orto-aminoanilinlerin kondansasyon tepkimelerinden benzimidazol türevleri sentezlenir [32,33].

4.2. Benzimidazol Çekirdeğinin Farmakolojik Önemi

Heterohalkalı bileşikler özellikle azot içerenleri geniş spektrumlu ilaçlar olarak kullanılmaktadır. Benzimidazol azot içeren heterohalkalı bileşikler grubuna giren en önemli farmakoforlardandır. Bu bileşik B12 vitamini gibi bazı doğal bileşiklerin de bileşenidir [34-36]. Benzimidazol ve türevleri geniş kapsamlı farmakolojik aktiviteye sahiptirler. Bunlardan bazıları antihipertansif, antiinflamatuvar, antimikrobiyal, antiülser, antiviral, antitümöral, antifungal, anti-HIV, antihistaminik, antikanser olarak sıralanabilir [37-44]. Benzimidazol çekirdeği içeren ve kullanım onayı olan ilaçlar; thiabendazole, parabendazole antihelmintik olarak; cambendazole anticestod; mebendazole, oxibendazole, albendazole, oxafenbendazole, triclabendazole, luxabendazole antihelmintik, antiparazitik ve antikanser ilacı olarak; 1-(2,6-difluorophenyl)-1*H*,3*H*-thiazolo-[3,4-*a*]benzimidazole antiviral; bendamustine, pracinostat antikanser; diabenol, mizolastine hipoglisemik; astemizole antihistamin; etonitazene analjezik ilaç ve pimozide anti-psikotik ilaç olarak kullanılmaktadır [45-48].

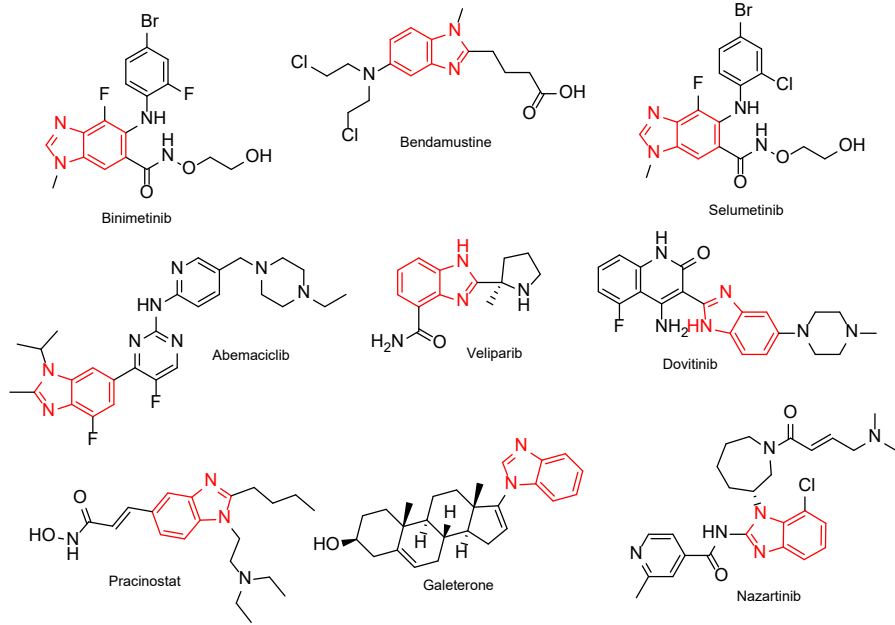
4.3. Benzimidazol Türevlerinin Antikanser Aktiviteleri

Son yıllarda benzimidazol türevleri antikanser aktiviteleri açısından da dikkat çekmektedirler. Ayrıca benzimidazol kaynaklı birçok antikanser ilacı kullanım için izin almış ve kullanılmaktadırlar [30]. Benzimidazol özellikleriyle topoizomeras, kinaz protoaz inhibitörleri olarak antikanser aktivite göstermektedirler [49-51].

Benzimidazol kaynaklı dokuz antikanser ilacı bilinmektedir (Şekil 4.2). Bunlardan bazılarının kullanım alanlarına bakılacak olursa, binimetinib 2018 yılında kullanım onayı alan ve protein kinaz inhibitörü olarak özellikle akciğer kanseri tedavisinde kullanılır [52]. Bendamustine alkillemeye ajanı olarak davranır ve hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanılır [53]. Selumetinib 2020 yılında kullanım onayı alan bir ilaçtır. Nörofibromatozislerin tedavisinde kullanılır, ayrıca kinaz inhibitörü olarak tiroid kanseri tedavisinde de kullanılmaktadır [54,55].

Bunlara ek olarak üzerinde çalışılan ümit vadeden yeni bileşikler ve antikanser etkilerine de değinilebilir. Örneğin son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda 1,2,3-trisübstitüepirazinobenzimidazol türevleri, 1,2-disübstitübenzimidazol bileşikleri, pirimidin-benzimidazol bileşikleri, 1,3-diarilpirazinobenzimidazol türevleri ve 2-sübstitübenzimidazol türevlerinin dikkat çekici antikanser aktiviteleri kaydedilmiştir [49,56-59].

Şekil 4.2. Benzimidazol içeren antikanser ilaçları

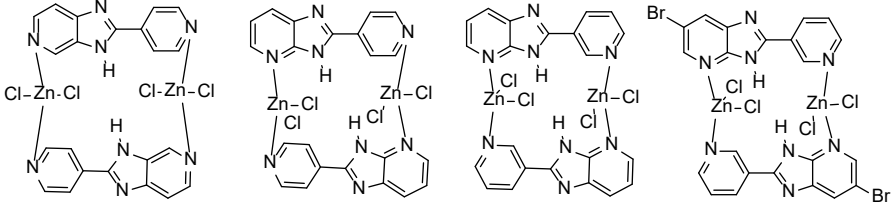


5. Benzimidazol Çinko Komplekslerinin Kanser Hücreleri Üzerine Etkileri

Benzimidazol çinko kompleks bileşikleri oldukça dikkat çekici antimikrobiyal ve antifungal yetenekleri dışında DNA bağlanma yetenekleri de göz doldurmaktadır [60,61].

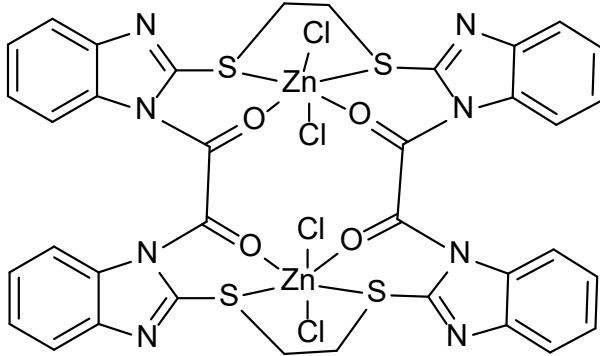
Örneğin, Raducka ve grubu tarafından yapılan çalışmada (2022) 2-piridinbenzimidazol türevi ligantların çinko ile oluşturduğu çinko (II) benzimidazol komplekslerinin (Şekil 5.1) glioblastoma (T98G), nöroblastoma (SK-N-AS) ve akciğer adenokarsinomu (A549) hücre hatları ve normal cilt fibroblastları (CCD-1059Sk) üzerine sitotoksik etkileri incelenmiştir. Çalışma sonuçlarına göre çinko ile kompleks bileşik oluşturan ligantların antikanser aktivitelerinde önemli artış gözlemlendiği kaydedilmiştir [62].

Şekil 5.1. 2-piridinbenzimidazol çinko (II) kompleksleri



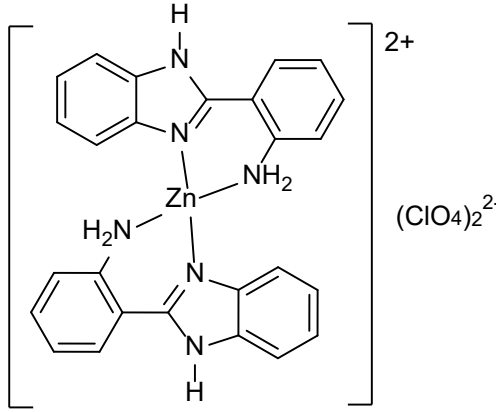
Arjmand ve Aziz tarafından yapılan çalışmada (2009) ise 2,2,2',2'-S,S[-bis(bis-N,N-2-tyobenzimidazoliloksalato-1,2-ethane)] ligandı ile sentezlenen çinko (II) bileşiğinin (Şekil 5.2) DNA ya bağlanma özelliği sığır timus DNA sı kullanılarak elektronik absorpsiyon spektroskopisi ile çinko kompleksinin DNA ya bağlanma özelliği belirlendi [63].

Şekil 5.2. Dinükleer benzimidazol çinko (II) kompleksi



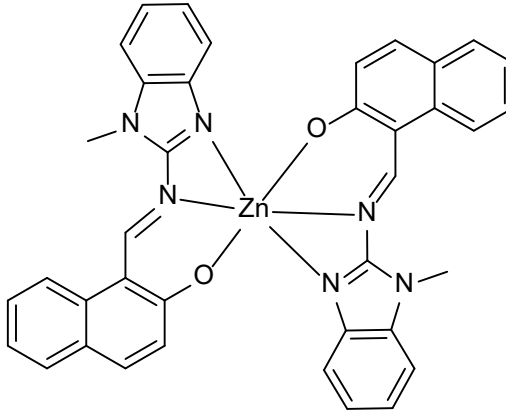
Annan ve çalışma grubu tarafından kaydedilen bilgiye göre sentezlenen benzimidazol çinko (II) kompleksi (Şekil 5.3) CT-DNA bağlanma eğilimi göstermiştir [64].

Şekil 5.3. 2-anilinbenzimidazol çinko (II) kompleksi



Hussain ve çalışma grubu önemli bir çalışma yaparak *in vivo* ortamda 2-süstitübenzimidazol çinko (II) kompleks bileşiğinin (Şekil 5.4) HeLa, SK-MEL-1, HepG2, HT108 ve MDA-MB 231 kanser hücrelerine karşı antikanser aktivitesi değerlendirilmiştir. Fareler ile yapılan çalışmada çinko kompleksinin normal vücut hücrelerine tolere edilebilir toksisite gösterdiği ve kanser hücrelerine karşı iyi düzeyde sitotoksik aktivite gösterdiği kaydedilmiştir [65].

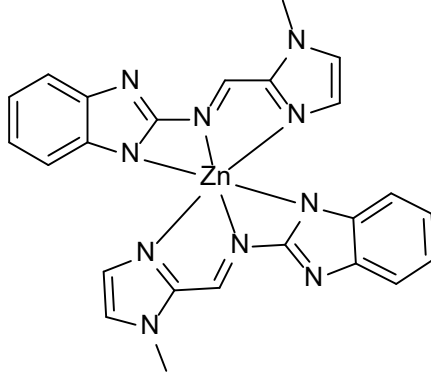
Şekil 5.4. 2-süstitübenzimidazol çinko (II) kompleksi



AlAjmi ve çalışma arkadaşlarının 2018 yılında literatüre kazandırdığı başka bir çalışmada ise imidazol-benzimidazol liganta sahip çinko (II) kompleks bileşiğinin (Şekil 5.5) beş farklı insan kanser hücresi üzerine antikanser etkisi değerlendirildi. HepG2, SK-MEL-1, HT018, HeLa ve MDA-MB 231 kanser hücre hatlarına karşı benzimidazol çinko kompleks bileşiği sisplatin

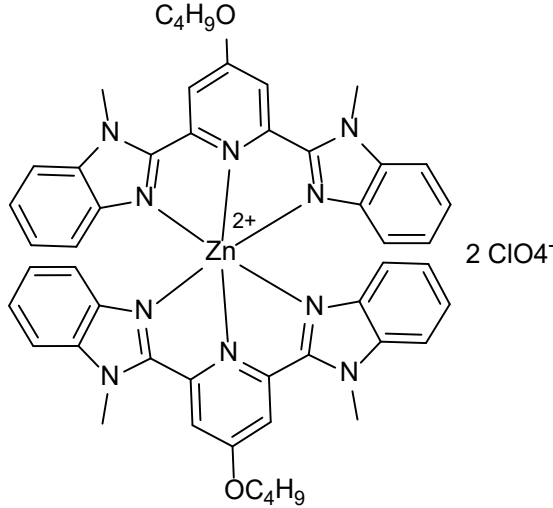
ile kıyaslanarak etkileri ölçülmüştür. Çalışma sonucuna göre özellikle meme kanseri türünde (MDA-MB 231) hemen hemen cisplatin ile aynı güçte sitotoksik etki göstermesine karşılık normal vücut hücreleri üzerine toksisitesi de oldukça düşük düzeydedir [66].

Şekil 5.5. İmidazol-benzimidazol çinko (II) kompleksi



Kai Pan ve çalışma grubu tarafından 20017 yılında kaydedilen çalışmada 4-bütiloksi-2,6-bis(1-metil-2-benzimidazolil)piridine ligantından sentezlenen çinko (II) kompleksi (Şekil 5.6) bir insan özofagus kanser hücre hattı (Eca109) üzerine sitotoksik etkisi gözlemlendi [67].

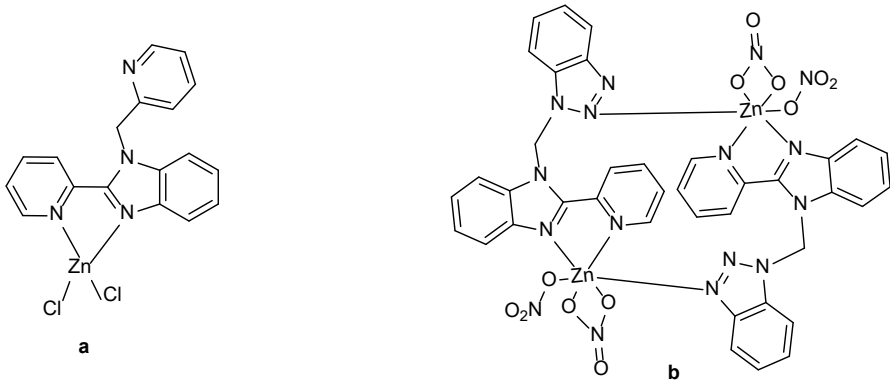
Şekil 5.6. Piridin-benzimidazol çinko (II) kompleksi



Zhao ve çalışma grubu tarafından 2015 yılına kaydedilen antikanser araştırma makalesinde bir ve iki çinko merkezli benzimidazol çinko bileşiklerinin

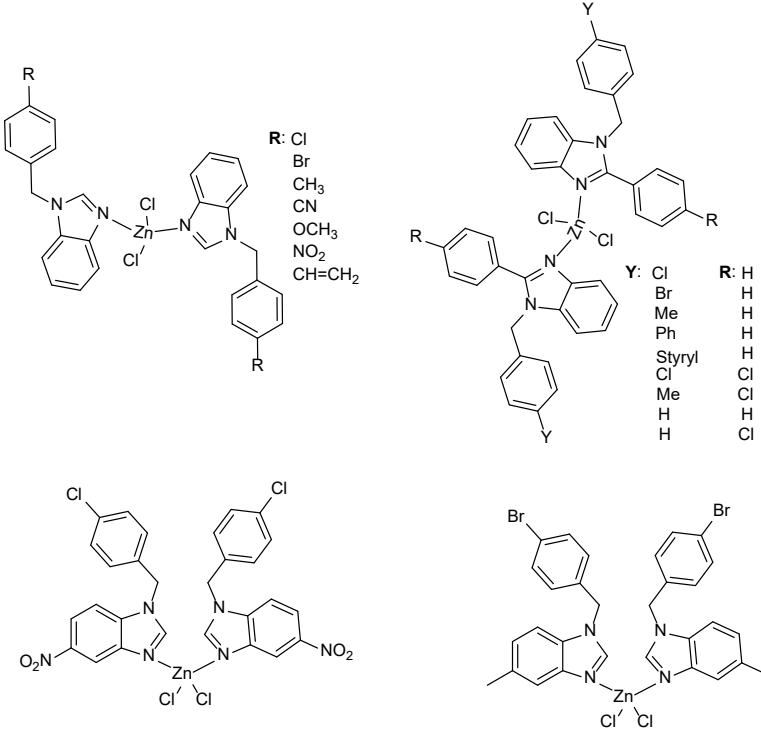
(Şekil 5.7) meme (MCF7), özofagus tümör hücreleri (EC109), nöroblast tümör hücreleri (SHSY5Y) ve safra kesesi tümör hücrelerine (QBC939) karşı sitotoksik etki gösterdikleri ama özellikle **a** bileşiğinin daha yüksek sitotoksik aktivite gösterdiği kaydedilmiştir [68].

Şekil 5.7. Bir ve iki merkezli benzimidazol çinko (II) kompleksleri



Bu çalışmalara ek olarak son yıllarda bizim çalışma ekibimiz tarafından geliştirilen ilaç öncülü benzimidazol çinko kompleksleri de kanser hücreleri üzerinde oldukça iyi düzeyde sitotoksik etki göstermelerinin yanısıra normal vücut hücrelerine verdikleri zarar da yok denecek kadar azdır. Özellikle 2017, 2019 ve 2022 yıllarında literatüre kazandırılmış olan çalışmalarda 1-sübstitübenzilbenzimidazol, 1,2-disübstitübenzimidazol ve 5(6),1-disübstitübenzimidazol ligantlı çinko (II) bileşiklerinin (Şekil 5.8) özellikle A-549 (akciğer kanser hücresi), A-2780 (insan yumurtalık kanser hücresi), DU-145 (insan prostat kanser hücresi) üzerine sitotoksik etkileri yüksektir [69-71].

Şekil 5.8. 1-süstitüe, 1,2-disüstitüe ve 1,5(6)-disüstitüebenzimidazol çinko (II) kompleksleri



6. Sonuç

Yukarıda ayrıntılı olarak verilen yakın zaman tarihli literatür verilerinden anlaşılacağı üzere günümüzde kullanılmakta olan kanser ilaçlarının en büyük sorunlarından biri kemoterapötik ajanın kanser hücrelerini öldürürken normal vücut hücrelerine de çok zarar vermesi hatta organ yetmezliği ve sonuçta ölüme kadar götürebilmesidir. Bu nedenle yeni kemoterapötik ajan arayışlarının sürmesi gerekliliktir. Özellikle benzimidazol çinko (II) kompleks bileşiklerinin bu anlamda umut vadeden bileşikler olduğu açıkça görülmektedir.

Kaynaklar

1. D. Hernández-Romero, S. Rosete-Luna, A. López-Monteon, A. Chávez-Piña, N. Pérez-Hernández, J. Marroquín-Flores, A. Cruz-Navarro, G. Pesado-Gómez, D. Morales-Morales, R. Colorado-Peralta, *Coord. Chem. Rev.*, **2021**, 439, 213930.
2. W. Akhtar, M.F. Khan, G. Verma, M. Shaquiquzzaman, M.A. Rizvi, S.H. Mehdi, M. Akhter, M.M. Alam, *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, 126, 705-753.
3. R.S. Keri, A. Hiremathad, S. Budagumpi, B.M. Nagaraja, *Chem. Biol. Drug Des.*, **2015**, 86 (1), 799-845.
4. C. Rubio, D.G. Weller, R.E. Martín-Izquierdo, C. Revert, I. Rodríguez, A. Hardisson, *Nutr. Hosp.*, **2007**, 22 (1), 101-107.
5. M. Zowczak, M. Iskra, L. Torlin´ski, S. Cofta, *Biol. Trace Elem. Res.*, **2001**, 82 (1-3), 1.
6. A. Kanwal, F. A. Saddique, S. Aslam, M. Ahmad, A. F. Zahoor, N. Mohsin, *Pharm. Chem. J.*, **2018**, 51(12), 1068-1077.
7. L-S. Feng, W-Q. Su, J-B. Cheng, T. Xiao, H-Z. Li, D-A. Chen, Z-L. Zhang, *Arch. Pharm.*, **2022**, 355, e2200051.
8. K. Stoletov, P. H. Beatty, J. D. Lewis, *Expert Rev. Anticancer Ther.* **2020**, 20(2), 97.
9. Y. Suhail, M. P. Cain, K. Vanaja, P. A. Kurywchak, A. Levchenko, R. Kalluri, *Cell Syst.* **2019**, 9(2), 109.
10. C.J. Williams, J.M.A. Whitehouse, *British Med. J.*, **1979**, 1, 1689-1691.
11. M. Garcia-Mayea, P. Masson, A. LLeonart, *Semin. Cancer Biol.*, **2020**, 60, 166.
12. S. Dallavalle, V. Dobričić, L. Lazzarato, E. Gazzano, M. Machuqueiro, I. Pajeva, I. Tsakovska, N. Zidar, R. Fruttero, *Drug Resist. Updates*, **2020**, 50, e100682.
13. E. Eren, A. Ata, A. Arıcan, *DEÜ Tıp Fak. Der.*, **2012**, 26(3), 229-235.
14. O. Baykara, *Balikesir Sađ. Bil. Der.*, **2016**, 5(3), 154-165.
15. C. Fitzmaurice, D. Dicker, A. Pain, H. Hamavid, M. Moradi-Lakeh, M.F. MacIntyre, C. Allen vd., *JAMA Oncol.*, **2015**, 1(4), 505-527.
16. National Cancer Institute, <https://www.cancer.gov/about-cancer>
17. M. K. Temel, *Türk. Onk. Der.*, **2015**, 30(2), 96-108.
18. E. Espinosa, P. Zamora, J. Feliu, M. González Barón, *Cancer Treat. Rev.*, **2003**, 29(6), 515-523.
19. I. Rafi, Classification and principles of use of anticancer drugs. In: An introduction to the use of anticancer drugs. New York: Elsevier; **2006**.
20. D. Skrajnowska, B. Bobrowska-Korczak, *Nutrients*, **2019**, 11, 2273.

21. G. Faa, V.M. Nurchi, A. Ravarino, D. Fanni, S. Nemolato, C. Gerosa, P. Van Eyken, K. Geboes, *Coord. Chem. Rev.*, **2008**, 252, 1257-1269.
22. M.L. Zastrow, V.L. Pecoraro, *Biochemistry*, **2014**, 53, 957-978.
23. S.S. Krishna, I. Majumdar, N.V. Grishin, *Nucleic Acids Res.* **2003**, 31, 532-550.
24. A.S. Prasad, *Mol. Med.*, **2008**, 14(5-6), 353-357.
25. L. Castro, B.A. Freeman, *Nutrition.*, **2001**, 17, 161-165.
26. Davis JN et al., *Free Radic. Biol. Med.*, **2001**, 30, 1293-302.
27. P.A. Lachance, Z. Nakat, W. Jeong, *Nutrition.*, **2001**, 17:835-838.
28. K.R. Wessells, G.M. Singh, K.H. Brown, *PLoS ONE*, **2012**, 7, e50565.
29. H. Küçükbay, Ü. Yılmaz, N. Şireci, A.N. Önganer, *Turk. J. Chem.*, **2011**, 35(4), 561-571.
30. Editors: P. Kendrekar, V. Adimule, M. Blumenberg, Chapter authors; K. Haider, M. S. Yar, Benzimidazole, Chapter 1: Advances of Benzimidazole Derivatives as Anticancer Agents: Bench to Bedside., IntechOpen, **2022**.
31. Ü. Yılmaz, H. Küçükbay, *J. Turk. Chem. Soc. Sec. A: Chem.*, **2018**, 5(3), 1037-1042.
32. S.I. Alaqeel, *J. Saud. Chem. Soc.*, **2017**, 21, 229-237.
33. M. Phillip, *J. Chem. Soc. C.*, **1971**, 1143-1145.
34. Editors: P. Kendrekar, V. Adimule, M. Blumenberg, Chapter authors; I.A. Khan, N. A. Mohsin, S. Aslam, M. Ahmad, Benzimidazole, Chapter 2: The Anticancer Profile of Benzimidazolium Salts and Their Metal Complexes., IntechOpen, **2022**.
35. E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.*, **2014**, 57(24), 10257-10274.
36. H. A.Barker, R. D. Smyth, H. Weissbach, *J. Biol. Chem.* **1960**, 235(2), 480-488.
37. P. S. Sukhramani, P. S. Sukhramani, S. A. Desai, M. P. Suthar, *Ann. Biol. Res.*, **2011**, 2, 51-59.
38. A. Chawla, K. Ramandeep, A. Goyal, *J. Chem. Pharm. Res.*, **2011**, 3, 925-944
39. Ü. Yılmaz, H. Küçükbay, N. Şireci, M. Akkurt, S. Günal, R. Durmaz, M. N. Tahir, *Appl. Organometal. Chem.*, **2011**, 25(5), 366-373.
40. M. T. Khan, M. T. Razi, S. U. Jan, *Pakistan J. Pharm. Sci.* **2018**, 31(3), 1067-1074.
41. G. Kaur, O. Silakari, *Bioorganic Chem.*, **2018**, 80, 24-35.
42. N. Scheinfeld, *Dermatology Online J.*, **2003**, 9(2), 4.
43. T. Vausselin, K. Seron, M. Lavie, *J. Virology*, **2016**, 90(19), 8422-8434.

44. M. Ozil, C. Parlak, N. A. Baltas, *Bioorg. Chem.*, **2018**, 76, 468-477.
45. N. J. Basha, *Poly. Arom. Comp.*, **2023**, DOI: 10.1080/10406638.2022.2118334,
46. Salahuddin, M. Shaharyar, A. Mazumder, *Arabian J. Chem.*, **2017**, 10, 157-173.
47. B. Narasimhan, D. Sharma, P. Kumar, *Med. Chem. Res.*, **2012**, 21, 269-283.
48. R. S. Keri, A. Hiremathad, S. Budagumpi, B. M. Nagaraja, *Chem. Biol. Drug. Des.*, **2015**, 86, 19-65.
49. L. Yurttaş, Ş. Demirayak, G. A. Çiftçi, Ş. Ulusoylar Yıldırım, Z. A. Kaplançıklı, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2013**, 346, 403-414.
50. Y. Li, C. Tan, C. Gao, C. Zhang, X. Luan, X. Chen, H. Liu, Y. Chen, Y. Jiang, *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, 19, 4529-4535.
51. S. L. Khokra, D. Choudhary, *Asian J. Bio. Pharm. Res.*, **2011**, 1, 476-486.
52. S. Kopetz, A. Grothey, R. Yaeger, E. Van Cutsem, J. Desai, T. Yoshino, et al., *New Engl. J. Med.* **2019**, 381(17), 1632-1643
53. J. A. Balfour, K. L. Goa, *Drugs.*, **2001**, 61(5), 631-638.
54. A. Markham, S. J. Keam, *Drugs.*, **2020**, 80, 931-937.
55. A. M. Gross, P. L. Wolters, E. Dombi, A. Baldwin, P. Whitcomb, M. J. Fisher, et al. *New Engl. J. Med.*, **2020**, 382(15), 1430-1442.
56. Ş. Demirayak, L. Yurttaş, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **2014**, 29(6), 811-822.
57. M. M. F. Ismail, H. El-Sehravi, H. S. A. Elzahabi, T. Shower, Y. A. Ammar, *Poly. Arom. Comp.*, **2022**, 42(5), 2363-2377.
58. S. Demirayak, I. Kayagil, L. Yurttaş, *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 411-416.
59. T-K.-C. Huynh, T-H-A Nguyen, N-H-S Tran, T-D Nguyen, T-K-D Hoang, *J. Chem. Sci.*, **2020**, 132, 84.
60. R. Kalarani, M. Sankarganesh, G. G. V. Kumar, M. Kalanithi, *J. Mol. Struct.*, **2020**, 1206, 127725.
61. J.E. Weder, C.T. Dillon, T.W. Hambley, B.J. Kennedy, P.A. Lay, J.R. Biffin, H.L. Regtop, N.M. Davies, *Coord. Chem. Rev.*, 2002, 232, 95-136.
62. A. Raducka, M. Swi atkowski, I. ' Korona-Główniak, B. Kapro 'n, T. Plech, M. Szczesio, K. Gobis, M.I. Szyrkowska-Jó 'zwick, A. Czyłkowska, *Application. Int. J. Mol. Sci.*, **2022**, 23, 6595.
63. F. Arjmand, M. Aziz, *European Journal of Medicinal Chemistry* **44** (2009) 834-844.
64. N. A. Annan, I. S. Butler, Y. A. Osman, M. H. Hussein, B. J. Jean-Claude, E. M. Saad, S. I. Mostafa, *Inorg. Chimi. Acta*, **2020**, 512, 119885.
65. A. Hussain, M. F. AlAjmi, Md. T. Rehman, A. A. Khan, P. A. Shaikh, R. A. Khan, *Molecules*, **2018**, 23, 1232.

66. M. F. AlAjmi, A. Hussain, Md. T. Rehman, A. A. Khan, P. A. Shaikh, R. A. Khan, *Int. J. Mol. Sci.*, **2018**, 19, 1492.
67. R-K. Pan, J-L. Song, G-B. Li, S-Q. Lin, S-G. Liu, G-Z. Yang, *Transit. Met. Chem.*, **2017**, 42, 253-262.
68. J. Zhao, Y. Guo, J. Hu, H. Yu, S. Zhi, J. Zhang, *Polyhedron*, **2015**, 102, 163-172.
69. E. Apohan, Ü. Yılmaz, Ö. Yılmaz, A. Serindağ, H. Küçükbay, Ö. Yeşilada, Y. Baran, *J. Organomet. Chem.*, **2017**, 828, 52-58.
70. Ü. Yılmaz, S. Tekin, N. Buğday, K. Yavuz, H. Küçükbay, S. Sandal, *Inorg. Chim. Acta*, **2019**, 495, 118977.
71. Ü. Yılmaz, E. Apohan, H. Küçükbay, Ö. Yılmaz, E. Tatlıcı, Ö. Yeşilada, *J. Heterocyclic Chem.*, **2022**, 59, 1241-1246.

Matematik ve Fen Alanlarında Akademik Araştırmalar

Academic Researches in Mathematics and Science

Editör: Doç. Dr. Ferit Gürbüz