

”

BİYOLOJİ ALANINDA ULUSLARARASI ÇALIŞMALAR

EDİTÖR
PROF. DR. HASAN HÜSEYİN DOĞAN

Mart 2024

”

Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • C. Cansın Selin Temana

Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Serüven Yayınevi

Birinci Basım / First Edition • © Mart 2024

ISBN • 978-625-6644-96-0

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Serüven Yayınevi'ne aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

The right to publish this book belongs to Serüven Publishing. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission.

Serüven Yayınevi / Serüven Publishing

Türkiye Adres / Turkey Address: Kızılay Mah. Fevzi Çakmak 1. Sokak

Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA

Telefon / Phone: 05437675765

web: www.serüvenyayınevi.com

e-mail: serüvenyayınevi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 47083

BİYOLOJİ ALANINDA ULUSLARARASI ÇALIŞMALAR

Mart 2024

Editör

PROF. DR. HASAN HÜSEYİN DOĞAN

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1

KANSER VE HİSTON DEASETİLİZ (HDAC) AKTİVİTESİ

Seda MESÇİ..... 1

BÖLÜM 2

RÜZGAR ENERJİ SANTRALLERİ VE YARASALAR

Serbülent PAKSUZ..... 21

Emine Pınar PAKSUZ..... 21

BÖLÜM 3

GENETİKSEL ÇALIŞMALARDA MODEL ORGANİZMA OLAN *DROSOPHILA* *MELANOGASTER*

Aygül KILIÇ KARABULUT..... 41

BÖLÜM 4

TÜRKİYE'DE YETİŞEN *THYMUS L.* (*LAMIACEAE*) *HYPHODROMİ* SEKSİYONU TÜRLERİNDE MORFOLOJİK VE MOLEKÜLER FİLOGENETİK ANALİZ

Berna SANÖN..... 51

BÖLÜM 1

KANSER VE HİSTON DEASETİLİZ (HDAC) AKTİVİTESİ

Seda MESCİ¹



Histon deasetilazlar (HDAC)'lar ve Sınıfları

Histon deasetilazlar (HDAC'lar), asetil gruplarının asetillenmiş proteinlerden, özellikle histonlardan hidrolizini katalize ederek gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan enzimlerdir (Faião-Flores vd., 2019; Han vd., 2024). Histon deasetilasyon süreci, kromatin yapısını ve gen ifadesini etkileyen önemli bir epigenetik mekanizmadır (Verza vd., 2020). Histon deasetilazlar (HDAC'lar), asetil gruplarının histonlardan çıkarılması yoluyla gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan, kromatin yoğunlaşmasına ve transkripsiyonel baskıya yol açan çeşitli bir enzim grubudur. Dört sınıfa ayrılan HDAC'ların 18 farklı izoformu bulunmaktadır (Zhang vd., 2018) ve her sınıfın farklı biyolojik işlevleri ve hücre altı lokalizasyonu bulunmaktadır (Li vd., 2015; Nguyen-Thanh vd., 2017). Sınıf I HDAC'lar (HDAC I, II, III ve VIII), Sınıf II HDAC'lar (HDAC IV, V, VI, VII, IX ve X), Sınıf IV HDAC'lar (HDAC XI) ve Sınıf III HDAC'lar ise Sirtuin (SIRT I, II, III, IV, V ve VI) olarak adlandırılmaktadır (Han vd., 2024). Bu enzimler, hücrenin hayatta kalması, gen ekspresyonunun düzenlenmesi ve kromatin modifikasyonu dahil olmak üzere çeşitli biyolojik süreçlerde rol oynamaktadır (Seidel vd., 2015; King vd., 2021).

HDAC'lar çeşitli biyolojik yollarda yer almaktadır ve kanser, nörodegeneratif bozukluklar, kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere birçok hastalık için potansiyel terapötik hedefler olarak kabul edilmiştir (Liu vd., 2020; Chen vd., 2020; Kulthinee vd., 2022). HDAC inhibitörleri, kanser tedavisi için ümit verici etkileri olan potansiyel anti-tümör ajanları olarak kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır (Gatla vd., 2019; Laschankzy vd., 2019; Weiss vd., 2020; Badran vd., 2023). HDAC aktivitesinin düzensizliği, B hücreli lenfoma, meme kanseri ve glioma dahil olmak üzere çeşitli malignitelerle ilişkilendirilmiştir ve HDAC inhibitörleri immünoterapi direncinin üstesinden gelmek ve malignitelerde anti-tümör etkisini arttırmak için potansiyel bir strateji olarak hedeflenmektedir (Waschke vd., 2020; Sears vd., 2021; Yu vd., 2022). HDAC'ların farklı sınıfları, kanser olmak üzere çeşitli hastalıklarda terapötik hedefler olma potansiyelleri nedeniyle kapsamlı araştırmaların odak noktası olmaktadır. HDAC inhibitörleri, kanser ve diğer hastalıklara yönelik klinik çalışmalarda önemli ajanlar olarak ortaya çıkmaktadır (Mokhtari vd., 2017; Moreno-Yruela vd., 2019). HDAC VI ve HDAC VIII gibi spesifik izoformlar, kanser tedavisi için umut verici hedefler olarak tanımlanmış ve yeni inhibitörlerin geliştirilmesine yol açmıştır (Koehne vd., 2019; Thao vd., 2020). Histon deasetilazlar (HDAC'lar), çeşitli biyolojik aktivitelerde önemli roller oynayan çeşitli bir enzim grubudur. HDAC'lar gen ekspresyonunun, kromatin yeniden yapılanmasının ve hücrenin hayatta kalması, farklılaşması ve bağışıklık fonksiyonu gibi hücresel süreçlerin düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Mottamal vd., 2015; Li vd., 2015; Datta ve Staszewski, 2021). HDAC'ların sinaptik biyoloji, nöronal farklılaşma ve beyin fonksiyonuy-

la ilgili sinyal yollarının modülasyonunda, özellikle de insan beyni ve sinir sistemi bozukluklarında önemli roller oynadığı gösterilen HDAC VI'da rol oynadığı bildirilmiştir (Iaconelli vd., 2019). HDAC'ların düzensizliği, renal fibroz, nörodejeneratif bozukluklar ve sıtma dahil olmak üzere çeşitli hastalıklarda gözlemlenmiştir ve farklı patolojik durumlardaki farklı etkileri vurgulanmaktadır (Koehne vd., 2019; Hespings vd., 2022). Epigenetik alanında HDAC'lar enflamasyonun modüle edilmesinde rol oynamakta ve kardiyovasküler hastalıklarda incelenerek farklı fizyolojik ve patolojik süreçlerdeki farklı rolleri incelenmektedir (Kulthinee vd., 2022). HDAC'ların DNA hasarı sinyali, DNA onarımı ve iltihaplanma üzerindeki çok yönlü etkisi ile hücrel ve moleküler yollar üzerindeki kapsamlı etkisinin altı çizilmektedir (Roos ve Krumm, 2016). HDAC'ların bağışıklık fonksiyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı ve HDAC inhibitörlerinin anti tümör bağışıklığını destekleme potansiyeli gösterdiği belirlenmiştir (Huang vd., 2017; Chen vd., 2022). HDAC'ların epigenetik düzenlemedeki rolü ve hücrenin metabolik durumuna olan duyarlılığı ile hücrel homeostazın ve hastalık patogenezindeki önemini altı çizilmektedir (King vd., 2021).

HDAC inhibitörleri, diğer terapötik maddelerle birleştirildiğinde potansiyel sinerjistik etkileri açısından da araştırılmaktadır. Örneğin, HDAC inhibitörlerinin MEK (Mitojenle aktifleşen protein kinaz) inhibitörleriyle kombinasyonunun melanoma (cilt kanseri) tedavisinde arttırılmış bir etkinlik göstermiştir (Faião-Flores vd., 2019). Ayrıca HDAC'ların inhibisyonu, katı tümörlerde STAT3 (Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 3 aktivatörü) gibi kanserle ilişkili hedeflerin aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir ve HDAC'lar ile kanserdeki diğer sinyal yolları arasındaki karmaşık etkileşim vurgulanmıştır (Ren vd., 2021). HDAC XI gibi spesifik HDAC izoformlarının seçici inhibisyonu hedefe yönelik ve etkili HDAC inhibitörleri geliştirmek için potansiyel bir strateji olarak araştırılmaktadır (Son vd., 2019). HDAC'lar hücre döngüsü ilerlemesi, hücrel çoğalma ve hayatta kalmanın düzenlenmesiyle ilişkilendirilerek temel hücrel süreçlerdeki önemi vurgulanmaktadır (Li vd., 2015; Nguyen-Thanh vd., 2017). HDAC inhibitörleri, tümör büyümesini, metastatik potansiyelini azaltarak ve apoptozu indükleyerek kanserle mücadelede umut vaat etmektedir (Mokhtari vd., 2017; Sun vd., 2019). HDAC'ların kanser hücrelerindeki ilaç direnci ilişkisi tespit edilerek kanserin ilerlemesi ve tedaviye yanıtındaki rolleri araştırılmaktadır (Roos ve Krumm, 2016; Hanisch vd., 2022).

HDAC'lar bitki büyümesi ve gelişmesinde, stres tepkilerinde ve gen susturmada kritik roller oynamaktadır ve bitkilerdeki fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde önemleri gösterilmektedir (Tong vd., 2018; Fu vd., 2019; Song vd., 2020). HDAC aktivitelerinin modülasyonu, meyve olgunlaşmasında rol oynayan spesifik genlerin düzenlenmesiyle ilişkilendirilmiştir ve HDAC'ların çeşitli biyolojik aktivitelerine dikkat çekilmektedir (Fu vd., 2019). HDA-

C'lar bitki büyümesinde, gelişiminde ve çevresel streslere verdiği tepkiyi düzenlemede anahtar epigenetik faktörler olarak da tanımlanmış olup memeli sistemlerinin ötesinde de önemi dikkate değerdir (Zhang vd., 2020).

HDAC'ların Moleküler Yapısı ve Fonksiyonları

Histon deasetilazlar (HDAC'lar), asetil gruplarının histonlardan çıkarılması yoluyla gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan ve çeşitli hücresel süreçleri etkileyen bir grup enzimdir (Mottamal vd., 2015). HDAC'ların, gen ekspresyonu ve protein fonksiyonlarının epigenetik düzenlenmesinde rol oynayan korunmuş enzimler olduğu bilinmektedir (Xu vd., 2020). Metale bağımlı HDAC'lar çok sayıda insan hastalığının tedavisi için umut verici terapötik hedefleri temsil eden temel epigenetik düzenleyiciler olarak kabul edilmektedir (Marek vd., 2018). Memelilerde HDAC'lar gen transkripsiyonunun, hücre büyümesinin, hayatta kalmanın ve çoğalmanın düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Kulthinee vd., 2022). HDAC ailesi, insanlarda fizyolojik işlevlerde ve tümöral patolojilerde rol oynayan 18 üyeden oluşmaktadır (Vong vd., 2022). HDAC'lar çok çeşitli işlevlerde yer almaktadır ve HDAC inhibitörleri, kanseri, epilepsiyi, nörolojik bozuklukları, bağışıklık bozukluklarını, parazit enfeksiyonunu ve kalp fonksiyon bozukluğunu hedef alan çeşitli tedavilerde kullanılmaktadır (Serebryanny vd., 2016) ve HDAC inhibitörleri, enflamatuvar durumlar da dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisinde umut vaat etmektedir (Singh vd., 2016). HDAC'ların inhibisyonu, farklı durumların tedavisi için potansiyel bir strateji olarak araştırılmıştır. Örneğin, son çalışmalar HDAC inhibisyonunun kalp de miyokardiyal hasara karşı korumada ve endojen anjiyomiyogenezi uyararak kardiyak korumada potansiyel bir rolü olduğunu göstermektedir (Chen vd., 2015). HDAC'lar, merkezi sinir sistemi bozuklukları için nöroplastisite ve hafıza geliştirme açısından potansiyel etkileri olan ümit verici terapötik hedefler olarak ortaya çıkmaktadır (Zhao vd., 2018).

Histon deasetilazları (HDAC'lar), histonlardan asetil gruplarını çıkararak gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan ve böylece tümör baskılayıcı genlerin ekspresyonunu etkileyen enzimlerdir (Mottamal vd., 2015). HDAC'ların moleküler yapısı ve organizasyonu, terapötik hedefler olarak işlevlerini ve potansiyellerini anlamak için gerekmektedir. HDAC I ve HDAC III'ün çeşitli alt birimlerle kompleks halindeki yüksek çözünürlüklü yapıları, katalitik alana ve HDAC'ların koruyucu komplekslere dahil edilmesine ilişkin mekanizmaları araştırılmaktadır (Clark vd., 2015). Bu bilgiler, HDAC etkinlik mekanizmalarını ve gen düzenlemesindeki rollerini anlamak için çok önemlidir. HDAC'ların çeşitli kanserlerin tedavisindeki terapötik önemi, potansiyel anti-kanser ajanları olarak HDAC inhibitörlerinin geliştirilmesine yol açmaktadır (Patel vd., 2023). HDAC VIII gibi spesifik HDAC alt tiplerinin seçici inhibisyonu, bu enzimlerin yapısal ve fonksiyonel belirleyicilerini anlamak için araştırılmış ve seçici inhibitörlerin geliştirilmesi için de-

ğerli bilgiler sağlanmıştır (Marek vd., 2018). Ayrıca, sınıf III histon deasetilaz olan sirtuinlerin kanser ve kardiyovasküler hastalıklar da dahil olmak üzere yaşlanmayla ilişkili patofizyolojik durumlardaki tartışmalı rolü, HDAC'ların karmaşıklığının ve bunların çeşitli hastalıklar üzerindeki potansiyel etkisinin altını çizmektedir (Mongelli ve Gaetano, 2018).

HDAC'ların yapısal ve işlevsel olarak anlaşılması, AMP ile aktiveleştirilen protein kinazın (AMPK) aktivitesinin sınıf IIa HDAC'ların nükleer sitoplazmik trafiğini ve gen ekspresyonunu etkilediği iskelet kası yeniden yapılanması ve kullanılmamaya bağlı kas atrofisi çalışmalarında da incelenmiştir (Vilchinskaya vd., 2018). Ayrıca bileşiklerin HDAC'lara karşı potansiyel sitotoksik ve anti-bakteriyel aktiviteleri, moleküllerin HDAC'larla bağlanma modunu ve etkileşimlerini anlamının önemini vurgulamaktadır (Zhanzhaxina vd., 2021). Spesifik kanser hücrelerine karşı antiproliferatif aktiviteye sahip seçici HDAC inhibitörlerinin geliştirilmesi, HDAC inhibisyonunun yapısal ve fonksiyonel yönlerinin anlaşılmasının önemini vurgulamaktadır (De Souza ve Chatterji, 2015).

İlaç geliştirme alanında HDAC'lar, kanser ve paraziter enfeksiyonlar da dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavisi için önemli hedefler olarak ortaya çıkmaktadır (De Siqueira vd., 2022). Seçici inhibitörlerin geliştirilmesi ve HDAC inhibisyonu için yeni türevlerin tasarımı, seçici olmayan inhibitörler ve doz sınırlayıcı yan etkilerle ilişkili zorlukların üstesinden gelmeyi amaçlayan aktif araştırma alanları olmaktadır (Hesham vd., 2018; Kurapati vd., 2022; Nie vd., 2024). HDAC VI/VIII'in kanserde moleküler tedaviler için bir hedef olarak potansiyel rolü, HDAC inhibisyonunun yapısal ve farmakolojik yönlerini anlamının önemini vurgulamaktadır (Rodrigues vd., 2016; Belkias vd., 2023).

İn siliko stratejilerinin, moleküler kenetlenmenin ve hesaplamalı biyolojinin kullanılması, HDAC inhibitörlerinin tasarımı ve değerlendirilmesine ilişkin değerli bilgiler sunarak, etkili kemoterapi için potansiyel hedeflerin ve allosterik bölgelerin belirlenmesine yönelik kapsamlı bir yaklaşım sunmaktadır (Debnath vd., 2024; Pandiyan ve Wang, 2024).

HDAC İnhibitörleri ve HDAC'ların Kanserdeki Rolü

HDAC inhibitörleri, özellikle diğer tedavilerle kombinasyon yoluyla kanser tedavisinde umut vaat etmektedir. İnhibitörlerin klinik çalışmalarda prostat kanserinde toksisite etkisi ve hastalığın ilerlemesinde zorluklar gözlemlenmiştir (Rana vd., 2020). Bu zorluklara rağmen, HDAC inhibitörleri çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılmış ve kanser hücrelerinde ilaç direncinin aşılmasında potansiyel göstermektedir (Minegaki vd., 2018; Archibald vd., 2022). HDAC'ı ve diğer hedefleri aynı anda modüle eden kimerik HDAC inhibitörlerinin geliştirilmesi, tekrarlayan ve ilaca dirençli kanserlerin tedavisi için potansiyel bir strateji olarak önerilmektedir (Hesham vd., 2018;

Liang vd., 2021). Ayrıca HDAC inhibitörlerinin geleneksel kemoterapi veya moleküler inhibitörlerle kombinasyonu, hematolojik malignitelere umut verici anti-tümör etkiler göstermiştir (Yu vd., 2022). HDAC inhibitörlerinin, tümör hücrelerinin büyümesini ve hayatta kalmasını bloke ettiği ve inhibe ettiği, bunların kanser tedavisi için yeni ajanlar olarak potansiyelleri vurgulanmıştır (Nalawansha vd., 2017; Bian vd., 2018).

HDAC inhibitörlerinin pleiotropik antikanser aktiviteleri, kanserlerin klinik öncesi ve klinik araştırmalarında gözlemlenmiştir ve etkili anti-kanser tedavileri olma potansiyeli gösterilmektedir (Lee vd., 2016). ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), T hücreli lenfomalar, multipl miyelom (kan kanseri) ve akut miyeloid lösemisinin tedavisi için çeşitli HDAC inhibitörlerini onaylayarak bunların kanser tedavisindeki klinik önemini desteklemektedir (Sobko, 2021). HDAC inhibitörleri, kanser tedavisinde önemli rol oynayan bileşiklerdir. Onaylanmış HDAC inhibitörlerinin kanser tedavisinde kullanıldığına dair birçok kanıt bulunmaktadır. Örneğin, Vorinostat (SAHA) ve Romidepsin (kansere ilaçları), refrakter kutanöz T hücreli lenfoma tedavisi için onaylanmıştır. Ayrıca, Panobinostat (kansere ilacı), multipl miyelomlu hastalar için onaylanmıştır (Smalley vd., 2020). HDAC inhibitörlerinin çeşitli kanser tiplerinde etkili olduğu ve bu etkilerinin farklı mekanizmalarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Örneğin, HDAC inhibitörleri, hepatoselüler karsinom hücrelerinde tümör baskılayıcı gen CYLD'in (Cylindromatosis) ekspresyonunu artırabilmektedir (Kotantaki ve Mosialos, 2016). Ayrıca, HDAC inhibitörleri, Romidepsin ve Bortezomib (kansere ilaçları) kombinasyonunun gastrik karsinom hücrelerinde MAPK (Mitojenle aktiveleşen protein kinaz) ve ROS (Reaktif oksijen türleri) bağımlı otofajiye ve apoptoza (hücre ölümü) neden olduğu gösterilmiştir (Hui vd., 2015).

HDAC inhibitörleri, kanser tedavisinde potansiyel olarak etkili olan bileşiklerdir. HDAC inhibitörleri, HDAC enzimlerinin aktivitesini bloke ederek hücre döngüsü, apoptoz ve gen ekspresyonunu düzenleyerek kanser hücrelerinin büyümesini ve yayılmasını engelleyebilmektedir (Parveen vd., 2023). HDAC inhibitörlerinin diğer ajanlarla kombinasyonu hematolojik kanserlerde ve katı tümörlerde klinik gelişim aşamasında olduğu belirtilmiştir (Yoon ve Eom, 2016). HDAC inhibitörlerinin küçük moleküller olarak malign aktivitesini bloke etmek için tasarlanabileceği vurgulanmıştır (Gatla vd., 2019). HDAC inhibitörlerinin özellikle hematolojik kanserlerde kullanıldığı ve klinikte daha az ciddi yan etkilere sahip olduğu belirtilmiştir (Gong vd., 2019). HDAC inhibitörlerinin kanser hücrelerinde apoptozu indüklediği ve bu etkilerinin Ku70 (Lupus Ku otoantijen proteini p70) proteini aracılığıyla gerçekleştiği gösterilmiştir (Hull vd., 2016). HDAC inhibitörlerinin immün sistem üzerinde epigenetik düzenleyici etkilere sahip olduğu ve kanser tedavisi ile enflamatuvar hastalıklar üzerinde etkili olabileceği belirtilmiştir (Faião-Flores vd., 2019). Uveal melanom hücre hatları üzerinde HDAC inhibitörlerinin

etkinliği ve bu etkilerin FAS (Fas hücresi yüzey ölüm reseptörü), p21 (Sikline bağımlı kinaz inhibitörü:CKI), p27 (Sikline bağımlı kinaz inhibitörü 1B), p53 (tümör protein 53:TP53), c-JUN (Jun proto-onkogen) ve β -catenin (Beta-katenin) ekspresyonu üzerinden gerçekleştiği tespit edilmiştir (Minegaki vd., 2018). HDAC inhibitörlerinin 5-Fluorourasil (5-FU: kemoterapi ilacı) dirençli meme kanseri hücrelerini 5-fluorourasil'e duyarlı hale getirilebileceği belirlenmiştir (Roberts vd., 2021). HDAC inhibitörlerinin sarkom hücrelerini öldürmede Aksitinib (kanseri ilacı) ile etkileşime girebileceği ve bu kombinasyonun tümör büyümesini önemli ölçüde azaltabileceği gösterilmiştir (Roy vd., 2023). HDAC inhibitörlerinin tekli veya çiftli kullanımının kanserdeki rolü ve etkinliği üzerine yapılan çalışmalar da bulunmaktadır (Moreno-Yrue-la vd., 2019). HDAC inhibitörlerinin beyin kan-beyin bariyerini geçebilen bileşikler olarak tasarlandığı ve kanser tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olabileceği de araştırılmıştır (Kwesi-Maliepaard vd., 2022). HDAC inhibitörlerinin immünosupresan olarak kullanılabilmesi ve B hücreli malignitelerde duyarlı olabileceği de vurgulanmıştır (Campbell vd., 2018). HDAC inhibitörlerinin HDAC enzimlerini seçici olarak inhibe edebileceği ve bu özelliklerinin kanser tedavisinde hedeflenmiş bir gen için potansiyel bir araç olabileceği belirtilmiştir. HDAC inhibitörleri, kanser tedavisinde potansiyel olarak etkili olan ve çeşitli mekanizmalarla kanser hücrelerini hedefleyen bileşikler olarak dikkat çekmektedir (Han vd., 2024). Bu bulgular, HDAC inhibitörlerinin kanser hücrelerinde çeşitli hücresel süreçleri etkileyerek antitümöral etkilere sahip olduğunu göstermektedir.

HDAC ve Epigenetik Terapiler

Histon deasetilazlar (HDAC'lar), histonların ve histon olmayan proteinlerin asetilasyon durumunu kontrol ederek epigenetik düzenlemede önemli rol oynayan enzimlerdir (Gatla vd., 2019; Carta, 2024). HDAC inhibitörleri, bağıışıklık tepkisi, iltihaplanma ve gen ekspresyonu düzenlemesi gibi çeşitli biyolojik süreçleri etkileyen, önemli terapötik potansiyele sahip güçlü epigenetik düzenleyiciler olarak ortaya çıkmaktadır (Hull vd., 2016; Gu vd., 2024). Bu inhibitörler, hücre ve sistemik düzeylerde pleiotropik etkiler gösterdikleri kanser tedavilerinde kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır (Faião-Flores vd., 2019). HDAC'ların düzensiz aktivitesi, sınıf I, II ve IV HDAC'lar da ki aktif enzimatik bölgelere bağlanmak üzere tasarlanmış küçük moleküller tarafından etkili bir şekilde hedeflenebilmektedir (Minegaki vd., 2018). Bu hedefe yönelik inhibisyonun uveal melanomdaki MEK inhibitörleri ve meme kanseri hücrelerinde kanser tedavilerinin etkinliğini arttırdığı tespit edilmiştir (Kwesi-Maliepaard vd., 2022). Ayrıca HDAC inhibitörleri, dirençli prostat kanseri ve kutanöz T hücreli lenfoma dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde ilaç direncinin üstesinden gelme potansiyelleri açısından incelenmiştir (Kult-hinee vd., 2022; Yu vd., 2022).

HDAC inhibitörleri, kanser terapisindeki rollerine ek olarak, bu durumlarla ilişkili enflamasyonu modüle ederek kardiyovasküler hastalıklarda da umut vaat etmektedir (Roberts vd., 2021). HDAC inhibitörlerinin kombinasyon terapisindeki potansiyeli, örneğin B hücreli lenfomada İbrutinib (kanser ilacı) ve sarkom hücrelerinde Aksitinib ile sinerjistik etkileri araştırılmıştır (Biersack vd., 2022). HDAC'ları ve VEGFR-2 (Vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü 2) gibi diğer proteinleri hedef alan ikili inhibitörlerin geliştirilmesi, kanser tedavisi için çok hedefli bir yaklaşım olarak çalışılmaktadır (Zhang vd., 2018; Mansour vd., 2024).

HDAC inhibitörlerinin etkisi, bağışıklık bozuklukları, organ nakli ve paraziter enfeksiyonlardaki potansiyellerini araştıran çalışmalar kanser hastalıklarının dışında da dikkat çekmektedir (Huang vd., 2016; Mohapatra vd., 2024). Spesifik HDAC izoformlarının seçici inhibisyonu, kas atrofisi ve merkezi sinir sistemi (MSS)'de dahil çeşitli hastalıklar içinde incelenmektedir (Dzreyan ve Demyanenko, 2023).

HDAC, kanser ve epigenetik arasındaki ilişkiyi anlamak için epigenetik modifikasyonların kanser gelişimi ve ilerlemesindeki rolünü araştırmak önemlidir. Histon deasetilasyonu da dahil olmak üzere epigenetik değişikliklerin çeşitli kanserlerde rol oynadığı, gen ekspresyonunu ve hücre sel süreçleri etkilediği gösterilmiştir (Cheng vd., 2024). Histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri, histonların deasetilasyonunu modüle edebildikleri, gen ekspresyonunu etkileyebildikleri ve malign dönüşümleri tetikleyebildikleri için ilaç keşfinde ümit verici olmaktadır (Gu vd., 2024). HDAC ve DNMT inhibitörlerinin epigenetik ve geleneksel tedavilerle birlikte kullanılmasının kanser tedavisinde etkili sonuçları belirlenmiştir (Ramaiah vd., 2021).

DNA metiltransferazlar ve histon deasetilazlardaki değişiklikler gibi epigenetik mekanizmaların düzensizliği, epigenetik süreçlerin düzensizliğiyle ilişkilendirilmiştir ve potansiyel olarak kanser gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (Damiescu vd., 2024). Örneğin, HDAC genlerinin ekspresyon seviyeleri, çocukluk çağı akut lösemisinde prognoz ile ilişkilendirilmiş olup, farklı kanser alt tiplerinde epigenetik düzenlemenin önemini vurgulamaktadır (Xu vd., 2021).

Moleküler mekanizmaların yanı sıra epigenetik değişikliklerin klinik sonuçlar ve hasta yönetimi üzerindeki etkisi de araştırılmıştır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında epigenetik ve güncel tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi, epigenetik modifikasyonların akciğer kanseri de dahil olmak üzere akciğer hastalıklarındaki potansiyel etkilerine ışık tutmuştur (Ahmad vd., 2023). Epigenetik mekanizmalar üzerindeki etkilerinden dolayı HDAC'ların radyasyon tedavisi, kinaz inhibitörleri (Sorafenib ve İmatinib) ve topoizomerazlarla birlikte kombinasyon tedavisinde kemoterapötik ajanlarda yanıtı artırarak direnci azalttığı bildirilmiştir (Suraweera vd., 2018).

Gelecekteki Yönelimler ve Potansiyel Zorluklar

Histon deasetilazlar (HDAC'lar) gen ifadesinin düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynamaktadır ve kanser tedavisi için umut verici hedefler olarak ortaya çıkmaktadır (Hui vd., 2015; Park vd., 2015; Huang vd., 2016; Shin vd., 2017; Negmeldin vd., 2018; Gatla vd., 2019; Moreno-Yruela vd., 2019; Liu vd., 2020; Liang vd., 2023; Cheng vd., 2024). HDAC inhibitörleri, glukoz metabolizmasını ve hepatoselüler karsinom büyümesini baskılamada potansiyel olarak gösterilmiştir (Yang vd., 2017). Bununla birlikte, HDAC'ların aşırı ekspresyonuna rağmen prostat kanseri gibi katı tümörlerde HDAC inhibitörlerinin başarısızlığı gibi zorluklar da bildirilmiştir (Rana vd., 2020). Ek olarak HDAC inhibitörleri, katı tümörlerde tek ajan olarak önemli bir aktivite gösterememiştir (Bi vd., 2022). HDAC inhibitörlerinin, özellikle meme kanserinde anti-kanser mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır (Bian vd., 2018). Ayrıca HDAC inhibitör direncinin kazanılması, bunların tümör tedavisindeki etkinliğini sınırlamaktadır (Hwang vd., 2020). Bu zorluklara rağmen, HDAC inhibitörleri farklı kanser türleri için çeşitli klinik çalışmalarda aktivitesi belirlenmiştir (Shin vd., 2017).

Kanser tedavisinde HDAC inhibitörlerinin gelecekteki yönü, bu inhibitörlere karşı gelişen direncin ele alınmasını gerektirmektedir (Hwang vd., 2020; Bi vd., 2022). HDAC inhibitörlerinin etkinliğini artırmak için diğer ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılması gibi kombinasyon tedavilerinin araştırılması önemlidir (Shieh vd., 2017; You vd., 2017; Minegaki vd., 2018). Tusidinostat (Chidamide) gibi alt tip seçici HDAC inhibitörlerinin geliştirilmesi, ileri meme kanseri tedavisi için umut vaat etmektedir (Ning, 2020). Ayrıca, HDAC inhibitörlerinin tümör bağışıklık ortamını modüle etme ve kanser hücrelerini bağışıklık aracılı öldürmeye karşı duyarlı hale getirme potansiyeli, gelecekteki araştırmalar ve terapötik geliştirme için potansiyel bir yol olarak önerilmektedir (Shin vd., 2017; Li vd., 2020).

HDAC'lar, hücrelerde histon adı verilen proteinleri modifiye eden enzimlerdir ve kromatin yapısının düzenlenmesine katkı sağlamaktadır. Kanser gelişiminde ve ilerlemesinde HDAC aktivitesinin önemli bir rolü bulunmaktadır. HDAC'lar, histonları deasetile ederek kromatinin sıkışmasına neden olmakta ve gen ifadesini etkilemektedir. Bu durum, kanserli hücrelerde gen ifadesindeki düzensizliklerle ilişkilidir ve kanser süreçlerinin devam etmesine neden olabilmektedir. HDAC'ların kanser hücrelerindeki aşırı aktivitesi, gen ekspresyon düzenleyicileri olarak onları çekici hedefler haline getirmektedir ve kanser tedavilerinde potansiyel olarak önemli bir rol oynamaktadır.

Sonuç olarak, HDAC inhibitörleri kanser tedavisinde umut verici olsa da bazı kanser türlerinde direnç ve sınırlı etkinlik gibi üstesinden gelinmesi gereken zorlukları beraberinde getirmektedir. Gelecekteki araştırmalar da bu zorlukların üstesinden gelinmeye, kombinasyon tedavilerini keşfetmeye ve kanser tedavisindeki etkinliklerini artırmak için alt tip spesifik HDAC inhibitörleri geliştirmeye odaklanılmalıdır.

KAYNAKÇA

- Ahmad, S., Zhang, X. L., & Ahmad, A. (2023). Epigenetic regulation of pulmonary inflammation. In *Seminars in Cell & Developmental Biology*. Academic Press.
- Archibald, L., Brown, E., Millard, C., Watson, P., Robertson, N., Wang, S., ... & Jamieson, A. (2022). Hydroxamic acid-modified peptide library provides insights into the molecular basis for the substrate selectivity of hdac corepressor complexes. *Acs Chemical Biology*, 17(9), 2572-2582. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.2c00510>
- Badran, M., Abbas, S., Fujita, M., & Abdel-Aziz, M. (2023). Harnessing pyrimidine as a building block for histone deacetylase inhibitors. *Archiv Der Pharmazie*, 356(10). <https://doi.org/10.1002/ardp.202300208>
- Beljkas, M., Ilic, A., Cebzan, A., Radovic, B., Djokovic, N., Ruzic, D., ... & Oljagic, S. (2023). Targeting Histone Deacetylases 6 in Dual-Target Therapy of Cancer. *Pharmaceutics*, 15(11), 2581.
- Bi, J., Zhang, Y., Malmrose, P., Losh, H., Newton, A., Devor, E., ... & Leslie, K. (2022). Blocking autophagy overcomes resistance to dual histone deacetylase and proteasome inhibition in gynecologic cancer. *Cell Death and Disease*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04508-2>
- Bian, X., Liang, Z., Feng, A., Salgado, E., & Shim, H. (2018). Hdac inhibitor suppresses proliferation and invasion of breast cancer cells through regulation of mir-200c targeting crkl. *Biochemical Pharmacology*, 147, 30-37. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.11.008>
- Biersack, B., Polat, S., & Höpfner, M. (2022). Anticancer properties of chimeric HDAC and kinase inhibitors. In *Seminars in Cancer Biology*. Academic Press. 83, 472-486.
- Campbell, S., Suwan, K., Waramit, S., Aboagye, E., & Hajitou, A. (2018). Selective inhibition of histone deacetylation in melanoma increases targeted gene delivery by a bacteriophage viral vector. *Cancers*, 10(4), 125. <https://doi.org/10.3390/cancers10040125>
- Carta, F. (2024). Histone deacetylases and other epigenetic targets. In *Metalloenzymes*. Academic Press. 265-281.
- Chen, C., Xue, L., Zhao, H., Li, M., Du, J., Zhang, J., ... & Fang, H. (2022). Discovery of dna-targeting hdac inhibitors with potent antitumor efficacy in vivo that trigger antitumor immunity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 65(4), 3667-3683. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c02225>
- Chen, I., Sethy, B., & Liou, J. (2020). Recent update of hdac inhibitors in lymphoma. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 8. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.576391>
- Chen, Y., Du, J., Zhao, Y., Zhang, L., Lv, G., Zhuang, S., ... & Zhao, T. (2015). Histone deacetylase (hdac) inhibition improves myocardial function and prevents car-

- diac remodeling in diabetic mice. *Cardiovascular Diabetology*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0262-8>
- Cheng, B., Pan, W., Xiao, Y., Ding, Z., Zhou, Y., Fei, X., ... & Chen, J. (2024). HDAC-targeting epigenetic modulators for cancer immunotherapy. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 116129.
- Clark, M. D., Marcum, R., Graveline, R., Chan, C. W., Xie, T., Chen, Z., ... & Radhakrishnan, I. (2015). Structural insights into the assembly of the histone deacetylase-associated Sin3L/Rpd3L corepressor complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(28), E3669-E3678.
- Damiescu, R., Efferth, T., & Dawood, M. (2024). Dysregulation of different modes of programmed cell death by epigenetic modifications and their role in cancer. *Cancer Letters*, 216623.
- Datta, M. & Staszewski, O. (2021). Hdac1 and hdac2 are essential for physiological maturation of a cx3cr1 expressing subset of t-lymphocytes. *BMC Research Notes*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s13104-021-05551-6>
- Debnath, A., Mazumder, R., Mazumder, A., Singh, R., & Srivastava, S. (2024). In Silico Identification of HDAC Inhibitors for Multiple Myeloma: A Structure-based Virtual Screening,
- De Siqueira, C. D. M., Fragoso, M. S. I., Severo, V. R., Biembengut, I. V., & Nardelli, S. C. (2022). Targeting HDACs of apicomplexans: structural insights for a better treatment. *Parasitology*, 149(7), 956-967.
- De Souza, C., & Chatterji, B. P. (2015). HDAC inhibitors as novel anti-cancer therapeutics. *Recent patents on anti-cancer drug discovery*, 10(2), 145-162.
- Dzreyan, V. A., & Demyanenko, S. V. (2023). The role of post-translational protein acetylation and deacetylation in the apoptosis of neurons of the peripheral nervous system. *Biochemistry (Moscow), Supplement Series A: Membrane and Cell Biology*, 17(4), 249-263.
- Faião-Flores, F., Emmons, M., Durante, M., Kinose, F., Saha, B., Fang, B., ... & Smalley, K. (2019). Hdac inhibition enhances the in vivo efficacy of mek inhibitor therapy in uveal melanoma. *Clinical Cancer Research*, 25(18), 5686-5701. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-3382>
- Fu, C., Chen, H., Gao, H., & Han, Y. (2019). Histone deacetylase cphda3 is functionally associated with cper9 in suppression of cppme1/2 and cppg5 genes during papaya fruit ripening. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 67(32), 8919-8925. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b03800>
- Gatla, H., Muniraj, N., Thevkar, P., Yavvari, S., Sukhvasi, S., & Makena, M. (2019). Regulation of chemokines and cytokines by histone deacetylases and an update on histone decetylase inhibitors in human diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(5), 1110. <https://doi.org/10.3390/ijms20051110>
- Gong, P., Wang, Y., & Jing, Y. (2019). Apoptosis induction by histone deacetylase inhibitors in cancer cells: role of ku70. *International Journal of Molecular Sciences*,

20(7), 1601. <https://doi.org/10.3390/ijms20071601>

- Gu, M., Ren, B., Fang, Y., Ren, J., Liu, X., Wang, X., ... & Zhao, Y. (2024). Epigenetic regulation in cancer. *MedComm*, 5(2), e495.
- Han, H., Feng, X., He, T., Wu, Y., He, T., Yue, Z., & Zhou, W. (2024). Discussion on structure classification and regulation function of histone deacetylase and their inhibitor. *Chemical Biology ve Drug Design*, 103(1), e14366.
- Hanisch, D., Krumm, A., Diehl, T., Stork, C., Dejung, M., Butter, F., ... & Roos, W. (2022). Class i hdac overexpression promotes temozolomide resistance in glioma cells by regulating rad18 expression. *Cell Death and Disease*, 13(4). <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04751-7>
- Hesham, H., Lasheen, D., & Abouzid, K. (2018). Chimeric hdac inhibitors: comprehensive review on the hdac-based strategies developed to combat cancer. *Medicinal Research Reviews*, 38(6), 2058-2109. <https://doi.org/10.1002/med.21505>
- Hesping, E., Chua, M., Pflieger, M., Qian, Y., Dong, L., Bachu, P., ... & Gorse, A. (2022). Qsar classification models for prediction of hydroxamate histone deacetylase inhibitor activity against malaria parasites. *Acs Infectious Diseases*, 8(1), 106-117. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.1c00355>
- Huang, J., Wang, L., Dahiya, S., Beier, U., Han, R., Samanta, A., ... & Hancock, W. (2017). Histone/protein deacetylase 11 targeting promotes foxp3+ treg function. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09211-3>
- Huang, Y., Jian, Z., Song, Q., Zheng, L., Fan, C., Liu, T., ... & Li, Y. (2016). Virtual screening and experimental validation of novel histone deacetylase inhibitors. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s40360-016-0075-8>
- Hui, K., Cheung, A., Choi, C., Yeung, P., Middeldorp, J., Lung, M., ... & Chiang, A. (2015). Inhibition of class i histone deacetylases by romidepsin potently induces epstein-barr virus lytic cycle and mediates enhanced cell death with ganciclovir. *International Journal of Cancer*, 138(1), 125-136. <https://doi.org/10.1002/ijc.29698>
- Hui, K., Yeung, P., & Chiang, A. (2015). Induction of mapk- and ros-dependent autophagy and apoptosis in gastric carcinoma by combination of romidepsin and bortezomib. *Oncotarget*, 7(4), 4454-4467. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6601>
- Hull, E., Montgomery, M., & Leyva, K. (2016). Hdac inhibitors as epigenetic regulators of the immune system: impacts on cancer therapy and inflammatory diseases. *Biomed Research International*, 2016, 1-15. <https://doi.org/10.1155/2016/8797206>
- Hwang, W., Kang, D., Kang, Y., Jang, Y., Kim, J., & Min, D. (2020). Inhibition of phospholipase d2 augments histone deacetylase inhibitor-induced cell death in breast cancer cells. *Biological Research*, 53(1). <https://doi.org/10.1186/s40659-020-00294-3>

- Iaconelli, J., Xuan, L., & Karmacharya, R. (2019). Hdac6 modulates signaling pathways relevant to synaptic biology and neuronal differentiation in human stem-cell-derived neurons. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(7), 1605. <https://doi.org/10.3390/ijms20071605>
- King, J., Patel, M., & Chandrasekaran, S. (2021). Metabolism, hdacs, and hdac inhibitors: a systems biology perspective. *Metabolites*, 11(11), 792. <https://doi.org/10.3390/metabo11110792>
- Koehne, E., Kreidenweiss, A., Manego, R., McCall, M., Mombo-Ngoma, G., Mackwitz, M., ... & Held, J. (2019). Histone deacetylase inhibitors with high in vitro activities against plasmodium falciparum isolates collected from gabonese children and adults. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53912-w>
- Kotantaki, P. & Mosialos, G. (2016). The expression of tumor suppressor gene cyld is upregulated by histone deacetylase inhibitors in human hepatocellular carcinoma cell lines. *Cell Biochemistry and Function*, 34(7), 465-468. <https://doi.org/10.1002/cbf.3212>
- Kulthinee, S., Yano, N., Zhuang, S., Wang, L., & Zhao, T. (2022). Critical functions of histone deacetylases (hdacs) in modulating inflammation associated with cardiovascular diseases. *Pathophysiology*, 29(3), 471-486. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology29030038>
- Kurapati, C., Paidikondala, K., Badavath, V. N., Parveen, S., Singh, O. V., & Gundla, R. (2022). Design, and synthesis of N-benzyl spiro-piperidine hydroxamic acid-based derivatives: Histone deacetylase inhibitory activity and drug-likeness prediction. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 59(11), 2006-2015.
- Kwesi-Maliepaard, E., Malik, M., Welsem, T., Doorn, R., Vermeer, M., Vlaming, H., ... & Leeuwen, F. (2022). Dot1l inhibition does not modify the sensitivity of cutaneous t cell lymphoma to pan-hdac inhibitors in vitro. *Frontiers in Genetics*, 13. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.1032958>
- Laschankzy, R., Humphrey, L., Ma, J., Smith, L., Enke, T., Shukla, S., ... & Black, J. (2019). Selective inhibition of histone deacetylases 1/2/6 in combination with gemcitabine: a promising combination for pancreatic cancer therapy. *Cancers*, 11(9), 1327. <https://doi.org/10.3390/cancers11091327>
- Lee, J., Kuo, C., Tsai, S., Cheng, S., Chen, S., Chan, H., ... & Cheung, C. (2016). Inhibition of hdac3- and hdac6-promoted survivin expression plays an important role in saha-induced autophagy and viability reduction in breast cancer cells. *Frontiers in Pharmacology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00081>
- Li, Y., Liu, Y., Zhao, N., Yang, X., Li, Y., Zhai, F., ... & Cui, W. (2020). Checkpoint regulator b7x is epigenetically regulated by hdac3 and mediates resistance to hdac inhibitors by reprogramming the tumor immune environment in colorectal cancer. *Cell Death and Disease*, 11(9). <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02968-y>
- Li, Y., Peng, L., & Seto, E. (2015). Histone deacetylase 10 regulates the cell cycle g2/m

- phase transition via a novel let-7-hmga2-cyclin a2 pathway. *Molecular and Cellular Biology*, 35(20), 3547-3565. <https://doi.org/10.1128/mcb.00400-15>
- Liang, X., Tang, S., Liu, X., Liu, Y., Xu, Q., Wang, X., ... & Liu, H. (2021). Discovery of novel pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-based derivatives as potent jak/hdac dual inhibitors for the treatment of refractory solid tumors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 65(2), 1243-1264. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c02111>
- Liang, T., Wang, F., Elhassan, R. M., Cheng, Y., Tang, X., Chen, W., ... & Hou, X. (2023). Targeting histone deacetylases for cancer therapy: Trends and challenges. *Acta Pharmaceutica Sinica B*.
- Liu, T., Wan, Y., Xiao, Y., Xia, C., & Duan, G. (2020). Dual-target inhibitors based on hdacs: novel antitumor agents for cancer therapy. *Journal of Medicinal Chemistry*, 63(17), 8977-9002. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00491>
- Mansour, M. A., AboulMagd, A. M., Abbas, S. H., Abdel-Aziz, M., & Abdel-Rahman, H. M. (2024). Quinazoline-chalcone hybrids as HDAC/EGFR dual inhibitors: Design, synthesis, mechanistic, and in-silico studies of potential anticancer activity against multiple myeloma. *Archiv der Pharmazie*, e2300626.
- Marek, M., Shaik, T., Heimburg, T., Chakrabarti, A., Lancelot, J., Ramos-Morales, E., ... & Romier, C. (2018). Characterization of histone deacetylase 8 (hdac8) selective inhibition reveals specific active site structural and functional determinants. *Journal of Medicinal Chemistry*, 61(22), 10000-10016. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01087>
- Minegaki, T., Suzuki, A., Mori, M., Tsuji, S., Yamamoto, S., Watanabe, A., ... & Nishiguchi, K. (2018). Histone deacetylase inhibitors sensitize 5-fluorouracil-resistant mda-mb-468 breast cancer cells to 5-fluorouracil. *Oncology Letters*. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9388>
- Mohapatra, T. K., Nayak, R. R., Ganeshpurkar, A., Tiwari, P., & Kumar, D. (2024). Opportunities and Difficulties in the Repurposing of HDAC Inhibitors as Antiparasitic Agents. *Drugs and Drug Candidates*, 3(1), 70-101.
- Mokhtari, R., Homayouni, T., Baluch, N., Morgatskaya, E., Kumar, S., Das, B., ... & Yeger, H. (2017). Combination therapy in combating cancer. *Oncotarget*, 8(23), 38022-38043. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16723>
- Mongelli, A., & Gaetano, C. (2018). Controversial impact of sirtuins in chronic non-transmissible diseases and rehabilitation Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(10), 3080.
- Moreno-Yruela, C., Madsen, A., & Olsen, C. (2019). Kinetic characterization of inhibitors of histone deacetylases (hdacs) and sirtuins.. <https://doi.org/10.21203/rs.2.13042/v1>
- Mottamal, M., Zheng, S., Huang, T., & Wang, G. (2015). Histone deacetylase inhibitors in clinical studies as templates for new anticancer agents. *Molecules*, 20(3), 3898-3941. <https://doi.org/10.3390/molecules20033898>
- Nalawansha, D., Gomes, I., Wambua, M., & Pflum, M. (2017). Hdac inhibitor-indu-

- ced mitotic arrest is mediated by eg5/kif11 acetylation. *Cell Chemical Biology*, 24(4), 481-492.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2017.03.008>
- Negmeldin, A., Knoff, J., & Pflum, M. (2018). The structural requirements of histone deacetylase inhibitors: c4-modified saha analogs display dual hdac6/hdac8 selectivity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 143, 1790-1806. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.10.076>
- Nguyen-Thanh, T., Kim, D., Lee, S., Kim, W., Park, S., & Kang, K. (2017). Inhibition of histone deacetylase 1 ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis via modulation of inflammation and extracellular matrix gene transcription in mice. *International Journal of Molecular Medicine*. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2017.3218>
- Nie, J., Wu, H., Luan, Y., & Wu, J. (2024). The Development of HDAC and Tubulin Dual-Targeting Inhibitors for Cancer Therapy. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 24(5), 480-490.
- Ning, Z. (2020). Why ace—overview of the development of the subtype-selective histone deacetylase inhibitor chidamide in hormone receptor positive advanced breast cancer. *Translational Breast Cancer Research*, 1, 5-5. <https://doi.org/10.21037/tbcr.2020.03.06>
- Pandiyani, S. & Wang, L. (2024). In-silico design of novel potential HDAC inhibitors from indazole derivatives targeting breast cancer through QSAR, molecular docking and pharmacokinetics studies. *Computational Biology and Chemistry*, 108035.
- Park, J., Thomas, S., & Münster, P. (2015). Epigenetic modulation with histone deacetylase inhibitors in combination with immunotherapy. *Epigenomics*, 7(4), 641-652. <https://doi.org/10.2217/epi.15.16>
- Patel, V. K., Shirbhate, E., Tiwari, P., Kore, R., Veerasamy, R., Mishra, A., & Rajak, H. (2023). Multi-targeted HDAC inhibitors as Anticancer Agents: Current Status and Future Prospective. *Current medicinal chemistry*, 30(24), 2762-2795.
- Parveen, R., Harihar, D., & Chatterji, B. P. (2023). Recent histone deacetylase inhibitors in cancer therapy. *Cancer*, 129(21), 3372-3380.
- Petrich, A. & Nabhan, C. (2016). Use of class i histone deacetylase inhibitor romidepsin in combination regimens. *Leukemia ve Lymphoma*, 57(8), 1755-1765. <https://doi.org/10.3109/10428194.2016.1160082>
- Ramaiah, M. J., Tangutur, A. D., & Manyam, R. R. (2021). Epigenetic modulation and understanding of HDAC inhibitors in cancer therapy. *Life sciences*, 277, 119504.
- Rana, Z., Diermeier, S., Hanif, M., & Rosengren, R. (2020). Understanding failure and improving treatment using hdac inhibitors for prostate cancer. *Biomedicines*, 8(2), 22. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8020022>
- Ren, Y., Li, S., Zhu, R., Wan, C., Song, D., Zhu, J., ... & Kong, L. (2021). Discovery of stat3 and histone deacetylase (hdac) dual-pathway inhibitors for the treatment of solid cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*, 64(11), 7468-7482. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.1c00136>

- Roberts, J., Booth, L., Poklepovic, A., & Dent, P. (2021). Axitinib and hdac inhibitors interact to kill sarcoma cells. *Frontiers in Oncology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.723966>
- Rodrigues, D. A., Ferreira-Silva, G. A., Ferreira, A. C., Fernandes, R. A., Kwee, J. K., Sant'Anna, C. M., ... & Fraga, C. A. (2016). Design, synthesis, and pharmacological evaluation of novel N-acylhydrazone derivatives as potent histone deacetylase 6/8 dual inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*, 59(2), 655-670.
- Roos, W. & Krumm, A. (2016). The multifaceted influence of histone deacetylases on dna damage signalling and dna repair. *Nucleic Acids Research*, gkw922. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw922>
- Roy, R., Ria, T., RoyMahapatra, D., & Sk, U. (2023). Single inhibitors versus dual inhibitors: role of hdac in cancer. *Acs Omega*, 8(19), 16532-16544. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c00222>
- Sears, T., Horbinski, C., & Woolard, K. (2021). Idh1 mutant glioma is preferentially sensitive to the hdac inhibitor panobinostat. *Journal of Neuro-Oncology*, 154(2), 159-170. <https://doi.org/10.1007/s11060-021-03829-0>
- Seidel, C., Schnekenburger, M., Dicato, M., & Diederich, M. (2015). Histone deacetylase 6 in health and disease. *Epigenomics*, 7(1), 103-118. <https://doi.org/10.2217/epi.14.69>
- Serebryanny, L., Cruz, C., & Lanerolle, P. (2016). A role for nuclear actin in hdac 1 and 2 regulation. *Scientific Reports*, 6(1). <https://doi.org/10.1038/srep28460>
- Shieh, J., Tang, Y., Hu, F., Huang, W., Wang, Y., Jen, C., ... & Lin, P. (2017). A histone deacetylase inhibitor enhances expression of genes inhibiting wnt pathway and augments activity of dna demethylation reagent against nonsmall-cell lung cancer. *International Journal of Cancer*, 140(10), 2375-2386. <https://doi.org/10.1002/ijc.30664>
- Shin, S., Kim, M., Lee, S., Park, K., & Lee, C. (2017). Trichostatin a sensitizes hepatocellular carcinoma cells to enhanced nk cell-mediated killing by regulating immune-related genes. *Cancer Genomics ve Proteomics*, 14(5). <https://doi.org/10.21873/cgp.20045>
- Singh, C., Nihal, M., & Ahmad, N. (2016). Histone deacetylase inhibitory approaches for the management of osteoarthritis. *American Journal of Pathology*, 186(10), 2555-2558. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2016.08.001>
- Smalley, J., Cowley, S., & Hodgkinson, J. (2020). Bifunctional hdac therapeutics: one drug to rule them all?. *Molecules*, 25(19), 4394. <https://doi.org/10.3390/molecules25194394>
- Sobko, A. (2021). Cell biologist's perspective: frontiers in development of protac-hdac degraders... <https://doi.org/10.31219/osf.io/vua9r>
- Son, S., Cao, J., Zhu, C., Miller, S., & Lin, H. (2019). Activity-guided design of hda-c11-specific inhibitors. *Acs Chemical Biology*, 14(7), 1393-1397. <https://doi.org/10.1021/acscchembio.9b00292>

- Song, J., Torrez, A., Henry, H., & Tian, L. (2020). Bdhd1, a histone deacetylase of brachypodium distachyon, interacts with two drought-responsive transcription factors, bdwrky24 and bdmyb22. *Plant Signaling ve Behavior*, 15(8), 1774715. <https://doi.org/10.1080/15592324.2020.1774715>
- Sun, Y., Sun, Y., Yue, S., Wang, Y., & Lu, F. (2019). Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 18(28), 2420-2428. <https://doi.org/10.2174/1568026619666181210152115>
- Suraweera, A., O'Byrne, K. J., & Richard, D. J. (2018). Combination therapy with histone deacetylase inhibitors (HDACi) for the treatment of cancer: achieving the full therapeutic potential of HDACi. *Frontiers in oncology*, 8, 92.
- Thao, H., De, T., Hue, B., Tuan, N., Bach, L., Quoc, N., ... & Quy, H. (2020). Docking belinostat into hdac 8 using autodock tool. *Can Tho University Journal of Science*, Vol.12(2), 1. <https://doi.org/10.22144/ctu.jen.2020.009>
- Tong, B., Xia, D., Lv, S., & Ma, X. (2018). Cloning and expression analysis of pthdt903, a hd2-type histone deacetylase gene in populus trichocarpa. *Biotechnology ve Biotechnological Equipment*, 32(5), 1098-1104. <https://doi.org/10.1080/13102818.2018.1478749>
- Verza, F., Das, U., Fachin, A., Dimmock, J., & Marins, M. (2020). Roles of histone deacetylases and inhibitors in anticancer therapy. *Cancers*, 12(6), 1664. <https://doi.org/10.3390/cancers12061664>
- Vilchinskaya, N. A., Krivoi, I. I., & Shenkman, B. S. (2018). AMP-activated protein kinase as a key trigger for the disuse-induced skeletal muscle remodeling. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), 3558.
- Vong, P., Ouled-Haddou, H., & Garçon, L. (2022). Histone deacetylases function in the control of early hematopoiesis and erythropoiesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(17), 9790. <https://doi.org/10.3390/ijms23179790>
- Waschke, B., Woolaver, R., Chen, S., Chen, Z., & Wang, J. (2020). Hdac inhibitors overcome immunotherapy resistance in b-cell lymphoma. *Protein ve Cell*, 11(7), 472-482. <https://doi.org/10.1007/s13238-020-00694-x>
- Weiss, U., Möller, M., Husseini, S., Manderscheid, C., Häusler, J., Geisslinger, G., ... & Niederberger, E. (2020). Inhibition of hdac enzymes contributes to differential expression of pro-inflammatory proteins in the tlr-4 signaling cascade. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(23), 8943. <https://doi.org/10.3390/ijms21238943>
- Xu, Y., Wang, Q., Chen, J., Ma, Y., & Liu, X. (2020). Updating a strategy for histone deacetylases and its inhibitors in the potential treatment of cerebral ischemic stroke. *Disease Markers*, 2020, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2020/8820803>
- Xu, H., Yu, H., Jin, R., Wu, X., & Chen, H. (2021). Genetic and epigenetic targeting therapy for pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cells*, 10(12), 3349.
- Yang, J., Jin, X., Yan, Y., Shao, Y., Pan, Y., Roberts, L., ... & Jiang, J. (2017). Inhibiting histone deacetylases suppresses glucose metabolism and hepatocellular carci-

- noma growth by restoring fbp1 expression. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/srep43864>
- Yoon, S. & Eom, G. (2016). Hdac and hdac inhibitor: from cancer to cardiovascular diseases. *Chonnam Medical Journal*, 52(1), 1. <https://doi.org/10.4068/cmj.2016.52.1.1>
- You, B., Han, B., & Park, W. (2017). Suberoylanilide hydroxamic acid increases anti-cancer effect of tumor necrosis factor- α through up-regulation of tnfr receptor 1 in lung cancer cells. *Oncotarget*, 8(11), 17726-17737. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14628>
- Yu, H., Mi, L., Zhang, W., Ye, Y., Li, M., Hu, D., ... & Zhu, J. (2022). Ibrutinib combined with low-dose histone deacetylases inhibitor chidamide synergistically enhances the anti-tumor effect in b-cell lymphoma. *Hematological Oncology*, 40(5), 894-905. <https://doi.org/10.1002/hon.3056>
- Zhang, K., Yu, L., Pang, X., Cao, H., Si, H., Zang, J., ... & Dong, J. (2020). In silico analysis of maize hdacs with an emphasis on their response to biotic and abiotic stresses. *Peerj*, 8, e8539. <https://doi.org/10.7717/peerj.8539>
- Zhang, L., Zhang, J., Jiang, Q., Zhang, L., & Song, W. (2018). Zinc binding groups for histone deacetylase inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 33(1), 714-721. <https://doi.org/10.1080/14756366.2017.1417274>
- Zhao, W., Ghosh, B., Tyler, M., Lalonde, J., Joseph, N., Kosaric, N., ... & Haggarty, S. (2018). Class i histone deacetylase inhibition by tianeptinaline modulates neuroplasticity and enhances memory. *Acs Chemical Neuroscience*, 9(9), 2262-2273. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.8b00116>
- Zhazhaxina, A., Suleimen, Y., Metwaly, A. M., Eissa, I. H., Elkaeed, E. B., Suleimen, R., ... & Luyten, W. (2021). In vitro and in silico cytotoxic and antibacterial activities of a diterpene from *cousinia alata schrenk*. *Journal of Chemistry*, 2021, 1-11.

BÖLÜM 2

RÜZGAR ENERJİ SANTRALLERİ VE YARASALAR

Serbülent PAKSUZ¹
Emine Pınar PAKSUZ²



1 Dr. Öğr. Üyesi Serbülent Paksuz Trakya Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Temel Eğitim Bölümü, Edirne, Türkiye. ORCID ID: 0000-0002-2645-9843

2 Dr. Öğr. Üyesi Emine Pınar Paksuz Trakya Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Temel Eğitim Bölümü, Edirne, Türkiye. ORCID ID: 0000-0001-6304-3532

GİRİŞ

Birleşmiş Milletler (BM) tarafından hazırlanan “Dünya Nüfus Beklentisi (World Population Prospects)” başlıklı rapora göre şu an yaklaşık 7,7 milyar olan dünya nüfusunun 2050 yılında 9,7 milyara yükseleceği tahmin edilmektedir (United Nations, 2019). Dünya nüfusundaki bu artışın sonucu olarak dünya genelinde enerji ihtiyacı da buna paralel olarak artmaktadır. Enerji ihtiyacının sürekli olarak artmasına karşın, enerji kaynakları ise günden güne azalmaktadır. Bununla beraber artan enerji ihtiyacı, fosil yakıtların aşırı kullanımına neden olmakta ve bu durum çevresel sorunları da beraberinde getirmektedir. Fosil yakıtların yanma süreci, sera gazı emisyonlarına yol açarak iklim değişikliğine ve çevresel kirliliğe neden olmaktadır. Bu da sürdürülebilirlik açısından ciddi bir endişe kaynağıdır. Dünya enerji talebi hızla artarken, enerji kaynaklarının sürdürülebilirliği ve çevresel etkileri giderek daha önemli hale gelmektedir. Bu bağlamda, yenilenebilir ve yenilenemez enerji kaynakları arasındaki farklar, enerji sektöründeki rolleri ve çevresel etkileri büyük önem taşımaktadır.

Enerji Kaynakları

Enerji, bir sistemin iş yapma yeteneği veya değişiklik yaratma potansiyeli olarak tanımlanabilir. Fizikte, potansiyel enerji ve kinetik enerji olmak üzere çeşitli enerji türleri bulunmaktadır. Potansiyel enerji, bir nesnenin konumundan kaynaklanırken, kinetik enerji hareketten kaynaklanır. Enerji çeşitleri arasında mekanik, termal, elektriksel, kimyasal, nükleer ve elektromanyetik enerji gibi birçok kategoride enerji bulunmaktadır. Bunlar farklı formlarda gelir ve farklı türde enerji kaynakları tarafından üretilir veya dönüştürülürler. Enerji kaynakları, enerji üretmek için kullanılan kaynaklardır. Bunlar, fosil yakıtlar (petrol, kömür, doğal gaz), yenilenebilir enerji kaynakları (güneş, rüzgar, hidroelektrik, biyokütle, jeotermal), nükleer enerji ve diğerleri gibi çeşitli kaynaklardan gelir.

Fosil yakıtların kullanımının çevre üzerindeki etkileri yaşadığımız zaman dilimi içinde hissedilmektedir. Bunun yanında uzun vadede yıllar içinde ortaya çıkabilecek pek çok olumsuz etki de öngörülebilmektedir. Kömür ya da doğalgaz gibi fosil yakıtların enerji üretimi için kullanılması sonucu atmosfere verilen sera gazı emisyon miktarı her geçen gün dahada artmaktadır. Fosil yakıtlar, yıllar boyunca enerji ihtiyacını karşılamada önemli bir rol oynamıştır, ancak çevresel etkileri ve sınırlı doğası nedeniyle sürdürülebilir bir seçenek olmayabilir. Nükleer enerji, karbon emisyonu olmadan büyük miktarda enerji üretebilirken, radyoaktif atıklar ve güvenlik endişeleri gibi sorunları da beraberinde getirir. Yenilenebilir enerji kaynakları ise çevre dostu olmaları ve sınırsız doğalarıyla dikkat çeker.

Enerji üretmek için kullanılan enerji kaynakları, farklı kriterlere göre sınıflandırılabilir (Koç ve Şenel, 2013). Bazı enerji kaynakları herhangi bir değişime ya da dönüşüme uğramadan kullanılırken, bazılarının kullanılması için birtakım işlemlerden geçirilmesi gereklidir. Enerji kaynakları dönüştürülebilirliklerine göre birincil (primer) ve ikincil (sekonder) enerji kaynakları şeklinde gruplandırılır. Petrol, kömür, doğal gaz, hidrolik, güneş, biyokütle, nükleer, rüzgar ve dalga-gelgit birincil enerji kaynaklarını oluşturur. Bu enerji kaynakları doğada var olan kaynaklardır ve kullanılabilirlikleri için herhangi bir işlem gerekmez. İkincil enerji kaynakları ise, birincil enerji kaynaklarının dönüştürülmesiyle elde edilen benzin, elektrik, motorin, mazot, kok kömür, petrokok, ikincil kömür, sıvılaştırılmış petrol gazı (LPG) ve hava gazı olarak sıralanabilir.

Enerji kaynakları kullanışlarına göre sınıflandırıldığında yenilenebilir ve yenilenemez enerji kaynakları olarak iki gruba ayrılır. İsminden de anlaşılacağı gibi, yenilenebilir enerji kaynakları kullanıldıkça tükenmez ve doğal olarak sürekli kendini yeniler. Yenilenebilir enerji kaynakları güneş, jeotermal, rüzgar, hidrolik, biyokütle, dalga-gelgit ve hidrojen gibi enerji kaynaklarıdır. Yenilenemez enerji kaynakları ise doğada belli bir miktarda bulunur kullanımına bağlı olarak gelecekte tükenebilecekleri öngörülmektedir. Yenilenemeyen kaynaklar çekirdek kaynaklılar (toryum, uranyum) ve fosil kaynaklılar (kömür, petrol, doğalgaz) olmak üzere iki alt gruba ayrılır.

Rüzgar Enerji Santralleri (RES)

Dünyanın geoit şekline bağlı olarak güneş ışınlarının yeryüzüne eşit düşmemesi sonucu sıcaklık ve basınç farkları oluşur. Bu basınç farkları sonucunda da hava molekülleri hareket eder ve rüzgar oluşur. Hava akımının oluşturduğu hareket enerjisi rüzgar enerjisi olarak adlandırılır. Başka bir deyişle hava moleküllerinin sahip olduğu kinetik enerji mekanik enerjiye dönüşür. Rüzgar enerjisinden çok eski yıllardan buyana çeşitli şekillerde yararlanılmıştır. Günümüzde ise rüzgar enerjisinden yararlanma şekli büyük ölçüde elektrik üretimi yönünde olmaktadır. Rüzgar türbinleri rüzgar enerjisini önce mekanik enerjiye sonrada elektrik enerjisine dönüştürür. Rüzgar türbinleri kullanım yerine, şekline ve büyüklüklerine göre oldukça çeşitlilik göstermekle birlikte, günümüzde en yaygın ve verimli olanı yatay eksenli ve üç kanatlı türbinlerdir (Şekil 1).

Günümüzde enerjiye olan talebin hızla artması, buna karşılık “yenilenemeyen enerji kaynaklarının” gün geçtikçe azalması ve karbon emisyonunu düşürme çabaları “yenilenebilir ve çevre dostu enerji kaynaklarına” yönelime neden olmuştur (Karagöl ve Tavas, 2017; Zervos vd., 2018). Rüzgar enerjisi günümüzde yenilenebilir olması, maliyetinin az olması, sera gazları ve diğer kirleticilerin emisyonuna neden olmadığı için geleceğin elektrik üretim aracı

olarak görülmektedir ve bu nedenle rüzgardan enerji elde edilmesine yönelik olarak tesis edilen rüzgar enerji santralleri (RES) dünya genelinde gün geçtikçe hızla çoğalmaktadır (Şekil 1) (REN21, 2019).

Her ne kadar yeşil enerji kaynağı olarak tanımlansa da rüzgar enerji santrallerinin olağan üstü artışı neticesinde yapılan araştırmalar bu santrallerin düşünüldüğü kadar sorunsuz olmadığı düşüncesinin oluşmasına neden olmuştur (Benner vd., 1993). 2000'li yılların başlarında yapılan bilimsel çalışmalar rüzgar türbinlerinin, çevre ve yaban hayatı üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Arnett vd., 2007; Kunz vd., 2007). Son yıllarda yapılan çalışmalar ise özellikle rüzgar türbinleriyle etkileşim sonucunda en çok zarar gören yaban hayvanlarının yarasalar ve kuşlar olduğunu ortaya konmaktadır (Arnett vd. 2008; Cryan ve Barclay 2009; Rydell vd., 2017).



Şekil 1. Yatay eksenli, 3 kanatlı türbinlerden oluşan rüzgar enerji santrali (RES).

Yarasaların Genel Özellikleri

Birçok ekosistemde anahtar rol oynayan yarasalar, tür çeşitliliği, çokluğu ve tüm dünyadaki dağılımlarıyla memelilerin önemli bir takımını teşkil ederler. Tüm dünyaya yayılan Chiroptera takımı, Megachiroptera ve Microchiroptera olmak üzere 2 alt takımdan oluşur. Megachiroptera yalnızca bir

familiya olan Pteropodidae ile temsil edilirken, Microchiroptera diğer tüm familyaları kapsar. Chiroptera takımı 1400' ün üzerinde tanımlanmış tür sayısı ile, memeli türlerinin yaklaşık 1/4'nü oluşturur (Simmons ve Cirranello, 2021).

Yarasalar, tüm memeliler arasındaki en çeşitli ve en büyük gruplardan biridir. Sahip oldukları biyolojik özelliklerinin bir sonucu olarak yarasalar, bitkilerin tozlaşması, tohumların yayılması, böcek popülasyonlarının dengede kalması gibi birçok ekolojik işleve sahiptir. Yarasarlar, memelilerin diğer takımlarından onları ayırt eden birçok önemli özelliğe sahiptirler. Morfolojik özellikleri, ekolojasyon yetenekleri, beslenme alışkanlıkları, üreme stratejileri, göç ve tünük tercihlerindeki bu farklı özellikleri yarasaların kutuplar hariç tüm dünyaya dağılımlarına temel oluşturmuştur (Kunz ve Racey, 1998).

Yarasaların sahip olduğu gerçek kanat ve uçuş özelliği başka hiçbir memeli grubunda bulunmaz. Yarasarların uçuş kabiliyeti ile ilgili olarak vücutlarında birçok değişiklik meydana gelmiştir. Modifiye olmuş ön kol olan yarasa kanatları, uzamış ön üye parmakları ve kol tarafından desteklenen bir deri membrandan oluşmuştur. Yarasalarda uçuş kabiliyetine bağlı olarak ekolojasyon sistemi gelişmiştir. Yarasarların uçuş yeteneğinin yanı sıra ekolojasyon yetenekleri de yarasaların dünyadaki başarısının ve çeşitliliğinin anahtarıdır. Ekolojasyon, ağız ve burundan gelen seslerin yayılması ve bu seslerin çevredeki nesnelere çarparak yankı olarak yansımaları esasına dayanır. Ekolojasyon sırasında oluşan yankılar, yarasaların özellikle karanlıkta nesnelere mesafesini, şeklini, boyutunu ve yüzey yapısını değerlendirmesine olanak tanır. Ekolojasyon yarasalara insanın duyma sınırının üzerindeki 20 kHz ile 215 kHz arasındaki ultrasonik sesleri kullanarak etraflarını görmeyi mümkün kılan bir adaptasyondur (Schober ve Grimmberger 1997).

Yarasalar akşam karanlığında ve geceleri aktif olan hayvanlardır. Gündüz saatlerini ise çoğunlukla köprü, ev, harabe ve benzeri gibi insan yapımı yapılarda veya ağaç, kaya yarıkları ve mağaralarda, karanlık ve kuytu tünüklerde dinlenerek geçirirler. Akşam karanlığına doğru gündüz tünüklerinden ayrılarak aktif olurlar ve beslenmeye başlarlar. Besin tercihleri türlere göre farklılık göstermekle birlikte, besinlerini et, böcek, balık, meyve ve nektar oluşturur. Yarasarların en büyük düşmanları ise; baykuşlar, yırtıcı kuşlar, yılanlar ve diğer memelilerdir (Nowak, 1994).

Geniş dağılımlarıyla memelilerin en büyük gruplarından biri olan yarasalar hayatlarının yarısından daha fazlasını tünükte geçirirler. Çoğu yarasa türü predatörlerinden ve hava koşullarından kendilerini korumak için günlük tünüklere bağımlıdır. Bu nedenle tünükler yarasaların yaşamını sürdürebilmesi için temel elementlerden biridir ve yarasaların popülasyon

büyüklüğü ve dağılımı için sınırlayıcıdır (Neuweiler, 2000). Farklı yarasa türleri tünelere çeşitli düzeylerde bağımlılık gösterirler. Çoğu yarasa türü koloniler halinde yaşarken bazıları da soliter olarak yaşar. Ilıman bölge yarasaları tüneleri yazın yavrularını yetiştirmek, ilkbahar ve sonbaharda çiftleşmek ve kışında kış uykusuna yatmak için kullanır. Birçok yarasa türü yıllık hayat döngülerinin farklı dönemlerinde farklı amaçlar için çeşitli tüneleri kullanır.

Yarasaların nerede yaşadıkları o alanın ekolojik yapısının yarasaların beslenme ve barınma ihtiyacını karşılaması ile ilgilidir. Yaşama ortamlarındaki besin miktarı mevsime göre farklılık gösterebilir. Mevsime bağlı olarak ortamdaki besin miktarının azalması sonucu hayatta kalabilmek için hibernasyon (kış uykusu) ve migrasyon (göç) şeklindeki farklı tercihleri mevcuttur. Hibernasyondan önce iyi beslenerek vücutlarında yağ biriktirerek vücut ağırlıklarını attırırlar. Kış boyunca ilkbahara kadar torpor (uyuşukluk) halinde bulunurlar (Findley, 1993). Bu sayede metabolizmaları yavaşlar ve enerji tasarrufu sağlanmış olur. Havaaların ısınmasıyla birlikte ortamdaki elde edilebilir besin miktarındaki artışa bağlı olarak tekrar uyanırlar. Bazı türlerin tercihi ise besinin daha bol olduğu sıcak bölgelere göçtür. Havanın soğumasıyla birlikte daha sıcak bölgelere göç ederek hayatta kalmaya çalışırlar.

Chiroptera takımı morfolojik, fizyolojik ve üreme stratejileri bakımından geniş bir varyasyon gösterir. Geliştirdikleri üreme stratejileri sayesinde, farklı çevresel ve ekolojik koşullara uyum sağlamışlardır (Neuweiler, 2000). Yarasa türlerinin büyük bir kısmı yılda bir defa ve bir yavru doğururken, bazı tropikal türler ise yılda birkaç doğum gerçekleştirir. Ortam sıcaklığına bağlı olarak gebelik süresi 50-90 gün kadardır. Yarasaların çiftleşme mevsimi genellikle sonbahar ve ilkbahar aylarına rastlarken, doğum Haziran ve Temmuz aylarında olur.

Yarasalar biyolojisi ve fizyolojisi nedeniyle doğadaki insan kaynaklı değişimlere karşı en duyarlı canlı gruplarından biridir. İlkbahar ve yaz aylarını aktif olarak geçiren yarasalar, sonbahar ve kış aylarını hibernasyonda geçirirler. Özellikle hibernasyondaki koloniler ile gebe ve emzikli koloniler, insan etkisine daha duyarlıdır ve bu dönemlerde rahatsız edildiklerinde olumsuz bir şekilde etkilenirler. Koloni şeklinde bulunan yarasaların tünek tercihleri, onların ekolojik ve fizyolojik ihtiyaçlarına uygun mikro iklimle ilişkilidir. Sıcaklık, nem, hava akımı ve beslenme alanlarına uzaklık yarasaların tünek seçimini etkileyen en önemli faktörlerdir ve bu faktörlerin etkileri türlere göre çeşitlilik göstermektedir.

Yarasaların Ekolojik Yönü ve Önemi

Yarasalar, ekosistemlerin önemli bir parçasıdır ve çeşitli ekolojik rolleriyle dikkat çekerler. Bu memeli hayvanlar, kutup bölgeleri dışında birçok farklı habitat tipinde bulunabilirler ve pek çok ekosisteme katkı sağlarlar. Yarasala-

rın sıklıkla buldukları karasal habitatlar çoğunlukla orman, çöl, açık alanlar, tarım arazileri ve kentsel alanlar şeklindedir. Bunların dışında yarasalar aynı zamanda mağaraları, madenleri, ağaç oyuklarını, binaların duvarlarındaki ve çatılarındaki çatlakları da kullanırlar. Yarasalar sahip oldukları biyolojik özelliklerine bağlı olarak böcek popülasyonlarının dengede kalması, zararlı böceklerle mücadele, bitkilerin tozlaşması, tohumların yayılması ve ekoturizme katkı sağlaması gibi birçok öneme sahiptir.

1. Zararlı Böcek Popülasyonunu Kontrol Etme

Yarasalar, gece boyunca avlanarak büyük miktarlarda böcek tüketirler ve böylece zararlı böceklerin biyolojik kontrolünde kritik bir rol oynarlar. Microchiroptera alt takımındaki türlerin çoğu böcekçildir; yani böceklerle beslenirler. Bir yarasanın böcek tüketim miktarı türe, mevsime ve üreme döngüsüne göre önemli ölçüde değişir. Yarasalar avlanarak, tarım alanlarında zararlı böceklerin, sivrisineklerin, güvelerin ve diğer haşerelerin popülasyonlarını dengeleyerek tarım ürünlerinin korunmasına yardımcı olurlar.

2. Zararlı Böceklerle Mücadele ve Pestisit Kullanımı

Yarasaların zararlı böcek popülasyonlarını kontrol etme yetenekleri, tarım sektörü için biyolojik mücadele ve ekonomik açıdan oldukça önemlidir. Birçok yarasa türü, doğal olarak böceklerle beslenir ve bu sayede tarım ürünlerinin zararlılardan korunmasına ve sağlıklı bir şekilde büyümesine yardımcı olurlar. Bu durum, çiftçilerin zararlı böceklerle mücadele için daha az kimyasal ilaç kullanmalarına ve dolayısıyla maliyetlerini azaltmalarına da katkı sağlar (Cleveland vd., 2006; McCracken vd., 2012). Yarasaların doğal olarak zararlı böcekleri avlamaları, biyolojik mücadelenin önemli bir parçasıdır. Bu, kimyasal ilaç kullanımını azaltarak çevre dostu bir yöntem ve zararlılarla mücadelede sürdürülebilir bir yol sunar.

3. Polinasyon (bitkilerin tozlaşması) ve Tohum Dağıtımını

Yarasaların farklı beslenme alışkanlıkları da ekosistemdeki rolleri açısından önemlidir. Böcekçil türler böcek sayısının kontrol edilmesinde önemliyken, meyve ve nektar ile beslenen türler tozlaşmayı ve tohumların yayılmasını sağlayarak orman ekosistemlerinin korunmasında da rol oynarlar (Corlett, 2009). Özellikle tropikal ve subtropikal bölgelerde, meyve yiyen yarasalar, bitki tohumlarını dışkıları aracılığıyla dağıtarak ve böceklerle birlikte bitkilerin çapraz döllenmesine katkıda bulunarak ekosistemlerin çeşitliliğini desteklerler. Tohumlarının taşınmasında ve çiçeklerinin tozlaşmasında yarasaların rolü olan birçok bitki aynı zamanda ekonomik açıdan da değerlidir (Kunz vd., 2011). Ekonomik değeri olan bu bitki türlerinin ekosistemdeki varlıklarının devamına katkı sağlanması, yarasaların ekonomik katkısını da ortaya koyar.

4. Ekoturizm ve Doğal Yaşamın Korunması

Yarasalar, ekoturizm açısından da büyük bir öneme sahiptir. Yarasaaların en önemli yaşam alanı olan mağaralar, insanların yarasaaları ve diğer doğal değerleri görmek istemesi nedeniyle önemli bir turizm potansiyeline sahiptir. Bazı bölgelerde, yarasaaların doğal yaşam alanı olan mağaraların turizm açısından önemli bir cazibe merkezi haline gelmesi, doğal yaşamın ve yarasaaların korunmasına katkı sağlayabilir.

Rüzgar Enerji Santralleri ve Yarasa Etkileşimleri

Yenilenebilir enerji kaynaklarından bir tanesi olan rüzgar enerji santrallerinin tüm dünyada hızlı bir şekilde yaygınlaşması, santrallerin özellikle kuş ve yarasaalar üzerine olan etkileri hakkında yapılan araştırmaların sayısında da bir artışı beraberinde getirmiştir. Araştırma sonuçlarına göre, her ne kadar yeşil enerji kaynağı olarak tanımlansa da yanlış yerlere kurulan rüzgar türbinlerinin özellikle kuş ve yarasa türlerine ciddi zararlar verdiği bilinmektedir. Bilimsel çalışmaların sonuçlarına göre RES işletmelerinin yarasa popülasyonları üzerine olası negatif etkileri aşağıdaki şekillerde gerçekleşmektedir;

- a. Türbin kaynaklı yaralanma ve ölüm (Kolizyon ve Barotravma)
- b. Kurulum faaliyetleri kaynaklı habitat tahribatı, parçalanması ve kaybı
- c. Kurulum faaliyetleri kaynaklı tünek tahribatı ve kaybı
- d. Kurulum ve işletim faaliyetleri kaynaklı davranış bozukluğu ve yer değiştirme

Yukarıda belirtildiği gibi rüzgar santralleri, yarasaaların ölmesine, yaralanmasına, habitat kaybına, tünek kaybına veya uçuş rotalarını değiştirmesine neden olmaktadır (Benner vd., 1993). Özellikle işletme aşamasında olan rüzgar enerji santrallerinde yapılan izleme çalışmaları raporlarında türbinlerle etkileşim sonucu meydana gelen ölümlere her geçen yıl daha fazla yer verilmektedir. Yapılan çalışmalarda yarasaaların doğrudan kanatlara çarpması sonucu veya dolaylı olarak ölümlerin gerçekleştiği belirlenmiştir (Lekuona, 2001; Erickson vd., 2003; Arnett, 2005; Ferri vd., 2011). Ölümler türbin kanatlarına çarpma sonucu oluşan kırıklar (kolizyon) veya türbin çevresinde hava basıncının ani düşüşünden kaynaklanan damar veya akciğer yırtılmalarına bağlı iç kanamalardan (barotravma) kaynaklanmaktadır (Arnett vd. 2008; Baerwald vd., 2008).

Dünya genelinde yapılan son araştırmalara göre rüzgar enerji santrallerinin tahmin edilenden çok daha fazla kuş ve yarasa ölümüne neden olduğu anlaşılmıştır. Rüzgar enerji santralleri yarasaalar için kuşlardan çok daha büyük bir tehdit oluşturmaktadır (Rydell vd., 2017; AWWI, 2018). Bunun nedeni rüzgar enerjisi tesislerinde kuşlara göre daha fazla yarasanın ölmesi ve ayrısı-

ca ölüm oranının birkaç yarasa türü üzerinde yoğunlaşmasıdır. Bunun yanı sıra, yarasa popülasyonları oldukça yavaş büyüme eğilimindedirler, bunun için artan kayıpların bazı yarasa türlerinin popülasyonlarını kısa süre içerisinde etkileme ve yok etme olasılığı vardır. Bu nedenle, Rüzgar enerji santralleri bazı yarasa türlerinin popülasyonları üzerinde ciddi bir azalma ve yok olma tehdidi oluşturmaktadır.

Araştırma sonuçlarına göre bir rüzgar türbini bir yılda ortalama 5-10 kuş ve 10-15 yarasa ölümüne sebep olmaktadır. Ortalama değerler düşük olarak görünse de türbin sahaları arasındaki varyasyon oldukça yüksektir (0-60 kuş ve 0-100'den fazla yarasa) ve bazı türbin sahalarında hiç veya çok az kuş ve/veya yarasa ölümüne rastlansa da bazılarında ölümler oldukça fazla olmaktadır (Rydell vd., 2017; AWWI, 2018). Lokal topoğraf ve habitat yapısına bağlı olarak türbinlerin kurulduğu yerler kuş ve yarasa ölümlerinde ana belirleyici parametre olarak karşımıza çıkmaktadır. Bununla birlikte, rüzgar enerji santrallerindeki yarasa ölümlerini arttıran birçok faktör sayılmıştır. Bunlar;

- Rüzgar hızının 6 m/s' den az olması
- Türbin pervanesinden kaynaklanan ani basınç azalması
- Türbinin bulunduğu alanın şartları (orman içi veya kenarı, mağaraya yakınlığı)
- Türbinlerin böcekleri, dolayısıyla yarasaları cezbetmesi
- Yarasaların hareket halindeki pervaneleri belirlemede zorlanması
- Türbin motorunun ürettiği ısının böcekleri, dolayısıyla yarasaları cezbetmesi
- Türbinin ürettiği sesin yarasanın yön bulma yeteneğini bozması
- Türbin yapısı ve yüksekliği ile yarasaya tünnek olma özelliği taşıması
- Bazı yarasa türlerinin beslenme ve habitat alışkanlıklarına bağlı olarak çarpışma riskinin yüksek olması (*Nyctalus*, *Pipistrellus* ve *Vespertilio* türleri)

Yapılan çalışmalarda, rüzgar türbinlerine bağlı yarasa ölümlerinin zamana ve türlere göre farklı düzeylerde olduğu kaydedilmiştir. Rüzgar enerji santrallerindeki yarasa ölümlerinin aktivite ve göç hareketlerine bağlı olarak Temmuz-Eylül aylarında yoğunlaştığı tespit edilmiştir (Kerns ve Kerlinger, 2004; Arnett, 2005; Ferri vd., 2011; Rodrigues vd., 2015). Araştırmalar, yarasaların normalde beslenme sırasında ses dalgaları ile cisimleri algılama yöntemi olan ekolokasyonu kullandıklarını fakat göç yolculukları esnasında açık alanlarda uçmaları nedeniyle bu yöntemden yararlanmadıklarını, dolayısıyla da uzun mesafe göç eden türlerin göç zamanında türbinlerle etkileşime daha açık olduklarını ortaya koymaktadır (Keeley vd., 2001).

Yapılan araştırma sonuçlarına göre, yine ekolojik ve beslenme alışkanlıkları gibi karakteristik özelliklerinin yansımaları sonucu bazı yarasa türlerinin türbinlere karşı oldukça hassas olduğu bilinmektedir. Açık havada böcekleri yakalamaya adapte olmuş olan özellikle *Nyctalus*, *Pipistrellus* ve *Vespertilio* cinslerine ait türler yüksek ölüm riskine sahip türler olarak görülmektedir (Tablo 1) (Rodrigues vd., 2015). Bu ve benzer beslenme adaptasyonuna sahip türler tüm dünyada rüzgar türbinlerine bağlı yarasa ölümlerinin %98'ini oluşturmaktadır. Diğer daha alçaktan uçan türler için de ölüm vakaları görünse de risk oldukça düşüktür (Rodrigues vd., 2015).

Tablo 1. Yarasa türlerinin türbin çarpışma risk düzeyleri (Rodrigues vd., 2015).

| Yüksek Risk | Orta Risk | Düşük Risk |
|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| <i>Nyctalus spp.</i> | <i>Eptesicus spp.</i> | <i>Myotis spp.</i> |
| <i>Pipistrellus spp.</i> | <i>Barbastella spp.</i> | <i>Plecotus spp.</i> |
| <i>Vespertilio murinus</i> | | <i>Rhinolophus spp.</i> |
| <i>Hypsugo savii</i> | | |
| <i>Miniopterus schreibersii</i> | | |
| <i>Tadarida teniotis</i> | | |

Yarasa İzleme Çalışmaları

Yaklaşık 20 yıldır yapılan çalışmalar neticesinde rüzgar türbini kaynaklı yarasa ölüm oranlarının dünya genelinde endişe verici düzeyde olduğunun anlaşılması üzerine, son yıllarda yapılan çalışmalar rüzgar enerji santrallerinin yarasalar üzerindeki etkisini asgari düzeye indirmeye ve yarasaları korumaya odaklanmıştır. Bu amaç doğrultusunda birçok ülkede RES projeleri kapsamında yarasa izleme çalışmalarının yapılması zorunludur. Bu doğrultuda yarasa izleme çalışmalarını verimli kılmak ve standart hale getirmek için birçok yönerge hazırlanmıştır. Bu yönergelerde RES projeleri kapsamında yapılacak yarasa izleme çalışmalarının yürütülmesi için aşağıdaki temel standartlar belirlenmiştir.

RES projelerinin etki değerlendirme süreci yarasalar üzerindeki olası etkileri değerlendirmek, bu etkileri asgari düzeye indirecek hafifletici önlemler geliştirmek ve yarasaları korumak için yarasa izleme çalışmalarının kurulum öncesi ve sonrası olmak üzere iki aşamada yapılmasını gerektirir.

1. Kurulum Öncesi Yarasa İzleme Çalışmaları: Proje alanındaki yarasa varlığı ve aktivitesine ilişkin temel bilgileri oluşturmak ve olası etkileri tahmin etmek amacıyla inşaat faaliyetleri öncesinde yapılan yarasa çalışmalarını kapsar (Şekil 2).

- Yarasa tür çeşitliliği ve aktivitesi çalışmaları (yarasa ağı ve akustik çalışmalar)
- Habitat ve tünek çalışmaları



Şekil 2. Rüzgar enerji santrallerinde yarasa ağı ve dedektörü ile yapılan yarasa izleme çalışmaları.

2. Kurulum Sonrası Yarasa İzleme Çalışmaları: Proje alanındaki yarasa varlığı ve aktivitesindeki değişimi değerlendirmek, gerçek etkiyi ortaya koymak ve gerektiğinde etki azaltmak amacıyla işletim aşamasında yapılan yarasa çalışmalarını kapsar (Şekil 3).

- Yarasa tür çeşitliliği ve aktivitesi çalışmaları (yarasa ağı ve akustik çalışmalar)
- Karkas tarama çalışmaları
- Etki azaltma çalışmaları (gerekirse)



Şekil 3. Rüzgar enerji santrallerinde yapılan karkas tarama çalışmaları.

Rüzgar enerji santrallerinin işletim aşamasında gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda yarasalar üzerinde olumsuz bir etki tespit edilirse etki azaltıcı önlemler uygulanabilir. Yapılan son araştırmalar, yarasa izleme çalışmalarından elde edilen bulgular ışığında sahaya uygun olan etki azaltma yöntemlerinin uygulanması ile yarasa popülasyonları üzerindeki etkinin minimum

düzeye indirilebileceğini ve yarasalar popülasyonlarının korunabileceğini ortaya koymuştur (Arnett vd., 2013; Lintott vd., 2016; Behr vd., 2017; Măntoiu vd., 2020; Richardson vd., 2021).

Etki Azaltma Uygulamaları

- Düşük rüzgar hızında türbin kanat açılarının ayarlanması
- Türbin başlangıç hızının 5-6 m/s aralığına yükseltilmesi
- Riskli türbinlerin riskli dönemlerde durdurulması
- Ultrasonik yarasalar kovucu sistemlerin kullanılması

Rüzgar türbinlerine bağlı yarasalar ölüm oranları ve nedenleri birçok faktöre bağlı olarak bölgelere göre oldukça farklılık göstermektedir, bu nedenle yerel ve bölgesel risklerin belirlenmesi oldukça önemlidir. Rüzgar enerji santrallerinin yarasalar üzerindeki olası risklerini tahmin etmek, etkisini ölçmek ve önlemek için rüzgar santrallerinin etki değerlendirmesine yönelik yapılan izleme çalışmaları kurulum öncesi (inşaat öncesi) ve kurulum sonrası (işletme aşaması) olmak üzere iki aşamada gerçekleştirilmektedir. Rüzgar enerji santrallerinin yarasalar üzerindeki ölüm riskini en aza indirmeye yönelik alınması gereken ilk önlem, tesisin yanlış yerde kurulmasından kaçınmaktır, çünkü türbin kaynaklı yarasalar ölümlerinde belirleyici ana parametreler türbinlerin kurulu olduğu alanın topoğraf ve habitat yapısıdır (Hein, 2017; Rydell vd., 2017). Rüzgar enerji santralının kurulacağı alanın yarasalar açısından uygunluğu da ancak alanında uzman ve deneyimli araştırmacıların yapacağı kurulum öncesi detaylı ve uzun süreli çalışmalar sonucunda ortaya konabilir (Hein, 2017).

Kurulum öncesi araştırmalar yarasaların tür çeşitliliğine, yoğunluğuna, davranışına, tüneklerine ve mevsimsel aktivitelerine göre önerilen yerle ilişkili riski değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Ancak, işletme öncesi araştırmalar faydalı bir tahminden öteye gitmemektedir, çünkü rüzgar enerji santrallerinin yarasalar üzerindeki gerçek etkisi türbinlerin işletmeye alınmasıyla şekillenmektedir. Bu nedenle, rüzgar enerji santrallerinde yarasaların korunmasına yönelik en verimli önlemler, kurulum sonrası işletme aşamasında yapılan detaylı ve uzun süreli izleme çalışmaları ile ortaya konabilir. Böylece, işletme aşamasında yapılan çalışmalar yarasaların rüzgar türbinleriyle nasıl etkileşime girdiğini inceleyebilir, ölümcül bulgulara dayanarak gerçek etkiyi değerlendirebilir ve gerektiğinde etki azaltma stratejilerini uygulayarak potansiyel sorunlara yanıt verebilir (Arnett vd., 2007).

RES projelerinin etki değerlendirmesi için kurulum öncesi ve sonrası dönemlerde alandaki yarasalar türlerinin varlığını ve aktivitesini değerlendirmek amacıyla yürütülen yarasalar izleme çalışmalarında yarasalar ağı ve akustik dedektör gibi bütünsel yakalama ve izleme araçlarının kullanılması çalışmaların

verimliliğini ve güvenilirliğini arttıracaktır. Bazı durumlarda yalnızca bir araştırma yöntemi yeterli olurken, çoğu zaman yarasa ağıyla birleştirilmiş akustik araştırmalar gibi bir araç takımı gerekir, çünkü akustik dedektörler yarasa yoğunluğu ve tür çeşitliliğinin tespit edilmesinde yalnız başına yetersiz bir araştırma aracıdır. Bu nedenle, rüzgar enerji santrallerinde kurulum öncesi veya sonrası izlemeler sırasında yarasa ağı ile yapılan yakalama çalışmaları riskli yarasa türlerinin veya akustik olarak teşhis edilmesi zor olan yarasa türlerinin varlığını doğrulamak için oldukça yararlı bir yöntemdir. Özellikle, orman ekosistemlerinde kurulacak rüzgar enerji santrallerine yönelik yapılacak çalışmalarda yarasa ağı ile yakalama ana yöntem, diğer izleme araçları ise tamamlayıcı yöntem olarak tavsiye edilmektedir (Hein, 2017). Rüzgar enerji santralleri işletme aşamasına geçtiğinde ise türbin altlarında yapılan detaylı karkas tarama çalışmaları ile yarasalar üzerindeki gerçek etki ortaya konabilir, gerektiğinde etki azaltma stratejileri uygulanarak yarasalar üzerindeki etki asgari düzeye indirilebilir ve yarasalar korunabilir.

Yapılan araştırmalar, rüzgar enerji santrallerinin yarasalar üzerindeki etkisini değerlendirmek ve azaltmak için iyi tasarlanmış yerel izleme programlarına ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Alan uzmanları, çeşitli faktörlere bağlı olarak yarasa izleme çalışmalarının bölgesel olarak farklılık gösterebileceğini ifade etmekle birlikte kurulum öncesi 1 yıl ve kurulum sonrası 2 yıl olmak üzere en az 3 yıl boyunca yapılması gerektiğini önermektedir. İlave olarak, etki azaltma yöntemi uygulanırsa bu uygulamanın verimliliğini değerlendirmek için 2 yıl daha izleme yapılması gerektiği vurgulanmaktadır. Bununla birlikte, yarasa izleme çalışmalarının verimli olması için yarasaların aktif olduğu, üreme ve göç gibi farklı yaşam dönemlerini de içerecek şekilde Nisan-Kasım aylarında yeterli sayıda ve sıklıkta yapılmasının önemli olduğu ifade edilmektedir. Ayrıca, izleme programları standart yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmelidir, böylece elde edilen veriler bölgedeki diğer rüzgar santralleriyle karşılaştırılabilir veya yarasalar üzerindeki kümülatif etkilerin tahmin edilmesi gibi daha geniş bir bağlamda kullanılabilir. Bu nedenle izleme programlarının yarasa uzmanları tarafından tutarlı ve karşılaştırılabilir bir şekilde gerçekleştirilmesi programların verimliliği açısından oldukça önemlidir.

Türkiye'deki Rüzgar Enerji Santralleri (RES) ve Yarasa İzleme Çalışmaları

Türkiye coğrafi konumu, topoğrafyası, oldukça büyük yüzölçümüne sahip kara parçası ve denizleriyle Avrupa'da rüzgar enerjisi potansiyeli bakımından zengin ülkelerden birisi olarak gösterilmektedir. Bu nedenle Türkiye'de RES projelerine yapılan yatırımlar gün geçtikçe artmaktadır. Son yıllarda yapılan yatırımlarla 2023 yılı itibariyle Türkiye'de 273 rüzgar enerji santrali üretim yaparken 20 santralde inşa aşamasındadır. 2023 yılı itibariyle EPDK'dan lisans alan tüm santrallerin devreye girmesiyle ülkemizin

rüzgar kurulu gücü yaklaşık 11.600 MW'a ulaşmış ve ülke elektrik tüketiminin %11,2'si rüzgar santrallerinden karşılanmaktadır. 2028 yılı sonuna kadar ise bu hedefin 18.000 MW'a ulaşması planlanmaktadır. Bu da bize Türkiye'de RES konusunda hızlı bir atılımın olduğunu göstermektedir (TUREB, 2023; TEİAS, 2023).

Rüzgar enerjisi potansiyeli tüm Avrupa ülkelerinden daha yüksek olan Türkiye, son 10 yılda rüzgar enerjisine büyük yatırımlar yapmış olmasına rağmen diğer Avrupa ülkeleriyle karşılaştırıldığında sahip olduğu potansiyele göre rüzgar enerjisi kurulu gücü hala istenen düzeyde değildir. Bu nedenle uzmanlar tarafından yapılacak izleme çalışmalarından elde edilecek veriler ve öneriler doğrultusunda çevre ve yaban hayatının korunması temelinde ülke çıkarları da dikkate alınarak rüzgar enerji santrali projelerinin desteklenmesi faydalı olacaktır.

Türkiye'de yarasalar ile ilgili yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu dağılım kayıtlarına dayanmaktadır. Şimdiye kadar yapılan bu çalışmalarda Türkiye'de bir tanesi meyve, 38 tanesi ise böceklerle beslenen toplam 39 yarasa türünün yayılış gösterdiği tespit edilmiştir. Bu veriler, birçok ülkeye göre Türkiye'nin yarasa çeşitliliği açısından oldukça zengin olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, Türkiye'de yaşadığı bilinen yarasa türlerini korumaya yönelik yürütülecek programlar için ihtiyaç duyulan populasyon durumları, davranış biçimleri ve göç hareketleri gibi temel bilgiler hala çok eksiktir. Bu nedenle yarasaları karşı karşıya kaldıkları tehditlere karşı korumak dahada güçleşmektedir. Gün geçtikçe hızla çoğalması nedeniyle rüzgar enerji santralleri günümüzde dünya genelinde olduğu gibi Türkiye'de de yarasalar için en büyük tehdit haline gelmiştir.

Türkiye'deki rüzgar enerji santrallerinin yarasalar üzerindeki etkilerine yönelik yayınlanmış çalışmalar yok denecek kadar azdır (Yetkin 2017; Yorulmaz 2017; Yorulmaz 2019; Paksuz 2021). Birkaç enerji santraline yönelik gerçekleştirilen bu çalışmalar oldukça kısa sürelidir ve yeterli veri sunmamaktadır. Türkiye'de RES projelerinin çevresel etki değerlendirmesi sürecinde yaban hayatına yönelik çalışmalar Doğa Koruma ve Milli Parklar Genel Müdürlüğü'nün görüş talebi doğrultusunda kurulum öncesi izin aşamasında ekosistem değerlendirme ve kurulum sonrası işletim aşamasında yaban hayatı izleme çalışmaları olarak yürütülmektedir. RES projelerinin yaban hayatı üzerindeki etkilerine yönelik bu çalışmalar en çok etkilenen hayvanlar olan yarasa ve kuşlar üzerine odaklanmıştır. Kuş izleme çalışmaları her proje özelinde istenirken, yarasa izleme çalışmaları her proje için istenmemektedir. Bununla birlikte, kuş izleme çalışmaları için ilkbahar ve sonbahar göç dönemlerini kapsayacak şekilde 50-60 günlük uzun süreli ve detaylı bir çalışma istenirken, RES projelerinden daha çok etkilenen yarasalar için tüm yaşam döngülerini içermeyen 2-5 günlük oldukça kısa süreli bir izleme çalışması istenmektedir. Ayrıca, izleme raporları incelendiğinde yarasa izleme

çalışmalarının çoğunluğunun yarasalar konusunda çalışması olmayan alan dışı uzmanlar tarafından yürütüldüğü anlaşılmaktadır. Bu bağlamda, RES projelerinin yarasalar üzerindeki etkisini değerlendirmeye ve yarasaları korumaya yönelik yürütülen yarasa izleme çalışmalarına sektör temsilcileri ve karar verici makamların gerekli önemi göstermediği söylenebilir.

Yarasalar yaşam döngülerine bağlı mevsimsel olarak kısa veya uzun mesafe göç ederler, ya da bölgesel tünekleri ve habitatları arasında sürekli hareket ederler. Bu göç hareketleri ve uçuş davranışları nedeniyle rüzgar türbinleriyle etkileşim sonucu yaban hayvanları içerisinde en çok yarasalar ölüm riskiyle karşı karşıyadır. Yarasaların rüzgar türbini kaynaklı ölüm oranlarını en aza indirmek için bölgesel popülasyon durumları, habitat tercihleri, göç rotaları, uçuş rotaları, tünekleri ve türlerin ekolojik davranışları gibi temel bilgilerin bilinmesine ihtiyaç vardır. RES projelerinin yarasalar üzerindeki etkisini değerlendirmek, asgari düzeye indirmek ve yarasaları korumak için ihtiyaç duyulan bu bilgileri elde etmek amacıyla santralin kurulacağı alana özgü, uzun süreli ve detaylı bir yarasa izleme çalışmasının yapılması zorunludur. Bununla birlikte, bu çalışmaların uzmanlar tarafından standart bir yöntem kullanılarak yürütülmesi, elde edilen verilerin karşılaştırılabilir ve erişime açık olması yarasa izleme çalışmalarının verimliliği açısından oldukça önemlidir.

Birçok ülkede, RES projelerinin çevresel etki değerlendirme sürecinin bir parçası olarak yarasa izleme çalışmalarının yapılmasını zorunlu kılan düzenlemeler bulunmaktadır. Bu düzenlemelere uyum, sürdürülebilir kalkınmanın sağlanmasına yardımcı olur ve yaban hayatı üzerindeki olumsuz etkiyi asgari düzeye indirebilir. Böylece, yenilenebilir enerji üretimi ile yaban hayatını koruma çabaları arasında bir denge kurarak rüzgar enerjisi santrallerinin ve gelişiminin çevresel sorun olmasının önüne geçilebilir. Bu bağlamda, rüzgar enerji santrali sayısı gün geçtikçe hızla artan Türkiye’de de RES projelerinin etki değerlendirme sürecinde yarasa izleme çalışmalarının alan uzmanları tarafından standart yöntemler kullanılarak, uzun süreli ve detaylı bir program dahilinde yürütülmesi rüzgar türbini kaynaklı yarasa ölümlerini önlemek ve yarasaları korumak için oldukça önemlidir.

KAYNAKÇA

- American Wind Wildlife Institute (AWWI). 2018.** Wind Turbine Interactions with Wildlife and Their Habitats: A Summary of Research Results and Priority Questions. Washington, DC.
- Arnett, E. B., Johnson, G. D., Erickson, W. P., Hein, C. D. 2013.** A synthesis of studies to reduce at wind energy facilities in North America. Bat conservation international, Austin, Texas.
- Arnett, E.B. 2005.** Relationships between Bats and Wind Turbines in Pennsylvania and West Virginia: an Assessment of Fatality Search Protocols, Pattern of Fatality, and Behavioral Interactions with Wind Turbines. A final report submitted to the Bats and Wind Energy Cooperative. Bat Conservation International. Austin, Texas, USA. 187 pp.
- Arnett, E.B., Brown, W. K., Erickson, W.P., Fielder, J.K., Hamilton, B.I., Henry, T.H., Aaftab, J., Johnson, G.D., Kerns, J., Koford, R.R., Nicholson, C.P., O'connell, T.J., Piorkowski, M.D., Tankersley, R.D. 2008.** Patterns of bat fatalities at wind energy facilities in North America. *Journal of Wildlife Management*, 72(1): 61-78.
- Arnett, E.B., Inkley, D.B., Larkin, R.P., Manes, S., Manville, A.M., Mason, J.R., Morrison, M.L., Strickland, M.D., Thresher, R. 2007.** Impacts of wind energy facilities on wildlife and wildlife habitat. *Wildlife Society Technical Review*, 7-2. The Wildlife Society, Bethesda, MD.
- Baerwald, E.F., D'Amours, G.H., Klug, J.B., Barclay, R.M.R. 2008.** Barotrauma is a significant cause of bat fatalities at wind turbines. *Current Biology*, 18(16): 695-696.
- Behr, O., Brinkmann, R., Hochradel, K., Mages, J., Korner-Nievergelt, F., Niermann, I., Nagy, M. 2017.** Mitigating bat mortality with turbine specific curtailment algorithms: a model based approach. In: Köppel, J. (ed) *Wind energy and wildlife interactions*. Springer, pp 135-160.
- Benner, J.H.B., Berkhuizen, J.C., De Graaff, R.J., Postma, A.D. 1993.** Impacts of wind turbines on birdlife. Final report No: 9247. Consultants on Energy and the Environment, Rotterdam, The Netherlands.
- Cleveland, C.J., Betke, M., Federico, P., Frank, J.D., Hallam, T.G., Horn, J., ... Kunz, T.H. 2006.** Economic value of the pest control service provided by Brazilian free-tailed bats in south-central Texas. *Frontiers in Ecology and the Environment*, 4(5), 238-243.
- Corlett, R.T. 2009.** Seed dispersal distances and plant migration potential in tropical East Asia. *Biotropica*, 41(5): 592-598.
- Cryan, P.M., Barclay, R.M.R., 2009.** Causes of bat fatalities at wind turbines: hypothesis and predictions. *J. Mammal.*, 90, 1330e1340. <https://doi.org/10.1644/09-MAMM-S-076R1.1>

- Erickson, W.P., Gritski, B., Kronner, K. 2003.** Nine Canyon Wind Power Project Avian and Bat Monitoring Report, September 2002 - August 2003. Technical report submitted to Energy Northwest and the Nine Canyon Technical Advisory Committee.
- Ferri, V., Locasciulli, O., Soccini, C., Forlizzi, E. 2011.** Post construction monitoring of wind farms: First records of direct impact on bats in Italy. *Hystrix It. J. Mamm.*, 22(1): 199-203.
- Findley, J.S. 1993.** Bats A Community Perspective, Great Britain, Cam. Univ. Pre., 167 p.
- Hein, C.D. 2017.** Monitoring bats. In *wildlife and wind farms, conflicts and solutions, volume 2, onshore: monitoring and mitigation*, edited by M. Perrow, 31-57. Exeter, UK: Pelegic publishing.
- Karagöl, E. T., Kavaz, İ. 2017.** Dünya ve Türkiye’de Yenilenebilir Enerji. Analiz. Sayı: 197.
- Keeley, B., Ugoretz, S., Strickland, D. 2001.** Bat ecology and wind turbine Considerations. Proceedings of the National Avian-Wind Power Planning Meeting, 4:135-146. National Wind Coordinating Committee, Washington, D.C.
- Kerns, J., Kerlinger, P. 2004.** A study of bird and bat collision fatalities at the Mountaineer Wind Energy Center, Tucker County, West Virginia. Annual report for 2003. Curry and Kerlinger, LLC, McLean, Virginia, USA. Available from: <http://www.batcon.org/-windliterature>. [1 September 2007].
- Koç, E., Şenel, M.C. 2013.** Dünya’da ve Türkiye’de enerji durumu - genel değerlendirme. *Mühendis ve Makina*, 54 (639): 32-44.
- Kunz, T. H., De Torre, E. B., Bauer, D., Lobova, T., Fleming, T. H. 2011.** Ecosystem services provided by bats. *Europe*, 31, 32.
- Kunz, T.H., Racey, P.A. 1998.** Bat biology and conservation. Smithsonian Institution Press, Washington and London.
- Lekuona, J.M. 2001.** Uso del espacio por la avifauna y control de la mortalidad de aves y murciélagos en los parques eólicos de Navarra durante un ciclo anual. Dirección General de Medio Ambiente, Gobierno de Navarra.
- Lintott, P. R., Richardson, S. M., Hosken, D. J., Fensome, S. A., Mathews, F., 2016.** Ecological impact assessments fail to reduce risk of bat casualties at wind farms. *Current Biology*, 26: 1135-1136.
- Măntoiu, D.S., Kravchenko, K., Lehnert, L.S., Vlaschenko, A., Moldovan, O.T., Mirea, I.C., Stanciu, R.C., Zaharia, R., Popescu-Mirceni, R., Nistorescu, M.C., Voigt, C.C. 2020.** Wildlife and infrastructure: impact of wind turbines on bats in the Black Sea coast region. *European Journal of Wildlife Research*, 66: 44.
- McCracken, G.F., Westbrook, J.K., Brown, V.A., Eldridge, M., Federico, P., Kunz, T.H. 2012.** Bats track and exploit changes in insect pest populations. *PLoS ONE*, p. e43839

- Neuweiler, G. 2000.** The biology of bats. New York: Oxford University Press. 310 p.
- Nowak, R.M. 1994.** Walker's Bats of the World. Baltimore (MD): The Johns Hopkins University Press, 287 p.
- Paksuz, S. 2021.** Rüzgar Enerji Santrallerinin Yarasalara Etkileri, Kırklareli Örneği. 5. Uluslararası Bilimsel Çalışmalar Kongresi (5th International Academic Studies Conference, UBCAK), Türkiye, 15-17 Mart, p. 250.
- REN21. 2019.** Renewables 2019, Global Status Report. Paris: REN21 Secretariat, ISBN 978-3-9818911-7-1.
- Richardson, S. M., Lintott, P. R., Hosken, D. J., Economou, T., Mathews, F. 2021.** Peaks in bat activity at turbines and the implications for mitigating the impact of wind energy developments on bats. Scientific Reports, 11: 3636.
- Rodrigues, L., Bach, L., Dubourg-Savage, M.J., Karapandza, B., Kovac, D., Kervyn, T., Dekker, J., Kepel, A., Bach, P., Collins, J., Harbusch, C., Park, K., Micevski, B., Minderman, J. 2015.** Guidelines for consideration of bats in wind farm projects – revision 2014. EUROBATs Publication Series no. 6 (English version). UNEP/EUROBATs Secretariat, Bonn, Germany, UNEP/EUROBATs Secretariat.
- Rydell, J., Ottvall, R., Pettersson, S., Green, M., 2017.** The effect of wind power on birds and bats: – an updated synthesis report 2017. Swedish Environmental Protection Agency, Stockholm, Sweden.
- Schober, W., Grimmberger, E. 1997.** The Bats of Europe and North America. T.F.H. Publications, USA., 239 p.
- Simmons, N.B., Cirranello A.L. 2021.** Bat Species of the World: A taxonomic and geographic database. <https://batnames.org/>. Accessed 27 May 2021.
- TEİAS. 2023.** Türkiye Elektrik İletim A.Ş. Genel Müdürlüğü Stratejik Planı, 2019-2023. <https://www.teias.gov.tr/>
- TUREB. 2023.** Türkiye Rüzgar Enerjisi İstatistik Raporu – Temmuz, 2023. <http://www.tureb.com.tr/>
- United Nations. 2019.** The world population prospects 2019: highlights. NewYork: United Nations; 2019. https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf.
- Yetkin, D. 2017.** Türkiye'deki Bazı Rüzgar Enerji Santrallerinin Yarasalara (Mammalia: Chiroptera) Etkileri Üzerine Bir Çalışma. Yüksek Lisans Tezi.
- Yorulmaz, T. 2017.** Yarasaların Rüzgar Türbinleri ile İlişkisi Nedir ve Rüzgar Enerji Sahalarında Yarasalar Nasıl İzlenmektedir. Presented at the 9. Yenilenebilir Enerji Kaynakları Sempozyumu ve Sergisi, Antalya, 2017.
- Yorulmaz, T. 2019.** Yarasalar ve RESLER Özelinde Yatırımın ve Çevrenin Sürdürülebilir Dengesi Nasıl Sağlanabilir. Presented at the 5. İzmir Rüzgâr Sempozyumu, 2019.
- Zervos, A., Adib, R. 2018.** Renewables 2018 global status report, Paris: REN21.

BÖLÜM 3

GENETİKSEL ÇALIŞMALARDA MODEL ORGANİZMA OLAN *DROSOPHILA MELANOGASTER*

Aygül KILIÇ KARABULUT¹



¹ Munzur Üniversitesi, Tunceli Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Tıbbi Dokümantasyon ve Sekreterlik Programı, ORCID:0000-0003-3452-8885

GİRİŞ

Hayvanlar aleminde Insecta sınıfına mensup olan *Drosophila*, *Drosophilidae* (sirke sinekleri) familyası içinde yer almaktadır. Çürümeye yüz tutmuş meyvelerin ve sirke gibi bazı sıvıların kokusu bu sinekleri cezbeder ve kısa süre içerisinde pek çok sinek bu kaynağın etrafında toplanır. *Drosophila*'nın; *D. erecta*, *D. yakuba*, *D. simulans*, *D. santomea* ve özellikle genetiksel çalışmalarda model organizma olarak tercih edilen *D. melanogaster*'i de içeren toplam 1500'ün üzerinde türü olduğu rapor edilmiştir (Wheeler, 1981; Hazır vd., 2020).

Drosophila'nın model organizma olarak kullanıldığı genetiksel araştırmaların temel ismi Thomas Hunt Morgan'dır. Morgan ilk olarak 1910 yılında genlerin kromozomlarda yerleşim gösterdiğini ispatlamak için *Drosophila*'yı kullanmaya başlamış ve beyaz göz renginin X kromozomu üzerinde taşındığını göstermiştir. Morgan, tüm bu çalışmalar ışığında 1933 yılında kromozomların kalıtım üzerindeki rolünü keşfinden ötürü, Fizyoloji ve Tıp Alanında Nobel Ödülü'nü almaya hak kazanmıştır. Bu süreçten sonra *Drosophila* kullanılarak yapılan çalışmalar hız kazanarak, pek çok değerli çalışmayla birlikte, birçok hücresel ve genetiksel mekanizmaların anlaşılması mümkün kılınmıştır (Hazır vd., 2020). Morgan'la çalışan araştırmacılardan biri olan Hermann Muller, 1946'da X-ışınına bağlı olarak gözlenen mutasyon oluşumu keşfiyle Fizyoloji ve Tıp alanında Nobel Ödülü'nü kazanmıştır. 1920'li yıllarda *Drosophila*'yı kullanan Muller, X-ışınlarının genlerdeki mutasyon hızında büyük bir artışa neden olduğunu ve kromozomları kırabildiğini keşfetmiştir. Böylece, radyasyona maruz kalan insanların yavrularında, zararlı bir takım genetik kusurların olduğunu göstermiştir (Jennings, 2011). Son olarak 2017'de, Jeffrey ve arkadaşları *D. melanogaster*'i kullanarak yaptıkları araştırmalarla, sirkadiyen ritimleri kontrol eden moleküler mekanizmaları ortaya koyarak Tıp ve Fizyoloji alanında Nobel ödülünü almaya hak kazanmışlardır (Gilman, 2018).

Deneyisel çalışmalarda *Drosophila*'nın tercih edilmesini sağlayan ve diğer model organizmalardan ayıran pek çok özelliğini şu şekilde sıralayabiliriz: (Gui ve Grant, 2008; Rincon ve Graf, 1995).

- Ökaryotik bir organizma olmasının yanı sıra oldukça kısa generasyona sahiptir.
- Endemik bir tür değildir, dolayısıyla tüm dünyada yaygın olarak bulunur ve kolaylıkla ulaşılabilir. Ayrıca laboratuvarda yetiştirilmesi ve deneysel çalışmalarda kullanılması için etik izinlere ihtiyaç yoktur.
- Yumurtadan çıktıktan sonra ortalama olarak 25°C ve yaklaşık %50 bağıl nemde 9-10 günde ergine gelişirler.

- Gelişimleri tam metamorfozludur.
- Saf döl olarak saklanabilir olmaları, deneysel çalışmaların güvenilirliği bakımından son derece önemlidir.
- Oldukça çok sayıda çeşitlilik gösteren doğal ya da mutant varyasyonlara sahiptir. Mutant soylarda göz&vücut rengi ya da kıl tipi gibi fenotipik özellikler çıplak gözle yada mikroskop altında rahatlıkla belirlenebilir.
- Laboratuvar şartlarında çoğaltılmaları oldukça kolay ve düşük maliyetlidir.
- Dişi birey günde ortalama olarak 40-50 yumurta bırakabilir. Fazla sayıda döl eldesi, araştırma verilerinin güvenilir olması bakımından önem taşımaktadır.
- Tükürük bezlerinde yerleşim gösteren ve politen kromozomlar olarak adlandırılan dev kromozomlar, sitogenetiksel çalışmaların yapılmasına imkan vermektedir.
- Memeli organizmalara benzeyen bir detoksifikasyon sistemine sahiptir.
- *Drosophila* genom dizi analiziyle, insanda bulunan toplam genlerin %60'ının, hastalık etkeni olan genlerin ise yaklaşık olarak %70'inin *D. melanogaster*'de ortoloğunun olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca bu benzerliğin korunmuş bölgelerde %80-90'a kadar çıktığı bildirilmiştir. Dolayısıyla *Drosophila* ile insan hücre döngüsü ve düzenleyicilerinin, hücre içi protein trafiğinin, hücre ölümü gibi hücre biyolojisinin temel mekanizmalarının benzer olması, insanda görülen hastalıkların modellenmesi ve araştırılmasında, moleküler genetik çalışmalarında, pek çok kimyasalın organizmadaki üreme ve ömür uzunluğu gibi etkilerinin belirlenmesinde *Drosophila*'yı mükemmel bir model organizma yapmaktadır (Bernards ve Hariharan, 2001; Pandey ve Nichols 2011; Necakov, 2011; Baenas ve Wagner, 2019; Hazır vd., 2020; Demir, 2021).

DROSOPHILA'NIN GENOTOKSİSİTE ÇALIŞMALARINDA KULLANILMASI

Mendel genetiği alanında devam ettirilen genotoksitesite çalışmalarında pek çok farklı model organizma kullanılmaktadır. Özellikle insan hastalıklarının aydınlatılmasında transgenik farelerin kullanılması yaygın olmakla birlikte, bu farelerin temini, yetiştirilmesi ve analizleri maliyet açısından pahalı ve zaman alıcıdır (Hazır vd., 2020). Bu bağlamda model organizmalar içerisinde sahip olduğu avantajlar nedeniyle en çok tercih edilen organizma *D. melanogaster*'dir. *Drosophila*, pek çok maddenin genotoksik yada antige-notoksik etkilerinin belirlenmesi çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır (Karabulut ve Yesilada., 2014; Brischiaglio vd., 2023).

Drosophila'da göz ve kanat olmak üzere ikiye ayrılan ve Somatik mutasyon ve rekombinasyon testleri (SMART) olarak adlandırılan benek testleri sayesinde, nokta mutasyonları, delesyonlar, çeşitli kromozom anomalileri ve mitotik rekombinasyonlar belirlenmektedir. Bu testler larvada bulunan ve mitotik olarak çoğalarak imajinal disklerde yerleşim gösteren büyük hücre gruplarını hedef almaktadır. Testlerin çalışma mekanizması, uygun işaret genlerinin heterozigotluğunun kaybı esasına dayanmaktadır. İmajinal disk hücrelerinde herhangi bir genetiksel değişim gerçekleşirse, sonraki oğul hücrelere bu değişim aktarılır ve mutant hücre klonları oluşur. Genetiksel olarak meydana gelen bu değişikliklerle beraber fenotipe yansıyan bir değişim gerçekleşirse, bu klonlar ergin bireyin kanatlarında ve gözlerinde mutant hücre benekleri şeklinde gözlenir. Çeşitli kimyasallarla muamele edilen sineklerde oluşan klonların toplam sayısı, uygulama yapılan kimyasal maddenin genotoksik etkisiyle ilgili sayısal bilgiler verir. Gözlenen klonların çeşitleri, bu klonların meydana gelmesine neden olan mutasyonal mekanizmalar hakkında da bilgi vermektedir (Karabulut, 2015).

Drosophila genetiği üzerine yapılan tüm bu çalışmalarla birlikte; hücre biyolojisi, nörobiyoloji, moleküler biyoloji, popülasyon genetiği, kanser, evrimsel genetik ve gelişimsel biyoloji alanında pek çok yeni çalışma rapor edilmiştir (Stephenson ve Metcalfe 2013, Mirzoyan vd., 2019). Tüm bu çalışmalar öncülüğünde özellikle Parkinson, Alzheimer, Spinal Müsküler Atrofi (SMA) ve Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) gibi bazı nörodejeneratif hastalıkların araştırılmasında da *D. melanogaster* mükemmel bir model organizmadır (Düzgün, 2016; Hazır vd., 2020). Ayrıca hayat döngüleri ile obeziteye yönelik araştırmalarda diğer hayvan modellerine kıyasla, *Drosophila*'nın kullanımı laboratuvarında önemli avantaj sağlamaktadır (Murillo-Maldonado ve Riego-Escovar 2017; Şahin, 2023).

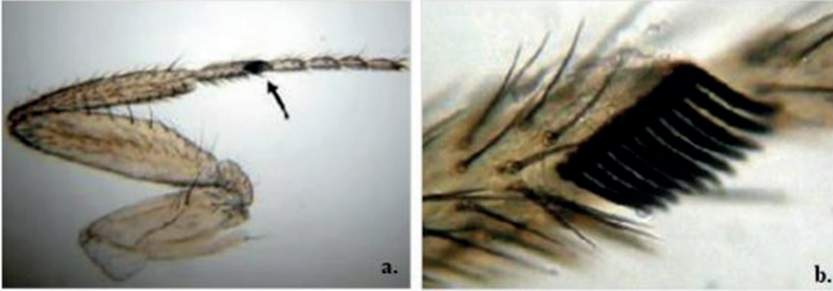
***Drosophila*'da Eşey Ayrımı**

D. melanogaster'in genetiksel çalışmalarda model organizma olarak tercih edilmesinin önemli bir sebebi eşeyssel dimorfizm göstermeleridir. Dolayısıyla erkek ve dişi bireyler arasında vücut boyutu, şekli, rengi veya deseni bakımından farklılıklar söz konusudur. Bu özellik eşeye bağlı bir takım hastalıkların ayırt edilmesinde büyük öneme sahiptir. Eşey ayrımının kolaylıkla yapılabilmesi, gen haritalarının çıkarılmasına önemli ölçüde katkı sağlamaktadır. Ergin bireylerde vücut baş, göğüs ve karın olmak üzere üç bölüme ayrılır. Daha büyük vücuda sahip olan dişi bireylerin karın bölgesi yedi segmentli iken, erkek bireylerin karın bölgesi beş segmentli olup, uç kısmı daha küt ve siyah renklidir (Şekil 1). Zaman içerisinde dişi bireyin yaşlanmasına bağlı olarak karın bölgesi genişler. Tüm bu özellikler ışığında dişi ve erkek bireylerin ayrımını yapmak son derece kolaydır. Ayrıca erkek bireylerin birinci çift bacağındaki bulunan ve eşey tarağı (sex comb) olarak tanımlanan koyu renkli sıra sıra dizilmiş kıllar karakteristiktir (Falakalı, 1989; Graf ve Singer,

1992) (Şekil 2). Dişi ve erkek bireylerin bu şekilde kolaylıkla ayırt edilebiliyor oluşu, çalışmalar esnasında bireylerin çiftleşmek için bir araya getirilmesinde büyük kolaylık sağlamaktadır.

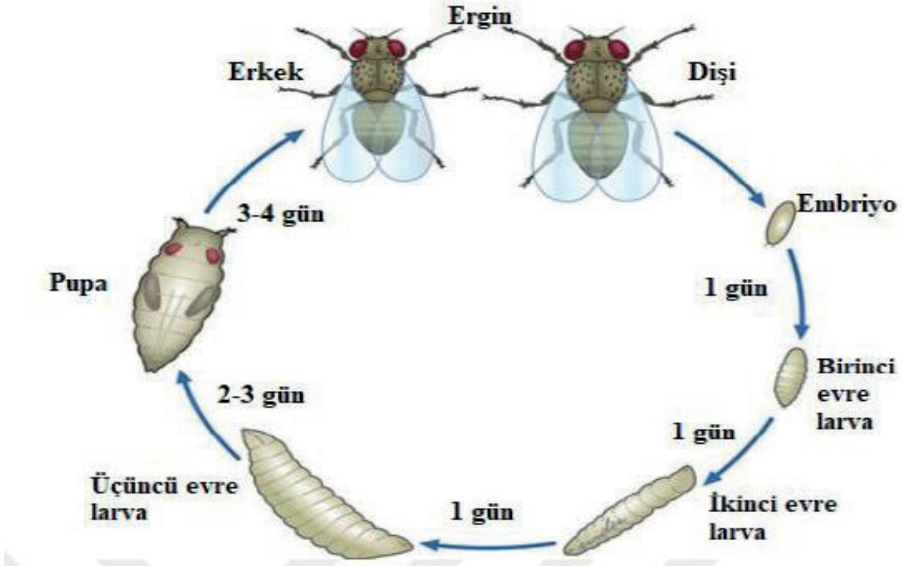


Şekil 1. *D. melanogaster*'de dişi ve erkek birey (Jalali vd., 2017)



Şekil 2 a) Ön bacakta yer alan eşey tarağı b) Eşey tarağı kılları (Şen, 2023)

Drosophila'nın Yaşam Döngüsü



Şekil 3. *Drosophila melanogaster*'in yaşam döngüsü (Şen, 2023).

Tam başkalaşım gösteren yani holometabol bir organizma olan *Drosophila* toplam dört çift kromozom taşımaktadır. *Drosophila*'nın yaşam döngüsü yumurta, larva, pupa ve ergin evrelerinden oluşmaktadır (Şekil 3). *Drosophila* için ideal yaşam sıcaklığı 25°C'dir ve yumurtadan ergin bireye geçiş süreleri ortalama 9-10 gündür (Graf vd., 1984; Tanizawa ve Takemoto, 2021). *D. melanogaster*'in yaşam döngüsü ve ömür uzunluğu; sıcaklık, bağıl nem, beslenme ve populasyon yoğunluğu gibi pek çok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (Hamamcı, 1993).

Dişi birey pupadan çıktıktan sonra yaklaşık 2-3 saat içerisinde yumurta bırakmaya başlar. Yumurtaların şekli türden türe farklılık göstermekle birlikte genellikle beyaz renklidir. Yumurtanın dış kısmı yumurtayı korumakla görevli olan bir zarla çevrilidir. Ön kısmında yer alan bir çift filament sayesinde yumurta bırakıldığı yumuşak besin ortamında batmadan kalır. Yumurtaların açılmasıyla ortaya çıkan larva, pupa evresine geçişe kadar toplamda iki defa gömlek değiştirir. Bu iki gömlek değiştirme arasında kalan periyota instar denir (Demirsoy, 1982; Clark ve Rockstein, 1964). Dolayısıyla *Drosophila*'nın yaşam döngüsünde 2 gömlek değiştirmeye birlikte 3 instar görülmektedir (Karabulut, 2015).

3. instar safhasının sonunda larvalar beslenmelerini tamamlayarak besi-

yerinden uzaklaşmaya başlarlar. Daha sonra kendisini çepeçevre saran kütikül sertleşerek pupa dönemine geçilmiş olur. Başta beyaz renkli olan pupanın rengi kahverengileşmeye başlar. Optimum şartlar altında ortalama olarak 4-5 gün içerisinde pupa fazından ergin fazına geçiş tamamlanır.

Ergin birey pupanın ön kısmını delmek suretiyle ortaya çıkar. Ergin birey ilk başlarda açık renkli, uzun vücutlu ve kanatları kırışık haldedir. Birkaç saat içerisinde renkleri koyulaşarak, kırışık olan kanatlar açılır ve normal bir ergin birey görünümünü alır. Ergin bireyler pupadan çıktıktan sonra yaklaşık 2 saat içerisinde eşeyssel olgunluğa erişirken, dişi bireyler yaklaşık olarak 3-3.5 saat içerisinde eşeyssel olgunluğa ulaşırlar. Eşeyssel olarak olgunlaşan dişiler çiftleşme gerçekleşmeden de yumurta bırakabilirler. Ancak sadece döllenmiş olan yumurtalar açılır (Karabulut, 2015).

KAYNAKÇA

- Baenas N. ve Wagner AE. (2019). *Drosophila melanogaster* as an alternative model organism in nutrigenomics. *Genes Nutr.* 14:1-11.
- Bernards, A. ve Hariharan, I.K. (2001). Of flies and men-studying human disease in *Drosophila*. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 11, 274-278.
- Brischigliaro, M., Fernandez-Vizarra, E., Viscomi, C. (2023). Mitochondrial Neurodegeneration: Lessons from *Drosophila melanogaster* Models. *Biomolecules.* 13, 378.
- Clark, A.M., Rockstein, M. (1964). Aging in insects. *Physiology of insecta.* 1, 227-281.
- Demir, F.T. (2021). Trimetilolpropan triakrilat'ın potansiyel toksik, genotoksik ve mutajenik etkilerinin *Drosophila melanogaster* kullanılarak araştırılması. *KSÜ Tarım ve Doğa Derg.* 25 (6): 1243-1253.
- Demirsoy, A. (1982). Yaşamın Temel Kuralları: Omurgasızlar, cilt II. Hacettepe Üniversitesi Yayını, Ankara, 41p.
- Falakalı, B. (1989). *Drosophila* Genetiği. *Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Yayınları*, İzmir, s. 1-10.
- Gilman, N.V. (2018). Analysis for Science Librarians of the 2017 Nobel Prize in Physiology or Medicine: The Life and Work of Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash, and Michael W. Young. *Science & Technology Libraries.* 37, 22-47.
- Graf, U., Singer, D. (1992). Genotoxicity testing of promutagens in the wing somatic somatic mutation and recombination test in *Drosophila melanogaster*. *Revista Internacinal de Contamination Ambiental.* 8, 15-27.
- Graf, U., Würgler, F.E., Katz, A.J., Frei, H., Juon, H., Hall, C.B., Kale, P.G. (1984). Somatic Mutation and Recombination Test in *Drosophila melanogaster*. *Environmental and Molecular Mutagenesis.* 6, 153-188.
- Gui, Y. ve Grant, A. (2008). Joint effects of density dependence and toxicant exposure on *Drosophila melanogaster* populations. *Ecotoxicology and Environmental Safety.* 70, 236-243.
- Hamamcı, D. (1993). *Drosophila melanogaster* Oregon Yabanıl Tipi ve Vestigal Mutantı Arasında Ömür uzunluğu; antioksidan Enzimlerin ve ACE Vitamin Kompleksinin Yaşlanma ile Olan İlişkileri. Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya.
- Hazır, C., Bora, G. ve Erdem-Yurter, H. (2020). Nörodejeneratif Hastalık Araştırmalarında *Drosophila melanogaster* modeli. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 46(2), 237-245.
- Jalali, M., Saldanha, F. Y. L., ve Jalali, M. (2017). In Vivo Animal Modeling: *Drosophila*. Basic Science Methods for Clinical Researchers, Academic Press, Cambridge, s. 211-234.

- Jennings, B.H. (2011). *Drosophila* – a versatile model in biology & medicine. *Materials Today*. 14:5, 190-195.
- Karabulut, A., Yesilada, E. (2014). Genotoxicity Testing Of Tributyltin And Methidathion in *Drosophila Melanogaster* Using The Wing Somatic Mutation And Recombination Test. *Fresenius Environmental Bulletin*. Volume 23 – No 12c.
- Karabulut, A.K. (2015). Bazı Çevresel Kirleticilerin *Drosophila melanogaster*'de Genotoksik Ve Östrojen-İlişkili Reseptör (ERR) Gen İfadesine Etkisi. Doktora Tezi. İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
- Mirzoyan, Z., Sollazzo M., Allocca M., Valenza A.M., Grifoni, D., Bellosta P. (2019). *Drosophila melanogaster*: A Model Organism to Study Cancer. *Front. Genet*. Volume 10.
- Murillo-Maldonado, J. M. ve Riesgo-Escovar, J. R. (2017). Development and diabetes on the fly. *Mech Dev*, 144(Pt B), 150-155.
- Necakov, A. (2010). The In Vivo Function of Nuclear Receptors during *Drosophila* Development. Doktora tezi, Department of Molecular Genetics University of Toronto.
- Pandey UB. ve Nichols CD. (2011). Human disease models in *Drosophila melanogaster* and the role of the fly in therapeutic drug discovery. *Pharmacol Rev*. 63:412-43.
- Rincon, J.G. ve Graf, U. (1995). *Drosophila melanogaster* somatic mutation and recombination test as a biomonitor. *Plenum Press*, New York, 169-179.
- Stephenson, R. ve Metcalfe, N. H. (2013). *Drosophila melanogaster*: a fly through its history and current use. *J R Coll Physicians Edinb.*, 43(1), 70-75.
- Şahin, M. (2023). Obezite ile İndüklenen Kronik İnflamasyonun *Drosophila* Model Organizması Kullanılarak Analiz Edilmesi. Doktora Tezi. Ankara Üniversitesi, Ankara.
- Şen, G. (2023). *Alcea rosea*'nın *Drosophila melanogaster*'de larval ve ergin toksisite üzerine etkilerinin araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Nevşehir.
- Tanizawa F, Takemoto H. (2021). Sleep contributes to preference for novel food odours in *Drosophila melanogaster*. *Scientific Reports*. (11): 1-10.
- Wheeler, M.R. (1981). The Drosophilidae: A Taxonomic overview. In: The Genetics and Biology of *Drosophila*, M. Ashburner, H. L. Carsen, J. Thompson, J. N. Academic Press INC. Ltd. London, 3a, 1-84.

BÖLÜM 4

TÜRKİYE'DE YETİŞEN *THYMUS L.* (*LAMIACEAE*) *HYPHODROMİ* SEKSİYONU TÜRLERİNDE MORFOLOJİK VE MOLEKÜLER FİLOGENETİK ANALİZ

*Berna SANÖN*¹



¹ Berna Sanön, Dr. Öğr. Üyesi, BAUN Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü,
ORCID:0000-0002-4343-770X

1.Giriş

Lamiaceae Familyası 240'den fazla cins ve 7200'den fazla tür ile dünyanın hemen hemen her bölgesinde görülen ekonomik değeri yüksek bir familyadır.

Lamiaceae nektar yönünden zengindir. Bu nedenle arıcılık için çok önemli bir gruptur. Ayrıca uçucu yağ bakımından da zengin olduğu için tıbbi, parfümeri ve tatlandırıcı olarak da sıklıkla kullanılır.

Çalışma materyali olan *Thymus* L. cinsi Akdeniz fitocoğrafik bölgesinde yoğun olmak üzere tüm Asya ve Avrupa kıtalarında ve Kuzey Afrika'da yetişmektedir. Az da olsa Amerika kıtasında da vardır. Dünya üzerinde 214 tür ve 36 alt tür olmak üzere 250 taksaya sahiptir. *Thymus* L. çiçekli bitkilerin problemlili cinslerinden birisidir. Çevresel faktörlerden (yağış, nem, sıcaklık, toprak yapısı, arazi eğimi gibi) kolayca etkilenir (Rechinger, 1954; Klokov, 1954a-b; Jalas, 1978). Ginodioiklik, kimyasal polimorfizm ve melez oluşturmadaki yatkınlıklarından dolayı aşırı varyasyon gözlenir (Dirmenci, vd. 2010; Trindade, vd. 2008; Dommee, vd. 1978; El-Gazzar, vd. 1969).

Son yıllarda kimyasal özellikleri ve uçucu yağların etkilerinden dolayı birçok bitki türü için ıslah çalışmaları ve tarımının yapılması için araştırmalar artmıştır. *Thymus* L. cinsinin de uçucu yağlarında bulunan monoterpen bileşiklerinin polimorfik olduğu anlaşıldıktan sonra önemi artmıştır. Monoterpenoid fenollerin en önemli kaynağı *Thymus* L. türleridir. Türlerinden izole edilen timol kuvvetli bir antiseptiktir ve tıbbi olarak kullanılır (Krause, vd. 2013; Abdolahinia, vd. 2012; El Hadj Ali, vd. 2012; Grayer, vd. 2003; Ložienė, vd. 2008; Marin, vd. 2003; Stahl-Biskup, 2002a-b; Sáez, 1995; Thompson, vd. 1998; Vernet, vd. 1986).

Familya kendi içinde *Lamioideae* ve *Nepetoideae* olarak 2 alt familyaya ayrılmıştır. Çalışma materyali olan *Thymus* L. *Nepetoideae* alt familyasından *Mentheae* tribusuna dahildir. *Thymus* türlerinin hepsi 8 seksiyona ayrılmıştır. Bu çalışmada *Hyphodromi* (A. Kerner) Halácsy seksiyonuna dahil olan *Subbracteati* (Klokov) Jalas, *Serpyllastrum* Hugueta del Villar, *Thymbropsis* Jalas ex r. Morales alt seksiyonlarında yer alan Türkiye'de yayılış gösteren 15 taksonun morfolojik ve moleküler filogenetik analizi yapıldı (Jalas, 1971a; Cantino, Sanders, 1986; Erdtman, 1969; Velenovsky, 1906; Briquet, 1897; Bentham, 1876).

Birçok taksonomik ve yeni moleküler filogenetik çalışmalar olmasına rağmen, *Thymus* cinsinin kökeni tamamen tanımlanamamıştır (Morales, 2002). Moleküler biyoloji tekniklerinin hızla ilerlemesi; birçok alanda olduğu gibi yapılan moleküler sistematik açısından problemlili taksonların filogenetik ilişkilerinin ve taksonomik ilişkilerin daha güvenilir bir şekilde ortaya konulmasını sağlamaktadır.

Türkiye'deki *Thymus* L. taksonlarının iç grup olarak ve *Leontodon* dış grup olarak kullanımıyla *Thymus* L. cinsine ait cinsinlerin Türkiye de yetişen *Hyphodromi* seksiyonuna ait taksonların filogenetik analizinin yapılması amaçlandı (Davis, 1975; Davis, Kit Tan, 1988).

Çalışma materyali olarak seçilen *Thymus* L. cinsi bazı yurtdışı araştırmalarda çalışılmış olmasına rağmen, Türkiye'de bulunan türleri üzerinde böyle morfolojik ve moleküler filogenetik bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılan çalışmalarda türlerin ve tür altı taksonların statüleri farklı şekilde değiştirilmektedir (Rechinger, 1954; Klokov, 1954a; Celekovsky, 1883; Celekovsky, 1884; Fischer, 1854; Jalas, 1982a-b-c; Klokov, Shostenko 1936; Menitsky, 1986; Ronniger, 1943a-b; Ronniger, 1932).

Yapılacak çalışma ile morfolojik ve moleküler veriler beraber değerlendirilerek taksonların statülerinin netleşmesine katkıda bulunulacaktır.

Biz bu çalışma ile Türkiye'deki türlerin yurtdışındaki çalışmalardaki sonuçlarla uyumunu karşılaştırmak suretiyle *Thymus* L. cinsinin ayrılma sınırlarına da katkıda bulunmuş olacağız. Ayrıca Akdeniz bölgesi yüksek ekolojik çeşitliliğinden dolayı bir tür zenginliğine sahiptir. Bu çalışma ile moleküler filogenetik analizle, Akdeniz bölgesinde yayılış gösteren *Thymus* cinsinin taksonlarının sistematik durumları aydınlatılmış olacaktır.

2. Materyal ve Yöntem

2.1 Arazi Çalışması

Çalışma materyali olarak seçilen *Thymus* L. örnekleri 2013-2015 yılları arasında herbaryum materyali olacak şekilde araziden toplanmıştır. Taze bitki örnekleri standart herbaryum materyali hazırlama yöntemlerine uyularak herbaryum materyali haline getirilmiştir. Bu örneklerin hepsi çalışma bittikten sonra Balıkesir Üniversitesi herbaryumuna verilmiştir (Tablo 1). Arazi çalışmaları sırasında öncelikle yurt içi herbaryumlar (ANK, GAZİ, HUB, EGE, AEF) ziyaret edilerek mevcut örnekler incelenmiştir.

Tablo 1. Çalışılan *Thymus* Türlerinin lokaliteleri

| Taksa | Lokalite ve koleksiyon numaraları |
|--|--|
| <i>T.revolutus</i> | C3Antalya-Korkuteli arası, 30km10.06.2013, B. Yıldız, B. Sanön 17326. |
| <i>T.convolutus</i> | B7 Erzincan: Kemaliye, Sırakonakla köyü, Sarıçiçek yaylası 1900 m., marn, 26. 4. 2014, B. Yıldız, T. Dirmenci 17366. |
| <i>T. argaeus</i> | B5Kayseri: Erciyes Da., Tekir yaylası, volkanik alan, 1700m, 07. 07. 2014, B. Yıldız, B. Sanön 17404. |
| <i>T. cappadicus</i> | B7 Erzincan: Kemaliye, Sırakonaklar köyü- Sarıçiçek yaylası arası, 1700-1800 m., kalker kayalıkları 26. 4. 2014, B. Yıldız, T. Dirmenci 17362. |
| <i>T.cappadicus</i> var. <i>globifer</i> | B5 Kayseri: Gürün-Ziyinet geçidi, 21.05.2014 B. Yıldız 17363. |

| | |
|--------------------------------------|---|
| <i>T. haussknechtii</i> | B7 Elazığ : Kuş Sarayı yolu Karakaya Baraj gölü kıyısı 750 m. Step Şist, 23.05.2014 B.Yıldız, V.Uzun 17336. |
| <i>T. pectinatus var. pallescens</i> | B5 Kayseri: Sarioğlan, Üzerlik köyü güneyi, 1200m, jipsli alanlar, 07. 07. 2014, B. Yıldız, B.Sanön17405. |
| <i>T. eigii</i> | B6 Sivas: Gürün-Ziyaretgeçidi arası, step,1600m, 21.05.2014 BY, V Uzun 17325. |
| <i>T. cariensis</i> | C2 Denizli: Çavdar-Söğüt arası, 3 km. kalkerli alanlar 10.06.2013, B. Yıldız, B. Sanön 17300. |
| <i>T. fallax</i> | B7 Erzincan: Kemaliye, Sırakonaklar köyü– Sarıçiçek yaylası arası, 1700-1800 m., kalker kayalıkları, 26. 4. 2014, B. Yıldız ,T. Dirmenci 17364. |
| <i>T. kotschyanus</i> | B7 Erzincan: Kemaliye, Sırakonaklar köyü batısı, 1200 m., step, 26. 4. 2014, B Yıldız, T. Dirmenci 17361. |
| <i>T.sipyleus</i> | C3Antalya:Elmalı-Çobanhisar köyü arası, 2km. kuzeyi, 10.06.2013 ,B. Yıldız, B. Sanön 17322 . |
| <i>T.sipyleus var. rosulous</i> | B6 Malatya : Akçadağ Develi köyü kuzeybatısı1450 m. Sarp kayalıklar23.05.2014 B.Yıldız, V.Uzun 17346. |
| <i>T.leucostomus</i> | B3 Ekişehir: Ankara yolu, 10. Km., Cedrus plantasyonu, 950 m., 06. 07. 2014, B. Yıldız, B. Sanön 17391. |
| <i>T. cappadicusXfallax</i> | B7 Erzincan: Kemaliye, Sırakonaklar köyü– Sarıçiçek yaylası arası, 1700-1800 m.,kalker kayalıkları, 26. 4. 2014, B. Yıldız, T. Dirmenci 17363. |
| <i>Leontodon asperrimus</i> | C3 Burdur: Söğüt-Çavdar arası, 3km, step, 1500m, 15.06.2013, BS-BY 1005. |

2.2. Morfolojik Çalışmalar

Çalışılan örneklerin morfolojik karakterlerine göre teşhisleri yapılarak çalışmada dış morfolojik karakterlerdeki farklar belirlendikten sonra; elde edilen morfolojik özelliklerin atasal ve türemiş karakter durumlarını belirlemek için ilgili kaynaklar taranmıştır (Bentham, 1876; Morales,2002)

Bu ayırt edici karakterler filogenetik analiz için bir tabloda toplanmıştır (Tablo 2). Table 3.'de ise karakter durumları sayısal kodlama şekilde düzenlenmiştir. Parsimoni kriterleri kullanılarak yapılan analizlerde 29 morfolojik karakter kullanılmıştır.

2.3. Moleküler Sistematik Çalışmalar

Çalışma materyaline ait örneklerden *Thymus* taksonları dış grup, *Leontodon* taksonunda dış grup olarak seçilerek genomic DNA izolasyonu Dellaporta (1983) geliştirdiği fenol-kloroform-isoamilalkol protokolüyle yapılmıştır. Ancak yapılan PCR sonuçlarının çıkmaması üzerine GenElute Plant Genomic DNA Miniprep Kit kullanılarak DNA izolasyonlarına başlanmıştır. Bu kitle yapılan izolasyonlarda PCR sonuçlarına elde edilmiştir. Moleküler analizler için literatürde sıklıkla kullanılan (Morales, 2002; Ronniger, 1943b; Bentham, 1876) güvenilirliği kanıtlanmış *trnL-F* (Transfer Kloroplast'ın tR-

NA'larını kodlayan *trnL-F* bölgesi) (Taberlet, vd. 2007; Kadereit, Jeffrey, 2007; Tsai, vd. 2006; Drábková, vd. 2004; Taberlet, vd. 1991; White, vd. 1990; Wolfe, vd. 1987; Dellaporta, 1983) bölgesi moleküler işaretleyici olarak kullanılmıştır (Tablo2).

Tablo 2. PCR için kullanılan *trnL-F* dizileri

| | Primer | Nükleotid Dizisi (5'- 3') | Tm Değeri | Primer dizaynı |
|---------|---------------|---------------------------|-----------|-------------------|
| Forward | <i>trnL-e</i> | GGTTCAAGTCCCTCTATCCC | 51 | Taberlet, vd.1991 |
| Reverse | <i>trnF-f</i> | ATTTGAACTGGTGACACGAG | 51 | Taberlet, vd.1991 |

PCR ile örneklerin hedef bölgelerinin çoğaltılması için *trnL-F* primerleri (Tablo2) kullanılarak yapılan Techno Thermal Cycler (Techno, Cambridge, UK) program basamakları: 5 dk 94 °C'de ilk denaturasyon, 30s 94 °C'de denaturasyon, 45 s 50°C annealing ve 3 dk 68°C extension, bu adımlar 30 defa tekrarlandıktan sonra 5s 68°C'de final extension tamamlandıktan sonra 4°C'de saklandı (Tablo 2).

2.4. DNA'nın Filogenetik ve Fenetik Analizi

Filogeni evrimsel secere (soy) ilişkisidir. Tür ve tür üstü kategoriler jeolojik dönemlerde türleşme süreçleri ile oluşur. Bir takson veya takson grubunun filogenilerinin belirlenmesi için; zamansal olarak (önce-sonra) onların birbirleri ve diğer taksonlarla ortak ata temelinde durumlarının ortaya konması gerekir. Yani türlerin doğal sistemler oluşturması için secere (filogeni) ilişkilerinin yansıtılması gerekir. Günümüz metotları ile secere ilişkisi kesin ortaya konulmasa da evrimsel sorunların incelenmesi ve gruplar arası evrimsel ilişkilerin güçlü hipotezlerle desteklenmesi bu konudaki güvenilirliği arttırmaktadır (Thompson, vd. 1994).

Fenetik gözlemler ise taksonlar arasındaki benzerliği esas alır. Bu yolla doğal sınıflandırmayı oluşturur. En fazla benzerliğin ortak ataya sahip taksonlar arasında olduğunu kabul eder (Thompson, vd. 1994).

Belirlenen DNA dizilerinin analiz için uygun hale gelmesi için hizalanması gerekmektedir. Dizilerin hizalanması için, ClustalW programı internetten ücretsiz olarak kullanılabilir (Thompson, vd. 1994). Bu programlar yardımıyla şimdiye kadar gerekli dizi verileri elde edilen taksonların DNA dizileri hizalandı.

2.5. DNA Dizilerinin Belirlenmesi

Kullanılan primerlerin dizin (sekanslama) reaksiyonları hizmet alımı yapılarak bir ticari (Ligand Biyoteknoloji, İzmir, Türkiye) kuruluş aracılığıyla yapıldı. Elde edilen DNA dizilerinin doğruluğunu kontrol etmek için moleküler sistematik çalışmalarda sıklıkla kullanılan Sequencher adlı profesyonel bilgisayar program kullanıldı.

DNA dizilerinin analize uygun hale gelmesi için hizalanması ClustalW programıyla yapıldı. Daha sonra PAUP* (Phylogenetic Analysis Using Parsimony) 4.0b10 filogenetik analiz yazılımının uygun parametreleri kullanılarak filogenetik ağaçlar oluşturuldu (Swofford, 2005; Stahl-Biskup, Sáez, 2002).

Filogenetik analizin yapılması için karakter temelli yöntemlerden Maksimum Parsimoni(=Tutumluluk) yöntemi kullanıldı. MP yönteminin temel prensibi; tercih edilen ağaç, açığa çıkmış olan evrimsel değişimin toplam miktarını en aza indirgeyen ağaçtır. Evrimin en kısa yolu izlediği kabul edilir. Bu analizde optimal ağaçların oluşturulmasında kullanılan farklı metodlar tercih edilebilir. MP analizinde optimal ağaçların oluşturulmasında etkili olan Heuristic search kullanıldı. Heuristic search en kısa ağacı garanti etmez ama elde edilen sonuçlar güvenilirdir (Assouad, vd. 1978).

trnL-F ve morfoloji ile ilgili matrisler kullanılarak ayrı ayrı PAUP analizi yapıldı. Branch- and –Bound araştırma setinde, ideal kriter (optimality criterion): Parsimony (MP), ek dizi (Addition sequence): furthest, çoklu ağaçlar (Multrees) seçeneği etkili, baş (initial ‘ MaxTrees’ setting) dizileme:100, Maksimum dal uzunluğu sıfırda dallar çöktü (creating polytomies), topolojik sınırlama uygulanmadı (topological constraints not enforced), ağaç köksüz tanımlandı.

Bootstrap analizi Barber (2002) 1000 tekrarlı olarak yapıldı. Bu filogenetik analiz en tutumlu ağaçların güvenilirlik dereceleri istatistiksel olarak da değerlendirilebilir. Bootstrapping testi, belli bir ağaç üzerindeki dallardan hangilerinin diğerlerine göre daha iyi desteklendiklerini değerlendiren bir tekniktir. Bootstrapping testinde, bilgisayar mevcut veri setinden tekrarlı örneklemeye yoluyla yeni bir veri seti oluşturur.

3. Bulgular

Çalışılan örneklerin morfolojik karakterlere göre teşhisleri yapıldıktan sonra, atasal ve türemiş karakter durumlarını belirlemek için ilgili kaynaklar tarandı (Swofford, 2005; Stahl-Biskup , Sáez 2002; Thompson, vd.1994; Taberlet, vd. 1991; Felsenstein, 1985).

Bu ayırt edici karakterler sayısal kodlama şeklinde düzenlenerek bir tablo oluşturuldu (Tablo 2). Taksonlar için ayrı ayrı kodlanan karakter durumları Tablo 3’de matrik oluşturacak şekilde düzenlendi. Parsimoni kriterleri kullanılarak yapılan analizlerde 29 morfolojik karakter kullanıldı. Filogenetik analiz için (PAUP*4.0b10 2005) programı kullanıldı (Swofford, 2005). Branch-and-Bound analizi sonucu 27 karakter informative characters dir. Analizlerde 135 en iyi ağaç belirlendi ve bunlardan 11 tanesi en güvenilir ağaç topolojisine sahip ağaçtır. Bu ağaçlardan en uygun olan 1 numaralı ağaç topolojisi belirlendi (Şekil 2).

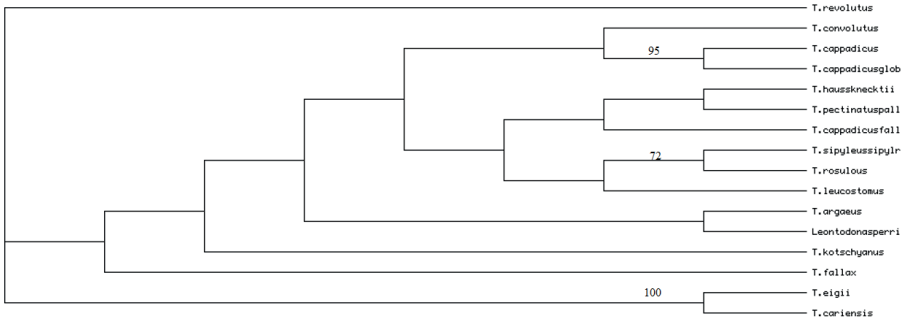
Tablo 3. Filogenetik Analiz İçin Kullanılacak Morfolojik Karakter Durumları

| Morfolojik karakterler | Karakter No | Karakter durumu |
|------------------------|-------------|---|
| Gövde | 1 | Odunsu (0), Çalı (1), Bodur çalı(2), çok yıllık otsu(3) |
| Gövde Durumu | 2 | Slender(ince)-erect(0), Sürünücü (creeping)(1), Procumbent (2), Ascending (3) , yastık(4) |
| Çiçek sapı | 3 | Silindirik (0) ,Köşeli (quadrangular) (1) |
| Çiçek sapı uzunluğu | 4 | 2 (3)-9 cm (0), 8cm (1), 12cm (2), 10-25 cm (3) |
| Çiçek sapı tüylenmesi | 5 | Çıplak-seyrek(0), hirsute(1), vilus(2), pubescent(3),yatık(4), recurvend(5), glöshid(6) |
| Yapraklar | 6 | kıvrık (revolute)(0),düz(1), keeled(2) |
| Yapraklar tipi | 7 | Lanseolat-falkat (0), Linear (1), lanseolat-eliptik(2), eliptik (3), spatula (4), lanseolat-ovat(5) |
| Yaprak büyüklüğü | 8 | 8-13x0.7-0.9mm(0), 8-11x0.8-1.2mm(1), 6-9x0.5-2mm(2), 4x0.8mm (3), 13-17x3-6mm (4) |
| Yaprak tüylenmesi | 9 | Tüysüz (0), kısa tüylü(1), Yoğun kısa tüylü(2) |
| Yaprak ucu | 10 | düz(0), yuvarlak (1) ,Siliat (2) |
| Yağ noktaları | 11 | Yok -seyrek(0), Çok sayıda (1) |
| Yağ noktaları rengi | 12 | Renksiz (0), turuncu (1), yakut (2) , sarı(3), kırmızı (4) |
| Çiçek düzeni | 13 | Yok (0), elongate (1), Yoğun-konik(2), Vertisillat (3), Eliptik (4), Kapitulum (5) |
| Brakte uzunluğu | 14 | Yapraklarla eşit (0), Yapraklardan kısa (1) |
| Brakte büyüklüğü | 15 | 7-12x3.5-7.5mm(0), 12x2.5mm (1), 1.5x3mm(2), 7x0.6-2mm (3) |
| Brakte tipi | 16 | Ovat-akuminat(0), oblong lanseolat (1), lineer (2), lanseolat (3) ,ovat(4) |
| Brakte | 17 | revolut(0), düz (1) |
| Brakte ucu | 18 | düz(0), siliat (1), Yuvarlak(2), akut (3) |
| Brakte rengi | 19 | Renksiz (0), Pembe (1), koyu pembe (2), Yeşil(3) |
| Lateral damarlar | 20 | obsolete(0), Zayıf (weakly) (1), 2-3 damarlı (2), 3-5 damarlı(3) |
| Brakteol | 21 | Çok küçük (0), 1-1.5mm (1), 2-3.5mm (2), 3-7mm(3) |
| Kaliks büyüklüğü | 22 | 3(4)-5mm (0), 4-4.5mm (1), 6-7mm(2) |
| Kaliks | 23 | Kampanulat (0), tüp(1), ovat(2), ligulat-rektangular (3) |
| Kaliks dudaklar | 24 | eşit (0), üst dudaklar kısa(1), Üst dudaklar uzun(2) |
| Kaliks tüy durumu | 25 | Kısa tüylü (0) ,Sık tüylü (1), hirsute (2) |
| Korolla rengi | 26 | pembe (0), Leylak (1), beyaz(2) |
| Korolla üst dişleri | 27 | 0.8mm(0), 0.7-1mm (1), 1-1.5mm (2) |
| Korolla tüpü uzunluğu | 28 | 6-8mm (0), 8-12mm (1), 4-7mm(2) |

Tablo 4. Filogenetik Analiz için Kullanılacak Matris Verileri

| ↓Tür / → | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| Karakterler | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>T.revolutus</i> | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 3 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | |
| <i>T.convolutus</i> | 2 | 2 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 2 | 0 | 3 | 3 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 | 1 | 2 | 1 | 0 | 2 | 1 | |
| <i>T.argaeus</i> | 1 | 2 | 0 | 1 | 3 | 0 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 0 | 2 | 3 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 0 |
| <i>T.cappadicus</i> | 0 | 3 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 2 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 3 | 0 | 3 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| <i>T.cappadicus</i> <i>ssp. globifer</i> | 0 | 3 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 2 | 0 | 3 | 0 | 0 | 3 | 4 | 0 | 3 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| <i>T.haussknechtii</i> | 2 | 4 | 0 | 0 | 3 | 1 | 4 | 3 | 0 | 2 | 1 | 3 | 0 | 0 | 3 | 1 | 1 | 2 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 | 2 | 2 | 0 | 2 | |
| <i>T.pectinatus</i> <i>var. pallescens</i> | 2 | 4 | 0 | 0 | 4 | 2 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 3 | 3 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | |
| <i>T.eigii</i> | 2 | 0 | 1 | 0 | 5 | 1 | 4 | 4 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1 | 1 | 1 | 3 | 0 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | |
| <i>T.cariensis</i> | 2 | 0 | 1 | 0 | 5 | 1 | 4 | 4 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 | 1 | 1 | 1 | 3 | 0 | 2 | 3 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| <i>T. fallax</i> | 2 | 0 | 1 | 3 | 3 | 1 | 2 | 4 | 1 | 2 | 1 | 4 | 4 | 0 | 0 | 3 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 1 | 2 |
| <i>T. kotschyanus</i> | 2 | 3 | 0 | 0 | 3 | 1 | 5 | 4 | 1 | 0 | 1 | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| <i>T. sipyleus</i> ssp. <i>sipybrus</i> | 2 | 3 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 4 | 1 | 0 | 3 | 3 | 1 | 2 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| <i>T. sipyleus</i> ssp. <i>rosulous</i> | 2 | 3 | 0 | 0 | 1 | 1 | 5 | 2 | 1 | 1 | 0 | 4 | 3 | 0 | 3 | 3 | 1 | 2 | 0 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| <i>T. leucostomus</i> | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 | 1 | 2 | 2 | 1 | 2 | 1 | 4 | 3 | 0 | 3 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 2 | 0 |
| <i>T. cappadicus</i> X <i>fallax</i> | 2 | 3 | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 0 | 1 | 2 | 1 | 3 | 4 | 0 | 3 | 3 | 1 | 3 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 1 | 2 |
| <i>Leontodon</i> <i>asperrimus</i> | 3 | 2 | 0 | 0 | 6 | 1 | 5 | 4 | 1 | 1 | ? | ? | 5 | 1 | 1 | 1 | 1 | 3 | 3 | 1 | 3 | ? | ? | ? | ? | ? | ? | ? |



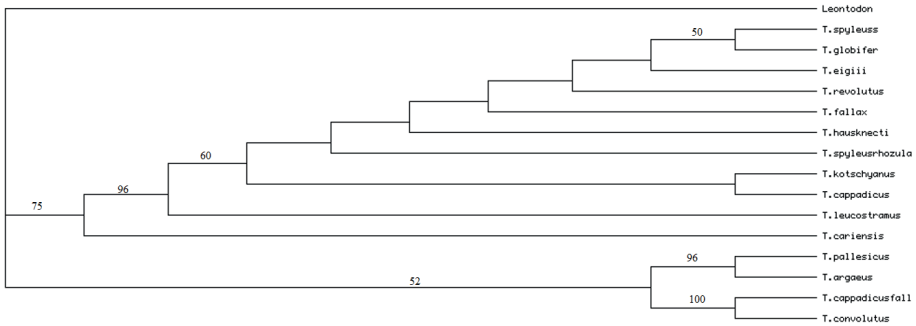
Şekil 1. Morfolojik karakter temelli en iyi 1 numaralı parsimoni ağacı üzerine,

Bootstrap değerleri işlenmiş ağaç topolojisi

Morfolojik ve moleküler veriler analiz edildikten sonra ortak konsensus ağacının oluşturuldu. PAUP analizinde *Thymus* taksonlarının ağaç topolojisiindeki durumunu değerlendirebilmek için elimizde analizi bulunan *Leontodon asperimus* türü kullanılmıştır.

Şekil 1' morfolojik karakter temelli ağaç topolojisi oluşturulurken analizlerde 134 ağaç elde edildi. Bu ağaç topolojilerinden 1 numaralı ağaç topolojisi en güvenilir ağaç topolojisi olarak seçildi. Bu ağaç üzerinde bootstrap değerleri işlenerek dalların güvenilirliği tartışıldı.

trnL-F primeri kullanılarak yapılan analizler sonucunda Şekil 2'deki bootstrap değerleri işlenmiş ağaç topolojisi oluşturulmuştur. Paup analizi ile branch-and-bound analizi sonucunda 789 en iyi ağaç topolojisi içinden 1 numaralı en güvenilir ağaç olarak belirlenmiştir. Bu ağaç üzerinde bootstrap değerleri işlenmiş ağaç topolojisinde dış grup olarak belirlenen takson belirgin şekilde *Thymus* türlerinden ayrılmıştır.



Şekil 2. *trnL-F* verilerine dayalı Branch-and-Bound 1 numaralı Ağaç Üzerine Bootstrap Değerleri İşlenmiş Ağaç Topolojisi

5.Tartışma, Sonuç ve Öneriler

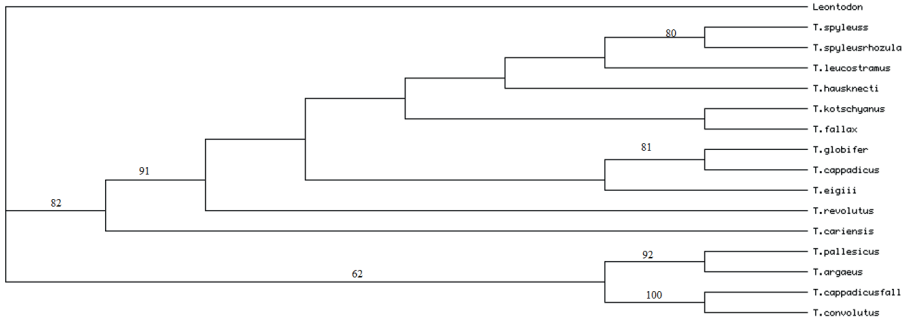
Lamiaceae familyası içinde yer alan *Thymus* cinsi problemlili bir cins olarak araştırma konumuzu oluşturmuştur. Yapılan çalışmada Türkiye’de doğal yayılış gösteren *Thymus* türleri kullanılmıştır. Cinsin Türkiye’deki yayılış alanlarına bakıldığında bütün bölgelerde doğal yayılışa sahip olduğu görülmektedir. Gezilen herbaryumlarda kayıtlı olan cinse ait türlerin lokaliteleri Flora of Turkey’de verilmiş olan lokalitelerle birleştirilerek günümüzdeki yayılış sınırları belirlenmeye çalışılmıştır. En geniş yayılışa *T. sipyleus* Boiss. taksonu sahip olduğu görülmüştür.

Thymus türleri üzerinde önce morfolojik incelemeler yapılmıştır. Cinsin yaprak özellikleri, tüylenme durumları, kaliks ve korolla özellikleri yeniden gözden geçirilmiştir. Teşhislerde; revolut yaprak durumları, yağ damlacığı rengi ve yoğunluğu korolla tüpü, dudakları ve dişlerinin durumlarında çok çeşitlilik yaşandığı görülmüştür.

Morfolojik gözlemler yapılırken özellikle teşhis anahtarında yaprak laminası, ucu ve tabanındaki çeşitlilik ve kaliks ve korolla özellikleri yüzünden teşhislerde zorluk çekilen durumlar ağaç topolojisine de yansımıştır (Şekil 1). Birbirlerine morfolojik olarak çok benzeyen, kaliks tüpleri ve dişlerinin ölçüleriyle ayrılabilen *T. eigii* ve *T. cariensis* %100 kuvvetli desteklenerek ağaç topolojisinde ayrılmıştır. Yine *T. sipyleus* Türkiye Flora’sında iki alt türle temsil edilmektedir. Bulunan ağaç topolojisinde %72 kuvvetli desteklenerek diğer türlerden ayrılmışlardır. Ağaç topolojisinde %98 kuvvetli desteklenerek ayrılan *T. cappadicus*’un alt türleri de yakın özellik gösteren *T. convolutus*’la beraber görülmektedir. Tipik revolut özellik gösteren *T. revolutus* ise ağaç topolojisinde diğer taksonlardan tamamen ayrı düşmüştür (Şekil 1).

trnL-F verilerine göre elde edilen ağaç topolojisinde beklendiği gibi *Leontodon* dış grup olarak *Thymus* türleriyle ayrı düşmüştür (Şekil 2). Melez tür olarak tanımlanan takson ise %100 desteklenerek ayrılmıştır.(Şekil2).

Birleştirilmiş ağaç topolojisinde *Thymus* türleri dış gruptan ayrılmıştır. İyi desteklenen dallar bootstrap değerleri işlenmiş ağaç topolojisinde görülmektedir. Revolut özellikteki taksonlar %62 iyi desteklenerek diğer taksonlardan ayrılmaktadır. Yine ağaç topolojilerinde (Şekil 1) gözlemlenen *T. sipyleus* türünüm alt türleri birleştirilmiş ağaç topolojisinde de %80 kuvvetli desteklenerek ayrılmıştır (Şekil3).



Şekil 3. Morfoloji ve *trnL-F* verilerine dayalı Branch-and-Bound 2 numaralı Ağaç Üzerine Bootstrap Değerleri İşlenmiş Ağaç Topolojisi

Yakın görülen çalışmalara bakıldığında bizim birleştirilmiş ağaç topolojisinde de gözlemlediğimiz gibi *Thymus*'un çalışılan türleri arasında monofiletik bir ilişki olduğu görülmektedir. (Ogata, vd. 2013; El Hadj Ali, vd. 2012; Hamideh, vd. 2009; Bağcı, Başer, 2004; Barber, vd. 2002; Lukasic, vd.1999; Morales, 1997 ; Kheyr-Pour, 1980; Assouad, cd.1978).

Bu çalışma ile morfolojik ve moleküler teknikler kullanılarak sistematik açıdan problemlerle karşılaşılan *Thymus* cinsinin diğer yakın gruplar ve kendi içindeki taksonlarının filogenetik ilişkisini belirlemek için ilk çalışmalar yapılmıştır. Dış grup olarak tasarlanan taksonların moleküler analizleri güvenilir sonuçlar vermediği için dış grup olarak daha önceki çalışmalardan verisi olan *Leontodon* seçilerek ağaç topolojisine katılmıştır. Elde edilen ağaç topolojisinde iç grup olarak belirlenerek *Thymus* taksonlarının kendi içindeki ayrımı netleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlarla *Thymus* cinsi Monofiletik bir grup olarak belirlenmiştir. Güçlüklerin çoğu tür teşhis anahtarında verilen ve tür teşhislerinde gözlemlenen morfolojik karakterlerin birbiri içine geçmiş çok yakın özellikler göstermesinden kaynaklanmıştır.

Bu sonuçlarla *Hyphodromi* seksiyonunun taksonları arasındaki sınırların belirlenmesine ve varsa çelişkilerin analiz edilmesine katkıda bulunması amaçlanmıştır. Ayrıca elde edilen sonuçlarla cinsin Türkiye Florasındaki yeri, yayılış alanları ve statüsünün netleştirilmesine katkı sağlayacaktır. Tıbbi yönden çok önemli etken maddeler taşıyan *Thymus* taksonlarının kendi aralarındaki genetik ilişkilerinin aydınlatılması sonucu ilaç firmaları, eczacılar ve doktorlar bu araştırmanın sonuçlarından dolayı yararlanabileceklerdir. Biyoçeşitlilik ve Doğa Korumaları kapsamında Çevre-Orman Bakanlıklarının il teşkilatları araştırmamızın sonuçlarından yararlanacaklardır. Özellikle *Thymus* cinsinin ekonomik değerinden dolayı bu bitkilerin doğru tanımlanması önemlidir. Çevre şartlarından etkilenen morfolojik karakterlere dayalı tanımlamaların bazı durumlarda yetersiz kaldığı bilinmektedir. Bu durumun tıbbi ya da ekonomik değeri olan bitkilerde önemli sonuçlar doğuracağı açık-

tır. Bu çalışma ile ilgili taksonların revizyonuna çok ciddi bir alt yapı hazırlığı oluşturulacak ve şüpheli durumlarda ihtiyaç duyulan ve modern dünyada belirleyici olarak kabul gören moleküler sistematik analizler yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları kullanılarak uluslararası ortaklık ile *Lamiaceae* familyasında yer alan daha büyük grupların araştırılmasına potansiyel sağlanmış olacaktır. Bu çalışma ile ülkemizin biyoçeşitliliğinin korunması için gerekli envanter çalışmalarına yapılacak katkı ile ekonomiye de dolaylı olarak katkıda bulunulmuş olacaktır.

6. Teşekkür

Bu çalışma Balıkesir Üniversitesi BAP 2014/50 nolu projesi desteğiyle yapılmıştır. Ayrıca proje çalışmalarının her aşamasında destek olan Prof. Dr. BAYRAM YILDIZ'a teşekkür ederim.

KAYNAKÇA

- Abdolahinia ED, Nazemiyeh H, Hejazi MS, (2012), Genotype Comparison of Azarbaijan Native Citronellol Producing Thyme with *Thymus pubescens*, *Advancea in Bioresearch*, 3(2):36-39.
- Assouad MW, Domme b, Lumaret R, Valdeyron G, (1978), Reproductive capacities in the sexual forms of the gynodioecious species *Thymus vulgaris* L. *Bio. J. Of the Linn. Soc.* 77:29-39.
- Bağcı E, Başer KHC, (2004), Study of the essential oils of *Thymus Haussknechtii* Velen and *Thymus Kotschyanus* Boiss. Et. Hohen var. *kotschyanus* (Lamiaceae) taxa from the eastern Anatolia region in Turkey, *Flavour and Fragrance Journal*, 19.
- Barber JC, Francisco-Ortega J, Santos-Guerra A, Turner KG, Jansen RK (2002) Origin of Macaronesian *Sideritis* L. (Lamiaceae) inferred from nuclear and chloroplast sequence datasets. *Molecular Phylogenetics and Evolution* 23: 293-306.
- Bentham G, (1876), *Lab. Gen.Sp.: Thymus*, London.
- Briquet J, *Labiatae*. (1897), In A. Engler and K. Prantl (eds.) *Die natürlichen Pflanzenfamilien IV* 38 (a). Leipzig.
- Cantino PD, Sanders RW, (1986), Subfamilial Classification of *Labiatae*, *Syst. Bot.* 11(1): 163-185.
- Celekovsky L., (1884), *Neue Thymi aus Sintenis Iter Trojanum*, *Flora*, 29:533-538.
- Celekovsky L., (1883), *Ueber einige Arten resp. Rassen der Gattung Thymus*, *Flora*, 10:145-173.
- Davis, P.H.(Ed.), *Flora of Turkey and the East Aegean Island*, *Edinb. Un. Press, Edinburg*, 7, (1975) 597.
- Davis PH, Kit Tan, MRD (Eds.), *Flora of Turkey and the East Aegean Island*, (supplement 1), *Edinb. Un. Press, Edinburg*, 10, (1988).
- Drábková L, Kirschner J, Vlček C ve Pačes V, (2004), trnL-trnF Intergenic Spacer and trnL Intron Define Major Clades Within *Luzula* and *Juncus* (Juncaceae): Importance of Structural Mutations, *Journal of Molecular Evolution* , no. 59, pp. 1-10.
- Dellaporta SL, Wood J, Hicks JB, (1983), *A Plant DNA Minipreparation: Version Ii*, *Plant Molecular Biology Reporter*, 19.
- Dirmenci T, Dündar E, Deniz G, Arabacı T, Martin E, Jamzad Z, (2010), Morphological, karyological and phylogenetic evaluation of *Cyclotrichium*: apiece in the tribe Mentheae puzzle, *Türk. J. Bot.*, 34: 159-170.
- Domme B, Assouad MV, Valdeyron G, (1978), Natural Selection and gynodioecy in *Thymus vulgaris* L. *Bot J. Of Linnean Society*, 77:17-28.
- Erdtman G, (1969), *Handbook of palynology*, Hafner Press. S. 486.

- El- Gazzar A, Watson LA,(1969), Taxonomic study of *Labiatae* and related genera, New Phytol. 69 (2): 451-486.
- El Hadj Ali IB, Guetat A, Boussaid M, (2012), Chemical and genetic variability of *Thymus algeriensis* Boiss. Et Reut.(*Lamiaceae*), a North African endemic species, Industrial Crops and Products, 40:277-284.
- El Hadj Ali IB, Guetat A, Boussaid M, (2012), Genetic diversity, population structure and relationships of Tunisian *Thymus algeriensis* Boiss. Et Reut. and *Thymus capitatus* Hoffm. Et Link. Assessed by isozymes, Industrial Crops and Products, 36: 149-163.
- Felsenstein, J, (1985), Confidence limits on phylogenies: An approach using bootstrap, *Evolution*, 39, 783.
- Fischer MM, Meyer CA, (1854), Plantes Nouvelles, Ann. Sci. Nat. Ser. 4, 1:30-36.
- Grayer RJ, Eckert MR, Veitch NC, Kite GC, Marin PD, Kokubun T, Simmonds MSJ, Paton AJ, (2003), *Phytochemistry*, 64:519-528.
- Hamideh J, Hesamzadeh Hejazi SM, Babayev MSH, (2009), Karyotypic Studies of three *Thymus (Lamiaceae)* species and populations in Iran, *Caryologia*, 62(4):316-325.
- Jalas J, (1982a), *Thymus* L. in K.H. Rechinger' (ed) *Floara Iranica*, pp 532-551, Akademische Druck, Graz, Austria.
- Jalas J, (1982b), *Thymus* L. in Tutin and Hetwood (eds) *Flora Europaea*, vol.3, pp 172-183, Cambridge Univ. Press, Edinb.
- Jalas J, (1982c), *Thymus* L. in Davis'(ed) *Flora of Turkey and the Aegean Islnds*, vol.7, pp 349-383, Univ. Press, Edinb.
- Jalas J, (1978), *Thymus* L., Davis PH, (ed.)in *Flora of Turkey and the East Eagean Islands*, Vol:7,Edinburg University Press: Edinburg, 349-382.
- Jalas J, (1971a), Notes on *Thymus* L. (*Labiatae*) in Europae. I. Supraspecific classification and nomenclature, Bot. J. Linn.Soc. 64(2):199-215.
- Kadereit JW ve Jeffrey C, (2007), Flowering Plants Eudicots:Asterales. In Kubitzki (ed.), *The Families and Genera of Vascular Plants Springer: Verlag Berlin Germany*, p. 8.
- Kheyr-Pour A, (1980), Nucleo-stoplazmic polymorphism for male-sterility in *Origanum vulgare* L. *Journal of Heredity*, 71:253-260.
- Klokov MV, (1954a), *Thymus* L. in Shishkin'(ed) *flora U.S.S.R.* (Translated from Russian 1977), vol. Xxi pp.335-423, Jerusalem.
- Klokov MV, (1954b), Species Novae Generis *Thymus* L. in U.R.S.S. Not. Syst. (Leningrad) 16:293-316.
- Klokov MV, Shostenko NA, (1936), *Chebretsy Kavkaza*, rudy Bot. Inst. Azerb. Fil. Akad. Nauk SSSR, 2:281-310.

- Krause ST, Köllner TG, Asbach J, Degenhardt J, (2013), Stereochemical mechanism of two sabinene hydrate synthases forming antipodal monoterpenes in thyme (*Thymus vulgaris*), *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 529:112-121.
- Ložienė K, Šakalytė J, Paškevičius A, (2008), Anti-Candida activity of *Thymus puglioides* (Lamiaceae) essential oils depends on the plant chemotype, *Herba Polonica*, 54(4):79-91.
- Lukasic B, Jancic R, Zivanovic P, Slavkovska V, (1999), Anatomical observation on *Thymus bracteosus* Vis. Ex Bentham (Lamiaceae), *Flora Mediterranea*, 9:269-276.
- Marin PD, Grayer RJ, Kite GC, Matevski V, (2003), External leaf flavonoids of *Thymus* species from Macedonia, *Biochemical Systematics and Ecology* 31: 1291-1307.
- Menitsky G, (1986), *Conspectus Specierum Generis Thymus L. (Lamiaceae)* in *Flora Caucasi*, Akad, Nauk CCCP, Tom 23:117-142.
- Morales R, (2002), The history, botany and taxonomy of the genus *Thymus*. In Stahl-Biskup and Saez (eds) *The genus Thymus*, 1-43. Taylor and Francis, London.
- Morales R, (1997), Synopsis of the genus *Thymus* L. in the mediterranean area, *Lagascalia*, 19(1-2):249-262.
- Ogata J, Uchiyama N, Kikura-Hanajiri R, Goda Y, (2013), DNA sequence analyses of blended herbal products including synthetic cannabinoid as designer drugs, *Forensic Science international* 227, 33-41.
- Rechinger KH, (1954), Die Gattung *Thymus* in Persia und angrenzenden gebieten, *Phyton*, 5, (4): 277-336.
- Ronniger K, (1943a), *Thymus* L. in K.H. Rechinger'Flora Aegaea pp. 534-541, Springer, verlag, Wien.
- Ronniger K, (1943b), *Thymus* L. in A. Hayk' Prodramus Florae peninsulae Balcanicae II.
- Ronniger K, (1932), Die *Thymus* Arten des Kaukasusu und der südlichangrenzenden Gebiete. *Feddes Rep.* 31:129-157.
- Sáez F, (1995), Essential Oil Variability of *Thymus hyemalis* Growing Wild in Southeastern Spain, *Biochemical Systematics and Ecology*, 23(4): 432-438.
- Stahl-Biskup E, (2002), Essential oil chemistry of the genus *Thymus* a global view, in Stahl-Biskup and Saez (eds) *The genus Thymus*, p.75-124, Taylor&Franc is, London.
- Stahl-Biskup E, (2002), Thyme as a herbal drug-pharmacopoeias and othar product characteristics, in Stahl-Biskup and Saez (eds) *The genus Thymus*, p.293-316, Taylor&Franc is, London.
- Stahl-Biskup E, Sáez F, (2002), *Thyme (The genus Thymus)*, Taylor & Francis, London and New York.
- Swofford DL, (2005), *Phylogenetic Analysis Using Parsimony and Other Methods*. In (PAUP* 4.0b10), Ed 4.0b10. Smithsonian Ynstitution&Sinauer Associates,

Washington, D.C.& Sunderland, MA, p Computer Program for Phylogenetic Analysis.

- Taberlet P, Gielly L, Pautou G ve Bouvet J, (1991), Universal Primers for Amplification Three Non-coding Regions of Chloroplast DNA, *Plant Molecular Biology Reporter*, no. 17, pp. 1105-1109.
- Taberlet P, Coissac EF, Gielly L, Miquel C, Valentini A, Vermat T, Corthier G, Brochmann C ve Willerslev E, (2007), Power and limitations of the chloroplast trnL (UAA) intron for plant DNA barcoding, *Nucleic Acids Research*, no. 35, pp. 2-8.
- Thompson JD, Manicacci D, Tarayre M, (1998), Thirty-Five Years of Thyme: A Tale of Two Polymorphisms. *BioScience* Vol. 48 No.10:805-815.
- Thompson, JD, Higgins, DG, Gibson, TJ, (1994), CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, positions-specific gap penalties and weight matrix choice, *Nucleic Acid Research*, 22, 4673.
- Trindade H, Costa MM, Sofia BLA, Pedro LG, Figueirado AC, (2008), Genetic diversity and chemical polymorphism of *Thymus caespititius* from Pico, São Jorge and Terceira Islands (Azores), *Biochemical Systematics and Ecology* 36: 790-797.
- Tsai L, Yu YC, Hsieh HM, Wang JC, Linacre AI ve Lee JC, (2006), Species identification using sequences of the trnL intron and the trnL-trnF IGS of chloroplast genome among popular plants in Taiwan, *Forensic Science International*, no. 164, pp. 193-200.
- Vernet P, Gouyon PH, Valdeyron G, (1986), Genetic control of the oil content in *Thymus vulgaris*, L.: A case of polymorphism in a biosynthetic chain. *Genetica* 69:227-231.
- Velenovsky J, (1906), Vorstudien zu einer Monographie der Gattung *Thymus* L. *Beih. Bot. Centr.* 19(b2):271-287.
- White TJ, Bruns T, Lee S ve Taylor J, (1990), Amplifications and direct sequencing of fungal ribosomal RNA genes for phylogenetics, In Innis M, Gelfand D, Sninsky J, and White T (eds.), *PCR protocols: a guide to methods and applications Academic Press, San Diego, California, USA*, p. 315.
- Wolfe KH, Li WH ve Sharp PM, (1987), Rates of nucleotide substitutions very greatly among plant mitochondrial, chloroplast and nuclear DNAs, *Proc. Natl. Acad. (Sci) USA*, no. 84, pp. 9054-9058.

Ekler

1 Ek

Flora of Turkey'de verilmiş olan lokaliteler ile günümüzdeki yayılış sınırları aşağıdaki şekilde birleştirilerek verilmiştir.

T. revolutus Çelak.

C3 Antalya: d. Kemer, Gönük,s.l.50m, D.15033! C4 Antalya: Kaladiran Between Alanya and Anamur, 1975, Jasiewicz! İçel: Anamur, 1975, Jasiewicz! Antalya-Korkuteli arası, 30km. 10.06.2013, B.Sanön-B.Yıldız! Antalya- Asseki yolu, Toros dağları, 1000m, 10.05.1969, Y.Akman, 487 (ANK)! Antalya: Gediz, Pınargözü yolu, 150-200m, 26.05.1984, Y.Akman 13644 (ANK)! Antalya: Termesus, 19.07.1949, P.H.Davis, 15465 (ANK)!

T. convolutus Klokov

B7 Erzincan: Egin (Kemaliye), Tschek-Medan, Sint. 1890:2678! Erzincan: Kemaliye, Sırakonaklar köyü – Sarıçiçek yaylası arası, 1700-1800 m., kalker kayalıkları, 26. 4. 2014, B. Yıldız, T. Dirmenci! Erzincan: Kemaliye, Sırakonaklar köyü, Sarıçiçek yaylası 1900 m., marn, 26. 4. 2014, B. Yıldız, T. Dirmenci!

T. argaeus Boiss.

B5 Kayseri: Erciyes Dağı, 2000m, 1898, Siehe! Niğde: Hasan Da. Below Taşpınar Y.,1900m, D. 19009! Kayseri: Erciyes Da., Tekir yaylası, volkanik alan, 1700m, 07. 07. 2014, B. Yıldız, B. Sanön!

T. cappadocicus Boiss.

B5 Kayseri: Gürün-Ziyet geçidi, 21.05.2014 B. Yıldız ! B6 Sivas: d. Kangal, Tecer to Gürün, on Behramçali at Bögrüdelik, 1800m, Hub.-Mor. 13283! B7 Erzincan: Egin(Kemaliye), Kota, Sint. 1890:2818! B6 Sivas:35km from Gürün to Pınarbaşı, 1700m, 19vi 1960, Stainton&henderson 5722(holo. E!iso. H!),E. Flank of Tatali Da.,1500m, Watson 5560! Erzincan: Kemaliye, Sırakonaklar köyü – Sarıçiçek yaylası arası, 1700-1800 m., kalker kayalıkları, 26. 4. 2014, B. Yıldız, T. Dirmenci!

T. haussknechtii Velen.

B7 Erzincan: bank of Euphrates (Firat) 5-10km below Kemaliye, 880-920m, Hub.-Mor. 9351! Tunceli: above Petek, 1400m, D. 31520! Elazığ:left bank of Euphrates (Firat) between Malatya and Elazığ, 680m, Hub.-Mor. 9349! B8 Erzurum: c. 15km from Erzurum to Pasinler, 1950m, D. 47424!B6 Malatya: 3.2 km N. Of Hekimhan, 1100 m, D. 24829! Sivas: 12 km W. Of Zara, 1320 m, Hub.-Mor. 16251 & Simon! Malatya : Akçadağ Develi köyü kuzeybatısı 1450 m. Sarp kayalıklar 23.05.2014 B.Yıldız, V.Uzun!B7 Sivas: 42 km W. Of Refahiye, 2160m. Sorger 78-170-15! B7 Elazığ : Kuş Sarayı yolu Karakaya Baraj gölü kıyısı 750 m. Step Şist 23.05.2014 B.Yıldız, V.Uzun!

T. pectinatus* var. *pectinatus

B6 Malatya: 3.2km N. of Hekimhan, 1100m, D. 24829! Sivas: 12km W. Of Zara, 1320m, Hub.-Mor. 16251&Simon! B7 Sivas: 42km W. Of Refahiye, 2160m, Songer 78-170-15! Sivas, Hafik Karagün arası, Karagün çıkışı, S. yamaç, lipsli toprak, 1610m, 28.06.1991, E.H., 516 (ANK)!

T. eigii

C5/6 Hatay: Amanus Da., Iskenderun to Arszuz, Akman 9! C6 Hatay: Amanus mts., nr Beilan (Belen) towards Tschaush Kara, 915m, Kotschy 1862:59. B6 Sivas: Gürün-Ziyaretgeçidi arası, step 1600m, 21.05.2014 BY, V.Uzun!

***T. cariensis* Hub.-Mor.& J alas**

C2 Muğla: 43km from Muğla to Fethiye, Dudly (D. 35149)! C2 Denizli: Çavdar-Söğüt arası, 3 km. kalkerli alanlar 10.06.2013, B. Yıldız, B. Sanön!

***T. fallax* Fisch.&Mey.**

A7 Gümüşhane: Alischeri Chan, 1950m, Kotschy 510! A8 Erzurum: 60km N.W. of Erzurum, Seçeme valley, 2100m, Tatli 4788! B5 Kayseri: Ali Da. 7km S.E. of Césaree (Kayseri), c.1400m, Bal. 1856:1094!B7 Adiyaman:Malatya to Kahta, between Bekikara and Tschat, 1800-1900m, Hand.-mazz. 2474! Erzincan: Sipikör, 1890, Sint. S.n.(type of *T. balansae* var. *Pseudomarschallianus*)! B8 Muş:Bingöl Da. Above Muş, 2135m, Kotschy Suppl. 678(type of *T. balansae*)!B9 Ağrı: E. Side of Tahir pass, 19km from Eleşkirt to Horasan, 2400m, D. 47095! Bitlis: Kuzgunkivan pass, between Gevaş and Reşadiyei 2200m, Rech. 53915!Erzincan: Kemaliye, Sırakonaklar köyü – Sarıçiçek yaylası arası, 1700-1800 m., kalker kayalıkları, 26. 4. 2014, B. Yıldız, T. Dirmenci!

***T. kotschyanus* Boiss.&Hohen.**

B7 Tunceli:Hozat to Ovacık, 2000m, D. 31091! B8 Siirt: 35km from Siirt to Baykan, 800m, D. 43094! Malatya: Malatya to Arapkir, 12km S. of Arapkir, 1420-1500m, Hub.- Mor. 9345! Elaziğ: ruins of Harput, 1320-1390m, Hub.-Mor. 9350! Tunceli: 8km from Pülümür to Mutu, 1780m, 26 vi 1951, Reese! B9 Bitlis: Bitlis to Tatvan, 3km N. Of Bitlis, 1650m, Hub.-Mor. 10699! Van:Erçiş to Patnos, 3km after Kocapinar, 1850m, Hub.-Mor. 10704!C6 Maraş: Achyrdagh (Ahir Da.), 1220m, 19 vii 1865, Hausskn. S.n. (on same sheet with *T.cf. collinus*)! Adana:d. Bahçe, Döldül Da. above Beşkonus Y., 1700-1800m, d. 16423! Hatay: Amanus mts., 915-2135m, Haradj. 4588!C7 Adiyaman: Nimrut (Nemrut) Da. nr kjachta (Kahta), 1600-2250m, Hand.-Mazz.2092! C9 Hakkari: Çukurca, c. 1300m, 22 v 1966, Eiselt!C10 Hakkari: 23km from Bacirge to Yüksekova, 2150m, D. 45212!

***T. sipyleus* Boiss.**

A2(E) Istanbul: Büyükdere, Pichler s.n. A4 Zonguldak: Karabük to Bartın, 6km N. of Safranbolu, 750m, Simon 76855! A5 Sinop: Kargı under Köş Da., 400m, Tobey 2748! A6 Samsun: c. 30km W. Of Samsun, Maniss. 9b! A8 Çoruh: Artvin, 600m, D. 30011! Erzurum: Tschabantzthale (Çabans valley) nr Sber (Ispir), 1525m, C. Koch (type of *T. rariflorus*)! A9 Kars: aras valley, 23km W. Of Kağızman towards Karakurt, reac. 57431! B1 Balıkesir:mt. Ida (Kaz Da.), Szu-Szus(Susuz) Da., Sint. 1883:640! (type of *T. imbricatus* Čelak. and *T. sedoides* Čelak.)! İzmir: Nif Da., c. 1500-1800m, Schwarz! B2 Denizli: Boz Da. above Zeyran Y., 1830-2135m, D. 13362! Uşak: E. Of Uşak, Bal. 1854:11771! B3 Isparta: Sakiekararağaç, Felepinari, Sezik & Çubukçu 28! B4 Ankara: Hissar Da., Frères E.C. 605! Konya: Tuz G., Dondurma, c. 900m, Birand&Kasaplıgil 755! Afyon: Denizli to Çardak, 10km from Dinar, 1000-1200m, Dudley (D. 35642)! B4 Ankara: Koçhissar (İlgaz), 100m, Bornm. 1929:13634! B5 Nevşehir: Ürgüp, A. Baytop (ISTE 20387)! B6 Malatya: nr Darende, 980m, Hub.-Mor. 9356! Malatya : Darende-Gürün arası Yazıköy'e 3 km. kala Step 21.05.2014 B.Yıldız, V.Uzun !Sivas : Gürün – Ziyaretgeçidi arası Step 1600 m. 21.05.2014 B.Yıldız, V.Uzun!Malatya : Akçadağ Develi köyü kuzeybatısı 1450 m. Sarp kayalıklar 23.05.2014 B.Yıldız, V.Uzun!B7 Erzincan: 40km W. Of Erzincan, 1500m, Andersen&Petersen 34! Yozgat: c. 26km E. Of Akdağmadeni, 1500m, Coode & Jones 2017! B7 Erzincan: 11km, N.W. of Refahiye, 1540m, M. Zohary 8777! B8 Erzurum: c. 20km N. of Aşkale on road to Trabzon, 1900m, Kukkonen 8050! C2 Denizli: Honaz Da., 2100m, Tuzlaci (ISTE 26490)! Muğla: Sandra Da., 2200m, D. 13543! Burdur: Tefenni to Burdur, 44km from Tefenni, Hub.-Mor. 5654! Muğla: Torul, T. Baytop (ISTE 14310)! C3 Afyon/Isparta: 30km S. of Dinar, 1 vi 1935, Resee&Wall! Antalya: d. Gediz, Bozburun Da. between Boğaz Azzi and Tozlu Çukur Y., D. 15579! C4 Konya: Ermenek to Tekeçat, c. 1600m, Vural 423! C5 İçel: Bulgar Da., Güllek Magara, 1981m, Kotschy 71.31c (type of *T. rigidus*)! Niğde: Bulghar Maaden (Bolkar Maden), 2000m, Siehe 565! Is: Khios, summit of Pelináion, Platt 332! Adana: Burujik (Bürücek), Asir Gediği, 1525m, Balls 1314 (E! The same no. In BM does not nbelon here!). C6 adana: d. Bahçe, Düldül Da, Between Beşkonus Y. And Hussein Oluk Y., 1800m, D. 16402!Is: Samos, mt. Kierki, c. 1400m, rech. 1989!

***T. leucostomus* Hausskn.**

A4 Çankiri: Çankri(Çankiri), 800-900m, Bornm. 1929: 13627! A4/5 Kastamonu: Tossia (Tosya), Giaurdagh (Gavur Da.), Sint. 1892: 5285b! Çankırı: Tuzlubaplar Karaalç, 800m, O.Ketenoğlu-M.Aydoğan, 1693(ANK)! A5 Çorum: Çiçekli yolu, 975m, 21.06.1984, O.Ketenoğlu-M. Aydoğan, 2169 (ANK)! Çankırı: İskilip-: Tülü tepe mevkii, 600m, 21.06.1983, O.Ketenoğlu-M.Aydoğan, 1698 (ANK)! Afyon-Bolvadin-Emir dağ, 1100m, Y.Akman, 14474 (ANK)! Ankara Elmadağ, Irmak ist.-Kılıçlar köyü arası, serpentin, 18.06.1971, Huber-Mor- M. Kılıç, 1972 (ANK)! Çankırı: Eldivan-Şabanözü köprüsü üstü,

900m, O.Ketenoğlu-M.Aydoğan, 1692 (ANK)! Çorum: Tülü tepe Karaağaç yolu arası, 900m, 18.04.1980, O.Ketenoğlu-M. Aydoğan, 2170 (ANK)!Çorum: Osmancik, Tepe Köy to Ardic, 1400-1600m, Kiliç 3677! A8 Gümüşhane: Maden Dağ,2800m, Ball&Gaurlay, 540 (ANK)! B3 Ekişehir: Ankara yolu, 10. km, Cedrus plantasyonu, 950 m., 06. 07. 2014, B. Yıldız, B. Sanön!B4 Ankara: Elmadağ, Irmak Istasyon to K. Köyü arası, M. Keluğ 119! C4 Konya: 14 km S. of Konya, 1100m, Hub.-Mor. 8751! C5 Konya: d. Ereğli, Aydos Da. above Delimahmutlu köyü, 1600m, Er Iskenderun:Soğukoluk, Karlı tepe, Amanos dağları, 1300m, 24.07.1966, Y.Akman,3352 (ANK)! Bayburt: Soğanlı Dağı, 1500m, 01.06.1975, Y.Akman, 9826 (ANK)! Bayburt, Soğanlı Dağ, 1500m, 01.06.1975, Y.Akman, 982b (Ank)! Konya: Bozkır, Kuruçay Karadağ, 2000m, 14.07.1968, T.Ekim, E.Yurdakul, 314-1051 (ANK)! B5 Kayseri: Bakır dağ, Akoluk Yaylası, Kısge, 1900m, P.H.Davis, 19442 (ANK)!B6 Yozgat: Akdağma , Nalbant dağ, anakaya, kalker-milaşit kayalık yerler, 2000-2200m, T.Ekim-A. Düzenli, 05.07.1979, 4219 (ANK)! Yozgat: Akdağma , Nalbant dağ, anakaya, kalker-milaşitkayalık yerler, 2000-2200m, T.Ekim-A. Düzenli, 05.07.1979, 5367 (ANK)! Kayseri: Pınarbaşı, Çukuryurt köyü üzeri, Hımsır Da, alpinik bölge, 2300m, 14.07.1981, N.Çelik, 1981 , 1904 (ANK)!B7 Erzincan: Keşiş dağ, 2700m, 28.07.1957, Davis&Hrdge, 31749 (ANK)! Erzincan, Sipikör Dağ, 1760m, 26.06.1934, Ball&Baurly, 1326a (ANK)! Kırıkkale-Sungurlu arası, 18.06.1984, O.Ketenoğlu, 2172 (ANK)!