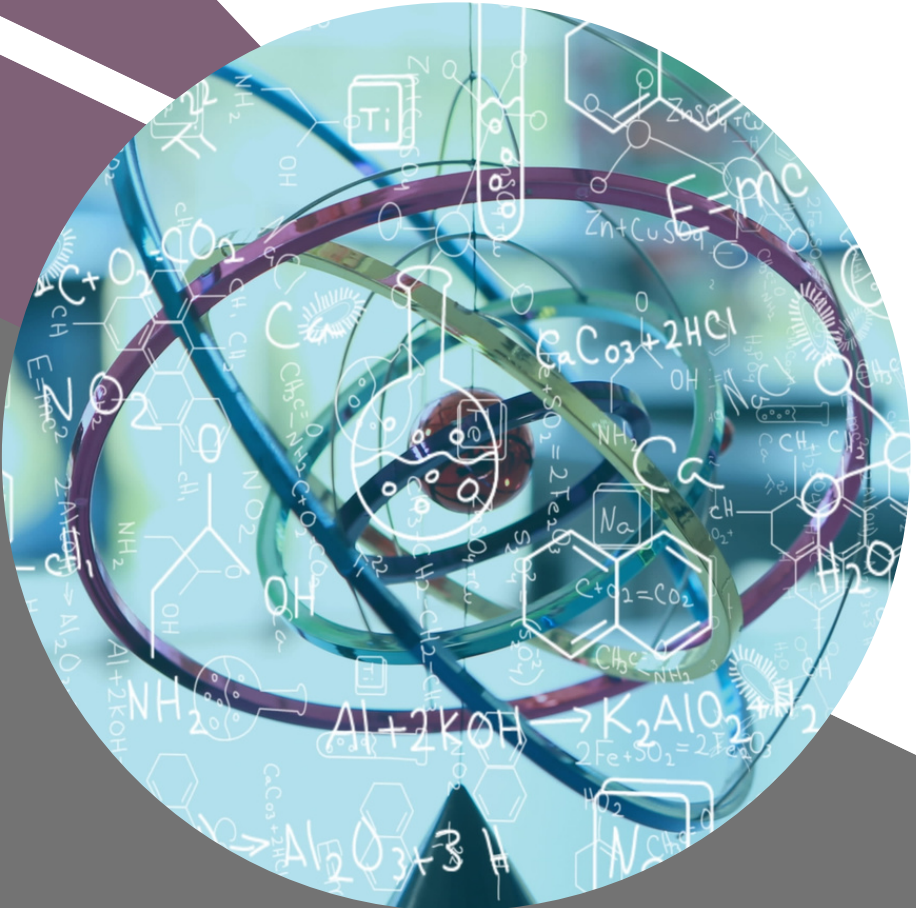


DOĞA BİLİMLERİ VE MATEMATİKTE KURAMSAL VE UYGULAMALI YAKLAŞIMLAR

THEORETICAL AND APPLIED APPROACHES IN NATURAL SCIENCES AND MATHEMATICS

Editör:
Prof. Dr. Mehmet YILMAZ



**DOĞA BİLİMLERİ VE
MATEMATİKTE KURAMSAL VE
UYGULAMALI YAKLAŞIMLAR**

**THEORETICAL AND
APPLIED APPROACHES IN
NATURAL SCIENCES AND MATHEMATICS**

Editör

Prof. Dr. Mehmet YILMAZ



***DOĞA BİLİMLERİ VE MATEMATİKTE KURAMSAL VE
UYGULAMALI YAKLAŞIMLAR
THEORETICAL AND APPLIED APPROACHES IN
NATURAL SCIENCES AND MATHEMATICS***

Editör: Prof. Dr. Mehmet YILMAZ

Genel Yayın Yönetmeni: Berkan Balpetek

Kapak ve Sayfa Tasarımı: Duvar Design

Baskı: Mayıs 2025

Yayıncı Sertifika No: 49837

ISBN: 978-625-5885-34-0

© Duvar Yayınları

853 Sokak No:13 P.10 Kemeraltı-Konak/İzmir

Tel: 0 232 484 88 68

www.duvar yayinlari.com

duvarkitabevi@gmail.com

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir. Yayınevi ve editörler sorumlu tutulamaz.

İÇİNDEKİLER

1. Bölüm 1

CRISPR Teknolojisinin Gelişimi ve Moleküler Gen Tespit Yöntemleri

Mehmet SARAÇOĞLU

2. Bölüm 17

Kitosan ve Aljinat Tabanlı Manyetik Demir Kobalt Bentonit Boncuklarla

Diklofenak Giderimi

Awa Dame MBAYE, Fatma TOMUL

3. Bölüm 30

Metal Kombinasyonlarının Mezogözenekli

Silika-Bentonit Yapılarda Yüzey Özelliklerine ve CWPO Aktivitesine Etkisi

Fatma TOMUL, Funda TURGUT BAŞOĞLU

Bölüm 4..... 41

Geleceğin Enerji Depolama Çözümleri: Nanofiberlerin

Lityum İyon Pillerdeki Potansiyeli

Osman ARMAĞAN, Esra ARMAĞAN

Chapter 5..... 58

Longevity Modulation By Plant-Derived

Compounds In Yeast: Pathway-Oriented Perspectives

Tülay TURGUT GENÇ, Melih GÜNAY, Mümin SARGIN

CRISPR Teknolojisinin Gelişimi ve Moleküler Gen Tespit Yöntemleri

Mehmet SARAÇOĞLU¹

1. GİRİŞ

Gen düzenleme teknolojisi, genomdaki belirli DNA dizilerinde ekleme, silme veya baz değişiklikleri gibi hedefe yönelik değişiklikleri hassas bir şekilde yapabilen modern biyoteknolojik bir araçtır (Manghwar ve ark., 2019; Jiang ve ark., 2020). Bu teknoloji, özellikle tek gen mutasyonlarının neden olduğu genetik hastalıkların tedavisinde büyük umut vaat etmektedir; zira pek çok hastalık, in vivo ortamda gen ekspresyonundaki bozukluklarla ilişkilidir ve gen düzenleme yöntemleri, bu bozuklukları genetik düzeyde düzeltmeyi mümkün kılmaktadır (Roth ve Marson, 2021).

Gen düzenleme teknolojisi, tarihsel olarak üç temel nesil olarak gelişmiştir: Birinci nesil gen düzenleyiciler çinko parmak nükleazları (ZFN'ler); ikinci nesil ise transkripsiyon aktivatörü benzeri efektör nükleazlar (TALEN'ler); ve en yaygın ve en etkili üçüncü nesil sistem ise düzenli aralıklarla tekrar eden kısa palindromik diziler (CRISPR)/CRISPR ilişkili protein 9 (Cas9) sistemidir (Gaj ve ark., 2013). ZFN ve TALEN sistemlerinde hedef DNA dizisine ulaşım protein-DNA etkileşimleriyle sağlanırken, CRISPR/Cas9 teknolojisinde bu hedefleme, küçük bir kılavuz RNA segmentinin dizisinin değiştirilmesiyle gerçekleştirilir; bu RNA, Cas proteinini genomdaki belirli konuma yönlendirerek yüksek özgüllükle gen düzenlemeyi mümkün kılar (Hsu ve ark., 2014). Bu yöntem, gen düzenleme verimliliğini artırarak uygulama alanlarını önemli ölçüde genişletmiştir.

CRISPR/Cas9 sistemi, doğal olarak bakteriler ve arkelerde evrimleşmiş bir adaptif bağışıklık mekanizmasıdır ve faj enfeksiyonlarına karşı savunma amacıyla işlev görür (Mojica ve ark., 2005; Pickar-Oliver ve Gersbach, 2019). Bakteri veya arke, yabancı DNA ile karşılaştığında, bu DNA'nın bir kısmını CRISPR dizisine entegre ederek hafıza oluşturur. Aynı yabancı DNA tekrar girdiğinde, CRISPR dizisinin transkripsiyonu sonucu oluşan tek kılavuz RNA

¹ Dr., ORCID: 0000-0002-5845-2099

(sgRNA), Cas9 proteini ile birleşerek hedef DNA'yı keser. Bu tanımlama sürecinde protospacer adjacent motif (PAM) adı verilen kısa guanin zengin diziler kritik rol oynar (Marraffini ve Sontheimer, 2010).

Streptococcus pyogenes'ten türetilen Cas9 (SpCas9), NGG dizisini tercih edilen PAM olarak kullanır ve bu dizilim birçok organizmanın genomunda yaygın olduğundan CRISPR teknolojisi bitki ve hayvan biyolojisi ile biyomedikal araştırmalarda geniş çapta kullanılabilir (Jiang ve Doudna, 2017; Chen ve ark., 2019; Li ve ark., 2021). Kılavuz RNA'nın nükleotid dizisinin değiştirilmesiyle CRISPR/Cas9 sistemi, istenilen hemen her genom bölgesine yüksek özgüllükle yönlendirilmekte ve böylece hastalık oluşturan mutasyonların düzeltilmesi veya hastalıkla ilişkili genlerin susturulması mümkün olmaktadır (Doudna ve Charpentier, 2014; Hsu ve ark., 2014). Ancak, kromatin yapısının yoğun olduğu bazı genom bölgeleri CRISPR/Cas9 için erişilebilir olmayabilir. Bununla birlikte, bu teknolojinin kanser, kardiyovasküler hastalıklar, orak hücre anemisi ve nörodejeneratif hastalıklar gibi önemli sağlık sorunlarının tedavisinde kullanımı öne çıkmaktadır (Heidenreich ve Zhang, 2016; Zhan ve ark., 2019; Vermersch ve ark., 2020; Newby ve ark., 2021).

Yabani tip Cas9 proteini, sadece çift sarmallı DNA'yı keserek çift zincir kırıkları (double-strand breaks, DSBs) oluşturur. Bu kırıklar, hücrelerin DNA onarım mekanizmaları olan homolojiye dayalı onarım (HDR) veya homolojiye dayanmayan uç birleştirme (NHEJ) ile onarılır; bu süreç gen dizisinde bozulmaya yol açarak hedef genin işlevinin kaybına neden olabilir (Wu ve ark., 2015; Fu ve ark., 2021). Ancak, birçok hastalık karmaşık genetik altyapıya sahip olduğundan tek bir genin inaktive edilmesi genellikle yeterli değildir (Landrum ve ark., 2016). Bu nedenle Cas9 proteininin yapısal ve biyokimyasal özellikleri üzerinde yapılan çalışmalarla yeni fonksiyonel varyantlar geliştirilmiştir. Örneğin, etkisizleştirilmiş Cas9 (dCas9) ile transkripsiyonel düzenleyiciler, sitozin baz düzenleyicileri (CBEs), adenin baz düzenleyicileri (ABEs) ve prime editörler (PEs) gibi efektörler Cas9'a entegre edilerek genom düzenlemenin kapsamı genişletilmiştir. Ayrıca, *Leptotrichia shahii*'den izole edilen Cas13a enzimi RNA hedeflemesini mümkün kılmıştır (Abudayyeh ve ark., 2016; Komor ve ark., 2016; Gaudelli ve ark., 2017; Anzalone ve ark., 2019). Bu gelişmeler, gen düzenleme teknolojisinin hastalıkların tedavisinden tarımsal biyoteknolojiye kadar geniş uygulama alanlarına uyarlanmasını sağlamıştır.

Moleküler biyoloji, genetik ve genomik alanları, genom düzenlemenin ortaya çıkışıyla birlikte kritik bir döneme girmiştir. CRISPR teknolojisinin gelişimi, hesaplama ve görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemelerle birleşerek, sadece genetik hastalıkların teşhisi değil, aynı zamanda kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları için de yeni olanaklar yaratmıştır. Bitki genlerinin hızlıca

tanımlanması ve değiştirilmesi ise tarımsal araştırmalar ve ıslah programlarında devrim yaratmıştır. CRISPR-Cas9'un ilk tanıtımından bu yana geçen yıllarda, genom düzenleme araçları biyolojik araştırmaları kökten değiştirmiş, genetik hastalıkların tedavisinin yanı sıra tarım ve biyoteknoloji alanlarında da önemli ilerlemeler sağlamıştır. İnsan genomunun tam dizilenmesi artık 24 saatin altında gerçekleşmekte, CRISPR tabanlı genom düzenleme stratejilerinin klinik uygulamaya aktarılması ise giderek hızlanmaktadır. Bu dönemde, CRISPR teknolojisinin mikrobiyolojik ve yapısal biyolojik temelleri ile etik-toplumsal boyutları üzerine de önemli çalışmalar yapılmıştır.

Son yıllarda RNA programlı genom editörlerinin keşfi ve geliştirilmesiyle, CRISPR-Cas9 tabanlı platformlar sadece genetik bozulmalar oluşturmak için değil, aynı zamanda baz düzenleme teknolojileriyle (kimyasal baz değişiklikleri) noktasal mutasyonların hedeflenmesinde de başarıyla kullanılmıştır. Bu yenilikler hem biyolojik fonksiyonların anlaşılmasını derinleştirmiş hem de insan hastalıkları ve mahsul mühendisliği alanlarında yeni stratejiler geliştirilmesini sağlamıştır. Mevcut zorluklar arasında düzenlemenin doğruluğu, hassasiyeti, hedefe yönelik dağıtım ve erişilebilirlik yer almakta; bu alanlarda yapılan yenilikler genom düzenleme teknolojisinin gelecekteki başarısını şekillendirecektir. CRISPR genom düzenleyicileri, orak hücre anemisi tedavisinden daha besleyici bitki türlerine ve hastalıklara dirençli tarım ürünlerine kadar çok çeşitli uygulamalarda önemli örneklerle toplumda etkisini artırmaktadır.

Önümüzdeki on yılda, genom düzenleme araştırmaları makine öğrenimi, canlı hücre görüntüleme ve ileri dizileme teknolojileri ile keşişerek büyümeye devam edecektir. Keşiş ve mühendislik alanındaki gelişmeler, CRISPR araç setini daha da çeşitlendirip geliştirecek, temel ve uygulamalı biyoloji alanlarında geniş kapsamlı etkiler yaratacaktır. Bilimsel merak ve toplumsal fayda arzusunun birleşimi, CRISPR teknolojisinin yenilikçi ilerleyişini yönlendirmeye devam edecektir.

2. CRISPR-Cas SİSTEMİ TEMELLİ GEN TESPİTİ: FARKLI ETKİNLİKLERE DAYALI YAKLAşIMLAR

CRISPR-Cas sisteminin tanı yöntemlerinde yaygın olarak kullanılan üç temel işlevsel aktivitesi şunlardır:

- Hedef DNA veya RNA'ya özgül dizilime dayalı bağlanma,
- Hedef DNA veya RNA'nın özgül olarak kesilmesi,
- Bu bağlanma veya kesilmeye bağlı olarak aktive olan ssDNA veya ssRNA'nın trans-kesimi.

Cas proteinlerinin çoğu hedef bölgenin yanında yer alan kısa bir DNA dizisi olan PAM (protospacer adjacent motif) gerektirir. İlk iki aktivite tüm Cas proteinleri için ortakken, trans-kesim sadece bazı Cas proteinlerinde mevcuttur. CRISPR-Cas temelli tanı yöntemleri genellikle bu üç özellikten en az birini kullanır. Bu sistemlerle hastalıkla ilişkili nükleik asitler, floresans, kolorimetri ve voltametri gibi farklı platformlar aracılığıyla tespit edilebilir, bu da yöntemde çeşitliliğe olanak tanır.

2.1. Dizilim-Spesifik Bağlanmaya Dayalı Gen Tespiti

Cas proteinleri hedef DNA veya RNA'ya özgül olarak bağlanır. Bu özellik, yalnızca kılavuz RNA (gRNA) dizisini değiştirerek istenen genin hedeflenmesini mümkün kılar ve ek protein mühendisliği veya deneysel optimizasyona ihtiyaç duyulmaz. Bazı tanı yöntemleri, kesme aktivitesine gerek duymadan sadece bu bağlanma özelliğinden faydalanır (Guk ve ark., 2017; Zhang ve ark., 2017; Moon ve ark. 2020). Bu yöntemlerde genellikle deaktive edilmiş Cas9 (dCas9) kullanılır. Bu proteinin kesme özelliği, RuvC ve HNH bölgelerinde iki amino asidin değiştirilmesiyle ortadan kaldırılmıştır ve böylece çift sarmallı DNA'ya yüksek bağlanma afinitesi sağlanır (Doudna ve Charpentier, 2014; Jinek ve ark., 2017).

Guk ve ark. (2017), MRSA'nın tespiti için CRISPR aracılı DNA-FISH yöntemini geliştirdi. Bu yöntemde, dCas9-gRNA kompleksi Ni-NTA manyetik boncuğa bağlanmış ve mecA geni manyetik olarak izole edilmiştir. İzole edilen DNA'lar SYBR Green I boyasıyla işaretlenerek sadece MRSA varlığında floresan gözlenmiştir.

Zhang ve ark. (2017) ise *Mycobacterium tuberculosis* genini tespit etmek için iki farklı dCas9 proteinini hedef diziye bağlayarak bir araya getirmiştir. Bu proteinler, bölünmüş lüsiferazın N- ve C-terminal parçalarıyla kaynaştırılmıştır. Hedef diziye bağlandıklarında lüsiferaz yapısı birleşmiş ve ışık üretmiştir. Bu yöntemle PCR ile çoğaltılan 16S rRNA geni tespit edilebilmiştir.

2.2. Dizilim-Spesifik DNA Kesimine Dayalı Gen Tespiti

CRISPR-Cas sisteminin dizilim-spesifik DNA kesme özelliği, gen tedavisi uygulamaları için cazip kılmasının yanı sıra tanı yöntemlerinde de kullanılabilir.

Quan ve ark. (2019) tarafından geliştirilen FLASH (finding low-abundance sequences by hybridization) tekniği, Cas9'un hedef diziye kesme yeteneğinden yararlanarak *Staphylococcus* ve *Plasmodium falciparum*'da antimikrobiyal ve ilaç direnci genlerini tespit etmiştir.

Chen ve ark. (2021), dolaşımdaki tümör DNA'sını (ctDNA) tespit etmek için Cas9'un başlattığı entropi kontrollü zincir yer değiştirme tepkimesine (ESDR)

dayalı bir elektro-kimyasal biyosensör geliştirmiştir. Bu yöntem, özgül DNA kesimiyle başlayan bir çoğaltma tepkimesini ve 3D GR/AuPtPd nanoyapılı biyosensöre bağlanabilen ürünleri saptayarak düşük düzeyde ctDNA varlığını belirlemiştir.

2.3. Trans-Kesim Aktivitesine Dayalı Gen Tespiti

CRISPR-Cas sisteminin DNA veya RNA'ya özgül bağlanması ve kesilmesinin yanı sıra bazı Cas proteinleri, hedefe bağlandıktan sonra çevredeki ssDNA veya ssRNA'yı non-spesifik şekilde kesme özelliğine sahiptir. Bu özellik, örneğin Cas9'da yokken, Cas12a (Cpf1) ve Cas14a gibi bazı proteinlerde mevcuttur (Chen ve ark., 2018).

DETECTR (DNA endonuclease-targeted CRISPR trans reporter) yöntemi, Cas12a'nın trans-kesim aktivitesine dayalı olarak geliştirilmiştir. Bu yöntemde Cas12a hedefe bağlandığında, çevredeki FQ-etiketli ssDNA'ları keserek floresan sinyali oluşturur. Yöntemin yüksek hassasiyetli çalışabilmesi için recombinase polymerase amplification (RPA) gibi çoğaltma teknikleri gereklidir (Chen ve ark., 2018). COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2 tespitinde bu yöntem başarıyla uygulanmıştır (Broughton ve ark., 2020; Ding ve ark., 2020; Ma ve ark., 2020; Pang ve ark., 2020). Daha sonra Cas14a ve Cascade-Cas3 içeren benzer yöntemler geliştirilmiştir. Cas14a, küçük yapılı ve PAM'a ihtiyaç duymayan bir enzimdir; bu sayede daha yüksek özgüllük sunar (Harrington ve ark., 2018).

Yoshimi ve ark. (2020), Cascade-Cas3'ün trans-kesim aktivitesini tanımlayarak CONAN (Cas3-operated nucleic acid detection) yöntemini geliştirmiştir. DETECTR'ye benzer çalışan bu yöntem, daha fazla Cas proteinini gerektirmesine rağmen tek baz değişimlerini ayırt etmede daha yüksek özgüllük sağlar.

SHERLOCK (specific high-sensitivity enzymatic reporter unlocking) ise Cas13a (C2c2) proteinine dayalı olup, RNA hedeflerine karşı çalışır. RNA'yı tanıyan Cas13a, trans-kesim aktivitesini RNA'ya özgü olarak gösterir ve bu özellik, *Zika*, *Dengue* virüsleri, patojenik bakteriler ve düşük frekansta mutasyon gösteren cfDNA örneklerinin tespitinde kullanılmıştır (Gootenberg ve ark., 2017). Bu yöntem de SARS-CoV-2 tespitinde uygulanmıştır (Hou ve ark., 2020; Joung ve ark., 2020; Patchsung ve ark., 2020).

3. miRNA'LARIN, SNP'LERİN VE DNA METİLASYONUNUN TESPİTİ

3.1. miRNA Tespiti

miRNA'lar yaklaşık 22 baz çifti uzunluğunda, gen ekspresyonunu hedef mRNA'lara bağlanarak düzenleyen küçük, tek sarmallı kodlamayan RNA'lardır.

Bu düzenleme; gelişim, farklılaşma, büyüme ve metabolizma gibi süreçler için kritiktir. Anormal miRNA düzeyleri çeşitli insan hastalıklarına, örneğin kanserlere, kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklara neden olabilir (Das ve ark. 2014). Örneğin miR-10b, miR-19b, miR-20a ve miR-21 gibi bazı onkojenik miRNA'lar meme ve beyin kanseriyle ilişkilidir (Iorio ve ark., 2005; Bruch ve ark., 2019). miR-129 ve miR-134 ise Alzheimer hastalığı ve epilepsi gibi nörolojik hastalıklara neden olur (Brodie ve ark., 2012; Hosseinian ve ark., 2020). Bu nedenle, miRNA'lar tanısal biyobelirteçler olarak kapsamlı şekilde araştırılmış ve çeşitli tespit yöntemleri geliştirilmiştir (Tian ve ark., 2015; Raoof ve ark., 2018).

miRNA'ların kısa olması onları genetik DNA ya da mRNA'ya göre daha zor tespit edilir hale getirir de, CRISPR-Cas sisteminin işlevsel aktivitesi kullanılarak çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Örneğin, dCas9'un hedef dizilere özgü bağlanma özelliğinden faydalanılarak küçük hücre dışı akciğer kanserine bağlı miRNA'lar saptanabilmiştir (Qiu ve ark., 2018). miRNA hedefe bağlandığında açılan bir "halka" yapısı, Rolling Circle Amplification (RCA) ile çoğaltılır (Deng ve ark., 2014). dCas9-gRNA kompleksi, HRP enziminin iki parçalı versiyonu ile birleştirilerek, TMB'nin oksidasyonu ile renk değişimi sağlanır ve bu sayede tespit gerçekleştirilir.

Bruch ve ark. (2019), Cas13a enziminin trans-kesim özelliğinden faydalanarak miR-19b ve miR-20a'nın tespitini başarmışlardır. Bu yöntemde miRNA varlığında Cas13a, 6-FAM işaretli ssRNA'yı parçalayarak elektrokimyasal bir sinyal değişimi oluşturur. Oluşan amperometrik sinyal, miRNA miktarıyla ters orantılıdır ve bu sinyaldeki değişimle 2.2 nM düzeyinde miRNA tespiti sağlanmıştır.

3.2. SNP Tespiti

Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), genomda her 1000 bazda bir oluşan tek bazlık değişimlerdir. Çoğu SNP sağlık üzerinde etkisiz olsa da bazıları hastalıklarla veya ilaç yanıtlarıyla ilişkilidir (Risch, 2000). Hastalıklarla ilişkili SNP'ler tanı amaçlı kullanılmaktadır (Gray ve ark., 2000) ve insan dışındaki organizmalarda da (virüsler, bakteriler, memeliler) görülür. Patojenlerdeki SNP'ler, bulaşma şekli ve klinik sonuçlar gibi bilgiler sunarak tanı ve tedavide önemli biyobelirteçler olabilir (Srinivas ve ark., 2001). Örneğin hepatit B virüsündeki (HBV) SNP'ler, virüsün genotipini belirlemede (B veya C tipi) kullanılabilir; C genotipi daha aktif hastalık ve siroz riskiyle ilişkilidir (Ke ve ark., 2021).

CRISPR tabanlı SNP tespit yöntemleri, bazı hastalıkların tanısı için geliştirilmiştir. Örneğin Ke ve ark. (2021), HBV'deki C347G ve C369T

SNP'lerini SHERLOCK ile, Gootenberg ve ark. (2017) ise EGFR genindeki T2573G SNP'sini tespit etmişlerdir. Bu yöntemlerde Cas13a enzimi ve hedef mutasyon bölgesine özgü gRNA kullanılır. Yalnızca mutasyon taşıyan RNA dizileri, Cas13a trans-kesim aktivitesini tetikler ve böylece FQ-işaretli ssRNA'ların parçalanmasıyla floresan sinyal artışı gözlenir.

Harrington ve ark. (2018), göz rengiyle ilişkili HERC2 genindeki SNP'yi Cas14a bazlı DETECTR yöntemiyle saptamıştır. Cas14a, gRNA ile hedef DNA arasındaki uyumsuzluklara Cas12a'ya göre daha duyarlıdır.

Pardee ve ark. (2016), Zika virüsünün iki farklı suşunu (Amerikan ve Afrikan) ayırt etmek için CRISPR-Cas9 tabanlı bir yöntem geliştirmiştir. İki suş arasındaki T7240A ve G7264A SNP'leri, Cas9'un PAM bölgesi aracılığıyla yalnızca Amerikan Zika'yı kesmesini sağlar. Kesilmeyen (Afrikan Zika) DNA, toehold RNA sensörünü tetikleyerek suş ayırımı yapılmasına olanak tanır.

3.3. DNA Metilasyonunun Tespiti

DNA metilasyonu, hem prokaryotlarda hem de ökaryotlarda genellikle sitozin kalıntılarına metil gruplarının eklenmesiyle oluşan epigenetik bir süreçtir (Moore ve ark., 2013). Gen ekspresyonunu baskılayarak transkripsiyonu azaltır. Anormal DNA metilasyonu kanser, otoimmün hastalıklar, metabolik bozukluklar, psikolojik rahatsızlıklar ve yaşlanma gibi birçok durumla ilişkilidir (Fernandez ve ark., 2012; Jin ve Liu, 2018). Örneğin, kolorektal kanser taramasında *septin 9* (SEPT9) geninin metilasyonu tanısal bir biyobelirteçtir (Warren ve ark., 2011).

DNA metilasyonunu tespit etmek için CAS-EXPAR adı verilen bir yöntem geliştirilmiştir. Bu yöntemde Cas9'un alel-seçici kesme özelliği ile EXPAR (hızlı amplifikasyon) tekniği birleştirilmiştir (Huang ve ark., 2018). Hedef DNA sodyum bisülfid ile işlenerek metillenmemiş sitozinlerin urasile dönüşmesi sağlanır. Bu sayede sadece metillenmiş DNA, gRNA ile tam eşleşme gösterir ve Cas9 tarafından etkin şekilde kesilir. Bu kesim etkinliği sayesinde metillenmiş DNA EXPAR şablonuna daha iyi bağlanır ve böylece floresan boyayla işaretlenen çift sarmallı DNA üzerinden sinyal elde edilir (Huang ve ark., 2018).

4. NÜKLEİK ASİT DIŞI HEDEFLERİN TESPİTİ

CRISPR-Cas sistemi, DNA veya RNA gibi nükleik asitleri diziye özgü tanıyarak, hastalıklarla ilişkili nükleik asitlerin tespiti için yaygın biçimde kullanılmaktadır. Ancak bazı durumlarda, hastalıklarla ilişkili oldukları bilinen proteinler, adenosin 5'-trifosfat (ATP) ve telomeraz aktivitesi gibi nükleik asit dışı biyomoleküllerin de tespit edilmesi gerekmektedir (Coulouarn ve ark., 2008; Xu ve ark., 2018a).

CRISPR-Cas sistemi temel olarak nükleik asit tanıma yönelik olsa da aptamer adı verilen özgül bağlanma yeteneğine sahip oligonükleotid veya peptitlerin yardımıyla nükleik asit dışı hedeflerin tespitinde de kullanılabilmektedir (Dai ve ark., 2019; Zhao ve ark., 2020; Cheng ve ark., 2021).

Örneğin; Dai ve ark. (2019), karaciğer kanseri (hepatoselüler karsinom) biyobelirteci olan transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)'in tespiti için, hem Cas12a-gRNA kompleksine hem de TGF- $\beta 1$ 'e bağlanabilen bir aptamer kullanmışlardır. Hedef protein (TGF- $\beta 1$) yokken, aptamer Cas12a-gRNA kompleksine bağlanarak Cas12a'nın trans-kesim aktivitesini aktive eder. Bu aktivite sayesinde altın elektrot yüzeyine kaplanmış metilen mavisi (MB) etiketli ssDNA parçaları kesilir ve yüzeyden ayrılır. MB'nin salınımı, elektrot akımında azalmaya neden olur ve bu da TGF- $\beta 1$ seviyesinin ölçülmesini sağlar. Ancak TGF- $\beta 1$ varlığında, aptamer Cas12a-gRNA kompleksine değil TGF- $\beta 1$ proteinine bağlanır ve böylece Cas12a'nın kesim aktivitesi baskılanır (Dai ve ark., 2019).

Başka bir çalışmada Zhao ve ark. (2020), bazı kanser türleriyle ilişkili olan eksozomlardaki transmembran protein CD63'ün tespitini CRISPR-Cas sistemiyle gerçekleştirmiştir. CD63'e özgü aptamer, bir bloke edici diziyle kısmen bağlıdır ve bu durumda Cas12a-gRNA kompleksine bağlanamaz. Ancak eksozom varlığında, CD63'e olan yüksek afinite nedeniyle aptamer blokeden kurtulur ve Cas12a-gRNA kompleksine bağlanarak kesim aktivitesini başlatır. Bu sayede, floresan etiketli ssDNA'nın kesilmesiyle floresan sinyal geri kazanılır. Bu yöntemle eksozomlar, mikrolitrede 3×10^3 partikül seviyesinde başarıyla tespit edilmiştir (Xu ve ark., 2018b; Zhao ve ark., 2020).

5. ÇOĞALTMA GEREKTİRMEYEN YÖNTEMLER

CRISPR tabanlı çoğu tanı yöntemi, hedef nükleik asitleri tespit etmek için PCR gibi çoğaltma yöntemleriyle birlikte kullanılır. Ancak bu yöntemler ek zaman, maliyet ve karmaşık primer optimizasyonu gerektirir. Bu nedenle, çoğaltma gerektirmeyen tanı yöntemlerine talep artmaktadır ve CRISPR-Cas sistemi ile kombine edilen bu tür yöntemler son zamanlarda geliştirilmiştir (Bruch ve ark., 2019; Hajian ve ark., 2019).

Hajian ve ark. (2019), dCas9-gRNA kompleksleriyle kaplanmış grafen alan etkili transistör (gFET) kullanarak Duchenne kas distrofisi (DMD) ile ilişkili ekzon silinmelerini tespit etmişlerdir. gFET'in elektrik akımı, hedef DNA'nın dCas9-gRNA kompleksine bağlanmasıyla artmakta ve grafenin yüksek iletkenliği sayesinde çoğaltma adımı olmadan yüksek hassasiyetle tespit yapılabilmektedir. Bu yöntemle, DMD hastalarında sıkça silinen distrofini geni ekzon 3 ve 51'in varlığı ölçülmüş ve silinmeler doğrulanmıştır.

Bruch ve ark., (2019) ise, beyin tümörü belirteci olabilecek miR-19b'yi, Cas13a'nın trans-kesim aktivitesini elektro-kimyasal sinyal iletimiyle tespit etmişlerdir. Çoğaltma olmadan, miR-19b'ye tamamlayıcı gRNA ile hassas tespit sağlanmış ve beyin kanseri olan çocukların serumunda düşük amperometrik sinyal gözlemlenmiştir. Bu çalışma, çoğaltma gerektirmeyen CRISPR tabanlı miRNA tespiti için uygun bir yöntem olduğunu göstermiştir.

6. CRISPR TEKNOLOJİSİNİN GELECEĞİ

CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats) teknolojisi, son on yılda biyoloji ve tıp alanında devrim yaratan bir genom düzenleme aracı olarak ön plana çıkmıştır. Bu teknolojinin geleceği ise hem bilimsel potansiyeli hem de toplumsal etkileri açısından büyük bir önem taşımaktadır.

Gelecekte CRISPR teknolojisinin, hassas ve hedefe yönelik gen düzenleme kapasitesinin daha da geliştirilmesiyle, çok daha karmaşık hastalıkların tedavisinde kullanılması beklenmektedir. Özellikle gen terapilerinde, kanser, kalıtsal hastalıklar ve nörodejeneratif rahatsızlıklar gibi zorlayıcı tıbbi sorunların çözümünde CRISPR tabanlı yaklaşımlar hızla klinik uygulamalara girmektedir (Newby ve ark., 2021). Ancak, offtarget (hedef dışı) etkilerin minimize edilmesi ve güvenlik profillerinin optimize edilmesi, araştırmaların öncelikli alanları olmaya devam edecektir.

Bununla birlikte, CRISPR'ın geleceği yalnızca insan sağlığı ile sınırlı kalmayacaktır. Tarımda, daha verimli, hastalıklara ve çevresel streslere dayanıklı bitki ve hayvan türlerinin geliştirilmesi, küresel gıda güvenliği ve sürdürülebilir tarım açısından kritik rol oynayacaktır (Chen ve ark., 2019). Gen düzenleme teknolojilerinin tarımda kullanımı, genetik çeşitliliğin korunması ve biyolojik çeşitlilik üzerindeki etkilerin dengelenmesiyle birlikte ilerleyecektir.

Teknolojik açıdan, CRISPR platformlarının çeşitlendirilmesi ve optimize edilmesiyle, baz düzenleme (base editing), prime editing ve RNA hedefleme gibi yeni yöntemler daha yaygın hale gelecektir (Anzalone ve ark., 2019; Abudayyeh ve ark., 2016). Bu gelişmeler, genom düzenlemenin doğruluğunu artıracak, daha az yan etki ile daha karmaşık genetik modifikasyonların yapılmasına olanak tanıyacaktır.

Ayrıca, CRISPR teknolojisi ile yapay zekâ ve makine öğrenimi yöntemlerinin entegrasyonu, genom düzenleme süreçlerinin tasarımı ve analizini büyük ölçüde iyileştirecektir. Bu sayede, gen hedeflemenin verimliliği ve doğruluğu artacak, kişiselleştirilmiş tedavi stratejileri daha hızlı geliştirilebilecektir (Jiang ve Doudna, 2017).

Etik ve düzenleyici boyutlar ise CRISPR'ın geleceğinde en önemli unsurlardan biri olmaya devam edecektir. Genom düzenleme teknolojisinin insan embriyosu gibi hassas alanlarda kullanımı, toplumda ciddi etik tartışmalara yol açmakta ve bu alanda uluslararası standartların oluşturulması büyük önem taşımaktadır. Bilim insanları, politika yapıcılar ve toplumun iç birliğiyle, CRISPR teknolojisinin sorumlu ve güvenli kullanımı için kapsamlı  er evesler geliştirilmelidir (Manghwar ve ark., 2019).

Sonuç olarak, CRISPR teknolojisinin geleceği; bilimsel yenilikler, klinik uygulamalar, tarımsal iyileştirmeler ve etik yaklaşımların dengeli bir şekilde ilerlemesine bağlıdır. Bu teknoloji, doğru yönetildiği takdirde insanlık için büyük faydalar sunmaya devam edecek ve biyoloji ile tıp alanlarında yeni bir çağın kapılarını aralayacaktır.

KAYNAKLAR

- Abudayyeh, O. O., Gootenberg, J. S., Konermann, S., Joung, J., Slaymaker, I. M., Cox, D. B., ... & Zhang, F. (2016). C2c2 is a single-component programmable RNA-guided RNA-targeting CRISPR effector. *Science*, 353(6299), aaf5573.
- Anzalone, A. V., Randolph, P. B., Davis, J. R., Sousa, A. A., Koblan, L. W., Levy, J. M., ... & Liu, D. R. (2019). Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. *Nature*, 576(7785), 149–157.
- Brodie, M. J., Barry, S. J. E., Bamagous, G. A., Norrie, J. D., & Kwan, P. (2012). Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*, 78(20), 1548–1554.
- Broughton, J. P., Deng, X., Yu, G., Fasching, C. L., Servellita, V., Singh, J., ... & Chiu, C. Y. (2020). CRISPR–Cas12-based detection of SARS-CoV-2. *Nature Biotechnology*, 38(7), 870–874.
- Bruch, R., Baaske, J., Chatelle, C., Meirich, M., Madlener, S., Weber, W., Dincer, C., & Urban, G. A. (2019). CRISPR/Cas13a-powered electrochemical microfluidic biosensor for nucleic acid amplification-free miRNA diagnostics. *Advanced Materials*, 31(19), 1905311.
- Chen, J. S., Ma, E., Harrington, L. B., Da Costa, M., Tian, X., Palefsky, J. M., & Doudna, J. A. (2018). CRISPR-Cas12a target binding unleashes indiscriminate single-stranded DNase activity. *Science*, 360(6387), 436–439.
- Chen, K., Wang, Y., Zhang, R., Zhang, H., & Gao, C. (2019). CRISPR/Cas genome editing and precision plant breeding in agriculture. *Annual Review of Plant Biology*, 70(1), 667–697.
- Chen, M., Wu, D., Tu, S., Yang, C., Chen, D., & Xu, Y. (2021). CRISPR/Cas9 cleavage triggered ESDR for circulating tumor DNA detection based on a 3D graphene/AuPtPd nanoflower biosensor. *Biosensors and Bioelectronics*, 173, 112821.
- Cheng, M., Xiong, E., Tian, T., Zhu, D., Ju, H.-Q., & Zhou, X. (2021). A CRISPR-driven colorimetric code platform for highly accurate telomerase activity assay. *Biosensors and Bioelectronics*, 172, 112749.
- Coulouarn, C., Factor, V. M., & Thorgeirsson, S. S. (2008). Transforming growth factor-beta gene expression signature in mouse hepatocytes predicts clinical outcome in human cancer. *Hepatology*, 47(6), 2059–2067.
- Dai, Y., Somoza, R. A., Wang, L., Welter, J. F., Li, Y., Caplan, A. I., & Liu, C. C. (2019). Exploring the trans-cleavage activity of CRISPR-Cas12a (cpf1) for the development of a universal electrochemical biosensor. *Angewandte Chemie International Edition*, 58(50), 17399–17405.

- Das, J., Podder, S., & Ghosh, T. C. (2014). Insights into the miRNA regulations in human disease genes. *BMC Genomics*, 15(1), 1010.
- Deng, R., Tang, L., Tian, Q., Wang, Y., Lin, L., & Li, J. (2014). Toehold-initiated rolling circle amplification for visualizing individual microRNAs in situ in single cells. *Angewandte Chemie International Edition*, 53(9), 2389–2393.
- Ding, X., Yin, K., Li, Z., Lalla, R. V., Ballesteros, E., Sfeir, M. M., & Liu, C. (2020). Ultrasensitive and visual detection of SARS-CoV-2 using all-in-one dual CRISPR-Cas12a assay. *Nature Communications*, 11(1), 4711.
- Doudna, J. A., & Charpentier, E. (2014). The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. *Science*, 346(6213), 1258096.
- Fernandez, A. F., Assenov, Y., Martin-Subero, J. I., Balint, B., Siebert, R., Taniguchi, H., Yamamoto, H., Hidalgo, M., Tan, A.-C., Galm, O., et al. (2012). A DNA methylation fingerprint of 1628 human samples. *Genome Research*, 22(3), 407–419.
- Fu, Y. W., Dai, X. Y., Wang, W. T., Yang, Z. X., Zhao, J. J., Zhang, J. P., ... & Zhang, X. B. (2021). Dynamics and competition of CRISPR–Cas9 ribonucleoproteins and AAV donor-mediated NHEJ, MMEJ and HDR editing. *Nucleic Acids Research*, 49(2), 969–985.
- Gaj, T., Gersbach, C. A., & Barbas, C. F. (2013). ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering. *Trends in Biotechnology*, 31(7), 397–405.
- Gaudelli, N. M., Komor, A. C., Rees, H. A., Packer, M. S., Badran, A. H., Bryson, D. I., & Liu, D. R. (2017). Programmable base editing of A-T to G-C in genomic DNA without DNA cleavage. *Nature*, 551(7681), 464–471.
- Gootenberg, J. S., Abudayyeh, O. O., Lee, J. W., Essletzbichler, P., Dy, A. J., Joung, J., ... & Zhang, F. (2017). Nucleic acid detection with CRISPR-Cas13a/C2c2. *Science*, 356(6336), 438–442.
- Gray, I. C., Campbell, D. A., & Spurr, N. K. (2000). Single nucleotide polymorphisms as tools in human genetics. *Human Molecular Genetics*, 9(16), 2403–2408.
- Guk, K., Keem, J. O., Hwang, S. G., Kim, H., Kang, T., Lim, E. K., & Jung, J. (2017). A facile, rapid and sensitive detection of MRSA using a CRISPR-mediated DNA FISH method, antibody-like dCas9/sgRNA complex. *Biosensors and Bioelectronics*, 95, 67–71.
- Hajian, R., Balderston, S., Tran, T., deBoer, T., Etienne, J., Sandhu, M., Wauford, N. A., Chung, J.-Y., Nokes, J., Athaiya, M., et al. (2019). Detection of unamplified target genes via CRISPR-Cas9 immobilized on a graphene field-effect transistor. *Nature Biomedical Engineering*, 3(5), 427–437.

- Harrington, L. B., Burstein, D., Chen, J. S., Paez-Espino, D., Ma, E., Witte, I. P., ... & Doudna, J. A. (2018). Programmed DNA destruction by miniature CRISPR-Cas14 enzymes. *Science*, 362(6416), 839–842.
- Heidenreich, M., & Zhang, F. (2016). Applications of CRISPR–Cas systems in neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(1), 36–44.
- Hosseini, S., Arefian, E., Rakhsh-Khorshid, H., Eivani, M., Rezayof, A., Pezeshk, H., & Marashi, S.-A. A. (2020). A meta-analysis of gene expression data highlights synaptic dysfunction in the hippocampus of brains with Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 10, 8384.
- Hou, T., Zeng, W., Yang, M., Chen, W., Ren, L., Ai, J., ... & Xu, T. (2020). Development and evaluation of a rapid CRISPR-based diagnostic for COVID-19. *PLoS Pathogens*, 16(8), e1008705.
- Hsu, P. D., Lander, E. S., & Zhang, F. (2014). Development and applications of CRISPR-Cas9 for genome engineering. *Cell*, 157(6), 1262–1278.
- Huang, M., Zhou, X., Wang, H., & Xing, D. (2018). Clustered regularly interspaced short palindromic repeats/Cas9 triggered isothermal amplification for site-specific nucleic acid detection. *Analytical Chemistry*, 90(4), 2193–2200.
- Iorio, M. V., Ferracin, M., Liu, C.-G., Veronese, A., Spizzo, R., Sabbioni, S., Magri, E., Pedriali, M., Fabbri, M., Campiglio, M., et al. (2005). MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Research*, 65(16), 7065–7070.
- Jiang, C., Meng, L., Yang, B., & Luo, X. (2020). Application of CRISPR/Cas9 gene editing technique in the study of cancer treatment. *Clinical Genetics*, 97(1), 73–88.
- Jiang, F., & Doudna, J. A. (2017). CRISPR–Cas9 structures and mechanisms. *Annual Review of Biophysics*, 46(1), 505–529.
- Jin, Z., & Liu, Y. (2018). DNA methylation in human diseases. *Genes & Diseases*, 5(1), 1–8.
- Jinek, M., Chylinski, K., Fonfara, I., Hauer, M., Doudna, J. A., & Charpentier, E. (2012). A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. *Science*, 337(6096), 816–821.
- Joung, J., Ladha, A., Saito, M., Kim, N. G., Woolley, A. E., Segel, M., ... & Zhang, F. (2020). Detection of SARS-CoV-2 with SHERLOCK one-pot testing. *New England Journal of Medicine*, 383(15), 1492–1494.
- Ke, Y., Huang, S., Ghalandari, B., Li, S., Warden, A. R., Dang, J., Kang, L., Zhang, Y., Wang, Y., Sun, Y., ... et al. (2021). Hairpin-spacer crRNA-enhanced CRISPR/Cas13a system promotes the specificity of single

- nucleotide polymorphism (SNP) identification. *Advanced Science*, 8, 2003611.
- Komor, A. C., Kim, Y. B., Packer, M. S., Zuris, J. A., & Liu, D. R. (2016). Programmable editing of a target base in genomic DNA without double-stranded DNA cleavage. *Nature*, 533(7603), 420–424.
- Landrum, M. J., Lee, J. M., Benson, M., Brown, G., Chao, C., Chitipiralla, S., ... & Maglott, D. R. (2016). ClinVar: public archive of interpretations of clinically relevant variants. *Nucleic Acids Research*, 44(D1), D862–D868.
- Li, J., Xu, R., Qin, R., Liu, X., Kong, F., & Wei, P. (2021). Genome editing mediated by SpCas9 variants with broad non-canonical PAM compatibility in plants. *Molecular Plant*, 14(2), 352–360.
- Ma, P., Meng, Q., Sun, B., Zhao, B., Dang, L., Zhong, M., ... & Wang, X. (2020). MeCas12a, a highly sensitive and specific system for COVID-19 detection. *Advanced Science*, 7(20), 2001300.
- Manghwar, H., Lindsey, K., Zhang, X., & Jin, S. (2019). CRISPR/Cas system: recent advances and future prospects for genome editing. *Trends in Plant Science*, 24(12), 1102–1125.
- Marraffini, L. A., & Sontheimer, E. J. (2010). Self versus non-self discrimination during CRISPR RNA-directed immunity. *Nature*, 463(7280), 568–571.
- Mojica, F. J., Díez-Villaseñor, C. S., García-Martínez, J., & Soria, E. (2005). Intervening sequences of regularly spaced prokaryotic repeats derive from foreign genetic elements. *Journal of Molecular Evolution*, 60, 174–182.
- Moon, J., Kwon, H. J., Yong, D., Lee, I. C., Kim, H., Kang, H., ... & Kang, T. (2020). Colorimetric detection of SARS-CoV-2 and drug-resistant pH1N1 using CRISPR/dCas9. *ACS Sensors*, 5(12), 4017–4026.
- Moore, L. D., Le, T., & Fan, G. (2013). DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology*, 38, 23–38.
- Newby, G. A., Yen, J. S., Woodard, K. J., Mayuranathan, T., Lazzarotto, C. R., Li, Y., ... & Liu, D. R. (2021). Base editing of haematopoietic stem cells rescues sickle cell disease in mice. *Nature*, 595(7866), 295–302.
- Pang, B., Xu, J., Liu, Y., Peng, H., Feng, W., Cao, Y., ... & Le, X. C. (2020). Isothermal amplification and ambient visualization in a single tube for the detection of SARS-CoV-2 using loop-mediated amplification and CRISPR technology. *Analytical Chemistry*, 92(24), 16204–16212.
- Pardee, K., Green, A. A., Takahashi, M. K., Braff, D., Lambert, G., Lee, J. W., Ferrante, T., Ma, D., Donghia, N., Fan, M., ... & Collins, J. J. (2016). Rapid, low-cost detection of Zika virus using programmable biomolecular components. *Cell*, 165(5), 1255–1266.

- Patchesung, M., Jantarug, K., Pattama, A., Aphicho, K., Suraritdechachai, S., Meesawat, P., ... & Uttamapinant, C. (2020). Clinical validation of a Cas13-based assay for the detection of SARS-CoV-2 RNA. *Nature Biomedical Engineering*, 4(12), 1140–1149.
- Pickar-Oliver, A., & Gersbach, C. A. (2019). The next generation of CRISPR–Cas technologies and applications. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 20(8), 490–507.
- Qiu, X. Y., Zhu, L. Y., Zhu, C. S., Ma, J. X., Hou, T., Wu, X. M., Xie, S. S., Min, L., Tan, D. A., Zhang, D. Y., ... & Zhang, Y. (2018). Highly effective and low-cost microRNA detection with CRISPR-Cas9. *ACS Synthetic Biology*, 7(4), 807–813.
- Quan, J., Langelier, C., Kuchta, A., Batson, J., Teyssier, N., Lyden, A., ... & Crawford, E. D. (2019). FLASH: a next-generation CRISPR diagnostic for multiplexed detection of antimicrobial resistance sequences. *Nucleic Acids Research*, 47(14), e83.
- Raoof, R., Bauer, S., El Naggar, H., Connolly, N. M. C., Brennan, G. P., Brindley, E., Hill, T., McArdle, H., Spain, E., Forster, R. J., ... & Coyne, C. B. (2018). Dual-center, dual-platform microRNA profiling identifies potential plasma biomarkers of adult temporal lobe epilepsy. *EBioMedicine*, 38, 127–141.
- Risch, N. J. (2000). Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature*, 405(6788), 847–856.
- Roth, T. L., & Marson, A. (2021). Genetic disease and therapy. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 16(1), 145–166.
- Srinivas, P. R., Kramer, B. S., & Srivastava, S. (2001). Trends in biomarker research for cancer detection. *The Lancet Oncology*, 2(11), 698–704.
- Tian, T., Wang, J., & Zhou, X. (2015). A review: microRNA detection methods. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 13(8), 2226–2238.
- Vermersch, E., Jouve, C., & Hulot, J. S. (2020). CRISPR/Cas9 gene-editing strategies in cardiovascular cells. *Cardiovascular Research*, 116(5), 894–907.
- Warren, J. D., Xiong, W., Bunker, A. M., Vaughn, C. P., Furtado, L. V., Roberts, W. L., Fang, J. C., Samowitz, W. S., & Heichman, K. A. (2011). Septin 9 methylated DNA is a sensitive and specific blood test for colorectal cancer. *BMC Medicine*, 9, 133.
- Wu, Y., Zhou, H., Fan, X., Zhang, Y., Zhang, M., Wang, Y., ... & Li, J. (2015). Correction of a genetic disease by CRISPR-Cas9-mediated gene editing in mouse spermatogonial stem cells. *Cell Research*, 25(1), 67–79.

- Xu, J., Liao, K., & Zhou, W. (2018b). Exosomes regulate the transformation of cancer cells in cancer stem cell homeostasis. *Stem Cells International*, 2018, 4837370.
- Xu, X., Zheng, L., Yuan, Q., Zhen, G., Crane, J. L., Zhou, X., & Cao, X. (2018a). Transforming growth factor- β in stem cells and tissue homeostasis. *Bone Research*, 6, 2.
- Yoshimi, K., Takeshita, K., Yamayoshi, S., Shibumura, S., Yamauchi, Y., Yamamoto, M., Yotsuyanagi, H., Kawaoka, Y., & Mashimo, T. (2020). Rapid and accurate detection of novel coronavirus SARS-CoV-2 using CRISPR-Cas3. *medRxiv*.
- Zhan, T., Rindtorff, N., Betge, J., Ebert, M. P., & Boutros, M. (2019, April). CRISPR/Cas9 for cancer research and therapy. In *Seminars in Cancer Biology* (Vol. 55, pp. 106–119). Academic Press.
- Zhang, Y., Qian, L., Wei, W., Wang, Y., Wang, B., Lin, P., ... & Lou, C. (2017). Paired design of dCas9 as a systematic platform for the detection of featured nucleic acid sequences in pathogenic strains. *ACS Synthetic Biology*, 6(2), 211–216.
- Zhao, X., Zhang, W., Qiu, X., Mei, Q., Luo, Y., & Fu, W. (2020). Rapid and sensitive exosome detection with CRISPR/Cas12a. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 412(2), 601–609.

Kitosan ve Aljinat Tabanlı Manyetik Demir Kobalt Bentonit Boncuklarla Diklofenak Giderimi

Awa Dame MBAYE¹, Fatma TOMUL²

Özet

Bu çalışmada, diklofenak gibi farmasötik kalıntıların sudan uzaklaştırılması için manyetik demir-kobalt (Fe-Co) yüklü bentonit (FeCo-MB) ve bunun kitosan (KTS@FeCo-MB) ve aljinat (ALG@FeCo-MB) ile modifiye edilmiş formları kullanılarak boncuk şeklinde kompozit adsorbentler geliştirilmiştir. Adsorpsiyon performansları farklı sıcaklıklarda (298 K, 313 K, 328 K) Langmuir ve Freundlich izoterm modelleri ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar, Langmuir modelinin deneysel verilere daha iyi uyum sağladığını ve adsorpsiyonun tek tabaka halinde gerçekleştiğini göstermiştir. ALG@FeCo-MB, 298 K'de 1311 mg/g ile en yüksek adsorpsiyon kapasitesine ulaşmış, ancak sıcaklık artışıyla kapasitede belirgin düşüş gözlenmiştir. Kitosan modifikasyonu (KTS@FeCo-MB) ise yüksek sıcaklıklarda daha kararlı bir performans sergilemiştir. Termodinamik analizler, adsorpsiyonun kendiliğinden ilerleyen ve ekzotermik bir süreç olduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar kelimeler: Kitosan, aljinat, manyetik demir kobalt, bentonit, diklofenak, adsorpsiyon

¹ Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Türkiye awadame2000@gmail.com

² Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Türkiye ftomul@mehmetakif.edu.tr ORCID No: 0000-0001-6771-3943.

1. Giriş

Günümüzde çevresel kirlilik, ozon tabakasının incilmesi ve iklim değişikliği gibi küresel sorunlarla birlikte, çevreye salınan farmasötik kalıntılar önemli bir sorun oluşturmaktadır. Diklofenak, yaygın olarak kullanılan non-steroidal antiinflamatuvar bir ilaç (NSAID) olup, doğaya atıldığında sucul organizmalar üzerinde toksik etkilere neden olmaktadır. Bu nedenle, diklofenak gibi farmasötik bileşenlerin sulardan uzaklaştırılması çevresel açıdan önemlidir. Sodyum diklofenak ($C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$), 2-[2-(2,6-diklorofenil)amino]fenilasetik asit sodyum tuzu olarak bilinir. Molekül kütlesi 318,13 g/mol'dür. Aromatik yapıdaki bu bileşik, suda çözünürlüğü daha yüksek olan sodyum formuyla farmasötik preparatlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. pKa değeri yaklaşık 4,0 olup asidik karakterdedir (Shamsudin vd., 2022). Sucul ortamlarda genellikle anyonik formda bulunur ve biyolojik olarak zor parçalanması nedeniyle atık sularda kalıcılığı yüksek olan bir bileşiktir. Ekotoksikolojik etkileri nedeniyle de, atık sulardan etkin uzaklaştırılması büyük önem taşımaktadır (Latif vd., 2023).

Adsorpsiyon yöntemi, su arıtımında yaygın olarak kullanılan, etkili ve ekonomik bir tekniktir (Tomul vd., 2019). Bentonit, yüksek yüzey alanı, katyon değişim kapasitesi ve doğal bulunabilirliği ile yaygın bir adsorbent olarak tercih edilmektedir. Bununla birlikte, bentonitin üzerinde yüzey modifikasyonları yapılarak (Cui vd., 2025; Dong vd., 2024) adsorpsiyon kapasitesi artırılabilir. Özellikle demir ve kobalt gibi geçiş metalleri ile modifiye edilen bentonite, manyetik özellik kazandırılarak geri kazanım kolaylaştırılabilir (Maraddi vd., 2024).

Demir-kobalt (Fe-Co) modifikasyonu genellikle eş-çöktürme yöntemiyle gerçekleştirilmektedir. Bu süreçte, Fe(II) ve Co(II) iyonlarının alkalik ortamda ($pH \geq 10$) hidroksit formuna dönüşerek çökmesi sağlanmakta, bu çökeltilerin bentonit yüzeyine tutunmasıyla hibrit bir manyetik yapı oluşmaktadır. Oluşan $Fe(OH)_2$ ve $Co(OH)_2$ çekirdekleri daha sonra özellikle kurutma işlemi sırasında soyleit veya spinel benzeri yapılara (Fe_3O_4 , $CoFe_2O_4$ vb.) dönüşerek manyetik karakter kazanmaktadır (Zhang vd., 2022; Alshanableh vd., 2024). Bu manyetik yapıların bentonit ile etkileşimi, yüzey aktif sitelerin artmasına ve diklofenak gibi kirleticilerin daha etkin bir şekilde tutulmasına olanak sağlamaktadır.

Manyetik özellik kazandırılan bentonitin kullanımı, adsorpsiyon sonrası katı-sıvı ayrımını oldukça kolaylaştırırken, geri kazanılabilirliği sayesinde sürdürülebilir bir çevresel arıtım yaklaşımı sunmaktadır. Ancak bu yapının fiziksel bütünlüğünün korunması ve uygulama kolaylığı açısından destekleyici matrislere gereksinim duyulmaktadır. Bu noktada, doğal polimerler olan kitosan ve aljinat ön plana çıkmaktadır. Kitosan, kitin türevi bir polisakkarit olup antimikrobiyal, biyobozunur ve jel oluşturabilir özelliklere sahiptir (Oliveira vd.,

2024; Verma vd., 2025). Aljinat ise kahverengi alglerden elde edilen bir polisakkarit (Attia vd., 2023) olup özellikle Ca^{2+} iyonları ile çapraz bağlandığında kararlı jel yapılar oluşturmaktadır. Her iki biyopolimer de çevre dostu yapıları ve iyonlarla çapraz bağlanabilme özellikleri sayesinde boncuk formda adsorbent üretimi için uygundur.

Bu çalışmada, manyetik Fe-Co modifiye bentonit, kitosan ve aljinat ile birleştirilerek boncuk formunda kompozit adsorbentler hazırlanmış ve diklofenak adsorpsiyonundaki etkinliği değerlendirilmiştir. Farklı sıcaklıklarda elde edilen adsorpsiyon izoterm verilerinin Langmuir ve Freundlich adsorpsiyon model izotermlerine uyumu incelenmiş ve Langmuir adsorpsiyon sabitinden yararlanılarak sistemin termodinamik parametreleri hesaplanmıştır. Bu yeni nesil adsorbent sistem, hem biyopolimer temelli oluşu hem de manyetik yapısı sayesinde çevresel uygulamalarda sürdürülebilir bir çözüm potansiyeli sunmaktadır.

2. Malzeme Sentezi

2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu çalışmada kullanılan tüm kimyasal maddeler analitik saflıkta olup kimyasal madde sağlayıcılardan satın alma yoluyla temin edilmiş ve herhangi bir saflaştırma yapılmadan kullanılmıştır. Sentez ve adsorpsiyon sürecinde Sigma Aldric marka kobalt(II)klorür heksahidrat ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), demir(II) sülfat heptahidrat ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$), sodyum hidroksit (NaOH), sodyum aljinat ($\text{C}_6\text{H}_9\text{NaO}_7$), düşük molekül kütleli kitosan, kalsiyum klorür (CaCl_2), ssodyum diklofenak ($\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NNaO}_2$) kullanılmıştır. Bentonit kil minerali Çankırı Bentonit Sanayi ve Ticaret A.Ş. (ÇANBENSAN)'den sağlanmıştır. Deneyisel çalışmalarda deiyonize su kullanılmıştır.

2.2. Manyetik Kompozitlerin Hazırlanması

Manyetik demir kobalt yüklemeli kompozit sentezi iki aşamalı olarak gerçekleştirilmiştir. İlk olarak, 4 g demir(II) sülfat ve 1,14 g kobalt(II) klorür, 80 mL saf su içinde 80 °C sıcaklıkta 1 saat süreyle manyetik karıştırıcı ile karıştırılmıştır. Aynı bir kapta 2 g bentonit, 50 mL deiyonize su içerisinde 30 dakika manyetik karıştırıcıda karıştırılmış ve hazırlanan bentonit süspansiyonu, ana metal tuzları çözeltisine damla damla ilave edilerek homojen bir karışım elde edilmiştir. Bu karışıma yavaş yavaş %25'lik amonyak çözeltisi pH 10–11 oluncaya kadar damlatılarak siyah bir çökelti oluşması sağlanmıştır. Siyah çökeltinin varlığı manyetik bir yapının oluştuğunu göstermektedir. Oluşan çökelti mıknatis yardımıyla ayrılmış, üç kez saf su ile yıkanmış ve ardından 60 °C sıcaklıkta etüvde 24 saat kurutulmuştur. FeCo-MB şeklinde kodlanmıştır.

2.3. Boncuk Formda Manyetik Kompozitlerin Hazırlanması

Aljinat bazlı boncukların hazırlanması

0,5 g sodyum aljinat, 50 mL deiyonize su içinde çözünerek homojen bir karışım haline getirilmiştir. Daha sonra, 0,25 g FeCo-MB eklenmiş ve karışım iyice karıştırılmıştır. Hazırlanan bu karışım, şırınga kullanılarak %2 (w/v) kalsiyum klorür (CaCl_2) çözeltisine damlatılmıştır. Bu işlem sırasında, sodyum aljinat ve biyokompozit karışımının çapraz bağlanarak boncuk formunu alması sağlanmıştır. Elde edilen boncuklar, 24 saat boyunca CaCl_2 çözeltisinde bekletildikten sonra saf su ile yıkanmış ve kurutulmadan doğrudan adsorpsiyon deneyinde kullanılmıştır. ALG@FeCo-MB şeklinde kodlanmıştır.

Kitosan bazlı boncukların hazırlanması

1 g kitosan, 50 mL %1 (v/v) asetik asit çözeltisinde karıştırma altında çözünerek homojen bir karışım elde edilmiştir. Hazırlanan kitosan çözeltisine 0,25 g FeCo-MB eklenmiş ve karıştırılmıştır. Bu karışım, şırınga kullanılarak %2 (w/v) sodyum hidroksit (NaOH) çözeltisine damlatılmıştır. Oluşan boncuklar, 24 saat boyunca NaOH çözeltisinde bekletildikten sonra saf su ile yıkanmış ve kurutulmadan doğrudan adsorpsiyon deneyinde kullanılmak üzere hazırlanmıştır. KTS@FeCo-MB şeklinde kodlanmıştır.

2.4. Adsorpsiyon Deneyleri

Adsorpsiyon çalışmaları farklı sıcaklıklarda (298, 308 ve 318 K) 10-1000 mg/L diklofenak derişimli çözeltiler ile gerçekleştirilmiştir. Farklı derişimlerde hazırlanan diklofenak çözeltisi ile toz ve boncuk formdaki adsorbentler 0,5 g/L katı/çözelti oranında karıştırılmış ve 120 dakika temas ettirilmiş ve bu süre sonunda süzülerek/veya magnet yardımı ile katı fazdan ayrılmıştır. Adsorpsiyon çalışmaları orijinal çözelti pH'ında (pH 6-7) gerçekleştirilmiştir. Yukarıda belirtilen deneysel koşullarda gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda çözeltide kalan diklofenak miktarları PG Instruments TG 60 model UV-VIS spektrometre cihazı ile belirlenmiştir. Adsorpsiyon kapasitesi;

$$q_e = \frac{(C_0 - C_e) \cdot V}{m} \quad (1)$$

eşitliği kullanılarak hesaplanmıştır.

Bu eşitlikteki;

q_e = Adsorbentlerin denge adsorpsiyon kapasitesi (mg/g)

C_0 = Diklofenak başlangıç derişimi (mg/L)

C_e = Dengede çözeltide kalan diklofenak derişimi (mg/L)

V = Diklofenak çözeltisi hacmi (L)

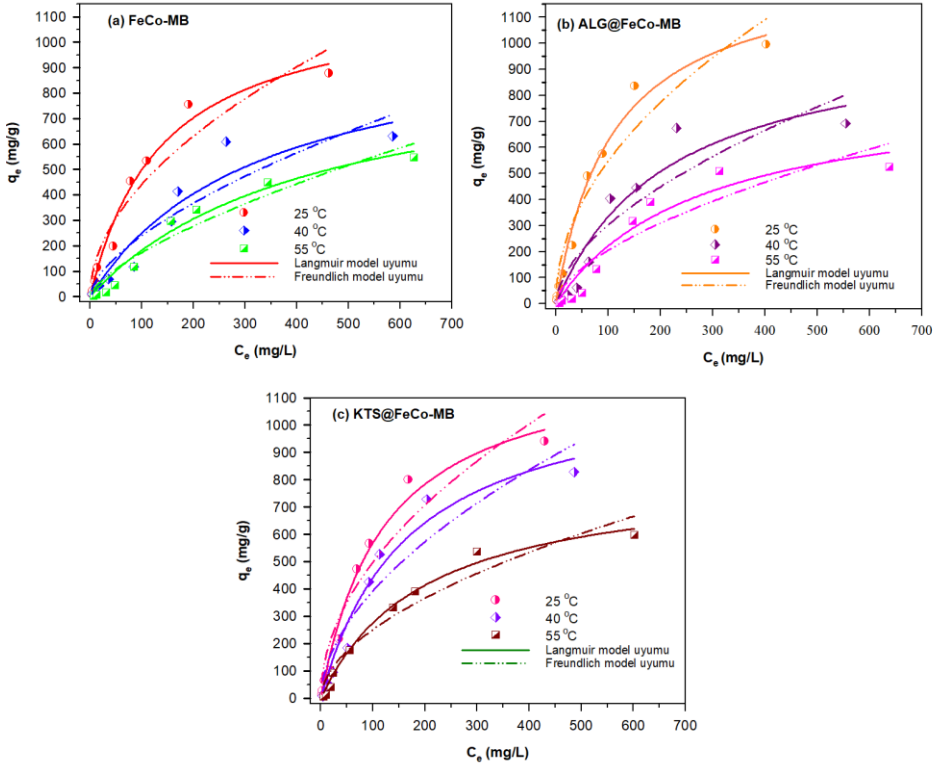
m = Adsorbent miktarı (g)

ifade etmektedir.

3. Bulgular ve Tartışma

Adsorpsiyon İzoterm Model Parametrelerinin Değerlendirilmesi ve Termodinamik Analiz

Manyetik demir-kobalt yüklü bentonit (FeCo-MB) ve bunun kitosan (KTS@FeCo-MB) ve aljinat (ALG@FeCo-MB) ile modifiye edilmiş formlarının farklı sıcaklıklardaki (298 K, 313 K, 328 K) adsorpsiyon izoterm verileri, Langmuir ve Freundlich izoterm modelleri kullanılarak incelenmiş ve Şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. FeCo-MB), ALG@FeCo-MB ve KTS@FeCo-MB adsorbentlerin farklı sıcaklıklarda karşılaştırmalı adsorpsiyon izoterm verileri (Deneyisel koşullar: C_0 =10-1000 mg/L; t = 120 min; m/V = 0,5 g/L; orijinal çözelti pH).

Doğrusal olmayan regresyon analizi ile elde edilen model parametreleri karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Langmuir modeli,

$$q_e = \frac{C_e q_m K_L}{1 + C_e K_L} \quad (2)$$

eşitliği ile ifade edilmekte ve homojen yüzeyde gerçekleşen tek tabaka adsorpsiyonunu tanımlamaktadır. Modelin temel parametreleri olan maksimum adsorpsiyon kapasitesi (q_m , mg/g), Langmuir sabiti (K_L , L/mg) ve uyum iyiliği (R^2) değerleri bütün örnekleri için Tablo 1'de sunulmuştur. FeCo-MB için q_m değeri 298 K'de 1189 mg/g iken, sıcaklık artışıyla (328 K) 967 mg/g'a düşmüştür. Benzer şekilde, ALG@FeCo-MB ve KTS@FeCo-MB için sıcaklık artışıyla q_m değerlerinde belirgin azalmalar gözlenmiştir. ALG@FeCo-MB, 298 K'de 1311 mg/g ile en yüksek adsorpsiyon kapasitesi sergilemiş, ancak sıcaklık artışına bağlı kapasite kaybı (%36) en belirgin şekilde bu malzemede görülmüştür. Kitosan modifikasyonu (KTS@FeCo-MB) ise yüksek sıcaklıklarda daha kararlı bir performans göstermiştir. Sıcaklık artışıyla K_L değerlerindeki düşüş, adsorbent-diklofenak etkileşimlerinin sıcaklık artışıyla zayıfladığını göstermektedir. KTS@FeCo-MB, 328 K'de $5,016 \times 10^{-3}$ L/mg ile en yüksek K_L değerine sahip olmuş ve yüzey afinitesinin sıcaklık artışına karşı daha dirençli olduğu belirlenmiştir. Tüm malzemeler için R^2 değerleri 0,926 ile 0,990 aralığında değişmekte olup, Langmuir modelinin deneysel verilere iyi uyum sağladığını göstermektedir. Özellikle KTS@FeCo-MB için 328 K'de $R^2=0,990$ olarak belirlenmiş ve modelin bu malzeme için en geçerli olduğu sonucuna varılmıştır.

Freundlich modeli, heterojen yüzeyde gerçekleşen çok tabaka adsorpsiyonunu temsil etmekte ve matematiksel olarak

$$q_e = K_F C_e^n \quad (3)$$

ifade edilmektedir. Freundlich izoterm model eşitliğindeki K_F (mg/g)/(mg/L)ⁿ adsorpsiyon kapasitesi ile ilgili Freundlich sabitini, n adsorbentin yüzeyindeki sitelerin heterojenliğini gösteren sabitlerdir. K_F değerleri, sıcaklık artışıyla tüm malzemelerde azalma eğilimi göstermiştir. ALG@FeCo-MB, 298 K'de 55,540 (mg/g)/(mg/L)ⁿ ile en yüksek K_F değerine ulaşmış, ancak sıcaklık artışıyla bu değer 328 K'de 13,130'a düşmüştür. KTS@FeCo-MB ise yüksek sıcaklıklarda daha kararlı bir K_F değeri sergilemiştir. Heterojenlik Parametresi (n) değerlerinin 0,497 ile 0,679 aralığında olması, adsorpsiyonun fiziksel etkileşimlerle gerçekleştiğini göstermektedir. Ayrıca, n değerlerinin sıcaklıkla artması, yüzeyin daha homojen hale

geldiğine işaret etmektedir. Freundlich modeli için R^2 değerleri 0,853 ile 0,944 aralığında olup, Langmuir modeline kıyasla daha düşük olarak bulunmuştur.

Tablo 1. FeCo-MB), ALG@FeCo-MB ve KTS@FeCo-MB adsorbentler ile diklofenak adsorpsiyonunun deneysel izoterm verilerinin modellenmesi için kullanılan adsorpsiyon modellerinin parametreleri

Model	Birim	Çözelti Sıcaklığı (K)		
		298	313	328
FeCo-MB				
Langmuir model				
q_m	mg/g	1189	1070	967
$K_L (\times 10^3)$	L/mg	7,228	3,043	2,315
R^2	—	0,982	0,926	0,970
Freundlich model				
K_F	(mg/g)/(mg/L) ⁿ	40,589	13,80	7,59
n	—	0,518	0,620	0,679
R^2	—	0,929	0,880	0,934
ALG@FeCo-MB				
Langmuir model				
q_m	mg/g	1311	1057	833
$K_L (\times 10^3)$	L/mg	9,139	4,618	3,626
R^2	—	0,988	0,926	0,930
Freundlich model				
K_F	(mg/g)/(mg/L) ⁿ	55,540	21,930	13,130
n	—	0,497	0,570	0,593
R^2	—	0,937	0,853	0,861
KTS@FeCo-MB				
1. Langmuir model				
q_m	mg/g	1262	1179	827
$K_L (\times 10^3)$	L/mg	8,193	5,995	5,016
R^2	—	0,983	0,970	0,990
2. Freundlich model				
K_F	(mg/g)/(mg/L) ⁿ	48,660	31,970	20,610
n	—	0,505	0,545	0,543
R^2	—	0,927	0,908	0,944

FeCo-MB, ALG@FeCo-MB ve KTS@FeCo-MB adsorbentlerin diklofenak adsorpsiyon sürecindeki termodinamik davranışı standart Gibbs enerji değişimi (ΔG°), standart entalpi (ΔH°) ve standart entropi (ΔS°) değişim değerleri temel

alınarak incelenmiştir (Eşitlik 4-6). Standart termodinamik denge sabiti (K_e ; Eşitlik (7)), Langmuir sabiti (K_L) temel alınarak elde edilmiştir.

$$\Delta G^o = -RT \ln K_e \quad (4)$$

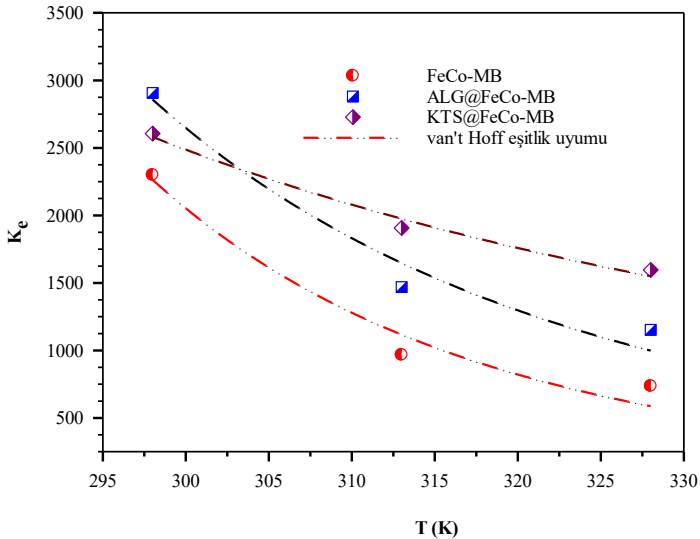
$$\Delta G^o = \Delta H^o - T \Delta S^o \quad (5)$$

$$K_e = \exp \left[\frac{-\Delta H^o}{R} \times \frac{1}{T} + \frac{\Delta S^o}{R} \right] \quad (6)$$

$$K_e \approx K_L \left(\frac{L}{mg} \right) \times MK(g/mol) \times C^o \left(\frac{mol}{L} \right) \times (10^3) \quad (7)$$

Eşitlik 7'deki K_e , denge sabiti (boyutsuz); MK, diklofenakın molekül kütesidir. İzoterm verileri Langmuir modeli ile oldukça iyi bir şekilde açıklandığından, ΔG^o 'yi belirlemek için Langmuir denge sabiti kullanılmıştır; 10^3 faktörü, K_L 'nin birimindeki miligramı grama dönüştürme faktörüdür. R ideal gaz sabiti ($8,314$; J/mol $\times$ K); T adsorpsiyon sürecindeki sıcaklık (K) tır.

Doğrusal olmayan van't Hoff Eşitliği (eşitlik 6) kullanılarak doğrusal olmayan regresyon analizi ile belirlenen termodinamik parametreler Tablo 2'de özetlenmiş, sıcaklık ile denge sabitinin değişimi Şekil 2'de gösterilmiştir. Şekil 2'de görüldüğü gibi her üç sistem içinde sıcaklık arttıkça K_e değeri azalmaktadır. Bu durum, adsorpsiyonun ekzotermik bir süreç olduğunu göstermektedir. Çünkü sıcaklık artışı, adsorplanmış moleküllerin yüzeyden ayrılmasına (desorpsiyonuna) neden olur, bu da K_e değerlerinin düşmesine yol açar.



Şekil 2. Farklı sıcaklıklarda FeCo-MB, ALG@FeCo-MB ve KTS@FeCo-MB adsorbentleri için denge sabiti (K_a) değerlerinin sıcaklığa (T) göre değişimi. (Noktalar deneysel verileri, kesikli çizgiler ise van't Hoff eşitliği ile elde edilen uyum eğrilerini temsil etmektedir)

Üç adsorbent için de negatif ΔG° değerleri gözlenmiştir (FeCo-MB: -19,177 kJ/mol, ALG@FeCo-MB: -19,759 kJ/mol, KTS@FeCo-MB: -19,488 kJ/mol, 298 K) (Tablo 2). Negatif ΔG° değerlerinin gözlenmesi hazırlanan adsorbentlerle diklofenak adsorpsiyon sürecinin kendiliğinden ilerleyen bir süreç olduğunu doğrulamaktadır. Bütün örnekler için negatif entalpi değişim (ΔH°) değerleri (FeCo-MB: -36,520 kJ/mol, ALG@FeCo-MB: -28,470 kJ/mol ve KTS@FeCo-MB: -13,82 kJ/mol) adsorpsiyon sürecinin ekzotermik karakterde olduğunu göstermektedir. Biyopolimerlerle modifiye edilmeyen FeCo-MB ile diklofenak adsorpsiyonunda ısı salınımının aljinat ve kitosan ile modifiye edilmiş örneklerle göre dikkat çekici şekilde yüksek olması, kitosan modifikasyonu ile entalpi değerinin belirgin azalması, adsorpsiyon mekanizmasında fiziksel etkileşimlerin payının arttığını düşündürmektedir. Entropi Değişimi (ΔS°) açısından elde edilen sonuçlar incelendiğinde FeCo-MB ve ALG@FeCo-MB için negatif ΔS° değerleri, diklofenakın yüzeyde düzenli birleşimini yansıtmaktadır. KTS@FeCo-MB örneği için pozitif ΔS° değeri ise katı-sıvı ara yüzeyinde moleküler düzensizliğin arttığına işaret etmektedir. Bu durum, kitosanın sağladığı fonksiyonel grupların diklofenak ile daha esnek bağlanma olanağı sağladığını göstermektedir.

Tablo 2. FeCo-MB, ALG@FeCo-MB ve KTS@FeCo-MB üzerine diklofenak adsorpsiyon süreci için termodinamik parametreler.

Adsorbent	T (K)	ΔG° (kJ/mol)	ΔH° (kJ/mol)	ΔS° (kJ/mol·K)
FeCo-MB	298	-19,177	-36,520	-0,058
	313	-17,891	-	-
	328	-18,003	-	-
ALG@FeCo-MB	298	-19,759	-28,470	-0,029
	313	-18,977	-	-
	328	-19,227	-	-
KTS@FeCo-MB	298	-19,488	-13,82	+0,019
	313	-19,656	-	-
	328	-20,112	-	-

Bu çalışmada geliştirilen adsorbentler ile literatürde yer alan diğer bazı adsorbentlerin diklofenak giderim performansları Tablo 3'te karşılaştırılmaktadır. Tablo 3 incelendiğinde bu çalışma kapsamında geliştirilen her üç adsorbentinde adsorpsiyon kapasitelerinin diğer adsorbentlere göre daha

yüksek olduğunu göstermektedir. Tablo 3'te verilen veriler aynı zamanda diklofenak adsorpsiyonunun Langmuir adsorpsiyon izotermi ile tanımlanabileceğini de göstermektedir. Bu çalışma kapsamında elde edilen veriler ve Tablo 3'te verilen veriler değerlendirildiğinde biyopolimer destekli manyetik sistemlerin sulardan diklofenak giderilmesinde etkin bir adsorbent olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

Tablo 3. Diklofenak adsorpsiyonunda kullanılan farklı adsorbentlerin adsorpsiyon özelliklerinin karşılaştırılması.

Adsorbentler	pH	Derişim aralığı (mg/L)	m/V (g/L)	İzoterm	Maksimum Adsorpsiyon Kapasitesi (mg/g)	Kaynak
FeCo-MB	6-7	10-1000	0,5	Langmuir	1189	Bu çalışma
ALG@FeCo-MB	6-7	10-1000	0,5	Langmuir	1311	Bu çalışma
KTS@FeCo-MB	6-7	10-1000	0,5	Langmuir	1262	Bu çalışma
Alginate/Carbon Film	3	10-50	1	Langmuir	29,9	Shamsudin vd., 2022
Manyetik iyonik kovalent organik çerçeveler (Fe ₃ O ₄ @PDA@BT-DGCl)	5	20-250	0,20	Langmuir	420	Liu vd., 2025
Kovalent organik polimerler (COPs)	4	-	0,033	Langmuir	501	Ravi vd., 2024

4. Sonuçlar

Bu çalışmada geliştirilen FeCo-MB, ALG@FeCo-MB ve KTS@FeCo-MB adsorbentleri, diklofenakın sudan giderimi açısından yüksek performans göstermiştir. Adsorpsiyon izotermlerinin analizi, özellikle Langmuir modeline yüksek uyumun sağlandığını göstermiş ve sistemin yüzeyde tek tabaka adsorpsiyon mekanizmasıyla çalıştığını ortaya koymuştur. Bu durum, aktif yüzey alanlarının homojen dağılım gösterdiğini ve kirletici moleküllerin bu yüzeylere tek katman halinde bağlandığını işaret etmektedir.

ALG@FeCo-MB boncukları 298 K'de 1311 mg/g maksimum adsorpsiyon kapasitesi ile tüm sistemler içinde en yüksek performansı göstermiştir. Bununla birlikte, sıcaklık artışıyla bu malzemede adsorpsiyon kapasitesinde %36'ya varan düşüş gözlenmiştir. Bu düşüş, aljinat yapısının ısıl kararlılığının sınırlı olabileceğini ve sıcaklıkla birlikte yapısal znmenin veya gözeneklerin genişleyerek tutunma etkinliğini azaltabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın KTS@FeCo-MB adsorbenti, artan sıcaklıklara karşı daha kararlı bir adsorpsiyon profili sergilemiş ve yüksek sıcaklıklarda dahi yüzey afinitesini koruyabilmiştir. Kitosanla yapılan modifikasyonun sağladığı amino ve hidroksil grupları, diklofenak molekülleri ile hidrojen bağları veya elektrostatik etkileşimler kurarak bu stabiliteyi sağlamış olabilir. Ayrıca, KTS@FeCo-MB'nin artan sıcaklıkla birlikte ΔS° değerinin pozitif yönde değişmesi, sistemin daha düzensiz hale geldiğini ve adsorplanan moleküllerin yüzeyde daha esnek biçimde organize olabildiğini göstermektedir.

Termodinamik parametreler incelendiğinde, üç sistemde de negatif ΔG° değerleri adsorpsiyon sürecinin kendiliğinden olduğunu doğrularken, negatif ΔH° değerleri prosesin ekzotermik doğasını ortaya koymuştur. FeCo-MB adsorbenti -36,52 kJ/mol entalpi değeriyle daha güçlü ekzotermik karakter sergilemiştir. Bu durum, biyopolimer modifikasyonu yapılmadan doğrudan manyetik yüzeyin kirletici ile daha kuvvetli etkileşime girdiğini göstermektedir. Ancak bu durum aynı zamanda yüksek sıcaklıkta daha fazla performans kaybına neden olabilmektedir.

Elde edilen yüksek adsorpsiyon kapasiteleri, bu biyokompozitlerin yalnızca diklofenak değil, yapısal olarak benzer özellikler taşıyan diğer farmasötik kirleticilerin gideriminde de etkin kullanılabileceğini göstermektedir. Özellikle kitosan ve aljinat gibi evre dostu, biyobozunur ve kolay şekillendirilebilir biyopolimerlerle yapılan modifikasyonlar, adsorbentin işlenebilirliğini artırmakta ve katı-sıvı ayırımı kolaylaştırarak yeniden kullanım potansiyelini güçlendirmektedir.

Teşekkür

Bu alışma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 1067-YL-2025 nolu proje ile desteklenmektedir.

Kaynaklar

- Alshanableh, A., Ocak, Y. S., Aljawrneh, B., Albiss, B. A., Shawakfeh, K., Khane, L. U., ... & Alrousan, S. (2024). Spinel cobalt-based binary metal oxides as emerging materials for energy harvesting devices: synthesis, characterization and synchrotron radiation-enabled investigation. *RSC advances*, 14(29), 21180-21189.
- Attia, L. A., & Gamal, R. (2023). Fabrication of cobalt iron oxide alginate nanocomposite as an eco-friendly sorbent for Y (III) and Sr (II) removal from aqueous solution. *Journal of Molecular Liquids*, 369, 120856.
- Cui, L., Xie, Y., Xue, T., Lan, M., Li, R., He, X., ... & Ye, Z. (2025). Adsorption performance of TAB/PDDA composite-modified bentonite on Cr (VI) and TNT wastewater. *Journal of Water Process Engineering*, 70, 107028.
- Dong, Y., Abbasi, A., Mohammadnejad, S., Nasrollahzadeh, M., Sheibani, R., & Otadi, M. (2024). Recent progresses in bentonite/lignin or polysaccharide composites for sustainable water treatment. *International Journal of Biological Macromolecules*, 134747.
- Latif, S., Liaqat, A., Imran, M., Javaid, A., Hussain, N., Jesionowski, T., & Bilal, M. (2023). Development of zinc ferrite nanoparticles with enhanced photocatalytic performance for remediation of environmentally toxic pharmaceutical waste diclofenac sodium from wastewater. *Environmental Research*, 216, 114500.
- Liu, S., Hui, J., Li, H., Li, Y., He, X., Chen, L., & Zhang, Y. (2025). Efficient removal of diclofenac sodium from aqueous environments by magnetic ionic covalent organic frameworks based on polydopamine: Adsorption performance and mechanism study. *Separation and Purification Technology*, 354, 129020.
- Maraddi, A. S., Kumar, A., D'Souza, G. B., Kamath, S. V., Yoon, H., & Kotrappanavar, N. S. (2024). CoFe₂O₄ modified bentonite-based mixed matrix loose nanofiltration membranes for effective wastewater treatment. *Chemosphere*, 350, 141051.
- Oliveira, R. V. M., Maia, H. B., Costa, J. A. S., & Romão, L. P. C. (2024). Chitosan-based magnetic bioadsorbent beads from eucalyptus sawdust waste for the Direct Violet-51 dye remediation: Eco-friendly strategy and statistical optimization. *International Journal of Biological Macromolecules*, 254, 127764.
- Ravi, S., Han, H. H., Choi, Y., Choi, H., Park, H. H., & Bae, Y. S. (2024). Covalent organic polymer/chitosan multifunctional granular aerogels for diclofenac sodium removal from water. *Chemical Engineering Journal*, 492, 152334.

- Shamsudin, M. S., Azha, S. F., Sellaoui, L., Badawi, M., Bonilla-Petriciolet, A., & Ismail, S. (2022). Performance and interactions of diclofenac adsorption using Alginate/Carbon-based Films: Experimental investigation and statistical physics modelling. *Chemical Engineering Journal*, 428, 131929.
- Tomul, F., Arslan, Y., Başoğlu, F. T., Babuçoğlu, Y., & Tran, H. N. (2019). Efficient removal of anti-inflammatory from solution by Fe-containing activated carbon: Adsorption kinetics, isotherms, and thermodynamics. *Journal of environmental management*, 238, 296-306.
- Verma, A., Sharma, G., Wang, T., Kumar, A., Dhiman, P., Verma, Y., ... & García-Penas, A. (2025). Graphene oxide/chitosan hydrogels for removal of antibiotics. *Environmental Technology*, 1-31.
- Zhang, Z., Li, J., Qian, J., Li, Z., Jia, L., Gao, D., & Xue, D. (2022). Significant Change of Metal Cations in Geometric Sites by Magnetic-Field Annealing FeCo₂O₄ for Enhanced Oxygen Catalytic Activity. *Small*, 18(7), 2104248.

Metal Kombinasyonlarının Mezogözenekli Silika-Bentonit Yapılarda Yüzey Özelliklerine ve CWPO Aktivitesine Etkisi

Fatma TOMUL¹, Funda TURGUT BAŞOĞLU²

Özet

Yüzey aktif madde ile modifiye edilen kile, yardımcı yüzey aktif madde, silika kaynağı ve eş zamanlı metal kaynağı eklenerek Metal/Si oranı 0,03 olan mezogözenekli silika sütunlu bentonit (Si-SB) ile tekli (Cr@Si-SB) ve ikili (AlCr@Si-SB, FeCr@Si-SB) metal kombinasyonlarında mezogözenekli silika sütunlu bentonitler sentezlenmiştir. XRD analizlerinde $2\theta = 20-27^\circ$ aralığındaki geniş pik, silika sütunlu yapıların oluşumunu doğrulamıştır. FTIR spektrumlarında silika ve bentonit karakteristik bantları gözlenirken, BET yüzey alanı 912-1737 m²/g aralığında değişmiştir. FeCr@Si-SB katalizörü, metil yeşilinin (MG) katalitik ıslak peroksit oksidasyonunda (CWPO) en yüksek performansı göstermiş ve 98,95 mg/L gibi yüksek bir başlangıç derişiminde %95,38 giderim verimi elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Mezogözenek, silika sütunlu bentonit, heterojen kataliz, metil yeşili, CWPO

¹ Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü, Türkiye
ftomul@mehmetakif.edu.tr, ORCID No: 0000-0001-6771-3943.

² Gazi Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Kimya Mühendisliği Bölümü, Ankara, Türkiye,
tfunda@gazi.edu.tr, ORCID No: 0000-0002-9874-7393.

1. GİRİŞ

Endüstriyel boyalar, özellikle tekstil, kağıt, deri ve plastik endüstrilerinde yaygın olarak kullanılmakta olup, bu sektörlerin atık sularında ciddi çevresel kirleticiler olarak ortaya çıkmaktadır. Bu boyalardan biri olan metil yeşili (MG), trifenilmetan grubu bir katyonik boyadır ve özellikle sucul ortamlarda yüksek çözünürlüğü, kalıcılığı ve toksisitesi ile dikkat çekmektedir. Renkli atık sular, sadece estetik sorunlara neden olmakla kalmaz, aynı zamanda suyun ışık geçirgenliğini azaltarak fotosentetik organizmaların faaliyetini sınırlamakta ve su ekosisteminin dengesini bozmaktadır (Farghali vd., 2013; Nezamzadeh-Ejhiéh vd., 2013; Abegunde vd., 2024). Bu nedenle MG ile kirlenmiş atık suların arıtımı, hem çevresel sürdürülebilirlik hem de halk sağlığı açısından önem taşımaktadır. Geleneksel biyolojik arıtma sistemleri, MG gibi karmaşık yapılı, dirençli ve kalıcı boyaları yeterince etkili bir şekilde giderememektedir. Bu bağlamda, ileri oksidasyon süreçleri ön plana çıkmıştır (Rouibah vd., 2023). Özellikle heterojen katalitik ıslak peroksit oksidasyon (CWPO) yöntemi, hem ekonomik hem de çevre dostu olması nedeniyle son yıllarda dikkat çeken bir yöntemdir (Yang vd., 2024). CWPO, hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi oksitleyicilerin uygun katalizör yüzeyleri eşliğinde parçalanarak reaktif hidroksil türleri oluşturduğu bir süreçtir. Bu tür reaktif türler, metil yeşili gibi dirençli boyaları mineralize ederek atık sulardan giderilmesini sağlamaktadır.

Katalitik oksidasyon süreçlerinde kullanılan katalizörlerin etkinliği, yüzey özellikleri ve gözenek yapısı ile doğrudan ilişkilidir. Bentonit gibi kil mineralleri, yüksek yüzey alanı, katyon değişim kapasitesi ve genişleyebilir yapıları nedeniyle endüstriyel ve katalitik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Worasith vd., 2023). Ancak, doğal halleriyle düşük termal stabiliteye ve sınırlı gözenek yapısına sahip oldukları için modifikasyon gerektirirler. Sütunlama yöntemi, bentonit killerin yüzey özelliklerini iyileştirmek ve katalitik aktivitelerini artırmak için etkili bir yöntemdir (Desai vd., 2023). Bu yöntemde, kil katmanları arasına silika veya metal katkılı silika polimerleri yerleştirilerek yüksek yüzey alanına ve kontrollü gözenek boyutuna sahip malzemeler elde edilmektedir. Ayrıca, metal destekli mezogözenekli yapılar, hem yüksek spesifik yüzey alanı hem de kontrollü gözenek dağılımı sayesinde reaktif türlerin kirliliğe ulaşmasını kolaylaştırmakta ve kütle transferi sınırlamalarını azaltmaktadır. Bu tür yapılar, katalitik aktif bölgelerin daha verimli kullanılmasına olanak tanımakta ve özellikle trifenilmetan boyaları gibi aromatik yapıda, oksidatif parçalanmaya dirençli organik bileşiklerin etkin bir şekilde mineralizasyonuna katkı sağlamaktadır. Ayrıca, metal yüklemeleri sayesinde, H_2O_2 'nin homojen çözelti yerine yüzeyde aktive edilmesi mümkün hale gelmekte ve bu da süreçteki hidroksil radikali ($\bullet OH$) oluşumunu artırarak oksidasyon kinetiğini iyileştirmektedir.

Bu çalışmada, bentonit kil minerali başlangıç malzemesi olarak kullanılarak mezogözenekli silika sütunlu bentonit ve krom yüklemeli mezogözenekli silika sütunlu bentonit, alüminyum-krom yüklemeli mezogözenekli silika sütunlu bentonit ve demir-krom yüklemeli mezogözenekli silika sütunlu bentonit örnekleri sentezlenmiştir. Elde edilen bu yapılar, FTIR, XRD ve azot adsorpsiyon/desorpsiyon analizleriyle karakterize edilmiştir. Demir-krom yüklemeli mezogözenekli silika sütunlu bentonit, katalitik aktivitesi en yüksek yapı olarak belirlenmiş ve bu katalizör ile farklı derişimlerde metil yeşili içeren sulu çözeltiler üzerinde heterojen katalitik ıslak peroksit oksidasyon (CWPO) deneyleri gerçekleştirilmiştir. Bu sayede, geliştirilen yapının hem yapısal özellikleri hem de çevresel kirleticilerin giderimindeki potansiyeli ortaya konmuştur.

2. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

2.1. Kullanılan Malzemeler

Başlangıç kili olarak Hançılı (Çankırı) yöresi montmorillonit içeriği yüksek olan ve görünümüne göre Hançılı Beyaz Bentonit (HB) olarak adlandırılmış bentonit kil örneği kullanılmıştır. Bentonit kil örneği ÇANBENSAN (Çankırı Bentonit Sanayi ve Ticaret A.Ş.)’dan temin edilmiştir. Deneysel çalışmalarda analitik saflıkta setiltrimetilamonyum bromür [CTAB, $C_{19}H_{42}NBr$], tetraetil ortosilikat [TEOS, $Si(OC_2H_5)_4$], oktil amin [OA, $CH_3(CH_2)_7NH_2$], alüminyum klorür [$AlCl_3 \cdot 6H_2O$], demir(III)klorür [$FeCl_3 \cdot 6H_2O$], krom(III)klorür [$CrCl_3 \cdot 6H_2O$], metil yeşili ($C_{27}H_{35}BrClN_3 \cdot ZnCl_2$), hidrojen peroksit (H_2O_2), sülfürik asit [H_2SO_4 , 98%] ve sodyum hidroksit (NaOH) kullanılmıştır. Süspansiyonlar ve çözeltiler deiyonize su ile hazırlanmıştır.

2.2. Mezogözenekli silika ve krom, alüminyum ve demir içerikli mezogözenekli silika sütunlu bentonit sentezi

Mezogözenekli silika sütunlu bentonit ve Al, Fe ve Cr içerikli mezogözenekli silika sütunlu bentonit sentezinin işlem basamakları Dincer ve ark., (2020) tarafından öngörülen sentez reçetesinden faydalanılarak belirlenmiştir. Yapı malzemesi olarak Hançılı (Çankırı) yöresinden sağlanan montmorillonit içeriği yüksek olan bentonit kil örneği setiltriethylamonyum bromür (CTAB) ile modifiye edilerek kullanılmıştır. İlk olarak CTAB ile modifiye edilen kilin kütlece % 1’lik süspansiyonu hazırlanmış ve şişmenin sağlanması için bir gece oda koşullarında bekletilmiştir. İkinci olarak sırasıyla kil süspansiyonuna oktil amin, oktil amin/modifiye kil molar oranı 20 olacak şekilde damla damla ilave edilmiş ve 15 dakika karıştırılmıştır. Oktil amin ilave ve karıştırma sürecinden sonra TEOS ve yüklenecek metal, TEOS/modifiye kil molar oranı 50, ve TEOS/metal molar oranı 0,03 olacak şekilde ilave edilmiş ve 8 saat ortam sıcaklığında karıştırılarak bekletildikten sonra süzme ile katı faz sıvı fazdan

ayrılmıştır. Elde edilen katı ortam sıcaklığında kurutulduktan sonra 1 M amonyak çözeltisi ile katı/sıvı (g/mL) oranı 1/50 olacak şekilde ilave edilmiş ve 24 saat 38 °C’de karıştırılarak bekletildikten sonra ürün süzülüp oda sıcaklığında kurutulmuş, bir gece 100 °C’de etüvde bekletilmiş ve ardından 550 °C’de, 1 °C/dakika ısıtma hızı ile 6 saat kalsine edilerek mezogözenekli silika sütunlu kil ve Al, Fe ve Cr içerikli mezogözenekli silika sütunlu kil yapılar elde edilmiştir. Elde edilen ürünler Si-SB, Cr@Si-SB, AlCr@Si-SB, FeCr@Si-SB şeklinde kodlanmıştır.

2.3. Karakterizasyon çalışmaları

Si-SB, Cr@Si-SB, AlCr@Si-SB, FeCr@Si-SB katalizör örneklerinin kristal yapısı hakkında bilgi edinmek için X-ışını kırınım desenleri (XRD) 2 θ (yansıma açısı) = 10-90° aralığında 0,02 adım aralığında ve 1,00°/dakika tarama hızında dalga boyu 1,5406 Å olan “CuK α ışın kaynaklı Rigaku Ultima IV Difraktometre” ile elde edilmiştir. Yüzey fonksiyonel grupları belirlemek için Fourier Dönüşümlü Kızıl Ötesi (FTIR) spektrumları Perkin Elmer Fronter model FTIR cihazı ile elde edilmiştir. Analizler oda sıcaklığında, KBr pellet tekniği ile gerçekleştirilmiştir. Si-SB, Cr@Si-SB, AlCr@Si-SB ve FeCr@Si-SB örneklerin, azot adsorbsiyon/desorpsiyon izotermi “Quantachrome Quadrasorb SI” cihazı yardımıyla belirlenmiştir. Örnekler, cihazda ölçüm yapılmadan önce neminden arındırılması amacıyla 105°C’ye ayarlanmış etüvde bir gece bekletilmiştir. Etüvden alınan örnek cihazın içindeki degaz ünitesinde gözeneklerin açılması amacıyla 300°C’de yaklaşık 5 saat bekletilmiştir. $10^{-4} \leq P/P_0 \leq 0,99$ aralığı içindeki adsorpsiyon verisi ve $10^{-2} \leq P/P_0 \leq 0,97$ aralığı içinde desorpsiyon verisi bütün örnekler için elde edilmiştir. Spesifik BET yüzey alanı P/P_0 ’ın 0,05 ile 0,30 aralığındaki adsorpsiyon verisinden hesaplanmıştır. Örneklerin toplam gözenek hacim değerleri (V_T), P/P_0 ın ~0,982 değerindeki desorpsiyon verisinden, mikro ve mezo gözenek hacmi DFT yöntemi ile belirlenmiştir. Ayrıca DFT model yaklaşımı ile gözenek boyut dağılımları da belirlenmiştir.

2.4. Katalitik Islak Peroksit Oksidasyon Deneyleri

Oksidasyon deneyleri, 25 °C sıcaklık, 25,953 mg/L ve 98,95 mg/L metil yeşili derişimleri, başlangıç pH: 4,94, 3 mL % 30 H₂O₂, m/V= 1 g/L koşulları ve sabit karıştırma altında yürütülmüştür. İstenen derişimdeki metil yeşili içeren çözeltiye hidrojen peroksit ilavesinden sonra katalizör ilave edilmiştir. Oksidasyon süresince, belirli zaman aralıklarında reaktörden örnekler alınmış ve katalizörden arındırmak için süzölmüştür. Daha sonra, çözeltide kalan MG derişimi UV-VIS spektrometre (PG Instruments TG 60) kullanılarak belirlenmiştir.

Giderim verimi;

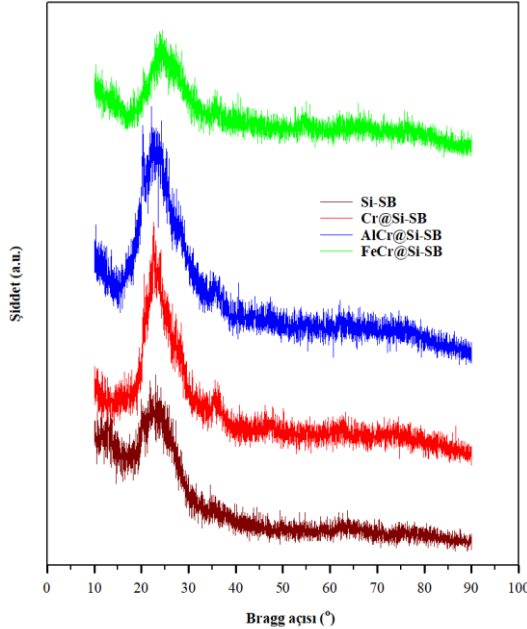
$$\% \text{ Giderim} = \frac{(C_0 - C_t)}{C_0} \times 100$$

eşitliği ile hesaplanmıştır. Giderim eşitliğindeki; C_0 = MG başlangıç derişimi (mg/L) ve C_t = t anındaki MG derişimi (mg/L)'ni ifade etmektedir.

3. BULGULAR ve TARTIŞMA

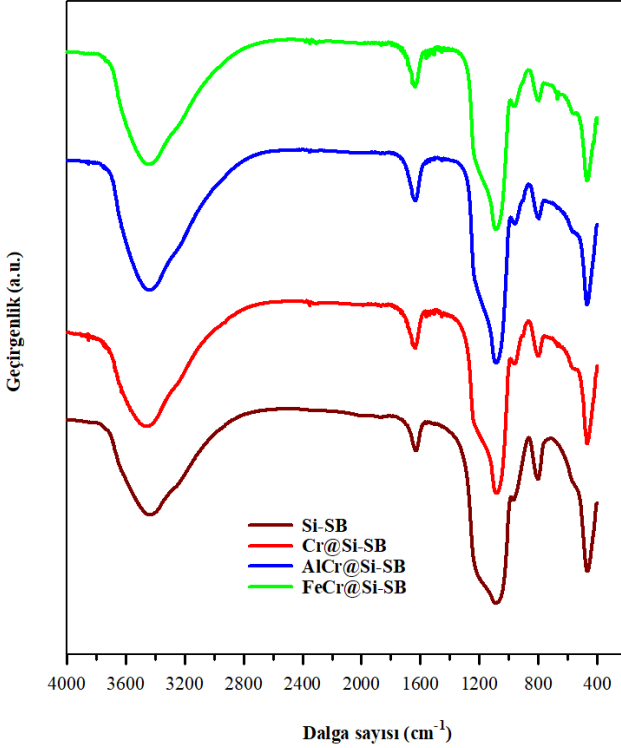
3.1 Karakterizasyon Sonuçları

Örneklerin kristal yapıları hakkında bilgi edinmek için XRD analizleri gerçekleştirilmiştir. Şekil 1'de Si-SB, Cr@Si-SB, AlCr@Si-SB ve FeCr@Si-SB örneklerinin XRD desenleri verilmiştir. XRD desenlerinde 2θ açısı $20-27^\circ$ arasında gözlenen geniş pik, silika duvarlı yapıların kil katmanları arasında oluştuğunu göstermektedir. Bu pik, silika sütunlu yapıların başarılı bir şekilde sentezlendiğini ve amorf silika fazının varlığını doğrulamaktadır. Metal yüklemesi yapılan örneklerde de benzer piklerin gözlenmesi, kil yapısının sütunlama işlemi sırasında korunduğunu göstermekle birlikte bu pikte gözlenen küçük kaymalar metallerin silika matrisine başarılı bir şekilde yerleştiğini göstermektedir.



Şekil 1. Si-SB, Cr@Si-SB, AlCr@Si-SB ve FeCr@Si-SB örneklerin XRD desenleri.

Si-SB, Cr@Si-SB, AlCr@Si-SB ve FeCr@Si-SB örneklerin yüzey fonksiyonel gruplarını belirlemek için FTIR spektrumları alınmış ve Şekil 2'de sunulmuştur.

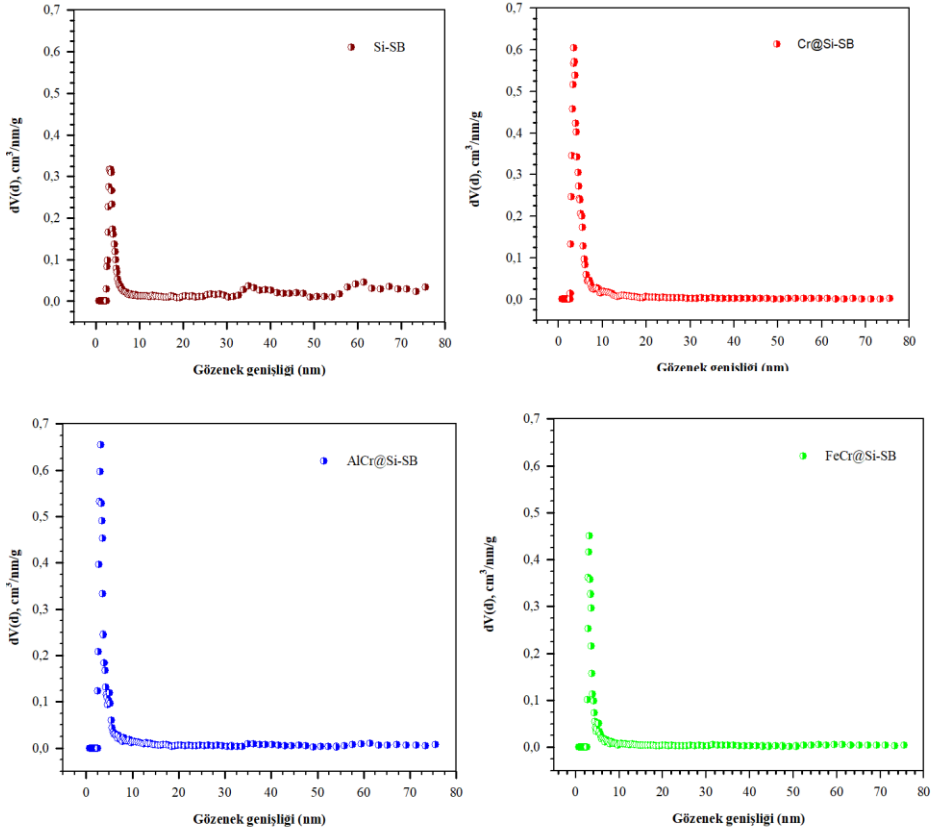


Şekil 2. Si-SB, Cr@Si-SB, AlCr@Si-SB ve FeCr@Si-SB örneklerin FTIR spektrumları.

Bütün örneklerin FTIR spektrumlarında, silika ve bentonit yapısına ait karakteristik bantlar gözlenmiştir. Yaklaşık 3400-3600 cm⁻¹ aralığındaki geniş bant, adsorbe edilmiş su ve kil yapısındaki -OH gruplarına aittir. 1630 cm⁻¹ civarındaki pik, bükülme titreşimlerinden kaynaklanan adsorbe edilmiş su moleküllerinin varlığını göstermektedir. Silika iskeletine ait belirgin pikler, yaklaşık 1000-1100 cm⁻¹ (Si-O-Si gerilme titreşimleri), 800 cm⁻¹ (Si-O gerilme titreşimleri) ve 460 cm⁻¹ (Si-O-Si bükülme titreşimleri) civarında gözlenmiştir. Metal yüklemeli örneklerde, metal-oksijen bağlarına ait yeni bantlar veya silika bantlarında kaymalar meydana gelebilir, bu da metallerin silika matrisi içine başarılı bir şekilde entegre olduğunu desteklemektedir.

Si-SB, Cr@Si-SB, AlCr@Si-SB ve FeCr@Si-SB örneklerinin azot adsorpsiyon/desorpsiyon izoterm analizleri, gözenek boyutu dağılımları, yüzey

alanı ve gözenek yapısı hakkında bilgi edinmek için gerçekleştirilmiştir. Şekil 3'te DFT metot ile belirlenen gözenek boyutu dağılımları ve Tablo 1'de ise BET yüzey alanı, gözenek hacim ve gözenek genişlikleri özetlenmiştir.



Şekil 3. Sentezlenen katalizör örneklerinin DFT metot ile belirlenen gözenek boyutu dağılımları.

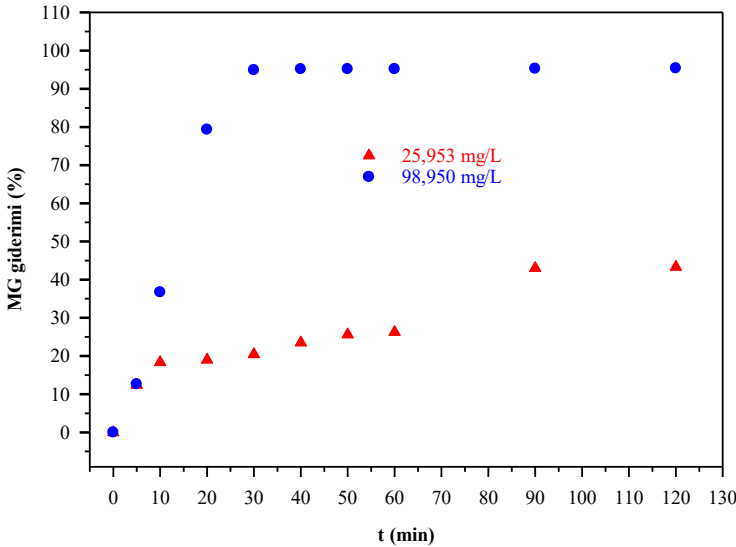
Tablo 1. Sentezlenen katalizör örneklerinin yüzey alanı ve gözenek karakteristikleri.

Örnek Kodu	BET Yüzey Alanı (m²/g)	Gözenek Çapı (nm)		Gözenek Hacmi (cm³/g)	
		d _{Ort.}	d _{DFT}	V _{toplam}	V _{DFT}
Si-SB	1009	10,41	3,418	2,624	1,934
Cr@Si-SB	1737	3,303	3,537	1,435	1,330
AlCr@Si-SB	1433	4,072	3,179	1,459	1,242
FeCr@Si-SB	912	3,904	3,179	0,890	0,754

Azot adsorpsiyon/desorpsiyon ölçümleri, BET yüzey alanı 912 m²/g'den 1737 m²/g değerlerine kadar yükselen yapılar elde edildiğini göstermiştir. Özellikle Cr@Si-SB örneği, 1737 m²/g ile en yüksek yüzey alanına sahiptir. Bu durum, sütunlama işleminin ve krom yüklemesinin kilin yüzey özelliklerini önemli ölçüde iyileştirdiğini göstermektedir. Ancak krom ile birlikte alüminyum ve demir yüklemenin krom yüklemeli mezogözenekli silika sütunlu bentonitin yüzey özelliklerinde azalmaya yol açtığı bu etkinin kromla birlikte demir yüklemeli üründe daha belirgin olduğu görülmüştür. Tablo 1'de görüldüğü gibi, tüm sentezlenen örnekler mezogözenekli yapıya sahiptir (gözenek çapı 2-50 nm aralığında). Gözenek hacim değerleri de sentezlenen yapıların gözenekli doğasını desteklemektedir.

3.2 Katalitik Aktivite Sonuçları

Sentezlenen bütün katalizörlerin katalitik performansını değerlendirmek için ön oksidasyon çalışmaları yürütülmüş ve krom ile birlikte demir yüklemeli katalizörün katalitik performansının diğer katalizörlere göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle oksidasyon çalışmaları sadece FeCr@Si-PB katalizör ile kesikli reaktörde metil yeşilinin katalitik ıslak peroksit oksidasyonu için test edilmiştir. Şekil 4, FeCr@Si-PB katalizörü kullanılarak, katalitik ıslak peroksit oksidasyonu (CWPO) yöntemiyle Metil Yeşili (MG) giderim verimliliğinin (%) zamanla (t, dakika) nasıl değiştiğini göstermektedir.



Şekil 4. MG derişiminin FeCr@Si-SB katalizörün katalitik performansı üzerine etkisi

Katalitik oksidasyon çalışmaları metil yeşiline peroksit ilavesinden sonra katalizör ilavesi şeklinde yürütülmüştür. 25, 953 mg/L başlangıç derişimli metil yeşiline peroksit ilavesi ile metil yeşili derişiminin 1,863 mg/L değerine azaldığı ve bu süreçteki giderim veriminin % 92,82 olduğu belirlenmiştir. Katalizör ilavesi ile 1,863 mg/L olan metil yeşili derişiminin 120 dakikalık oksidasyon süreci sonunda 1,056 mg/L düzeyine azaldığı ve bu süreçteki giderim veriminin % 43,32 düzeyine ulaştığı gözlenmiştir. 98,950 mg/L derişimli metil yeşiline peroksit ilavesi ile MG derişimi 63,440 mg/L, giderim verimi ise % 35,887 olarak belirlenmiştir. Katalizör ilavesi ile 120 dakikalık oksidasyon sürecinde MG derişimi 2,930 mg/L değerine, bu sürece eşlik eden giderim verimi ise % 95,382 düzeyine ulaşmıştır. Katalizör ilavesi öncesi MG derişimleri göz önünde bulundurularak değerlendirme yapıldığında katalizörün metil yeşili giderme veriminin derişim artışı ile önemli düzeyde arttığı gözlenmiştir. Yüksek MG derişimi için giderim verimliliği ilk 30 dakikada ~%80–90 seviyesine hızla ulaşmıştır. Bu, Fe-Cr aktif bölgelerinin yüksek katalitik aktivitesini göstermektedir. Bu eğilim, tipik CWPO kinetiği ile uyumludur; H₂O₂'nin ayrışmasıyla oluşan hidroksil radikalleri (•OH), organik kirleticileri hızla parçalamaktadır. Giderim verimi 30 dakikadan sonra ~%90–95 seviyesinde sabitlenmiştir, bu da MG'nin neredeyse tamamen parçalandığını düşündürmektedir. Bu dengenin olası nedenleri H₂O₂ veya MG'nin tükenmesi, katalizör yüzeyinin doyunluğa ulaşması olabilir. Ayrıca yüksek giderim verimliliğinin sürmesi, katalizörün test koşullarında kararlı olduğunu ve aktif bölgelerin önemli ölçüde kaybolmadığını göstermektedir. Bu sonuçlar, FeCr@Si-SB katalizörünün metil yeşili içeren atık suların arıtımında potansiyel bir katalizör olduğunu göstermektedir. Katalizörün yüksek yüzey alanı ve içeriğindeki Fe ve Cr gibi metallerin sinerjik etkisi, reaktif hidroksil radikallerinin oluşumunu teşvik ederek boyanın etkili bir şekilde mineralize olmasına katkıda bulunmaktadır. 98,95 mg/L gibi çevresel olarak anlamlı yüksek başlangıç derişimlerinde bile >%90 giderim sağlanması, katalizörün pratik uygulamalara uygunluğunu göstermektedir.

Karakterizasyon ve katalitik performans çalışmalarından elde edilen sonuçlar literatür ile karşılaştırıldığında, özellikle Cr@Si-SB örneği için elde edilen 1737 m²/g'lik BET yüzey alanı, Desai ve ark. (2023) tarafından bildirilen ~136 m²/g değerinin oldukça üzerindedir. Bu durum, silika sütunlaması ve metal kombinasyonlarının gözenek yapısını iyileştirdiğini ve yüzey alanını önemli ölçüde artırdığını göstermektedir. FeCr@Si-SB örneği ise nispeten daha düşük yüzey alanına sahip olmasına rağmen, 98,95 mg/L gibi yüksek bir metil yeşili derişiminde dahi yüksek giderim verimi göstermiştir. Bu sonuç, yalnızca yüzey alanının değil, metal kombinasyonunun da (Fe ve Cr) katalitik aktiviteyi doğrudan etkileyen bir parametre olduğunu ortaya koymaktadır. Ouissal vd. (2021) Cu-doğal kil katalizörü ile metil yeşilin CWPO tekniği ile gideriminde %95 verim rapor etmiş, ancak

başlangıç derişimi 30 mg/L olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada ise çok daha yüksek derişimde benzer verimin elde edilmesi, FeCr@Si-SB katalizörünün endüstriyel uygulamalarda kullanım potansiyelini güçlendirmektedir.

4. SONUÇLAR

Bu çalışmada, bentonit kil minerali kullanılarak yüzey aktif madde ile modifiye edilmiş kile yardımcı yüzey aktif madde ve silika kaynağı ile eş zamanlı metal kaynağının da eklenmesiyle mezogözenekli silika sütunlu bentonit ve Al, Fe ve Cr içerikli mezogözenekli silika sütunlu bentonit yapıları başarıyla sentezlenmiştir. Sentezlenen Si-SB, Cr@Si-SB, AlCr@Si-SB ve FeCr@Si-SB katalizörleri, FTIR, XRD ve azot adsorpsiyon/desorpsiyon ölçümleriyle karakterize edilmiştir.

XRD analizleri, tüm örneklerde kil katmanları arasında silika duvarlı yapıların oluştuğunu gösteren karakteristik bir geniş pik sergilemiştir. FTIR spektrumları, silika ve kil yapısına ait fonksiyonel grupların varlığını doğrulamış, metal yüklemesinin yapıyı bozmadığını ve metallerin başarılı bir şekilde entegre olduğunu düşündürmüştür. Azot adsorpsiyon/desorpsiyon verileri, sentezlenen yapıların yüksek yüzey alanlarına (912 m²/g'den 1737 m²/g'ye kadar) sahip olduğunu ve mezogözenekli bir yapı gösterdiğini ortaya koymuştur.

Sentezlenen katalizörlerden krom ile birlikte demir yüklemeli mezogözenekli silika sütunlu kilin katalitik performansı, metil yeşilinin heterojen katalitik ıslak peroksit oksidasyonu için test edilmiştir. Bu katalizör ile yapılan deneylerde metil yeşilinin sulu çözeltilerden etkili bir şekilde giderildiği gösterilmiştir. Özellikle yüksek derişimlerde bile metil yeşili gideriminde önemli başarı elde edilmesi, geliştirilen bu yapının çevresel kirleticilerin giderimindeki potansiyelini açıkça ortaya koymaktadır.

Karakterizasyon ve katalitik aktivite çalışmaları, FeCr@Si-SB katalizörünün yüksek yüzey alanı, metal sinerjisi ve mezogözenekli yapısı sayesinde metil yeşili gideriminde oldukça etkili olduğunu ortaya koymuştur. Literatürle karşılaştırıldığında, bu katalizörün yüksek derişimlerde bile yüksek verim sağlaması, endüstriyel uygulamalarda kullanımını cazip kılmaktadır. Gelecek çalışmalarda, katalizörün yeniden kullanım potansiyeli ve farklı kirleticiler üzerindeki etkinliğinin araştırılması önerilmektedir.

Teşekkür

Bu çalışma, Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir (Proje No: 0419-MP-17). Katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Kaynaklar

- Abegunde, S. M., Adebayo, M. A., & Olasehinde, E. F. (2024). Green synthesis of ZnO nanoparticles and its application for methyl green dye adsorption. *Green Energy and Resources*, 2(2), 100073.
- Desai, H., Kannan, A., & Reddy, G. S. K. (2023). Sustainable and rapid pillared clay synthesis with applications in removal of anionic and cationic dyes. *Microporous and Mesoporous Materials*, 352, 112488.
- Dincer, B. Y., Balci, S., & Tomul, F. (2020). In-situ mesoporous silica pillared clay synthesis and effect of titanium and iron incorporation to structural properties. *Microporous and Mesoporous Materials*, 305, 110342.
- Farghali, A. A., Bahgat, M., El Rouby, W. M. A., & Khedr, M. H. (2013). Preparation, decoration and characterization of graphene sheets for methyl green adsorption. *Journal of Alloys and Compounds*, 555, 193-200.
- Nezamzadeh-Ejhi, A., & Shams-Ghahfarokhi, Z. (2013). Photodegradation of Methyl Green by Nickel-Dimethylglyoxime/ZSM-5 Zeolite as a Heterogeneous Catalyst. *Journal of Chemistry*, 2013(1), 104093.
- Ouissal, A., Miyah, Y., Nahali, L., El Badraoui, A., Valentin, N., El Khazzan, B., ... & KHERBECH, A. (2021). Copper-impregnated on natural material as promising catalysts for the wet hydrogen peroxide catalytic oxidation of Methyl Green. *Moroccan Journal of Chemistry*, 9(1), J-Chem.
- Rouibah, K., Akika, F. Z., Rouibah, C., Boudermine, H. R., Douafer, S., Boukerche, S., ... & Benamira, M. (2023). Solar photocatalytic degradation of Methyl green on CuFe₂O₄/α-Fe₂O₃ heterojunction. *Inorganic Chemistry Communications*, 148, 110361.
- Worasith, N., & Goodman, B. A. (2023). Clay mineral products for improving environmental quality. *Applied Clay Science*, 242, 106980.
- Yang, Y., Liu, M., You, X., Li, Y., Lin, H., & Chen, J. P. (2024). A novel bimetallic Fe-Cu-CNT catalyst for effective catalytic wet peroxide oxidation: reaction optimization and mechanism investigation. *Chemical Engineering Journal*, 479, 147320.

Geleceğin Enerji Depolama Çözümleri: Nanofiberlerin Lityum İyon Pillerdeki Potansiyeli

Osman ARMAĞAN¹, Esra ARMAĞAN²

1. Giriş

Kömür, petrol, doğal gaz gibi geleneksel fosil yakıtların rezervlerinin azalması ve çevre kirliliğinin artmasıyla birlikte hem yenilenebilir hem de temiz enerji kaynaklarının (güneş, rüzgar vb.) geliştirilmesine yönelik çalışmalar önem kazanmıştır. Ancak bu enerji kaynaklarının aktarımı ve dönüşümünde zamansal ve de mekansal kesintiler bulunmaktadır, bu nedenle verimli enerji depolama sistemlerinin geliştirilmesi zorunludur (Zhao ve ark., 2023).

Lityum iyon piller (LİP) yüksek özgül kapasiteleri, yüksek voltajlı platformları, hafızasız etkileri, çevre dostu olmaları gibi özellikleriyle öne çıkmakta olup elektrokimyasal enerji depolama cihazlarının vazgeçilmez bir ekipmanı haline gelerek taşınabilir elektronik cihazlar, elektrikli araçlar, havacılık endüstrisi ve diğer alanlarda önemli bir rol oynamaktadır (Yue ve ark., 2022). LİP'ler hafiflikleri, yüksek enerji yoğunlukları ve şarj edilebilirlikleri nedeniyle günümüzde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu piller günlük olarak dizüstü bilgisayarlar, akıllı telefonlar, tıraş makineleri, akıllı saatler, akıllı giysiler, uzaktan kumanda üniteleri, hibrit ve elektrikli arabalara güç sağlamaktadır (Şekil 1) (Zheng ve ark., 2014). Ancak, geleneksel Li pillerin hala yüksek iç empedans, büyük voltaj değişiklikleri gibi eksikliklerinin yanı sıra maliyetlerinin de daha uygun hale getirilmesi gerekmektedir. Ayrıca, akıllı giyilebilir cihazların ve elektrikli araçların hızla gelişmesi, bu pillerin performansı için daha yüksek gereksinimler ortaya koymaktadır. Bu nedenle, ortaya çıkan cihazların ihtiyaçlarını karşılamak için mevcut ticari elektrot malzemelerini daha da iyileştirmek gerekmektedir. Çünkü mevcut LİP'ler elektrokimyasal olarak aktif elektrotlar ve yanıcı bir elektrolit içerir, böylece aşırı şarj veya dahili kısa devre gibi anormal koşullar altında hücrede oluşan ısı

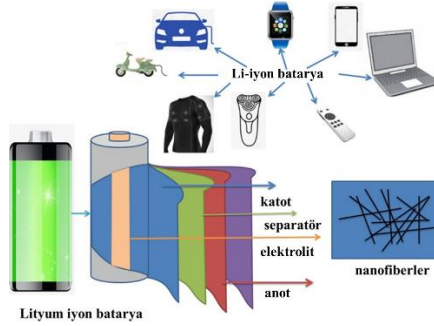
¹ Dr. Öğr. Üyesi, Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Karaman, Türkiye,
ORCID: 0000-0002-7860-0909

² Öğr. Gör., Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi, Ermenek Uysal ve Hasan Kalan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Karaman, Türkiye,
ORCID: 0000-0002-5414-2392

tehlikeli termal kaçak reaksiyonlarına yol açabilir. Bu güvenlik sorunu, LİP'lerin büyük ölçekli uygulamaları için önemli bir endişe kaynağı olmaya devam etmektedir. Daha az yanıcı bir katı elektrolit kullanımı güvenliğini artıracaktır, ancak katı elektrolitler sıvı elektrolitlere kıyasla daha zayıf iyonik iletkenliğe sahiptir (Cao ve ark., 2023).

Son yıllarda nanoteknoloji, 0,1-100 nm boyut aralığındaki maddeleri ve işlevlerini araştıran çok yönlü bir disiplin olarak ortaya çıkmıştır (Almetwally ve ark., 2014). Nanoyapılı malzemeler, boyuta bağlı yapısal davranışlardan kaynaklanan benzersiz özelliklere sahiptir (Li ve ark., 2021). Bu özellikleri sayesinde insan yaşamının birçok alanına girmeyi başarmışlardır (Cao ve ark., 2023). Nanofiberler (NF), nanoteller, nanotüpler ve nanoçubuklar gibi nanoyapılı malzemeler, benzersiz fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeniyle yoğun ilgi görmektedir (Shi ve ark., 2015). NF'ler, çok yüksek yüzey alanı/hacim oranına, yüksek gözenekliliğe ve özel mekanik, elektriksel veya kimyasal özelliklere sahip, nano ölçekte lifli yapılardır. NF'lerin üretim yöntemleri arasında termal olarak indüklenen faz ayrımı, çekme, şablon sentezi, kendi kendine montaj ve elektrospinning yer alır. İki boyutlu ve üç boyutlu yapılar, polimerler, inorganik seramikler ve kompozitler dahil olmak üzere çok sayıda malzemeden elde edilebilirler (Zhu ve ark., 2019; Jia ve ark., 2018). Nanomalzemeler, pil bileşenlerine benzersiz özellikler kazandırdıkları için son zamanlarda enerji depolama alanında yaygın olarak uygulanmaktadır. Örneğin, yüksek özgül yüzey alanları, büyük yüzey-hacim oranları, düzgün gözenek dağılımına sahip ayarlanabilir gözeneklilik ve kimyasal işlevselleştirmeleri nedeniyle NF'ler, organik katı polimer elektrolitlere dahil edildiğinde, bu elektrolitlerin performansını iyileştirmiştir (Ge ve ark., 2015). NF'ler, elektrotlarda yüklü parçacıklar için sürekli bir iletim yolu sağlayabilir, yük transferini ve iyon difüzyonunu destekleyebilir, yük transfer direncini azaltabilir ve kinetiği büyük ölçüde iyileştirebilir. NF'lerin yüksek özgül yüzey alanı, elektrot/elektrolit ara yüzünde iyon değişimini kolaylaştıran geniş bir reaksiyon temas alanı ve bol miktarda aktif bölge sağlar. Ek olarak, NF'lerin yüksek en-boy oranı onları esnek hale getirir, böylece elektrokimyasal reaksiyonlar sırasında aktif malzemelerin hacim genişlemesine uyum sağlamaya ve tekrarlanan döngülerde elektrotların yapısal bozulmasını bastırmaya yardımcı olabilir (Zhao ve ark., 2023). Li gömme malzemeleri olarak NF'ler, geniş yüzey alanları, küçük Li-iyon taşıma derinlikleri ve dayanıklı lifli ağ yapıları sayesinde polarizasyonu azaltma, geri dönüşümlü Li kapasitesini artırma ve hem anotların hem de katotların çevrim ömrünü uzatma yeteneğine sahiptir (Zheng ve ark., 2014). Araştırmacılar, 2000'li yılların başından bu yana LİP'lerde katot, anot, ayırıcı ve elektrolitlerin hazırlanması için özel yapılara sahip çeşitli NF malzemeleri kullanmaktadır

(Pampal ve ark., 2015). Sonuç olarak NF malzemeler, gelişmiş LİP'lerin araştırma ve geliştirmesinde önemli bir rol oynar (Şekil 1).



Şekil 1. Li-iyon bataryaların yapısı ve uygulama alanları (Cao ve ark., 2023).

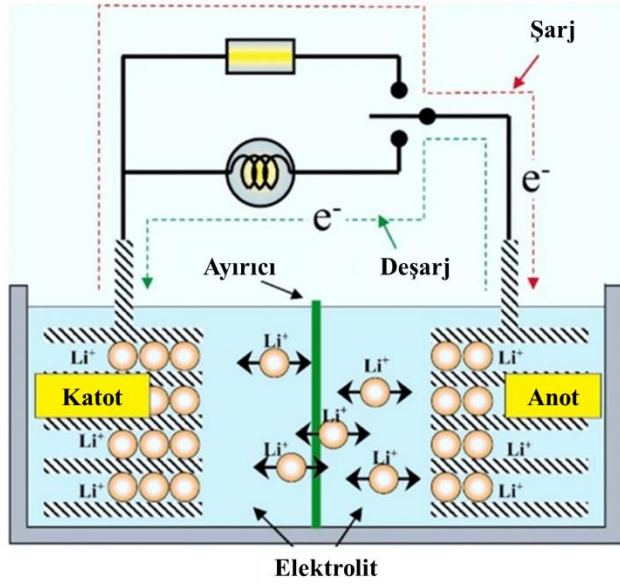
2. Li-iyon Bataryaların Temel Yapısı ve Çalışma Prensipleri

En gelişmiş şarj edilebilir pillerden biri olan LİP'ler, son yıllarda büyük ilgi görmektedir. Özellikle cep telefonları ve dizüstü bilgisayarlar gibi taşınabilir elektronik cihazlar için yaygın şekilde kullanılan mobil güç kaynakları olarak kullanılmaktadır (Deng, 2015). LİP'ler, gravimetrik ve hacimsel enerji açısından diğer ticari şarj edilebilir pillere kıyasla oldukça gelişmiştir.

Bir LİP temel olarak bir anot, bir katot, bir ayırıcı, elektrolitler, pozitif ve negatif iki akım toplayıcıdan oluşur. Hem anot hem de katot, Şekil 2'de gösterildiği gibi lityumu depolar (Huang ve ark., 2015). Genellikle lityum metal oksit yapıdaki katot, pilin pozitif terminali (deşarj sırasında) olarak işlev görür ve ticari olarak grafit karbondan oluşan anot ise negatif terminal olarak işlev görür (De las Casas ve Li, 2012). Ayırıcı, Li-iyon pillerin önemli bir bileşenidir ve elektrokimyasal reaksiyonlara doğrudan katılmasa bile, üretimleri, performansları ve güvenlikleri üzerinde büyük bir etkiye sahiptir (Wagas ve ark., 2019). Genellikle bir ayırıcı, bir hücredeki elektrotlar arasında fiziksel bir bariyer görevi gören, sıvı elektrolit depolayan ve döngü sırasında iyon göçüne izin veren gözenekli bir yalıtkan filmidir (Zhang ve ark., 2021). Geleneksel Li-iyon pillerde, Li tuzlarından (örneğin, LiPF₆) oluşan ve karbonat bazlı organik çözücülerin (örneğin, etilen karbonat (EC), dimetil karbonat (DMC) ve etil metil karbonat (EMC)) bir karışımında çözülmüş sıvı elektrolitler, genellikle katot ve anot arasındaki Li-iyon taşınması için ayırıcılarla birlikte kullanılır (Zhou ve ark., 2019).

Şarj işlemi sırasında, iki elektrot harici bir elektrik kaynağına bağlanır. Elektronlar katotta serbest bırakılmaya zorlanır ve harici olarak anoda doğru

hareket eder. Aynı anda Li iyonları ise aynı yönde hareket eder, fakat bu hareket elektrolit aracılığıyla dahili olarak katottan anoda doğru gerçekleşir. Bu şekilde, harici enerji, farklı kimyasal potansiyellere sahip anot ve katot malzemelerinde kimyasal enerji biçiminde, elektrokimyasal olarak pilde depolanır (Deng, 2015). Deşarj sırasında elektrolit, pozitif yüklü Li iyonlarını elektrolit ve ayırıcı aracılığıyla anottan katoda taşır. Li iyonlarının hareketi, anotta serbest elektronlar oluşturur ve bunlar daha sonra akım toplayıcısından güç sağlanan bir cihaz (akıllı telefon, dizüstü bilgisayar vb.) aracılığıyla negatif akım toplayıcısına akar. Elektrolit, pilin içindeki elektron akışını engeller (Huang ve ark., 2015). İki elektrottaki elektrokimyasal reaksiyonlar depolanan kimyasal enerjiyi serbest bırakır (Deng, 2015). Böylece elektrotlar üzerinde oluşan toplam Gibbs serbest enerji değişimi, seçilen elektrot malzemeleri tarafından belirlenir. Genel elektrokimyasal reaksiyon ve transfer edilen yükler göz önüne alındığında, teorik hücre voltajı tahmin edilebilir.



Şekil 2. Li-iyon pil çalışma prensibinin şeması (Cao ve ark., 2023).

LİP'lerin performansı, özgül enerji, hacimsel enerji, özgül kapasite, çevrilmenebilirlik, güvenlik, kötüye kullanım toleransı ve deşarj oranı gibi bir dizi parametreye göre değerlendirilebilir. Özgül enerji (Wh/kg), pilin birim kütlesi başına depolanabilen ve salınabilen enerji miktarını ölçer. Özgül kapasite (Ah/kg) ile çalışma akü voltajının (V) çarpılmasıyla özgül enerji elde edilebilir. Özgül kapasite, birim kütle başına geri dönüşümlü olarak depolanabilen yük

miktarını ölçer. Elektrokimyasal reaksiyonlardan salınan elektron sayısı ve ana bilgisayarın atom ağırlığı ile yakından ilişkilidir. Döngüsellik, Li-iyon yerleştirme ve çıkarma işlemlerinin, pilin önemli ölçüde enerji kaybetmesinden veya güç verdiği cihazın işlevini artık sürdürememesinden önceki şarj ve deşarj döngülerinin sayısı açısından geri döndürülebilirliğini ölçer. Pratikte, LİP'lerin döngü ömrü, pil kimyasına ek olarak deşarj derinliği, şarj durumu ve çalışma sıcaklığından etkilenir. Döngü ömrü, sıg deşarj derinliği döngüleri ve daha az şarj durumu salınımı ile birlikte yüksek sıcaklıktan kaçınılarak artırılır. Düşük sıcaklık şarjında grafit anot üzerinde Li dendrit oluşumu meydana gelebilir ve bundan kaçınılmalıdır. Çok hücreli Li-iyon piller için güvenlik gereksinimi çok yüksektir. Pil yönetim sistemleri, olası herhangi bir termal kaçacağı önlemek için genellikle pil hücrelerinde/paketlerinde/modüllerinde kullanılır. Örneğin, bir pil paketinin içinde pil hücresi arızası durumunda, bu sistemler belirli hücreyi tespit edip izole edebilir.

Katot malzemeleri voltaj ve lityum bileşiklerine göre kategorize edilebilir. Tipik olarak: 2 Volt katot malzemeleri 2-D (iki boyutlu) katmanlı yapıya sahip TiS_2 ve MoS_2 'dir; 3 Volt katot malzemeleri MnO_2 ve V_2O_5 'tir; 4 Volt katot malzemeleri 2-D katmanlı yapıya sahip $LiCoO_2$, $LiNiO_2$ ve 3-D spinel $LiMn_2O_4$ ve olivin $LiFePO_4$ 'tür; 5 Volt katot malzemeleri olivin $LiMnPO_4$, $LiCoPO_4$ ve $Li_2MxMn_{4-x}O_8$ ($M = Fe, Co$) spinel 3-D yapıdır. Genellikle, depolanan enerji hücre çalışma voltajıyla orantılı olduğundan yüksek katot voltajı tercih edilir. Ancak, yüksek voltajlı katot malzemelerini seçerken elektrolit kararlılığı dikkate alınmalıdır.

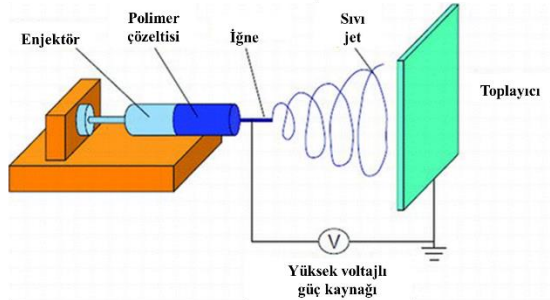
Endüstriyel olarak üretilen batarya hücreleri tipik olarak deşarj edilmiş halde monte edilir. Deşarj edilmiş katot (örneğin, lityum kobalt oksit, lityum demir fosfat) ve anot malzemeleri (örneğin, karbon) atmosferde kararlıdır, endüstriyel uygulamalarda da kolayca işlenebilir özelliktedir (Deng, 2015).

3. Nanofiber Teknolojisinin Temelleri

NF malzemelerinin hazırlama yöntemleri arasında esas olarak elektrospinning (elektroeğirme), çekme, şablon sentezi, faz ayırma vb. yer alır. Bu teknolojiler arasında elektrospinning, basit çalışma, geniş hammadde kaynakları yelpazesi, lif yapısının kolay kontrol edilebilirliği ve nispeten yüksek üretim verimliliği avantajları nedeniyle yaygın olarak kullanılır.

Elektrospinning teknolojisi, bir polimer çözeltisinin yüksek basınç altında elektrostatik olarak püskürtüldüğü ve gerildiği, onlarca nanometreden birkaç mikrometreye kadar çapa sahip sürekli lifler elde edildiği bir yöntemdir (Xue ve ark., 2017). Elektrospinning'in temel yapısı ve çalışma prensibi Şekil 3'te gösterilmiştir. Genel olarak, elektrospinning sistemi yüksek voltajlı güç kaynağı,

besleme sistemi ve fiber toplayıcıdan oluşur (Zhao ve ark., 2022). Elektrosprin işlemi sırasında, metal iğne yüksek voltajlı güç kaynağına bağlanır, toplama cihazı ise toprağa bağlanır. Bu iki uç arasında, on binlerce hatta yüz binlerce volta ulaşabilen güçlü bir elektrostatik alan oluşur. Bu yüksek voltajlı elektrik alanın etkisiyle, belirli bir viskoziteye sahip olan polimer çözeltisi kutuplanır ve yüklenir. İğne ucunda, 'Taylor konisi' adı verilen konik bir damlacık şekli oluşur (Ghomi ve ark., 2022). İğne ucuna uygulanan voltaj belirli bir kritik değeri aştığında, eğrilme damlacığının yüzeyindeki yüklerin itme kuvveti, yüzey geriliminden daha büyük hale gelir. Bu durumda, 'Taylor konisi' üzerinden yüksek hızda bir polimer jeti fırlamaya başlar. Bu jet, elektrik alan kuvvetlerinin etkisiyle gerilerek inceler; bu sırada çözücü buharlaşır ve polimer sertleşir. Sonuçta, bu polimer jeti toplayıcı yüzeye birikerek bir polimer NF filmi oluşturur. Elektrosprinning işleminde, polimer çözeltisinin özellikleri (polimerin bağlı molekül ağırlığı, çözelti viskozitesi, iletkenlik dahil), spin işlemi parametreleri (voltaj, enjeksiyon hızı, nozul çapı dahil), çevresel parametreler (sıcaklık, nem dahil) vb. NF'nin morfolojik yapısını etkilemektedir.



Şekil 3. Elektrosprinning düzeneğinin şeması (Zhang ve ark., 2011).

4. Nanofiberlerin Li-iyon Bataryalarda Kullanımı

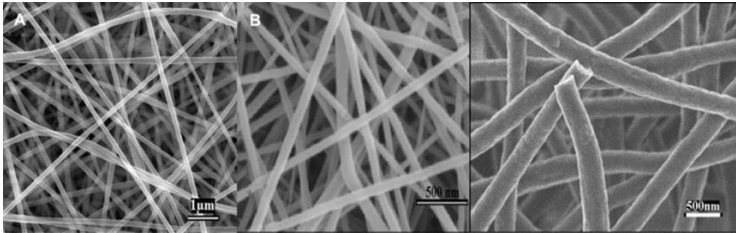
Nanoteknolojinin ortaya çıkışı, LİP'lerin geliştirilmesi için devrim niteliğinde fırsatlar getirmiştir. Malzemelerin boyutu mikrometreden nanometreye kadar değiştiğinde, ortaya çıkan boyut etkisi ve yüzey etkisi elektrot malzemelerine birçok önemli özellik kazandırmaktadır (Zhao ve ark., 2021-a). Bu nedenle, nanomalzemelerin enerji depolama alanında büyük uygulama potansiyeline sahip olması beklenmektedir (Zhao ve ark., 2021-b). NF'ler, enerji depolama uygulamalarında benzersiz işlevsel özellikler ve avantajlar gösterir (Zhao ve ark., 2022). Toz malzemeye göre yüksek alan/kütle oranına, daha kısa difüzyon yoluna ve daha hızlı kinetiğe sahip NF'leri elektrot malzemesi olarak kullanmak, LİP'lerde kullanılan Li miktarını azaltabilir, böylece LİP'lerin maliyetini düşürebilir ve performanslarını artırabilir. NF'ler, yüksek yüzey alanı,

mükemmel mekanik mukavemet, yüksek yüzey-hacim oranı ve esneklik gibi avantajlara sahiptir. Bu NF'ler akım toplayıcı ile iyi bir temas sağlar ve yüksek akım çalışması sırasında kolay Li difüzyonuna olanak tanır (Yoo ve ark., 2024).

4.1. Nanofiber Tabanlı Katot Malzemelerinin Uygulamaları

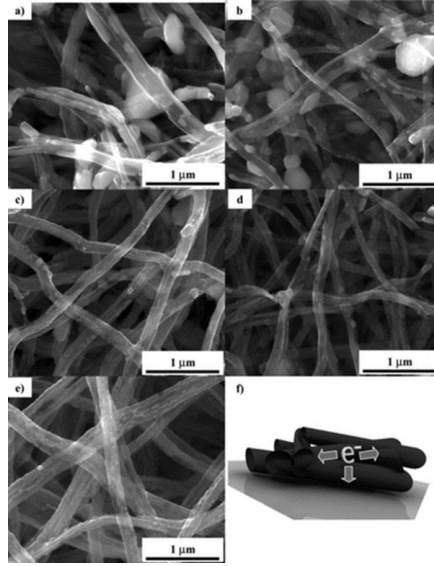
Katot malzemeleri Li-iyon bataryaların önemli bir parçasıdır, lakin elektrokimyasal performanslarından dolayı bu pillerin geliştirilmesini kısıtlamaktadır. Şu anda piyasada kullanılan katot malzemeleri esas olarak LiCoO_2 ile temsil edilen katmanlı bir yapı, LiMn_2O_4 ile temsil edilen bir spinel yapı ve LiFePO_4 ile temsil edilen bir olivin yapısı olarak ayrılır (Zhao ve ark., 2022). Katotlardaki aktif malzemeler enerji depolama için gerekli elektrokimyasal süreçleri mümkün kılar. Ancak, zayıf iletkenlik, düşük iyon difüzyonu ve yapısal kararsızlık gibi aktif malzemelerin içsel eksiklikleri nedeniyle iletkenler ve bağlayıcılar gibi diğer bileşenlere de ihtiyaç duyulur. LİP katotlarında kullanılan elektrospunlenmiş NF'ler, fiberler arasında oluşan dallanmalar sayesinde yük transfer kanalları oluşturur ve yapısal olarak yüksek gözenekliliğe sahiptir. Bu özellikler, üstün elektrokimyasal performans sağlar (Pampal ve ark., 2015). Ayrıca, elektrospin yöntemiyle NF yapıları içinde aktif parçacıkların boyutu da kontrol edilebilir. Aktif parçacık boyutunun küçültülmesi, iyonların kat ettiği mesafeyi kısaltır ve böylece şarj/deşarj hızını artırır. Aktif malzemelerin NF'ler içinde ya da yüzeyinde eşit şekilde dağılabilmesi için, elektrospin işleminden önce aktif malzeme öncüllerinin polimer çözeltisiyle karıştırılması gerekir.

Li-iyon piller için yüksek kapasiteli ve uzun ömürlü katot malzemeleri geliştirmeyi amaçlayan bir çalışmada elektrospin tekniği kullanılarak, $\text{Li}_2\text{Mn}_{0.8}\text{Fe}_{0.2}\text{SiO}_4$ parçacıkları, iletken karbon NF matrisi içinde homojen bir şekilde dağıtılmıştır (Zhang ve ark., 2012) (Şekil 4). Bu yapı, elektron ve iyon iletim yollarını kısaltarak reaksiyon kinetiğini hızlandırmış ve parçacıkların aglomerasyonunu önlemiştir. Bu çalışma, elektrospin tekniğiyle, LİP'lerde yüksek kapasiteli ve uzun ömürlü katot malzemeleri geliştirmek için etkili bir yaklaşım sunmaktadır.



Şekil 4. $\text{Li}_2\text{Mn}_{0.8}\text{Fe}_{0.2}\text{SiO}_4/\text{KNF}$ 'lerin SEM görüntüleri (Zhang ve ark., 2012).

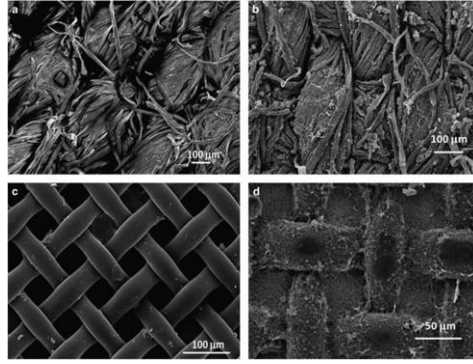
$\text{LiFe}_{1-y}\text{Mn}_y\text{PO}_4/\text{C}$ nanofiber kompozitleri, ticari olarak temin edilebilen öncül maddeler ($\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, $\text{FeSO}_4\cdot 7\text{H}_2\text{O}$, $\text{MnSO}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$, H_3PO_4 ve polivinilpirolidon (PVP)) kullanılarak elektrospın yöntemiyle sentezlenmiştir (Şekil 5) (Von Hagen ve ark., 2012). Bu çalışma, NF kompozitlerinin, LİP’lerde bağlayıcı ve iletken katkı maddesi gerektirmeyen, kendi kendini destekleyen katot malzemeleri olarak kullanılabileceğini göstermektedir.



Şekil 5. $\text{LiFe}_{1-y}\text{Mn}_y\text{PO}_4/\text{C}$ nanofiberlerin SEM görüntüleri (Von Hagen ve ark., 2012).

$\text{LiFePO}_4/\text{karbon}$ nanotüp/karbon ($\text{LiFePO}_4/\text{KNT}/\text{C}$) kompozit NF’ler, elektrospın yöntemi ile sentezlenmiştir (Toprakci ve ark., 2012). Poliakrilonitril (PAN) hem elektrospın ortamı hem de karbon kaynağı olarak kullanılmıştır. Fonksiyonelleştirilmiş KNT’lerin karbon matris içinde iyi dağıldığı ve kompozit NF’lerin elektrokimyasal performansını artırdığı bulunmuştur. Sonuç olarak, bu kompozit NF’leri kullanan hücreler, yüksek kapasite, uzun döngü ömrü ve iyi hız performansı açısından başarılı sonuçlar göstermiştir. Ayrıca bu NF’lerin, LİP’lerde bağlayıcı gerektirmeyen, yüksek performanslı katot malzemeleri olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Yang ve ark., polianilin (PANI) ve fosfomolibdik asit ($\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$) polianyonlarından oluşan hibrit NF’leri sentezlemiştir (Şekil 6) (Yang ve ark., 2013). Bu hibrit NF’ler, 0.1 C akım hızında 183.4 mAh g^{-1} özgül kapasite sunmuş ve 50 döngü sonrasında kapasitenin %80.7’sini korumuştur. Bu çalışma, polianilin ve polikarboksilat

hibrit NF'lerin, LİP'lerde yüksek kapasite ve uzun döngü ömrü sunan katot malzemeleri olarak potansiyelini ortaya koymaktadır.



Şekil 6. PANI/ $\text{PMO}_{12}\text{O}_{40}^{3-}$ nanofiberlerin SEM görüntüleri (Yang ve ark., 2013).

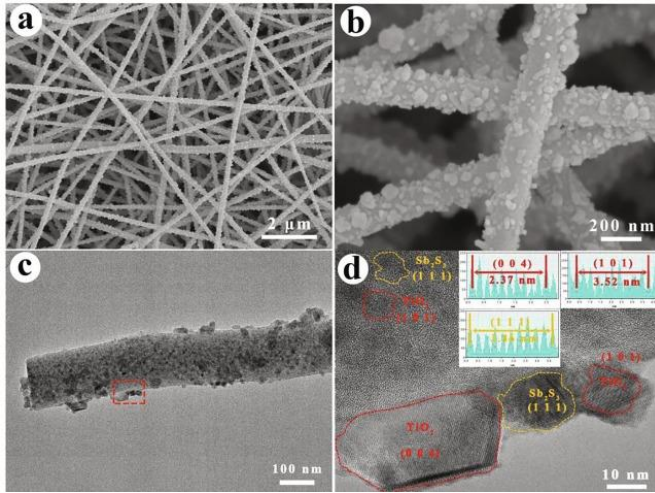
Liu ve ark., LiFePO_4 /grafen oksit (rGO)/KNF kompozitlerini sentezlemişlerdir (Liu ve ark., 2023). Geliştirilen LiFePO_4 /rGO/KNF katotları, 0.5 C akım hızında 167 mAh g^{-1} başlangıç kapasitesi göstermiş ve 1 C akım hızında 200 döngü sonrasında 150 mAh g^{-1} tersinir kapasiteyi korumuştur. Yapılan analizler, bu kompozitlerin yüksek iyon difüzyon katsayısına ($8.82 \times 10^{-12} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$) sahip olduğunu ortaya koymuştur. Bu fiber yapı, esnekliği ve yüksek iletkenliği sayesinde LİP'lerde hızlı şarj/deşarj yeteneğini artırmakta ve uzun döngü ömrü sağlamaktadır. Ayrıca, bağlayıcı ve metal akım toplayıcı gerektirmeyen yapısı, esnek elektronik cihazlar ve giyilebilir teknolojiler gibi uygulamalarda kullanım potansiyelini artırmaktadır.

4.2. Nanofiber Tabanlı Anot Malzemelerinin Uygulamaları

Anot malzemeleri de Li-iyon bataryaların önemli bir bileşenidir ve pil performansı üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Anot malzemeleri farklı Li depolama mekanizmalarına göre, üç kategoriye ayrılabilirler: ekleme, dönüştürme ve alaşım tipi anot malzemeleri (Zhao ve ark., 2022). Anot, LİP'lerin enerji ve güç yoğunluğunu belirlemede kritik bir rol oynar. Geleneksel toz bazlı anotlarla karşılaştırıldığında, NF anotlar hızlı iyon/elektron taşınması, aktif malzemelerin yüksek kullanımı, kararlı yapı ve deformasyon direnci gibi önemli avantajlar sergiler. NF anotların bu özellikleri tek boyutlu morfoloji, yüksek yüzey alanı ve ayarlanabilir yapıdan kaynaklanmaktadır. Anotlar da katotlar gibi yüksek iletkenlik, verimli iyon transfer yolu, yüksek kapasiteli aktif malzeme, iyi kimyasal ve mekanik kararlılık gereksinimlerini karşılamalıdır. Elektrosinning,

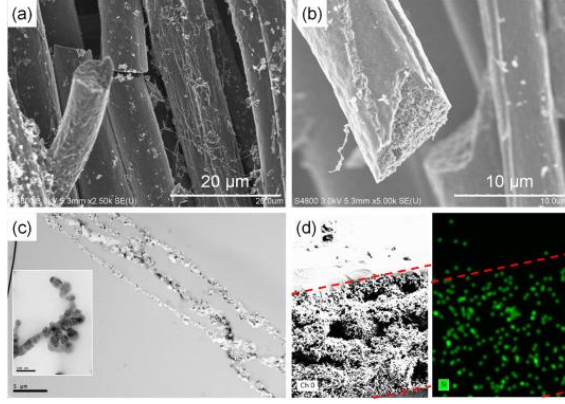
birçok malzemeye gerekli yapıyı elde edebildiği için NF anotlar hazırlamak için en yaygın kullanılan yöntemdir (Cao ve ark., 2023).

Xia ve ark., esnek elektronik cihazlar için yüksek performanslı ve mekanik olarak dayanıklı anot malzemeleri geliştirmeyi amaçladıkları bir çalışmada antimon sülfür (Sb_2S_3), titanyum dioksit (TiO_2) ve karbon (C) içeren NF anotları elektrospinleme yöntemiyle sentezlemişlerdir (Şekil 7) (Xia ve ark., 2021). Elde edilen $\text{Sb}_2\text{S}_3/\text{TiO}_2/\text{C}$ NF membranlar, katlanabilir, bükülebilir ve döndürülebilir özelliklere sahip olup, 4 kat katlandıktan sonra bile bütünlüklerini korumuştur. Bu çalışma, elektrospinleme yöntemiyle üretilen $\text{Sb}_2\text{S}_3/\text{TiO}_2/\text{C}$ NF anotların, LİP'lerde yüksek performans ve mekanik esneklik sunarak, esnek elektronik cihazlar için umut verici bir çözüm olduğunu ortaya koymaktadır.



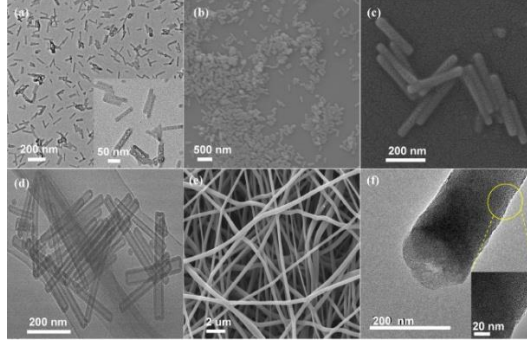
Şekil 7. $\text{Sb}_2\text{S}_3/\text{TiO}_2/\text{C}$ nanofiberlerinin SEM ve TEM görüntüleri (Xia ve ark., 2021).

Pei ve ark., LİP'ler için yüksek kapasiteli ve uzun ömürlü anot malzemeler üretmek amacıyla karbon/silikon kompozit NF'ler sentezlemiştir (Şekil 8) (Pei ve ark., 2023). %40 silikon içeriğine sahip bu kompozit anotlar, yaklaşık 900 mAh g^{-1} özgül kapasiteye ulaşmış ve 50. döngüden 250. döngüye kadar kapasitenin %90'ı korunmuştur. Bu çalışma, yüksek silikon içeriğine sahip karbon/silikon kompozit anotların, LİP'lerde yüksek enerji yoğunluğu ve uzun döngü ömrü sunabileceğini göstermektedir.



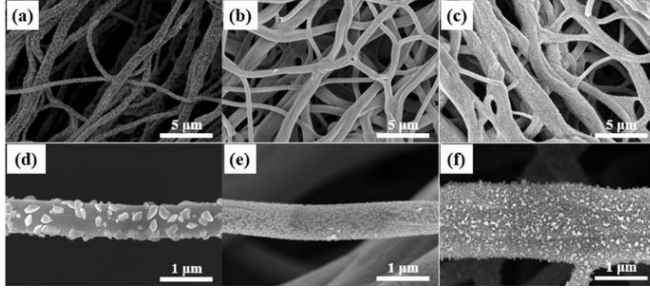
Şekil 8. PVA/Si/PAN nanofiberlerinin TEM ve SEM görüntüleri (Pei ve ark., 2023).

Wang ve ark., lityum molibdat (Li_2MoO_4) nanoparçacıklarını karbon nanofiberler (KNF) ile birleştirerek $\text{Li}_2\text{MoO}_4/\text{KNF}$ kompozit anot malzemesini sentezlemişlerdir (Wang ve ark., 2022). $\text{Li}_2\text{MoO}_4/\text{KNF}$ anotları, 100 mA g^{-1} akım yoğunluğunda 2. döngüde 830 mAh g^{-1} kapasiteye ulaşmış ve 100 döngü sonunda 760 mAh g^{-1} kapasiteyi korumuştur. KNF'ler, Li_2MoO_4 parçacıklarını destekleyerek elektron iletkenliğini artırmakta ve yapısal bütünlüğü korumaktadır. Bu çalışma, $\text{Li}_2\text{MoO}_4/\text{KNF}$ kompozit anot malzemesinin, LİP'lerde yüksek kapasite, uzun döngü ömrü ve yüksek hız performansı sunduğunu göstermektedir. Karbon nanofiberlerin katkısı, Li_2MoO_4 'ün dezavantajlarını azaltmakta ve elektrokimyasal performansı artırmaktadır. Yang ve ark., SnTe (kalay tellürid) nanoparçacıklarının KNF yapıları içinde homojen şekilde dağıtıldığı, esnek ve serbest durabilen bir anot malzemesi geliştirmiştir (Yang ve ark., 2022). KNF'lerin esnek yapısı ve iyi iletkenliği sayesinde hem mekanik stabilite hem de hızlı elektron/iyon taşınması sağlanmıştır. Si ve ark., bağlayıcı kullanmadan doğrudan anot olarak kullanılabilen, SiO_2 nanotüpler ve KNF'ler içeren bir mat yapı geliştirmiştir (Si ve ark., 2022). Bu çalışma ile Li-iyon bataryalar için yüksek performanslı, hafif ve esnek anot üretimi yapılmıştır (Şekil 9).



Şekil 9. SiO₂-KNF'lerin TEM ve SEM görüntüleri (Si ve ark., 2022).

Son yıllarda, MXene temelli malzemeler lityum-iyon bataryalar için umut vadeden anot adayları olarak dikkat çekmektedir. Bu kapsamda, Seo ve ark., geliştirdikleri hollow Ti₃C₂ MXene/KNF kompozit yapının yüksek performanslı anot özelliklerini ortaya koymuştur (Seo ve ark., 2021). Elde edilen yapının, hem yüksek elektrik iletkenliği hem de esnekliği sayesinde, batarya performansını önemli ölçüde artırdığı rapor edilmiştir. Son dönemde yüksek entropili oksitler (HEO'lar), özellikle lityum-iyon bataryalar için yeni nesil anot malzemeleri arasında ön plana çıkmaktadır. Bu doğrultuda, Triolo ve ark., elektrospon yöntemiyle ürettikleri spinel yapılu yüksek entropili oksit ((Mn_{0.2}Fe_{0.2}Co_{0.2}Ni_{0.2}Zn_{0.2})₃O₄) NF'lerin şarj depolama mekanizmasını detaylı bir şekilde araştırmıştır (Triolo ve ark., 2023). Çalışmada, yüksek sıcaklıkta ısıtıl işlem uygulanmasıyla stabilize edilen NF'ler, homojen element dağılımı ve iyi kristallenme özellikleri göstermiştir. Bu çalışma, yüksek entropili oksitlerin elektrospon yöntemiyle NF forma getirilmesinin, lityum-iyon bataryalar için etkili ve dayanıklı anot malzemeleri geliştirilmesinde önemli bir yaklaşım olabileceğini göstermektedir. Su ve ark., elektrospon yöntemiyle ürettikleri SnSb/TiO₂/CNF kompozit yapının anot performansını detaylı şekilde incelemiştir (Su ve ark., 2025). Çalışmada, SnSb alaşımı ve TiO₂ nanoparçacıkları birlikte KNF matrisi içerisine başarılı bir şekilde entegre edilmiştir (Şekil 10). KNF ağı hem mekanik dayanıklılık hem de yüksek elektrik iletkenliği sağlayarak genel elektrokimyasal performansı iyileştirmiştir. Hazırlanan SnSb/TiO₂/KNF anotlar, yüksek özgül kapasite, uzun çevrim ömrü ve iyi hız dayanımı sergilemiştir.



Şekil 10. SnSb/TiO₂/KNF'lerin SEM görüntüleri (Su ve ark., 2025).

5. Sonuç

LİP'leri geliştirmek için nanofiber malzemelerin kullanımına olan ilgi artmaktadır. NF malzemelerin benzersiz özellikleri özetlenmiş ve elektrokimyasal aktiviteleri iyileştirmek ve optimize etmek için çeşitli tasarım stratejileri vurgulanmıştır. Katot ve anot olmak üzere iki pil bileşenindeki NF uygulamaları ayrıntılı olarak tartışılmıştır. Elektrodeğirilmiş NF malzemeleri, yüksek özgül yüzey alanı, güçlü yapısal tasarımı, dayanıklılık ve mükemmel esneklik avantajlarına sahiptir. Li-iyon batarya elektrot malzemelerine NF yapısı eklenerek, geleneksel dökme malzemelerin dezavantajlarının üstesinden gelinir ve pillerin performansı önemli ölçüde iyileştirilebilir. Araştırmacılar elektrospinning işlemiyle LİP'ler için elektrot olarak karbon, silikon, metal oksitler ve alaşımlar gibi çeşitli NF kompozitleri hazırlamışlardır. Elektrospinning NF elektrotları, aktif malzemelerin kapasitesini ve iletkenliğini iyileştirme, elektrot hacmi genişlemesini azaltma ve elektrot yapılarını stabilize etme konusunda önemli ilerlemeler kaydetmiş olsa da, malzeme yapısı tasarımında, performans optimizasyonunda ve pratik uygulamalarda hala büyük zorluklara sahiptir. Özetle, NF malzemeler LİP teknolojileri için önemli yapı malzemeleri haline gelmiştir. NF tabanlı malzemelerin mevcut kullanımından elde edilen sonuçlar ümit verici olsa da, yeni nesil LİP'lerde pratik uygulamalarını sağlamak için sorunların ele alınması gerekmektedir. NF malzemelerin mimarisi, üretimi ve sistem entegrasyonundaki yeni gelişmeler, Li-iyon pil teknolojisinin ilerlemesini hızlandıracaktır.

Kaynaklar

- Almetwally, A. A., El-Sakhawy, M., Elshakankery, M. H., & Kasem, M. H. (2017). Technology of nano-fibers: Production techniques and properties-Critical review. *J. Text. Assoc*, 78(1), 5-14.
- Cao, X., Ma, C., Luo, L., Chen, L., Cheng, H., Orenstein, R. S., & Zhang, X. (2023). Nanofiber materials for lithium-ion batteries. *Advanced Fiber Materials*, 5(4), 1141-1197.
- De las Casas, C., & Li, W. (2012). A review of application of carbon nanotubes for lithium ion battery anode material. *Journal of Power Sources*, 208, 74-85.
- Deng, D. (2015). Li-ion batteries: basics, progress, and challenges. *Energy Science & Engineering*, 3(5), 385-418.
- Ge, Y., Zhu, J., Lu, Y., Chen, C., Qiu, Y., & Zhang, X. (2015). The study on structure and electrochemical sodiation of one-dimensional nanocrystalline TiO₂@ C nanofiber composites. *Electrochimica Acta*, 176, 989-996.
- Ghomi, E. R., Khosravi, F., Neisiany, R. E., Shakiba, M., Zare, M., Lakshminarayanan, R., ... & Ramakrishna, S. (2022). Advances in electrospinning of aligned nanofiber scaffolds used for wound dressings. *Current Opinion in Biomedical Engineering*, 22, 100393.
- Huang, P., Wang, Q., Li, K., Ping, P., & Sun, J. (2015). The combustion behavior of large scale lithium titanate battery. *Scientific reports*, 5(1), 7788.
- Jia, H., Dirican, M., Chen, C., Zhu, J., Zhu, P., Yan, C., ... & Zhang, X. (2018). Reduced graphene oxide-incorporated SnSb@ CNF composites as anodes for high-performance sodium-ion batteries. *ACS applied materials & interfaces*, 10(11), 9696-9703.
- Li, Y., Zhu, J., Cheng, H., Li, G., Cho, H., Jiang, M., ... & Zhang, X. (2021). Developments of advanced electrospinning techniques: A critical review. *Advanced Materials Technologies*, 6(11), 2100410.
- Liu, J., Hu, X., Ran, F., Wang, K., Dai, J., & Zhu, X. (2023). Electrospinning-assisted construction of 3D LiFePO₄@ rGO/carbon nanofibers as flexible cathode to boost the rate capabilities of lithium-ion batteries. *Ceramics International*, 49(1), 1401-1408.
- Pampal, E. S., Stojanovska, E., Simon, B., & Kilic, A. (2015). A review of nanofibrous structures in lithium ion batteries. *Journal of Power Sources*, 300, 199-215.
- Pei, Y., Wang, Y., Chang, A. Y., Liao, Y., Zhang, S., Wen, X., & Wang, S. (2023). Nanofiber-in-microfiber carbon/silicon composite anode with high silicon content for lithium-ion batteries. *Carbon*, 203, 436-444.

- Seo, D., Kim, M. R., Kyu Song, J., Kim, E., Koo, J., Kim, K. C., ... & Won Ahn, C. (2022). Hollow Ti₃C₂ MXene/Carbon Nanofibers as an Advanced Anode Material for Lithium-Ion Batteries. *ChemElectroChem*, 9(1), e202101344.
- Shi, X., Zhou, W., Ma, D., Ma, Q., Bridges, D., Ma, Y., & Hu, A. (2015). Electrospinning of nanofibers and their applications for energy devices. *Journal of Nanomaterials*, 2015(1), 140716.
- Si, L., Yan, K., Li, C., Huang, Y., Pang, X., Yang, X., ... & Xu, C. C. (2022). Binder-free SiO₂ nanotubes/carbon nanofibers mat as superior anode for lithium-ion batteries. *Electrochimica Acta*, 404, 139747.
- Su, M., Lei, Y., Li, J., Chen, Y., Niu, P., Dou, A., ... & Zhou, Y. (2025). Electrospinning of SnSb/TiO₂@ carbon nanofibers anode for lithium-ion batteries. *Ceramics International*.
- Toprakci, O., Toprakci, H. A., Ji, L., Xu, G., Lin, Z., & Zhang, X. (2012). Carbon nanotube-loaded electrospun LiFePO₄/carbon composite nanofibers as stable and binder-free cathodes for rechargeable lithium-ion batteries. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 4(3), 1273-1280.
- Triolo, C., Maisuradze, M., Li, M., Liu, Y., Ponti, A., Pagot, G., ... & Santangelo, S. (2023). Charge storage mechanism in electrospun spinel-structured high-entropy (Mn_{0.2}Fe_{0.2}Co_{0.2}Ni_{0.2}Zn_{0.2})₃O₄ oxide nanofibers as anode material for Li-ion batteries. *Small*, 19(46), 2304585.
- Von Hagen, R., Lormann, H., Möller, K. C., & Mathur, S. (2012). Electrospun LiFe_{1-y}Mn_yPO₄/C Nanofiber Composites as Self-Supporting Cathodes in Li-Ion Batteries. *Advanced Energy Materials*, 2(5), 553-559.
- Waqas, M., Ali, S., Feng, C., Chen, D., Han, J., & He, W. (2019). Recent development in separators for high-temperature lithium-ion batteries. *Small*, 15(33), 1901689.
- Wang, J., Yao, J., Li, W., Zhu, W., Yang, J., Zhao, J., & Gao, L. (2022). Lithium molybdate composited with carbon nanofibers as a high-capacity and stable anode material for lithium-ion batteries. *Energy Materials*, 2(4), N-A.
- Xia, J., Zhang, X., Yang, Y., Wang, X., & Yao, J. (2021). Electrospinning fabrication of flexible, foldable, and twistable Sb₂S₃/TiO₂/C nanofiber anode for lithium ion batteries. *Chemical Engineering Journal*, 413, 127400.
- Xue, J., Xie, J., Liu, W., & Xia, Y. (2017). Electrospun nanofibers: new concepts, materials, and applications. *Accounts of chemical research*, 50(8), 1976-1987.

- Yang, H., Song, T., Liu, L., Devadoss, A., Xia, F., Han, H., ... & Paik, U. (2013). Polyaniline/polyoxometalate hybrid nanofibers as cathode for lithium ion batteries with improved lithium storage capacity. *The Journal of Physical Chemistry C*, 117(34), 17376-17381.
- Yang, M., Zhang, W., Su, D., Wen, J., Liu, L., & Wang, X. (2022). Flexible SnTe/carbon nanofiber membrane as a free-standing anode for high-performance lithium-ion and sodium-ion batteries. *Journal of Colloid and Interface Science*, 605, 231-240.
- Yoo, J., Kim, D. H., & Pyo, S. G. (2024). Eletrospinning: Improving the Performance of 1-D Nanofibers Used in Anodes, Cathodes, and Separators in Lithium-Ion Batteries. *International Journal of Energy Research*, 2024(1), 1847943.
- Yue, L., Ma, C., Yan, S., Wu, Z., Zhao, W., Liu, Q., ... & Sun, X. (2022). Improving the intrinsic electronic conductivity of NiMoO₄ anodes by phosphorous doping for high lithium storage. *Nano Research*, 15(1), 186-194.
- Zhang, L., Li, X., Yang, M., & Chen, W. (2021). High-safety separators for lithium-ion batteries and sodium-ion batteries: advances and perspective. *Energy Storage Materials*, 41, 522-545.
- Zhang, S., Li, Y., Xu, G., Li, S., Lu, Y., Toprakci, O., & Zhang, X. (2012). High-capacity Li₂Mn_{0.8}Fe_{0.2}SiO₄/carbon composite nanofiber cathodes for lithium-ion batteries. *Journal of Power Sources*, 213, 10-15.
- Zhang, X., Ji, L., Toprakci, O., Liang, Y., & Alcoutlabi, M. (2011). Electrospun nanofiber-based anodes, cathodes, and separators for advanced lithium-ion batteries. *Polymer Reviews*, 51(3), 239-264.
- Zhao, W., Gao, L., Ma, X., Yue, L., Zhao, D., Li, Z., ... & Sun, X. (2022). An exquisite branch–leaf shaped metal sulfoselenide composite endowing an ultrastable sodium-storage lifespan over 10000 cycles. *Journal of Materials Chemistry A*, 10(32), 16962-16975.
- Zhao, W., Gao, L., Yue, L., Wang, X., Liu, Q., Luo, Y., ... & Sun, X. (2021). Constructing a hollow microflower-like ZnS/CuS@C heterojunction as an effective ion-transport booster for an ultrastable and high-rate sodium storage anode. *Journal of Materials Chemistry A*, 9(10), 6402-6412.
- Zhao, W., Wang, X., Ma, X., Yue, L., Liu, Q., Luo, Y., ... & Sun, X. (2021). In situ tailoring bimetallic–organic framework-derived yolk–shell NiS₂/CuS hollow microspheres: an extraordinary kinetically pseudocapacitive nanoreactor for an effective sodium-ion storage anode. *Journal of Materials Chemistry A*, 9(28), 15807-15819.

- Zhao, Y., Yan, J., Yu, J., & Ding, B. (2023). Electrospun Nanofiber Electrodes for Lithium-Ion Batteries. *Macromolecular Rapid Communications*, 44(4), 2200740.
- Zheng, G., Lee, S. W., Liang, Z., Lee, H. W., Yan, K., Yao, H., ... & Cui, Y. (2014). Interconnected hollow carbon nanospheres for stable lithium metal anodes. *Nature nanotechnology*, 9(8), 618-623.
- Zhou, D., Tkacheva, A., Tang, X., Sun, B., Shanmukaraj, D., Li, P., ... & Wang, G. (2019). Stable conversion chemistry-based lithium metal batteries enabled by hierarchical multifunctional polymer electrolytes with near-single ion conduction. *Angewandte Chemie International Edition*, 58(18), 6001-6006.
- Zhu, P., Yan, C., Zhu, J., Zang, J., Li, Y., Jia, H., ... & Zhang, X. (2019). Flexible electrolyte-cathode bilayer framework with stabilized interface for room-temperature all-solid-state lithium-sulfur batteries. *Energy Storage Materials*, 17, 220-225.

Longevity Modulation By Plant-Derived Compounds In Yeast: Pathway-Oriented Perspectives

Tülay TURGUT GENÇ^{1*}, Melih GÜNAY², Mümin SARGIN³

Abstract

Herbal extracts have been emerged as promising modulators of aging-related processes. This chapter provides a comprehensive overview of key phytochemicals, including polyphenols, flavonoids, alkaloids, and terpenoids, and their effects on oxidative stress regulation, autophagy, mitochondrial maintenance, nutrient signaling, and epigenetic control. Compounds such as resveratrol, curcumin, hesperidin, caffeine, and astaxanthin are examined in detail, with particular emphasis on their mechanisms of action, dose dependency, and synergistic interactions. Drawing on nearly two decades of scientific research, this chapter synthesizes findings from a wide range of experimental studies to highlight how yeast serves as a powerful model system for uncovering natural anti-aging strategies with potential relevance to higher organisms.

Keywords: Aging, Antioxidants, Caloric restriction mimetics, Geroprotective compounds, *Saccharomyces cerevisiae*

¹ Department of Biology, Science Faculty, Çanakkale Onsekiz Mart University, 17020, Çanakkale, Türkiye. tturgutgenc@comu.edu.tr ORCID: 0000-0001-5074-3572

² School of Graduate Studies, Department of Bioinformatics and System Biology, Çanakkale Onsekiz Mart University, 17020, Çanakkale, Türkiye. melihgunay@comu.edu.tr ORCID: 0000-0003-0336-3010

³ School of Graduate Studies, Department of Biology, Çanakkale Onsekiz Mart University, 17020, Çanakkale, Türkiye. muminsargin@gmail.com ORCID: 0000-0003-4290-4457

Yeast as a model organism in anti-aging research

Saccharomyces cerevisiae (Baker's yeast) is one of the most widely used eukaryotic model organisms, valued for its simplicity and deep conservation of core cellular pathways shared with higher organisms. As a genetically tractable eukaryote with fully sequenced genome and short generation time, *S. cerevisiae* has become a cornerstone model in molecular and aging biology (Kaeberlein 2010, Longo et al. 2012). These features have positioned *S. cerevisiae* at the forefront of studies on the cell cycle, DNA repair, signal transduction, metabolism, autophagy, and aging. Notably, several Nobel Prizes in Physiology or Medicine, including those awarded in 2001, 2015, and 2016, were based on groundbreaking discoveries made using the yeast model, underscoring its foundational role in molecular biology and medicine.

The short lifespan of yeast enables rapid and efficient examination of molecular aging mechanisms and allows high-throughput screening of genes and bioactive compounds with potential lifespan-extending effects (Leonov et al. 2015, Kwong et al. 2021). Several evolutionary conserved aging-related pathways, including the sirtuin family and the Target of Rapamycin (TOR) signaling pathway, were first discovered in yeast and later validated in metazoans (Medvedik et al., 2007; Powers et al., 2006). Additionally, yeast serves as a robust platform for investigating hormesis-the concept that mild stress can induce protective responses that promote longevity (Goldberg et al., 2010; Rattan & Demirovic, 2010).

Over the past two decades, research has increasingly focused on how plant-derived natural products and extracts influence aging in this organism. While the health-promoting effects of medicinal plants have long been recognized in traditional systems, modern biogerontology has only recently begun to examine these claims at the molecular level (Menendez et al., 2013; Minois et al., 2011). Compounds such as polyphenols, flavonoids, alkaloids, and terpenoids have shown to extend yeast lifespan and modulate conserved aging pathways relevant to mammals as well (Howitz et al., 2003; Alugoju et al., 2018a).

This chapter synthesizes key findings from the past twenty years on the anti-aging effects of natural products in *S. cerevisiae*. It begins by outlining the experimental models and markers used, then explores the mechanism through which phytochemicals influence aging. Finally, it offers a critical evaluation of current knowledge and highlights promising avenues for future research.

Experimental Models and Molecular Readouts of Aging

Aging research in *S. cerevisiae* primarily relies on two well-established models: replicative lifespan and chronological lifespan. Replicative lifespan (RLS)

refers to the number of mitotic divisions a single yeast mother cell can undergo before entering senescence (Longo et al. 2012). A typical yeast cell divides approximately 25 times. RLS is measured by following individual virgin daughter cells and counting the number of daughter cells they produce. Traditionally, micromanipulation techniques were used to separate mother cells from their daughters after each division. More recently, microfluidic devices and automated imaging systems have enabled high-throughput precise analysis of RLS.

As replicative age increases, mother cells accumulate bud scars, enlarging in size, and exhibiting deterioration of the actin cytoskeleton. Damaged cellular components are retained in the mother cell rather than being passed to daughters (Crispo 2007, Kaeberlein 2010). A critical factor in RLS limitation is the buildup of extra chromosomal RNA circles (ERCs) in the nucleolus. The *SIR2* (Silent Information Regulator 2) gene extends lifespan by suppressing ERC accumulation, whereas *FOBI* (Fork Blocking less 1) promotes their formation and thus accelerates aging (Kaeberlein 2010).

Chronological lifespan (CLS) measures the survival time of non-dividing yeast cells during the stationary phase (Longo et al. 2012). In CLS assays, yeast is cultured in either rich or synthetic media and allowed to transition from log phase to stationary phase. Over time, viability declines and is tracked through population-based survival curves using colony forming unit (CFU) assays or outgrowth assays (Hu et al., 2013, Murakami and Kaeberlein, 2009). These curves are analyzed similarly to Kaplan-Meier survival curves in mammalian studies.

Environmental conditions can significantly influence CLS outcomes. For instance, maintaining alkaline pH or removing acetic acid from the culture medium has been shown to extend lifespan (Burtner et al. 2009). Upon glucose depletion, yeast shifts to ethanol metabolism, however, accumulated acetate can become toxic and accelerate cell death. In the stationary phase, cells accumulate energy stores such as glycogen and trehalose and reprogram their metabolism to cope with nutrient limitation (Shi et al. 2010). Resistance to oxidative stress is closely linked to chronological longevity. Yeast strains lacking cytosolic (*SOD1*) or mitochondrial (*SOD2*) superoxide dismutases exhibit significantly shortened CLS and RLS compared to wild type (Pan et al. 2011, Ruetenik and Barrientos 2018). In contrast, mutants with enhanced antioxidant defenses live longer, emphasizing the central role of oxidative damage in aging.

Beyond survival measurements, stress tolerance assays are commonly performed to assess functional resilience during aging. For instance, cells may be challenged with acute oxidative stress (e.g., hydrogen peroxide) or astaxanthin during stationary phase to evaluate survival (Tran and Green 2019, Sudharshan et al. 2019). Similarly, resistance to heat shock or osmotic stress is used to

determine the protective capacity by herbal extracts (Baldi et al. 2017, Alugoju et al. 2018a, Kong et al. 2023). To study autophagy, a key process in aging, yeast is often engineered to express GFP-tagged Atg8. Upon activation of autophagy, Atg8-GFP is trafficked to the vacuole, where free GFP is released and detected by immunoblotting (Eisenberg et al. 2009). Mitochondrial function, another key determinant of longevity, is evaluated by measuring oxygen consumption, mitochondrial membrane potential (using fluorescent dyes), and mitochondrial reactive oxygen species (ROS) levels (e.g., with dihydroethidium, DHE) (Lutchman et al. 2016, Sudharshan et al. 2022). Enhanced mitochondrial respiratory activity and membrane potential are associated with longer CLS (Lutchman et al. 2016). Finally, apoptosis markers are also measured in aging yeast to determine whether phytochemicals prevent programmed cell death. Techniques include Annexin V staining to detect externalized phosphatidylserine and TUNEL assays to identify DNA fragmentation (Herker et al. 2004, Sudharshan et al. 2019).

Geroprotective effects of plant extracts in *S. cerevisiae*

Over the past two decades, extensive screening studies have evaluated hundreds of plant-derived extracts for their ability to modulate aging in *S. cerevisiae*, with a significant proportion demonstrating lifespan-extending properties (Leonov et al., 2015; Kwong et al., 2021). These effects are commonly described as geroprotective, as they delay the progression of cellular aging and increasing survival capacity (Lutchman et al., 2016, Wang et al. 2024). For example, six plant extracts among 35 candidates were identified as significantly extending the CLS of yeast cells, outperforming known chemical compounds in efficacy. Interestingly, while these extracts influenced distinct cellular pathways, such as enhancing mitochondrial respiration, increasing membrane potential, mildly elevating ROS to trigger adaptive stress responses, or directly reducing oxidative load, they all shared a common ability to alleviate oxidative damage associated with aging. This included reduction in protein carbonylation, lipid peroxidation, and DNA oxidation over prolonged periods (Lutchman et al., 2016, Sudharshan et al. 2022). Additionally, yeast cells treated with these extracts exhibited enhanced resistance to heat and oxidative stress in aging populations, indicating a broad cytoprotective effect (Lutchman et al., 2016, Alugoju et al. 2018b).

The molecular basis of these anti-aging effects often involves modulation of conserved signalling pathways. In particular, the inhibition of TOR and Protein Kinase A (PKA) pathways, both of which are associated with accelerated aging in yeast, emerges as a central mechanism. Plant-derived compounds, such as caffeine have been shown to directly inhibit the TORC1 complex, mimicking the cellular effects of calorie restriction and consequently extending yeast lifespan

(Powers et al. 2006, Wanke et al. 2008, Rallis et al. 2013). Similarly, polyphenols and other phytochemicals have been reported to downregulate TOR and PKA signalling while enhancing the expression of stress-response genes, thereby promoting survival under aging-related stress conditions (Medvedik et al. 2007, Alugoju et al. 2024). These features have led to the classification of certain compounds as ‘caloric restriction mimetics’ referring to their ability to induce starvation-associated gene expression even in nutrient-rich environments (Wei et al. 2008, Wang et al. 2015). A notable example is artesunate, a plant-derived sesquiterpene that mimics caloric restriction at the transcriptomic level while enhancing antioxidant defenses and extending CLS in yeast (Wang et al. 2015).

While many plant extracts provide measurable benefits individually, combined use of phytochemicals has been investigated for potential effects. In some studies, the coadministration of compounds such as neohesperidin and naringenin resulted in greater lifespan extension than either agent alone, suggesting that targeting multiple nodes in the aging network may amplify geroprotective effects (Guo et al. 2019, Dakik et al. 2019). However, when two compounds act on overlapping molecular targets, the combination may yield no additional benefit or even impose detrimental stress. For example, resveratrol combined with another sirtuin-activating extract failed to improve lifespan beyond resveratrol alone, likely due to mechanistic redundancy (Lutchman et al., 2016). Therefore, when designing multi-compound interventions, it is critical to understand the specific molecular targets and pathways affected by each compound.

Several well-characterized plant extracts have repeatedly demonstrated beneficial effects in yeast aging models. Polyphenols found in olive oil such as oleuropein and its derivatives, have been shown to exert xenohormetic effects by activating cellular defense genes and promoting longevity (Menendez et al. 2013). Green tea components, particularly epigallocatechin gallate (EGCG), have been widely studied across species and exhibit dose-dependent effects in yeast: while low doses promote longevity, higher concentrations can inhibit autophagy and shorten lifespan (Lee et al. 2021). Therefore, it is understood that plant molecules may have dose-dependent effects and that beneficial ranges should be well defined. In this phenomenon, which is generally called the ‘hormetic range’, low-dose plant sensors delay aging, while excessive doses can, on the contrary, damage the cell (Lee et al. 2021, Nascarella et al. 2009, Calabrese 2014, Rattan and Demirovic 2010). Frequently studied herbal compounds in yeast include resveratrol from grapes and red wine, EGCG from green tea, citrus flavonoids such as hesperidin and naringenin, soy isoflavones, curcumin from turmeric, caffeine from coffee, and ginseng-derived saponins, along with numerous traditional medicinal plant extracts including sage. Notably, some of these compounds, such as

resveratrol and curcumin have demonstrated anti-aging effects not only in yeast but also in model organisms such as *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila melanogaster*, and mammalian cell cultures, and have even progressed to clinical investigation (Xu et al. 2023, El-Saadony et al. 2022, Suckow and Suckow 2006, Canedo-Santos et al. 2022, Naaz et al. 2024). Collectively, these findings highlight the conserved mechanisms through which plant-derived compounds enhance cellular resilience, supports growth-promoting signals, and support maintenance and repair systems. The following sections delve into the molecular mechanisms underlying these phytochemical interventions.

Mechanistic insights into key phytochemicals

Polyphenols

Polyphenols are a large group of plant derived phenolic compounds with strong biological activity, widely recognized for their antioxidant and anti-inflammatory properties. Their potential anti-aging effects were first brought to prominence with the discovery of resveratrol, a polyphenol found in grapes and red wine. Resveratrol gained attention in the early 2000s when it was shown to extend the RLS of yeast cells (Howitz et al. 2003). This effect has been primarily attributed to the activation of Sir2, an NAD⁺-dependent histone deacetylase. Supporting this mechanism, it has been observed that resveratrol fails to extend lifespan in yeast strains lacking *SIR2* gene, suggesting that its action is sirtuin-mediated (Howitz et al. 2003). In addition to sirtuin activation, resveratrol may also enhance mitochondrial function. It is demonstrated that resveratrol treatment reduced mitochondrial fragmentation and promoted a more intact mitochondrial morphology in aged yeast cells, indicating improved mitochondrial dynamics through a balanced regulation of fission and fusion events (Wang et al. 2014).

Another important polyphenol is curcumin, the principal bioactive component of turmeric. Known for its anti-inflammatory and antioxidant properties, curcumin displays a dose-dependent, bidirectional effect on yeast aging. In post-diauxic phase cells, low-dose curcumin slightly suppressed TOR signaling and increased ATP levels, leading to an extension of CLS (Naaz et al. 2024). Remarkably, this lifespan extension persisted even in yeast strains with mitochondrial dysfunction; however, in these strains, the typical hormetic dose-response pattern of curcumin was absent. In contrast, high doses of curcumin induced excessive ROS production and accelerated aging in SOD-deficient yeast cells with impaired antioxidant defense systems (Stępień et al. 2020). This biphasic response is characteristic of hormetic agents, where low levels promote adaptive stress responses, but high concentrations act as pro-oxidants and trigger cytotoxicity (Calabrese and Mattson 2017). Olive-derived polyphenols, particularly oleuropein and

hydroxytyrosol, have also shown geroprotective activity in yeast. These secoiridoid-type polyphenols are perceived as xenohormetic signals in yeast, leading to suppression of TOR activity, upregulation of antioxidant enzymes, and reduced age-associated protein aggregation (Menendez et al. 2013). These findings align with the xenohormesis hypothesis, which proposes that polyphenols act as interspecies stress signals, promoting longevity by triggering adaptive cellular programs in consumers (Howitz and Sinclair 2008). Likewise, the green tea polyphenol EGCG has been reported to extend lifespan in yeast at low concentrations, although its anti-aging effects are more pronounced in other model organisms such as *D. melanogaster* and *C. elegans* (Lee et al. 2021, Zhang et al. 2009, Lopez et al. 2014). In summary, polyphenols exert their anti-aging effects in yeast by targeting conserved longevity-associated pathways, including sirtuins, the AMPK (AMP-activated protein kinase) ortholog Snf1, and Nrf2-like transcription factors such as Yap1p and Skn7p, which mediated oxidative stress responses (Howitz et al., 2003; Eisenberg et al., 2009).

Flavonoids

Although flavonoids are polyphenolic in structure, they are typically classified as a distinct subclass due to their structural diversity and biological activity. They frequently stand out in studies investigating the anti-aging effects of herbal extracts. In particular, citrus-derived flavonoids have been extensively studied in yeast models. One such compound is hesperidin, a flavonoid glycoside abundant in citrus peels. Hesperidin has been shown to significantly prolong CLS in *S. cerevisiae*, with effects including upregulation of the antioxidant gene SOD2 and SIR2, along with a decrease in ROS levels (Sun et al. 2012). Furthermore, hesperidin downregulates *UTH1*, a gene associated with aging. The Uth1p is involved in oxidative stress response, autophagy, and cell wall remodeling, but its overexpression contributes to cell death. The repression of *UTH1* suggests that hesperidin may inhibit the TOR-dependent senescence pathway, thereby contributing to lifespan extension (Sun et al. 2012, Tungmunthum et al. 2022). Interestingly, hesperitin, aglycone form of hesperidin, does not show the same beneficial effects, indicating that sugar moiety may play a crucial role in cellular uptake and activity (Sun et al. 2012). However, a more recent study demonstrated that hesperitin can increase lifespan and antioxidant capacity of *C. elegans* under oxidative stress (Wang et al. 2024). Other citrus flavonoids such as neohesperidin have also demonstrated anti-aging potential in yeast. Neohesperidin has been shown to dose-dependently extend CLS in yeast, increasing survival by approximately 30% at optimal conditions. When combined with naringin and hesperidin, it produces a synergistic effect, further enhancing lifespan (Guo et al. 2019).

These flavonoids appear to act by reducing oxidative stress markers and enhancing antioxidant response, including increased SOD activity. Quercetin, a widely studied flavonol, exerts both direct antioxidant effects and indirect modulation of aging-related genes. It has been shown to extend lifespan in *pep4* yeast mutants, which are deficient in vacuolar protease activity, by reducing H₂O₂-induced ROS accumulation and apoptosis markers (Alujo et al. 2018a). In *tel1Δ* mutants, which are hypersensitive to DNA damage due to lack of Tel1p, quercetin also reduces ROS levels and cell death (Alujo et al. 2018b). Quercetin has also been shown to prolong CLS in wild-type yeast, an effect largely attributed to its antioxidant properties (Belinha et al. 2007, Zahoor et al. 2022, Alujo et al. 2018a, Alujo et al. 2018b). Quercetin and its structural analogs, including morin and steppogenin, increased yeast viability, and extended lifespan about 60%. These effects are thought to occur via activation of stress response pathways such as Msn2/Msn4-mediated gene expression and inhibition of ROS accumulation (Belinha et al. 2007, Zahoor et al. 2022). Another structurally related flavonol, kaempferol, has also been reported to extend CLS in yeast, potentially by enhancing mitochondrial function when administered at low doses (Zahoor et al. 2022). In general flavonoids are potent antioxidants that delay aging in yeast by modulating genes involved in stress protection and cellular maintenance.

Alkaloids, terpenoids, and other bioactive compounds

Various plant-derived bioactive compounds beyond polyphenols and flavonoids have also been investigated in yeast aging models. Alkaloids, typical nitrogen-containing plant secondary metabolites exhibit diverse biological activities. One of the most studied is caffeine, a purine alkaloid that has been shown to inhibit the TORC1 complex in *S. cerevisiae*, thereby mimicking caloric restriction and extending CLS (Powers et al. 2006, Wanke et al. 2008, Rallis et al. 2013). In yeast cells treated with caffeine, activation of stress response regulators such as Rim15 has been observed, indicating a shift toward a nutrient-deprivation or stress-resistance (Wei et al. 2008, Powers et al. 2006, Wanke et al. 2008). Another alkaloid, berberine, is known as a natural activator of AMPK in mammalian systems, where it has metabolic benefits. However, findings in yeast are more nuanced. While low doses of berberine may modestly prolong lifespan, high doses have been shown to shorten CLS by inducing excessive cellular stress, likely through suppression of autophagy. The combined administration of berberine and green tea extracts reduced lifespan in yeast, supporting the view that the effect of alkaloids is highly dose- and context-dependent (Lee et al. 2021).

Terpenoids, a structurally diverse class of isoprenoid-derived compounds, also display notable anti-aging properties in yeast. Betulinic acid (BA), a pentacyclic

triterpenoid from birch bark, has been shown to extend CLS by reducing oxidative stress-induced apoptosis (Sudharshan et al. 2022). Another potent compound, astaxanthin, a carotenoid terpenoid derived from *Haematococcus* algae, has demonstrated strong antioxidant and anti-aging effects in yeast. In mutants with impaired antioxidant defenses (*sod1Δ*, *sod2Δ*), astaxanthin extended CLS by 20-40% (Sudharshan et al. 2019). This compound prevented H₂O₂-induced ROS accumulation, preserved glutathione levels, reduced lipid peroxidation, and suppressed apoptosis markers such as phosphatidylserine exposure and DNA fragmentation. Furthermore, astaxanthin reduced oxidative DNA lesions, including 8-oxoguanine, particularly in strains deficient in DNA repair genes, highlighting its broad-spectrum cryoprotective role (Sudharshan et al. 2021). Ginsenoside Rg1, a triterpenoid saponin derived from *Panax ginseng* roots, has also been reported to delay chronological aging in yeast. Its effects are mediated through metabolic reprogramming specially via modulation of glycolytic enzyme Cdc19 (pyruvate kinase) and mitochondrial enzyme Sdh2 (succinate dehydrogenase iron-sulfur protein subunit), which promote a shift toward energy-conserving starvation-like metabolism (Wang et al. 2023). These findings provide a mechanistic basis for the traditional use of ginseng as a health-promoting herb.

Beyond major compound classes, several unique bioactive molecules isolated from medicinal plants have contributed to elucidating the molecular mechanisms of aging. For example, sage extract cryptotanshinone has been shown to extend yeast lifespan by inhibiting TOR signaling, resembling the effects of amino acid restriction (Wu et al. 2014, Mirisola and Longo 2022). Artemisinin and its derivatives, including artesunate, a well-known antimalarial agents, have demonstrated lifespan-extending activity in yeast, likely through the induction of nitric oxide signaling and antioxidant gene expression, mimicking caloric restriction responses (Wang et al. 2015). The treatment of yeast with ehretiquinone, a plant derived quinone from *Onosma bracteatum* wall, enhanced the activities of antioxidant enzymes, while reducing intracellular ROS and malondialdehyde (MDA) levels. The compound also suppressed apoptosis and enhanced autophagic activity. Importantly, its lifespan-extending effect was abolished in yeast mutants lacking key antioxidant and autophagy genes (*sod1Δ*, *sod2 Δ*, *uth1Δ*, *skn7Δ*, *gpx1Δ*, *cat1Δ*, *atg2Δ* and *atg32Δ*), indicating that its protective effects are mechanistically dependent on these pathways. Additionally, ehretiquinone was found to influence sirtuin-related pathways, suggesting a multifaced mode of action (Pan et al. 2011).

Translating yeast-based phytochemical research into human aging strategies: Concluding perspectives

Over the past two decades, the yeast model *S. cerevisiae* has established itself as a powerful platform for investigating the anti-aging potential of herbal extracts. Plant-derived phytochemicals have consistently been shown to delay aging through evolutionary conserved mechanisms such as the reduction of oxidative stress, promotion of autophagy, and modulation of metabolic and epigenetic signaling pathways. A particularly notable concept is xenohormesis, where plant molecules at low doses induce mild cellular stress, triggering adaptive gene expression responses that enhance longevity.

Herbal extracts primarily target several key mechanisms involved in aging. These include regulation of oxidative stress by enhancing enzyme activity and reducing ROS; modulation of nutrient-sensing pathways such as TOR and PKA to mimic the effects of caloric restriction; induction of autophagy to support the clearance of damaged organelles and proteins; improvement of mitochondrial function to enhance energy metabolism and reduce dysfunction; and epigenetic regulation through histone modification and activation of sirtuins, which help maintain genomic stability and cellular homeostasis.

A critical consideration emerging from recent studies, is the hermetic nature of these phytochemicals. Compounds like EGCG and curcumin show beneficial effects at low concentrations but may become harmful or toxic at higher doses. Precisely defining the optimal hermetic dose range for each compound is essential for future investigations. Equally important is exploring strategies effects that extend lifespan, they can also lead to unexpected results due to overlapping molecular targets. This highlights the importance of carefully designed combination approaches informed by a deep understanding of molecular interactions.

The efficacy of herbal compounds in yeast not only underscores their translational potential but also reflects the conservation of aging-related pathways across species. Phytochemicals such as resveratrol, spermidine, and curcumin have demonstrated promising antiaging effects in other models, including flies, worms, and mammals, and some have progressed to clinical trials in humans. This cross-species validation strengthens the relevance of yeast-based discoveries for human aging research.

Looking forward, future research should focus on isolating and characterizing the active constituents within herbal extracts, alongside detailed mechanistic studies to understand their biological effects. Personalized anti-aging interventions and multi-targeted herbal combinations also offer promising avenues to improve therapeutic outcomes. Continued integrative research using yeast and other

model organisms has the potential to accelerate the discovery of novel phytochemicals that support human health and longevity.

Additionally, bioinformatics and system biology will be indispensable tools in these efforts. The use of omics technologies such as genomics, proteomics, metabolomics, and transcriptomics can provide comprehensive insights into the multifaced effects of herbal extracts. These approaches will help identify key pathways and molecular interactions involved in their anti-aging actions, enabling more precise and effective interventions.

Finally, it is essential to understand how environmental factors like diet, physical activity, and overall lifestyle influence the effectiveness of herbal compounds. The real-world applicability of these interventions may vary greatly depending on individual and environmental conditions. Future studies should consider these variable in experimental designs to enhance the translational impact and practical utility of herbal-based strategies for healthy aging.

As our understanding of aging continues to grow, the humble yeast remains a powerful guide in uncovering the biological principles that shape human longevity. What began as a model for basic cellular processes has become a key platform for connecting traditional herbal wisdom with modern biomedical science. The insights gained from yeast research not only deepen our knowledge of aging but also pave the way for natural, targeted strategies to promote healthy lifespan. The path from simple organisms to human health is clear, and with continued exploration, it holds great promise for the future of aging research.

Acknowledgment

The work is an outcome of research project number FDK-2019-1332 financed by the Scientific Research Coordination Unit of Çanakkale Onsekiz Mart University, Türkiye

References

- Alugoju, P., Janardhanshetty, S. S., Subaramanian, S., Periyasamy, L., & Dyavaiah, M. (2018). Quercetin Protects Yeast *Saccharomyces cerevisiae* pep4 Mutant from Oxidative and Apoptotic Stress and Extends Chronological Lifespan. *Current microbiology*, 75(5), 519–530. <https://doi.org/10.1007/s00284-017-1412-x>
- Alugoju, P., Palanisamy, C. P., Anthikapalli, N. V. A., Jayaraman, S., Prasanskulab, A., Chuchawankul, S., Dyavaiah, M., & Tencomnao, T. (2024). Exploring the anti-aging potential of natural products and plant extracts in budding yeast *Saccharomyces cerevisiae*: A review. *F1000Research*, 12, 1265. <https://doi.org/10.12688/f1000research.141669.2>
- Alugoju, P., Periyasamy, L., & Dyavaiah, M. (2018). Quercetin enhances stress resistance in *Saccharomyces cerevisiae* tell mutant cells to different stressors. *Journal of food science and technology*, 55(4), 1455–1466. <https://doi.org/10.1007/s13197-018-3062-9>
- Baldi, S., Bolognesi, A., Meinema, A. C., & Barral, Y. (2017). Heat stress promotes longevity in budding yeast by relaxing the confinement of age-promoting factors in the mother cell. *eLife*, 6, e28329. <https://doi.org/10.7554/eLife.28329>
- Belinha, I., Amorim, M. A., Rodrigues, P., de Freitas, V., Moradas-Ferreira, P., Mateus, N., & Costa, V. (2007). Quercetin increases oxidative stress resistance and longevity in *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of agricultural and food chemistry*, 55(6), 2446–2451. <https://doi.org/10.1021/jf063302e>
- Burtner, C. R., Murakami, C. J., Kennedy, B. K., & Kaerberlein, M. (2009). A molecular mechanism of chronological aging in yeast. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*, 8(8), 1256–1270. <https://doi.org/10.4161/cc.8.8.8287>
- Büttner, S., Ruckenstuhl, C., Carmona-Gutierrez, D., Ring, J., Schroeder, S., Magnes, C., Antonacci, L., Fussi, H., Deszcz, L., Hartl, R., Schraml, E., Criollo, A., Megalou, E., Weiskopf, D., Laun, P., Heeren, G., Breitenbach, M., Grubeck-Loebenstien, B., Herker, E., Fahrenkrog, B., Fröhlich, K., Sinner, F., Tavernarakis, N., Minois, N., Kroemer, G., & Madeo, F. (2009). Induction of autophagy by spermidine promotes longevity. *Nature Cell Biology*, 11, 1305–1314. <https://doi.org/10.1038/ncb1975>
- Calabrese E. J. (2014). Hormesis: a fundamental concept in biology. *Microbial cell (Graz, Austria)*, 1(5), 145–149. <https://doi.org/10.15698/mic2014.05.145>
- Calabrese, E. J., & Mattson, M. P. (2017). How does hormesis impact biology, toxicology, and medicine?. *NPJ aging and mechanisms of disease*, 3, 13. <https://doi.org/10.1038/s41514-017-0013-z>
- Canedo-Santos, J. C., Carrillo-Garmendia, A., Mora-Martinez, I., Gutierrez-Garcia, I. K., Ramirez-Romero, M. G., Regalado-Gonzalez, C., Nava, G. M., &

- Madrigal-Perez, L. A. (2022). Resveratrol shortens the chronological lifespan of *Saccharomyces cerevisiae* by a pro-oxidant mechanism. *Yeast (Chichester, England)*, 39(3), 193–207. <https://doi.org/10.1002/yea.3677>
- Crispo E. (2007). The Baldwin effect and genetic assimilation: revisiting two mechanisms of evolutionary change mediated by phenotypic plasticity. *Evolution; international journal of organic evolution*, 61(11), 2469–2479. <https://doi.org/10.1111/j.1558-5646.2007.00203.x>
- Dakik, P., McAuley, M., Chanchaen, M., Mitrofanova, D., Lozano Rodriguez, M. E., Baratang Junio, J. A., Lutchman, V., Cortes, B., Simard, É., & Titorenko, V. I. (2019). Pairwise combinations of chemical compounds that delay yeast chronological aging through different signaling pathways display synergistic effects on the extent of aging delay. *Oncotarget*, 10(3), 313–338. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.26553>
- El-Saadony, M. T., Yang, T., Korma, S. A., Sitohy, M., Abd El-Mageed, T. A., Selim, S., Al Jaouni, S. K., Salem, H. M., Mahmmoud, Y., Soliman, S. M., Mo'men, S. A. A., Mosa, W. F. A., El-Wafai, N. A., Abou-Aly, H. E., Sitohy, B., Abd El-Hack, M. E., El-Tarabily, K. A., & Saad, A. M. (2023). Impacts of turmeric and its principal bioactive curcumin on human health: Pharmaceutical, medicinal, and food applications: A comprehensive review. *Frontiers in nutrition*, 9, 1040259. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1040259>
- Guo, C., Zhang, H., Guan, X., & Zhou, Z. (2019). The Anti-Aging Potential of Neohesperidin and Its Synergistic Effects with Other Citrus Flavonoids in Extending Chronological Lifespan of *Saccharomyces cerevisiae* BY4742. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(22), 4093. <https://doi.org/10.3390/molecules24224093>
- Herker, E., Jungwirth, H., Lehmann, K. A., Maldener, C., Fröhlich, K. U., Wissing, S., Büttner, S., Fehr, M., Sigrist, S., & Madeo, F. (2004). Chronological aging leads to apoptosis in yeast. *The Journal of cell biology*, 164(4), 501–507. <https://doi.org/10.1083/jcb.200310014>
- Howitz, K. T., & Sinclair, D. A. (2008). Xenohormesis: sensing the chemical cues of other species. *Cell*, 133(3), 387–391. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.04.019>
- Howitz, K. T., Bitterman, K. J., Cohen, H. Y., Lamming, D. W., Lavu, S., Wood, J. G., Zipkin, R. E., Chung, P., Kisielewski, A., Zhang, L. L., Scherer, B., & Sinclair, D. A. (2003). Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*, 425(6954), 191–196. <https://doi.org/10.1038/nature01960>

- Hu, J., Wei, M., Mirisola, M. G., & Longo, V. D. (2013). Assessing chronological aging in *Saccharomyces cerevisiae*. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 965, 463–472. https://doi.org/10.1007/978-1-62703-239-1_30
- Kaeberlein M. (2010). Lessons on longevity from budding yeast. *Nature*, 464(7288), 513–519. <https://doi.org/10.1038/nature08981>
- Kong, Y., Adejoro D., Winefield C., On, S.L.W., Wescombe, P.A., Subbaraj A., Saunders, A., Chelikani, V. (2023). Reevaluating the concept of aging: Long-term stress adaptation as a key factor in yeast aging. *bioRxiv*, <https://doi.org/10.1101/2023.11.03.565426>.
- Kwong, M. M. Y., Lee, J. W., Samian, M. R., Wahab, H. A., Watanabe, N., & Ong, E. B. B. (2021). Identification of Tropical Plant Extracts That Extend Yeast Chronological Life Span. *Cells*, 10(10), 2718. <https://doi.org/10.3390/cells10102718>
- Lee, M. B., Kiflezghi, M. G., Tsuchiya, M., Wasko, B., Carr, D. T., Uppal, P. A., Grayden, K. A., Elala, Y. C., Nguyen, T. A., Wang, J., Ragosti, P., Nguyen, S., Zhao, Y. T., Kim, D., Thon, S., Sinha, I., Tang, T. T., Tran, N. H. B., Tran, T. H. B., Moore, M. D., Kaeberlein, M. (2021). *Pterocarpus marsupium* extract extends replicative lifespan in budding yeast. *GeroScience*, 43(5), 2595–2609. <https://doi.org/10.1007/s11357-021-00418-x>
- Leonov, A., Arlia-Ciommo, A., Piano, A., Svistkova, V., Lutchman, V., Medkour, Y., & Titorenko, V. I. (2015). Longevity extension by phytochemicals. *Molecules* (Basel, Switzerland), 20(4), 6544–6572. <https://doi.org/10.3390/molecules20046544>
- Longo, V. D., Shadel, G. S., Kaeberlein, M., & Kennedy, B. (2012). Replicative and chronological aging in *Saccharomyces cerevisiae*. *Cell metabolism*, 16(1), 18–31. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.06.002>
- Lopez, T., Schriner, S. E., Okoro, M., Lu, D., Chiang, B. T., Huey, J., & Jafari, M. (2014). Green tea polyphenols extend the lifespan of male *Drosophila melanogaster* while impairing reproductive fitness. *Journal of medicinal food*, 17(12), 1314–1321. <https://doi.org/10.1089/jmf.2013.0190>
- Lutchman, V., Medkour, Y., Samson, E., Arlia-Ciommo, A., Dakik, P., Cortes, B., Feldman, R., Mohtashami, S., McAuley, M., Chancharoen, M., Rukundo, B., Simard, É., & Titorenko, V. I. (2016). Discovery of plant extracts that greatly delay yeast chronological aging and have different effects on longevity-defining cellular processes. *Oncotarget*, 7(13), 16542–16566. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7665>
- Medvedik, O., Lamming, D. W., Kim, K. D., & Sinclair, D. A. (2007). *MSN2* and *MSN4* link calorie restriction and TOR to sirtuin-mediated lifespan extension

- in *Saccharomyces cerevisiae*. *PLoS biology*, 5(10), e261.
<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0050261>
- Menendez, J. A., Joven, J., Aragonès, G., Barrajón-Catalán, E., Beltrán-Debón, R., Borrás-Linares, I., Camps, J., Corominas-Faja, B., Cufí, S., Fernández-Arroyo, S., García-Heredia, A., Hernández-Aguilera, A., Herranz-López, M., Jiménez-Sánchez, C., López-Bonet, E., Lozano-Sánchez, J., Luciano-Mateo, F., Martín-Castillo, B., Martín-Paredero, V., Pérez-Sánchez, A., ... Segura-Carretero, A. (2013). Xenohormetic and anti-aging activity of secoiridoid polyphenols present in extra virgin olive oil: a new family of gerosuppressant agents. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*, 12(4), 555–578.
<https://doi.org/10.4161/cc.23756>
- Mirisola, M. G., & Longo, V. D. (2022). Yeast chronological lifespan: longevity regulatory genes and mechanisms. *Cells*, 11(10), 1714.
<https://doi.org/10.3390/cells11101714>.
- Murakami, C., & Kaeblerlein, M. (2009). Quantifying yeast chronological life span by outgrowth of aged cells. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (27), 1156. <https://doi.org/10.3791/1156>
- Naaz, A., Zhang, Y., Faizinn, N. A., Yogasundaram, S., Dorajoo, R., & Alfatah, M. (2024). Curcumin Inhibits TORC1 and prolongs the lifespan of cells with mitochondrial dysfunction. *Cells*, 13(17), 1470.
<https://doi.org/10.3390/cells13171470>
- Nascarella, M. A., Stanek, E. J., 3rd, Hoffmann, G. R., & Calabrese, E. J. (2009). Quantification of hormesis in anticancer-agent dose-responses. *Dose-response: a publication of International Hormesis Society*, 7(2), 160–171.
<https://doi.org/10.2203/dose-response.08-025.Nascarella>.
- Pan, Y., Liu, Y., Fujii, R., Farooq, U., Cheng, L., Matsuura, A., Qi, J., & Xiang, L. (2021). Ehretiquinone from *Onosma bracteatum* wall exhibits antiaging effect on yeasts and mammals through antioxidative stress and autophagy induction. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 5469849.
<https://doi.org/10.1155/2021/5469849>
- Pan, Y., Schroeder, E. A., Ocampo, A., Barrientos, A., & Shadel, G. S. (2011). Regulation of yeast chronological life span by TORC1 via adaptive mitochondrial ROS signaling. *Cell metabolism*, 13(6), 668–678.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.03.018>
- Powers, R. W., 3rd, Kaeblerlein, M., Caldwell, S. D., Kennedy, B. K., & Fields, S. (2006). Extension of chronological life span in yeast by decreased TOR pathway signaling. *Genes & development*, 20(2), 174–184.
<https://doi.org/10.1101/gad.1381406>

- Rallis, C., Codlin, S., & Bähler, J. (2013). TORC1 signaling inhibition by rapamycin and caffeine affect lifespan, global gene expression, and cell proliferation of fission yeast. *Aging cell*, 12(4), 563–573. <https://doi.org/10.1111/ace.12080>
- Rattan, S.I., Demirovic, D. (2010). Hormesis as a mechanism for the anti-aging effects of calorie restriction. In: Everitt, A., Rattan, S., le Couteur, D., de Cabo, R. (eds) Calorie Restriction, Aging and Longevity. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-90-481-8556-6_13
- Ruetenik, A., & Barrientos, A. (2018). Exploiting post-mitotic yeast cultures to model neurodegeneration. *Frontiers in molecular neuroscience*, 11, 400. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00400>.
- Shi, L., Sutter, B. M., Ye, X., & Tu, B. P. (2010). Trehalose is a key determinant of the quiescent metabolic state that fuels cell cycle progression upon return to growth. *Molecular biology of the cell*, 21(12), 1982–1990. <https://doi.org/10.1091/mbc.e10-01-0056>
- Sj, S., Veerabhadrapa, B., Subramaniyan, S., & Dyavaiah, M. (2019). Astaxanthin enhances the longevity of *Saccharomyces cerevisiae* by decreasing oxidative stress and apoptosis. *FEMS yeast research*, 19(1), 10.1093/femsyr/foy113. <https://doi.org/10.1093/femsyr/foy113>
- Stępień, K., Wojdyła, D., Nowak, K., & Mołoń, M. (2020). Impact of curcumin on replicative and chronological aging in the *Saccharomyces cerevisiae* yeast. *Biogerontology*, 21(1), 109–123. <https://doi.org/10.1007/s10522-019-09846-x>
- Suckow, B. K., & Suckow, M. A. (2006). Lifespan extension by the antioxidant curcumin in *Drosophila melanogaster*. *International journal of biomedical science : IJBS*, 2(4), 402–405.
- Sudharshan, S. J., & Dyavaiah, M. (2021). Astaxanthin protects oxidative stress mediated DNA damage and enhances longevity in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biogerontology*, 22(1), 81–100. <https://doi.org/10.1007/s10522-020-09904-9>
- Sudharshan, S. J., Krishna Narayanan, A., Princilly, J., Dyavaiah, M., & Nagegowda, D. A. (2022). Betulinic acid mitigates oxidative stress-mediated apoptosis and enhances longevity in the yeast *Saccharomyces cerevisiae* model. *Free radical research*, 56(11-12), 699–712. <https://doi.org/10.1080/10715762.2023.2166505>
- Sun, K., Xiang, L., Ishihara, S., Matsuura, A., Sakagami, Y., & Qi, J. (2012). Anti-aging effects of hesperidin on *Saccharomyces cerevisiae* via inhibition of reactive oxygen species and *UTH1* gene expression. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 76(4), 640–645. <https://doi.org/10.1271/bbb.110535>
- Swiecilo, A., Krawiec, Z., Wawryn, J., Bartosz, G., & Biliński, T. (2000). Effect of stress on the life span of the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Acta biochimica Polonica*, 47(2), 355–364.

- Tran, K., & Green, E. M. (2019). Assessing yeast cell survival following hydrogen peroxide exposure. *Bio-protocol*, 9(2), e3149. <https://doi.org/10.21769/BioP-rotoc.3149>
- Tungmunthum, D., Drouet, S., & Hano, C. (2022). Flavonoids from sacred lotus stamen extract slows chronological aging in yeast model by reducing oxidative stress and maintaining cellular metabolism. *Cells*, 11(4), 599. <https://doi.org/10.3390/cells11040599>
- Wang, D., Wu, M., Li, S., Gao, Q., & Zeng, Q. (2015). Artemisinin mimics calorie restriction to extend yeast lifespan via a dual-phase mode: a conclusion drawn from global transcriptome profiling. *Science China. Life sciences*, 58(5), 451–465. <https://doi.org/10.1007/s11427-014-4736-9>
- Wang, R. J., Ni, Y. J., & Liu, Y. Q. (2024). Hesperetin increases lifespan and antioxidant ability correlating with IIS, HSP, mtUPR, and JNK pathways of chronic oxidative stress in *Caenorhabditis elegans*. *International journal of molecular sciences*, 25(23), 13148. <https://doi.org/10.3390/ijms252313148>
- Wang, S., Qiao, J., Jiang, C., Pan, D., Yu, S., Chen, J., Liu, S., Zhang, P., Zhao, D., & Liu, M. (2023). Ginsenoside Rg1 delays chronological aging in a yeast model via CDC19- and SDH2-Mediated cellular metabolism. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12(2), 296. <https://doi.org/10.3390/antiox12020296>
- Wang, Y., Cao, X., Ma, J., Liu, S., Jin, X., & Liu, B. (2024). Unveiling the longevity potential of natural phytochemicals: A comprehensive review of active ingredients in dietary plants and herbs. *Journal of agricultural and food chemistry*, 72(45), 24908–24927. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c07756>
- Wanke, V., Cameroni, E., Uotila, A., Piccolis, M., Urban, J., Loewith, R., & De Virgilio, C. (2008). Caffeine extends yeast lifespan by targeting TORC1. *Molecular microbiology*, 69(1), 277–285. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2008.06292.x>
- Wei, M., Fabrizio, P., Hu, J., Ge, H., Cheng, C., Li, L., & Longo, V. D. (2008). Life span extension by calorie restriction depends on Rim15 and transcription factors downstream of Ras/PKA, Tor, and Sch9. *PLoS genetics*, 4(1), e13. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0040013>
- Wu, Z., Song, L., Liu, S. Q., & Huang, D. (2014). Tanshinones extend chronological lifespan in budding yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Applied microbiology and biotechnology*, 98(20), 8617–8628. <https://doi.org/10.1007/s00253-014-5890-5>
- Xu, J., Du, P., Liu, X., Xu, X., Ge, Y., & Zhang, C. (2023). Curcumin supplementation increases longevity and antioxidant capacity in *Caenorhabditis elegans*. *Frontiers in pharmacology*, 14, 1195490. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1195490>

- Zahoor, H., Watchaputi, K., Hata, J., Pabuprapap, W., Suksamrarn, A., Chua, L. S., & Soontorngun, N. (2022). Model yeast as a versatile tool to examine the antioxidant and anti-ageing potential of flavonoids, extracted from medicinal plants. *Frontiers in pharmacology*, 13, 980066. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.980066>
- Zhang, L., Jie, G., Zhang, J., & Zhao, B. (2009). Significant longevity-extending effects of EGCG on *Caenorhabditis elegans* under stress. *Free radical biology & medicine*, 46(3), 414–421. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.10.041>