

Matematik ve Fen Bilimleri Üzerine Araştırmalar-IV

Research on Mathematics and Science- IV

Editör: Doç. Dr. Adile Akpınar



ÖZGÜR
YAYINLARI

Matematik ve Fen Bilimleri Üzerine Araştırmalar-IV

Editör:

Doç. Dr. Adile Akpınar



Published by

Özgür Yayın-Dağıtım Co. Ltd.

Certificate Number: 45503

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

☎ +90.850 260 09 97

📞 +90.532 289 82 15

🌐 www.ozgurayinlari.com

✉ info@ozgurayinlari.com

Matematik ve Fen Bilimleri Üzerine Araştırmalar-IV

Research on Mathematics and Science- IV

Editor: Doç. Dr. Adile Akpınar

Language: Turkish-English

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): 978-975-447-841-9

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub392>



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:

Akpınar, A. (ed) (2023). *Matematik ve Fen Bilimleri Üzerine Araştırmalar-IV*.

Özgür Publications. DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub392>. License: CC-BY-NC 4.0

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



Ön Söz

Matematik ve Fen bilimleri Üzerine Araştırmalar' başlıklı kitabın hazırlanmasındaki temel amaç, matematik, fizik, kimya, biyoloji gibi temel bilimlere ait güncel bilgileri veya araştırma bulgularını bir araya getirmektir. Kitap ile sunulan bölümler, sonrasındaki çalışmalar için kaynak niteliğinde olup yeni araştırmalar ve fikirler için ışık tutacaktır. Farklı disiplinleri bir araya getiren bu kitap ile başta lisans öğrencileri olmak üzere akademisyenlerin ve araştırmacıların çalışmalarına önemli katkılar sağlayacaktır. Kitabın hazırlanmasında emeği geçen tüm bölüm yazarlarına ve kitabı okuyucuları ile buluşturma fırsatı sunan 'Özgür Yayınları'nın tüm bireylerine teşekkür ederim.

Doç. Dr. Adile Akpınar

Preface

The main purpose of preparing the book titled ‘Research on Mathematics and Science’ is to bring together current information or research findings in basic sciences such as mathematics, physics, chemistry and biology. The chapters presented in the book will be a source for future studies and will be light on new research and ideas. This book, which brings together different disciplines, will make significant contributions to the studies of academics and researchers, especially undergraduate students. I would like to thank all the authors of the chapters who contributed to the preparation of the book, and all the individuals of ‘Özgür Yayınları’ who provided the opportunity to bring the book together with its readers.

Assoc. Prof. Adile Akpınar

İçindekiler

Ön Söz	iii
Preface	iv

Bölüm 1

Food Allergy: Molecular Basis and the Potential Novel Role of microRNAs	1
<i>Zeynep Nur Eglenen</i>	
<i>Stuart James Lucas</i>	

Bölüm 2

What is Artificial Intelligence?	23
<i>Aşlı Göde</i>	
<i>Adnan Kalkan</i>	

Bölüm 3

Molla Lütü'nin Tez'ifül-Mezbah Eserinde Delos Problemine Getirdiği Çözümün Modern Matematik Açısından Bir Değerlendirmesi	37
<i>Abdulhamit Küçükbaşlan</i>	

Bölüm 4

Borik Asit	43
<i>Mustafa Cengiz</i>	
<i>İsa Kıran</i>	
<i>Canan Vajselova Sezer</i>	
<i>Adnan Ayhancı</i>	

Bölüm 5

Trifolium medium var. *medium* (Fabaceae) Taksonunun Vejetatif Organlarının Anatomik Özellikleri 61

Öznur Ergen Akçin

Şükran Öztürk

Bölüm 6

Abiyotik Stres Faktörleriyle Başa Çıkma: Humik Asitler (HA) 71

Şener Akıncı

Bölüm 7

Protein Adsorpsiyonu Üzerine Bir Derleme 93

İrem Çağlar

Ayşe Yağmur Bağcı

Demet Baybaş

Food Allergy: Molecular Basis and the Potential Novel Role of microRNAs

Zeynep Nur Eglenen¹

Stuart James Lucas²

Abstract

Food allergy is a growing public health problem worldwide, with surveys suggesting that between 2-10% of people are affected at some level. However, the causes, symptoms and severity of food allergies vary widely among individuals. Moreover, although many of the immunological mechanisms underlying food allergy have been investigated, the reasons why some consumers develop allergies but others do not are still not fully understood.

In this chapter, we give an overview of current knowledge concerning the epidemiology and immunology of food allergies. We also discuss recent developments in the diagnostic and intervention strategies available to allergy patients, along with their limitations. Furthermore, we review recent discoveries in the biology of microRNAs – small, non-coding RNA molecules that are ubiquitous regulators of gene expression in eukaryotes – and how they may influence allergic responses. In particular, we discuss the intriguing possibility that extracellular microRNAs present in the circulation or absorbed from ingested foodstuffs could be used to develop novel treatments for food allergy.

Acknowledgments

ZNE and SJL received support from the Health Institutes of Türkiye (Grant No: 4071). Figures were reproduced from the indicated sources and can be freely distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

1 M.Sc, Sabanci University Nanotechnology Research & Application Center (SUNUM), zeynep.eglenen@sabanciuniv.edu, ORCID:

2 Dr. Öğr. Üyesi, Sabanci University Nanotechnology Research & Application Center (SUNUM), slucas@sabanciuniv.edu, ORCID: 0000-0003-3059-7453

1. The Modern Food Allergy Epidemic

Food allergies are caused by an inappropriate immunological response to certain dietary proteins. When a person with a food allergy consumes or comes into contact with allergenic food, their immune system incorrectly recognizes the food protein as harmful and initiates an immunological reaction. This reaction results in the secretion of allergen-specific antibodies, typically immunoglobulin E (IgE), which cause the release of substances such as histamine, resulting in a variety of allergy symptoms. Severity of food allergies can range from mild to severe, and might affect different parts of the body, including the skin, gastrointestinal tract, respiratory system, and cardiovascular system (Waserman et al., 2018). Common symptoms of a food allergy may include fatigue, swelling, shortness of breath, urticaria, gastrointestinal distress, vomiting, muscle pain and in severe cases, anaphylaxis, a potentially fatal reaction requiring immediate medical intervention (Żukiewicz-Sobczak et al., 2013).

Although specific foods that cause allergies vary from person to person, according to a recent study of Health Canada, cow's milk, egg, peanut, tree nuts, fish/shellfish, wheat, sesame seed, soya and mustard are among the most common allergenic foods. Individuals with food allergies need to carefully manage their diet and be aware of potential allergens in order to avoid allergic responses (Waserman et al., 2018).

1.1. Prevalence

The incidence of food allergies varies according to the population investigated and the allergens under consideration. Indeed, determining food allergy prevalence with certainty is incredibly difficult, due both to the huge variety of possible allergens and symptoms and methodological limitations. However, research has revealed that food allergies are becoming more widespread, particularly among children. The exact causes of the rising prevalence of food allergies are not fully understood. However, various explanations have been proposed to explain this pattern such as the hygiene hypothesis, changes in dietary habits, environmental and epigenetic factors (Prescott & Allen, 2011; also see 'Risk Factors' below).

In general, it is estimated that around 2-10% of the population worldwide is affected by food allergies (Loh & Tang, 2018). The prevalence of food allergies can vary significantly between different countries and regions. For example, Western countries, such as the United States and the United Kingdom, tend to have higher rates of food allergies compared to developing

nations. However, recent research suggests that prevalence is also increasing in developing countries (Loh & Tang, 2018).

While many children outgrow their food allergies, some persist into adulthood. For example, allergies to nuts, fish, and shellfish are more likely to remain throughout life. In contrast, milk, egg, soya, and wheat allergies are often outgrown (Sicherer et al., 2020).

1.2. Risk Factors

Several risk factors have been identified for the development of food allergies. While having one or more risk factors can increase one's chances of acquiring a food allergy, many individuals with the same risk factors never develop one. The interplay between genetics, environmental factors, and immune responses is complex and still not fully understood.

Allergies have a genetic component, and people who have allergic family members are at greater risk (Gerrard et al., 1976; Misiak et al., 2009). A family history of allergies, especially among direct family members such as parents or siblings, increases the likelihood of developing a food allergy. A survey of 622 adults and children reported that the likelihood of a child developing peanut allergy is increased sevenfold if he or she has a parent or sibling who is allergic to peanuts (Hourihane et al., 1996). Similarly, individuals who have a personal or family history of allergic disorders such as asthma, eczema, or allergic rhinitis are more likely to develop food allergies. This suggests a shared underlying allergic tendency (Turnbull et al., 2014).

The "hygiene hypothesis" was first described in relation to asthma (Strachan, 1989) and suggests that reduced exposure to infectious agents and certain microorganisms in early childhood, as a result of improved sanitation and smaller family size, may impact immune system development and so contribute to allergic sensitization. The same concept has been proposed in food allergy (Lack, 2008), where it may also be related to changes in the gut microbiota. Increased antibiotic use and consumption of processed foods are thought to reduce gut microbiome diversity, with possible effects on immune development.

Clinical researchers have tried to correlate the occurrence of food allergy with the timing of introduction of potentially allergenic foods into the infant diet, the duration of breastfeeding, and presence of allergens in the diet of breastfeeding mothers; however, different studies give conflicting results (Järvinen et al, 2019). Studies in animal models suggest that cytokines and immune complexes present in breast milk help to induce tolerance to potential food allergens, suggesting that their early introduction alongside

breast milk may be beneficial. However, at least one study found that longer periods of breastfeeding correlated with an increased incidence of atopic allergies (Bergmann, 2002).

Environmental factors may play a role in the development of food allergies. Repeated exposure to airborne allergens such as pollen, dust mites and pollution are thought to increase the risk of sensitization and food allergy development. Certain other factors like being born via Caesarean section, lack of vitamin D, being of certain ethnic backgrounds, and even certain seasons of birth have been correlated with an increased risk of food allergies in some studies (Lack, 2008; Matsui et al., 2019). However, further research is needed to determine whether these factors have a causal role.

2. How Does Food Allergy Develop?

2.1. Molecular Onset of Food Allergy

The molecular processes underlying food allergy involve a complex interplay between the immune system, specific allergenic proteins, and the individual's genetic predisposition. In fact, food allergies are a group of clinico-pathological conditions, not a single disease (Anvari et al., 2018). Some examples of allergenic dietary proteins include casein in milk, ovalbumin in eggs and cupins in peanuts (Mueller et al., 2014; Dantas et al., 2017 & Docena et al., 1996). These proteins have little similarity with each other but all share general characteristics that enable them to interact with the immune system and potentially trigger an allergic response. They are resistant to degradation by heat, enzymes and low-pH conditions, which makes them stable throughout the gastrointestinal tract (Moriyama, 2015). They are also among the most abundant proteins in their respective foodstuffs, meaning that immune cells will more frequently come into contact with intact, undigested allergen.

Different categories of food allergy have been defined according to the immunological mechanisms involved in the allergic response: IgE-mediated, non-IgE-mediated, mixed IgE- and non-IgE-mediated food allergies, and oral allergy syndrome (OAS).

2.1.1. IgE-Mediated Food Allergy

The most common and most clearly understood form of food allergy is the IgE-dependent type, also known as 'immediate type I hypersensitivity.' The development of a food allergy begins with a process known as sensitization. During sensitization, inflammatory cytokines such as interleukin-25 (IL-

25), interleukin-33 (IL-33) and thymic stromal lymphopoietin (TSLP) are released, activating one class of antigen-presenting cells (APC), dendritic cells, which develop phenotypes normally acquired during pathogen defense while displaying fragments of food allergen proteins on their cell surface. These activated dendritic cells stimulate naïve T cells, causing them to develop a T helper cell 2 (Th2) phenotype, which in turn promotes inflammatory signals. Some B and T lymphocytes also recognize the allergens displayed by the APCs through their cell surface receptors, activate, multiply, and differentiate, consequently producing food antigen-specific IgE (Anvari et al., 2018).

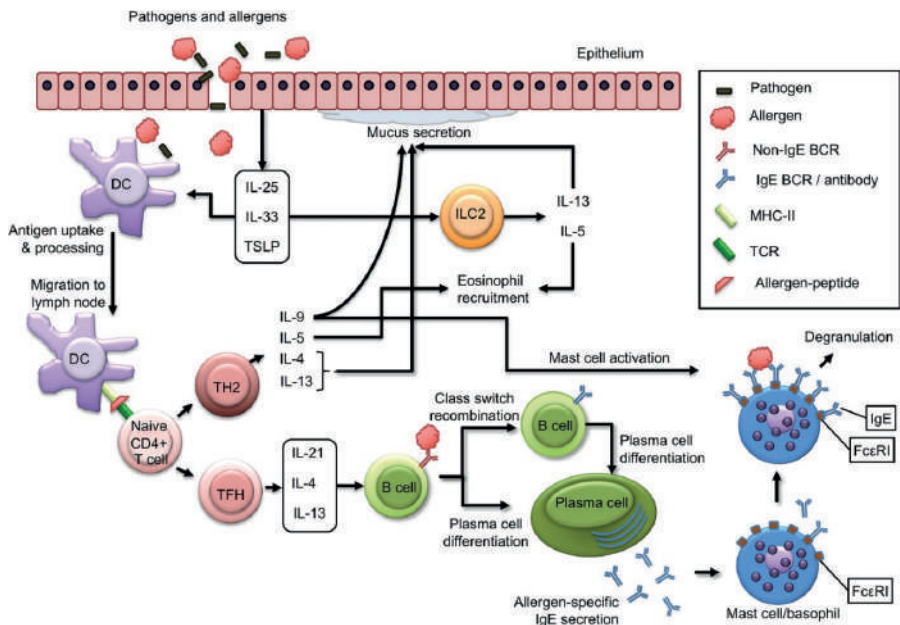


Figure 1.1: Molecular mechanisms of sensitization in IgE-mediated food allergy (Schoos et al., 2020). IL-25, IL-33 and TSLP are produced by epithelial cells due to contact with the allergen. These 'alarmins' stimulate dendritic cells to migrate to the lymph nodes, generate Th2 responses and trigger TFH (T follicular helper) cells. IL-24, IL-4 and IL-13 secreted by TFH cells stimulate B cells to generate allergen-specific IgE. These IgEs bind to FcRI receptors on mast cells and basophils, which can activate when re-exposed to the allergen.

In sensitized individuals, subsequent exposure to the allergenic protein triggers an allergic response, when it binds to allergen-specific IgE antibodies that stud the surface of granulocytes such as mast cells and basophils. This leads to the activation of these cells and the release of various chemical mediators, such as histamine, tryptase, platelet activating factor,

prostaglandins, and leukotrienes. The release of these chemical mediators triggers an inflammatory response, resulting in the characteristic symptoms of a food allergy (Figure 1) (Schoos et al., 2020).

2.1.2. Non-IgE-Mediated and Mixed IgE- & Non-IgE-Mediated Food Allergy

Another group of disorders, characterized by subacute or chronic inflammation in the gut in response to specific foods but with little or no IgE production, are known as ‘non-IgE-mediated food allergies.’ Symptoms are typically restricted to the gastrointestinal (GI) tract, present early in infancy and usually resolve by the age of 3-5 years (Zhang et al. 2021). The mechanisms triggering these conditions are not well understood, although activation of the innate immune response and/or Th2-type pro-inflammatory cytokines are implicated. Often allergen-specific IgE is not detected, although in some studies a low level of specific IgE was present and associated with more persistent symptoms (Caubet et al. 2014).

A “mixed” response - where some IgE production is observed but not thought to be the main driver of allergy - is also a characteristic of eosinophilic GI disorders, which are identified by excessive infiltration of eosinophils into specific parts of the GI tract, most commonly the esophagus (Eosinophilic Esophagitis, EoE). Increased levels of Th2-type cytokines and disruption of the epithelial barrier are thought to underlie the pathology (Zhang et al. 2021).

2.1.3. Oral Allergy Syndrome

Oral allergy syndrome (OAS) is a common allergic response characterized by itching, swelling and pain in the lips, tongue, palate, ears and throat, which is triggered rapidly on consumption of specific foods, but usually resolves equally quickly. It is an IgE-mediated response, but is often triggered by ‘Type 2’ allergens that are readily broken down by heat or digestive processes. Molecular studies have shown that OAS is caused by sensitization to a different allergen protein that happens to be structurally similar to those that then trigger the allergic response (Alessandri et al. 2020). The best known examples involve primary sensitization through airway exposure to tree pollen allergens, which have cross-reactivity with several protein families that are found in fresh fruits and vegetables. Therefore, exposure to one source of allergens by inhalation leads to cross-reactivity with the other. It should be noted that OAS may co-occur with one of the other types of food allergy described above (Alessandri et al. 2020).

2.2. The Role of Basophils

Basophils and mast cells are both granulocytes, a type of white blood cell that plays a role in the immune system's reaction to allergens and parasitic infections. They share common features such as surface IgE receptors and internal granules carrying a variety of chemical mediators, including histamine and heparin. While mast cells are resident in specific tissues, basophils are produced from bone marrow cells and circulate in the bloodstream. Basophils are comparatively rare in circulation, constituting only a small percentage of the total white blood cell population.

Basophils play an important role in allergic reactions, especially acute hypersensitivity reactions. When exposed to an allergen, basophils become activated due to the binding of allergen-specific IgE antibodies to their surface. This causes the granule contents, including histamine, to be released, leading to the symptoms of an allergic reaction (Siracusa et al., 2013). Histamine is a potent vasodilator that promotes blood vessel dilation and increased permeability, contributing to the characteristic symptoms of food allergy, such as itching, urticaria, and swelling. Other mediators released by basophils can further amplify the allergic response and recruit other immune cells such as eosinophils to the site of the allergic reaction (Kabashima et al., 2018).

Basophils can also interact with other immune cells, such as T cells and dendritic cells, to promote and amplify the immune response in food allergies. They can secrete cytokines, such as interleukin-4 (IL-4) and interleukin-13 (IL-13), which promote the differentiation of other immune cells into Th2-type inflammatory subtypes, increasing the development of allergic responses (Redrup, 1998).

3. Therapeutic Approaches in Food Allergy

3.1 Diagnosis

The diagnosis of food allergies involves a combination of medical evaluation, clinical history assessment, and specific diagnostic tests such as oral food challenge (OFC), skin prick test (SPT), basophil activation test (BAT), serum sIgE-level test and/or omics-based tests. Qualified healthcare professionals experienced in allergy management should consider the individual's clinical history, symptoms, and test results to make an accurate diagnosis and provide appropriate guidance for allergen avoidance and management strategies. (Sicherer & Sampson, 2014).

A detailed medical history is crucial in identifying potential food allergies. The healthcare providers ask about symptoms experienced after consuming specific foods, the timing and duration of symptoms, and any known triggers. They also inquire about personal or family history of allergies, asthma, eczema, or other allergic conditions. For example, the onset of atopic eczema within the first 6 months of life is linked to the emergence of food allergies to egg, peanut, and milk (Turnbull et al., 2014).

An elimination diet may be suggested, removing suspected allergenic foods from the diet to see if symptoms improve. This is typically performed under the guidance of a healthcare professional to avoid nutritional deficiencies. After a period of elimination, foods are gradually reintroduced one at a time to identify the specific food causing the allergic reaction. Additionally, keeping a detailed food diary can help track symptoms and identify potential patterns or correlations between certain foods and allergic reactions. However, it should be noted that medical history is unreliable and open to misperceptions since it depends on the patient's recollection of the events (Sampson, 1999).

In some cases, an OFC may be conducted under medical supervision. The double-blind placebo-controlled food challenge (DBPCFC) is accepted as the gold standard for food allergy diagnosis, and involves the controlled ingestion of a suspected allergenic food in increasing amounts to observe the development of allergic symptoms. However, due to the risk of anaphylaxis, the high cost, resource-intensive and time-consuming process, OFCs are practically used only in strictly necessary conditions (Turnbull et al., 2014).

SPT involves placing a small amount of allergenic extracts on the skin, usually the forearm or back. The skin is then gently pricked using a sterile lancet to allow the allergen to enter the top layers of the skin. If a person is allergic to the specific allergen, an allergic reaction will occur at the site, characterized by a raised bump or wheal (Schoos et al., 2020).

Blood tests, such as specific IgE (sIgE) tests or component-resolved diagnostics (CRD), measure the levels of allergen-specific IgE antibodies in the blood. These tests can provide an indication of sensitization to specific allergenic proteins. However, some sensitized individuals become tolerant to the original food allergen, so these tests are not definitive and should be used in conjunction with other diagnostic methods (Sicherer & Sampson, 2014).

Another test that can be carried out directly from blood samples is the Basophil Activation Test, in which the upregulation of cell surface marker CD63 on circulating basophils in response to increasing levels of allergen is

measured by flow cytometry (Santos et al. 2014). As a functional readout of the allergic response this approach can discriminate between allergic and tolerant individuals, but there is a need to establish standardized readouts and controls before it can be widely applied in clinical diagnostics.

3.2. Treatment

Currently, there are no medicines or treatments that can cure or protect against food allergies with the exception of Palforzia, an oral immunotherapy (OIT) agent for peanut allergy recently approved by the USA Food and Drug Administration (FDA). Other than that, the treatment of food allergies involves a combination of strict allergen avoidance, education of families and patients to follow the guidelines, emergency preparedness, and in certain circumstances, medical intervention (Hwang et al., 2022).

The primary strategy for managing food allergies is to avoid the foods that trigger an allergic reaction. This involves reading food labels carefully, being mindful of hidden or cross-reacting allergens, and taking precautions when dining out or eating at social events. Even so, according to a survey, almost 20% percent of children diagnosed with food allergy had to visit emergency departments due to food allergy related anaphylaxis each year in the United States (Gupta et al., 2018). Unfortunately, this strategy causes anxiety in children and families, as well as isolation at social gatherings and celebrations (Hwang et al., 2022).

Individuals with severe food allergies, especially those at risk of anaphylaxis, should be prepared for emergency situations. Carrying an epinephrine auto-injector, knowing when and how to use it, and having an emergency action plan in place are all part of this. Family members, friends, and caretakers should also be trained to recognize the signs of an allergic reaction and to deliver emergency treatment if necessary. Other medications may be prescribed to manage specific symptoms or provide relief during accidental exposure. Antihistamines can help alleviate mild to moderate allergic symptoms such as itching and hives, and corticosteroids reduce inflammation and suppress immune responses. However, it should be noted that these should not be relied on the food allergy management and priority should be given to the epinephrine injection (Sicherer & Sampson, 2014).

Immunotherapy is an emerging treatment option for some food allergies. Four types of immunotherapies currently under research are subcutaneous immunotherapy (SCIT), oral immunotherapy (OIT), sublingual immunotherapy (SLIT) and epicutaneous immunotherapy (EPIT). They all involve controlled exposure to small amounts of the allergenic food

over time, gradually increasing the dose to desensitize the immune system (Hwang et al., 2022).

Palforzia by Aimmune is the first OIT drug that has been approved by the FDA, to treat peanut allergy in children. It is given on a daily basis and comprises Peanut (*Arachis hypogaea*) Allergen powder-dnfp (PTAH), a formulation of defatted peanut flour with strictly determined levels of 3 key allergen proteins. Clinical trials reported that children and adolescents who received 300 mg PTAH daily for two years had higher tolerance to peanut ingestion and lower levels of serum peanut-specific IgE (psIgE) (Fernandez-Rivas et al., 2021). Although Palforzia has been shown to be effective in reducing peanut sensitivity, during the trial period 85% of participants suffered some adverse effects in their gastrointestinal tract and 81% in their respiratory tract (Vickery et al., 2018). Therefore, Palforzia can only be administered under the direction of a risk management program directed by certified healthcare providers.

4. MicroRNAs: a New Player in Food Allergy

4.1. Biosynthesis and Molecular Function of MicroRNA

MicroRNA (miRNA) is a class of small non-coding, single-stranded RNA molecules that are typically 18-24 nucleotides long and play a crucial role in post-transcriptional gene regulation in most eukaryotic cells. They are involved in diverse biological processes, including development, cell differentiation, metabolism, apoptosis, and response to stress. Dysregulation of miRNAs has been implicated in several diseases, including cancer, cardiovascular disorders, neurological conditions, and immune disorders (MacFarlane et al., 2010). Because of their regulatory functions and potential as diagnostic and/or therapeutic targets, miRNAs have received significant attention in biomedical research.

miRNAs can inhibit translation of specific messenger RNA (mRNA) molecules by binding to complementary target sequences within them, marking the resulting double-stranded RNA (dsRNA) duplex for degradation, thereby regulating the expression of genes. Elimination of dsRNA from the cell is a natural process known as RNA interference (RNAi), which has been conserved in many eukaryotes as a defense against RNA viruses (Xu et al., 2019). The biosynthesis of miRNAs is a multi-step process summarized in Figure 2.

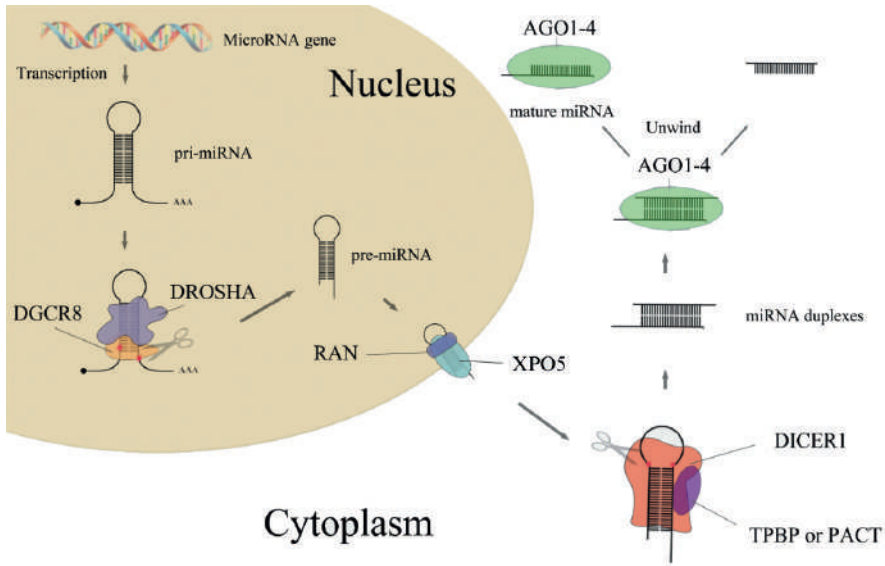


Figure 2. miRNA biosynthesis (adapted from He et al., 2016). Pri-miRNA is transcribed from a miRNA gene in the nucleus. DGCR8 (DiGeorge syndrome Critical Region 8) and DROSHA form the 'microprocessor complex.' XPO5 = Exportin 5, RAN = Ran small GTPase. DICER1 removes the hairpin structure, then the miRNA duplex is loaded onto the AGO protein. The miRISC complex is functional once one of the 2 miRNA strands is released.

Primary miRNAs (pri-miRNAs) are transcribed from miRNA genes in the nucleus by the same transcription machinery as protein-coding genes, giving them a 5' methylated cap and a 3' poly-A tail. However, they are usually much shorter (70-100 nt) and fold into a characteristic 'hairpin' structure. This hairpin allows recognition by a complex consisting of an RNA binding protein, DGCR8, and a ribonuclease III enzyme (RNase), Drosha, which trims both ends of the pri-miRNA to give a precursor miRNA (pre-miRNA) with a characteristic 2 nt 3' overhang. In animal cells, pre-miRNAs are subsequently exported to the cytoplasm by the exportin 5 (XPO5)/Ran GTPase complex before being processed by Dicer, another type III RNase. Removal of the terminal loop by Dicer leaves a mature miRNA duplex that is recognized by Argonaute (AGO) proteins and incorporated into a miRNA-induced silencing complex (miRISC). The miRISC recognizes and binds to target mRNA through complementary miRNA response elements (MREs) (O'Brien et al., 2018).

4.2. Extracellular & Circulating miRNAs

Most miRNAs regulate gene transcription within the cell in which they were synthesized. However, in recent years an increasing number of miRNAs have been identified circulating in extracellular areas and are known as cell-free or circulating miRNAs. They act as intercellular messengers, participating in a variety of biological processes by regulating gene expression in recipient cells (Cui et al., 2019). They are found in various body fluids, including blood, serum, tears, urine, saliva, and breast milk (Salloum-Asfar et al., 2019).

Depending on the mechanism of release, circulating miRNAs are categorized into vesicle-associated and non-vesicle-associated miRNAs (Figure 3). Non-vesicle-associated circulating miRNAs constitute the majority of the extracellular miRNAs, predominantly in ribonucleoprotein complexes. Protein miRNA carriers such as Argonaute2 (AGO2), GW182, Nucleophosmin-1 (NPM1), and high-density lipoprotein (HDL) have been confirmed to protect and stabilize extracellular miRNAs. Alternatively, circulatory miRNAs can be transferred and targeted to distant tissues by encapsulation in exosomes or microvesicles. This involves an active loading process that uses adenosine triphosphate (ATP) as its energy source and may be related with selectivity and a high order of regulation in homeostasis. Several studies have suggested that miRNAs protected and shuttled by exosomes play crucial regulatory roles in cell-cell communication (Cui et al., 2019). miRNA dysregulation has been linked to a variety of human disorders, including cardiovascular disease, diabetes, allergic rhinitis, atopic dermatitis, asthma, and cancer (Hamam et al., 2017; Weidner et al., 2020). Their structural stability and resistance to RNase degradation has attracted interest in circulating miRNAs as potential non-invasive diagnostic biomarkers for several of these diseases (Mitchell et al., 2008).

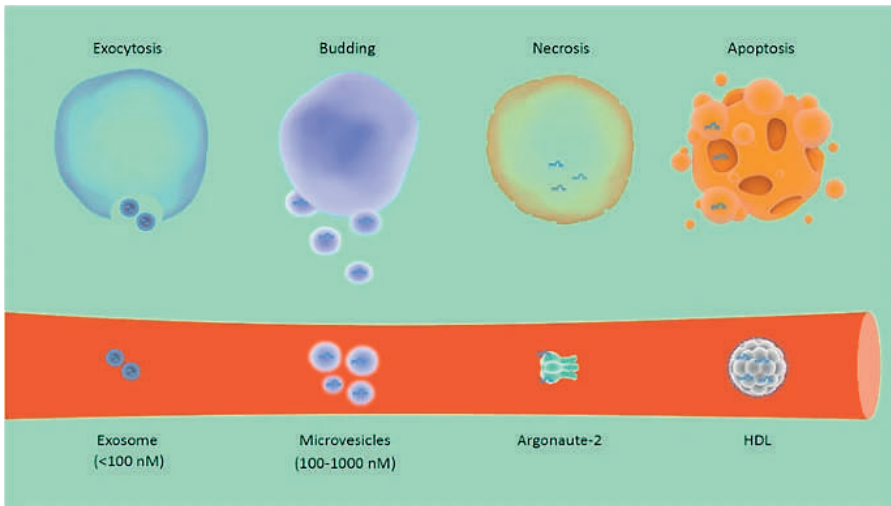


Figure 3. Carrier molecules of extracellular miRNAs and their probable formation mechanisms. Vesicle-associated extracellular miRNAs can be encapsulated in exosomes or microvesicles, while other circulating miRNAs are bound to carrier proteins. HDL = High Density Lipoprotein. First published in Hamam et al. (2017) and made available under Creative Commons Attribution 4.0 International License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

The study of the functions, mechanisms of action, and impacts of circulating miRNAs is still ongoing. Our present understanding is growing each year, bringing new insights into the nature of endogenous extracellular miRNAs and their potential applications in medical diseases (Salloum-Asfar et al., 2019).

4.3 Potential Roles of miRNA in the Development of Food Allergy

Several dozen human miRNAs have been correlated with the development and pathology of allergic diseases including atopic dermatitis, allergic rhinitis and asthma (reviewed by Weidner et al. 2020). In comparison miRNAs in food allergy are not widely researched, although some results are beginning to emerge. Furthermore, some studies suggest that non-human miRNAs found in food could be transferred to immune cells in the GI tract, presenting the intriguing possibility that cross-species RNA interactions might influence allergic responses.

4.3.1 Human Circulating miRNA Interactions in Food Allergy

Most studies of serum miRNA expression during food allergy have focused on their value as biomarkers to help predict the risk of a severe allergic reaction. For example, in a cohort of patients presenting with suspected anaphylactic shock, human miR-451a was found to be the serum biomarker most consistently upregulated in anaphylaxis, and also present at higher baseline levels in allergic patients than healthy controls (Francuzik et al. 2022). The patients from the aforementioned study were mostly allergic to insect stings, but research in children with acute peanut allergy found that both miR-21-3p and miR-487-3p were upregulated during anaphylaxis (Nunez-Borque et al. 2021). A similar study of peanut-allergic adults identified at least 15 serum miRNAs that increased after oral allergen challenge, although there was also high variability in their expression levels in non-allergic controls (Worm et al. 2022). miRNAs are also implicated in non-anaphylactic food allergies; profiling of miRNAs in esophageal biopsies from patients suffering from EoE again found upregulation of miR-21, along with miR-223 (Lu et al., 2012).

In addition to the allergic response, miRNA activity during the allergen sensitization phase must also be considered. For example, during the development of cow's milk allergy (CMA) in infants, it was observed that miR-193a-5p was down-regulated compared to healthy controls (D'Argenio et al. 2018). miR-193a-5p targets the IL-4 mRNA in T cells, and so is thought to suppress Th2-type responses. Accordingly, in a randomized controlled trial of infants with IgE-mediated CMA, the group that were fed with a formula designed to induce immune tolerance to casein showed significantly increased serum levels of miR-193a-5p (and also miR-128, miR-146a & miR155) and correspondingly reduced levels of IL-4, compared to patients receiving a neutral soya-based formula (Paparo et al. 2019).

These findings demonstrate that changes in serum miRNAs occur during both food allergy sensitization and allergic reactions. Those that are up-regulated may be useful as biomarkers, while supplementation to increase those that are down-regulated in allergic patients could be explored as a novel immunomodulatory treatment strategy.

4.3.2 Dietary miRNAs and Immune Regulation

Different species produce different miRNAs, but the RNAi mechanism is essentially conserved in all multicellular organisms. Therefore, it has been proposed that some miRNAs from ingested food could be absorbed by and inhibit gene expression in the consumer, modifying immune responses

(Cavalieri et al. 2016, Chin et al. 2016). For example, plant-derived-miRNAs inhibited T cell proliferation *in vitro* and reduced inflammatory responses in a mouse model of multiple sclerosis (Cavalieri et al. 2016). Plant miR-156a was also shown to have an anti-inflammatory effect in a model of atherosclerosis (Hou et al. 2018) while miR-156c & miR-159a isolated from dried tree nuts reduced inflammatory cytokine production *in vivo* in a mouse model of obesity (Aquilano et al. 2019). Thus, we hypothesize that ingested dietary miRNAs could have an effect on the development of food allergies.

Two question marks over the effects of dietary miRNAs is whether they are degraded during food processing and digestion, and how they could be absorbed by cells in the GI tract. However, in a similar manner to circulating miRNAs, recent studies have found that some exogenous miRNAs are packaged into exosome-like nanovesicles (Hirschi et al, 2015), protecting them from degradation and potentially facilitating uptake. Furthermore, it has recently been shown in mice that the transporter protein SIDT1 (SID1 Transmembrane family protein 1) is enriched in the plasma membrane of stomach epithelial cells and permits absorption of plant-derived mature miRNAs directly from the stomach (Chen et al. 2021). In this study, unpackaged miRNAs were protected from RNase degradation by the acidic environment in the stomach, and could subsequently be detected in mouse serum and transmitted to other tissues.

5. Conclusions and Future Work

Food allergy is a widespread and growing public health problem worldwide, although this label actually encompasses a set of different but related immune disorders, with implications ranging from mild to life-threatening. Many of the key biomolecules and cell types involved in food allergies are now known, but the specific molecular triggers that cause some individuals to become sensitized to allergen proteins while the other consumers do not are still unclear. Meanwhile for those who do develop a severe food allergy and their family members, the difficulty of reaching an accurate diagnosis and the lack of effective treatment has a significant impact on quality of life.

In this chapter, we have highlighted the potential value of miRNAs as novel biomarkers and therapeutic agents in food allergy. They are relatively easy to synthesize and amplify, and utilize the body's own gene regulation mechanisms. Furthermore, a number of different miRNA mimics and inhibitors are already in clinical trials for use in the diagnosis or treatment of cardiovascular diseases, hepatitis and cancer (Kim & Croce, 2023).

The findings described above show that some miRNAs are differentially regulated during food allergy, while at least in mouse models, dietary miRNAs have been demonstrated to have anti-inflammatory activity in and beyond the GI tract. However, just as the precise molecular mechanisms of sensitization in food allergy are not known, neither are the points at which miRNAs could have a clinical impact. Therefore, future research directions should include:

- i) Identifying which miRNAs are present at biologically relevant concentrations in allergenic foodstuffs, and whether they can be absorbed through the GI tract
- ii) Defining the key genetic and signalling pathways activated during food allergy, including genes in these pathways that could be miRNA targets
- iii) Demonstrating the functional effect of possible miRNA-target interactions *in vitro* in relevant cell types (e.g. T cells, basophils), followed by animal models.

While the primary aim of this research would be to develop miRNA-based diagnostics and therapeutics, elucidating the mechanisms by which they affect food allergies also promises to reveal new cellular and molecular targets for intervention.

References

- Alessandri, C., Ferrara, R., Bernardi, M.L. et al. (2020). Molecular approach to a patient's tailored diagnosis of the oral allergy syndrome. *Clin Transl Allergy*, 10, 22. doi: 10.1186/s13601-020-00329-8
- Anvari, S., Miller, J., Yeh, C., & Davis, C. (2018). IgE-Mediated Food Allergy. *Clinical Reviews In Allergy & Immunology*, 57(2), 244-260. doi: 10.1007/s12016-018-8710-3
- Aquilano, K., Ceci, V., Gismondi, A., De Stefano, S., Iacovelli, F., & Faraonio, R. et al. (2019). Adipocyte metabolism is improved by TNF receptor-targeting small RNAs identified from dried nuts. *Communications Biology*, 2, 317. doi: 10.1038/s42003-019-0563-7
- Bergmann, R.L., Diepgen, T.L., Kuss, O., Bergmann, K.E., Kujat, J., Dudenhausen, J.W., & Wahn, U. (2002). Breastfeeding duration is a risk factor for atopic eczema. *Clinical & Experimental Allergy*, 32, 205-209. doi: 10.1046/j.1365-2222.2002.01274.x
- Caubet, J.C., Ford, L.S., Sickles, L., et al. (2014). Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol*, 134(2), 382–389. doi: 10.1016/j.jaci.2014.04.008
- Cavaliere, D., Rizzetto, L., Tocci, N., Rivero, D., Asquini, E., Si-Ammour, A., Bonechi, E., Ballerini, C., Viola, R. (2016). Plant microRNAs as novel immunomodulatory agents. *Scientific Reports*, 6, 25761. doi: 10.1038/srep25761
- Chen, Q., Zhang, F., Dong, L., Wu, H., Xu, J., et al. (2021). SIDT1-dependent absorption in the stomach mediates host uptake of dietary and orally administered microRNAs. *Cell Research*, 31(3), 247-258. doi: 10.1038/s41422-020-0389-3.
- Chen, X., Zhou, Y., Yu, J. (2019). Exosome-like Nanoparticles from Ginger Rhizomes Inhibited NLRP3 Inflammasome Activation. *Molecular Pharmaceutics*, 16, 2690–2699. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.9b00246
- Chin, A.R., Fong, M.Y., Somlo, G., Wu, J., Swiderski, P., Wu, X., Wang, S.E. (2016). Cross-kingdom inhibition of breast cancer growth by plant miR159. *Cell Research*, 26(2), 217–228. doi: 10.1038/cr.2016.13
- Cui, M., Wang, H., Yao, X., Zhang, D., Xie, Y., Cui, R., & Zhang, X. (2019). Circulating MicroRNAs in Cancer: Potential and Challenge. *Frontiers In Genetics*, 10. doi: 10.3389/fgene.2019.00626
- D'Argenio, V., Del Monaco, V., Paparo, L., De Palma, F.D.E., Nocerino, R., D'Alessio F, et al. (2018). Altered miR-193a-5p expression in children with cow's milk allergy. *Allergy*, 73(2), 379-386. doi: 10.1111/all.13299.
- Dantas, M., Tenório, H., Lopes, T., Pereira, H., Marsaioli, A., Figueiredo, I., Santos, J. (2017). Interactions of tetracyclines with ovalbumin, the main allergen protein from egg white: Spectroscopic and electrophoretic studies. *Interna-*

- tional Journal Of Biological Macromolecules, 102, 505-514. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.04.052
- Docena, G.H., Fernandez, R., Chirido ,F.G., Fossati, C.A. (1996). Identification of casein as the major allergenic and antigenic protein of cow's milk. *Allergy*, 51, 412-416. doi: 10.1111/j.1398-9995.1996.tb04639.x
- Fernandez-Rivas, M., Vereda, A., Vickery, B., Sharma, V., Nilsson, C., Muraro, A., et al. (2021). Open-label follow-on study evaluating the efficacy, safety, and quality of life with extended daily oral immunotherapy in children with peanut allergy. *Allergy*, 77(3), 991-1003. doi: 10.1111/all.15027
- Francuzik, W., Pazur, K., Dalke, M., Dölle-Bierke, S., Babina, M., Worm, M. (2022). Serological profiling reveals hsa-miR-451a as a possible biomarker of anaphylaxis. *JCI Insight* 7(7). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.156669>
- Gerrard, J.W., Vickers, P., Gerrard, C.D. (1976). The familial incidence of allergic disease. *Annals of Allergy*, 36(1), 10-15. PMID: 1247187.
- Gupta, R., Warren, C., Smith, B., Blumenstock, J., Jiang, J., Davis, M., Nadeau, K. (2018). The Public Health Impact of Parent-Reported Childhood Food Allergies in the United States. *Pediatrics*, 142(6), e20181235. doi: 10.1542/peds.2018-1235
- Hamam, R., Hamam, D., Alsaleh, K., Kassem, M., Zaher, W., Alfayez, M., et al. (2017). Circulating microRNAs in breast cancer: novel diagnostic and prognostic biomarkers. *Cell Death & Disease*, 8(9), e3045-e3045. doi: 10.1038/cddis.2017.440
- He, J., Zhao, J., Zhu, W., Qi, D., Wang, L., Sun, J., et al. (2016). MicroRNA biogenesis pathway genes polymorphisms and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*, 4, e2706. doi: 10.7717/peerj.2706
- Hirschi, K.D., Pruss, G.J., Vance V. (2015). Dietary delivery: a new avenue for microRNA therapeutics? *Trends in Biotechnology*, 33, 431-432. doi: 10.1016/j.tibtech.2015.06.003
- Hou, D., He, F., Ma, L., Cao, M., Zhou, Z., et al. (2018). The potential atheroprotective role of plant MIR156a as a repressor of monocyte recruitment on inflamed human endothelial cells. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 57, 197-205.
- Hourihane, J., Dean, T., & Warner, J. (1996). Peanut allergy in relation to heredity, maternal diet, and other atopic diseases: results of a questionnaire survey, skin prick testing, and food challenges. *BMJ*, 313(7056), 518-521. doi: 10.1136/bmj.313.7056.518
- Hwang, D., Nagler, C., & Ciaccio, C. (2022). New and emerging concepts and therapies for the treatment of food allergy. *Immunotherapy Advances*, 2(1), ltac006. doi: 10.1093/immadv/ltac006

- Järvinen, K.M., Martin, H., Oyoshi, M.K. (2019). Immunomodulatory effects of breast milk on food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 123(2), 133-143.
- Kabashima, K, Nakashima, C, Nonomura, Y, Otsuka, A., Cardamone, C., Parente, R., De Feo, G., & Triggiani, M. (2018). Biomarkers for evaluation of mast cell and basophil activation. *Immunol Rev*, 282, 114– 120. doi: 10.1111/imr.12639
- Kim, T., Croce, C.M. (2023). MicroRNA: trends in clinical trials of cancer diagnosis and therapy strategies. *Exp Mol Med*, 55, 1314–1321. <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01050-9>
- Lack, G. (2008). Epidemiologic risks for food allergy. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology*, 121(6), 1331-1336. doi: 10.1016/j.jaci.2008.04.032
- Loh, W., Tang, M. (2018). The Epidemiology of Food Allergy in the Global Context. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, 15(9), 2043. doi: 10.3390/ijerph15092043
- Lu, T.X., Sherrill, J.D., Wen, T., Plassard, A.J., Besse, J.A., et al. (2012). MicroRNA signature in patients with eosinophilic esophagitis, reversibility with glucocorticoids, and assessment as disease biomarkers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129(4), 1064-1075. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.01.060>
- MacFarlane, L., Murphy, P.R. (2010). MicroRNA: Biogenesis, Function and Role in Cancer. *Current Genomics*, 11(7), 537-561. doi: 10.2174/138920210793175895
- Matsui, T., Tanaka, K., Yamashita, H., Saneyasu, K., Tanaka, H., Takasato, Y. et al. (2019). Food allergy is linked to season of birth, sun exposure, and vitamin D deficiency. *Allergology International*, 68(2), 172-177. doi: 10.1016/j.alit.2018.12.003
- Misiak, R.T., Wegienka, G., Havstad, S., et al. (2009). Specific allergic sensitization in parents and their 18-year-old offspring in the Suburban Detroit Childhood Allergy Study. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 123(6), 1401-6.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.006.
- Mitchell, P., Parkin, R., Kroh, E., Fritz, B., Wyman, S., Pogosova-Agadjanyan, E. et al. (2008). Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*, 105(30), 10513-10518. doi: 10.1073/pnas.0804549105
- Moriyama, T. (2015). Diversity of Food Allergy. *Journal Of Nutritional Science And Vitaminology*, 61(Supplement), S106-S108. doi: 10.3177/jnsv.61.s106

- Mueller, G., Maleki, S., & Pedersen, L. (2014). The Molecular Basis of Peanut Allergy. *Current Allergy And Asthma Reports*, 14(5). doi: 10.1007/s11882-014-0429-5
- Nunez-Borque, E., Fernandez-Bravo, S., Rodriguez Del Rio, P., et al. (2021). Increased miR-21-3p and miR-487b-3p serum levels during anaphylactic reaction in food allergic children. *Pediatr Allergy Immunol*, 32(6), 1296-1306. <https://doi.org/10.1111/pai.13518>
- O'Brien, J., Hayder, H., Zayed, Y., & Peng, C. (2018). Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Frontiers In Endocrinology*, 9. doi: 10.3389/fendo.2018.00402
- Paparo, L., Nocerino, R., Bruno, C., Di Scala, C., Cosenza, L., et al. (2019). Randomized controlled trial on the influence of dietary intervention on epigenetic mechanisms in children with cow's milk allergy: the EPICMA study. *Scientific Reports*, 9(1), 2828. doi: 10.1038/s41598-019-38738-w
- Prescott, S., Allen, K.J. (2011) Food allergy: Riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatric Allergy and Immunology*, 22, 155–16. doi: 10.1111/j.1399-3038.2011.01145.x
- Redrup, A.C., Howard, B.P., MacGlashan, D.W., Jr Kagey-Sobotka, A., Lichtenstein, L.M., Schroeder, J.T. (1998). Differential regulation of IL-4 and IL-13 secretion by human basophils: their relationship to histamine release in mixed leukocyte cultures. *J Immunol*, 160(4), 1957-64. doi: 10.4049/jimmunol.160.4.1957
- Salloum-Asfar, S., Satheesh, N., & Abdulla, S. (2019). Circulating miRNAs, Small but Promising Biomarkers for Autism Spectrum Disorder. *Frontiers In Molecular Neuroscience*, 12, 253. doi: 10.3389/fnmol.2019.00253
- Sampson, H. (1999). Food allergy. Part 2: Diagnosis and management. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology*, 103(6), 981-989. doi: 10.1016/s0091-6749(99)70167-3
- Santos, A., Douiri, A., Bécares, N., Wu, S., Stephens, A., Radulovic, S., et al. (2014). Basophil activation test discriminates between allergy and tolerance in peanut-sensitized children. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology*, 134(3), 645-652. doi: 10.1016/j.jaci.2014.04.039
- Schoos, A., Bullens, D., Chawes, B., Costa, J., De Vlieger, L., DunnGalvin, A. et al. (2020). Immunological Outcomes of Allergen-Specific Immunotherapy in Food Allergy. *Frontiers In Immunology*, 11, 568598. doi: 10.3389/fimmu.2020.568598
- Sicherer, S., Sampson, H. (2014). Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology*, 133(2), 291-307.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.020
- Sicherer, S., Warren, C., Dant, C., Gupta, R., & Nadeau, K. (2020). Food Allergy from Infancy Through Adulthood. *The Journal Of Allergy And*

- Clinical Immunology: In Practice, 8(6), 1854-1864. doi: 10.1016/j.jaip.2020.02.010
- Siracusa, M., Kim, B., Spergel, J., & Artis, D. (2013). Basophils and allergic inflammation. *Journal Of Allergy And Clinical Immunology*, 132(4), 789-801. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.046
- Strachan, D.P. (1989). Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 299:1259–1260.
- Turnbull, J.L., Adams, H.N., Gorard, D.A. (2014) Review article: The diagnosis and management of of food allergy and food intolerances. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 41: 3-25. doi:10.1111/apt.12984
- Vickery, B.P., Vereda, A., Casale, T.B., Beyer, K., Du Toit, C., Hourihane, J.O., Jones, S.M., Shreffler, W.G., et al. (2018). AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy. *The New England Journal of Medicine*, 379:1991-2001. doi: 10.1056/NEJMoal812856
- Weidner, J., Bartel, S., Kılıç, A., Zissler, U., Renz, H., Schwarze, J., et al. (2020). Spotlight on microRNAs in allergy and asthma. *Allergy*, 76(6), 1661-1678. doi: 10.1111/all.14646
- Worm, M., Alexiou, A., Hofer, V., Birkner, T., Jeanrenaud, A., Fauchere, F., Pazur, K., et al. (2022). An interdisciplinary approach to characterize peanut-allergic patients - First data from the FOOD@ consortium. *Clinical and Translational Allergy*, 12(10), e12197. <https://doi.org/10.1002/ct2.12197>
- Xu, W., Jiang, X., & Huang, L. (2019). RNA Interference Technology. *Comprehensive Biotechnology*, 2019, 560-575. doi: 10.1016/b978-0-444-64046-8.00282-2
- Zhang, S., Sicherer, S., Berin, M.C., Agyemang, A. (2021). Pathophysiology of Non-IgE-Mediated Food Allergy. *Immunotargets Ther*, 29(10), 431-446. doi: 10.2147/ITT.S284821
- Żukiewicz-Sobczak, W., Wróblewska, P., Adamczuk, P., & Kopczyński, P. (2013). Causes, symptoms and prevention of food allergy. *Advances In Dermatology And Allergology*, 2, 113-116. doi: 10.5114/pdia.2013.34162

What is Artificial Intelligence?

Aslı Göde¹

Adnan Kalkan²

Abstract

Artificial intelligence, one of the Industry 4.0 technologies, is expanding its place in our lives day by day. Artificial intelligence is used effectively in many areas of life today. It is used to make people's jobs easier, increase efficiency, solve complex problems and make new discoveries. For example, artificial intelligence is used in technology and innovation, industry, healthcare sector and education. The basis of artificial intelligence is expert systems, robotics, natural language processing, computer vision, speech and understanding. Techniques of artificial intelligence include machine learning, artificial neural networks, deep learning, expert systems, genetic algorithms and fuzzy algorithms. This study has been prepared to explain in detail the definition, foundations and techniques of artificial intelligence, which is used in almost every field today. In this context, the definition of intelligence and artificial intelligence, strong and weak artificial intelligence, the history of artificial intelligence, the basics of artificial intelligence and the techniques of artificial intelligence are explained. In the last section, a general evaluation was made.

1. Introduction

There are three major events mentioned in history. The first of these is the creation of the universe. The second is the beginning of life and the third one is the emergence of Artificial Intelligence (AI) (Pirim, 2006). AI, which is one of the main components of Industry 4.0 (artificial intelligence, internet of things, autonomous robots, cloud computing, big data, augmented reality, cyber security), is a technology that has a great importance today

- 1 Arş. Gör., Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Bucak Zeliha Tolunay Uygulamalı Teknoloji ve İşletmecilik Yüksekokulu, Yönetim Bilişim Sistemleri Bölümü, agode@mehmetakif.edu.tr, ORCID ID: 0000-0001-7785-6200
- 2 Prof. Dr., Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Bucak Zeliha Tolunay Uygulamalı Teknoloji ve İşletmecilik Yüksekokulu, Yönetim Bilişim Sistemleri Bölümü, adnankalkan@mehmetakif.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-2270-4100

(Cioffi et al., 2020). AI is the field of science and technology that aims to imitate the human intelligence and thinking abilities of computer systems (Chen et al., 2020). Basically, AI aims to make computer systems smarter and more effective by giving them human-like abilities. The emergence of the concept of AI dates back to ancient times. The concept of AI was first used by John McCarthy at a conference at Dartmouth University in 1956 (Zhang and Lu, 2021). This conference was a prelude to studying how machines simulate human abilities. Afterwards, the development of AI continued with a great acceleration. The development of AI has benefited all aspects of life. Whether people realize it or not, AI has permeated our daily lives. AI, which can be utilized in various fields, holds significant potential in automation, data analysis, learning and prediction. By automating repetitive and routine tasks, AI enhances work efficiency while producing faster and more accurate results compared to humans. AI algorithms excel at analyzing large datasets and uncovering patterns within them, enabling the prediction of future trends and assisting in decision-making processes. Additionally, AI plays a crucial role in areas ranging from healthcare services to industrial applications, security and defense.

2. Intelligence and Artificial Intelligence

2.1. Intelligence

To define AI, the concept of intelligence needs to be explained. Intelligence refers to human cognitive abilities such as understanding, learning, thinking, problem solving, reasoning and decision making. Intelligence is the ability to process complex information, adapt to new conditions and develop strategies to achieve goals. The concept of intelligence includes different types. These include verbal intelligence, mathematical intelligence, visual intelligence, physical intelligence, musical intelligence, social intelligence, emotional intelligence and nature intelligence (Başaran, 2004). The concept of mind and intelligence are often confused. The mind and intelligence are different concepts, but they are related to each other. The mind contains the genetic characteristics of the human being. It is also shaped by the influence of the society and environment in which it is located. The mind is shaped throughout human life. It cannot be repeated because it is not fixed. While mind is a more general concept and includes thinking processes, intelligence is a more specific concept and refers to an individual's cognitive abilities. Intelligence emerges as a result of thinking processes expressed through the mind. In other words, while reason refers to the thinking processes, intelligence refers to the cognitive abilities that are the result of

these thinking processes. That is, the mind is a component that includes the thinking process necessary for intelligence.

2.2. Artificial Intelligence

There are many type of definitions for AI. According to John McCarthy, one of the pioneers of artificial intelligence, AI is to develop machines that act as if they are intelligent (Ertel, 2018). Marvin Minsky, one of the pioneers of artificial intelligence, defined AI as machines performing events performed by human intelligence (Jiang et al., 2022). Nilsson also defined AI as activities done to make machines intelligent (Nilsson, 2009). Hunt (1975), defined the capabilities of AI as a problem solving, programming, pattern recognition, composing music with a computer, processing data with natural language, playing games and making decisions. AI is modeling in a computer system by imitating the comprehension skills and behaviors of human intelligence (Yılmaz, 2022). Ginsberg (1993), on the other hand, defined AI as constructing an intelligent work.

Based on these definitions, AI can be defined as a discipline used to give computer systems the ability to have human-like intelligence. AI is concerned with algorithms and technologies that can perform complex tasks such as the ability to analyze various data, learn and make decisions. The main purpose of AI is to bring features of human intelligence such as thinking, understanding and decision making to a machine or computer.

Weak AI and Strong AI

Weak AI is an artificial intelligence system prepared to perform a specific task. Weak AI may have a human-like intelligence regarding a restricted area or task, but lack the capacity to demonstrate skills in different areas (Tizhoosh and Pantanowitz, 2018). For example, a game-playing AI program, voice assistants and text recognition systems can be examples of weak AI (Kizi, 2022). Such systems are optimized to solve a specific problem or perform a specific task.

Strong AI is an artificial intelligence system that have a human-like intelligence level or even a higher level of intelligence (Tizhoosh and Pantanowitz, 2018). Such systems may have an ability to perform a wide variety of tasks in different fields, to solve complex problems, to learn and to understand (Kizi, 2022). Strong AI has the goal of achieving a general level of intelligence and faces several challenges. Such artificial intelligences may have the potential to perform various tasks that humans can do and even activities that require creativity.

3. History of Artificial Intelligence

Although the concept of AI is widely used today, it takes place in almost all disciplines. The formation of the concept of AI dates back to ancient times. Daedalus, who is said to rule the wind during the ancient Greeks, can be given as an example of this idea with his effort to create artificial humans. Thus, we can say that the building blocks of the concept of AI extend back to the Ancient Greek period (Yılmaz, 2022). Table 1 shows the chronological order of the development of the concept of AI from past to present.

Table 1. Chronological History of Artificial Intelligence

Year	Development
1st century AD	In ancient times, Heron of Alexandria made automatons with mechanical mechanisms that could work with the power of water and steam.
1206	Automatically controlled machines working with water were made by Ebu'l İz Bin Rezzaz Al Cezeri, one of the pioneers of cybernetic science.
1623	Wilhelm Schickard invented the mechanical and four-operational calculator.
1672	Gottfried Leibniz developed the binary counting system that forms the abstract basis of today's computers.
1822 -1859	Charles Babbage built a mechanical calculator. Ada Lovelace is considered to be the first computer programmer with her work with punch cards on Babbage's machines. Lovelace's work includes algorithms.
1923	Karel Capek used the concept of robot for the first time in the theatrical show Rossum's Universal Robots (R.U.R).
1931	Kurt Gödel introduced the incompleteness theorem, which is named after him.
1936	Konrad Zuse developed a programmable computer with 64K memory called Z1.
1936	Alan Turing finished his paper on programmable numbers that paved the way for modern programming and AI.
1942	Isaac Asimov identified three laws of robotics in his book I Robot.
1943	Walter Pitts and Warren McCulloch published their paper, "The Logical Calculation of Ideas That Matter in Neural Activity", in which they describe neural networks that can learn.
1946	ENIAC (Electronic Numerical Integrator And Computer), the first computer in the size of a room with a weight of 30 tons, began to be used.
1948	The idea of a self-replicating program was introduced by John von Neumann.
1950	Alan Turing, considered the founder of computer science, introduced the concept of the Turing Test.
	The question, "Can machines think?" arose in Alan Turing's groundbreaking article, "Programmed Machines and Intelligence."
1951	The first AI programs were prepared for the device called Mark I.
1956	The Logic Theorist (LT) program, which is used to solve mathematical problems revealed by Simon, Shaw and Newell, has been accepted as the first AI system.
	The concept of AI was first used by John McCarthy at a conference at Dartmouth University.

Late 1950's Early 1960's	A semantic web was developed for machine translation by Masterman et al.
1958	McCarthy of MIT created the LISP (List Processing Language) language.
1960	Licklider explained the connection between man and machine in his work.
1962	Unimation, the first company to manufacture robots for the industrial field, was established.
1965	ELIZA, an AI program and chatbot, was written by Joseph Weizenbaum.
1966	The first mobile robot "Shakey" was produced at Stanford University.
1973	Protocols called TCP/IP began to be developed in DARPA.
1974	The term internet was used for the first time in the work of Kahn and Cerf.
1978	Simon won the Nobel Prize for his Bounded Rationality Theory, which is one of the important studies in the field of AI.
1979	The Standford Car has been successfully tested.
1981	IBM produced its first personal computer.
1993	Robots called Cog, which look like humans, started to be produced at MIT.
1997	In the game of chess, the world-famous player Kasparov was defeated by the supercomputer Deep Blue.
1998	The first AI toy named Furby was released.
2000	A robot named Kismet emerged that can use gestures and facial expressions during communication.
2005	The robot named Asimo, which has the closest human skill and AI is introduced.
2010	The robot named Asimo was enabled to move by using the power of mind.
2011	Apple has introduced Siri, the voice-activated personal assistant that offers suggestions, answers questions and executes commands.
	In the television show Jeopardy!, IBM's supercomputer Watson defeated two human champions.
2012	Google's self-driving cars have found their way in traffic autonomously.
	Rick Rashid, head of Microsoft Research, gave a speech where his speech was automatically translated into Chinese.
2016	Google's AlphaGo defeated one of the world's successful Go players, Lee Sedol.
2017	A new type of neural network, Transformer networks, has been introduced.
2018	Google has published BERT, a transformative network-based natural language processing model.
2019	GPT-2 with 1.5 billion parameters has been published by OpenAI.
2020	GPT-3 with 175 billion parameters has been published by OpenAI.
2021	A study named DALL-E, which has the ability to create images explained by writing, has been published by OpenAI.

(Yılmaz, 2022; New Scientist, 2011)

4. The Basics of Artificial Intelligence

The foundations of AI consist of expert systems, robotics, natural language processing, computer vision, speaking and comprehension. Figure 1 shows the basics of AI. In addition to these fundamentals; AI is also associated with philosophy, mathematics, computer, control theory, psychology and biology.

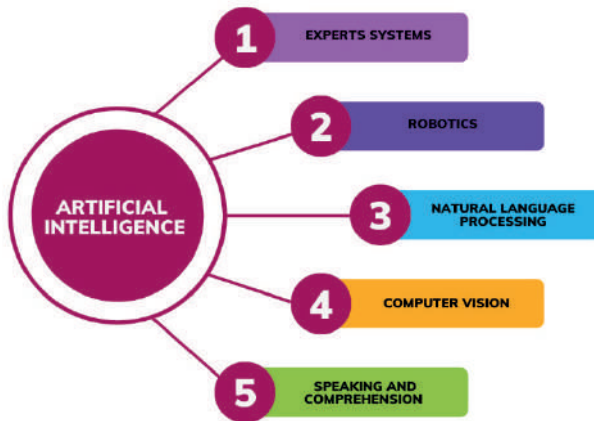


Figure 1. The Basics of AI

Expert Systems

Technology that solves problems and develops computer programs by benefiting from the knowledge and experience of an expert is called expert systems. In expert systems, the information obtained after solving a problem is stored and then used to solve a different problem (Öztürk and Şahin, 2018).

Robotics

The branch of science that emerged with the joint work of mechanical engineering, computer engineering, aerospace engineering and electronic engineering is called Robotics. AI combines with sensory and perceptual systems to reveal the branch of robotics. Robots are complex machines that are managed by software and generate work and value for a purpose (Pirim, 2006).

Natural Language Processing

Natural Language Processing (NLP) is a method that analyzes and tries to understand people's spoken languages. NLP has a wide range of

applications. The spelling correction, text-to-speech, author prediction, text summarization, information extraction, text-to-speech conversion, voice-to-text conversion, voice commands and cross-language translation can be given as an example for these applications (Yüksel and Karabiyık, 2022).

Computer Vision

Computer Vision involves acquiring, processing, analyzing and understanding digital images to obtain numerical and symbolic information. Computer Vision is an automatic extraction of important information from images (Stockman and Shapiro, 2001).

Speaking and Comprehension

The communication of the user with the machine creates the concept of speaking and understanding. This occurs in two stages. In the first step, the machine tries to recognize the speech that doesn't make the sense. In the second stage, it tries to understand the speech to work. (Yılmaz, 2022).

5. Artificial Intelligence Techniques

Let's imagine that AI is at the top of a big bubble and its techniques are listed as in the following. These techniques are machine learning, deep learning, artificial neural networks, expert systems, genetic algorithms and fuzzy logic (Uysal, 2009). AI is located at the top of the bubble as it covers all these techniques. Figure 2 shows the AI techniques.

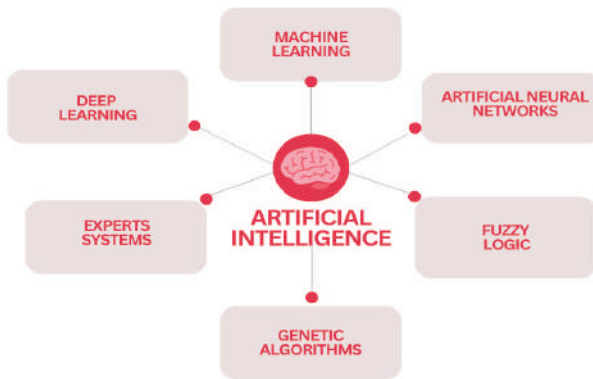


Figure 2. AI Techniques

Machine Learning

Machine Learning (ML) can be defined as a branch of science that aims to enable the computer to understand complex patterns and to give the computer the ability to make decisions by using the appropriate methods of the data obtained by different data collection techniques. Robotics, fraud detection, object recognition, natural language processing, medical diagnosis and computer games can be given as an example of usage areas of ML (Atak, 2022).

ML techniques are classified into four groups as supervised, semi-supervised, unsupervised and reinforcement learning as shown in Figure 3.

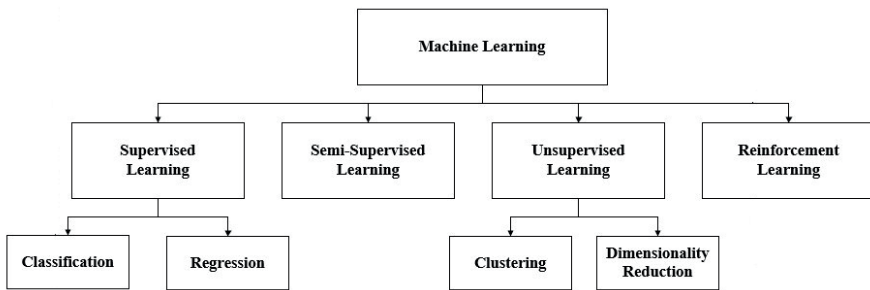


Figure 3. ML Techniques (Shobha and Rangaswamy, 2018)

Deep Learning

Deep Learning (DL) is a sub-field of ML that tries to learn high-level abstractions in data using hierarchical structures (Guo et al., 2016). DL uses many layers of nonlinear processing units for feature extraction and transformation (Şeker et al., 2017). In addition, DL is a type of ML that imitates the decision-making, analysis, observation and learning skills of human intelligence and uses large amounts of unattended data (Uludağ, 2020). The relationships between AI, ML and DL is shown in Figure 4.

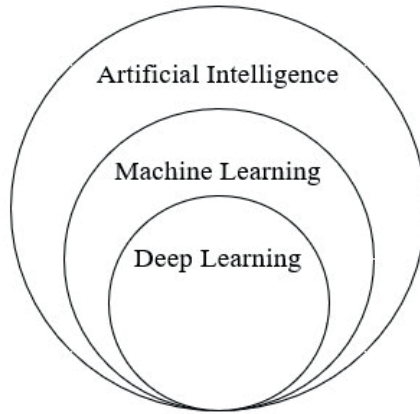


Figure 4. The Relationship Between AI, ML and DL (Mellit et al., 2020)

Detection of spam mails, autonomous tools, handwriting recognition, detection of acquisition, voice recognition, face recognition and credit card fraud detection can be given as example of deep learning applications (Doğan and Türkoğlu, 2019).

Artificial Neural Networks

Artificial Neural Networks (ANN) is an AI subfield that models and imitates the learning and information processing technique of the human brain. The main purpose ANN is to learn by oneself and to make decision by thinking like a human. In addition, it has the ability to memorize and create relationships between information (Kaynar et al., 2017).

A nerve cell in an ANN goes through the function of carrying inputs, as in biological nerve cells, and as a result, it is transmitted to the activation function. As a result of the activation function, an output value is produced and this value is transferred to another ANN (Güner, 2021). The corresponding terms in the biological neuron and the ANN cells are shown in Table 2.

Table 2. Corresponding terms in biological nerve cell and artificial neural network cell (Güner, 2021)

Biological nerve cell elements	Artificial neural networks cell elements
Dendrites	Sum function
Cell body	Transfer function
Axon	Activation function
Neuron	Inputs
Synapse	Weights

The structure of the ANN is shown in Figure 5.

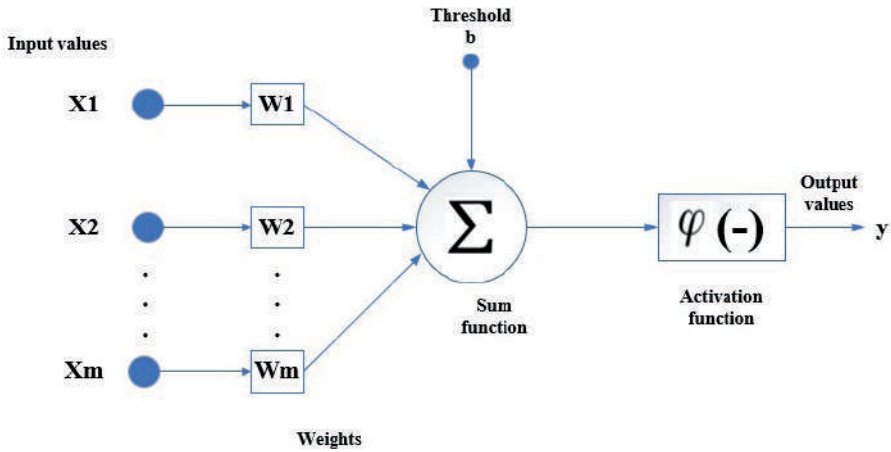


Figure 5. Structure of artificial neural network (Jin et al., 2016)

In Figure 5, the X_i values represent the input elements. All of the X_i input values are multiplied by W_i . The threshold value b is added to the information obtained as a result of the multiplication. In the next step, the activation function is applied and the output value y is obtained. The working logic of ANN is as shown in the figure above (Jin et al., 2016).

Expert Systems

Expert systems solutions are systems that solve problems by pretending to be an expert in problems that require the knowledge, skills and experience of an expert. The purpose of expert systems is to save the information and to reach a solution by using this information when a similar problem is encountered later. Basic structure of expert systems consists of knowledge base, working memory, decision making mechanism, database and user interface. Information is kept in the knowledge base section and new information is tried to be produced using this information. Information is stored in the database and is in constant interaction with the knowledge base. Information such as test results and question answers about the current problem is kept in working memory. The decision-making mechanism is the unit where search and inference are made. The user interface unit is the unit where information such as system performance, summary information and results are presented (Mankad, 2015). Figure 6 shows the general structure of expert systems.

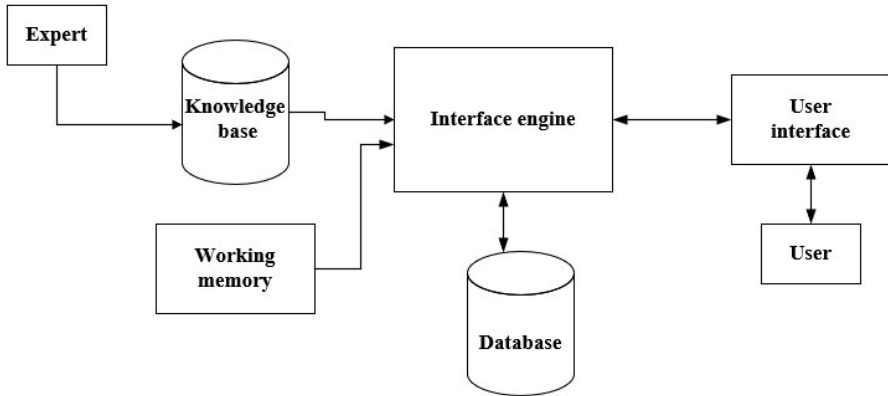


Figure 6. Structure of Expert System (Mankad, 2015)

Genetic Algorithms

All areas of artificial intelligence imitate the intelligence, brain functions and nervous system of living things. In addition, all areas of artificial intelligence imitate nature. For example genetic algorithms mimic natural selection and survival of the fittest, on which the theory of evolution is based. In other words, it aims to find the best solution among more than one solution during a problem (Atalay and Çelik, 2017). The general flow chart of genetic algorithms is shown in Figure 7.

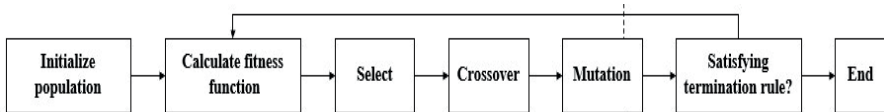


Figure 7. Structure of Genetic Algorithms (Peng, 2019)

Fuzzy Logic

In a research conducted on a subject, the researcher's lack of knowledge about the subject, insufficient or uncertain information is expressed as fuzzy (Yılmaz, 2022). Weather is an example of how fuzzy logic works. For example, in fuzzy logic, the weather is not classified as cold or hot. Classification is made according to intermediate values such as very cold, cold, warm, hot and very hot (Öztürk and Şahin, 2018). Application areas of fuzzy logic; washing machines, air conditioners, traffic lights, computer control, subway operation, vacuum cleaners, automatic brake and gear systems, object and character recognition, medical diagnosis and elevators can be given as examples. Fuzzy logic systems generally consist of 4 basic

elements. These elements are the blur interface, the inference engine, the rinse interface, and the database (Mitiku and Manshabia, 2018). The input is passed to the fuzzification interface. The fuzzy input is processed in the inference engine. The fuzzy output from the inference engine is transferred to the defuzzification interface. Then the crisp output is obtained. Figure 8 shows the general structure of fuzzy systems.

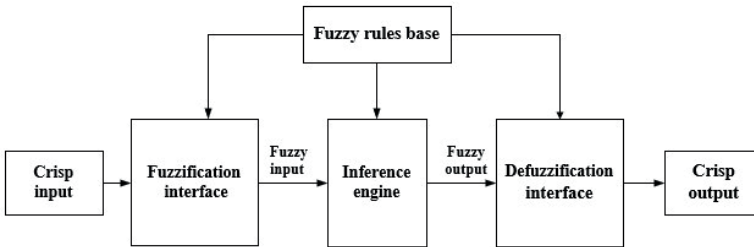


Figure 8. Structure of Fuzzy System (Mitiku and Manshabia, 2018)

6. Conclusion

Artificial intelligence (AI) development has gained momentum in recent years. AI has become a research hub in science and technology. Large companies like Google, Microsoft and IBM depend on AI and are applying it to more and more areas. AI is a rapidly developing field and is thought to have great potential in the future. Advances in areas such as ML, ANN and DL expand the capabilities and application areas of AI. In the future, AI will become more intelligent and autonomous, and its use will increase in many industries. AI will have a great impact in many areas such as disease diagnosis and treatment planning in healthcare, autonomous vehicles in transportation, smart robots in production and personalized services in the retail sector.

Human-machine interaction will become more natural and intuitive, AI systems will be able to better understand people and offer solutions more appropriate to their needs. However, the ethical, safety and social implications of AI must be considered. Issues with the use of AI include issues such as data privacy, bias, and moral responsibility. For this reason, while developing AI technologies, it is important to direct them to the benefit of humanity and to use them in accordance with ethical principles. Ethical rules and regulations are important to ensure that artificial intelligence is directed for the benefit of humanity and in line with the values of society. The future of AI will be exciting and transformative, but managing this potential in a beneficial and sustainable way is an important responsibility.

REFERENCES

- Atak, Ü. (2022). *Konteyner liman operasyonlarının makine öğrenmesi yöntemleri ile analizi*, İstanbul Teknik Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul.
- Atalay, M. & Çelik, E. (2017). Büyük Veri Analizinde Yapay Zekâ ve Makine Öğrenmesi Uygulamaları. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi*, 9(22), 155-172.
- Başaran, B. I. (2004). Etkili öğrenme ve çoklu zekâ kurami: Bir inceleme, *Ege Eğitim Dergisi*, 5(1).
- Cioffi, R., Travaglioni, M., Piscitelli, G., Petrillo, A., & De Felice, F. (2020). Artificial intelligence and machine learning applications in smart production: Progress, trends, and directions. *Sustainability*, 12(2), 492.
- Chen, L., Chen, P., & Lin, Z. (2020). Artificial intelligence in education: A review. *Ieee Access*, 8, 75264-75278.
- Doğan, F., & Türkoğlu, İ. (2019). Derin öğrenme modelleri ve uygulama alanlarına ilişkin bir derleme. *Dicle Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Mühendislik Dergisi*, 10(2), 409-445.
- Ertel, W. (2018). *Introduction to artificial intelligence*. Springer.
- Ginsberg, M. (1993). *Essentials of artificial intelligence*. California: Morgan Kaufmann.
- Guo, Y., Liu, Y., Oerlemans, A., Lao, S., Wu, S., & Lew, M. S. (2016). Deep learning for visual understanding: A review. *Neurocomputing*, 187, 27-48.
- Güner, O. Ö. (2021). *Töplü yemek hizmetlerinde makine öğrenmesi algoritmaları ile talep planlama*, İstanbul Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul.
- Hunt, E. B. (1975). *Artificial intelligence*. New York: Academic Press Inc.
- Jiang, Y., Li, X., Luo, H., Yin, S., & Kaynak, O. (2022). Quo vadis artificial intelligence? *Discover Artificial Intelligence*, 2(1), 4.
- Jin, C., Jang, S., Sun, X., Li, J., & Christenson, R. (2016). Damage detection of a highway bridge under severe temperature changes using extended Kalman filter trained neural network, *Journal of Civil Structural Health Monitoring*, 6, 545-560.
- Kaynar, O., Tuna, M. F., Görmez, Y., & Deveci, M. A. (2017). Makine öğrenmesi yöntemleriyle müşteri kaybı analizi, *Cumhuriyet Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Dergisi*, 18(1), 1-14.
- Kizi, K. F. U. (2022). *Strong and weak artificial intelligence*. Scholarzest.
- Mankad, K. B. (2015). An expert system design to categorize multiple intelligence of students, *The IUP Journal of Computer Sciences*, 9(3), 23-35.

- Mellit, A., Massi Pavan, A., Oglari, E., Leva, S., & Lughi, V. (2020). Advanced methods for photovoltaic output power forecasting: A review. *Applied Sciences*, 10(2), 487.
- Mitiku, T., & Manshahia, M. S. (2018). Neuro fuzzy inference approach: a survey. *Int. J. Sci. Res. Sci. Eng. Tech*, 4, 505-519.
- New Scientist Instant Expert (2021). *Düşünen makineler: Yaklaşan yapay zekâ çağı ve insanlığın geleceği* (1. bs.). İstanbul: Say.
- Nilsson, N. J. (2009). *The quest for artificial intelligence: A history of ideas and achievements*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Öztürk, K., & Şahin, M. E. (2018). Yapay sinir ağları ve yapay zekâ'ya genel bir bakış. *Takvim-i Vekayi*, 6(2), 25-36.
- Peng, J. (2019). Optimizing the transportation route of fresh food in cold chain logistics by improved genetic algorithms, *Int. J. Metrol. Qual. Eng.* 10, 14.
- Pirim, H. (2006). Yapay zekâ. *Yaşar Üniversitesi E-Dergisi*, 1(1), 81-93.
- Shobha, G., & Rangaswamy, S. (2018). *Chapter 8-Machine Learning Handbook of Statistics*. Elsevier.
- Stockman, G., & Shapiro, L. G. (2001). *Computer vision*. Prentice Hall PTR.
- Şeker, A., Diri, B., & Balık, H. H. (2017). Derin öğrenme yöntemleri ve uygulamaları hakkında bir inceleme, *Gazi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 3(3), 47-64.
- Tizhoosh, H. R., & Pantanowitz, L. (2018). Artificial intelligence and digital pathology: challenges and opportunities. *Journal of pathology informatics*, 9(1), 38.
- Uludağ, B. (2020). *İşitme kayıplı bireylerin derin öğrenme tabanlı ses duygu analizi*, İstanbul Aydın Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul.
- Uysal, A. E. (2009). *Yapay zekânın temelleri ve bir yapay sinir ağı uygulaması*. Marmara Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü, İstanbul.
- Yılmaz, A. (2022). *Yapay zekâ* (10. bs.), Soylu, İ. (Ed.). İstanbul: KODLAB.
- Yüksel, A. S., & Karabıyık, M. A. (2022). Doğal dil işleme yöntemleriyle metinden SQL sorgusu tahmini üzerine bir çalışma, *Niğde Ömer Halisdemir Üniversitesi Mühendislik Bilimleri Dergisi*, 11(4), 846-855.
- Zhang, C., & Lu, Y. (2021). Study on artificial intelligence: The state of the art and future prospects. *Journal of Industrial Information Integration*, 23, 100224.

Molla Lütfi'nin Tez'iful-Mezbah Eserinde Delos Problemine Getirdiği Çözümün Modern Matematik Açısından Bir Değerlendirmesi

Abdulhamit Küçükcaslan¹

Özet

Bu çalışmada, Osmanlı döneminde 15. yüzyılda ilmi çalışmaların zirve yaptığı dönemde yaşamış önemli bir bilim insanı olan Molla Lütfi'nin (Lütfullah b. Kutbeddin Hasan et-Tokadi) asırlarca çözülememiş Delos problemine getirdiği çözümün modern matematik açısından bir değerlendirilmesi yapılmıştır.

Giriş

Tam adı Lütfullah b. Kutbeddin Hasan et-Tokadi (bkz. [1]) olan Molla Lütfi, Osmanlı döneminde bilimin revaçta olduğu 15. yüzyılda yaşamış kendine münhasır bir kişiliğe sahip olan ilim ve bilim insanıdır. Doğum tarihi kesin değildir, fakat kendi beyanıyla Tokat'ta doğmuştur [2]. Sinan Paşa'dan kelim, felsefe ve mantık dersleri almıştır. Molla Lütfi, matematik eğitimini Ali Kuşçu'dan almış ve kendi döneminde yüksek seviyede matematik öğrenmiştir. 1470'te Fatih döneminde hazine kütüphanesinde müdürlük yapmış, II. Beyazıt döneminde ise birçok medresede çeşitli görevlerde bulunmuştur.

Molla Lütfi'nin *Risale fi Usuleti Seb'îş-Şidad* isimli risalesinde anlattıklarına göre, II. Beyazıt döneminde yaşanan haksızlık, liyakatsizlik ve adaletsizliklere sivri kişiliği nedeniyle tahammül edememesi akranlarının hasedine uğramasına sebep olmuş ve kendisine atılan iftiralar nedeniyle 24 Aralık 1494'te katline karar verilerek Sultan Ahmed Meydanı'nda kafası kılıçla kesilerek idam edilmiştir [2]. (Detaylar için ayrıca bkz. [4], [5], [6]).

1 Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Havacılık ve Uzay Bilimleri Fakültesi, Havacılık ve Uzay Mühendisliği Bölümü, a.kucukaslan@aybu.edu.tr

Molla Lütü, hem matematik ve fen bilimlerinde, hem de mantık, kelam ve felsefe alanlarında ihtisas görmüş ve bu alanlarda birçok eserler ortaya koymuş ender bir şahsiyettir [8].

“Sunak Taşının İki Katına Çıkarılması” anlamına gelen *Taz'ifu'l-Mezbah* isimli eserinin birinci bölümünde geometrinin bazı temel tanımlarından olan çizgi, kare, küp ve bunların iki katına çıkarılmasından bahsetmiştir. Aynı isimli eserin ikinci bölümünde ise tarihte kendisinden önceki dönemlerde bir çok matematikçinin de çözmeye çalıştığı meşhur Delos problemini ele alır.

Molla Lütü'nin bu problemi, İzmirli Theon'un *Platon'u Anlamak İçin Gereklî Matematik Bilgileri (Expositio rerum Mathematicarum ad Legendum Platonem Utilium* [8]) eserinden öğrendiği anlaşılmaktadır. İzmirli Theon, İskenderiye Kütüphanesi müdürü Eratosthenes'e atıfla, Delos adasında büyük bir veba salgını çıkınca ahalinin Apollon rahibine müracaat ederek bu salgının geçmesi için ne yapmak gerektiğini sorduklarında, rahibin tapınaktaki sunak (kurban kesilen yer) taşını iki katına çıkartmalarını tavsiye etmiştir. Fakat problem görüldüğü gibi kolay çözülemeyen bir matematik problemidir ve böylece çözümü zor olan matematik problemlerine bir yenisini eklemiştir. Henüz problemin zorluğunu fark edemeyen dönemin mimarları problemi çözmeye çalışır fakat niçin çözemediklerini tam olarak anlayamazlar. Bunun için dönemin matematikçi filozofu Platon'a giderler. Platon, matematiğe hakikatin (kutsal olanın) bilgisi ve hakikate giden yolun kilometre taşları olarak baktığından, rahibin amacının bu problemin çözümleri değil matematik bilgisine duyulan ihtiyacın önemine atıfta bulunmak olduğunu, Yunanlılara matematiği ihmal etmemeleri gerektiğini söyledikten sonra problemin geometride kullanılan *orta orantı* metodu ile çözülebileceğini bildirir. Hem Platon'un hem de Molla Lütü'nin döneminde bazı çevrelerin dikkatini matematiğin hayatımızdaki önemine işaret etmek amacıyla, Platonun bu erdemli davranışını, kanaatimizce, belki de yinelemek amacıyla Delos problemine çözüm getirmek istemiştir [9].

Delos Problemi

Molla Lütü Tez'ifül-Mezbah isimli eserinde Delos probleminden kısaca şu şekilde bahseder: Yunanlıların bazı mabetlerinde büyük bir veba salgınının meydana geldiği rivayet edilmiştir. Bu salgının, rivayetlere göre, Davud (a.s.)'in mabedi olduğu söylenir. Bazı İsrailoğulları peygamberlerine onun nasıl def edileceği sorulur. Allah onlara; küp şeklindeki sunaklarını iki katına çıkardıklarında vebanın ortadan kaldıracığını vahyeder. Fakat onlar ikinci bir sunak daha yapıp birincisine ilave ederler. Bunun üzerine veba ortadan kalkmadığı gibi aksine artar. Peygambere bunun sebebini sorarlar.

Onlara, sunağı iki katına çıkarmadıkları, aksine onun gibi başka bir sunak yaptıkları söylenir. Küpün iki katına bu metotla çıkarılamayacağını farkında değillerdir. Bunun üzerine ahali problemin çözümü için Platon'a gider. Platon şöyle der: *“Siz üç şeyden, hikmete ait üç ilimden yüz çeviriyorsunuz; bunlar aritmetik, geometri ve vefktir. Allah'ın vebaya müptela etmesi sizin için bir cezadır. Allah nezdinde felsefi ilimlerin bir ölçüsü vardır. Siz ne zaman ardışık oranla iki çizginin arasından iki çizgi çıkarabilerseniz sunağı da iki katına çıkarabilirsiniz. Bunu çıkarmadan çözüm yolu bulamazsınız”* [10].

Molla Lütfi, Delos problemini çözmek için Platon'un işaret ettiği hususlara odaklanır. Sunağın iki katına çıkarılması suretiyle vebanın yayılmasına sebep olan dar alanda bulaş riskinin azaltılması arasındaki neden-sonuç ilişkisini tespit eder. Salgın dar yerde biriken çok miktarda atık yoluyla olduğu için yer boy ve en bakımından genişledikçe birikme azalır; derinlik arttıkça içinde hava daha çok hareket eder. Böylece kokmaya sebep olacak şekilde havayı tamamen hapsetmez. Hava çok olduğu için kokutmaz, salgın azalır [11].

Molla Lütfi'nin Delos Problemine Getirdiği Çözüm

Molla Lütfi yaşadığı dönemde çağdaşlarından farklı bir zihin dünyasına sahipti. İlmî çalışmalara verdiği önemi aynı derecede bilimsel çalışmalara da vermiştir. Bunun yanısıra çağdaşlarının sadece ilmî çalışmalara önem vermesinden rahatsızdı. Özellikle matematik ilmini bilmenin önemine dikkat çekmek istiyordu. Çünkü matematik bilmeyen toplumların ilimde ve bilimde geri kalacağına inanıyordu. Bu amaçla, çağdaşlarının dikkatini tıpkı Antik Yunan'da Platon'un halkın dikkatini matematiğin önemine çektiği gibi Molla Lütfi de çağdaşlarına matematiğin önemini göstermek amacıyla Delos problemini çözüme gayretini göstererek gerçekleştirmeye çalışmıştır.

Molla Lütfi, Euclid geometrisi olarak bilinen *Elementler* isimli kitabının temel argümanlarını ve aksiyomatik yöntemini kullanarak literatürde Delos problemi olarak bilinen “sunağın (küp şeklinde olan yapının) hacminin iki katına çıkarılması” problemini çözüme girişiminde bulunmuştur. Probleme başlamadan önce dörtgen, iki doğrunun paralelliği, küp gibi temel geometrik şekillerin tanımını vermiştir. Akabinde alan, hacim hesaplarının elde edilmesinin arka planında bulunan matematiksel mantığı izah etmeye çalışmıştır. Alan elde etmek için yatay çizgilerin uzunluğu ile dikey çizgilerin uzunluklarını çarpma suretiyle elde etmeye çalışır. Hacim elde etmek için ise yine benzer yöntemle yatay ve dikey çizgilere derinlik boyutunu da ekleyerek bu üç boyutta bulunan çizgilerin uzunluklarının çarpılması ile elde edileceğine dikkat çekerek elde edilen bu alan ve hacimlerin iki katına çıkarmak için çeşitli yöntemlere başvurur. Fakat, Molla Lütfi kendi döneminden önceki

matematikçilerin bu problemde yaşadığı zorluğun henüz farkında değildir. Çünkü bir küpün hacmini 2 katına çıkarmak için 1 kenarı 2a katına çıkarmak yeterli gibi görünse de elde edilen şekil küp değil bir prizma olmaktadır. Benzer şekilde iki kenar da iki katına çıkardığımızda bu durumda hacim 4 katına çıkmakta ve elde edilen şekil ise yine küp değil prizma olmaktadır. Küpün 3 kenarını da 2 katına çıkardığımızda bu durumda elde edilen geometrik şekil küp olmakla birlikte hacim 8 katına çıkmaktadır.

İşte problemin zorluğu tam da buradan kaynaklanmaktadır. Yani küpün ayrıtlarını tam katlarına çıkararak Delos problemi çözülmüş olmuyor. Bunun yerine öyle bir oranda büyütmeliyiz ki küpün hacmi 2 katına çıkmalı ve yine elde edilen şekil küp olarak kalmalıdır. Bunun için küpün ayrıtlarını ne tamsayıların katlarına, ne de rasyonel sayıların katlarına çıkararak elde etmek yöntemiyle değil, ancak bir ayrıtı irrasyonel bir sayının katına çıkarmak suretiyle Delos problemi çözülmüş olacaktır. Molla Lütü döneminde irrasyonel sayıların tam değerini hesaplama yöntemi henüz bilinmediğinden Delos probleminin çözümü de mümkün olamamıştır.

Matematikteki bu tür hesaplamaları zihnimizin kolay kavrayamayışı çözüm süresini de uzatmıştır. Ayrıca, matematiğin bize kattığı bu tür bakış açılarına sahip olmayan zihinlerin doğru bildiğini düşündüğü fakat yanlış olan bilgilerle hareket etmenin sosyal, iktisadi, hukuki vb. hatalara neden olabileceği için doğru çözüm hayati önem taşımaktadır. Matematik bilmeyen hakim, adil olmayan kararlar verir. Çünkü matematiğin temelleri mantık ilminin temel ilkelerine dayanır. Bir başka ifadeyle, matematik mantık temelleri üzerine inşa edilmiştir. Hukuk teorisinde yargı kararlarının doğru alınması için de neden-sonuç ilişkilerinin doğru bir biçimde ilişkilendirme yöntemi olan analitik düşünme yöntemine ihtiyaç vardır. Analitik düşünmenin yöntemi mantık ilmi ile vücut bulur. Her iki ilmin de temelde ortak kesişim noktası mantık olduğundan matematiği zayıf olan yargıçların doğru karar vermesi de güç olmaktadır. Benzer şekilde, matematik bilmeyen işverenin, çalışanlarının ücretlerinin hesaplanmasında haksızlıklara neden olacağı aşikardır. Bu örnekler kolaylıkla çoğaltılabilir.

Molla Lütü, kendi döneminde matematik ilminin geldiği nokta itibariyle çağının paradigmasına takılmış ve sunağı (küpü) 2 katına çıkarmak için küpün her bir ayrıtını 2 katına çıkararak aslında küpü 8 katına çıkarma hatasını yapmıştır. Modern matematik ilmine göre, küpü iki katına çıkarmada doğru hesaplama yöntemi, herhangi bir küpün hacmini iki katına çıkarmak için herbir ayrıtını $\sqrt[3]{2}$ oranında artırmaktır. Buna göre elde edilecek küpün hacmi,

$$\text{Hacim} = (\text{Ayrıtı} \times \sqrt[3]{2})^3$$

formülüyle iki katına çıkarılmış olur. Bu formülde yer alan $\sqrt[3]{2}$ sayısı irrasyonel olduğundan bunun tam ve gerçek değerininin hesaplanması kolay olmamış ve ancak yüksek mertebeden polinomların çözüm yöntemlerinin geliştirilmesi ile mümkün olabilmektedir.

Sonuç

Molla Lütfi, Osmanlı döneminde ilmi çalışmaların zirve yaptığı dönemde yaşamış önemli bir ilim ve bilim insanıdır. Kendi döneminde bazı olumsuzları keskin ve sivri dili ile ifşa etmesi akranları tarafından birtakım iftiralara uğramasına ve idam edilmesine kadar giden süreci yaşamasına neden olmuştur. Molla Lütfi'nin matematik alanında yaptığı çalışmalardan günümüze kadar gelebilmiş tek eseri *Taz'îfü'l-Mezbah* isimli küçük risalesidir. Bu risalede tarihte Delos problemi olarak bilinen probleme çözüm getirmeye çalışmıştır. Bu çabasındaki asıl amaç ise, Platon'un dönemin halkına gösterdiği erdemli tavırda olduğu gibi matematik ilminden uzaklaşan çağdaşlarının medreselerde sığ ve bağınaz anlayışına adeta bir başkaldırı olup matematik ilminin hayatımızdaki önemine dikkat çekmektir. Molla Lütfi'nin günümüzde modern matematik açısından Delos problemine getirdiği çözüm yanlış olsa bile asıl amacının matematiğin önemine dikkat çekme olması son derece kıymetli bir gayret olup, bu gayretin 21. yüzyıl Türkiye'sinde matematikçiler tarafından da gösterilmesi ülkemizin bilimsel ve teknolojik açıdan muassır medeniyetler seviyesine taşınmasında hayati önem taşımaktadır.

Kaynaklar

- [1] Katip Çelebi, *Keşfüz'z-Zünun*, c. 2, s. 1253, 1905, 1762, 1765; Gökyay, O. Ş., *Molla Lütü*, Ankara 1987. s. 35.
- [2] Molla Lütü, *Şerhu Merzuati'l-Ulüm*, Köprülü Ktb., 1596, vr. 25b; Hoca Sadeddin, *Tacü't-Tevarih*, İstanbul 1279, c. 2 s. 547.
- [3] Mecdî, *a.g.e.*, s. 297.
- [4] Maraş, İbrahim, *Molla Lütü'nin Felsefi ve Kelâmî Görüşleri*, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniv. Sosyal Bilimler Enstitüsü, Ankara 1992, s. 42-84; Molla Lütü, *Harname*, Türk Folklorü, Belleten, 1986, s. 157- 182.
- [5] Molla Ahaveyn, *a.g.e.*, Milli Ktp. nüs., vr. 33 (a).
- [6] Taşköprülüzâde, *Şakâyiku'n-Nu'mâniyye*, Beyrut 1975, s. 170; Mecdî, *a.g.e.*, s. 298.
- [7] Demirkol, Murat, *Molla Lütü'nin Matematikçiliği ve Tez'ifü'l-Mezbah Adlı Eseri*, Osmanlı Bilim ve Düşünce Tarihi Sempozyumu, Gümüşhane, Türkiye, 08-09 Mayıs 2014, s. 49-64.
- [8] Hiller E., Szymaci T., *Expositio Rerum Mathematicarum ad Legendum Platonem Utilium*, Leipzig, 1978.
- [9] Molla Sarı Lütü Lutfullah, *La duplication de l'autel: Platon et le probleme de Delos: Risâle-i Taz'ifü'l-Mezbah*. Hasan Tokadi Hanefi Molla Lütü, 900/1494-95; yay. M. Şerefettin Yaltkaya; çev. Abdülhak Adnan Adıvar, Henry Corbin. İstanbul: Institut Français d'Archeologie de Stamboul, 1940. (Paris, Beyrut: E. de Boccard Editeur, el-Matbaati'l-Katalikiyye) 61, 23 s.; *Taz'ifü'l-Mezbah* olarak meşhurdur. Geometri. *Risâle-i Taz'ifü'l-Mezbah*, İsam demirbaş no: 062768 ile İSAM kütüphanesinde de kayıtlıdır.
- [10] Molla Lütü, *Tez'ifü'l-Mezbah*, İsam demirbaş no: 062768 ile İSAM kütüphanesinde de kayıtlıdır; s. 12-13.
- [11] Molla Lütü, *a.g.e.*, s. 15-16.

Borik Asit

Mustafa Cengiz¹

İsa Kıran²

Canan Vejselova Sezer³

Adnan Ayhancı⁴

Özet

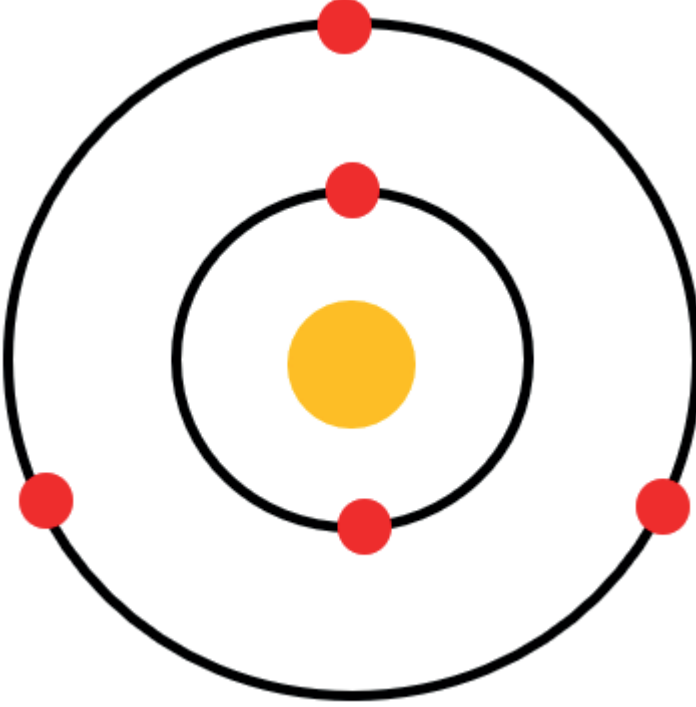
Bir element olarak bor ilk kez Tibet ve Mısır Medeniyetleri tarafından kullanılmıştır. Bor, IX. Araplar tarafından ilaç yapımında değerlendirilmiştir. Dünyada ilk sassolit kaynakları İtalya'da Tuscani'de, ülkemizde ise Balıkesir'de görülmüştür. Borik asit kolemanit ve sülfürik asit veya boraks-mineral asit tepkimesi sonucu oluşmaktadır. Doğada serbest olarak bulunamayan bor sert ve beyaz bir elementtir. Doğada bulunma hali mineraller şeklindedir. Borun farklı izotopları da doğada mevcuttur. Yüksek termal nötron yakalama kapasitesi nedeniyle ¹⁰B izotopu nükleer sanayiinde kullanılmaktadır. Ayrıca bor farklı elementler ile bileşik oluşturabildiğinden endüstrinin farklı alanlarında kullanıma sahiptir. Bor elementinin oksijen ile bağ yapmış bileşiklerden oluşan yatakları Türkiye'de oldukça fazla bulunmaktadır ve ekonomik önemleri yüksektir. Canlılar açısından değerlendirdiğimizde, bor organizmaya dışardan alınması gereken ve sağlık durumunun devamı için gerekli bir elementtir. Nötron yakalama özelliği ile sağlıklı hücrelere zarar vermeden kanser tedavisinde kullanılabilmesi borun sağlık alanındaki uygulamalarından sadece bir tanesidir. Bu bilgilerden yola çıkılarak, bu bölümde borik asidin yapısı, genel özellikleri, doğada bulunma şekli, uygulama alanları, organizmalardaki etkileri ve deneysel çalışmalar ve tıbbi açıdan kullanımına yer verilmiştir.

- 1 Siirt Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Matematik ve Fen Bilimleri Eğitimi Bölümü, Siirt, TÜRKİYE
- 2 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Eskişehir, TÜRKİYE
- 3 Eskişehir Teknik Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Eskişehir, TÜRKİYE
- 4 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Eskişehir, TÜRKİYE

1. GİRİŞ

Bor elementinin ilk kez Tibet Medeniyeti tarafından kullanıldığı, Mısır Medeniyeti tarafından ise sağlık alanında uygulandığı, Arap Medeniyeti tarafından da IX. yüzyılda ilk kez ilaç yapımında kullanıldığı bilinmektedir. XVIII. yüzyılda İtalya'nın Tuscani bölgesinde sassolit kaynakları görülmüştür. Ülkemizde bilinen ilk bor elementi kaynaklarına Balıkesir'in Susurluk ilçesinde rastlanmış, bor elementinin işletilmesine yönelik çalışmalar ise XIX. yüzyılda yapılmıştır (Tenmak Boren, 2023). Borik asit, ortoborik asit olarak da bilinen bor elementinin zayıf bir asitidir. Kimyasal formülü H_3BO_3 veya $B(OH)_3$ olarak gösterilmektedir. Borik asit, kolemanitin ($Ca_2B_6O_{11} \cdot 5H_2O$) sülfürik asit (H_2SO_4) ile tepkimeye girmesi sonucu oluşur ayrıca boraksın mineral asit ile tepkimeye girmesi de borik asit oluşumunu sağlar (Etimaden, 2023).

Bor sert ve beyaz bir elementtir. Diğer elementlere olan yüksek afinitesi nedeniyle serbest halde bulunmayan bor elementi bileşik oluşturarak tuz halinde bulunmaktadır. Doğada 200'den fazla bor minerali bulunmaktadır. Oksijen ile oluşturulan bileşiklerin genel adı borattır. Bor elementi periyodik cetvelin IIIA grubunda bulunan tek ametaldir. Simgesi "B" ile gösterilmektedir. Atom numarası 5, atom kütlesi 10.81 Da ve 2.84 g/cm^3 yoğunluğuna sahiptir (Naghii, 1999). Erime noktası $2200 \text{ }^\circ\text{C}$, kaynama noktası ise $4002 \text{ }^\circ\text{C}$ 'dir. Bor elementinin kararlı izotopları 10B ve 11B'dir. 11B izotopunun doğada bulunma oranı 10B izotopunun bulunma oranından daha fazladır. 10B izotopu yüksek termal nötron yakalama kapasitesine sahiptir dolayısıyla nükleer sanayide kullanılmaktadır. Türkiye'de 10B izotopunun yüksek miktarda bulunduğu bilinmektedir. Bor elementi diğer elementler ile bileşik oluşturabilme özelliğinden dolayı bor endüstrisinde farklı ürünlerin oluşmasına olanak sağlamaktadır. Sodyum kökenli boraks veya kalsiyum kökenli kolemanit bu bileşiklere örnektir. Bor elementi saf haliyle ilk kez Fransız kimyacılar Baron Louis Jacques Thenard ve Joseph Louis Gay-Lussac ile İngiliz kimyacı Sir Humphrey Davy tarafından 1808 tarihinde elde edilmiştir (Pehlivan, 2014; Tenmak Boren, 2023).



Şekil 1. Bor elementinin atomik gösterimi

Doğada bulunan borik asit (H_3BO_3) bir hidrojen borat örneği olup sassolit mineral olarak ilk kez İtalya'da üretilmiştir (Tenmak Boren, 2023). Ekonomik öneme sahip bor yatakları, oksijen ile bağ yapmış bileşikler olarak, Türkiye ve Amerika Birleşik Devletleri'nde bol miktarda bulunmaktadır. Türkiye'nin sahip olduğu bor kaynakları; Balıkesir/Bigadiç, Bursa/Kestelek, Eskişehir/Seyitgazi (Kırka) ve Kütahya/Emet'te yer almaktadır (Tenmak Boren, 2023). Bor elementinin yaygın olarak bulunduğu bölgeler; Akdeniz havzasından Orta Asya'ya uzanan bölgeler, A.B.D., Brezilya ve Çin'i içine alır (Smith ve McBroom, 2000; Kabu ve Akosman, 2013; Edwards, 2005).

Bor organizmada sentezlenmeyen dışardan alınması gereken bir elementtir. Seksenli yıllardan sonra borun insan sağlığı için gerekli olduğu ortaya konulmuştur. Nötron yakalama tedavisi ile sağlıklı hücrelere zarar vermeden kanser tedavisinde kullanılabilmesi buna örnek gösterilebilir (Tenmak Boren, 2023).

2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR VE TIBBİ AÇIDAN BORİK ASİT

Bor elementi, canlılar için bir besin ögesi olarak tanımlanmaktadır. Canlı organizmada bor, metabolik faaliyetlerin düzenlenmesinde kullanılmaktadır. Borik asit; artrit, beyin hasarı, kanser ve inflamasyon gibi birçok fizyolojik sürecin tedavisinde alternatif seçenek olarak gösterilmektedir (Cengiz vd., 2022). Bor, doğada bileşikler olarak bulunmaktadır (Smith ve McBroom, 2000). Borun doğada bileşik oluşturduğu elementlerden biri de oksijendir. Bor elementinin dört oksijen atomuyla yapmış olduğu bileşik borat, üç oksijen atomuyla yapmış olduğu bileşik ise ortoborik asit (borik asit) olarak isimlendirilmektedir. Ayrıca, bor elementi oksijen ve hidroksil molekülüne karşı güçlü bir çekim kuvveti eğilindedir (Loomis ve Durst, 1992). Bor kimyasal yönüyle değerlendirildiğinde çok sayıda bileşen ile reaksiyona girebilmektedir. Bu durum bor elementinin birçok canlı organizmada enerji ve mineral metabolizmasında etkin olmasını sağlamaktadır (Nielsen, 1988). Bor elementi piridoksin, riboflavin, polisakkaritler ve piridin nükleotidleri ile reaksiyona girebilmektedir (Samman vd., 1998). Bor elementi doğada genel olarak borat şeklinde bulunan sedimanter kayalar, deniz suları ve toprakta çok miktarda bulunmaktadır. And dağlarında, Himalayalar ve Kaliforniya'da zengin maden yatakları şeklinde bulunmaktadır (Howe, 1998).

Borat formunda yüksek çözünürlük nedeniyle bor, canlı organizmalarda fazla bulunmaktadır (Argust, 1998). Bor elementi diğer elementlerden farklı olarak suda çözünebilme özelliğindedir. Canlıda çoğunlukla borik asit formunda bulunmaktadır (Sutherland vd., 1998; Montagner vd., 2023). Borik asit çeşitli organların yapısında farklı miktarlarda olmak üzere en çok kemikler, tırnaklar ve saç yapısında bulunmaktadır (Ku vd, 1991; Moseman, 1994; Newnham, 1991). Kemiklerdeki borik asit konsantrasyonu besin yoluyla alınan borik asit miktarına bağlıdır (Chapin vd., 1998). Vücut sıvıları değerlendirildiğinde ise tam kan ve serum örneklerine kıyasla idrarda borik asit içeriğinin en yüksek olduğu rapor edilmiştir (Abou-Shakra vd., 1989). İnsanlarda borik asit eksikliğinin belirtisi olarak, idrarda kalsiyum atılımının artması gösterilebilir (Samman vd., 1998). Borik asidin besin yolu ile vücuda alınmasında birçok kaynak bulunmaktadır. Esas olarak bitkilerden alınmakta olup (Bhasker vd., 2015), içme suyundan da alınabilmektedir (Hunt vd., 1991). Bitkiler, bor elementini topraktan borik asit şeklinde almaktadırlar (Brown ve Shelp, 1997; Newnham, 1977; Green ve Ferrando, 1994; Hunt vd., 1991; Nielsen, 1998; Bişa vd., 2022; Sizmaz vd., 2021).

Bor element seviyesinde insan vücudunda gastrointestinal sistemlerdeki mukoza duvarlarından, göz ve vajina bölgelerinden kolaylıkla emilebilmektedir

(Hunt, 1998; Tibbitts vd., 2000; Vanderpool ve Johnson, 1992; Sızmaç vd., 2021). Vücuttan atılma şekli ise idrar yoludur. Çok az bir kısmı ise ter, solunum veya diğer atılma mekanizmaları ile gerçekleşir (Samman vd., 1998; Clarke vd.,1987). Borik asit alımının aşırı olması durumunda, renal kontrol mekanizması ile homeostatik denge sağlanmaktadır (Sutherland vd., 1998). Dahası, oksidoredüktaz ve bazı serin proteaz enzimlerin *in vitro* etkilerini borik asit tarafından inhibe edildiği bildirilmiştir (Hunt, 2003; Power ve Woods, 1997).

Borik asit, immünolojik reaksiyonlar, insülin metabolizması ve enerji sistemlerinde aktif görev alan ayrıca canlı organizmaların çoğunda 20'den fazla enzimin etkinliğini sağlamaktadır. Oksidoredüktazlar, transferazlar, hidrolazlar ve izomerazlara dahil olan birçok enzim borik asit varlığında substratlarına bağlanarak etkinlik kazanmaktadırlar. Borik asit insülin salımı, bağışıklık mekanizması ve enzimatik regülasyonda görev üstlenmiştir (Hunt, 1998). Enzimatik reaksiyonlarda, hidroksilasyon tepkimelerinin borik asit varlığında gerçekleştiği rapor edilmiştir (Kabu ve Civelek, 2012). Borik asidin etkilediği bir enzim de melanin pigmentinden sorumlu tirozinazdır (Kılıç, 2022).

Borik asit, kalsiyum, magnezyum, fosfor ve kemik metabolizmasında rol oynayabileceği bildirilmektedir (Wilson ve Ruszler, 1996; Hunt ve Nielsen, 1981, Nielsen, 1990; Biç vd., 2022). Magnezyumun diyetle alınan borik asit miktarını değiştirebileceği ayrıca organizmanın almış olduğu borik asit, plazma kalsiyum seviyesi ve kemik mineralizasyonunda da artışa sebep olabileceği, yapılan bilimsel çalışmalarda belirlenmiştir (Nielsen vd., 1987; Estevez-Fregoso vd., 2023). Borik asit, kalsiyum seviyesini azaltabilmekte aynı zamanda D vitamini metabolizmasını etkileyerek hücre zarı fonksiyonlarını etkilemektedir (Samman vd., 1998).

Bor hidroksil yapı ile organik bileşik oluşturma afinitesine sahiptir. Bağlanma sonucu testosteron ve 17- β östradiol yapılarının oluşumu, steroid hormon yapısına hidroksil oluşumunu kapsamaktadır (Nielsen vd., 1987; Estevez-Fregoso vd., 2023). Borik asit steroid hormon halkalarının hidroksilasyonunu hızlandırmakta olup bazı hastalıkların önlenmesine yardımcı olabilmektedir. Ayrıca, borik asit insanlarda östrojen, testosteron ve iyonik kalsiyum seviyelerinde farklılaşma oluşturabilmekte ve D vitamini ve magnezyumun olumsuz etkilerine karşı koruma sağlamaktadır (Naghii ve Samman, 1997; Hunt ve Nielsen, 1981; Hunt vd., 1994; Nielsen vd., 1987; Nielsen, 1990).

Kemik hastalıklarında borik asit tedavisinin etkisi laboratuvar ve patolojik değerlendirmeler sonucunda ortaya konulmuştur (Güzel

vd., 2016). Organizmada yaşlanma sonucunda kemik yapısı olumsuz etkilenecek zayıflamaktadır. Yaşlanma sürecindeki kemik kaybının borik asit uygulaması nedenli kalsiyum ve magnezyum metabolizması hızını artırarak önenebileceği rapor edilmiştir (Nielsen ve Shuler, 1992; Miljkovic vd., 2009; Naghii vd., 2006). Buna ilaveten, borik asit osteoblast hücrelerinin proliferasyonunu teşvik etmektedir (Hakki vd., 2010). Besinlerle alınan borik asit miktarının azalması kemik dokularındaki bor miktarını azaltmaktadır (Moseman, 1994; Kot, 2009; Hakki vd., 2010; Gallardo-Williams vd., 2003; Nielsen, 2004). Romatoid artrit semptomlarının hafifletilmesinde borik asidin etkili olabileceği belirtilmiştir (Nielsen, 1988). Artritli dokulardaki borik asit seviyelerinin sağlıklı kemiklerde bulunan borik asit seviyelerinden daha az olduğu, ayrıca sinoviyal sıvı içerisinde borik asit miktarının sağlıklı bireylere kıyasla düşük oranda bulunduğu saptanmıştır (Newnham, 1991). Dahası, borik asit oksidatif hasarın etkilerini baskılayarak karaciğer fonksiyonlarının iyileşmesine yardımcı olabileceği belirtilmiştir (Kucukkurt vd., 2015). Karaciğerdeki lipid seviyelerinin azalmasını sağlayarak glikojen metabolizmasını da etkileyebilmektedir (Hunt ve Nielsen, 1988).

Bunlara ilaveten, borik asidin merkezi sinir sistemi işlevi için gerekli bir bileşen olduğu bilinmektedir (Basoglu vd., 2017). İnsanlarda ve bazı hayvan türlerinde elektriksel iletimin sağlanmasında borik asidin görev aldığı belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda bor seviyesindeki azalmanın elektriksel iletimi etkilediği sonucu rapor edilmiştir (Kabu ve Uyarlar, 2015). Bununla birlikte, borik asit takviyesi, ileri yaş grubunda psikomotor becerilerin ve kısa süreli hafıza gelişimini sağlarken aynı zamanda dikkat artışı ve zihinsel algı açıklığına da katkı sağlamaktadır (Penland, 1995; Soriano-Ursúa, 2014; Penland, 1998). İnsanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalarda eksik bor alımı sonucunda beyin ve psikolojik dengenin olumsuz etkilenebileceği ifade edilmiştir (Penland, 1998). Uygun koşullarda alınmış borik asit takviyesinin motor bilişsel süreçleri, zihinsel algı açıklığını ve el becerilerini düzelterebileceği yaşlı erkek ve kadınlarda elektroensefalografi (EEG) bulguları ile gösterilmiştir (Penland, 1995; Penland, 1998). Ayrıca, düşük dozlarda borik asidin deneysel epilepside tedavi açısından etkili olabileceği ifade edilmiştir (Karademir ve Arslan, 2019). Ayrıca yapılan çalışmalarda borik asidin beyin için bir tedavi seçeneği olabileceği gösterilmiştir (Akkoyun vd., 2020).

Bor elementinin insan vücudundaki bir diğer etkisi de hormonlar üzerinedir (Nielsen vd., 1987; Naghii ve Samman, 1997; Samman vd., 1998; Nielsen, 2014). Borik asit, menopoza geçiren kadınlarda östrojen salınmasını artırabilir, cinsiyet hormonlarının düzenini olumlu yönde etkiler ve hormon replasmanına olan ihtiyacı da azaltma yönünde etki gösterebilir (Nielsen

vd., 1987; Sheng vd., 2001; Samman vd., 1998; Wu vd., 2021). Borik asidin kontraseptif ilaçlarla veya vajina etkenli durumlarda kullanılabileceği bildirilmiştir (Moore, 1997). İnsan diyet ile almış olduğu borik asidi, 17- β -östradiol, kalsitonin ve 25-hidroksikolekalsiferol gibi hormonların faaliyetlerini etkilemede kullanabilir, bu durumun hücre membran yapısı ile ilişkilendirebileceği mümkündür (Nielsen, 2000; Wu vd., 2021).

Borik asidin kollajen ve protein yapısı veya proteoglikanlar üzerinde etkinlik göstererek yaraların iyileşmesini kolaylaştırdığı rapor edilmiştir (Benderdour vd., 1998; Nzietchueng vd., 2002; Benderdour vd., 2000). Aynı zamanda keratinosit göçünü sağlayarak ve DNA çift iplikçiklerinde kırılma hatları oluşturarak yara iyileşmesi üzerinde hızlandırıcı aktivite gösterebilmektedir (Tepedelen vd., 2016).

Besin yoluyla alınan bor, natural killer ve T hücrelerinin proliferasyonunu artırmaktadır (Xiao vd., 2015). Borun immün yanıt ve bağışıklık sistemi ile ilişkisi lökositler tarafından salınan serin proteazların inhibisyonu, lökotrien salımının baskılanması, T hücrelerinin mekanizmalarını ve antikolları etkileme şeklinde açıklanabilir. Bu ilişkinin kanser tedavi protokollerinde de uygulanabileceği görüşü bulunmaktadır (Hunt, 1998; Sızmaç vd., 2021).

Borik asit, vücutta glutatyon kaynaklarını artırarak oksidanların nötr hale getirmektedir (Balabanlı ve Balaban 2015; Cao vd., 2008; Coban vd., 2015). İnsan kan örneklerinde katalaz ve süperoksit dismutaz enzimlerinin aktiviteleri borik asit varlığında artmaktadır (Türkez vd., 2007; Cengiz vd., 2022). Yapılan bir çalışmada, intraperitoneal olarak uygulanan borik asidin, renal iskemi reperfüzyon nedenli pankreas lipid peroksidasyonu üzerindeki etkilerini azalttığı belirtilmiştir (Şentürk vd., 2018). Bir diğer çalışmada, hepatoselüler karsinom hücre hattı üzerine uygulanan borik asidin antioksidan özelliği nedeniyle glutatyon peroksidaz enzimini etkileyerek terapötik bir ajan olma potansiyeli vurgulanmıştır (Çalışkan, 2023). Diyetle alınan borun seviyesinin oksidatif DNA hasarını azaltabileceği ifade edilmiştir (Yılmaz, 2014). Borik asidin antioksidan, antiinflamatuvar ve rejeneratif özelliklere sahip olması siklofosamid nedenli karaciğer hasarını önleyebilme etkisini açıklamaktadır (Cengiz vd., 2019; Önder vd., 2023). Ayrıca, borik asit antioksidan kapasitesi ile, oksidatif stres nedenli kalp hasarı ve nörotoksisitenin gelişiminde koruyucu role sahiptir (Gür vd., 2023; Yıldızhan vd., 2023; Cengiz, 2018).

Yapılan bilimsel çalışmalar sonucunda, borik asidin, insan prostat kanseri tedavisi üzerinde pozitif etkisinin olduğu gösterilmiştir (Barranco ve Eckhert, 2006; Barranco vd., 2009). Borik asidin anti kanser özelliği, Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) ile kalsiyum kanalı üzerindeki etkinliği ile

ilişkilendirilmektedir (Belenky vd., 2007; Pollak vd., 2007; Barranco vd., 2009; Henderson, 2009). Ayrıca, borik asit anti kanser etkinlik açısından *in vitro* ve *in vivo* araştırmalarda kullanılmaktadır. Araştırmalar sonucunda borik asidin meme (Barranco ve Eckhert, 2004, Kahraman ve Göker, 2023), kolon (Sevimli, 2018), medüller tiroid (Yıldırım, 2019; Ersöz, 2021) ve melanoma (Kılıç, 2022) gibi birçok kanserin tedavisinde alternatif seçenek oluşturma potansiyeli olduğu rapor edilmiştir.

Literatürde yer alan çalışma sonuçlarına dayanılarak borik asidin organizmaya alımı ve deneysel modellemeler ile faydalı etkileri gösterilmiştir. Gelecekte yapılacak olan çalışmalarla borik asidin birçok farklı etkisinin ortaya konulabileceği görülmektedir. Ülkemizde bol miktarda rezervi bulunan borik asidin etkinliğinin araştırılması ve ortaya konulması rezervlerin etkin kullanılabilmesi açısından önemlidir. Bu konuda yapılacak araştırmaların sonuçları ekonomi, bilim, enerji gibi birçok alanı etkileyebileceğinden ülkemizi doğal rezervlerin kullanımı ve milli ve yerli tedavi seçenekleri sunma konusunda daha üst seviyelere taşıyabilme potansiyelindedir.

KAYNAKLAR

- Abou-Shakra, F. R., Havercroft, J. M., and Ward, N. I (1989). *Lithium and boron in biological tissues and fluids*. Trace elements in medicine, 1989; 6, 142.
- Akkoyun, H.T., Bengu, A.Ş., Akkoyun, M. B., Ulucan, A., Izgi, M.S., Sahin, Ö., Ekin, S., Melek, Ş (2020). *Investigation of Protecting Effect of Boric Acid against Mercury II Chloride Toxicity in Rat Brain Tissue*. Türk Doğa ve Fen Dergisi, Sayı 2, Cilt 9, Sayfa 127-133. <https://doi.org/10.46810/tdfd.819741>
- Argust, P (1998). *Distribution of boron in the environment*. Biological trace element research, 66(1-3), 131–143. <https://doi.org/10.1007/BF02783133>
- Balabanlı, B., Balaban, T (2015). *Investigation into the Effects of Boron on Liver Tissue Protein Carbonyl, MDA, and Glutathione Levels in Endotoxemia*. Biological trace element research, 167(2), 259–263. <https://doi.org/10.1007/s12011-015-0301-z>
- Barranco, W. T., Eckhert, C. D (2004). *Boric acid inhibits human prostate cancer cell proliferation*. Cancer letters, 216(1), 21–29. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2004.06.001>
- Barranco, W. T., Eckhert, C. D (2006). *Cellular changes in boric acid-treated DU-145 prostate cancer cells*. British journal of cancer, 94(6), 884–890. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603009>
- Barranco, W. T., Kim, D. H., Stella, S. L., Jr, Eckhert, C. D (2009). *Boric acid inhibits stored Ca²⁺ release in DU-145 prostate cancer cells*. Cell biology and toxicology, 25(4), 309–320. <https://doi.org/10.1007/s10565-008-9085-7>
- Basoglu, A., Baspınar, N., Tenori, L., Vignoli, A., Gulersoy, E (2017). *Effects of Boron Supplementation on Peripartum Dairy Cows' Health*. Biological trace element research, 179(2), 218–225. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-0971-9>
- Belenky, P., Bogan, K. L., Brenner, C (2007). *NAD⁺ metabolism in health and disease*. Trends in biochemical sciences, 32(1), 12–19. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2006.11.006>
- Benderdour, M., Hess, K., Dzondo-Gadet, M., Nabet, P., Belleville, F., Dousset, B (1998). *Boron modulates extracellular matrix and TNF alpha synthesis in human fibroblasts*. Biochemical and biophysical research communications, 246(3), 746–751. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1998.8688>
- Benderdour, M., Van Bui, T., Hess, K., Dicko, A., Belleville, F., Dousset, B (2000). *Effects of boron derivatives on extracellular matrix formation*. Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS), 14(3), 168–173. [https://doi.org/10.1016/S0946-672X\(00\).80006-1](https://doi.org/10.1016/S0946-672X(00).80006-1)

- Bhasker, T. V., Gowda, N. K. S., Pal, D. T., Bhat, S. K., Pattanaik, A. K (2015). *Boron profile in common feedstuffs used in tropical livestock systems*. Animal Feed Science and Technology 209, 280–285. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2015.08.003>
- Biță, A., Scorei, I. R., Bălșeanu, T. A., Ciocîlteu, M. V., Bejenaru, C., Radu, A., ... & Benner, S. A. (2022). New insights into boron essentiality in humans and animals. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16), 9147.
- Brown. P. H., Shelp B. J (1997). *Boron mobility in plants*. Plant and Soil, 193: 85–101. Kluwer Academic Publishers. Printed in the Netherlands. Chapter 7. A_1004211925160.pdf
- Cengiz, M (2018). *Ratlarda Siklofosfamid Nedenli Kardiyotoksisite Üzerine Borik Asitin Koruyucu Etkileri*. BEÜ Fen Bilimleri Dergisi, 2018 7(1)., 113-118. 10.17798-bitlisfen.415381-498097.pdf
- Cengiz, M., Yildiz, S. C., Demir, C., Şahin, İ. K., Teksoy, Ö., & Ayhanci, A. (2019). Hepato-preventive and anti-apoptotic role of boric acid against liver injury induced by cyclophosphamide. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 53, 1-7.
- Cengiz, M., Ayhanci, A., Akkemik, E., Şahin, İ. K., Gür, F., Bayrakdar, A., ... & Gür, B. (2022). The role of Bax/Bcl-2 and Nrf2-Keap-1 signaling pathways in mediating the protective effect of boric acid on acrylamide-induced acute liver injury in rats. *Life Sciences*, 307, 120864.
- Cao, J., Jiang, L., Zhang, X., Yao, X., Geng, C., Xue, X., Zhong, L (2008). *Boric acid inhibits LPS-induced TNF-alpha formation through a thiol-dependent mechanism in THP-1 cells*. *Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*., 22(3)., 189–195. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2008.03.005>
- Chapin, R. E., Ku, W. W., Kenney, M. A., McCoy, H (1998). *The effects of dietary boric acid on bone strength in rats*. *Biological trace element research*, 66(1-3)., 395–399. <https://doi.org/10.1007/BF02783150>
- Clarke, W. B., Koekebakker, M., Barr, R. D., Downing, R. G., & Fleming, R. F (1987).. *Analysis of ultratrace lithium and boron by neutron activation and mass-spectrometric measurement of ³He and ⁴He*. *International journal of radiation applications and instrumentation. Part A, Applied radiation and isotopes*, 38(9)., 735–743. [https://doi.org/10.1016/0883-2889\(87\).90255-3](https://doi.org/10.1016/0883-2889(87).90255-3)
- Coban, F K., Ince, S., Kucukurt, I., Demirel, H. H., Hazman, O (2015).. *Boron attenuates malathion-induced oxidative stress and acetylcholinesterase inhibition in rats*. *Drug and chemical toxicology*, 38(4)., 391–399. <https://doi.org/10.3109/01480545.2014.974109>

- Çalışkan, B (2023). *Hepatoseliüler karsinom (HEPG2 hücre hattı) üzerinde borik asit uygulamasının glutatyon peroksidaz enzim aktivitesi üzerine etkisi*. [Yüksek Lisans Tezi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü]. [http://C:/Users/isa/Downloads/789995%20\(2\)..pdf](http://C:/Users/isa/Downloads/789995%20(2)..pdf)
- Dembitsky, V. M., Al Quntar, A. A., Srebnik, M (2011).. *Natural and synthetic small boron-containing molecules as potential inhibitors of bacterial and fungal quorum sensing*. Chemical reviews, 111(1)., 209–237. <https://doi.org/10.1021/cr100093b>
- Devirian, T. A., Volpe, S. L (2003).. *The physiological effects of dietary boron*. Critical reviews in food science and nutrition, 43(2)., 219–231. <https://doi.org/10.1080/10408690390826491>
- Edwards, M (2005). *Boron in the environment*. Critical Reviews In Environmental Science and Technology 35(2)., 81–114. <http://dx.doi.org/10.1080/10643380590900200>
- Ersöz, M (2021).. *Borik Asitin 8305C Anaplastik Tiroit Kanseri Hücrelerinde Antioksidan ve Anti-kanser Aktivitesi*. Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 10(2)., 213 – 221.
- Estevez-Fregoso, E., Kilic, A., Rodríguez-Vera, D., Nicanor-Juárez, L. E., Romero-Rizo, C. E. M., Farfán-García, E. D., & Soriano-Ursúa, M. A. (2023). Effects of Boron-Containing Compounds on Liposoluble Hormone Functions. *Inorganics*, 11(2), 84.
- Etimaden (2023).. Borik asit. Erişim: <https://www.etimaden.gov.tr/storage/pages/March2019/1-borik-asit1.pdf> Erişim tarihi: 10.09.2023
- Gallardo-Williams, M. T., Maronpot, R. R., Turner, C. H., Johnson, C. S., Harris, M. W., Jayo, M. J., Chapin, R. E (2003).. *Effects of boric acid supplementation on bone histomorphometry, metabolism, and biomechanical properties in aged female F-344 rats*. Biol. Trace Elem. Res, 93 (1–3)., 155–169. <https://doi.org/10.1385/btr:93:1-3:155>
- Green, N. R., Ferrando, A. A (1994).. *Plasma boron and the effects of boron supplementation in males*. Environmental health perspectives, 102 Suppl 7(Suppl 7)., 73–77. <https://doi.org/10.1289/ehp.94102s773>
- Gür, F., Cengiz, M., Gür, B., Cengiz, O., Sarıçiçek, O., & Ayhanlı, A. (2023). Therapeutic role of boron on acrylamide-induced nephrotoxicity, cardiotoxicity, neurotoxicity, and testicular toxicity in rats: Effects on Nrf2/Keap-1 signaling pathway and oxidative stress. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 80, 127274.
- Güzel, Y., Golge, U. H., Goksel, F., Vural, A., Akcay, M., Elmas, S., Turkon, H., Unver, A (2016).. *The Efficacy of Boric Acid Used to Treat Experimental Osteomyelitis Caused by Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus: an In Vivo Study*. Biological trace element research, 173(2)., 384–389. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0662-y>

- Hakki, S. S., Bozkurt, B. S., Hakki, E. E (2010).. *Boron regulates mineralized tissue-associated proteins in osteoblasts (MC3T3-E1)*.. Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)., 24(4)., 243–250. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2010.03.003>
- Hall, I. H., Spielvogel, B. F., Griffin, T. S., Docks, E. L., Brotherton, R. J (1989).. *The effects of boron hypolipidemic agents on LDL and HDL receptor binding and related enzyme activities of rat hepatocytes, aorta cells and human fibroblasts*. Research communications in chemical pathology and pharmacology, 65(3)., 297–317.
- Henderson, K., Stella, S. L., Kobylewski, S., Eckhert, C. D (2009).. *Receptor activated Ca(2+). release is inhibited by boric acid in prostate cancer cells*. PloS one, 4(6)., e6009. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006009>
- Howe, P. D (1998). *A review of boron effects in the environment*. Biological trace element research, 66(1-3)., 153–166. <https://doi.org/10.1007/BF02783135>
- Hunt, C. D. Nielsen, F. H (1981). *Interaction between boron and cholecalciferol in the chicks*. In: Gawthorne M. J., Howell, J. M., White, C. L. Eds. Trace Element Metabolism in Man and Animals, vol. 4. Canberra City: Australian Academy of Science, 1981, 597–600.
- Hunt, C. D., Nielsen, F. H (1988). *Dietary boron affects bone calcification in magnesium and cholecalciferol deficient chicks*. Trace Elements in Man and Animals, SpringerUS6:275–276 https://doi.org/10.1007/978-1-4613-0723-5_85
- Hunt, C. D., Shuler, T. R., Mullen, L. M (1991).. *Concentration of boron and other elements in human foods and personal-care products*. Journal of the American Dietetic Association, 91(5)., 558–568.
- Hunt, C. D., Herbel, J. L., Idso, J. P (1994).. *Dietary boron modifies the effects of vitamin D3 nutrition on indices of energy substrate utilization and mineral metabolism in the chick*. Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 9(2)., 171–182. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650090206>
- Hunt, C. D (1998). *Regulation of enzymatic activity: one possible role of dietary boron in higher animals and humans*. Biological trace element research, 66(1-3)., 205–225. <https://doi.org/10.1007/BF02783139>
- Hunt, C. D (2003).. *Dietary boron: an overview of the evidence for its role in immune function*, The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine, (2003). 16 (4)., 291–306. <https://doi.org/10.1002/jtra.10041>
- Kabu, M., Civelek, T (2012).. *Effects of propylene glycol methionine and sodium borate on metabolic profile in dairy cattle during periparturient period*. Revue De Medecine Veterinaire, 163(8–9)., 419–430.

- Kabu, M., Akosman, M. S (2013).. *Biological effects of boron*. Reviews of Environmental Contamination and Toxicology 225, 57–75.
- Kabu M, Uyarlar C (2015). *The effects of borax on milk yield and selected metabolic parameters in Austrian Simmental (Fleckvieh). cows*. Veterinarni Medicina, 60(4)., 175–180. <https://vetmed.agriculturejournals.cz/pdfs/vet/2015/04/01.pdf>
- Kabu M, Uyarlar C, Żarczyńska K, Milewska W, Sobiech P (2015). *The role of boron in animal health*. Journal of Elementology, 20(2)., 535–541.
- Kahraman, E., & Göker, E. (2023). Boric Acid Treatment Strengthens the Cytotoxic Effect of Sorafenib on Triple Negative Breast Cancer Cell Lines. Celal Bayar University Journal of Science, 19(2), 137-141.
- Karademir, M., Arslan, G (2019).. *Borik asidin penisilin ile indüklenen deneysel epilepsi üzerine etkisi*. Cumhuriyet Medical Journal, Volume: 41, Number,1150-157. <http://dx.doi.org/10.7197/223.vi.543145>
- Kılıç, Ş (2022).. *Melanom hücre hatlarında borik asit uygulamasının tirozinaz enzim aktivitesi üzerine etkisinin incelenmesi*. [Yüksek Lisans Tezi, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü]. [http://C:/Users/isa/Downloads/778239%20\(2\)..pdf](http://C:/Users/isa/Downloads/778239%20(2)..pdf)
- Kot, F. S (2009).. *Boron sources, speciation and its potential impact on health*. Reviews in Environmental Science and Bio/Technology, 8 (1)., 3–28. DOI 10.1007/s11157-008-9140-0
- Ku, W. W., Chapin, R. E., Moseman, R. F., Brink. R. E., Pierce, K. D., Adams, K. Y (1991).. *Tissue disposition of boron in male Fischer rats*. Toxicology and Applied Pharmacology, Volume 111, Issue 1, October 1991, Pages 145-151. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(91\).90143-3](https://doi.org/10.1016/0041-008x(91).90143-3)
- Kucukkurt, I., Akbel, E., Karabag, E., Ince, S (2015).. *The effects of dietary boron compounds in supplemented diet on hormonal activity and some biochemical parameters in rats*. Toxicology and industrial health, 31(3)., 255–260. <https://doi.org/10.1177/0748233712469648>
- Loomis, W. D., Durst, R. W (1992).. *Chemistry and biology of boron*. BioFactors (Oxford, England)., 3(4)., 229–239.
- Macrae, R., Robinson, R. K., Sadler, M. J (1993).. *Encyclopaedia of food science, food technology, and nutrition*. Edition 2nd print, 440–447. <https://archive.org/search.php?query=external-identifier%3A%22urn%3Alcp%3A-encyclopaediaoff05macr%3Alcpdf%3A040be8d9-8bcb-45f9-9113-a2c-dc8e234d5%22>
- Miljkovic, D., Scorei, R. I., Cimpoişu, V.M., Scorei, I. D (2009).. *Calcium fructoborate: plant-based dietary boron for human nutrition*. Journal of dietary supplements, 6(3)., 211–226. <https://doi.org/10.1080/19390210903070772>
- Montagner, P. G., Dominici, S., Piaggi, S., Pompella, A., Corti, A (2023).. *Redox Mechanisms Underlying the Cytostatic Effects of Boric Acid on Can-*

- cer Cells-An Issue Still Open*. Antioxidants (Basel, Switzerland)., 12(6)., 1302. <https://doi.org/10.3390/antiox12061302>
- Moore, J. A (1997).. *An assessment of boric acid and borax using the IEHR Evaluative Process for Assessing Human Developmental and Reproductive Toxicity of Agents*. Expert Scientific Committee. Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.), 11(1)., 123–160. [https://doi.org/10.1016/s0890-6238\(96\).00204-3](https://doi.org/10.1016/s0890-6238(96).00204-3)
- Moseman, R. F (1994).. *Chemical disposition of boron in animals and humans*. Environmental health perspectives, 102 Suppl 7(Suppl 7)., 113–117. <https://doi.org/10.1289/ehp.94102s7113>
- Naghii, M. R., Samman, S (1997).. *The effect of boron on plasma testosterone and plasma lipids in rats*. Nutrition Research, 17(3)., 523– 531. [https://doi.org/10.1016/S0271-5317\(97\).00017-1](https://doi.org/10.1016/S0271-5317(97).00017-1)
- Naghii, M. R., Samman, S (1997).. *The effect of boron supplementation on its urinary excretion and selected cardiovascular risk factors in healthy male subjects*. Biological trace element research, 56(3)., 273–286. <https://doi.org/10.1007/BF02785299>
- Naghii, M. R (1999).. *The significance of dietary boron, with particular reference to athletes*. Nutrition and health, 13(1)., 31–37. <https://doi.org/10.1177/026010609901300104>
- Naghii, M. R., Torkaman, G., Mofid, M (2006).. *Effects of boron and calcium supplementation on mechanical properties of bone in rats*. BioFactors (Oxford, England)., 28(3-4)., 195–201. <https://doi.org/10.1002/biof.5520280306>
- Newnham, R. E (1977).. *Mineral imbalance and boron deficiency*. In: Underwood, E.J., Ed. Trace Elements in Human and Animal Nutrition, 4th ed. New York, Academic Press, Inc, 400–402.
- Newnham, R. E (1991).. *Agricultural practices affect arthritis*. Nutrition and health, 7(2)., 89–100. <https://doi.org/10.1177/026010609100700204>
- Nielsen, F. H., Hunt, C. D., Mullen, L. M., Hunt, J. R (1987). *Effect of dietary boron on mineral, estrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women*. FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 1(5)., 394–397.
- Nielsen, FH (1988). *Boron-An Overlooked Element of Potential Nutritional Importance*. Nutrition Today, 88-1, 4-7. <https://doi.org/10.1097/00017285-198801000-00001>
- Nielsen, F H (1990).. *Studies on the relationship between boron and magnesium which possibly affects the formation and maintenance of bones*. Magnesium and trace elements, 9(2)., 61–69.
- Nielsen, F. H., Shuler, T. R (1992).. *Studies of the interaction between boron and calcium, and its modification by magnesium and potassium, in rats. Effects on*

- growth, blood variables, and bone mineral composition*. Biological trace element research, 35(3)., 225–237. <https://doi.org/10.1007/BF02783768>
- Nielsen, F. H (1998). *The justification for providing dietary guidance for the nutritional intake of boron*. Biol. Trace Elem. Res, 66 (1–3)., 319–330. <https://doi.org/10.1007/bf02783145>
- Nielsen, F. H (2000). *The emergence of boron as nutritionally important throughout the life cycle*. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.), 16(7-8)., 512–514. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(00\).00324-5](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(00).00324-5)
- Nielsen, F. H (2004). *The alteration of magnesium, calcium and phosphorus metabolism by dietary magnesium deprivation in postmenopausal women is not affected by dietary boron deprivation*. Magnes. Res, 17 (3)., 197–210. https://www.jle.com/fr/revues/mrh/e_docs/the_alteration_of_magnesium_calcium_and_phosphorus_metabolism_by_dietary_magnesium_deprivation_in_postmenopausal_women_is_no_263873/article.phtml
- Nielsen, F. H., Meacham S. L (2011). *Growing Evidence for Human Health Benefits of Boron*. Journal of Evidence-Based Integrative Medicine, 16(3)., 169-180. <https://doi.org/10.1177/2156587211407638>
- Nielsen F. H (2014).. *Update on human health effects of boron*. Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)., 28(4)., 383–387. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.06.023>
- Nzietchueng, R. M., Dousset, B., Franck, P., Benderdour, M., Nabet, P., Hess, K (2002).. *Mechanisms implicated in the effects of boron on wound healing*. Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)., 16(4)., 239–244. [https://doi.org/10.1016/S0946-672X\(02\).80051-7](https://doi.org/10.1016/S0946-672X(02).80051-7)
- Önder, G. Ö., Göktepe, Ö., Okur, E., Mat, Ö. C., Bolat, D., Balcıoğlu, E., Yay, A (2023).. *Boric Acid Ameliorates Liver Injury in Rat Induced by Cyclophosphamide*. Sakarya Med J, 2023;13(2)., 210-216. <https://doi.org/10.31832/smj.1246705>
- Pehlivan, Y (2014).. *Geleceğin Elementi Bor*. Aydınlanma 1923, 47, 28-39.
- Penland, J. G (1995). *Quantitative analysis of EEG effects following experimental marginal magnesium and boron deprivation*. Magnesium research, 8(4)., 341–358.
- Penland, J. G (1998). *The importance of boron nutrition for brain and psychological function*. Biological trace element research, 66(1-3)., 299–317. <https://doi.org/10.1007/BF02783144>
- Pollak, N., Dölle, C., Ziegler, M (2007). *The power to reduce: pyridine nucleotides--small molecules with a multitude of functions*. The Biochemical journal, 402(2)., 205–218. <https://doi.org/10.1042/BJ20061638>

- Power, P. P., Woods, W. G (1997).. *The chemistry of boron and its speciation in plants*, Plant and Soil 193 (1-2)., 1-13. http://C:/Users/isa/Downloads/A_1004231922434.pdf
- Ri, C. C., Mf, C. R., D, R. V., T, P. C., F, T. C., Ir, S., A, A. G., Ma, S. U (2023).. *Boron-Containing Compounds for Prevention, Diagnosis, and Treatment of Human Metabolic Disorders*. Biological trace element research, 201(5)., 2222-2239. <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03346-9>
- Rotaru, P., Scorei, R., Harabor, A., Dumitru, M. D (2010). *Thermal analysis of a calcium fructoborate sample*. Thermochim Acta 506(1)., 8-13. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2010.04.006>
- Samman, S., Naghii, M. R., Lyons Wall, P. M., Verus, A. P (1998). *The nutritional and metabolic effects of boron in humans and animals*. Biological trace element research, 66(1-3)., 227-235. <https://doi.org/10.1007/BF02783140>
- Scorei, R., Mitrut, P., Petrisor, I., Scorei, I (2011). *A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the effect of calcium fructoborate on systemic inflammation and dyslipidemia markers for middle-aged people with primary osteoarthritis*. Biological trace element research, 144(1-3)., 253-263. <https://doi.org/10.1007/s12011-011-9083-0>
- Scorei, I. D., Scorei, R. I (2013). *Calcium fructoborate helps control inflammation associated with diminished bone health*. Biological trace element research, 155(3)., 315-321. <https://doi.org/10.1007/s12011-013-9800-y>
- Sevimli, M (2018).. *Borik asitin in vitro ortamda kolon kanser hücre hatları üzerine etkilerinin incelenmesi*. [Doktora Tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü]. <https://acikbilim.yok.gov.tr/handle/20.500.12812/268736>
- Sheng, M. H., Taper, L. J., Veit, H., Thomas, E. A., Ritchey, S. J., Lau, K. H (2001).. *Dietary boron supplementation enhances the effects of estrogen on bone mineral balance in ovariectomized rats*. Biological trace element research, 81(1)., 29-45. <https://doi.org/10.1385/BTER:81:1:29>
- Sizmaz, Ö. Z. G. E., Koksall, B., Tekeli, A., & Yildiz, G. (2021). Effects of boron supplementation alone or in combination with different vitamin D-3 levels on laying performance, eggshell quality, and mineral content and fatty acid composition of egg yolk in laying hens. *Journal of Animal and Feed Sciences*, 30(3).
- Smith, R. A., McBroom R. B (2000).. *Boron Oxides, Boric Acid, and Borates*. <https://doi.org/10.1002/0471238961.0215181519130920.a01>
- Soriano-Ursúa, M. A., Farfán-García, E. D., López-Cabrera, Y., Querejeta, E., Trujillo-Ferrara, J. G (2014).. *Boron-containing acids: preliminary evaluation of acute toxicity and access to the brain determined by Raman scatter-*

- ring spectroscopy*. *Neurotoxicology*, 40, 8–15. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2013.10.005>
- Sutherland, B., Strong, P., King, J. C (1998).. *Determining human dietary requirements for boron*. *Biological trace element research*, 66(1-3), 193–204. <https://doi.org/10.1007/BF02783138>
- Şentürk, H., Kar, F., Hacıoğlu, C., Kanbak, G (2018).. *Renal İskemi-Reperfüzyon ile İndüklenmiş Oksidatif Stres Hasarının Pankreas Üzerine Etkisi: Doza Bağımlı Borik Asidin Rolü*. *KSÜ Tarım ve Doğa Derg*, 21(6), 944-949. <http://DOI:10.18016/ksutarimdog.vi.430369>
- Tenmak Boren (2023).. *Bor elementi*. Erişim: <https://boren.tenmak.gov.tr/tr/calisma-alanlari/bor-elementi.html> Erişim tarihi: 10.09.2023
- Tenmak Boren (2023).. *Bor kullanım alanları*. Erişim: <https://boren.tenmak.gov.tr/tr/calisma-alanlari/kullanim-alanlari/saglik.html> Erişim tarihi: 10.09.2023
- Tenmak Boren (2023).. *Bor mineralleri*. Erişim: <https://boren.tenmak.gov.tr/tr/calisma-alanlari/bor-mineralleri.html> Erişim tarihi: 10.09.2023
- Tenmak Boren (2023).. *Bor rezervleri*. Erişim: <https://boren.tenmak.gov.tr/tr/calisma-alanlari/rezervler.html> Erişim tarihi: 10.09.2023
- Tenmak Boren (2023).. *Bor'un tarihçesi*. Erişim: <https://boren.tenmak.gov.tr/tr/calisma-alanlari/tarihce.html>, Erişim tarihi: 10.09.2023
- Tepedelen, B. E., Soya, E., Korkmaz, M (2016).. *Boric Acid Reduces the Formation of DNA Double Strand Breaks and Accelerates Wound Healing Process*. *Biological trace element research*, 174(2), 309–318. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0729-9>
- Tibbitts, J., Sambol, N. C., Fike, J. R., Bauer, W. F., Kahl, S. B (2000).. *Plasma pharmacokinetics and tissue biodistribution of boron following administration of a boronated porphyrin in dogs*. *Journal of pharmaceutical sciences*, 89(4), 469–477. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\).1520-6017\(200004\).89:4<469::AID-JPS4>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI).1520-6017(200004).89:4<469::AID-JPS4>3.0.CO;2-6)
- Türkez, H., Geyikoğlu, F., Tatar, A., Keleş, S., Ozkan, A (2007).. *Effects of some boron compounds on peripheral human blood*. *Zeitschrift fur Naturforschung. C, Journal of biosciences*, 62(11-12), 889–896. <https://doi.org/10.1515/znc-2007-11-1218>
- Wilson, J. H., Ruszler, P. L (1996).. *Effects of dietary boron supplementation on laying hens*. *British poultry science*, 37(4), 723–729. <https://doi.org/10.1080/00071669608417902>
- Wu, J., Li, B., & Lu, J. (2021). Life cycle assessment on boron production: is boric acid extraction from salt-lake brine environmentally friendly? *Clean Technologies and Environmental Policy*, 23(7), 1981-1991.
- Xiao, K., Ansari, A. R., Rehman, Z. U., Khaliq, H., Song, H., Tang, J., Wang, J., Wang, W., Sun, P. P., Zhong, J., Peng, K. M (2015).. *Effect of bo-*

- ric acid supplementation of ostrich water on the expression of Foxn1 in thymus*. Histology and histopathology, 30(11)., 1367–1378. <https://doi.org/10.14670/HH-11-595>
- Vanderpool R. A., Johnson P. E (1992).. *Boron isotope ratios in commercial produce and boron-10 foliar and hydroponic enriched plants*. J. Agric, Food Chem. 1992-40, 462-466. <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jf00015a020>
- Yıldırım, O (2019).. *Borik asitin mediüller tiroid kanseri hücrelerinde invazyon, migrasyon, proliferasyon, apoptozis, hücre döngüsü ve miRNA'lar üzerine etkileri*. [Tıpta Uzmanlık Tezi, Pamukkale Üniversitesi / Tıp Fakültesi / İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı]. <https://gcris.pau.edu.tr/bitstream/11499/28508/1/Onurcan%20TEZ%20son.pdf>
- Yıldızhan, E. Ülger, B. V., Gündüz, E. Akkuş, M. Bilge, H (2023).. *Effectiveness of Boric Acid in Preventing Acrylamide-Conducted Brain Damage in Rats*. J Cukurova Anesth Surg. 2023;6(1)., 92-7. <https://doi.org/10.36516/jocass.1239256>
- Yılmaz, S (2014).. *Borik asitin antioksidan aktivitesinin hücre kültüründe araştırılması*. [Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü]. Ankara Üniversitesi Akademik Arşiv Sistemi. <https://dspace.ankara.edu.tr/xmlui/handle/20.500.12575/86800>

Trifolium medium var. *medium* (Fabaceae) Taksonunun Vejetatif Organlarının Anatomik Özellikleri

Öznur Ergen Akçin¹

Şükran Öztürk²

Özet

Trifolium cinsine ait bitkiler dünya genelinde pek çok habitatta yayılış göstermektedir. Bu çalışma ile Giresun ilinde yayılış gösteren *Trifolium medium* L. var *medium* taksonunun anatomik özelliklerinin belirlenmesi ve diğer taksonlarla karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bitkiler 2021 yılında toplanmış olup, % 70lik alkol çözeltilisinde tespit edilmiştir. Anatomik incelemelerde bitkinin vejetatif organları olan kök, gövde, petiyol ve yaprak organları ele alınmıştır. Kesitler el yardımı ile alınmıştır. Ölçümler NIS Elements Imaging Software 3.00 SP5 programı ile yapılmıştır. *T. medium* var. *medium* taksonu kök yapısında öz ışın parankima sayısı, gövdede sklerenkima lif gruplarının şekli, petiyolde iletim demetinin düzenlenişi, yaprakta stoma tiplerinin bulunduğu yüzey ve yoğunlukları gibi karakterleri diğer taksonlardan ayrılmaktadır.

1. Giriş

Trifolium L. cinsi Fabaceae familyasının en büyük cinslerinden biridir. Cins Faboideae alt familyasına aittir. Ilıman bölgeler başta olmak üzere dünya genelinde geniş bir yayılış göstermektedir. Cins özellikle Akdeniz bölgesinde yoğun olarak bulunmaktadır. *Trifolium* cinsi dünyada yaklaşık 300 tür, ülkemizde ise 106 tür ile yayılış göstermektedir (Zohary ve Heller, 1984; Keskin, 2012). *Trifolium* cinsine ait türlerin büyük bir kısmı ticari yem bitkisi olarak yetiştirilmektedir (Williams ve Nichols, 2011). Ayrıca bu

1 Prof.Dr., Ordu Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, oakcin@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6875-6045

2 Öğr. Gör.Dr., Ordu Üniversitesi, Ulubey Meslek Yüksekokulu, Veterinerlik Bölümü, sukranguney0@hotmail.com, ORCID: 0000-0003-0596-0273

bitkiler arılar açısından iyi bir nektar kaynağıdır (Sorkun, 2008). *Trifolium medium* L. var. *medium* taksonu Türkiye’de “köse yonca” olarak bilinmektedir (Keskin, 2012).

Fabaceae familyasına ait bitkiler toprağı azot yönünden zenginleştirmektedir. *Trifolium* cinsi genelde ekolojik olarak geniş bir toleransa sahiptir (Watson ve ark., 2000; Smykal ve ark., 2015; Scoppola ve ark. 2018).

Fabaceae familyasına ait bitkiler hayvanlar için iyi bir protein, vitamin ve mineral kaynağıdır. *Trifolium* türleri mera ve çayırlarda doğal olarak yayılış gösteren değerli yem bitkileridir. Bu bitkiler özellikle genç hayvanların beslenmesinde iskelet gelişimi için önemlidir (Petrovic ve ark., 2016). *Trifolium* türleri flavonoidler, izoflavonoidler ve diğer farklı antioksidan bileşikler bakımından zengindir (Engelmann ve ark., 2009; Zeb ve Hussain, 2020; Ahmad ve Zeb, 2021). Birçok tür antiseptik, analjezik, antienflamatuar olarak kullanılmaktadır (Leporatti ve Ivancheva, 2003).

Trifolium türleri üzerine pek çok morfolojik, anatomik ve mikromorfolojik çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda bitkinin anatomik özellikleri olarak kökte iletim demetleri ve öz bölgesinin durumu, gövdede sklerenkima ve kollenkima yapıları, yaprakta ise mezofil yapısı ve stoma indeksi önemli karakterler olarak belirlenmiştir. Morfolojik çalışmalarda ise kaliks ve meyve ölçümleri dikkate alınmıştır (Öztürk, 2013; Abdelaal ve ark., 2019; Llugarizani ve ark. 2019; Rashid ve ark. 2019; Al-dabbagh, 2022). Belarus’da yayılış gösteren *T. medium* türünün gövde anatomisi üzerine bir çalışma bulunmaktadır. Ülkemizde yayılış gösteren *T. medium* var. *medium* taksonu üzerinde anatomik bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

Bu çalışma ile Giresun ilinde yayılış gösteren *Trifolium medium* var. *medium* taksonunun anatomik özelliklerinin belirlenmesi ve diğer taksonlarla karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. Materyal ve Yöntem

T. medium var. *medium* taksonuna ait bitkiler 2021 yılında Giresun ilinin Dereli ilçesinde yer alan Karınca köyünden toplanmıştır. Bitki numuneleri anatomik incelemeler için %70’lik alkolde sabitlenmiştir. Anatomik çalışma için bitkinin kök, gövde, petiyol ve yapraklarından enine ve yüzey kesitler el yardımı ile alınmıştır. Preparatlar fast green/ safranin karışımı ile boyanmıştır (Bozdağ ve ark., 2015). İmm²’ye düşen stoma ve epiderma hücresi sayısı ve anatomik ölçümler NIS Elements Imaging Software 3.00 SP5 programı ile sayılarak bulunmuştur (Meidner ve Mansfield, 1968).

3. Bulgular

İncelenen bitki çok yıllıktır. Bitkinin habitatu çalılık – maki ve ormanlık alanlardır. Yaprakçıkları eliptik-dikdörtgeni şeklindedir. Korolla mor nadiren beyazdır. Kalikste tüy bulunmamaktadır (Şekil 1 A-D).

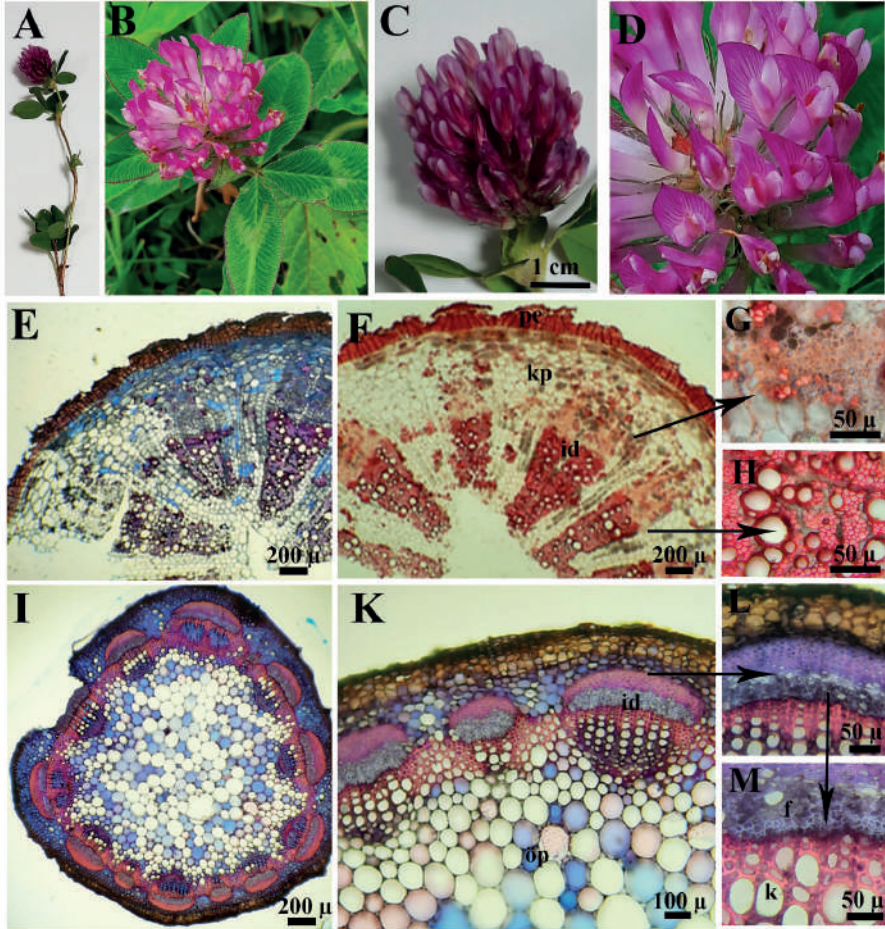
Taksonun kök yapısında en dışta çok sıralı periderma tabakası yer almaktadır. Periderma hücreleri ortalama $12.81 \pm 1.35 \times 29.64 \pm 5.1 \mu$ ebatlarındadır. Korteks parankimasında bol miktarda nişasta bulunmaktadır. İletim demetleri arasında düzensiz dağılım gösteren sklerenkima hücreleri bulunmaktadır. Sklerenkima hücreleri ortalama $16.99 \pm 1.81 \mu$ çapındadır. Öz ışınları çok sıralıdır. Kökün öz bölgesi parankima hücreleri ile doludur. Öz parankima hücreleri $29.15 \pm 3.09 \times 52.71 \pm 2.94 \mu$ ebatlarındadır (Şekil 1 E-H).

Trifolium cinsine ait taksonun gövde yapısında en dışta tek sıralı epiderma hücreleri yer almaktadır. Epiderma altında 3-4 sıralı korteks parankima hücreleri bulunmaktadır. İletim demetleri kollateral tipte olup her bir iletim demeti üzerinde şapka şeklinde sklerenkima tabakası yer almaktadır. Sklerenkima hücreleri ortalama $15.89 \pm 1.19 \mu$ çapındadır. İletim demetleri ortalama $5.95 \pm 1.78 \mu$ çapındaki floem hücreleri ile $37.01 \pm 5.31 \mu$ çapındaki ksilem hücrelerinden oluşmaktadır. Gövdenin öz bölgesinde parankima hücreleri yer almaktadır (Şekil I I-M).

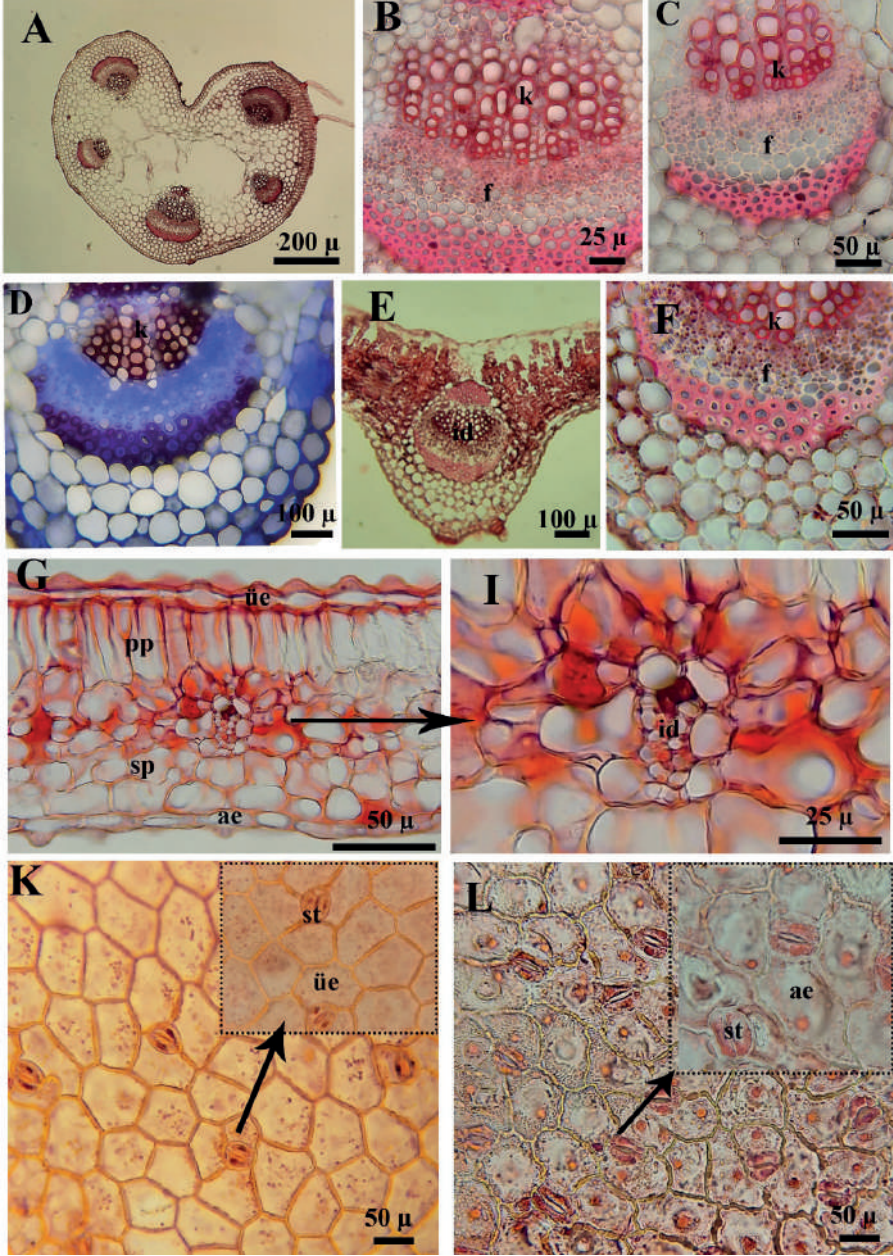
Bitkinin petiyol yapısında en dışta tek sıralı epiderma hücreleri bulunmaktadır. Petiyol üzerinde örtü tüyleri bulunmaktadır. Petiyol kalpgenişlemiş V şeklindedir. Petiyolde 3 tanesi büyük ve köşelerde konumlanmış, 2 tanesi küçük olmak üzere toplam da 5 iletim demeti bulunmaktadır. Büyük iletim demetlerinin üst kısımlarında daha yoğun olmak üzere hem alt hem de üst kısımlarında küçük iletim demetlerin ise sadece üst kısımlarında sklerenkima tabakası bulunmaktadır. Petiyol özü parçalanmış olup etrafı parankima hücreleri ile çevrilidir (Şekil 2 A-C).

T. medium var. *medium* bitkisinde yaprak bifasiyal tiptedir. Üst epidermis hücreleri $15.25 \pm 1.48 \times 33.41 \pm 3.98 \mu$ büyüklüğündedir. Antiklinal çeperleri düzdür. Üst epidermis de daha yoğun olmak üzere alt ve üst epidermis papillar yapılar içermektedir. Üst Mezofil yapısı tek sıralı palizat parankiması ve 5-6 sıralı sünger parankimasından oluşmaktadır. Palizat parankima hücreleri ortalama $19.96 \pm 1.71 \times 57.66 \pm 5.22 \mu$ büyüklüğünde dikdörtgenimsi hücreleridir. Sünger parankima hücreleri ise $23.95 \pm 5.17 \mu$ çapındadır. Alt epidermis hücreleri ortalama $15.26 \pm 2.1 \times 33.44 \pm 5.36 \mu$ ebatlarında ve dalgalı çeperlidir. Antiklinal çeperler kavislidir (Şekil 2 G-I). Yaprak orta damarında yer alan iletim demetlerinin floem hücreleri sklerenkima hücreleri

ile korunmaktadır. Ksilem hücreleri ortalama $3.44 \pm 1.07 \mu$ çapındadır (Şekil 2 D-F). Yaprığın üst yüzeyinde stomalar anomositik ve anizositik tiptedir. Alt yüzeyde ise genelde anomositik stomalar bulunmaktadır. Yaprak üst yüzeyinde 1 mm^2 alandaki stoma sayısı ortalama 80 epidermis sayısı ise 780'dir. Stomalar ortalama $19.5 \pm 1.78 \times 22.24 \pm 0.48$ ebatlarındadır (Şekil 2 K). Yaprak alt yüzeyinde ise stoma sayısı ortalama 180, epidermis sayısı ise 880'dir (Şekil 2 L).



Şekil1. *Trifolium medium* var. *medium* taksonunun morfolojik ve anatomik görüntüleri. A-D: Morfolojik ve Habitat, E-G: Kök enine kesiti, I-K: Gövde enine kesiti. pe: Periderma, k: Ksilem, f: Floem, kp: Korteks parankima, öp: Öz parankima, İd: İletim demeti.



Şekil 2. *Trifolium medium* var. *medium* taksonunun petiyol ve yaprak anatomik görüntüleri. A-C: Petiyol enine kesiti, D-I: Yaprak enine kesiti, K: Yaprak üst yüzey, L: Yaprak alt yüzey. f: Floem, k:Ksilem, İd: İletim demeti, pp: Palizat parankima, sp: sünger parankima, üe: üst epiderma, ae:alt epiderma, st: stoma.

4. Tartışma ve Sonuç

Bu çalışma ile *T. medium* var. *medium* taksonunun vejetatif organlarının anatomik özellikleri belirlenmeye çalışılmıştır. Baklagil bitkilerde kök anatomisi değişkenlik göstermektedir (Basconsuelo ve ark., 2011; Çıldır ve ark., 2017). Kök anatomilerinde öz ışınlarının sayısı ve boyutu taksonomik değere sahiptir (Celep ve ark., 2011; Kahraman ve ark., 2014). Papilianoideae alt familyasında ışın sayısı 1-12 sıralı olabilmektedir. Faboideae alt familyasına ait *T. medium* var. *medium* taksonunda ise öz ışınları 5-8 sıralı olarak bulunmuştur.

Belarus'da yayılış gösteren *T. repens* L., *T. arvense* L., *T. montanum* L. ve *T. medium* L. türlerinin gövde anatomileri karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Çalışmada türlerin teşhisinde sklerankima lif gruplarının şekilleri, kristallerin varlığı, iletim demetlerinin düzenlenişi gibi özelliklerin kullanılabilirliği belirtilmiştir (Shkuratova, 2015). Doğu Karadeniz bölgesinden topladığımız *T. medium* var. *medium* türünün gövdesinde iletim demetlerinin üzerinde şapka şeklinde çok sıralı sklerankimatik lifler belirlenmiştir. Ayrıca iletim demetleri arasındaki kısımlarda da yer yer lif hücreleri bulunmaktadır. Türün gövdesinde iletim demetleri tek halka şeklinde 12 adet iletim demeti bulunmaktadır. İncelediğimiz taksonda korteks parankimasi 3-4 sıralıdır. *T. repens* türünde 8-9, *T. resupinatum* var. *resupinatum* L. türünde 4-5 sıralı parankima hücresi bulunmaktadır (Zoric ve ark., 2012; Ergen Akçin ve ark., 2017).

Trifolium türlerinin petiyollerinde bulunan iletim demetlerinin düzenlenişi türlerde farklılıklar göstermektedir. Al-dabbagh, (2022) cinsin Irak'ta yayılış gösteren bazı türlerin petiyollerini şekilleri, iletim demetlerinin sayısı, salgı ve örtü tüylerinin bulunup bulunmaması, sklerankima tabakasının bulunduğu yer ve tabaka sayısına göre sınıflandırmışlardır. Araştırmada sklerankima hücre gruplarına göre üç tip iletim demeti belirlemişlerdir. Birinci tipte 2-6 sıralı, şapka ya da kapak şekilli, ikinci tipte 5-6 hücre sıralı ve hilal şekilli, üçüncü tipte ise 3-6 hücre sıralı ve iletim demetlerini tamamen saran sklerankima dokusu belirlenmiştir. İncelediğimiz örnekteki sklerankima dokusu 3-7 hücre sıralı ve hilal şeklindedir.

Trifolium cinsinde papilla ve tüylerin bulunuşu ve şekilleri gibi yaprak özellikleri önemli taksonomik karakterlerdir. İncelediğimiz türde üst ve alt epidermis de papillar yapılar bulunmaktadır. Bu yapıların üst epidermis de daha yoğun olduğu görülmektedir. *T. medium* var. *medium* taksonunda mezofil tipi bifasiyaldir. *T. resupinatum* var. *resupinatum*, *T. pratense* L. var. *pratense* ve *T. repens* var. *repens* taksonlarında yaprak mezofil tipleri bifasiyal olarak belirlenmiştir (Öztürk, 2013; Akçin ve ark., 2017). İncelediğimiz

taksonda anomositik ve anizositik tip stomalar bulunmaktadır. Öztürk (2013) üç *Trifolium* türünde stomaların anomositik ve anizositik tipte olduğunu belirlemiştir. Türlerde stoma tiplerinin alt ve üst yüzeyde bulunma yoğunlukları farklıdır. *T. resupinatum* var. *resupinatum* ve *T. pratense* var. *pratense*'de üst yüzeyde anizositik, alt yüzeyde anomositik, *T. repens* var. *repens*'de ise üst yüzeyde anomositik alt yüzeyde anizositik tip stomaların daha yoğun olarak bulunduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda *T. medium* var. *medium* taksonunda üst yüzeyde anizositik ve anomositik alt yüzeyde ise genelde anomositik tip stomalar bulunmaktadır.

Sonuç olarak çayır ve meralarda doğal olarak yetişen ve değerli bir yem bitkisi olan *T. medium* var. *medium* taksonunun kök, gövde, petiyol ve yaprak anatomileri ayrıntılı olarak incelenmiş ve türün daha iyi tanınmasına katkıda bulunmaya çalışılmıştır.

5. Kaynaklar

- Abdelaal, K., Menofy, E., Nessim, A. & Elhaak, M. (2019). The allelopathy potential and glyphosate influence on anatomical features of Egyptian clover plant (*Trifolium alexandrinum* L.) infested with dodder weed (*Cuscuta campestris* L.). *Fresenius Environmental Bulletin*, 28, 1262-1269.
- Abdelaal, K., Menofy, E., Nessim, A. & Elhaak, M. (2019). The allelopathy potential and glyphosate influence on anatomical features of egyptian clover plant (*Trifolium alexandrinum* L.) infested with dodder weed (*Cuscuta campestris* L.). *Fresenius Environmental Bulletin*, 28, 1262-1269.
- Ahmad, S. & Zeb, A. (2021). Phytochemical profile and pharmacological properties of *Trifolium repens*. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 32(1): 20200015
- Al-dabbagh, S. T. S. (2022). Anatomical variations of leaves petioles in some taxa of the genus *Trifolium* L. (Fabaceae) in Iraq. *Iraqi Journal of Agricultural Sciences*, 53(4), 867-877. doi:10.36103/ijas.v53i4.1599.
- Basconsuelo, S., Grosso, M., Molina, M. G., Malpassia, R., Kraus, T. & Bianco, C. (2011). Comparative root anatomy of papilionoid legumes. *Flora*, 206: 799-807.
- Bozdağ, B., Kocabaş, O., Akyol, Y. & Özdemir, C. (2016). Bitki Anatomisi Çalışmalarında El Kesitleri İçin Yeni Boyama Yöntemi. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 20(2), 184. doi:10.12991/mpj.20162044231
- Çıldır, H., kahraman, A., Doğan, M. & Nurhan Büyükkartal, H. (2017). Comparative Anatomical and Micromorphological Studies on Some Species of *Lathyrus* L. Section *Lathyrus* (Papilionoideae, Fabaceae). *Commagene Journal of Biology*, 1 (1), 42-50
- Engelmann, N.J., Reppert, A., Yousef, G., Rogers, R.B. & Lila, M.A. (2009). In vitro production of radiolabeled red clover (*Trifolium pratense*) isoflavones. *Plant Cell Tissue Organ Cult*, 98:147-56.
- Ergen Akçin, Ö., Öztürk, Ş. & Özbucak T. (2017). Ordu ve çevresinde bulunan *Trifolium resupinatum* var. *resupinatum* (Fabaceae) türünün mikromorfolojik ve anatomik özellikleri. *Akademik Ziraat Dergisi*, 6(1), 81-88.
- Kahraman, A., Çıldır, H., Doğan, M. 2014: Macromorphology, micromorphology and anatomy of *Lathyrus* sect. *Nissolia* (Fabaceae) and their taxonomic significance. Proceedings of the National Academy of Sciences, India, Section B: Biological Sciences, 84: 407-417.
- Keskin, M. (2012). *Trifolium*. Şueserde: Güner, A., Kelso, S., Ekim, T. ve Babaç, M. T (edlr). *Türkiye bitkileri listesi: (Darmarlı bitkiler)*. Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını.
- Leporatti, M.L. & Ivancheva, S. (2003). Preliminary comparative analysis of medicinal plants used in the traditional medicine of Bulgaria and Italy. *J Ethnopharmacol*, 87:123-42

- Lluga-Rizani, K., Šoljan, D., Rizani, S. & Kurteshi, K. (2019). Morphological and anatomical studies on hill clover (*Trifolium alpestre*) (Fabaceae) from Sharri Mountain, Kosovo. *AAB Bioflux*.11, 121-131.
- Meidner, H. ve Mansfield, T. A. (1968). *Physiology of Stomata*. McGraw-Hill.
- Öztürk, Ş. (2013). Orta ve Doğu Karadeniz bölgesinde yayılış gösteren bazı *Trifolium* L. (Fabaceae) türlerinin morfolojik, anatomik ve mikromorfolojik olarak incelenmesi. Yüksek lisans tezi. Fen Bilimleri Enstitüsü, Ordu.
- Petrovic, M. P., Stanković, M. S., Anđelković, B. S., Babić, S., Zornić, V. G., Vasiljević, S. & Dajić-Stevanović, Z. P. (2016). Quality Parameters and Antioxidant Activity of Three Clover Species in Relation to the Livestock Diet. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 44(1), 201-208. doi:10.15835/nbha44110144
- Rashid, N., Zafar, M., Ahmad, M., Khan, M. A., Malik, K., Sultana, S. & Shah, S. N. (2019). Taxonomic significance of leaf epidermis in tribe Trifolieae L. (Leguminosae; Papilionoideae) in Pakistan. *Plant Biosystems—An International Journal Dealing with all Aspects of Plant Biology*, 153(3), 406-416. doi:10.1080/11263504.2018.1492995
- Scoppola, A., Tirado, J. L., Gutiérrez, F. M. & Magrini, S. (2018). The genus *Trifolium* (Fabaceae) in south Europe: A critical review on species richness and distribution. *Nordic Journal of Botany*, 36(1_2), njb-01723. doi:10.1111/njb.01723
- Shkuratova, N.V. (2015). Anatomical structure of stems of some species of *Trifolium* L. in correspondence with the systematics and ecology. *Modern Phytomorphology*, 8: 91–94.
- Smykal, P., Coyne, C. J., Ambrose, M. J., Maxted, N., Schaefer, H., Blair, M. W. & Varshney, R. K. (2015). Legume Crops Phylogeny and Genetic Diversity for Science and Breeding. *Critical Reviews in Plant Sciences*, 34(1-3), 43-104. doi:10.1080/07352689.2014.897904
- Sorkun, K. (2008). Türkiye'nin nektarlı bitkileri, polenleri ve balları. Palme Yayıncılık.
- Watson, L. E., Sayed-Ahmed, H. & Badr, A. (2000). Molecular phylogeny of Old World *Trifolium* (Fabaceae), based on plastid and nuclear markers. *Plant Systematics and Evolution*, 224(3), 153-171. doi:10.1007/BF00986340
- Williams, W. M. & Nichols, S. N. (2011). *Trifolium*. C. Kole (Ed.), *Wild Crop Relatives: Genomic and Breeding Resources: Legume Crops and Forages* içinde (ss. 249-272). Berlin, Heidelberg: Springer. doi:10.1007/978-3-642-14387-8_13
- Zeb, A. & Hussain, A. (2020). Chemo-metric analysis of carotenoids, chlorophylls, and antioxidant activity of *Trifolium hybridum*. *Heliyon*, 6:e03195

Zohary, M. & Heller, D. (1984). The genus *Trifolium*. <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19850780726> adresinden erişildi.

Zoric, L., Merkulov, L. & Boza, P. (2012). Comparative analysis of qualitative anatomical characters of *Trifolium* L. (Fabaceae) and their taxonomic implications: preliminary results. *Plant Syst Evol* 298:205–219

Abiyotik Stres Faktörleriyle Başa Çıkma: Humik Asitler (HA)

Şener Akıncı¹

Özet

Çevresel stres faktörleri, bitkileri buldukları ortamlarında dağılımlarını, çeşitliliğini, ürün nitelik ve niceliğini belirler. Su yetersizliği ve su basması, tuzluluk, ağır metaller, düşük ve yüksek sıcaklıklar, mor ötesi ışınlar, radyoaktif ışınım, mineral besin yetersizlikleri gibi bitkilerin büyüme ve gelişmesi ile ürün verimlilikleri üzerine olumsuz etkide bulunan bu faktörler abiyotik stres nedenleri olarak bilinmektedir. Dünyamızdaki tarım yapılan alanlarının yaklaşık %45 lik bir kısmının kuraklık, %6 sının ise tuzluluk etkisinde olduğu, neredeyse nüfusun üçte birine yakın bir kısmının da bu durumdan etkilendiği öngörülmektedir. Düşük kalitedeki sulama suyu, sık sık ortaya çıkan kuraklık koşulları, öngörülemeyen hava hareketleri ve iklim değişikliği, temel çevresel stres faktörlerinin belirmesine katkıda bulunurlar ve bu stres faktörleri özellikle gelişmekte olan ülkelerde tarımsal verimliliği etkiler.

Bitkiler maruz kaldıkları strese karşı stresin süresine ve şiddetine göre sinyaller verirler. Bazı bitkiler kendilerini yaralanma veya hasara karşı korumayı başarırken, hassas olanların çoğu bu stres faktörleri ile baş etmede büyük zorluklarla karşı karşıya kalmaktadır.

Humik asitler (HA), leonardit, turba, linyit, hayvan gübresi, kompost, toprak ve kömür dâhil olmak üzere Dünyanın hemen her yerinde değişen miktarlarda bulunan, yüksek molekül ağırlıklı, kahverengi ile koyu renkli, amorf, organik maddelerdir. Humik maddeler, biyolojik uyarıcı olarak bitki büyümesini, PH¹ ı optimize ederek, besin maddelerinin topraktan daha iyi alınımını sağlayarak, toprak taneciklerinin su tutma kapasitesini arttırarak gerçekleştirir.

Tarımı yapılan bitkileri stres faktörlerine karşı desteklemek yanında tarımda yararlanılan kimyasal gübrelerin de olumsuz etkilerini ortadan kaldırmak veya azaltmak amacıyla kullanılan humik asitler üzerine olumlu sonuçlar veren birçok çalışma bulunmaktadır.

1 Marmara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Botanik Anabilim Dalı 34722 Göztepe, İSTANBUL, akinci@marmara.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-2304-3500

1. Stres faktörleri

1.1. Su stresi (su yoksunluğu)

Su veya diğer kaynakların azalması nedeniyle strese maruz kalan bitkiler veya iklim değişiklikleri, türlere ve stresin doğasına ve şiddetine göre farklı tepkiler gösterir. Toprak çözeltilerindeki su eksikliği, yağış miktarına katkıda bulunan yeryüzü ve atmosfer arasındaki doğal buharlaşma döngüsünü etkiler. Kuraklık, topraktaki nem seviyesinin ve havadaki bağıl nemin düşük, sıcaklığın da yüksek olduğu durumlarda ortaya çıkar. Suyun alınamamazlığından/tutulmasından kaynaklanan su stresi, bitki fizyolojisinin yanı sıra bitki büyümesi için fiziksel ortamı da değiştirir (Kramer, 1980).

Neredeyse her bitki doğrudan ya da dolaylı olarak su kaynağından etkilenir (Akıncı, 1997). Bitkiler, temel besin kaynaklarından biri olarak, gerek doğal ortamlarında gerekse de tarımsal faaliyetlerde, çimlenme ve büyüme dönemlerinde suya ihtiyaç duyarlar. Kuşkusuz, çoğu kara bitkisi yaşam döngülerinin bazı zamanlarında kısa veya uzun süreli su stresine maruz kalır ve değişen çevresel koşullara uyum sağlamak için bazı adaptif mekanizmalar geliştirme eğilimindedir.

Su stresi, orta dereceli ve kısa süreli kuraklıktan, bitki yaşamını güçlü bir şekilde etkileyen aşırı şiddetli ve uzun süreli yaz kuraklığına kadar değişebilir (Pereira ve Chaves 1993, 1995; Bottner ve ark. 1995). Dünyanın birçok yerinde ürün verimi su kıtlığı nedeniyle kısıtlanmaktadır (Austin 1989). Birleşmiş Milletler raporları (2006), Dünya nüfusunun üçte birinin su kaynaklarının yetersiz olduğu bölgelerde yaşadığını belirtmektedir ve potansiyel ekilebilir arazilerin yine yaklaşık üçte biri yetersiz su kaynaklarına sahiptir. Sulama olanakları çok sınırlıdır, geri kalanının çoğunun verimi kuraklık nedeniyle periyodik olarak azalmaktadır (Kramer, 1980). Ayrıca, kurak ve yarı kurak bölgeler dışında bir bitkinin yaşam döngüsü boyunca su eksiklikleri meydana gelebilir (Law ve ark. 2000; Wilson ve ark. 2001).

Toprak kurudukça, köklerin süberizasyonu ve/veya ince köklerin artan kaybı nedeniyle azalan geçirgenlik, su alma kapasitesi ile yapraklardaki transpirasyon oranı arasındaki dengeyi azaltabilir. Sulanmayan bitkilerin kökleri genellikle düzenli olarak sulanan bitkilerin köklerine göre toprağın daha derinlerine doğru büyür. Toprak suyu kısıtlandığında bitki büyüme oranları genellikle azalsa da, sürgün büyümesi genellikle kök büyümesinden daha fazla engellenir ve bazı durumlarda; kuruyan topraktaki bitkilerin mutlak kök biyokütlesi, iyi sulanan kontrollere göre su kullanım verimliliğini artırabilir (Nagarajan ve Nagarajan, 2010; Sharp ve Davies, 1979; Malik ve ark. 1979).

Su stresi altındaki bitkilerin büyümelerinin devamı, hücre bölünmesi ve genişleme oranlarının yanı sıra yeni protoplazma ve hücre çeperleri sentezi için gerekli organik ve inorganik bileşiklerin tedarikiyle sağlanır (Akıncı, 2012). Su stresinin sadece bitkilerin morfolojilerini etkilemediği, aynı zamanda biyo-kütle oranını da değiştirdiği iyi bilinmektedir. Bradford ve Hsiao (1982) ve Sharp ve Davies, (1979) su stresinin kök uzamasını ve yaprak alanı genişlemesini önemli ölçüde azalttığını ancak bu iki sürecin eşit derecede etkilenmediğini belirtmişlerdir. Yaprak büyümesi genellikle kök büyümesinden daha büyük ölçüde azalır (Setter, 1990; Crawford 1989). Timpa ve ark. (1986); Akıncı ve Lösel (2009, 2010) sırasıyla, su stresinin pamuk bitkisi ve bazı *Cucurbitaceae* üyelerinin boy, yaprak sayısı, yaprak alanı indeksi, taze ve kuru ağırlığında önemli azalmalara neden olduğunu bildirmiştir.

Larcher (1995), ayrıca su eksikliği koşulları altında büyüyen yaprakların daha küçük, ancak daha yoğun dağılımlı stomalar geliştirdiğini ve bunun da stomatal düzenlemenin daha hızlı gerçekleşmesiyle yaprağın transpirasyonu düşürdüğünü belirtmiştir. Buna ek olarak, genotipik olarak adapte olmuş bitkilerin yaprakları, daha kalın mumsu katmanlarla kaplanarak daha yoğun kütinleşmiş epidermal yüzeylere sahip olma eğilimindedir. Bu durumun CO₂ alımını azalttığı ancak epidermal hücrelerin fotosentetik olmamasından dolayı fotosentez verimliliğinin şiddetli olarak düşmediği rapor edilmiştir (Taiz ve Zeiger, 1991). Bununla beraber, su stresi hem yaprak alanını hem de yaprak başına fotosentez oranını azaltarak fotosentezi düşürür (McCree, 1986). Su stresi sırasında fotosentezin engellenmesinin en basit açıklaması, stomaların kapanması ve iç CO₂ oranının azalması olacaktır (Farquhar ve Sharkey, 1982; Schulze, 1986).

Fotosentez, bitkilerin türüne ve suya duyduğu gereksinimlerine göre, su stresi şiddetlendiğinde düşer hatta bazı taksonlarda tamamen durabilir. Su, turgorun devamının sağlanmasıyla hücre genişlemesinde ve büyümesinde, otsu bitkilerin şekillerinin korunmasında gereklidir. Turgor ayrıca stomaların açılmasında ve yaprakların, çiçek parçalarının ve çeşitli özelleşmiş bitki yapılarının hareketlerinde de önemlidir (Kramer ve Boyer, 1995). Turgorun dokularda sürdürülmesiyle, birçok bitkideki kuraklığa adaptasyon mekanizması olan ozmotik ayarlama, düşük su otansiyelinde büyümenin devamına izin verebilir (Ludlow, 1987).

Su stresi altındaki bitkilerin yapraklarındaki çözünebilir şekerler ve diğer karbonhidratlar miktar ve kalite olarak değişirler ve strese tepki vererek metabolik sinyal olarak rol oynarlar (Koch, 1886; Jang ve Sheen, 1997; Chaves ve ark. 2003).

Barlow (1986), su stresi altındaki buğdayın yaprak uzamasındaki baskılanmanın, şekerlerin çoğunun birikmesiyle (glukoz, fruktoz ve sukroz) ilk belirtisinin başladığını göstermiştir. Su stresi koşulları altında bitkiler molekül ağırlıkları düşük olan alkoller, şekerler, prolin, glisin, betain sentezler ve putresin biriktirirler (Chopra ve Sinha, 1998; Galston ve Sawhney, 1990). Bitki hücre zarının bileşenlerinden biri olan lipitlerin su stresinden etkilenmesi muhtemeldir. Bitki hücresindeki polar açıl lipitler, zarlardan oluşmuş yapılarla ilişkili ana lipitlerdir (Harwood, 1979; Bishop, 1983).

1.2 Tuz stresi (Tuzluluk/tuzlanma)

Dünyanın tarım yapılan alanları dikkate alındığında tuzluluğun özellikle kurak ve yarı kurak bölgelerde yaygın olduğu görülmektedir. Tuz stresi ya da tuzluluk olarak adlandırılan stres faktörü, bitki büyüme ve gelişmesini özellikle tuza hassas bitkilerde etkilidir (Grattan ve Grieve, 1999; Pessaraki ve Szabolcs, 1999; Pitman ve Lauchli, 2002; Allbed ve Kumar, 2003; Aşık ve ark. 2009; Amirjani, 2010). Dünya Tarım Örgütü (FAO, 2005) verilerine göre 800 milyon hektardan daha geniş bir alanın tuzlanma ile karşı karşıya kaldığı ve bütün kıtalarda %10 luk bir orana karşılık yüzden fazla ülkenin tarıma uygun alanlarında tuzluluğun söz konusu olduğu belirtilmektedir (Szabolcs, 1989). En yaygın olarak Na^+ ve/veya Cl^- fazlalığında beliren ve bitkiler üzerinde olumsuz etki yapan tuz stresine aşırı sulama yapılan tarım alanlarında da yaygın olarak rastlanılmaktadır (Zhu, 2001; Munns 2005). Toprakta tuzlanmaya yalnızca bu iki iyon değil Ca^{+2} , Mg^{+2} ve SO_4^{-2} tuzları da neden olur (Taiz ve Zeiger, 1991). Tuzluluk kavramının ortaya çıkmasında iki ana faktör etkilidir ve bu yüzden birincil ve ikincil tuzlanma terimleri kullanılır.

Birincil tuzluluk, doğal süreçler olarak tanımladığımız hava koşulları sonunda kayaçlarda bulunan tuz kaynaklarının başta en yüksek çözünebilirlik özelliğine sahip sodyum klorür sonrasında sodyum, kalsiyum ve magnezyum klorürler ile daha sınırlı çözünen sülfatlar ve karbonatlar açığa çıkar. Rüzgâr ve yağmur ile karasal alanlara taşınıp biriken okyanus tuzları döngüsel olarak ağırlıklı olarak sodyum klorürü biriktirir.

İnsan faaliyetleri sonucunda ortaya çıkmış veya ikincil olarak bilinen tuzlanma, toprağın tarımsal amaçlarla sulanması ile transpirasyon arasındaki su dengesinin insan eliyle bozulması sonucu ortaya çıkar. Burada tek yıllık bitkilerle yapılan tarım ya da toprağın bitki örtülerinden temizlenmesi, tuz içeriği yüksek sularla yapılan sulama, drenajı düşük toprak özelliği nedeniyle yüzeye yakın seviyelerde tuz yoğunlaşmasıdır (Parihar ve ark. 2015). Sulama ile tuzluluk kültür bitkilerinde en sık rastlanılan problemlerden biri olup en

iyi sulama suyu dahi 200-500 mg/kg çözünebilir tuz içerirken, normal sulama suyu 500 mg/kg yani 1000 m³ başına 0,5 ton tuz bulundurmaktadır. Bir hektarlık arazi yılda 6.000 ila 10.000 m³ su gereksinimi duyduğundan 3-5 ton tuz ile karşı karşıya kalacaktır. Bitkiler tarafından alınacak tuz miktarı çok düşük düzeylerde olduğundan alınamayan hareketli tuzlar rizosfer civarında birikecektir. Buradaki fazla tuzun, bitkinin ihtiyaç duyduğu su miktarından fazlasının verilmesiyle alt tabakalara doğru süzülmesi gerekecektir. Ancak bu topraklarda yetersiz drenaj da söz konusu olduğunda bitkiler bütün suyu kullanamadıkları için su basması denilen olayla karşılaşılır (Parihar ve ark. 2015).

Bitkilerin tuzluluğa verdiği tepkiler iki aşamada gerçekleşir: Alınan tuz iyonları, tuzlanma ile karşı karşıya gelen bitkilerde çok kısa sürelerde (saat ya da günler) Na⁺ iyonunun algılanması ile ortaya çıkar (Gilroy ve ark. 2014; Roy ve ark. 2014). Bu aşama bitki su ilişkilerinde tuzluluk etkisi olarak stomaların kapanması ile yaprak genişlemesindeki engellemelere neden olabilir (Munns ve Termaat, 1986). Takip eden aşamada ise daha uzun süreli (gün ve haftalar) bir tuzluluk iyonu tepkisi olarak gövde üzerinde yaşlı yapraklarda toksik oranda iyonların birikmesiyle senesense yol açar ve yaprakların fotosentetik verimi düşer hatta bitki ölür (Munns ve Tester, 2008).

Tuzluluk stresinin en belirgin göstergelerinden biri, sürgünlerin büyümesindeki azalmalardır ve sürgünler ve köklerin biyokütelleri arasındaki oranları değiştirir. Bu değişim kök kütle oranı (KKO) şeklinde tanımlanabilir. Köklerdeki göreceli düşüş, tuz stresinin biyokütle miktarını kontrol koşullarına göre azalttığını ispatlamaktadır. Tuzluluk stresi aynı zamanda genç yapraklarda hücre genişlemesini de etkileyerek yaprak alanının küçülmesine neden olur (Munns ve Tester, 2008).

Tavakkoli (2010), çoğu bitkinin hem Na⁺ hem de Cl⁻ biriktirdiğinin düşünüldüğünü belirtmesine rağmen, Neumann ve ark. (1988), çeşitli bitkilerde tuz (özellikle Na⁺) toksisitesinin özellikle tuza duyarlı bitkilerde yaprak yanığı, yapraklarda nekrotik lekeler ve yaprak hücrelerinin sınırlı genişlemesi gibi gözle görülür belirtilere sahip olduğu sonucuna varmıştır.

Tohum çimlenmesi, bir bitkinin büyüme döngüsünde verimi belirleyen en temel ve hayati aşamalardan biridir. Tuzluluk çimlenme sürecini birçok yönden etkiler. Belirli bir zamanda çimlenen tohumların yüzdesi türler ve çeşitler arasında önemli ölçüde farklılık gösterir. Çimlenme ortamındaki düşük osmotik potansiyel tohumların su emilimini değiştirir (Khan ve Weber 2008), tuz birikimi tohum rezervlerinin kullanımını azaltır (Othman ve ark. 2006), protein metabolizması (Dantas ve ark. 2007) ile hormonal

denge (Khan ve Rizvi, 1994) olumsuz etkilenir. Tuzluluğun *Oryza sativa* (Xu ve ark. 2011), *Triticum aestivum* (Akbarimoghaddam ve ark. 2011), *Zea mays* (Çarpıcı ve ark. 2009; Khodarahmpour ve ark. 2012) ve *Brassica* spp. (Ibrar ve ark. 2003; Ulfat ve ark. 2007) gibi çeşitli kültürlerin çimlenme süreçlerini birçok yönden etkilediği gösterilmiştir.

Çimrin ve ark. (2010), biber fideleri üzerinde yaptığı bir çalışmada, HA hem büyüme parametreleri hem de besleyici olarak N, P, K, Ca, Mg, S, Mn ve Cu miktarlarının istatistiksel olarak anlamlı olarak arttığını rapor etmişlerdir. Biberin köklerinde N, P, K, Ca, S, Fe, Mn, Zn ve Cu elementlerin artarken sodyumun sürgünler ve köklerde HA artışıyla beraber düştüğü görülmüştür. Tuz stresi uygulanmış üç keten (*Linum usitatissimum* L.) varyetesine ait fideleri üzerinde yapılan bir çalışmada, HA'nın tuzlu ortamda yetiştirilen varyetelerin, Fe ve P ve diğer besleyici elementlerin emilimlerini ve bitkinin beslenme düzeyini artırarak gerçekleştirdiği belirtilmiştir (Bakry ve ark. 2014). Buğdayda (Botella ve ark. 1994) mısırdaki (Turan ve Aydın, 2005) ve fasulye fidelerinde yapılan çalışmalarda, artan tuz miktarlarına bağlı olarak hem nitrat hem de yaprak alanlarında görülen azalış, ortama ilave edilen ve dozu arttırılan HA ile yeniden yükselmektedir (Aydın ve ark. 2012).

1.3. Toksik Elementler ve Ağır Metal Stresi

Kimyasal stres olarak da bilinir, mikro besin eksikliği veya toksisitesini, ağır metal ve hava kirleticilerini ifade etmektedir. Besleyici elementlerin ve bileşiklerinin eksikliğinden veya toksisitesinden kaynaklanan bitki stresi, beslenme stresi olarak bilinir ve klorosis ve bodur büyüme gibi gözle görülür belirtiler şeklinde ortaya çıkar. Mikro besin maddelerinin eksikliği veya toksisitesi, ilgili olduğu fizyolojik aktiviteyi etkiler ve böylece bitki bozukluklarına veya strese yol açar. Bu nedenle, mikro besin maddelerinin eksikliği veya toksisitesi, bitki stresinin ve düşük ürün ve verimliliğin nedeni olan önemli fizyolojik süreçleri engelleyebilir (Dubey ve ark. 2020).

Ağır metal stresi, mahsul verimliliği ve büyümesi üzerinde kayda değer olumsuz etkileri olan büyük bir öneme sahiptir. Tarım toprağının ağır metal kirliliğindeki artış, katkı maddelerinin element miktarı ile uygulama oranına ve uygulandığı toprak özelliklerine bağlıdır (Gill, 2014). Bakır (Cu), çinko (Zn), molibden (Mo), kobalt (Co), demir (Fe) ve mangan (Mn) gibi ağır metaller, enzim veya kofaktör formunda veya belirli rolleri olan yapısal moleküllerde, bitkilerin normal metabolik işleyişi için gerekli besin maddeleridir (Arif ve ark. 2016). Bununla beraber, kadmiyum (Cd), krom (Cr), kurşun (Pb), arsenik (As) ve cıva (Hg) gibi bitkiler üzerinde toksik etki gösteren ve metabolik işleyişlerini ciddi şekilde etkileyen bazı ağır metaller de vardır (Sidhu, 2016).

Bazı toksik ve ağır metaller toprak pH'ını ve topraktaki besin maddelerinin alımını etkileyerek bitki büyümesini ve gelişimini etkilediği bilinmektedir (Matsumoto, 2000; Neil ve Gregory, 2001; Nocito ve ark. 2002; Vitorello ve ark. 2005).

Alüminyum (Al), yer kabuğunda en bol bulunan metaldir ve toprağın en önemli bileşenlerinden biridir (%7), ayrıca üç değerlikli iyonik formda çözünür, asit topraklarda (< pH 5.0) oldukça aktiftir ve bitki büyümesi için toksiktir (2-3 ppm) ve bitkisel üretimde azalmalara neden olur (Thornton ve ark. 1986; Kochian, 1995; Matsumoto, 2000; Vardar ve ark. 2006). Al'un yaygın etkileri arasında, toplam yaprak sayısı ve boyutunda, sürgünlerin biyokütlesinde düşüşler, kök uzamasının engellenmesi, yapraklarda sararma ve ölü dokuların ortaya çıkması fotosentetik aktivitenin azalmasına yol açması bulunmaktadır (Thornton ve ark. 1986; Kochian, 1995). Al ayrıca yapraklarda ultrastrüktürel ve hücrel değişikliklere neden olur, hücre bölünmesi ve uzaması engellenir ve stomaların kısmen kapanmasına yol açar (Rengel, 1992; Kochian, 1995; Delhaize ve Ryan, 1995; Vardar ve Ünal, 2007). Alüminyumun bakla (*Vicia faba* L.) fideleri üzerine etkisini görmek üzere yapılan araştırmalarda, humik asidin Al^{3+} gibi çok değerlikli metallerle yaptığı bağlar nedeniyle HA tarafından Alüminyum alımının engellendiği bildirilmiştir (Büyükkeskin, 2008, Akıncı ve ark. 2009, Büyükkeskin ve Akıncı, 2011).

Bir eser element olarak kadmiyum (Cd) çoğunlukla madencilik ve rafinasyon gibi endüstriyel süreçler gibi insan faaliyetlerinden kaynaklanan doğal ve tarımsal ortamlarda görülen ağır metallere biridir (Wagner, 1993; Sandalio ve ark. 2001; Akgüç ve ark. 2008). Kadmiyum toksisitesi bitkileri morfolojik, fizyolojik, biyokimyasal ve moleküler düzeylerde etkiler (Hussain ve ark. 2012; Rizwan ve ark. 2017). Çok sayıda çalışma, bu metalin tohum çimlenmesini engelleyebileceğini, toplam bitki uzunluğunu düşürebileceğini ve bitki başına düşen yaprak sayısını azaltarak bitkinin ölümüne yol açabileceğini göstermiştir (Bae ve ark. 2016; Mani ve ark. 2012; Soudek ve ark. 2014).

Kadmiyum, vejetatif bitki büyümesini engelleyen ve hatta bitki ölümüne neden olan güçlü bir fitotoksik elementtir (Sandalio ve ark. 2001). Cd'un yaygın etkileri arasında; kök büyümesini azaltarak bitkilerin su dengesini etkilemesi, iletim demetlerinin çaplarında düşüşler nedeniyle su alımını sınırlandırması ve kısmi stoma kapanmasına neden olması yer almaktadır (Barcelo ve Poschenrieder, 1990; Prasad, 1995). Ayrıca doku biyokütlesinde azalmaya, kloroza ve ksilem taşınımı gibi belirli fizyolojik veya azot fiksasyonu gibi biyokimyasal gibi süreçler üzerinde değişimlere neden olur (Kosma ve ark. 2004).

2. Humik asitler (HA)

Tarım alanlarında aşırı miktarda kimyasal gübrelerin kullanımı sonucu toprak doğallığını kaybederek sağlıklı bir yapıya dönüşmektedir (Selim ve Mosa, 2012, Akıncı, 2017, Tiwari ve ark. 2023). Kültür bitkilerinin yetiştirilmesinde, aşırı gübrelemenin besin zincirindeki rolü bilim insanları tarafından yoğun olarak araştırılmakta ve tarımsal ekosistemlerde humik benzeri düzenleyiciler ile ilgili arayış sürmektedir (Akıncı, 2023).

Humik asit şu anda organik gübrenin değerli, yüksek moleküler ağırlıklı bir bileşeni olarak kabul edilmektedir (Tiwari ve ark. 2023, Akıncı, 2023). Ticari bir ürün olarak HA %44-58 karbon (C), %42-46 oksijen (O), %6-8 hidrojen (H) ve %0,5-4 azot (N) ile birçok mineral element içerir (Lee ve Bartlette, 1976; Larcher, 2003).

Humik asitler toprakta kation değişim kapasitesini arttırmırlar. Rizosfer çevresinde var olan mineral besleyicileri bitkilerin köklerden zarları vasıtası ile alabileceği ve iletebileceği formlara dönüştürerek toprağı verimli hale getirirler (Stevenson, 1994; Yılmaz, 2007; Tipping, 2002; Kulikova ve ark. 2005). Humik maddeler bu yüzden toprak kalitesini de etkileyen tarımsal araştırmalar için yaygın olarak kullanılmaktadır. Humik asitler pH ayarlamasından, tuzluluk, kuraklık ve topraktaki toksik ve ağır metal elementlerin zararlı etkileri gibi stres koşulları altında yetişen bitkilerin hayatta kalma mekanizmasını genişletmekten sorumludur (Fagbenro ve Agboda, 1993; David ve ark, 1994; Stevenson, 1994; Dursun ve ark. 1999; Pılanali ve Kaplan, 2003; Sharrif ve ark. 2002; Kolsarıcı ve ark. 2005; Fong ve Mohamed, 2007; Büyükkeskin ve Akıncı, 2011; Khaled ve Fawy, 2011). Humik asitler geniş pH ölçüm aralığında tampon olarak ve pH 1 nötrale ederek özellikle eser/iz elementlerin bitki tarafından alınabilmesine olanak sağlarlar (Yılmaz, 2007). Humik maddelerin, asidik topraklarda fosfat ve demir iyonları arasındaki, alkali topraklarda ise kalsiyum ve demir iyonları arasındaki bağları kırabildiğı bilinmektedir (Stevenson, 1994). Mevcut çalışmalar, kök büyümesi ve gelişimi ile bazı besin maddelerinin alımı arasında bağlantılar olduğunu ortaya koymuştur. Örneğın, humik asit mısır bitkisi köklerinin uzunluğunda ve kuru ağırlığında artışa neden olmuş ve azot, fosfor, K^+ , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} , Zn^{2+} ve Fe^{3+} alımını artırmıştır (Eyheraguibel ve ark. 2008). Humik asitler *Helianthus annuus* L. (Ayçiçeğı) kök uzunluğunu (Kolsarıcı ve ark. 2005), mısır köklerinde Zn^{2+} , Fe^{3+} , Mn^{2+} ve Cu^{2+} gibi mikro besin maddelerinin alımını (Sharif ve ark. 2002), domates ve salatalıkta kök kuru ağırlığını (Atiyeh ve ark. 2002); *Lolium perenne* (ryegrass-delice) bitkisinde kök gelişimini uyarılmış ve N, K^+ , Cu^{2+} ve Mn^{2+} içeriğini arttırmıştır (Bidegain ve ark. 2000).

Bitkinin ihtiyaç duyduğu besin maddelerine sahip olduğu için topraktaki çözünmeyen metal iyonlarını, oksitleri ve hidroksitleri çözünebilir formlarda bağlayarak bitkiye sağlar (Pettit, 2004; Akıncı, 2011). Humik asitler, Fe gibi elementlerin kristalleşmesini önler. Metalleri şelatlayabilir ve bitkinin bunları kolayca kullanabilmesi için kök çevresinde tutabilirler. Humik asitlerin bitki çimlenmesi ve büyümesi üzerinde uyarıcı bir etkiye sahip olduğu bilinmektedir (Dell'Amico ve ark. 1994; Garcia-Mina ve ark. 2004; Garcia ve ark. 2012).

3. Humik Asitler ve stres faktörleri

Abiyotik stres faktörleri bitkilerin bulunduğu her yerde etkisini gösterir ancak doğal taksonlardan ziyade tarımı yapılan bitkiler üzerindeki rolleri insanı daha çok ilgilendirir. Tarımsal ekosistemlerde humik asitlerle yapılan çok sayıda çalışmada kültür bitkilerinin abiyotik koşullara tepkileri araştırılmıştır. Bunlardan bazıları su stresi, tuzluluk ve ağır metaller gibi bitkiler için uygun olmayan koşullara sahip topraklarda yetiştirilen kültür bitkileridir (Akıncı, 2023). Humik asitlerin ekinliği özellikle kökler bölgesinde dikkat çekicidir. Kök sistemi de humik asitler gibi negatif yüke sahiptir, ancak kök sisteminin bu negatif yükü humik asitlerinkinden daha fazladır. Böylece humik asitlere bağlı mikro elementler ayrılır ve kökteki hücrelerin zarından bitkiye geçer (Kulikova ve ark. 2005; Tipping, 2002). Humik maddeler toprak pH'ını düzenleyebildikleri için pH uygun hale getirdiklerinde, bağlı olan ve bitki kökleri tarafından alınamayan birçok eser element rahatlıkla kullanılabilir hale gelir (Akıncı ve ark. 2009; Akıncı, 2011).

Tuzlu topraklarda yapılan humik asit uygulamaları tuzluluğun olumsuz etkisini hafifletmektedir. Bu organik madde, rizosferdeki N kaynakları, Ca, Mg ve K gibi farklı besin maddelerini takviye eder ve Ca^{2+} , Mg^{2+} ve K^{+} vb. katyonlar toprak tanecikleri üzerinde katyon değişim bölgeleri sağlar, böylece yağış olayları sırasında sızıntı yoluyla Na^{+} kayıplarını artırır (Türkmen ve ark. 2000; Frechilla ve ark. 2001; Tuna ve ark. 2007).

Khaled ve Fawy (2011), yüksek tuzluluk koşullarında farklı dozlarda ve oranlarda HA uygulamasının besin içeriği, bitki gelişimi ve toprak özellikleri üzerindeki etkisini araştırmış ve humus uygulamasının mısır bitkisinin azot alımını artırdığını gözlemlemiştir.

HA ilavesinden sonra tuzluluk stresine maruz kalan arpanın metabolik tepkisi üzerine yapılan çalışmada (Jarošová ve ark. 2016), HA'lerin sodyum alımını sınırlayarak ve metabolitlerin miktarını olumlu yönde etkileyerek arpayı tuzluluk (NaCl) stresine karşı koruyabilecek potansiyel bir organik bileşik olduğunu rapor etmişlerdir.

Su stresi bitkilerin büyüme-gelişme ile ürün kalitesi ve miktarını en fazla etkisini hissettiren faktör olarak HA ile yapılan çok sayıda çalışmaya sahiptir. HA, çeşitli bitki organlarında protein ve enzim sentezini ve/veya aktivitelerini teşvik edebilir (Muscolo ve ark. 2007), doğal HA kuraklık stresine karşı bitki toleransını artırmak için etkili bir ekolojik araç olarak düşünülebilir. Humik asitlerin, bitkilerde H^+ -ATPaz'ı önemli ölçüde uyarabildiği, fitohormonlara benzer bir mekanizma aracılığıyla kuraklık koşulları altında reaktif oksijen türlerine (ROS) karşı bitki toleransını artırır (Canellas ve ark. 2009; Dobbs ve ark. 2010). HA lerin varlığı ayrıca kuraklık stresi altındaki buğdayın net fotosentetik oranını (Pn) artırmış ve transpirasyon oranını azaltmıştır (Liu ve ark. 2014).

Shen ve ark. (2020), HA'in kuraklık stresi altındaki darı fidelerinin fizyolojik ve fotosentetik davranışları üzerindeki etkisini değerlendirmiş ve HA' in fidelerin ozmotik düzenlemesini, antioksidan kapasitesini ve fotosentez oranını iyileştirerek fide büyümesini desteklediğini gözlemlemiştir.

Humik asitler ve ağırmetaller arasındaki bağlantıların anlaşılması amacıyla yapılan çalışmalar incelendiğinde, HA lerin toprağın morfolojisini değiştirebildiği ve ağır metallerin topraktaki hareketini kısıtlayabildiği belirtilmiştir (Yu ve ark. 2002). Aynı zamanda rizosferde bulunan mikroorganizmaları organize ederek ağır metallerin hareketini ve biyotransformasyonunu dolaylı olarak kontrol edebilmektedir (Halim ve ark. 2003).

Inaba ve Takenaka (2005), HA'nın Cu toksisitesi üzerindeki etkilerini incelemiş ve HA ilavesinin marul fidelerindeki Cu içeriğini azalttığını ve böylece bu bitki için Cu toksisitesini önemli ölçüde azalttığını gözlemlemiştir (Duan ve ark. 2020). Humik asit, çoğu ağır metalin (Örn. Cd, Zn ve Mn) biyojeokimyasal döngülerinde ve bu molekülün güçlü negatif yükü nedeniyle bitkilerin bunları tutmalarında (fitoakümülatör) önemli bir rol oynar (Ondrasek ve ark. 2018).

Genel olarak, HA'lerin bitki yetiştirme ortamı (toprak) üzerindeki tüm fiziksel, kimyasal ve biyolojik etkileri (yani, toprak gözenekliliğinde, su geçirgenliğinde, gaz değişiminde, besin biyoyararlanımında ve toprak mikrobiyota aktivitesinde iyileşme), HA'lerin Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{3+} ve diğer katyonlar gibi çok değerli metallerle kararlı bileşikler oluşturma yeteneğinden kaynaklanmaktadır.

Alüminyum stresi (Al^{3+}) altındaki *Vicia faba* L. fidelerinde humik asit, Na^+ , K^+ , Mn^{2+} ve Zn^{2+} içeriklerini kontrollere kıyasla önemli ölçüde artırmıştır (Büyükköskün ve ark. 2015). Tuzlu ortamda yetiştirilen Maş fasulyesi (*Vigna*

radiata (L.) Wilczek) ile yapılan bir çalışmada, humik asitin maş fasulyesi kökünde biyo-kütle artışına neden olduğu, bu da potasyum gibi minerallerin daha fazla alınmasına yol açtığını göstermiştir. Sonuçlar, humik asidin orta dereceli tuz stresinin (50 mM NaCl) maş fasulyesi büyümesi üzerindeki etkilerini hafiflettiğini, başka bir deyişle sodyumun olumsuz etkisini azaltarak tuzluluğa karşı direnci artırdığını göstermiştir (Kalyoncu ve ark. 2017).

4. Sonuç ve tartışma

Stres (baskılanma), bitkinin yaşam döngüsü boyunca en az bir defa karşılaştığı ve canlılardan kaynaklanan (biyotik); çevre ve fiziksel ortamları ifade eden (abiyotik) bir kavramdır. Stres yapıcı bütün bu nedenler, stres faktörü olarak tanımlanır ve susuzluk (su stresi, su yoksunluğu), su basması, tuzluluk, yüksek ve düşük sıcaklıklar, elementlerin azlığı/fazlalığı gibi nedenler, bitkinin uyum sağlama, tolerans (dayanma), hayatta kalabilme gibi mekanizmalarının ortaya çıkmasına yol açarlar. Stresin, süresi, şiddeti ve etkilediği bitki türleri bitki varlığının, yayılımının ve çeşitliliğinin belirleyicisi durumundadır.

Doğadaki birçok maddeden bitkilerin bu zorluklar karşısında destekleyici olarak yararlanmışlardır. Bunların arasında önemli bir yere sahip humik maddeler/özler/asitler organik maddelerin yapısında az veya çok sayıda bulunmaktadır. Leonardit kökenli humik asitler diğer kaynaklardan çok daha fazla humik maddeler içermekte ve tercih edilmektedir. Dünyanın her yerinde, humik asitlerle yapılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Tarımsal üreticiler, gıdaya olan yüksek talep nedeniyle, kalitenin yanı sıra verim miktarını da artırmak için aşırı miktarda gübre kullanmaktadırlar. Humik asit ile yapılan çok sayıda araştırma, uygun dozlarda/oranlarda kullanılan humik asidin özellikle bahçecilik ve tarımda faydalı olduğunu göstermiştir. Doğal maddelerin kullanımına yönelik özellikle de humik asitlerle yapılan çalışmaların tarımsal uygulamalarda yaygınlaştırılması teşvik edilmelidir.

KAYNAKLAR

- Akbarimoghaddam, H., Galavi, M., Ghanbari. A. and Panjehkeh., N. (2011).** Salinity effects on seed germination and seedling growth of bread wheat cultivars. *Trakia J Sci* 9:43–50.
- Akgüç, N., Özyiğit, İ. İ. and Yarcı, C. (2008).** *Pyracantha coccinea* Roem. (Rosaceae) as a biomonitor for Cd, Pb and Zn in Mugla Province (Turkey). *Pakistan Journal of Botany.* 40(4):1767-1776.
- Akıncı, S. (1997).** Physiological responses to water stress by *Cucumis sativus* L. and related species. Ph. D. Thesis, University of Sheffield. U. K.
- Akıncı, S. and Lösel, D. M. (2009).** The soluble sugars determination in Cucurbitaceae species under water stress and recovery periods. *Adv. Environ. Biol.*, 3(2): 175-183.
- Akıncı, S. and Lösel, D. M. (2010).** The effects of water stress and recovery periods on soluble sugars and starch content in cucumber cultivars. *Fresen. Environ. Bull.*, 19(2): 164-171.
- Akıncı, S., Lösel, D. M. (2012).** Plant water-stress response mechanisms. In *Water Stress*; Rahman, I.M., Hasegawa, H., Eds.; InTech: Rijeka, Croatia, 2012. pp.15–42.
- Akıncı, Ş. (2023).** Contribution from Nature to Agricultural Ecosystems: Humic Substances. *Ecol Conserv Sci.*, 3(1): 555602.
- Akıncı, Ş., (2011).** Humik Asitler, Bitki Büyümesi ve Besleyici Alımı. Marmara Üniversitesi, Fen Bilimleri Dergisi, 23(1): 46-56, İstanbul.
- Akıncı, Ş., Büyükkeskin, T., Eroglu, A., Erdogan, B. E. (2009).** The effect of humic acid on nutrient composition in broad bean (*Vicia faba* L.) roots. *Not. Sci. Biol.* 1, 81–87.
- Allbed, A. and Kumar, L. (2013).** Soil Salinity Mapping and Monitoring in Arid and Semi-Arid Regions Using Remote Sensing Technology: A Review. *Adv. Remote Sens.* 2(4):373-385.
- Amirjani, M. R. (2010).** Effect of salinity stress on growth, mineral composition, proline content, antioxidant enzymes of soybean. *Plant Physiol.* 5(6):350-360.
- Arif, N., Yadav, V., Singh, S., Singh, S., Ahmad, P., Mishra, R. K., Sharma, S., Tripathi, D. K., Dubey, N. K., and Chauhan, D. K. (2016).** Influence of high and low levels of plant-beneficial heavy metal ions on plant growth and development. *Front. Environ. Sci.*,4, 69.
- Aşık, B. B., Turan, M. A, Çelik, H., Katkat, A. V. (2009).** Effects of humic substances on plant growth and mineral nutrients uptake of wheat (*Triticum durum* cv. Salihli) under conditions of salinity. *Asian J. Crop Sci.* 1(2):87-95.

- Atiyeh, R. M., Lee, S., Edwards, C. A., Arancon, N. Q., and Metzger, J. D. (2002).** The influence of humic acids derived from earthworm-processed organic wastes on plant growth, *Bioresource Technology* 84: 7-14.
- Austin, R. B. (1989).** Prospect for improving crop production in stressful environments. *Plants under stress. Biochemistry, physiology and ecology and their application to plant improvement.* (ed. by Hamlyn G. Jones, T.J. Flowers, M.B. Jones). pp. 235-248. Cambridge University Press, Cambridge
- Aydın, A., Kant, C., Turan, M. (2012).** Humic acid application alleviate salinity stress of bean (*Phaseolus vulgaris* L.) plants decreasing membrane leakage. *African Journal of Agricultural Research*, 7, 1073-1086.
- Bae, J., Benoit, D. L., & Watson, A. K. (2016).** Effect of heavy metals on seed germination and seedling growth of common ragweed and roadside ground cover legumes. *Environmental Pollution*, 213, 112-118.
- Bakry, B. A., Taha, M. H., Abdelgawad, Z. A., and Abdallah, M. M. S. (2014).** The Role of humic acid and proline on growth, chemical constituents and yield quantity and quality of three flax cultivars grown under saline soil conditions. *Agricultural Sciences*, 5, 1566-1575.
- Barcelo, J., and Poschenrieder, C. (1990).** Plant water relations as affected by heavy metal stress: A review. *Journal of Plant Nutrition*. 13(1):1-37.
- Barlow, E. W. R. (1986).** Water relations of expanding leaves. *Aust. J. Plant Physiol.*, 13: 45-58.
- Bidegain, R. A., Kaemmerer, M., Guiresse, M., Hafidi, M., Rey, F., Morard, P., and Revel, J. C. (2000).** Effects of humic substances from composted or chemically decomposed poplar sawdust on mineral nutrition of ryegrass, *Journal of Agricultural Science*. 134: 259-267.
- Bishop, D. G. (1983).** Functional role of plant membrane lipids. In: *Proceeding of the 6th Annual Symposium in Botany (January 13-15)*. Riverside, CA: University of California:81-103.
- Botella, M. A., Cerda, A., and Lips, S. H. (1994).** Kinetics of NO_3^- and NH_4^+ uptake by wheat seedlings: effect of salinity and nitrogen source. *Journal of Plant Physiology*, 144, 53-57.
- Bottner, P., Couteaux, M. M., and Vallejo, V. R. (1995).** Soil organic matter in mediterranean-type ecosystems and global climatic changes: A case study-the soils of the mediterranean basin. *Global change and Mediterranean-type ecosystems. Ecological studies*, Vol. 117. (ed. by Jose M. Moreno, Walter C. Oechel), pp. 306-325. Springer-Verlag, New York
- Bradford, K. J. and Hsiao, T. C. (1982).** Physiological responses to moderate water stress. In: *Encyclopedia of plant physiology, new series*, vol. 12B, *Physiological plant ecology II, Water relations and carbon assimilation*

(ed. by O.L. Lange, P.S. Nobel, C.B. Osmond and H. Ziegler), pp. 263-324. Springer-Verlag, Berlin.

- Büyükkeskin, T. (2008).** Humik Asitin *Vicia faba* L. (Bakla) da Fide Gelişimine ve Alüminyum Toksisitesine Etkisinin Belirlenmesi, Doktora tezi, M.Ü Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Büyükkeskin, T. ve Akıncı, Ş. (2011).** The effects of humic acid on above-ground parts of broad bean (*Vicia faba* L.) seedlings under Al³⁺ toxicity. *Fresenius Env. Bull.*, 20(3): 539-548.
- Büyükkeskin, T., Akıncı, Ş., and Eroğlu, A. E. (2015).** The effects of humic acid on root development and nutrient uptake of *Vicia faba* L. (Broad Bean) seedlings grown under aluminum toxicity. *Commun. Soil Sci. Plant Anal.* 46, 277–292.
- Canellas, L. P., Spaccini, R., Piccolo, A., Dobbss, L. B., Okorokova-Facanha, A. L., Santos, G. D .A., Olivares, F. L., Façanha, A. R. (2009).** Relationships between chemical characteristics and root growth promotion of humic acids isolated from Brazilian Oxisols. *Soil Sci.* 174: 611–620.
- Chaves, M. M., Maroco, J. P., and Pereira, J. S. (2003).** Understanding plant response to drought: from genes to the whole plant. *Functional Plant Biology*, 30: 239-264
- Chopra, R. K., and Sinha, S. K. (1998).** Prospects of success of biotechnological approaches for improving tolerance to drought stress in crop plants. *Curr. Sci.*, 74 (1): 25-34.
- Crawford, R. M. M. (1989).** Studies in plant survival. Ecological case histories of plantadaptation to adversity. *Studies in Ecology*, Vol. 11. pp.177-202. Blackwell Scientific publications, Oxford.
- Çarpıcı, E. B., Çelik, N., Bayram, G. (2009).** Effects of salt stress on germination of some maize (*Zea mays* L.) cultivars. *Afr J Biotechnol* 8:4918– 4922.
- Çimrin, K. M., ve Yılmaz, I. (2005).** Humic acid applications to lettuce do not improve yield but do improve phosphorus availability. *Acta Agriculturae Scandinavica, Section B, Soil and Plant Sci*, 55, 58-63.
- Dantas, B. F., De Sa, R. L., Aragao, C. A. (2007).** Germination, initial growth and cotyledon protein content of bean cultivars under salinity stress. *Rev Bras de Sementes* 29:106–110.
- David, P. P., Nelson, P. V., and Sanders, D. C. (1994).** A humic acid improves growth of tomato seedling in solution culture, *Journal of Plant Nutrition*, 17: 173- 184.
- Delhaize, E., and Ryan, P. R. (1995).** Aluminum toxicity and tolerance in plants. *Plant Physiology*. 107:315-321.
- Dell'Amico, C., Masciandaro, G., Ganni, A., Ceccanti, B., Garcia, C., Hernandez, T. ve Costa, F. (1994).** Effects of specific humic fractions

- on plant growth. In *Humic Substances in the Global Environment and Implications on Human Health*; Senesi, N., Miano, T.M., Eds.; Elsevier Science: Amsterdam, The Netherlands, pp. 563-566.
- Dobbs, L. B., Canellas, L. P., Olivares, F. L., Aguiar, N. O., Peres, L. E. P., Azevedo, M., Spaccini, R., Piccolo, A., Façanha, A. R. (2010).** Bioactivity of chemically transformed humic matter from vermicompost on plant root growth. *J Agric Food Chem.* 58: 3681–3688.
- Duan, D. C., Tong, J. H., Xu, Q., Dai, L. Y., Ye, J. E., Wu, H. X., Xu, C., Shi, J. Y. (2020).** Regulation mechanisms of humic acid on Pb stress in tea plant (*Camellia sinensis* L.). *Environ Poll.* 267: 115546.
- Dubey, R. Gupta, D. K., and Sharma, G. K. (2020).** Chemical stress on plants. In *New Frontiers in Stress Management for Durable Agriculture*; Springer: Berlin/Heidelberg, Germany, 2020; pp. 101–128.
- Dursun, A., Güvenç, İ., and Turan, M. (1999).** Macro and micro nutrient contents of tomato and eggplant seedlings and their effects on seedling growth in relation to humic acid application, *Improved Crop Quality by Nutrient Management*, Anaç, D.; Martin-Prevel, P. Editors.; Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London.
- Eyheraguibel, B., Silvestre, J., and Morard, P. (2008).** Effects of humic substances derived from organic waste enhancement on the growth and mineral nutrition of maize, *Bioresource Technology.* 99: 4206-4212.
- Fagbenro, J. A. and Agboda, A. A. (1993).** Effect of different levels of humic acid on the growth and nutrient uptake of teak seedlings. *Journal of Plant Nutrition*, 16, 1465-1483.
- FAO (2005).** Global network on integrated soil management for sustainable use of salt-affected soils. Rome, Italy: FAO Land and Plant Nutrition Management Service.
- Farquhar, G. D. and Sharkey, T. D. (1982).** Stomatal conductance and photosynthesis. *Annu. Rev. Plant Physiol.*, 33: 317-345.
- Fong, S. S., Mohamed, M. (2007).** Chemical characterization of humic substances occurring in the peats of Sarawak, Malaysia. *Org. Geochem.* 38, 967–976.
- Frechilla, S., Lasa, B., Ibarretxe, L., Lamsfus, C., Aparicio-Tejo, P. (2001).** Pea responses to saline stress is affected by the source of nitrogen nutrition (ammonium or nitrate). *Plant Growth Regul.* 35: 171–179.
- Galston, A. W., and Sawhney, R. K. (1990).** Polyamines in plant physiology. *Plant Physiol.*, 94: 406-410.
- García, A. C., Berbara, R. L. L., Fariás, L. P., Izquierdo, F. G., Hernández, O. L., Campos, R. H., Castro, R. N. (2012).** Humic acids of vermicompost as an ecological pathway to increase resistance of rice seedlings to water stress. *Afr J Biotechnol.* 11: 3125–3134.

- García-Mina, J. M., Antolín, M. C., Sanchez-Diaz, M. (2004).** Metal-humic complexes and plant micronutrient uptake: A study based on different plant species cultivated in diverse soil types. *Plant Soil*. 258: 57–68.
- Gill, M. (2014).** Heavy metal stress in plants: A review. *International Journal of Advanced Research*, 2(6), 1043–1055.
- Gilroy, S., Suzuki, N., Miller, G., et al. (2014).** A tidal wave of signals: calcium and ROS at the forefront of rapid systemic signaling. *Trends in Plant Science* 19: 623–630.
- Grattan, S. R. And Grieve, C. M. (1999).** Mineral nutrient acquisition and response by plants grown in saline environments. In: Pessaraki M. (ed.): *Handbook of Plant and Crop Stress*. Marcel Dekker, New York: 203-229.
- Halim, M., Conte, P., Piccolo, A. (2003).** Potential availability of heavy metals to phytoextraction from contaminated soils induced by exogenous humic substances. *Chemosphere*. 52: 265–275.
- Harwood, J. L. (1979).** The synthesis of acyl lipids in plant tissues. *Prog Lipid Res.*, 18: 55-86.
- Hussain, I., Iqbal, M., Qurat-Ul-Ain, S., Rasheed, R., Mahmood, S., Perveen, A., and Wahid, A. (2012).** Cadmium dose and exposure-time dependent alterations in growth and physiology of maize (*Zea mays*). *International Journal of Agriculture & Biology*, 16(4), 959–964.
- Ibrar, M., Jabeen, M., Tabassum, J., Hussain, F and Ilahi, I. (2003).** Salt tolerance potential of *Brassica juncea* Linn. *J Sci Tech Univ Peshawar* 27:79– 84.
- Inaba, S., Takenaka, C. (2005).** Effects of dissolved organic matter on toxicity and bioavailability of copper for lettuce sprouts. *Environ Int*. 31: 603– 608.
- Jang, J. C. and Sheen, J. (1997).** Sugar sensing in higher plants. *Trends Plant Sci.*, 2: 208-214.
- Jarošová, M., Klejdus, B., Kováčik, J., Babula, P., and Hedbavny, J. (2016).** Humic acid protects barley against salinity. *Acta Physiologiae Plantarum*, 38, 161.
- Kalyoncu, O., Akıncı, Ş. ve Bozkurt, E. (2017).** The effects of humic acid on growth and ion uptake of mung bean (*Vigna radiata* (L.) Wilczek) grown under salt stress. *African Journal of Agricultural Research*, 12 (49): 3447-3460
- Khaled, H. ve Fawy, H. A. (2011).** Effect of different levels of humic acids on the nutrient content, plant growth, and soil properties under conditions of salinity. *Soil and Water Research*, 6, 21-29.
- Khan, M. A, Weber. D. J. (2008).** *Ecophysiology of high salinity tolerant plants (tasks for vegetation science)*, 1st edn. Springer, Amsterdam

- Khan, M. A., and Weber, D. J. (2008).** Ecophysiology of high salinity tolerant plants (tasks for vegetation science), 1st edn. Springer, Amsterdam
- Khodarahmpour, Z., Ifar, M., Motamedi, M. (2012).** Effects of NaCl salinity on maize (*Zea mays* L.) at germination and early seedling stage. *Afr J Biotechnol* 11:298–304.
- Koch, K. E. (1996)** Carbohydrate-modulated gene expression in plants. *Annual Reviews of Plant Physiology and Plant Molecular Biology*, 47: 509-540.
- Kochian, L. V. (1995).** Cellular mechanisms of aluminum toxicity and resistance in plants. *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology*. 46:237-260
- Kolsarıcı, Ö., Kaya, M. D., Day, S., İpek, A., Uranbey, S. (2005).** Farklı hümik asit dozlarının ayçiçeğinin (*Helianthus annuus* L.) çıkış ve fide gelişimi üzerine etkileri, Akdeniz Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi. 18: 151-155
- Kosma, D. K., Long, J. A., and Ebbs, S. D. (2004).** Cadmium Bioaccumulation in Yellow Foxtail (*Setaria glauca* L. P. Beauv): Impact on Seed Head Morphology. *American Journal of Undergraduate Research*. 3:9-14.
- Kramer, P. J. (1980).** Drought, stress, and the origin of adaptations. Adaptations of plants to water and high temperature stress. (ed. by Neil C. Turner, Paul J. Kramer) pp. 7-20. John-Wiley & Sons, New York
- Kramer, P. J. and Boyer, J. S. (1995).** Water relations of plants and soils. Academic Press. San Diego.
- Kulikova, N. A., Stepanova, E. V., and Koroleva, O. V. (2005).** Mitigating activity of humic substances direct influence on biota, Use of humic substances to remediate polluted environments: From theory to practice, Perminova, I.V.; Hatfield, K. and Hertkorn, N.; Springer, Netherlands, pp. 285-310.
- Larcher, W. (1995).** Physiological plant ecology. Ecophysiology and stress physiology of functional groups. Springer, Berlin.
- Larcher, W. (2003).** “Physiological Plant Ecology: Ecophysiology and Stress Physiology of Functional Groups”, 4th. Edition, Springer, New York (2003)
- Law, B. E., Williams, M, Anthoni P. M., Baldochi, D. D. and Unsworth, M. H. (2000).** Measuring and modelling seasonal variation of carbon dioxide and water vapour exchange of a *Pinus ponderosa* forest subject to soil water deficit. *Global Change Biology*, 6: 613-630.
- Lee, Y. S., Bartlett, R. J. (1976).** Stimulation of plant growth by humic substances, *Soil Science Society of America Journal*. 40: 876-879.
- Liu, W., Liu, J. H., Rula, S., Hou, G. N. (2014).** Effect of humic acid water-soluble fertilizer on wheat photosynthetic characteristics and yield under water stress. *Chin Agric Sci Bull* (in Chinese). 3: 196–200.

- Ludlow, M. M. (1987).** Contribution of osmotic adjustment to the maintenance of photosynthesis during water stress.-In: Biggins, J. (ed.): Progress in Photosynthesis Research. Vol. 4. Pp. 161-168. Mertinus Nijhoff Publ., Dordrecht-Boston-Lancaster.
- Ludlow, M. M. and Muchow, R. C. (1990).** A critical evaluation of traits for improving crop yields in water-limited environments. *Adv. Agron.*, 43: 107-153.
- Malik, R. S., Dhankar, J. S. and Turner, N. C. (1979).** Influence of soil water deficits on root growth of cotton seedlings. *Plant and Soil* 53: 109-115.
- Mani, D., Sharma, B., Kumar, C., and Balak, S. (2012).** Cadmium and lead bioaccumulation during growth stages alters sugar and Vitamin C content in dietary vegetables. *Proceedings of the National Academy of Sciences, India Section B: Biological Sciences*, 82 (4) 477-488.
- Matsumoto, H. (2000).** Cell biology of aluminum toxicity and tolerance in higher plants. *International Review of Cytology*, 200: 1- 46.
- McCree, K. J. (1986).** Whole-plant carbon balance during osmotic adjustment to drought and salinity stress. *Aust. J. Plant Physiol.*, 13: 33-43.
- Munns, R., Termaat, A. (1986).** Whole-plant responses to salinity. *Australian Journal of Plant Physiology* 13: 143-160.
- Munns, R. (2005).** Genes and salt tolerance: bringing them together. *New Phytol* 167: 645-663.
- Munns, R., Tester, M. (2008).** Mechanisms of salinity tolerance. *Annual Review of Plant Biology* 59: 651-681.
- Musco, A., Sidari, M., Attinà, E., Francioso, O., Tugnoli, V., Nardi, S. (2007).** Biological activity of humic substances is related to their chemical structure. *Soil Sci Soc Am J.* 71: 75-85.
- Nagarajan, S. and Nagarajan, S. (2010).** Abiotic stress adaptation in plants. *Physiological, molecular and genomic foundation* (Eds. Pareek, A., Sopory, S. K., Bohnert, H. I, Govindjee). pp. 1-11. Springer, The Netherlands.
- Neil, S. H., and Gregory, J. T. (2001).** Remobilization of cadmium in maturing shoots of near isogenic lines of durum wheat that differ in grain cadmium accumulation. *Journal of Experimental Botany.* 52:1473-1481
- Neumann, P. M., Van Volkenburgh, E., and Cleland, R. E. (1988).** Salinity stress inhibits bean leaf expansion by reducing turgor, not wall extensibility. *Plant Physiol.*, 88: 233- 237.
- Nocito, F. F., Pirovano, L., Cocucci, M., and Sacchi, G. A. (2002).** Cadmium-induced sulfate uptake in maize roots. *Plant Physiology.* 129(4):1872-1879.

- Ondrasek, G., Rengel, Z., Romic, D. (2018).** Humic acids decrease uptake and distribution of trace metals, but not the growth of radish exposed to cadmium toxicity. *Ecotoxicol Environ Saf.* 151: 55–61.
- Othman, Y., Al-Karaki, G., Al-Tawaha, A. R., and Al-Horani, A. (2006).** Variation in germination and ion uptake in barley genotypes under salinity conditions. *World J Agric Sci* 2:11–15.
- Parihar, P., Singh, S., Singh, R., Singh, V. P. And Prasad, S. M. (2015).** Effect of salinity stress on plants and its tolerance strategies: A review. *Environ Sci Pollut Res* 22(6):4056–4075.
- Pereira, J. S. and Chaves, M. M. (1995).** Plant responses to drought under climate change in mediterranean-type ecosystems. *Global change and Mediterranean-type ecosystems. Ecological studies*, Vol. 117. (ed. by Jose M. Moreno, Walter C. Oechel), pp. 140-160. Springer-Verlag, New York.
- Pereira, J. S., and Chaves, M. M. (1993).** Plant water deficits in Mediterranean ecosystems. *Water Deficits plant responses from cell to community.* (ed. by J. A. . Smith, H. Griffiths). pp. 237-251. BIOS Sci. Ltd. Oxford
- Pessaraki, M., Szabolcs, I. (1999).** Soil Salinity and Sodcity as Particular Plant/Crop Stress Factors. In: *Handbook of Plant and Crop Stress*, 2nd Edition, Revised and Expanded (M. Pessaraki, Ed.), Marcel Dekker, Inc. New York pp. 1-15.
- Pettit, R. E. (2004).** Organic matter, humus, humate, humic acid, fulvic acid and humin: Their importance in soil fertility and plant health. *CTI Res.*
- Pilanalı, N., ve Kaplan, M. (2003).** Investigation of effect on nutrient uptake of humic acid applications of different forms to strawberry plant. *Journal of Plant Nutrition*, 26, 835-843.
- Pitman, M. G. and Läuchli, A. (2002).** Global impact of salinity and agricultural ecosystem. In *Salinity: Environment-Plants-Molecules.* A. Läuchli and U. Lüttge. Eds. Kluwer Academic. Dordrecht. Netherlands pp. 3-20.
- Prasad, M. N. V. (1995).** Cadmium toxicity and tolerance in vascular plants. *Environmental and Experimental Botany.* 35:525-54
- Rengel, Z. (1992).** Role of calcium in aluminum toxicity. *New Phytologist.* 121:499-513.
- Rizwan, M., Ali, S., Adrees, M., Ibrahim, M., Tsang, D. C. W., Zia-Ur-Rehman, M., Zahir, Z. A., Rinklebe, J., Tack, F. M. G., and Ok, Y. S. (2017).** A critical review on effects, tolerance mechanisms and management of cadmium in vegetables. *Chemosphere*, 90–105.
- Roy, S. J., Negrao, S., Tester, M. (2014).** Salt resistant crop plants. *Current Opinion in Biotechnology* 26: 115–124.
- Sandalio, L. M., Dalurzo, H. C., Gomez, M. and del Rio, M. C., Romero-Puertas, L. A. (2001).** Cadmium-induced changes in the growth

- and oxidative metabolism of pea plants. *Journal of Experimental Botany*. 52(364):2115-2126.
- Schulze, E. D. (1986).** Carbon dioxide and water vapor exchange in response to drought in the atmosphere and in the soil. *Ann. Rev. Plant Physiol.*, 37: 247-274.
- Selim, E. M. ve Mosa, A. A. (2012).** Fertigation of humic substances improves yield and quality of broccoli and nutrient retention in a sandy soil. *Journal of Plant Nutrition and Soil Science*, 175, 273-281.
- Setter, T.L. (1990).** Transport/harvest index: Photosynthate partitioning in stressed plants. *Plant Biology*. Vol. 12. Stress responses in plants: Adaptation and acclimation mechanisms. (ed. by Ruth G. Alscher, Jonathan R. Cumming). pp. 17- 36. Wiley-Liss, U.S.A.
- Sharif, M., Khattak, R. A., and Sarir, M. S. (2002).** Effect of different levels of lignitic coal derived humic acid on growth of maize plants, *Soil Science and Plant Analysis*. 33: 3567-3580.
- Sharif, M., Khattak, R.A. ve Sarir, M. S. (2002).** Effect of different levels of lignitic coal derived humic acid on growth of maize plants. *Communications in Soil Science and Plant Analysis*, 33, 3567-3580.
- Sharp, R. E. and Davies, W. J. (1979).** Solute regulation and growth by roots and shoots of water-stressed maize plants. *Planta*, 147: 43-49.
- Shen, J., Guo, M. J., Wang, Y. G., Yuan, X. Y., Wen, Y. Y., Song, X. E., Dong, S. Q., Guo, P. Y. (2020).** Humic acid improves the physiological and photosynthetic characteristics of millet seedlings under drought stress. *Plant Signal Behav*. 15: 1774212.
- Sidhu, G. P. S. (2016).** Heavy metal toxicity in soils: sources, remediation technologies and challenges. *Adv Plants Agric Res* 5(1):445-446
- Soudek, P., Petrova, S., Vankova, R., Song, J., & Vanek, T. (2014).** Accumulation of heavy metals using *Sorghum* sp. *Chemosphere*, 104, 15-24.
- Soudek, P., Petrová, Š., Vaňková, R., Song, J., and Vaněk, T. (2014).** Accumulation of heavy metals using *Sorghum* sp. *Chemosphere*, 104, 15-24.
- Stevenson, F. J. (1994).** *Humus Chemistry, Genesis, Composition, Reactions*. John Wiley and Sons, New York.
- Szabolcs, I. (1989).** *Salt Affected Soils*, CRC Press, Boca Raton, Florida, USA. P. 274.
- Taiz, L. and Zeiger, E. (1991).** *Plant Physiology*. pp. 265-291. The Benjamin/Cummings Publishing Company, California
- Tavakkoli, E, Fatehi, F, Coventry, S., Rengasamy, P., McDonald, G. K. (2011).** Additive effects of Na⁺ and Cl⁻ ions on barley growth under salinity stress. *J Exp Bot* 62:2189-2203.

- Thornton, F. C., Schaedle, M., and Raynal, D. L. (1986). Effect of aluminum on the growth of sugar maple in solution culture. *Canadian Journal of Forest Research*, 16:892-896.
- Thornton, F. C., Schaedle, M., and Raynal, D. J. (1986). Effects of aluminum on growth, development, and nutrient composition of honeylocust (*Gleditsia triacanthos* L.) seedlings. *Tree Physiology*, 2:307-316.
- Timpa, J. D., Burke, J. B., Quisenberry, J. E. and Wendt, C. W. (1986) Effects of water stress on the organic acid and carbohydrate compositions of cotton plants. *Plant Physiol.*, 82: 724-728.
- Tipping, E. (2002). Cation binding by humic substances, Cambridge University Press, Cambridge, U.K.
- Tiwari, J.; Ramanathan, A.; Baudh, K.; Korstad, J. (2023). Humic substances: Structure, function and benefits for agroecosystems-A review. *Pedosphere* 2023, 33, 237-249.
- Tuna, L. A., Kaya, C., Ashraf, M., Altunlu, H., Yokas, I. ve Yağmur, B. (2007). The effects of calcium sulphate on growth, membrane stability and nutrient uptake of tomato plants grown under salt stress. *Environ Exp Bot* 59:173-178.
- Turan, M. ve Aydın, A. (2005). Effects of different salt sources on growth, inorganic ions and proline accumulation in corn (*Zea mays* L.). *European Journal of Horticultural Science*, 70, 149-155.
- Türkmen, Ö., Sensoy, S., Erdal, I. (2000). Effect of potassium on emergence and seedling growth of cucumber grown in salty conditions. *J Agric Sci*. 10: 113-117.
- Ulfat, M., Athar, H., Ashraf, M., Akram, N. A. and Jamil, A. (2007). Appraisal of physiological and biochemical selection criteria for evaluation of salt tolerance in canola (*Brassica napus* L.). *Pak J Bot* 39:1593- 1608.
- UN Human Development Report (2006). Beyond scarcity: Power, poverty and the global water crisis. Accessed: 8 August 2011.
- Vardar, F., and Ünal, M. (2007). Aluminum toxicity and resistance in higher plants. *Advances in Molecular Biology* y. 1:1-12.
- Vardar, F., Arıcan, E., and Gözükrımı, N. (2006). Effects of aluminum on in vitro root growth and seed germination of tobacco (*Nicotiana tabacum*). *Advances in Food Sciences*. 28(2):85-88.
- Vitorello, V. A., Capaldi, F. R. C. and Stefanuto, V. A. (2005). Recent advances in aluminum toxicity and resistance in higher plants. *Brazilian Journal of Plant Physiology*, 17: 129-143.
- Wagner, G. J. (1993). Accumulation of cadmium in crop plants and its consequences to human health. *Advances in Agronomy*. 51:173-212.

- Wilson, K. B., Baldocchi, D. D. and Hanson, P. J. (2001).** Leaf age affects the seasonal pattern of photosynthetic capacity and net ecosystem exchange of carbon in a deciduous forest. *Plant Cell and Environment*, 24: 571-583.
- Xu, M. A., and Rizvi, Y. (1994).** Effect of salinity, temperature and growth regulators on the germination and early seedling growth of *Atriplex griffithii* var. *stocksii*. *Can J Bot* 72:475–479.
- Xu, S., Hu, B., He, Z., Ma, F., Feng, J., Shen, W. and Yan, J. (2011).** Enhancement of salinity tolerance during rice seed germination by presoaking with hemoglobin. *Int J Mol Sci* 12:2488–2501.
- Yılmaz, C. (2007).** Hüyük ve fulvik asit, *Hasad Bitkisel Üretim*, Ocak, 260: 74.
- Yu, G. F., Jiang, X., He, W. X., He, Z. G. (2002).** Effect of humic acids on species and activity of cadmium and lead in red soil. *Acta Sci Circum.* 22: 508–513.
- Zhu, J. K. (2001).** Plant salt tolerance. *Trends Plant Sci* 6:66–71.

Protein Adsorpsiyonu Üzerine Bir Derleme

İrem Çağlar¹

Ayşe Yağmur Bağırın²

Demet Baybaş³

Özet

Bu çalışma, genelde protein, özelde Sığır Serum Albumin (Bovine Serum Albümin; BSA) adsorpsiyonu üzerine odaklanmış bir derleme çalışmadır. Biyomateryal olarak kullanılacak malzemelerde protein adsorpsiyonu, malzemenin biyouyumluluğu ile ilgili önemli bir konudur. Ayrıca BSA, biyomedikal amaçlarda kullanılan bir model protein olduğundan, adsorpsiyonu incelenmiş ve farklı uluslararası ulusal makalelerden bilgi alınarak karşılaştırılması sağlanmıştır. Araştırmada önce, deneysel çalışmalarda model protein olarak seçilen BSA hakkında, ardından da en çok kullanılan adsorpsiyon izoterm modelleri ve adsorban malzemelerle ilgili genel bilgiler verilmiştir. Bunlara ek olarak BSA adsorpsiyonu çalışmalarından bir kısmı karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Adsorpsiyon davranışını incelemek için metal, polimer ve nanopartikül bazlı materyaller dahil olmak üzere farklı yüzeylerin kullanıldığı literatürler ve lisansüstü tezler okunmuştur. Bu kapsamda, BSA adsorpsiyonu deneylerinde maksimum adsorpsiyon düzeyinin materyalin yüzey hidrofobikliği, yüzey yükü ve yüzey pürüzlülüğüne bağlı değişimleri açıklanmıştır. Sonuçlar, adsorpsiyon sürecine, BSA derişimi, pH, sıcaklık ve temas süresi gibi deneysel koşulların etkileri göz önünde bulundurularak karşılaştırılmıştır. Çalışmada son olarak, literatürden elde edilen birkaç adsorban malzemenin maksimum adsorpsiyon kapasiteleri karşılaştırmalı olarak çizelge ile sunulmuştur.

1 KG/İPK Uzman Yardımcısı, Biofarma İlaç, iremcglr18@gmail.com, ORCID ID 0009-0000-7809-7226

2 Öğrenci, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Biyokimya Bölümü, ayse.341@hotmail.com, ORCID ID 0009-0005-4955-7736

3 Doç. Dr., Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Biyokimya Bölümü dbaybas@cumhuriyet.edu.tr, ORCID ID 0000-0002-7712-754X

Genel olarak, bu derleme ile, BSA adsorpsiyonu ve adsorpsiyonun yüzey özellikleri ve çevresel faktörlerle ilişkisinin anlaşılmasına katkıda bulunmak amaçlanmıştır. Bunun yanında çeşitli biyomedikal ve biyoteknolojik uygulamalar için biyomalzemelerin geliştirilmesi ve optimizasyonu için değerli bilgiler sağlamayı da hedefleyen bir derleme çalışmadır. Gelişmiş biyosensörler, ilaç dağıtım sistemleri ve doku mühendisliği iskelelerinin tasarımında BSA adsorpsiyonunun potansiyelini keşfetmek için daha fazla araştırma yapılması için motivasyon sağlamak, çalışmanın bir diğer amacıdır. Ayrıca BSA ve adsorpsiyon kavramları ile ilgili genel bilgiler içeren bir derleme olması, bu alandaki Türkçe kaynaklara katkı sağlayacaktır.

GİRİŞ

Proteinler, canlı türlerinde önemli bir rol oynayan ve canlı organizmaların bünyesinde bulunan, C, H, N, O ve S elementlerini içeren, yağ asitleri, hematin, billirubin, yüzey aktif maddeler, metal iyonları ve ilaçlar gibi inorganik/organik parçalarla birleşme eğilimi gösteren, yaşamın kritik bileşenlerindedir (Aggrawal vd., 2022). Sadece hücrelerin yapıtaşları olarak görev yapmakla kalmazlar, aynı zamanda hücreler arasında iletişim sağlar, plazma membranlarında taşıma fonksiyonu görür, enzim olarak biyokimyasal tepkimeleri katalizler ve moleküler seviyede makine benzeri işlevler yerine getirebilirler. Bunun yanı sıra, proteinler özel moleküller olarak antikorlar, toksinler, elastik lifler ve hormonlar gibi farklı şekillerde metabolizmada görev alırlar (Alberts vd., 2008). Amino asitlerle polipeptit ana zincir ve her bir amino asidi ayırt eden yan gruplar içerir. Polipeptid zincirinin bir kısmında negatif (-) yükle yüklenmiş karboksil (-COOH), diğer kısmında ise pozitif (+) yükle yüklenmiş amin (-NH₂) grupları yer alır. Bu gruplar sayesinde, çeşitli hidrofobik veya hidrofilik özelliklere sahip, polar veya polar olmayan yapılar oluşabilir. Bu yan gruplar, proteinin üç boyutlu yapısını ve işlevini belirleyen önemli faktörlerdir. Proteinlerin yapısı; polipeptid zincirindeki amino asitlerin sırası (primer yapı), amino asit R grupları göz ardı edilerek polipeptid zincirinin uzayda aldığı şekil (sekonder yapı) ve protein molekülündeki tüm atomların, R grupları dahil olmak üzere, uzaydaki konumu (tersiyer yapı) anlaşılmalıdır. Biyolojik bir işlevi olan protein birden çok polipeptid zinciri (alt birimler) içeriyorsa, bu alt birimlerin birbirine göre konumları da (kuarterner yapı) önemlidir (Nelson ve Cox, 2004; Schaller vd., 2008).

Albümin, 500'ün üstünde amino asidin birleşmesiyle oluşan proteindir. Karaciğerde sentezlenir ayrıca birçok işlevi vardır. Moleküler olarak genellikle 60.000 ila 70.000 Dalton arasında değişen bir kütleye sahiptir. Albümin, bilimsel amaçlarla ticari olarak elde edilebilir. İnsan kaynaklı albümin HSA (Human Serum Albumin), sığır kaynaklı albümin ise BSA (bovine

serum albumin) olarak adlandırılır. Bu iki albümin türü, pek çok alandaki laboratuvar araştırmalarında ve endüstriyel uygulamalarda kullanılan model proteinlerdir. Biyokimya araştırmalarında albümin, enzimlerin aktif kalmasını veya proteinlerin çözünmesini kolaylaştırmak için kullanılır. BSA, molekülün açıkta kalan yüzeyindeki çoklu bağlanma bölgeleri nedeniyle birçok organik ve inorganik molekül ve ilaçla etkileşime girebildiği için ilginç bir biyomedikal uygulamaya sahiptir (Ironsides, 2006; Jahanban-Esfahlan ve Panahi-Azar 2016; Roufegarinejad vd., 2018; Lee vd., 2020).

Adsorpsiyon, hareketli faz üzerindeki atomların, moleküllerin ya da iyonların katı yüzeye bağlanması sürecidir. Bu süreçte, adsorbat adı verilen maddeler gaz, sıvı veya çözücü içinde çözündürülmüş katılar şeklinde olabilirler. Adsorpsiyona maruz kalan bileşenlere *adsorbat*, adsorpsiyon sürecinin meydana geldiği yüzeylere *adsorban* adı verilir. Adsorpsiyonun gerçekleşmesi ve katı yüzeyi tercih eden bileşenlerin kütle fazından aktarılabilmesi için belirli koşulların sağlanması gerekmektedir. Fiziksel adsorpsiyon, van der Waals kuvvetlerini içeren etkileşimler niteliğindedir ve adsorbat fazından adsorban yüzeye geçen bileşenler arasında fiziksel çekim kuvvetleri yer alır. Kimyasal adsorpsiyon (kemisorpsiyon), elektron paylaşımı veya değişimi gibi kimyasal etkileşimlerin rol oynadığı bir mekanizmadır ve adsorban yüzeyinde kompleks oluşumunu içerir. İyon değişimi adsorpsiyonu ise Coulomb etkileşimleri sonucu gerçekleşir ve iyonların adsorban yüzeyiyle etkileşerek yer değiştirdiği bir süreçtir (Sarıkaya, 2000).

Protein ve adsorban yüzeyi arasında bulunan adsorpsiyon davranışı ve etkileşimi, tıp, farmasötik bilimler, analitik bilimler, biyoloji, biyoteknoloji, çevre bilimi, biyomedikal ve biyokimya mühendisliği, hücre biyolojisi veya biyofizik gibi çeşitli bilim dalları için oldukça önemlidir. Örneğin, biyomedikalde implantlar ve kan proteinleri arasındaki adsorpsiyonun nasıl olduğunun bilinmesi gerekir. Trans-membran sinyalleme veya kan pıhtılaşma kademesi gibi birçok biyolojik işlemin ilk adımı protein adsorpsiyonudur. Kalp-damar cerrahi, hemodiyaliz membranları ve kontak lens gibi membran oksijenasyonuna yardımcı malzemeler, implant malzemeleri üzerinde bulunan protein adsorpsiyonundan faydalanmaktadır. İlaç salım sistemlerinin tasarlanmasında adsorpsiyon olgusunun kullanılması tıp alanındaki başka bir uygulamadır. Ultrafiltrasyon membranlarının adsorpsiyon süreci için ya da ısı eşanjörlerinin kirlenmesinin en aza indirilmesi amacıyla, zaman zaman protein adsorpsiyonu gereklidir. Yapay doku iskelelerinde protein adsorpsiyonu uygun bir vaskülarizasyon için önemlidir. Ancak bazen proteinlerin yüzeye adsorplanması istenmeyen durumlara yol açar ve önlenmesi gerekir. Örneğin kan akışıyla temas halinde olan biyomedikal implantlarda protein adsorpsiyonu tromboza yol açabilir. Ayrıca, bu adsorpsiyon partiküllerin,

bakterilerin veya hücrelerin yapışmasını tetikleyebilir ve muhtemelen inflamasyon basamaklarını veya kirlenme süreçlerini teşvik edebilir. Analitik bilim alanında, sensör yüzeyleri, protein çipleri veya tahlil platformları üzerinde spesifik olmayan protein adsorpsiyonu, cihazın analitik performansını düşüren ciddi bir sorundur (Rabe vd., 2011; Hasani vd., 2023). Protein ve nanopartiküller (NP'ler) arasındaki etkileşimler kovalent bağ şeklinde ise "Biyokonjugasyon" kavramından söz edilir. Bunun yanında hidrofobik, elektrostatik ve koordinasyon bağlanması gibi diğer bazı etkileşimler de NP'lerin BSA ile konjugasyonunda önemli bir yere sahiptir (Aggrawal vd., 2022).

Proteinlerin çoğu heterojen yüzeylere sahip olduğundan, adsorban yüzeyi ile farklı şekillerde etkileşime girebilirler. Bu etkileşimler sırasında protein derişimi, sıcaklık, iyonik güç ve pH gibi etkenlerin ciddi rolü vardır. Proteinlerin adsorpsiyonu üzerinde, elektrostatik etkileşimler ve hidrofobiklik gibi güçlerin yanı sıra yapısal stabilizasyon da önemli bir rol oynar. Ayrıca, adsorpsiyon sürecinde proteinler yapısal değişikliklere uğrar ve bu değişiklikler proteinin stabilitesi, hidrofobikliği, yükü ve yüzeyin yükü gibi faktörlere bağlı olarak belirlenir. Başka bir ifade ile adsorpsiyon, adsorbanın kimyasal ve fiziksel niteliklerine, protein özelliklerine ve çevresel faktörlere (iyonik güç, sıcaklık, pH) bağlı olarak proteinlerin katı yüzeylere doğru göçünü etkiler (Sarıkaya, 2000; Chandrasekaran, 2014).

Bu çalışmada yukarıda sıralanan konunun önemi nedeniyle BSA adsorpsiyonu ile ilgili literatür bilgilerinin derlenmesi amaçlanmıştır. Literatür verilerinden önce Albümin ve bir türü olan Sığır Serum Albümini (BSA), ayrıca adsorpsiyon kavramı hakkında kısa bilgiler verilecektir. BSA adsorpsiyonunda ve genel anlamda adsorpsiyon değerlendirmelerinde sıklıkla kullanılan iki model açıklanacaktır. Özellikle Langmuir Modeli'nden elde edilen maksimum adsorpsiyon kapasitesi adsorplayıcı malzemelerin karşılaştırılmasını sağlamaktadır. Bu nedenle çalışmanın son bölümünde literatürlerden seçilen bazı BSA adsorpsiyonu çalışmalarında kullanılan adsorbanların maksimum adsorpsiyon kapasiteleri karşılaştırılacaktır.

1. Albüminin Fizikokimyasal ve Yapısal Nitelikleri

Proteinler, amino asitlerin R kalıntılarındaki pek çok grup ile terminal karboksil ve amino gruplarına bağlı olarak, sadece molekül yüzeyinde ya da yüzeye yakın alanlarında, ortamın pH seviyesine göre yüklü durumda bulunabilir (Tay, 2004). Albüminler, asidik ortamlarda pozitif yük taşıırken, bazik ortamlarda negatif yüklüdürler. Albümin proteinlerinin net yükünün sıfır olarak bulunduğu nokta (izoelektrik nokta), yaklaşık olarak pH 4.7-

5 aralığında bulunur (Ekingen, 2012). Fizyolojik açıdan serum albümini, en önemli kan proteinlerinden biridir ve çok farklı özelliklere sahip çeşitli maddelere (hidrofobik veya hidrofilik, anyonik veya katyonik vb.) karşı aktif, çok yönlü bir taşıyıcı proteindir. Genel olarak bu protein basık bir şekilde karakterize edilir. Her biri bir iç disülfid bağları ağı ile stabilize edilmiş ve zıt işaretlere sahip birkaç iyonlaşabilir grup taşıyan üç alandan (I, II ve III) oluşur. (Murayama ve Tomida, 2004).

Albümin karaciğerde sentezlenen, vücutta en yaygın bulunan ve pek çok işleve sahip bir proteindir. Yapısı, tek bir polipeptid zinciri tarafından oluşturulur ve ikincil bir yapıya sahiptir. İkincil yapısı, çoğunlukla α -sarmallarından oluşur. Albümin, “yumuşak globulinler” olarak adlandırılan 20’den fazla farklı tür içerir. En yaygın çalışılan tür ise insan ve sığır (HSA ve BSA) serum albüminidir (Lee vd., 2020).

Bu çalışmada daha çok BSA üzerinde durulacağı için aşağıda özelliklerinden bahsedilmiştir.

2. Sığır Serum Albümini (Bovine Serum Albümin, BSA)

BSA’nın, fizyolojik pH’ta eksi yüklü olduğu ve yüksek oranda plazmada bulunduğu için kanın pH dengesini düzenleyen bir etken olduğu düşünülmektedir. Yapılan analizler, Bovin Serum Albüminin elipsoit şekline benzeyen yapıda olduğunu ortaya koymuştur. Ancak BSA’nın yüklü durumda, yükün homojen bir şekilde bu elipsoit yapıya dağılmadığı tespit edilmiştir. Sığır serum albümini 20 Tyr içeren 583 amino asit monomerinden oluşmaktadır. BSA’nın ikincil yapısı α -sarmal olup hiçbir β -tabaka içermemektedir. Üç boyutlu yapısı, her biri altı sarmaldan oluşan üç alandan oluşur. pH, sıcaklık ve çeşitli denatüranlara bağlı olarak, ikincil ve üçüncül yapılarda değişiklikler meydana gelir (Militello vd., 2003; Murayama ve Tomida, 2004). BSA (Bovine Serum Albumin) proteinin fizikokimyasal nitelikleri Çizelge 1’de belirtilmiştir.

Tablo 1. BSA’nın fizikokimyasal nitelikleri (Efimova, 2006)

Mol Kütlesi (Da)	66430
İzoelektrik Nokta (pI)	4.8
Difüzyon Katsayısı ($m^2 s^{-1}$)	5.9×10^{-11}
Optik Absorbans $A^{1\%L}_{279 \text{ nm}}$	0.63
Hacim (Protein kristal yapısı) v_c (nm^3)	84.5
Toplam Yük	
pH 4	+25
pH 5	~ 0
pH 7.5	-7.5

Bir proteinin viskozitesi, mol kütlesi, yüzey yükü, şekli, hacmi, boyutu ve deformasyon gibi özgün niteliklerine bağlıdır. Bunun yanında bir proteinin akışa karşı direncini (viskozite), sıcaklık, iyon gücü, pH ve iyon çeşidi gibi birçok dış faktör etkiler. Bovin serum albüminin viskozitesi literatürde 3.7-4.4 mL g⁻¹ olarak belirtilmiştir. Kolthoff ve çalışma arkadaşları, 1958 yılında bovin serum albüminin viskozite değerinin, disülfid bağlarının oluşturduğu boşlukların varlığında arttığını raporlamışlardır (Tay, 2004).

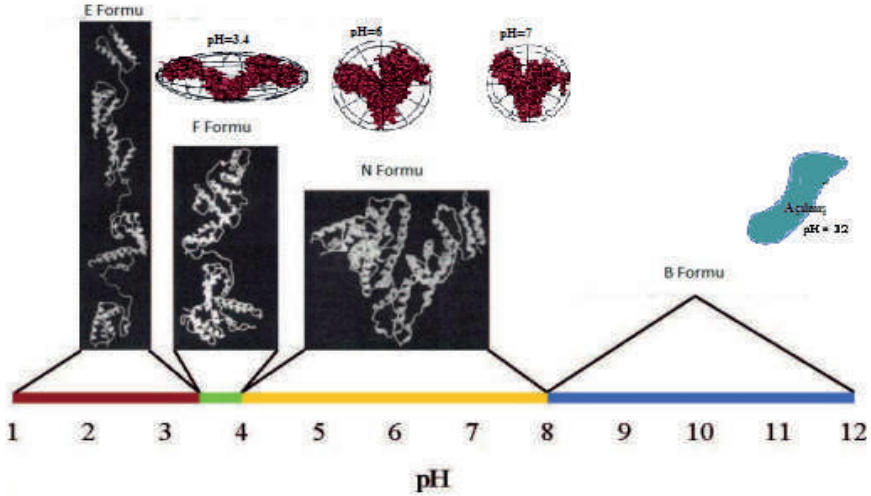
BSA, suda en çok çözünen proteinlerden biridir ve yağ asitleri, safra asitleri, birçok ilaç, yüzey aktif maddeler vb. gibi çeşitli bileşiklere kolaylıkla bağlanabilir. (Aggrawal vd., 2022). BSA'nın adsorptif özelliklerinin araştırılması, BSA'nın fonksiyonel ve beslenme aktivitelerinde hayati derecede önemli bir role sahip olan ve insan serum albüminine fonksiyonel benzerliği olan ana serum proteinlerinden biri olması nedeniyle de öne çıkmıştır (Aslan vd., 2022). BSA'nın diğer önemli özellikleri, aşağıda, iki başlıkta özetlenmiştir.

2.1. pH ve Sıcaklığın Bovin Serum Albumine Etkisi

En önemli biyo-çevre parametrelerinden biri olan pH'nın, proteinlerin yük durumları ve konformasyonları (geometrilere) üzerinde büyük etkileri vardır. Dolayısıyla proteinler, farklı pH koşulları altında çözünürlük ve biyoaktivite gibi çok farklı özellikler gösterecektir. Gerçekte, farklı proteinler çözeltideki pH değişikliklerine karşı farklı toleranslara sahip olabilir [Zhang et al., 2019]. Üzerinde en çok çalışma yapılan protein BSA da, farklı pH değerlerinde değişik yüklerle yüklenir ve bunun sonucu olarak, fiziki yapısı pH tarafından etkilenir. Bovin Serum Albüminin Şekil 1'de görüldüğü gibi çeşitli konformasyonlarda (geometri) bulunabilir. pH değeri 8'den büyük olduğunda BSA, bazik hal olarak adlandırılan ve daha az karakterize edilen B (basic) yapısına geçer. pH 4 ve 8 aralığındaysa kalp şeklinde ve N olarak adlandırılan normal bir yapıya sahiptir. pH değeri 4'ün altında ise BSA'nın konformasyonu hızlıca şekil değiştirmeye başlar ve önce F (fast) yapısına, ardından da E (expanded, genişletilmiş) yapısına dönüşür. Buna ek olarak, Bovin Serum Albüminin izoelektrik noktası olan pH'nın yaklaşık 5 olduğu belirtilmektedir. Bu pH değerinde BSA'nın suda çözünürlüğü en düşük seviyededir (Edri ve Regey, 2008).

Başka bir kaynağa göre ise (Fehér vd., 2020), BSA sulu çözeltide, çözeltili pH'ına bağlı olarak beş farklı konformasyon oluşturabilir: genişletilmiş (expanded) hal (pH <2.7); hızlı (fast) form (pH=2.7 – 4.3); normal (normal) yapı (pH=4.3–8.0); bazik (basic) form (pH=8.0–10.0) ve eski (aged) yapı (pH > 10.0).

0.05 mmol mL⁻¹ derişimdeki BSA'nın disodyum hidrojen-fosfat sitrik asit tamponlarında farklı pH değerlerinde seyreltiildiği bir çalışmada, MCE (mobility capillary electrophoresis) deneyleri yapıldıktan sonra, BSA'nın hidrodinamik yarıçapının ve yük durumunun genellikle düşük pH'larda arttığı bulunmuştur. Yarıçapı 37.84'ten 52.51 °A'ya çıkarken yükü -3.93'ten +15,45'e değişir. BSA'nın etkin yükü, pH=4.4'te negatiften pozitif'e geçiş yapar. Bu değer, literatürdeki BSA'nın izoelektrik noktası (pI) değerıyla uyumludur. Çalışmada simülasyon kullanılarak, farklı pH koşulları altında BSA'nın en olası konformasyonları elde edilmiş ve Şekil 1'de kırmızı ile gösterilmiştir. pH nötr veya 6.0 koşulları altında BSA "temel" konformasyon sergiler ve "Y" Şeklinde bir "tabak"tır. Daha düşük pH koşulları altında BSA'nın açılma süreci iyi gözlemlenebilmektedir. pH'ın düşmesiyle, BSA'nın net yükü önemli ölçüde artar. Yüklü kalıntıların artan sayısı, bir BSA molekülü içinde yoğun elektrostatik kuvvetleri indükleyerek molekölün çökmesine ve/veya açılmasına neden olur. Çözücünün pH'ı 3.4'e düşüğüğünde, BSA'nın, küresel "V" Şeklinde "rugby" yapıya değişeceği önerilmiştir. BSA içindeki disülfid bağları ve hidrofobik etkileşimler, sarmal içeriğin azalmasıyla birlikte kırılır ve bu da BSA'nın "F" konformasyonuna açılmasına neden olur (Zhang vd., 2019).



Şekil 1. Farklı pH düzeylerinde BSA'nın geometrik düzenleri (Edri ve Regey, 2008, Zhang vd., 2019 ve Fehér vd.2020'den alınarak düzenlenmiştir)

Oda sıcaklığında üçüncül yapı iyi tanımlanmış ve karardır. Sıcaklık arttığıka, bazı moleköl bölgeler yeni moleköller arası etkileşimlere açık

hale gelir ve disülfit ve kovalent olmayan bağlar aracılığıyla çözünür agregatlar üretilir. BSA'nın ısı kaynaklı denatürasyonunu araştırmak için çeşitli spektroskopik teknikler kullanılarak bir dizi çalışma yürütülmüştür. Bunlardan ulaşılan başlıca sonuçlar şunlardır: BSA 40 °C'ye kadar denatüre olmaz. Molekülün konformasyonel değişiklikleri 42-50 °C sıcaklık aralığında geri dönüşümlüdür, ancak BSA'nın β -helikslerinin açılması 52-60 °C sıcaklık aralığında geri döndürülemez. 60 °C'den itibaren BSA'nın açılması ilerler ve molekülün β -agregasyonu (topaklanması) başlar. 65 °C'ye kadar olan kısım ve "birinci kısım" olarak adlandırılır. 70 °C'nin üzerinde BSA'nın açılmasıyla jel oluşumu daha da ilerler. Ek olarak, birçok protein gibi BSA da sulu bir ortamda ısının neden olduğu jeller oluşturur; bu, protein bilimi açısından büyük ilgi uyandıran bir özelliktir. Genel olarak, proteinin β -toplanması, bazı protein modellerinin önerildiği birleşme olaylardan biri olarak tanımlanabilir (Militello vd., 2003; Murayama ve Tomida, 2004).

Nnyigide ve Hyun, 2020'de yayınladıkları çalışmada, BSA protein çözeltisinin 65°C'den büyük sıcaklıklara kadar ısıtıldığında molekülün büyük ölçüde açıldığı ve sürekli ısıtma altında katlanmamış protein agregatlarının jel oluşturduğunun iyi bilindiğini belirtmişler, ancak bu geleneksel inancın aksine sodyum dodesil sülfatın (SDS) BSA'yı termal denatürasyona ve jelleşmeye karşı koruyabildiğini göstermişlerdir. Bu durum, reolojik özelliklerin ölçülmesi, inersiyon tüpü testleri (tube inversion test) ve MD simülasyonları ile kanıtlanmıştır. Reolojik özellik ölçümlerine dayanarak, SDS koruyucu etkisinin kesinlikle $[SDS]/[BSA]$ molar oranına bağlı olduğu bulunmuştur (Nnyigide ve Hyun, 2020).

2.2. BSA'nın İşlevsel Özellikleri

2.2.1. Köpürme

Köpükler, sürekli sulu fazda dağılmış hava kabarcıklarını içeren kolloidal sistemlerdir. Köpük oluşumunda, proteinin hava-su arayüzeyinde yapışkan bir film oluşturabilmesi için suyla çözünür ve katlanabilir (esnek) olması gerekmektedir. Ancak, lipidlerin varlığı, genellikle proteinin köpürme özelliğini olumsuz etkiler. Ayrıca, proteinlerin köpürme özellikleri farklı tipte lipidler tarafından farklı şekillerde etkilenir. BSA ve lizozom gibi basit proteinler ile etkileştiğinde, arayüzeyde oluşan çapraz bağlar sayesinde stabilizasyon ile köpük yayılması gerçekleşir. Sığır Serum Albüminin elektrostatik itme kuvveti minimum olduğunda, kendi izoelektrik noktasına yakın bir performans sergiler. BSA'nın lizozom ile etkileştiği durumlarda, stabilizasyonla yayılma pH 8-9 seviyelerinde gerçekleşir. Bu pH seviyesi, lizozomun (10.7) ve Bovin Serum Albümin (4.8) izoelektrik noktaları

arasında olduğu zaman ortaya çıkar, çünkü bu durumda proteinler zıt yüklüdür. Lipitler, özellikle polar lipitler ve monogliseritlerin varlığında, kararlı olmayan köpükler oluşmasına neden olurlar. Fosfolipitler, proteinlerle yüzey aktif moleküllerin rekabet etmesi sonucunda, protein köpüklerinin stabilitesini etkileyen hava-su arayüzeyinde proteinin kısmi yer değişimiyle sonuçlanan adsorpsiyonu bozarlar (Gürsoy vd., 2003; Ekingen, 2012).

2.2.2. Jelleşme

Birçok protein, büyük moleküllerin ve agregatların 3 boyutlu bir ağı olan jeller oluşturma yeteneğine sahiptir. Ağ suyu tutmanın yanı sıra elastisite ve jelin tekstürel (mekanik ve geometrik) dayanıklılığında sorumludur. Protein jelinin oluşumu 2 evreli bir olaydır. İlk aşamada, protein molekülleri genellikle ısı etkisiyle konformasyonlarında değişiklik veya kısmi denatürasyon geçirir. Denatüre olmuş proteinler su içinde dağılır hale gelir. İkinci aşamada, dağılım viskozitesi, bağ yapmamış proteinlerle etkileşerek yoğunlaşan 3 boyutlu yapıdan kaynaklanan artış gösterir. Bu aşamada, bağımsız olarak denatüre olmuş proteinlerin kısmi birleşmesi veya agregasyonu meydana gelir. Proteinin jel haline gelmesi, yapısal bir matriks sağlayarak suyu ve çeşitli gıda bileşenlerini tutar. Jel özellikleri, proteinin özellikleri (inter- ve intra-çapraz bağlanma mekanizmaları), protein zincirlerinin doğası ve katlanabilirliği tarafından etkilenir. Ayrıca, protein derişimi, ısıtma ve soğutma sıcaklığı, ısıtma süresi ve çevresel faktörler (pH, iyonik güç vb.) jel oluşumu sırasında denatürasyon ve çapraz bağlanmayı etkiler. Protein dispersiyonunda lipitlerin varlığı protein jelleşme özelliklerini bozabilir ya da değiştirebilir. Protein jel ağları, proteinle kaplı lipit damlacıklarının (PKLD) varlığında etkilenmektedir. Lipit damlacıklarının varlığı, proteinin jel özelliklerini iyileştirir. Bazı durumlarda, proteinlerle lipitlerin etkileşimi jel oluşum yeteneğini artırırken, bazı durumlarda lipitler proteinin viskozite özelliklerini etkileyebilir. Bovin Serum Albümin, ısıtıldığı durumlarda kovalent olmayan ve disülfid bağlar aracılığıyla çözünebilir birikintiler meydana getirir. Polimerize moleküller sayesinde oluşan çözünebilir birikintiler, proteinlerin ısıya bağlı jel yapı oluşturmalarının ön aşamalarında meydana gelir ve ardından polimerizasyonla birlikte katı haldeki jel ağı oluşur. Bu özellik, jel matrisinde lipitlerin destek partikülleri tarafından protein jel ağının güçlendirilmesiyle oluşur (Gürsoy vd., 2003).

2.2.3. Ligand -Bağlayıcı

Çeşitli ligandlara karşı tersinir bağlama kabiliyetine sahip olması albüminin en önemli özelliklerinden biridir. BSA, plazmaların taşınması sırasında çözünmeyen yağ asidi moleküllerinin temel taşıyıcılarından ve

ayrıca serbest oksijen radikallerini nötralize etme ve toksik özellikli lipofilik metabolitlerin inaktivasyonu gibi çeşitli roller üstlenir. Albumin, hematin, yağ asitleri, billirubin ve benzeri maddelerle yüksek oranda benzeşme gösterir ve negatif yükle yüklenmiş aromatik bileşikler için belirgin bağlayıcı niteliği vardır. BSA ayrıca alfa-fetoprotein (AFP) ve D vitamini bağlayıcı proteini (VDP) gibi yapıları bünyesinde bulunduran bir multigen protein ailesine mensuptur. Alfa-fetoprotein, albüminin fetal eşdeğeri olarak düşünülse de bağ yapma nitelikleri farklıdır ve alfa-fetoproteinin fetal gelişim için elzem olan belirli ligandlara yüksek bir bağlama yeteneği olduğu öne sürülmektedir. VDP'nin ise kalsiyum seviyesinin düzenlenmesinde ciddi bir rolü vardır. Buna ek olarak, VDP ve ADP'nin, II. sınıf MHC ile etkileşimi, immün yanıt sisteminde ciddi roller üstlenebileceğini göstermektedir. Bu proteinlerin, doku uyumluluğu kompleksiyle olan etkileşimi, bağışıklık tepkilerini düzenleme potansiyeli taşır. Serbest sülfidrilin (Cys 34) plazma dolaşımında bulunan ~%30 oranındaki kısmı, oksidasyon süreciyle glutatyon ve sistein aracılığıyla değiştirilir (Ekingen, 2012).

3. Adsorpsiyon

Adsorpsiyon, sıvı ve gaz akışkanların ayrılması ve saflaştırılması için yaygın olarak kullanılan basit ve çoğu zaman ucuz bir işlemdir. Adsorpsiyonun tipik kullanımları arasında antibiyotikler, boyalar, ağır metaller ve diğer küçük/büyük moleküller gibi hedeflenen kirleticilerin sulu çözeltilerden veya atık sudan uzaklaştırılması yer alır. Adsorpsiyon derecesi ve miktarı, adsorban ve adsorbat türleri tarafından etkilenen birinci faktördür. Adsorpsiyon işleminde kullanılan malzemeler ile adsorbat arasındaki uyum işlemin verimini artırır. Genellikle, yüksek yüzey alanına sahip adsorbanlara öncelik verilir, çünkü bu nitelik az miktarlarda adsorban ile yüksek oranda adsorbat maddenin katı yüzeyiyle bağlantısını sağlar. Adsorbanın yüzey nitelikleri de etkilidir. Yüzey grupları, yüzey yükü, gözenek yapısı ile boyutu, hidrofobik-hidrofilik davranışı gibi faktörler adsorpsiyonu artırabilir. Aynı zamanda, adsorbanın adsorbatın yüzey gruplarına karşılık gelen yüzey gruplarını içermesi, kimyasal adsorpsiyonu mümkün kılar. Sulu çözeltilerde gerçekleşen adsorpsiyon durumunda, hidrofobik-hidrofilik etkileşimler, adsorbatın yığın fazdan adsorban yüzeyine geçişini sağlar. Adsorbat ve adsorban arasındaki elektrostatik çekimi artırmak ve adsorpsiyon derecesini artırmak için zıt yüklü malzemeler seçilebilir. Genellikle, adsorpsiyon işlemi ekzotermik bir süreç olduğundan, sıcaklık artışı adsorpsiyonu olumsuz etkiler. Bu nedenle rejenerasyon yapılırken adsorbanı ısıtılarak adsorbat serbest bırakılabilir. Bununla birlikte, bazı araştırmacılar, kimyasal adsorpsiyon için sıcaklık

artışının adsorpsiyon derecesini artırdığını öne sürmüşlerdir (Mhemeed, 2018; Alaqarbeh, 2021; Pourhakkak vd., 2021; Rajabi vd., 2023).

Adsorpsiyon kinetiği, adsorban-adsorbat etkileşiminin zamanla nasıl değiştiğini araştırır. Adsorpsiyon sistemlerinin tepkime hızını belirlemek için çeşitli kinetik modeller kullanılır. Genel olarak uygulanan kinetik modeller yalancı (pseudo) birinci derece ve yalancı (pseudo) ikinci derece kinetik modellerdir. Bu modellerin ikisi de dış film difüzyonu, yüzeyde bağlanma, partikül içi difüzyon gibi adsorpsiyonun bütün aşamalarını içerirler ve yalancı/sözde (pseudo) modeller olarak adlandırılırlar (Gündüz ve Bayrak, 2017).

Adsorpsiyonla ilgili her yıl milyonlarca araştırma yayınlanmaktadır. Dünyanın dört bir yanındaki araştırmacılar, düşük maliyetli ve daha etkili adsorbanlar aramaya devam etmektedir. Bu yayınların çoğu, çeşitli kaynaklardan yeni adsorbanların sentezini ve bunların su kütlelerinden çeşitli inorganik ve organik kirleticilerin iyileştirilmesinde uygulanmasını rapor etmektedir (Rajabi vd., 2023).

3.1. Adsorpsiyon İzotermeleri

Saflaştırma ve ayırma endüstrilerinde geliştirilen çok sayıda yöntem arasında adsorpsiyon işlemi, ucuz, kolay ve çevre dostu olması nedeniyle büyük ilgi görmüştür. Araştırmacılar, adsorpsiyon mekanizmasını anlamak için deneysel sonuçlarını çeşitli izoterm modelleriyle birleştirmeye çalışmaktadırlar. Bazı araştırmacılar verileri doğrusal izoterm modellerine yerleştirirken, diğerleri izoterm parametrelerini tahmin etmek için doğrusal olmayan izoterm modelleri kullanmaktadır. İzoterm modellerinin uyumu çeşitli adsorbanlar ve kirleticiler için farklılık gösterir. Antibiyotikler, boyalar, proteinler, pestisitler ve ağır metal iyonları gibi kirleticilerin adsorptif uzaklaştırılmasının asıl mekanizmalarını açıklayan izoterm modelleri, çok sayıda katyonik/anyonik boyanın, proteinin, antibiyotiklerin, pestisitlerin ve ağır metal iyonlarının ayrıntılı karakteristik özellikleri hakkındaki bilgileri derleyen derleme çalışmaların da sayısı hayli fazladır (Majd vd., 2022; Murphy vd., 2023; Rajabi vd., 2023). Bu çalışmalar, konuya yeni başlayan araştırmacıların deney kurguları için güncel bilgiler vermektedir.

Adsorpsiyon izotermeleri, adsorban yüzey üzerinde adsorbe edilen madde oranı ile gaz veya sıvı fazındaki madde derişimi ya da basıncı arasındaki ilişkiyi açıklamak için kullanılır. Sabit sıcaklıkta gerçekleştirilen adsorpsiyon çalışmalarında, adsorpsiyon deneylerinde kullanılan adsorbanın birim kütlelerinde adsorbe edilen madde oranı ile adsorplanmadan kalan adsorbatın denge derişimi veya basıncı arasında bir eğri elde edilir. Genel olarak,

adsorplanan madde miktarı, adsorplayan maddenin derişiminin kompleks bir fonksiyonu olarak sabit sıcaklıkta değişir. Adsorpsiyon izotermi, bilinen bir adsorbe edici maddenin miktarı ile adsorbe edilen maddenin derişimini denge seviyesine ulaştırarak elde edilir (Kanmaz, 2022). Yani başlangıç derişimi (C_0) ve hacmi (V) bilinen adsorbat çözeltiliye atılan belirli kütledeki (m) adsorban sabit sıcaklıkta belirli süre inkübe edilir. Denge sonunda (t süre) ayrılan çözeltilerin derişimi (C_d) çeşitli analitik yöntemlerle belirlenir. Bu t anında birim adsorban kütlesi başına adsorplanan madde miktarı aşağıdaki eşitlikle hesaplanır (Baybaş ve Ulusoy, 2016; Aslan vd., 2022; Rajabi vd., 2023).

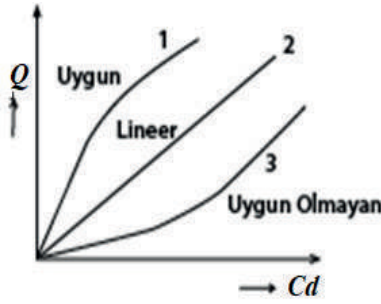
$$Q = \frac{(C_0 - C_d) V}{m} \quad (3.1)$$

Protein gibi büyük moleküller için ortalama bağlı kütle kullanıldığı için genellikle proteinin mol sayısı yerine kütlesi tercih edilir ve Q , mg protein g adsorban⁻¹ olarak verilir. Literatür incelendiğinde BSA adsorpsiyonu çalışmalarında proteinin denge çözeltilerinin belirlenmesinde genellikle, Coomassie-Brillant Blue boyasının proteinle oluşturduğu kompleksin absorbansının ölçüldüğü, Mor Ötesi-Görünür Bölge (UV-Vis) spektroskopik yöntem olan, Bradford Yöntemi tercih edilmiştir (Bradford, 1976). Bu literatür halen pek çok çalışmada referans olarak gösterilmektedir.

2022 yılında Majd tarafından yayınlanan bir derleme çalışmada, en yaygın kullanılan adsorpsiyon izotermi ve bunlarla ilgili tanımlar, son on yılın ilgili çalışma örnekleriyle birlikte bir araya getirilmiştir. Bu incelemede, 2010–2020 döneminde yayınlanan araştırmadan yaklaşık 400 referansla 37 adsorpsiyon izotermi toplanmıştır. Kullanılan adsorpsiyon izotermi erişim kolaylığı açısından alfabetik olarak düzenlenmiştir. Buna göre izoterm modelleri; *Aranovich, Dubinin-Astakhov, Dubinin-Radushkevich, Flory-Huggins, FowlerGuggenheim, Frenkel-Halsey-Hill, Freundlich, Fritz-Shlunder, Frumkin, GAB (Guggenheim-Andersen-de Boer), Halsey, Harkins-Jura, Henderson, Henry, Hill-De Boer, Hill, Jossens, Jovanovich, Khan, Kişev, Koble-Corrigan, Langmuir, MacMillan-Teller (MET), Marczewski-Jaroniec, Oswin, Radke-Prausnitz, Redlich-Peterson, Sips, Smith, Temkin, Toth, Vieth-Sladek, Volmer* şeklindedir (Majd vd., 2022).

Adsorpsiyon işleminde deneysel sonuçların analizinde ve adsorpsiyon sistemlerinin tasarlanmasında en yaygın kullanılan iki denklem Langmuir ve Freundlich modellerine dayanır. Bu denklemler, adsorpsiyon izotermi için matematiksel modeller sağlar. Deneyler genellikle sabit sıcaklıkta gerçekteştirilir ve sonuçlar adsorbat derişimine, adsorbana nakdedilen adsorbat derişiminin oranı diyagramı şeklinde ifade edilir. Elde edilen izoterm eğrileri genellikle üç tip olabilir: birinci tip izoterm dışbükey

(konveks) şekle sahiptir ve adsorpsiyona uygun olduğunu gösterir. İkinci tip izoterm doğrusal bir şekle sahiptir ve doğrusal izoterm olarak adlandırılır. Üçüncü tip izoterm ise içbükey (konkav) şekildedir ve adsorpsiyon için uygun değildir. Bu izoterm Şekil 2’de gösterilmiştir. Adsorpsiyon izotermi, adsorpsiyon sisteminin denge koşullarını ve adsorplanan madde miktarını gösteren önemli araçlardır. Adsorpsiyon izotermi meydana getirmek amacıyla çeşitli miktarlarda adsorbanı bünyesinde bulunduran adsorbat çözeltileriyle sabit sıcaklıkta deneyler gerçekleştirilir. Bu süreçte tek bir uygulanabilir model bulunmamasıyla birlikte, Erdős ile Jaeger tarafından geliştirilen kapsamlı bir formül temel alınarak çeşitli izoterm denklemleri ortaya konulmuştur. Bu modeller, belirli varsayımlarla geliştirilmiş ve daha sonra yeni modeller oluşturulmuştur. Yapılan çalışmalar genelde belirlenmiş modellerin kullanımıyla, adsorban veya adsorplanan maddelerin (adsorbat) değiştirilmesi üzerinde durmaktadır. Denge izotermi, adsorpsiyon sistemlerinin tasarımı ve modelleme sürecinde önemli bir rol oynamaktadır (Kanmaz, 2022).



Şekil 2. Adsorbat ile katı faz arasındaki ilişki (Ekingen 2012’den alınarak düzenlenmiştir)

3.1.1. Langmuir İzotermi

Langmuir izotermi, adsorpsiyon işlemi tek katmanlı bir adsorban yüzeyinde meydana geldiği için, adsorplanan katmanın tek bir molekül kalınlığında olduğu hipotezine dayanır. Üstelik, adsorban yüzeyindeki bütün adsorpsiyon alanlarının adsorbat molekülleri için aynı çekim gücüyle hareket ettiği kabul edilir. Böylece oluşan katman bir molekül kalınlığında olur. İlave olarak, adsorpsiyon halinin izotermal şekilde gerçekleştiğini ve adsorbent yüzeyinin adsorbatın tek katmanıyla örtüldüğünü varsaymaktadır. Bununla birlikte, bütün adsorpsiyon yerleri adsorbe edilen moleküllere karşı denk oranlarda çekim gösterir ve adsorbe edilen moleküller yanındaki başka moleküller ile hiçbir etkileşimde bulunmaz. Langmuir izotermi, katı

yüzeylerde etkin adsorpsiyon bölgelerindeki tutulumun kimyasal ya da fiziksel olduğunu diğer yöntemlere nazaran daha iyi açıklar. Bu izotermde, adsorbe edilen maddenin miktarı başlangıç derişimiyle doğrusal bir ilişki gösterir. Azami doyma noktası düzeyinde, yüzey tek bir tabaka ile kaplanır ve yüzey üzerinde adsorbe edilen madde oranı sabitlenir. Langmuir izotermine göre emilim enerjisi tüm yüzey üzerinde homojen olarak dağılır. Adsorpsiyon hızı, adsorbe edilecek madde derişimi ve yüzeydeki boş adsorpsiyon bölgeleriyle doğrudan ilişkili olarak artar. Ayrışma hızı, yüzeyde adsorbe olan molekül sayısı ile doğru orantılı olarak değişir (Kanmaz 2022; Majd vd., 2022; Murphy vd., 2023). Kısacası bu modelin dayandığı varsayımlar;

- Malzemenin yüzeyi adsorpsiyon aktivitesi açısından homojendir ve enerji olarak eşittir.
- Adsorplanan moleküller arasında herhangi etkileşim ya da rekabet olmadığı varsayılır.
- Bütün adsorpsiyon mekanizması aynıdır. Adsorbe olan her kompleks benzer yapıyla donatılmış olarak kabul görür.
- Adsorpsiyon seviyesi, yüzey üzerinde tam bir monomoleküler tabakadan daha fazla olmamalıdır (Aksu ve Balibek 2007).

Bu varsayımlar sonucunda aşağıda bulunan formül ortaya çıkmıştır.

$$Q = \frac{X_m K_L C_d}{1 + K_L C_d} \quad (3.2)$$

Bu denklemin doğrusallaştırılması sonucu ise Eşitlik 3.3'e varılır.

$$\frac{C_d}{Q} = \frac{1}{X_m K_L} + \frac{C_d}{X_m} \quad (3.3)$$

Denklemlerdeki her bir terim;

C_d : denge halinde çözelti içindeki adsorbat derişimi (mg L^{-1})

Q : denge halinde birim adsorban tarafından adsorplanmış adsorbat düzeyi (mg g^{-1})

X_m : birim adsorbanın maksimum adsorpsiyon kapasitesi (mg g^{-1})

K_L : Langmuir izoterm sabiti (L mg^{-1})

şeklinde açıklanabilir.

Adsorpsiyonun uygunluğunu belirlemek için R_L (dağılıma) sabiti ölçülür ve bu değer, adsorpsiyon işleminin elverişli olup olmadığına dair bir gösterge olarak kullanılır. R_L sabiti, izoterm tiplerine bağlı olarak farklı değerler alabilir

ve bu değerler, adsorpsiyonun nasıl gerçekleştiği hakkında bilgi verir. R_L değerleri ve izoterm tipleri aşağıdaki Çizelge 2'de listelenmiştir. Bu tabloda, R_L değerleri 0 ile 1 arasında değişmektedir ve farklı izoterm tiplerine göre (Şekil 2) belirli bir elverişlilik durumunu göstermektedir. R_L değerleriyle izoterm türü saptanır (Baybaş ve Ulusoy, 2016).

$$R_L = \frac{1}{(1+K_L C_0)} \quad (3.4)$$

K_L : Langmuir sabitinde adsorbata tutunabilme kabiliyeti (mL mg^{-1})

C_0 : Maddenin çözelti içindeki başlangıç derişimi (mg mL^{-1})

Tablo 2. R_L değerlerine karşılık izoterm türleri (Ekingen, 2012)

R_L Değerleri	İzoterm türü
$R_L > 1$	Elverişsiz
$R_L = 1$	Doğrusal
$0 < R_L < 1$	Elverişli
$R_L = 0$	Geri dönüşümsüz

3.1.2. Freundlich İzotermi

Freundlich izotermi, çok tabakalı yüzeylerden oluşan bir modele dayanır ve çözeltinin derişimiyle adsorpsiyon arasında bir ilişki olduğunu öngörür. Bu modele göre, adsorpsiyon kapasitesi artan derişimlerle birlikte artar. Langmuir modelinin aksine, Freundlich izotermi yüzey doygunluğuna ulaşmayı ve sabit bir yüzey enerjisinden bahsetmeyi gerektirmez, bu nedenle maksimum adsorpsiyon kapasitesini terimi kullanılmaz. Hem çözeltiden hem de gazlardan adsorpsiyon için geçerli olan bir izotermidir. Freundlich bu izotermi 1907 yılında ortaya koymuştur. Freundlich izotermi Langmuir izoterminden türetilmiştir. Freundlich izotermi, Langmuir izoterminden temel olarak meydana gelir, ancak birtakım hipotezler ve gelişmeler eklenerek Freundlich denklemi oluşturulur. Bu formül çeşitli düşük derişimlerde Henry yasasını sağlamaz, dengede sabit bir adsorplanan miktarı vermez. Freundlich izotermi yaklaşımına göre, adsorbata yüksek bir afinitesi olan aktif bölgelerde gerçekleşir, ardından diğer bölgelerde tutunma meydana gelir. Bu nedenle, Freundlich izotermi adsorpsiyonu aşamalı bir süreç olarak tanımlar ve işlem sırasında farklı etkin bölgeler ortaya çıkarır. Bu varsayımlara dayanarak aşağıdaki formül oluşturulmuştur (Aksu ve Balibek 2007; Baybaş ve Ulusoy, 2016; Kanmaz 2022; Aslan vd., 2022; Majd vd., 2022; Murphy vd., 2023).

$$Q = K_F C_d^{\left(\frac{1}{n}\right)} \quad (3.5)$$

Q: denge halinde birim adsorban aracılığıyla adsorplanmış adsorbat düzeyi (mg g^{-1})

C_d : denge halinde çözelti içindeki adsorbat derişimi (mg L^{-1})

K_F : Freundlich faktörü ($(\text{mg g}^{-1}) (\text{L mg}^{-1})^{1/n}$)

n: Freundlich heterojenlik faktörü

Formül (3.5)'ün iki tarafının \ln 'i oluşturularak doğrusal olarak biçimlendirilir.

$$\ln Q = \ln K_F + \left(\frac{1}{n}\right) \ln C_d \quad (3.6)$$

Oluşan grafiğin eğimi için bulunan sonuç ile $1/n$, kesim noktası için bulunan sonuç ile $\ln K_F$ hesaplanır. $n > 1$ olarak bulunursa adsorpsiyonun yapılabileceği belirlenmiş olur.

3.2. Adsorban Materyaller ve Özellikleri

Tüm katılar, kristal yapıda olsun ya da olmasın, metallere plastiklere kadar adsorpsiyon yeteneğine sahiptir. Yüksek adsorpsiyon gücü bulunan katılar genellikle gözenekli bir yapıya sahiptir. Endüstriyel kullanım için farklı alanlarda birçok adsorban türü bulunmaktadır. Yaygın olarak, adsorbanlar doğal ve yapay olmak üzere iki sınıfa ayrılabilir. Aktif karbon ise asit ya da sıcaklık gibi faktörlerle aktive edilen doğal adsorbanlardır ve ayrı bir bölüm olarak sunulacaktır.

3.2.1. Doğal Adsorbanlar

Doğal adsorban çeşitleri, genellikle kolayca temin edilebilen ve daha az maliyetli olan öğelerdir. Kömür, kil, kolajen, selüloz, zeolit, kitosan ve doğal polimerik adsorbanlar, doğal adsorban örnekleri arasında sayılabilir. Bu doğal adsorbanlar, çeşitli endüstriyel ve uygulama alanlarında etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Doğal adsorbanlar, yapısı ve bileşimi nedeniyle özel adsorpsiyon özellikleri sergiler ve çeşitli kirleticilerin uzaklaştırılmasında etkili olabilirler. Bu maddeler genellikle doğal kaynaklardan elde edilir ve sürdürülebilir bir alternatif sunarlar.

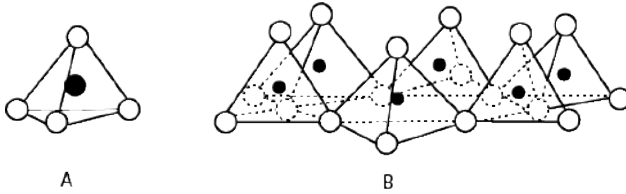
Kitosan

Kitosan, kitinin deasetilasyonu ile elde edilen doğal bir biyopoliaminosakkarittir. Bu polimer, pozitif yüklü ve yüksek yüklemeye

kapasitesine sahip olması nedeniyle şu anda ilaç etken maddelerinin salınım araştırmalarında fazlaca tercih edilmektedir. Kitosan, biyolojik olarak uyumlu, toksik olmayan ve biyobozunur bir polimerdir. Aynı zamanda ağır metallerde etkili bir tutucu olarak işlev görebilir. Kitosan, selüloz gibi diğer polimerlerle birleştirilerek ağır metal iyonlarına karşı iyi adsorpsiyon özellikleri sergileyebilir. Bu özellikleriyle kitosan, çevre dostu ve biyomedikal uygulamalarda tercih edilen bir malzeme haline gelmiştir. (Sinha vd., 2004)

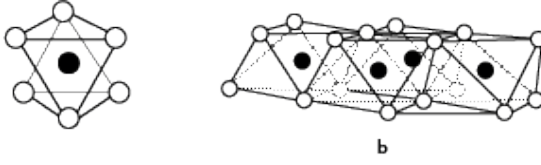
Killer

Doğal kaynaklarda bol miktarda bulunan killer, sulu alüminyum silikatları içeren minerallerdir. Kil, genellikle 2μ 'den daha küçük tanecik boyutuna sahip hidrat alüminyum silikat karışımlarını ifade eder. Isıtıldığında plastik hale dönüşen ve pişirildiğinde sürekli sert olan kil, ağır metal gideriminde etkili bir rol oynar. Killer, su tutma ve iyon değiştirme yeteneği yüksek olan minerallerdir ve önemli miktarda demir ve alkali oksitleri içerir. Kilin temel yapı birimleri arasında hidroksil grupları ve oksijen atomları ile Al, Mg, Si, Fe gibi iyonlar yer alır. Farklı çevre koşullarına bağlı olarak ortaya çıkan farklı kil tiplerinin yapıları, temel olarak iki birimden kaynaklanır. Bu birimlerden biri, bir Si atomunun etrafında dört oksijen atomu tarafından oluşturulan Si tetrahedronudur. (Yıldız, 2002)



Şekil 3. Tetrahedron yapısı ve silika tabakası gösterimi (Kalpaklı vd., 2022)

İkinci birim, altı adet oksijen atomu ve/veya hidroksil grubunun eşit aralıklarla Alüminyum atomunun etrafında düzenlendiği Al-oktahedron olarak adlandırılır. Bu yapı, kil minerallerinin temel yapı birimidir ve Al atomu merkezinde yer alırken, hidroksil iyonları veya oksijen atomları altıgen bir şekilde etrafını sarmaktadır. Bu Al-oktahedron birimleri, kilin kristal yapısının temel bileşenleridir ve farklı kil tiplerindeki miktarları ve düzenlemeleri, kilin özelliklerini belirleyen faktörler arasındadır. (Kalpaklı vd., 2022).



Şekil 4. Oktahedron ve alümina tabakasının gösterimi (Kalpaklı vd., 2022)

Topraklara kil mineralleri eklenmesi, plastisite, şişebilme ve büzülebilmeye özellikleri kazandırırken aynı zamanda molekül ve iyonları adsorplama ve desorbe etme kabiliyetini sağlar. Söz konusu kil minerallerini içeren topraklar arasında smektit, sepiyolit ve kaolin gibi çeşitli türler bulunur. Türkiye'deki zengin bir kaynak olan bentonit toprağı, içeriğinde % 60-80 montmorillonit kili içerir ve endüstride yaygın olarak kullanılır.

3.2.2. Yapay Adsorbanlar

Yapay adsorbanlar, diğer adsorban seçeneklerine göre genellikle üstün maliyetli olmasına rağmen, belirli ihtiyaçlara ve kullanım alanlarına uygun özelliklere sahip (örneğin yüzey özellikleri) maddelerdir. Aktif alümina, reçine, aktif karbon ve silika jel gibi yapay adsorbanlar, tarımsal (atık çamur, kül, talaş vb.) ve endüstriyel atıkların yanı sıra kullanılan önde gelen örnekleridir. Bu yapay adsorbanlar, belirli adsorpsiyon özellikleri nedeniyle farklı uygulama alanlarında tercih edilirler.

3.2.3. Aktif Karbon

Aktif karbon, yüzey alanı $2000 \text{ m}^2\text{g}^{-1}$ ve üzerinde gözenekli bir yapıya sahip olan karbon zincirlerine verilen bir isimdir. Aktif karbon, uzun bir geçmişe sahip olan bir malzemedir ve bilimsel çalışmaların gelişmesiyle birlikte çeşitleri, kullanım alanları ve çeşitleri artmıştır. Hipokrat tarafından tıp alanında kullanıldığına dair kayıtlar bulunmasına rağmen, endüstriyel olarak üretimine 18. yüzyılda geçildiği belirtilmektedir. Aktif karbonun modern üretim teknikleri, 20. yüzyılın başlarında geliştirilmiştir ve bu tekniklerle meydana getirilip geliştirilen aktif karbon, çeşitli adsorpsiyon işlemlerinde yoğun olarak kullanılmıştır. Örneğin, Almanya'da kötü koku veren fenollerin sudan uzaklaştırılması ve I. Dünya Savaşı sürecinde zehirleyici gaz haldeki maddelerden korunmak için aktif karbon ile donatılmış gaz maskelerinin kullanımı gibi örnekler bulunmaktadır. Aktif karbon günümüzde hala adsorpsiyon amacıyla yaygın bir şekilde kullanılmaktadır ve teknolojik atılımlarla beraber silah, metal ve otomotiv sanayisi ve ayrıca tıp kapsamında da tercihi artmaktadır.

Aktif karbon, kömür, odun ve benzeri materyallerin pirolizi sonucunda elde edilir. Moleküler yapısı, grafit gibi altıgen şekilli paralel yapılarla oluşturulmasına rağmen düzgün bir sıralamaya sahip değildir. Bu düzensizlik, aktif karbonun gözeneklerini (boşluklarını) oluşturarak adsorpsiyon özelliğine sahip olmasını sağlar. Gözeneklerin yük yoğunluğu sıfır olsa da adsorpsiyon için gerekli olan van der Waals bağlarını bünyelerinde bulundururlar.

Aktif karbonun, diğer adsorbanlardan ayıran belirgin özellikleri arasında geniş bir spesifik yüzey alanı, uygun gözenek boyut dağılımı ve yüksek reaktif yüzeyi bulunmaktadır. Aktif karbon oluşturmada tercih edilebilecek çeşitli organik madde grupları bulunur. Bu maddeler arasında bitki kaynaklı olanlar (hindistan cevizi kabukları, tarımsal atıklar, odun, meyve çekirdekleri vb.), mineral kaynaklı olanlar (kömür, petrol kokları, turba, linyit) ve polimerik maddeler (eskimiş lastikler, plastik materyaller) bulunabilir. Aktif karbonların belli özellikleri, tercih edilen ana maddeye ve üretim metoduna göre değişiklik gösterir (Türkyılmaz 2011; Al-Othman vd., 2012).

4. Literatürde BSA Adsorpsiyonu ve Sonuçlar

Proteinler, fonksiyonel özellikleri üç boyutlu yapılarına bağlı olan biyomoleküller veya makromoleküllerdir. Bu moleküller canlı organizmalarda metabolik aktivitelerin katalizi, DNA replikasyonu, molekül taşınımı, uyarana yanıt vb. gibi farklı işlevler yerine getirir. Biyokimya, gıda bilimi, biyosensör geliştirme, ilaç, tıp ve diğer pek çok disiplinlerarası uygulamalarda proteinlerin adsorpsiyonuna rastlanmaktadır (Rajabi vd., 2023).

Bu çalışmada çeşitli lisansüstü tezler ve literatürde farklı şartlarda üretilen adsorbanların farklı BSA başlangıç derişimlerinde, farklı sıcaklıklarda, farklı pH seviyelerinde ve farklı sürelerde yapılan adsorpsiyon çalışmalarında, bulunan Bovine Serum Albüminin adsorbe etme kapasiteleri derlenmiştir. Araştırma yapılırken, rastgele, ancak mümkün olduğu kadar güncel olan (2010 yılından sonra) çalışmalar seçilmiştir. Araştırılan farklı literatür ve çalışmalarda elde edilen maksimum adsorpsiyon kapasitesi değerleri (Q_m) (çoğunlukla Langmuir izoterminden elde edilen X_L değerleri) ile deney koşulları (adsorban dozu = mg adsorban / mL çözelti hacmi, sıcaklık ve pH) Tablo 3'te karşılaştırmalı şekilde, kronolojik olarak sunulmuştur.

Çizelgeden de görülebileceği gibi, maksimum adsorpsiyon kapasitesi değeri, adsorban türü ve deney koşullarına bağlı olarak oldukça geniş bir skalada değişmektedir.

Adsorpsiyon çalışmalarında genellikle yığın (batch) tekniği kullanılmaktadır. Bilindiği gibi bu yöntemde belirli kütleyle sahip adsorban, belirli hacimdeki BSA çözeltisine eklenir. Bu oran adsorban dozu (mg

adsorban mL^{-1} BSA çözeltisi) olarak bilinir. Eşitlik 3.1. kullanılarak adsorbanın kütlesi başına adsorplanan miktar hesaplanır. Ancak literatürde, Mofidian ve diğerlerinin çalışmalarında olduğu gibi kolon yöntemine de rastlanmaktadır. Çalışmada Nano-Bio Grup (NBG) Kromatografi kolonu kullanılarak, BSA adsorpsiyonu çalışmaları afinite kromatografisi yöntemiyle yapılmıştır (Mofidian vd., 2021).

BSA, moleküler yapısında bir amin ($-\text{NH}_2$) ve bir karboksil ($-\text{COOH}$) grubunun bulunması nedeniyle amfifilik bir proteindir. Asidik ve bazik pH ortamlarında farklı net yüklere sahiptir. BSA'nın izoelektrik noktası (pI) olan pH yaklaşık 4.7'dir. Proteinlerin izoelektrik noktalarında elektrik yükü yoktur ve bu nedenle maksimum adsorpsiyon kapasitesinin BSA'nın izoelektrik noktası olan $\text{pH} = 5$ civarında olduğu görülmüştür. Yaklaşık pH 5 değerinin altında BSA'nın pozitif, üstünde ise negatif yüke sahiptir. Ayrıca, pH değiştiğçe adsorbat maddenin elektrostatik yükü de farklılaşır. Bu da adsorbanın yüküne ve adsorbatın cinsine bağlı olarak, optimum pH'yı ya da adsorpsiyon miktarını artırabilir veya azaltabilir (Park vd., 2022; Öztürk ve Demir, 2023).

Adsorpsiyonun, adsorpsiyon dozu ile değişimi genellikle, belirli bir yere kadar artıp, sonra yaklaşık olarak sabit kalma şeklindedir (Binaician vd., 2020).

BSA adsorpsiyonunda, izotermeler daha çok Langmuir adsorpsiyon modeline uyum gösterir (Binaician vd., 2020). Ancak literatürde farklı durumlarla da karşılaşılmaktadır. Bazı adsorbanlar için Freundlich (Öztürk ve Demir, 2023), bazılarında Sips (Aslan vd., 2022), bazen de Temkin (Li vd., 2022) modeline daha çok uyum gözlenmiştir. Langmuir izotermi BSA'nın adsorban yüzeyine tek tabakalı olarak tutunduğunu gösterirken, Temkin modeline uyan $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ nanopartikülleri üzerine BSA adsorpsiyon davranışı, çok molekülli tabakalı adsorpsiyon gösterir.

BSA adsorpsiyonu kinetiği genellikle sözde ikinci derece (pseudo second order) kinetik modele uyar (Binaician vd., 2020; Aslan vd., 2022; Öztürk ve Demir, 2023). Ancak istisnai durumlara da rastlanmaktadır. Örneğin $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ nanopartikülleri üzerine BSA adsorpsiyonu, sözde birinci dereceden (pseudo first order) kinetik modele daha çok uymaktadır (Li vd., 2022).

Sıcaklık arttıkça genellikle BSA'nın adsorplanması azalır. Termodinamik analizler adsorpsiyon sürecinin ekzotermik ve kendiliğinden olduğunu göstermektedir (Binaician vd., 2020).

Tablo 3. Çeşitli lisansüstü tezler ve literatürde BSA adsorpsiyonunda kullanılan bazı adsorbanların adsorpsiyon kapasitesi değerleri

Materyal	Adsorpsiyon Deneysel Koşulları				Literatür
	Doz (mg mL ⁻¹)	Sıcaklık (°C)	pH	Q _m (mg g ⁻¹)	
Sentrik hidroksiapatit (HAP)	0.5	37	7.4	12.2	Ekingen, 2012. (Y.L. Tezi)
Poli(gliscol dimetakrilat) [poli(GDMA)]; Poli(gliscol dimetakrilat-co-gliscol 1,3-digliscolat diakrilat) [poli(GDMA-co-GDGA)]	10		5	56.4 52.9	Eminoglu, 2012 (Y. L. Tezi)
Modifiye edilmiş ticari Toz Aktif karbon (TAK)	10	40	5	134.8	Taşkın, 2013. (Y. L. Tezi)
Bi-fonksiyonelleştirilmiş HMS, nitrilotriasetik asit -aminle modifiye edilmiş altrigen mezogözenekli silikat (NH ₂ /HMS/NTAA)	40 mg ads.	25	4.9	1000	Binacian vd., 2020
Doğal pomza - metal kompozit kriyojeli (Cu ²⁺ -NP-ECDs)	-	25	7	356,8	Acet, 2021
Reaktif Blue 4 boya liganditle immobilize edilmiş peliküller iki katmanlı agaroz nikel (2L-AN@RB4)	4 mg kolon	25	2	3.5x10 ⁻⁵ mg mL ⁻¹	Mofidian vd., 2021
Poli akrilamid-Sülfö Lignin-Hidroksiapatit kompoziti (pSLgHap)	10	25	4	89.7	Aslan, vd., 2022
α-Fe ₂ O ₃ nanoparçacıklar	2.5	Oda sıcaklığı	5	114.2	Li vd., 2022
Mikrodalga uygulanmış, Kalsiyum fosfat (CAP)/Tiranyum dioksit çiçek (TiNF) kompozitler	2	37	7.4	92.0	Park vd., 2022
Montmorillonit kili (MMT) varlığında 2-hidroksietil metakrilat (HEMA) ve kitosan (CTS) serbest radikal polimerizasyon yöntemi kullanılarak sentezlene [p(HEMA)-g-CTS]/MMT süper emici nanokompoziti,	0.05 mg	25	5	75.8	Öztürk ve Demir, 2023

Tekrar kullanılabilirlik adsorpsiyondaki önemli faktörlerden biridir ve maliyeti düşürür. Çizelgedeki çalışmalardan, Acet (2021), Cu^{2+} -NP-ECD metal-pomza kompozitinin, 0.5 M NaCl çözeltisiyle yıkanarak 30'dan daha fazla kez tekrar kullanılabilirdiğini göstermiştir (Acet, 2021). Benzer şekilde p(HEMA)-g-CTS]/MMT'nin 0.5 M NaCl ile yıkanarak tekrar kullanımı araştırılmıştır. Beş adsorpsiyon-desorpsiyon döngüsünden sonra adsorpsiyonun yalnızca %16 oranında azaldığı görülmüştür (Demir ve Öztürk, 2023). BSA'nın manyetik $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ nanopartikülleri üzerindeki adsorpsiyon oranı, 7 döngüden sonra hala ilk seferin %70.3'üne ulaşmıştır. Bu durum bu nanopartiküllerin iyi döngüsel rejenerasyona sahip olduğunu göstermekte ve materyalin uygulama beklentisini arttırmaktadır (Li vd., 2022).

Sonuçlar

Pek çok araştırmacı, biyoteknoloji, biyotıp, eczacılık gibi biyolojik ve tıbbi alanlarda proteinler, enzimler ve çeşitli biyolojik ürünlerin adsorpsiyonu için etkili bir adsorban üretebilmek amacıyla çalışmaktadır. Adsorban malzemelerin BSA adsorpsiyonu çalışmaları protein-materyal ilişkilerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak ve biyomateryal sentezlerine faydalı olacaktır.

Farklı adsorpsiyon koşulları ve kullanılacağı amaca bağlı materyal seçimi BSA'nın maksimum adsorpsiyon kapasitesini değiştirmektedir. Denge durumu izoelektrik noktaya yakın izlenmekle birlikte maksimum kapasiteyi de etkilemektedir. En etkili parametrenin pH olduğu gözlemlenmiş, diğer parametreler de buna bağlı olarak etki düzeylerinde değişikliğe uğramıştır.

Adsorbanın yüzey alanı ve gözenekliliği adsorpsiyonu arttıran en önemli özelliktir. Hidrofobik yüzeylerde BSA'nın daha güçlü bir şekilde adsorbe olduğu gözlemlenmiş, bu da BSA'nın hidrofobik etkileşimlerle yüzeylere bağlandığını düşündürmüştür. Elde edilen veriler ve karşılaştırmalar, Bovine Serum Albümin (BSA) adsorpsiyonunun karmaşık bir süreç olduğunu ve bir dizi faktörün bu süreci etkileyebileceğini göstermektedir.

Sonuçlar, BSA adsorpsiyonunun üzerinde çalışıldığı bu çalışma boyunca geniş bir perspektif sunmuştur. Protein yapısı, adsorpsiyonu ve kinetiklerini anlamak, BSA yapısını ve adsorpsiyondaki maksimum düzeylerini farklı literatürlerle karşılaştırarak çeşitli analizler gerçekleştirilmiştir. Literatürlerin ortak paydası adsorpsiyon kapasitesini yükseltmek için üretim şartları değiştirilerek uygun materyaller oluşturmak ve çalışmaların hata yüzdelerini düşürerek kullanıma sunmaktır.

Kaynakça:

- Acet, Ö.**, (2021). "Investigation of BSA adsorption performances of metal ion attached mineral particles embedded cryogel discs". *MANAS Journal of Engineering*, 9(1): 65-71. <https://doi.org/10.51354/mjen.883804>
- Aggrawal R., Halder S., Dyagala S. ve Saha S.K.**, (2022). "Refolding of denatured gold nanoparticles-conjugated bovine serum albumin through formation of catanions between gemini surfactant and sodium dodecyl sulphate", *Royal Society of Chemistry*. 12(25): 16014-16028. <https://doi.org/10.1039/D2RA02618J>
- Aksu Z., Balıbek, E.**, (2007). "Chromium (VI) biosorption by dried *Rhizopus arrhizus*: Effect of salt (NaCl) concentration on equilibrium and kinetic parameters", *Journal of Hazardous Materials*, 145: 210-220. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2006.11.011>
- Alaqrarbeh M.**, (2021). "Adsorption phenomena: Definition, mechanisms, and adsorption types: short review", *Green and Applied Chemistry*, 13: 43-51.
- Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., ve Walter P.**, (2008). *Molecular Biology of the Cell*, 5. Baskı, Garland Science, New York.
- Al-Othman Z.A., Ali R., Naushad M.**, (2012), "Hexavalent chromium removal from aqueous medium by activated carbon prepared from peanut shell: Adsorption kinetics, equilibrium and thermodynamic Studies", *Chemical Engineering Journal*. 184:1: 238-247. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2012.01.048>
- Aslan E., Baybaş D., Ulusoy U.**, (2022). "Lignin grafted hydroxyapatite entrapped in polyacrylamide: Characterization and adsorptive features for Th⁴⁺ and bovine serum albumin", *International Journal of Biological Macromolecules*, 204, 333-344. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.01.200>
- Baybaş D., Ulusoy U.** (2016), "Adsorptive features of polyacrylamide--aluminosilicate composites for methylene blue," *Turkish Journal of Chemistry*: 40:1, 147-162. <https://doi.org/10.3906/kim-1504-32>
- Binaeian E, Mottaghizad M., Kasgary A. H., Zadvarzi S. B.**, (2020). "Bovine serum albumin adsorption by Bi-functionalized HMS, nitrilotriacetic acid -amine modified hexagonal mesoporous silicate", *Solid State Sciences*, 103:106194. <https://doi.org/10.1016/j.solidstatesciences.2020.106194>
- Bradford M. M.**, (1976). "A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding", *Analytical Biochemistry*, 72:1-2: 248-254. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(76\)90527-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(76)90527-3)

- Chandrasekaran N.**, (2014). “The influence of amino acid properties on the adsorption of proteins and peptides to stainless steel surfaces”, A Thesis of PhD., University of Canterbury New Zealand.
- Edri E. ve Regev O.**, (2008). “pH Effects on BSA-dispersed carbon nanotubes studied by spectroscopy-enhanced composition evaluation techniques”, *Analytic Chemistry*, 80: 4049–4054
- Efimova, Y. M.** (2006) “Proteins at surfaces”, Thesis of PhD., Delft University of Technology, Netherlands, 155 pp.
- Ekingen İ.**, (2012). Protein Adsorpsiyonu, Yüksek Lisans Tezi, Fen bilimleri Enstitüsü, Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul.
- Eminoğlu N.**, (2012). “Yüzey başlatıcılı ATRP ile oluşturulan anyon değiştirici moleküler zincir içeren monodispers hidrojel mikrokürelerin hücre etkileşim özellikleri”, Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi.
- Fehér B., Lyngsø J., Bartók B., Mihály J., Varga Z., Mészáros R., Pedersen J. S., Bóta A., Varga T.** (2020). “Effect of pH on the conformation of bovine serum albumin - gold bioconjugates”, *Journal of Molecular Liquids*, 309: 113065. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113065>
- Gündüz, F., Bayrak, B.** (2017). “Biosorption of malachite green from an aqueous solution using pomegranate peel: Equilibrium modelling, kinetic and thermodynamic studies”. *Journal of Molecular Liquids*, 243, 790-798.
- Gürsoy O., Kınık Ö., Akbulut N.**, (2003), “Protein-lipit interaksiyonları ve bunların süt ve süt ürünlerindeki önemi”, *Akademik Gıda Dergisi*, 3: 14-19.
- Hasani S., Derakhshani A., Hasani B., Navaei T.**, (2023). 3 - Protein adsorption on polymeric surfaces, Editor(s): Masoud Mozafari, Narendra Pal Singh Chauhan, In Woodhead Publishing Series in Biomaterials, Handbook of Polymers in Medicine, Woodhead Publishing, 57-85. ISBN 9780128237977, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823797-7.00003-4>
- Ironside J.**, (2006), “Variant Creutzfeldt-Jakob Disease: risk of transmission by blood transfusion and blood therapies”, *Haemophilia*, 12:8–15. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2006.01195.x>
- Jahanban-Esfahlan A., Panahi-Azar V.**, (2016), “Interaction of glutathione with bovine serum albumin: spectroscopy and molecular docking”, *Food Chem.* 202 426–431. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.02.026>
- Kalpıklı Y., Topal A., Balkan A.**, (2022) *Killer, Modifikasyon Yöntemleri ve Asit Aktivasyonu*, İksad yayınları, Ankara.
- Kanmaz N.**, (2022), “Hidrojel bazlı biyokompozit adsorbanların sulu çözeltilerden Uranyum (VI) adsorpsiyon kapasiteleri üzerine derleme”, *İğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 12(3): 1436- 1455.

- Lee M.J., Duan F.F., Wu P.C., Lee W., (2020). “Liquid crystal–photopolymer composite films for label-free single-substrate protein quantitation and immunoassay”, *Biomedical Optics Express*, 11(9):4915-4927. <https://doi.org/10.1364/BOE.398858>
- Li Y., Zhu Z., Lv Z., Wang Z., Chen Y., (2022). “Adsorption characteristics of bovine serum albumin onto α -Fe₂O₃ nanoparticles prepared via the alcohol solution combustion process of ferric nitrate”, *Material Research Express*, 9:065003. <https://doi.org/10.1088/2053-1591/ac73e3>
- Majd M. M., Kordzadeh-Kermani V., Ghalandari V., Askari A., Sillanpää M., (2022). “Adsorption isotherm models: A comprehensive and systematic review (2010–2020)”, *Science of The Total Environment*, 812:151334. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151334>
- Mhemeed A. H., (2018). “A general overview on the adsorption”, *Indian Journal of Natural Sciences*, 9:51.
- Militello V., Vetri V., Leone M., (2003). “Conformational changes involved in thermal aggregation processes of bovine serum albumin”, *Biophysical Chemistry*, 1;105(1):133-41. [https://doi.org/10.1016/s0301-4622\(03\)00153-4](https://doi.org/10.1016/s0301-4622(03)00153-4)
- Mofidian R., Xiong Q., Ranjbar A.M., Sabbaghi M.A., Farhadi A., Alizadeh S.M., (2021)., “Adsorption of lactoferrin and bovine serum albumin nanoparticles on pellicular two-layer agarose-nickel at reactive blue 4 in affinity chromatography”, *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 9:2: 105084. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2021.105084>
- Murayama K., Tomida, M., (2004)., “Heat-induced secondary structure and conformation change of Bovine Serum Albumin investigated by Fourier Transform Infrared Spectroscopy”. *Biochemistry*, 43, 36: 11526–11532. <https://doi.org/10.1021/bi0489154>
- Murphy O. P., Vashishtha M., Palanisamy P., Kumar K.V., (2023). “A Review on the adsorption isotherms and design calculations for the optimization of adsorbent mass and contact time”, *ACS Omega*, 8: 20: 17407–17430. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c08155>
- Nelson, D. N., ve Cox, M. M., (2004). *Lehninger Principles of Biochemistry* 4. Baskı., W. H. Freeman & Company.
- Nnyigide O. S., Kyu Hyun K., (2020). “The protection of bovine serum albumin against thermal denaturation and gelation by sodium dodecyl sulfate studied by rheology and molecular dynamics simulation”, *Food Hydrocolloids*, 103: 105656. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.105656>
- Öztürk S., Demir N., (2023)., “Preparation of poly(2-hydroxyethyl methacrylate)-grafted chitosan-montmorillonite superabsorbent nanocomposite for adsorption of bovine serum albumin”, *Polymer Advanced Technologies*, 34(10):3345-3355. <https://doi.org/10.1002/pat.6148>

- Park K. H., Song H. J. and Park Y. J.,** (2022). “Microwave treatment of calcium phosphate/titanium dioxide composite to improve protein adsorption”, *Materials*, 15(14): 4773. <https://doi.org/10.3390/ma15144773>
- Pouran Pourhakkak, Ali Taghizadeh, Mohsen Taghizadeh, Mehrorang Ghaedi, Sepahdar Haghdoost,** (2021). “Chapter 1 - Fundamentals of adsorption technology”, Editor(s): M. Ghaedi, *Interface Science and Technology*, Elsevier, Volume 33, 1-70. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818805-7.00001-1>
- Rabe M., Verdes D., Seeger S.,** (2011). “Understanding protein adsorption phenomena at solid surfaces”, *Advances in Colloid and Interface Science*, 162(1–2): 87-106. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2010.12.007>
- Rajabi, M., Keihankhadiv, S., Suhas, Tyagi I., Karri, R. R., Chaudhary M., Mubarak N. M., Chaudhary S., Kumar P., Singh P.,** (2023). “Comparison and interpretation of isotherm models for the adsorption of dyes, proteins, antibiotics, pesticides and heavy metal ions on different nanomaterials and non-nano materials—a comprehensive review”, *Journal of Nanostructure in Chemistry*, 13: 43–65. <https://doi.org/10.1007/s40097-022-00509-x>
- Roufegarinejad L., Jahanban-Esfahlan A., Sajed-Amin S., Panahi-Azar V., Tabibiazar M.,** (2018), “Molecular interactions of thymol with bovine serum albumin: spectroscopic and molecular docking studies”, *Journal of Molecular Recognition*, 31(7): e2704. <https://doi.org/10.1002/jmr.2704>
- Sarıkaya, Y.,** (2000) *Fizikokimya*, Gazi Kitabevi, Ankara.
- Schaller, J., Garber, S., Kämpfer, U., Lejon, S., ve Trachsel, C.,** (2008). “Human blood plasma proteins. structure and function, John Wiley & Sons, Chichester.
- Sinha, V.R., Singla, A.K., Wadhawan, S., Kaushik, R., Kumria, R., Bansal, K., Dhawan, S.,** (2004), “Chitosan microspheres as a potentiel carrier for drugs”, *International Journal of Pharmaceutics*, 274:1-2: 1-33
- Taşkın M.,** (2013). “Ticari aktif Karbonun modifikasyonu ve BSA adsorpsiyon özelliklerinin incelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul
- Tay, T.,** (2004) “Tetrafenilporfirin bazlı hidrofobik adsorban geliştirilmesi”, Doktora Tezi Anadolu Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir.
- Türkyılmaz, A.,** (2011). “Bazı bitkisel atıklardan aktif karbon eldesi ve yüzey özellikleri. Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Balıkesir Üniversitesi, Balıkesir.
- Yıldız, N.,** (2002). “Süperkritik akışkan ortamında adsorbantların rejenerasyonu”, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri, Ankara.

Zhang W., Wu H., Zhang R., Fang X., Xu W., (2019). “Structure and effective charge characterization of proteins by a mobility capillary electrophoresis based method”, *Chemical Science.*, 10. 7779. <https://doi.org/10.1039/C9SC02039J>

Matematik ve Fen Bilimleri Üzerine Araştırmalar-IV

Research on Mathematics and Science-IV

Editör: Doç. Dr. Adile Akpınar

 ÖZGÜR
YAYINLARI

