

Fen Bilimleri ve Matematik Alanında Akademik Analiz ve Tartışmalar

*Academic Analysis and Discussions
in Science and Mathematics*

Editörler

Doç. Dr. Güzide PEKCAN • Dr. Öğr. Üyesi Numan YALÇIN



Fen Bilimleri ve Matematik Alanında Akademik Analiz ve Tartışmalar

Editörler

Doç. Dr. Güzide PEKCAN

Dr. Öğr. Üyesi Numan YALÇIN



Published by

Özgür Yayın-Dağıtım Co. Ltd.

Certificate Number: 45503

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

☎ +90.850 260 09 97

📞 +90.532 289 82 15

🌐 www.ozgur yayinlari.com

✉ info@ozgur yayinlari.com

Fen Bilimleri ve Matematik Alanında Akademik Analiz ve Tartışmalar

Academic Analysis and Discussions in Science and Mathematics

Editörler: Doç. Dr. Güzide Pekcan / Dr. Öğr. Üyesi Numan Yalçın

Language: Turkish

Publication Date: 2023

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): 978-975-447-684-2

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub192>



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:

Pekcan, G. (ed), Yalçın, N. (ed) (2023). *Fen Bilimleri ve Matematik Alanında Akademik Analiz ve Tartışmalar*.

Özgür Publications. DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub192>. 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.ozgur yayinlari.com/>



İçindekiler

Bölüm 1

- Hayvan Hakları Çerçevesinde Hayvanların İhmali ve İstismarı: Çorum İli
Örneği 1
Meltem KAYSUK
Arzu COMBA

Bölüm 2

- Quinazoline Alkaloids and Marketed Drugs 17
Gönül YILDIZ
Rahmi KASIMOĞULLARI

Bölüm 3

- Molecular Markers Used in Nematode Diagnosis 31
Taylan ÇAKMAK
Uğur GÖZEL

Bölüm 4

- Using of Conductive Polymers in Energy Storage 49
Aysel AYDIN KOCAEREN

Bölüm 5

- Numerical Taxonomy Based on Morphological and Anatomical Characters of
Genus *Cistus* L. (Cistaceae) in Turkey 59
Selami SELVİ
Uğur ÇAKILCIOĞLU
Rıdvan POLAT
Ebru YÜCE BABACAN
Mehmet YAVUZ PAKSOY
Mikail AÇAR

Bölüm 6

Tabakalı Küme Örneklemesinde Oransal Tahmin Edicilerin İncelenmesi	75
<i>Ayhan GÜLEÇ</i>	
<i>Vedat SAĞLAM</i>	

Bölüm 7

Arı Zehri Bileşenlerinin Terapötik Potansiyeli	97
<i>Hacer KARABULUT</i>	
<i>Şeyda YILDIZ ARSLAN</i>	
<i>Yağmur ÜNVER</i>	

Bölüm 8

Bigeometrik Analize Giriş	113
<i>Numan YALÇIN</i>	
<i>Mutlu DEDETÜRK</i>	

Hayvan Hakları Çerçevesinde Hayvanların İhmali ve İstismarı: Çorum İli Örneği

Meltem KAYSUK¹

Arzu COMBA²

1. GİRİŞ

Hayvanlara kasıtlı olarak kötü davranmanın sonucunda ortaya çıkan hayvan hakları, hukukken korunmaktadır. Her toplumun kültür, inanç ve değerlerine göre farklılık gösteren bu hak, felsefe tarihinde Descartes, Kant ve Aristoteles'in insanlar dışında ki diğer canlıların hak sahibi olmadıklarını; Peter Singer, Jeremy Bentham gibi düşünürlerin de hayvanların tıpkı insanlar gibi hak sahibi olduklarını dile getirmeleriyle ifade edilir. Mevzuatta yer alan hayvanların, korunmasına yönelik düzenlemeler insanların hayvanlara olan davranışlarını yasal yükümlülüklerle bağlamıştır. Düzenlemelerin yetersiz kalması halinde ise; Türkiye hayvanları koruma derneği (THKD), Doğal Hayatı Koruma Derneği, Hayvanları Çaresizlik ve İlgisizlikten Koruma Derneği (HAÇİKO), Hayvan Hakları Federasyonu (HAYTAP) gibi sivil toplum kuruluşlarıyla hakları ihlal edilen hayvanların korunmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır.¹

Hayvanın fiziksel ve ruhsal durumu üzerinde araştırmalar yapan hayvan refahı; iyi barınma, iyi sağlık, iyi beslenme ve uygun davranış gibi dört temel kurala bağlıdır. Hayvan refahının söz konusu olduğu hayvanlar; hayvanat bahçeleri, çiftlikler ve bilimsel araştırmalar için kullanılan kapalı ortamlarda ki hayvanlardır. Son zamanlarda ise; bilimsel araştırmalar için kullanılan hayvanların sayısının artması hayvan refahında geliştirilmesi gereken yenilikleri doğurmuştur. Bu yenilik hayvanların acılarını en aza indirmek için

1 Hitit Üniversitesi / Fen Bilimleri Enstitüsü/Adli Bilimler, kaysukmeltem@gmail.com, 0000-0003-4733-0560

2 Dr. Öğr. Üyesi, Hitit Üniversitesi, arzucomba@hitit.edu.tr, 0000-0001-9462-8998

Russell ve Bruch tarafından geliştirilen 3R kuralı (Replacement, Reduction, Refinement)'dir.²

Çalışmamıza konu olan Çorum İli'nde 2008-2020 yılları arasında T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Çorum Bölge Müdürlüğü'ne bildirilmesi sonucu idari para cezası uygulanan 51 vaka ele alınmıştır. Sadece bildirilenler elde edilen bu rakamı Türkiye geneline oranlarsak ülkemizde hayvanların haklarını korumaya yönelik kanunların yeterli olmadığı ve caydırıcı nitelik taşımadığı sonucuna ulaşılacaktır.

2. HAYVAN HAKLARI KAVRAMI

Hayvanların kendine has davranışlarını inceleyen Etoloji Bilimi'nin gelişmesiyle³ gündeme gelen 'hayvan hakları' kavramında ki 'hak' ile hukukta sıklıkla bahsedilen hak kavramı aynı değildir.⁴ Ortak bir ifade olarak kullanılan 'hak' kavramının kullanılıp kullanılmaması kişinin iradesine bırakılmıştır.⁵ Hukukta 'kişi' kavramı ise hak ehliyetine sahip olanlar için kullanılmaktadır. Birbirleriyle bağlantılı olan hak ve kişi kavramlarının tamamen insanlar için kullanılıyor olması hayvan hakları kavramının geç oluşmasına neden olmuştur.⁶ Hayvan haklarının oluşumuna en büyük katkıyı hayvan hakları savunucusu olan, Peter Singer sağlamıştır. Singer, hayvanların özgürleşmesi gerektiğini '*Hayvan Özgürleşmesi*' (Animal Liberation) isimli kitabıyla tüm dünyaya duyurarak hayvan hakları kavramının oluşmasında etkili olmuştur. Paris'de Birleşmiş Milletler Eğitim Bilim ve Kültür Örgütü (UNESCO) tarafından 1978 yılında Hayvan Hakları Evrensel Beyanname'si'nin hazırlanması hayvan haklarının korunması gerekliliğini göstermiştir.⁷

2.1. Dünyada Hayvan Hakları

Üretim tekniklerinde ihtiyaçları karşılamak için hayvanlar yoğun olarak kullanılmıştır.⁸ Hayvanların bilimin gelişmesi adına deneylerde kullanımı hayvan hakları konusunda ilk tepkileri başlatmıştır ve hayvanların korunması adına birçok dernek kurulmuştur. Hayvanları koruma derneği adı altında İngiltere'de kurulan ilk dernek 1824 yılında Hayvanları Koruma Kraliyet Derneğidir. Hayvan deneylerine karşı ilk olarak 1875'te İngiltere'de; 1883'te ABD'de; 1960'lı yıllarda ise hayvanların deneylerde kullanımındaki artışın devam etmesiyle tüm dünyada hayvanların korunmasına yönelik kuruluşlar ve örgütler yaygınlaşmıştır.⁹

Hayvan koruma endeksinden A notu almış ülkelerden biri olan İngiltere'de hayvanların korunmasına yönelik 14'ü aşkın madde bulunmaktadır. Ayrıca hayvanları birer nesne olarak değil hissedebilen varlık olarak kabul

etmektedirler. Hayvan satışı yapmak için önceden lisans alma şartı koyularak hayvanlara istismarda bulunanların lisansları elinden alınmıştır. Hayvan koruma endeksinden A notu almış bir diğer ülke olan Avusturya en ağır cezaları olan kanunlara sahiptir.

Gelişmiş olan ülkeler de hayvanlara herhangi bir istismarda bulunan kişilere mahkemeler tarafından tutuklanma kararı çıkarılarak kişilerin istismar suçları adli suç kapsamında değerlendirilmektedir.¹⁰ Bütün bu yaptırımlar gelişmiş ülkeler de hayvan istismarına karşı gelişmemiş ülkelere göre daha fazla caydırıcı niteliklere sahiptir.

2.2. Türkiye’de Hayvan Hakları

Türkiye’de 1912 yılında kurulan ‘İstanbul Himâye-i Hayvanat Cemiyeti’ hayvanları kuruyan ilk dernektir. 1. Dünya savaşı nedeniyle zorunlu olarak çalışmalarına son vermiştir. Atatürk’ün destek vermesiyle 1923 yılında ‘Türkiye Hayvanları Koruma Derneği’ olarak çalışmalarına devam etmiştir. İlerleyen yıllar da ‘Hayvanları Koruma Derneği’, İstanbul’da ‘Doğal Hayatı Koruma Derneği’, ‘Hayvanların Yaşam Haklarını Koruma Derneği’, ‘Doğal Hayatı Koruma Vakfı’, ‘Doğayı ve Hayvanları Sevenler Derneği’, ‘Çevre ve Sokak Hayvanları Derneği’ kurulmuştur.¹¹

2004 yılında 5199 sayılı Hayvanları Koruma Kanunu kabul edilerek hayvanlara dair ilk kanun yürürlüğe konulmuştur.

3. HAYVAN İHMAL VE İSTİSMARI

Türk Dil Kurumu (TDK)’na göre ihmal; gereken ilgiyi göstermeyerek ihtiyaç duyulan temel gereksinimlerin karşılanmaması, boşlama, savsaklama olarak tanımlanır. TDK’ya göre istismar ise; iyi niyetli olan kişinin iyi niyetini kötüye kullanma olarak tanımlanır. İstismar ve ihmal kavramlarının birbirinden ayrı noktaları vardır. İstismar bilerek ve isteyerek yapılmakta; ihmal ise istenmeyen durumlar sonucunda da ortaya çıkabilmektedir. İstismar literatürde şiddet olarak da bilinmektedir. Şiddet; kendinden başka diğer canlılara yönelik yapılan, anlaşma yoluna gidilmeden, kaba kuvvet kullanarak öldürme, işkence, vurma, sertlik gibi pek çok davranışı kapsamaktadır.¹²

İnsanlar fiziksel ve zihinsel acıyı nasıl hissediyorsa hayvanlarda aynı seviyede hissetmektedir. Acının derecesini gösteren bir ölçüm aleti olmamakla birlikte, insan ve hayvanların vermiş oldukları tepkilerin hemen hemen aynı olması sebebiyle anlaşılır.¹³ Genellikle memeliler gibi insana benzeyen hayvanlar acıyı hissettiklerini daha kolay belli ederler. İnsanlar da dahil omurgalılarda acı; rahatsızlık verici bir duygusal deneyim olarak söz

edilmektedir. Öncelikle sinirler ve deri zararlı bir şey olduğunu algılar ve bu bilgiyi omuriliğe aktarır. Orada motor sinir hücreleri tehlikeden çekilmemizi sağlayan mekanizmayı harekete geçirir. Bu olay acının zihinsel bir olay olup asla gözlenemeyeceğini fakat hissedilebilir olduğunu kanıtlamaktadır. Acının fiziksel tanımlaması (nosisepsiyon) olan bu durum hayvanlarda da aynı şekilde olmaktadır. Başkalarının acısını hissedemsek de acıya maruz kalan canlıların davranış şekillerinden acı duyduğu anlaşılabilir. ¹⁴ İnsanlar gibi kaygı, korku, gerilim, sıkıntı, tedirginlik (anksiyete), stres altına girebilen her canlı acıyı hissetmektedir. Yaralı hayvanların yaralarını yalamaları, acılarını göstermek için bağırmaları, kıvrınmaları, inlemeleri, acı kaynağından kaçınmaları onların acı çektiklerini yeterince ortaya koymaktadır. Memeliler dışında ki basit sinir sistemine sahip olan hayvanlar da nosisepsiyona sahiptir. Örneğin basit yapıları olan bakteriler, yumuşakçalar, eklem bacaklılar, süngerler vs. omurgasız olan bu hayvanların sinir sistemleri az gelişmiş olduğundan az acı duyacakları ya da hiç hissetmeyecekleri ileri sürülmektedir. ¹⁵

3.1. İhmal ve İstismar Çeşitleri

İnsanların maruz kaldıkları istismar ile hayvanların maruz kaldıkları istismar çoğunlukla aynıdır. Bu yüzden çocuklara, kadınlara, engellilere, yaşlılara uygulanan istismarlar sonucunda oluşan istismar tanımlamaları, hayvanlar için de değerlendirilmektedir. İhmal ve istismarlar; fiziksel, duygusal ve cinsel istismar olarak üçe ayrılmaktadır.

3.1.1. Fiziksel istismar

Tespiti en kolay istismar çeşididir. Bunun nedeni kentleşmenin çevre üzerinde ki etkileridir. ¹⁶ Hayvanların doğal yaşam alanı olan ormanlar, meralar çayırlar devasa projelerle yok edilerek hayvanlar aynı kentlerde ve sokaklarda insanlarla yaşamaya zorlanmıştır. Gelişen endüstri ve sanayileşme sonucunda artan çevre kirliliği suyu, havayı, ve toprağı olumsuz etkilemiştir. Bunun sonucunda ise hayvanlar da olumsuz etkilenmiştir. ¹⁷

3.1.2. Duygusal istismar

Kişiler evcil hayvanları yalnızlığına ortaklık etme, boşluk duygusunu doldurma ve onları sevgi nesnesi olarak görürler. ¹⁸ Bunun için hayvan mağazalarından alınan yüzbinlerce hayvan vardır. Fakat insanların bakmakla yükümlü oldukları evcil hayvanların zamanla temel ihtiyaçlarını ihmal ederek sokağa terk etmeleri birçok insan tarafından bilinmeyen duygusal istismar kavramının ortaya çıkmasına neden olmaktadır.

3.1.3. Cinsel istismar

Günümüzde artan cinsel istismara bilinenin aksine çok eski zamanlardan beri rastlanmaktadır. İnsanlık tarihinde avcı toplayıcı toplumdaki gelinerek neolitik dönemde hayvanların evcilleştirilmesi aşamasında hayvan ve insan ilişkilerini daha da yakınlaştırmıştır. Bu yakınlık zamanla insanların onlara karşı yaklaşımını değiştirmiş ve hayvanların kullanım alanlarının çeşitlenmesiyle cinsel nesne olarak görmelerine kadar ilerlemiştir M.Ö. 1500'ler de Hitit uygarlığı hukuk sistemlerinde dinsel yaşamda yeri olmayan ve hayvanlara cinsel istismarda bulunanların toplum nezdinde dışlandıklarına rastlanmaktadır.¹⁹

Hayvanlara cinsel istismar eylemi zoofili olarak adlandırılmaktadır. Zoofili, insanların hayvanlarla cinsel birliktelikten haz aldığı parafili türlerinden birisidir.²⁰ Hayvanların bu cinsel birliktelikte rızaları olmayacağına göre, bu tür eylem bir cinsel istismar çeşidini oluşturmuştur. Literatürde kimi zaman "hayvanlarla cinsel ilişki" denilse de rızaya dayalı bir durum söz konusu olamayacağı için cinsel ilişki değil tamamen cinsel istismar şeklindedir. Hayvanlara cinsel istismarın günümüzde yaygın hale gelmesi ise dünya çapında tepki verilmesi gereken bir olgudur.

Hayvanlarla cinsel ilişkiyi savunanlar daha çok hayvanlara cinsel istismarda bulunan kişilerdir. Zoofili Davranışı İçin Hoşgörü ve Bilgilendirme (ZETA) adlı grubun sözcüsü olan Michael Kiok'a göre; hayvanlar bir şey isteyip istemediklerinde aynı insanlar gibi belli ederler. Bu hayvanların insanlar ile aynı yeteneklere sahip olduğunu gösterir ve hayvanlarla cinsel birlikteliklerinde hayvana karşı herhangi bir zarar verilmezse karşılığında ceza verilmemesi gerektiğini ve hayvanlarla cinsel ilişkinin karşılıklı rızaya dayalı olduğunu ifade etmiştir.²¹

3.2. Hayvanlarda ve İnsanlarda Saldırgan Davranışlar

Saldırgan davranışlar ne insana has ne de hayvana has bir davranıştır. İki türde de görülebilen saldırgan davranışın ortaya çıkma nedeni insanlarda hayvanlara göre çok çeşitlidir. İnsanlar ile hayvanlar arasında duygu yönünden fark yoktur her iki tür de çevresinde ki etkilere karşı tepki gösterip, saldırgan davranışlarda bulunabilirler. Fakat insanlar saldırgan davranışları içerisinde haz duymayı, keyifliği, kin, nefret ve acı çektirmeyi de barındırır.

3.2.1. Hayvanlarda saldırgan davranışlar

İnsanların saldırgan davranışları bilinçli kötülük olarak değerlendirilirken, hayvanların saldırgan davranışları ise egemenlik, cinsel rekabet, avlanma-beslenme, savunma, güvenlik, koruma, nesil devamlılığı için korunma

gibi zorunlu nedenlere bağlıdır. Zorunlu nedenler hayvanların saldırgan davranışlarını kötü davranış yapmaz. Bu nedenle insanlarda ki saldırgan davranışlar ile hayvanlarda ki saldırgan davranışlara neden olan faktörler ayrı değerlendirilmelidir. Hayvanlar aleminde, yırtıcı (predatory), maternal (annel) ve bölgesel (territorial gibi rutin olarak çeşitli saldırganlıklar gözlenmektedir.²²

Beslenme, hayvanların yaşamlarını sürdürebilmeleri için gereken en önemli olgulardan birisidir. Hayvanlarda açlık hissi saldırgan davranışlara neden olan en önemli faktördür. Bugüne kadar oyun için bir kuşu ya da fareyi öldüren bir kediye, zevk için ceylanı öldüren bir aslana rastlanmamıştır. Yani hayvanların tüm saldırgan davranışları var olma savaşımının bir sonucudur diyebiliriz.²³

Hayvanların çiftleşme evreleri saldırgan davranışlara neden olabilir. Bu davranış şekli neslin devamlılığını sağlamak adına gerçekleşen zorunlu saldırgan davranışlar arasındadır. Hayvanların üreme istekleri dönemlerinde gösterdikleri saldırgan davranışlar farklılık gösterebilir. Çiftleşmeden sonra dişi hayvanlarda saldırgan davranışlar devam edebilir. İlk olarak, doğumdan önce fetüsteki vücut sisteminin gelişimini ve sinir sisteminin yapısını ve işlevini etkiler, doğumdan sonra hayvanların ruh hallerinde ve davranışlarında, aktive edici etkiler olarak adlandırılan sonuçlarla davranış bozuklukları görülebilir.²⁴ Bu davranışlar annesel saldırgan davranışlara örnek gösterilir.

3.2.2. İnsanlarda saldırgan davranışlar

Bölgesel saldırgan davranış, hemen hemen her insanda eşlerini çocuklarını ve yuvalarını dışardan gelebilecek herhangi bir tehlikeye karşı engelleme ve savunma şeklinde görülebilir. Annel saldırgan davranış, insanlarda ebeveynlerin çocuklarının savunmasız olduklarının farkında olarak onları korumak için canlarını dahi tehlikeye atabilecekleri şekilde karşımıza çıkar. Ayrıca hayvanların çiftleşme dönemlerinde sergiledikleri kızgınlık davranışları insanların çiftler arasında cinsellik içgüdüleri ile kıskançlık olarak karşımıza çıkabilmekte ve sevgi yerini nefrete bırakabilmektedir. Böylece insanlar da cinsellik içgüdüleriyle birbirlerini yaralayabilir hatta öldürebilirler.²⁵

Kısacası hayvanların doğanın işleyişine bağlı olarak saldırganlıkları insanların zevk, oyun, kin, haz alma gibi duyularına bağlı olan saldırgan davranışlarına göre kıyasla daha azdır. Yapılan araştırmalara göre şiddete eğilimi olmayan kişiler şiddete eğilimi olan kişilere göre daha az saldırgan davranışlarda bulunmuşlardır.²⁶

3.3. Dünyada Hayvan İhmali ve İstismarı

Dünyada bazı ülkelerin hayvanlara vermiş olduğu değere göz önünde bulundurulduğunda, özellikle Hollanda, Belçika, Almanya, Danimarka ve İsveç'te sokak hayvanları için hazırlanmış etkili yasal düzenlemeler olduğu görülür. Hayvanlara yönelik etkili düzenlemeler; zorunlu kayıt sistemi, tanımlama için kullanılan mikroçip yöntemi ve dövmedir. Bu düzenlemeleri uygulamakla sorumlu ise yerel yönetimlerdir.

1978 yılında Birleşik Krallık' ta sokak hayvanlarını kayıt altına alma işlemi zorunlu hale getirilmiştir. Ancak uygulamaya geçilemediği için 1988 yılında kaldırılmıştır. İsveç'te 1988 yılında yürürlüğe giren Hayvanları Koruma Kanunu'na göre (The Animal Protection Act) insanların sağlığını tehlikeye sokacak olan hasta ve yaralı sokak hayvanları yetkili kişiler tarafından itlaf edilmektedir. Almanya Ceza Kanununda hayvanlara karşı hukuka aykırı davranışta bulunanlara karşı hazırlanmış herhangi bir kanun bulunmamaktadır. Fransız Ceza Kanunu'nun 521-1 maddesine göre ise boğa ve horoz dövüşleri haricinde hayvanlara yönelik uygulanan kötü davranışlara karşı iki yıl hapis ve 30.000 avro para cezası uygulanabilmektedir.²⁷ Bulgaristan' da sokak köpekleri görevliler tarafından barınma evlerinde kontrol altına alınarak kısırlaştırılır. Norveç'te insanlar için tehlikeli olan sokak köpeklerinin sayısının azaltılması için 2003 yılında Hayvan Refahı Kanununda (*Animal Welfare Act*) yeniden düzenlemelere gidilmiştir. Kanuna göre; insanlara ciddi zarar veren köpekler öldürülmekte olup şüpheli görülen köpekler polisler tarafından alıkonulabilmektedir. Macaristan'da 2 milyona yakın olduğu düşünülen sokak köpeklerine kimliklendirilmesi için mikroçip yönteminin uygulanması kararı alınmıştır. Köpek etinin yaygın olarak tüketildiği Tayvan'da 2001 yılında ki düzenlemeyle etlerinin ve kürklerinin satışı yasaklanmıştır. ABD'de ise halkın sağlığını tehlikeye atan hayvanlar itlaf edilmektedir.²⁸

3.4. Türkiye'de Hayvan İhmali ve İstismarı

Osmanlı toplumunda dinsel ve kültürel nedenlere dayalı olarak evde köpek beslenmez fakat sokaktaki köpekler de aç bırakılmazdı. Köpeklerin halk tarafından sevildiği ise birçok gezgin tarafından seyahatnamelerine konu olmuştur. Avrupalı seyyahların İstanbul gezilerini anlatırken İstanbul'da ki köpek sayısının bu denli fazla olması ve hayvanlara olan davranışları hayvan sever toplum olarak bilinmemize sebep olmuştur.²⁹ Ancak diğer ülkelerde olduğu gibi Osmanlı da sokak hayvanlarının yaşamlarını kolaylaştırmak adına vakıflar kuran, fermanlar yayınlayan toplum anlayışından, kısa sürede sokak köpeklerinin varlığını tartışan toplum haline dönüşmüştür. Değişen

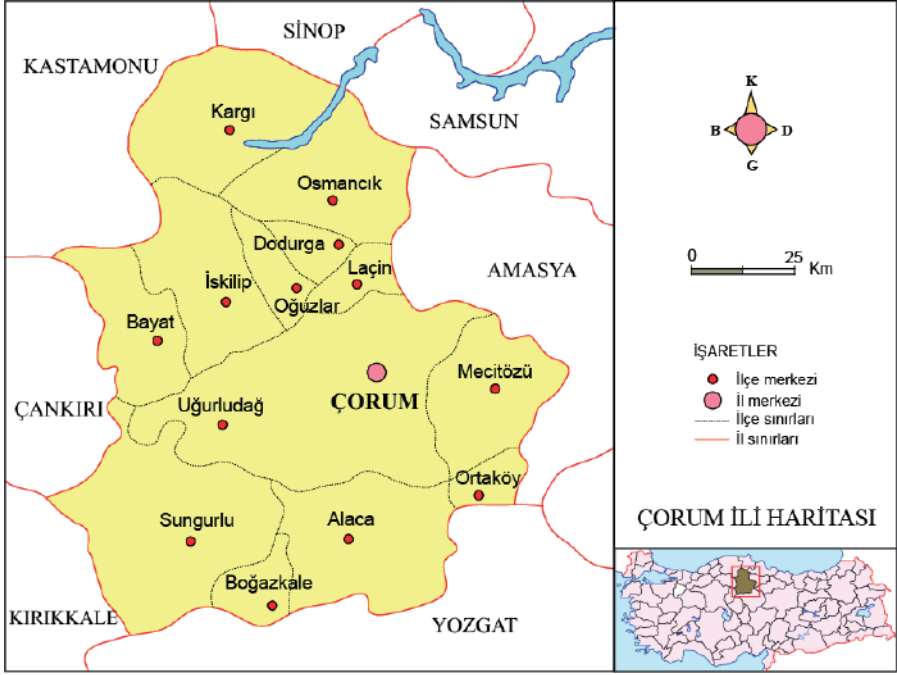
siyasi anlayış ve modern olma arzusu sokakların temiz olması gerektiğinden geçiyordu. Yani modernliğin temel simgesi köpeksiz sokaklardı. Batılılaşma hareketi 17. yüzyılın başlarından beri ciddi köpek katliamlarına neden olmuştur.³⁰

19. yüzyılın ilk çeyreğinde ise II. Mahmut zamanında İstanbul'da ne kadar köpek varsa hepsi toplanarak Hayırsız Ada'ya bırakıldı. Fakat halkın tepkisiyle karşılaşan yönetim köpekleri geri getirmek zorunda kalmıştır. 1910 yılına gelindiğinde ise İstanbul belediye başkanı Suphi Bey bütün köpeklerin yeniden Hayırsız Ada'ya götürülmesi gerektiğini söyledi ve Osmanlı tarihinde en büyük köpek katliamını (80.000 köpek) yaparak tarihe geçti.³¹ O dönemler de kuduz hastalığının da yaygın olması ileri sürülerek değişen belediye başkanları da zaman zaman halkın sağlığı için köpeklerin itlafını kesin çözüm olarak görmüşlerdir. Zamanın doktorlarından olan Osman Macid'in kuduz hastalığına önerisi ise şu şekilde olmuştur:³²

- Mevcudiyet (varlık), köpek olan yerde kuduz vardır.
- Madumiyet (yokluk), köpek olmayan yerde kuduz yoktur.
- Tedbil (değiştirmek), köpekler çoğaldıkça kuduz çoğalır, azaldıkça kuduz azalır.

4. GEREÇ VE YÖNTEMLER

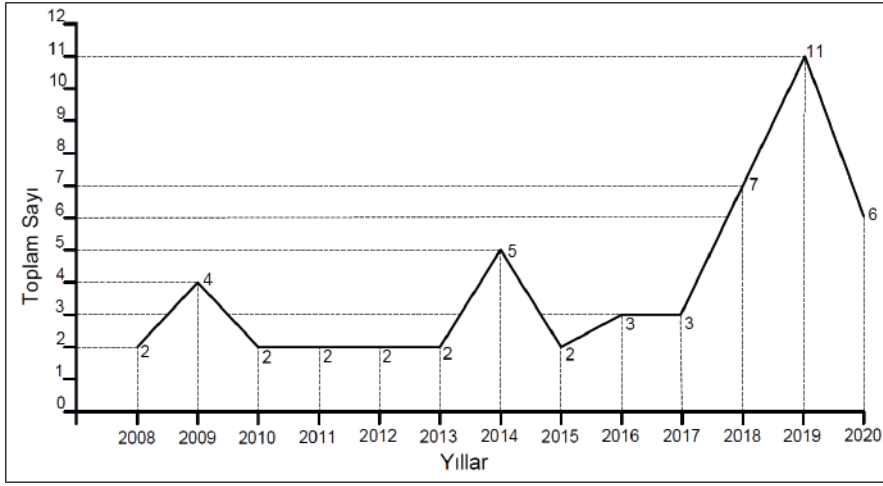
Çalışmamıza konu olan Çorum ili; Orta Karadeniz Bölgesi'nin iç kısımlarında yer almaktadır. Doğuda Amasya, güneyde Yozgat, batıda Çankırı, kuzeyde Sinop, kuzeydoğuda Samsun, güneybatıda Kırıkkale illeri ile komşudur. 34° 04' 28" doğu boylamları ile 39° 54' 20" kuzey enlemleri arasında yer alan Çorum ilinin yüzölçümü 12.820 km²'dir.



Harita 5.1. Çorum ili haritası ve çalışma bölgesi³³

Bu çalışmada Çorum ili ve ilçelerinden, 2008-2020 tarihleri arasında T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı 11. Bölge Müdürlüğü/Çorum Bölge Müdürlüğü'ne bildirilen ve 5199 sayılı kanunun ilgili maddelerince cezai işlem uygulanan vaka sayıları gerekli izinler alınarak kullanılmıştır.

5. BULGULAR

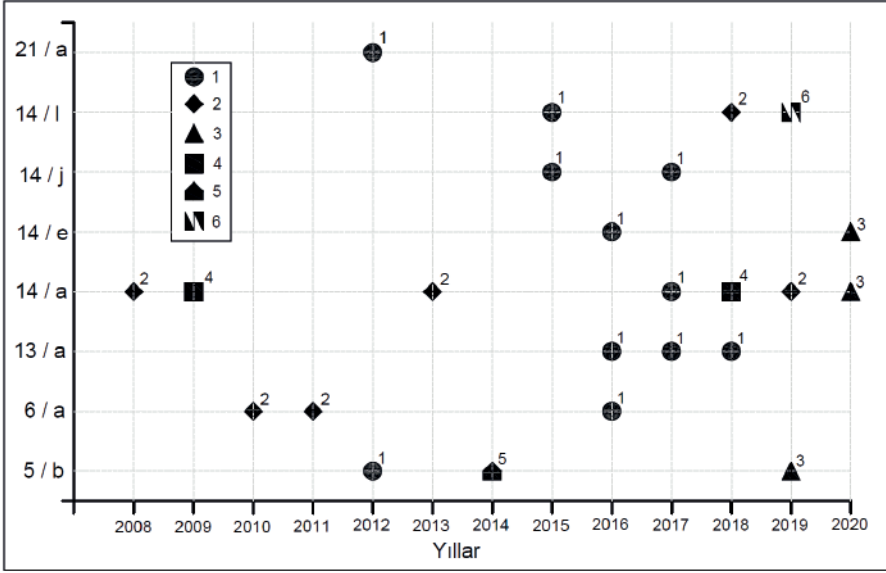


Çizelge 6.1. 2008-2020 yıllarında bildirilen toplam vaka sayıları

T.C. Tarım ve Orman Bakanlığı Çorum Bölge Müdürlüğü'nden alınan verilere göre 5199 sayılı Hayvanları Koruma Kanunu'na istinaden;

- 2008-2013 yıllarında 14. Maddenin (a) bendine göre 2'şer,
- 2009 yılında 14. Maddenin (a) bendine göre 4,
- 2010-2011 yıllarında 6. Maddenin (a) bendine göre 2'şer,
- 2012 yılında 5. Maddenin (b) bendi ve 21. Maddenin (a) benine göre 1'er,
- 2014 yılında 5. Maddenin (b) bendine göre 5,
- 2015 yılında 14. Maddenin (j) ve (l) bendlerine göre 1'er,
- 2016 yılında 6. ve 13. Maddelerin (a) bendleri ve 14. Maddenin (e) bendine göre 1'er,
- 2017 yılında 13. Maddenin (a), 14. Maddenin (a) ve (j) bendlerine göre 1'er,
- 2018 yılında 13. Maddenin (a) bendine göre 1; 14. Maddenin (a) bendine göre 4; aynı maddenin (l) bendine göre ise 2,
- 2019 yılında 5. Maddenin b bendine göre 3; 14. Maddenin (a) bendine göre 2; aynı maddenin (l) bendine göre 6,

— Son olarak 2020 yılında ise 14. Maddenin (a) ve (e) bendlerine göre 3'er olmak üzere toplamda 51 vaka bildirilmiştir.



Çizelge 6.2. 2008-2020 yılları arasında ilgili kanun maddelerine ait bildirilen vaka sayıları

2008-2020 yılları arasında 5199 sayılı kanunun 14. maddesinin (a) bendine göre; “Hayvanlara kasıtlı olarak kötü davranmak, acımasız ve zalimce işlem yapmak, dövme, aç ve susuz bırakmak, aşırı soğuğa ve sıcağa maruz bırakmak, bakımlarını ihmal etmek, fiziksel ve psikolojik acı çektirmek” kabahatinden on sekiz kişiye 354'er TL idari para cezası uygulanmıştır.

Aynı tarih aralığında 5 kişiye 5199 sayılı kanunun 6. maddesinin (a) bendine göre; “Sahipsiz ya da güçten düşmüş hayvanların, 3285 sayılı Hayvan Sağlığı Zabıtası Kanununda öngörülen durumlar dışında öldürülmeleri” suçundan iki hayvana yapılan hukuka aykırı davranış sonucunda toplam da 13.740TL idari para cezası uygulanmıştır (13/06/2010 Tarih ve 27610 Sayılı Resmi Gazetede yayınlanarak yürürlüğe giren 5996 Sayılı Veteriner Hizmetleri, Bitki Sağlığı, Gıda ve Yem Kanunu'nun 47. Maddesi'nin 3. fıkrası ile 3285 Sayılı Hayvan Sağlığı ve Zabıtası Kanunu yürürlükten kaldırılmıştır).

2012-2019 yılları arasında 5199 sayılı kanunun 5. Maddesinin (b) bendine göre; “Hayvan sahipleri, sahip oldukları hayvanlardan kaynaklanan çevre kirliliğini ve insanlara verilebilecek zarar ve rahatsızlıkları önleyici

tedbirleri almakla yükümlü olup; zamanında ve yeterli seviyede tedbir alınmamasından kaynaklanan zararları tazmin etmek zorundadırlar” hükmüne aykırı hareketten 9 kişiye toplam da 810 TL idari para cezası uygulanmıştır.

2012 tarihinde 5199 sayılı kanunu 21. maddesinin (a) bendine göre; “Bir hayvana çarpan ve ona zarar veren sürücü, onu en yakın veteriner hekim ya da tedavi ünitesine götürmek veya götürülmesini sağlamak zorundadır” hükmünü ihlalden bir kişiye 406 TL idari para cezası uygulanmıştır.

2015-2017 yıllarında 5199 sayılı kanununun 14. maddesinin (a) ve (j) bentlerine göre; “Hayvanlara kasıtlı olarak kötü davranmak, acımasız ve zalimce işlem yapmak, dövmek, aç ve susuz bırakmak, aşırı soğuğa ve sığağa maruz bırakmak, bakımlarını ihmal etmek, fiziksel ve psikolojik acı çektirmek ve Hayvanlarla cinsel ilişkide bulunmak, işkence yapmak” fiillerinden ötürü iki kişiye 908'er TL idari para cezası uygulanmıştır.

2015-2019 yılları arasında 9 kişiye 5199 sayılı kanunu 14. maddesinin (l) bendine göre; “Pitbull, Terrier, Japanese, Tosa gibi tehlike arz eden hayvanları üretmek; sahiplendirilmesini, ülkemize girişini, satışını ve reklamını yapmak; takas etmek, sergilemek ve hediye etmek” kabahatinden 9 kişiye 4.565'er TL idari para cezası uygulanmıştır.

2016 yılında bir; 2020 yılında dört kişiye 5199 sayılı kanununun 14. maddesinin (e) bendine göre; “Hayvanların kesin olarak öldüğü anlaşılmadan, vücutlarına müdahalelerde bulunmak” kabahatinden toplam da 3.000 TL idari para cezası uygulanmıştır.

2016, 2017 ve 2018 yıllarında birer kişiye 5199 sayılı kanununun 13. maddesinin (a) bendine göre; “Kanunî istisnalar ile tıbbî ve bilimsel gerekçeler ve gıda amaçlı olmayan, insan ve çevre sağlığına yönelen önlenemez tehditler bulunan acil durumlar dışında yavrulama, gebelik ve süt anneliği dönemlerinde hayvanlar öldürülemez” kabahatinden üç kişiye toplam da 3.171 TL idari para cezası uygulanmıştır.

Çalışmamız Helsinki Deklerasyonu Prensipleri' ne uygun olarak yapılmış olup T.C TARIM VE ORMAN BAKANLIĞI izniyle 11. Bölge müdürlüğü şube müdürlüğünden alınan 26.08.2020 tarihli 21657587-041.02-2386174 nolu vaka bilgi notları (hayvanlara karşı herhangi bir deney ve gözlem yapılmayarak) eklenmiştir.

6. SONUÇ

Özellikle son zamanlarda şiddet olaylarının artmasının en önemli nedenleri arasında kitle iletişim araçlarının kullanılması, çocukların ergenlik

dönemlerine kadar sosyal öğrenme aşamasında özdeşleşme ile kişiliğini oluşturacaktır.³⁴ Özdeşleşmenin şiddet üzerinde ki etkisine baktığımızda 1996 yılında Dünya Sağlık Kongresinde şiddetin çeşitlerine yönelik yapılmış olan bir analiz de medyada yer alan şiddetin toplumda ki şiddetin oluşma nedenleri arasında üçüncü sırada yer aldığı sonucuna varılmıştır.³⁵ Medyada sansürsüz olarak sokak kavgalarına, trafik kazalarına, her türlü şiddet olaylarına, bombalı eylemlere, tanık olan çocuk ve gençler zamanla diğer canlıların acılarına karşı duyarsızlaşarak, duygudaşlık yeteneğini kaybeden bir kişiliğe bürünmesine yol açabilir.³⁶

Ülkemizde 5199 sayılı Hayvanları Koruma Kanunu, 123 no'lu Avrupa Sözleşmesi göz önüne alınarak hazırlanmıştır. Bu kanunun amacı; Hayvanların rahat yaşamlarını ve hayvanlara iyi ve uygun muamele edilmesini temin etmek, hayvanların acı, ıstırap ve eziyet çekmelerine karşı en iyi şekilde korunmalarını, her türlü mağduriyetlerinin önlenmesini sağlamak'tır. Fakat hak ve kişi kavramlarının insanlar için kullanılması hayvanların hala hukukun öznesi değil hukuk nesnesi olarak görülmesine neden olmuştur.³⁷ Bu sebeptendir ki hayvana çarpan bir sürücü cezaların caydırıcı olmamasından kaynaklı hayvanı orada bırakarak kaçmaktadır. Hemen hemen her gün buna benzer bir haber okuduğumuzu varsayarsak durumun ciddiyeti göz ardı edilemeyecek kadar fazladır.

KAYNAKÇA

1. Cumaliođlu, E., Tıkız, D. (2013). Hak ve Hayvan, 2. Hayvan Hakları Sempozyumu, 26 Nisan, Yaşar Üniversitesi, İzmir.
2. Bozkurt, Z. (2016). Çiftlik Düzeyinde Hayvan Refahı Deđerlendirmesi İçin Bilimsel Yaklaşımlar, *Kocatepe Veterinary Journal*, 9(3), 236-246.
3. Ilgar, R. (2007). Türkiye’ de Hayvan Hakları İhlallerine Cođrafî Açından Bakış, *Ç.Ü. Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 16(1), 347-360.
4. Örmeci, O. (2014). Temel Hak ve Hürriyetlerin Gelişimi ve Korunması, Uluslararası Politika Akademisi, 8 Ağustos 2014.
5. Açıkgöz, İ. (2020). Hukuka Giriş, Temel Kavramlar, Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanı, Hastane ve Sağlık İşletmeleri Yöneticisi, *Introduction To Law: Notions*, *TOTBİD Dergisi*, İstanbul, 19, 3-14.
6. Ođuzman, K., Seliçi, Ö., Özdemir O. S. (2015). Kişiler Hukuku. İstanbul: Filiz Kitabevi.
7. Antalyalı, A. (2007). Avrupa Birliği ve Türkiye’de Hayvan Refahı Uygulamaları, (AB Uzmanlık Tezi), T.C. Tarım ve Köyişleri B. Dış İlişkiler ve A. B. Koordinasyon D. Baş., Ankara.
8. Arslan, M. (2016). Ütopya (1516) ve Walden (1854)’da Hayvan Algısı, *Türkiye Biyoetik Dergisi*, 3(4), 206-215.
9. Akođlu Ç. S. (2014). Ekolojik İkilimler ve Hayvan Hakları: Yetkecilik, Sosyal Baskınlık Yönelimi ve Deđerler Açısından Bir İnceleme, (Yüksek Lisans Tezi), Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara.
10. Şenpolat, A. K. (2015). 99 Soruda Hayvan Hakları, (s. 30-185). Hayvan Hakları Federasyonu Başkanı, İstanbul: Okuyan Us Yayınevi.
11. Yılmaz, T. (2015). Geçmişin Bakiyesi, *MSGSÜ Tarih Öğrencilerinin Dergisi*, 2, 4-5.
12. Güleç, H , Topalođlu, M , Ünsal, D , Altıntaş, M. (2012). Bir Kısır Döngü Olarak Şiddet. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar*. 4(1), 112-137. DOI: 10.5455/cap.20120408.
13. Şeker, F. (2019). Peter Singer’da Hayvan Özgürleşmesi Hareketinin Dini Düşünce Açısından Deđerlendirilmesi, (Yüksek Lisans Tezi), Ankara Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara.
14. Singer, P. (2018). Hayvan Özgürleşmesi. Hayrullah Doğan (Çev.). İstanbul: Ayrıntı Yayınları.
15. Altuđ, T. (2009). Hayvan Deneyleri Etiđi, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, (s. 53-68). Sağlık Bilimleri Sürelî Yayıncılık.
16. Bahar, G., Savaş, H. A., Bahar, A. (2009). Çocuk İstismarı ve İhmali: Bir Gözden Geçirme. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi*, 4(12), 51-65.

17. Ulusoy, A. ve Vural, T. (2001). Kentleşmenin Sosyo Ekonomik Etkileri, *Belediye Dergisi*, 7(12), 8-14.
18. Suna, A., H. (2019). Türkiye’de Yaşayan Evcil Hayvan Sahiplerinin Bütüncül Psikoterapi Perspektifinden Analizi, *Türkiye Bütüncül Psikoterapi Dergisi*, 2(3), 131-153.
19. Gavaz Sir, Ö. (2019). Hititlerde Hayvanlarla İşlenen Cinsel Suçların Cezası Ölüm. *Çorum Haber Gazetesi Aylık Kültür ve Sanat Eki Dergisi*, (s. 12-13).
20. Eroğlu, M. Z., Çalışkan, M., Topbaş, E. (2015). Mâni ile İlişkili Zoofili: Olgu Sunumu, *Anadolu Psikiyatri Dergisi*, 16(2), 146-149.
21. Anonim, (2021a). Zoophiles Engagement für Toleranz und Aufklärung, <https://www.zeta-verein.de/zoophilic/zoophilie-weltkarte/> (10.03.2021).
22. Geen, E. G. (2001). İnsan Saldırganlığı, Human Aggression, (2. Ed.). Philadelphia: USA: Open University Press.
23. Nerse, Ç. (2016). Hayvan Hakları. İstanbul: Ayrıntı Yayınları.
24. Köknel, Ö. (1996). Bireysel ve Toplumsal Şiddet, İstanbul: Altın Kitaplar Yayınevi.
25. Özdoğan, B. (2019). Saldırganlığın Kökeni, Eğitimde Psikolojik Hizmetler Bölümü, *Ankara University Journal of Educational Sciences*, 11(1), 19-23.
26. Şahin, H. (2006). Öfke Denetimi Eğitiminin Çocuklarda Gözlenen Saldırgan Davranışlar Üzerindeki Etkisi. *Türk Psikolojik Danışma ve Rehberlik Dergisi*, 3(26), 47-61.
27. Anonim, (2011). Avrupa Birliği Başkanlığı. Hayvan Hakları, Hayvanların Korunması ve Refahı, https://www.ab.gov.tr/ab-bakanligi-kutuphanesi-online-katalog-tarama-sistemi_29.html (22.02.2020).
28. Anonim, (2008). Sağlık Bakanlığı. Avrupa Birliği Ülkeleri ve Diğer Gelişmiş Ülkelerde Hayvan İtlafı İle İlgili Uygulamalar, Ankara, http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=avrupa%20birli%C4%9Fi%20%C3%BClkelerinde%20itlaf&source=web&cd=1&cad=rja&ved=0CCAQF-jAA&url=http%3A%2F%2Fwww.sb.gov.tr%2FSBWEBUYGULAMA%2Fdosya%2F138391%2Fh%2Farastirmaabvedigergelismisulkerlerdehayvanitla.doc&ei=x8BZUMSSiYrmtQbA3oCoDQ&usq=AFQj-CNFtNEHcj_9Ja1Qqn_Fv54XJ_gh1rg (22.02.2020).
29. Akay, T. (2018). Tarihsel Süreçte Anadolu’da Kuduz/Modernleşme Sürecinde Osmanlı Devleti’nde Kuduz veya Kuduz Şüphesi Taşıyan Hayvanların İtlaf Polemiği, (s. 255-279).
30. Menekşe, M. (2018). Batılı Seyyahlar Gözünden Osmanlı İstanbul’unda Köpekler, *International Social Sciences Studies Journal*, 4(28), 6321-6334. Doi: 10.26449/sss.1116
31. Bardakçı, M. (1998). Tarihimizin İki Büyük Köpek Soykırımı, Hürriyet, 26 Nisan 1998.

32. Özgün, Ö. (2017). Osmanlı Devleti'nin Son Zamanlarında Bir İletle Yüzleşmek: Devletin Resmi Tutumu Bağlamında Dâü'l-Kelb (Kuduz Hastalığı), *Tarih İncelemeleri Dergisi*, 2, 491-529.
33. Anonim, (2021b). Çorum İl Özel idaresi. <http://www.corumozelidare.gov.tr/kurumlar/corumozelidare.gov.tr/Genel/PDF%20Dosyalar%C4%B1/GENEL/CORUM.pdf> (10.03.2021).
34. Taşdemir, E. (2002). Basının Kamuoyu Oluşturma Fonksiyonu Doğrultusunda Siyasi Partilere Yaklaşımı, *Selçuk İletişim Dergisi*, 3, 79-95.
35. Kahya, Y. (2018). Medyanın Gençler Üzerinde Sosyal Sapma Ve Şiddet Bağlamında Etkileri. *SDÜ Fen Edebiyat Fakültesi Sosyal Bilimler Dergisi*, Aralık (45), 43-57.
36. Yılmaz, H. (2010). Aile İçi Şiddet Ve Huzur/Din Eğitimi, *C. Ü. İlahiyat Fakültesi Dergisi*, (12)1, 93-124.
37. Hafizoğulları, Z., Özen, M. (2011). Türk Ceza Hukuku Genel Hükümler, Ankara: Us-A Yayıncılık.

Quinazoline Alkaloids and Marketed Drugs

Gönül YILDIZ¹

Rahmi KASIMOĞULLARI²

1. INTRODUCTION

Quinazoline compounds are heterocyclic compounds consisting of benzene and pyrimidine rings and are usually found in crystalline form. They are widely used in medicine due to their antimalarial activities. Researches on biological activities of quinazoline compounds were first initiated by synthesizing 2-methyl-1,3-aryl-4-quinazoline derivatives. Significant medicinal advancements have been made on these compound derivatives having sedative effects. Until 1968, only two derivatives of methaqualon (anesthetizing and anticonvulsant effects) and quinethazone (diuretic effect) were commercialized. In the 1980s, as a result of studies on approximately 50 kinds of derivatives of this class, it was found that they have a wide range of biological activities as anesthetic, anticonvulsant, sedative, muscle relaxant, analgesic, antitussive, antidiabetic, antirheumatic, hypotensive, antiallergic, bronchodilator, coloragogue, cystic, diuretic, and antimalarial properties (Selvam & Kumar, 2011).

The compound known as quinazoline is a 1,3-diazanaphthalene. Its name, coined by Weddige, suggests its identity as an aza derivative of quinoline and as an isomer of both cinnoline and quinoxaline (Kikelj, 2004). The structure of quinazoline and a few quinazoline derivatives such as 2,3-dihydroquinazolin-4(1*H*)-one, quinazoline-2,4(1*H*,3*H*)-dione, quinazolin-2(1*H*)-one, 1,2,3,4-tetrahydroquinazoline, and quinazolin-4(3*H*)-one are shown in **Fig. 1**.

1 Responsible Author, Research Assistant, Faculty of Arts and Sciences/Department of Chemistry, Kütahya Dumlupınar University, Kütahya, Turkey, e-mail: gonul.yildiz@dpu.edu.tr, ORCID: 0000-0002-1886-5964

2 Professor Dr., Faculty of Arts and Sciences/Department of Chemistry, Kütahya Dumlupınar University, Kütahya, Turkey, e-mail: rahmi.kasimogullari@dpu.edu.tr, ORCID: 0000-0001-6391-7121

Quinazoline is one of the heterocyclic compounds widely available in medicinal chemistry due to its wide spectrum of pharmacological activity (Luo, Yang, Cai, Peng, & Liu, 2014). The quinazoline nucleus is a common part of natural alkaloids and its derivatives are defined as compounds with antimicrobial, antiallergic, hypotonic, antiviral, anti-inflammatory, and radioprotective activity (Yurii A. Et et al., 2020).

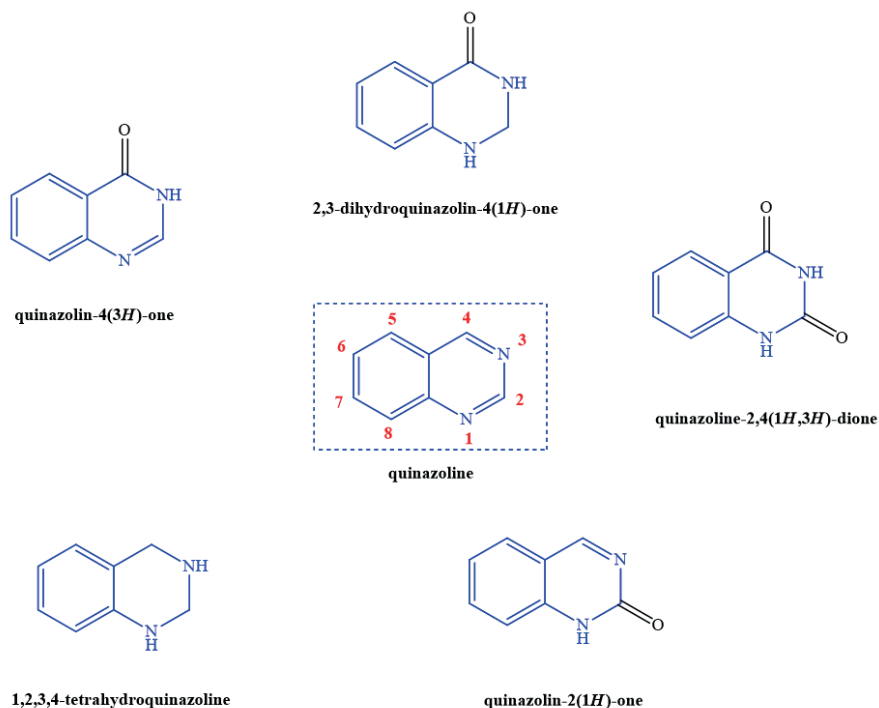


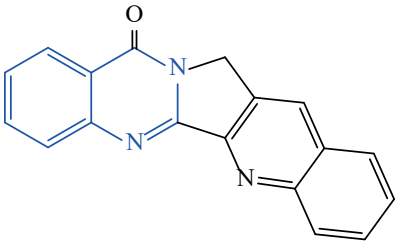
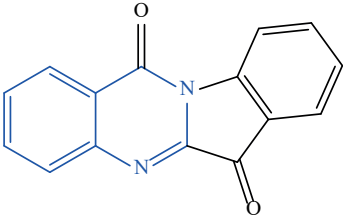
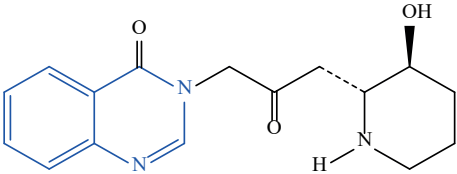
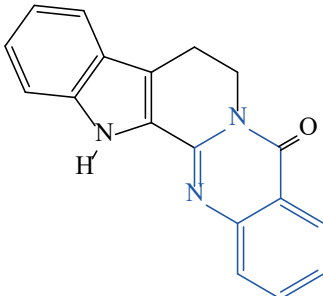
Figure 1. Different types of quinazoline structures.

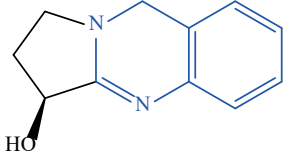
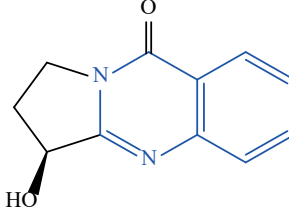
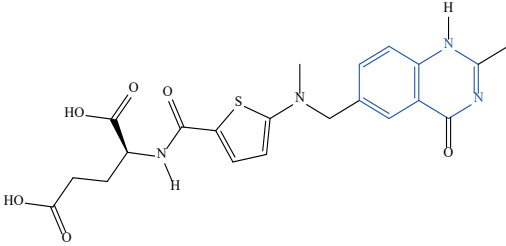
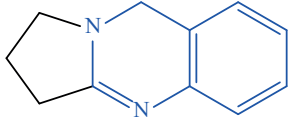
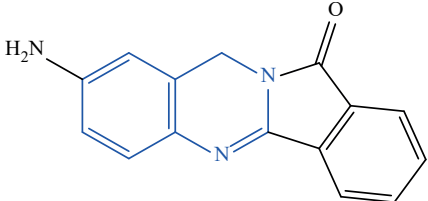
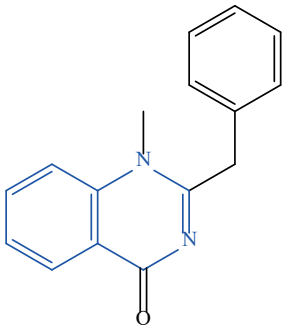
2. QUINAZOLINE ALKALOIDS

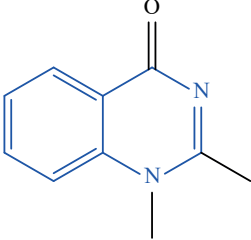
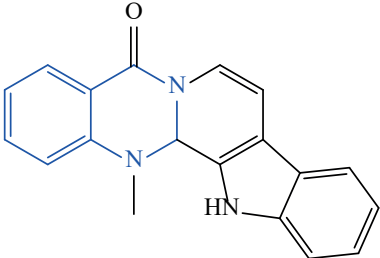
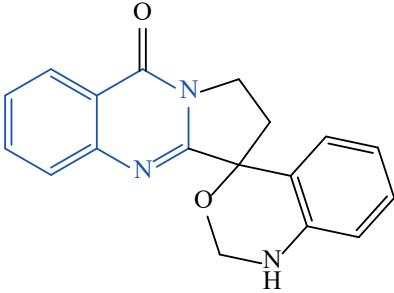
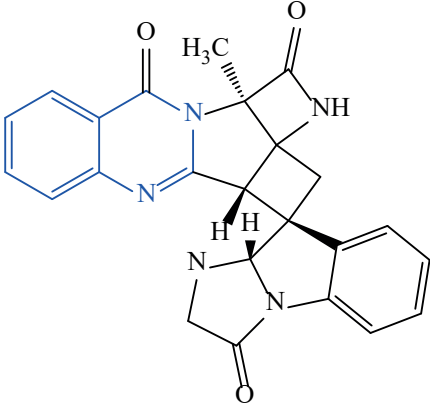
There are over a hundred naturally occurring alkaloid structures found in microorganisms and animals that fall under the category of quinazoline. The first recorded quinazoline alkaloid, vasicine, was extracted from *Adhatoda vasicine* in 1888. This particular plant has been utilized for medicinal purposes in India for many centuries. The anti-malarial effects of febrifugine sparked an extensive research into the synthesis and examination of numerous quinazoline derivatives. In various sources, several new quinazoline alkaloids have been expressed, the structures of which have been confirmed by synthesis studies. The biosynthesis of these alkaloids has also undergone a thorough investigation (Johne, 1986).

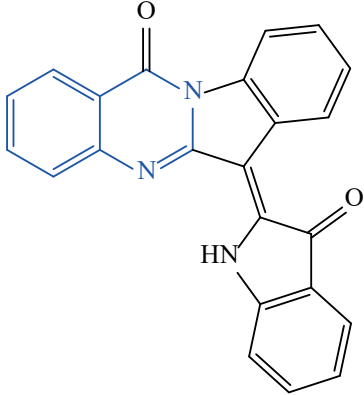
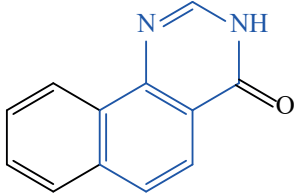
Furthermore, quinazoline alkaloids, a significant class of *N*-based heterocyclic aromatic compounds, have received great attention from researchers worldwide due to their wide biological activities and also several applications over the past 200 years (Shang et al., 2017). Luotonin A, deoxyvasicine, batracylin, glomerin, vasisine, and anisulcusine B are just some examples of famous quinazoline alkaloids (**Table 1**). Synthetic quinazoline derivatives have been developed and utilized as medicinal compounds. One notable example is Tomudex, which is a quinazoline derivative that has demonstrated efficacy in treating various types of cancers, including colorectal, breast, and pancreatic cancers (Coşkun & Çetin, 2004).

Table 1. Some quinazoline alkaloids

Compound	Structure	Ref.
Luotonin A		Ibric et al., 2020
Tryptanthrin		Palabindela et al., 2022
Febrifugine		Fehr, Koch, Merget, & Winter, 2022
Rutaecarpine		Gu, Cao, Hao, Yu, & Wu, 2022

Vasicine		Bhanukiran, T.A., Krishnamurthy, & Singh, 2023
(-)-Vasicinone		Afanasyev et al., 2020
Tomudex		Elgemeic & Mohamed-Ezzat, 2022
Deoxyvasicine		Liu et al., 2015
Batracylin		Reingruber et al., 2009
Arborine		Dutta et al., 2022

Glomerin		Bergman & Svensson, 2010
Evodiamine		Min et al., 2023
Anisulcusine B		Abdel-Mageed et al., 2020
Spiroquinazoline		Barros & Rodrigues-Filho, 2005

Qingdainone	 <p>The structure of Qingdainone consists of a quinazolinone ring system fused to an indole ring system, which is further fused to a pyrrolidine ring system. The quinazolinone part has a carbonyl group at the 4-position. The indole part is fused at the 2-position of the quinazolinone. The pyrrolidine part is fused at the 3-position of the indole and has a carbonyl group at the 2-position.</p>	Bergman, 1989
Samoquasine A	 <p>The structure of Samoquasine A is a naphthalene ring system with a 2-aminopyrimidin-5(1H)-one ring fused to it. The naphthalene ring is fused at the 1-position of the pyrimidinone ring. The pyrimidinone ring has a carbonyl group at the 5-position and an NH group at the 2-position.</p>	Morita et al., 2000

Vasicinone and deoxyvasicinone are compounds that belong to the quinazolinone family and are fused with a pyrrolidine ring. These compounds are extracted from the above-ground parts of *Adhatoda vasica*, which is an evergreen subherbaceous shrub. Vasicinone, deoxyvasicinone, and their derivatives have been found to possess various beneficial properties, including anti-tumor, hypotensive, anthelmintic, anti-anaphylactic, and bronchodilating activities (Saebang, Rukachaisirikul, & Kaobamrung, 2023). Several synthetic protocols to produce deoxyvasicinone are known in the literature. Some of these methods are given below (Fig. 2) (Mhaske & Argade, 2006).

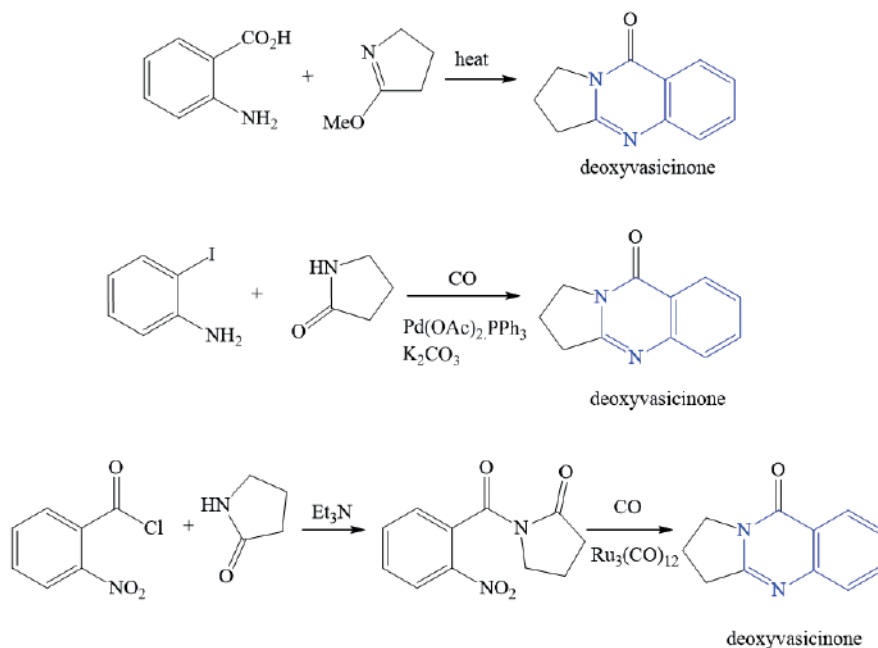
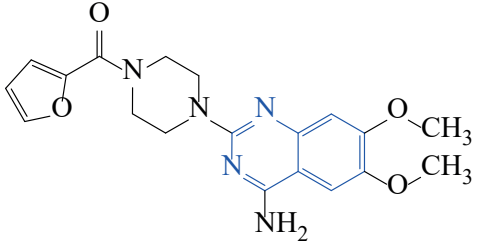
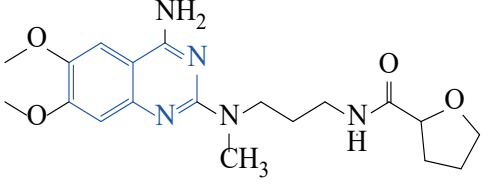
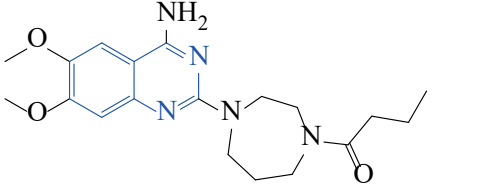
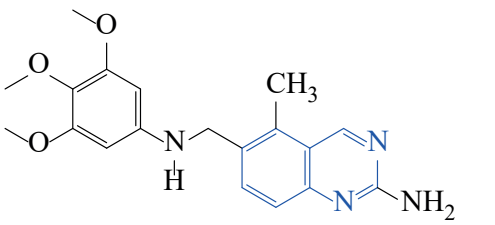
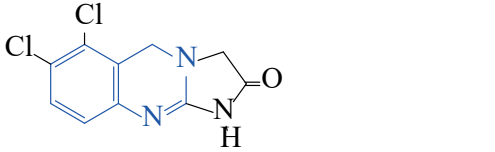


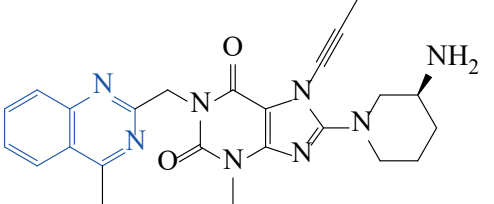
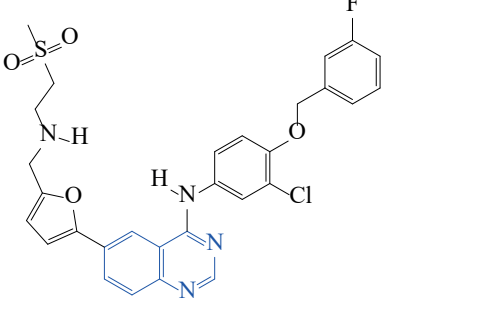
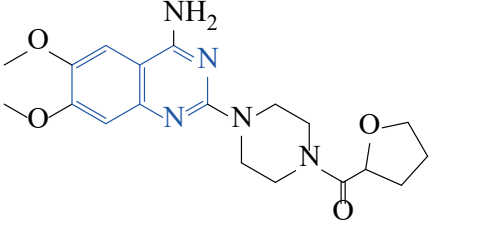
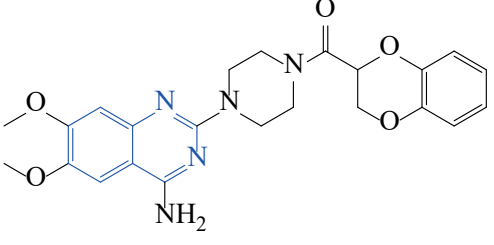
Figure 2. Some syntheses reactions of deoxyvasicinone.

3. QUINAZOLINE DERIVATIVES AS MARKETED DRUGS

The structures of some quinazoline compounds marketed in different countries according to their various areas of applications are shown in **Table 2** (Yılmaz & Pharm, 2014).

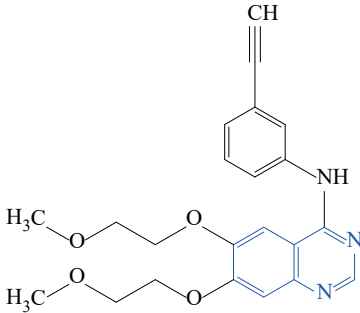
Table 2. Structure and use of drugs containing quinazoline skeleton

Generic Name	Chemical Structure	Usage
Prazosin		Treatment of benign prostatic hyperplasia and hypertension (Rouleau, Chatterjee, Bengé, Parmley, & Hiramatsu, 1982)
Alfuzosin		Treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) (Nickel et al., 2008)
Bunazosin		Antiglaucoma treatment (Goto, Ichikawa, Tanaka, Hara, & Araie, 2004)
Trimetrexate		Anti-cancer (Diddens, Niethammer, & Jackson, 1983) and anti-parasitic applications against pneumocystis pneumonia (Allegra et al., 1987)
Anagrelide		Thrombocytosis and chronic myeloid leukemia (Li et al., 2023)

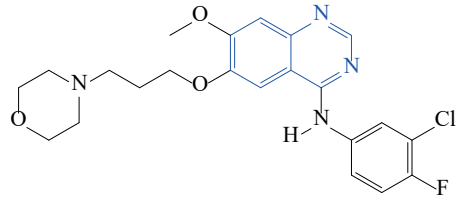
Linagliptin		Anti-diabetic treatment (Eckhardt et al., 2007)
Lapatinib		Anti-cancer applications (Nahta, Yuan, Du, & Esteve, 2007)
Terazosin		Treatment of benign prostatic hyperplasia (Yarım, Saraç, Ertan, Kılıç, & Erol, 2002) and hypertension (Lund-Johansen, Omvik, & Haugland, 1986)
Doxazosin		Treatment of benign prostatic hyperplasia (Tung, Ciallella, Cheung, & Saha, 2013)

In addition; Erlotinib and Gefitinib are the drugs based on quinazoline, which has an anti-cancer effect. The trade name for erlotinib is Tarceva, and the IUPAC name is *N*-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine. It is used to treat lung cancer, pancreatic cancer, and some other types of cancers (Selvam & Kumar, 2011). Gefitinib is an anilinequinazoline derivative with anti-neoplastic activity and as a tyrosine kinase inhibitor of the epidermal growth factor receptor (EGFR). The chemical name of the compound is *N*-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-

methoxy-6-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine. It is used to treat non-small cell lung cancers (NSCLCs) showing EGFR mutations. Gefitinib may also cause cell cycle cessation and also inhibit angiogenesis (Takenaka et al., 2019).



Erlotinib



Gefitinib

4. CONCLUSION

Since the discovery of the initial quinazoline alkaloid, known as vasicine, in the year 1888, researchers from all corners of the globe have been captivated by the potentials of quinazoline alkaloids. These have emerged as a highly promising compounds in a continuously growing field for the study of active natural substances.

Numerous research teams have collaborated thus far to create an extensive array of quinazoline derivatives, evaluating their efficacy within various biological contexts. Given the broad spectrum of biological activities exhibited by quinazoline derivatives, they possess the potential synthesizing streams and testable investigations in the context of numerous diseases. The exceptional biological activities demonstrated by quinazoline alkaloids have provided chemists with a captivating challenge: the development of more efficient and concise synthetic pathways for these molecules. This review delves into the chemical properties of alkaloids, and therapeutic applications of quinazoline derivatives, offering valuable insights for researchers embarking into the study of quinazolines for their biological activities and seeking a comprehensive understanding of their functional attributes.

REFERENCES

- Abdel-Mageed, W. M., Fayed, M. A., Al-Saleem, M. S., Al-Wahaibi, L. H., Parvez, M. K., Li, L., ... & Sayed, H. M. (2020). Novel polycyclic pyrroloquinazoline alkaloids from *Anisotes trisulcus* and their biological activity. *Journal of Asian Natural Products Research*, 22(12), 1159-1167. DOI: 10.1080/10286020.2019.1694514
- Afanasyev, O. I., Podyacheva, E., Rudenko, A., Tsygankov, A. A., Makarova, M., & Chusov, D. (2020). Redox condensations of o-nitrobenzaldehydes with amines under mild conditions: total synthesis of the vasicinone family. *The Journal of Organic Chemistry*, 85(14), 9347-9360. DOI: 10.1021/acs.joc.0c00794
- Allegra, C. J., Kovacs, J. A., Drake, J. C., Swan, J. C., Chabner, B. A., & Masur, H. (1987). Potent in vitro and in vivo antitoxoplasma activity of the lipid-soluble antifolate trimetrexate. *The Journal of clinical investigation*, 79(2), 478-482. DOI: 10.1172/JCI112837
- Azey, Y. A., Koptyaeva, O. S., Eltsov, O. S., Yakovleva, Y. A., Pospelova, T. Y. A., & Bakulev, V. A. (2020). Quinazoline addition to indole hydrazone derivatives in TFA as a facile synthesis of trifluoroacetylhydrazide quinazoline σ -adducts. *Mendeleev Communications*, 30(2), 226-227. DOI: 10.1016/j.mencom.2020.03.032
- Barros, F. A. P., & Rodrigues-Filho, E. (2005). Four spiroquinazoline alkaloids from *Eupenicillium* sp. isolated as an endophytic fungus from leaves of *Murraya paniculata* (Rutaceae). *Biochemical systematics and ecology*, 33(3), 257-268. DOI: 10.1016/j.bse.2004.09.002
- Bergman, J. (1989). The identity of candidine and qingdainone. *Phytochemistry*, 28(12), 3547. DOI: 10.1016/0031-9422(89)80390-5
- Bhanukiran, K., Gajendra, T. A., Krishnamurthy, S., Singh, S. K., & Hemalatha, S. (2023). Discovery of multi-target directed 3-OH pyrrolidine derivatives through a semisynthetic approach from alkaloid vasicine for the treatment of Alzheimer's disease. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 249, 115145. DOI: 10.1016/j.ejmech.2023.115145
- Coşkun, N. & Çetin, M. (2004). Synthesis of 2-Aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinazolin-1-ols and their conversion to 7-aryl-9h-6-oxa-5,8-diaza-benzocycloheptenes. *Tetrahedron Letters*, 45(49), 8973-8975. DOI: 10.1016/j.tetlet.2004.10.062
- Diddens, H., Niethammer, D., & Jackson, R. C. (1983). Patterns of cross-resistance to the antifolate drugs trimetrexate, metoprine, homofolate, and CB3717 in human lymphoma and osteosarcoma cells resistant to methotrexate. *Cancer Research*, 43(11), 5286-5292.
- Dutta, T., Chowdhury, S. K., Ghosh, N. N., Chattopadhyay, A. P., Das, M., & Mandal, V. (2022). Green synthesis of antimicrobial silver nanoparticles

- using fruit extract of *Glycosmis pentaphylla* and its theoretical explanations. *Journal of Molecular Structure*, 1247, 131361. DOI: 10.1016/j.molstruc.2021.131361
- Bergman, J., & Svensson, P. H. (2010). Formation of 5,6-cyclopentano-uracil by cyclization of the bisamide of adipic acid induced by oxalyl chloride. *Tetrahedron*, 66(25), 4601-4603. DOI: 10.1016/j.tet.2010.04.032
- Eckhardt, M., Langkopf, E., Mark, M., Tadayyon, M., Thomas, L., Nar, H., ... & Himmelsbach, F. (2007). 8-(3-(R)-aminopiperidin-1-yl)-7-but-2-ynyl-3-methyl-1-(4-methyl-quinazolin-2-ylmethyl)-3,7-dihydropurine-2,6-dione (BI 1356), a highly potent, selective, long-acting, and orally bioavailable DPP-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Journal of medicinal chemistry*, 50(26), 6450-6453. DOI: 10.1021/jm701280z
- Elgemeic, G. H., & Mohamed-Ezzat, R. A. (2022). *New Strategies Targeting Cancer Metabolism: Anticancer Drugs, Synthetic Analogues and Antitumor Agents*. Elsevier.
- Fehr, M., Koch, A., Merget, B., & Winter, C. (2022). Quinazolinone Alkaloid Febrifugine and Its Analogues To Control Phytopathogenic Diseases Caused by Oomycete Fungi. *European Journal of Organic Chemistry*, 2022(13), e202101522. DOI: 10.1002/ejoc.202101522
- Goto, W., Ichikawa, M., Tanaka, E., Hara, H., & Araie, M. (2004). Bunazosin hydrochloride reduces glutamate-induced neurotoxicity in rat primary retinal cultures. *Brain Research*, 1003(1-2), 130-137. DOI: 10.1016/j.brainres.2003.12.030
- Gu, J. Y., Cao, B. B., Hao, X. L., Yu, D. D., & Wu, R. G. (2022). The interaction of evodiamine and rutaecarpine with DPPC liposomes. *The Journal of Chemical Thermodynamics*, 168, 106745. DOI: 10.1016/j.jct.2022.106745
- Ibric, A., Battisti, V., Deckardt, S., Haller, A. V., Lee, C., Prötsch, C., ... & Haider, N. (2020). A-ring and E-ring modifications of the cytotoxic alkaloid Luotonin A: Synthesis, computational and biological studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 28(9), 115443. DOI: 10.1016/j.bmc.2020.115443
- Johne, S. (1986). Quinazoline alkaloids. In *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology* (Vol. 29, pp. 99-140). Academic Press. DOI: 10.1016/S0099-9598(08)60247-3
- Kikelj, D. 16.13 Product Class 13: Quinazolines.
- Li, H., Ehnstrom, J., Milton, M., Santos, W., Zell, M., & Dai, Y. (2023). Identification and enrichment of a UV-induced degradant of Anagrelide drug substance. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 229, 115352. DOI: 10.1016/j.jpba.2023.115352

- Liu, W., Wang, Y., He, D. D., Li, S. P., Zhu, Y. D., Jiang, B., ... & Wang, C. H. (2015). Antitussive, expectorant, and bronchodilating effects of quinazoline alkaloids (\pm)-vasicine, deoxyvasicine, and (\pm)-vasicinone from aerial parts of *Peganum harmala* L. *Phytomedicine*, 22(12), 1088-1095. DOI: 10.1016/j.phymed.2015.08.005
- Lund-Johansen, P., Omvik, P., & Haugland, H. (1986). Acute and chronic haemodynamic effects of doxazosin in hypertension at rest and during exercise. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 21(S1), 45S-54S. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1986.tb02853.x
- Luo, H., Yang, S., Cai, Y., Peng, Z. & Liu, T. (2014). Synthesis and biological evaluation of novel 6-chloro-quinazolin derivatives as potential antitumor agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 84, 746-752. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.07.053
- Mhaske, S. B., & Argade, N. P. (2006). The chemistry of recently isolated naturally occurring quinazolinone alkaloids. *Tetrahedron*, 62(42), 9787-9826. DOI: 10.1016/j.tet.2006.07.098
- Min, H. Y., Lim, Y., Kwon, H., Boo, H. J., Hyun, S. Y., Hong, J., ... & Lee, H. Y. (2023). An A-ring substituted evodiamine derivative with potent anticancer activity against human non-small cell lung cancer cells by targeting heat shock protein 70. *Biochemical Pharmacology*, 211, 115507. DOI: 10.1016/j.bcp.2023.115507
- Morita, H., Sato, Y., Chan, K. L., Choo, C. Y., Itokawa, H., Takeya, K., & Kobayashi, J. I. (2000). Samoquasine A, a Benzoquinazoline Alkaloid from the Seeds of *Annona squamosa*. *Journal of natural products*, 63(12), 1707-1708. DOI: 10.1021/np000342i
- Nahta, R., Yuan, L. X., Du, Y., & Esteva, F. J. (2007). Lapatinib induces apoptosis in trastuzumab-resistant breast cancer cells: effects on insulin-like growth factor I signaling. *Molecular cancer therapeutics*, 6(2), 667-674. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-06-0423
- Nickel, J. C., Krieger, J. N., McNaughton-Collins, M., Anderson, R. U., Pontari, M., Shoskes, D. A., ... & Schaeffer, A. J. (2008). Alfuzosin and symptoms of chronic prostatitis–chronic pelvic pain syndrome. *New England Journal of Medicine*, 359(25), 2663-2673. DOI: 10.1056/NEJMoa0803240
- Palabindela, R., Guda, R., Ramesh, G., Myadaraveni, P., Banothu, D., Ravi, G., ... & Kasula, M. (2022). Novel tryptanthrin hybrids bearing aminothiazoles as potential EGFR inhibitors: Design, synthesis, biological screening, molecular docking studies, and ADME/T predictions. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 59(9), 1533-1550. DOI: 10.1002/jhet.4488
- Reingruber, R., Vanderheiden, S., Muller, T., Nieger, M., Es-Sayed, M., & Bräse, S. (2009). Efficient synthesis of substituted 3-acyl-3,4-dihydrobenzo[d][1,2,3]triazines. *Tetrahedron Letters*, 50(26), 3439-3442. DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.02.184

- Rouleau, J. L., Chatterjee, K., Bengel, W., Parmley, W. W., & Hiramatsu, B. (1982). Alterations in left ventricular function and coronary hemodynamics with captopril, hydralazine and prazosin in chronic ischemic heart failure: a comparative study. *Circulation*, 65(4), 671-678. DOI: 10.1161/01.CIR.65.4.671
- Saebang, Y., Rukachaisirikul, V., & Kaobamrung, J. (2023). Synthesis of acetyl deoxyvasicinone analogues from 2-(4-oxopentyl)quinazolin-4(3H)-ones via linear cyclizations. *Tetrahedron Letters*, 121, 154484. DOI: 10.1016/j.tetlet.2023.154484
- Selvam, T. P. & Kumar, P. V. (2011). Quinazoline marketed drugs. *Research in Pharmacy*, 1(1), 1-21.
- Shang, X. F., Morris-Natschke, S. L., Liu, Y. Q., Guo, X., Xu, X. S., Goto, M., ... & Lee, K. H. (2018). Biologically active quinoline and quinazoline alkaloids part I. *Medicinal Research Reviews*, 38(3), 775-828. DOI: 10.1002/med.21466
- Takenaka, T., Nakai, S., Katayama, M., Hirano, M., Ueno, N., Noguchi, K., ... & Nakase, I. (2019). Effects of gefitinib treatment on cellular uptake of extracellular vesicles in EGFR-mutant non-small cell lung cancer cells. *International journal of pharmaceutics*, 572, 118762. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118762
- Tung, D., Ciallella, J., Cheung, P. H., & Saha, S. (2013). Novel anti-inflammatory effects of doxazosin in rodent models of inflammation. *Pharmacology*, 91(1-2), 29-34. DOI: 10.1159/000343762
- Yarim, M., Saraç, S., Ertan, M., Kiliç, F. S., & Erol, K. (2002). Synthesis, Enantioseparation and Pharmacological Activity of 4-Aryl-7,7-dimethyl-5-oxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroquinazoline-2-thiones. *Arzneimittelforschung*, 52(01), 27-33. DOI: 10.1055/s-0031-1299852
- Yılmaz, D. & Pharm, B. (2014). *Synthesis and biological studies of some 3-substituted-2,4(1H,3H)-quinazolin-4(1H)-one derivatives* (Unpublished PhD Dissertation). Yeditepe University Institute of Health Science Department of Pharmaceutical Chemistry, İstanbul.

Molecular Markers Used in Nematode Diagnosis

Taylan ÇAKMAK¹

Uğur GÖZEL²

1. INTRODUCTION

Nematodes are one of the most common living groups on Earth (Boucher & Lamshead, 1993). It is estimated that there are between 100,000 and 1 million species of nematodes, which is one of the largest branches of the animal kingdom (May, 1988; Hammond, 1992; Lamshead, 1993; Coomans, 2000). However, the vast majority of these species have not yet been described (Hugot et al., 2001; Coomans, 2002). About half of the identified nematodes live in the saltwater (sea/ocean) ecosystem, while some of them live as parasites in animals, in free-living form in soil and fresh waters, and as plant parasites. Most of the free-living nematodes feed on microorganisms such as algae, fungi and bacteria that develop on organic matter in the soil, and some of them show carnivorous characteristics. Most of the parasitic nematodes cause great economic losses in plant and animal breeding and serious diseases in humans (Manzanilla-López et al., 2004). The hosts of other parasitic nematodes are harmful insects. These species, called entomopathogenic nematodes, are used effectively in the control of harmful insects as biological control agents.

In order to understand their ability to live in different habitats and hosts, it is necessary to determine the relationships and evolutions of nematodes. Until the 1980s, morphological features and morphometric measurements were used for nematode diagnosis. Morphological differences in appearance, morphometric data based on measurements of body parts of nematodes are used to evaluate species diagnosis. However, the difficulty of the

1 Department of Agricultural Biotechnology, Faculty of Agriculture, Düzce University, Düzce, Türkiye <https://orcid.org/0000-0003-4151-5724>

2 Department of Plant Protection, Faculty of Agriculture, University of Çanakkale Onsekiz Mart, Çanakkale, Türkiye, <https://orcid.org/0000-0003-1363-1189>

morphological diagnosis stages, the time consumption, the need for expertise and the low number of people with sufficient technical knowledge on this subject cause the use of this diagnostic method to decrease gradually. On the other hand, molecular diagnostic methods that eliminate these disadvantages related to morphological diagnosis are becoming very attractive for scientists.

In addition to morphological methods, molecular methods are used in the diagnosis of nematodes (Mayr & Ashlock, 1991). Many studies have been conducted using molecular markers in nematode taxonomy (Hussey, 1979; Platzer, 1981; Fox & Atkinson, 1986; Curran, 1991; Hyman & Powers, 1991; Hyman & Whipple, 1996; Jones et al., 1997; Powers & Fleming, 1998). In molecular markers; Methods such as RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) AFLP (Amplified Fragment Length Polymorphism), Microsatellite, Minisatellite, RAPD (Randomly Amplified Polymorphic DNA) and SNP (Single Nucleotide Polymorphism) methods and DNA sequence analysis are used.

2. MOLECULAR MARKERS

Morphological and biochemical markers are either replaced by molecular markers or used in comparative studies with molecular markers due to the disadvantages arising from their chemical structures. Polymorphism observed in DNA-based diagnoses is higher than that observed in morphological and biochemical marker techniques. In addition, a small amount of DNA is sufficient for the application of the method in molecular methods. Compared to the isoenzyme method, they offer the opportunity to work with the whole genome, not in a specific region of the genome.

In this study, AFLP, DNA sequencing (Mitochondrial DNA, Ribosomal DNA), Microsatellites (SSR, STR, ISSR), RAPD, RFLP and SNP methods are given.

2.1. AFLP (Amplified Fragment Length Polymorphism)

Unlike the RFLP method, the AFLP method is based on PCR amplification of DNA fragments cut with restriction enzymes (Zabeau & Vos, 1993; Avise, 2004). This method is concluded with a two-step PCR application. The purpose of applying the two PCR processes is to label the DNA and limit the level of polymorphism. Oligonucleotide adapters/primers are ligated to the DNA fragments obtained as a result of cutting with restriction enzymes, and then the first PCR process is applied, which is called pre-amplification. This step, in which the initial selection of DNA fragments is made, is visualized in agarose gel electrophoresis. The primers added in the

second PCR process are applied to obtain more selective and more fragments and to label the DNA. Replicated DNA fragments consisting of 60-500 base pairs are separated by acrylamide gel electrophoresis technique because they are stained with fluorescent dye. It is a preferred method, especially in the determination of the proximity between the studied species and in species identification studies.

In many studies, *Meloidogyne* spp., *Globodera* spp., and *Heterodera* spp. The AFLP method is used to determine the genetic relationships between populations (Xue et al., 1993; Folkerstma et al., 1996a, b; Jones & Harrower, 1998; Semblat et al., 1998; Van der Beek et al., 1998; Subbotin et al., 1999; Marché et al., 2001; Wang et al., 2001; Dautova et al., 2002). The differences and similarities between 29 different root nematode isolates obtained from Turkey were revealed by the AFLP method (Devran et al., 2008). The AFLP method has also been used frequently and widely in the differentiation of *Pratylenchus* genera, which include important plant parasitic nematode species (Waeeyenberge et al., 2000; Elbadri et al., 2002).

2.2.1. Mitochondrial DNA

Mitochondria and chloroplasts are organelles that have their own DNA. Mutations can occur independently of nuclear DNA in these extranuclear DNAs, known as cytoplasmic DNA. Mutation on double-stranded mtDNA in the circular structure provides the opportunity to identify differences between individuals, and in this way, pure cultures can be established. Therefore, mitochondrial DNA is a method of interest in nematode systematic studies (Blouin et al., 1992; Powers et al., 1993; Hugall et al., 1994; Joyce et al., 1994; Nadler, 1995; Hyman & Whipple, 1996; Anderson & Jaenike, 1997).

Mitochondrial DNA sequencing allows more variation to be obtained in a shorter time than ribosomal RNA sequencing. Mitochondrial DNA is preferred in taxonomic and phylogenetic studies due to its features such as rapid evaluation, being maternal, and having many copies in the cell (Lazarova et al., 2006). For this reason, it is especially preferred for nematode species close to each other and to reveal the levels of intraspecific variations. Differences between *Xiphinema americanum* populations could be determined by mtDNA (Gözel et al., 2006a; Lazarova et al., 2006). The mtDNA haplotypes of *M. arenaria*, *M. chitwoodi*, *M. hapla*, *M. hispanica*, *M. incognita*, *M. javanica* (Devran et al., 2002), and *M. mayaguensis* (Blok et al., 2002) populations were determined by sequence analysis (Stanton et al., 1997). Cytochrome oxidase subunit II (COII) and 16S mtDNA regions are

used common in the nematode identification (Vrain et al., 1992; Powers & Harris, 1993; Curran & Driver, 1994; Joyce et al., 1994; Reid, 1994).

2.2.2. Ribosomal DNA

Inside the cell, ribosomes, consisting of ribosomal RNA and proteins, are divided into large and small subunits. The large subunit (LSU) in eukaryotic cells consists of 5S, 5.8S, and 28S, and the small subunit (SSU) consists of 18S. The ITS (Internal Transcribed Spacers) regions in ribosomal DNA are the repeating region, where there are 5' ETS (External Transcribed Sequence), 18S rRNA, ITS1, 5.8S rRNA, ITS2, 28S rRNA, and 3' ETS regions. The ITS region of the ribosomal RNA repeat unit and the mitochondrial region that separates the cytochrome oxidase II and 16S genes are regions of taxonomic importance and are used in the identification of nematodes in both regions (Vrain et al., 1992; Powers & Harris, 1993; Curran & Driver, 1994; Reid, 1994; Hominick et al., 1996). ITS1 between 18S and 5.8S and ITS2 between 5.8S and 28S ribosomal RNA (rRNA) genes are target DNA regions frequently used in sequencing analysis. While ITS regions were initially used for distinctions between genera, they can now even be used for intraspecific distinctions, while IGS (Inter-Genetic Spacer) regions located between 28S and 18S rRNA are mostly used for species identification of root-knot nematodes (Petersen & Vrain, 1996). Since ITS and IGS regions are more variable than other rRNA regions, they are especially preferred in species and subspecies studies.

The 18S and 26S ribosomal gene sequences of *Caenorhabditis elegans* were first used in plant parasitic nematode studies in 1992 (Vrain et al., 1992). Many plant parasitic nematode species have been identified using sequences of ITS regions (Subbotin et al., 2001; Floyd et al., 2002; Reid et al., 2003; Gözel et al., 2006a; Inserra et al., 2007; Cakmak et al., 2019). Sequence analyzes of the 18S rRNA gene (Floyd et al., 2002) and the D2-D3 regions of 28S rDNA belong to the families Tylenchidae (Subbotin et al., 2006) and Longidoridae (He et al., 2005; Rubtsova et al., 2005). used to identify the species. The D2-D3 regions of ITS-rRNA, 18S rRNA, and 28S rRNA are frequently referenced sequences in constructing phylogenetic trees of nematodes (Al-Banna et al., 1997; Courtright et al., 2000; De Ley & Bert, 2002; Floyd et al., 2002; Gözel et al., 2006a, b).

2.3. Microsatellites (SSR, STR, ISSR)

Microsatellites are repeat motifs 1-6 bp long, the smallest repeating units of DNA sequences, and were discovered by Tautz (1989). They can also be expressed as Simple Sequence Repeats (SSR, Simple Sequence Repeat)

or Short Contiguous Repeats (STR, Short Tandem Repeats). SSRs are commonly found in non-coding regions. They are characterized by highly repeated length polymorphisms resulting from mutations such as replication shifts and cross-over (Schlötterer & Tautz, 1992). Microsatellites are frequently used in genetic diversity determination and gene mapping studies, and in this method, the difference in the number of repeats between the two alleles reveals the difference between individuals. It is a very useful method because it contains more information than other techniques, is co-dominant, requires little DNA, shows high polymorphism, and is reproducible (Powell et al., 1996). The shortcoming of the method is that it requires genome information and sequence analysis (Morgante & Olivieri, 1993). In addition, the development of new SSR markers is very difficult and costly. However, although microsatellite libraries cannot completely eliminate this deficiency, they have played an important role in eliminating the deficiency.

By modifying the SSR method, the Inter Simple Sequence Repeat (ISSR) method has been developed. ISSR refers to the region between microsatellite loci in a genome region, and DNA fragments between these two microsatellites can be amplified by PCR using primers (Zietkiewicz et al., 1994). The amplified products have an average length of 200-2000 bp. While it is an advantage to design a primer without the need for sequence information in this method, its dominant feature, low reproducibility, and non-homologous particles of similar size are the most important shortcomings.

Molecular identification of *Globodera pallida* was made using TG and TC microsatellite motifs (Thiéry & Mugniéry, 2000). Primers produced for the characterization of the GAAA microsatellite locus of the root-knot nematode *M. artiellia* were used in DNA sequencing (De Luca et al., 2002). 1-6 bp microsatellites have been identified in the entire genome of the nematode species *M. hapla*, *M. incognita*, *Caenorhabditis elegans* and *Pristionchus pacificus* (Castagnone-Sereno et al., 2010). *Heterodera schachtii* was identified by isolating five microsatellite loci from the sugar beet cyst nematode (Plantard & Porte, 2003). Genetic variations of the pine wood nematode *Bursaphelenchus xylophilus* in South Korea were investigated using microsatellite loci (Jung et al., 2010).

2.4. RAPD (Randomly Amplified Polymorphic DNA)

RAPD is a method based on the random amplification of DNA regions on the genome using PCR using single primers of 6-10 bases. At the beginning of the 1990s, Williams et al. (1990) provided the opportunity

to study species whose DNA sequence is unknown in which there is no target DNA region to be replicated. During the PCR process, it creates a primer pair with the homologous sequence in different regions of the DNA and the amplification process takes place only in these regions. The genome amplified by PCR is carried out by electrophoresis and polymorphism is detected according to the banding formed here. The RAPD method is used to detect variations between isolates of the same species (Dong et al., 2001; Cofcewicz et al., 2005; Vieira et al., 2007; Devran et al., 2009).

Many *Globodera* spp., *Heterodera* spp. and *Meloidogyne* spp. Groups of plant parasitic nematodes have been characterized (Caswell-Chen et al., 1992; Cenis, 1993; Erickson et al., 1993; Roosien et al., 1993; Chacon et al., 1994; Romero et al., 1996; Thiery et al., 1996; Blok et al., 1997a, b; Williamson et al., 1997; Yu et al., 1998; Fullaondo et al., 1999; Kaplan et al., 1999; Lecouls et al., 1999; Orui, 1999; Boiteux et al., 2000; Silva et al., 2000; Zijlstra et al., 2000; Ambrogioni & Irdani, 2001; Randig et al., 2001; Waeyenberge & Moens, 2001; Xu et al., 2001; Meher et al., 2003; Adam et al., 2007; Karajah et al., 2010). RAPD was also used in the species identification of entomopathogenic nematodes and genetic variations among *Steinernema carpocapsae*, *S. feltiae*, *S. glaseri*, *Heterorhabditis bacteriophora* and *H. megidis* isolates were determined (Welsh & McClelland, 1990; Williams et al., 1990).

2.5. RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism)

The RFLP method is the first and oldest molecular marker method. It is based on the principle that restriction enzymes recognize special 4-8 base pair (bp) nucleotide sequences in the DNA chain and cut them from places known as restriction sites. After the DNA fragment obtained is separated by electrophoresis, it is stained with ethidium bromide and transferred to a nitrocellulose filter (Southern blotting) (Southern, 1975). This filter allows the hybridization of labeled DNA probes. After hybridization, radiolabeled double-stranded DNA molecules are obtained (Southern, 1975; Beckmann & Soller, 1983). Thus, different DNA bands can be observed.

In this method, polymorphism detection is made by utilizing the differences in the cut patterns of DNA fragments (Botstein et al., 1980). The RFLP method can be applied as “Southern blotting” or it can be used together with the PCR method. After the locus to be studied is amplified by PCR, it is cut with cutting enzymes, and the products obtained are carried out in agarose or polyacrylamide gel electrophoresis to detect polymorphism. Nucleotide changes in the region recognized by the restriction enzymes cause the formation of DNA fragments of different lengths.

The RFLP method is a frequently used method for identifying intraspecies populations and/or species (Curran et al., 1985, 1986; Powers et al., 1986; Kalinski & Huettel, 1988; Fargette et al., 1996; Garate. et al., 1991; Castagnone-Sereno et al., 1991, 1993; Cenis et al., 1992; Xue et al., 1992). *Meloidogyne javanica* and *M. arenaria* species could be easily distinguished from each other by the restriction fragment length polymorphism (Curran et al., 1985). Cyst nematodes by RFLP method; *Heterodera filipjevi*,

H. avenae, *Globodera rostochiensis* and *G. pallida* species were distinguished from each other (Ferris et al., 1993, 1994; Fleming & Powers, 1998; Subbotin et al., 1999; Yan & Smiley, 2010; Ulutaş et al., 2012). This method is also used to determine the species of entomopathogenic nematodes (Curran & Webster, 1989; Reid & Hominick, 1993; Smits et al., 1991).

2.6. SNP (Single Nucleotide Polymorphism)

Single nucleotide polymorphism (SNP, Single Nucleotide Polymorphism) refers to the change of a pair of single nucleotide in the DNA sequence that occurs in a very small part of a large population. SNPs are mostly found in DNA's non-coding regions and occur frequently in the genome. The higher the single nucleotide polymorphism, the easier it is to identify variations between individuals. Single nucleotide polymorphism in DNA can result from the addition or deletion of one or more bases. SNPs can occur in genes, in non-coding regions of genes (introns). While SNPs in the non-coding region do not affect gene changes or heredity, SNPs in the coding region cause amino acid sequence changes. The SNP technique, along with the quantitative trait locus (QTL), is widely used in mapping and durability studies. Single nucleotide polymorphism has been used to improve soybean resistance to *M. incognita* strain (Ha et al., 2007).

Sequence analyses include and are made from non-protein-coding “intron” regions of DNA, “mitochondrial DNA (mtDNA)” preferred in genealogy studies due to its maternal feature, “ribosomal RNA (rRNA)” that converts messenger RNAs into proteins, “ribosomal RNA (rRNA)” containing repetitive sequences and “satellite DNA” regions.

3. CONCLUSION

Studies using morphological characters are often not sufficient in nematode taxonomy, and nowadays molecular markers are frequently used methods to obtain fast and precise results in nematode taxonomy. Molecular marker techniques can be defined as molecular techniques in which polymorphisms can be visualised without sequencing. A specific

fragment of DNA that can be identified within the whole genome is called a molecular marker and transmitted to the next generation following the standard rules of inheritance. Especially in cases where rapid and precise diagnostic results are required, these methods are preferred because they give faster and more accurate results. However, decreasing the cost of using molecular markers and introducing faster and more practical methods will allow these techniques to be used more widely in future.

REFERENCES

- Adam, M.A.M., M.S. Philips & V C. Blok, (2007). Molecular diagnostic key for identification of single juveniles of seven common and economically important species of root-knot nematodes (*Meloidogyne* spp.). *Plant Pathology*, 56: 190-197.
- Al-Banna, L., V. Williamson, & S.L. Gardner, (1997). Phylogenetic analysis of nematodes of the genus *Pratylenchus* using nuclear 26 S rDNA. *Molecular Phylogenetic Evolution*, 7: 94-102.
- Ambrogioni L. & T. Irdani, (2001). Identification of *Heterodera schachtii* group species in Italy by morphometrics and RAPD-PCR. *Nematologia Mediterranea*, 29: 159-168.
- Anderson, T.J.C. & J. Jaenike, (1997). Host specificity, evolutionary relationships and macrogeographic differentiation among *Ascaris* populations from humans and pigs. *Parasitology*, 115: 325-342.
- Avise, J.C., (2004). Molecular markers, natural history, and evolution, 2nd ed. Sunderland (Massachusetts): Sinauer Associates, 684 p.
- Beckmann, J.S. & Soller, M., (1983). Restriction fragment length polymorphisms in genetic improvement: Methodologies, mapping and costs. *Theoretical and Applied Genetics*, 67: 35-43.
- Blok, V.C., M.S. Phillips & B.E. Harrower, (1997a). Comparison of British populations of potato cyst nematodes with populations from continental Europe and South America using RAPDs. *Genome*, 40: 286-293.
- Blok, V.C., M.S. Phillips, J.W. McNicol & M. Fargette, (1997b). Genetic variation in tropical *Meloidogyne* spp. as shown by RAPDs. *Fundamental and Applied Nematology*, 20: 127-133.
- Blok, V.C., J. Wishart, M. Fargette, K. Berthier & M.S. Phillips, (2002). Mitochondrial DNA differences distinguishing *Meloidogyne mayaguensis* from the major species of tropical root-knot nematodes. *Nematology*, 4(7): 773- 781.
- Blouin, M.S., J.B. Dame, C.A. Tarrant & C.H. Courtney, (1992). Unusual population genetics of a parasitic nematode: mtDNA variation within and among populations. *Evolution*, 46: 470-476.
- Boiteux, L.S., J.G. Belter, P.A. Roberts & P.W. Simon, (2000). RAPD linkage map of the genomic region encompassing the root-knot nematode (*Meloidogyne javanica*) resistance locus in carrot. *Theoretical and Applied Genetics*, 100: 439-446.
- Botstein, D., R.L. White, M. Skolnick & R.W. Davis, (1980). Construction of a genetic map in man using restriction fragment length polymorphisms. *The American Journal of Human Genetics*, 32: 314-331.

- Boucher, G. & P.J.D. Lamshead, (1994). Ecological biodiversity of marine nematodes in samples from temperate, tropical, and deep-sea regions. *Conservation Biology*, 9: 1594-1604.
- Cakmak, T., Gözel, Ç., Kaydan, M. B., & Gözel, U., (2019). First record of three plant parasitic nematode species from Mount Ararat (Ağrı) in Turkey. *Turkish Journal of Entomology*, 43(2), 113-130.
- Castagnone-Sereno, P., C. Piotte, P. Abad, M. Bongiovanni & A. Dalmasso, (1991). Isolation of a repeated DNA probe showing polymorphism among *Meloidogyne incognita* populations. *Journal of Nematology*, 23: 316-320.
- Castagnone-Sereno, P., C. Piotte, J. Uijthof, P. Abad, E. Wajnberg, F. Vanlerberghe-Masutti, M. Bongiovanni & A. Dalmasso, (1993). Phylogenetic relationships between amphimictic and parthenogenetic nematodes of the genus *Meloidogyne* as inferred from repetitive DNA analysis. *Heredity*, 70: 195-204.
- Castagnone-Sereno, P., E.G.J Danchin, E. Deleury, T. Guillemaud, T. Malausa & P. Abad, (2010). Genome-wide survey and analysis of microsatellites in nematodes, with a focus on the plant-parasitic species *Meloidogyne incognita*. *BMC Genomics*, 11(1): 598.
- Caswell-Chen, E.P., V.M. Williamson & F.F. Wu, (1992). Random amplified polymorphic DNA analysis of *Heterodera crucifera* and *H. schachtii* populations. *Journal of Nematology*, 24: 343-351.
- Cenis, J.L., C.H. Opperman & A.C. Triantaphyllou, (1992). Cytogenetic, enzymatic and restriction fragment length polymorphism variation of *Meloidogyne* spp. from Spain. *Phytopathology*, 82: 527-531.
- Cenis, J.L., (1993). Identification of four major *Meloidogyne* ssp. by random amplified polymorphic DNA (RAPD-PCR). *Phytopathology-New York and Baltimore Then St Paul*, 83: 76-76.
- Chacon, M.R., E. Rodriguez, R.M.E. Parkhouse, P.R. Burrows & T. Garate, (1994). The differentiation of parasitic nematodes using random amplified polymorphic DNA. *Journal of Helminthology*, 68: 109-113.
- Cofcewicz, E.T., R.M. Carneiro, D.G. Randig, O. Chabrier & C. Quénéhervé, (2005). Diversity of *Meloidogyne* spp. on *Musa* in Martinique, Guadeloupe, and French Guiana. *Journal of Nematology*. 37: 313-322.
- Coomans, A., (2000). Nematode systematics: Past, present and future. *Nematology*, 2(1): 3-7. Coomans, A., (2002). Present status and future of nematode systematics. *Nematology*, 4: 573-582.
- Courtright, E.M., D.H. Wall, R.A. Virginia, L.M. Frisse, J.T. Vida & W.K. Thomas, (2000). Nuclear and mitochondrial DNA sequence diversity in the Antarctic nematode *Scottinema lindsayae*. *Journal of Nematology*, 32: 143-153.

- Curran, J., D.L. Baillie & J.M. Webster, (1985). Use of genomic DNA restriction fragment length differences to identify nematode species. *Parasitology*, 90: 137-144.
- Curran, J., M. McClure & J. Webster, (1986). Genotypic differentiation of *Meloidogyne* populations by detection of restriction fragment length difference in total DNA. *Journal of Nematology*, 18: 83-86.
- Curran, J. & J.M. Webster, (1989). Genotypic analysis of *Heterorhabditis* isolates from North Carolina, USA. *Journal of Nematology*, 21: 140-147.
- Curran, J., (1991). "Application of DNA analysis to nematode taxonomy, 125-143" In: Manual of Agricultural Nematology (Ed: W.R. Nickle), Marcel Dekker, Inc., New York. 1064 p.
- Curran, J. & F. Driver, (1994). Molecular taxonomy of *Heterorhabditis*. Genetics of Entomopathogenic Nematode- Bacterium Complexes. Luxembourg, *European Commission Publication EUR*, 15681: 178-187.
- Dautova, M., H. Overmars, J. Bakker, G. Smant & F.J. Gommers, (2002). Nuclear and mitochondrial DNA polymorphisms in three mitotic parthenogenetic *Meloidogyne* spp. *European Journal of Plant Pathology*, 108: 209-220.
- De Ley, P. & W. Bert, (2002). Video capture and editing as a tool for the storage, distribution, and illustration of morphological characters of nematodes. *Journal of Nematology*, 34: 296-302.
- De Luca, F., A. Reyes, P. Veronico, M. Di Vito, F. Lamberti & C. De Giorgi, (2002). Characterization of the (GAAA) microsatellite region in the plant parasitic nematode *Meloidogyne artiellia*. *Elsevier Science*, 293: 191-198.
- Devran, Z., U. Gözel, M.A. Söğüt, Ş. Yıldız & İ.H. Elekçioğlu, (2002). Identification of root-knot nematodes in the Mediterranean region of Turkey by using rDNA and mtDNA markers. *Turkish Journal of Agriculture and Forestry*, 26: 337-341.
- Devran, Z., M.A. Söğüt, U. Gözel, M. Tör & İ.H. Elekçioğlu, (2008). Analysis of genetic variation between populations of *Meloidogyne* spp. from Turkey. *Russian Journal of Nematology*, 16(2): 143-149.
- Devran, Z., N. Mutlu, N. Özarslandan & İ. H. Elekçioğlu, (2009). Identification and genetic diversity of *Meloidogyne chitwoodi* in potato production areas of Turkey. *Nematropica*, 39: 75-83.
- Dong, K., R.A. Dean, B.A. Fortnum & S.A. Lewis, (2001). Development of PCR primers to identify species of root-knot nematodes: *Meloidogyne arenaria*, *M. hapla*, *M. incognita* and *M. javanica*. *Nematropica*, 31: 271-280.
- Elbadri, G., P. De Ley, L. Waeyenberge, A. Verstraete, M. Moens & J. Vanfleteren, (2002). Intraspecific variation in *Radopholus similis* isolates assessed with restriction fragment length polymorphism and DNA sequencing of

- the internal transcribed spacer region of the ribosomal RNA cistron. *Parasitology International*, 32: 199-205.
- Erickson, S., R. Denny & N. Young, (1993). Differentiating populations of *Heterodera glycines* with “RAPD” primers. SON-Molecular Biology Committee Newsletter, 5.
- Fargette, M., M. Phillips, V. Blok, R. Waugh & D. Trudgill, (1996). An RFLP study of relationships between species, populations, and resistancebreaking lines of tropical species of *Meloidogyne*. *Fundamental and Applied Nematology*, 19: 193-200.
- Ferris, V.R., J.M. Ferris & J. Faghihi, (1993). Variation in spacer ribosomal DNA in some cyst-forming species of plant parasitic nematodes. *Fundamental and Applied Nematology*, 16: 177-184.
- Ferris, V.R., J. M. Ferris, J. Faghihi & A. Ireholm, (1994). Comparisons of isolates of *Heterodera avenae* using 2-D PAGE protein patterns and ribosomal DNA. *Journal of Nematology*, 26: 144-151.
- Fleming, C.C. & T.O. Powers, (1998). “Potato Cyst Nematode Diagnostics; Morphology, Different Hosts and Biochemical Technique, 91-114”. In: Potato Cyst Nematode. Biology, Distribution and Control (Eds: Marks, R. J. & B. B. Brodie), CAB International, Wallingford, UK. 320p.
- Floyd, R., E. Abebe, A. Papert & M. Blaxter, (2002). Molecular barcodes for soil nematode identification. *Molecular Ecology*, 11: 839-850.
- Folkerstma, R.T., K.E. de Groot, P.H.G. van Koert, M.P.E. van Gentpelzer, J.N.A.M.R. van der Voort, A. Schots, J. Bakker, E.J. Gommers & J. Helder, (1996a). Cluster-analysis of 36 *Globodera pallida* field populations using 2 sets of molecular markers. *European Journal of Plant Pathology*, 102: 577-584.
- Folkerstma, R.T., J.N.A.M.R. van der Voort, K.E. de Groot, P.M. van Zandvoort, A. Schots, E.J. Gommers, J. Helder & J. Bakker, (1996b). Gene pool similarities of potato cyst nematode populations assessed by AFLP analysis. *Molecular Plant-Microbe Interactions*, 9: 47-54.
- Fox, P.C. & H.J. Atkinson, (1986). Recent developments in the biochemical taxonomy of plant-parasitic nematodes. *Agricultural Zoology Reviews*, 1: 301-330.
- Fullaondo, A., E. Barrena, M. Viribay, I. Barrena, A. Salazar & E. Ritter, (1999). Identification of potato cyst nematode species *Globodera rostochiensis* and *G. pallida* by PCR using species specific primer combinations. *Nematology*, 1: 157-163.
- Garate, T., M. Robinson, M. Chacon & R. Park-House, (1991). Characterization of species and races of the genus *Meloidogyne* by restriction enzyme analysis. *Journal of Nematology*, 23: 414-420.

- Gözel, U., F. Lamberti, L.W. Duncan, A. Agostinelli, L. Rosso, K.B. Nguyen & B.J. Adams, (2006a). Molecular and morphological consilience in the characterisation and delimitation of five nematode species from Florida belonging to the *Xiphinema americanum*-group. *Nematology*, 8: 521-532.
- Gözel, U., B.J. Adams, K.B. Nguyen, R.N. Inserra, R.M. Giblin-Davis & L.W. Duncan, (2006b). A phylogeny of *Belonolaimus* populations in Florida inferred from DNA sequences. *Nematropica*, 36: 155-171.
- Ha, B., R.S. Hussey & H.R. Boerma, (2007). Development of SNP assays for marker-assisted selection of two southern root-knot nematode resistance QTL in soybean. *Crop Science*, 47(2): 73-82.
- Hammond, P.M., (1992). "Species Inventory, 17-39". In: Global Diversity, Status of the Earth's Living Resources, (Ed: Groombridge, B.), Chapman & Hall, London, 585 p.
- He, Y., S.A. Subbotin, T.V. Rubtsova, F. Lamberti, D.J.F. Brown & M. Moens, (2005). A molecular phylogenetic approach to Longidoridae (Nematoda: Dorylaimida). *Nematology*, 7: 111-124.
- Hominick, W.M., A.P. Reid, D.A. Bohan & B.R. Briscoe, (1996). Entomopathogenic nematodes: Biodiversity, geographical distribution and the convention on biological diversity. *Biocontrol Science and Technology*, 6: 317-331.
- Hugall, A., C. Moritz, J. Stanton, & D.R. Wolstenholme, (1994). Low but strongly structured mitochondrial DNA diversity in root knot nematodes (*Meloidogyne*). *Genetics*, 136: 903-912.
- Hugot, J.P., P. Baujard & S. Morand, (2001). Biodiversity in helminths and nematodes as a field of study: An overview. *Nematology*, 3: 199-208.
- Hussey, R.S., (1979). Biochemical systematics of nematodes. A review. Helminthological Abstracts Series B, *Plant Nematology*, 48: 141-148.
- Hyman, B.C. & T.O. Powers, (1991). Integration of molecular data with systematics of plant parasitic nematodes. *Annual Review of Phytopathology*, 29: 89-107.
- Hyman, B.C. & L.E. Whipple, (1996). Application of mitochondrial DNA polymorphism to *Meloidogyne* molecular population biology. *Journal of Nematology*, 28: 268-276.
- Inserra, R.N., A. Troccoli, U. Gözel, E.C. Bernard, D. Dunn, & L.W. Duncan, (2007). *Pratylenchus hippeastri* n. sp. (Nematoda: Pratylenchidae) from amaryllis in Florida with notes on *P. scribneri* and *P. hexincisus*. *Nematology*, 9: 25-42.
- Jones, J.T., M.S. Phillips & M.R. Armstrong, (1997). Molecular approaches in plant nematology. *Fundamental and Applied Nematology*, 20: 1-14.
- Jones, J.T. & B.E. Harrower, (1998). A comparison of the efficiency of differential display and cDNA-AFLPs as tools for the isolation of

- differentially expressed parasite genes. *Fundamental and Applied Nematology*, 21: 81-88.
- Joyce, S.A., A.M. Burnell, & T.O. Powers, (1994). Characterization of *Heterorhabditis* isolates by PCR amplification of segments of mtDNA and rDNA genes. *Journal of Nematology*, 26: 260-270.
- Jung, J., H. Han, S.H. Ryu & W. Kim, (2010). Microsatellite variation in the pinewood nematode, *Bursaphelenchus xylophilus* (Steiner and Buhner) nickle in South Korea. *Genes & Genomics*, 32: 151-158.
- Kalinski, A. & R.N. Huettel, (1988). DNA restriction fragment length polymorphism in races of the soybean cyst nematode, *Heterodera glycines*. *Journal of Nematology*, 20(4): 532-538.
- Kaplan, M., E.P. Caswell-Chen & V.M. Williamson, (1999). Assessment of host-induced selection on three geographic isolates of *Heterodera schachtii* using RAPD and AFLP markers. *Phytopathology*, 89: 68-73.
- Karajah, M., W.I. Abu-Gharbieh & S.A. Masoud, (2010). DNA extraction and PCR-based diagnosis of the root-knot nematodes (*Meloidogyne* species and races) of Jordan. *Jordan Journal of Agricultural Sciences*, 6(3): 342- 352.
- Lamshead, P.L.D., (1993). Recent developments in marine benthic biodiversity research. *Océanis*, 19(6): 5-24.
- Lazarova, S.S., G. Malloch, C.M.G. Oliveira, J. Hübschen & R. Neilson, (2006). Ribosomal and mitochondrial DNA analyses of *Xiphinema americanum* group populations. *Journal of Nematology*, 38: 404-410.
- Lecouls, A.C., M.J. Rubio-Cabetas, J.C. Minot, R. Voisin, A. Bonnet, G. Salesses, E. Dirlwanger & D. Esmenjaud, (1999). RAPD and SCAR markers linked to the *Ma1* root-knot nematode resistance gene in Myrobalan plum (*Prunus cerasifera* Ehr.). *Theoretical and Applied Genetics*, 99: 328-335.
- Manzanilla-López, R.H., K. Evans & J. Bridge, (2004). "Plant Diseases Caused by Nematodes, 637-716". In: *Nematology: Advances and Perspectives Vol 2: Nematode Management and Utilization* (Eds: Chen, Z.X., Chen, W.Y., Chen, S.Y., Dickson, D.W.), CABI Publishing, London. 608 p.
- Marché, L., S. Valette, E. Grenier & D. Mugniéry, (2001). Intra-species DNA polymorphism in the tobacco cyst nematode complex (*Globodera tabacum*) using AFLP. *Genome*, 44(6): 941-946.
- Mayr, E. & P. Ashlock, (1991). *Principles of Systematic Zoology*. 2nd ed. McGraw-Hill, New York, USA, p. 428. May, R.M., 1988. How many species are there on Earth? *Science*, 241: 1441-1449.
- Meher, H.C., S.B. Sharma & G. Singh, (2003). Genetic polymorphism in four geographically diverse *Meloidogyne incognita* populations in India. *Annals of Plant Protection Sciences*, 11: 96-100.

- Morgante, M. & A. Olivieri, (1993). PCR-amplified microsatellites as markers in plant genetics. *The Plant Journal*, 3: 175-182.
- Nadler, S.A., (1995). Advantages and disadvantages of molecular phylogenetics: A case study of Ascaridoid nematodes. *Journal of Nematology*, 27: 423-432.
- Orui, Y., (1999). Species identification of *Meloidogyne* spp. (Nematoda: Meloidogynidae) in Japan by random amplified polymorphic DNA (RAPD-PCR). *Japanese Journal of Nematology*, 29: 7-15.
- Petersen, D.J. & T.C. Vrain, (1996). Rapid identification of *Meloidogyne chitwoodi*, *M. hapla* and *M. fallax* using PCR primers to amplify their ribosomal intergenic spacer. *Fundamental and Applied Nematology*, 19: 601-605.
- Plantard, O. & C. Porte, (2003). Isolation and characterization of microsatellite loci in the sugar beet cyst nematode *Heterodera schachtii*. *Molecular Ecology*, 3: 139-141.
- Platzer, E.G., (1981). "Potential Use of Protein Patterns and DNA Nucleotide Sequences in Nematode Taxonomy, 3- 21". In: *Plant Parasitic Nematodes, Vol 3* (Eds: B.M. Zuckerman & R.A. Rohde,), Academic Press, Inc., New York, NY, USA, 3: 508 p.
- Powell, W., G.C. Machray & J. Provan, (1996). Polymorphism revealed by simple sequence repeats. *Trends Plant Science*, 1: 215-222.
- Powers, T.O., E. Platzer & B. Hyman, (1986). Species-specific restriction site polymorphism in root-knot nematode mitochondrial DNA. *Journal of Nematology*, 18: 288-293.
- Powers, T.O. & T.S. Harris, (1993). A polymerase chain reaction method for the identification of five major *Meloidogyne* species. *Journal of Nematology*, 25: 1-6.
- Powers, T.O., T.S. Harris & B.C. Hyman, (1993). Mitochondrial DNA sequence divergence among *Meloidogyne incognita*, *Romanomermis culicivorax*, *Ascaris suum* and *Caenorhabditis elegans*. *Journal of Nematology*, 25: 564-572.
- Powers, T.O. & C.C. Fleming, (1998). "Biochemical and Molecular Characterization, 335-379". In: *The Physiology and Biochemistry of Free-Living and Plant-Parasitic Nematodes* (Eds: R.N. Perry & D.J. Wright) CAB International, Wallingford, UK. 448 p.
- Randig, O., F. Leroy, M. Bongiovanni & P. Castagnone-Sereno, (2001). RAPD characterization of single females of the root-knot nematodes, *Meloidogyne* spp. *European Journal of Plant Pathology*, 107: 639-643.
- Reid, A.P. & W.M. Hominick, (1993). Cloning of the rDNA repeat unit from a British entomopathogenic nematode (Steinernematidae) and its potential for species identification. *Parasitology*, 107: 529-536.

- Reid, A. P., (1994). "Molecular taxonomy of *Steinernema*, in COST 812 Biotechnology: Genetics of Entomopathogenic Nematode-Bacterium Complexes, 49-58", Proceedings of Symposium and Workshop, St Patrick's College, Mamoath, Co. Kildare, Ireland (Eds: Burnell, A.M., R.U. Ehlers & J.P. Masson) European Commission, DG XII, Luxembourg.
- Reid, A., R.A. Manzanille-López & D.J. Hunt, (2003). *Nacobus aberrans* (Thorne, 1935) Thorne and Allen, 1944 (Nematoda: Pratylenchidae); a nascent species complex revealed by RFLP analysis and sequencing of the ITS-rDNA. *Nematology*, 5: 441-452.
- Romero, M.D., M.F. Andres, I. López-Braña & A. Delibes, (1996). A pathogenic and biochemical comparison of two spanish populations of the cereal cyst nematode. *Nematologia Mediterranea*, 24: 235-244.
- Roosien, J., P.M. Vanzanvoort, R.T. Folkertsma, J.N. Vanzanvoort, A. Goverse, E.J. Gommers & J. Bakker, (1993). Single juveniles of the potato cyst nematode *Globodera rostochiensis* and *G. pallida* differentiated by randomly amplified polymorphic DNA. *Parasitology*, 107: 567-572.
- Rubtsova, T.V., M. Moens & S.A. Subbotin, (2005). PCR amplification of a rRNA gene fragment from formalin-fixed and glycerine-embedded nematodes from permanent slides. *Russian Journal of Nematology*, 13: 137-140.
- Schlötterer, C. & D. Tautz, (1992). Slippage synthesis of simple sequence DNA. *Nucleic Acids Research*, 20: 211-215.
- Semblat, J.P., E. Wajnberg, A. Dalmaso, P. Abad & P. Castagnone-Sereno, (1998). High-resolution DNA fingerprinting of parthenogenetic root-knot nematodes using AFLP analysis. *Molecular Ecology*, 7: 119-125.
- Silva, A.T. da, J.C.V. Penna, L.R. Goulart, M.A. dos Santos & N.E. Arantes, (2000). Genetic variability among and within races of *Heterodera glycines* Ichinoche assessed by RAPD markers. *Genetics and Molecular Biology*, 23: 323-329.
- Smits, P.H., J.T.M. Groenen & G. de Raay, (1991). Characterization of *Heterorhabditis* isolates using DNA restriction fragment length polymorphism. *Revue de Nématologie*. 14(3): 445-453.
- Southern, E.M., (1975). Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. *Journal of Molecular Biology*, 98: 503-517.
- Stanton, J., A. Hugall & C. Moritz, (1997). Nucleotide polymorphisms and an improved PCR-based mtDNA diagnostic for parthenogenetic root-knot nematodes (*Meloidogyne* spp.). *Fundamental and Applied Nematology*, 20(3): 261-268.
- Subbotin, S.A., L. Waejenberge, I.A. Molokanova & M. Moens, (1999). Identification of *Heterodera avenae* group species by morphometrics and rDNA-RFLPs. *Nematology*, 1: 195-207.

- Subbotin, S.A., A. Vierstraete, P. De Ley, J. Rower, L. Waeyenberge, M. Moens & J.R. Vanfleteren, (2001). Phylogenetic relationships within the cyst-forming nematodes (Nematoda, Heteroderidae) based on analysis of sequences from the ITS regions of ribosomal DNA. *Molecular Phylogenetic and Evolution*, 21: 1-16.
- Subbotin, S.A., D. Sturhan, V.N. Chizhov, N. Vovlas & J.G. Baldwin, (2006). Phylogenetic analysis of Tylenchida Thorne, 1949 as inferred from D2 and D3 expansion fragments of the 28S rRNA gene sequences. *Nematology*, 8(3): 455-474.
- Tautz, D., (1989). Hypervariability of simple sequences as a general source for polymorphic DNA markers. *Nucleic Acids Research*, 17: 6463-6471.
- Thiéry, M. & D. Mugniéry, (1996). Interspecific rDNA restriction fragment length polymorphism in *Globodera* species, parasites of Solanaceous plants. *Fundamental and Applied Nematology*, 19: 471-479.
- Thiéry, M. & D. Mugniéry, (2000). Microsatellite loci in the phytoparasitic nematode *Globodera*. *Genome*, 43: 160-165.
- Ulutaş, E., A. Özarslandan, G. Kaşkavalcı & İ.H. Elekçioğlu, (2012). Ege Bölgesi patates alanlarında *Globodera rostochiensis* Wollenweber (Tylenchida: Heteroderidae)'in moleküler yöntemlerle saptanması. *Türkiye Entomoloji Dergisi*, 36(1): 155-160.
- Van der Beek, J.G., R. Folkerstma, C. Zijlstra, P.H.G. van Koert, L.M. Poleij & J. Bakker, (1998). Genetic variation among parthenogenetic *Meloidogyne* species revealed by AFLPs and 2D-protein electrophoresis contrasted to morphology. *Fundamental and Applied Nematology*, 21: 401-411.
- Vieira, P., W. Burgermeister, M. Mota, K. Metge & G. Silva, (2007). Lack of genetic variation of *Bursaphelenchus xylophilus* in Portugal revealed by RAPD-PCR analyses. *Journal of Nematology*, 39: 118-126.
- Vrain, T.C., D.A. Wakarchuk, A.C. Levesque & R.I. Hamilton, (1992). Intraspecific rDNA restriction fragment length polymorphism in the *Xiphinema americanum* group. *Fundamental and Applied Nematology*, 15(6): 563-573.
- Waeyenberge, L., A. Ryss, M. Moens, J. Pinochet & T. Vrain, (2000). Molecular characterization of 18 *Pratylenchus* species using rDNA restriction fragment length polymorphism. *Nematology*, 2: 135-142.
- Waeyenberge, L. & M. Moens, (2001). *Meloidogyne chitwoodi* and *M. fallax* in Belgium. *Nematologia Mediterranea*, 29: 91-97.
- Wang, S., R.D. Riggs & Y. Yang, (2001). Grouping of populations of *Heterodera trifolii* by host preference and AFLP pattern. *Nematology*, 3: 667-674.
- Welsh, J. & M. McClelland, (1990). Fingerprinting genomes with PCR using arbitrary primers. *Nucleic Acids Research* 18: 7213-7218.

- Williams J.G.K., A.R. Kubelik, K.J. Livak, J.A. Rafalski & S.V. Tingey, (1990). DNA polymorphisms amplified by arbitrary primers are useful as genetic markers. *Nucleic Acids Research*, 18: 6531-6535.
- Williamson, V.M., E. Caswellchen, B.B. Westerdahl, F.F. Wu & G. Caryl, (1997). A PCR assay to identify and distinguish single juveniles of *Meloidogyne hapla* and *M. chitwoodi*. *Journal of Nematology*, 29: 9-15.
- Xu, J., T. Narabu, T. Mizukubo & T. Hibi, (2001). A molecular marker correlated with selected virulence against the tomato resistance gene *Mi* in *Meloidogyne incognita*, *M. javanica*, and *M. arenaria*. *Phytopathology*, 91: 377- 382.
- Xue, B., D. Baillie, K. Beckenbach & J. Webster, (1992). DNA hybridization probes for studying the affinities of three *Meloidogyne* populations. *Fundamental and Applied Nematology*, 15: 35-41.
- Xue, B.G., D.L. Baillie & J.M. Webster, (1993). Amplified fragment length polymorphisms of *Meloidogyne* spp. using oligonucleotide primers. *Fundamental and Applied Nematology*, 16: 481-487.
- Yan, G. & R.W. Smiley, (2010). Distinguishing *Heterodera filipjevi* and *H. avenae* using polymerase chain reaction- restriction fragment length polymorphism and cyst morphology. *Phytopathology*, 100(3): 216-224.
- Yu, S., Y. Wang, X. Hu & W. Bai, (1998). RAPD analysis of four most common *Meloidogyne* spp. *Acta Phytopathologica Sinica*, 28: 359-365.
- Zabeau, M. & P. Vos, (1993). Selective restriction fragment amplification: A general method for DNA fingerprinting. *European Patent Application*, 92402629 (7), Office européen des brevets, Paris.
- Zietkiewicz, E., A. Rafalski & D. Labuda, (1994). Genome fingerprinting by simple-sequence repeat (SSR) anchored polymerase chain reaction amplification. *Genomics*, 20: 176-183.
- Zijlstra, C., D. Donkers-Venne & M. Fargette, (2000). Identification of *Meloidogyne incognita*, *M. javanica* and *M. arenaria* using sequence characterized amplified region (SCAR) based PCR assays. *Nematology*, 2: 847-853.

Using of Conductive Polymers in Energy Storage

Aysel AYDIN KOCAEREN¹

1. Introduction

1.1. What is a conductive polymer?

Before starting the subject of conductive polymers, it is necessary to define the meaning of the word “polymer”. Polymers can be called as structures with long chain consisting of multiple mers as a result of synthesis, starting from a single unit named as a mer. In other words, they are the materials involved in the production of products such as plastics, paints, adhesives, fibers, fabrics that we use for many jobs every day [1]. There are many types of polymers and they can be obtained by various synthesis methods and steps. Due to their structural features, they can be used in different areas of use. For example, due to the properties of conductive polymers, they are widely used in applications such as optoelectronics, electrochromic, energy storage, transistors, solar cells, sensor and OLED technologies [2-6]. Speaking of conductive polymer, we can define the conductive polymer as follows: They are called polymer types in which conjugation is provided by successive single and double bonds between carbon atoms (Figure 1).

1 Yazar bilgisi ???

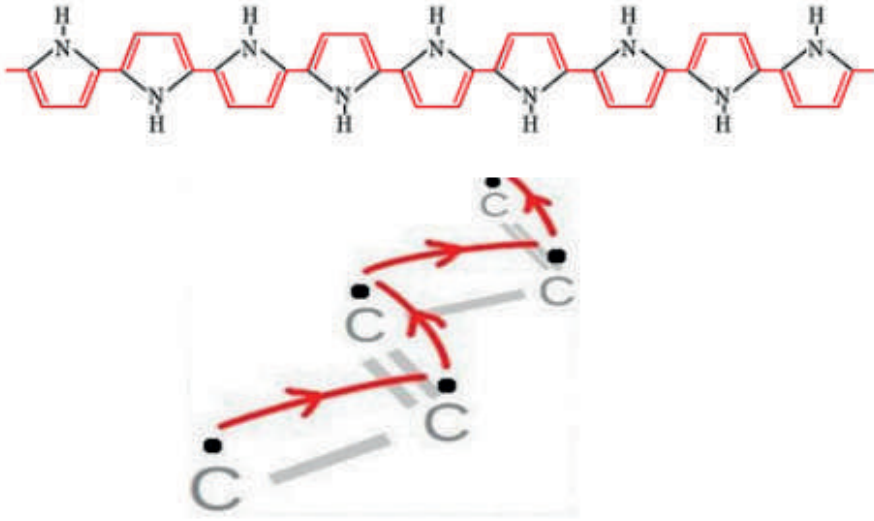


Figure 1. Conjugation in conductive polymer [7].

In order to make the polymers this way, that is, to make them conductive, reduction and oxidation events must occur in the structure of the polymer. This process is called doping. This is possible with an electrolyte gel or solution that can provide conductivity. For example, this is possible if the salt chosen for the electrolyte solution to be used in polymer synthesis contains anionic species such as ClO_4^- . At the same time, FeCl_3 , which is also used in the synthesis of conductive polymers, is also included in the processes as a doping agent [8]. At the very beginning of this process, that is, in 1977, Shirakawa, MacDiarmid and Heeger polyacetylene films; they discovered that, by interacting with chlorine, bromine, and iodine vapors, these films can be 10^9 times more conductive than their original state [9]. Using a doping agent, they increased the conductivity of polyacetylene up to 10^5 S/cm. It is seen that polymeric materials obtained by this method, even at the semiconductor level, can be made conductive. Some factors that affect the conductivity of conductive polymers can be mentioned. For example, these are factors such as the density of charge carriers, their orientation and velocity, the behavior of charge carriers during doping and temperature [7]. These factors affect the conductivity values of polymers and change their properties. Speaking of charge carriers, it is necessary to mention their polaron (radical anion), bipolaron (dianion) and soliton (pair). Briefly, it is possible to show these definitions as given below (Figure 2).

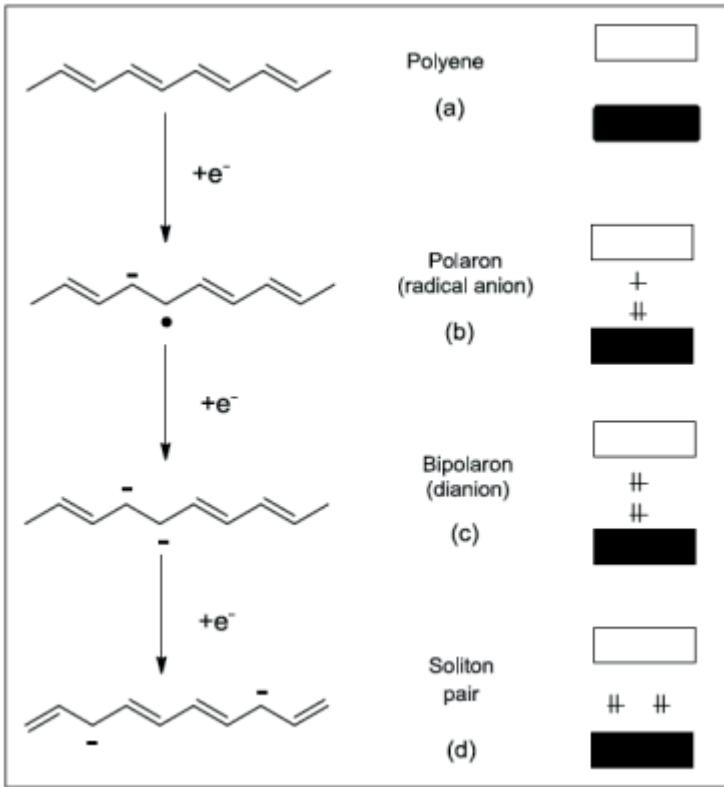


Figure 2. Charge carriers [7].

Here, the structure called soliton is the state of neutral dots; a radical and a charged soliton on the same chain, known as a polaron structure radical cation; The bipolaron structure, on the other hand, is the dication form in the form of paired two charged points formed after the oxidation process. Below is the figure showing the formation of thiophene at the point where polaron and bipolaron structures are formed by undergoing oxidation to components [10].

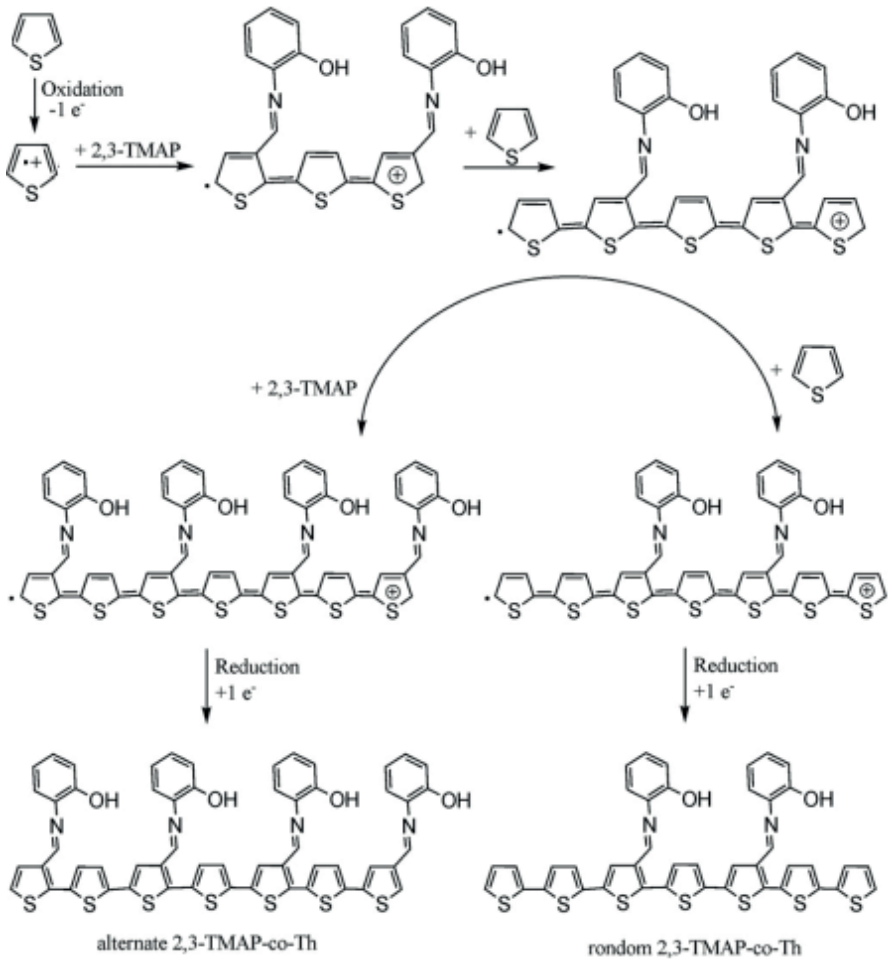


Figure 3. Polaron and bipolaron formations.

Another application area of conductive polymers is medicine. The fact that the materials used in this field are light, able to store energy and have the property of contraction shows that they can also be used in the production of medical materials such as artificial muscles and organs. Using such conductive materials in clothing technology and coating or dyeing the clothes we wear with polymeric materials that can store solar energy, and using the stored energy to cool the wearer creates a good comfort [11].

1.2. Components in energy storage

Electrochemically dopable materials used in energy storage are generally known as carbon, inorganic metal oxides and organic conjugated polymers. According to the properties of the material and the structure of the cell,

energy storage devices are divided into four different categories as capacitors, supercapacitors, batteries and fuel cells. They all have a different energy and power density as shown in the Ragone graph (Figure 4) [12].

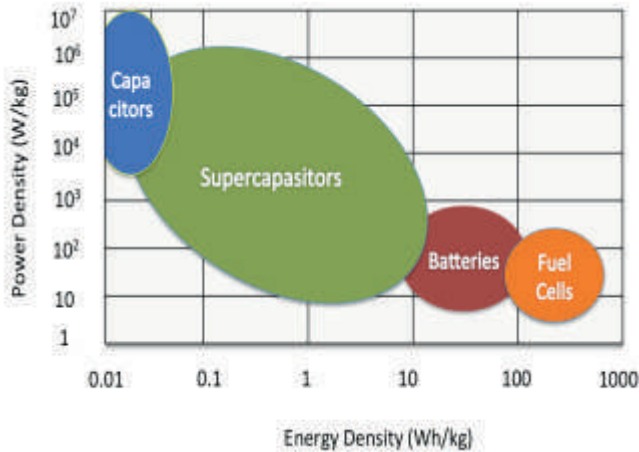


Figure 4. Ragone graph expressing the specific energy and power density of different energy storage devices [12].

Batteries and fuel cells are obtained by converting electrical energy into chemical energy by redox reactions at the anode and cathode. What needs to be reminded here is that there is an important difference between a battery and a fuel cell. That is, the place where the energy is stored is different. Capacitors are high power and low energy devices. These devices work only through electrostatic interactions, with high reversibility and lifetime (more than 100.000 cycles). Supercapacitors basically consist of a large number of surface electrodes and a separator surface on an electro-chemical bilayer structure where electrical energy is stored. The separating surface physically prevents contact between the electrodes, but allows ion passage. The surface electrodes in the structure of the supercapacitor are nano-sized and increase the surface area and, accordingly, the capacitance value to very high values [13]. Supercapacitors can be charged-discharged very quickly due to their extraordinarily low internal resistance and the absence of any chemical reaction in their internal structure. In addition, durability, long life, high cycle number and being less sensitive to weather conditions can be listed as other advantages. Supercapacitors are preferred as energy storage elements both in small applications and in electric vehicle applications that have developed rapidly in recent years, due to their efficiency up to 90%

and the environmental friendliness of the materials they are produced [14]. Due to their low energy densities and poor self-discharge rates, they cannot be stored for a long time and their costs are relatively high. As mentioned above, the systems formed by obtaining the polymers used in energy storage after oxidation and reduction reactions are utilized. Energy storage systems can be produced using electrochemical or chemical processes. The schematic representation of this is shown in Fig. 5.

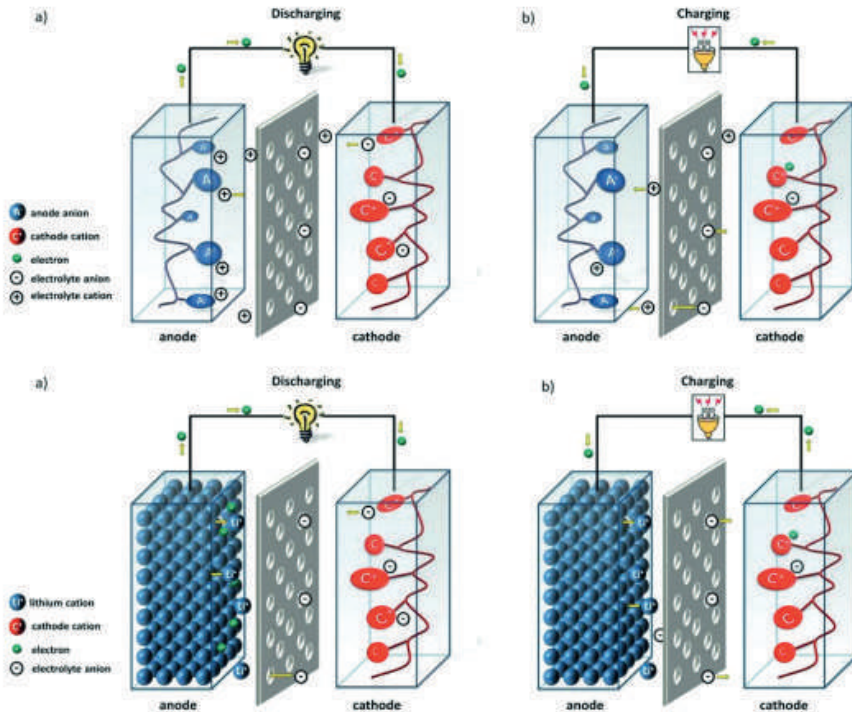


Figure 5. Energy storage-discharge scheme [15].

In the study by Hager *et al.*, the most important polymer-based energy storage device components are electrodes and electrolyte/reagents [15]. The electrodes consist of 3 components in different proportions. Basically, the components in energy storage are as follows, respectively: Electroactive polymer, redox active polymer, conductive additive, polymeric binder, electrolyte. The separator used here has important functions. It is usually a porous membrane. Additionally, it not only prevents short circuit, but also provides rapid transport of ionic charge carriers within the cell necessary to complete the circuit in the electrochemical cell or to transfer the charges passing through the electrochemical cell into neutral form [16].

As mentioned above, electrochemical polymerization is used as a method based on the electrode and electrolyte system used to obtain conductive polymers. In the case of electropolymerization, an external potential is applied in an electrochemical cell, promoting redox processes (Figure 6). To maintain electroneutrality, during the oxidation process, counter ions (also called dopants) are simultaneously incorporated into the polymeric matrix, causing a structural change due to the solvent molecules that surround the ionic species [17]. During the reduction process, the counter-anions and solvent molecules diffuse out of the polymeric matrix in response to external perturbation, generating a compact structure [18].

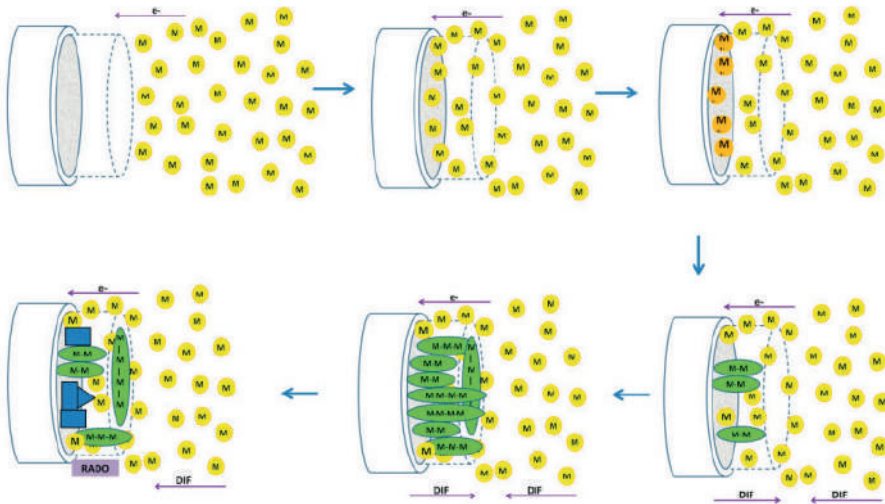


Figure 6. Progress of electropolymerization process [17].

1.3. Conductive Materials in Energy Storage

With the use of conductive polymers in supercapacitors, their storage capacity can be increased 100 times. From this point of view, scientists, who carry out research on developing materials with better properties, continue their studies to increase the use of conductive polymers in the field of energy. For this reason, scientific studies and articles on the use of new types of conductive polymers in energy storage are brought to the literature every day. Especially EDOT, pyrrole, aniline derivative polymers are widely used. Polyaniline, polythiophene, polypyrrole and their derivatives are used as *p*- and *n*-dopeable materials in supercapacitors. Polyaniline-based polymers have specific capacitive properties over 200F/g in aqueous and non-aqueous electrolyte solutions [19]. Polypyrrole shows a specific capacitance of 40-85 F/g and can also be operated both in batteries and as supercapacitors. The capacitance value

of polythiophene is about 250 F/g, but it is not preferred for energy storage due to its electrochemical instability. However, polyethylenedioxythiophene (PEDOT), one of the electron-rich polythiophene derivatives, are electrode materials that are operated as very supercapacitors. PEDOT has very good film stability and fast switching properties as a result of being obtained by electrochemical polymerization method. In addition to the good features of these materials, there are also disadvantages that can be said negatively. According to studies in the literature, many conductive polymers described lay well below 100 reported cycles, that is, they show limited lifetime compared to the other materials described below [20].

It can be said that polymers based on PEDOT and graphene have high electrical conductivity, and this value is approximately measured as 310 ± 20 S/cm [21]. It has been observed that the electrical conductivity of the new types of compounds obtained by combining the compounds with high conductivity alone such as thiophene, pyrrole, aniline, EDOT to form a composite or blend has increased [22].

Other types of materials used in energy storage are metal oxide nanosheets. They are one of the most promising materials employed in supercapacitors, batteries, and fuel cells to enhance electrochemical storage efficiency [23]. The excellent properties of these nanosheets, such as flexibility, transparency, semiconductivity, photosensitivity, redox properties, atomic-level thickness, abundant active sites, remarkable mechanical strength, along with high specific surface area and chemical stability, make them highly suitable for application in electrochemical energy storage systems.

2. Conclusion and discussion

Conducting polymers are one of the materials used in energy storage. They are preferred because of their conductivity properties and mechanical stability. Conductive polymers like polyacetylene, polyaniline, polypyrrole, polythiophene, and PEDOT can act as electrodes in energy storage devices not only due to their high conductivity, and low cost but high mechanical flexibility is another reason for the same [22]. Energy storage technologies have very different features from each other. However, none of them are in energy storage with their current features. It is a fact that it is not capable of meeting all needs. Some of the applications used in energy storage need to mature commercially. In recent years, especially in electric vehicle technologies and usage, With the rapid developments in the field of renewable energy sources, increase in mandatory development forecasts, energy storage and making it compulsory to set standards in line with the technological rulebrings [24].

References

- Saçak, M. (2018). *Polimer Kimyası*, Gazi Bookstore, Eighth Edition, ISBN: 978-605-344-740-5.
- Beaujuge, M. P., Amb, M. C., Reynolds, R. J. (2010). Spectral engineering in-conjugated polymers with intramolecular donor-acceptor inter-actions. *Accounts of Chemical Research*, 43, 1396–1407.
- Beaujuge, M. P., Reynolds, R. J. (2010). Color control in-conjugated organic polymers for use in electrochromic devices. *Chemical Reviews*, 110, 268–320.
- Chiang, C. K., Park, Y. W., Heeger, J. A., Shirakawa, H., Louis, J. E., Macdiarmid, G. A. (1978). Conducting polymers:halogen-doped polyacetylene. *The Journal of Chemical Physics*. 69, 5098–5104.
- Murphy, R. A., Fréchet Jean, M. J. (2007). Organic semiconducting oligomers for use in thin film transistors. *Chemical Reviews*, 107, 1066–1096.
- Kocaeren, A. A. (2016). A new polymer for OLEDs based on carbazole: white, turquoise blue and light orange colors. *Int. J. Plast. Technol.* 20 (1), 143–158.
- <http://blog.kmu.edu.tr/bbcarbas/wp-content/uploads/sites/70/2018/02/B%C3%B6l%C3%BCm.2-%C4%B0letken-Polimerler.pdf>
- Kocaeren, A. A. (2016). Synthesis and characterization of novel polymers based on carbazole with NaOCl and FeCl₃ oxidants. *Iran. Polym. J.* 25, 15–24.
- Shirakawa, H., Louis, E.M., Macdiarmid, A.G., Chiang, C.K. and Heeger, A.J. (1977). Synthesis of electrically conducting organic polymers: Halogen derivatives of polyacetylene. (CH₂)_x. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 578-580.
- Kaya, İ., Yıldırım, M. Aydın, A. (2011). A new approach to the Schiff base-substituted oligophenols: The electrochromic application of 2-[3-thienylmethylene]aminophenol based co-polythiophenes. *Organic Electronics*, 12 (1) 210-218.
- Şamlı, B. E., Bahadır Ünal, Z. (2018). Giysi üretiminde iletken kumaşların kullanımı. *Mesleki Bilimler Dergisi (MBD)*, 7 (3) 445-451.
- Winter, M., Brodd, J. R. (2004). What are batteries, fuel cells, supercapacitors. *Chemical Reviews*, 104, 4245–4269.
- Kötz, R., Carlen M. (2000). Principles and applications of electrochemical capacitors. *Electrochimica Acta*, 45 (15-16) 2483-2498.
- Electrical Energy Storage. International Electrotechnical Commission (2011).
- Hager, M. D., Esser, B., Feng, X., Schuhmann, W., Theato, P., Schubert, U. S. (2020). Polymer-based batteries—flexible and thin energy storage systems. *Adv. Mater.* 32, 2000587-2000596.

- Liu, Y. D. (2011). Conjugated polymer electrochemical devices for energy storage and electrochromic windows, Phd Thesis, Florida: University of Florida.
- del Valle, M. A., Gacitúa, M. A., Hernández, F., Luengo, M., Hernández, L. A. (2023). Nanostructured conducting polymers and their applications in energy storage devices. *Polymers*, 15, 1450.
- Ibanez, J. G., Rincón, M. E., Gutierrez-Granados, S., Chahma, M., Jaramillo-Quintero, O. A., Frontana-Uribe, B. A. (2018). Conducting polymers in the fields of energy, environmental remediation, and chemical-chiral sensors. *Chem. Rev.* 118, 4731–4816.
- Talbi, H., Just, P. -E., Ham, H. L. (2003). Electropolymerization of aniline on carbonized polyacrylonitrile aerogel electrodes: applications for supercapacitors. *Journal of Applied Electrochemistry*, 33, 465–473.
- Kunz, T. K., Wolf, M. O. (2011). Electrodeposition and properties of TEMPO functionalized polythiophene thin films. *Polymer Chemistry*, 2(3), 640-644.
- Yang, Y., Zhang, L., Li, S., Wang, Z., Xu, J., Yang, W., Jiang, Y. (2013) Vapor phase polymerization deposition conducting polymer nanocomposites on porous dielectric surface as high-performance electrode materials. *Nano-Micro Lett.* 5(1), 40–46.
- Pooja, Kumar, A., Prasher, P., Mudila, H. (2023). Factors affecting the electrical conductivity of conducting polymers. *Carbon Letters* 33, 307–324.
- Tawalbeh, M., Khan, H. A., Al-Othman, A. (2023). Insights on the applications of metal oxide nanosheets in energy storage system. *Journal of Energy Storage*, 106656-106675.
- Kocaman, B. (2021). Enerji depolama teknolojileri. Iksad Publications. ISBN: 978-625-8007-97-8.

Numerical Taxonomy Based on Morphological and Anatomical Characters of Genus *Cistus* L. (Cistaceae) in Turkey

Selami SELVİ¹

Uğur ÇAKILCIOĞLU²

Rıdvan POLAT³

Ebru YÜCE BABACAN⁴

Mehmet YAVUZ PAKSOY⁵

Mikail AÇAR⁶

1. INTRODUCTION

Numerical taxonomy is a science that emerged by basing the classification processes on numerical basis (Sneath and Sokal, 1973). In numerical taxonomy, the morphological and anatomical characters of taxa are determined and the similarities between them are revealed. It is necessary to use as many characters as possible to determine the similarities. As the number of characters increases, it is more possible to wait for the correct determination of taxonomic relationships (Rahman et

-
- 1 Prof. Dr., Department of Plant and Animal Production, Altınoluk Vocational School, Balıkesir University, Balıkesir, Turkey, sselvi2000@yahoo.com, ORCID: 0000-0002-9959-6945
 - 2 Prof. Dr., Department of Medical Services and Techniques, Pertek Vocational School, Munzur University, Tunceli, Turkey, ugurcakilcioglu@munzur.edu.tr, ORCID: 0000-0002-3627-3604
 - 3 Prof. Dr., Turkey Department of Landscape Architecture, Faculty of Agriculture, Bingöl University, Bingöl, Turkey, rpolat10@hotmail.com, ORCID: 0000-0003-0261-3671
 - 4 Doç. Dr., Department of Medical Services and Techniques, Pertek Vocational School, Munzur University, Tunceli, Turkey ORCID: 0000-0002-8975-7135
 - 5 Doç. Dr., Department of Medical Services and Techniques, Tunceli Vocational School, Munzur University, Tunceli, Turkey ORCID: 0000-0001-9581-4514
 - 6 Dr., Department of Plant and Animal Production, Tunceli Vocational School, Munzur University, Tunceli, Turkey ORCID: 0000-0003-3848-5798

al., 2013). According to the Gilmour principle, the more characters used in the classification, the easier and more successful it will be to conclude about the status of the characters in different groups (Podani, 1994). The most commonly used methods in numerical classification are Clustering and Ordination. Clustering method is a hierarchical classification of taxa based on the similarity matrix. There are many similarity coefficient or taxonomic distance developed for this purpose. The most commonly used among these are Pearson correlation coefficient, Euclid distance, Jaccard, Sorensen and Gower coefficient. Ordination methods are classified into 3 groups as Principal Component Analysis (PCA), Principal Coordinates Analysis and Multidimensional Scalling Analysis. The most used among these is PCA (Coskunçelebi, 2001). This is a mathematical technique that often used to reduce multidimensional data sets to a lower number of dimensions for analysis (Sinharay, 2010).

Numerical studies made which using the morphological and anatomical characters between the taxa are very important for understanding phenetic relationships in different groups of plants (Muvaffak et al., 2001; Pinheiro and Barros, 2007; Coşkun et al., 2010; Mulumba and Kakudidi, 2010; Deshmukh, 2011; Rahman et al., 2012; Rahman et al., 2013; Marzouk et al., 2015).

The Cistaceae family comprises 8 genera and about 180 species mostly in temperate and subtropical regions of the northern hemisphere, especially the Western Mediterranean Region with a secondary center in the eastern United States (Arrington and Kubitzki, 2003). The *Cistus* L. genus is represented by 16 species (19 taxa) in Europa Continent (Warburg, 1968). In Turkey, naturally grown is represented by five species (Coode, 1965; Coode, 1988).

Cistus L. species in Turkey is known by vernacular names such as laden, ladenotu, pamukla, pamukluk (Baytop, 1999). *C. creticus* L. and *C. salviifolius* L. from these species are used as diarrhea, rheumatic diseases, urinary tract infections, anti-spasmodic, peptic ulcer, hemostatic, antidiabetic and anti-inflammatory among the local people (Baytop, 1999; Sargin et al., 2016; Sargin et al., 2016). In addition, extracts obtained from flowers and leaves of *Cistus* species (especially *C. x incanus* L.) show strong antiviral effects against HIV and Filoviruses (Helfer et al., 2016). *Cistus* species are important natural honey plants (Karaköse et al., 2018). Most *Cistus* taxa secrete a resin called labdanum which was used as an medicinal drug in earlier times. Especially *C. ladanifer* L. leaves secrete large amounts of resin and were therefore predominantly used for the production of labdanum and *Cistus* oil (Gültz, et al., 1996).

In this study, phenetic relationships between taxa according to the morphological and anatomical characteristics of *Cistus* taxa were revealed. Although morphological and anatomical studies carried out on the genus *Cistus* are very few, numerical studies based on characters have never been done. With this study, it is aimed to contribute to the systematic of the genus by evaluating phenetic relationship between taxa by numerical methods. Also, we tried to create a source for researchers in ethnobotany, and pharmacology science by comparing the knowledge we gained with ethnobotany studies in Turkey

2. MATERIALS AND METHODS

Plant specimens: Plants were collected from Turkey in 2014-2019 and dried according to standard herbarium techniques. The vouchers are stored in the herbarium of Munzur University, and in the personal herbarium of the author. The collection data of the examined taxa are given in Table 1. Also, habitus and the flower appearance of the taxa examined is shown in Figure 1.

Table 1 Localities collected of the examined Cistus species.

Taxa	Locality and voucher name
<i>C. creticus</i> L.	Turkey; B1 Balıkesir: IdaMount, Mehmet alan village, Macchie, 39°37'48.87"N, 26°57'1.74"E, 108 m, 12.06.2014, Selami Selvi (SV)-1085.
<i>C. laurifolius</i> L.	Turkey; B1 Balıkesir: from Balıkesir toIvrindi, roadside, 39°34'24.34"N, 27°16'7.91"E, 235 m, 15.07.2018, SV-1312
<i>C. monspeliensis</i> L.	Turkey; B1 İzmir; Çeşme, macchie, 38°21'55.09"N, 26°52'37.59"E, 33 m, 15.07.2019, Uğur Çakılcıoğlu (UÇ)-1085
<i>C. parviflorus</i> Lam.	Turkey; B1 İzmir; Çeşme, macchie, 38°18'25.35"K, 26°19'49.57"D, 132 m, 15.07.2019, Uğur Çakılcıoğlu (UÇ)-1092
<i>C. salviifolius</i> L.	Turkey; C3 Antalya: 75 km tocentre, roadside, 36°48'23.38"K, 30°34'17.42"D, 143 m, 10.07.2019, UÇ-1002



Figure 1. Habitus and flowers of investigated *Cistus* taxa A) *C. creticus*, B) *C. monspeliensis*, C) *C. laurifolius*, D) *C. salviifolius*, E) *C. parviflorus*.

Morphological and anatomical studies: In morphological studies, the species were first diagnosed according to Coode (Coode, 1965; Coode, 1988). Morphological measurements were carried out with the help of Nikon SMZ745T binocular microscope on herbarium samples. Morphological characters made measures are shown in Table 2. In anatomical studies, all cross sections were made manually by using a razor blade. Tissues and cells were stained with Phloroglusine +HCl and embedded in glycerine jelly. In addition, chlorophyll in leaves were cleared with chloral hydrate. Anatomical sections were examined by Olympus BX53 binocular microscope and microphotographs of sections were taken by Ucmo SO5100 KPA digital camera attachment. The biometric measurement of various tissue and cells of stem, lamina and petioleare given in Table 2.

Numerical analysis: For morphometric studies, measurements were taken from 5 *Cistus* taxa. Statistical analysis were performed for the 5 taxa with 27 selected characters (Table 3,4). For each taxon a total of 27 characters were measured 30 times for each character. In addition, to produce a classification of a series of samples, we used UPGMA (-unweighted pair-group methods using arithmetic averages,) clustering method based on Euclidian index and cluster analysis was performed on binary coded data using Gower index (Romesburg, 2004). Principal component analysis (PCA) was applied based on the data matrix (Jolliffe, 2002). All analyses were carried out with Paleonto Statistics (PAST) (Hammer, 2001).

Table 3 Data matrix used for phylogenetic analysis (see Table 2 for the explanation of characters and their states).

	No	Characters	CharactersStatus
Morphologicalcharacters	1	Size	0-100 cm (0) / 100 andover (1)
	2	Leaveshape	Ovateorovate-elliptic (0) / linear-lanceolate (1)
	3	Leavelength	1-6 cm (0) / 6 cm andover (1)
	4	Leavewidth	≤ 0.5 (0) / ≥ 0.5 (1)
	5	Petiole	Absent (0) / Present (0)
	6	Cymes	Terminal (0) / lateralorunilateral (1)
	7	Cymesflowers	≤ 6 (0) / ≥ 6 (1)
	8	Colour	Pink (0) / White (1)
	9	Sepalnumber	3 (0) / 5(1)
	10	Stylusstatus	Shortorabsent (0) / present (1)
Anatomicalcharacters	11	Stemcuticle	≤ 0.9 (0) / ≥ 0.9 (1)
	12	Cortexwidth	≤ 100 (0) / ≥ 100 (1)
	13	Pithdiameter	≤ 1000 mm (0) / ≥ 1000 m (1)
	14	Tracheadiameter	≤ 10 (0) / ≥ 10 (1)
	15	Sclerenchymaticlayer	Absent (0) / Present (1)
	16	Stellatehairs	4-8 branches (0) / 6-12 branches (1)
	17	Stellatehairs in leaves	Only on theabaxialsurface (0) / on bothsurface (1)
	18	Stellatehairs in stem	Dense (0) / Sparse (1)
	19	Mesophylltype	Dorsiventral (0) / Dorsiventralorcentric
	20	Glandularhairs in leaves	Dense (0) / Sparse (1)
	21	Uniseriatrichomes	3-6 cells (0) / 6-18 cells (1)
	22	Stellatehairs in stem	Dense (0) / Sparse (1)
	23	Glandularhairs in stem	Dense (0) / Sparse (1)
	24	Palisadeparenchyma	1-2 layered (0) / 2 layered (1)
	25	Mesophylllayer	100-200 μm (0) / 200-300 μm (1)
	26	Drusecrystals	Dense (0) / Sparse (1)
	27	Drusediameter in leaves	10-20 μm (0) / 20-30 μm (1)

Table 4. Morphological and anatomical characters and their state used in the numerical analysis.

Species	Characters																										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27
<i>C. creticus</i> L.	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0
<i>C. laurifolius</i> L.	1	0	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1	0
<i>C. monspeliensis</i> L.	0	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	1
<i>C. parviflorus</i> Lam.	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0
<i>C. salvifolius</i> L.	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1

3. RESULTS AND DISCUSSION

Identification key of *Cistus* species in Turkish Florais morphologically separated according to characters such as flower color (pink or white), the number of sepals (3 or 5) and cymes status (terminal or lateral) (Coode, 1965; Coode, 1988). In this study, besides these characters mentioned in Turkish Flora were also evaluated characters such as leaves (shape, size), petiole (absent or present) and stylus (short, absent or present). As a result, 10 morphological characters were chosen to be used in numerical studies (Table 2). In the anatomical studies, depending on the environment in which the species grows, stable and unchanging characters are selected. In the selection of these characters have been used various works (Metcalf and Chalk, 1957; Esau, 1977; Wilkinson, 1979; Fahn, 1990). A total of 17 anatomy characters were identified. The list of these characters is shown in Table 2.

In the stem anatomy of the genus, the most important differences between the species are observed in the trichomes, sclerenchyma layer, trachea and the pith region (Fig. 2).

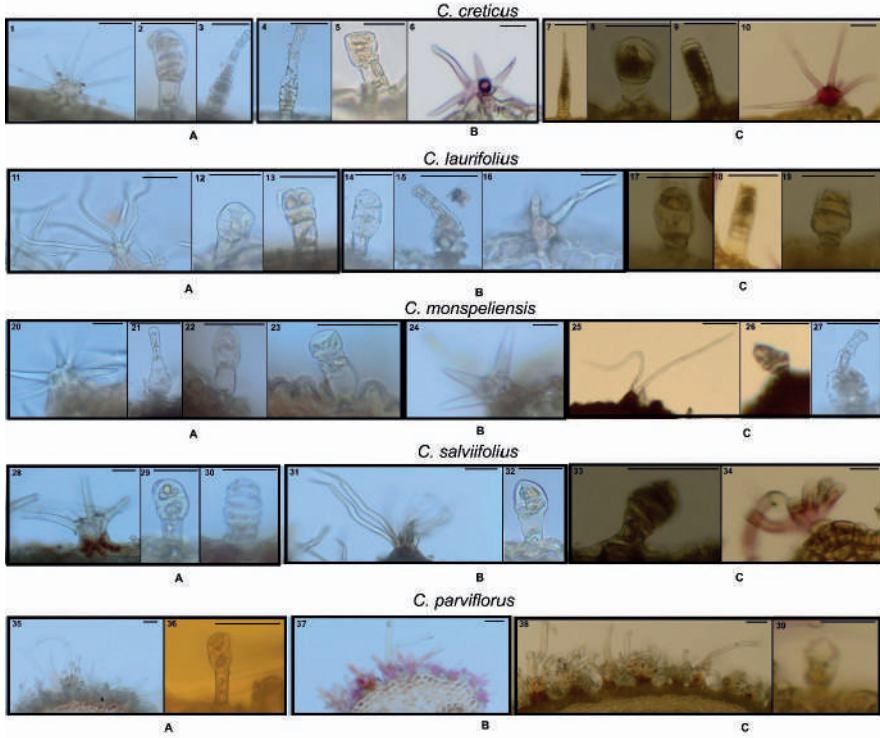


Figure 2. Trichomes observed in *Cistus* species A) lamina, B) petiole, C) stem. *C. creticus* (1-10), *C. laurifolius* (11-19), *C. monspeliensis* (20-27), *C. salviifolius* (28-34), *C. parviflorus* (35-39). Stellate hairs:(1, 6, 10, 11, 16, 20, 24, 25, 28, 31, 34, 35, 37, 38); Glandular hairs: (capitate: 2, 5, 8, 12, 13, 14, 17, 19, 22, 23, 26, 29, 32, 36, 39; uniseriate: 3, 4, 7, 9, 15, 18, 21, 26, 27, 30, 33) (Scale bar: 50 μ m).

Trichomes are systematically important characters used to differentiate infrageneric and interspecific (Metcalf and Chalk, 1957; Esau, 1977; Wilkinson, 1979; Fahn, 1990). In *Cistus* genus, the density of trichomes in the stem and leaves, the types (eglandular and glandular) and the presence or absence of trichomes on the upper and lower surface of the leaves are important characters. The trichomes seen in *Cistus* species are shown in Figure 2.

Glandular trichomes of *Cistus* species are known as tufted or stellate hairs (Gültz, et al., 1996; Metcalf and Chalk, 1957). Stellate hairs are multi-branches (4-18) and there are differences between the species according to the number of branch. While the branches were 4-8 in *C. monspeliensis* and *C. salviifolius*, it was seen as 6-12 in other species (Table 2,3).

In morphological and anatomical studies, it was found that trichomes (stellate) show dense or sparse distribution among species. Stellate hairs can't be seen on the upper surface of the leaves of *C. laurifolius*. It is rarely observed on the upper surface in *C. monspeliensis*. Trichomes were found on both surfaces of all other species (Fig. 2). Glandular hairs have been observed in all species. It is more common in *C. creticus*, *C. laurifolius* and *C. monspeliensis* species than others. In *C. creticus*, multi-celled uniseriate hairs are dense, while in others, capitate and several-celled uniseriate hairs are dense (Fig. 2). The presence of sclerenchyma cells in plants is a taxonomic character (Metcalfé and Chalk, 1957; Fahn, 1990; Esau, 1977). In the stem anatomy, all layers except *C. creticus* have a multi-layer sclerenchyma layer immediately after the cortex layer. This layer surrounds the vascular bundles either in cluster (3-5 cells) or annually (2-5 layered) (Fig. 3).

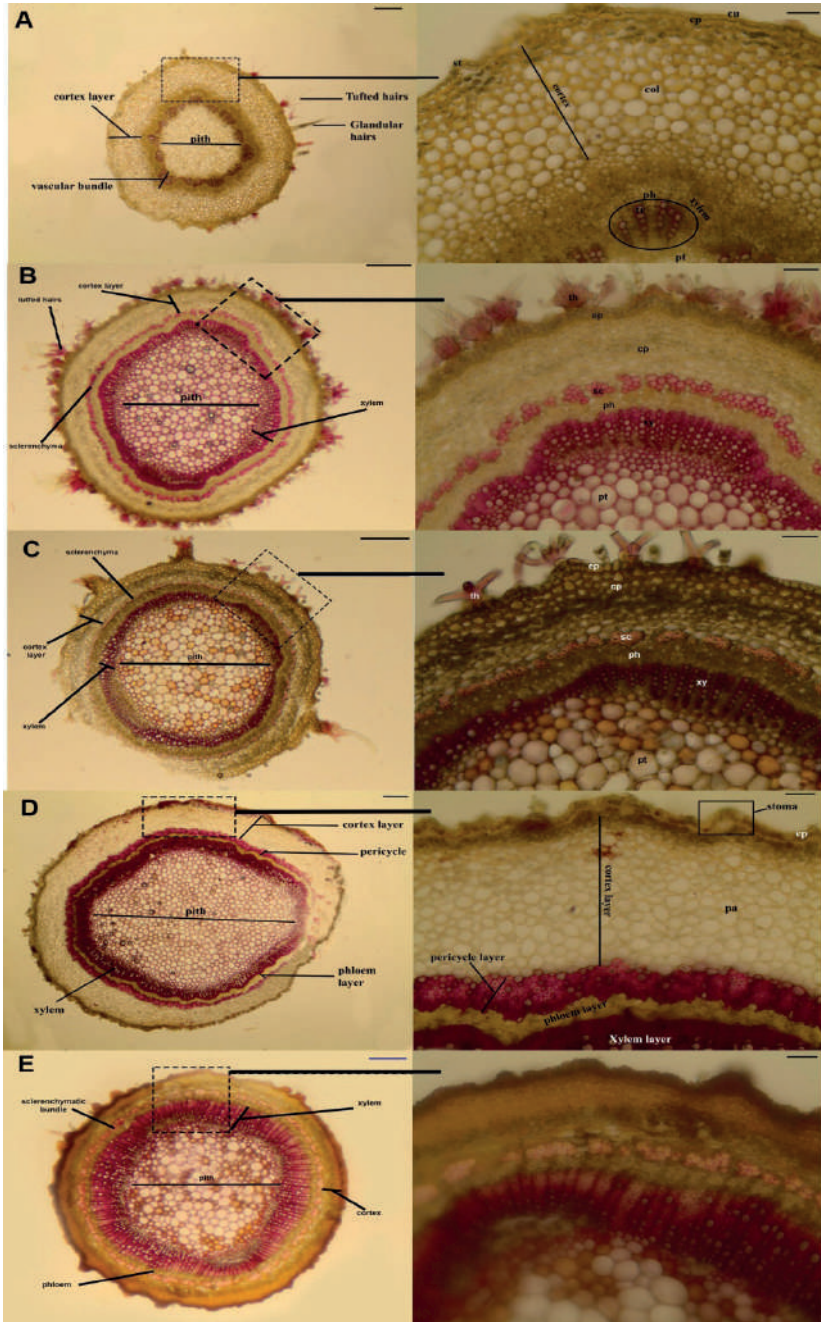


Figure 3. Comparative stem anatomy of *Cistus* genus A. *C. creticus*, B. *C. parviflorus*, C. *C. salviifolius*, D. *C. laurifolius*, E. *C. monspeliensis*. Cu: cuticle, st: stoma, ep: epidermis, col: collenchyma, cp: cortex parenchyma, th: tufted(stellate) hair, sc: sclerenchyma, ph: phloem, xy: xylem, pt: pith cell, pa: parenchyma (Scale bar: right column: 200 μ m; left column 50 μ m).

Biometric measurements of cells and tissues of *Cistus* species were given in Table 2. In these measurements, trachea cells were found to be of different sizes. It has been determined that *C. parviflorus* has the smallest trachea diameter and *C. laurifolius* has the largest trachea diameter (Table 2, Fig. 3). As seen Table 2, the pith region of *C. laurifolius* covers a large area compared to other species. It constitutes approximately 65% of the stem (Fig. 3).

When the leaf anatomical structure of *Cistus* species was examined, taxonomically important characters were not observed except trichomes. However, it was observed that mesophyll thickness, palisade layer, and druse density were found to be different between the species (Fig. 4).

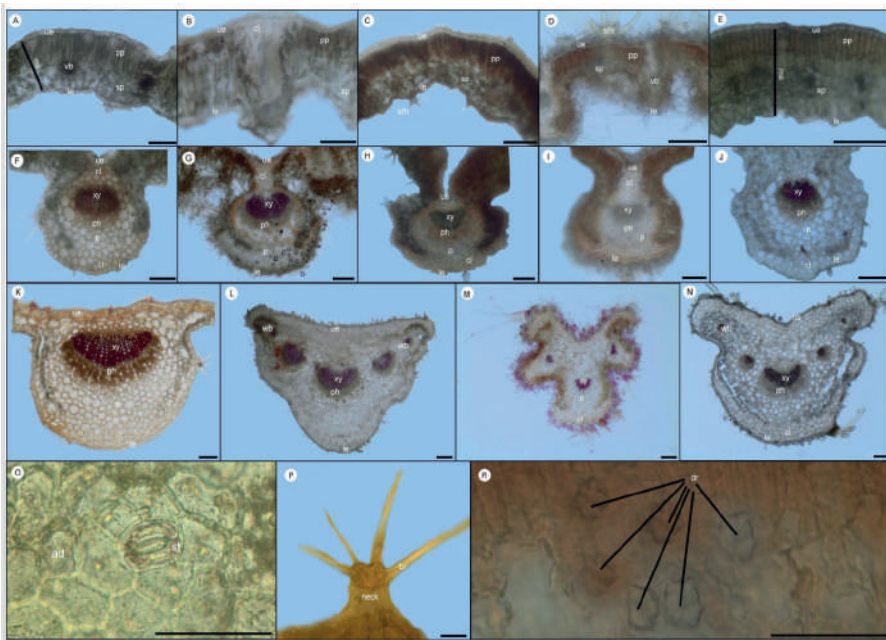


Figure 4. Leaves anatomy of *Cistus* species with light microscopy (A-E): Mesophyll, (F-J): Lamina middle vein, (K-N): petiole; O: stomata of *C. laurifolius*, P: stellate hairs of *C. parviflorus* R: Druse crystals in mesophyll layer. *C. creticus* (A,E,K); *C. laurifolius* (B,G,L); *C. monspeliensis* (C,H), *C. parviflorus* (D,I,M); *C. salviifolius* (E,J,N); ue: upper epidermis, ms: mesophyll layer, pp: palisade parenchyma, sp: spongy parenchyma, vb: vascular bundle, le: lower epidermis, sth: stellate hair, xy: xylem, ph: phloem, cl: collenchyma, p: parenchyma, wb: wing bundle, ad: adaxial epidermis, st: stoma, br: branch, dr: druse crystal (Scale bar: 50 μ m).

Crystals made of CaOx were important ergastic substances found in plant cells. Tissues located of crystal and crystal types (such as raphid, druse, styloids) were one of the important taxonomic characters especially used to separate

families and genus (Esau, 1977; Fahn, 1990). Druses were 9-28 mm in size. Size of *C. monspeliensis* and *C. salviifolius* are larger than other species (Table 2). Crystals are very intensely observed in *C. salviifolius* and *C. parviflorus* species. Crystals are mostly found in leaves within the mesophyll layer and in epidermis cells. On the stems, it was found in the pith region (Fig. 3).

According to the PCA, component 1 explained the significant part of the variation explaining the relationships between taxa (94.271%) (Table 5). The most important characters that explain the variation among taxa are stem pith diameter, cortex width and mesophyll layer. Distribution patterns of species are as in Figure 5. *C. laurifolius* has been expressed on the far axis compared to other species.

Table 5 Eigenvalues and total variance according to PCA analysis.

PC	Eigenvalue	% Variance
1	378365	94.271
2	13594	3.387
3	5752.36	1.4332
4	3645.93	0.9084

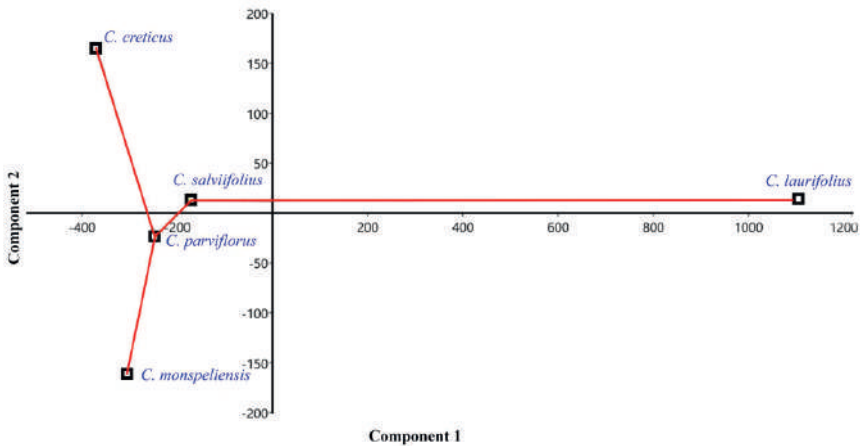


Figure 5. PCA scatterplot of *Cistus* species based on morphological and anatomical characters.

The dendrogram formed according to the cluster analysis made on the quantitative (metric) characters of species is as in Figure 6. Accordingly, species are classified in 3 main groups. Group 1 *C. laurifolius*, Group 2 is

C. creticus and Group III is *C. monspeliensis*, *C. parviflorus* and *C. salviifolius*. The species that composed of the 3 groups are relatively close to each other. Especially *C. parviflorus* and *C. salviifolius* are the closest taxa.

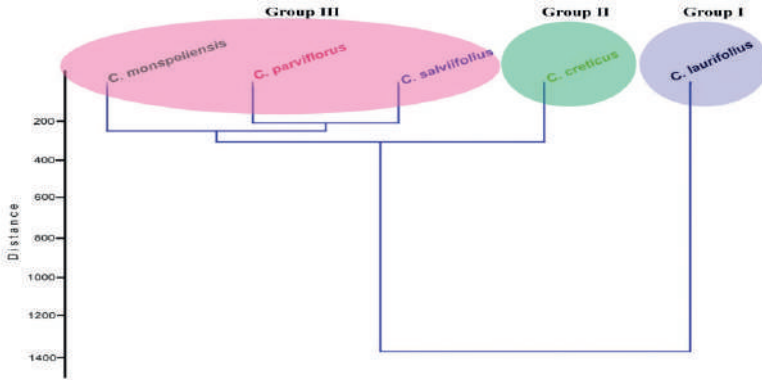


Figure 6. Cluster analysis according to morphological and anatomical characters of *Cistus* species.

The dendrogram formed according to the result of clustering analysis performed as binary (presence-absence) coding of the morphological and anatomical characters of taxa (Table 3) is as in Figure 7. Accordingly, the classification of the species has been in 2 main groups. Group I is in the form of *C. parviflorus*, *C. salviifolius* and *C. creticus* and the Group II is *C. monspeliensis* and *C. laurifolius*. In Group I, *C. parviflorus* and *C. salviifolius* species are closer to than other taxa. When both cluster analysis data are analyzed, it is seen that the species of *C. parviflorus* and *C. salviifolius* are very close to each other and the *C. laurifolius* species is the most distant species.

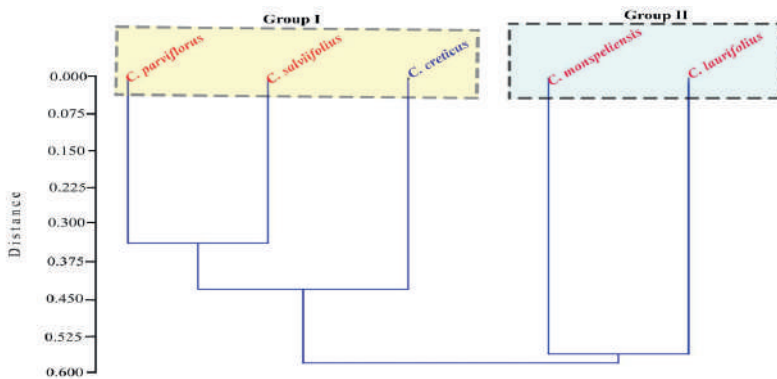


Figure 7. Cluster analysis according to binary (presence-absence) coding of *Cistus* species.

3. CONCLUSION

In some studies, cluster analysis data can give similar trees with the morphological classification of taxa (Açar and Satıl, 2019; Dirmenci et al., 2019). When looking at cluster analysis data, *C. parviflorus* and *C. salviifolius* species are very close to each other. It was observed to be the most distant species to species. As a result, it was observed that the anatomical and morphological characters used in numerical analysis made important contributions to the classification of the species. In particular, it was observed that morphological characters such as flower color, sepal number, cymes type, stylus status and presence of petiol, and anatomical characters such as sclerenchyma status, trachea diameter, trichomes, width of pith region and crystals were very strong taxonomic characters in distinguishing species. Recording the traditional practices of herbal teas and presenting them as safe products will increase the level of usability for human health.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by the Scientific Research Project Coordination Unit of Munzur University. Project Number: MFMUB018-09.

REFERENCES

- Arrington, J.M., Kubitzki, K., 2003. Cistaceae. In *The families and genera of vascular plants. Flowering plants. Dicotyledons: Malvales, Capparales, and Non-betuline Caryophyllales*, K. Kubitzki, C. Bayer, Eds., Springer, Berlin, Volume 5, pp. 62-70.
- Baytop, T., 1999. *Türkiye’de bitkiler ile tedavi (Geçmişte ve bugün)*. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul,
- Coode, M.J.E., 1965. *Cistaceae*. In *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, P.H. Davis, Ed., Edinburgh University Press, Edinburgh, UK., Volume 1, pp. 506-508.
- Coode, M.J.E., 1988. *Cistaceae*. In *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, P.H. Davis, R.R. Mill, K. Tan, Eds., Edinburgh, UK: Edinburgh University Press. Volume 10; p. 61.
- Coşkun, F., Selvi, S., Satıl, F., 2010, Phylogenetic relationships of some Turkish *Crocus* (Iridaceae) taxa based on morphological and anatomical characters. *Turk J Bot.* 34, 171-178.
- Coskunçelebi, K., 2001. *Doğu Karadeniz Bölgesinde yayılış gösteren Hieracium L. (Compositae) türlerinin morfolojik ve nümerik taksonomik yönden incelenmesi* (Doctoral thesis). Karadeniz Technic University, Trabzon, Turkey
- Deshmukh, S.A., 2011. Morphometrics of the genus *Cassia* L. from Kolhapur district. *Bioscan.* 6(3), 459-462.
- Dirmenci, T., Özcan, T., Açar, M., Arabacı, T., Yazıcı, T., Martin, E., 2019. A rearranged homoploid hybrid species of *Origanum* (Lamiaceae): *O. × munzurense* Kit Tan & Sorger. *Bot Letter.* 166(2), 153-162.
- Esau, K., 1977. *Anatomy of seed plants*. Santa Barbara, London: University of California,
- Fahn, A., 1990. *Plant anatomy*. The Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem.
- Gültz, P.G., Herrman, T., Hangst, K., 1996. Leaf trichomes in the genus *Cistus*. *Flora* 191, 85-104.
- Hammer, Q., Harper, D.A.T., Ryan, P.D., 2001. Past: Paleontological statistics software package for education and data analysis. *Palaeontologia Elec.* 4(1), 1-9.
- Helfer, M., Schneider, M., Schindler, M., 2016. Potent in vitro antiviral activity of *Cistus incanus* extract against HIV and Filoviruses targets viral envelope proteins. *Sci Rep.* 6, 1-15.
- Jolliffe, I.T., 2002. *Principal Component, Analysis*, Publisher: Springer Verlag, New York, p. 487.
- Karaköse, M., Polat, R., Rahman, M.O., Çakılcioglu, U., 2018. Traditional honey production and bee flora of Eşiye, Turkey. *Bangladesh J Plant Taxonomy.* 25 (1), 79-91.

- Marzouk, R.I., El-Darier, S.M., Nour, I.H., Kamal, S.A., 2015. Numerical taxonomic study of *Marrubium* L. (Lamiaceae) in Egypt. *Catrina*. 13(1), 25-35.
- Metcalfé, C.R., 1957. Chalk, L. *Anatomy of the Dicotyledons* (Leaves, stem and wood in relation to taxonomy with notes on economic uses). Oxford University Clarendon Press, London, 1, 98-102.
- Mulumba, J.W., Kakudidi, E., 2010. Numerical taxonomic study of *Acacia senegal* (Fabaceae) in the cattle corridor of Uganda. *South Afr J Bot*. 76, 272-278.
- Muvaffak, A., Doğan, M., Bilgin, C.C., 2001. A numerical taxonomic study of the genus *Acantholimon* Boiss. (Plumbaginaceae) in Ankara Province (Turkey). *Isr J Plant Sci*. 49, 297-300.
- Pinheiro, F., Barros, F., 2007. Morphometric analysis of *Epidendrum secundum* (Orchidaceae) in southeastern Brazil. *Nordic J Bot*. 25, 129-136.
- Podani, J., 1994. *Multivariate Data Analysis in Ecology and Systematic: A methodological guide to syn-tax 5.0 package*, SPB Academic Publishing, Netherlands,
- Rahman, M.O., Rahman, Z., Begum, A., 2013. Numerical taxonomy of the genus *Senna* Mill. from Bangladesh. *Bangladesh J Plant Taxon*. 20(1), 77-83.
- Rahman, M.Z., Rahman, M.O., 2012. A morphometric analysis of *Desmodium Desv.* (Fabaceae) in Bangladesh. *Bangladesh J Bot*. 41(2), 143-148.
- Romesburg, H.C., 2004. *Cluster Analysis for Researchers*. Publisher: Lulu Press, North Carolina,
- Sargin, S.A., Akçiçek, E., Selvi, S., 2013. An ethnobotanical study of medicinal plants used by the local people of Alaşehir (Manisa) in Turkey. *J Ethnopharmacol*. 150(3), 860-874.
- Sargin, S.A., Selvi, S., 2016. A comparative leaf anatomy in the genus *Cistus* L. (Cistaceae) distributed in Turkey. *Iğdır Univ J Ins Sci Technol*. 6(2), 41-48.
- Sinharay, S., 2010. *An Overview of Statistics in Education*. International Encyclopedia of Education (4th ed.), Publisher: Elsevier Ltd., pp. 1-11.
- Sneath, P.H.A., Sokal, R.R., 1973. *Numerical Taxonomy: The principles and practise of numerical classification*, W.H. Freeman & Company, San Francisco,
- Warburg, E.F., 1968. *Cistus* L. In *Flora Europaea*, T.G. Tutin, V.H., Heywood, N.A., Burges, D.M., Moore, D.H., Valentine, M. Walters and D.A. Webb, Eds., Publisher: Cambridge University Press., Cambridge, Voume 2, pp. 282-284.

Wilkinson, H.P., 1979. The plant surface (mainly leaf). In *Anatomy of the dicotyledons*, C.R., Metcalfe, L., Chalk Eds.; Publisher: Clarendon Press, Oxford, UK, Volume 1, pp. 97-165.

Tabakalı Küme Örneklemesinde Oransal Tahmin Edicilerin İncelenmesi

Ayhan GÜLEÇ¹

Vedat SAĞLAM²

1. GİRİŞ

İstatistikte en önemli konulardan biri kitleyi en iyi biçimde temsil edebilecek örneklemi seçmektir. Kitleyi en iyi şekilde temsil edebilecek benzer özelliğe sahip birimlerin oluşturduğu topluluğa örneklem, kitleden örneklem seçme işlemine de örneklem denir. Örneklemi oluştururken bir hata yapılmaması kaçınılmazdır. Çünkü kitlenin yapısını ve kitle birimleri arasındaki ilişkileri bütünüyle ifade edecek bir örneklem seçmek hiç de kolay değildir. Bu hatayı düşürmek için kitle dinamiklerine uygun bir örneklem seçme yöntemi belirlenmelidir. Bu örneklem yöntemlerinden araştırma süresini ve maliyeti en küçük kılacak olan kitle parametre tahmin edicilerinin istenen özellikleri (yansız, tutarlı, etkin ve yeterli) sağlaması gerekiyor.

En fazla kullanılan örneklem seçme yöntemlerinden biri basit rastgele örneklem (BRÖ) yöntemidir. Büyük olamayan kitleler için bu yöntem ile örneklem oluşturulması kolay olsa da büyük kitleler için bu yöntemi kullanmak uygun olmayabilir. Ayrıca kitlenin geniş bir coğrafi alana yayılmış olduğu büyük çaplı araştırmalarda rastgele seçilen bireylerle görüşmek için araştırmacının uzun yolculuklar yapması gerekir. Bu durum araştırma süresini arttıracığı gibi ulaşım masrafları ile araştırmacının maliyetini de artırır. Bu bağlamda küme örneklemesi (KÖ) ve tabakalı rasgele örneklem (TRÖ) kullanılması gerekebilir. KÖ birden çok kitle birimine sahip örneklem birimlerinin örneklem çekilmesi ile uygulanan yöntemdir. TRÖ ise alt kitle birimleri sadece bir tabakaya ait olacak şekilde ve kitle birimlerinden

1 Ayhan GÜLEÇ Öğrenci, Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Fakültesi, İstatistik, aayhanggulec@gmail.com, 0009-0000-6008-1904

2 Vedat SAĞLAM Prof. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Fen Fakültesi, İstatistik, vsaglam@omu.edu.tr, 0000-0002-8586-1373

hiçbiri boşta kalmayacak şekilde, tabaka içi varyasyon mümkün olduğu kadar düşük, tabakalar arası varyasyon büyük kalacak biçimde alt kategorilere ayrılarak örneklemin her tabakadan ayrı ayrı ve bağımsız olarak çekildiği yöntemdir (Çıngı.2009:82).

Bununla birlikte uygulamalarda kullanılacak örnekleme yöntemlerinden biride Küme ve Tabakalı Örnekleme (TÖ) yöntemlerini birlikte kullanan Tabakalı Küme Örnekleme (TKÖ) yöntemidir. Bu yöntem ile tabakaların kendi içlerinde homojenlikleri arttıkça tabakalar içi varyanslar da o oranda küçülecektir. Böylece parametrelerin tahmin edicilerinin varyansları da küçülmüş olacaktır. Bu yüzden örnekleme hatalarını düşürerek kitleyi daha iyi temsil eden örneklem oluşturmak için TKÖ yöntemi kullanılabilir. TKÖ diğer örnekleme yöntemlerinin yetersiz olduğu durumlarda kitle parametre tahmini için uygulanabilmektedir (Yamane, 1998:390).

2. BASİT RASTGELE ÖRNEKLEME

BRÖ, örneklemin seçildiği kitlenin her bir biriminin eşit olasılıkla seçildiği bir örnekleme yöntemidir. Bu yöntemde, her birimin seçilme olasılığı diğer birimlerin seçilme olasılığından farklı değildir.

Kitle büyüklüğü N olan bir kitleden n birim örneklem geri yerine koymadan çekildiğinde toplam örneklem sayısı $\binom{N}{n}$ olur. Bu örneklemelerden her birinin aynı seçilme olasılığına sahip olduğu varsayılarak kullanılan örnekleme yöntemine BRÖ denir. Burada her bir örneklem $\frac{1}{\binom{N}{n}}$ ve her bir örnekleme birimi $\frac{n}{N}$ seçilme olasılığına sahip olur (Özden, 1977:46).

Kitle büyüklüğü N olan bir kitleden n tane örneklem iadesiz ve eşit olasılıkla çekilirse her kitle birimi örnekleme $\pi_i = \frac{n}{N}$ olasılığı ile girer. i . ve j . birimlerin aynı anda örnekleme bulunma olasılığı $\pi_{ij} = \frac{n(n-1)}{N(N-1)}$ vb. gibi.

BRÖ'de her bir örneklem eşit olasılık ile seçilerek, seçilen birim geri yerine konulmadan istenilen örneklem büyüklüğü elde edilinceye kadar birer birer çekilir.

2.1. Kitle Ortalaması ve Toplamının Tahmin Edicileri

y_1, y_2, \dots, y_N , N birimli bir kitle ve y_1, y_2, \dots, y_n ise n birimli örneklem olmak üzere kitle ortalaması:

$$\bar{Y} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N y_i \quad (2.1)$$

Kitle ortalamasının tahmin edicisi:

$$\bar{y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i \quad (2.2)$$

Kitle toplamı:

$$Y = \sum_{i=1}^N Y_i \quad (2.3)$$

Kitle toplamının tahmin edicisi:

$$\hat{Y} = N\bar{y} = \frac{N}{n} \sum_{i=1}^n y_i \quad (2.4)$$

Kitle ortalaması ve toplamı tahmin edicileri yansızdır: $E(\bar{y}) = \bar{Y}$, $E(\hat{Y}) = Y$

2.3. Kitle Ortalaması ve Toplamıyla İlgili Tahmin Ediciler

$f = \frac{n}{N}$ örnekleme oranı olmak üzere kitle ortalaması ve toplamı tahmin edicilerinin varyansları sırasıyla aşağıdadır:

$$V(\bar{y}) = (1 - f)S_Y^2 \quad (2.5)$$

$$V(\hat{Y}) = N^2(1 - f)\frac{S_Y^2}{n} \quad (2.6)$$

2.2. İki Değişkenin Birbirine Oranıyla İlgili Tahmin Ediciler

İki değişkenin ($x_i; y_i$ oranı bulunmak istendiğinde, bağımsız değişken x_i ve bağımlı değişken y_i olmak üzere kitlesel oran

$$R = \frac{\sum_{i=1}^N y_i}{\sum_{i=1}^N x_i} = \frac{\bar{Y}}{\bar{X}} \quad (2.7)$$

ve bu oranın tahmin edicisi de aşağıdadır:

$$\hat{R} = \frac{\sum_{i=1}^n y_i}{\sum_{i=1}^n x_i} = \frac{\bar{y}}{\bar{x}} \quad (2.8)$$

\hat{R} tahmin edicisi yanlıdır ancak örneklem büyüklüğü arttıkça yanlılık miktarı önemsizleşir.

Bu tahmin edicinin varyansı ve varyansın tahmin edicisi de aşağıda verilmiştir:

$$V(\hat{R}) \cong \frac{1-f}{n\bar{X}^2} = \frac{\sum_{i=1}^N (y_i - Rx_i)^2}{N-1} \quad (2.9)$$

3. TABAKALI RASTGELE ÖRNEKLEME

N genişliğinde bir kitle N_1, N_2, \dots, N_L gibi birbiri ile kesişmeyen L tane tabakaya veya alt kitleye ayrılıyor. Her tabakadan n_1, n_2, \dots, n_L örneklemeleri rastgele çekiliyor ve bunlara ait tahminler ayrı ayrı hesaplanmaktadır. Çekilen örneklemeler farklı genişlikte olabileceği gibi aynı genişlikte de olabilir. Özellikle değişkenliği yüksek olan kitlelerde kullanılır. Çünkü bu kitleler bütün olarak değerlendirilip örnekleme yapıldığında varyans büyük çıkabilir. Bu durumda tabakalamaya gidilip varyans küçültülebilir. Bu bağlamda parametre tahmini de daha dar bir aralıkta yapılabilir. Tabakalara ayırdığımız bu örneklemelere BRÖ yöntemi uygulandığında bu örnekleme yöntemi Tabakalı Rastgele Örnekleme (TRÖ) olarak adlandırılır (Çıngır,2009:82).

$$N = \sum_{i=1}^L N_i \text{ ve } n = \sum_{i=1}^L n_i \quad (3.1)$$

3.1. Kitle Ortalaması ve Toplamının Tahmin Edicileri

$Y_{h_i}, h.$ tabakadaki $i.$ birimin \mathcal{Y} değişkeninin değeri ve $N_h, h.$ tabakadaki birim sayısını olmak üzere, $h.$ (alt kitlenin) tabakanın toplamı:

$$Y_h = \sum_{i=1}^{N_h} Y_{h_i} \quad (3.2)$$

$h.$ tabaka ortalaması:

$$\bar{Y}_h = \frac{\sum_{i=1}^{N_h} Y_{h_i}}{N_h} = \frac{Y_h}{N_h} \quad (3.3)$$

Kitle toplamı:

$$Y = \sum_{h=1}^L Y_h = \sum_{h=1}^L \sum_{i=1}^{N_h} Y_{h_i} \quad (3.4)$$

Veya

$$\bar{Y} = \frac{Y}{N} = \frac{\sum_{h=1}^L Y_h}{N} = \frac{\sum_{h=1}^L \sum_{i=1}^{N_h} Y_{hi}}{N} \quad (3.5)$$

olarak yazılır.

Tabakalı örneklemede çekilebilecek mümkün örneklem sayısı (MÖS):

$$M\ddot{O}S = \binom{N_1}{n_1} \binom{N_2}{n_2} \dots \binom{N_K}{n_K} = \prod_{h=1}^L \binom{N_h}{n_h} \quad (3.6)$$

y_{hi} h . tabakadan örnekleme alınan i . birimin Y değişkeni için değeri ve n_h h . tabakadan örnekleme giren birim sayısı olmak üzere h . Tabakadaki örneklem toplamı,

$$y_h = y_{h1} + y_{h2} + \dots + y_{hN_h} = \sum_{i=1}^{N_h} y_{hi} \quad (3.7)$$

biçimindedir. h . tabakada birim başına ortalama tahmin edicisi

$$\bar{y}_h = \frac{y_{h1} + y_{h2} + \dots + y_{hN_h}}{n_h} = \frac{\sum_{i=1}^{n_h} y_{hi}}{n_h} = \frac{y_h}{n_h} \quad (3.8)$$

olarak yazılabilir. Bu tahmin edici yansızdır: $E(\bar{y}_h) = \bar{Y}_h$

h . tabaka toplamının tahmin edicisi:

$$\hat{Y}_h = N_h \bar{y}_h \quad (3.9)$$

h . tabakanın toplamı için elde ettiğimiz bu tahmin ise $\binom{N_h}{n_h}$ adet mümkün tahminden biri olur. Bu tahmin edici yansızdır ve $E(\hat{Y}_h) = Y_h$ şeklinde yazılabilir.

TRÖ' de kitle ortalaması ve toplamının tahmin edicisi:

$$\hat{Y}_{tb} = \sum_{h=1}^L \hat{Y}_h = \sum_{h=1}^L N_h \bar{y}_h = \sum_{h=1}^L N_h \frac{y_h}{n_h} = \sum_{h=1}^L N_h \frac{\sum_{i=1}^{n_h} y_{hi}}{n_h} \quad (3.10)$$

$$\bar{y}_{tb} = \frac{\hat{Y}_{tb}}{N} = \frac{\sum_{h=1}^L \hat{Y}_h}{N} = \frac{\sum_{h=1}^L N_h \bar{y}_h}{N} = \frac{\sum_{h=1}^L N_h \frac{y_h}{n_h}}{N} = \frac{\sum_{h=1}^L N_h \frac{\sum_{i=1}^{n_h} y_{hi}}{n_h}}{N} \quad (3.11)$$

Her iki tahmin edicide yansızdır: $E(\bar{y}_{tb}) = \bar{Y}$, $E(\hat{Y}_{tb}) = Y$

3.2. Kitle Ortalaması ve Toplamı Tahmin Edicileri ile İlgili Varyanslar

TRÖ'de kitle ortalaması ve toplamı tahmin edicilerinin varyansları

$$V(\bar{y}_{tb}) = \sum_{h=1}^L W_h^2 V(\bar{y}_h) = \sum_{h=1}^L W_h^2 (1 - f_h) \frac{S_h^2}{n_h} \quad (3.12)$$

$$V(\hat{Y}_{tb}) = \sum_{h=1}^L N_h^2 V(\bar{y}_h) = \sum_{h=1}^L N_h^2 (1 - f_h) \frac{S_h^2}{n_h} \quad (3.13)$$

Burada S_h^2 h . tabakadaki kitle varyansı olup $S_h^2 = \sum_{i=1}^{N_h} (y_{hi} - \bar{y}_h)^2 / N_h - 1$, W_h ise tabaka ağırlığıdır ($W_h = N_h / N$).

3.3. Tabakalara Dağıtım

TRÖ'de kitle parametrelerinin tahminleri ve bu tahminlere ilişkin varyansların bulunabilmesi için örneklem genişliği n 'in ve bu tabakalara ayrılacak n_b 'lerin bulunması gerekir. Bu ise örneklem seçildikten sonra tabakalara nasıl dağıtılacağı sorusunu ortaya çıkarır. Burada iki problem ortaya çıkar varyans ve maliyet en aza indirilebilir mi? Bu bağlamda örneklemin tabakalara dört farklı biçimde dağıtımı yapılabilir (Özdemir, Şahin Tekin ve Esin., 2015:225).

3.3.1. Optimal Dağıtım

Bu yöntem belirli bir bütçe ile çalışılması gereken durumlarda kullanılır. Tabakalardan seçilecek örneklem maliyet dikkate alınarak seçilmelidir. n genişliğindeki örneklemden belirli bir maliyet fonksiyonu ile varyansı en küçük yapacak şekilde kullanılır. Maliyet fonksiyonu,

$$C = C_0 + \sum_{h=1}^L n_h c_h \quad (3.14)$$

şeklinde tanımlanabilir. Maliyet fonksiyonunda C toplam maliyeti, C_0 sabit maliyeti, c_b ise h . tabakadaki her bir kitle biriminin seçilme maliyetini gösterir. Bu maliyet fonksiyonu ile n birimlik örnekleme L tabakaya pay etmek için her tabakadan seçilmesi gereken örneklem sayısı:

$$n_h = n \frac{N_h S_h / \sqrt{c_h}}{\sum_{h=1}^L N_h S_h / \sqrt{c_h}} \quad (3.15)$$

3.3.2. Neyman Dağıtımı

Bu yöntem tabakalara ait c_h maliyetleri çok fazla farklılık göstermediğinde kullanılabilir. Tüm Optimal dağıtımda $c_1 = c_2 = \dots = c_L$ maliyetlerinin aynı olduğu durumlarda Neyman dağıtımı elde edilir.

$$n_h = n \frac{N_h S_h}{\sum_{h=1}^L N_h S_h} \quad (3.16)$$

3.3.3. Orantılı Dağıtım

Neyman dağıtımında her tabakadaki varyans eşit olduğunda; $S_1^2 = S_2^2 = \dots = S_L^2 = S^2$ orantılı dağıtım elde edilir.

$$n_h = n \frac{N_h}{\sum_{h=1}^L N_h} = nW_h \quad (3.17)$$

3.3.4. Eşit Dağıtım

En basit dağıtım yöntemidir. Her tabakadan eşit sayıda örneklem seçilmesi şeklinde uygulanır.

$$n_h = \frac{n}{L}, h = 1, 2, \dots, L \quad (3.18)$$

3.4. TRÖ'de Oransal Tahmin Ediciler

TRÖ'de iki farklı tahmin edici mevcuttur; ayrı ve birleşik tahmin ediciler.

3.4.1. Kitle Ortalaması ve Toplamının Ayrı Tahmin Edicisi ve Varyansı

Ayrı oransal tahmin edici, her tabakadan kitle ortalaması ve kitle toplamı oransal olarak tahmin edilip ve tüm tabakalar üzerinde toplanan yöntemle elde edilir denir. h . tabaka için oransal kitle toplamı tahmin edicisi:

$$\hat{Y}_{oh} = \frac{y_h}{x_h} X_h = \frac{\bar{y}_h}{\bar{x}_h} X_h \quad (3.19)$$

Kitle ortalaması tahmin edicisi ise,

$$\hat{\bar{Y}}_{oh} = \frac{\hat{Y}_{oh}}{N_h} \quad (3.20)$$

olarak ifade edilebilir. Buradan ayrı oransal kitle toplamı ve ortalamasının tahmin edicileri aşağıdadır.

$$\hat{Y}_{ao} = \sum_{h=1}^L \hat{Y}_{oh} = \sum_{h=1}^L \frac{\bar{y}_h}{\bar{x}_h} X_h \quad (3.21)$$

$$\hat{\bar{Y}}_{ao} = \frac{\hat{Y}_{ao}}{N} = \frac{1}{N} \sum_{h=1}^L \frac{\bar{y}_h}{\bar{x}_h} X_h \quad (3.22)$$

Ayrı oransal yöntem ile elde edilen kitle toplamı ve ortalamasının tahmin edicisinin varyansı sırasıyla aşağıdadır. Burada ρ_h h . tabakadaki korelasyon katsayısı ve $R_h = \bar{Y}_h / \bar{X}_h$ dir.

$$V(\hat{Y}_{ao}) = \sum_{h=1}^L \frac{N_h^2(1-f_h)}{n_h} (S_{hy}^2 - 2R_h\rho_h S_{hy}S_{hx} + R_h^2 S_{hx}^2) \quad (3.23)$$

$$V(\hat{\bar{Y}}_{ao}) = \sum_{h=1}^L \frac{W_h^2(1-f_h)}{n_h} (S_{hy}^2 - 2R_h\rho_h S_{hy}S_{hx} + R_h^2 S_{hx}^2) \quad (3.24)$$

3.4.2. Kitle Ortalaması ve Toplamının Birleşik Tahmin Edicisi ve Varyansı

Birleşik oransal tahmin edici TRÖ ile X ve Y kitle toplamlarının tahmin edildikten sonra oransal tahminde kullanılması yöntemine denir. Birleşik oransal tahmin edici ile kitle toplamının ve ortalamasının tahmin edicileri sırasıyla aşağıda verilmiştir.

$$\hat{Y}_{bo} = \frac{\hat{Y}_{tb}}{\hat{X}_{tb}} X = \frac{\bar{y}_h}{\bar{x}_h} X \quad (3.25)$$

$$\hat{\bar{Y}}_{bo} = \frac{\hat{Y}_{tb}}{\hat{X}_{tb}} \bar{X} = \frac{\bar{y}_h}{\bar{x}_h} \bar{X} \quad (3.26)$$

Bu tahmin edicilerin varyansları da aşağıdadır.

$$V(\hat{Y}_{bo}) = \sum_{h=1}^L \frac{N_h^2(1-f_h)}{n_h} (S_{hy}^2 - 2R\rho_h S_{hy}S_{hx} + R^2 S_{hx}^2) \quad (3.27)$$

$$V(\hat{Y}_{bo}) = \sum_{h=1}^L \frac{W_h^2(1-f_h)}{n_h} (S_{hy}^2 - 2R\rho_h S_{hy}S_{hx} + R^2 S_{hx}^2) \quad (3.28)$$

4. KÜME ÖRNEKLEMESİ

Olasılıksal örneklemede örneklem birimleri birden çok kitle biriminden meydana gelirse bu örnekleme küme örnekleme (KÖ) denir. Çok büyük araştırmalarda, kitle geniş bir alana yayılacağı için kitleyi tamamen kapsayan bir örneklemin seçilmesi zaman, maliyet ve iş gücü gibi külfet getirecektir. Bu gibi durumlarda kitle coğrafi olarak ya da farklı özellikleri için alt kümeler ayrılabilir. KÖ'de kitle birimlerinden hiçbirisi açıkta kalmaması sağlanarak kümeler ayrılır ve örnekleme seçilen kümelerin tamamı alınır. Bu sayede kitle birimlerinin hepsine gerek olmadan yalnızca kümelerin çerçevesi ile iadesiz rastgele kümeler seçilir. Kitlenin B kümeden meydana geldiğini varsayalım. Bu B küme birincil örnekleme birimi (böb) biçiminde adlandırılır. İlk olarak B küme listelenir ve bu listeden b adet küme BRÖ ile iadesiz seçilir. Seçilen bu kümelerde bulunan gözlem birimlerine ikincil örnekleme birimi (iöb) denir. İöb'den BRÖ ile n_i ($i = 1, 2, \dots, b$) birim örnekleme seçilir (Özdemir ve diğerleri, 2015:356).

KÖ ile örnekleme birimleri iki kademedeki seçilmektedir. Kitle $N = N_1 + N_2 + \dots + N_B = \sum_{i=1}^B N_i$ iken, örneklem seçme işleminin ilk aşamasında kitledeki B küme arasından b kümenin örnekleme çekilmesidir. Burada rastgele bir kümenin örnekleme çekilme olasılığı $\frac{1}{B}$ olur ve $\binom{B}{b}$ kadar mümkün küme örnekleme çekilebilir. Daha sonra ikinci aşamada ise b kümenin tek tek hepsinden n_i adet birimin örnekleme çekilmesidir. Bu durumda, i . kümeden bir birimin örnekleme çekilme olasılığı $\frac{1}{N_i}$ olacaktır. Aynı zamanda bu kümeden $\binom{N_i}{n_i}$ mümkün birim örnekleme seçilebilir. Böylece toplam örneklem büyüklüğü $n = \sum_{i=1}^b n_i$ olacaktır. KÖ'de kümedeki birim sayıları eşit ise, kitledeki herhangi bir birimin örnekleme seçilme olasılığı eşit olur. Eğer eşit değil ise, herhangi bir birimin örnekleme seçilme olasılığı da aynı olmayacaktır.

	i . kümenin örnekleme seçilme olasılığı	i . kümeden herhangi bir birimin seçilme olasılığı	Kitledeki bir birimin örnekleme seçilme olasılığı
Küme birim sayısı eşit $N_1 = \dots = N_b = \bar{N}$ $N = B\bar{N}$	$\frac{1}{B}$	$\frac{1}{\bar{N}}$	$\frac{1}{B} \frac{1}{\bar{N}} = \frac{1}{N}$
Küme birim sayısı farklı $N_1 \neq \dots \neq N_b$, $N = \sum_{i=1}^B N_i$	$\frac{1}{B}$	$\frac{1}{N_i}$	$\frac{1}{B} \frac{1}{N_i} = \frac{1}{BN_i}$

4.1. Kitle Toplamı, Ortalaması ve Kitledeki Herhangi Bir Kümenin Ortalamasının Tahmin Edicisi

N birimli kitlede birim değerleri Y_1, Y_2, \dots, Y_N olduğunu varsayalım. Kitle birim sayıları N_i olan B kümeye ayırmak istediğimizde,

<u>1. küme</u>	<u>2. küme</u>	...	<u>B. küme</u>
Y_{11}	Y_{21}		Y_{B1}
Y_{12}	Y_{22}		Y_{B2}
\vdots	\vdots	...	\vdots
Y_{1N_1}	Y_{2N_2}		Y_{BN_B}

tüm kümelerdeki birimlerinin sayısı toplamı kitle genişliğini verecektir.

$$N = \sum_{i=1}^B N_i \quad (4.1)$$

Örnekleme ilk olarak kitlede bulunan B adet kümeden BRÖ ile iadesiz b adetinin seçilmesi ile başlanır. $\frac{1}{B}$ olasılık ile kitledeki herhangi bir birim örnekleme seçilebilir. B adet kümeye sahip kitleden seçilebilecek b adet farklı küme sayısı ise $\binom{B}{b}$ adet olur. Seçtiğimiz b adet kümenin bilgilerinin tablodaki gibi olduğunu varsayalım.

<u>1.küme</u>	<u>2. küme</u>	...	<u>b. küme</u>
Y_{11}	Y_{21}		Y_{B1}
Y_{12}	Y_{22}	Y_{B2}
\vdots	\vdots		\vdots
Y_{1N_1}	Y_{2N_2}		Y_{bN_b}

Daha sonra örnekleme seçtiğimiz b adet kümenin hepsinden n_i adet iöb seçilmesi ikinci aşama olacaktır. $\frac{1}{N_i}$ olasılık ile i . böl'ndeki herhangi bir birim örnekleme seçilebilecektir. N_i birimi olan bir kümeden n_i adet farklı iöb'ün seçilme sayısı ise $\binom{N_i}{n_i}$ olacaktır. Örnekleme seçtiğimiz b adet kümenin hepsinden örnekleme çekilen iöb'lerin tablodaki gibi olduğunu varsayalım.

<u>1.küme</u>	<u>2. küme</u>	...	<u>b. küme</u>
y_{11}	y_{21}		y_{B1}
y_{12}	y_{22}	y_{B2}
\vdots	\vdots		\vdots
y_{1N_1}	y_{2N_2}		y_{bN_b}

Bu tablodan N birimli kitleden çekilen toplam örneklem sayısı n :

$$n = \sum_{i=1}^b n_i \quad (4.2)$$

Örnekleme seçilme durumu iki aşamada yapıldığı için kitle toplamının tahmininin yapılması da iki aşamada olacaktır. İlk olarak örnekleme çekilen kümelerden i . böl'ün toplamı tahmin edilecek, daha sonra ise, örnekleme çekilen b adet kümenin toplamı ile kitle toplamı tahmin edilebilecektir.

Örnekleme çekilen i . küme toplamı, aynı kümeden çekilen iöb'lerin değerlerinin toplamıdır.

$$y_i = y_{i1} + y_{i2} + \dots + y_{in_i} = \sum_{j=1}^{n_i} y_{ij} \quad (4.3)$$

i . kümedeki birim başına ortalamanın tahmin edicisi:

$$\bar{y}_i = \frac{1}{n_i} (y_{i1} + y_{i2} + \dots + y_{in_i}) = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} y_{ij} \quad (4.4)$$

Bu tahmin edici yansızdır $E(\bar{y}_i) = \bar{Y}_i$. Buradan i . küme toplamının tahmin edicisi:

$$\hat{Y}_i = N_i \bar{y}_i = \frac{N_i}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} y_{ij} = \frac{N_i}{n_i} (y_{i1} + y_{i2} + \dots + y_{in_i}) \quad (4.5)$$

yine bu tahmin edicide yansız bir tahmin edicidir $E(\hat{Y}_i) = \bar{Y}_i$. Örneklemeye çekilen b adet kümenin toplamının tahmin edicisi:

$$\hat{y} = \sum_{i=1}^b \hat{Y}_i = \sum_{i=1}^b N_i \bar{y}_i = \sum_{i=1}^b N_i \frac{y_i}{n_i} = \sum_{i=1}^b \frac{N_i}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} y_{ij} \quad (4.6)$$

şeklinde olur. Buradan kitledeki kümelerden herhangi biri için ortalamanın tahmin edicisi:

$$\hat{\bar{Y}} = \frac{\hat{y}}{b} = \frac{1}{b} \sum_{i=1}^b \hat{Y}_i = \frac{1}{b} \sum_{i=1}^b N_i \bar{y}_i = \frac{1}{b} \sum_{i=1}^b N_i \frac{y_i}{n_i} = \frac{1}{b} \sum_{i=1}^b \frac{N_i}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} y_{ij} \quad (4.7)$$

Bu tahmin edici de yansızdır $E(\hat{\bar{Y}}) = \bar{Y}$. Kitle toplamının tahmin edicisi:

$$\hat{Y} = B \hat{\bar{Y}} = B \frac{\hat{y}}{b} = \frac{B}{b} \sum_{i=1}^b \hat{Y}_i = \frac{B}{b} \sum_{i=1}^b N_i \bar{y}_i = \frac{B}{b} \sum_{i=1}^b N_i \frac{y_i}{n_i} = \frac{B}{b} \sum_{i=1}^b \frac{N_i}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} y_{ij} \quad (4.8)$$

Bu tahmin edici de yansızdır $E(\hat{Y}) = Y$. Kitlede birim başına ortalamanın tahmin edicisi

$$\hat{\bar{Y}} = \frac{\hat{Y}}{N} = \frac{1}{N} \frac{B}{b} \sum_{i=1}^b \frac{N_i}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} y_{ij} \quad (4.9)$$

olur ve yansızdır: $E(\hat{\bar{Y}}) = \bar{Y}$.

4.2. Kitle Toplamının, Herhangi Bir Küme Başına Ortalamanın ve Kitle Ortalamasının Tahmin Edicilerinin Varyansı

KÖ'de varyans böb'lerin seçilmesi ile oluşan böb'ler arası değişim ve böb'lerden rasgele örneklem seçme ile oluşan böb içi değişimden etkilenmektedir. Buna göre kitle toplamı tahmin edicisinin varyansı,

$$V(\hat{Y}) = B^2 \left(\frac{B-b}{B} \right) \frac{S_c^2}{b} + \frac{B}{b} \sum_{i=1}^B N_i^2 \left(\frac{N_i - n_i}{N_i} \right) \frac{S_d^2}{n_i} \quad (4.10)$$

şeklinde olur. Burada böb'ler arası değişim $B^2 \left(\frac{B-b}{B} \right) \frac{S_c^2}{b}$ ile gösterilirken, böb'ler arası değişim ise $\frac{B}{b} \sum_{i=1}^B N_i^2 \left(\frac{N_i - n_i}{N_i} \right) \frac{S_d^2}{n_i}$ ile ifade edilir. (4.10) ifadesinde S_c^2 , kümeler arası varyanstır. Küme toplamlarının, kitledeki her küme başına ortalama sapmasını belirtir ve

$$S_c^2 = \frac{1}{B-1} \sum_{i=1}^B (Y_i - \bar{Y})^2 \quad (4.11)$$

şeklinde ifade edilir. (4.10) ifadesinde S_d^2 ise i . kümenin varyansıdır. i . kümedeki birimlerin, küme ortalaması etrafındaki sapmaları belirtir ve

$$S_d^2 = \frac{1}{N_i - 1} \sum_{j=1}^{N_i} (Y_{ij} - \bar{Y}_i)^2 \quad (4.12)$$

biçiminde ifade edilir. Eğer kitledeki tüm kümeler örnekleme çekilirse (4.10) ifadesi,

$$V(\hat{Y}) = \sum_{i=1}^B N_i^2 \left(\frac{N_i - n_i}{N_i} \right) \frac{S_d^2}{n_i} \quad (4.13)$$

şeklinde olur. Burada varyans değeri kümeler içi değişime bağlı olur. Eğer örnekleme çekilen tüm kümelerdeki birimler örnekleme alınırsa (4.10) ifadesi,

$$V(\hat{Y}) = B^2 \left(\frac{B-b}{B} \right) \frac{S_c^2}{b} \quad (4.14)$$

olur. Burada varyans değeri kümeler arası değişime bağlı olur. KÖ'nde kitledeki herhangi bir küme başına ortalamanın tahmin edicisinin varyansı:

$$V(\hat{\bar{Y}}) = \left(\frac{B-b}{B} \right) \frac{S_c^2}{b} + \frac{1}{Bb} \sum_{i=1}^B N_i^2 \left(\frac{N_i - n_i}{N_i} \right) \frac{S_d^2}{n_i} \quad (4.15)$$

KÖ'nde kitle ortalamasının tahmin edicisinin varyansı:

$$V(\hat{\bar{Y}}) = \frac{1}{N^2} (B^2 \left(\frac{B-b}{B} \right) \frac{S_c^2}{b} + \frac{B}{b} \sum_{i=1}^B N_i^2 \left(\frac{N_i - n_i}{N_i} \right) \frac{S_d^2}{n_i}) \quad (4.16)$$

N kitle genişliği bilinmediğinde kullanılamayacağı için N_i küme sayılarının ve kümelerden çekilen örneklem büyüklükleri n_i 'lerin aynı olduğu varsayılırsa kitle ortalamasının tahmin edicisinin varyansı:

$$V(\hat{\bar{Y}}) = \left(\frac{B-b}{B} \right) \frac{1}{b} \frac{S_c^2}{N^2} + \frac{1}{b\bar{n}} \left(\frac{\bar{N} - \bar{n}}{\bar{N}} \right) \frac{1}{B} \sum_{i=1}^B S_d^2 \quad (4.17)$$

$$S_{1c}^2 = \frac{1}{B-1} \sum_{i=1}^B (\bar{Y}_i - \bar{Y})^2 \quad (4.18)$$

ve

$$S_{2d}^2 = \frac{1}{B} \frac{1}{\bar{N} - 1} \sum_{i=1}^B \sum_{j=1}^{N_i} (Y_{ij} - \bar{Y}_i)^2 \quad (4.19)$$

olur. Buradan

$$V(\hat{\bar{Y}}) = \left(\frac{B-b}{B} \right) \frac{S_{1c}^2}{b} + \left(\frac{\bar{N} - \bar{n}}{\bar{N}} \right) \frac{S_{2d}^2}{m\bar{n}} \quad (4.20)$$

şeklini alır.

4.3. Küme Örneklemesinde Oran Tahmini

KÖ ile kitle birimleri belli bir özelliği içerip içermemelerine göre gruplandırılabilir. Bir tarafta örnekleme çekilen kümelerdeki birimlerden, belirlediğimiz özelliği içeren, diğer tarafta ise örnekleme çekilen kümelerde belirlediğimiz özelliği içermeyen birimler olarak ikiye ayrılabilir ve belirlediğimiz bu özelliğe sahip birimlerin toplam sayısı, kümelerin toplam sayısına bölünerek, belirlediğimiz bu özelliğe sahip birimlerin kitledaki oranını tahmin edebiliriz (Özden, 1977:137).

Buradan, i . kümede belirlediğimiz özelliğe sahip birim sayısı e_i küme büyüklüğü n_i ve b adet küme örnekleme alındı ise, oran tahmin edicisi

$$p = \frac{\sum_{i=1}^b e_i}{\sum_{i=1}^b n_i} \quad (4.21)$$

şeklinde ifade edilebilir. Bu tahmin edicinin varyansı:

$$V(p) = \frac{(B-b)}{Bb\bar{N}^2} \sum_{i=1}^B \frac{(e_i - Pn_i)^2}{B-1} \quad (4.22)$$

5. TABAKALI KÜME ÖRNEKLEMESİ

TÖ'de homojen olan örnekleme birimlerini tabakalayararak ve her tabakadan rasgele örnekleme ile alt örneklemler seçerek duyarlılığa ulaşılabilir. Bazı durumlarda ise her tabakayı kümelerden oluşan bir kitle olarak alabiliriz ve her tabakaya KÖ uygulayabiliriz. TÖ, birbirine benzeyen örnekleme birimlerini homojen tabakalar olarak gruplandırarak kullanılır ve tabakalar kendi aralarında heterojendirler. Bu yüzden, kitleyi temsil eden bir örneklem almak için her tabakadan rastgele örneklemler seçilir. KÖ ise farklı olan örnekleme birimlerini heterojen kümeler içine gruplandırarak kullanılır ve sonuçta kümeler kendi aralarında homojendirler. Bu sebeple az sayıda küme seçilir ve kitleyi temsil eden bir örnek almak için bu kümelerden rasgele örneklemler seçilir. KÖ ve TÖ'nin bu özelliklerini Tabakalı Küme Örneklemeinde (TKÖ) toplandır (Yamane, 2001:390)

Bu örnekleme yöntemi ile kitleyi, kendi içerisinde homojen ve bu yüzden kendi aralarında heterojen olan tabakalara ayırır ve her tabakadan kümeler seçilir. Her tabakadan seçilen kümeler kendi içerisinde heterojen olarak seçilir ve bu yüzden kümeler aralarında homojendirler. Sonuçta az sayıda küme seçilmesi tabakayı temsil etmek için yeterli olur.

5.1. Kitle Toplamının Tahmin Edicisi ve Varyansı

TKÖ'nde kitle toplamının tahmin edicisi:

$$\hat{Y} = \sum_{h=1}^K \frac{B_h}{b_h} \sum_{i=1}^{b_h} \frac{N_{hi}}{n_{hi}} \sum_{j=1}^{n_{hi}} y_{hij} \quad (5.1)$$

Kitle toplamı yansız bir tahmin edicidir. (5.1) denkleminde $\frac{N_{hi}}{n_{hi}} \sum_{j=1}^{n_{hi}} y_{hij}$ ifadesi h . tabakanın i . kümesinin toplamı için bir tahmin edici olur. Burada $Z = \frac{N_{hi}}{n_{hi}} \sum_{j=1}^{n_{hi}} y_{hij}$ ifadesi h . tabakada örnekleme çekilmiş b_h adet kümenin toplamının bir tahmini olur. h . tabakanın toplamının tahmini ise $U = \frac{B_h}{b_h} Z$ şeklinde olur.

TKÖ'nde kitle toplamı tahmininin varyansı ise

$$V(\hat{Y}) = \sum_{h=1}^K B_h^2 \frac{B_h - b_h}{B_h} \frac{S_h^2}{b_h} + \sum_{h=1}^K \frac{B_h}{b_h} \sum_{i=1}^{b_h} N_{hi}^2 \frac{N_{hi} - n_{hi}}{N_{hi}} \frac{S_{hi}^2}{n_{hi}} \quad (5.2)$$

şeklinde olur. (5.2)'de

$$S_h^2 = \frac{1}{B_h - 1} \sum_{i=1}^{B_h} (Y_{hi} - \bar{Y}_h)^2 \quad (5.3)$$

ve

$$S_{hi}^2 = \frac{1}{N_{hi} - 1} \sum_{j=1}^{N_{hi}} (Y_{hij} - \bar{Y}_{hi})^2 \quad (5.4)$$

şekindedir. Burada S_h^2 h . tabakadaki böb'ler arası değişimi ifade eder. S_{hi}^2 ise h . tabakadaki i . böb içi değişimi ifade etmektedir.

Bu varyansın tahmini edicisi:

$$\hat{V}(\hat{Y}) = \sum_{h=1}^K B_h^2 \frac{B_h - b_h}{B_h} \frac{s_h^2}{b_h} + \sum_{h=1}^K \frac{B_h}{b_h} \sum_{i=1}^{b_h} N_{hi}^2 \frac{N_{hi} - n_{hi}}{N_{hi}} \frac{s_{hi}^2}{n_{hi}} \quad (5.5)$$

şekindedir. (5.5)'te

$$s_h^2 = \frac{1}{b_h - 1} \sum_{i=1}^{b_h} (\hat{Y}_{hi} - \hat{\bar{Y}}_h)^2 \quad (5.6)$$

ve

$$s_{hi}^2 = \frac{1}{n_{hi} - 1} \sum_{j=1}^{n_{hi}} (y_{hij} - \bar{y}_{hi})^2 \quad (5.7)$$

şeklinde olur. h_i . böb' deki toplamın tahmini ise

$$\hat{Y}_{hi} = \frac{N_{hi}}{n_{hi}} \sum_{j=1}^{n_{hi}} y_{hij} = \frac{N_{hi}}{n_{hi}} y_{hi} = N_{hi} \bar{y}_{hi} \quad (5.8)$$

olur. h . tabakada böb başına ortalamının tahmini ise

$$\hat{Y}_h = \frac{1}{b_h} \sum_{i=1}^{b_h} \hat{Y}_{hi} \quad (5.9)$$

olur. h_i böb'deki ortalamanın tahmini ise

$$\bar{y}_{hi} = \frac{1}{n_{hi}} \sum_{j=1}^{n_{hi}} y_{hij} \quad (5.10)$$

5.2. Örneklemen Dağıtımı

TKÖ'de örneğin paylaşılması sırasında tabakadan ne kadar ve seçilen tabakalardan ne kadar örneklem seçileceği problemini ortaya çıkarır. Buradan hareketle öncelikle varyansı, daha sonra maliyet fonksiyonunu, doğrusal bir kısıtlayıcı olması için daha sonra ise, bu maliyet kısıtlaması altında varyansı en az yapabilecek değerleri buluruz (Yamane, 2001:400).

Öncelikle varyans için, böb'lerden aynı oranla örneklem alınıdığını varsayalım,

$$f_h = \frac{n_{hi}}{N_{hi}} \quad (5.11)$$

şeklinde olur. Burada f_h ,

$$f_h = \frac{n_{h1}}{N_{h1}} = \frac{n_{h2}}{N_{h2}} = \dots = \frac{n_{hm}}{N_{hm}}, \quad i = 1, 2, \dots, m \quad (5.12)$$

olarak ifade edilebilir. Bu ifadeyi kısa şekilde,

$$f_h = \frac{\bar{n}_h}{\bar{N}_h} \quad (5.13)$$

olarak yazabiliriz. Burada \bar{N}_h

$$\bar{N}_h = \frac{N_h}{B_h} = \frac{\sum_{i=1}^{B_h} N_{hi}}{B} \quad (5.14)$$

olarak ifade edilir. \bar{n}_h ise

$$\bar{n}_h = f_h \bar{N}_h \quad (5.15)$$

olur. (5.13) denklemindeki ifadeyi (5.2) denklemi için kullanırsak,

$$V(\hat{Y}) = \sum_{h=1}^K B_h^2 \frac{B_h - b_h}{B_h} \frac{S_h^2}{b_h} + \sum_{h=1}^K \frac{B_h}{b_h} \sum_{i=1}^{b_h} \bar{N}_h^2 \frac{\bar{N}_h - \bar{n}_h}{\bar{N}_h} \frac{S_{hi}^2}{\bar{n}_h} \quad (5.16)$$

olur ve bu ifadeyi (5.14) denklemini kullanarak sadeleştirilirse

$$V(\hat{Y}) = \sum_{h=1}^K B_h^2 \frac{B_h - b_h}{B_h} \frac{S_h^2}{b_h} + \sum_{h=1}^K \frac{N_h^2}{b_h \bar{n}_h} \frac{\bar{N}_h - \bar{n}_h}{\bar{N}_h} S_{2h}^2 \quad (5.17)$$

şeklinde ifade edilir. Burada S_{2h}^2 ifadesi

$$S_{2h}^2 = \frac{1}{B_h \bar{N}_h} \sum_{i=1}^{B_h} N_{hi} S_{hi}^2 \quad (5.18)$$

olarak ifade edilir. Burada $B_h \bar{N}_h$ h . tabakadaki toplamı gösterir.

Tabakalama maliyeti sabit olduğundan böb ve iöb maliyetleri maliyet fonksiyonunda belirleyici olacaktır. Böb ve iöb maliyetlerini sıra ile c_{1h} ve c_{2h} olarak gösterelim. Araştırmanın toplam maliyeti

$$c = \sum_{h=1}^K c_{1h} b_h + \sum_{h=1}^K c_{2h} b_h \bar{n}_h \quad (5.19)$$

olarak ifade edilebilir. Buradan (5.19) bütçe kısıtı altında (5.17) denkleminde $V(\hat{Y})$ ifadesini minimum yapmak için

$$\bar{n}_h = \bar{N}_h \sqrt{\frac{c_{1h} S_{2h}^2}{c_{2h} S_h^2 - \bar{N}_h S_{2h}^2}} \quad (5.20)$$

olur ve

$$m_h = \frac{c N_h S_{2h} / \bar{n}_h \sqrt{c_{2h}}}{\sum_{h=1}^K (c_{1h} + c_{2h} \bar{n}_h) (N_h S_{2h} / \bar{n}_h \sqrt{c_{2h}})} \quad (5.21)$$

5.3. Oran Tahmini

Oran tahmini Hartley-Ross'a göre

$$\bar{r} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{y_i}{x_i} \quad (5.22)$$

buradan

$$\bar{y} = \bar{r} \bar{X} + \frac{N-1}{N} \frac{1}{n-1} (\bar{y} - \bar{r} \bar{X}) \quad (5.23)$$

Burada $r_i = \frac{y_i}{x_i}$ olduğu için

$$\bar{r} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n r_i = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{y_i}{x_i} \quad (5.24)$$

Hartley-Ross yöntemi ile elde edilen bu formüller tabakalı küme örnekleme yöntemine uygulanırsa

$$\bar{y}_h = \bar{r}_h \bar{X}_h \quad (5.25)$$

buradan

$$\bar{r}_h = \frac{1}{l} \sum_{i=1}^l r_{hi} = \frac{1}{l} \sum_{i=1}^l \frac{y_{hi}}{x_{hi}} \quad (5.26)$$

olur.

KAYNAKÇA

- Baltacı, A. (2018). Nitel Araştırmalarda Örneklem Yöntemleri ve Örnek Hacmi Sorunsalı Üzerine Kavramsal Bir İnceleme. Bitlis Eren Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi. 7(1). 231-274.
- Chutiman N. (2010). A New Ratio Estimator in Stratified Adaptive Cluster Sampling. Thailand Statistician. 8(2). 223-233.
- Cochran, W.G. (1977). Sampling Techniques, New York: Third Edition, John Wiley & Sons.
- Çıngı, H. (2009). Örneklem Kuramı, Ankara: Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınevi.
- De Vries, P.G. (1986). Ratio Estimators in Stratified Random Sampling. Sampling Theory for Forest Inventory.75-87.
- Hartley, H. and Ross, A. (1951). Unbiased ratio estimators. Nature, 270-1.
- Kadılar, C. and Çıngı, H. (2003). Ratio Estimators in Stratified Random Sampling. Biometrical Journal. 45(2). 218-225.
- Kadılar, C. and Çıngı H. (2004). Ratio estimators in simple random sampling. Applied Mathematics and Computation. 151(3). 893-902.
- Kadılar, C. and Çıngı, H. (2005). A New Ratio Estimator in Stratified Random Sampling. Communication in Statistics- Theory and Methods. 34. 597-602.
- Kılıç, S. (2013). Örneklem Yöntemleri. Journal of Mood Disorders. 3(1). 44-46.
- Kyung, K.M. (1982). A Study on Ratio Estimators in Stratified Cluster Sampling. UIT Report Vol. 13(2). 513-517.
- Lee SE., Lee PR. and Shin K. (2016). A composite estimator for stratified two stage cluster sampling. Communications for Statistical Applications and Methods. 23. 47-55.
- Lin, N. (1976). Foundations of Social Research. USA: Mc Graw-Hill.
- Özdemir Y.A., Şahin Tekin S.A. ve Esin A.A. (2015). Örneklem Yöntemlerine Giriş. Seçkin Yayıncılık.
- Özden H. (1977). Örneklemeye Giriş. Ankara: H.Ü. Fen Fakültesi Basımevi.
- Pepelyshev, A., Sovetkin, E. and Steland A. (2016). Panel-based stratified cluster sampling and analysis for photovoltaic outdoor measurements. Applied Stochastic Models in Business and Industry. Vol. 33(1). 35-53.
- Pu X., Gao G., Fan Y. and Wang M. (2016). Parameter Estimation in Stratified Cluster Sampling under Randomized Response Models for Sensitive Question Survey. Plos One. 1(2). e0148267.
- Samawi, H. and Syam, M. (2003). Ratio estimation using stratified ranked set sample. International Journal of Statistics. 61. 75-90.

- Sekar, M.R. and Sandyha N. (2018). Mean Estimation Under Post-stratified Cluster Sampling Scheme. First International Conference on Artificial Intelligence and Cognitive Computing. 277-288.
- Shahzad, U., Hanif, M., Koyuncu, N. and Luengo, A.V.G. (2019). A Family of Ratio Estimators in Stratified Random Sampling Utilizing Auxiliary Attribute Along Side the Nonresponse Issue. Journal of Statistical Theory and Applications. Vol. 18(1). 12-25.
- Suner, A., Firuzan A.R. ve Ayvaz Y.Y. 2009. İzmir'deki üniversite Öğrencileri Üzerinde İstatistiksel Bir Araştırma. Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi, 14(1). 407-424.
- Yamane, T. (2010). Temel Örnekleme Yöntemleri(Çeviri). Ankara: Literatür Yayınları.
- Yunus, M. (2018). Testing Of Stratified Cluster Sampling Technique To Produce Unbiased Estimator For Parameter Of Population. el-Ghiroh. Vol. 15(2). 17-26.

Arı Zehri Bileşenlerinin Terapötik Potansiyeli

Hacer KARABULUT¹

Şeyda YILDIZ ARSLAN²

Yağmur ÜNVER³

1. GİRİŞ

Dünya çapında önde gelen ölüm nedenlerinden biri olan kanser, insanlığı etkileyen en önemli hastalıklardan biri olmaya devam etmektedir. Mevcut verilere göre, 6 milyondan fazla ölüm kanserle ilişkilendirilmekte olup, bu rakam dünya genelindeki ölümlerin yaklaşık %12'sini temsil etmektedir. Nüfusun büyümesi ve yaşlanması nedeniyle 2030 yılına kadar yaklaşık 13 milyon kanser ölümünün gerçekleşeceği ve yeni kanser vakalarının 21,7 milyona çıkabileceği tahmin edilmektedir (Rady et al., 2017; Torre et al., 2015). Kanser, dünya çapında yüksek oranda morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğundan, bu hastalığın tedavisinde kullanılacak yöntemlerin acilen belirlenmesi ve geliştirilmesi gerekmektedir. Mevcut tedavi yöntemleri arasında cerrahi, radyasyona dayalı tedavi, kemoterapi, gen terapisi ve/veya hormonal terapi yer almaktadır (Lai et al., 2012; Siegel et al., 2016). Giderek önemi artan tedavi yaklaşımlarından biri haline gelen ve kanser terapötik ajanları olarak kullanılan hayvan zehirleri gibi biyotoksinler, canlı organizmalar tarafından savunma mekanizmasının ürünü olarak üretilmektedir (Al-Sadoon et al., 2013; Díaz-García et al., 2013; Huang et al., 2012; Premratanachai & Chanchao, 2014; Soletti et al., 2008). Üretilen bu biyotoksinlerin hem toksikolojik hem de farmakolojik etkilerinin olduğu bilinmektedir (Y. Zhang, 2015).

- 1 (Yüksek Lisans Öğr.), Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, 25240, Erzurum, Türkiye, e-mail: hacer.karabulut17@ogr.atauni.edu.tr , Orcid no: 0000-0002-3050-7713
- 2 (Doktora Öğr.), Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, 25240, Erzurum, Türkiye, e-mail: seyda.yildiz12@ogr.atauni.edu.tr , Orcid no: 0000-0003-0957-7343
- 3 (Doç. Dr.) Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, 25240, Erzurum, Türkiye, e-mail: yunver@atauni.edu.tr , Orcid no: 0000-0003-1497-081X

2. ARI ZEHRİ VE ANTI-KANSER ETKİSİ

Günümüzde önemli bir global hastalık olan kanser tedavisi için terapötik yöntemler ve kemoterapi artık genel olarak yetersiz kaldığından akılcı ve düzenleyici kombinasyon stratejileri ile multidisipliner tedavi yöntemleri geliştirilmeye başlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda sitotoksik peptitler, immünojenisitelerinin düşük olması, biyoyumluluklarının yüksek olması ve ilaç direnci geliştirme olasılıklarının düşük olması gibi bazı avantajları sayesinde son yıllarda kanser tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (J. Zhang et al., 2023). Biyolojik ve farmakolojik olarak aktif olan peptitlere biyoaktif peptitler denir. Bu peptitler, doğada çeşitli canlılar tarafından kendilerini korumak ve savunmak amacıyla üretilmektedir. Biyoaktif peptitler, insanları hastalıklara karşı koruyan birçok farmakolojik etki göstermektedir. Bu nedenle her zaman ilgi çekici bir araştırma konusu olmuştur ve terapötik ajan olarak kullanılabilmesi düşünülmüştür (Majc et al., 2022). Genellikle 2-20 amino asit (aa) uzunluğunda olmakla birlikte daha uzun olan biyoaktif peptitler de bulunmaktadır (Majc et al., 2022). Biyoaktif peptitlerin küçük moleküllü ilaçların aksine genellikle daha dar hedef özgüllüğüne ve daha yüksek etkinliğe sahip olduğu belirtilmiştir. Anti-kanser etkiye sahip zehirlerden elde edilen peptitler, kanser hücreleri üzerinde oldukça spesifik ve seçici olarak etki göstermektedir. Bununla birlikte, hücre proliferasyonu, ölümü, invazyonu ve migrasyonu gibi kanser hücrelerinin belirli özelliklerini etkilediği bulunmuştur (Majc et al., 2022).

Hücre zarı bütünlüğü canlının işleyişi ve yaşamı açısından oldukça kritik bir öneme sahiptir. Zehirlerden elde edilen bazı peptitler membran düzensizliğine ve işlevinin kaybolmasına neden olabilir. Kanser hücreleri normal hücrelerden farklı olarak daha yüksek oranda negatif yüklü lipid içeriğine sahiptir. Bu nedenle, doğal peptitlerin (katyonik amfipatik peptitler) bir alt kümesinin pozitif elemanlarıyla daha kolay etkileşime girmektedir. Doğal peptit toksinleri yüksek seçicilik ve potansiyellerinden dolayı ilaç keşfi için büyük ilgi görmektedir. Bundan dolayı yapılan araştırmaların yönü, klasik anti-toksin geliştirilmesi yerine kanser de dahil olmak üzere farklı hastalıkları tedavi etmek için biyoaktif peptitlerin ilaç olarak geliştirilmesine doğru kaymaktadır (Majc et al., 2022). Bu şekilde bu peptitler, potansiyel anti-kanser ajanı olarak etkili bir kaynak oluşturmaktadır. Elde edilen verilere göre, arı zehrinden elde edilen toksinin anti-tümör ajan olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğu görülmektedir (Oršolić, 2012). Öte yandan, arı sütünden arı zehrine kadar çeşitli bal arısı ürünlerinin kullanıldığı doğal bir tedavi olarak bilinen apiterapi yöntemi kanser tedavisinde kullanılmıştır (Majtán, 2009).

Zehirler, genel olarak karmaşık kimyasal maddelerdir ve çoğunlukla protein ve peptitlerden oluşmaktadır (Erkoc et al., 2022). Doğada vahşi hayvanlar tarafından üretilen bu kimyasal maddeler genellikle üç amaç için kullanılmaktadır. Bunlar; savunma, yırtıcılık ve tür içi rekabet için bazı küçük işlevler olarak sayılabilir. Bu toksinlerden bazıları farmakolojik olarak istenilen hedefe spesifik olarak etki edebilmektedir. Bu nedenle zehirler, ilaçların ana maddesi olarak kullanımı amacıyla bir kaynak olarak kabul edilmektedir. Uzun yıllardır geleneksel tıpta anti-enflamatuvar ve anti-kanser ajanı olarak kullanılmıştır ve kullanılmaya devam etmektedir. Yaygın olarak kullanılmasına rağmen arı zehirlerinin moleküler mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Antik çağlardan beri faydalı etkileri bilinen bal arısı zehrinin yapılan çalışmalar sonucunda anti-enflamatuvar, anti-enfektif ve anti-tümör etkileri gözlenmiş ve tıpta yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Bir biyo-toksin veya api-toksin olan arı zehri, arının karın boşluğunda bulunan bir bez tarafından sentezlenir ve salgılanır. Bu zehir, 4,5-5,5 arasında pH'a sahip, hidrolitik, kokusuz ve şeffaf bir sıvıdır. Bir damla arı zehrinin bileşimi %88 oranında su ve 0,1 µg kuru zehir olarak belirtilmiştir. Arı zehri ve bileşenleri oldukça geniş biyolojik ve farmasötik potansiyele sahiptir (Ullah et al., 2023). Arı zehri, steroid olmayan anti-enflamatuvar bir ilaç olarak geleneksel doğu tıbbında ağrının giderilmesi, romatoid artrit, cilt hastalıkları ve multipl skleroz gibi kronik enflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktayken son zamanlarda da tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır (Hider, 1988; Oršolić, 2012). Ayrıca modern tıpta anti-kanser, anti-bakteriyel, radyokoruyucu, anti-enflamatuvar, anti-viral, anti-artrit, anti-fungal ve hepatoprotektif ajan olarak da geniş bir kullanım alanına sahiptir. Arı zehri ile yapılan çalışmalar, prostat, hepatoselüler, akciğer, karaciğer, meme, mesane, yumurtalık, lösemi ve melanosit kanser hücrelerinde apoptoz, nekroz, sitotoksiste ve proliferasyonun inhibisyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Abd El-Wahed et al., 2019; Heinen & Gorini da Veiga, 2011; C. cui Liu et al., 2016; Rady et al., 2017; Ullah et al., 2023; Wehbe et al., 2019). Meme ve mesane dahil olmak üzere çeşitli kanser hücrelerinde örneğin, akciğer kanserinde ölüm reseptörlerini aktive ederek apoptoza neden olduğu belirtilmiştir. Bu şekilde, arı zehrinin önemli bir bileşeni olan melittinin apoptozu tetikleyerek kanser hücrelerinin yayılmasını durdurduğu gözlenmiştir. Örneğin, melittinin lösemi hücrelerinde (U937 hücre hattı) apoptozu tetiklemesi Akt (protein kinaz B) sinyal süreçlerini baskılaması ile sağlanmaktadır. Kanser hücresinin tipine göre melittinin anti-kanser özelliğinin mekanizması değişmektedir. Örneğin, kanser hücresinin metastazını, proliferasyonunu, anjiyogenezini, apoptoz ve hücre döngüsünü bozabilirken, çeşitli genler, molekül ve diğer sinyal yollarıyla da

bu reaksiyonları düzenleyip aktive edebilmektedir (Rady et al., 2017; Ullah et al., 2023).

İlginç bir durum olarak arı zehrinin insan lösemi hücrelerinde apoptozu indüklerken normal murin kemik iliği hücreleri üzerinde sitotoksik bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Moon et al., 2006; Oršolić, 2012). Tedavi amacıyla kullanılan zehir, insan vücuduna enjeksiyon yoluyla veya direk arı sokması şeklinde uygulanabilir. Arı zehri, arının kişiyi sokmasından sonra alerjik reaksiyonlara neden olmasıyla karakterize edilir. Başlıca alerjiye neden olan bileşikler ise spesifik immünoglobülin E (IgE) indükleyicileri, fosfolipaz A2 (PLA2), melittin ve hiyalüronidazdır (Wehbe et al., 2019).

Arı zehri, melittin (MEL) gibi çeşitli biyolojik olarak aktif peptitlerin, biyoaktif aminlerin, enzimlerin ve çeşitli farmasötik özelliklere sahip peptit olmayan bileşenlerin karmaşık bir karışımından oluşmaktadır (Son et al., 2007). Bal arısı zehrinin iki ana bileşeni fosfolipaz A2 ve pro-apoptotik etkiye sahip olan ve anti-tümör aktivitesi gösteren melittindir (Oršolić, 2012). Bunların dışında kısa peptit olarak apamin ve enzim olarak hiyalüronidaz bulunmaktadır. Yine de üzerinde en fazla çalışma yapılan bileşen, arı zehrinin büyük bir kısmını oluşturan melittindir (Erkoc et al., 2022).

2.1. Melittin (MEL)

MEL, 26 amino asitten ($\text{NH}_2\text{-GIGAVLKVLTITGLPALISWIKRKRQQ-CONH}_2$) oluşan, 2840 Da ağırlığında ve $\text{C}_{131}\text{H}_{229}\text{N}_{39}\text{O}_{31}$ kimyasal formülüne sahip, suda çözünebilir formda, doğrusal, katyonik, hemolitik ve amfipatik özelliklere sahip antimikrobiyal bir peptittir (Fidelio et al., 1984; Oršolić, 2012; Rady et al., 2017; Raghuraman & Chattopadhyay, 2007) Melittinin iki izoformunun anti-kanser etkisi olduğu bilinmektedir. Bunlar; *Apis mellifera* zehrinden elde edilen MEL ve *Apis cerana* zehrinden elde edilen MEL (MEL-N)'dir (D. Park et al., 2014). Avrupa bal arısı *A. mellifera* tarafından üretilen AMP'lerden biri olan melittin, kurutulmuş zehrin %40-60'ını oluşturan önemli bir toksik bileşenidir (Fidelio et al., 1984; Raghuraman & Chattopadhyay, 2007). Bu peptidin esas olarak hidrofobik bir amino-terminal bölgesinden (1-20 kalıntıları) ve tamamen hidrofilik bir karboksil-terminal bölgesinden (21-26 kalıntıları) oluştuğu bilinmektedir (Hellgren et al., 2010).

Önceki çalışmalarda MEL'in antiviral, antibakteriyel, antifungal, anti-parazitik ve anti-tümör gibi biyolojik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Seçici olmayan sitolitik bir peptit olan melittin, tüm prokaryotik ve ökaryotik hücre membranlarının yapısını bozarak etkisini göstermektedir (Adade et al., 2013; Do et al., 2014; Shi et al., 2016; Skalickova et al.,

2015). Örneğin, *A. mellifera*'dan elde edilen zehrin ana bileşiği olan melittin hücre zarını hedef alarak etki göstermektedir (Majc et al., 2022). Ayrıca melittin, gözenek oluşumu, füzyon ve vezikülasyon da dâhil olmak üzere membranların yapısal değişikliklerini de indüklemektedir (Dempsey, 1990; Katsu et al., 1989; Ladokhin et al., 1997; Oršolić, 2012). Konsantrasyonuna bağlı olarak oluşturduğu gözenekler geçici veya kalıcı olabilir. Hücre ile etkileşime girdiğinde yüzeyinde 4.4 nm çapında zar gözenekleri oluşumuna neden olmaktadır. Bu şekilde iyonların ve diğer küçük moleküllerin hücre içerisine sızmasına neden olarak hücre parçalanmasını indüklemektedir. Sonuç olarak, fosfolipid çift tabakaların bütünlüğü bozulmakta ve hücre lizise uğramaktadır (Jamasi et al., 2015). Fosfolipid çift katmanlarına girebilen melittin yüzey aktif madde aktivitesi gösterebilmektedir. Melittin, heterotrimetrik GTP bağlayıcı proteinler tarafından nükleotid değişimini doğrudan uyarak sinyal iletiminde de rol oynamaktadır (Oršolić, 2012). Ayrıca, melittinin kalmodulin aktivitesinin en güçlü inhibitörlerinden biri olduğu, hücre büyümesi ve klonojenitesinin güçlü bir inhibitörü olduğu da gösterilmiştir (Oršolić, 2009, 2012; Oršolić et al., 2003).

Kanda hızlı bozunma ve spesifik olmayan hücresel litik aktivite gibi dezavantajlara sahip olan MEL, intravenöz olarak enjekte edildiğinde ciddi toksik reaksiyonlara neden olduğu bilinmektedir. Bu durum, kanser tedavisinde yaygın kullanımı için sınırlayıcı bir faktör olan hemolize neden olmaktadır (DeGrado et al., 1982; Pan et al., 2011). Tümör hücrelerinin normal hücrelere kıyasla yüksek membran aktivitesinden dolayı melittin tümör hücrelerini seçici olarak hedef alabilmektedir (Gajski, Ćimborazovko, et al., 2016; Gajski, Domijan, et al., 2016; Ullah et al., 2023). Fakat yine de sağlıklı hücreler üzerindeki sitotoksik etkisinden dolayı daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (Gajski et al., 2012; Ullah et al., 2023). Melittinin spesifik olmayan yüksek litik aktivitesine ve kanda hızlı bozunmasına rağmen hâlâ anti-kanser ajan olarak ilgi çekici bir aday olarak kabul edilmektedir. Bu sorunun üstesinden gelmek için MEL ve/veya konjugatlarının bazı kanser türlerinde hedefe yönelik tedavi için nanopartiküllerle birlikte çalışabileceği yakın zamanda açıkça gösterilmiştir (Majc et al., 2022; Pan et al., 2011; Soman et al., 2008). Hedefli terapi ile terapötik ajanların spesifik olarak istenilen tümör bölgelerine verilmesi sağlanmaktadır. Bu şekilde sağlıklı dokuların bu tedavi yönteminden olumsuz etkilenmesinin önüne geçilmektedir (J. Zhang et al., 2023).

Arı zehrinden ziyade melittin, farklı kanser hücre hatları üzerinde sitotoksik etki göstermektedir. Melittinin hedefinin fosfolipaz A₂'nin (PLA₂) aktivasyonu olabileceği belirtilmiş ve bu durumun fosfolipaz D'nin karakterize edilmemiş bir sinyal iletim mekanizması yoluyla melittin aracılı membran

bozulmasında rol oynayabileceğini düşündürdüğü belirtilmiştir (Oršolić, 2012). Bazı araştırmacılar (Chu et al., 2007) melittinin PLA2'den bağımsız bir şekilde apoptozu indükleyebileceğini gösterirken bazı çalışmalar (Zhao et al., 2001) ise melittinin PLA2'nin aktivasyonu ile farklı hücre hatlarında apoptoza neden olduğunu göstermiştir (Oršolić, 2012). Farklı çalışmalar, arı zehrinin anti-kanser aktivitesi için önemli bir temel mekanizma olarak kanser hücrelerini yok eden PLA2'nin, kaspaz ve MMP'nin aktivasyonu ile hücreler üzerinde sitotoksik etki gösterdiğini öne sürmüştür (Holle et al., 2009; Moon et al., 2006; Oršolić, 2012).

MLT hem *in vitro* hem de *in vivo* olarak kompleks anti-kanser özellikler sergiler ve hücre membran yapısını doğrudan tahrip etmenin yanı sıra JAK/STAT ve PI3K/Akt yolları gibi çeşitli hücresel moleküler yolları düzenleme potansiyeline sahiptir. Böylece tümör hücresi apoptozu ve nekrozunun yanı sıra sinyal iletiminin inhibisyonu, proliferasyon ve hücre döngüsü durması, mitokondriyal bozulma, immüno-regülatör aktivite ve kanser motilitesi, migrasyon, invazyon ve metastazın inhibisyonunu teşvik eder (Jo et al., 2012; S. Liu et al., 2008; J. H. Park et al., 2010; Rady et al., 2017). Ayrıca MLT, HIF-1 α /VEGF ekspresyonunu düzenleyerek ve ERK/mTOR sinyal yolunun aktivasyonunu inhibe ederek anjiyogenez engeller (Huh et al., 2012; Shin et al., 2013). Melittinin, BV2 gliya hücrelerinde proenflamatuvar reaksiyonlarını baskıladığı için mikroglia hücrelerinin aktivasyonu ile birlikte nörodejeneratif anormallikleri tedavi etme potansiyelinin olduğu bildirilmiştir (Lee & Bae, 2016a, 2016b; Ullah et al., 2023). Yapılan çalışmalar, melittinin psikoz tedavisinde kullanılabilecek anti-psikoz aktiviteye sahip olduğundan, yan etkileri olan diğer terapötik ilaçlar yerine kullanılabileceğini ortaya koymuştur (Dantas et al., 2014; Ullah et al., 2023). Melittinin, belirli bir düzeye kadar immün düzenleyici olarak görev yaptığı da bildirilmiştir. T1 hücrelerinin işlevini artırması sayesinde kanser ve viral enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. İmmünoterapötik bir ajan olarak umut vadeden MLT, sitotoksik T hücrelerini ve doğal öldürücü (NK) hücreleri aktive etmektedir. Bunun yanı sıra, tümörle ilişkili antijenlerin ve endojen moleküllerinin salınmasını teşvik etmektedir (Yu et al., 2020; Zhou et al., 2021). Ayrıca melittinin, arı zehrinin bir diğer bileşeni olan fosfolipaz A2 enziminin aktivatörü olarak işlev gördüğü de bilinmektedir (Wehbe et al., 2019). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, fosfolipaz A2 ile tedavi edilen farelerde kolestatik karaciğer hasarındaki iltihaplanma ve karaciğer hücresinin apoptozu engellenerek önemli ölçüde iyileştirildiği bildirilmiştir (Kim et al., 2021; Ullah et al., 2023).

2.2. Apamin

Arı zehrindeki en küçük nörotoksin olan apamin, iki adet disülfid köprüsü içeren 18 amino asite sahip bir peptittir. Apamin, kan-beyin bariyerini geçebildiğinden merkezi sistem üzerinde etkili olabildiği bilinmektedir. Bu şekilde, deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar da dahil olmak üzere birçok çalışmada etkileri gözlenmiştir (Wehbe et al., 2019). Ayrıca, apaminin hipodermik olarak dekstran ve serotonin tarafından indüklenen hayvan modellerinde ayaklardaki ödemin iltihaplanmasını durdurarak bir anti-enflamatuvar ajan görevi gördüğü bildirilmiştir (Chen & Lariviere, 2010; Ullah et al., 2023). p53 ve MDM2 arasındaki etkileşimin engellenmesinin bazı kanser hücrelerinde anti-proliferatif etkiye neden olduğu bilinmektedir. Bir çalışmada apaminin kanser tedavisinde p53 inhibitörleri için iskele sağlayabileceği gösterilmiştir. Tümör baskılayıcı olan p53, tümör büyümesini öncelikle apoptozu indükleyerek gerçekleştirdiği için bu tür tümörlerde p53, apamin ile tekrar aktifleştirilirse apoptoz büyük oranda tetiklenerek tümör hücrelerinin ortadan kaldırılacağı düşünülmüştür (Bykov et al., 2002; Oršolić, 2012).

2.3. Mast Hücreleri Degranülasyon (MCD) Peptidi

Peptit 401 olarak da bilinen MCD peptidi, 22 amino asitten oluşan bir arı zehri polipeptittir. Apamine benzer şekilde iki disülfid köprüsü içermektedir. Arı zehrinin kuru ağırlığının %2-3'lük bir kısmını oluşturur (Wehbe et al., 2019). Anti-enflamatuvar özelliğe sahiptir (Elieh Ali Komi et al., 2018; Ullah et al., 2023). MCD ismi, mast hücrelerinden histamin salınımındaki biyolojik etkiden kaynaklanır. Epileptojenik bir nörotoksin olan bu peptit, K⁺ kanallarının önemli bir inhibitörüdür (Wehbe et al., 2019).

2.4. Adolapin

Adolapin, 103 amino asitten oluşan bazik bir peptittir. Arı zehrinin kuru ağırlığının %1'lik kısmını oluşturur. Bu peptit etkisini, prostaglandin sentezini bloke ederek ve siklooksijenaz aktivitesini inhibe ederek göstermektedir. Bu şekilde anti-enflamatuvar, anti-nosiseptif (doku zedelenmesinden kaynaklanan ağrı) ve antipiretik (ateş düşürücü) etkilere sahip olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Bu polipeptidin, insan trombositlerinden lipoksijenazı inhibe etme yeteneğine sahip olduğundan, analjezik (ağrı kesici) etki gösterebileceği düşünülmüştür (Wehbe et al., 2019). Yapılan bir çalışmada bu peptidin prostaglandin, karragenan ve adjuvanın sebep olduğu adjuvan poliartrite ve fare arka ayak ödemeine karşı anti-enflamatuvar özellikte olduğu bildirilmiştir (Son et al., 2007; Ullah et al., 2023).

2.5. Fosfolipaz A2 (PLA2)

Arı zehrindeki en ölümcül enzim olan fosfolipaz A2, 128 amino asitten oluşan tek bir polipeptit zinciridir. Dört disülfid köprüsü içerir ve arı zehrinin kuru ağırlığının %12-15'ini oluşturur. Fosfolipaz A2 krotoksin, epidermal büyüme faktörü reseptörleri (EGFR) ile etkileşime girerek etki gösteren anti-tümör bir proteindir. Bu protein, faz I klinik çalışmalarında meme kanseri hücreleri üzerinde aktivite göstermesiyle beraber spesifik olmayan nörotoksitate gösterdiği bildirilmiştir (Ferguson & Duncan, 2009; Oršolić, 2012). Oldukça bazik bir enzim olan PLA2'nin özelliği, su/lipid arayüzünde fosfolipidlerin sn-2 açıl bağıını spesifik olarak parçalayabilmesidir. Bu enzimin hidrolitik etkinliği melittin tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu durumun hem PLA2 hem de melittin arasında sinerjistik etki dolayısıyla eritrosit lizisi sırasında meydana geldiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca PLA2'nin nöroprotektif bir etkiye sahip olduğu da söylenebilir (Wehbe et al., 2019). Salgılanan PLA2 aktivitesi, hücre zarı bileşenlerini katalitik olarak hidrolize ederek sindirir ve sonuçta lipid katmanlarının bütünlüğünü bozduğu için hücreleri daha fazla bozulmaya duyarlı hale getirmektedir (Kudo & Murakami, 2002; Oršolić, 2012). Sentetik lizolipid analogu yapısal olarak salgılanan PLA2 reaksiyon ürünlerine benzemektedir. Hem ERK'lerin hem de PKB/Akt'nin yollarını bloke ederek anti-proliferatif etkilere ve sitotoksositeye aracılık etmektedir. Bu özelliklerinden dolayı da kanser tedavileri için önerilmiştir (Oršolić, 2012; Ruitter et al., 2003, 2001)

2.6. Hiyalüronidaz

Arı zehrinin %1,5-2'lik kısmını oluşturan hiyalüronidazın sinovyal bursa (vücutta bulunan bir doku türü) gibi dokulardaki hiyalüronik asiti parçaladığı bilinir. Bu enzim, arı zehrinin aktif bileşenlerinin yapısal bütünlüğünü etkiler ve uygulandığı bölgedeki kan akışını artırarak zehirlenen canlının dokusuna etkili bir şekilde yayılmasını sağlar. Bu özellikleri ile zehrin geniş alanlara yayılmasını desteklemektedir (Wehbe et al., 2019). Arı ürünleri ile ilgili yapılan son çalışmalar, melittin ve fosfolipaz A2 gibi arı zehri peptitlerinin çeşitli kanser türlerine, meme, akciğer, yumurtalık, prostat, mide, serviks, kolon, cilt, böbrek ve mesane kanseri, lösemi, melanom, malign glioma, osteosarkom, nöroblastom, retinoblastom ve hepatosellüler karsinom (HCC) dâhil olmak üzere çeşitli kanser hücrelerine karşı antikanser etkilerini vurgulamıştır (Gao et al., 2018; Jeong et al., 2014; Jo et al., 2012; Lim et al., 2019; Soliman et al., 2019; Wang et al., 2009; Zarrinnahad et al., 2018).

3. ARI ZEHRİ UYGULAMALARINA GENEL BAKIŞ VE SONUÇLAR

Arı zehrinin kullanımına ilişkin araştırmalar eksik olmakla beraber çelişkilidir. Günümüzde arı zehri, hastalıklara karşı tercih edilen bir terapötik ilaç olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, arı zehrinin kişi üzerindeki etkisi uygulanan kişinin bağışıklık sisteminin yanında uygulanan doza da bağlı olarak bazen anafilaktik şok veya alerjik reaksiyonlara sebep olabilmektedir. Hassas kişilerde yüksek dozda arı zehri uygulanması öldürücü olabilmektedir. Arı zehrinin yan etkilerinin şiddeti genel olarak kişinin yaşına, kilosuna, uygulanan arı zehrinin dozuna, bağışıklığına ve önceden sahip olduğu bağışıklığa göre değişebilmektedir (Pucca et al., 2019). Bu nedenle arı zehrinin alerjik reaksiyonları ve yan etkileri şimdiki ve gelecekteki araştırmaların odak noktası olmalıdır. Arı zehrinin güvenliği konusundaki bu bilgiler, klinik pratisyenler açısından arı zehrinin olumsuz yönlerinden ve tehlikeli sonuçlarından kaçınmak için oldukça büyük öneme sahiptir (Ullah et al., 2023).

Şimdiye kadar elde edilen tüm bulgular genel olarak ele alındığında, arı zehrinin tümöre karşı kemoterapötik bir ajan olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda geniş spektrumlu, multimodal, antivasküler veya antitümör etkilere sahip olan melittin, stignin ve diğer sitolitik peptitler için dağıtım aracı olarak nanopartiküllerin kanser tedavisinde kullanılabilmesi belirtilmektedir. *İn vitro*, *in vivo* ve klinik çalışmalar arı zehri tedavisinin farklı kanserler üzerinde tedavi için geleneksel tıpta önemli bir yöntem olabileceğini göstermiştir (Oršolić, 2012).

KAYNAKÇA

- Abd El-Wahed, A. A., Khalifa, S. A. M., Sheikh, B. Y., Farag, M. A., Saeed, A., Larik, F. A., Koca-Caliskan, U., AlAjmi, M. F., Hassan, M., Wahabi, H. A., Hegazy, M. E. F., Algethami, A. F., Büttner, S., & El-Seedi, H. R. (2019). Bee Venom Composition: From Chemistry to Biological Activity. In *Studies in Natural Products Chemistry* (Vol. 60, pp. 459–484). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64181-6.00013-9>
- Adade, C. M., Oliveira, I. R. S., Pais, J. A. R., & Souto-Pradón, T. (2013). Melittin peptide kills *Trypanosoma cruzi* parasites by inducing different cell death pathways. *Toxicon*. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2013.03.011>
- Al-Sadoon, M. K., Rabah, D. M., & Badr, G. (2013). Enhanced anticancer efficacy of snake venom combined with silica nanoparticles in a murine model of human multiple myeloma: Molecular targets for cell cycle arrest and apoptosis induction. *Cellular Immunology*. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2013.07.016>
- Bykov, V. J. N., Issaeva, N., Shilov, A., Hultcrantz, M., Pugacheva, E., Chumakov, P., Bergman, J., Wiman, K. G., & Selivanova, G. (2002). Restoration of the tumor suppressor function to mutant p53 by a low-molecular-weight compound. *Nature Medicine*, 8(3), 282–288. <https://doi.org/10.1038/nm0302-282>
- Chen, J., & Lariviere, W. R. (2010). The nociceptive and anti-nociceptive effects of bee venom injection and therapy: A double-edged sword. In *Progress in Neurobiology* (Vol. 92, Issue 2, pp. 151–183). <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.06.006>
- Chu, S. T., Cheng, H. H., Huang, C. J., Chang, H. C., Chi, C. C., Su, H. H., Hsu, S. S., Wang, J. L., Chen, I. S., Liu, S. I., Lu, Y. C., Huang, J. K., Ho, C. M., & Jan, C. R. (2007). Phospholipase A2-independent Ca²⁺ entry and subsequent apoptosis induced by melittin in human MG63 osteosarcoma cells. *Life Sciences*, 80(4), 364–369. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.09.024>
- Dantas, C. G., Nunes, T. L. G. M., Nunes, T. L. G. M., da Paixão, A. O., Reis, F. P., de L. Júnior, W., Cardoso, J. C., Gramacho, K. P., & Gomes, M. Z. (2014). Pharmacological evaluation of bee venom and melittin. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 24(1), 67–72. <https://doi.org/10.1590/0102-695X20142413365>
- DeGrado, W. F., Musso, G. F., Lieber, M., Kaiser, E. T., & Kézdy, F. J. (1982). Kinetics and mechanism of hemolysis induced by melittin and by a synthetic melittin analogue. *Biophysical Journal*. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(82\)84681-X](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(82)84681-X)
- Dempsey, C. E. (1990). The actions of melittin on membranes. In *BBA - Reviews on Biomembranes* (Vol. 1031, Issue 2, pp. 143–161). [https://doi.org/10.1016/0304-4157\(90\)90006-X](https://doi.org/10.1016/0304-4157(90)90006-X)

- Díaz-García, A., Morier-Díaz, L., Frión-Herrera, Y., Rodríguez-Sánchez, H., Caballero-Lorenzo, Y., Mendoza-Llanes, D., Riquenes-Garlobo, Y., & Fraga-Castro, J. A. (2013). In vitro anticancer effect of venom from Cuban scorpion *Rhopalurus junceus* against a panel of human cancer cell lines. *Journal of Venom Research*.
- Do, N., Weindl, G., Grohmann, L., Salwiczek, M., Kokscho, B., Korting, H. C., & Schäfer-Korting, M. (2014). Cationic membrane-active peptides - anticancer and antifungal activity as well as penetration into human skin. *Experimental Dermatology*. <https://doi.org/10.1111/exd.12384>
- Elieh Ali Komi, D., Shafaghat, F., & Zwiener, R. D. (2018). Immunology of Bee Venom. In *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* (Vol. 54, Issue 3, pp. 386–396). <https://doi.org/10.1007/s12016-017-8597-4>
- Erkoc, P., von Reumont, B. M., Lüddecke, T., Henke, M., Ulshöfer, T., Vilcinskas, A., Fürst, R., & Schiffmann, S. (2022). The Pharmacological Potential of Novel Melittin Variants from the Honeybee and Solitary Bees against Inflammation and Cancer. *Toxins*, 14(12). <https://doi.org/10.3390/toxins14120818>
- Ferguson, E. L., & Duncan, R. (2009). Dextrin-phospholipase A2: Synthesis and evaluation as a bioresponsive anticancer conjugate. *Biomacromolecules*, 10(6), 1358–1364. <https://doi.org/10.1021/bm8013022>
- Fidelio, G. D., Maggio, B., & Cumar, F. A. (1984). Interaction of myelin basic protein, melittin and bovine serum albumin with gangliosides, sulphatide and neutral glycosphingolipids in mixed monolayers. *Chemistry and Physics of Lipids*. [https://doi.org/10.1016/0009-3084\(84\)90049-5](https://doi.org/10.1016/0009-3084(84)90049-5)
- Gajski, G., Čimborá-Zovko, T., Rak, S., Osmak, M., & Garaj-Vrhovac, V. (2016). Antitumour action on human glioblastoma A1235 cells through cooperation of bee venom and cisplatin. *Cytotechnology*, 68(4), 1197–1205. <https://doi.org/10.1007/s10616-015-9879-4>
- Gajski, G., Domijan, A. M., & Garaj-Vrhovac, V. (2012). Alterations of GSH and MDA levels and their association with bee venom-induced DNA damage in human peripheral blood leukocytes. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 53(6), 469–477. <https://doi.org/10.1002/em.21708>
- Gajski, G., Domijan, A. M., Žegura, B., Štern, A., Gerić, M., Novak Jovanović, I., Vrhovac, I., Madunić, J., Breljak, D., Filipič, M., & Garaj-Vrhovac, V. (2016). Melittin induced cytogenetic damage, oxidative stress and changes in gene expression in human peripheral blood lymphocytes. *Toxicon*, 110, 56–67. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2015.12.005>
- Gao, D., Zhang, J., Bai, L., Li, F., Dong, Y., & Li, Q. (2018). Melittin induces NSCLC apoptosis via inhibition of miR-183. *OncoTargets and Therapy*. <https://doi.org/10.2147/OTT.S169806>

- Heinen, T. E., & Gorini da Veiga, A. B. (2011). Arthropod venoms and cancer. In *Toxicon*. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2011.01.002>
- Hellgren, O., Sheldon, B. C., & Buckling, A. (2010). In vitro tests of natural allelic variation of innate immune genes (avian β -defensins) reveal functional differences in microbial inhibition. *Journal of Evolutionary Biology*. <https://doi.org/10.1111/j.1420-9101.2010.02115.x>
- Hider, R. C. (1988). Honeybee venom: A rich source of pharmacologically active peptides. *Endeavour*. [https://doi.org/10.1016/0160-9327\(88\)90082-8](https://doi.org/10.1016/0160-9327(88)90082-8)
- Holle, L., Song, W., Holle, E., Wei, Y., Li, J., Wagner, T. E., & Yu, X. (2009). In vitro- and in vivo-targeted tumor lysis by an MMP2 cleavable melittin-LAP fusion protein. *International Journal of Oncology*, 35(4), 829–835. <https://doi.org/10.3892/ijo-00000396>
- Huang, T., Gong, W. H., Li, X. C., Zou, C. P., Jiang, G. J., Li, X. H., & Qian, H. (2012). Efficient Killing effect of osteosarcoma cells by cinobufacini and cisplatin in combination. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.6.2847>
- Huh, J. E., Kang, J. W., Nam, D., Baek, Y. H., Choi, D. Y., Park, D. S., & Lee, J. D. (2012). Melittin suppresses VEGF-A-induced tumor growth by blocking VEGFR-2 and the COX-2-mediated MAPK signaling pathway. *Journal of Natural Products*. <https://doi.org/10.1021/np300446c>
- Jamasbi, E., Mularski, A., & Separovic, F. (2015). Model Membrane and Cell Studies of Antimicrobial Activity of Melittin Analogues. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. <https://doi.org/10.2174/1568026615666150703115919>
- Jeong, Y. J., Choi, Y., Shin, J. M., Cho, H. J., Kang, J. H., Park, K. K., Choe, J. Y., Bae, Y. S., Han, S. M., Kim, C. H., Chang, H. W., & Chang, Y. C. (2014). Melittin suppresses EGF-induced cell motility and invasion by inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in breast cancer cells. *Food and Chemical Toxicology*. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.03.022>
- Jo, M., Park, M. H., Kollipara, P. S., An, B. J., Song, H. S., Han, S. B., Kim, J. H., Song, M. J., & Hong, J. T. (2012). Anti-cancer effect of bee venom toxin and melittin in ovarian cancer cells through induction of death receptors and inhibition of JAK2/STAT3 pathway. *Toxicology and Applied Pharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2011.10.009>
- Katsu, T., Kuroko, M., Morikawa, T., Sanchika, K., Fujita, Y., Yamamura, H., & Uda, M. (1989). Mechanism of membrane damage induced by the amphipathic peptides gramicidin S and melittin. *BBA - Biomembranes*, 983(2), 135–141. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(89\)90226-5](https://doi.org/10.1016/0005-2736(89)90226-5)
- Kim, J. Y., Jang, H. J., Leem, J., & Kim, G. M. (2021). Protective effects of bee venom-derived phospholipase a2 against cholestatic liver disease in mice. *Biomedicines*, 9(8). <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080992>

- Kudo, I., & Murakami, M. (2002). Phospholipase A2 enzymes. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 68–69, 3–58. [https://doi.org/10.1016/S0090-6980\(02\)00020-5](https://doi.org/10.1016/S0090-6980(02)00020-5)
- Ladokhin, A. S., Selsted, M. E., & White, S. H. (1997). Sizing membrane pores in lipid vesicles by leakage of co-encapsulated markers: Pore formation by melittin. *Biophysical Journal*, 72(4), 1762–1766. [https://doi.org/10.1016/S0006-3495\(97\)78822-2](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(97)78822-2)
- Lai, D., Visser-Grieve, S., & Yang, X. (2012). Tumour suppressor genes in chemotherapeutic drug response. In *Bioscience Reports*. <https://doi.org/10.1042/BSR20110125>
- Lee, G., & Bae, H. (2016a). Anti-inflammatory applications of melittin, a major component of bee venom: Detailed mechanism of action and adverse effects. In *Molecules* (Vol. 21, Issue 5). <https://doi.org/10.3390/molecules21050616>
- Lee, G., & Bae, H. (2016b). Bee venom phospholipase A2: Yesterday's enemy becomes today's friend. In *Toxins* (Vol. 8, Issue 2). <https://doi.org/10.3390/TOXINS8020048>
- Lim, H. N., Baek, S. B., & Jung, H. J. (2019). Bee venom and its peptide component melittin suppress growth and migration of melanoma cells via inhibition of PI3K/Akt/mTOR and MAPK pathways. *Molecules*. <https://doi.org/10.3390/molecules24050929>
- Liu, C. cui, Hao, D. jun, Zhang, Q., An, J., Zhao, J. jing, Chen, B., Zhang, L. ling, & Yang, H. (2016). Application of bee venom and its main constituent melittin for cancer treatment. In *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* (Vol. 78, Issue 6, pp. 1113–1130). <https://doi.org/10.1007/s00280-016-3160-1>
- Liu, S., Yu, M., He, Y., Xiao, L., Wang, F., Song, C., Sun, S., Ling, C., & Xu, Z. (2008). Melittin prevents liver cancer cell metastasis through inhibition of the Rac1-dependent pathway. *Hepatology*. <https://doi.org/10.1002/hep.22240>
- Majc, B., Novak, M., Lah, T. T., & Križaj, I. (2022). Bioactive peptides from venoms against glioma progression. *Frontiers in Oncology*, 12(August), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.965882>
- Majtán, J. (2009). Apitherapy - The role of honey in the chronic wound healing process. *Epidemiologie, Mikrobiologie, Immunologie*.
- Moon, D. O., Park, S. Y., Heo, M. S., Kim, K. C., Park, C., Ko, W. S., Choi, Y. H., & Kim, G. Y. (2006). Key regulators in bee venom-induced apoptosis are Bcl-2 and caspase-3 in human leukemic U937 cells through down-regulation of ERK and Akt. *International Immunopharmacology*, 6(12), 1796–1807. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2006.07.027>

- Oršolić, N. (2009). Potentiation of bleomycin lethality in hela and V79 cells by bee venom. *Arhiv Za Higijenu Rada i Toksikologiju*, 60(3), 317–326. <https://doi.org/10.2478/10004-1254-60-2009-1936>
- Oršolić, N. (2012). Bee venom in cancer therapy. In *Cancer and Metastasis Reviews*. <https://doi.org/10.1007/s10555-011-9339-3>
- Oršolić, N., Šver, L., Verstovšek, S., Terzić, S., & Bašić, I. (2003). Inhibition of mammary carcinoma cell proliferation in vitro and tumor growth in vivo by bee venom. *Toxicicon*, 41(7), 861–870. [https://doi.org/10.1016/S0041-0101\(03\)00045-X](https://doi.org/10.1016/S0041-0101(03)00045-X)
- Pan, H., Soman, N. R., Schlesinger, P. H., Lanza, G. M., & Wickline, S. A. (2011). Cytolytic peptide nanoparticles ('NanoBees') for cancer therapy. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*. <https://doi.org/10.1002/wnan.126>
- Park, D., Jung, J. W., Lee, M. O., Lee, S. Y., Kim, B., Jin, H. J., Kim, J., Ahn, Y. J., Lee, K. W., Song, Y. S., Hong, S., Womack, J. E., & Kwon, H. W. (2014). Functional characterization of naturally occurring melittin peptide isoforms in two honey bee species, *Apis mellifera* and *Apis cerana*. *Peptides*. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.01.026>
- Park, J. H., Jeong, Y. J., Park, K. K., Cho, H. J., Chung, I. K., Min, K. S., Kim, M., Lee, K. G., Yeo, J. H., Park, K. K., & Chang, Y. C. (2010). Melittin suppresses PMA-induced tumor cell invasion by inhibiting NF-κB and AP-1-dependent MMP-9 expression. *Molecules and Cells*. <https://doi.org/10.1007/s10059-010-0028-9>
- Premratanachai, P., & Chanchao, C. (2014). Review of the anticancer activities of bee products. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. <https://doi.org/10.12980/APJTB.4.2014C1262>
- Pucca, M. B., Cerni, F. A., Oliveira, I. S., Jenkins, T. P., Argemí, L., Sørensen, C. V., Ahmadi, S., Barbosa, J. E., & Laustsen, A. H. (2019). Bee Updated: Current Knowledge on Bee Venom and Bee Envenoming Therapy. In *Frontiers in Immunology* (Vol. 10). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02090>
- Rady, I., Siddiqui, I. A., Rady, M., & Mukhtar, H. (2017). Melittin, a major peptide component of bee venom, and its conjugates in cancer therapy. In *Cancer Letters*. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.05.010>
- Raghuraman, H., & Chattopadhyay, A. (2007). Melittin: A membrane-active peptide with diverse functions. In *Bioscience Reports*. <https://doi.org/10.1007/s10540-006-9030-z>
- Ruiter, G. A., Verheij, M., Zerp, S. F., & Van Blitterswijk, W. J. (2001). Alkyl-lysophospholipids as anticancer agents and enhancers of radiation-induced apoptosis. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 49(2), 415–419. [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)01476-0](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(00)01476-0)

- Ruiter, G. A., Zerp, S. F., Bartelink, H., Van Blitterswijk, W. J., & Verheij, M. (2003). Anti-cancer alkyl-lysophospholipids inhibit the phosphatidylinositol 3-kinase-Akt/PKB survival pathway. *Anti-Cancer Drugs*, *14*(2), 167–173. <https://doi.org/10.1097/00001813-200302000-00011>
- Shi, W., Li, C., Li, M., Zong, X., Han, D., & Chen, Y. (2016). Antimicrobial peptide melittin against *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae*, the bacterial leaf blight pathogen in rice. *Applied Microbiology and Biotechnology*. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7400-4>
- Shin, J. M., Jeong, Y. J., Cho, H. J., Park, K. K., Chung, I. K., Lee, I. K., Kwak, J. Y., Chang, H. W., Kim, C. H., Moon, S. K., Kim, W. J., Choi, Y. H., & Chang, Y. C. (2013). Melittin Suppresses HIF-1 α /VEGF Expression through Inhibition of ERK and mTOR/p70S6K Pathway in Human Cervical Carcinoma Cells. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069380>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2016). Cancer Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2016). Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*, *66*(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21332> statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*.
- Skalickova, S., Heger, Z., Krejcová, L., Pekarík, V., Bastl, K., Janda, J., Kostolansky, F., Vareckova, E., Zitka, O., Adam, V., & Kizek, R. (2015). Perspective of use of antiviral peptides against influenza virus. In *Viruses*. <https://doi.org/10.3390/v7102883>
- Soletti, R. C., De Faria, G. P., Vernal, J., Terenzi, H., Anderluh, G., Borges, H. L., Moura-Neto, V., & Gabilan, N. H. (2008). Potentiation of anti-cancer-drug cytotoxicity by sea anemone pore-forming proteins in human glioblastoma cells. *Anti-Cancer Drugs*. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e3282faa704>
- Soliman, C., Eastwood, S., Truong, V. K., Ramsland, P. A., & Elbourne, A. (2019). The membrane effects of melittin on gastric and colorectal cancer. *PLoS ONE*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224028>
- Soman, N. R., Lanza, G. M., Heuser, J. M., Schlesinger, P. H., & Wickline, S. A. (2008). Synthesis and characterization of stable fluorocarbon nanostructures as drug delivery vehicles for cytolytic peptides. *Nano Letters*. <https://doi.org/10.1021/nl073290r>
- Son, D. J., Lee, J. W., Lee, Y. H., Song, H. S., Lee, C. K., & Hong, J. T. (2007). Therapeutic application of anti-arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds. In *Pharmacology and Therapeutics*. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.04.004>
- Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>

- Ullah, A., Mohammed, F., Ishtiaq, S., Raza, G., Ahmad, S., & Lacks, H. (2023). Pharmacological properties and therapeutic potential of honey bee venom. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 31(1), 96–109. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.11.008>
- Wang, C., Chen, T., Zhang, N., Yang, M., Li., B., Lü, X., Cao, X., & Ling, C. (2009). Melittin, a major component of bee venom, sensitizes human hepatocellular carcinoma cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis by activating CaMKII-TAK1-JNK/p38 and inhibiting I κ B α kinase-NF κ B. *Journal of Biological Chemistry*. <https://doi.org/10.1074/jbc.M807191200>
- Wehbe, R., Frangich, J., Rima, M., Obeid, D. El, Sabatier, J. M., & Fajloun, Z. (2019). Bee venom: Overview of main compounds and bioactivities for therapeutic interests. *Molecules*, 24(16), 1–13. <https://doi.org/10.3390/molecules24162997>
- Yu, X., Dai, Y., Zhao, Y., Qi, S., Liu, L., Lu, L., Luo, Q., & Zhang, Z. (2020). Melittin-lipid nanoparticles target to lymph nodes and elicit a systemic anti-tumor immune response. *Nature Communications*. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14906-9>
- Zarrinnahad, H., Mahmoodzadeh, A., Hamidi, M. P., Mahdavi, M., Moradi, A., Bagheri, K. P., & Shahbazzadeh, D. (2018). Apoptotic Effect of Melittin Purified from Iranian Honey Bee Venom on Human Cervical Cancer HeLa Cell Line. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*. <https://doi.org/10.1007/s10989-017-9641-1>
- Zhang, J., Liu, X., Xia, Y., Xu, S., Liu, X., Xiao, H., Wang, X., Liu, C., & Liu, G. (2023). Genetically engineered nano-melittin vesicles for multimodal synergetic cancer therapy. *Bioengineering and Translational Medicine*, November 2022, 1–16. <https://doi.org/10.1002/btm2.10482>
- Zhang, Y. (2015). Why do we study animal toxins? In *Dong wu xue yan jiu = Zoological research*. <https://doi.org/10.13918/j.issn.2095-8137.2015.4.183>
- Zhao, M., Brunk, U. T., & Eaton, J. W. (2001). Delayed oxidant-induced cell death involves activation of phospholipase A2. *FEBS Letters*, 509(3), 399–404. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(01\)03184-2](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(01)03184-2)
- Zhou, J., Wan, C., Cheng, J., Huang, H., Lovell, J. F., & Jin, H. (2021). Delivery Strategies for Melittin-Based Cancer Therapy. *ACS Applied Materials and Interfaces*. <https://doi.org/10.1021/acsami.1c03640>

Bigeometrik Analize Giriş

Numan YALÇIN¹

Mutlu DEDETÜRK²

1. GİRİŞ

Newtonyen olmayan analiz ilk olarak Michael Grossman ve Robert Katz tarafından 1967 ile 1970 yılları arasında klasik analize alternatif olarak ortaya atılmıştır. Önce klasik analiz, geometrik analiz, harmonik analiz ve kuadratik analizden oluşan sonsuz analizler ailesini, daha sonra bigeometrik, biharmonik ve bikuadratik analizleri tanımladılar. Bu yeni analizleri klasik analizden farklı kılmak için hepsine birden “*Newtonyen olmayan*” sıfatını kullanmışlardır.

Newtonyen olmayan analizler bilim, mühendislik ve matematikte geniş bir uygulama alanına sahiptir. Bu analizlerin, ekonomide esneklik teorisi, kanın viskozitesi, görüntü işleme ve yapay zeka dahil olmak üzere bilgisayar bilimi, biyoloji, diferansiyel denklemler, fonksiyonel analiz ve olasılık teorisi gibi birçok alanda uygulamaları vardır. Newtonyen olmayan analizler içinde en popüler olanları geometrik (çarpımsal) analiz, bigeometrik analiz ve anageometrik analizdir. Gerekli literatür taraması yapıldığında geometrik ve bigeometrik analizlerin birçok uygulamaları görülmektedir (Grossman ve Katz, 1972; Grossman, 1979; Grossman, 1983; Bashirov vd., 2008, 2011; Çakmak ve Başar, 2012, 2014a,b, 2015; Türkmen ve Başar 2012a,b; Tekin ve Başar, 2013; Kadak ve Özlük, 2015; Yalçın, 2016, 2019, 2021, 2022; Boruah ve Hazarika, 2018a,b; Yalçın ve Çelik, 2018; Yalçın vd., 2016; Yalçın ve Dedetürk, 2021; Yalçın ve Dedetürk, 2022; Boruah vd.,2022). Ayrıca, Rybaczuk ve Stopel, geometrik analiz ile fraktal büyümeyi araştırdı (Rybaczuk ve Stopel, 2000). Florack ve Assen, biyomedikal görüntü

1 Dr. Öğr. Üyesi, Gümüşhane Üniversitesi/Gümüşhane MYO/Elektronik ve Otomasyon Bölümü, numan@gumushane.edu.tr, 0000-0002-8896-6437

2 Dr. Öğr. Üyesi, Gümüşhane Üniversitesi/Müh. ve Doğa Bilim. Fakültesi/ Matematik Mühendisliği Bölümü, mutludedetürk@gumushane.edu.tr, 0000-0002-7943-9870

analizinde geometrik analizi kullandı (Florack ve Assen, 2012). Córdova-Lepe, geometrik analizi kullanarak ekonomide esneklik teorisini çalıştı (Córdova-Lepe, 2015). Aniszewska ve Rybaczuk, çarpımsal bir Lorenz sisteminde bigeometrik analizi kullandı (Aniszewska ve Rybaczuk, 2005). Bigeometrik analiz newtonyen olmayan analizlerden biri olup toplama işlemi yerine çarpmayı, çıkarma işlemi yerine bölmeyi temel alan türev ve integral hesaplamalarını sağlar. Uygulama alanı bağlamında, büyüme ile ilgili problemlerde, fiyat esnekliğinde ve sayısal yaklaşım problemlerinde, klasik analiz yerine bigeometrik analiz kullanılabilir.

2. NEWTONYEN OLMAYAN ANALİZDE BAZI TEMEL KAVRAMLAR

Bu başlık altında, Newtonyen olmayan analizlerin temelini oluşturan ve bigeometrik analizde de kullanacağımız bazı temel tanım ve kavramlar verilecektir. Bu kavramlar literatürde birden fazla kaynaktan verilmiştir (Türkmen ve Başar, 2012; Çakmak ve Başar, 2012).

Tanım 2.1. Üstel sayı kümeleri aşağıdaki gibi tanımlanır:

- Üstel reel sayılar kümesi: $\mathbb{R}_{\text{exp}} = \{e^t \mid t \in \mathbb{R}\}$,
- Üstel pozitif reel sayılar kümesi: $\mathbb{R}_{\text{exp}}^+ = \{e^t \mid t \in \mathbb{R}, t > 0\} = (1, \infty)$,
- Üstel negatif reel sayılar kümesi: $\mathbb{R}_{\text{exp}}^- = \{e^t \mid t \in \mathbb{R}, t < 0\} = (0, 1)$,
- Üstel negatif olmayan reel sayılar kümesi: $\mathbb{R}_{\text{exp}}^{+,0} = \{e^t \mid t \geq 0\}$,
- Üstel pozitif olmayan reel sayılar kümesi: $\mathbb{R}_{\text{exp}}^{-,0} = \{e^t \mid t \leq 0\}$,
- Üstel tam sayılar kümesi: $\mathbb{Z}_{\text{exp}} = \{e^t \mid t \in \mathbb{Z}\}$,
- Üstel pozitif tam sayılar kümesi: $\mathbb{Z}_{\text{exp}}^+ = \{e^t \mid t \in \mathbb{Z}, t > 0\}$,
- Üstel negatif tam sayılar kümesi: $\mathbb{Z}_{\text{exp}}^- = \{e^t \mid t \in \mathbb{Z}, t < 0\}$.

Tanım 2.2. Newtonyen olmayan analizde aritmetik işlemler $\forall a, b \in \mathbb{R}_{\text{exp}}$ için aşağıda verilmiştir (Grossman ve Katz, 1972; Grossman, 1979; Grossman, 1983; Boruah ve Hazarika, 2018 a,b).

- Üstel toplama işlemi: $a \oplus b = \exp\{\ln(a) + \ln(b)\} = e^{\ln(a) + \ln(b)} = a \cdot b$,
- Üstel çıkarma işlemi: $a \ominus b = \exp\{\ln(a) - \ln(b)\} = e^{\ln(a) - \ln(b)} = \frac{a}{b}$,
- Üstel çarpma işlemi: $a \odot b = \exp\{\ln(a) \cdot \ln(b)\} = e^{\ln(a) \cdot \ln(b)} = a^{\ln(b)}$,
- Üstel bölme işlemi: $a \oslash b = \exp\left\{\frac{\ln(a)}{\ln(b)}\right\} = e^{\frac{\ln(a)}{\ln(b)}} = a^{\frac{1}{\ln(b)}}, (b \neq 1)$.

Geometrik (çarpımsal) üs alma, kök bulma, ters eleman, mutlak değer ve diğer işlemler için aşağıdaki özellikler geçerlidir; ($\forall a, b \in \mathbb{R}_{\text{exp}}, r \in \mathbb{R}$)

- $a^{2\odot} = a \odot a = a^{\ln a}$,
- $|a \oplus b|_* \leq |a|_* \oplus |b|_*$
- $a^{b\odot} = \exp\{(\ln a)^b\}$,
- $|a \otimes b|_* = |a|_* \otimes |b|_*$
- $\sqrt{a}_* = e^{(\ln a)^{\frac{1}{2}}}$,
- $|a \ominus b|_* \geq |a|_* \ominus |b|_*$
- $\sqrt{a^{2\odot}}_* = |a|_* = e^{|\ln(a)|}$
- $|a \odot b|_* = |a|_* \odot |b|_*$
- $a^{\ominus 1} = e^{\frac{1}{\ln a}}, (a \neq 1)$
- $\ominus e \odot (a \ominus b) = b \ominus a$,
- $a \odot e = a \oplus 1 = a$,
- $|e^r|_* = e^{|r|}$,
- $e^r \odot a = a^r$,
- $|a|_* = \begin{cases} a, & a > 1 \\ 1, & a = 1 \\ \frac{1}{a}, & a < 1. \end{cases}$

3. BİGEOMETRİK ANALİZİN TEMEL TANIM ve TEOREMLERİ

Bu bölümde bigeometrik analizin temelini oluşturan bazı tanım ve teoremler verilmiştir.

Tanım 3.1. Tanım kümesi ve değer kümesi üstel reel sayılar olan bir $g: \mathbb{R}_{\text{exp}} \rightarrow \mathbb{R}_{\text{exp}}$ fonksiyonuna bigeometrik fonksiyon denir.

Tanım 3.2. $g: U \subseteq \mathbb{R}_{\text{exp}} \rightarrow \mathbb{R}_{\text{exp}}$ bir bigeometrik fonksiyon ve u, U nun bir yığılma noktası olsun. Bu durumda, her $\varepsilon > 1$ için $x \in (u \ominus \delta, u \oplus \delta) \setminus \{u\} = \left(\frac{u}{\delta}, u \cdot \delta\right) \setminus \{u\}$ iken $g(x) \in (L \ominus \varepsilon, L \oplus \varepsilon) = \left(\frac{L}{\varepsilon}, L \cdot \varepsilon\right)$ olacak şekilde $\delta = \delta(\varepsilon) > 1$ sayısı varsa g nin x noktasında bigeometrik limiti vardır ve tek olarak $L \in \mathbb{R}_{\text{exp}}$ sayısıdır (Grossman ve Katz, 1972; Grossman, 1983; Boruah ve Hazarika, 2018a). Bigeometrik limit aşağıdaki sembollerden biri ile gösterilir.

$$\pi \lim_{x \rightarrow u} g(x) = L \text{ veya } x \xrightarrow{\pi} u \text{ iken } g(x) \xrightarrow{\pi} L.$$

Tanım 3.3. $g: U \subseteq \mathbb{R}_{\text{exp}} \rightarrow \mathbb{R}_{\text{exp}}$ bir bigeometrik fonksiyon ve $u \in U$ olsun. Bu durumda g fonksiyonunun u noktasındaki bigeometrik sağ ve bigeometrik sol limitleri sırasıyla

$\varepsilon > 1$ olmak üzere aşağıdaki gibi tanımlanır (Kaymak, 2023);

$$g(u^{b_{g^+}}) = \pi \lim_{\varepsilon \rightarrow 1} g(u \cdot \varepsilon), g(u^{b_{g^-}}) = \pi \lim_{\varepsilon \rightarrow 1} g\left(\frac{u}{\varepsilon}\right).$$

Şayet g nin u noktasında bigeometrik limiti varsa bigeometrik sağ ve bigeometrik sol limitleri birbirine eşit olur. Yani,

$$\pi \lim_{x \rightarrow u} g(x) = g(u^{b_{g^+}}) = g(u^{b_{g^-}}).$$

eşitliği geçerlidir (Kaymak, 2023).

Tanım 3.4. $g: U \subseteq \mathbb{R}_{\text{exp}} \rightarrow \mathbb{R}_{\text{exp}}$ bir fonksiyon ve $u \in U$ olsun. Her $\varepsilon > 1$ sayısı için $|x \ominus u|_* < \delta$ iken $|g(x) \ominus g(u)|_* < \varepsilon$ olacak şekilde en az bir $\delta = \delta(\varepsilon) > 1$ sayısı varsa bu g fonksiyonuna u noktasında bigeometrik süreklidir denir. g bigeometrik fonksiyonu u noktasında bigeometrik sürekli ise aşağıdaki eşitlik geçerlidir (Grossman, 1983; Boruah ve Hazarika, 2018a,b);

$$\pi \lim_{x \rightarrow u} g(x) = g(u).$$

Tanım 3.5. Bir g bigeometrik fonksiyonunun bir u noktasındaki bigeometrik sağ ve bigeometrik sol limitleri sonlu değer olup u noktasında bigeometrik sürekli değilse, u noktasına g nin bir *bigeometrik düzgün süreksizlik noktası* denir (Kaymak, 2023).

Tanım 3.6. Bir $[a, b]$ aralığında sonlu sayıda bigeometrik düzgün süreksizlik noktası dışında bigeometrik sürekli olan bir bigeometrik fonksiyona o aralıkta *bigeometrik parçalı süreklidir* denir (Kaymak, 2023).

Tanım 3.7. $g: (a, b) \subset \mathbb{R}_{\text{exp}} \rightarrow \mathbb{R}_{\text{exp}}$ tanımlı bigeometrik fonksiyon u $E(a, b)$ ve olsun. Eğer,

$$\pi \lim_{x \rightarrow u} \{[g(x) \ominus g(u)] \oslash [x \ominus u]\} = \lim_{x \rightarrow u} \left[\frac{g(x)}{g(u)} \right]^{1/\ln x - \ln u}$$

limiti varsa $g^\pi(u)$ veya $\frac{d^\pi g}{d x^\pi}(u)$ ile gösterilir ve g fonksiyonunun u noktasındaki bigeometrik türevi denir ve g nin bigeometrik türevlenebilir olduğu söylenir. Önerme: Şayet g fonksiyonu $(a, b) \subset \mathbb{R}_{\text{exp}}$ aralığının tüm noktalarında bigeometrik türevlenebilir ise (a, b) aralığı üzerindeki

bigeometrik türevi için $h \in \mathbb{R}_{\exp}$ olmak üzere aşağıdaki eşitlik geçerlidir. (Grossman, 1983; Boruah ve Hazarika, 2018a,b);

$$\pi \lim_{h \rightarrow 1} \{ [g(x \oplus h) \ominus g(x)] \oslash h \} = \lim_{h \rightarrow 1} \left[\frac{g(h \cdot x)}{g(x)} \right]^{1/\ln h}.$$

Önerme 3.1. $g^\pi(x) = e^{x \cdot (\ln \circ g)'(x)}$ eşitliği geçerlidir.

İspat. Bigeometrik türevin tanımının aşağıdaki gibi olduğu biliniyor;

$$g^\pi(x) = \lim_{h \rightarrow 1} \left[\frac{g(h \cdot x)}{g(x)} \right]^{1/\ln h}.$$

Burada eşitliğin sağ tarafı göz önüne alınıp çeşitli matematiksel işlemler yapılırsa;

$$\lim_{h \rightarrow 1} \left[\frac{g(h \cdot x)}{g(x)} \right]^{1/\ln h} = \lim_{h \rightarrow 1} \left\{ e^{\ln \left[\frac{g(h \cdot x)}{g(x)} \right]^{1/\ln h}} \right\}$$

$$\lim_{h \rightarrow 1} \left[\frac{g(h \cdot x)}{g(x)} \right]^{1/\ln h} = \lim_{h \rightarrow 1} \left\{ e^{\left[\frac{\ln g(h \cdot x) - \ln g(x)}{\ln h} \right]} \right\}$$

$$\lim_{h \rightarrow 1} \left[\frac{g(h \cdot x)}{g(x)} \right]^{1/\ln h} = e^{\left\{ \lim_{h \rightarrow 1} \left[\frac{\ln g(h \cdot x) - \ln g(x)}{\ln h} \right] \right\}}$$

yazılabilir. Burada L'hospital kuralı uygulanırsa

$$\lim_{h \rightarrow 1} \left[\frac{g(h \cdot x)}{g(x)} \right]^{1/\ln h} = e^{\left\{ \lim_{h \rightarrow 1} \frac{\frac{d}{dh}(\ln \circ g)(h \cdot x) \cdot \frac{d}{dh}(h \cdot x)}{\frac{d}{dh}(\ln h)} \right\}}$$

$$\lim_{h \rightarrow 1} \left[\frac{g(h \cdot x)}{g(x)} \right]^{1/\ln h} = e^{\left\{ \lim_{h \rightarrow 1} \frac{\frac{d}{dh}(\ln \circ g)(h \cdot x) \cdot x}{\frac{1}{h}} \right\}} = e^{(\ln \circ g)'(x) \cdot x}$$

eşitliği bulunur. Yani

$$g^\pi(x) = e^{\left(x \cdot \frac{g'(x)}{g(x)} \right)} = e^{x \cdot (\ln \circ g)'(x)}$$

yazılır. Bu ise bigeometrik türevin klasik türev ile ilişkisini verir (Grossman ve Katz, 1972; Grossman, 1983; Boruah ve Hazarika, 2018a,b).

Teorem 3.1. Bigeometrik bir g fonksiyonu x noktasında bigeometrik türevlenebilir ise klasik anlamda da türevlenebilirdir ve böylece aşağıdaki eşitlik geçerlidir;

$$g'(x) = \frac{g(x) \cdot \ln g^\pi(x)}{x}.$$

İspat. g fonksiyonu x noktasında bigeometrik türevlenebilir olduğundan tanım gereği,

$$g^\pi(x) = e^{x \cdot (\ln \circ g)'(x)}$$

yazılır. Buradan eşitliğin her iki tarafının doğal logaritması alınıp denklem düzenlenirse,

$$\ln g^\pi(x) = x \cdot (\ln \circ g)'(x)$$

$$\ln g^\pi(x) = x \cdot \frac{g'(x)}{g(x)}$$

$$g'(x) = \frac{g(x) \cdot \ln g^\pi(x)}{x}$$

eşitliği elde edilir. Yani ispat tamamlanmıştır.

Teorem 3.2. g bigeometrik fonksiyonu, ancak ve ancak x noktasında klasik türevlenebilirse yine aynı x noktasında bigeometrik türevlenebilirdir.

İspat. g bigeometrik fonksiyonu x noktasında bigeometrik türevlenebilir olsun. Bu durumda tanım gereği

$$g^\pi(x) = e^{x \cdot (\ln \circ g)'(x)}$$

yazılır. Buradan $(\ln \circ g)$ bileşke fonksiyonunun, x noktasında klasik anlamda türevlenebilir olduğu görülür. Böylece g fonksiyonu da x noktasında klasik anlamda türevlenebilir olur. Diğer yandan, g fonksiyonu x noktasında klasik türevlenebilir ise $(\ln \circ g)$ ve $x \in \mathbb{R}_{\exp}$ olduğundan $(\ln \circ g)$ de klasik anlamda türevlenebilirdir. Bu durumda, $\exp\{x \cdot (\ln \circ g)'(x)\}$ mevcuttur ve bigeometrik türevin tanımından g bigeometrik türevlenebilir bir fonksiyondur.

Teorem 3.3. Eğer g bigeometrik fonksiyonu, x noktasında bigeometrik türevlenebilir ise, aynı x noktasında klasik anlamda sürekli olur.

İspat. g fonksiyonunun x noktasında bigeometrik türevlenebilir olduğunu kabul edelim. Bu durumda teorem 3.2. den g nin pozitif ve x noktasında klasik anlamda türevlenebilir olduğu görülür. Klasik analizden x noktasında türevlenebilir bir fonksiyonun sürekli olduğu bilindiğinden g fonksiyonuda x noktasında klasik anlamda süreklidir.

Teorem 3.4. g bigeometrik fonksiyon olsun. Bu durumda $g^\pi(x) = 1$ olması için gerek ve yeter şart $g'(x) = 0$ olmasıdır.

İspat. g nin bigeometrik türevi 1 olsun. Yani $g^\pi(x) = 1$ olsun. Bu durumda bigeometrik türevin tanımından,

$$\begin{aligned} g^\pi(x) &= e^{x \cdot (\ln \circ g)'(x)} = 1 \\ \Rightarrow e^{x \cdot \frac{g'(x)}{g(x)}} &= 1 \\ \Rightarrow x \cdot \frac{g'(x)}{g(x)} &= 0 \end{aligned}$$

yazılır. Burada $x \in \mathbb{R}_{\text{exp}}$, $g(x) \in \mathbb{R}_{\text{exp}}$ olduğundan $g'(x) = 0$ olur.

Diğer yandan, $g'(x) = 0$ olduğunu kabul edelim. Böylece, $x \cdot \frac{g'(x)}{g(x)} = 0$ olur. Bu durumda, bigeometrik türevin tanımından,

$$\begin{aligned} g^\pi(x) &= e^{x \cdot \frac{g'(x)}{g(x)}} = e^0 \\ g^\pi(x) &= 1 \end{aligned}$$

olduğu görülür.

Tanım 3.8. Birinci mertebeden bigeometrik türev g^π olup bir kez daha bigeometrik türevi alınırsa ikinci mertebeden bigeometrik türevi olur ve $g^{\pi\pi}$ ile gösterilir. Buna göre ikinci mertebeden bigeometrik türev aşağıdaki biçimde yazılır (Güngör, 2020);

$$g^{\pi\pi}(x) = \frac{d^{\pi\pi} g}{dx^{\pi\pi}}(x) = \pi \lim_{h \rightarrow 1} \{ [g^\pi(x \oplus h) \ominus g^\pi(x)] \oslash h \}.$$

Benzer biçimde g nin n . mertebeden bigeometrik türevi ise $g^{\pi(n)}$ ile gösterilir ve aşağıdaki gibi tanımlanır (Güngör, 2020);

$$g^{\pi(n)}(x) = \frac{d^{\pi(n)} g}{dx^{\pi(n)}}(x) = \pi \lim_{h \rightarrow 1} \{ [g^{\pi(n-1)}(x \oplus h) \ominus g^{\pi(n-1)}(x)] \oslash h \}$$

biçiminde yazılır (Güngör, 2020).

Teorem 3.5. $g, h: (a, b) \subset \mathbb{R}_{\exp} \rightarrow \mathbb{R}_{\exp}$ tanımlı ve bigeometrik türevlenebilir bigeometrik iki fonksiyon olsun. $c \in \mathbb{R}_{\exp}$ bir sabit olmak üzere aşağıdaki özellikler geçerlidir (Grossman ve Katz, 1972; Grossman, 1983; Boruah ve Hazarika, 2018a,b).

- a. $(c \cdot g)^\pi(x) = g^\pi(x),$
- b. $(g \cdot h)^\pi(x) = g^\pi(x) \cdot h^\pi(x),$
- c. $\left(\frac{g}{h}\right)^\pi(x) = \frac{g^\pi(x)}{h^\pi(x)},$
- d. $(g + h)^\pi(x) = g^\pi(x)^{\frac{g(x)}{g(x)+h(x)}} \cdot h^\pi(x)^{\frac{h(x)}{g(x)+h(x)}},$
- e. $(g^h)^\pi(x) = g^\pi(x)^{h(x)} \cdot g(x)^{x \cdot h'(x)},$
- f. $(g \circ h)^\pi(x) = \{g^\pi[h(x)]\}^{h'(x)}.$

İspat.

- a. Bigeometrik türevin tanımı kullanılırsa,

$$(c \cdot g)^\pi(x) = e^{x \cdot [\ln \circ (c \cdot g)]'(x)}$$

$$(c \cdot g)^\pi(x) = e^{x \cdot \left[\frac{c \cdot g'(x)}{c \cdot g(x)}\right]}$$

$$(c \cdot g)^\pi(x) = g^\pi(x)$$

eşitliği görülür.

- b. Bigeometrik türevin tanımı kullanılırsa,

$$(g \cdot h)^\pi(x) = e^{x \cdot [\ln \circ (g \cdot h)]'(x)} = e^{x \cdot \left[\frac{(g \cdot h)'(x)}{(g \cdot h)(x)}\right]}$$

$$(g \cdot h)^\pi(x) = e^{x \cdot \left[\frac{g'(x) \cdot h(x) + g(x) \cdot h'(x)}{g(x) \cdot h(x)}\right]} = e^{x \cdot \left[\frac{g'(x) \cdot h(x)}{g(x) \cdot h(x)} + \frac{g(x) \cdot h'(x)}{g(x) \cdot h(x)}\right]}$$

$$(g \cdot h)^\pi(x) = e^{x \cdot \left[\frac{g'(x)}{g(x)} + \frac{h'(x)}{h(x)}\right]} = \left(e^{x \cdot \frac{g'(x)}{g(x)}}\right) \cdot \left(e^{x \cdot \frac{h'(x)}{h(x)}}\right)$$

$$(g \cdot h)^\pi(x) = g^\pi(x) \cdot h^\pi(x)$$

olduğu görülür.

$$(g/h)^\pi(x) = e^{x \cdot [\ln \circ (g/h)]'(x)} = e^{x \cdot \left[\frac{(g/h)'(x)}{(g/h)(x)} \right]}$$

$$(g/h)^\pi(x) = e^{x \cdot \left[\frac{h(x)}{g(x)} \cdot \left(\frac{g'(x) \cdot h(x) - g(x) \cdot h'(x)}{h^2(x)} \right) \right]}$$

$$(g/h)^\pi(x) = e^{x \cdot \left[\left(\frac{h(x)}{g(x)} \cdot \frac{g'(x) \cdot h(x)}{h^2(x)} \right) - \left(\frac{h(x)}{g(x)} \cdot \frac{g(x) \cdot h'(x)}{h^2(x)} \right) \right]}$$

$$(g/h)^\pi(x) = e^{x \cdot \left[\left(\frac{g'(x)}{g(x)} \right) - \left(\frac{h'(x)}{h(x)} \right) \right]}$$

$$(g/h)^\pi(x) = \left(e^{x \cdot \frac{g'(x)}{g(x)}} \right) \cdot \left(e^{-x \cdot \frac{h'(x)}{h(x)}} \right)$$

$$(g/h)^\pi(x) = g^\pi(x) / h^\pi(x)$$

olduğu görülür.

d. Bigeometrik türevin tanımı kullanılırsa,

$$(g+h)^\pi(x) = e^{x \cdot [\ln \circ (g+h)]'(x)} = e^{x \cdot \left[\frac{(g+h)'(x)}{(g+h)(x)} \right]}$$

$$(g+h)^\pi(x) = e^{x \cdot \left[\frac{g'(x)+h'(x)}{g(x)+h(x)} \right]} = \left(e^{x \cdot \left[\frac{g'(x)}{g(x)+h(x)} \right]} \right) \cdot \left(e^{x \cdot \left[\frac{h'(x)}{g(x)+h(x)} \right]} \right)$$

yazılır. Son eşitliğin sağ tarafındaki birinci ifadenin üssünü $g(x)$ ile ikinci ifadenin üssünü ise $h(x)$ ile çarpıp tekrar kendilerine bölersek,

$$(g+h)^\pi(x) = \left\{ e^{x \cdot \left(\frac{g'(x) \cdot g(x)}{[g(x)+h(x)] \cdot g(x)} \right)} \right\} \cdot \left\{ e^{x \cdot \left(\frac{h'(x) \cdot h(x)}{[g(x)+h(x)] \cdot h(x)} \right)} \right\}$$

$$(g+h)^\pi(x) = \left\{ e^{x \cdot \left[\frac{g'(x)}{g(x)} \right]} \right\}^{\frac{g(x)}{g(x)+h(x)}} \cdot \left\{ e^{x \cdot \left[\frac{h'(x)}{h(x)} \right]} \right\}^{\frac{h(x)}{g(x)+h(x)}}$$

$$(g+h)^\pi(x) = g^\pi(x)^{\frac{g(x)}{g(x)+h(x)}} \cdot h^\pi(x)^{\frac{h(x)}{g(x)+h(x)}}$$

olduğu görülür.

e. Bigeometrik türevin tanımı kullanılırsa,

$$(g^h)^\pi(x) = e^{x \cdot [\ln \circ (g^h)]'(x)} = e^{x \cdot [(h(x) \cdot \ln \circ g)(x)]'}$$

$$\begin{aligned}
(g^h)^\pi(x) &= e^{x \cdot [(h'(x) \cdot (\ln \circ g)(x) + h(x) \cdot (\ln \circ g)'(x))]} \\
(g^h)^\pi(x) &= \left\{ e^{x \cdot [h(x) \cdot (\ln \circ g)'(x)]} \right\} \cdot \left\{ e^{x \cdot [h'(x) \cdot (\ln \circ g)(x)]} \right\} \\
(g^h)^\pi(x) &= \left\{ e^{x \cdot [(\ln \circ g)'(x)]} \right\}^{h(x)} \cdot \left\{ e^{(\ln \circ g)(x)} \right\}^{x \cdot h'(x)} \\
(g^h)^\pi(x) &= g^\pi(x)^{h(x)} \cdot g(x)^{x \cdot h'(x)}
\end{aligned}$$

olduğu görülür.

f. Bigeometrik türevin tanımını kullanılırsa,

$$\begin{aligned}
(g \circ h)^\pi(x) &= e^{x \cdot [(\ln \circ (g \circ h))'(x)]} = e^{x \cdot \left[\frac{g'(h(x)) \cdot h'(x)}{g(h(x))} \right]} \\
(g \circ h)^\pi(x) &= \left\{ e^{x \cdot \left[\frac{g'(h(x))}{g(h(x))} \right]} \right\}^{h'(x)} \\
(g \circ h)^\pi(x) &= \{g^\pi[h(x)]\}^{h'(x)}
\end{aligned}$$

olduğu görülür.

Buna göre bazı fonksiyonların bigeometrik türevleri aşağıda verilmiştir (Boruah and Hazarika, 2018a,b);

$$\begin{aligned}
\bullet \frac{d^\pi}{dx^\pi}(c) &= 1 & \bullet \frac{d^\pi}{dx^\pi}\left(\frac{1}{x}\right) &= \frac{1}{e} & \bullet \frac{d^\pi}{dx^\pi}(\tan x) &= e^{x \cdot \sec x \cdot \csc x} \\
\bullet \frac{d^\pi}{dx^\pi}(e^x) &= e^x & \bullet \frac{d^\pi}{dx^\pi}(\sin x) &= e^{x \cdot \cot x} & \bullet \frac{d^\pi}{dx^\pi}(\cot x) &= e^{-x \cdot \sec x \cdot \csc x} \\
\bullet \frac{d^\pi}{dx^\pi}(x^n) &= e^n & \bullet \frac{d^\pi}{dx^\pi}(\cos x) &= e^{-x \cdot \tan x} & \bullet \frac{d^\pi}{dx^\pi}(\sec x) &= e^{x \cdot \tan x}
\end{aligned}$$

Teorem 3.6. $g: \mathbb{R}_{\exp} \rightarrow \mathbb{R}_{\exp}$ bileşke fonksiyonu bigeometrik türevlenebilir bir fonksiyon olsun. Bu durumda,

$$\frac{d^\pi}{dx^\pi} [e^{g(x)}] = e^{x \cdot g'(x)}$$

çiftliği geçerlidir.

İspat. Bigeometrik türevin tanımını kullanılırsa,

$$\begin{aligned}
\frac{d^\pi}{dx^\pi} [e^{g(x)}] &= \frac{d^\pi}{dx^\pi} (\exp \circ g)(x) \\
\frac{d^\pi}{dx^\pi} [e^{g(x)}] &= e^{\left\{ x \cdot \frac{d(\ln \circ \exp \circ g)}{dx}(x) \right\}}
\end{aligned}$$

$$\frac{d^\pi}{dx^\pi} [e^{g(x)}] = e^{\left\{x \cdot \frac{d}{dx} g(x)\right\}}$$

$$\frac{d^\pi}{dx^\pi} [e^{g(x)}] = e^{x \cdot g'(x)}.$$

eşitliği elde edilir.

Tanım 3.9. $g = g(u, v)$ iki değişkenli bir bigeometrik fonksiyon olsun. Buna göre g nin sırasıyla u ve v değişkenine göre bigeometrik kısmi türevleri aşağıda verilmiştir (Güngör, 2020);

$$g_u^\pi(u, v) = \frac{\partial^\pi}{\partial u^\pi} g(u, v) = e^{u \cdot \frac{\partial}{\partial u} [\ln \circ g(u, v)]}, \quad g_v^\pi(u, v) = \frac{\partial^\pi}{\partial v^\pi} g(u, v) = e^{v \cdot \frac{\partial}{\partial v} [\ln \circ g(u, v)]}.$$

Teorem 3.7. $u = u(x)$, $v = v(x)$ iki bigeometrik fonksiyon olmak üzere $g = g(u, v)$ iki değişkenli bigeometrik fonksiyonu verilsin. $u(x)$ ve $v(x)$ klasik anlamda türevlenebilirse aşağıdaki kural geçerlidir;

$$\frac{d^\pi g(u(x), v(x))}{dx^\pi} = g^\pi(u(x), v(x)) = [g_u^\pi(u(x), v(x))]^{u'(x)} \cdot [g_v^\pi(u(x), v(x))]^{v'(x)}.$$

Teorem 3.8. g , $[a, b] \subset \mathbb{R}_{\text{exp}}$ aralığı üzerinde bigeometrik sürekli, $(a, b) \subset \mathbb{R}_{\text{exp}}$ aralığında bigeometrik türevlenebilir bir fonksiyon ve $g(a) = g(b)$ ise $g^\pi(c) = 1$ olacak şekilde (a, b) aralığında bir $c \in \mathbb{R}_{\text{exp}}$ sayısı vardır. Bu teoreme *bigeometrik Rolle teoremi* denir

İspat. g , $[a, b] \subset \mathbb{R}_{\text{exp}}$ aralığı üzerinde bigeometrik sürekli ve $(a, b) \subset \mathbb{R}_{\text{exp}}$ aralığında bigeometrik türevlenebilir olduğundan teorem 3.1 e göre klasik anlamda da türevlenebilirdir. O halde, klasik analizde Rolle teoremine göre, $g(a) = g(b)$ olduğunda $g'(c) = 0$ olacak şekilde bir $c \in (a, b)$ vardır. Bu durumda teorem 2.6. dan $g^\pi(c) = 1$ olduğu görülür.

Teorem 3.9. g , $[a, b] \subset \mathbb{R}_{\text{exp}}$ aralığı üzerinde bigeometrik sürekli ve $(a, b) \subset \mathbb{R}_{\text{exp}}$ aralığında bigeometrik türevlenebilir olsun. Bu taktirde, $a < c < b$ olmak üzere

$$g^\pi(c) = \frac{g(b) \ominus g(a)}{b \ominus a} = \left[\frac{g(b)}{g(a)} \right]^{1 / \ln \left(\frac{b}{a} \right)}$$

eşitliği geçerlidir. Bu teoreme *bigeometrik analizde ortalama değer teoremi* denir (Grossman ve Katz, 1972; Grossman, 1983; Kadak ve Özlük, 2014).

Teorem 3.10. f ve g , $[a, b] \subset \mathbb{R}_{\exp}$ aralığında bigeometrik sürekli ve $(a, b) \subset \mathbb{R}_{\exp}$ aralığında bigeometrik türevlenebilir iki bigeometrik fonksiyon olsun. Bu durumda

$$\{f^\pi(c)\}^{\ln\left[\frac{g(b)}{g(a)}\right]} = \{g^\pi(c)\}^{\ln\left[\frac{f(b)}{f(a)}\right]}$$

olacak şekilde $c \in (a, b)$ vardır. Bu teoreme *bigeometrik analizde genelleştirilmiş ortalama değer teoremi* denir.

İspat. f ve g , $[a, b]$ aralığında bigeometrik sürekli ve (a, b) aralığında bigeometrik türevlenebilir oldukları için klasik anlamda da türevlenebilirdir. Dolayısıyla klasik analizdeki Cauchy teoreminden

$$\frac{f'(c)}{g'(c)} = \frac{f(b) - f(a)}{g(b) - g(a)}$$

çiftliğini sağlayacak bir $c \in (a, b)$ vardır. Burada $f \rightarrow (\ln \circ f)$ ve $g \rightarrow (\ln \circ g)$ alınırsa yukarıdaki eşitlik aşağıdaki gibi yazılır;

$$\frac{(\ln \circ f)'(c)}{(\ln \circ g)'(c)} = \frac{(\ln \circ f)(b) - (\ln \circ f)(a)}{(\ln \circ g)(b) - (\ln \circ g)(a)}$$

$$\frac{(\ln \circ f)'(c)}{(\ln \circ g)'(c)} = \frac{\ln f(b) - \ln f(a)}{\ln g(b) - \ln g(a)}$$

$$(\ln \circ f)'(c) \cdot [\ln g(b) - \ln g(a)] = (\ln \circ g)'(c) \cdot [\ln f(b) - \ln f(a)]$$

$$(\ln \circ f)'(c) \cdot \ln \left[\frac{g(b)}{g(a)} \right] = (\ln \circ g)'(c) \cdot \ln \left[\frac{f(b)}{f(a)} \right].$$

Burada, son eşitliğin her iki tarafı c ile çarpılır ve e tabanında yazılırsa,

$$\left\{ e^{\ln\left[\frac{g(b)}{g(a)}\right]} \right\}^{c \cdot (\ln \circ f)'(c)} = \left\{ e^{\ln\left[\frac{f(b)}{f(a)}\right]} \right\}^{c \cdot (\ln \circ g)'(c)}$$

$$\left\{ e^{c \cdot (\ln \circ f)'(c)} \right\}^{\ln\left[\frac{g(b)}{g(a)}\right]} = \left\{ e^{c \cdot (\ln \circ g)'(c)} \right\}^{\ln\left[\frac{f(b)}{f(a)}\right]}$$

$$\{f^\pi(c)\}^{\ln\left[\frac{g(b)}{g(a)}\right]} = \{g^\pi(c)\}^{\ln\left[\frac{f(b)}{f(a)}\right]}$$

sonucu elde edilir.

Önerme 3.2. $a: \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$, $a > 0$, bileşke fonksiyonu bigeometrik türevlenebilir bir bg fonksiyon olsun Bu taktirde,

$$[a^{f(x)}]^\pi = a^{x \cdot f'(x)}$$

eşitliği geçerlidir.

İspat. Bigeometrik türevin tanımından aşağıdaki eşitlik görülür;

$$[a^{f(x)}]^\pi = e^{x \cdot [\ln(a^{f(x)})]'} = e^{x \cdot \frac{(a^{f(x)})'}{a^{f(x)}}}$$

$$[a^{f(x)}]^\pi = e^{x \cdot \frac{a^{f(x)} \cdot f'(x) \cdot \ln a}{a^{f(x)}}} = e^{x \cdot f'(x) \cdot \ln a}$$

$$[a^{f(x)}]^\pi = [e^{\ln a}]^{x \cdot f'(x)}$$

$$[a^{f(x)}]^\pi = a^{x \cdot f'(x)}.$$

Önerme 3.3. f bigeometrik türevlenebilir bir fonksiyon ve B ile k pozitif sabit iki sayı olsun. Bu durumda aşağıdaki eşitlikler geçerlidir;

a. $[B \cdot e^{k \cdot x}]^\pi = e^{k \cdot x},$

b. $[B \cdot e^{f(x)}]^\pi = [f^\pi(x)]^{f(x)}.$

İspat.

a. Bigeometrik türevin tanımından aşağıdaki eşitlik görülür;

$$[B \cdot e^{k \cdot x}]^\pi = e^{x \cdot [\ln(B \cdot e^{k \cdot x})]'} = e^{x \cdot \frac{(B \cdot e^{k \cdot x})'}{B \cdot e^{k \cdot x}}}$$

$$[B \cdot e^{k \cdot x}]^\pi = e^{x \cdot \frac{B \cdot e^{k \cdot x} \cdot k}{B \cdot e^{k \cdot x}}}$$

$$[B \cdot e^{k \cdot x}]^\pi = e^{k \cdot x}.$$

b. Bigeometrik türevin tanımından aşağıdaki eşitlik görülür;

$$[B \cdot e^{f(x)}]^\pi = e^{x \cdot [\ln(B \cdot e^{f(x)})]'} = e^{x \cdot \frac{(B \cdot e^{f(x)})'}{B \cdot e^{f(x)}}}$$

$$[B \cdot e^{f(x)}]^\pi = e^{x \cdot \frac{B \cdot e^{f(x)} \cdot f'(x)}{B \cdot e^{f(x)}}} = e^{x \cdot f'(x)}$$

$$[B \cdot e^{f(x)}]^\pi = \left[e^{x \cdot \frac{f'(x)}{f(x)}} \right]^{f(x)}$$

$$[B \cdot e^{f(x)}]^\pi = [f^\pi(x)]^{f(x)}.$$

Önerme 3.4. B pozitif bir sabit ve f bigeometrik fonksiyon olsun. Bu durumda

$f(x) = B \cdot \ln x$ fonksiyonunun bigeometrik türevi

$$f^\pi(x) = e^{\frac{1}{\ln x}}$$

olur. Diğer bir ifadeyle

$$(B \cdot \ln x)^\pi = e^{\frac{1}{\ln x}}$$

eşitliği geçerlidir.

İspat. Bigeometrik türevin tanımından aşağıdaki eşitlik görülür;

$$f^\pi(x) = (B \cdot \ln x)^\pi = e^{x \cdot \frac{(B \cdot \ln x)'}{B \cdot \ln x}}$$

$$f^\pi(x) = e^{x \cdot \frac{(B \cdot 1/x)}{B \cdot \ln x}}$$

$$f^\pi(x) = e^{\frac{1}{\ln x}}.$$

Önerme 3.5. B pozitif bir sabit ve $f: \mathbb{R}_{\exp} \rightarrow \mathbb{R}_{\exp}^+$ tanımlı bigeometrik türevlenebilir bir fonksiyon olsun. Bu durumda $g(x) = B \cdot \ln[f(x)]$ fonksiyonunun bg türevi

$$g^\pi(x) = [f^\pi(x)]^{\frac{1}{\ln f(x)}}$$

olur. Diğer bir ifadeyle

$$(B \cdot \ln[f(x)])^\pi = [f^\pi(x)]^{\frac{1}{\ln f(x)}}$$

eşitliği geçerlidir.

İspat. Bigeometrik türevin tanımından aşağıdaki eşitlik görülür;

$$g^\pi(x) = (B \cdot \ln[f(x)])^\pi(x) = e^{x \cdot \frac{(B \cdot \ln[f(x)])'}{B \cdot \ln[f(x)]}}$$

$$g^\pi(x) = e^{x \cdot \frac{(B \cdot \frac{f'(x)}{f(x)})}{B \cdot \ln f(x)}} = \left[e^{x \cdot \frac{f'(x)}{f(x)}} \right]^{\frac{1}{\ln f(x)}}$$

$$g^\pi(x) = [f^\pi(x)]^{\frac{1}{\ln f(x)}}.$$

Önerme 3.6. $f(x)$ bigeometrik türevlenebilir bir fonksiyon ve k sabit bir sayı olsun. Bu durumda $g(x) = [f(x)]^k$ ise $g(x)$ in bigeometrik türevi

$$g^\pi(x) = [f^\pi(x)]^k$$

biçiminde olur.

İspat. Bigeometrik türevin tanımından aşağıdaki eşitlik elde edilir;

$$g^\pi(x) = e^{x \cdot \frac{[f(x)^k]'}{f(x)^k}} = e^{x \cdot \frac{f(x)^{k-1} \cdot k \cdot f'(x)}{f(x)^k}}$$

$$g^\pi(x) = e^{x \cdot \frac{k \cdot f'(x) \cdot f(x)^{k-1}}{f(x) \cdot f(x)^{k-1}}} = e^{x \cdot \frac{k \cdot f'(x)}{f(x)}}$$

$$g^\pi(x) = \left[e^{x \cdot \frac{f'(x)}{f(x)}} \right]^k$$

$$g^\pi(x) = [f^\pi(x)]^k.$$

Tanım 3.10. (a,b) altküme \mathbb{R}_{\exp} ve $g:(a,b) \rightarrow \mathbb{R}_{\exp}$ bir bg fonksiyon olsun. Her $x \in (a,b)$ için eşitliğini sağlayan bir $G:(a,b) \rightarrow \mathbb{R}_{\exp}$ bigeometrik fonksiyonu varsa bu G fonksiyonuna g nin bir *bigeometrik ters türevi* denir.

Teorem 3.11. $I = (a, b) \subset \mathbb{R}_{\exp}$ açık aralığında $G^\pi(x) = g(x)$ ise, I üzerinde g nin her bir F bigeometrik ters türevi için aşağıdaki eşitliğin geçerli olduğu bir C üstel keyfi sabiti vardır;

$$F(x) = C \cdot G(x).$$

Başla bir deyişle, bigeometrik iki ters türev arasındaki oran sabittir (Kaymak, 2023).

Tanım 3.11. $G(x)$, $g(x)$ in bir bigeometrik ters türevi olsun. Buna göre $g(x)$ in en genel manada ters türevine $g(x)$ fonksiyonunun *bigeometrik belirsiz integrali* denir ve aşağıdaki gibi yazılır.

$$\pi \int g(x) dx^\pi = C \cdot G(x)$$

Burada C ye bigeometrik belirsiz integral sabiti denir. Bu integrale π – integrali de denilebilir (Grossman ve Katz, 1972; Grossman, 1983; Boruah ve Hazarika, 2018 b).

Teorem 3.12. $g(x)$ in bigeometrik belirsiz integrali için aşağıdaki eşitlik geçerlidir;

$$\pi \int g(x) dx^\pi = C \cdot e^{\int \frac{(\ln \circ g)(x)}{x} dx}.$$

İspat. $G(x) = e^{\int \frac{(\ln \circ g)(x)}{x} dx}$ olarak tanımlayalım. Bu halde,

$$G^\pi(x) = \exp \left\{ x \cdot \frac{d}{dx} \left[\ln \left(e^{\int \frac{(\ln \circ g)(x)}{x} dx} \right) \right] \right\}$$

$$G^\pi(x) = \exp \left\{ x \cdot \frac{d}{dx} \left[\int \frac{(\ln \circ g)(x)}{x} dx \right] \right\}$$

$$G^\pi(x) = \exp \left\{ x \cdot \frac{(\ln \circ g)(x)}{x} \right\}$$

$$G^\pi(x) = \exp\{(\ln \circ g)(x)\}$$

$$G^\pi(x) = g(x)$$

eşitliğinden $G(x)$ bg fonksiyonunun $g(x)$ in bir bigeometrik ters türevi olduğu görülür. Bigeometrik belirsiz integralin tanımından

$$\pi \int g(x) dx^\pi = C \cdot G(x)$$

$$\pi \int g(x) dx^\pi = C \cdot e^{\int \frac{(\ln \circ g)(x)}{x} dx}$$

eşitliği elde edilir.

Bazı fonksiyonların bigeometrik belirsiz integralleri aşağıda verilmiştir (Boruah ve Hazarika, 2018 b);

- $\pi \int 1 dx^\pi = C$ • $\pi \int e^{x \cdot \cot x} dx^\pi = C \cdot \sin x$ • $\pi \int e^{-x \cdot \sec x \cdot \csc x} dx^\pi = C \cdot \cot x$
- $\pi \int x^n dx^\pi = C \cdot e^{\frac{n \cdot \ln^2 x}{2}}$ • $\pi \int e^{-x \cdot \tan x} dx^\pi = C \cdot \cos x$ • $\pi \int e^{x \cdot \tan x} dx^\pi = C \cdot \sec x$
- $\pi \int e^n dx^\pi = C \cdot x^n$ • $\pi \int e^{x \cdot \sec x \cdot \csc x} dx^\pi = C \cdot \tan x$ • $\pi \int e^{-x \cdot \cot x} dx^\pi = C \cdot \csc x$

Tanım 3.12. g , bigeometrik fonksiyonu $[a, b] \subset \mathbb{R}_{\exp}$ aralığında bigeometrik sürekli olsun. Buna göre g ' nin $[a, b]$ aralığında *bigeometrik belirli integrali* aşağıdaki şekilde tanımlanır;

$$\pi \int_a^b g(x) dx^\pi = \exp \left(\int_{x=a}^b \frac{(\ln \circ g)(x)}{x} dx \right) = e^{\int_{x=a}^b \frac{(\ln \circ g)(x)}{x} dx}.$$

Önerme 3.7. g , bigeometrik fonksiyonunun bigeometrik integrali için aşağıdaki eşitlik geçerlidir (Grossman ve Katz, 1972; Grossman, 1983; Boruah ve Hazarika, 2018b).

$$\pi \int_a^b g(x) dx^\pi = \exp \left(\int_{t=\ln(a)}^{t=\ln(b)} (\ln \circ g)(e^t) dt \right).$$

İspat. Bigeometrik belirli integralin tanımından

$$\pi \int_a^b g(x) dx^\pi = \exp \left(\int_{x=a}^b \frac{(\ln \circ g)(x)}{x} dx \right)$$

$$\pi \int_a^b g(x) dx^\pi = \exp \left(\int_{x=a}^b (\ln \circ g)(x) d(\ln x) \right)$$

olduğu biliniyor. Burada $t = \ln x$, ($x = e^t$) dönüşümü yapılırsa,

$$x = b \quad \text{iken} \quad t = \ln(b),$$

$$x = a \quad \text{iken} \quad t = \ln(a)$$

olur. Böylece yukarıdaki bigeometrik integralin tanımı aşağıdaki gibi yazılır;

$$\pi \int_a^b g(x) dx^\pi = \exp \left(\int_{t=\ln(a)}^{\ln(b)} (\ln \circ g)(e^t) dt \right).$$

Teorem 3.13. g ve h fonksiyonları $[a, b] \subset \mathbb{R}_{\exp}$ aralığında bigeometrik integrallenebilir ve (a, b) aralığında ise pozitif ve bigeometrik sürekli olsun. p sabit olmak üzere aşağıdaki bigeometrik belirli integral kuralları geçerlidir (Grossman ve Katz, 1972; Grossman, 1983; Boruah ve Hazarika, 2018 b);

$$a. \quad \pi \int_a^b g(x)^p dx^\pi = \left(\pi \int_a^b g(x) dx^\pi \right)^p,$$

$$b. \quad \pi \int_a^b [g(x) \cdot h(x)] dx^\pi = \left(\pi \int_a^b g(x) dx^\pi \right) \cdot \left(\pi \int_a^b h(x) dx^\pi \right),$$

$$c. \quad \pi \int_a^b \left[\frac{g(x)}{h(x)} \right] dx^\pi = \frac{\pi \int_a^b g(x) dx^\pi}{\pi \int_a^b h(x) dx^\pi},$$

$$d. \quad \pi \int_a^b g(x) dx^\pi = \left(\pi \int_a^c g(x) dx^\pi \right) \cdot \left(\pi \int_c^b g(x) dx^\pi \right).$$

İspat.

a. Bigeometrik belirli integralin tanımından

$$\pi \int_a^b g(x)^p dx^\pi = \exp \left\{ \int_a^b \frac{(\ln \circ g^p)(x)}{x} dx \right\} = \exp \left\{ \int_a^b \frac{\ln[g(x)]^p}{x} dx \right\}$$

$$\pi \int_a^b g(x)^p dx^\pi = \exp \left\{ \int_a^b \frac{p \cdot \ln[g(x)]}{x} dx \right\}$$

$$\pi \int_a^b g(x)^p dx^\pi = \left\{ \exp \int_a^b \frac{\ln[g(x)]}{x} dx \right\}^p$$

$$\pi \int_a^b g(x)^p dx^\pi = \left(\pi \int_a^b g(x) dx^\pi \right)^p$$

olduğu görülür.

b. Bigeometrik belirli integralin tanımından

$$\pi \int_a^b [g(x) \cdot h(x)] dx^\pi = \exp \left\{ \int_a^b \frac{\ln \circ [g(x) \cdot h(x)]}{x} dx \right\}$$

$$\pi \int_a^b [g(x) \cdot h(x)] dx^\pi = \exp \left\{ \int_a^b \frac{\ln g(x) + \ln h(x)}{x} dx \right\}$$

$$\pi \int_a^b [g(x) \cdot h(x)] dx^\pi = \left\{ \exp \left(\int_a^b \frac{\ln g(x)}{x} dx \right) \right\} \cdot \left\{ \exp \left(\int_a^b \frac{\ln h(x)}{x} dx \right) \right\}$$

$$\pi \int_a^b [g(x) \cdot h(x)] dx^\pi = \left(\pi \int_a^b g(x) dx^\pi \right) \cdot \left(\pi \int_a^b h(x) dx^\pi \right)$$

olduğu görülür.

c. Bigeometrik belirli integralin tanımından,

$$\pi \int_a^b \left[\frac{g(x)}{h(x)} \right] dx^\pi = \exp \left\{ \int_a^b \frac{\ln \circ (g(x)/h(x))}{x} dx \right\}$$

$$\pi \int_a^b \left[\frac{g(x)}{h(x)} \right] dx^\pi = \exp \left\{ \int_a^b \left[\frac{\ln g(x) - \ln h(x)}{x} \right] dx \right\}$$

$$\pi \int_a^b \left[\frac{g(x)}{h(x)} \right] dx^\pi = \exp \left\{ \int_a^b \frac{\ln g(x)}{x} dx + \int_a^b \frac{-\ln h(x)}{x} dx \right\}$$

$$\pi \int_a^b \left[\frac{g(x)}{h(x)} \right] dx^\pi = \left\{ \exp \left(\int_a^b \frac{\ln g(x)}{x} dx \right) \right\} \cdot \left\{ \exp \left(\int_a^b \frac{\ln h(x)}{x} dx \right) \right\}^{-1}$$

$$\pi \int_a^b \left[\frac{g(x)}{h(x)} \right] dx^\pi = \frac{\exp \left[\int_a^b \frac{\ln g(x)}{x} dx \right]}{\exp \left[\int_a^b \frac{\ln h(x)}{x} dx \right]}$$

$$\pi \int_a^b \left[\frac{g(x)}{h(x)} \right] dx^\pi = \frac{\pi \int_a^b g(x) dx^\pi}{\pi \int_a^b h(x) dx^\pi}$$

olduğu görülür.

d. Bigeometrik belirli integralin tanımından aşağıdaki eşitlik görülür;

$$\pi \int_a^b g(x) dx^\pi = \exp \left\{ \int_a^b \frac{(\ln \circ g)(x)}{x} dx \right\}$$

$$\pi \int_a^b g(x) dx^\pi = \exp \left\{ \int_a^c \frac{(\ln \circ g)(x)}{x} dx + \int_c^b \frac{(\ln \circ g)(x)}{x} dx \right\}$$

$$\pi \int_a^b g(x) dx^\pi = \left\{ \exp \left(\int_a^c \frac{(\ln \circ g)(x)}{x} dx \right) \right\} \cdot \left\{ \exp \left(\int_c^b \frac{(\ln \circ g)(x)}{x} dx \right) \right\}$$

$$\pi \int_a^b g(x) dx^\pi = \left(\pi \int_a^c g(x) dx^\pi \right) \cdot \left(\pi \int_c^b g(x) dx^\pi \right).$$

Teorem 3.14. $g, [a, b] \subset \mathbb{R}_{\exp}$ aralığında üstel toplamaya göre tersi alınabilen bir fonksiyon olsun. O halde aşağıdaki kurallar geçerlidir;

a. $\pi \int_a^b g(x) dx^\pi = \left(\pi \int_b^a g(x) dx^\pi \right)^{-1},$

b. $\pi \int_a^a g(x) dx^\pi = 1.$

İspat.

a. $g, [a, b] \subset \mathbb{R}_{\exp}$ aralığında üstel toplamaya göre tersi alınabilen bir fonksiyon olduğundan

$$\pi \int_a^b g(x) dx^\pi = \exp \left\{ \int_a^b \frac{(\ln \circ g)(x)}{x} dx \right\}$$

$$\pi \int_a^b g(x) dx^\pi = \exp \left\{ - \int_b^a \frac{(\ln \circ g)(x)}{x} dx \right\}$$

$$\pi \int_a^b g(x) dx^\pi = \left(\pi \int_b^a g(x) dx^\pi \right)^{-1}$$

eşitliği elde edilir.

b. Bigeometrik integralin tanımından aşağıdaki eşitlik görülür;

$$\pi \int_a^a g(x) dx^\pi = \exp \left\{ \int_a^a \frac{(\ln \circ g)(x)}{x} dx \right\}$$

$$\pi \int_a^a g(x) dx^\pi = e^0 = 1.$$

Teorem 3.15. g pozitif tanımlı ve $[a, b] \subset \mathbb{R}_{\exp}$ aralığında bigeometrik sürekli bir fonksiyon olsun. Ayrıca $[a, b]$ aralığındaki her x için

$$h(x) = \pi \int_a^x g(t) dt^\pi$$

biçiminde tanımlansın. Bu taktirde $[a, b]$ aralığı için

$$h^\pi(x) = g(x)$$

eşitliği geçerli olur. Bu teoreme *bigeometrik analizin birinci temel teoremi* denir (Grossman ve Katz, 1972; Grossman, 1983).

Teorem 3.16. $g^\pi, [a, b] \subset \mathbb{R}_{\neq 0}$ aralığında bigeometrik sürekli bir fonksiyon olsun. Bu durumda $g(a) \neq 1$ olmak üzere,

$$\pi \int_a^b g^\pi(x) dx^\pi = \frac{g(b)}{g(a)}$$

eşitliği geçerlidir. Bu teoreme *bigeometrik analizin ikinci temel teoremi* denir (Grossman ve Katz, 1972; Grossman, 1983).

4. SONUÇ

Bu çalışmada Newtonyen olmayan analizlerden biri olan bigeometrik analize giriş yapılarak bigeometrik analiz ile ilgili bazı temel kavramlar verilmiştir. Burada bigeometrik analizin temel tanım ve teoremleri verilerek bilhassa bigeometrik türev ve bigeometrik integral kavramları üzerinde durulmuştur. Öncelikli olarak geometrik analizde olduğu gibi bigeometrik analizinde temel yapısını oluşturan üstel aritmetik kavramından bahsedilmiş ve bazı cebirsel formüller verilmiştir. Daha sonra bigeometrik analiz için önemli olan bigeometrik limit, bigeometrik süreklilik, bigeometrik türev ve bigeometrik integral konuları ele alınmıştır. Bigeometrik türevin özellikleri bigeometrik ters türev (bigeometrik belirsiz integral) ve bigeometrik belirli integral tanımları verilerek bigeometrik integral ile ilgili bigeometrik analizin birinci ve ikinci temel teoremleri işlenmiştir. Klasik ve geometrik analizdeki türev ve integral ile ilgili hemen hemen bütün temel tanım ve teoremler bigeometrik analizde ele alınmıştır.

Sonuç olarak gerekli literatür çalışmaları yapıldığında bigeometrik analizin, geometrik ve klasik analiz ile benzer özelliklere sahip olduğu söylenebilir. Yapılan araştırmalarda, büyüme problemlerinde, fiyat esnekliğinde, bigeometrik analizin büyük kolaylık sağladığı görülmüştür.

KAYNAKÇA

- Aniszewska, D., & Rybaczuk, M. (2005). Analysis of the multiplicative Lorenz system. *Chaos, Solitons & Fractals*, 25(1), 79-90.
- Bal A., Yalçın, N. ve Dedetürk, M. (2022). Solutions of multiplicative integral equations via the multiplicative power series method. *Politeknik Dergisi*, 1-1.
- Bashirov, A. E., Kurpınar, E. M. ve Özyapıcı, A. (2008). Multiplicative calculus and its applications. *Journal of mathematical analysis and applications*, 337(1), 36-48.
- Bashirov, A. E., Mısırlı, E., Tandoğdu, Y. ve Özyapıcı, A. (2011). On modeling with multiplicative differential equations. *Applied Mathematics-A Journal of Chinese Universities*, 26(4), 425-438.
- Boruah, K. ve Hazarika, B. (2018a). G-calculus. *TWMS Journal of Applied and Engineering Mathematics*, 8(1), 94-105.
- Boruah, K. ve Hazarika, B. (2018b). Bigeometric integral calculus. *TWMS Journal of Applied and Engineering Mathematics*, 8(2), 374-385.
- Boruah, K., Hazarika, B. ve Bashirov, A. E. (2018). Solvability of bigeometric differential equations by numerical methods. *Boletim da Sociedade Paranaense de Matematica*, 39(2), 203-222.
- Córdova-Lepe, F. (2006). The multiplicative derivative as a measure of elasticity in economics. *TEMAT-Theaeteto Atheniensi Mathematica*, 2(3).
- Cordova-Lepe, F., Robledo, G. ve Cabrera-Villegas, J. (2015). Population growth modeling with boom and bust patterns: the impulsive differential equation formalism. *Journal of Biological Systems*, 23(supp01), 135-149.
- Çakmak, A. F. ve Başar, F. (2012). Some new results on sequence spaces with respect to non-Newtonian calculus. *Journal of Inequalities and Applications*, 2012(1), 1-17.
- Çakmak, A. F., & Başar, F. (2014, January). Certain spaces of functions over the field of non-Newtonian complex numbers. In *Abstract and Applied Analysis* (Vol. 2014). Hindawi.
- Çakmak, A. F., & Başar, F. (2014, August). On line and double integrals in the non-Newtonian sense. In *AIP Conference Proceedings* (Vol. 1611, No. 1, pp. 415-423). American Institute of Physics.
- Çakmak, A. F., & Basar, F. (2015). Some sequence spaces and matrix transformations in multiplicative sense. *TWMS Journal of Pure and Applied Mathematics*, 6(1), 27-37.
- Eminağa, B. (2015). Bigeometric Taylor Theorem and its Application to the Numerical Solution of Bigeometric Differential Equations (Doctoral dissertation, Doktora Tezi, Eastern Mediterranean University EMU. Gazimağusa, North Cyprus, 72s).

- Filip, D. A. ve Piatecki, C. (2014). A non-Newtonian examination of the theory of exogenous economic growth.
- Florack, L. ve van Assen, H. (2012). Multiplicative calculus in biomedical image analysis. *Journal of Mathematical Imaging and Vision*, 42(1), 64-75.
- Grossman, M. (1979). An introduction to non-Newtonian calculus. *International Journal of Mathematical Educational in Science and Technology*, 10(4), 525-528.
- Grossman, M. (1983). *Bigometric calculus: a system with a scale-free derivative*. Archimedes Foundation.
- Grossman, M. ve Katz, R. (1972). *Non-Newtonian calculus*. Lee Press, Pigeon Cove, MA
- Güngör, N. ve Durmaz, H. (2020). Multiplicative Volterra integral equations and the relationship between multiplicative differential equations. *Ikoniion Journal of Mathematics*, 2(2), 9-25.
- Kadak, U. ve Özlük, M. (2015). Generalized Runge-Kutta method with respect to the non-Newtonian calculus. In *Abstract and Applied Analysis* (Vol. 2015). Hindawi.
- Kasprzak, W., Lysik, B. ve Rybaczuk, M. (2004). Measurements, dimensions, invariant models and fractals. *Ukrainian Society on Fracture Mechanics, SPOLOM*, Wroclaw-Lviv, Poland.
- Kaymak, S. (2023). Bigometrik Analizde Laplace İntegral Dönüşümü ve Uygulamaları (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi). Gümüşhane Üniversitesi, Gümüşhane.
- Rybaczuk, M. ve Stoppel, P. (2000). The fractal growth of fatigue defects in materials. *International Journal of Fracture*, 103(1), 71-94.
- Rybaczuk, M. ve Cetera, A. (2001). Non-homogeneous fractal growth of fatigue defects in materials. *SAE Technical Paper* (No. 2001-01-4057).
- Türkmen, C., & Basar, F. (2012). Some basic results on the sets of sequences with geometric calculus, *Commun. Fac. Fci. Univ. Ank. Series A, 1*, 17-34.
- Türkmen, C., & Başar, F. (2012, August). Some basic results on the sets of sequences with geometric calculus. In *AIP Conference Proceedings* (Vol. 1470, No. 1, pp. 95-98). American Institute of Physics.
- Yalcin, N., Celik, E. ve Gokdogan, A. (2016). Multiplicative Laplace transform and its applications. *Optik*, 127(20), 9984-9995.
- Yalçın, N. ve Çelik, E. (2018a). The solution of multiplicative non-homogeneous linear differential equations. *J. Appl. Math. Comput*, 2(1), 27-36.
- Yalcin, N. ve Celik, E. (2018b). Solution of multiplicative homogeneous linear differential equations with constant exponentials. *New Trends in Mathematical Sciences*, 6(2), 58-67.

- Yalçın, N. ve Çelik, E. (2019). Çarpımsal Cauchy-Euler ve Legendre Diferansiyel Denklemleri. *Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 9(3), 373-382.
- Yalçın, N. (2021). The solutions of multiplicative Hermite differential equation and multiplicative Hermite polynomials. *Rendiconti del Circolo Matematico di Palermo Series 2*, 70(1), 9-21.
- Yalçın, N. ve Dedetürk, M. (2021). Solutions of multiplicative ordinary differential equations via the multiplicative differential transform method. *Aims Mathematics*, 6(4), 3393-3409.
- Yalçın, N. ve Dedetürk, M. (2023). Solutions of multiplicative linear differential equations via the multiplicative power series method., (In press).
- Yalçın, N. (2022). Multiplicative Chebyshev differential equations and multiplicative Chebyshev polynomials. *Thermal Science*, 26(Spec. issue 2), 785-799.

Fen Bilimleri ve Matematik Alanında Akademik Analiz ve Tartışmalar

Editörler

Doç. Dr. Güzide PEKCAN

Dr. Öğr. Üyesi Numan YALÇIN

 ÖZGÜR
YAYINLARI

ISBN 978-975-447-684-2

9 789754 476842