FEN VE MATEMATİK BİLİMLERİ

Teori, Güncel Araştırmalar ve Yeni Eğilimler 4

Editör

Prof. Dr. Çiğdem SAYIL

FEN VE MATEMATİK BİLİMLERİ Teori, Güncel Araştırmalar ve Yeni Eğilimler4

ISBN: 978-9940-46-093-8

2022

FEN VE MATEMATİK BİLİMLERİ

Teori, Güncel Araştırmalar ve Yeni Eğilimler 4

Editör
Prof. Dr. Çiğdem SAYIL

Editör
Prof. Dr. Çiğdem SAYIL

Birinci Baskı / First Edition •© Mart / March 2022

Cetinje-Montenegro

ISBN • 978-9940-46-093-8

© copyright All Rights Reserved

web: www.ivpe.me

Tel. +382 41 234 709

e-mail: office@ivpe.me

Cetinje, Montenegro

ÖN SÖZ

"FEN VE MATEMATİK BİLİMLERİ" Teori, Güncel Araştırmalar ve Yeni Eğilimler kitabı, doğa bilimleri ve matematik alanında çalışan akademisyenler ve araştırmacılar için güncel araştırmalara odaklanan disiplinler arası çalışmaları kapsamaktadır ve okuyucuları doğa bilimleri ve matematik alanlarındaki güncel konular hakkında bilgilendirmek için hazırlanmıştır. Kitapta fen ve matematik bilimleri alanlarında çalışan araştırmacılar güncel çalışmalarını ilgilenen okuyucular ile paylaşmaktadır. Böylece, bu kitapta yayınlanan akademik çalışmalardan daha fazla araştırmacı haberdar olacak ve gelecekteki çalışmaları için bazı yeni fikirlere sahip olacaklardır.

Seçilen bölümler alanlarında uzman hakemler tarafından değerlendirilip yayınlanmak üzere onaylanmıştır. Bu kitabın hazırlanmasına çalışmalarını sunan yazarlar, hiçbir karşılık beklemeden çok değerli katkılarda bulunmuşlardır. Yazarlara bu değerli katkılarından dolayı teşekkür ederim. Ayrıca, kitabın bilim dünyasına kazandırılmasında maddi ve manevi tüm imkânlarını kullanan IVPE Yayınevi'ne, değerli yöneticilerine ve kitabın düzenlenmesini büyük bir sabır ve ustalıkla gerçekleştiren ekibe de teşekkür ediyorum.

Prof. Dr. Çiğdem SAYIL

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ……..I

İÇİNDEKİLER……...III

BÖLÜM I

İKLİM DEĞİŞİKLİĞİNİN ÇANAKKALE BOĞAZ'INDA DAĞILIM GÖSTEREN *POSIDONIA OCENICA* TOPLULUKLARI ÜZERİNE OLASI ETKİLERİ

İlknur AK & Melis YILMAZ …..……..1

BÖLÜM II

ÖRNEKLEME KURAMINDA AĞIRLIKLANDIRMA: TÜRKİYE NÜFUS VE SAĞLIK ARAŞTIRMASI UYGULAMASI

Aylin ALKAYA ……..22

BÖLÜM III

SİGARA İÇEN GEBELERİN KANLARI VE ÇOCUKLARININ KORD KANLARI KADMİYUM DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Asiye BERBER & Temir Ali DEMİR ...……..47

BÖLÜM IV

NÖRONLARDAKİ ENERJİ TÜKETİMİNİN SICAKLIK BAĞIMLILIĞININ İKİ BÖLMELİ MATEMATİKSEL MODELDE ANALİZ EDİLMESİ

Sevgi ŞENGÜL AYAN ……..……..64

BÖLÜM V

KANSERE KARŞI GELİŞTİRİLEN PROFİLAKTİK AŞILAR

Ezgi Dağ TAŞKESENLİGİL & Yağmur ÜNVER ...……..82

CHAPTER VI

ON ALMOST $C(\alpha)$ −MANIFOLD SATISFYING SOME CURVATURE CONDITIONS ON THE D −CONFORMAL CURVATURE TENSOR

Tuğba MERT & Mehmet ATÇEKEN ..……..100

BÖLÜM I

İKLİM DEĞİŞİKLİĞİNİN ÇANAKKALE BOĞAZ'INDA DAĞILIM GÖSTEREN *POSIDONIA OCENICA* TOPLULUKLARI ÜZERİNE OLASI ETKİLERİ

Prof. Dr. İlknur AK* & Melis YILMAZ**

*Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Deniz Bilimleri ve Teknolojisi Fakültesi, Su Ürünleri Yetiştiricilik Bölümü, Çanakkale, Türkiye
ilknurak@comu.edu.tr, Orcid No: 0000-0002-0233-0025

**Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Su Ürünleri Temel Bilimler ABD, Çanakkale, Türkiye
melis.troya@gmail.com, Orcid No: 0000-0002-8776-2117

1. Giriş

Küresel iklim değişikliği, atmosfere insan kaynaklı karbondioksit (CO_2) ve diğer sera gazları emisyonlarının neden olduğu ekosistem değişikliklerini ifade etmektedir (Harley vd., 2006). Sanayi devriminin başlangıcından bu yana, insanların fosil yakıt tüketimine yönelmeleri nedeniyle sanayi öncesi CO_2 salınımı yaklaşık 280 ppm iken bu değer günümüzde 416.71 ppm'ye yükselmiştir. Karbon emisyonunun azaltılmasına yönelik hiçbir önlem alınmadığı durumda ise bu değerin 2100 yılında 800 ppm'e yükseleceği öngörülmektedir (CO_2 Earth, 2020). Antropojenik olarak yayılan CO_2'nin yaklaşık üçte biri ise dünya yüzeyinin yaklaşık %71'ini kaplayan okyanuslar tarafından yakalanmaktadır (Duarte vd., 2005). Ancak, artan konsantrasyon ile özellikle okyanusların karbon döngülerinde ve içerdikleri karbon türevlerinde değişiklere neden olmaktadır. Okyanus ve denizlerdeki pH tampon sisteminde; karbondioksit gazı su molekülü ile birleşerek önce karbonik asiti oluşturur. Karbonik asit ise sırasıyla bikarbonat ve karbonata ayrışır. Karbonik asitten karbonata kadar süren dönüşüm sırasında sudaki hidrojen iyonlarının konsantrasyonu da artmaktadır (Moreira ve Pires, 2016). Yüksek hidrojen konsantrasyonları veya azalan pH dolayısıyla deniz suyundaki çözünmüş inorganik karbon türlerinin konsantrasyonlarını da etkiler. Bu durum ise okyanus ve deniz ekosistemlerinde önemli değişikliklere neden olmaktadır. Deniz suyunun karbonat iyonu içeriği, yapısında $CaCO_3$ bulunan deniz canlıları için özellikle önemlidir. Deniz suyundaki CO_2 konsantrasyonun artması karbonik asit ve karbonat oluşumunun artmasına ve hidrojen iyonu konsantrasyonun deniz suyunda artmasına ve dolayısıyla okyanus asitlenmesine neden olmaktadır (Doney vd., 2009). Günümüzde, toplam deniz suyundaki çözünmüş inorganik karbonun %92'si bikarbonat

iyonlarından, %7'si karbonat iyonlarından ve %1'inden azı CO_2'den oluşmaktadır. Deniz suyunun pH'ı yaklaşık 8.05 ve toplam alkalinite ise yaklaşık 2200 µmol/kg'dir (Bates vd., 2012). Günümüzde fosil yakıt kaynaklı CO_2'nin deniz suyuna çözünmesi hidrojen iyonu konsantrasyonunu %34 oranında arttırmış olup içinde bulunduğumuz yüzyılın sonuna kadar yüzey sularında yaklaşık %150 (pH değerlerinde 0,4 birimlik azalma) oranında artması öngörülmektedir (Bates vd., 2012; Cox vd., 2015; Gattuso vd., 2015). Okyanusların pH değerindeki bu değişimin 300 milyon yılda kaydedilen en hızlı değişim olduğu öne sürülmektedir (Hönisch vd., 2012).

İklim değişikliğine neden olan gazlar okyanus asitlenmesinin yanı sıra atmosferde sera gazı etkisi yaratarak sıcaklık artışlarına ve buna bağlı olarak gelişen atmosfer ve okyanus sirkülasyonunda değişimlere, mevsimsel değişimlere, fırtına ve yağış düzeylerindeki değişimlere sebep olmaktadır (Poloczanska vd., 2013). Artan okyanus sıcaklığı algler, deniz çiçekli bitkileri, balıklar, deniz kuşları ve deniz memelileri dahil olmak üzere birincil üreticilerden üst trofik seviyelere kadar tüm deniz organizmalarının fizyolojik performansını, davranışını ve popülasyon dinamiklerini etkiler (Doney vd., 2012). Tüm besin ağının temelinde yer alan algler ve deniz çayırları birçok canlı için üreme, barınma ve beslenme alanları oluşturmalarının yanı sıra yıllık 200 milyon ton karbondioksit yakalarlar (Chung vd., 2011). Önemli bir karbon yutağı olan bu canlılardan makro algler ılıman ve kutup bölgelerinde dağılım gösterirken deniz çayırları ise ılıman ve tropik bölgelerde dağılım göstermektedirler (Short vd., 2011).

Çiçekli bitkiler sınıfında yer alan deniz çayırları yaklaşık 200 milyon yıl önce karadan denize adapte olmuşlardır ve dünya genelinde 17 tür ile temsil edilmektedirler (Ak vd., 2016). Makroalglere göre çok az tür sayısına sahip olmalarına rağmen geniş alanlarda dağılım göstermektedirler (Cirik ve Cirik, 2011). Deniz çayırları 0-50 m derinlikler arasında diğer denizel canlılar için üreme, beslenme ve barınma alanları oluşturmalarının yanı sıra fotosentez yolu ile ortamdaki karbondioksiti biyomasa dönüştürürler (Akçalı vd., 2019). Deniz tabanının sadece %0,1'ini kaplamalarına karşın deniz tabanındaki karbonun üçte birini tutmaktadırlar (Duarte vd., 2005). Bu nedenle deniz çayırları yer kürenin en önemli karbon yutakları olarak karşımıza çıkmaktadır. Küresel iklim değişikliği ile deniz suyunda meydana gelen değişimler denizel ekosistemin devamlılığını sağlamada büyük rol oynayan deniz çayırlarının dağılımlarını büyük ölçüde etkilemiştir (Chefaoui vd., 2018; Jordà vd., 2012). Akdeniz havzası için önemli olan *Posidonia oceanica* ve *Cymodocea nodosa* gibi türlerin dağılım alanları başta iklim değişikliği olmak üzere birçok antropojenik etkenler nedeniyle azalmakta ve bu

alanların restorasyonuna yönelik çalışmalar ise hız kazanmaktadır (Da Ros vd., 2021).

Ülkemizde sanayi ve nüfusun hızlı bir şekilde geliştiği Marmara Denizi ise antropojenik kaynaklı kirleticilere maruz kalmaktadır. Ancak iklim değişikliğine bağlı yaşanan sıcaklık anomalileri de antropojenik kaynaklı kirleticilere eklenince çevresel felaketler görülmeye başlanmıştır. 2021 yılı içerisinde Marmara Denizi ve Türk Boğazlar Sistemlerinde, su sıcaklığına bağlı olarak birincil üretimde önemli rol oynayan mikro alglerin aşırı çoğalması sonucunda hücre dışı polisakkaritlerden oluşan Müsilaj (Deniz Salyası) adı verilen bir olay meydana gelmiştir (Yılmaz vd., 2021). Gerçekleştiği alanın büyüklüğü, etkilenen canlı topluluklarının sayısı ve popülasyonları dikkate alındığında ülkemizde denizel alanda gerçekleşen bu olay bölgede gerçekleşen en büyük çevre felaketi olarak tarihte yerini almıştır. İklim değişikliği etkilerinin her geçen gün daha fazla hissedildiği Çanakkale Boğazı'ndaki deniz canlılarının mevcut durumu ve olası iklim değişikliği senaryolarından nasıl etkileneceğine yönelik çalışmaların yapılması bu nedenle önem kazanmıştır. Ege ve Marmara Denizlerini birleştiren Çanakkale Boğazı'nda deniz çiçekli bitkilerinden *Posidonia oceanica* ve *Zostera marina* türleri çayırlar oluşturarak boğazdaki ekosistemin sürdürülebilir olmasını sağlamaktadır. Bu çalışmada iklim değişikliğinin Çanakkale Boğazı'nda dağılım gösteren ve yeryüzündeki en önemli ve en büyük karbon yutaklarından biri olan *P. ocenica* toplulukları üzerine olası etkileri var olan literatür bilgileri eşliğinde özetlenmiştir.

2. *Posidonia oceanica*'nın Genel Özellikleri

Tek çenekli deniz çiçekli bitkilerinden (Monocots) *Posidonia oceanica* tersiyer dönemden beri 0-55 m arasındaki derinliklerde Akdeniz havzasında dağılım göstermektedir (Cirik ve Cirik, 2011). "Deniz Eriştesi" olarak da isimlendirilen ve karadan denize adapte olmuş *P. oceanica* bitkisinde kök, rizom, yaprak yapıları bulunur ve ayrıca bu bitkide çiçek ve meyve oluşumu sualtında görülmektedir. Bitkide hem yatay olarak gelişen (plagiotrop) hem de dikey olarak gelişen (orthotropic) rizom yapısı bulunmaktadır (Cirik ve Cirik, 2011;Ak vd., 2016). Yatay gelişen rizomlar bitkinin kaplama alanını arttırmasını sağlarken dikey gelişen rizomlar ise fotosentez için gerekli olan ışığa bitkinin yönelmesini sağlarlar (Cirik ve Cirik, 2011). Yatay gelişen rizomların kalınlığı 4-6 mm arasında değişim gösterir ve yılda 5-12 cm arasında uzarlar. Deniz çayırlarının alt ve üst limitlerinde yatay rizomlar fazla iken çayırın ortasında dikey rizomlar yoğunluktadır (Díaz-Almela vd., 2009; Duarte vd., 2018). Rizomlar zeminde bir mat oluştururlar ve bu mat yıllar içerisinde dikey rizomların gelişmesiyle zemin de yükselmektedir (Dural vd., 2013). Bitkinin yaprak boyu 40-120 cm, yaprak genişliği ise 7-11 mm arasında değişim

göstermektedir (Ak vd., 2016; Cirik ve Cirik, 2011). Rizom gövde üzerinde yılda ortalama 5-10 adet yaprak gelişir ve bu yapraklar yaklaşık 5- 13 aya arasında yaşarlar (Dural vd., 2013). Kış mevsiminde çiçeklenme görülür (Cirik ve Cirik, 2011). Zeytin şeklindeki meyveleri etli bir perikarpa sahip olup tek bir tohum içermektedir. Embriyo taslağının üzeri ince bir zar ile kaplanmış olup gelişmiş bir hipokotil ve kısa bir köke sahiptir (Şekil 1).

Şekil 1. *Posidonia oceanica*'nın genel görünümü

Akdeniz havzasının endemik deniz çiçekli bitkisi olan *P. oceanica* türü 10-28 ºC sıcaklık ve 36,5 ile 39,5 ppt tuzluluk aralıklarında çayırlar oluştururlar (Ak vd., 2016). Tuzluluğun daha düşük olduğu alanlarda bu türe rastlanılmamasına karşın Meinesz vd. (2009) Marmara Denizi Paşalimanı Adası çevresinde 21,5- 28 ppt adapte olmuş *P. oceanica* kolonisi bildirmişlerdir. Bu deniz bitkisi ışık geçirgenliğinin yüksek olduğu sığ bölgelerde kumlu zeminlerde dağılım göstermekte olup kumlu-çamurlu ortamlara toleransları ise düşüktür (Dural vd., 2013). Birçok deniz canlısı için üreme ve beslenme alanlarını oluşturmaları nedeniyle biyolojik çeşitliliğin bol olduğu *P. oceanica* çayırları, Barselona Sözleşmesi (Protokol SPA 1995) çerçevesinde "Akdeniz'de Özel Olarak Korunan Alanlar ve Biyolojik Çeşitliliğe İlişkin Protokol"ün 2. Ek maddesine göre koruma altına alınmıştır. Ayrıca *P. oceanica* çayırları Avrupa Birliği Türler ve Habitatlar Direktifine (92/43/CEE) göre de öncelikli habitatlar arasında yer almaktadır. Özel habitatlar arasında yer alan ve ülkemizde

yaklaşık 14.486,20 ha'lık bir alanda dağılım gösteren bu çayırların haritalandırılması ve sağlık durumlarının belirlenmesini yönelik araştırmalar son 35 yıldır sürdürülmektedir (Akçalı vd., 2020). Ayrıca Ege Denizi'nde (Akçalı vd., 2019; Cirik ve Akçalı, 2013; Dural vd., 2013), Marmara Denizi'nde (Cirik vd., 2010) ve Çanakkale Boğazı'nda (Cirik vd., 2010) antropojenik etkilerin deniz çayırları üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla kurulan istasyonlarda da izleme çalışmaları gerçekleştirilmektedir.

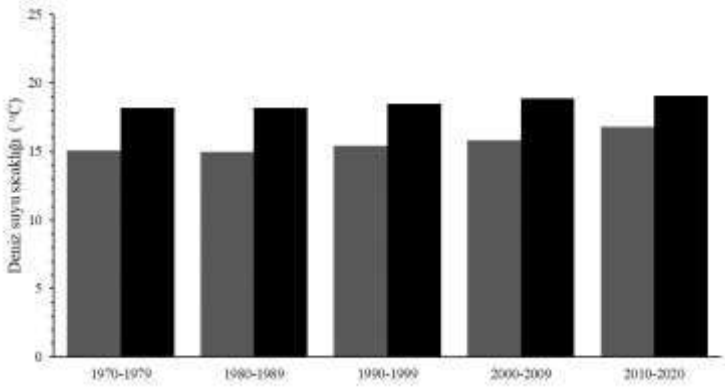
3. *P. oceanica*'nın Çanakkale Boğaz'ındaki Dağılımı

Marmara ve Ege Denizlerinin birleşme noktası olan Çanakkale Boğazı'nın uzunluğu yüzeyden 68 km olup genişliği ise 1,2 (Kilitbahir-Çanakkale)- 8,28 (İntepe- Domuz Deresi) km'dir. Ortalama 60 m derinliğe sahip olan boğazın Ege ağzı 3,2 km, Marmara ağzı ise 3,6 km genişliğindedir (Ilgar, 2011) (Şekil 2).

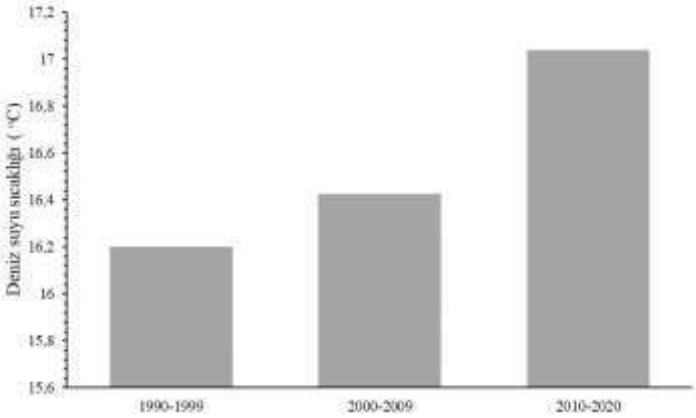
Şekil 2. Çanakkale Boğazı'nın genel görünümü

Çanakkale Boğazı kimyasal ve biyolojik özellikleri birbirinden farklı olan iki akıntı sistemine sahiptir. Marmara Denizi'nden Ege Denizi'ne doğru bir üst akıntı, Ege Denizi'nden Marmara Denizi'ne doğru bir dip akıntı sistemi bulunmaktadır (Beşiktepe vd., 1994). Çanakkale Boğazı'nın güneyden Kilitbahir'e kadar olan dar kısmının tuzluluk ve sıcaklık değerleri bölgenin kuzeydoğu kısmından farklılık göstermektedir. Boğazın kuzey doğu kısmında üç farklı tatlı su kaynağı girişinin olması nedeniyle boğazın güney kısmına göre daha düşük sıcaklık ve tuzluluk oranlarına

sahiptir (Türkoglu, 2008). Bu nedenle Çanakkale Boğazı'nın Ege Denizi ağzına yakın güney bölgesinin yüzey suyunun tuzluluğu Marmara ağzına göre de daha yüksektir. Ege ve Marmara Denizlerinin yüzey suyu sıcaklıklarında son 50 yılda meydana gelen değişimler Şekil 3'de gösterilmektedir. Buna göre son 50 yılda Marmara denizi 1,7 °C, Ege denizi ise 0,9 °C sıcaklıkları artmıştır (Veri Kaynağı, 2022). Her iki denizin birleşme noktasında yer alan Çanakkale Boğazı'nda sıcaklık yıl içerisinde kuzey sub-tropikal bölgelere özgü şekilde değişim göstermektedir. Çanakkale Boğazı'nda son 20 yılda gerçekleştirilmiş çalışmaların (Alpaslan vd., 2003; Büyükateş ve Türkoğlu, 2007; Demir ve Türkoğlu, 2022; Kılıç vd., 2006; Koçum, 2005; Uzundumlu, 2019; Ünsal vd., 2002) yüzey suyu sıcaklıkları incelendiğinde ise son 30 yılda yaklaşık 0,84 °C sıcaklık artışı olduğu görülmektedir (Şekil 4).

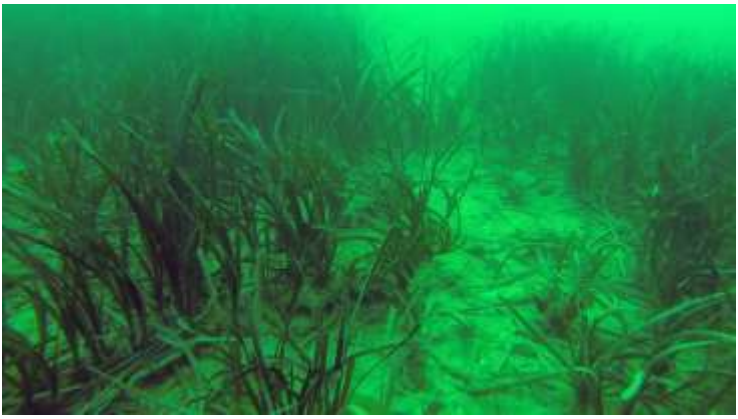


Şekil 3. 1970- 2020 yılları arasında Marmara ve Ege Denizlerinin yüzey suyu sıcaklıklarında meydana gelen değişimler.



Şekil 4.1990- 2020 yılları arasında Çanakkale Boğazı yüzey suyu sıcaklıklarında meydana gelen değişimler.

P. oceanica çayırları ise Çanakkale Boğazı'nın güney kesimlerinde her iki yakada da dağılım göstermektedir. *Posidonia* çayırları akıntının kuvvetli olduğu Avrupa yakasında Seddülbahir burnundan Kilya koyuna kadar olan 31 km alanda sürekli olmayan, seyrek çayırlık alanlar oluştururlar. Akıntının daha zayıf olduğu Anadolu yakasında ise Kum Burnundan Nara Burnuna kadar 35 km alanda sağlıklı çayır alanlarına rastlanılmaktadır (Cirik ve Akçalı, 2013). Çanakkale Boğazı'nda dağılım gösteren *P. ocenica* çayırlarının durumlarını izlemek amacıyla 2005 yılında Dardanos bölgesine bir izleme istasyonu kurulmuştur (Cirik vd., 2006). Cirik vd. (2006) izleme istasyonunun alt ve üst limitlerini ve bu limitlerdeki miktarlarını belirlemişlerdir. Bu çalışmaya göre *P. oceanica* çayırlarının üst limiti 4 -6 m ve demet sayısı 202 m^2 olarak belirlenmiştir. Alt limit ise 12-17m olup demet sayısı 317 m^2 olarak saptanmıştır. İzleme istasyonundaki deniz çayırlarının dağılım alanlarında meydana gelen değişimleri belirlemek amacıyla sekiz yıl sonra farklı bir çalışma yapılmıştır (Öz vd., 2014). Bu çalışma sonucunda *P. oceanica* çayırlarının alt limit sınırı 17m olarak belirlenmiştir (Şekil 5). Çayır kaplama alanı ise %47,47 olarak saptanırken plajiyotrop rizom yüzdesi %5,82 olarak hesaplanmıştır. Dardanos bölgesinde dağılım gösteren deniz çayırlarının Ekolojik Kalite Oranı 0,42- 0,52 olarak hesaplanmış ve *Posidonia* biyotik indeksine göre zayıf olarak sınıflandırılmıştır. İzleme istasyonunda TÜBİTAK 1001- Müsilaj Araştırma Çağrısı kapsamında "Müsilajın *Posidonia oceanica* Çayırları ile Balık Tür Çeşitliliğine Etkilerinin Belirlenmesi ve Restorasyon Çalışmaları" başlıklı proje kapsamında Dardanos bölgesinde dağılım gösteren *P. oceanica* çayırlarının güncel durumu ve be çayırların dağılım gösterdiği alanların restorasyonuna yönelik çalışmalar 2021 yılı sonu itibari ile başlamış olup çalışmalar devam etmektedir.



Şekil 5. Dardanos bölgesi alt limitte dağılım gösteren *P. oceanica* çayırları.

4. *İklim Değişikliğinin P. oceanica* Üzerine Etkisi

İklim değişikliğinin denizel ekosistemler için en önemli faktörleri deniz suyu sıcaklığındaki artış ve deniz suyu pH'sındaki azalmadır. Birbirine eş zamanlı olarak hareket eden bu iki faktör okyanusların ısınmasına ve asitlenmesine neden olarak deniz ekosistemlerinin değişmesine neden olmaktadır (Gruber, 2011). Çeşitli iklim değişikliği senaryoları göz önüne alındığında önümüzdeki 78 yıla kadar, yüzey suyu sıcaklıklarında 1,2 ila 3,2 ^{o}C 'lik bir artış ve pH da 0,14-0,40 arasında bir azalma öngörülmektedir (Gattuso vd., 2015). Akdeniz havzası, dünya üzerindeki okyanuslardan daha küçük boyutta ve daha az derinliğe (ortalama ~ 1500 m) sahip olması nedeniyle iklim değişikliği etkilerine (özellikle sıcaklık ve CO_2 konsantrasyonundaki artış) karşı en hassas ekosistem olarak öne çıkarmaktadır (Millot ve Taupier-Letage, 2005). Dünya denizlerinde dağılım gösteren deniz çayırları popülasyonları yaklaşık 150 yıldır çeşitli nedenlerden ötürü azalmaktadır. Ancak bu azalmanın ivmesinin hızı yıllar içerisinde değişim göstermektedir. 1940'lı yılların başlarına kadar azalma hızı %0,9 iken iklim değişikliğine bağlı etkilerin hissedilmeye başladığı 2000'lerde bu oran %7'ye ulaşmıştır (Marba ve Duarte, 2010). Akdeniz endemiği olan *P. oceanica*'nın ise önümüzdeki dönemlerde meydana gelecek yüzey suyu sıcaklıklarında artış ve deniz suyu pH sındaki azalmalara uyum sağlayamayacağı ve bu yüzyılın ortalarında neslinin tükeneceği bazı araştırmacılar tarafından öne sürülmektedir (Jordà vd., 2012).

4.1. pH

Küresel iklim değişikliği denizlerin pH tampon sistemlerini etkiler ve karbondioksitin karbonata kadar ayrışma sürecinde ortaya çıkan hidrojen iyonları ortamın pH'sını düşürür (Moreira ve Pires, 2016). Okyanus asitlenmesi olarak da tanımlanan bu olay deniz organizmalarının mineralizasyonundan organik maddelerin ayrıştırılmasına kadar birçok olayı da etkiler (Ben Mustapha vd., 2002). İnsan faaliyetlerinden daha çabuk etkilenen sığ suların pH sı açık denizlere kıyasla %12 daha hızlı düştüğü Cai vd. (2011) tarafından bildirilmiştir. Deniz çayırlarının dağılım gösterdiği 0–50 m derinlik aralıkları pH değişimlerinden etkilenen bölgeler arasında yer almaktadır. Son iki yüzyıl içerisinde okyanus yüzeyinin pH değeri yaklaşık 0,1 birim azalarak 8,1'e düşmüş buna karşın okyanuslardaki asidifikasyon 10 kat artış göstermiştir. Bu değişikler ise başta birincil üretim olmak üzere deniz canlılarının biyolojik çeşitliliğini, bolluğunu ve dağılımını etkilemektedir. Deniz ortamındaki başlıca karbon kaynağı bikarbonattır (%90), karbondioksit ise çok az miktarda (%0,5 -1) bulunmaktadır. (Cai et al., 2011). Deniz çayırlarının dağılım gösterdiği alanlardaki fotosentez ve solunum hızına bağlı olarak gündüz-gece arasında pH değerinde yaklaşık 0,24 birim bir değişim olduğu Hendriks

vd. (2014) tarafından bildirilmiştir. Okyanus asitlenmesi nedeniyle sudaki karbondioksit konsantrasyonun artması birincil üretimi yapan canlıların fotosentez hızlarında değişimlere neden olur. Deniz çayırlarının da fotosentez, büyüme hızları ve çiçek gelişiminin ortamdaki karbondioksit konsantrasyonuna paralel bir şekilde artış göstermektedir (Russell vd., 2013). Ayrıca Koch vd. (2013) yüksek CO_2 konsantrasyonunda yetiştirilen *P. oceanica* fidelerinin fotosentez hızının yüksek olduğu ve rizom gövdelerindeki karbon depolama alanlarının artığını saptamışlardır. Campbell ve Fourqurean (2014) okyanus asitlenmesinin *Thalassia* çayırları üzerine etkisinin araştırmak için 6 ay boyunca bu çayırları 7,88 pH değerlerinde yetiştirmişlerdir. Çalışma sonucunda düşük pH değerinde yetiştirilen bitkinin karbohidrat içeriğinin %29 oranında artış gösterdiğini bildirmişlerdir. *P. oceanica* çayırlarının suda çözünmüş karbondioksit değişimlere karşı dayanıklıdır (Cullum vd., 2016). Akdeniz kıyılarında ekosistem mühendisi olarak görev yapan *Posidonia oceanica,* sudaki çözünmüş CO_2'yi kullanarak iklim değişikliği etkilerinin azaltılmasında önemli bir rol oynamaktadır (Gutiérrez vd., 2011). Akdeniz havzasında çok geniş alanlarda dağılım göstermesi nedeniyle karbon yutağı görevini görür ve böylelikle okyanus asitlenmesinin denizel ekosistemlere olan etkisini de azaltmaktadır (Hendriks et al. 2014). Su altında doğal karbondioksit gazı çıkışının olduğu İtalya'nın Ischia bölgesinde *P. oceanica* çayırları deniz suyu için düşük bir değer olan 6,98-7,6 pH aralığında dağılım göstermektedirler (Hall-Spencer vd., 2008). Bitkinin üç karbonlu fotosentez sistemine sahip olması yüksek karbondioksit konsantrasyonlarına uyum sağlamasını kolaylaştırmaktadır (Cox vd., 2015). 3 karbonlu sisteme sahip olan bitkilerde fotosentez sırasında karbondioksit ribuloz 1,5-difosfat ile reaksiyona girerek 3 karbon atomlu fosfogliserik asiti oluşturur. Fosfogliserik asitin bir kısmı fotosentezin son ürünlerine dönüşürken bir kısmı da karbondioksit ile reaksiyona girecek olan ribuloz 1,5-difosfat oluşturur. Deniz sudaki çözünmüş inorganik karbon konsantrasyonun az olması nedeniyle bu sisteme sahip olan *P. oceanica* çayırlarında fotosentez hızı düşük olmaktadır (Cox vd., 2016). Deniz çayırlarının fotosentez hızı ortamdaki çözünmüş karbondioksit konsantrasyonun yanı sıra çözünmüş inorganik besin tuzlarının miktarına göre de değişim göstermektedir. Ortamdaki besin tuzu konsantrasyonuna bağlı olarak bu fotosentetik organizmaların protein içerikleri (Suárez-Álvarez vd., 2012) ve büyüme hızları da değişim göstermektedir (Gao vd., 2018). Deniz çayırlarının herbivor organizmalardan ve diğer stres faktörlerinden korunmak için ürettikleri fenolik bileşiklerin miktarı da ortamdaki çözünmüş karbondioksit konsantrasyonundan etkilenmektedir. Arnold vd. (2012) deniz çayırlarından *Cymodocea nodosa*'nın fenolik bileşiklerinin pH düşününe bağlı olarak azaldığını ve buna bağlı olarak herbivor organizmaların bu canlılar üzerindeki otlanma baskısını da arttırdığını bildirmişlerdir. Ayrıca, çözünmüş CO_2 konsantrasyonun

yüksek olduğu bölgelerde dağılım gösteren *P. oceanica* fidelerinin daha yüksek şeker içermesi nedeniyle daha fazla otlanma baskısına maruz kaldığı Hernán vd. (2016) tarafından tespit edilmiştir. Bununla birlikte, yüksek CO_2 aynı zamanda deniz çayırlarının fidelerini kaplayan filamentli algleri destekleyerek, çayırların büyümesinde azalmaya neden olur (Burnell vd., 2014).

4.2. Sıcaklık

Kara ve deniz sularının sıcaklıklarının artması ve buna bağlı olarak buzulların erimesi ve deniz seviyesinin yükselmesi ve yağış rejimleri, sıcak hava dalgaları, orman yangınları, tayfun vb. gibi meteorolojik olaylar iklim değişikliği sonucunda meydana gelmektedir. İklim değişikliğinin oluşmasında en önemli faktörlerden biri de sera gazları nedeniyle oluşan ısının büyük kısmını okyanusların tutmasıdır ve okyanuslar dünyanın toplam ısı kazancının %70'ini absorbe etmektedir (Gattuso vd., 2015). Bu nedenle deniz suyu yüzey sıcaklıkları hızlı şekilde artmaktadır. Ancak sıcaklık artışı 2000 m derinliğe kadar görülmektedir. Bu da birçok sucul organizmanın bu artıştan etkilendiği anlamına gelmektedir. Çift katmanlı fosfolipit moleküllerinden oluşan hücre zarının geçirgenliği zardaki yağ asitlerinin zincir uzunluğuna göre değişim göstermektedir. Uzun zincirli ve çoklu doymamış yağ asitlerinden oluşan hücre zarının geçirgenliği yüksektir. Bu nedenle EPA (eicosapentaenoic acid, C18:2*n6*) ve DHA (docosahexaenoic acid, C20:5*n3*) gibi uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri soğuk ortamlarda yaşayan deniz canlılarında bol miktarda bulunmaktadır (Hixson ve Arts, 2016). Su sıcaklıklarında meydana gelen değişimler deniz makrofitlerinin özellikle hücre zarlarında bulunan uzun zincirli çoklu doymamış yağ asidi miktarlarında azalma, kısa zincirli ve doymuş yağ asidi miktarlarında ise artışa neden olmaktadır (Duarte vd., 2018). Kısa zincirli ve doymuş yağ asitlerinden oluşan hücre zarlarının ise geçirgenliği azalır ve buna bağlı olarak deniz çiçekli bitkilerinin fotosentez ve solunum metabolizmaları olumsuz şekilde etkilenmektedir (Duarte vd., 2018; Hixson ve Arts, 2016). Su sıcaklıklarında meydana gelen artışın fotosentez ve solunum üzerine etkileri de deniz çayırı türlerine göre farklılık göstermektedir. Çanakkale Boğazı'nda dağılım gösteren deniz çayırlarından *Zostera noltii* L. türünün solunum hızı ile su sıcaklığı arasında pozitif bir ilişki bulunmaktadır. Bitkinin solunum hızında sıcaklığa bağlı meydana gelen artış ise fotosentez- solunum oranın azalmasına ve buna bağlı olarak bitkinin kök ve yaprak gelişiminde azalmaya neden olduğu Marsh vd. (1986) tarafından bildirilmiştir. Kısa süreli sıcaklık artışlarının *P. oceanica* türü üzerine etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda 30 °C'ye kadar solunum hızında artış olmadığı, 30 °C'nin üzerinde ise solunum hızının arttığı bildirilmiştir (Olsen vd., 2012). Bitki böylesi yüksek sıcaklıklara hızlı bir şekilde adapte olabilmektedir. Sığ alanlarda dağılım gösteren deniz çiçekli bitkileri yüksek ışık şiddetinden

ve sıcaklıktan kloroplastlarının etkilenmemesi için fotokoruma olarak adlandırılan bir savunma mekanizması geliştirmişlerdir. Bu savunma mekanizmasında kloroplast içerisinde yer alan ve ışık reaksiyonlarının gerçekleştiği fotosistem II'nin yüksek foton akışından ve buna bağlı oluşan sıcaklık artışından etkilenmemesi için viyolaksantin, zeaksantin gibi ksantofiller sentezlenmektedir (Ralph ve Gademann, 2005). Ancak *P. oceanica* gibi deniz bitkilerinin büyümesi sadece fotosentez hızına veya fotosentez: solunum oranına bağlı değildir. Bu faktörlerin yanı sıra kök: yaprak oranı, besin tuzlarının kullanımı ve bitki hücresi içerisinde gerçekleşen enzimatik olaylara da bağlıdır. Sıcaklık artışlarına uyum sağlayamayan türlerde bu faktörlerde meydana gelecek değişimler sonucunda dağılım alanlarının da azalacağı düşünülmektedir (Short vd., 2011).

Artan sıcaklık ayrıca deniz çiçekli bitkilerinin çiçeklenme ve tohum çimlenme oranını da etkileyerek deniz çiçekli bitkilerinin dağılımını ve bolluğunu değiştireceği öngörülmektedir (Hernán vd., 2016). *P. oceanica* tohumları fotosentez yaparlar ve su sıcaklıklarında meydana gelen artışlar tohumların fotosentez hızlarını etkileyerek çimlenme oranlarını da düşürerek yaprak ve kök gelişimlerini engelleyebilir (Guerrero-Meseguer vd., 2020). Guerrero-Meseguer vd., (2020) *P. ocenica* tohumlarının gelişimi üzerine sıcaklık artışlarının etkilerini belirlemek üzere gerçekleştirdikleri çalışmada tohumların çimlenme oranlarının azaldığı, solunum hızlarının arttığı ve yaprakların gelişmediğini belirlemişlerdir. Abe vd., (2009) deniz çiçekli bitkilerinden biri olan *Zostera marina* tohumlarının optimum çimlenme sıcaklığının 10-15 °C aralığında olduğunu ve en hızlı büyümenin 20-25 °C arasında gerçekleştiğini bildirmiştir. Aynı çalışmada 28 °C'yi aşan su sıcaklıklarında fide ölümleri gözlemlenmiştir. *P. oceanica* ılıman sularda dağılım gösterdiği için tohumları diğer deniz çiçekli bitkilerine göre daha yüksek su sıcaklıklarına dayanabilmelerine rağmen sıcaklık artışıyla birlikte fidelerin büyüme hızı, yaprak oluşturma hızı ve yaprak biyokütlesinin azaldığı (Olsen vd., 2012) tarafından bildirilmiştir. Günümüzde çimlenen tohumların ilk bir yıl içerisinde hayatta kalma oranı ise %30'dur (Díaz-Almela vd., 2009). Ancak su sıcaklıklarının artması ile fidelerin hayatta kalma oranın daha da azalacağı ve *P. oceanica* çayırlarının dağılımını sınırlandıracağı öngörülmektedir (Olsen vd., 2012). Bitkinin yükselen su sıcaklıklarına uyum sağlaması ise ancak eşeyli üreme ile mümkün olabilecektir. Eşeyli üreme bitkinin genetik ve fenotipik çeşitliliğini arttırarak yüksek su sıcaklıklarında gelişen nesillerin oluşmasına imkân sağlayacaktır.

Deniz suyunda iklim değişikliği ile buharlaşan su miktarının da artması ve dolayısıyla denizlerdeki tuzluluk miktarının da artması öngörülmektedir (Cullum vd., 2016). *P. oceanica* türü Akdeniz havzasında 36,5-39,5 ppt tuzluluk aralığında dağılım göstermektedir. Ortamdaki tuz

konsantrasyonunun artması bitkide iyonik toksisiteye ve ozmotik strese neden olur. İyonik toksisite; sitoplazma içerisinde yüksek konsantrasyonlarda Na^+ ve Cl^- bulunması hücredeki birçok biyokimyasal ve fizyolojik işlemleri engeller ve ozmotik stres nedeniyle hücrede su kaybı gerçekleşir. Ayrıca tuz konsantrasyonundaki artış ortamda bulunan K^+ alımını da engellemektedir (Jampeetong ve Brix, 2009). Tuz stresine maruz kalan *P. ocenica* yapraklarında organik solunum aktivitesinin arttığı buna bağlı olarak bitkinin büyüme hızının azaldığı ve bazı sürgünlerinin öldüğü Marín-Guirao vd. (2013) tarafından bildirilmiştir. Ayrıca tuz stresi bitkide fotosentezin aydınlık reaksiyonlarının gerçekleştiği fotosistem II ile fotosistem I arasındaki dengeyi bozarak önce fotoinhibisyona neden olurken enerji akışının aynı şekilde devam etmesi durumunda kloroplasta fotooksidatif hasar meydana gelmektedir (Ralph ve Gademann, 2005). *P. oceanica*'nın yaprak yaşama oranı ve yaprak gelişimlerinin incelendiği çalışmalarda, tuz stresine maruz kalan bitkinin yapraklarının da nekrozlara rastlanılmıştır (Gacia vd., 2007).

Deniz suyu sıcaklıklarının artması genellikle biyotik etkileşimler aracılık eder. Ilıman denizlerin tropikalleşmesi ile bu sularda dağılım gösteren canlılar ısınan sulara doğru hareket ederler. Ayrıca sıcaklık artışı ile ılıman sularda bulunan herbivor canlıların miktarlarında da artışlar yaşanmaktadır (Harley vd., 2012). Doğu Avustralya'da tropikal-ılıman geçiş bölgesinde herbivor canlılar deniz yüzeyi sıcaklığının on yıl içerisinde 0,6°C artmasıyla birlikte bu bölgede bulunan makroalg popülasyonlarının azalmasına neden olmuşlardır (Vergés vd., 2016). Herbivor canlılar aynı şekilde deniz çayırları üzerinde de bir otlanma baskısı yaratmaktadır (Vergés vd., 2014). Guerrero-Meseguer vd. (2020) sıcaklık artışına bağlı olarak herbivor baskısına maruz kalan yeni gelişen *P. oceanica* yapraklarının C: N içeriği ile fotosentetik aktivitelerinde meydana gelen değişimleri incelemişlerdir. Çalışma sonucunda otlanma nedeniyle yaprak yüzeylerindeki azalmanın yeni gelişen yapraklardaki fotosentez hızında da azalmaya neden olduğunu saptamışlardır. Ergin *P. oceanica* sürgünleri yeni yaprak üreterek adapte olmaya çalışırlar (Vergés vd., 2014). Ancak yaprak üretimi de üzerlerindeki herbivor baskısını azaltmasına karşın tamamen ortadan kaldırmamaktadır.

5. Sonuç

Çanakkale Boğazı deniz taşımacılığı ve balıkçılığın yoğun olarak yapıldığı bir bölgedir. Boğazda dağılım gösteren deniz çayırı boğazdaki denizel biyolojik çeşitliliği sağlayan önemli bir biyoindikatör türdür. Boğazda Kilitbahir bölgesinin kuzeyinden itibaren tuzluluğun azalması nedeniyle *P. oceanica* çayırlarına Marmara Denizi ve Karadeniz kıyılarında rastlanılmamaktadır. Bu nedenle boğazın Ege Denizi çıkışında çayırlık alanlar oluşturan *P. oceanica* topluluklarını daha özel kılmaktadır.

İklim değişikliği ile mücadelede önemli bir karbon yutağı olarak görev yapmalarının yanı sıra birçok tür için habitat ve ticari açıdan önemli birçok balık ve omurgalıların yavruları için üreme alanı oluştururlar. Şu anda deniz çayırları habitatında yaşayan ve bazı omurgasızlar, balıklar, deniz kaplumbağaları ve deniz memelileri dahil olmak üzere IUCN Kırmızı Liste Kriterleri (IUCN, 2010) kapsamında değerlendirilmiş 115 denizel tür bulunmaktadır. Bunların 31'i (%27) tehdit altında (9 Kritik Tehlikede, 7 Tehlike Altında ve 15 Savunmasız). Deniz çayırları habitatlarının kaybı ve deniz çayırı alanlarının bozulması, bu türlerin tehdit altındaki statüsüne önemli bir katkıda bulunmaktadır. İklim değişikliğine bağlı olarak özellikle Marmara ve Ege denizlerinin su sıcaklıklarında meydana gelen artış bu bölgelerde bulunan canlılar için yakın gelecekte önemli bir tehdit oluşturacaktır. Paris Anlaşmasında öngörülen su sıcaklığında 1,5°C'lik artış hedefi aşılmadığı takdirde subtropik tür olan *P. oceanica*'nın iklim değişikliğine bağlı bu bölgelerde kaybolması önlenebilir.

Deniz çayırları gıda güvenliğinin desteklenmesinde, iklim değişikliğinin hafifletilmesinde ve biyolojik çeşitliliğin desteklenmesinde önemli bir küresel rol oynamaktadır. Seçilmiş alanlardaki deniz çayırlarını korumak için ilerleme kaydedilmesine rağmen, çoğu çayır ciddi ölçüde baskı altındadır. Deniz çayırları kaybını tersine çevirmek ve deniz habitatlarındaki temel rollerini geliştirmek için etkili yönetim stratejileri uygulanmalıdır. Deniz çayırlarının başta Çanakkale özelinde olmak üzere ülkemizde dağılım gösterdiği alanların korunmasını sağlamak için konu çok yönlü ve disiplinler arası bir bakış açısıyla ele alınmalıdır. Deniz çayırlarının korunması amacıyla Çanakkale ili genelinde farkındalık yaratacak çalışmaların yapılmasına, bölgede dağılım gösteren deniz çayırlarının haritalandırmasına ve yıllık izleme çalışmalarının gerçekleştirilmesine yönelik çalışmaların yapılması gerekmektedir. Deniz çayırları ile ilgili araştırmalar, koruma eylemlerini destekleyen bilimsel araştırmalar üretecek şekilde genişletilmeli, korumayı buna göre uyarlamak için deniz çayırı ve iklim değişikliği arasındaki bağlantıların daha iyi anlaşılması gerekir. İklim değişikliğinin etkilerinin hissedilmeye başlandığı Çanakkale Boğazı'ndaki deniz canlılarının mevcut durumu ve olası iklim değişikliği senaryolarından nasıl etkileneceğine yönelik izleme çalışmaların yapılması denizel biyolojik çeşitlilik ve sürdürülebilirliğinin sağlanması açısından önem taşımaktadır.

Kaynakça

Abe, M., Yokota, K., Kurashima, A., Maegawa, M. (2009). High water temperature tolerance in photosynthetic activity of *Zostera japonica* Ascherson & Graebner seedlings from Ago Bay, Mie Prefecture, central Japan. *Fisheries Science*, 75(5):1117-1123.

Ak, İ., Gözcelioğlu, B., Akçalı, B., Cirik, S., Ceylan, T., Cirik, Ş. (2016). Denizel biyota ve ekolojik bölümleri. In Cirik, Ceylan, Akçalı (Eds.), Yaşayan Deniz.Vol. 23. İstanbul: Naviga Yayınları.p:16 – 51.

Akçalı, B., Kaboğlu, G., Güçlüsoy, H. (2019). A review on *Posidonia oceanica* (Linnaeus) Delile coverage along the Turkish coasts until 2019. *Journal of the Black Sea / Mediterranean Environment*, 25(1):115-124.

Akçalı, B., Taşkın, E., Kaman, G., Evcen, A., Çalık, H. (2020). *Posidonia oceanica* monitoring system on the coast of Aegean Sea of Turkey. In Bonoroa, L., Carboni, D., De Vincenzi, M. Eighth International Symposium "Monitoring of Mediterranean Coastal Areas. Problems and Measurement Techniques" Firenze University Press, Linovo, pp. 475-482.

Alpaslan, M., Tekinay, A. A., Sağlam, M. (2003). Çanakkale Boğazı'na Ait Bazı Meteorolojik Parametreler ve Bunların Yöre Balıkçılığı Üzerine Etkileri. *Ege Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 20(1): 185-192.

Arnold, T., Mealey, C., Leahey, H., Miller, A.W., Hall-Spencer, J.M., Milazzo, M., Maers, K. (2012). Ocean Acidification and the Loss of Phenolic Substances in Marine Plants. *PLOS ONE*, 7(4): e35107.

Bates, N. R., Best, M. H. P., Neely, K., Garley, R., Dickson, A.G., Johnson, R.J. (2012). Detecting anthropogenic carbon dioxide uptake and ocean acidification in the North Atlantic Ocean. *Biogeosciences*, 9(7):2509-2522.

Ben Mustapha, K., El Abed, A., Komatsu, T., Souissi, A., Sammari, C., Zarrouk, S.,vd. (2002). Mega benthos de l'infralittoral (herbier de *Posidonie*) et du circalittoral (coralligène) Tunisien: *Bulletin de l'INSTM*, 29: 23-36.

Beşiktepe, Ş. T., Sur, H.İ., Özsoy, E., Latif, M.A., Oğuz, T., Ünlüata, Ü. (1994). The circulation and hydrography of the Marmara sea. *Progress in Oceanography*, 34(4):285-334.

Burnell, O.W., Russell, B.D., Irving, A.D., Connell, S.D. (2014). Seagrass response to CO_2 contingent on epiphytic algae: indirect effects can overwhelm direct effects. *Oecologia*, 176(3): 871-882.

Büyükateş, Y., Türkoğlu, M. (2007). Çanakkale boğazı kepez limanı plankton, birincil üretim, besin tuzu ve ilişkilerinin belirlenmesi: bir izleme çalışması. TÜBİTAK, Proje No: 105Y250.p:1-40.

Cai, W.J., Hu, X., Huang, W.J., Murrell, M.C., Lehrter, J.C., Lohrenz, S.E., Chou, W., Zhai, W., Hollibaugh, J.T., Wang, Y., Zhao, P., Guo, X., Gundersen, K., Dai, M., Gong, G. (2011). Acidification of subsurface coastal waters enhanced by eutrophication. *Nature Geoscience*, 4(11): 766-770.

Campbell, J. E., Fourqurean, J.W. (2014). Ocean acidification outweighs nutrient effects in structuring seagrass epiphyte communities. *J Ecol*, 102(3):730-737.

Chefaoui, R. M., Duarte, C. M., Serrão, E. A. (2018). Dramatic loss of seagrass habitat under projected climate change in the Mediterranean Sea. *Glob Change Biol*, 24(10):4919-4928.

Chung, I.K., Beardall, J., Mehta, S., Sahoo, D., Stojkovic, S. (2011). Using marine macroalgae for carbon sequestration: a critical appraisal. *Journal of Applied Phycology*, 23(5): 877-886.

Cirik, Akçalı, B., Özalp, H. B. (2006). Çanakkale Boğazı ve Marmara Denizi'nde İşaretleme Yöntemi ile *Posidonia oceanica*'nın Sınırlarının Belirlenmesi. *Ege Journal of Fisheries Aquatic Sciences*, 23(1):45-48.

Cirik, S., Meinesz, A., Akçalı, B., Javel, F., Thibaut, T., Özalp, H.B. (2010). Distribution and mapping of *Posidonia oceanica* (L.) Delile in the Dardanelle Strait and Marmara Sea. *Rapp Comm int Medit*, 39:478-478.

Cirik, Ş., Akçalı, B. (2013). Distribution of *Posidonia oceanica* (L.) Delile in the Sea of Marmara. In Aktan, Y., Aysel,V, First National Workshop on *Posidonia oceanica* (L.) Delile on the Coast of Turkey, 19-20 Sept. 2013 Gökçeada, Turkish Marine Research Foundation, Istanbul, Turkey, pp. 37-47.

Cirik, Ş., Cirik, S. (2011). Su Bitkileri (Deniz bitkilerinin biyolojisi, ekolojisi, yetiştirme teknikleri). İzmir: Ege Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi Yayınları. p:25-42.

CO_2 Earth, 2022. Numners for living on earth. Erişim Adresi: https://tr.co2.earth, Erişim tarihi: 21.02.2022.

Cox, T. E., Gazeau, F., Alliouane, S., Hendriks, I. E., Mahacek, P., Le Fur, A.,vd. (2016). Effects of in situ CO_2 enrichment on structural characteristics, photosynthesis, and growth of the Mediterranean seagrass *Posidonia oceanica*. *Biogeosciences*, 13(7): 2179-2194.

Cox, T. E., Schenone, S., Delille, J., Díaz-Castañeda, V., Alliouane, S., Gattuso, J.P., Gazeau, F. (2015). Effects of ocean acidification on *Posidonia oceanica* epiphytic community and shoot productivity. *J Ecol*, 103(6), 1594-1609.

Cullum, J., Stevens, D. P., Joshi, M.M. (2016). Importance of ocean salinity for climate and habitability. *Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America*,113(16): 4278-4283.

Da Ros, Z., Corinaldesi, C., Dell'Anno, A., Gambi, C., Torsani, F., Danovaro, R. (2021). Restoration of *Cymodocea nodosa* seagrass meadows: efficiency and ecological implications. *Restor Ecol*, 29(S2): e13313.

Demir, E. İ., Türkoğlu, M. (2022). Temporal variations of phytoplankton community and their correlation with environmental factors in the coastal waters of the Çanakkale Strait in 2018. *Oceanologia*, 64(1): 176-197.

Díaz-Almela, E., Marbà, N., Martínez, R., Santiago, R., Duarte, C.M. (2009). Seasonal dynamics of *Posidonia oceanica* in Magalluf Bay (Mallorca, Spain):Temperature effects on seagrass mortality. *Limnology and Oceanography*, 54(6):2170-2182.

Doney, S.C., Fabry, V.J., Feely, R. A., Kleypas, J.A. (2009). Ocean Acidification: The Other CO_2 Problem. *Annual Review of Marine Science*,1(1):169-192.

Doney, S. C., Ruckelshaus, M., Duffy, J. E., Barry, J. P., Chan, F., English, C. A.,vd. (2012). Climate Change Impacts on Marine Ecosystems. 4(1), 11-37. doi:10.1146/annurev-marine-041911-111611

Duarte, B., Martins, I., Rosa, R., Matos, A. R., Roleda, M.Y., Reusch, T.B.H., Engelen, A.H., Serrao, E.A., Pearson, G.A., Marques, J.C., Cacador, I., Duarte, C.M., Juterbock, A. (2018). Climate change impacts on seagrass meadows and macroalgal forests: An integrative perspective on acclimation and adaptation potential. *Frontiers in Marine Science*, 5.

Duarte, C. M., Middelburg, J. J., Caraco, N. (2005). Major role of marine vegetation on the oceanic carbon cycle. *Biogeosciences*, 2(1): 1-8.

Dural, B., Aysel, V., Demir, N. (2013). *Posidonia oceanica* (L.) Delile on the coasts of Turkey. In Aktan, Y, Aysel, V. (Eds.), First National workshop on *Posidonia oceanica* (L.) Delile on the coasts of Turkey. Turkish Marine Research Fondation Press, İstanbul, pp. 37-47.

Gacia, E., Invers, O., Manzanera, M., Ballesteros, E., Romero, J. (2007). Impact of the brine from a desalination plant on a shallow seagrass (*Posidonia oceanica*) meadow. *Estuarine, Coastal and Shelf Science*, 72(4): 579-590.

Gao, G., Beardall, J., Bao, M., Wang, C., Ren, W., Xu, J. (2018). Ocean acidification and nutrient limitation synergistically reduce growth and photosynthetic performances of a green tide alga *Ulva linza*. *Biogeosciences*, 15(11): 3409-3420.

Gattuso, J.-P., Magnan, A., Billé, R., Cheung, W. W. L., Howes, E. L., Joos, F., Allemand, A., Bopp, L., Cooley, S.R., Eakin, C.M., Hoegh-Guldberg, O., Kelly, R.P., Pörtner, H.O., Rogers, A.D., Baxter, J.M., Laffoley, D., Osborn, D., Rankovic, A., Rochette, J., Sumaila, U.R., Treyer, S., Turley, C. (2015). Contrasting futures for ocean and society from different anthropogenic CO_2 emissions scenarios. *Science*, 349(6243): aac4722.

Gruber, N. (2011). Warming up, turning sour, losing breath: ocean biogeochemistry under global change. *Phil Trans R Soc*, 369(1943): 1980-1996.

Guerrero-Meseguer, L., Marín, A., Sanz-Lázaro, C. (2020). Heatwave intensity can vary the cumulative effects of multiple environmental stressors on *Posidonia oceanica* seedlings. *Mar Environ Res*, 159: 105001.

Gutiérrez, J., Jones , C., Byers, J., Arkema, K., Berkenbusch, K., Commito, J., Duarte, S.D. Hacker, J.G. Lambrinos, I.E. Hendriks, P.J. Hogarth, M.G. Palomo, Wild, C. (2011). Physical Ecosystem Engineers and the Functioning of Estuaries and Coasts. *Treatise on estuarine and coastal science. Waltham: Academic*, 7:5381Hale

Hall-Spencer, J. M., Rodolfo-Metalpa, R., Martin, S., Ransome, E., Fine, M., Turner, S.M.,Rowley, S.J., Tedesco, D., Buia, M.C. (2008). Volcanic carbon dioxide vents show ecosystem effects of ocean acidification. *Nature*, 454(7200): 96-99.

Harley, C.D., Anderson, K.M., Demes, K.W., Jorve, J.P., Kordas, R.L., Coyle, T.A., Graham, M.H. (2012). Effects of climate change on global seaweed communities. *J Phycol*, 48(5): 1064-1078.

Harley, C. D. G., Randall Hughes, A., Hultgren, K. M., Miner, B. G., Sorte, C. J. B., Thornber, C. S., Rodriquez, L.F., Tomanek, L., Williams, S.L. (2006). The impacts of climate change in coastal marine systems.*Ecology Letters*, 9(2):228-241.

Hendriks, I. E., Olsen, Y. S., Ramajo, L., Basso, L., Steckbauer, A., Moore, T.S., Howard, J., Duarte, C.M. (2014). Photosynthetic activity buffers ocean acidification in seagrass meadows. *Biogeosciences*, 11(2): 333-346.

Hernán, G., Ramajo, L., Basso, L., Delgado, A., Terrados, J., Duarte, C. M.,Tomas, F., (2016). Seagrass (*Posidonia oceanica*) seedlings in a high-CO_2 world: from physiology to herbivory. *Scientific Reports*, 6(1): 38017.

Hixson, S. M., Arts, M. T. (2016). Climate warming is predicted to reduce omega-3, long-chain, polyunsaturated fatty acid production in phytoplankton. *Glob Chang Biol*, 22(8): 2744-2755.

Hönisch, B., Ridgwell, A., Schmidt, D. N., Thomas, E., Gibbs, S. J., Sluijs, A., Zeebe, R., Kump, L., Martindale, R.C., Greene, S.E., Kiessling, W., Ries, J., Zachıs, J.C., Royer, D.L., Barker, S., Marchitto, T.M., Moyer, R., Pelejero, C., Ziveri, P., Foster, G.L., Williams, B. (2012). The Geological Record of Ocean Acidification. *Science*, 335(6072): 1058-1063.

Ilgar, R. (2011). Çanakkale Boğazı Batıkları. *Türk Bilimsel Derleme Dergisi*, 4(2): 63-68.

Jampeetong, A., Brix, H. (2009). Effects of NH_4^+ concentration on growth, morphology and NH_4^+ uptake kinetics of *Salvinia natans*. *Ecological Engineering*, 35(5): 695-702.

Jordà, G., Marbà, N., Duarte, C.M. (2012). Mediterranean seagrass vulnerable to regional climate warming. *Nature*, 2: 821-824.

Kılıç, C., Göksan, T., Ak, İ., Gökpınar, Ş. (2006). Comparison of the growth characteristics in two different *Spirulina platensis* strains. *E.U. Journal of Fisheries and Aquatic Sciences*, 23(1-2): 189-192.

Koch, M., Bowes, G., Ross, C., Zhang, X.-H. (2013). Climate change and ocean acidification effects on seagrasses and marine macroalgae. *Glob Change Biol*, 19(1):103-132.

Koçum, E. (2005). Çanakkale Boğazında klorofil ve çözünmüş mineral besin elementi miktarlarının analizi. *Ekoloji*, 15(57): 1-6.

Marba, N., Duarte, C. M. (2010). Mediterranean warming triggers seagrass (*Posidonia oceanica*) shoot mortality. *Global Change Biology*, 16(8): 2366-2375.

Marín-Guirao, L., Sandoval-Gil, J. M., Bernardeau-Esteller, J., Ruíz, J. M., Sánchez-Lizaso, J. L. (2013). Responses of the Mediterranean seagrass *Posidonia oceanica* to hypersaline stress duration and recovery. *Mar Environ Res*, 84: 60-75.

Marsh, J. A., Dennison, W. C., Alberte, R.S. (1986). Effects of temperature on photosynthesis and respiration in eelgrass (*Zostera marina* L.). *Journal of Experimental Marine Biology and Ecology*, 101(3): 257-267.

Meinesz, A., Cirik, Ş., Akcali, B., Javel, F., Migliaccio, M., Thibaut, T.,Yüksek, A., Procaccini, G. (2009). *Posidonia oceanica* in the Marmara Sea. *Aquatic Botany*, 90(1): 18-22.

Millot, C., Taupier-Letage, I. (2005). Circulation in the Mediterranean Sea. In: Saliot A. (eds) The Mediterranean Sea. Handbook of Environmental Chemistry, vol 5K. Springer, Berlin, Heidelberg. p:29-66.

Moreira, D., Pires, J.C. M. (2016). Atmospheric CO_2 capture by algae: Negative carbon dioxide emission path. *Bioresource Technology*, 215:371-379.

Olsen, Y. S., Sánchez-Camacho, M., Marbà, N., Duarte, C. M. (2012). Mediterranean Seagrass Growth and Demography Responses to Experimental Warming. *Estuaries and Coasts*, 35(5):1205-1213.

Öz, İ., Yağlı, H., Ak, İ. (2014). Preliminary study on the distribution of *Posidonia oceanica* along the Dardanelles Strait. Langar, H., Bouafif, C., Ouerghi, A. (eds) Proceedings of the 5th Mediterranean symposium on marine vegetation (Portoroz, Slovenia, 27 – 28 October 2014). RAC/SPA, Tunis, p: 125-130.

Poloczanska, E. S., Brown, C. J., Sydeman, W. J., Kiessling, W., Schoeman, D. S., Moore, P. J., Brander, K., Bruno, J.F., Buckley, L.B., Burrows, M.T., Duarte, C.M., Halpern, B.S., Holding, J., Kappel, C.V., O'Connor, M.I., Pandolfi, J.M., Parmesan, C., Schwing, F., Thompson, S.A., Richardson, A.J. (2013). Global imprint of climate change on marine life. *Nature Climate Change*, 3(10): 919-925.

Ralph, P. J., Gademann, R. (2005). Rapid light curves: A powerful tool to assess photosynthetic activity. *Aquatic Botany*, 82(3): 222-237.

Russell, B. D., Connell, S. D., Uthicke, S., Muehllehner, N., Fabricius, K. E., Hall-Spencer, J. M. (2013). Future seagrass beds: Can increased productivity lead to increased carbon storage? *Marine Pollution Bulletin*, 73(2): 463-469.

Short, F. T., Polidoro, B., Livingstone, S. R., Carpenter, K. E., Bandeira, S., Bujang, J. S., Calumpong, H.P., Carruthers, T.J.B., Coles, R.G., Dennison, W.C., Erftemeijer, P.L.A., Fortes, M.D., Freeman, A.S., Jagtap, T.G:, Kamal, A.H.M., Kendrick, G.A., Kenworthy, W.J., Nafie, Y.A., Zieman, J.C. (2011). Extinction risk assessment of the world's seagrass species. *Biological Conservation*, 144(7): 1961-1971.

Suárez-Álvarez, S., Gómez-Pinchetti, J. L., García-Reina, G. (2012). Effects of increased CO_2 levels on growth, photosynthesis, ammonium uptake and cell composition in the macroalga *Hypnea spinella* (Gigartinales, Rhodophyta). *Journal of Applied Phycology*, 24(4): 815-823.

Türkoglu, M. (2008). Synchronous blooms of the coccolithophore *Emiliania huxleyi* and three dinoflagellates in the Dardanelles (Turkish Straits System). *Journal of the Marine Biological Association of the United Kingdom*, 88(3): 433-441.

Uzundumlu, S. (2019). Kepez Limanı farklı zooplankton gruplarının kararlı izotop kompozisyonlarının çevresel değişkenlerle ilişkisi. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi, Su Ürünleri Temel Bilimler Abd, Doktora tezi, p: 25 – 67.

Ünsal, M., Türkoğlu, M., Yenici, E. (2002). Çanakkale Boğazı'nda biyolojik ve fiziko-kimyasal araştırmalar. TUBITAK-YDABAG-101Y075 Sonuç Raporu

Vergés, A., Doropoulos, C., Malcolm, H. A., Skye, M., Garcia-Pizá, M., Marzinelli, E.M., Campbell, A.H., Ballesteros, E., Hoey, A.S., Vila-Concejo, A., Bozec, Y., Steinberg, P.D. (2016). Long-term empirical evidence of ocean warming leading to tropicalization of fish communities, increased herbivory, and loss of kelp. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(48): 13791-13796.

Vergés, A., Steinberg, P. D., Hay, M. E., Poore, A. G. B., Campbell, A. H., Ballesteros, E., Heck, K.L., Booth, D.J., Coleman, M.A., Feary, D.A., Figueira, W., Langlois, T., Marzinelli, E.M., Mizerek, T., Mumby, P.J., Nakamura, Y., Roughan, M., Sebille, E., Gupta, A.S., Smale, D.A., Tomas, F., Wernberg, T., Wilson, S.K. (2014). The tropicalization of temperate marine ecosystems: climate-mediated changes in herbivory and community phase shifts. T, 281(1789), 20140846.

Veri Kaynağı, 2022. 1970-2020 Yılları Arasındaki Beş Eşit Periyotta Türkiye'deki Ortalama Deniz Suyu Sıcaklıkları. Erişim adresi: https://www.verikaynagi.com/grafik/1970-2020-yillari-

arasindaki-bes-esit-periyotta-turkiyedeki-ortalama-deniz-suyu-sicakliklari/ Erişim tarihi: 23.02.2022

Yılmaz, S., Küçüker, M.A., Kahraman, D. (2021). Metagenomic characterization of planktonic communities during a mucilage event in the Çanakkale Strait (Dardanelles), Turkey . *Journal of Anatolian Environmental and Animal Sciences* , 6 (3):421-427.

ÖRNEKLEME KURAMINDA AĞIRLIKLANDIRMA: TÜRKİYE NÜFUS VE SAĞLIK ARAŞTIRMASI UYGULAMASI*

Dr. Öğr. Üyesi Aylin ALKAYA

Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Nevşehir, Türkiye, e-mail: aylin@nevsehir.edu.tr

Orcid No: 0000-0001-5932-5553

1. Giriş

Araştırma tamsayım veya örneklem birimleri üzerinden yürütülüyor olabilir. Tüm kitle birimlerinin belirlenemediği, incelenemeyecek kadar çok sayıda birim olduğu, kitle birimlerini inceleme süresi ve maliyetinin çok yüksek olduğu durumlarda tamsayım yapılamaz. Bu durumda, tamsayım yerine kitleyi temsil edecek nitelikte, kitlenin yapısına uygun olan bir örnekleme yöntemiyle daha küçük genişlikli bir örneklem seçilerek kitleye ilişkin istenen özellikler, parametreler belirlenmeye çalışılır (Çıngı, 1994). Örnekleme yöntemlerinde temel olarak kitle ortalaması $\overline{Y}$, kitle toplam değeri Y ve kitleden istenen özelliklere sahip birimler oranı P parametrelerinin tahminleri yapılmaya çalışılır.

Kitle ve örneklem arasındaki farklılıklar örneklemden yapılan tahminlerin yanlı olmasına neden olur. Ağırlıklandırma yanın düzeltilmesinde kullanılacak önemli bir yöntemdir. Ağırlıklar, yanlı bir örneklemden yansız tahminleri elde etmek amacıyla uygulanır (Ayhan, 1981). Kish (1990, 1992), Kalton ve Flores-Cervantes (2003) çalışmaları ağırlıklandırmanın temel teşkil eden başvuru kaynaklarıdır.

Örnekleme kuramında kitle ve örneklemin yapısına dayalı olarak veride ağırlıklandırma uygulanabilmektedir. Ağırlıklandırma, örnekleme ve örnekleme dışı hataları düzeltmek, tahminlerin etkinliğini arttırmak için araştırma verisine uygulanır. Veriye ağırlıklar uygulamasıyla örneklem ile kitle arasında ayrılıklara ve yana yol açabilecek; birimlerin eşit olmayan olasılıklarla seçilmesi, yanıtlanmama olması ve kitlenin doğru kapsanmamış olması durumlarında yapılacak tahminlerin kitlenin tamamını temsil edecek nitelikte olması sağlanmaya çalışılır. Ağırlıklandırma gerektiren veri ağırlıklandırılmamışsa, sonuç tahminleri kitleyle ilgili yanlış yorumlamalar yapılmasına neden olacaktır.

---

* Bu çalışma Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü İstatistik Anabilim Dalında Prof. Dr. Alptekin ESİN danışmanlığında yürütülen Aylin ALKAYA tarafından hazırlanan "Örnekleme Kuramında Ağırlıklandırma" isimli Doktora tezinden üretilmiştir.

Ağırlıklandırmayı çok adımlı süreç olarak gruplamak mümkündür (Verma, 2007): Örnekleme (Tasarım) ağırlıklandırması, yanıtlanmama ağırlıklandırması, ayarlama (calibration) ağırlıklandırması, kırpma ve ölçekleme. Ağırlıklandırma birbirini izleyen adımlarda uygulanır. Her adımda hesaplanan ağırlıklar bir önceki adımdaki ağırlıklarla çarpılır.

Araştırma verisinde ağırlıklandırma yapılmasına, kitleden eşit olasılıklarla seçim yapılmamış olması durumunda her bir örneklenen birime örnekleme ağırlıkların verilmesiyle başlanılır. İkinci adımda yanıtlanmama ağırlıklandırması için bir önceki adımda gözlem değerlerine atanan örnekleme ağırlıklarına yanıtlanmama ağırlıkları çarpan olarak atanır. Üçüncü adımda araştırma değişkeniyle ilişkili olduğu belirlenen yardımcı değişken(ler) olması durumunda veride ayarlama ağırlıklandırmaları uygulanır. Ayarlama ağırlıklandırması kitlenin kapsanmaması durumunda ortaya çıkabilecek yanı ve örneklem ile kitle arasındaki diğer ayrılıkları gidermek amacıyla araştırma verisine uygulanır (Verma, 2007).

Yanıtlanmama ve ayarlama ağırlıklandırması yapmada çeşitli ağırlıklandırma yöntemleri kullanılır. Göze ağırlıklandırması, ağırlıklandırma sınıf düzeltmesi, sonradan tabakalama, tarama, lineer ağırlıklandırma, lojistik regresyon ağırlıklandırması, genelleştirilmiş regresyon tahmin edicisi (GREG), ayarlama tahmin edicisi ve daha başka yöntemler ağırlıklandırma yöntemleri olarak kullanılmaktadır. Yardımcı değişken veya değişkenlere ilişkin kitle hakkında yeterli bilgi varsa ağırlıklandırma yöntemleriyle gözlemlere ağırlıklar atanarak parametre tahminlerinin etkinliği arttırılmaya çalışılır. Ağırlıklandırmada parametre tahminlerindeki olası ve açık sapmaları azaltmak için tüm olası yardımcı değişkenler kullanmaya çalışılır (Laaksonen, 2018).

Kırpma ve ölçekleme, ağırlıkların dağılımındaki uç değerleri önleyen düzeltmelerdir. Bu tür düzeltmeler bazı yanlara yol açıyor olmasına karşın, uç ağırlıklardan dolayı varyansta oluşabilecek yüksek artışları önlemek amacıyla yapılabilir. Ağırlık değerlerindeki büyük değişimler araştırma tahminlerinin varyansını arttırır (Kish 1992). Genel kabul görmüş bir yaklaşım uç değerlerin kırpılmasıdır. Ancak kırpmanın sınırlarını belirlemede genel bir kısıt yoktur (Verma vd., 2007).

Örnekleme yöntemlerinde parametre tahminleri Horvitz-Thompson (1952) (HT) ve Hájek (1971) (HA) tahmin edicileri yapısında formüle edilmektedir. Örnekleme kuramıyla ilgili temel kaynaklarda $\overline{Y}$, Y ve P parametrelerinin tahmin edicileri HT yapısına dayalı tanımlanmıştır. Cochran (1977), Çıngı (1994), Esin vd. (2001), HT'a dayalı formüle edilmiş tahmin edicileri incelemiştir. Tillé (2005)'in çalışmasında örnekleme kapsamında verilen tahmin edicilerin HT oldukları detaylı

olarak incelenmiştir. Särndal, Swenson ve Wretman (1992), yerine koymaksızın basit tesadüfi örneklemede ve tanım kümelerinde kitle ortalamasının HA tahmin edicisi yapısını incelemiştir.

Ağırlıklandırmanın tahminler üzerindeki etkisini belirlemek için bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Ağırlıklandırılmamış tahmin edici ile her bir ağırlıklandırma aşaması sonrası elde edilen tahmin edicilerin duyarlılıkları açısından hangisinin en iyi sonucu verdiği araştırılmıştır. Çalışmada, örnekleme ağırlıklandırması, yanıtlanmama ağırlıklandırması yöntemlerinden en yaygın kullanılan ağırlıklandırma sınıf düzeltmesi yöntemi ve ayarlama ağırlıklandırması incelenmiştir. Ağırlıklandırmanın HT ve HA tahmin edicisi yapısında tanımlamaları verilmeye çalışılmıştır.

Çalışmanın uygulamasının yapılabilmesinde Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü tarafından gerçekleştirilen 2003 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmasının (TNSA–2003) doğurgan yaşlardaki 15-49 yaşında evlenmiş kadınlar verisi kullanılmıştır. Araştırma verisinde ağırlıklandırma aşamaları uygulanarak her aşamada elde edilen tahminlerin duyarlılıklarının kıyaslamaları tahmin edicilerin varyanslarının kıyaslanması yoluyla gerçekleştirilmiştir. Veride uç değerlere sahip ağırlık olmadığı belirlendiği için kırpma ve ölçekleme ağırlıklandırması çalışma kapsamında incelenmemiştir.

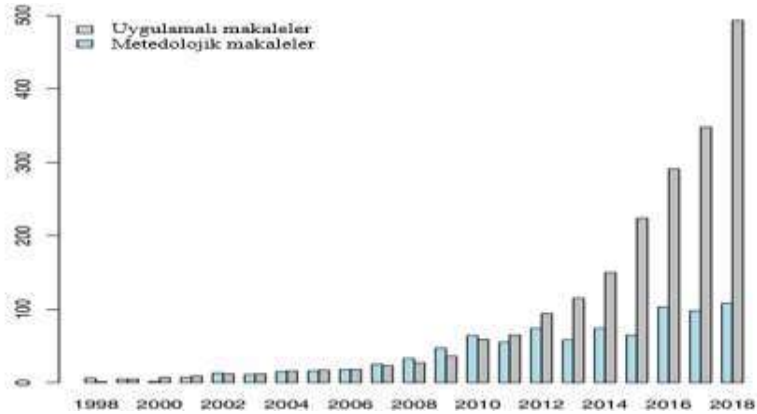
2. Örnekleme Ağırlıklandırması

Ağırlıklandırmanın birinci aşaması eşit olmayan seçim olasılıkları için ağırlıklandırma yapmaktır. Örnekleme seçilen (yanıt alınan veya yanıt alınmayan) her bir birime örnekleme seçim olasılığının tersi örnekleme ağırlığı olarak atanır. Örnekleme ağırlıkları, sonlu bir kitleden belirli olasılıklarla örneklem seçilmiş olması durumunda hesaplanır (Valliant vd., 2018). Olasılıklı örnekleme yöntemlerinde seçim olasılıkları biliniyordur ve örnekleme ağırlıkları hesaplanır (Kalton ve Flores-Cervantes, 2003). Ancak bazen örnekleme çerçevesi problemleri nedeniyle örnekleme ağırlıklarını belirlemede zorluklar yaşanabilmektedir.

Örnekleme kuramı, sonlu N sayıda birimi içeren kitlelerden, n büyüklüğünde tesadüfi örneklemler seçme ve seçilen örneklemlerden tahminler yapma yöntemlerini inceler ($n < N$).

Örnekleme yöntemleri birimlere farklı seçim olasılıklarını atayarak birimlerin örnekleme seçilmesine yol açıyor olabilir. Olasılıklı örneklemede seçim olasılıkları bilindiği için seçim olasılıklarının tersi olan örnekleme ağırlıkları belirlenir. Bu yöntemlerde her bir örneklenen birime seçim olasılığının tersi örnekleme ağırlığı olarak atanır. Kitledeki bir i

birimi π_i olasılığıyla örnekleme seçildiğinde, i inci birimin örnekleme ağırlığı $W_i = 1/\pi_i$ şeklinde hesaplanır.



Şekil 1: Yıllar içinde yayınlanan ters olasılık ağırlıklandırma makaleleri

(Chattopadhyay vd., 2020, s. 3228)

Literatürde ters olasılık ağırlıklandırması üzerine son 20 yıl içinde uygulamalı ve metodolojik alanda yapılmış makale çalışmaları sayıları yukarıda Şekil 1'de sunulmuştur. Şekil 1'den metodolojik yayınların az olduğu ve uygulamalı yayınların ise zaman içinde hızla artan seyir gösterdiği görülmektedir. Bu, ters olasılık ağırlıklandırmasının pratikteki genelliğini ve geniş uygulanabilirliğini örneklemektedir (Chattopadhyay vd., 2020).

Tabakalı örnekleme (TÖ), küme örneklemesi (KÖ) ve çok aşamalı örnekleme (ÇAÖ) yöntemleri kitledeki birimlerinin örnekleme eşit olmayan olasılıklarla seçildiği olasılıklı örnekleme yöntemlerindendir. Bu yöntemler ters olasılık ağırlıklandırması yapılmasını gerektirir.

Çalışmada TÖ uygulaması yapılacağı için TÖ bilgileri aktarılmaktadır. Kitlede belirlenen tabakadan tabakaya incelenecek özellikler bakımından önemli farklılıklar gösteren N çaplı kitle $N_1, N_2, ..., N_H$ çaplı tabakalara ayrılır $(N = N_1 + N_2 + ... + N_H)$. Kitleyi temsil eden bir örneklem elde etmek için her tabakadan sırasıyla $n_1, n_2, ..., n_H$ çaplı örneklemler yerine koymaksızın basit tesadüfi örnekleme yöntemiyle seçilir. Kitle parametrelerini tahmin etmek için tabakalardan seçilen örneklemler n çaplı tek bir örneklemde birleştirilir. $n_1 + n_2 + ... + n_H = n$ çaplı

örneklemden derlenen bilgiler kullanılarak kitlenin parametreleri için tahminler yapılır.

TÖ'de $\theta = \bar{Y} = \sum_{i=1}^{N} y_i / N$ kitle ortalaması parametresinin HT tahmin edicisi

$$\bar{y}_{HT,tb} = \frac{1}{N}\sum_{h=1}^{H} W_h y_h \tag{1}$$

ve HA tahmin edicisi

$$\bar{y}_{w,tb} = \frac{\sum_{h=1}^{H}\sum_{i=1}^{n_h} W_h y_{hi}}{\sum_{h=1}^{H}\sum_{i=1}^{n_h} W_h} \tag{2}$$

olarak formüle edilir, ağırlıklar $W_h = N_h / n_h$ ve $h = 1,...,H$ dır, H tabaka sayısıdır.

HT ve HA tahmin edicisinin her ikisi de kolay uygulanabilir ve istenilen istatistiksel özellikleri taşıyor olmaları nedeniyle araştırma tahminlerindeki kullanımları uzun geçmişe dayanmaktadır (Opsomer, 2008). Ancak uygulamalı araştırmalarda, yazılım programlarında HA tahmin edicilerinin yaygın, HT tahmin edicilerin nadir kullanılıyor olduğu görülmektedir (Hulliger, 1999).

3. Kitle Ortalaması Tahmin Edicileri için Genel Varyans Tahmini

Araştırmalarda HT tahmin edicisi, HA tahmin edicisi, ağırlıklandırma yöntemlerinden sonradan tabakalama, tarama, ayarlama tahmin edicisi yöntemleri uygulamada kullanılıyor olmalarına karşın, bu yöntemlerle belirlenen tahmin edicilerin varyans tahminlerinin formülasyonlarını vermek oldukça zordur. Lu ve Gelman (2003), HT tahmin edicisi varsayımı altında, ağırlıklandırmanın çeşitli düzeylerinin yürütüldüğü araştırmalar için kitle ortalaması tahmin edicilerinin varyanslarının tahmini için genel bir varyans eşitliği tanımlamışlardır. Amaç farklı yapıdaki ağırlıklandırma düzeltmelerinin tümünü aynı genel bir gösterimle vermek olmuştur. $\theta = \bar{Y} = \sum_{i=1}^{N} y_i / N$ için tahmin edici olan $\hat{\theta} = \sum_{i=1}^{n} W_i y_i / \sum_{i=1}^{n} W_i$ ağırlıklandırılmış ortalamanın oran yapısı kabul edilmiştir. Bu eşitliğin paydası 1'dir. Bu sadece W_i ağırlıkları,

$W_i / \sum_{i=1}^{n} W_i$ olacak şekilde yeniden belirlendiğinde ancak böyle olabilir, $i = 1,...,n$ (Lu ve Gelman, 2000; Lu ve Gelman, 2003).

$\hat{\theta}$'nın varyansı için genel formül,

$$\hat{V}_{HT}(\hat{\theta}) = \sum_{i=1}^{n} W_i^2 (y_i - \hat{\theta})^2 \tag{3}$$

şeklinde tahmin edilebileceği belirlenmiştir (Lu ve Gelman, 2003).

4. Yanıtlanmama Ağırlıklandırması

Örnekleme seçilen birimlerin tümünden yanıt alınmışsa örnekleme ağırlıklandırması yapılmasıyla yansız tahminler elde edilebilecektir (NHANES 2020). Ancak, araştırmalarda yanıtlanmamanın bazı düzeyleri olan soru yanıtlanmama, birim yanıtlanmama veya her ikisiyle de karşılaşılmaktadır. Soru yanıtlanmama sorunu genellikle ikame, birim yanıtlanmama sorunu ise genellikle ağırlıklandırma yöntemleriyle giderilmeye çalışılır. Yanıtlanmama sorunun giderilmesinde başarısız olunması araştırma tahminlerinin yanlılığında artışa yol açabilir. Bu potansiyel yanı en aza indirgemede kullanılan genel bir yaklaşım yanıtlayıcıların örnekleme ağırlıklarını düzeltmeyi içerir. Böylece, yanıtlayan birimlerin yanıt alınamayan birimleri temsili sağlanmaya çalışılır (Creel ve Fahimi, 2005).

Araştırmada yanıt alınamayan birimlerin olması halinde öncelikli olarak örnekleme ağırlıkları cevap oranının tersiyle düzeltilir. Cevap oranları örnekleme ağırlıklarıyla çarpılarak ağırlıklar arttırılır (ORC Macro, 1996).

$\bar{Y}$ kitle ortalamasının TÖ'de yanıtlanmama ağırlıklandırmasında HT tahmin edicisi,

$$\bar{y}_{tb} = \frac{1}{N} \sum_{h=1}^{H} \frac{N_h}{n_h} \frac{n_h}{n_{hR}} \bar{y}_{hR}$$

$$\bar{y}_{tb} = \frac{1}{N} \sum_{h=1}^{H} \frac{N_h}{n_{hR}} \bar{y}_{hR} = \frac{1}{N} \sum_{h=1}^{H} W'_h \bar{y}_{hR}, \qquad W'_h = \frac{N_h}{n_{hR}} \tag{4}$$

W'_h, h ıncı tabaka yanıtlanmama düzeltmesi yapılmış örnekleme ağırlığıdır ve $\bar{y}_{hR} = \sum_{i=1}^{n_{hR}} y_{hi} / n_{hR}$, h ıncı tabaka yanıtlayanların ortalamasıdır.

HA tahmin edicisi,

$$\bar{y}_{w,tb} = \frac{\sum_{h=1}^{H}\sum_{i=1}^{n_{hR}} W_h' y_{hi}}{\sum_{h=1}^{H}\sum_{i=1}^{n_{hR}} W_h'}, \qquad W_h' = \frac{N_h}{n_{hR}} \tag{5}$$

formülüyle elde edilir.

HT ve HA da yanıtlanmama düzeltmesi yapılır ancak bu düzeltmeler yanıtlayanlar ile yanıtlamayanlar arasındaki sistematik farklılıklardan kaynaklanacak yanı gidermez (ORC Macro, 1996). Yanıtlayanlar ile yanıtlamayanlar arsında farklılık olup olmadığı mutlaka araştırılmalıdır.

Yanıtlanmamadan kaynaklanan yanı gidermek için yanıtlayanlarla benzer özellik gösteren yanıtlamayanların belirlenmesi gerekir. Bunun için yardımcı değişkenlerle ağırlıklandırma sınıfları oluşturulmasına gereksinim vardır (ORC Macro, 1996; Vaughn, 2001; Verma, 2008). İlgilenilen değişkenle ilişkili olduğu belirlenen yardımcı değişken bilgisi kullanılarak elde edilecek tahminlerin yanlılığının azaltılması, duyarlılığın arttırılması amaçlanır (Kalton ve Flores-Cervantes, 2003).

Yanıtlanmama düzeltmeleri için kullanılan ve yanıt olasılıklarına başvuran yöntemlerden biri ağırlıklandırma sınıf düzeltmesi (ASD) yöntemidir. ASD yönteminde temel varsayım bir sınıftaki (gözedeki) yanıtlayanların o sınıftaki yanıtlamayanları temsil ediyor olmasıdır. Aynı yanıt eğilimine sahip birimleri bir araya getirmek için sınıflar oluşturulur (Valliant vd., 2018).

ASD yönteminde *C* düzeye sahip olduğu bilinen bir yardımcı değişkene göre yanıtlayanlar örneği *C* sayıda ağırlıklandırma sınıfına ayrılır. Örneklem *C* sayıda n_c çaplı düzeltme gözelerine ayrılır ve her bir gözede n_{cR} yanıtlayan örnek birimleri vardır, $c = 1,...,C$. c inci sınıf yanıtlanmama ağırlığı $W_c^* = n_c / n_{cR}$ olarak tanımlanır.

ASD yöntemiyle *C* düzeye sahip olduğu belirlenen yardımcı değişken bilgisi kullanılmasıyla yanıtlanmama düzeltmesi yapılır. Ağırlıklandırma sınıf düzeltmesi yönteminde öncelikli olarak TÖ'de *H* sayıda tabakalara ayrılmış örneklem *C* sayıda ağırlıklandırma sınıflarına ayrılır. *C* ağırlıklandırma sınıflarına ayrılan tabakalar için $H \times C$ çapraz sınıflaması yapılmış olur. *h* ıncı tabaka *c* inci düzeltme gözesinde n_{chR} sayıda yanıtlayan örneklem birimleri olduğu gözleniyor olsun. TÖ'de yanıtlanmama için ASD yöntemi uygulanmasıyla $\bar{Y}$ kitle ortalamasının HT tahmin edicisi,

$$\bar{y}_{tb,a} = \frac{1}{N}\sum_{c=1}^{C}\sum_{h=1}^{H}\sum_{i=1}^{n_{chR}} W_c^* W_h' y_{chi}\,, \qquad W_h' = \frac{N_h}{n_{hR}}$$

$$W_c^* = \frac{n_c}{n_{cR}}$$

$$= \frac{1}{N}\sum_{c=1}^{C}\sum_{h=1}^{H} W_c^* W_h' y_{chR} \tag{6}$$

ve HA türü ağırlıklandırılmış tahmin edicisi,

$$\bar{y}_{w,tb,a} = \frac{\sum_{c=1}^{C}\sum_{h=1}^{H}\sum_{i=1}^{n_{chR}} W_c^* W_h' y_{chi}}{\sum_{c=1}^{C}\sum_{h=1}^{H}\sum_{i=1}^{n_{chR}} W_c^* W_h'}\,, \qquad W_h' = \frac{N_h}{n_{hR}}\,,\ W_c^* = \frac{n_c}{n_{cR}} \tag{7}$$

şeklinde elde edilir. W_h', h ıncı tabaka yanıtlanmama düzeltilmesi yapılmış örnekleme ağırlığı, W_c^*, c inci ağırlıklandırma sınıfı yanıtlanmama ağırlığıdır.

5. Ayarlama Ağırlıklandırması

Bir araştırmayı yürütürken kitleyi temsil eden bir örneklem seçilmiş olması gerekir. Ancak bazen yapılan tüm çabalara rağmen bilinçsizce ya da kasıtlı bir şekilde seçilen örneklemde bazı özellikteki birimler daha az, diğerleri ise daha çok temsil edilmiş olabilir. Bu durum kapsanmama sorununu ortaya çıkarabilmektedir. Ayarlama ağırlıklandırması kitlenin kapsanmaması sorunu olması durumunda ortaya çıkabilecek yanı ve örneklem ile kitle arasındaki diğer ayrılıkları gidermek amacıyla araştırma verisine uygulanır. Ayarlama ağırlıklandırması yapılan örneklem verisiyle kitle parametreleri gerçeğe daha yakın tahmin edilmeye çalışılır (Verma, 2007). Ağırlıklandırmanın son aşaması olarak örneklem verisinde ilave ağırlıklandırma yapılarak örneklemdeki birimlerin dağılımının araştırmanın karakteristik özellikleri (cinsiyet, bölge, yaş, eğitim, vb.) bakımından kitle dağılımına uyumunun sağlanması amaçlanır. Bu, ağırlıklandırma parametrelerin çok daha iyi tahminlerinin yapılmasını sağlar, yanıtlanmama yanını azaltır ve duyarlılığı arttırır. Ayarlama tahmin edicisi yardımcı değişkenlerin modele aşamalı eklenmesine olanak sağlayarak koşullu (aşamalı) ağırlıklandırmayla parametrelerin daha iyi tahminlerinin yapılmasına olanak sağlamaktadır.

Ayarlama tahmin edicisi Deville ve Särndal (1992) tarafından anket verisinde yardımcı bilgi kullanımı kapsamında verilmiştir. Ayarlama

ağırlıklandırmasıyla kapsam problemlerini düzeltmek ve standart hataları azaltmak için yardımcı değişken(ler) bilgisi kullanılır (Valliant vd., 2018). Ayarlama tahmin edicisinde örnekleme tasarımı ve yardımcı değişkenlere dayalı bir çalışma modeli altında etkin tahminler yapılması amaçlanır. İlgilenilen değişken y ve yardımcı değişken x'ler arasındaki ilişkiye dayalı modelle, yardımcı değişken bilgisinin tahmin aşamasında en iyi nasıl kullanılabileceği saptanmaya çalışılır (Wu ve Sitter, 2001).

Tahmin edicinin etkinliği x yardımcı değişken(ler)in ilgilenilen değişken y'yi ne kadar iyi açıklayabildiğine bağlıdır ve tahminde x'in $X = \sum_{i=1}^{N} x_i$ kitle toplamının bilinmesi gerekir. Ayarlama tahmin edicisiyle W_i örnekleme ağırlıklarında düzeltme yapılarak yeni ${}_C W_i$ ayarlama ağırlıkları elde edilmeye çalışılır. Yardımcı değişken ile ilgilenilen değişken arasında güçlü bir ilişkinin olması yardımcı değişken için önemli rol oynayan ağırlıkların ilgilenilen değişken için de önemli olacağı anlamına gelir (Deville ve Särndal, 1992).

$\overline{Y}$ kitle ortalamasının HT ayarlama tahmin edicisi,

$$\bar{y}_C = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^{n} {}_C W_i y_i \tag{8}$$

ile elde edilir. ${}_C W_i$, bilinmeyen ayarlama ağırlıklarıdır ve yardımcı değişkene dayalı yapılan ağırlıklandırmayı ifade eder, $i = 1,...,n$. Burada $\sum_{i=1}^{n} {}_C W_i = N$ dir.

${}_C W_i$ ayarlama ağırlıkları, yansız tahminler sağlayan W_i örnekleme ağırlıklarında mümkün olduğunca az değişiklik yapılarak belirlenmeye çalışılır. Örnekleme ağırlıklarının yakınında durmak istenilir (Deville ve Särndal, 1992; Wu, 2003).

Deville ve Särndal (1992), $\hat{Y}_C$'nin istatistiksel özelliklerini incelemiş ve farklı uzaklık ölçümlerini ele almıştır. Farklı uzaklık ölçümleriyle elde edilen sonuçların hemen hemen aynı sonuçları verdiği ve asimptotik olarak birbirilerine denk oldukları belirlenmiştir. Araştırmalarda $G = G({}_C W_i, W_i)$ uzaklık ölçümlerinden ki-kare uzaklık ölçümü en yaygın kullanılanıdır. Ki-kare uzaklık ölçümü;

$$\sum_{i}^{n} G({}_C W_i, W_i) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n} ({}_C W_i - W_i)^2 / q_i W_i$$

$$= \frac{1}{2}\sum_{i=1}^{n} W_i ({}_C W_i / W_i - 1)^2 / q_i \qquad (9)$$

şeklindedir.

$\hat{X}_{HT}$ ile X arasındaki yakınlığı saptamada, toplam uzaklığın minimum yapılmasında Lagrange çarpanı yöntemi kullanılmıştır. L Lagrange fonksiyonu,

$$\text{L}= \sum_{i}^{n} G({}_C W_i, W_i) + \lambda \left[X - \sum_{i=1}^{n} {}_C W_i x_i \right]$$

$$\text{L}= \frac{1}{2}\sum_{i=1}^{n} W_i ({}_C W_i / W_i - 1)^2 / q_i + \lambda \left[X - \sum_{i=1}^{n} {}_C W_i x_i \right] \qquad (10)$$

biçiminde yazılabilir. Burada $\lambda = (\lambda_1, ..., \lambda_K)'$; K vektör Lagrange çarpanıdır, K yardımcı değişken sayısıdır.

Lagrange fonksiyonundan yararlanılarak ${}_C W_i$ 'nin en iyi değeri, L'nin ${}_C W_i$ 'ye göre türevinin alınıp sıfıra eşitlenmesiyle aşağıdaki gibi hesaplanır.

$$\frac{\partial L}{\partial {}_C W_i} = 2\left[\frac{{}_C W_i}{W_i q_i} - 1 \right] - \lambda \; x_i' = 0$$

Matris çözümü yapılabilmesi için x_i yerine x_i' gösterimi kullanılır.

$$\frac{\partial L}{\partial {}_C W_i} = 2({}_C W_i - 1) - \lambda W_i q_i x_i' = 0$$

Bu minizasyon ayarlama ağırlıklarını verir. Diferansiyel denklemde ${}_C W_i$ yalnız bırakıldığında,

$${}_C W_i = W_i (1 + q_i x_i' \lambda), \qquad i=1,..., n \qquad (11)$$

ayarlama ağırlıkları sonucuna ulaşılmış olur. Burada λ değerini belirlemek gerekmektedir. Denklem (11) her iki tarafı sağdan x_i ile çarpıldığında,

$${}_C W_i x_i - W_i x_i = W_i q_i x_i x_i' \lambda \qquad (12)$$

eşitliğine ulaşılır. Denklem (12)'nin tüm n'ler üzerinden toplamı alındığında,

$$\sum_{i=1}^{n} {}_{C}W_i x_i - \sum_{i=1}^{n} W_i x_i = \sum_{i=1}^{n} W_i q_i x_i x_i' \lambda$$

ve Denklem (11) ile Denklem (12)'den aşağıdaki eşitlik elde edilir.

$$X - \hat{X} = \left[\sum_{i=1}^{n} W_i q_i x_i x_i' \right] \lambda \tag{13}$$

λ'nın hesaplanabilmesi için λ'nın yalnız bırakılması gereklidir. Bunun için Denklem (13)'ün her iki tarafı soldan $\left[\sum_{i=1}^{n} W_i q_i x_i x_i' \right]^{-1}$ ters matrisi ile çarpıldığında λ Lagrange çarpanları vektörüne,

$$\lambda = \left[\sum_{i=1}^{n} W_i q_i x_i x_i' \right]^{-1} \left(X - \hat{X} \right) \tag{14}$$

ulaşılmış olur. $T = \sum_{i=1}^{n} W_i q_i x_i x_i'$ simetrik matrisi tanımlanırsa

$$\lambda = T^{-1} \left(X - \hat{X} \right) \tag{15}$$

olarak da yazılabilir. λ değeri Denklem (11)'de yerine yazılacak olursa ayarlama ağırlıkları hesaplanmış olacaktır. Y kitle toplamının ayarlama tahmin edicisi,

$$\hat{Y}_C = \sum_{i=1}^{n} {}_{C}W_i y_i \qquad {}_{C}W_i = W_i (1 + q_i x_i' \lambda) \tag{16}$$

şeklinde hesaplanır. q_i'ye verilecek değerlere bağlı olarak ayarlama tahmin edicisi farklı yapılarda hesaplanır. Ayarlama tahmin edicisi $q_i = 1/x_i$ alınmasıyla oran tahmin edicisine dönüşürken, $q_i = 1$ alınması durumunda GREG tahmin edicisine ulaşılır.

Ayarlama tahmin edicisi HT yapısında verilen bir tahmin edicidir. Denklem (8), $\overline{Y}$ kitle ortalamasının HT yapısındaki ayarlama tahmin edicisidir. HA yapısında ayarlama tahmin edicisi tanımlanabilir. Kitle ortalamasının ayarlama tahmin edicisi,

$$\bar{y}_{C,w} = \frac{\sum_{i=1}^{n} {}_C W_i y_i}{\sum_{i=1}^{n} {}_C W_i} \tag{17}$$

şeklinde HA yapısında belirlenebilir.

Ayarlama tahmin edicisi yönteminin aşağıda yer alan özellikleri taşıdığı savunulmaktadır:

1. *Tutarlılığı sağlamak için ayarlama*. Ayarlama çoğu kez tutarlı tahminler elde etmenin bir yolu olarak tanımlanmıştır. Bu yöntemde, $X = \sum_{i=1}^{n} x_i$ ayarlama kısıtını sağlayan bir ağırlıklandırma sistemi uygulanır (Estevao ve Särndal, 2000).

Ayarlama denklemleri, tutarlılığı ağırlık sistemi üzerine yükler, böylece yardımcı değişkenlere uygulandığında aynı yardımcı değişkenlerin bilinen toplamlarına uyumu (tutarlılığı) sağlanır. Düşük varyans ve/veya azaltılmış yanıtlanmama yanı gibi bilinen veya tahmin edilen toplamlar artan doğruluğa ilave faydalar getirir (Särndal, 2007).

2. *Temel ağırlıklara çok yakın olma*. $W_i = 1/\pi_i$, temel örnekleme ağırlıklarının en önemli özelliği model yansız tahminler vermeleridir. Dolayısıyla, bu ağırlıklardan olabilecek herhangi bir sapma az olmalıdır ki model yansızlık en azından yaklaşık veya asimptotik olarak söz konusu olsun (Estevao ve Särndal, 2000).

3. *Yardımcı değişken toplamları üzerinde kontrol sağlama*. Ayarlamada ilgilenilen değişken ile ilişkili olduğu bilinen ne kadar çok yardımcı değişken bilgisi kullanılmışsa o kadar "iyi" düzeyde ağırlıklandırma sistemi yapılmış demektir. Ayarlama tahmin edicilerin duyarlılığı *y* değişkeni ile ilişkili olan çok sayıda (otokorelasyon sorunu olmayan ve kitle toplamı bilinen) yardımcı değişken kullanımıyla artış gösterecektir (Estevao ve Särndal, 2000).

4. *Uygunluk ve şeffaflık için ayarlama*. Harms ve Duchesne (2006)'ya göre, "Ayarlama yaklaşımı gerçek uygulamalardaki kullanımı yaygın olmaktadır çünkü örnekleme ağırlıklarına ve doğal ayarlama kısıtlarına dayalı hesaplanan tahminleri yapmak ve yorumlamak kolaydır." Önemli bir avantajı pek çok uygulamada ayarlamanın tüm çalışma değişkenlerine uygulanabilecek tek bir ağırlıklandırma sistemi sağlamasıdır (Särndal, 2007).

6. Bulgular

Çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü tarafından yürütülen 2003 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırmasının (TNSA–2003) verileri kullanılmıştır. TNSA–2003 kapsamında 2000 Genel Nüfus Sayımından belirlenen N = 12630510 sayıdaki 15–49 yaşında evlenmiş kadınlar hedef kitlesinden, n =8447 sayıda seçilen örneklem birimlerinden n_R =8075 sayıdaki kadından yanıt alınabilmiştir. 15-49 yaşında evlenmiş kadınlar için kadın başına düşen ortalama canlı doğan çocuk sayısı ($\overline{Y}$ 'nın) tahmini yapılması amaçlanmıştır. $\overline{Y}$ 'nın tahmini üç aşamada incelenmiştir:

(i) *Örnekleme ağırlıklandırması,*
(ii) *Yanıtlanmama ağırlıklandırması,*
(iii) *Ayarlama ağırlıklandırması*

6.1. Örnekleme Ağırlıklandırması

W_h , örnekleme ağırlığı seçilen örnekleme yöntemine göre örnekleme birimi seçim olasılığının tersine eşittir. TNSA–2003'ün örneklem seçiminde yerleşim birimleri her bir 40 tabaka için gruplanmış ve 2000 Genel Nüfus Sayımı esas alınarak oluşturulan bu yerleşim birimleri listelerinden nüfus büyüklüklerine olasılıklı orantılı olarak basit tesadüfi seçim yapılmıştır.

TNSA–2003'ün örneklem seçiminde ağırlıklı, çok aşamalı, tabakalı küme örneklemesi yaklaşımı kullanılmıştır. TNSA–2003 araştırmasında herhangi bir tabakaya verilen ağırlık, o tabakadaki örneklem sayısını belirlemek üzere kullanılan örneklem oranının tersidir. TNSA–2003 araştırmasının W_h örnekleme ağırlıkları Tablo 1'deki gibi belirlenmiştir. W_h, örnekleme ağırlıkları için tabakalarda yanıtlanmama düzeltmesi yapılmıştır, $h = 1,...,H$.

Yanıtlanmama için düzeltilmiş ağırlıklar, W_h örnekleme ağırlığının hanehalkı ve kadın düzeyi yanıt oranlarının tersiyle çarpılarak (W_h($1/r_h^{hane}$)($1/r_h^{kadin}$) belirlenmiştir. Ancak düzeltilmiş örnekleme ağırlıkları toplamının, kitle toplamına eşit olmasını sağlamak için düzeltilmiş örnekleme ağırlıkları ($W_h(1/r_h^{hane})(1/r_h^{kadin})$'ler,

$$N\Big/\left\{\sum_{h=1}^{H}\sum_{i=1}^{nhR} W_h(1/r_h^{hane})(1/r_h^{kadin})\right\}=12630510/10901679=1.158584$$

ile çarpılır. Böylece $W_h^{'}$ düzeltilmiş örnekleme ağırlıkları belirlenmiş olur. Çalışma kapsamında kitle ortalaması tahminin $W_h^{'}$ düzeltilmiş ağırlıklarına hesaplamaları yapılmıştır.

6.1.1. Yanıtlayıcı ortalaması

Kitleden tesadüfi olarak alınan n çaplı örnekte n_R sayıda yanıtlayan birim olduğunda sadece yanıtlayan kadın örneğine dayalı kitle ortalamasının ağırlıksız tahmin edicisi ve varyansı,

$$\bar{y}_R = \frac{\sum_{i=1}^{8075} y_i}{8075} = 2.78,$$

$$\hat{V}(\bar{y}_R) = \frac{N-n}{N}\frac{s^2}{n} = \frac{12630510-8075}{12630510}\frac{4.741}{8075} = 0.000587$$

belirlenir.

Tablo 1: Tabakalara Göre Kadınlar için Örnekleme Ağırlıkları, Hanehalkı ve Kadın için Yanıt Oranları, Yanıtlayıcı Örnek Çapları, Düzeltilmiş Örnekleme Ağırlıkları, TNSA- 2003

Tabaka	Örnekleme oranının tersi W_h	Hanehalkı $1/r_h^{hane}$	Kadınlar $1/r_h^{kadin}$	n_{hR}	W_h'
1	1160555 / 960	891 / 779	672 / 630	630	1708.8
2	1587651 / 960	870 / 682	478 / 449	449	2602.12
3	24989 / 100	68 / 63	52 / 50	50	324.996
4	76858 / 60	46 / 46	35 / 34	34	1209.74
5	469931 / 500	410 / 391	285 / 269	269	2455.64
6	362247 / 240	220 / 218	119 / 115	115	5688.92
7	685892 / 400	348 / 300	195 / 183	183	1680.23
8	686133 / 150	144 / 137	96 / 94	94	1333.83
9	667273 / 240	211 / 204	139 / 135	135	1655.51

10	202772 / 150	129 / 127	94 / 89	89	5173.43
11	211704 / 60	48 / 47	50 / 48	48	2235.38
12	352876 / 400	348 / 300	225 / 200	200	598.79
13	129118 / 100	83 / 75	46 / 46	46	2734.71
14	109307 / 60	33 / 33	27 / 26	26	3442.6
15	377921 / 100	90 / 86	70 / 62	62	846.61
16	148605 / 60	56 / 56	39 / 38	38	1587.51
17	182284 / 100	86 / 85	68 / 65	65	1305.67
18	65446 / 60	45 / 45	21 / 21	21	867.53
19	47999 / 100	80 / 77	57 / 55	55	1349.47
20	83237 / 60	55 / 55	44 / 43	43	641.78
21	915073 / 500	451 / 386	287 / 260	260	513.44
22	431779 / 150	128 / 124	99 / 99	99	945.73
23	298404 / 240	173 / 172	116 / 107	107	946.82
24	276431 / 400	361 / 349	276 / 270	270	1527.76
25	1052242 / 900	808 / 734	593 / 557	557	1826.15
26	681896 / 540	470 / 446	302 / 286	286	3430.47
27	523267 / 500	457 / 438	354 / 343	343	4348.88
28	373756 / 240	210 / 205	162 / 159	159	2191.87
29	336258 / 500	427 / 395	275 / 267	267	2945.04
30	318422 / 240	207 / 204	156 / 153	153	1263.75
31	224473 / 200	180 / 176	138 / 136	136	1644.66
32	201222 / 90	82 / 82	60 / 59	59	1570.77
33	310851 / 600	497 / 474	362 / 355	355	1628.01

34	349165 / 240	203 / 199	136 / 126	126	1883.16
35	212359 / 500	462 / 452	392 / 384	384	1590.35
36	218260 / 240	200 / 199	158 / 151	151	2634.27
37	371366 / 500	478 / 449	383 / 371	371	1855.92
38	257644 / 240	227 / 220	208 / 195	195	1108.02
39	756933 / 1000	922 / 877	762 / 742	742	1368.89
40	356146 / 480	455 / 449	416 / 403	403	899.22

(*Kaynak: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, TNSA-2003*)

6.1.2. Kitle ortalamasının Horvitz-Thompson tahmin edicisi

$\bar{Y}$ kitle ortalamasının HT tahmin edicisi ve tahminin varyansı (3) denkleminden belirlenir.

$$\bar{y}_{HT} = \frac{1}{N}\sum_{h=1}^{H}\sum_{i=1}^{n_{hR}} W_h^{'} y_{hi}$$

$$\bar{y}_{HT} = \frac{1}{12630510} 33214885.414 = 2.6297$$

$$\hat{V}_{HT}(\bar{y}_{HT}) = \sum_{h=1}^{H}\sum_{i=1}^{n_{hR}} W_h'^2 (y_{hi} - \bar{y}_{HT})^2 = 0.000547$$

6.1.3. Kitle ortalamasının Hájek tahmin edicisi

Kitle ortalaması HA ağırlıklandırılmış tahmin edicisi,

$$\bar{y}_w = \frac{\sum_{h=1}^{H} W_h^{'} y_{hR}}{\sum_{h=1}^{H} W_h^{'} n_{hR}} = \frac{1}{12630510} 33214885.414 = 2.6297$$

olarak belirlenir. $W_h^{'}$, düzeltilmiş örnekleme ağırlıkları kullanılarak kitle ortalamasının HA tahmin edicisi belirlenmiştir. $\bar{y}_{HT}$ ve $\bar{y}_w$ tahmin

edicilerinin aynı sonucu verdiği görülmektedir. Her iki tahmin edicinin paydasında $N = \sum_{h=1}^{H} W_h^{'} n_{hR}$ olduğu için sonuçları da aynı olmuştur.

$\bar{y}_w$ tahmin edicisinin varyansının (3) denkleminden tahmini,

$$\hat{V}_{HT}(\bar{y}_w) = \sum_{h=1}^{H} \sum_{i=1}^{n_{hR}} W_h'^2 (y_{hi} - \bar{y}_{HT})^2 = 0.000547$$

ile elde edilir. Bu değer $\bar{y}_{HT}$ 'nin varyans tahmin edicisine eşittir.

HT tahmin edicisinde ağırlıklar toplamının *N* kitle çapına eşit olması gereklidir. Diğer durumda HT tahmin edicisiyle kitle ortalaması veya toplamının tahminleri yapılamayacaktır.

TNSA–2003'ün ham verisinde $W_h^{'}$ ağırlıkları değil, nihai örnekleme ağırlıkları verilmiştir. Araştırmacılar TNSA–2003'ün ham verisiyle tahminler yapmak istediklerinde nihai örneklem ağırlıklarını kullanacaklardır. Ancak araştırmanın nihai örnekleme ağırlıkları toplamı kitle çapına eşit olmadığı için HT tahmin edicisi kullanılamayacaktır. Bu sebeple, araştırmacılara Hájek tahmin edicisini kullanarak istenen kitle ortalaması tahminlerini yapmaları önerilebilir. Bu çerçevede, yanıtlanamama ve ayarlama ağırlıklandırması hesaplamaları HA yapısında yapılabilmiştir.

6.2. Yanıtlanmama ağırlıklandırması

Yanıtlanmama ağırlıklandırması yöntemlerinden ASD yönteminin kullanımına karar verilmiştir. TNSA–2003'de yanıtlanmama düzeltmesinde ağırlıklandırma sınıflarını oluşturmada kullanılabilecek iki yardımcı değişken olarak bölgeler ve yerleşim yeri bilgisi vardır. Burada yerleşim yeri değişkenine göre yanıtlanmama ağırlıklandırması yapılacaktır. x_1, yerleşim yeri değişkeni kentsel ve kırsal bölge şeklinde *C=2* düzeye sahiptir, $c = 1,\ 2$.

ASD örneklemi gruplara (ağırlıklandırma sınıflarına) ayıran ve her bir sınıfa yanıt oranın tersini ağırlık olarak atayan bir yanıtlanmama düzeltmesidir. Ağırlıklandırma sınıflarındaki yanıtlayanların düzeltilmiş örnekleme ağırlıkları, ASD yöntemiyle belirlenecek yanıtlanmama ağırlıklarıyla arttırılarak benzer yanıtlamayanlar temsili sağlanmaya çalışılır. Her sınıftaki yanıtlayıcıların örnekleme ağırlıkları o sınıfın cevap oranı tersi ile çarpılır, böylece o sınıftaki yanıtlamayanların oranı telafi edilmiş ve yanıtlanmama düzeltmesi yapılmış olur. *c* inci sınıf yanıtlanmama ağırlığı,

$$W_c^* = \frac{n_c}{n_{cR}}$$

olur. Hesaplanan yanıtlanmama ağırlıkları Tablo 2'deki gibi belirlenir.

Tablo 2: Kadınların Kentsel/Kırsal Yerleşim Yerlerine göre Yanıt Oranı ve Yanıtlanmama Ağırlıkları

Yerleşim yeri	n_{cR}	Yanıt oranı n_{cR} / n_c	Yanıtlanmama ağırlığı $W_c^* = n_c / n_{cR}$
Kent	5976	0.871	1.148
Kır	2099	0.939	1.065
Toplam	8075	-	-

Ağırlıklandırma sınıf düzeltmesi yöntemiyle $\bar{Y}$ kitle ortalamasının HA yapısındaki tahmini ve varyans tahmini aşağıdaki gibi belirlenir.

$$\bar{y}_{w,a} = \frac{\sum_{c=1}^{C}\sum_{h=1}^{H}\sum_{i=1}^{n_{chR}} W_c^* W_h' y_{chi}}{\sum_{c=1}^{C}\sum_{h=1}^{H}\sum_{i=1}^{n_{chR}} W_c^* W_h'} = \frac{37298172}{14204155} = 2.617,$$

$$W_h' = \frac{N_h}{n_{hR}} \qquad W_c^* = \frac{n_c}{n_{cR}}$$

$$\hat{V}_{HT}(\bar{y}_{w,a}) = \sum_{c=1}^{C}\sum_{h=1}^{H}\sum_{i=1}^{n_{hR}} \left[(W_c^* W_h')^2 (y_{chi} - \bar{y}_{w,A})^2\right] = 0.000540$$

6.3. Ayarlama ağırlıklandırması

$\bar{Y}$ kitle ortalamasının tahmin edicisi, y ilgilenilen değişkeninin gözlem değerlerine W_h' örnekleme ağırlıklarının atanmasıyla, W_c^* yanıtlanmama ağırlıklarının atanmasıyla ve ${}_C W_i^{**}$ ayarlama ağırlıklarının atanmasıyla yapılacaktır.

Ayarlama ağırlıklandırmasıyla yardımcı değişken bilgisi ve sonlu kitle toplamı bilgisi kullanılarak tahminlerin etkinliğinde artış sağlanmak istenir. y (15–49 yaşında evlenmiş kadınların canlı doğan çocuk sayısı)

değişkeniyle ilişkili olan ve kitle toplamları bilinen x_2 : Yaş grubu ve x_3: Eğitim durumu yardımcı değişkenlerine dayalı bir ayarlama tahmini yapılacaktır. 2000 Genel Nüfus Sayımından x_2 ve x_3 değişkenlerinin kitle toplamları bilgisi sırasıyla $X_2 = 54319581$ ve $X_3 = 15191989$ olduğu belirlenmiştir.

$\overline{Y}$ kitle ortalamasının ayarlama tahmin edicisi,

$$\bar{y}_{C,w} = \frac{\sum_{c=1}^{C}\sum_{i=1}^{n_{cR}} W_c^{*}\, {}_C W_i^{**}\, y_{ci}}{\sum_{c=1}^{C}\sum_{i=1}^{n_{cR}} W_c^{*}\, {}_C W_i^{**}} \qquad {}_C W_i^{**} = W_i'(1 + x_i'\lambda)$$

eşitliğiyle elde edilir. $\bar{y}_{C,w}$, HA ağırlıklandırılmış türü bir tahmin edicidir. ${}_C W_i^{**}$, i inci birim ayarlama ağırlığı ve W_c^{*}, c inci ağırlıklandırma sınıfı yanıtlanmama ağırlığıdır. W_i', i inci örnekleme birimi için düzeltilmiş örnekleme ağırlığıdır.

TNSA-2003 verisinden x_2 ve x_3 yardımcı değişkenlerinin örnek toplamları, $\hat{X}_2 = \sum_{i=1}^{8075} W_i' x_{2i} =$ 54319581 ve $\hat{X}_3 = \sum_{i=1}^{8075} W_i' x_{3i} =$ 15191989 olarak elde edilir.

λ ve ${}_C W_i^{**}$ ağırlıkları sırasıyla belirlenecektir. λ, Lagrange çarpanı,

$$\left(X - \hat{X}\right) = \begin{bmatrix} -906404.81 \\ -767935.6653 \end{bmatrix}$$

$$\sum_{i=1}^{8075} W_i' X_i X_i' = \begin{bmatrix} 277091028 & 67149102 \\ 67149102 & 32767037 \end{bmatrix}$$

$$\left[\sum_{i=1}^{8075} W_i' X_i X_i'\right]^{-1} = \begin{bmatrix} 0.0000000072 & -0.0000000147 \\ -0.0000000147 & 0.0000000606 \end{bmatrix}$$

$$\lambda = \left[\sum_{i=1}^{n_R} W_i' x_i x_i'\right]^{-1} \left(X - \hat{X}\right)$$

$$= \begin{bmatrix} 0.0000000072 & -0.0000000147 \\ -0.0000000147 & 0.0000000606 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} -906404.81 \\ -767935.6653 \end{bmatrix}$$

$$\lambda = \begin{bmatrix} 0.004784209 \\ -0.033240449 \end{bmatrix}.$$

Ayarlama ağırlıkları ${}_C W_i^{**} = W_i'(1 + x_i'\lambda)$ formülünden *i=1,...,8075*'a kadar tüm birimler için elde edilir. Ağırlıklar Tablo 3'ün son sütununda verilmektedir.

Tablo 3'deki birinci birim için ${}_c W_1^{**}$ ağırlığı,

$${}_c W_1^{**} = 1708\{\ 1 + (2 \quad 1) \begin{bmatrix} 0{,}004784209 \\ -0{,}033240449 \end{bmatrix}\} = 1725{,}149$$

şeklinde elde edilir.

Tablo 3: x_2 ve x_3 Yardımcı Değişkenlerin Gözlem Değerleri, Düzeltilmiş Örnekleme Ağırlıkları ve Ayarlama Ağırlıkları

Birim no i	x_2	x_3	W_i'	${}_C W_i^{**}$
1	2	0	1708.8	1725.149
2	2	0	1708.8	1725.149
3	5	0	1708.8	1749.675
. . .	. . .	. . .	. . .	. . .
633	4	0	2602.12	2651.919
634	7	1	2602.12	2602.771
635	6	0	2602.12	2676.817
. . .	. . .	. . .	. . .	. . .
6932	7	0	2235.4	2310.24
6933	2	1	2235.4	2182.463
. . .	. . .	. . .	. . .	. . .
8074	3	0	899.22	912.1298

8075	6	1	899.22	895.1454

$\bar{Y}$ kitle ortalamasının ayarlama tahmin edicisi HA tahmin edicisi yapısında,

$$\bar{y}_{C,w} = \frac{\sum_{c=1}^{C}\sum_{i=1}^{n_{cR}} W_c^{*}{}_C W_i^{**} y_{ci}}{\sum_{c=1}^{C}\sum_{i=1}^{n_{cR}} W_c^{*}{}_C W_i^{**}} = \frac{36743869.11}{14031012.76} = 2.61187$$

eşitliğinden elde edilir. $\bar{y}_{C,w}$ 'nin varyansının tahmini,

$$\hat{V}_{HT}(\bar{y}_{C,w}) = \sum_{c=1}^{C}\sum_{i=1}^{n_{hR}}\left[(W_c^{*}{}_C W_i^{**})^2 (y_{chi} - \bar{y}_{C,w})^2\right] = 0.000533$$

eşitliğinden belirlenir.

TNSA–2003 araştırmasıyla kitle ortalamasının yanıtlayıcı örneklemi üzerinden ve ağırlıklandırma aşamalarından tahminleri belirlenmeye çalışılmıştır. Bu tahmin aşamalarından elde edilen kitle ortalaması tahmin edicileri ve varyanslarının kıyaslamaları Tablo 4'te verilmektedir.

Tablo 4: Ağırlıklandırma Aşamaları Sonuçlarının ve Ağırlıklandırma Yöntemlerinin Kıyaslanması

	Ortalama	$\hat{V}_{HT}(\hat{\theta})$
Kitle değeri	$\bar{Y} = 2.590$	-
Yanıtlayıcı ortalaması	$\bar{y}_R = 2.780$	0.000587
Örnekleme ağırlıklandırması	$\bar{y}_{HT}$ =2.629	0.000547
	$\bar{y}_w$ =2.629	
Yanıtlanmama ağırlıklandırması Ağırlıklandırma sınıf düzeltmesi	$\bar{y}_{w,a}$ = 2.617	0.000540
Ayarlama tahmin edicisi	$\bar{y}_{C,w}$ =2.612	0.000533

15-49 yaşında evlenmiş kadınlar için kitle kadın başına düşen ortalama canlı doğan çocuk sayısı $\bar{Y}$ = 2.59 olarak belirlenmiştir. Tablo 4'ten $\bar{Y}$ 'ya en yakın değerin ayarlama tahmin edicisi değeri olduğu görülmektedir. Tahmin edicilerin varyans tahmin değerlerine bakıldığında, tahmin edicilerin duyarlılıkları açısından en iyi tahmin sonucunu en küçük

varyansa sahip ($\hat{V}_{HT}(\bar{y}_{C,w})$ =0.000533) ayarlama tahmin edicisinin verdiği belirlenmiştir.

7. Sonuç

Örnekleme ve örnekleme dışı hataları düzeltmek ve örnekleme araştırmalarındaki tahminlerin etkinliğini arttırmak amacıyla ağırlıklandırma yapılması ve ağırlıklandırma yöntemlerinin kullanımı önemlidir. Çalışma kapsamında parametre tahminlerinin duyarlılıklarını arttırabilmek için veriye adımsal olarak uygulanan örnekleme ağırlıklandırması, yanıtlanmama ağırlıklandırması ve ayarlama ağırlıklandırması incelenmiştir. Ağırlıklandırma süreçlerinde HT ve HA tahmin edicisi yapıları üzerinde durulmuştur.

Ağırlıklandırma, parametre tahminlerinin duyarlılıklarını arttırabilmek için adımsal olarak sırasıyla örnekleme ağırlıklandırması, yanıtlanmama ağırlıklandırması ve ayarlama ağırlıklandırması şeklinde veriye uygulanabilmektedir. TNSA–2003 araştırması verisinde örnekleme, yanıtlanmama ve ayarlama ağırlıklandırması uygulaması yapılmıştır. TNSA–2003 araştırmasında yanıtlamayanlar olması nedeniyle yanıtlanmama ve ayarlama ağırlıklandırması aşamalarında gözlemlere atanan ağırlıklar toplamı N kitle çapına eşit olmadığından HT tahmin edicisi hesaplamalarına başvurulmamıştır. İstenen parametre tahminleri HA tahmin edicisi yapılarında belirlenebilmiştir. TNSA–2003 araştırmasıyla yapılan incelemede ayarlama tahmin edicisinin en iyi parametre tahmin sonucunu verdiği tespit edilmiştir.

Ayarlama tahmin edicisinde ağırlıkları hesaplamada yardımcı değişkenin örneklemden gözlenen değerleri ve yardımcı değişken kitle toplamı bilgileri kullanılır. Ayarlama ağırlıklarında diğer ağırlıklandırma yöntemlerine kıyasla yardımcı değişkenlere ilişkin daha çok bilgi kullanılmış olur. Bu da parametrelerin daha iyi tahmin sonuçlarını vermesini sağlar. Literatürde farklı ağırlıklandırma yöntemlerin kıyaslandığı bir çalışma olarak Kalton ve Flores-Cervantes (2003) çalışması mevcuttur. Kalton ve Flores-Cervantes (2003) çalışması verisinde ayarlama tahmin edicisi hesaplandığında ve Kalton'la yapılan müzakerelerde ayarlama tahmin edicisinin en iyi tahmin sonucunu veren ağırlıklandırma yöntemi olduğu belirlenmiştir.

Kaynakça

Ayhan, H. Ö. (1981). Türkiye doğurganlık araştırmasında (1978) yanıtlamama kaynakları ve yanlılığı. *H. Ü. Nüfus Etütleri Enstitüsü Nüfus Bilim Dergisi*, *2*(3), 104-148.

Chattopadhyay, A., Hase, C. H., Zubizarreta, J. R. (2020). Balancing vs modeling approaches to weighting in practice. *Statistics in Medicine, 39*, 3227–3254.

Creel, D. V., Fahimi, M. (2005, August 7-11). Multidimensional control totals for poststratified weights. *American Statistical Association Section on Survey Research Methods*, Joint Statistical Meeting, Minneapolis.

Çıngı, H. (1994). *Örnekleme kuramı*. Ankara: H.Ü. Fen Fakültesi Basımevi.

Cochran, W. G. (1977). *Sampling techniques*. New York: John Wiley & Sons Inc.

Deville, J. C., Särndal, C. E. (1992). Calibration estimators in survey sampling. *Journal of the American Statistical Association, 87*, 376-382.

Estevao, V. M., Särndal, C. E. (2000). A functional form approach to calibration. *Journal of Official Statistics*, *16*(4), 379-399.

Esin, A., Aydın, C., Bakır, M. A., Gürbüzsel, E. (2001). *Temel örnekleme yöntemleri, Taro Yamane Çevirisi.* Ankara: Literatür Yayıncılık.

Hájek, J. (1971). Discussion of an essay on the logical foundations of survey sampling, comment on a paper by D. Basu. In V.P. Godambe, & D.A. Sprott (Eds.), *Foundations of Statistical Inference* (pp. 236-237). Holt, Rinehart and Winston of Canada.

Horvitz, D. G., Thompson, D. J. (1952). A generalization of sampling without replacement from a finite universe. *Journal of The American Statistical Association*, *47*, 663-685.

Hulliger, B. (1999). Simple and Robust Estimators for Sampling. *American Statistical Association, Section on Survey Research Methods*, 54-63.

Kalton, G., Flores-Cervantes, I. (2003). Weighting methods. *Journal of Official Statistics*, *19*(2), 81-97.

Kish, L. (1990). Weighting: why, when, and how. *American Statistical Association Section on Survey Research Methods*, 121-130.

Kish, L. (1992). Weighting for unequal π_i. *Journal of Official Statistics*, *8*(2), 183-200.

Laaksonen S. (2018). *Survey methodology and missing data*. Switzerland: Springer International Publishing.

Lu, H., Gelman, A. (2000). *Sampling variances for surveys with weighting, poststratification, and raking*. The Pennsylvania State University, Pennsylvania. Erişim adresi: http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/summary?doi=10.1.1.27.3738

Lu, H., Gelman, A. (2003). A method for estimating design-based sampling variances for surveys with weighting, poststratification, and raking. *Journal of Official Statistics*, *19*(2), 133-151.

NHANES (2020). *National Health and Nutrition Examination Survey, 2015−2018: Sample Design and Estimation Procedures Data Evaluation and Methods Research*. Maryland: DHHS Publication.

Opsomer, J. D. (2008). *Alternative Approaches to Inference from Survey Data*. Colorado State University Department of Statistics, Colorado. Erişim adresi: http://www.stat.colostate.edu/~jopsomer/papers/Opsomer_Inference_Intro2.pdf

ORC Macro (1996). Sampling manual, DHS-III Basic documentation Calverton. Maryland: Macro International Inc.

Särndal, C. E., Swenson, B., Wretman, J. (1992). *Model assisted survey sampling*. New York: Springer-Verlag Inc.

Särndal, C. E. (2007). The calibration approach in survey theory and practice. *Survey Methodology*, *33*(2), 99-119.

Tillé, Y. (2005). *Teoría de Muestreo.* Université de Neuchätel, Neuchâtel, Switzerland. Erişim adresi: http://www2.unine.ch/webdav/site/statistics/shared/documents/curso_teoria_de_muestreo.pdf

TNSA–2003. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü.

Valliant, R., Dever, J. A., Kreuter, F. (2018). *Practical tools for designing and weighting survey samples*. USA: Springer International Publishing.

Vaughn, B.J. (2001). *An empirical comparison of weighting class adjustment and propensity modeling adjustment for nonresponse* (Master Thesis). University of North Carolina, North Carolina.

Verma, V., Betti, G., Ghellini, G. (2007). Cross-sectional and longitudinal weighting in a rational household panel: applications to EU-SILC. *Statistics in Transition, 8*(1), 5-50.

Verma, V. (2007). Recent advances in survey sampling. In H.Ö. Ayhan, & İ. Batmaz (Eds.), *Recent Advances in Statistics*. Turkish Statistical Institutional Press.

Verma, V. (2008). *Sampling for household-based surveys of child labour*. Italy: International Training Centre of the International Labour Organization Publication.

Wu, C., Sitter, R. R. (2001). A model-calibration approach to using complete auxiliary information from survey data. *Journal of The American Statistical Association, 96,* 185-193.

Wu, C. (2003). Optimal calibration estimators in survey sampling. *Biometrika, 90*(4), 937-951.

BÖLÜM III

SİGARA İÇEN GEBELERİN KANLARI VE ÇOCUKLARININ KORD KANLARI KADMİYUM DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI[1]

Dr. Öğr. Üye. Asiye BERBER* & Dr. Öğr. Üye. Temir Ali DEMİR**

*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir, Türkiye,
aberber@ogu.edu.tr, https://orchid.org/0000-0002-8340-4793

**Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir, Türkiye,
temiralidemir@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-7341-2987

1 Giriş

Ağır metaller toksisiteleri, çevrede kalıcılıkları ve biyobirikimleri nedeniyle çevresel kirleticiler olarak tanınmaktadırlar. Potansiyel olarak toksik birikimi insanlarda sağlık tehdidine neden olmaktadır (Ali, Khan ve Ilahi, 2019). Ağır metaller kurşun (Pb), cıva (Hg) ve kadmiyum (Cd) her yerde bulunan çevresel kirleticilerdir ve düşük derişimlerde bile ciddi olumsuz etkileri bilinmektedir (Gade, Comfort ve Re, 2021).

2. Kadmiyum

Kadmiyum toksit açıdan dikkate alınması gereken bir element olup çinkonun antimetaboliti olarak tanınmaktadır. Mikro besinlerden yoksun diyetle beslenen insanların, esansiyel olmayan metallerden kaynaklanan toksisiteye yatkın olacağı bildirilmektedir (Peraza, Ayala-Fierro, Barber, Casarez ve Rael, 1998). Diyetteki çinko eksikliği vücuttaki kadmiyum yükünü arttırmakta ve gastrointestinal sistemden artan kadmiyum absorbsiyonu, dokularda ve organlarda kadmiyum absorbsiyonunu yükseltmektedir. Uzun dönem kadmiyum intotoksitasyonu bazı etkileri, çinko eksikliği belirtilerine benzemektedir (Petering, Loftsgaarden, Schneider ve Fowler, 1984). Kadmiyumun alınması ile çinko atılımının aratacağı ve çinko eksikliği olabileceği yönünde çalışmaların yanısıra kadmiyuma maruz kalan özellikle "itai-itai" hastası olan kadınların, kadmiyum maruziyeti ile idrar çinko atılımının artmadığına dair çalışmalarda bildirilmektedir (Nogawa, Yamada, Honda, Tsuritani, Kobayashi, ve Ishizaki, 1984).

---

[1] Bu çalışma, birinci yazarın, ikinci yazarın danışmanlığında yazılan "Eskişehir'de Yaşayan Sigara İçen Gebelerin Kanlarında ve Doğum Sonrası Kord Kanlarında Kadmiyum, Çinko Düzeylerinin İncelenmesi" başlıklı Doktora tezinden üretilmiştir.

Organizmada Cd ve Zn etkileşimi büyük ölçüde her iki metalinde metallotiyonine olan ilgisinden kaynaklanmaktadır. Metallotiyonin bağırsaklarda, karaciğerde ve böbrekte sentezlenen, düşük molekül ağırlıklı ve tiyollerce zengin protein yapısında bir moleküldür. Metallotiyoninin ilk olarak Cd bağlanan bir metaloprotein olduğu ve daha sonraki çalışmalarda Zn ve Cu bağladığı da belirtilmektedir (Brzóska ve Moniuszko-Jakoniuk, 2001). Metallotiyoninin kadmiyum absobsiyonunu dengelediği ve hücre içindeki metallotiyoninin Cd bağlama kapasitesi aşıldığında toksit etki gösterdiği tahmin edilmektedir. İleri yaşlarda kadmiyum birikiminden kaynaklanan pek çok toksit etki görülebileceği bildirilmektedir (Keskin, 1998). Uzun dönem kadmiyuma maruz kalan insanlarda ve deney hayvanlarında kemik lezyonları (osteoporoz) görülmektedir. Cd-Zn etkileşimlerinde Cd kemik dokusunda birikerek, Zn yoğunluğunda ve kemik dokusunda alkalen fosfataz miktarında düşüşe sebep olmaktadır. Bu durum kemik kalsifikasyonu için önem taşımaktadır. Kadmiyuma maruz kalan deneklerin kaburga kemiklerinde, Ca/Zn oranında düşüş gözlenmektedir (Honda, Tsuritani, Ishizaki, ve Yamada, 1997). Kadmiyuma maruz kalınan belirli besinsel veya çevresel kaynaklar henüz tam olarak açıklanamamıştır. Normal havada bulunan kadmiyum 0.001µg /m^3 civarında olduğu, besinlerle, sigara ve hava ile günde yaklaşık olarak 18-200 µg Cd^{+2} alındığı saptanmıştır. Bir paket sigaranın içilmesiyle 2-4 µg kadmiyumun solunum yolu alınabileceği tahmin edilmektedir (Vural, 2005). Normal kan kadmiyum seviyesi 5 ng/ml den daha az olup genel seviyesi 0.5-2 ng/ml aralığındadır. Kanda akut toksite 50 ng/ml düzeyini aştığı zaman gözlenmektedir. Günlük kadmiyum atılımı 3ng/ml den daha az olduğu bildirilmektedir. Bir grup oto tamir makina işçilerinde yapılan çalışmada kadmiyumun toksit etkisi görülmüştür (Burtis ve Ashwood, 1994). Davison ve diğerleri 101 örnekte emphysemanın fonksiyonel ve radyolojik bulgularında kadmiyumun bir doz-etki ilişkisi olduğunu bildirmişlerdir (Davison vd., 1988). Leduc ve arkadaşları da sigara içen ve kadmiyumun yüksek seviyelerine maruz kalanlarda emphysemanın çok hızlı geliştiğini tanımlamışlardır (Leduc vd., 1993; EHC 211).

2.1. Kadmiyum ve sigara

İnsanoğlu sigara içimiyle farkında olmadan pek çok kimyasal maddenin toksit etkisiyle karşı karşıya kalmaktadır. Sigaranın 3040 dan fazla kimyasal bileşiği tütünün yapraklarından izole edilmiştir (Roberts, 1988). Kimyasal bileşiklerin çoğu yaprağın yapısındadır. Bu bileşiklerin bazıları tütünün yetiştiği toprağa ve atmosfere bağlı olarak miktarlarında artış veya azalış gösterebilir. Farklı ülkelerde yetişen, farklı tütünlerin değişik yöntemlerle kurutulması ve işlenmesi nedeniyle tütünlerin içerdikleri kimyasal bileşiklerin miktarlarında farklılıklar gözlenmektedir. Sigaranın

bileşimindeki tütün yandığında, yanma ürünlerinin bileşikleri oluşabilir. Çevresel kirlilikler sonucu tütün bitkisi yapraklarında ve toprağın yapısında bulunan kadmiyum oldukça yüksek miktarda birikir. Sonuçta tütün, sigara içenler için kadmiyum maruziyetinin önemli bir kaynağını oluşturur (Knaresborough, 1999).

Tütün, sigara içiminde kadmiyumun önemli bir kaynağıdır ve tütünün kaynağı kadmiyum maruziyetinin seviyesini etkiler. Tütün bitkisinin yapraklarında, oldukça yüksek miktarda kadmiyum birikir. Sonuçta tütün, sigara kullananlar için kadmiyum maruziyetin önemli bir kaynağını oluşturur. Tütün içimi sırasında solunan ağır metaller vücutta kolayca emilir. Akciğerlere ve ulaşabilecekleri vücudun diğer kısımlarından kana ulaşırlar (Ali, Khan ve Ilahi, 2019). Bir sigaranın yaklaşık 1-2 µg kadmiyum içerdiği ve bu kadmiyumun %10'unun sigara içildiğinde solunduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada, sigara yapımında farklılıklar ve filtreli sigaraların kullanımının artmasıyla kadmiyum maruziyetinin azaldığı görülmüştür. Sigara kadmiyum konsantrasyonu bölgesel farklılıklar gösterebilmektedir. Araştırmalarda sigara içiminin böbrekte kadmiyum konsantrasyonunda önemli artışlara sebep olabileceğini göstermektedir (EHC 134). Sigarayı bıraktıktan sonra bile kadmiyumun kanda kalmaya devam ederek kansere neden olabileceği bildirilmektedir (Lener vd., 2021). Kan Cd konsantrasyonu, idrar Cd seviyeleri ile ilişkili olup Cd düzeylerindeki değişimin sadece %30'unu açıklamaktadır. Uzun süreli Cd maruziyetinin en doğru biyolojik belirteci idrar kadmiyum miktarının belirlenmesidir (Torres-Sánchez vd., 2018)

Hassler ve diğerleri (1983) çalışmalarında sigara içenlerin kan ve idrar kadmiyum seviyelerini sigara içmeyenlerden daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Bir pil fabrikasında yapılan araştırmada işçilerin kan ve idrar kadmiyum seviyeleri incelendiğinde sigara içen ve pasif sigara içicisi durumunda olan işçilerin kadmiyum seviyeleri sigara içmeyen işçilerin kadmiyum seviyelerinden daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Knaresborough, 1999). Sigarada bulunan kadmiyum miktarını belirlemek için yapılan araştırmalar incelendiğinde farklı sonuçlara ulaşılmaktadır. Örneğin Szadkowski, Schultze, Schaller, ve Lehnert, (1969) sekiz çeşit sigaranın testinde her sigaranın ortalama 1.4 µg kadmiyum içerdiğini bulmuşlardır. Başka bir çalışmada altı çeşit sigara test edildiğinde 20 sigarada (1 paket sigarada) 18-28.5 µg aralığında ortalama 22.7 µg kadmiyum tespit edilmiştir (Nandi, Slone, Jick, Shapiro ve Lewis, 1969). Menden, Elia, Michael ve Petering (1972) her sigarada 1.56-1.96 µg arasında kadmiyum derişimlerini bildirmişlerdir. Frieberg, Piscator, Nordberg ve Kjeliström (1974) göre her sigara içiminde 0.1-0.2 µg kadmiyum solunmaktadır. Bu bağlamda sigaranın yanmasıyla açığa çıkan kadmiyumun solunum yoluyla alındığı görülmektedir.

2.2. Kadmiyumun plasentaya geçişi

Araştırmalar sigara içmenin hamilelik için güvenli olmadığını ve zararlı etkilerinin şüpheli faydalardan daha ağır bastığını doğrulamaktadır. Annenin sigara içmesinin gebelik boyunca annenin bağışıklık düzenlemesi üzerindeki etkileri ve farklı tütün ürünlerinin fetal büyüme üzerindeki etkisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır (Morales-Prieto, vd., 2021).

Plasental engelin, zararlı maddelerin anne karnından fetüse geçmesini engellediği kabul edilmektedir. Birçok toksit madde plasentayı basit difüzyon olayı ile geçerek fetüse ulaşabilmektedir (Vural, 2005). Kadmiyuma düşük seviyede bile maruz kalındığında plasentada birikim meydana gelmektedir. Bunun sonucunda plasental anormallikler, doğum kilosunda düşüş, fetal gelişme engeli ortaya çıkmaktadır. Çinko, fetalin doğum öncesinde ve sonrasında gelişmesinde önemli rol oynar. Anneye ait metallotiyonine kadmiyumun bağlanması sonucu gebelik boyunca çinko geçişi engellenirken Cd plasentadan fetusa transfer edilir (Suzuki vd., 1990). Annede çinkonun alıkonması, fetal Zn eksikliğine ve fetal gelişmesinin bozulmasına neden olmaktadır. Gebelikte kadmiyum maruziyeti anne ve bebek üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir (Şimar ve Karahan, 2021). Yapılan araştırmalarda sigara içen gebelerin, kan Cd ve plasental kadmiyum düzeyinin arttığı ve bebeklerin doğum kilosunu olumsuz etkilediği bildirilmektedir (Kuhnert, Kuhnert, Lazebnik, ve Erhard, 1993).

Plasentaya doğru kadmiyum hareketi sınırlıdır. Kadmiyum plasentada birikim yaparak olumsuz etkileyebilmektedir (Geng ve Wang, 2019). Gebe iken sigara içen kadınların plasentasında kadmiyum derişimi içermeyenlerinkinden daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Kadmiyumun fetusa toksitesi gerçekte bilinmemektedir. (EHC 134).

İnsan vücuduna alınan kadmiyumun en büyük kaynağının sigara ve tütün olduğu görülmektedir. Bireylerin yaşadıkları yer, beslenme ve alışkanlıkları nedeniyle kadmiyuma maruz kalmaları da farklılıklar göstermektedir. Birey daha doğmadan önce bazı zararlı kimyasallara anne karnında maruz kalabilmektedir. Araştırma da gebelik esnasında annenin sigara kaynaklı kadmiyum düzeyinin belirlenerek, anne kanından kord kanına kadmiyum geçiş düzeyinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda gebelerde ve kord kanlarında kadmiyum düzeyleri belirlenerek anne kan kadmiyum düzeyleri ile kord kan kadmiyum düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

3.Materyal Metot

Araştırmanın katılımcıları Eskişehir İl Merkezinde ikamet eden, Eskişehir Doğum ve Çocuk Hastanesinde, doğum yapan 16-34 yaşları

arasında olan 132 anne ve 16-34 yaşları arasında gebe olmayan ve sigara içmeyen 42 kadından oluşmaktadır. Kontrol grubunun, annelerin ve bebeklerin kord kanlarında analizler yapılmak üzere onayları alınarak çalışma kapsamına alınmıştır. Araştırma Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk sağlığı Anabilim dalında ki bazı öğretim üyelerince desteklenmiştir. Katılımcıların anket formlarına verdikleri cevaplara göre sigara içen, içmeyen ve evinde sigara içilen, içilmeyen olarak sınıflandırılmıştır. Kan örnekleri EDTA lı (Etilendiamin tetraasetik asit) tüplere alınarak tam kanda kadmiyum analizi için Piasek, ve diğerlerinin (2001) çalışması modifiye edilerek hazırlanmıştır. Kan örnekleri Atomik absorbsiyon spektrofotometresi (A.A.S.) grafit ünitesinde analiz edilmiştir. Sonuçların değerlendirilmesinde, 'SPSS for Windows 15.0 paket programı kullanılarak, ortalama değer, standart hata, x^2 testi, eşleştirilmiş t testi, Pearson korelasyon analizleri yapılmıştır.

3.1. Kan örneklerinin Kadmiyum Analizi

Atomik absorbsiyon spektrofotometresinin grafit ünitesinde örnek çözelti olarak veya doğrudan cihaza verilerek analiz yapılmaktadır. Literatürde yapılan çalışmaları incelendiğinde kan örneği hazırlamada, kanın içindeki organik kısımın uzaklaştırılması için asit ilavesi (Galicia-Garcia vd., 1997) veya yakma (Piasek, Blanuša, Kostial, ve Laskey, 2001) işlemleri yapılması önerilmektedir. Araştırmada yöntem belirleme aşamasında 9 kan örneği ile çalışılmış ve kan kadmiyum derişiminin düşük olması nedeniyle grafit ünitesinde analizler yapılmıştır. İlk olarak tam kanla doğrudan çalışma denenmiş ve yüksek sıcaklıklarda organik kısımların yanarken küvette kirlilik ve sıçramalara neden olması nedeniyle kararlı ölçümler alınamamıştır. İkinci olarak asit muamelesiyle organik kısmı uzaklaştırma çalışmasında homojen bir çözelti elde edilemediğinden kararlı ölçümler alınamamıştır. Yapılan denemeler sonucunda Piasek ve diğerlerinin yakma metodunu modifiye edilerek kararlı ölçümler elde edilmiştir.

Modifiye Yöntem:

Isıya dayanıklı deney tüplerine 1'er ml EDTA'lı kan örneklerinden alınarak organik kısmı uzaklaştırmak için farklı sıcaklıklarda çalışmalar yapılmıştır (tablo 3.1).

Tablo 3.1. Aynı kan örneklerinin farklı sıcaklık aşamalarından ve asit ilavesinden sonraki çözeltilerin görünümleri

Grup	1. °C	2. °C	3. °C	4 °C	Oda sıcaklığı	Asit ilavesi sonrası
1	105	200	300	400	Siyah madde	Çözünme yok

2*	105	200	400	450	Çok az siyahlık	Siyah çökelek
3	105	200	400	500	Kahverengi	Kahverengi çökelek
4	105	200	400	550	Kahverengi	Kahverengi çökelek
5**	105	200	400	600	Kahverengi	Tam çözünme
6	105	200	400	650	Kahverengi	Tam çözünme

*Piasek vd. (2001) metodu, **çalışmada kullanılan metot

Yöntem belirleme çalışmasında tablo 3.1 deki gözlemlere göre deney tüpündeki maddelerin tam olarak çözünmesi, 5 ve 6 numaralı işlemlerin uygun olduğunu göstermektedir. Örneklerin görünüm dışında cihazın grafit ünitesinden elde edilen analiz sonuçlarının tutarlı olması beklenmektedir.

Piasek ve diğerlerinin (2001) yakma metoduna (tablo 3.1 grup 2) göre 450°C'de analizler yapıldığında homojen çözelti elde edilemediği ve çözeltilerin A.A.S. ölçümleri sonunda kararlı sonuçlar alınamadığı tablo 3.2 de (450°C) görülmektedir. Bu nedenle deneme araştırmada 450, 500, 550, 600 ve 650°C gibi farklı sıcaklıkların denemelerinin yapılması gerekliliği ortaya çıkmıştır.

Tablo 3.2. A.A.S. cihazında farklı sıcaklıklarda kan kadmiyum derişimi (µg/L) sonuçları

Örnek ölçüm	400°C	450°C	500°C	550°C	600°C	650°C
1	*	0.11	0.31	0.385	0.63	0.68
2	*	0.51	0.75	0.08	1.89	2.02
3	*	*	*	*	2.51	2.42
4	*	0.505	0.52	0.87	3.74	3.63
5	*	*	*	*	0.12	0.14
6	*	*	*	0.10	1.10	1.12
7	*	0.76	0.38	0.575	3.71	3.62
8	*	0.095	0.62	0.34	2.53	2.48
9	*	0.1	0.42	0.205	1.48	1.52
Ortalama		0.35±0.11	0.50±0.06	0.36±0.10	1.96±0.42	1.95±0.40

*İşlemlerden sonuç alınamamıştır.

Tablo 3.2 de 600°C ve 650°C ’de dokuz örnekte kararlı sonuçların elde edildiği görülmektedir. Kararlılığın geçerliliğini görebilmek için istatistiksel veriler incelenmiştir (tablo 3.3).

Tablo 3.3. Kadmiyum analiz sonuçlarına göre sıcaklıkların (°C) istatiksel değerlendirilmesi

	600		**550**		**500**		**450**	
	t	p	t	P	t	P	t	p
650	0.331	0.749	4.847	0.003	3.889	0.012	4.96	0.004
600			4.579	0.040	3.641	0.015	4.601	0.006
550					0.599	0.75	0.496	0.641
500							1.213	0.279

Tablo 3.3 incelendiğinde 600°C ve 650°C’deki sonuçlar arasında t=0.331. p>0.05 anlamlı bir fark bulunmadığı. 600-650°C‘deki sonuçlar ile 550°C, 500°C, 450°C arasında, p<0.05 anlamlı bir fark olduğu görülmektedir. 600°C ve 650°C’deki sonuçlar arasında fark gözlenmemesi kararlı ölçümler alınabilecek uygun sıcaklıklar olduğunu göstermektedir. Bu nedenle 600°C ve 650°C de istatiksel açıdan fark olmaması nedeniyle 600°C çalışma için en uygun sıcaklık olarak belirlenmiştir.

Yakma işlemi tamamlandıktan sonra deney tüplerine 0.25 ml der. HNO^3 ve 0.25 ml % 2(v/v) asit karışım çözeltisi ilave edilmiştir (%2(v/v) lik asit karışım çözeltisi hazırlamak için derişik HCl (merck) derişik $HClO^4$ (merck) ve derişik HNO^3 (merck) kullanıldı). Asit ilavesi yapılan örnekler oda sıcaklığında 24 saat bekletildikten sonra su banyosunda 70°C’de 15 dk tutulmuştur. Kadmiyum analizleri için hazırlanan örneklerdeki Cd derişiminin düşük olması (literatüre göre tahminen) nedeniyle güvenilir sonuç alınması için *standart katma metodu* uygulanmaktadır. Elde edilen berrak çözeltilerin 180-70 Hitachi Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresine kadmiyum hallow katod lambası ile grafit (furnace) ünitesinde ölçümleri yapılmıştır. Ölçümler için küp küvet ve taşıyıcı gaz olarak argon gazı kullanıldı. Kör ve hazırlanan çalışma standart çözeltileri. (standart 1 (10 µg/L), standart 2 (20 µg/L) standart 3 (40 µg/L)) kullanılarak cihaz kalibre edilerek üç tekrarlı olarak örnek çalışması yapılmıştır.

3.2. Sigara örneklerinin kadmiyum analizi

12 farklı marka sigara örneklerinin tütün kısımları beher içinde 0.6000 g duyarlılığında sartarious hassas terazi ile tartılmıştır. Tartılan örneklere 1 ml der. $HClO^4$ ve 4 ml der. HNO^3 ilave edilmiştir (Que Hee ve Boyle. 1988). Beherler 70 °C su banyosunda 1 saat bekletilerek siyah bant süzgeç kağıdından geçirilerek 25 ml'lik balon jojelere aktarılarak hacmi 25 ml ye saf su ile tamamlanmıştır. Hazırlanan örneklerin Cd. 180-70 Hitachi Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresinde grafit ünitesinde analizleri yapılmıştır.

4. Bulgular

Araştırmaya yaşları 16 ile 34 yıl arasında değişen 132 gebe ve gebe olmayan 42 kadın katılmıştır. Araştırma grubundaki gebelerin yaş gruplarına göre dağılımı tablo 4.1 de verilmiştir.

Tablo 4.1 Araştırma grubundaki gebelerin yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş Grupları	n	%
16-24	69	52.3
25-34	63	47.7
Toplam	132	100.0

Gebeler sigara içen ve içmeyen olarak ayrıldığında kendisi içmeyen ama evinde sigara içilen pasif içici olarak maruz kalanların olduğu da tespit edilmiştir. Bu bilgiler doğrultusunda sigara içme durumuna göre tablo 4.2 oluşturulmuştur.

Tablo4. 2 Sigara içip içmeme durumunun evde sigara içilip içilmemesine göre dağılımı

Kendisinin Sigara içme durumu	Evde sigara içme durumu					
	Hayır		Evet		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Hayır	31	35.6	56	64.4	87	100.0
Evet	0	0.0	45	100.0	45	100.0
Toplam	31	23.5	101	76.5	132	100.0

Tablo 4. 2 incelendiğinde araştırma grubundaki gebelerin 87'sinin (%65.9) sigara içmediğini. 45'inin ise (%34.1) sigara içtiğini belirtirken. 31'inin (%23.5) ev ortamında sigara içilmediğini. 101'inin (%76.5) evinin içinde her hangi bir kişinin sigara içtiğini ve 56'sının (% 42.4) pasif içici olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.3 Gebe kanı. kord kanı ve kontrol grubu kanlarında kadmiyum (µg/L) derişimleri

	Örnek	N	ortalama	SE	min	max
Araştırmaya katılan bütün gebeler	Gebe kan	132	2.241	0.09	0.010	6.640
	Kord kan	132	1.084	0.06	0.010	3.470
Sigara içmeyen (Sigara içmeyen ve pasif içici olanlar)	Gebe kan	87	1.875	0.09	0.01	3.950
	Kord kan	87	1.018	0.07	0.01	3.150
Sigara içen	Gebe kan	45	2.949	0.171	0.310	6.640
	Kord kan	45	1.211	0.117	0.010	3.470
Kendisi içmeyen ve evinde sigara içilen (pasif içici)	Gebe kan	56	1.861	0.12	0.01	3.950
	Kord kan	56	1.032	0.01	0.01	2.860
Kendisi içmeyen ve evinde sigara içilmeyen	Gebe kan	31	1.902	0.159	0.148	3.710
	Kord kan	31	0.994	0.132	0.010	3.150
Kontrol grubu (sigara içmeyen)	Kan	42	1.936	0.152	0.040	4.010

Araştırmaya alınan gebelerin ortalama kan kadmiyum düzeyleri. kord kanındaki kadmiyum düzeylerinden daha yüksek bulundu ($t=9.990$. $p<0.001$). Gebelerin kanındaki kadmiyum derişimi arttıkça kord kanındaki kadmiyum değerleri de artmakta olduğu tespit edildi ($r=0.536$. $p<0.001$).

Araştırmaya katılan ***sigara içmeyen gebelerin*** kanı ile kord kanındaki ortalama kadmiyum derişimleri arasında fark gözlendi ($t=6.944$. $p<0.001$). Sigara içmeyen annelerin kanındaki kadmiyum derişimleri artarken kord kanındaki kadmiyum derişimleri de artmaktadır ($r=0.743$. $p<0.001$). Sigara içmeyen gebelerin kan kadmiyum düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırıldığında fark tespit edilemedi ($t=0.348$. $p>0.05$).

Araştırmaya katılan ***sigara içen gebelerin*** kanı ile kord kanındaki ortalama kadmiyum derişimleri arasında fark gözlendi ($t=8.498$. $p<0.001$). Sigara içen gebelerin kanındaki kadmiyum konsantrasyonu artarken kord kanındaki kadmiyum konsantrasyonu arasında zayıf bir ilişki gözlendi ($r=0.268$. $p>0.05$).

Araştırmada ***kendisi içmeyen ve evinde sigara içilmeyen gebelerin*** kanı ile kord kanındaki ortalama kadmiyum derişimleri arasında fark gözlendi ($t=4.685$. $p<0.001$). Bu grupta yer alan gebelerin kanındaki kadmiyum derişimleri artarken kord kanındaki kadmiyum derişimleri de artmaktaydı ($r=0.802$. $p<0.001$).

Araştırma kapsamındaki yeni doğan çocukların doğum ağırlıkları 700g ile 4380g arasında ve ortalamaları 3213.71±44.43g değişmektedir. Sigara

içen annelerin çocuklarının doğum ağırlığı 700-4380g (3160.89±83.80) ve sigara içmeyen annelerin çocuklarının doğum ağırlığı 1500-4310g (3241.03±51.76) arasında değiştiği tespit edilmiştir. Annelerinin sigara kullanma durumu bakımından, çocukların ortalama doğum ağırlıklarında bir fark gözlenememiştir (t=0.854. p>0.05). Analiz sonuçlarına göre doğum ağırlığı ile kord kanı kadmiyum düzeyi (r=0.031. p>0.05) arasında ilişki tespit edilmemiştir. Sigara kullanmadığını ve kullandığını belirten annelerin çocuklarının kord kan kadmiyum düzeyleri ile doğum ağırlıkları arasında bir ilişki bulunamadı (sırasıyla r=0.050, p=0.647; r=0.019, p>0.05).

5. Tartışma

Kadmiyuma maruz kalınan belirli besinsel veya çevresel kaynaklar henüz tam olarak açıklanamamıştır. Besinlerle sigara ve hava ile günde yaklaşık olarak 18-200 µg kadmiyum alındığı saptanmıştır (Vural, 2005). Ancak sigara içimi ile vücut kadmiyum yükünün arttığı bildirilmektedir (EHC 134). Çalışmalarda sigarada ki kadmiyum miktarının farklılık gösterdiği ve belli bir standart değeri olmadığı görülmektedir. Farklılığın sebebi tütünün içerdiği Cd miktarının yetiştiği toprak ve çevresel etkenlere bağlı olarak değişim göstermesidir. Araştırmalarda da farklı ülkelerdeki tütün örneklerinin farklı miktarda kadmiyum içerdiği tespit edilmiştir (Szadkowski vd., 1969).

Kadmiyum yaklaşık 20 yıllık biyolojik yarı ömrüyle biriken bir element olması ileri yaşlarda olan gebelerde kadmiyum birikiminin daha da yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda araştırma sonuçlarına göre ***yaş ile ortalama kan kadmiyum düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde zayıfta olsa bir ilişki tespit edilmiştir (r=0.207. p=0.006).*** Zayıf bir ilişki olması yaş ilerledikçe kadmiyum düzeylerin de azda olsa artış eğilimi olduğunu göstermektedir. Başka bir araştırma sonucu da idrar kadmiyum düzeyinin yaşla arttığını desteklemektedir (Paschal vd., 2000). Araştırmada sigara içen ve içmeyen gebelerin kan kadmiyum değerleri arasında istatiksel olarak fark olmamasına rağmen ortalamaları dikkate aldığımızda sigara içen gebelerin (2.949 µg/L) kan kadmiyum değerlerinin sigara içmeyen gebelerin kan kadmiyum (1.902 µg/L) değerlerinden daha yüksek olduğu görülmektedir. Benzer sonuçların görüldüğü bir araştırmada da sigara içen gebelerin (0.62µg/L) kan kadmiyum değerlerinin sigara içmeyen gebelerden (0.14µg/L) yüksek olduğu bildirilmektedir. (Caspersen vd., 2019).

Annenin kadmiyuma maruz kalması ile gebelik boyunca çinko geçişi engellenirken kadmiyum plasentadan fetusa transfer edilir (Suzuki vd., 1990). Annede çinkonun alı konması fetal çinko eksikliğine ve fetal gelişmenin bozulmasına neden olduğu bildirilmektedir (Sunderman ve

Barber, 1988). Anneden bebeğe kadmiyum transferi olabileceği dikkate alındığında bu çalışmada gebelerin ***(n=132) kanındaki kadmiyum değeri artarken kord kanındaki kadmiyum*** değerlerinin de artması (r=0.536. p<0.001) önemli bir sonuç olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca ***sigara içmeyen gebelerin (n=87) kanında da kadmiyum derişimi*** artarken kord kanındaki kadmiyum derişiminin de arttığı tespit edilmiştir (r=0.743. p<0.001). Yapılan araştırmalar araştırma sonuçlarını desteklemekte ve Kord kan kadmiyum seviyelerinin anne kanından yaklaşık % 40-50 daha az olduğu bildirilmektedir (Kuhnert, Kuhnert, Bottoms ve Erhard, 1982; Korpela vd., 1986; EHC 134). Literatüre benzer olarak bu araştırmada kord kan kadmiyum seviyelerinin anne kanı kadmiyum seviyelerinden ***yaklaşık %52 daha*** düşük olduğu görülmektedir**.** Başka bir çalışmada sigara yoluyla kadmiyumun plasentada %32 ve anne kanında %59 artışa sebep olduğu benzer sonuçlara ulaşılmıştır (Kuhnert vd., 1982). Çek Cumhuriyetinde yetişkin 1215 kan donörünün kanında yapılan bir çalışmada ortalama kan kadmiyum düzeyi sigara içmeyenlerde 0.5 µg/L sigara içen erkeklerde 1.2 µg/L ve kadınlarda 1.0 µg/L olarak tespit edilmiştir (Černá vd., 2001). Kahire ve çevresinde kan kadmiyum düzeyinin araştırıldığı bir çalışmada ise 12-18 yaşında bulunan 100 kişinin ortalama kan kadmiyum düzeyi 1.24 µg/L olarak tespit edilmiştir (Hossny vd., 2001). Bu araştırmada 16-18 yaş grubunda ortalama kan kadmiyum düzeyi 1.299 ± 0.23 µg/L, sigara içmeyen aynı yaş grubunda 8 gebenin ortalaması ise 1.151 ± 0.19 µg/L olup yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Mexico şehrinde yapılan araştırmada sigara içmeyen anne kanı. kord kanı ve yeni doğanlarda ortalama kan kadmiyum seviyeleri sırasıyla 1.4 µg/L, 1.2 µg/L, 1.2 µg/L ve sigara içen annelerin ise 1.9µgL^{-1}, 1.3 µgL^{-1}, 1.1 µgL^{-1} tesbit edilmiştir (Galicia-Garcia vd., 1997). Kantola ve diğerleri (2000) sigara içmeyen kadınların kanında ve kord kanında kadmiyum seviyeleri, sigara içenlerde ise biraz daha yüksek olarak tespit etmişlerdir

Araştırmada ***sigara içen gebelerin (n=45)*** kanındaki kadmiyum derişimi ile kord kanındaki kadmiyum derişimi arasında zayıf bir ilişki gözlendi. (r=0.268. p>0.05). Yapılan araştırmalarda Gebe iken sigara içen kadınların plasentasında Kadmiyum derişimi içmeyenlerinkinden daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Osman, Åkesson, Berglund. Bremme, Schütz, Ask ve Vahter 2000). Dünya Sağlık Örgütü de toplumlarda çevresel maruziyet, gıda ve sigara tüketimlerine göre kan kadmiyum düzeyinin 4 µg/L 'nin altında olduğunu bildirmektedir (WHO. 1992). Sigara içen ve içmeyenlerde ortalama tam kan kadmiyum değerleri bildirilen referans (WHO. 1992) değerin altında bulunmakla birlikte, içenlerde içmeyenlere nazaran daha yüksek (t=6.002. p<0.001)tespit edilmiştir. Gebe iken sigara içen kadınların plasentasında Kadmiyum derişimi içmeyenlerinkinden daha yüksek olduğu bildirilmektedir

(Kuhnert vd., 1993). Benzer sonuçların elde edildiği çalışmalara rastlanmaktadır. Örneğin tüp bebek programında sigara içen kadınların foliküler sıvısında sigara tütününde bulunan kadmiyumu değerlendirilmesi amacıyla yapılan bir araştırmada pasif, hafif ve çok sigara içen kadınlarda ortalama kadmiyum düzeyinin sigara içmeyen kadınlardan daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Zenzes, Krishnan, Krishnan, Zhang ve Casper, 1995)

Araştırmada ***evinde sigara içilmeyen kadınların(n=31)*** kanındaki kadmiyum derişimi artarken kord kanındaki kadmiyum derişiminin de artmakta olduğu belirlenmiştir ($r=0.802$. $p<0.001$). Almanya da pasif içici durumunda olan çocuklarda yapılan bir araştırmada Sigaraya maruz kalan çocukların idrar kadmiyum düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Conrad vd., 2010). Araştırmada ***Pasif içici durumunda olan gebeler ile içmeyen gebeler arasında*** ortalama kan kadmiyum düzeyi bakımından çok az fark bulundu ($t=1.996$. $p<0.05$). Almanya'daki çalışmanın çocuklar üzerinde olması ve farkın tespit edilmesi, araştırmamızda yetişkinlerde ***Pasif içici durumunda olan gebeler ile içmeyen gebeler arasında*** ortalama kan kadmiyum düzeyi bakımından çok az fark bulunması ($t=1.996$. $p<0.05$) sonuçlar açısından benzerlik göstermektedir. Nitekim yetişkinlerde de farkın görülmesi, çocukların ileriki yaşantılarında da yaş ilerledikçe de bu farkın görülmeye birikimin devam edebileceği anlamına gelebilir. Araştırmada ***evinde sigara içilen gebelerin (n=101)*** kadmiyum düzeyinin artması veya azalması durumunun zayıf bir ilişkide olsa kord kanı kadmiyum düzeylerini etkilediği görülmektedir ($r=0.484$. $p<0.001$).

Gebelik döneminde sigara içimi bebeklerin doğum ağırlığının azalmasına neden olmaktadır. Mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Sigara içimi fetal büyüme rahatsızlığı meydana getirdiği için gerçekten önemli olabilir. Fetal büyüme rahatsızlığına "fetal tobacco sendromu " adı verilmiştir (Kuhnert, Kuhnert, Debanne ve Williams, 1987). Araştırmada annenin sigara kullanma durumunun çocukların ortalama doğum ağırlıkları arasında bir fark gözlenmemektedir ($t=0.854$. $p>0.05$). İsviçre de yapılan araştırma ile benzer sonuçların elde edildiği görülmektedir. Osman ve diğerleri (2000) çalışmalarında, sigara içen annelerin çocuklarının ortalama doğum ağırlığının sigara içmeyen annelerin çocuklarının doğum ağırlığından yaklaşık 200 g daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Bu araştırmada çocukların doğum kiloları arasındaki farkın 80.14 g daha düşük olarak tespit edilmesi sigara içen annelerin çocuklarının doğum kilolarının biraz daha düşük olması sonucu bakımından yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Kadmiyuma düşük seviyede bile maruz kalındığında plasentada birikim meydana gelmektedir. Bunun sonucunda plasental anormallikler, doğum kilosunda düşüş, fetal gelişme engelinin ortaya çıktığı, sigara içen kadınlarda, kan kadmiyum, plasental kadmiyumun artması ve plasenta çinko seviyelerinin düşmesinin doğum kilosunu olumsuz etkilediği bildirilmektedir (Kuhnert, vd., 1993). Bu araştırmada sigara kullanmadığını ve sigara kullandığını belirten annelerin çocuklarının kord kan kadmiyum derişimleri ile doğum ağırlıkları arasında bir ilişki bulunamasa da çalışmalarda tütünün bileşenleri ve dumanının plasenta fonksiyonu üzerinde zararlı etkilere sahip olabileceğinden, anne adayları için sigarayı bırakmaları önerilmektedir (Morales-Prieto, vd., 2021). Çalışmalarda kadmiyumun çevre toksikolojisi ve üreme üzerine olumsuz etkilerinden dolayı her zaman dikkate alınması önerilmektedir (Canbar ve Tufan, 2021).

Araştırmada tespit edilen kadmiyum derişim değerleri literatür sınır değerlerinin içindedir. Fakat kadmiyumun düşük düzeylerde bile metabolizmada etkili olabileceği ve vücut metal yükünün yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir. Toksitenin özellikle ilerleyen yaşlarda ortaya çıkmasıyla kadınların daha sonraki gebeliklerinde toksite bulguları ortaya çıkabileceğini düşündürmüştür. Araştırma sonucunda sigara içmeyen gebe ve gebe olmayan kadınlarda kan kadmiyumları açısından fark gözlenmezken, sigara içen gebelerde kadmiyum derişimi içmeyenlerden daha yüksek ve pasif içici olanlarında içmeyenlerden yüksek tespit edilmesi sigaranın sağlığa olan zararlarının ilk göstergesidir. Ayrıca gebelerin kadmiyum derişimlerindeki artışla kord kanlarındaki artış arasında bir ilişkinin olması, anneden bebeğe doğru kadmiyum transferinin yapıldığını göstermektedir. Sigara içen gebelerde fetal gelişme geriliği, düşük doğum kilosu ve ileri düzeylerde fetal ölümlerine neden olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle sigara içiminin bırakılması özellikle gebelikte içilmemesinin gereği ortaya konmuştur.

Kaynakça

Ali, H., Khan, E., & Ilahi, I. (2019). Environmental chemistry and ecotoxicology of hazardous heavy metals: environmental persistence. toxicity. and bioaccumulation. *Journal of chemistry*. *2019*.

Burtis, C. A., & Ashwood, E. R. (1994). *Tietz textbook of clinical chemistry*. Amer Assn for Clinical Chemistry.

Brzóska, M. M., & Moniuszko-Jakoniuk, J. (2001). Interactions between cadmium and zinc in the organism. *Food and Chemical Toxicology*. *39*(10). 967-980.

Canbar. R. ve Tufan Ö. (2021). *Cadmium Toxicity*. Bıltek-Iv Internatıonal Symposıum On Current Developments In Scıence. Technology And Socıal Scıences April 12-13. Gaziantep University. Nizip Faculty of Education. Gaziantep. Turkey

Caspersen. I. H., Thomsen. C., Haug. L. S., Knutsen. H. K., Brantsæter. A. L., Papadopoulou. E., Erlund, I., Lundh, T., Alexander, J. & Meltzer. H. M. (2019). Patterns and dietary determinants of essential and toxic elements in blood measured in mid-pregnancy: The Norwegian Environmental Biobank. *Science of The Total Environment*. *671*. 299-308.

Černá, M., Spěváčková, V., Beneš, B., Čejchanová, M. & Šmíd. J. (2001). Reference values for lead and cadmium in blood of Czech population. *Int J Occup Med Environ Health*. *14*(2). 189-92

Conrad, A., Schulz, C., Seiwert, M., Becker, K., Ullrich, D., & Kolossa-Gehring, M. (2010). German environmental survey IV: children's exposure to environmental tobacco smoke. *Toxicology letters*. *192*(1). 79-83.

Davison, A. G., Taylor, A. N., Darbyshire, J., Chettle, D. R., Guthrie, C. J. G., O'Malley. D., & Gompertz, D. (1988). Cadmium fume inhalation and emphysema. *The Lancet*. *331*(8587). 663-667.

Environmental Health Criteria (EHC) 134. (1992). Cadmium. IPCS. *World Health Organization. Geneva*. 17-35.

Frieberg, L., Piscator, M., Nordberg, G.F., Kjeliström, T. (1974). Cadmium in the enviroment 2nd edition CRC Press Inc. Cleceland.OHİO .

Gade, M., Comfort. N.. & Re, D. B. (2021). Sex-specific neurotoxic effects of heavy metal pollutants: Epidemiological. experimental evidence and candidate mechanisms. *Environmental Research*. *201*. 111558.

Galicia-García. V., Rojas-Lopez, M., Rojas, R., Olaiz, G., & Rios, C. (1997). Cadmium levels in maternal. cord and newborn blood in Mexico City. *Toxicology letters*. *91*(1). 57-61.

Geng, H.-X. ve Wang, L. 2019. Cadmium: Toxic effects on placental and embryonic development. *Environmental toxicology and pharmacology*. *67*. (2019) 102-107.

Honda. R.. Tsuritani. I.. Ishizaki. M.. & Yamada. Y. (1997). Zinc and copper levels in ribs of cadmium-exposed persons with special reference to osteomalacia. *Environmental research*. *75*(1). 41-48.

Hassler, E., Lind, B. & Piscator, M. (1983). Cadmium in blood and urine related to present and past exposure. A study of workers in an alkaline battery factory. *Occupational and Environmental Medicine*. *40*(4). 420-425.

Hossny, E., Mokhtar, G., El-Awady, M., Ali, I., Morsy, M. & Dawood, A. (2001). Environmental exposure of the pediatric age groups in Cairo City and its suburbs to cadmium pollution. *Science of the Total Environment*. *273*(1-3). 135-146.

Kantola, M., Purkunen, R., Kroeger, P., Toomıng, A., Juravskaıa J., Pasanen, M., Saankoskı, S. & Vartıaınent, T. (2000). Accumulation of cadmium. zinc and copper in maternal blood and developmental placenta tissue: differences between Finland. Estonia. and St Petersburg. *Environ Res Section A;83:*54-66.

Keskin, D. G. (1998). Ağır Metallerin ve Radyasyonun Biyolojik Etkilerinin karşılaştırılması. Yayınlanmamış Doktora Tezi. İstanbul Üniversitesi. İstanbul.

Knaresborough, K. R. (1999). Health effects on interactions between tobacco use and exposure to other agents. *Environmental health criteria* (No. 211). IPCS. World Health Organization. Geneva

Korpela, H., Loueniva, R., Yrjänheikki, E. & Kauppila, A. (1986). Lead and cadmium concentrations in maternal and umbilical cord blood. amniotic fluid. placenta. and amniotic membranes. *American journal of obstetrics and gynecology*. *155*(5). 1086-1089.

Kuhnert, P. M., Kuhnert, B. R., Bottoms, S. F. & Erhard, P. (1982). Cadmium levels in maternal blood. fetal cord blood. and placental tissues of pregnant women who smoke. *American journal of obstetrics and gynecology*. *142*(8). 1021-1025.

Kuhnert. B. R.. Kuhnert. P. M.. Debanne. S.. & Williams. T. G. (1987). The relationship between cadmium zinc and birth weight in pregnant women who smoke. *American journal of obstetrics and gynecology*. *157*(5). 1247-1251.

Kuhnert, B. R., Kuhnert, P. M., Lazebnik, N. & Erhard, P. (1993). The relationship between placental cadmium. zinc. and copper. *Journal of the American College of Nutrition*. *12*(1). 31-35.

Leduc, D., De Francquen, P., Jacobovitz, D., Vandeweyer, R., Lauwerys, R. & De Vuyst, P. (1993). Association of cadmium exposure with rapidly progressive emphysema in a smoker. *Thorax*. *48*(5). 570-571.

Lener, M. R., Reszka. E., Marciniak, W., Lesicka. M., Baszuk. P., Jabłońska. E., Białkowska, K., Muszyńska, M., Pietrzak, S., Derkacz, R., Grodzki, T., Wójcik, J., Wojtyś, M., Cybulski, C., Gronwald, J., Kubisa, B., Pieróg, J. & Lubiński. J. (2021). Blood cadmium levels as a marker for early lung cancer detection. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. *64*. 126682.

Menden, E. E., Elia, V. J., Michael, L. W. & Petering, H. G. (1972). Distribution of cadmium and nickel of tobacco during cigarette smoking. *Environmental Science & Technology*. *6*(9). 830-832.

Morales-Prieto, D. M., Fuentes-Zacarías, P., Murrieta-Coxca, J. M., Gutierrez-Samudio, R. N., Favaro, R. R., Fitzgerald, J. S. & Markert, U. R. (2021). Smoking for two-effects of tobacco consumption on placenta. *Molecular aspects of medicine*. 101023.

Nandi, M., Slone, D., Jick, H., Shapiro, S. and Lewis G.P. Cadmium content of cigarettes. *Lancet 2*. 1329 (1969).

Nogawa, K., Yamada, Y., Honda, R., Tsuritani, I., Kobayashi, E. & Ishizaki, M. (1984). Copper and zinc levels in serum and urine of cadmium-exposed people with special reference to renal tubular damage. *Environmental research*. *33*(1). 29-38.

Osman, K., Åkesson, A., Berglund, M., Bremme, K., Schütz, A., Ask, K. & Vahter, M. (2000). Toxic and essential elements in placentas of Swedish women. *Clinical biochemistry*. *33*(2). 131-138.

Paschal, D. C., Burt, V., Caudill, S. P., Gunter, E. W., Pirkle, J. L., Sampson, E. J., Miller, D.T. & Jackson, R. J. (2000). Exposure of the US population aged 6 years and older to cadmium: 1988–1994. *Archives of environmental contamination and toxicology*. *38*(3). 377-383.

Peraza, M. A., Ayala-Fierro, F., Barber, D. S., Casarez, E. & Rael, L. T. (1998). Effects of micronutrients on metal toxicity. *Environmental Health Perspectives*. *106*(suppl 1). 203-216.

Petering, D. H., Loftsgaarden, J., Schneider, J. & Fowler, B. (1984). Metabolism of cadmium. zinc and copper in the rat kidney: the role of metallothionein and other binding sites. *Environmental health perspectives*. *54*. 73-81.

Piasek, M., Blanuša, M., Kostial, K. & Laskey, J. W. (2001). Placental cadmium and progesterone concentrations in cigarette smokers. *Reproductive Toxicology*. *15*(6). 673-681.

Que Hee, S.S. and Boyle, J.R. (1988) Simultaneous multielemental analysis of some environmental and biological samples by inductively coupled plasma atomic spectrometry. *Anal Chem 60*: 1033-1042

Roberts, D. L. (1988). Nature tobacco flavor. *Recent Adv Tobacco Sci*. *14*. 49-81.

Staessen, J. A., Roels, H. A., Emelianov, D., Kuznetsova, T., Thijs, L., Vangronsveld, J. & Fagard, R. (1999). Environmental exposure to cadmium. forearm bone density. and risk of fractures: prospective population study. *The Lancet*. *353*(9159). 1140-1144.

Sunderman, F. W. & Barber, A. M. (1988). Finger-loops. oncogenes. and metals. Claude Passmore Brown memorial lecture. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. *18*(4). 267-288.

Suzuki, K. T., Tamagawa, H., Takahashi, K. & Shimojo, N. (1990). Pregnancy-induced mobilization of copper and zinc bound to renal metallothionein in cadmium-loaded rats. *Toxicology*. *60*(3). 199-210

Szadkowski, D. Schultze, H., Schaller, K. H. & Lehnert, G. (1969). Ecological significance of the heavy metal content of cigarettes. Lead. cadmium and nickel analyses of tobacco as well as gas and particle phases. *Archiv fur Hygiene und Bakteriologie*. *153*(1). 1-8.

Şimar, S. & Karahan, N. (2021). Doğumda Kordon Kanında Kurşun Ve Kadmiyum Düzeyleri. *Kocatepe Medıcal Journal*. 287.

Torres-Sánchez, L., Vázquez-Salas, R. A., Vite, A., Galván-Portillo, M., Cebrián, M. E., Macias-Jiménez, A. P., Rios, C. & Montes, S. (2018). Blood cadmium determinants among males over forty living in Mexico City. *Science of The Total Environment*. *637*. 686-694.

Vural, N. (2005). *Toksikolojı*. Ankara Universitesi Eczacılık Fakultesi Yayınları No: 73. Ankara. Sayfa 533

Zenzes, M. T., Krishnan, S., Krishnan, B., Zhang, H. & Casper, R. F. (1995). Cadmium accumulation in follicular fluid of women in in vitro fertilization-embryo transfer is higher in smokers. *Fertility and sterility*. *64*(3). 599-603.

BÖLÜM IV

NÖRONLARDAKİ ENERJİ TÜKETİMİNİN SICAKLIK BAĞIMLILIĞININ İKİ BÖLMELİ MATEMATİKSEL MODELDE ANALİZ EDİLMESİ

Sevgi ŞENGÜL AYAN

Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Endüstri Mühendisliği
Antalya Bilim Üniversitesi, Döşemealtı, Antalya, Turkiye
sevgi.sengul@antalya.edu.tr
Orcid No: 0000-0003-0083-4446

1. Giriş

Genellikle ani voltaj yükselmesi veya "spike" olarak bilinen aksiyon potansiyelleri (AP), beyin hücreleri arasındaki veya daha spesifik olarak nöronlar arasındaki birincil iletişim aracıdır. AP üretmek, yüksek enerjili ve yüksek metabolik gerektiren bir süreçtir. Dahası, altta yatan nörodinamikler doğrusal olmadığından, nöronlar arası kodlamayı anlayıp analizini yapmak son derece zordur. Beynin operasyonları ve içinde meydana gelen bilgi işleme, enerji tüketimi ve verimlilik ilkeleri tarafından yönlendirilmektedir. Serebral korteksin piramidal nöronlarındaki AP'lerin enerji tüketimi dendritik sıcaklıktan etkilenir ve bunlar biyofiziksel temelli modeller kullanılarak literatürde araştırılmıştır (Hoffman ve ark., 1997; Yi ve ark., 2017, 2019). Metabolik olarak pahalı olan gelen sinyaller, serebral kortekste bulunan kortikal piramidal hücreler tarafından verimli bir şekilde işlenir. Bilgiyi kodlamak ve hesaplamaları gerçekleştirmek için çeşitli AP formları uygulanır (Torrealdea ve ark., 2009). Piramidal bir hücrede, bu farklı AP formları enerjiyi kullanmanın temel mekanizmasıdır. Nöron sağkalımı söz konusu olduğunda (Sheng Z, 2017), gelişim (Steiner, P., 2019), hücre bütünlüğü (Safi ve ark., 2017) ve evrim, beyindeki mevcut enerji miktarı, bir nöronun üretebileceği ve kullanabileceği hesaplama kapasitesi gibi sınırlıdır. Sistemin bilgi hızı, kodlama kapasitesi, sinyal aktarım yöntemi ve iletim güvenilirliği, sistemin enerjiyi ne kadar verimli kullandığına bağlıdır. Bu nedenle uyarılabilir hücre modelleri tasarlarken enerji tüketimini düşünmek önemlidir.

Çoğu zaman, bilim adamları bir nöronun bir aksiyon potansiyeli sırasında ne kadar enerji kullandığını anlamak için, bazı aksiyon potansiyellerini kayıt edip ve membranın aynı şekilde depolarize olmasını sağlamak için kaç sodyum iyonuna ihtiyaç duyulacağını hesaplayarak bulurlar. Bu hesaplanan Na^+, nöronun dinlenme durumunu korumak için iyonik pompaların kaç pompa döngüsüne veya

ATP molekülüne ihtiyaç duyacağına dair bir tahmin verir. Maksimum enerji verimli aksiyon potansiyelinde depolarizasyona neden olan içe doğru Na^+ akımı ile repolarizasyona izin veren dışa doğru K^+ akımı arasında kesişme olmaması gerektiği düşünülür. Bu iki karşıt akımın kesişmesi durumunda pozitif iyonların dengeli transferi gerçekleşecektir. Hodgkin, kalamar devi aksonunu araştırdığında, aksiyon potansiyeli yaratmak için gerekenden neredeyse dört kat daha fazla Na^+ girişi fazlalığı olduğunu keşfetmiştir (Hodgkin, 1975). Carter ve Bean (2009) ise, farklı Na^+ kanal kinetiği yerine, nöronları sodyuma izin verme yeteneklerinde farklı kılan ana şeyin AP'lerinin şekli olduğunu söylemektedir. Farklı uyarılabilir hücrelerin enerji tüketimi üzerine çok sayıda çalışma yapılmış ve sonuçlar şu makalelerde yayınlanmıştır (Sengupta ve diğerleri, 2010; Yu ve diğerleri, 2016; Wang ve diğerleri, 2017; Yu ve diğerleri, 2018; Zhu ve diğerleri, 2018). Buradaki çalışmada, kortikal nöronlar için enerji tüketimi ve iyonik kanal tepkileri üzerindeki sıcaklığın etkisi, bir bilgisayar modeli ve bir dizi simülasyon kullanılarak araştırılmaktadır.

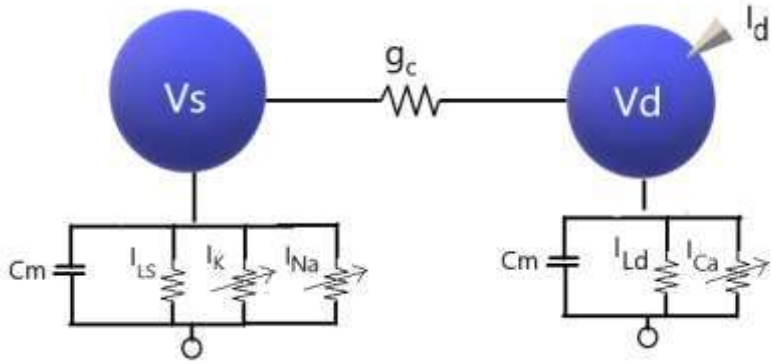
Ortamın sıcaklığı, nöronların kullandığı enerji miktarı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. İyon kanallarının iletkenliği, aktivasyonu ve inaktivasyonu, sıcaklığın yanı sıra kuplaj (nöronlar arasındaki bağlanma) iletkenliği ve uygulanan akımlardan etkilenir. Bilim adamları uzun yıllardır sıcaklığın sistem dinamiği üzerindeki etkilerini derinlemesine incelemektedirler (Taylor ve Kerkut, 1958). Memeli aksonlarında aksiyon potansiyeli oluşumunun, vücut sıcaklığından dolayı omurgasız aksonlarından çok daha fazla enerji verimli olduğu bilinmektedir (Yu ve ark., 2012). Genel olarak artan sıcaklık, kanalların maksimum iletkenliklerinde artışlara ve kanalların daha hızlı aktivasyon ve inaktivasyon oranlarına neden olur (Frankenhaeuser ve Moore, 1963). Hatırlanması gereken en önemli şey, farklı türlerdeki iyonik kanalların sıcaklıktan farklı şekillerde etkilenmesidir. (Schauf, 1973; Kukita, 1982; Tang ve diğerleri, 2012; Ranjan ve diğerleri, 2019). Sıcaklık ayrıca karmaşık olabilen voltaj ve akım eşikleri dahil olmak üzere nöronal içsel uyarılabilirlik üzerinde de çeşitli etkilere sahiptir (Sjodin ve Mullins, 1958; Guttman, 1966; Fitzhugh, 1966). Somatik ve dendritik bölümler arasındaki elektriksel etkileşimin sıcaklıkla modüle edilmesinden dolayı nöronların AP şekilleri bu sıcaklık değişiminden etkilenir. Bu çalışmada, soma ve dentrit ısısının nöronun enerji harcamasına ne kadar etkili olduğu sorusunu cevaplamak için soma-dendrit modeli adı verilen iki bölmeli bir model kullanılmıştır.

Membran akımlarını ilk kez matematiksel olarak modelleyen Hodgkin ve Huxley (1952) ile nöronların bütünleştirici özelliklerini araştırmak için kompartman modellerini ilk kullanan Wilfrid Rall (1964)'un çalışmalarından bu yana nicel bir model olarak diferansiyel

denklemler, nörobiyoloji ve sinirbilim araştırmalarında sıklıkla kullanılmaktadır (Torrealdea ve diğerleri, 2009; Liu ve diğerleri, 2018; McGahan ve Keener, 2020; Şengül Ayan ve diğerleri, 2020). Jenerik bir model nöronun konumu ile ilişkili fiziksel enerjiyi ölçen bir enerji fonksiyonu oluşturmak için genel olarak diferansiyel denklemleri kullanırız. Burada da beyin biyoenerjisi ve sıcaklık etkisi arasındaki bağlantıyı açıklamak amacıyla biyofiziksel bir diferansiyel denklem modeli geliştirilmiştir. Herhangi bir biyolojik mekanizmanın sıcaklık katsayısı olan q_{10}, bu işlemin sıcaklık hassasiyetini tanımlamak için kullanılabilir. Blehrádek (1926) ilk olarak q_{10} değerini, on derecelik bir sıcaklık farkıyla ayrılan bir reaksiyon hızının sıcaklığa bağlı oranı olarak tanımlamıştır. İyon kanalı araştırmalarında, q_{10} değerini hesaplamak için reaksiyon hızlarından ziyade akım genlikleri veya zaman sabitleri sıklıkla kullanılır. Bir kanalın termodinamik açısından ne kadar iyi çalıştığını göstermek için genellikle bireysel bir q_{10} değeri kullanılır ve bu çalışmada değişen q_{10} değerleri ile sıcaklık modelimize kalibre edilmiştir. Ayrıca, nöronların ateşleme kalıpları ile beyin enerji süreci arasındaki niceliksel ilişkiler araştırılmıştır. AP'ler voltaj kapılı iletkenler kullanılarak üretildiğinden, sistemin model dinamiklerine büyük ölçüde bağımlı olduğu gösterilmiştir. Sürekli diferansiyel denklemlerde uygulanabilecek yaklaşımımız yaygın olarak kullanılan nöron modellerinin çoğu için geçerlidir ve diğer hücreler için de uygulanabilir.

2. Matematiksel Model

Bu çalışmada verilen yaklaşım, iki bölmeli ve dört değişkenli Pinsky-Rinzel (PR) modelinin indirgenmesine dayanmaktadır (Pinsky ve Rinzel, 1995). Şekil 1, uygulanan dendritik akımı (I_d), iyonik akımları (I_{LS}, I_K, I_{Na}, I_{Ld}, I_{Ca}) ve somatik (V_s) ve dendritik (V_d) bölmeler arasındaki kuplaj iletkenliğini (g_C) gösteren modelimizin hesaplamalı bir analoğudur. Aktif akımlar ve geçit kinetiği, PR modelindekiyle aynı tutulmuştur, ancak bölme başına akım sayısı en aza indirgenmiştir. Kalsiyum akımı, I_{Ca}, dendritik bir bölmede kabul edilirken, hızlı yükselen sodyum I_{Na} ve gecikmeli doğrultucu potasyum I_K akımları, soma bölmesiyle sınırlandırılmıştır. Burada tanımlanan model, kalitatif analize izin verecek kadar uygundur ve PR modelinin özelliklerinin çoğunu barındırır. Bu tür indirgemeler daha önce farklı çalışmalarda nitel bir araç olarak uygulanmıştır (Destexhe, 2001; Hendrickson ve diğerleri, 2010; Amsalem ve diğerleri, 2020).



Şekil 1: Elektriksel olarak soma-dendrit modelinin devre şeması gösterilmiştir. Soma benzeri bölmedeki aktif akımlar sodyum ve potasyumdur, dendrit benzeri bölmedeki aktif akım ise kalsiyumdur. Modelde dışarıdan gelen iyonik akım (I_d) dendritik odaya uygulanmıştır.

Somatik ve dendritik membran potansiyellerinin dinamik akım dengesini gösteren denklemler, denklem seti (1) ile tanımlanmıştır.

$$C_m \frac{dV_s}{dt} = -G_{Na}(m,h)(V_s - V_{Na}) - G_K(n)(V_s - V_K) - G_{Ls}(V_s - V_L) - \frac{G_C}{p}(V_s - V_d) \quad (1)$$

$$C_m \frac{dV_d}{dt} = -G_{Ca}(s,c)(V_d - V_{Ca}) - G_{Ld}(V_s - V_L) - \frac{G_C}{1-p}(V_d - V_s) + \frac{I_d}{1-p}$$

Burada $C_m = 11\mu F/cm^2$ membran kapasitansını, V_d (mV), ve V_s (mV) ise referans potansiyelinden soma ve dendritin (mV) zar potansiyellerindeki varyasyonlarını göstermektedir. $V_K = -80\,mV$, $V_{Na} = 55\,mV$, $V_{Ca} = 140\,mV, V_L = -65mV$ sırasıyla potasyum, sodyum, kalsiyum iyonları ve kaçak akımlar için Nernst potansiyelleridir. $G_K(n) = \overline{g_K}n^4, G_{Na}(m,h) = \overline{g_{Na}}m^3h, G_{Ca}(s,c) = \overline{g_{Ca}}s^2c$ ise K^+, Na^+ ve Ca^{2+} kanalları için iletkenlikler olup, $\overline{g_K} = 18\,ms/cm^2$, $\overline{g_{Na}} = 45\,ms/cm^2$ ve $\overline{g_{Ca}} = 0.8\,ms/cm^2$ sırasıyla maksimum iletkenlikleri belirtir. Sızıntı akımlarının iletkenlikleri G_{Ls}=$G_{Ld} = 0.1\,ms/cm^2$ sabit olarak kabul edilmiştir. G_C soma ve dendrit bölmeleri arasındaki bağlantı iletkenliğidir ve bir AP'nin ani çıkış yani spike mı yoksa firing dediğimiz yanma mı gerçekleştireceğini belirleyen kritik bir faktördür. Aksi belirtilmedikçe, buradaki analizde G_C= 0.5 olarak kullanılır. $I_d = 3$ sabit dendritik akım enjeksiyonudur.

p ve 1-p temel morfolojik parametrelerdir. Sırasıyla soma ve dendrit benzeri bölmelerin kapladığı hücre alanının yüzdesini gösterirler.

Geçit değişkenleri m, h ve n aşağıdaki Langevin denklemlerine uyar:

$$\frac{dx}{dt} = q_{10}\left[a_x\left(V_{s,d}\right)(1-x) - \beta_x\left(V_{s,d}\right)x\right], \quad x = n, h, s, c \qquad (2)$$

ve Na^{2+} aktivasyonunun $m = m_\infty(V_s)$ olduğu varsayılır. Burada $q_{10} = 3^{\frac{Temp-21}{10}}$, 21˚C'de deneysel olarak hesaplanan hız sabitlerini ayarlayan sıcaklığa bağlı bir katsayıyı gösterir. Denklem 3, hız sabitleri a_x ve β_x olan bir aktivasyon sürecine sahip olan iyon kanallarının stokastik kinetiğini gösterir. Kanalların açılma ve kapanma oranları aşağıdaki gibi denklem seti 3 ile modellenmektedir.

$$\begin{aligned}
a_n(V) &= -.01(v+34)/(\exp(-0.1(V+34)) - 1) \\
\beta_n(V) &= .125\exp(-(V+44)/25) \\
a_m(V) &= -.1(V+33)/(\exp(-0.1(V+33)) - 1) \\
\beta_m(V) &= 4\exp(-(V+58)/12) \\
a_h(V) &= 0.07\exp(-(V+50)/10) \qquad (3) \\
\beta_h(V) &= 1/(\exp(-0.1(V+20)) + 1) \\
a_s(V) &= 0.005(V+27)/(1-\exp(-(27+V)/3.8)) \\
\beta_s(V) &= 0.94\exp(-(V+75)/17) \\
a_c(V) &= 0.000457\exp(-(V+13)/50) \\
\beta_c(V) &= 0.0065/(1+\exp(-(V+15)/28))
\end{aligned}$$

3. Soma-Dendrit Modelinde Enerji Tüketiminin Hesaplanması

Önceki kayıt ve modelleme araştırmalarına göre, iyonik akım kinetiği aksiyon potansiyeli üretiminde son derece önemlidir çünkü aksiyon potansiyellerinin ne kadar verimli üretildiğini belirlerler. Nöronları çalıştırmak maliyetlidir, çünkü kısmen sinir hücreleri, hücrenin dışında, içlerindekinden önemli ölçüde daha yüksek miktarda Na^+ konsantrasyonu iyonlarına ihtiyaç duyar. Aktif sinyalleşme sırasında, Na^+ nöron hücrelerinin içine girer ve ATP hidrolizi yoluyla enerji harcamasını gerektiren Na^+/K^+ iyon pompasının aktivitesi aracılığıyla hücre dışı konumuna geri döndürülmelidir. Nöronal zarın sodyum iyonlarını sızdırmasının başka bir yolu da bu Na^+ akışlarıdır. Girişteki açıklamaya dayanarak, nöronun doğrudan enerji kaynağı olarak görev yapan iyon pompası tarafından harcanan ATP miktarının bir nörona

sağlanan enerji miktarını değerlendirmek için kullanılabileceği sonucuna varılabilir. Bir nöron tarafından harcanan enerjiyi hesaplamak için önce zar geçirgenliği, Nernst potansiyeli ve iyon akımı kullanılarak hesaplanabilen elektrik potansiyel enerjisinden değiştirilen joule ısısını hesaplamamız gerekir. Bu bağlamda Şekil 1'deki gibi bir analog elektrik devresinin enerji tüketimini ölçmeye dayalı bir fikir kullanılmıştır ve benzer çalışmalar başka hücereler ve devreler için literatürde mevcuttur (Liu ve diğerleri 2018; Zhu ve diğerleri. 2018; Wang ve diğerleri. 2017; Moujahid ve diğerleri. 2011).

Belirli bir anda iyonların Nernst potansiyelleri tarafından üretilen soma H_s ve dendrit H_d ve eşdeğer pillerin membran kondansatöründe biriken toplam elektrik enerjisi şu şekilde hesaplanır:

$$H_s(t) = \frac{1}{2}C{V_s}^2 + H_{Na} + H_K + H_{Ls} + H_c$$

$$H_d(t) = \frac{1}{2}C{V_d}^2 + H_{Ca} + H_{Ld} + H_C + H_d \qquad (4)$$

burada denklem seti 4'te bulunan $\frac{1}{2}CV^2$ kapasitörün toplanan elektrik enerjisini gösterir. $H_{Na}, H_K, H_{Ls}, H_{Ca},\ H_{Ld},\ H_C,\ H_d$ sırasıyla pillerdeki enerjidir. Bir pilin bir devreye verdiği elektrik enerjisi oranı, pilden geçen elektrik akımının elektromotor kuvvetiyle çarpımı olarak bilinir. Sonuç olarak, yukarıda belirtilen enerjinin zamana göre toplam türevi, elektrik gücünü verecektir ve aşağıdaki gibi hesaplanabilir:

$$\frac{dH_s(t)}{dt} = CV_s\dot{V}_s + I_{Na}V_{Na} + I_KV_K + I_{Ls}V_{Ls} + I_CV_C$$

$$\frac{dH_d(t)}{dt} = CV_d\dot{V}_d + I_{Ca}V_{Ca} + I_{Ld}V_{Ld} + I_CV_C + I_dV_d \qquad (5)$$

Denklem 1'deki $\dot{V}_s$ and $\dot{V}_d$ 'yi denklem seti 5'e yerleştirdiğimizde, denklem seti 6 şu şekilde elde edilir;

$$\frac{dH_s(t)}{dt} = -I_{Na}(V_s - V_{Na}) - I_K(V_s - V_K) + I_{Ls}(V_s - V_{Ls}) + I_C(V_s - V_C)$$

$$\frac{dH_d(t)}{dt} = -I_{Ca}(V_d - V_{Ca}) - I_{Ld}(V_d - V_{Ld}) - I_C(V_d - V_C) + I_dV_d \qquad (6)$$

Modelde tanımlandığı gibi iyonik akımlar için denklemleri değiştirirsek, devrenin enerji tüketimi için denklem seti 7'yi aşağıdaki gibi elde ederiz;

$$\frac{dH_s(t)}{dt} = -G_{Na}(m,h)(V_s - V_{Na})^2 - G_K(n)(V_s - V_K)^2 - G_{Ls}(V_s - V_L)^2 - \frac{G_C}{p}(V_s - V_d)V_s$$

$$\frac{dH_d(t)}{dt} = -G_{Ca}(s,c)(V_d - V_{Ca})^2 - G_{Ld}(V_s - V_L)^2 - \frac{G_C}{1-p}(V_d - V_s)V_d + \frac{V_d I_d}{1-p} \quad (7)$$

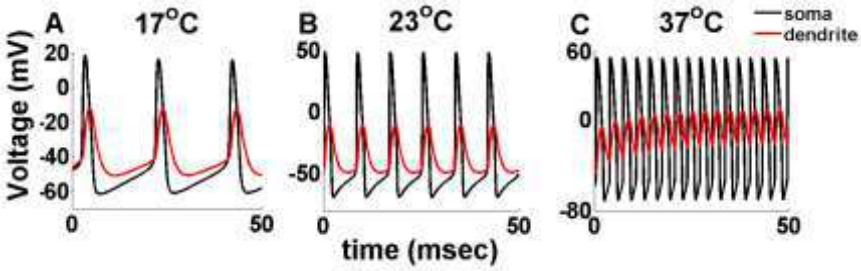
Bu çalışma boyunca, somanın metabolik tüketimini hesaplamak için soma denkleminin H_s(t) birinci türevinin sağ tarafındaki üç iyon kanalının ($Na^{+,}$ K^+ ve soma sızıntısı) katkılarının toplamları kullanılmıştır.

Son terim, dendritin iç iletkenliği boyunca somadan dendrite akan iç akımdaki toplam enerji dengesini gösterir. Ek olarak, sistemdeki ikinci denklemin sağ tarafında bulunan Ca^{2+} ve dendrit sızıntı kanalının genel katkısı, sistemdeki dendritin metabolik tüketiminin hesaplanmasına hizmet eder. $\dot{H_d}(t)$ denklemindeki üçüncü terim, dendritten somaya giden iç akımın açığa çıkardığı enerji miktarını hesaplamak için kullanılır. Her nöron için, ona elektrik gücü sağlayan çoklu bağlantılar, dendritik denklemin son terimi $\frac{V_d I_d}{1-p}$ ile temsil edilir. Toplam enerji tüketimini elde etmek için ve tanımlanan diferansiyel denklemi çözmek için 0,05 ms'lik adımlarla Runge-Kutta 4. Mertebe metodu kullanılmıştır.

4. Soma-Dentrite Modelinin Enerji Tüketiminin Model Parametreleri Açısından İncelenmesi

Kortikal akson modellerinde spike etkinliğini araştırmak için kortikal akson simülasyon çalışmaları genellikle fiziksel duruma uygun olarak 17 ºC ile 37 ºC arasında kullanılmıştır (Alle ve ark., 2009). Araştırmamızın bir parçası olarak, bu sıcaklık değişimlerinin iyonik kanal dinamiklerinin neden olduğu enerji tüketimini açıklamaya yardımcı olup olamayacağına bakılmıştır. Soma-dendrit model denklemleri Şekil 2'de gösterildiği gibi 17 ºC, 23 ºC ve 37 ºC'de entegre edilerek bir dizi aksiyon potansiyeli oluşturulmuştur. 23ºC'lik kontrol sıcaklığı için depolarizasyondan sonra dendritin membran potansiyeli -50 mV'den -10 mV'a değişir (Şekil 2B). Daha az genliğe sahip dendrit spikelarının hareketleri, literatürde görülenlerle uyumludur. Sıcaklığın bir fonksiyonu olarak, hem dendritik spikelar hem de somatik aksiyon potansiyeli için uçlar arası aralıkta önemli bir azalma veya spike frekansında bir artış gözlemlenebilir. Sıcaklık düşük olduğunda,

somatik aksiyon potansiyelleri küçülür, ancak dendritik spikeların genliği aynı kaldığı görülmüştür. Ek olarak, artan sıcaklık, her iki ani yükselme süresinde küçük bir azalmaya neden olmuştur.



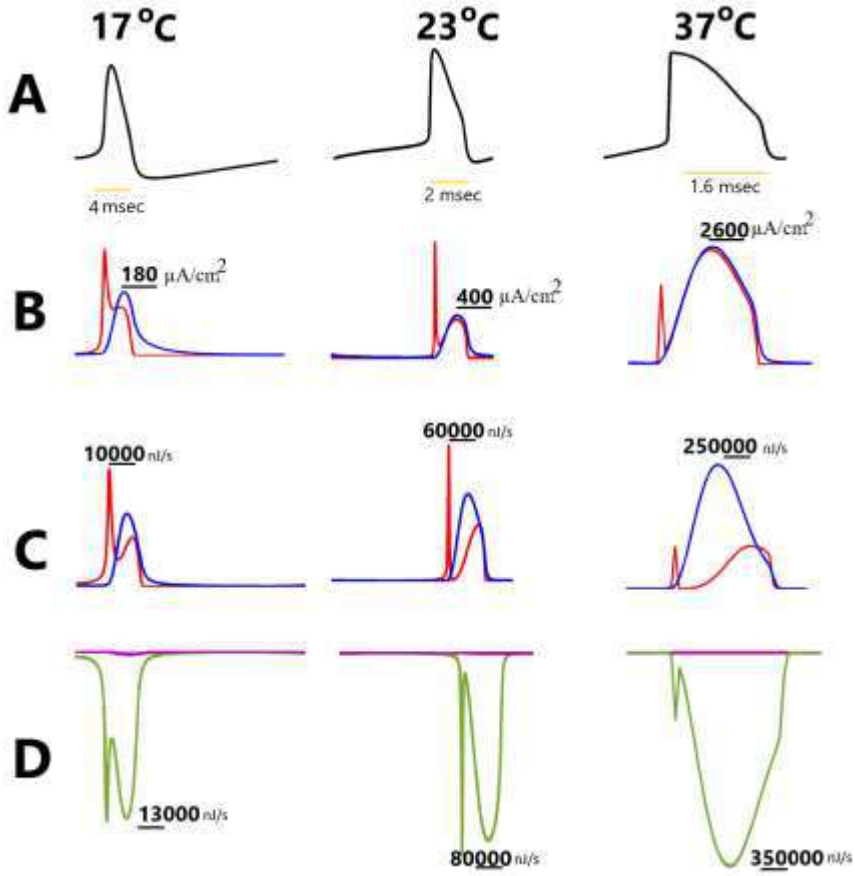
Şekil 2: A) 17°C, B) 23°C ve C) 37°C'de oluşturulan somatik aksiyon potansiyeli (siyah) ve dendritik spike (kırmızı) hareketleri gösterilmiştir.

Aksiyon potansiyellerinin dinamiklerindeki bu belirgin değişikliklere yanıt olarak metabolik maliyet nasıl değişir? Bu merak uyandıran soru, Şekil 3'te gösterildiği gibi, tek bir artış sırasında soma ve dendrit için denklem seti 7 ile metabolik tüketimin hesaplanmasıyla yanıtlanmaya çalışılmıştır. Başlamak için, soma bölmesinin üç farklı sıcaklıktaki enerji tüketimine bakılmıştır: 17°C, 23°C ve 37°C. Soma, hem anlık Na^+ akımına hem de dışa doğru gecikmeli doğrultucu K^+ akımına sahip olduğundan ve enerji verimliliği bu akımların kinetiğiyle bağlantılı olduğundan, her sıcaklıkta ne kadar enerji tüketildiği hesaplanmıştır. Şekil 3A'ya göre, sıcaklık bu seviyelere yükseltildiğinde somatik AP uzunlukları sırasıyla yaklaşık 4 ms, 2 ms ve 1,6 ms olduğu görülür (Şekil 3A). Sonuç olarak, sıcaklık yükseldiğinde, Şekil 3B'de gösterildiği gibi, aksiyon potansiyeli oluşumu sırasında meydana gelen Na^+ ve K_+ akımlarının etkileşiminde büyük bir artış görülebilir. Bu bağlantının, sıcaklık düştüğünde somatik aksiyon potansiyellerinin daha yavaş hareket etmesinden kaynaklandığını düşünüyoruz, bu da içeriye doğru Na^+ ve dışa doğru K^+ akımları arasında daha az örtüşme olması ve aksiyon potansiyelinin süresinin uzaması anlamına gelmektedir.

İyonların her biri, somatik aksiyon potansiyellerinin üretiminde yer alan iyon akımlarının ve enerji tüketimine yaptıkları katkının daha derinlemesine araştırılmasına izin veren elektrokimyasal enerji tüketimini gösteren Şekil 3C ile temsil edilmektedir. Sodyum akımı negatif olmasına rağmen, bu çizimde K^+ eğrisi ile örtüştüğü miktarın daha iyi anlaşılmasını sağlamak için pozitif bir işaretle gösterilmiştir. Soma tarafından Na^+ iyonlarının metabolik tüketimi sıcaklıktan bağımsız olarak artarken, K^+ iyon pompalama tüketimi sıcaklıkla daha çarpıcı bir şekilde artmaktadır. Sodyum ve potasyum akımlarının her ikisinin de pozitif yükler içermesine rağmen, hücre zarı boyunca zıt

yönlerde hareket ederek bu ayrımı yaparak, karşılıklı örtüşmeleri meydana geldiği ölçüde birbirlerini olumsuzladıklarını ve önemli ölçüde daha küçük bir ağ ile sonuçlandıklarını belirtmek çok önemlidir. Böylece, somatik AP akımlarının enerji kaynağı, Na^+ ve K^+ akımları ile yedeklenir.

Şekil 3D'de soma ve dendrit bölmesinin toplam metabolik enerji kullanımı gösterilmektedir. Bu değerin negatif olduğunu ve iyon kanallarında herhangi bir zamanda saniyede kullanılan tüm enerji miktarını, buna kaçak ve kuplaj akımlarını da gösterdiğini belirtmek önemlidir. Bu elektrokimyasal enerji tüketimi maksimum 13 000 nJ/s'ye ulaşır ve sıcaklık 17°C'den 37°C'ye yükseldikçe artar. İyon pompaları, nöronun çalışmaya devam etmesi için ATP moleküllerinin hidrolizi ile biyolojik olarak verilen bu enerji oranını yeniden doldurmalıdır. Dendritik spikeların enerji tüketiminin, beklendiği gibi hem aktif Na^+ hem de K^+ akımlarına sahip olan dendritik AP'ninkinden önemli ölçüde daha küçük olduğuna dikkat edilmelidir.



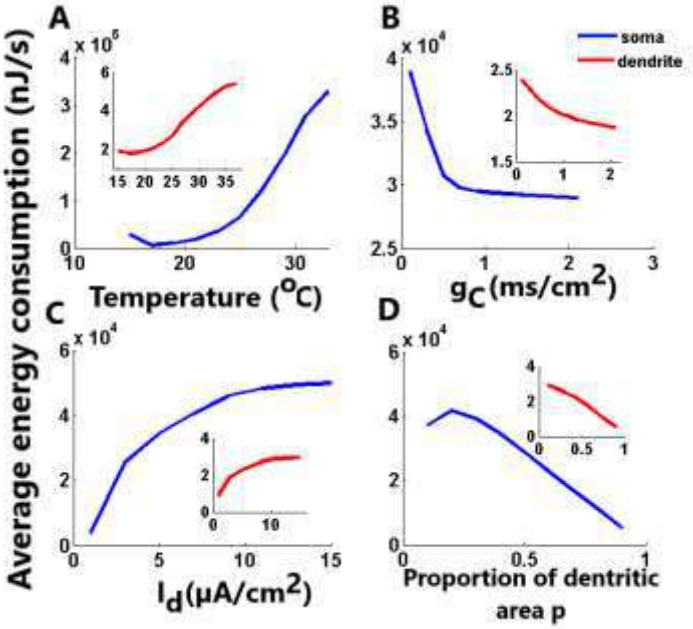
Şekil 3: Sıcaklık arttıkça aksiyon potansiyeli üretimi için gereken enerji miktarı da buna bağlı olarak artar. A) Üç farklı sıcaklıkta aksiyon potansiyeli şekilleri: 17ºC, 23ºC ve 37ºC verilmiştir. Her bir AP'nin süresi azaldıkça ateşleme sıklığı artar. B) Üç farklı sıcaklıkta aksiyon potansiyeli oluşumu sırasında karşılık gelen Na^+ ve K^+ akımları: 17°C, 23°C ve 37°C gösterilmektedir. C) Sırasıyla 17°C, 23°C ve 37°C sıcaklıklarda Na+ (kırmızı) ve K+ (mavi) iyonlarıyla ilişkili elektrokimyasal enerji tüketimi eğrisi hesaplanmıştır. D) Soma (yeşil) ve dendrit (eflatun) bölümlerinin toplam metabolik enerji tüketimi, 17ºC ile 37ºC arasında değişen sıcaklıklarda tekrar gösterilmiştir.

4.1 Model Parametrelerine Göre Ortalama Enerji Tüketimi

Bir nöronun tükettiği anlık enerji miktarı ilginç olsa da, aksiyon potansiyelinin oluşum periyodu boyunca sürekli değiştiği için doğrudan ilgi çekici değildir. Birim zaman başına ortalama değerler bu bağlamda daha bilgilendiricidir. Bir nöronun tipik metabolik talebinin, ateşleme hızına yanıt olarak ne derece değiştiğini incelemek için, uzun süreler boyunca iyon tüketimi, model parametrelerinin çeşitli değerlerinde

1000 ms olarak hesaplanmıştır. Sıcaklık yükseldikçe, Şekil 4A'daki grafik, soma ve dendritteki her bir kanalın zaman içinde ne kadar enerji kullandığını gösterir. Sıcaklık yükseldiğinde, dendritik spikeların oluşumuyla ilişkili daha yüksek enerji gereksinimi kolayca görünür hale gelir. Ancak somatik AP durumunda, hem aşırı düşük hem de aşırı yüksek sıcaklıklarda tam tersi davranış gözlemlenebilir. 33 ^{o}C'den sonra enerji verimliliğindeki bu düşüş, Na^{+} ve K^{+} akımlarının örtüşmesinden kaynaklanmaktadır ve nöronların daha yüksek sıcaklıklarda daha enerji verimli olduğu önceki çalışmaların bulgularıyla tutarlıdır. Genel olarak, frekansın sıcaklığın bir fonksiyonu olarak yükseldiği söylenebilir. Bununla birlikte, bursting dediğimiz yanma davranışı şiddetli sıcaklıklarda çok değişkendir, bazı hücreler sıcaklık arttıkça frekansta bir azalma sergilerken, diğerleri frekansta bir artış gösterir. Soma-dendrit modelimizde iç dinamikleri düzenleyen bir diğer pasif özellik, iki kompartıman arasındaki g_c kuplaj iletkenliğidir. Şekil 4B'de görüldüğü gibi, kuplaj iletkenliği arttıkça her iki bölme için ortalama enerji tüketimi aynı anda azalmaktadır. Bu, verilerin gösterdiği gibi, tek tek spikeların oluşturulmasının daha az enerji tükettiğini ve bağlantı iletkenliği yüksek olduğunda metabolik olarak daha verimli hale geldiğini göstermektedir.

Periyodik dendritik spikelar, modelde tanımladığımız üzere orta akım seviyeleri ile sürekli uyarımın bir sonucu olarak üretilir. Uygulanan dendritik akımın 1 mV'den 15 mV'a yükseltilmesi, hem soma benzeri bölme hem de dendrit benzeri bölme için frekanstaki artışla orantılı olarak enerji tüketiminde bir artışa neden olmuştur ve enerji tüketimi doğrusal bir şekilde artmıştır. p azalmaya başladığında, artan I_d'nin tersi yönünde, hücre uyarılabilirliğinin baskın kaynağı olarak soma devralmaya başlar. Bu sefer, enerji tüketimi önemli ölçüde daha düşüktür ve bu p'nin [0.2-0.9] aralığına düşer. Bunun nedeni, bu aralıktaki K^{+} akımının bir sonucu olarak interspike aralığı arttıkça frekansın azalmasıdır. Sengupta ve ark. (2010), tek bölmeli modeller kullanarak, zar alanının bilgi kodlaması için kullanılan erişilebilir kanalların sayısını, sinyallerin gönderilme hızını ve hücrenin enerji verimliliğini sınırladığını gösterir. İki bölmeli modellerin öngördüğü gibi soma veya dendritin zar alanı, yazarın bulduğuyla aynı olan AP'lerin ne kadar iyi çalıştığı konusunda bir faktördür.



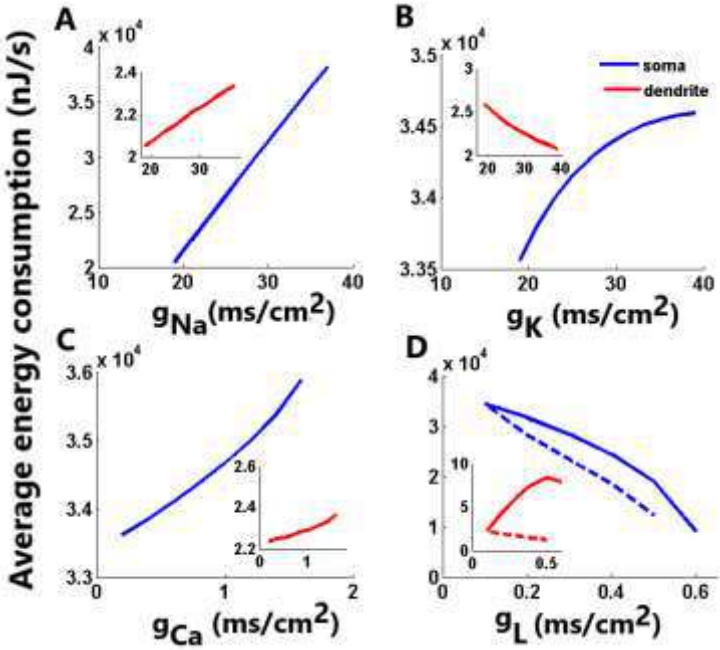
Şekil 4: Her saniye, soma için ortalama toplam enerji tüketimi aşağıdaki değişkenlerin bir fonksiyonu olarak hesaplanır: A) sıcaklık, B) kuplaj sabiti, C) uygulanan dendritik akım, D) somatik alanın oranı. Benzer şekilde, dendrit karşılaştırması için ortalama enerji tüketimi, şeklin iç kısmında gösterilmektedir.

İyon kanallarının iletkenliğini bozarak, bunlarla bağlantılı aksiyon potansiyellerinin enerji harcamasını da modelleyebiliriz. Nöronun zar potansiyeli eşiği aştığında voltaj kapılı Na^+/Ca^{2+} karışık bir kanal açılır. Bu, Na^+ ve Ca^{2+} iyon kanallarının nöronu açmasına ve onu depolarize etmesine izin verir. Bu etki, sırayla, voltaj kapılı Na^+ kanallarının açılmasında bir artışla sonuçlanır, bu da membranın daha fazla depolarizasyonunu teşvik eder. Bu şekilde, açık Na^+ kanallarının sayısı maksimuma ulaşana kadar süreç devam eder ve güçlenir, bu noktada zarın potansiyeli de en yüksek seviyeye ulaşır. Zheng ve diğerleri tarafından yürütülen bir araştırmaya göre, nöronlar, aksiyon potansiyellerinin oluşumu sırasında depolanan enerjiyi nispeten hızlı bir şekilde serbest bırakır. (2014) ve Na^+ iletkenliğini yükseltmek, sonuçlarımıza göre enerji tüketiminin daha da artmasına neden olmaktadır.

Her iki bölme için Şekil 5A'da gösterildiği gibi Na^+ önleyici akımın yoğunluğu ve enerji tüketimi arttığında örtüşme daha önemli hale gelir. Böylece Na^+'nın ilgili AP'ye giriş verimliliği azalır. K^+ iletkenlik etkisine baktığımızda Şekil 5B'de verilen tam tersi sonuçları görüyoruz. Simülasyonlarımıza göre, somadaki aktif akımı aktive

etmek, depolarize edici (içe doğru) veya hiperpolarize edici (dışa doğru) olmalarına bağlı olarak, dendritik spikeların fazla Na^+ giriş oranını artırabilir veya azaltabilir. İçeri doğru I_{Na}'nın aktivasyonu, dendritik haznede lokal bir depolarizasyona neden olur ve bu da dendritik bir yükselmenin meydana gelmesine neden olur. Böyle bir olay, dışarıya doğru akan iç akımın seviyesini düşürme ve onu soma içine akmaya yönlendirme etkisine sahiptir. Na^+ vücuda girdiğinde, enerji tasarrufu sağlayacak ve AP'yi daha etkili hale getirecek olan somatik zarı depolarize etmek için iç akımın onunla birlikte çalışması gerekir.

Larkum, 2013, bir dendritik Ca^{2+} artışının soma/aksonda bir AP patlamasına neden olduğunu ve hücrenin ateşleme modunu patlamaya değiştirdiğini göstermiştir. Bu keşif, burada tanımlanan iki bölmeli model tarafından iyi bir şekilde yeniden üretilmiştir; bu, aynı zamanda dendritik sivri uçun somatik AP başlatmaya nasıl katkıda bulunduğunu da göstermektedir. Ayrıca Na^+ akımına benzer şekilde Ca^{2+} akımının iletkenliğinin arttırılması metabolik enerjinin verimli kullanılmasını kolaylaştırır. Dendritik Ca^{2+} akımı ve somatik Na^+ akımı tarafından gerçekleştirilen entegrasyonun, simülasyonlarımıza dayanarak kortikal piramidal hücreler tarafından metabolik olarak verimli kodlama üzerinde benzer etkilere sahip olduğuna inanıyoruz (Şekil 5C).



Şekil 5: Yaklaşık olarak her saniye soma için ortalama toplam enerji tüketimi aşağıda listelenen değişkenlerin bir fonksiyonu olarak hesaplanır: A) Na^+

iletkenliği, B) K^+ iletkenliği, C) Ca^{2+} iletkenliği ve D) kaçak iletkenlik somatik alan gLs pertürbasyonu kullanıldığında, sonuçları temsil etmek için düz çizgiler kullanılır ve gLd pertürbasyonunun sonuçlarını temsil etmek için noktalı çizgiler kullanılır. Ek olarak, dendrit karşılaştırması için ortalama enerji tüketimi, şeklin iç kısmında gösterilmektedir.

Bir sonraki adımda, modelimizin enerji tüketimi, soma ve dendritin kaçak iletkenliklerinin yoğunluğunun arttırılmasının bir fonksiyonu olarak hesaplanmakta ve sonuçlar Şekil 5D'de gösterilmektedir. g_{Ls} pertürbasyonunun sonuçları düz çizgilerle temsil edilirken g_{Ld} pertürbasyonunun sonuçları noktalı çizgilerle temsil edilir. Bu durumda, bölmeler arasında akan kaçak akımın etkileri, farklı bölmelerde açıkça farklı bir AP verimliliği modülasyonuna dönüştürülür. Somatik kaçak akım somanın daha fazla enerji kullanmasına neden olurken, artan dendritik kaçak akım her iki kompartmanın daha az enerji kullanmasına neden olur.

5. Sonuç

Nöral aktiviteyi destekleyen iyon kanallarının enerji tüketimi ve dinamikleri sıcaklıktan etkilenir. Ayrıca, her iyonik iletkenliğin benzersiz bir sıcaklık duyarlılığı ve enerji verimliliği vardır, bu da nöronların ve sinir ağlarının geniş bir parametre aralığında nasıl güvenilir bir şekilde çalışabileceğine dair zorluğu artırır. Soma ve dendritin iki bölmeli matematiksel modeline dayanarak, bir nöronun farklı sıcaklıklarda ve çeşitli parametre aralıklarında farklı koşullarda enerji tüketimi araştırılmıştır. İlk olarak, sıcaklık ve uyarılabilirlik arasındaki ilişkiyi belirlemek için Hamilton enerjisi hesaplanmıştır. Bunun yanı sıra, farklı serebral aktivite seviyelerinde iyon akımları ve iyon kanalı aktivitesi arasındaki özellikleri ve farklılıkları araştırılmış ve şu sonuçlara varılmıştır. Beklendiği gibi, dendritik spike veya eşik altı aktivite sırasında enerji tüketiminin daha düşük olduğu görülmüştür. Na^+ ve K^+ kanalları elektrik enerjisinin çoğunu tüketir ve yüksek sıcaklıklarda K^+ kanalının güç oranı Na^+ kanalından daha büyük olurken, daha düşük sıcaklıklarda Na^+ akımının güç oranı daha büyük gözlenmiştir. Na^+ akımına benzer bir şekilde Ca^{2+} akımının artan iletkenliği, daha önce belirtildiği gibi metabolik enerjinin verimli kullanımına yardımcı olmuştur. AP'ler voltaj kapılı iletkenler kullanılarak üretildiğinde, sistemin genel bir özelliğinin, modele büyük ölçüde bağımlı olduğu gösterilmiştir. Bu basit olgudan, büyük bir Na^+ kesişimi oluşturan iki büyük voltaj kapılı iletkenliğin, küçük bir örtüşme yükü üreten iki ayrı hızlı iletkenlikle aynı AP şeklini üretebileceği sonucu çıkartılabilir.

Fiziksel bir enerji, model kendi dinamiklerinin enerji dallanmalarını ve dolayısıyla gerçek nöronların sinyalleşme modellerini açıklamakta başarılı olduğu sürece, gerçek nöronların

sinyalleşme modellerinin lineer olmayan birçok dinamik yönünü tanımlayabilen herhangi bir kinetik model ile ilişkilendirilebilir. Bu modelle de tanımlanabilir. Diferansiyel denklem sistemlerinde çok çeşitli düzenli olarak kullanılan nöron modelleri oluşturmak ve onlar ile çalışmak güçlü bir araçtır. Bu araştırmadan elde edilen araştırma, beynin bilgiyi nasıl işlediğinin daha iyi anlaşılmasına yol açabilir. Şu anda araştırılmakta olan çok bölmeli modellerde kolektif davranışın nasıl yönetileceğine dair önemli ipuçları ve fikirler sunabileceği düşünülmektedir.

Kaynakça

Alle, H., Roth, A., & Geiger, J. R. (2009). Energy-efficient action potentials in hippocampal mossy fibers. e-Neuroforum, 15(4), 130-131. doi:10.1515/nf-2009-0405

Amsalem, O., Eyal, G., Rogozinski, N., Gevaert, M., Kumbhar, P., Schürmann, F., & Segev, I. (2020). An efficient analytical reduction of detailed nonlinear Neuron models. Nature Communications, 11(1). doi:10.1038/s41467-019-13932-6

BLEHRÁDEK, J. (1926). Influence of temperature on biological processes. Nature, 118(2960), 117-118. doi:10.1038/118117a0

Carter, B. C., & Bean, B. P. (2009). Sodium entry during action potentials of mammalian neurons: Incomplete inactivation and reduced metabolic efficiency in fast-spiking neurons. Neuron, 64(6), 898-909. doi:10.1016/j.neuron.2009.12.011

Destexhe, A. (2001). Simplified models of neocortical pyramidal cells preserving somatodendritic voltage attenuation. Neurocomputing, 38-40, 167-173. doi:10.1016/s0925-2312(01)00428-3

Fitzhugh, R. (1966). Theoretical effect of temperature on threshold in the Hodgkin-Huxley nerve model. Journal of General Physiology, 49(5), 989-1005. doi:10.1085/jgp.49.5.989

Frankenhaeuser, B., & Moore, L. E. (1963). The specificity of the initial current in myelinated nerve fibres ofXenopus laevis. Voltage clamp experiments. The Journal of Physiology, 169(2), 438-444. doi:10.1113/jphysiol.1963.sp007270

Guttman, R. (1966). Temperature characteristics of excitation in space-clamped squid axons. Journal of General Physiology, 49(5), 1007-1018. doi:10.1085/jgp.49.5.1007

Hendrickson, E. B., Edgerton, J. R., & Jaeger, D. (2010). The capabilities and limitations of conductance-based compartmental Neuron models with reduced branched or unbranched

morphologies and active dendrites. Journal of Computational Neuroscience, 30(2), 301-321. doi:10.1007/s10827-010-0258-z

Hodgkin, A. L., & Huxley, A. F. (1952). A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. The Journal of Physiology, 117(4), 500-544. doi:10.1113/jphysiol.1952.sp004764

Hodgkin, A. (1975). The optimum density of sodium channels in an unmyelinated nerve. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences, 270(908), 297-300. doi:10.1098/rstb.1975.0010

Hoffman, D. A., Magee, J. C., Colbert, C. M., & Johnston, D. (1997). K+ channel regulation of signal propagation in dendrites of hippocampal pyramidal neurons. Nature, 387(6636), 869-875. doi:10.1038/43119

Kukita, F. (1982). Properties of sodium and potassium channels of the squid giant axon far below 0°C. The Journal of Membrane Biology, 68(1), 151-160. doi:10.1007/bf01872261

Larkum, M. (2013). A cellular mechanism for cortical associations: An organizing principle for the cerebral cortex. *Trends in Neurosciences*, *36*(3), 141-151. doi:10.1016/j.tins.2012.11.006

Liu, Y., Yue, Y., Yu, Y., Liu, L., & Yu, L. (2018). Effects of channel blocking on information transmission and energy efficiency in squid giant axons. Journal of Computational Neuroscience, 44(2), 219-231. doi:10.1007/s10827-017-0676-2

McGahan, K., & Keener, J. (2020). A mathematical model analyzing temperature threshold dependence in cold sensitive neurons. PLOS ONE, 15(8), e0237347. doi:10.1371/journal.pone.0237347

Moujahid, A., D'Anjou, A., Torrealdea, F. J., & Torrealdea, F. (2011). Energy and information in Hodgkin-Huxley neurons. Physical Review E, 83(3). doi:10.1103/physreve.83.031912

Pinsky, P. F., & Rinzel's, J. (1995). Intrinsic and network rhythmogenesis in a reduced Traub model for CA3 neurons. Journal of Computational Neuroscience, 2(3), 275-275. doi:10.1007/bf00961439

Rall, W. in *Neural Theory Model* (ed. Reiss, R. F.) 73–97 (Stanford University Press, Palo Alto, 1964

Ranjan R, Logette E, Marani M, Herzog M, Tâche V, Scantamburlo E, Buchillier V and Markram H (2019) A Kinetic Map of the

Homomeric Voltage-Gated Potassium Channel (Kv) Family. *Front. Cell. Neurosci.* 13:358. doi: 10.3389/fncel.2019.00358

Safi, C., Cabas Rodriguez, L., Mulder, W., Engelen-Smit, N., Spekking, W., Van den Broek, L., Olivieri, G., Sijtsma, L. (2017). Energy consumption and water-soluble protein release by cell wall disruption of Nannochloropsis gaditana. Bioresource Technology, 239, 204-210. doi:10.1016/j.biortech.2017.05.012

Schauf, C. L. (1973). Temperature dependence of the Ionic current kinetics ofMyxicolagiant axons. The Journal of Physiology, 235(1), 197-205. doi:10.1113/jphysiol.1973.sp010384

Sengupta, B., Stemmler, M., Laughlin, S. B., & Niven, J. E. (2010). Action potential energy efficiency varies among Neuron types in vertebrates and invertebrates. PLoS Computational Biology, 6(7), e1000840. doi:10.1371/journal.pcbi.1000840

Sheng, Z. (2017). The interplay of Axonal energy homeostasis and mitochondrial trafficking and anchoring. Trends in Cell Biology, 27(6), 403-416. doi:10.1016/j.tcb.2017.01.005

Sjodin, R. A., & Mullins, L. J. (1958). Oscillatory behavior of the squid axon membrane potential. Journal of General Physiology, 42(1), 39-47. doi:10.1085/jgp.42.1.39

Steiner, P. (2019). Brain fuel utilization in the developing brain. Annals of Nutrition and Metabolism, 75(1), 8-18. doi:10.1159/000508054

Tang, L. S., Taylor, A. L., Rinberg, A., & Marder, E. (2012). Robustness of a rhythmic circuit to short- and long-term temperature changes. Journal of Neuroscience, 32(29), 10075-10085. doi:10.1523/jneurosci.1443-12.2012

Taylor, B., & Kerkut, G. (1958). The effect of temperature changes on the activity of poikilotherms. Behaviour, 13(3-4), 259-279. doi:10.1163/156853957x00047

Torrealdea, F. J., Sarasola, C., D'Anjou, A., Moujahid, A., & De Mendizábal, N. V. (2009). Energy efficiency of information transmission by electrically coupled neurons. Biosystems, 97(1), 60-71. doi:10.1016/j.biosystems.2009.04.004

Wang, Y., Wang, R., & Xu, X. (2017). Neural energy supply-consumption properties based on Hodgkin-Huxley model. Neural Plasticity, 2017, 1-11. doi:10.1155/2017/6207141

Rall, W. (1964) Theoretical significance of dendritic trees for neuronal input-output relations. In Neural Theory and Modeling, ed. R.F. Reiss. Stanford Univ. Press.

Yi, G., Fan, Y., & Wang, J. (2019). Metabolic cost of dendritic Ca2+ action potentials in layer 5 pyramidal neurons. Frontiers in Neuroscience, 13. doi:10.3389/fnins.2019.01221

Yi, G., Wang, J., Wei, X., & Deng, B. (2017). Dendritic properties control energy efficiency of action potentials in cortical pyramidal cells. Frontiers in Cellular Neuroscience, 11. doi:10.3389/fncel.2017.00265

Yu, L., Shen, Z., Wang, C., & Yu, Y. (2018). Efficient coding and energy efficiency are promoted by balanced excitatory and inhibitory synaptic currents in neuronal network. Frontiers in Cellular Neuroscience, 12. doi:10.3389/fncel.2018.00123

Yu, L., Zhang, C., Liu, L., & Yu, Y. (2016). Energy-efficient population coding constrains network size of a neuronal array system. Scientific Reports, 6(1). doi:10.1038/srep19369

Yu, Y., Hill, A. P., & McCormick, D. A. (2012). Warm body temperature facilitates energy efficient cortical action potentials. PLoS Computational Biology, 8(4), e1002456. doi:10.1371/journal. pcbi.1002456

Zheng, H., Wang, R., Qiao, L., & Du, Y. (2014). The molecular dynamics of neural metabolism during the action potential. Science China Technological Sciences, 57(5), 857-863. doi:10.1007/s11431-014-5530-4

Zhu, F., Wang, R., Pan, X., & Zhu, Z. (2018). Energy expenditure computation of a single bursting Neuron. Cognitive Neurodynamics, 13(1), 75-87. doi:10.1007/s11571-018-9503-3

Şengül Ayan, S., Sırcan, A. K., Abewa, M., Kurt, A., Dalaman, U., & Yaraş, N. (2020). Mathematical model of the ventricular action potential and effects of isoproterenol-induced cardiac hypertrophy in rats. European Biophysics Journal, 49(5), 323-342. doi:10.1007/s00249-020-01439-8

BÖLÜM V

KANSERE KARŞI GELİŞTİRİLEN PROFİLAKTİK AŞILAR

Ezgi Dağ TAŞKESENLİGİL* & Dr. Öğr. Üyesi Yağmur ÜNVER**

**(Doktora Öğr.), Atatürk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı, 25240, Erzurum, Türkiye,*
*e-mail:*aezgidag@gmail.com, *Orcid no: 0000-0002-5184-8031*

***Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, 25240, Erzurum, Türkiye,*
*e-mail:*yunver@atauni.edu.tr, *Orcid no: 0000-0003-1497-081X*

1. Giriş

Kanser, vücuttaki anormal hücrelerin kontrolsüz bölünmesinin neden olduğu, karmaşık ve çok aşamalı bir hastalıktır (Bray vd., 2018). Dünya genelinde kanser hastalığı, kardiyovasküler hastalıklardan sonra görülen ölüm nedenidir. Günümüzde oldukça sık görülen bu hastalığın teşhis ve tedavisi için çok fazla sayıda yöntem geliştirilerek kullanılmaktadır. Geleneksel kanser tedavi yaklaşımları (cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi) kanserin neden olduğu ölüm oranı üzerinde olumlu etkiler gösterse de hastalığın tedavi edilmesinde hâlâ çeşitli zorluklar bulunmaktadır (Chen vd., 2019; Miniño vd., 2011).

Kanseri tedavi etme yöntemleri, kanserin türü ve evresi dâhil olmak üzere çeşitli faktörlere bağlıdır. Son 25 yılda tanı ve tedavide kaydedilen gelişmelere rağmen, kanser hastalarının gidişatı hakkındaki tahminler, hâlâ tatmin edici değildir. En lokalize kanserler dışında mevcut standart tedavilere verilen yanıtlar zayıftır. Şimdilerde ise alternatif bir tedavi yöntemi olarak umut verici kanser aşıları oldukça ilgi çekmektedir (Yang Lee, Izzard, & Hurt, 2018).

Kansere karşı geliştirilen aşılar bir yüzyıldır ortaya çıkmasına rağmen bulaşıcı hastalıklara karşı geliştirilen aşılar sadece hastalığı önlemeye odaklansa da kanser aşıları, kanseri tedavi etmeye de odaklanmaktadır. Bu bölümde şimdiye kadar çeşitli kanser türlerine karşı geliştirilmiş ve geliştirilmekte olan profilaktik (koruyucu) kanser aşıları ve bu aşıların geliştirilmesinde kullanılan yöntemlerden bahsedilmektedir.

2. Profilaktik Aşılar

Edward Jenner, 200 yıl önce çiçek hastalığını önleyen ilk aşıyı geliştirerek aşı alanında ilk adımı atmıştır. Aşı alanının ilerlemesiyle birlikte insanoğlu çeşitli hastalıklardan korunmuş ve hastalıkları tedavi etmiştir (Macrae, 1967). Profilaktik kanser aşıları, spesifik kanserlerin gelişmesini önlemek için bağışıklık sistemini uyararak kanserin gidişatını iyileştirme ve yayılımını azaltma potansiyeline sahiptir. Şu anda Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan beş aşı, klinik uygulamalarda kullanılmaktadır. Uygulanan bu aşılar, insan papilloma virüsünün (HPV) ve hepatit B virüsünün (HBV) neden olduğu kansere karşı koruma sağlamaktadır. Serviks ve ağız kanseri olmak üzere farklı kanser türleri ile ilişkili çeşitli formları olan HPV, cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon ajanıdır. HPV gelişimini önleyen aşı, aşılanan bireylerin kanserden korunmasını sağlamaktadır. Serviks kanserine neden olan HPV'nin aşı ile önlenmesi, kanserin azalmasına da yol açmaktadır. İskoçya'da, HPV aşısı ile aşılanmış kadınlarda aşılanmamış kadınlara kıyasla servikal displazi'de (CIN) %89 azalma görülmüştür (Palmer vd., 2019). Ayrıca HBV'nin neden olduğu bilinen hepatoselüler kanseri önlemek için Tayvan'da bebeklerin HBV'ye karşı aşılanmasıyla bebeklerde kanser yayılımının azaldığı gösterilmiştir. Aşılanan 6-14 yaş arası Tayvanlı çocuklarda ise hepatosellüler kanser oranının yaklaşık %70 oranında azaldığı bildirilmiştir (Tsai, 2015).

Kanserden korunmak amacıyla tasarlanan profilaktik aşılar nispeten yeni bir gelişmedir. Bu tip kanser aşılarının amacı tümörün gelişmesini önlemektir (Palmer vd., 2019). Dolayısıyla, bu aşılar tümörü tedavi edici değildir. Ancak terapötik aşılara kıyasla, bu aşılar, maliyet ve sağlık açısından birçok avantaj sunmaktadır. Örneğin, Tdap (tetanoz, difteri, boğmaca) gibi çocukluk çağı aşılarından grip aşılarına kadar mevcut aşılar, düşük ve orta gelirli ülkelerde ekonomik fayda sağlamaktadır (Ozawa vd., 2012). Kanser aşıları da başarılı bir şekilde hazırlandığı takdirde kanserle ilişkili sağlık hizmetlerine ait maliyeti azaltabilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki toplam kanser maliyetinin sadece on beş yıl içinde %34 artacağı (2015'te 183 milyar dolarken, 2030'da 246 milyar dolar olacağı) tahmin edilmektedir (Mariotto vd., 2020). Dolayısıyla koruyucu aşılar sayesinde kanser tedavisindeki sağlık hizmetleri maliyetleri önemli oranda düşürülebilir (Crews vd., 2021).

2.1. Profilaktik Kanser Aşıları ve Bağışıklık Sistemi

Profilaktik bir kanser aşısının amacı, bağışıklık sisteminin kanser antijenlerini yabancı olarak algılayıp bu antijenlere karşı bir yanıt oluşturmasıdır. Böylelikle bireyde karsinojenez meydana gelmesi durumunda vücutta ilgili kanser antijenine karşı hazır olarak bulunan

bağışıklık sistemi elemanlarıyla güçlü ve hızlı bir bağışıklık yanıtı oluşturulmaktadır (Bali ve Rafi, 2011). Bu aşılar, kendiliğinden oluşan kanserlere neden olan virüsleri veya neoantijenleri tanımak ve bunlara karşı bir bağışıklık yanıtı oluşturarak kanser oluşumunu önlemek için geliştirilebilir (Cramer vd., 2005). Bugün geliştirilmekte olan birçok profilaktik kanser aşısı varken, klinikte kullanılan üçü HBV ve ikisi HPV olmak üzere beş profilaktik kanser aşısı, terapötik bir aşının geliştirilmesinde önemli sorun olarak ortaya çıkan immün sistemi baskılayıcı bir tümör mikroçevresi ve düşük antijen immünojenisitesi gibi durumlardan etkilenmedikleri için başarılıdır (Hollingsworth ve Jansen, 2019).

Başarılı profilaktik kanser aşıları kanseri önlemede kalıcı faydalar sağlamak için bağışıklık sisteminden yararlanır (Hollingsworth & Jansen, 2019). Mikroplar ve diğer yabancı cisimlerden oluşan bir aşı, antijen sunan hücrelerin (ASH) T hücrelerini aktive etmek için gerekli sitokinleri üretmesine neden olan hasarla ilişkili moleküler modellerin (DAMP'ler) sunumu yoluyla konakçı bağışıklık sistemini uyarır. Bu aktivasyon, B hücrelerinin aktivasyonunu kolaylaştırarak kalıcı bağışıklığa yol açabilir veya efektör T hücrelerinin üretimi ile sonuçlanabilir. Profilaktik bir aşı, bu uyarılabilir yanıtı üreterek bir antijenden korunmak için hafıza gelişimini sağlamaktadır (Bali ve Rafi, 2011). Adaptif immün yanıtlar, T hücresi aracılı hücresel yanıtlardan, B hücresi aracılı hümoral yanıtlardan veya her ikisinin kombinasyonundan oluşabilir. Profilaktik bir aşı, T ve B hücrelerini aktive ederek antijenlerin yayılmasına engel olmakta ve antijenlerin yok edilmesinin ardından bellek T ve B hücreleri oluşabilmektedir. Oluşan bu bellek hücreleri, aynı antijenle ikinci kez karşılaşılması durumunda daha hızlı ve güçlü bir yanıt sağlamaktadır (Bali ve Rafi, 2011).

2.2. Profilaktik Kanser Aşılarının Güvenlik Endişeleri ve Zorlukları

Sağlıklı bireylere verilen profilaktik aşıların otoimmün yanıt gibi olumsuz yan etkilere neden olmaması en önemli zorunluluktur. Bu yüzden, belirli bir kanser türü için yüksek risk taşıyan bireyler genellikle bu tür aşılar için en ideal adaylardır (Maeng ve Berzofsky, 2019). Diğer yandan, geliştirilen profilaktik aşıların çoğu kanser antijenlerini içerdiğinden bu aşılar, antijenlerin kanser riskini arttırmaması için dikkatlice tasarlanmalıdır. Bu risk faktörü, aynı zamanda toplumun profilaktik kanser aşılarının klinikte uygulanmasını kabul etmemesine neden olabilir. Toksisite ve hedef dışı etkiler de güvenlik endişelerindendir. Dolayısıyla, profilaktik aşılar sağlıklı bireyler için tasarlandığından güvenlik konusu,

terapötik aşılara kıyasla daha erken dikkate alınmalıdır (Majumder vd., 2018).

Profilaktik aşıların üstesinden gelmesi gereken birkaç zorluk vardır. Bu zorluklar, yaygın aşı formülasyonlarının zayıf immünojenisitesini ve *in vivo* zayıf stabilitesini içermektedir. Ayrıca klinikte sağlıklı deney katılımcıları için aşı dozajlarının düşük olması gerektiğinden, profilaktik aşı denemelerine terapötik aşı geliştirme ile devam edilmesi gerekebilir. Profilaktik kanser aşılarının karşılaştığı başka bir zorluk ise yaşlı hastaların bağışıklık sisteminin düşük olmasıdır. Bu durumdan dolayı, kansere bağlı ölümlerin %70'inin 65 yaş ve üzerindeki hastalarda görülmesi büyük sorun oluşturmaktadır (Crews vd., 2021).

Profilaktik kanser aşıları; hümoral kanser aşıları, hücresel kanser aşıları, kombine hücresel ve hümoral kanser aşıları olmak üzere 3'e ayrılmaktadır.

2.3. Hümoral Kanser Aşıları

Hümoral veya antikor aracılı aşılar, hastalığı önlemek için B hücrelerini harekete geçirmektedir. Profilaktik kanser aşılarının özelliklerinden biri, oluşan bellek hücreleriyle yıllarca hastalığı önleme yeteneğine sahip olmasıdır. Hümoral aşıların bir başka özelliği ise ikincil tümör antijeni hedefleme olasılığıdır. Bu, aşı geliştirmede hastalığa neden olan epitoptan farklı epitoplar için bir bağışıklık yanıtının geliştiği ve hastalıktan daha sağlam bir korumaya izin veren önemli bir yaklaşımdır (Thakurta vd., 2015). Farklı epitoplarla geliştirilen aşı çalışmaları, önceden geliştirilmiş terapötik kanser aşılarının da etkinliğini arttırabileceğini göstermektedir (Gulley vd., 2017). Örneğin, metastatik prostat kanserinde kullanılan FDA onaylı terapötik otolog immünoterapi aşısı olan sipuleucel-T, T hücresinin çoğalmasını ve efektör hale geçmesini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca yüksek seviyelerde antijen yayılımı sağlamaktadır. Bu durum, ikincil tümör antijenine karşı daha yüksek IgG seviyeleri oluşturmakta ve sağ kalımı arttırmaktadır. Aynı zamanda epitop yayılması tümör gerilemesi ile de ilişkilendirilebilir (Thakurta vd., 2015).

Hümoral aşılar, antikora bağlı hücresel sitotoksisite (ADCC) ve nötralizasyon gibi başka avantajlar da sağlamaktadır. Nötralize edici antikorlar, hastalığa neden olan virüse bağlandıktan sonra bağışıklık sistemini yabancı bir cismin varlığına karşı uyarmaktadır. Böylece virüsün bir hücreyi enfekte etmesi önlenebilir (Jodele, 2016). Örneğin, HPV'nin antikor nötralizasyonu ile virüs ve enfekte edeceği hücre arasında hücre yüzey bağlanmasının önlenmesi gibi birçok mekanizma ile enfeksiyon engellenmektedir. Onkovirüslerin nötralizasyonu yoluyla hümoral koruma, rahim ağzı kanseri gibi bazı kanserleri önlemede etkili bir

stratejidir. Hümoral yanıtın önemli bir parçası olan ADCC antikorları ise hedef hücrelere bağlanarak antitümör aktivite sağlamak için doğuştan gelen bağışıklık hücrelerini kullanır. Doğal öldürücü hücreler, bir virüs ve tümör hücreleri tarafından enfekte olan hücrelerin bağışıklık yanıtını ve doğrudan sitotoksisitesini uyarmadan sorumlu oldukları için ADCC'de önemli rol oynamaktadır (Lo Nigro vd., 2019). Örneğin, insan immün yetmezlik virüsü (HIV) aşısının başarısı kısmen bir ADCC yanıtına atfedilebilir (Hall vd., 2013). Yine MUC1 (müsin-1) bazlı kanser aşıları da dâhil olmak üzere birçok kanser aşısı başarılı bir şekilde ADCC yanıtı ortaya çıkarmaktadır (Supekar vd., 2018).

Başarılı hümoral yanıtın varlığı, hastaların doku örneklerinde ve plazmalarında aşıya karşı oluşan antikorların doğru bir şekilde tespitini gerektirmektedir. Araştırmalar, birçok hastanın birkaç yaygın kanserde eksprese edilen bir glikoprotein olan mezoteline karşı doğal bir bağışıklığa sahip olduğunu göstermektedir. Hasta serumundaki IgG antikorlarının ELISA (enzime bağlı immünosorban yöntemi) analizi ile ilgili antijene bağlanması ve immünohistokimya analizi ile tümör örneklerindeki mezotelin proteininin serumdaki IgG antikoruna bağlanmasının gösterilmesi, aşıların etkinliğini değerlendirmek için kullanılabilir. Bütün bu avantajlarına rağmen hümoral aşıların önemli dezavantajı özellikle zayıf hümoral immün yanıta sahip yaşlı bireylerden kaynaklanmakta ve yaşlanma ile birlikte hastalarda azalan B hücre seviyesi, hümoral aşı başarısını etkilemektedir (Ho vd., 2005). Bu durumu açıklamak için tetanoz toksoidi üzerinde yapılan *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar, yaşlı bireylerde IgG salgılanmasında azalma olduğunu, genç bireylerde ise daha fazla sayıda B hücresinin yanı sıra daha güçlü B hücrelerinin de oluştuğunu göstermektedir. Bu bağışıklamanın ardından genç bireylerde bir yıla kadar yüksek IgG seviyesi gözlenirken, yaşlı bireylerde altı ay sonra başlangıç antikor seviyesine geri dönüldüğü belirlenmiştir (Burns vd., 1993). Kanserin görülme oranı yaşlılarda daha fazla olduğundan zayıf hümoral bağışıklık yanıtı, kansere karşı geliştirilecek hümoral aşıların başarısını oldukça fazla etkilemektedir. Bu nedenle, özellikle yaşlı bireylerde yaygın olan akciğer, prostat ve kolon kanserleri için aşılar tasarlanırken azalmış hümoral yanıtın dikkate alınması hayati önem taşımaktadır (Pollack, 1987).

Profilaktik hümoral kanser aşıları; virüs benzeri partikül aşıları, karbonhidrat tabanlı aşılar ve lipit nanopartikül tabanlı aşılar olmak üzere 3'e ayrılmaktadır.

2.3.1. Virüs Benzeri Partiküller

Birden fazla alt birimi olan protein yapıda virüs benzeri partiküller (VLP; Virus Like Particles), genellikle IgG seviyesini arttırarak hümoral

bağışıklık oluşturduğundan kanseri önlemek üzere geliştirilmiştir. Virüse özgü genetik materyali bulundurmayan VLP'ler, virüs yapısına çok benzediğinden birçok farklı virüs kaynaklı hastalıkları tedavi etmede kullanılmaktadır. HPV'ye karşı geliştirilen Cervarix® ve Gardasil® aşıları VLP tabanlı aşılardır. Bununla birlikte, VLP aşısının başarısı yüksek stabilitesine bağlıdır. Profilaktik aşılar sağlıklı bireyler için tasarlandığından VLP aşılarında stabilite konusu terapötik aşılara kıyasla aşı üretiminin erken fazlarında ele alınmalıdır (Zeltins, 2013). Örneğin, yapılan bir çalışmada, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER2)'yi eksprese eden meme kanserini önlemek ve tedavi etmek için tasarlanan bir VLP aşısında VLP'yi sentezlemek için SpyCatcher-HER2 füzyon antijenini eksprese etmek üzere S2 böcek hücreleri transfekte edilmiştir. Transfekte edilen S2 böcek hücreleri, stabil bir antijen kaplaması için Spytagged VLP'ler ile inkübe edildikten sonra kendiliğinden HER2-pozitif meme kanseri geliştirebilen transgenik fareler HER2-VLP aşısı ile aşılanmıştır. Aşılanmış farelerde bir yaşına kadar tümör büyümesi görülmezken, aşılanmamış farelerde iki ay sonra tümör gelişimi görülmüştür. Ek olarak, aşılanmış farelerde 24 hafta boyunca yüksek anti-HER2 antikor seviyesi bulunmuştur. Aynı zamanda HER2-VLP aşısının HER2-transgenik farelerde daha önce çalışılmış bir DNA aşısından daha güçlü bir antikor yanıtını indüklediği de gösterilmiştir. Ayrıca VLP aşısı tarafından indüklenen anti-HER2 antikorları, ticari olarak kullanılan HER2 monoklonal antikoru (mAb) olan trastuzumab ile karşılaştırılabilir afinite de göstermiştir. Bütün bunlara ek olarak HER2-VLP aşısı yalnızca tümör oluşumunu değil, aynı zamanda tümör büyümesini de inhibe ederek aşı tarafından elde edilen hem koruyucu hem de terapötik etkileri ortaya koymuştur (Palladini vd., 2018). HER2-VLP aşısının bir diğer önemli yanı ise otoreaktif antikor sentezini önleyen, B hücreleri öldüğünde ortaya çıkan ve hümoral aşı gelişimi için bir engel olan B hücre toleransını aşmış olmasıdır. Bu aşılar çok değerlikli öz antijen gösterimi sergilediklerinden, B hücre tolerans sorununun üstesinden gelebilmektedir. Bunu gösteren bir çalışmada çok değerlikli VLP'nin daha yüksek IgG titrelerini indüklediği ve anerji etkilerinin üstesinden geldiği gösterilmektedir. Bu sonuç, VLP çok değerliliğinin B hücresi aktivasyonunda bir artışa neden olan kararlı sinyal alanları oluşturma yeteneğini arttırmasından kaynaklanmaktadır (Jodele, 2016).

2.3.2. Karbonhidrat Tabanlı Aşılar

Aşı alanında bir bağışıklık yanıtını indüklemek için karbonhidrat yapılarının kullanılması umut vericidir. Karbonhidrat bazlı aşılar ile hücre yüzeyi glikanları hedeflenmektedir. Günümüzde bulaşıcı hastalıklar için çoğu karbonhidrat tabanlı aşı sadece terapötik etki göstermesine rağmen

profilaktik kanser aşıları için de uygulamalar önerilmiş ve araştırılmıştır (Nishat ve Andreana, 2016).

Kanseri tedavi edici ve kansere karşı koruyucu olarak önerilen epitel hücrelerinin dış zarında bulunan bir karbonhidrat olan hekzasakkarit Globo H (GH), genellikle yumurtalık, akciğer ve meme kanseri dâhil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde aşırı derecede eksprese edilmektedir (Nishat ve Andreana, 2016). GH, kimyasal veya enzimatik sentez yoluyla sentezlenebilir. Enzimatik sentez, en ucuz ve en kolay olanıdır. GH'nin enzimatik sentezi, *Escherichia coli*'de aşırı eksprese edilen enzimlerle gerçekleşmektedir. GH, şeker nükleotidil rejenerasyonu ve glikoziltransferazlar kullanılarak sentezlenebilir. Danishefsky ve arkadaşları tarafından anti-GH antikorunun oluşumunu indükleyen GH aşısı bulunmuştur. Aşı içeriğinde kullanılan, glikolipid adjuvanı ile B hücrelerinde bulunan CD1d reseptörleri sayesinde IgM'den IgG üretiminin uyarılması sağlanmaktadır. Ayrıca araştırmacılar tarafından şu anda terapötik olarak işlev gören bu aşının koruyucu aşı olarak da kullanılabileceği belirtilmiştir. Önerilen bu aşı, karbonhidrat bazlı aşıların gelecekteki başarısı için bir çerçeve oluşturmaktadır. Dolayısıyla, bir hedef olarak kanserle ilişkili benzersiz glikan belirteçleri tanımlanıp kullanılabilir ve daha sonra etkin bir şekilde kanseri önlemek için immünolojik ve kimyasal işlemlerle bir karbonhidrat bileşiği tasarlanabilir (Danishefsky vd., 2015).

Tümörle ilişkili karbonhidrat antijenlerinin (TACA'lar) zayıf immünojenisitesi, karbonhidrat aşılarıyla ilgili genel bir sorundur. Bu sorunun üstesinden gelebilmek için spesifik kanserlerde bulunan bir onkofetal antijen olan ve TACA'ların immünojenisitesini arttırmak için bir adjuvan olarak kullanılan sialil-TN (STn) ve bunun bileşikleri kullanılabilir. Bunu aydınlatmak için yapılan bir çalışmada flor ile modifiye edilmiş bir STn antijeni olan 4-KLH'nin, modifiye edilmemiş STn ile karşılaştırıldığında, IgG seviyesini arttırdığı bildirilmiştir. *In vivo* 4-KLH aşısında ise profilaktik ve terapötik etki gözlenmiştir (Song vd., 2017). Bu sonuçlar doğrultusunda, kanser oluşumunu önlediğinden, önerilen flor modifikasyon stratejisinin aşı alanında kullanılması umut vericidir.

2.3.3. Lipit Nanopartikül Tabanlı Aşılar

Kanserin önlenmesi için vücuttaki hücrelerin içerisine mRNA ve DNA'yı etkin bir şekilde aktarma potansiyeline sahip olan lipid nanopartikül (LNP) aşıları, çıplak genetik materyalin bozulmasından kaynaklı sorunların üstesinden gelmektedir. Kolayca sentezlenmelerine rağmen LNP kullanımıyla aşı geliştirme ile ilgili bazı zorluklar vardır. LNP'ler hedeflerini başarılı bir şekilde tanıyabilse de mevcut testlerde

dozajlarının ve yan etkilerinin değerlendirilememesi durumunda LNP'lerin kullanımı mümkün olmamaktadır (Hobernik ve Bros, 2018).

2.4. Hücresel Kanser Aşıları

Hücresel aşılar, $CD8^+$ ve $CD4^+$ T hücrelerinin aktivitesini indükleyen aşılardır. Hastalık oluşumunu durdurarak yeterli bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarmak için hayati öneme sahip olan hafıza T hücrelerinin indüksiyonunu sağlayan hücresel aşılar, başarılı kabul edilmektedir. Hücresel aşının uygulanmasından sonra oluşan bağışıklık yanıtı, T hücre sayısında ve özelliğinde değişiklikler meydana getirmektedir. Viral enfeksiyonlar için başarılı olan T hücre aracılı aşılardan sonra kansere karşı da hücresel aşıları kullanma fikri ortaya çıkmıştır. T hücre aracılı aşıların hem koruyucu hem de tedavi edici faydaları olabilmektedir. Örneğin, HPV ve rahim ağzı kanseri gelişimini önlemek için tasarlanmış bir aşının aynı zamanda HPV ve ilişkili hastalıklara karşı kalıcı koruma sağlayan $CD8^+$ T hücrelerini de indüklemesi hücresel aşıların çift yönlü etkisini göstermektedir. Ancak yeni aşılar tasarlanırken, uygulanacak dozun toksik olmaması için hastalığı önleyecek kadar güçlü bir T hücresi yanıtını indükleyebilecek yeterli bir doz kullanılmalıdır. Hücresel aşı tasarımında dikkat edilmesi gereken diğer bir konu ise T hücrelerinin aşırı kullanımıdır. Bağışıklık sistemine aşırı yüklenilmesi, T hücrelerinin tükenmesine ve nihayetinde işlev bozukluğuna neden olabilmektedir. Tümörlerin ve enfeksiyonların bağışıklık kontrolünün azalmasına ve zayıf hafıza oluşumuna yol açan T hücresi tükenmesi, inhibitör reseptörlerin sürekli ekspresyonunun, düşük efektör fonksiyonun ve değiştirilmiş bir transkripsiyonel durumun sonucudur. Bu yüzden, kanser ve kronik enfeksiyon sırasında meydana gelen hücre tükenmesi kansere karşı hücresel aşılar tasarlanırken ele alınması gereken önemli bir sorundur (Yang vd., 2017). Hümoral aşılarda olduğu gibi hücresel aşılarda da var olan bir başka sorun ise T hücresi aracılı bağışıklığın, sinyal iletiminin, timustaki değişikliklerin ve monositlerde HLA sınıf II ekspresyonunun yaşa bağlı olarak azalmasıdır. Bunlara ek olarak, yabancı antijenlere karşı azalmış T hücresi reaktivitesi de yaşlanma ile ilişkilidir. Bu sorunlara rağmen, dünya çapında kanserlerin %15'ine neden olan onkojenik viral enfeksiyonlara karşı koruyucu hücresel aşıların başarılı bir şekilde tasarlanması kanser için umut vaat etmektedir (Hudnall, 2014).

Profilaktik hücresel kanser aşıları; peptit aşıları, DNA aşıları, tümör türevli eksozomlar ve mRNA aşıları olmak üzere 4'e ayrılmaktadır.

2.4.1. Peptit Aşıları

Belirli bir bağışıklık yanıtını arttırmak için tasarlanmış kısa peptit fragmentlerini kullanan peptit aşıları, daha uzun amino asit zincirlerini de

kullanabilir. Ancak kısa aminoasit zincirleri daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Peptit aşılarının sentezlenmesi kolaydır, maliyeti ucuzdur ve *in vivo* bozulmaya karşı stabil olacak şekilde tasarlanabilmektedir. Ancak tüm bu avantajlarının yanı sıra, zayıf bağışıklık yanıtı göstermektedirler (Hobernik ve Bros, 2018). Meme kanserini önlemek için tasarlanmış bir peptit aşısı, sentetik ve rekombinant aşıları tasarlamada kullanılan ve taşıyıcı bir epitop olan pan-DR epitopu (PADRE) ile formüle edilmiştir. PADRE ile kombinasyon halinde kullanılan üç farklı peptit (E75, AE36 ve E75-AE36) ve DOPE içeren lipozom kullanılarak bir nanolipozomal aşı tasarlanmıştır. PADRE ve lipozomal kısa peptitler ile aşılanmış fareler, PADRE içermeyen lipozomal kısa peptitler ile aşılanan farelere ve lipozomal olmayan peptitler ile aşılanan farelere kıyasla daha yüksek $CD4^+$ ve $CD8^+$ T hücresi artışı göstermiştir. Ayrıca, adaptif bağışıklık mekanizmalarının uyarılmasını sağlayan artan IFN-δ seviyeleri gözlenmiştir (Neuner vd., 2001). Bu sonuçlar doğrultusunda, peptit aşılarının profilaktik kanser aşısı olarak kullanımının mümkün olacağı görülmektedir.

2.4.2. DNA Aşıları

DNA aşısı, aşı olarak kullanılan DNA sekansıdır. DNA aşıları, üretim kolaylığı, değişen ortam sıcaklıklarında yüksek derecede kararlı olma ve doğal enfeksiyonları taklit etme kabiliyetiyle oldukça dikkat çekicidir. Bu aşıların bir başka dikkat çekici özelliği de hem hümoral hem de hücresel bağışıklığı tetikleyebilmesidir. DNA aşılarının yapımında ekspresyon vektörleri kullanılır. Bu ekspresyon vektörlerine aşı yapımında kullanılacak ilgili gen veya genler klonlanır. Ardından bu rekombinant DNA aşısı; canlının kas içine, deri altına veya karın içine enjekte edilir. Enjeksiyondan sonra rekombinant DNA'nın önce hücre içine, oradan da çekirdeğe girmesi gerekmektedir. Çekirdekte gen veya genlerin ekspresyonu gerçekleşir ve mRNA sitozole salınır. Daha sonra bu mRNA, ribozoma giderek protein ekspresyonu gerçekleşir. Üretilen bu proteine karşı canlının bağışıklık sistemi tarafından antikorlar üretilir. Aynı zamanda üretilen bu proteinler, canlının bağışıklık sistemi tarafından yabancı olarak algılanır ve sitotoksik T lenfositlerini uyarır. Böylece DNA aşısıyla aşılanan canlı kansere karşı hümoral ve hücresel bağışıklık kazanmış olur (Hobernik ve Bros, 2018). Prostat kanserini önlemek için birkaç DNA aşısı geliştirilmesine rağmen, aşılar bağışıklık sistemini yetersiz derecede aktive etmesinden dolayı başarısız olmuştur. Bunun yanı sıra, birkaç spesifik kanserde rol oynayan bir protein olan RALA (Ras ile ilişkili protein Ral-A'yı kodlayan) ve pPSCA (prostat kök hücre antijenini kodlayan bir plazmit olan)'dan oluşan RALA/pPSCA nanopartikül (NP) DNA aşısı, yok olmaya dirençli prostat kanserini (CRPC) önlemektedir. Bu DNA aşısında mikroenjeksiyon yoluyla uygulanan RALA/pPSCA

yüklü nanopartiküller, PSCA'nın endojen olarak üretilmesini sağlamış ve *in vivo* anti-tümör bağışıklık yanıtını indüklemiştir. Profilaktik deneylerde, aşılanmamış farelerde yedi gün içerisinde tümör oluşumu elle hissedilir derecede gelişirken, aşılanmış farelerde ise tümör büyümesi gecikmiştir. Yapılan bu çalışma bir DNA aşısının kansere karşı korumada etkili ve aynı zamanda DNA aşısı uygulamasında mikroenjeksiyon kullanımının kanser oluşumunu önlemek için umut verici bir strateji olabileceğini göstermektedir (Cole vd., 2019).

2.4.3. Tümör Türevli Eksozomlar

Eksozomlar, fizyolojik ve patolojik ortamlarda hücreler tarafından salınan ve bu hücrelerin proteinlerini içeren çift tabakalı lipit ile çevrili mikro veziküllerdir. Bu yapılar, nükleik asitleri ve ana hücre proteinlerini hedef hücrelere ileterek kanser oluşumunu ve kanser metastazının ilerlemesini engelleyebilir. Ebeveyn kanser hücreleriyle bağlantılı antijenleri içeren kargo eksozomlarındaki proteinler veya nükleik asitler, profilaktik aşılamada hedef moleküllerdir. Normalde tümör büyümesi, tümör kaynaklı eksozomlar (TEX) tarafından desteklenir. Bunlar, vücuttaki hem kanser hücrelerine hem de normal hücrelere sinyal verirler ve kanserin ilerlemesinde rol oynarlar (Zhang vd., 2020). Örneğin, yapılan bir çalışmada meme kanserine karşı TEX kullanılarak bir aşı geliştirilmiştir. TEX geliştirmek için BALB/c farelerinde oluşturulan meme tümör modeli, Sham radyoterapisine (RT) maruz bırakılmıştır. RT-TEX aşısı uygulanan farelerin bazılarında tümör büyümesi olmamış, bazılarında ise tümör büyümesi yavaşlamıştır. Ayrıca aşılanan farelerde daha fazla $CD8^+$ T hücresi ve efektör $CD8^+$ T hücresi olduğu belirtilmiştir. Bu da kanser hücrelerine uygulanan radyoterapi aracılığıyla üretilen TEX'in kanseri önlemek için geçerli bir strateji olduğu fikrini desteklemektedir (Chapman vd., 2019).

2.4.4. mRNA Aşıları

mRNA aşıları, yüksek etki potansiyeline ve düşük maliyetli üretim avantajına sahiptir. Buna rağmen kansere karşı mRNA aşılarının başarılı tasarımında *in vivo* stabilite büyük bir endişe kaynağıdır. mRNA bazlı aşıların geliştirilmesinde kullanılan yöntem, dentritik hücrelere (DH) mRNA transfeksiyonu sonucu oluşan hücrelerin enjekte edilerek kullanımını içermektedir. Ancak bu yöntem oldukça maliyetlidir (Pardi vd., 2018). Bu maliyetten dolayı, DH kullanımı olmadan gerçekleştirilen bir çalışmada, kanseri önlemek için geliştirilen mRNA aşısının nazal uygulaması tavsiye edilmiştir. Nazal uygulama, yüksek hasta uyumu ve invazif olmaması nedeniyle umut vericidir. Bu çalışmada tümör oluşumunu önlemek için çıplak ve nanopartikül kaplı mRNA, bir fare modeline nazal olarak uygulanmış ve test edilmiştir. Bir tümör antijenini

kodlayan mRNA'nın çıplak uygulanması tümör büyümesini engellemezken, nanopartikülle kaplı halde uygulanması tümör oluşumunu önlemede etkili olmuştur. Ayrıca nanopartikül kaplı mRNA aşısının terapötik etkileri de gözlenmiştir. Nanopartikül kaplı mRNA aşısı ile aşılanan farelerden toplanan splenositler, anti-kanser $CD8^+$ T hücre sayısını arttırmıştır. Kanser aşısı için mevcut birkaç mRNA aşı çalışmasından biri olan bu çalışma, profilaktik ve terapötik kanser aşısının nazal uygulamasının olası etkinliğini göstermenin yanı sıra, mRNA aşılarının kanseri önlemedeki olası etkinliğini de göstermektedir (Phua vd., 2014).

2.5. Kombine Hücresel ve Hümoral Aşılar

Hümoral ve hücresel aşıların ayrı ayrı avantajları ve dezavantajları olmasına rağmen, birçok aşı hümoral ve hücresel bir bağışıklık yanıtının ikisini de aynı anda indükleyebilir. Bu tip aşılar, kombine kanser aşıları olarak adlandırılır. Aşılar, hem T hem de B hücre bağışıklığını indüklerken bir tür adaptif bağışıklık yanıtına da sebep olabilir. Birçok kanser dışı aşıda kombine bir hümoral ve hücresel yanıtın faydası görülebilir. Örneğin, grip hastalığını önlemek için yalnızca T hücre cevabını indükleyen inaktif influenza aşısı (TIV) immünolojik olarak yetersiz bulunmasına rağmen, canlı zayıflatılmış grip aşısının (LAIV) hem B hem de T hücre cevabını indüklediği gösterilmiştir (Cheng vd., 2013).

Kombine hücresel ve hümoral kanser aşıları 6'ya ayrılmaktadır.

2.5.1. Kombine Peptit Aşıları

Pek çok peptit aşısı sadece hücresel bir bağışıklık tepkisini indüklerken, diğer aşılar hem hümoral hem de hücresel yanıtları indükleyebilir. Örneğin, belirli bir antijene karşı yönlendirilen bir antikora bağlanabilen peptit yapısındaki mimotoplar ve immün modülatöre ek olarak anti-tümör etkileri olan BAT (bromamine T) monoklonal antikorları kullanılarak peptit bazlı mimotop bir aşı geliştirilmiştir. Bu aşıda BAT antikorunu bağlayabilmesi için mimotop olarak peptit A ve B kullanılmış ve aşının hümoral bağışıklığı tetiklediği gösterilmiştir. Oluşan hücresel bağışıklık yanıtını ise farelerde artan sitolitik aktivite sonucu tümör büyümesinin önlenmesi göstermiştir (Cheng vd., 2013).

Bir başka kombine peptit aşısı ise kolorektal kanserin önlenmesi için klinik deneylerden geçmiştir. Bir MUC1-poli-ICLC aşısı, kolorektal kanserin öncüsü olan ileri adenomatöz polipleri olan hastalar üzerinde denenmiştir. MUC-1, bazı spesifik kanserlerde glikoprotein yapısında olan bir transmembran protein olup aynı zamanda tümör ilişkili antijendir (TAA). Aşılamadan sonra hastaların yaklaşık %43'ünde yüksek anti-MUC1 IgG seviyeleri görülmüş ve uzun süreli hafıza gözlenmiştir. Bu

nedenle, bu aşı formülasyonunun ilerlemiş adenomatöz poliplere sahip bazı hastalarda profilaktik aşı olarak faydalı olabileceği düşünülmektedir (Kimura vd., 2013).

2.5.2. Virüs Benzeri Partiküller

VLP'ler, hem hümoral ve hem de hücresel bağışıklığı indükleyebildikleri için incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda mRNA bazlı bir VLP aşısı, prostat kanserine karşı kullanılmış ancak potansiyeli yeterlörülmemiştir. Çünkü, viral vektörlerin tekrar tekrar kullanımı, azalmış bir bağışıklık yanıtı ile sonuçlanmaktadır (Kübler vd., 2015). Yapılan bir çalışmada hümoral ve hücresel bağışıklığı indüklemek için bir rekombinant bakteriyofaj MS2 mRNA tabanlı VLP ve pESC maya epitop etiketleme vektörleri kullanılmıştır. Aşılanmış C57BL/6 fareleri, yüksek seviyede antijene özgü sitotoksik T lenfositi IgG antikoru sergilemiştir. Aşılanan farelere, prostat kanserinin murin modeli olan TRAMP-C2 hücreleri enjekte edilmiş ve farelerde tümör gelişimi görülmemiştir. Elde edilen sonuçlar doğrultusunda, bu aşı tasarımının profilaktik olarak kullanılabileceği görülmüştür. Aynı zamanda bu aşı, diğer nükleik asit aşılarıyla kıyaslandığında, güçlü bir hümoral ve hücresel yanıt oluşturma avantajına da sahiptir (J. Li vd., 2014).

2.5.3. Karbonhidrat Tabanlı Aşılar

Karbonhidrat tabanlı aşılar, hümoral ve hücresel yanıtı indüklemek için tasarlanmaktadır. Örneğin, yapılan bir çalışmada bir flor bağlı STn analoğu ve kanserin önlenmesi için toksik olmayan bir çapraz reaktif difteri toksini 107 (F-STn-CRM197) birleştirilmiştir. Bu yapı, Freund adjuvanı ile birleştirildiğinde, kontrole kıyasla önemli ölçüde daha yüksek IFN-δ ve IL-4 salınımı gerçekleşmiş ve yüksek seviyelerde anti-STn IgG antikorları görülmüştür. Bu bağışıklık yanıtları kanser hücrelerinin yok edilmesini sağlamıştır. Bu şekilde tasarlanan karbonhidrat tabanlı aşıların hümoral ve hücresel bağışıklığın ikisini birden indükleyebileceği görülmüştür. Dolayısıyla, bu durum kanser hastaları için umut verici olmaktadır (Song vd., 2019).

2.5.4. Otolog Tümör Hücre Aşıları

Hastanın kendi tümöründen elde edilen otolog tümör hücre aşıları, kişiselleştirilmiş formülasyona sahip olmasından dolayı, yalnızca terapötik olarak kullanılmasına rağmen profilaktik aşılar için de yapı taşı olabilirler. Bir otolog tümör hücresi aşısı olan AutoSynVax® aşısının klinik öncesi ve faz I klinik deneylerinde elde edilen bilgilere göre; tümör büyümesini engellediği ve kalıcı bağışıklık yanıtı oluşturduğu belirtilmiştir. Bu aşı, terapötik olsa da kanserin tekrarlamasını önlemek için otolog tümör hücre aşılarının geliştirilmesi devam etmektedir. Örneğin, otolog tümör hücre

aşısının geliştirilmesi için otolog indüklenmiş pluripotent kök hücrelerin (iPSC'ler) kullanımı önerilmiştir. iPSC'ler, CpG adjuvanı (sitozin ve guaninin yüksek oranda bulunduğu oligonükleotid) ile birleştirilerek fareler aşılanmıştır. Aşılamadan dört hafta sonra B16F0 melanom hücreleri farelere enjekte edilmiş ve aşılanmış farelerde tümör büyümesi azalmıştır. Tümöre spesifik efektör T hücrelerinin artışıyla hücresel bağışıklığın indüklendiği gösterilmiştir. Aynı zamanda artan IgG antikor seviyesinin varlığıyla da hümoral bağışıklığın indüklendiği gösterilmiştir. Dolayısıyla, otolog tümör hücre aşıları ile hümoral ve hücresel bağışıklığın her ikisi de uyarılarak çok sayıdaki kanser türüne karşı tümör bağışıklığı oluşturulabilir (Beccaria et al., 2018).

2.5.5. Allojenik Tümör Hücre Aşıları

Başka bir hastanın hücrelerinden elde edilerek tasarlanan allojenik tümör hücre aşıları, otolog aşılardan farklıdır. Allojenik tümör hücre aşıları terapötik etki göstermesine rağmen, allojenik DH'lerin tümör hücreleri ile füzyonundan türetilen bir aşı koruyucu aşı olarak önerilmiştir. DH-tümör füzyon aşıları, tümörle ilişkili antijenlerin geniş bir spektrumunun sunulmasına da izin vermektedir. Örneğin, yapılan bir çalışmada mide kanserini önlemek için tasarlanan DH-tümör füzyon aşısında DH'ler ve aktif olmayan mide kanseri hücreleri arasında PEG aracılı füzyon kullanılmıştır. Bu tasarlanan aşı ile aşılanmış farelerde kontrole kıyasla tümör gelişimi görülmemiş ve aşılanmış farelerin yaşam süreleri artmıştır. Ayrıca aşılamanın ardından IL-15 ve IL-7 seviyeleri arttığı için bellek hücre oluşumunun varlığı belirlenmiştir. Aynı zamanda artan IFN-δ ve IL-10 seviyeleri, bellek B lenfositlerde antikor üretiminin arttığını göstermiştir. Bu çalışma, DH bazlı tümör aşılarının antijen sunma ve tümör hedefleme etkilerini doğrulamıştır. Bu da aşı alanında allojenik tümör hücre aşısı geliştirme için yeni bir yol açmaktadır (C. Li vd., 2015).

2.5.6. DNA Aşıları

Son 10 yılda büyük merak uyandıran DNA aşıları hücresel ve hümoral bağışıklığın her ikisini de uyardıkları için özellikle yüksek riskli *in vivo* PV16 ve HPV18 enfeksiyonunu veya HPV16-E7 ifade eden tümörleri önlemek amacıyla kullanılmıştır. Örneğin, rahim ağzı kanserinin gelişimine neden olan E6 ve E7 onkoproteinlerini kodlayan virüsler için önerilen polinükleotid bir aşıda, E6/E7 füzyon proteinini kodlayan bir DNA dizisi kullanılmıştır. Aşılanmış farelere akciğer epitel hücrelerinden türetilen ve E6/E7 proteinlerini eksprese eden TC-1 hücreleri enjekte edilmiş ve farelerde tümör gelişimi önlenmiştir. Aşılama sonucunda E7'ye spesifik antikorların varlığı en az beş ay sürmüş, yine E6 ve E7'ye spesifik $CD8^+$ T hücrelerinin varlığı da en az beş ay kadar gözlenmiştir. Başarılı DNA aşılarının önünde birçok engel olmasına rağmen, bu aşı, profilaktik

kanser aşısı olarak DNA aşılarının kullanımının mümkün olduğunu kanıtlamaktadır (Chandra vd., 2017).

Kaynakça

Bali, P., Rafi, A. 2011. "Immunological mechanisms of vaccination". Nature Immunology, *12*(6), 509–517. Tarihinde adresinden erişildi http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21739679

Beccaria et al. 2018. "乳鼠心肌提取 HHS Public Access". Physiology & behavior, *176*(5), 139–148.

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., Jemal, A. 2018. "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries". CA: A Cancer Journal for Clinicians, *68*(6), 394–424.

Burns, E. A., Lum, L. G., L'Hommedieu, G., Goodwin, J. S. 1993. "Specific humoral immunity in the elderly: In vivo and in vitro response to vaccination". Journals of Gerontology, *48*(6), 231–236.

Chandra, J., Dutton, J. L., Li, B., Woo, W. P., Xu, Y., Tolley, L. K., Frazer, I. H. 2017. "DNA Vaccine Encoding HPV16 Oncogenes E6 and E7 Induces Potent Cell-mediated and Humoral Immunity Which Protects in Tumor Challenge and Drives E7-expressing Skin Graft Rejection". Journal of Immunotherapy, *40*(2), 62–70.

Chapman, R.-975967. pd., Ueberheide, B. M., Pilones, K. A., Sarfraz, Y., Silvia, C. 2019. "irradiated cancer cells to DCs", *6*(8), 910–920.

Chen, Q., Chen, J., Yang, Z., Xu, J., Xu, L., Liang, C., Liu, Z. 2019. "Nanoparticle-Enhanced Radiotherapy to Trigger Robust Cancer Immunotherapy". Advanced Materials, *31*(10), 1–12.

Cheng, X., Zengel, J. R., Suguitan, A. L., Xu, Q., Wang, W., Lin, J., Jin, H. 2013. "Evaluation of the humoral and cellular immune responses elicited by the live attenuated and inactivated influenza vaccines and their roles in heterologous protection in ferrets". Journal of Infectious Diseases, *208*(4), 594–602.

Cole, G., Ali, A. A., McErlean, E., Mulholland, E. J., Short, A., McCrudden, C. M., McCarthy, H. O. 2019. "DNA vaccination via RALA nanoparticles in a microneedle delivery system induces a potent immune response against the endogenous prostate cancer stem cell antigen". Acta Biomaterialia, *96*, 480–490.

Cramer, D. W., Titus-Ernstoff, L., McKolanis, J. R., Welch, W. R.,

Vitonis, A. F., Berkowitz, R. S., Finn, O. J. 2005. "Conditions associated with antibodies against the tumor-associated antigen MUC1 and their relationship to risk for ovarian cancer". Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention, *14*(5), 1125–1131.

Crews, D. W., Dombroski, J. A., King, M. R. 2021. "Prophylactic Cancer Vaccines Engineered to Elicit Specific Adaptive Immune Response". Frontiers in Oncology, *11*(March), 1–14.

Danishefsky, S. J., Shue, Y. K., Chang, M. N., Wong, C. H. 2015. "Development of Globo-H Cancer Vaccine". Accounts of Chemical Research, *48*(3), 643–652.

Gulley, J. L., Madan, R. A., Pachynski, R., Mulders, P., Sheikh, N. A., Trager, J., Drake, C. G. 2017. "Role of antigen spread and distinctive characteristics of immunotherapy in cancer treatment". Journal of the National Cancer Institute, *109*(4), 1–9.

Hall, R. D., Gray, J. E., Chiappori, A. A. 2013. "Beyond the standard of care: A review of novel immunotherapy trials for the treatment of lung cancer". Cancer Control, *20*(1), 22–31.

Ho, M., Hassan, R., Zhang, J., Wang, Q. C., Onda, M., Bera, T., Pastan, I. 2005. "Humoral immune response to mesothelin in mesothelioma and ovarian cancer patients". Clinical Cancer Research, *11*(10), 3814–3820.

Hobernik, D., Bros, M. 2018. "DNA vaccines—How far from clinical use?". International Journal of Molecular Sciences.

Hollingsworth, R. E., Jansen, K. 2019. "Turning the corner on therapeutic cancer vaccines". npj Vaccines, *4*(1), 1–10.

Hudnall, S. D. 2014. "*Viruses and human cancer*". *Viruses and Human Cancer*.

Jodele. 2016. "乳鼠心肌提取 HHS Public Access". Physiology & behavior, *176*(1), 100–106.

Kimura, T., McKolanis, J. R., Dzubinski, L. A., Islam, K., Potter, D. M., Salazar, A. M., Finn, O. J. 2013. "MUC1 vaccine for individuals with advanced adenoma of the colon: A cancer immunoprevention feasibility study". Cancer Prevention Research, *6*(1).

Kübler, H., Scheel, B., Gnad-Vogt, U., Miller, K., Schultze-Seemann, W., Dorp, F., Stenzl, A. 2015. "Self-adjuvanted mRNA vaccination in advanced prostate cancer patients: A first-in-man phase I/IIa study". Journal for ImmunoTherapy of Cancer, *3*(1), 1–14.

Li, C., Liang, S., Zhang, C., Liu, Y., Yang, M., Zhang, J., Cui, D. 2015. "Allogenic dendritic cell and tumor cell fused vaccine for targeted imaging and enhanced immunotherapeutic efficacy of gastric cancer". Biomaterials, *54*, 177–187.

Li, J., Sun, Y., Jia, T., Zhang, R., Zhang, K., Wang, L. 2014. "Messenger RNA vaccine based on recombinant MS2 virus-like particles against prostate cancer". International Journal of Cancer, *134*(7), 1683–1694.

Lo Nigro, C., Macagno, M., Sangiolo, D., Bertolaccini, L., Aglietta, M., Merlano, M. C. 2019. "NK-mediated antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in solid tumors: biological evidence and clinical perspectives". Annals of Translational Medicine, *7*(5), 105–105.

Macrae, J. 1967. "Jenner.". The Bristol medico-chirurgical journal, *82*(305), 95.

Maeng, H. M., Berzofsky, J. A. 2019. "Strategies for developing and optimizing cancer vaccines". F1000Research, *8*(May), 1–14.

Majumder, S., Shah, R., Elias, J., Manoharan, M., Shah, P., Kumari, A., Khanna-Gupta, A. 2018. "A cancer vaccine approach for personalized treatment of Lynch Syndrome". Scientific Reports, *8*(1), 1–14.

Mariotto, A. B., Enewold, L., Zhao, J., Zeruto, C. A., Robin Yabroff, K. 2020. "Medical care costs associated with cancer survivorship in the United States". Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention, *29*(7), 1304–1312.

Miniño, A. M., Murphy, S. L., Xu, J., Kochanek, K. D. 2011. "Deaths: final data for 2008.". National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System, *59*(10), 1–126.

Neuner, A., Schindel, M., Wildenberg, U., Muley, T., Lahm, H., Fischer, J. R. 2001. "Cytokine secretion: Clinical relevance of immunosuppression in non-small cell lung cancer". Lung Cancer, *34*.

Nishat, S., Andreana, P. R. 2016. "Entirely carbohydrate-based vaccines: An emerging field for specific and selective immune responses". Vaccines, *4*(2).

Ozawa, S., Mirelman, A., Stack, M. L., Walker, D. G., Levine, O. S. 2012. "Cost-effectiveness and economic benefits of vaccines in low- and middle-income countries: A systematic review". Vaccine, *31*(1), 96–108.

Palladini, A., Thrane, S., Janitzek, C. M., Pihl, J., Clemmensen, S. B., de Jongh, W. A., Sander, A. F. 2018. "Virus-like particle display of HER2 induces potent anti-cancer responses". OncoImmunology, *7*(3).

Palmer, T., Wallace, L., Pollock, K. G., Cuschieri, K., Robertson, C., Kavanagh, K., Cruickshank, M. 2019. "Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland: Retrospective population study". BMJ (Online), *365*(June), 1–10.

Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W., Weissman, D. 2018. "mRNA vaccines-a new era in vaccinology HHS Public Access". Nat Rev Drug Discov, *17*(4), 261–279.

Phua, K. K. L., Staats, H. F., Leong, K. W., Nair, S. K. 2014. "Intranasal mRNA nanoparticle vaccination induces prophylactic and therapeutic anti-tumor immunity". Scientific Reports, *4*, 4–10.

Pollack, S. V. 1987. "Skin cancer in the elderly". Clinics in Geriatric Medicine, *3*(4), 715–728.

Song, C., Zheng, X. J., Guo, H., Cao, Y., Zhang, F., Lif, Q., Zhou, Y. 2019. "Fluorine-modified sialyl-Tn-CRM197 vaccine elicits a robust immune response". Glycoconjugate Journal, *36*(5), 399–408.

Song, C., Zheng, X. J., Liu, C. C., Zhou, Y., Ye, X. S. 2017. "A cancer vaccine based on fluorine-modified sialyl-Tn induces robust immune responses in a murine model". Oncotarget, *8*(29), 47330–47343.

Sreekrishna, K., Brankamp, R. G., Kropp, K. E., Blankenship, D. T., Tsay, J. T., Smith, P. L., Birkenberger, L. A. 1997. "Strategies for optimal synthesis and secretion of heterologous proteins in the methylotrophic yeast Pichia pastoris". Gene, *190*(1), 55–62.

Supekar, N. T., Lakshminarayanan, V., Capicciotti, C. J., Sirohiwal, A., Madsen, C. S., Wolfert, M. A., Boons, G. J. 2018. "Synthesis and Immunological Evaluation of a Multicomponent Cancer Vaccine Candidate Containing a Long MUC1 Glycopeptide". ChemBioChem, *19*(2), 121–125.

Thakurta, D. G., Sheikh, N. A., Fan, L. Q., Kandadi, H., Meagher, T. C., Hall, S. J., Drake, C. G. 2015. "Humoral immune response against nontargeted tumor antigens after treatment with sipuleucel-T and its association with improved clinical outcome". Clinical Cancer Research, *21*(16), 3619–3630.

Tsai, H. J. 2015. "Clinical cancer chemoprevention: From the hepatitis B

virus (HBV) vaccine to the human papillomavirus (HPV) vaccine". Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, *54*(2), 112–115.

Yang, A., Peng, S., Farmer, E., Zeng, Q., Cheng, M. A., Pang, X., Hung, C. F. 2017. "Enhancing antitumor immunogenicity of HPV16-E7 DNA vaccine by fusing DNA encoding E7-antigenic peptide to DNA encoding capsid protein L1 of Bovine papillomavirus". Cell and Bioscience, *7*(1), 1–10.

Yang Lee, L. Y., Izzard, L., Hurt, A. C. 2018. "A review of DNA vaccines against influenza". Frontiers in Immunology.

Zeltins, A. 2013. "Construction and characterization of virus-like particles: A review". Molecular Biotechnology, *53*(1), 92–107.

Zhang, Z., Dombroski, J. A., King, M. R. 2020. "Engineering of Exosomes to Target Cancer Metastasis". Cellular and Molecular Bioengineering, *13*(1), 1–16.

CHAPTER VI

ON ALMOST $C(\alpha)$ −MANIFOLD SATISFYING SOME CURVATURE CONDITIONS ON THE D −CONFORMAL CURVATURE TENSOR

Asst. Prof. Dr. Tuğba MERT* and Prof. Dr. Mehmet ATÇEKEN**

*Sivas Cumhuriyet University, Sivas, Turkey, tmert@cumhuriyet.edu.tr
Orcid No: 0000-0001-8258-8298
**Aksaray University, Aksaray, Turkey, mehmetatceken@aksaray.edu.tr
Orcid No: 0000-0002-1242-4359

1. Introduction

A new tensor field is defined by Chuman in n −dimensional Riemannian manifolds, with $n > 4$ (Chuman.1983). The B tensor field is called the D −**conformal tensor field**

$$B(X,Y)Z = R(X,Y)Z + \frac{1}{n-3}[S(X,Z)Y - S(Y,Z)X + g(X,Z)QY - g(Y,Z)QX + S(Y,Z)\eta(X)\xi - S(X,Z)\eta(Y)\xi + \eta(Y)\eta(Z)QX - \eta(X)\eta(Z)QY] - \frac{K-2}{n-3}[g(X,Z)Y - g(Y,Z)X] + \frac{K}{n-3}[g(X,Z)\eta(Y)\xi - g(Y,Z)\eta(X)\xi + \eta(X)\eta(Z)Y - \eta(Y)\eta(Z)X] \quad (1)$$

where

$$K = \frac{r - 2(n-1)}{n-2},$$

Q is the Ricci operator and S is the Ricci tensor and r is the scalar curvature. The definition and properties of the D −conformal curvature tensor are given by Chuman in para-Sasakian manifolds (Chuman.1982). In recent years, many geometers have worked on the D −conformal curvature tensor (Adati.1988, Begawadi et al., 2005, Shah.2014, Suguri. et al., 1974, Yıldırım et al., 2018)

Based on the many studies mentioned above, in this article, the curvature conditions of $C(\alpha)$ −manifold $R(X,Y)B = 0, B(X,Y)R = 0, B(X,Y)\widetilde{Z} = 0, B(X,Y)S = 0$ and $B(X,Y)\widetilde{C} = 0$ are searched.

2. Preliminary

Let's take an $(2n+1)$ −dimensional differentiable M manifold. If it admits a tensor field ϕ of type (1,1), a vector field ξ and a 1-form η satisfying the following conditions;

$$\phi^2 X = -X + \eta(X)\xi \text{ and } \eta(\xi) = 1 \qquad (2)$$

then this (ϕ, ξ, η) is called an **almost contact structure**, and the (M, ϕ, ξ, η) is called an **almost contact manifold**. If there is a g metric that satisfies the condition

$$g(\phi X, \phi Y) = g(X, Y) - \eta(X)\eta(Y) \text{ and } g(X, \xi) = \eta(X) \qquad (3)$$

for all $X, Y \in \chi(M)$ and $\xi \in \chi(M)$, (ϕ, ξ, η, g) is called **almost contact metric structure** and (M, ϕ, ξ, η, g) is called **almost contact metric manifold**. On the $(2n+1)$ dimensional M manifold,

$$g(\phi X, Y) = -g(X, \phi Y)$$

for $X, Y \in \chi(M)$, that is, ϕ is an anti-symmetric tensor field according to the g metric. The Φ transformation defined as

$$\Phi(X, Y) = g(X, \phi Y)$$

for all $X, Y \in \chi(M)$, is called the **fundamental 2-form** of the (ϕ, ξ, η, g) almost contact metric structure, where

$$\eta \wedge \Phi^n \neq 0.$$

If the R Riemann curvature tensor of the M almost contact metric manifold satisfies the condition

$$R(X, Y, Z, W) = R(X, Y, \phi Z, \phi W) + \alpha[-g(X, Z)g(Y, W) + g(X, W)g(Y, Z) + g(X, \phi Z)g(Y, \phi W) - g(X, \phi W)g(Y, \phi Z)] \qquad (4)$$

for all $X, Y, Z, W \in \chi(M), \exists \alpha \in \mathbb{R}$, then M is called the **almost $C(\alpha)$-manifold**. Also, the **Riemann curvature tensor** of a almost $C(\alpha)$-manifold with c −constant sectional curvature is given by

$$R(X, Y)Z = \left(\frac{c+3\alpha}{4}\right)[g(Y, Z)X - g(X, Z)Y] + \left(\frac{c-\alpha}{4}\right)[g(X, \phi Z)\phi Y - g(Y, \phi Z)\phi X + 2g(X, \phi Y)\phi Z + \eta(Y)\eta(Z)X + g(X, Z)\eta(Y)\xi - g(Y, Z)\eta(X)\xi] \qquad (5)$$

The concept of the **quasi-conformal curvature tensor** was defined by Yano and Sowaki as follows

$$\check{C}(X,Y)Z = aR(X,Y)Z + b[S(Y,Z)X - S(X,Z)Y + g(Y,Z)QX - g(X,Z)QY] - \frac{r}{2n+1}[\frac{a}{2n} + 2b][g(Y,Z)X - g(X,Z)Y] \quad (6)$$

where a and b are constants, Q is the Ricci operator, S is the Ricci tensor and r is the scalar curvature of the manifold. If $\widetilde{C} = 0$, then this manifold is called a **quasi-conformal flat**.

Let M be a $(2n+1)$ −dimensional Riemannian manifold. Then the $\widetilde{Z}$ **concircular curvature tensor** is defined as

$$\widetilde{Z}(X,Y)Z = R(X,Y)Z - \frac{r}{2n(2n+1)}[g(Y,Z)X - g(X,Z)Y] \quad (7)$$

for $\forall X, Y, Z \in \chi(M)$.

Lemma 1. For a $(2n+1)$ −dimensional M almost $C(\alpha)$ −manifold, the following equations are provided.

$$S(X,Y) = \left[\frac{\alpha(3n-1)+c(n+1)}{2}\right] g(X,Y) + \frac{(\alpha-c)(n+1)}{2}\eta(X)\eta(Y) \quad (8)$$

$$S(X,\xi) = 2n\alpha\eta(X) \quad (9)$$

$$QX\left[\frac{\alpha(3n-1)+c(n+1)}{2}\right]X + \frac{(\alpha-c)(n+1)}{2}\eta(X)\xi \quad (10)$$

$$Q\xi = 2n\alpha\xi \quad (11)$$

$$Q\phi Y = \left(\frac{r-2n\alpha}{2n}\right)QY \quad (12)$$

for all $X, Y, \in \chi(M)$, where Q and S are the Ricci operator and Ricci tensor of manifold M, respectively.

3. $C(\alpha)$ −Manifold Satisfying Some Important Conditions On The D −Conformal Curvature Tensor

Let M be a $(2n+1)$ −dimensional almost $C(\alpha)$ −manifold and R be the Riemann curvature tensor of M manifold. So, if we choose $X = \xi$ in (5), we get

$$R(\xi,Y)Z = \alpha[g(Y,Z)\xi - \eta(Z)]Y. \quad (13)$$

Similarly, if we choose $Z = \xi$ in equation (5), we get

$$R(X,Y)\xi = \alpha[\eta(Y)X - \eta(X)Y]. \quad (14)$$

In addition, if $Y = \xi$ is chosen in equation (14),

$$R(X,\xi)\xi = \alpha[X - \eta(X)\xi] \quad (15)$$

is obtained. Finally, if the inner product of both sides of equation (5) is taken by $\xi \in \chi(M)$, we have

$$\eta(R(X,Y)Z) = \alpha[g(Y,Z)\eta(X) - g(X,Z)\eta(Y)] \tag{16}$$

Similarly, if we choose $X = \xi$ in (7), we get

$$\tilde{Z}(\xi,Y)Z = \left(\alpha - \frac{r}{2n(2n+1)}\right)[g(Y,Z)\xi - \eta(Z)Y] \tag{17}$$

and when we choose $Z = \xi$ in (17) we get

$$\tilde{Z}(\xi,Y)\xi = \left(\alpha - \frac{r}{2n(2n+1)}\right)[\eta(Y)\xi - Y] \tag{18}$$

In the same way, if $X = \xi$ is chosen in equation (6),

$$\tilde{C}(\xi,Y)Z = \left[\frac{bc(n+1)+\alpha(2a+7bn-b)}{2} - \frac{r}{2n+1}\left(\frac{a}{2n} + 2b\right)\right] \otimes [g(Y,Z)\xi - \eta(Z)Y] \tag{19}$$

and if $Z = \xi$ is chosen in (19) equation, we reach at

$$\tilde{C}(\xi,Y)\xi = \left[a\alpha + 2nb\alpha - \frac{r}{2n+1}\left(\frac{a}{2n} + 2b\right)\right] \otimes [\eta(Y)\xi - Y] + b[2n\alpha\eta(Y)\xi - QY] \tag{20}$$

Finally, if we choose $X = \xi$ in the equation (1), then it reduces the form

$$B(\xi,Y)Z = \left[\frac{\alpha(n+3)+2}{(3-n)}\right][g(Y,Z)\xi - \eta(Z)Y] \tag{21}$$

and if we choose $Z = \xi$ in the same equation, we get

$$B(X,Y)\xi = \left[\frac{\alpha(n+3)+2}{(3-n)}\right][\eta(Y)X - \eta(X)Y] \tag{22}$$

Theorem 1. If the $(2n+1)$-dimensional M, almost $C(\alpha)$-manifold is D-conformal flat, then either manifold M is flat or $\alpha = \frac{-2}{n+3}$.

Proof. Let's assume that manifold M is D −conformal flat. From (1), we can write

$$B(X,Y)Z = 0,$$

for each $X, Y, Z \in \chi(M)$. Then from (1), we obtain

$$R(X,Y)Z = \frac{1}{n-3}[S(Y,Z)X - S(X,Z)Y + g(Y,Z)QX - g(X,Z)QY + S(X,Z)\eta(Y)\xi - S(Y,Z)\eta(X)\xi + \eta(X)\eta(Z)QY - \eta(Y)\eta(Z)QX] + \frac{K-2}{n-3}[g(X,Z)Y - g(Y,Z)X] + \frac{K}{n-3}[g(Y,Z)\eta(X)\xi - g(X,Z)\eta(Y)\xi + \eta(Y)\eta(Z)X - \eta(X)\eta(Z)Y] \tag{23}$$

for each $X, Y, Z \in \chi(M)$. In equation (23), if $Z = \xi$ is written and (14), (9) are used, we obtain

$$\left(1-\frac{2(n\alpha+1)}{\alpha(n-3)}\right)R(X,Y)\xi=0$$

or

$$\left[1-\frac{2(n\alpha+1)}{\alpha(n-3)}\right]\left[\left(\frac{\alpha+c}{2}\right)\eta(Y)X-\left(\frac{3\alpha+c}{4}\right)\eta(X)Y\right]=0,$$

which implied that

$\alpha=\frac{-2}{n+3}$ or $\alpha=c=0$.

It is clear from the last equation that M is flat or $\alpha=\frac{-2}{n+3}$.

Theorem 2. Let M be $(2n+1)$-dimensional an almost $C(\alpha)$ −manifold. If it is a D −conformal semi-symmetric manifold, then its scalar curvature is

$$r=\frac{n}{2(n-3)(n-2)}[\alpha(16n^3-58n^2+44n+16)+c(8n^3-4n^2-20n-8)+(16n^3-16n^2+8n-8)].$$

Proof. Let M be $(2n+1)$-dimensional almost $C(\alpha)$ −manifold. Let's assume that M is D-conformal semi-symmetric. We can write

$$(R(X,Y)B)(U,W,Z)=R(X,Y)B(U,W)Z-B(R(X,Y)U,W)Z-B(U,R(X,Y)W)Z-B(U,W)R(X,Y)Z=0, \quad (24)$$

for each $X,Y,U,W,Z\in\chi(M)$. In equation (24), if $X=\xi$ is written, we obtain

$$(R(\xi,Y)B)(U,W,Z)=R(\xi,Y)B(U,W)Z-B(R(\xi,Y)U,W)Z-B(U,R(\xi,Y)W)Z-B(U,W)R(\xi,Y)Z=0. \quad (25)$$

If we choose $U=\xi$ in (25) and make use of the (13), we obtain

$$\begin{aligned}&(R(\xi,Y)B)(\xi,W,Z)\\&=\alpha[g(Y,B(\xi,W)Z)\xi-\eta(B(\xi,W)Z)Y]\\&-B(\alpha[g(Y,\xi)\xi-\eta(\xi)Y],W)Z-B(\xi,\alpha[g(Y,W)\xi-\eta(W)Y])Z\\&-B(\xi,W)[\alpha(g(Y,Z)\xi-\eta(Z)Y)],\end{aligned}$$

and if we use the expression (21) in the last equation, we obtain

$$R(Y,W)Z=\lambda_1(g(W,Z)Y-g(Y,Z)W)+\lambda_2(\eta(W)\eta(Z)Y-\eta(Y)\eta(Z)W+g(W,Z)\eta(Y)\xi-g(Y,Z)\eta(W)\xi)$$

for all $X,Y,U,W,Z\in\chi(M)$, where

$$\lambda_1=\frac{\alpha(3n-1)+c(n+1)}{(n-3)}-\frac{K-2}{(n-3)}+\frac{\alpha(n+3)+2}{(3-n)}$$

and

$\lambda_2 = \frac{(\alpha-c)(n+1)}{2(n-3)} - \frac{\alpha(3n-1)+c(n+1)}{2(n-3)} + \frac{K}{\mathrm{n}-3}$.

Now, taking inner product on both sides of the last equation by $\xi \in \Gamma(TM)$, we obtain

$$S(W,Z) = (2n\lambda_1 + \lambda_2)g(W,Z) + \lambda_2(2n-1)\eta(W)\eta(Z),$$

for $\{e_1, e_2, \ldots, e_{n-1}, \xi\}$ orthonormal basis of M, from last equation, we obtain

$$r = \frac{n}{2(n-3)(n-2)}[\alpha(16n^3 - 58n^2 + 44n + 16)$$

$$+c(8n^3 - 4n^2 - 20n - 8) + (16n^3 - 16n^2 + 8n - 8)],$$

which proves our assertion.

Theorem 3. Let M be $(2n+1)$ −dimensional an almost $C(\alpha)$ −manifold. Then $B(X,Y)R = 0$ if and only if either M reduces real space form with constant sectinal curvature or $\alpha = \frac{-2}{n+3}$.

Proof. Suppose that $B(X,Y)R = 0$. Then, we have

$$(B(X,Y)R)(U,V,Z) = B(X,Y)R(U,V)Z - R(B(X,Y)U,V)Z - R(U,B(X,Y)V)Z - R(U,V)B(X,Y)Z = 0$$

for each $X,Y,U,V,Z \in \chi(M)$. If we choose $X = \xi$ in here, we get

$$(B(\xi,Y)R)(U,V,Z) = B(\xi,Y)R(U,V)Z - R(B(\xi,Y)U,V)Z - R(U,B(\xi,Y)V)Z - R(U,V)B(\xi,Y)Z = 0 \quad (26)$$

for each $Y,U,V,Z \in \chi(M)$. In (26), using (21), we obtain

$$\frac{[\alpha(n+3)+2]}{(3-n)}[g(Y,R(U,V)Z)\xi - \eta(R(U,V)Z)Y - g(Y,V)R(\xi,V)Z + \eta(U)R(Y,V)Z - g(Y,V)R(U,\xi)Z + \eta(V)R(U,Y)Z - g(Y,Z)R(U,V)\xi + \eta(Z)R(U,V)Y] = 0 \quad (27)$$

Substituting $U = \xi$ in (27) and using (13), we conclude

$$\frac{[\alpha(n+3)+2]}{(3-n)}[R(Y,V)Z - \alpha(g(V,Z)Y - g(Y,Z)V)] = 0 \quad (28)$$

From (28), we have

$$R(Y,V)Z = \alpha(g(V,Z)Y - g(Y,Z)V) \quad (29)$$

Thus, either M is reduced to the real space form with constant sectional curvature or $\alpha = \frac{-2}{n+3}$. The converse is obvius and the proof is completed.

Theorem 4. Let M be $(2n+1)$ −dimensional an almost $C(\alpha)$ −manifold. Then $B(X,Y)\widetilde{Z}=0$ if and only if either M reduces real space form with constant sectinal curvature or $\alpha=\frac{-2}{n+3}$.

Proof. Suppose that $B(X,Y)\widetilde{Z}=0$. Then we have

$$\left(B(X,Y)\widetilde{Z}\right)(U,V,Z)=B(X,Y)\widetilde{Z}(U,V)Z-\widetilde{Z}(B(X,Y)U,V)Z-\widetilde{Z}(U,B(X,Y)V)Z-\widetilde{Z}(U,V)B(X,Y)Z=0$$

for all $X,Y,U,V,Z\in\chi(M)$. If we setting $X=\xi$ in here, we get

$$\left(B(\xi,Y)\widetilde{Z}\right)(U,V,Z)=B(\xi,Y)\widetilde{Z}(U,V)Z-\widetilde{Z}(B(\xi,Y)U,V)Z-\widetilde{Z}(U,B(\xi,Y)V)Z-\widetilde{Z}(U,V)B(\xi,Y)Z=0 \quad (30)$$

for all $Y,U,V,Z\in\chi(M)$. In (30), using (21), we obtain

$$\frac{[\alpha(n+3)+2]}{(3-n)}\left[g\left(Y,\tilde{Z}(U,V)Z\right)\xi-\eta\left(\tilde{Z}(U,V)Z\right)Y-g(Y,V)\tilde{Z}(\xi,V)Z+\eta(U)\tilde{Z}(Y,V)Z-g(Y,V)\tilde{Z}(U,\xi)Z+\eta(V)\tilde{Z}(U,Y)Z-g(Y,Z)\tilde{Z}(U,V)\xi+\eta(Z)\tilde{Z}(U,V)Y\right]=0 \quad (31)$$

Taking $U=\xi$ in (31) and using (17), we obtain

$$\frac{[\alpha(n+3)+2]}{(3-n)}\left[\tilde{Z}(Y,V)Z-\left(\alpha-\frac{r}{2n(2n+1)}\right)(g(V,Z)Y-g(Y,Z)V)\right]=0 \quad (32)$$

In (32), using (7) we conclude

$$\frac{[\alpha(n+3)+2]}{(3-n)}[R(Y,V)Z-\alpha(g(V,Z)Y-g(Y,Z)V)]=0 \quad (33)$$

This proves our assertion. The converse obvious.

Theorem 5. Let M be $(2n+1)$ −dimensional an almost $C(\alpha)$ −manifold. Then $B(X,Y)S=0$ if and only if M reduces an Einstein manifold.

Proof. Suppose that $B(X,Y)S=0$. Then we can easily see that

$$S(B(X,Y)Z,U)+S(Z,B(X,Y)U)=0,$$

for all $X,Y,U,V,Z\in\chi(M)$. If we choose $X=\xi$ in here, we get

$$S(B(\xi,Y)Z,U)+S(Z,B(\xi,Y)U)=0 \quad (34)$$

In (34), using (21), we obtain

$$\frac{[\alpha(n+3)+2]}{(3-n)}[2n\alpha\eta(U)g(Y,Z)-\eta(Z)S(Y,U)+2n\alpha\eta(Z)g(Y,U)-\eta(U)S(Z,Y)]=0 \quad (35)$$

Substituting $Z=\xi$ in (35), we find

$$\frac{[\alpha(n+3)+2]}{(3-n)}[-S(Y,U)+2n\alpha g(Y,U)]=0. \tag{36}$$

From (36), we have

$$S(Y,U)=2n\alpha g(Y,U),$$

which implies M reduces an Einstein manifold. This proves our assertion. The converse is obvious.

Theorem 6. Let M be $(2n+1)$ −dimensional an almost $C(\alpha)$ −manifold. Then $B(X,Y)\,\widetilde{C}=0$ if and only if M reduces real space form with constant sectinal curvature.

Proof. Suppose that $B(X,Y)\,\widetilde{C}=0$. Then, we have

$$\big(B(X,Y)\,\widetilde{C}\big)(U,V,Z)=B(X,Y)\,\widetilde{C}\,(U,V)Z-\widetilde{C}\,(B(X,Y)U,V)Z-\widetilde{C}\,(U,B(X,Y)V)Z-\widetilde{C}\,(U,V)B(X,Y)Z=0,$$

for each $X,Y,U,V,Z\in\chi(M)$. If we choose $X=\xi$ in here

$$\big(B(\xi,Y)\,\widetilde{C}\big)(U,V,Z)=B(\xi,Y)\,\widetilde{C}\,(U,V)Z-\widetilde{C}\,(B(\xi,Y)U,V)Z-\widetilde{C}\,(U,B(\xi,Y)V)Z-\widetilde{C}\,(U,V)B(\xi,Y)Z=0, \tag{37}$$

for each $Y,U,V,Z\in\chi(M)$. Using (21) in (37), we get

$$[\tfrac{\alpha(n+3)+2}{(3-n)}]\big[g\big(Y,\tilde{C}(U,V)Z\big)\xi-\eta\big(\tilde{C}(U,V)Z\big)Y-g(Y,U)\tilde{C}(\xi,V)Z+\eta(U)\tilde{C}(Y,V)Z-g(Y,V)\tilde{C}(U,\xi)Z+\eta(V)\tilde{C}(U,Y)Z-g(Y,Z)\tilde{C}(U,V)\xi+\eta(Z)\tilde{C}(U,V)Y\big]=0. \tag{38}$$

Taking $U=\xi$ in (38) and using (19), (20), we obtain

$$\left[\frac{[\alpha(n+3)+2]}{(3-n)}\right]\otimes\left\{\widetilde{C}\,(Y,Z)V-\left[\frac{bc(n+1)+\alpha(2a+7bn-b)}{2}-\frac{r}{2n+1}\left(\frac{a}{2n}+2b\right)\right][g(V,Z)Y-g(Y,Z)V]\right\}=0.$$

In the last equation, if (6) is written in its place and necessary adjustments are made, we get

$$aR(Y,V)Z=\left[\frac{\alpha(2a+bn+b-bc(n+1)}{2}\right][g(V,Z)Y-g(Y,Z)V]-\frac{b(\alpha-c)(n+1)}{2}[\eta(V)\eta(X)Y-\eta(Y)\eta(Z)V+g(V,Z)\eta(Y)\xi-g(Y,Z)\eta(V)\xi]. \tag{39}$$

Substituting $Y\to\phi Y$ and $V\to\phi V$ in (39) we conclude

$$R(\phi Y,\phi V)Z=\left[\frac{\alpha(2a+bn+b-bc(n+1)}{2}\right][g(\phi V,Z)\phi Y-g(\phi Y,Z)\phi V].$$

This proves our assertion. The converse is obvious.

4. Conclusion

The curvature conditions provided by a almost $C(\alpha)$ −manifold on the D −conformal curvature tensor were investigated. The relationship between D −conformal curvature tensor and Riemann, concircular, Ricci, quasi-conformal curvature tensors has been established, and in each of these cases, it has been shown that the almost $C(\alpha)$ −manifold is either a real space form or the scalar curvature of the almost $C(\alpha)$ −manifold is found..

References

Chuman, G., (1983). On the D-Conformal Curvature Tensor, Tensor, Vol. 40, No. 2, pp 125-134.

Chuman, G., (1982). D-Conformal Vector Fields in para-Sasakian Manifolds, Tensor N.S.,Vol. 36, No. 1, pp 227-232.

Adati, T., (1988). D-Conformal para-killing Vector Fields in Special para-Sasakian Manifolds,Tensor , Vol. 47, No. 3, pp 215-224.

Begawadi, C.S., Kumar E.G., Vankatesha, (2005). On Irrational D-conformal Curvature Tensor, Novi Sad J. Math., Vol. 35, No. 2, pp 85-92.

Shah, R.j., (2014). Some Curvature Properties of D-Conformal Curvature Tensor on LP-Sasakian manifolds, Journal of Institute of Science and Technology, Vol. 19, No.1, pp. 30-34.

Suguri, S., Nakayama, S., (1974). D-Conformal Deformations on Almost Contact Metric Structure, Tensor N.S., Vol. 28, No.1, pp. 125-129.

Yıldırım, U., Atçeken, M., Dirik, S., (2018). D-Conformal Curvature Tensor on $(LCS)_n$-Manifolds, Turk. J. Math. Comut. Sci., Vol 10, No.1, pp. 215-221.