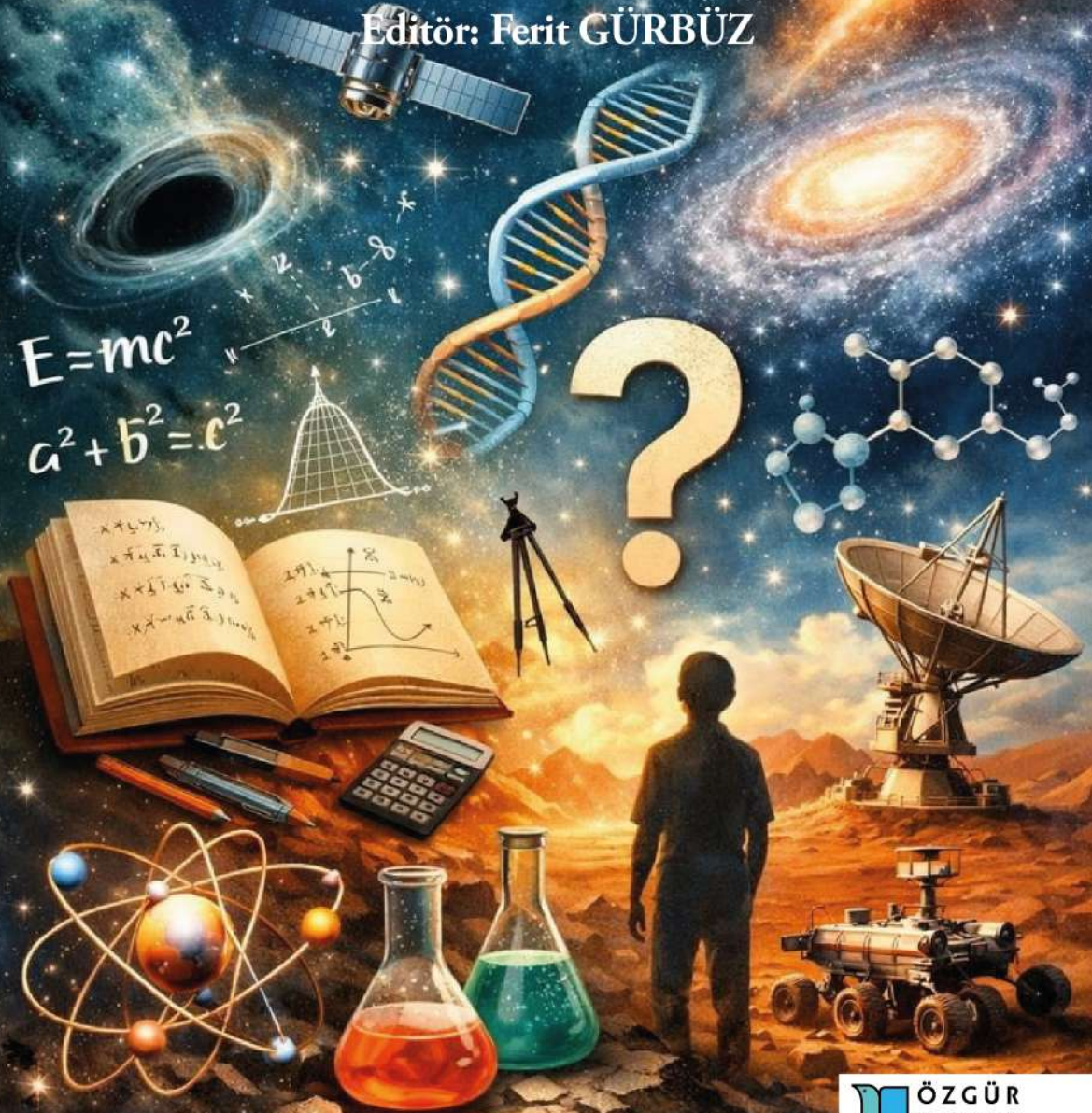


MATEMATİK ve FEN ALANLARINDA AÇIK PROBLEMLER

Editor: Ferit GÜRBÜZ



Matematik ve Fen Alanlarında Açık Problemler

Editör:

Ferit GÜRBÜZ



Published by

Özgür Yayın-Dağıtım Co. Ltd.

Certificate Number: 45503

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

☎ +90.850 260 09 97

📞 +90.532 289 82 15

🌐 www.ozguryayinlari.com

✉ info@ozguryayinlari.com

Matematik ve Fen Alanlarında Açık Problemler

Editor: Ferit GÜRBÜZ

Language: Turkish-English

Publication Date: 2025

Cover design by Mehmet Çakır

Cover design and image licensed under CC BY-NC 4.0

Print and digital versions typeset by Çizgi Medya Co. Ltd.

ISBN (PDF): 978-625-8554-86-1

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub1114>



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>. This license allows for copying any part of the work for personal use, not commercial use, providing author attribution is clearly stated.

Suggested citation:

Gülbüz, F. (ed) (2025). *Matematik ve Fen Alanlarında Açık Problemler*. Özgür Publications.

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub1114>. License: CC-BY-NC 4.0

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



Ön Söz

“Matematik ve Fen Alanlarında Açık Problemler” başlıklı bu kitap, Matematik, Matematik Eğitimi, Kimya ile Moleküler Biyoloji ve Genetik alanlarında güncelliğini koruyan açık problemlere odaklanan disiplinler arası bir çalışmadır. Bilimsel ilerlemenin temel dinamiklerinden biri olan açık problemler, mevcut bilgi sınırlarını ortaya koymakta ve yeni araştırma yönlerinin gelişmesine olanak sağlamaktadır. Bu eser, farklı disiplinlerden uzman araştırmacıların katkılarıyla hazırlanmış olup, hem kuramsal hem de uygulamalı nitelikteki problemlere yer vermektedir. Kitap, akademisyenler, araştırmacılar, öğretmenler ve lisansüstü öğrenciler için yol gösterici bir kaynak olmayı; bilimsel merakı teşvik etmeyi ve disiplinler arası etkileşimi güçlendirmeyi amaçlamaktadır.

İçindekiler

Ön Söz

iii

Bölüm 1

- Değişken Çekirdekli Kaba Kesirli Maksimal Operatörlerin Komütatörleri için
Değişken Üslü Lebesgue Uzaylarında Lipschitz Tipi Tahminler 1
Ferit Gürbüz

Bölüm 2

- Problem Çözme Sürecinde Matematiksel Muhakeme ile Metabilşsel Süreçler
Arasındaki İlişkinin İncelenmesi 21
Ferit Gürbüz

Bölüm 3

- Çeşitli Adsorbanlar Kullanılarak Lineer Alkilbenzen Sülfonatın Analitik
Doğrulaması ve LABS Atıklarından Geri Kazanımın Değerlendirilmesi 43
İlgım Özdemir
Cemile Bal Özcan

Bölüm 4

- Heterosiklik Bileşiklerde Yeni Nesil Antimikrobiyal Ajan Tasarımı: Açık
Problemler ve Gelecek Yönelimlerine Yönelik Bir Derleme 61
Yıldız Uygun Cebeci

Bölüm 5

- Free Radicals and Their Biological Mechanisms: A Paradox Between Benefit
and Harm 73
Kadriye Uruç Parlak
Muazzez Çelik

Değişken Çekirdekli Kaba Kesirli Maksimal Operatörlerin Komütatörleri için Değişken Üslü Lebesgue Uzaylarında Lipschitz Tipi Tahminler

Ferit Gürbüz¹

Özet

Bu çalışmada, değişken çekirdeklere sahip kaba kesirli maksimal operatörlerce üretilen komütatörlerin değişken üslü Lebesgue uzaylarındaki sınırlılık özellikleri incelenmektedir. Harmonik analiz yöntemleri, değişken üslü fonksiyon uzaylarına ait modüler eşitsizliklerle birleştirilerek, uygun çekirdek ve üslü koşulları altında bu komütatörler için Lipschitz tipinde tahminler elde edilmektedir. Elde edilen sonuçlar, hem klasik hem de değişken üslü Lebesgue uzaylarında bilinen çeşitli sınırlılık sonuçlarını genelleştirmekte ve iyileştirmektedir. Özellikle, değişken çekirdekler ile kesirli yapı ve standart olmayan büyüme koşulları arasındaki etkileşimin komütatörlerin sürekliliği üzerindeki etkisi ortaya konulmaktadır.

1 Giriş ve Ön Bilgiler

Harmonik analizde maksimal operatörler ve bunların komütatörleri, fonksiyon uzaylarının yapısını ve düzenlilik özelliklerini anlamada temel araçlar arasında yer almaktadır. Özellikle kesirli maksimal operatörler, potansiyel teorisi ve kısmi diferansiyel denklemlerle olan güçlü bağlantıları nedeniyle uzun süredir yoğun biçimde incelenmektedir. Klasik çalışmalar, bu operatörlerin Lebesgue ve ağırlıklı Lebesgue uzaylarındaki sınırlılık özelliklerini ortaya koymuş; daha sonraki araştırmalar ise bu sonuçların daha genel fonksiyon uzaylarına nasıl taşınabileceğini ele almıştır.

Son yıllarda $L^{p(\cdot)}$ değişken üslü Lebesgue uzayları, standart olmayan büyüme koşullarını modelleyebilme yetenekleri sayesinde büyük ilgi görmüştür. Özellikle elektroteorolojik akışkanlar, doğrusal olmayan elastisite ve görüntü işleme gibi alanlarda ortaya çıkan problemler, sabit üslü uzayların ötesine geçilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu nedenle, klasik harmonik analiz operatörlerinin değişken üslü ortamlardaki davranışlarının incelenmesi hem kuramsal hem de uygulamalı açıdan önemlidir.

Bu çalışmada, değişken çekirdeklere sahip kaba kesirli maksimal operatörler tarafından üretilen komütatörlerin değişken üslü Lebesgue uzaylarındaki sınırlılık ve süreklilik özellikleri ele alınmaktadır. Amaç, uygun çekirdek ve üslü koşulları altında bu komütatörler için Lipschitz tipinde tahminler elde etmek ve bilinen klasik sonuçları daha genel bir çerçevede genişletmektir.

1 Prof. Dr., Kırklareli Üniversitesi Matematik Bölümü, feritgurbuz@klu.edu.tr, 0000-0003-3049-688X

$\mathbb{R}^n$ üzerinde normalize edilmiş Lebesgue ölçüsü $d\sigma(x')$ ile donatılmış birim küre S^{n-1} ($n \geq 2$) olsun.

Eğer Ω aşağıdaki koşulları sağlıyorsa:

1. Her $x, z \in \mathbb{R}^n$ ve $\lambda > 0$ için

$$\Omega(x, \lambda z) = \Omega(x, z);$$

2. Her $z \in \mathbb{R}^n \setminus \{0\}$ için $\theta = z/|z|$ olmak üzere

$$\|\Omega\|_{L^\infty(\mathbb{R}^n) \times L^s(S^{n-1})} := \sup_{x \in \mathbb{R}^n} \left(\int_{S^{n-1}} |\Omega(x, \theta)|^s d\sigma(\theta) \right)^{\frac{1}{s}} < \infty,$$

$\mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^n$ üzerinde tanımlı bir $\Omega(x, z)$ fonksiyonunun, $s > 1$ için

$$L^\infty(\mathbb{R}^n) \times L^s(S^{n-1})$$

sınıfına ait olduğu söylenir.

Bu çalışmanın ana sonucunu sunmadan önce, bazı gerekli tanım ve gösterimleri (notasyonları) hatırlatalım.

$0 < \beta \leq 1$ için, $\text{Lip}_\beta(\mathbb{R}^n)$ Lipschitz uzayı

$$\text{Lip}_\beta(\mathbb{R}^n) = \left\{ f : \|f\|_{\text{Lip}_\beta} = \sup_{x, y \in \mathbb{R}^n; x \neq y} \frac{|f(x) - f(y)|}{|x - y|^\beta} < \infty \right\}$$

olarak tanımlanır.

$0 < \alpha < n$ olmak üzere, değişken çekirdeğe sahip kaba kesirli maksimal operatör, uygun bir çekirdek fonksiyonu Ω yardımıyla tanımlanır. Çekirdeğin düzgünlük varsayımlarının zayıflatılması, daha genel ve gerçekçi modellerin ele alınmasına imkân tanır.

$b \in \text{Lip}_\beta(\mathbb{R}^n)$ olmak üzere, bir Lipschitz fonksiyonu b ile ilişkili komütatör,

$$[b, M_{\Omega, \alpha}]f(x) = b(x)M_{\Omega, \alpha}f(x) - M_{\Omega, \alpha}(bf)(x)$$

şeklinde tanımlanır. Bu kaba kesirli maksimal operatörün b ile olan etkileşimini ölçen $M_{\Omega, b, \alpha}$ komütatör operatörü

$$M_{\Omega, b, \alpha}f(x) := \sup_{r>0} r^{\alpha-n} \int_{B(x, r)} |\Omega(x, x-y)| |b(x) - b(y)|^m |f(y)| dy$$

şeklindeki ifade ile tanımlanır, burada $0 < \alpha < n$ ve f uygun bir fonksiyondur. Bu tür komütatörler, fonksiyonların yerel düzenliliğini incelemede önemli rol oynar ve Lipschitz uzaylarıyla yakından ilişkilidir.

$x = (x_1, x_2, \dots, x_n)$, $\xi = (\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_n) \dots$, $\mathbb{R}^n$ uzayının noktaları olsun. n boyutlu $\mathbb{R}^n$ alışılmış Öklid uzayı; $x \cdot \xi = \sum_{i=1}^n x_i \xi_i$, $\mathbb{R}^n$ de alışılmış iç çarpımı ve buna karşılık gelen $|x| = \left(\sum_{i=1}^n x_i^2 \right)^{\frac{1}{2}}$ normu ile tüm $x = (x_1, \dots, x_n)$ noktalarının kümesidir, burada $x_1, \dots, x_n \in \mathbb{R}^n$ dir.

x' ile her zaman x e karşılık gelen birim vektörünü kastedeceğiz, yani, herhangi bir $x \neq 0$ için $x' = \frac{x}{|x|}$ dir.

• $S^{n-1} = \{x \in \mathbb{R}^n : |x| = 1\}$, n boyutlu $\mathbb{R}^n (n \geq 2)$ Öklid uzayında birim küreyi ve dx' ise onun yüzey ölçüsünü temsil eder.

• Ölçülebilir bir $E \subset \mathbb{R}^n$ kümesi için, $|E|$ ve χ_E ile sırasıyla Lebesgue ölçüsünü ve karakteristik fonksiyonu göstereceğiz.

• $B = B(x, r) = \{y \in \mathbb{R}^n : |x - y| < r\}$ merkezi x , yarıçapı $r > 0$ olan açık yuvarı ve $B(x, r)^c$ ise onun tümleyenini ifade etsin. $v_n = |B(0, 1)| = \frac{2\pi^{n/2}}{n\Gamma(\frac{n}{2})}$, $E \subset \mathbb{R}^n$ bir açık küme ve $\tilde{B}(x, r) = B(x, r) \cap E$ olmak üzere $B(x, r)$ yuvarının Lebesgue ölçüsü

$$|B(x, r)| = v_n r^n$$

biçimindedir.

• C , açıkça ifade edilmeksizin her bir ifadedeki değerini değiştirebilen pozitif bir sabiti ifade eder. Bu çalışma boyunca C farklı sabitleri gösterecektir.

• $p'(\cdot)$ ve $s'(\cdot)$ üsleri her zaman herhangi $1 < p(x) < \infty$ ve $1 < s(x) < \infty$ üslerinin konjuge indekslerini gösterir, yani $\frac{1}{p'(x)} := 1 - \frac{1}{p(x)}$ ve $\frac{1}{s'(x)} := 1 - \frac{1}{s(x)}$ dir.

• $p(\cdot): \mathbb{R}^n \rightarrow [1, \infty)$ bir ölçülebilir fonksiyon olsun. $p_-(\mathbb{R}^n) := \operatorname{ess\,inf}_{x \in \mathbb{R}^n} p(x)$ ve $p_+(\mathbb{R}^n) := \operatorname{ess\,sup}_{x \in \mathbb{R}^n} p(x)$ olmak üzere $1 \leq p_-(\mathbb{R}^n) \leq p_+(\mathbb{R}^n) < \infty$ olduğunu varsayalım. Sonuç olarak, bu notasyonları ($p_-(\mathbb{R}^n)$ ve $p_+(\mathbb{R}^n)$) kullanarak, aşağıdaki gibi bir değişken üs sınıflarını tanımlayabiliriz:

$$\mathcal{P}(\mathbb{R}^n) = \{p(\cdot) \text{ ölçülebilir: } 1 \leq p_- \leq p(\cdot) \leq p_+ < \infty\}$$

ve

$$\mathcal{P}_0(\mathbb{R}^n) = \{p(\cdot) \text{ ölçülebilir: } 0 < p_- \leq p(\cdot) \leq p_+ < \infty\}.$$

Eğer ölçülebilir $p(\cdot)$ fonksiyonu

$$|p(x) - p(y)| \leq \frac{C}{-\log(|x-y|)}, \quad |x - y| \leq \frac{1}{2}, \forall x, y \in \mathbb{R}^n, C > 0 \quad (1)$$

ve

$$|p(x) - p_\infty| \leq \frac{C}{\log(e+|x|)}, \quad p_\infty \in \mathbb{R}, C > 0 \quad (2)$$

koşullarını sağlarsa, bu $p(\cdot) \in \mathcal{P}(\mathbb{R}^n)$ fonksiyonuna global olarak log-Hölder sürekli adı verilir. (1) ve (2) koşullarını sağlayan $p(\cdot)$ lerin kümesi $\mathcal{B}(\mathbb{R}^n)$ ile gösterilir.

• Değişken üslü Lebesgue uzayları, klasik L^p uzaylarının esnek bir genellemesidir ve konuma bağlı değişken integralleştirilebilirlik gereksinimlerini modellemek için kullanılır. Hem matematiksel analizde hem de uygulamalı bilimlerde önemli bir araçtır. Klasik Lebesgue uzaylarında norm, sabit bir $p \in [1, \infty)$ üssüne bağlıdır. Değişken üslü Lebesgue

uzaylarında ise integralleştirilebilirlik derecesi uzayın her noktasında değişebilir. Bunun için ölçülebilir bir fonksiyon olan $p(\cdot): \mathbb{R}^n \rightarrow [1, \infty)$ alınır ve aşağıdaki fonksiyonel tanımlanır:

$$\rho_{p(\cdot)}(f) = \int_{\mathbb{R}^n} |f(x)|^{p(x)} dx.$$

Bu durumda, değişken üslü Lebesgue uzayının normu şu şekilde verilir:

$$\|f\|_{L^{p(\cdot)}(\mathbb{R}^n)} = \inf \left\{ \eta > 0: \int_{\mathbb{R}^n} \rho_{p(\cdot)} \left(\frac{f}{\eta} \right) \leq 1 \right\}.$$

Buradan, değişken üslü Lebesgue uzayı

$$L^{p(\cdot)}(\mathbb{R}^n) = \{f: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R} \text{ ölçülebilir: } \rho_{p(\cdot)}(f) < \infty\}$$

şeklinde tanımlanır ve bu uzay uygun koşullar altında bir Banach uzayıdır. Bu uzay, klasik L^p uzaylarının doğal bir genellemesidir:

Değişken üslü Lebesgue uzayında integrandın davranışı şu özellik ile belirlenir:

$$|f(x)|^{p(x)}.$$

Burada $p(x)$ büyüdükçe, üs etkisi şu şekilde değişir:

1. Eğer $|f(x)| < 1$ ise:

$$p_1 < p_2 \Rightarrow |f(x)|^{p_2} < |f(x)|^{p_1}.$$

Dolayısıyla, küçük değerler daha yüksek üs altında **daha hızlı sıfıra yaklaşır**.

Bu durum literatürde genellikle şu şekilde ifade edilir:

"Birimden küçük genlikler, büyük üslere karşı daha güçlü şekilde bastırılır."

2. Eğer $|f(x)| > 1$ ise:

$$p_1 < p_2 \Rightarrow |f(x)|^{p_2} > |f(x)|^{p_1}.$$

Bu da fonksiyonun büyük genliklerinin, yüksek üslü bölgelerde **daha hızlı büyüdüğünü** gösterir.

Buna karşılık gelen standart ifade:

"Birimden büyük genlikler, büyük üslere karşı daha güçlü şekilde şişer ($p(x)$ arttıkça aniden büyük sayılara fırlaması)."

3. Sonuç: Değişken üslü uzayın temel davranışı

Bu iki durum birleştğinde, değişken üslü Lebesgue uzayı için matematiksel gözlem şudur:

Eğer $p(x)$ büyükse,
 $|f(x)|^{p(x)}$ küçük değerleri daha hızlı bastırır, büyük değerleri daha hızlı büyütür.

Dolayısıyla integral

$$\rho(f) = \int_{\Omega} |f(x)|^{p(x)} dx$$

içinde yüksek üslü bölgeler, fonksiyonun hem küçük hem büyük genliklerine karşı daha hassastır.

- $p(x)$ arttıkça

$$|f(x)| < 1 \Rightarrow |f(x)|^{p(x)} \downarrow 0$$

(daha güçlü küçülme)

- $p(x)$ arttıkça

$$|f(x)| > 1 \Rightarrow |f(x)|^{p(x)} \uparrow \infty$$

(daha hızlı büyüme)

Bu, değişken üslü uzayların normunun “lokal olarak daha sert” veya “daha gevşek” davranmasının matematiksel temelidir.

Örnek: Periyodik üsler

$$p(x) = 2 + \frac{1}{2} \cos(2\pi x), \quad f(x) = \sin(\pi x)$$

ve $x \in (0,1)$ olsun.

1. Üs fonksiyonunun temel özellikleri

$$p(x) = 2 + \frac{1}{2} \cos(2\pi x)$$

için:

- $\cos(2\pi x) \in [-1,1]$
- Dolayısıyla

$$p_{\min} = 2 - \frac{1}{2} = 1.5, p_{\max} = 2 + \frac{1}{2} = 2.5$$

olur. Yani:

$$1.5 \leq p(x) \leq 2.5, \forall x \in (0,1)$$

dir.

Ayrıca,

$$\cos(2\pi(x + 1)) = \cos(2\pi x)$$

dir. Dolayısıyla

$$p(x + 1) = p(x)$$

olduğundan, $p(x)$ fonksiyonu **periyodu 1 olan bir periyodik üslüdür**.

Bu, $p(x)$ in **periyodik, sürekli ve Log-Hölder sürekliliğini** sağladığını gösterir (çünkü düzgün sınırlı türevlidir).

✓ “Düzgün sınırlı türevlidir” ne demek?

Bir fonksiyonun **türevi tüm tanım aralığında var** ve ayrıca **bir üst sınırla sınırlı** ise, o fonksiyona:

☞ **düzgün sınırlı türevli** (İngilizce: *uniformly bounded derivative*) denir.

Bu şu anlama gelir:

$p'(x)$ her x de tanımlı ve $|p'(x)| \leq M$ olacak bir $M > 0$ vardır.

Yani:

- türev var,
- türev “aşırı büyümüyor”,
- türev her yerde kontrollü.

✓ Bu ne işe yarar?

Bu özellik şunları sağlar:

- Fonksiyon **Lipschitz** olur
(Çünkü türevin sınırlı olması $\rightarrow$ Lipschitz süreklilik)
- Log-Hölder koşulu ise **küresel davranış** gerektirir (özellikle sonsuzda). Eğer fonksiyon düzgün sınırlı türevli ve ayrıca sonsuzda uygun logaritmik kontrol koşulunu sağlıyorsa, bu durumda global **log-Hölder sürekli** olur.
- Değişken üslü Lebesgue uzaylarında teorik birçok sonuç (maksimal operatörün sınırlılığı, gömülme teoremleri vb.) bu sınırlı türevlilikten çıkar.

✓ Bizim örneğimizde bu durum neden önemliydi?

$p(x)$ fonksiyonu:

$$p(x) = 2 + \frac{1}{2} \cos(2\pi x)$$

türevi:

$$p'(x) = -\pi \sin(2\pi x)$$

ve bu açıkça sınırlıdır:

$$|p'(x)| \leq \pi.$$

Bu şu anlama gelir:

- $p(x)$ çok hızlı değişmez
- $p(x)$ sürekli **kontrollü** değişir
- Değişken üslu uzayının iyi çalışmasını sağlayan koşullar sağlanır.

✓ **Kısacası:**

“Düzgün sınırlı türevlidir” $\rightarrow$ “türevi her yerde var ve belli bir sayıdan büyük olamaz.”

2. Fonksiyonun davranışı

$$f(x) = \sin(\pi x).$$

Bu fonksiyon için:

- $f(0) = 0, f(1) = 0$
- maksimum: $f(\frac{1}{2}) = 1$
- Her yerde $|f(x)| \leq 1$.

Dolayısıyla bu örnek $|f| < 1$ rejimi (fonksiyonun mutlak değerinin 1 den küçük olduğu çalışma bölgesi) içindedir.

Bu şu matematiksel sonucu doğurur:

Eğer $|f(x)| < 1$ ise,

$$p_1 < p_2 \Rightarrow |f(x)|^{p_2} < |f(x)|^{p_1}.$$

Yani büyük üslu bölgelerde integrand **daha hızlı küçülür**.

3. Modülerin ifadesi

Değişken üslu Lebesgue uzayındaki modüler:

$$\rho(f) = \int_0^1 |\sin(\pi x)|^{2+\frac{1}{2}\cos(2\pi x)} dx.$$

Bu integralin kapalı bir formu yoktur, ancak **davranışı matematiksel olarak açık şekilde anlaşılabilir**.

4. Matematiksel davranış analizi

A) $f(x)$ küçükken $p(x)$ büyük ise

$$|\sin(\pi x)|^{2.5} < |\sin(\pi x)|^{1.5}.$$

Özellikle uç noktalar yakınında:

$$\sin(\pi x) \approx \pi x \text{ (0 a yakın).}$$

Küçük bir sayının yüksek üs ile kuvveti **çok hızlı küçülür**:

$$(\pi x)^{2.5} \ll (\pi x)^{1.5}.$$

Dolayısıyla:

$p(x)$ büyük olduğu bölgelerde integrand daha da küçülür.

B) $f(x)$ maksimumdayken $p(x)$ orta değerdedir.

$$f\left(\frac{1}{2}\right) = 1.$$

Bu noktada:

$$|\sin(\pi \cdot \frac{1}{2})| = 1.$$

Fakat:

$$1^p = 1, \forall p.$$

Dolayısıyla maksimum noktada integrandın değeri üs değişiminden etkilenmese bile, çevresindeki lokal davranış integralin toplam katkısını belirler.

Sonuç olarak, büyük üslü bölgelerde “tepe değerleri” değişmez Fakat tepeye yakın bölgelerde fonksiyon **daha hızlı düşer**.

5. Sonuç: Matematiksel olarak üssün etkisi

Bu örnek şu matematiksel olguyu gösterir:

$1.5 \leq p(x) \leq 2.5$ aralığı boyunca, $|f(x)| < 1$ olduğu için integrand yüksek üslü bölgelerde daha fazla bastırılır.

Yani:

- $p(x) = 2.5$ olan yerde

$$|\sin(\pi x)|^{2.5}$$

çok küçüktür.

- $p(x) = 1.5$ olan yerde

$$|\sin(\pi x)|^{1.5}$$

daha büyüktür.

Bu nedenle integralin büyük katkısı:

$p(x)$ küçük ≈ 1.5 olan bölgelerden gelir.

$p(x)$ büyük ≈ 2.5 olan bölgelerde ise:

$f(x)$ integrale daha zayıf katkı yapar.

6. Matematiksel Özet

$$\rho(f) = \int_0^1 |\sin(\pi x)|^{p(x)} dx \text{ ile } p(x) = 2 + \frac{1}{2} \cos(2\pi x)$$

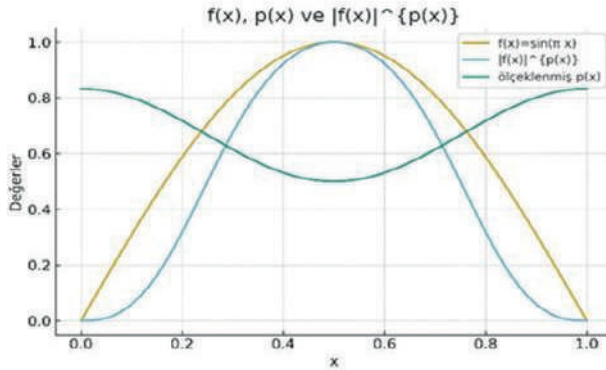
için:

1. $p(x)$ periyodiktir ve $1.5 - 2.5$ aralığındadır.
2. $f(x)$ uç noktalarda küçüktür $\rightarrow$ yüksek üslü bölgelerde daha hızlı sıfırlanır.
3. $f(x) = 1$ noktasında üsten etkilenmez $\rightarrow$ integral katkısı sabittir.
4. Integral çoğunlukla **$p(x)$ in küçük** olduğu bölgelerden katkı alır.

Şimdi de bu integrandın, yani

$$g(x) = |\sin(\pi x)|^{p(x)}$$

in grafiğini de çizerek



olur.

Grafikte şunları açıkça görüyoruz:

✓ **Turuncu eğri:**

$$f(x) = \sin(\pi x)$$

- klasik sinüs tepesi
- ortada 1 e ulaşıyor
- uçlarda 0 dır.

✓ **Mavi eğri:**

$$g(x) = |\sin(\pi x)|^{p(x)}$$

Bu eğri **$f(x)$ in $p(x)$ ile kuvvetlendirilmiş hâlidir.**

Dikkat edersek:

- Uçlara yakın bölgelerde $f(x)$ küçük $\rightarrow p(x)$ büyük olduğunda daha hızlı küçülüyor $\rightarrow$ mavi eğri turuncudan daha **daha düşüktür.**
- Tepede $f(x) = 1$ olduğu için

$$1^{p(x)} = 1$$

$\rightarrow$ Mavi eğri tepe noktasında turuncu ile çıkışıyor.

Bu, değişken üslü gücün matematiksel etkisini tam olarak gösteriyor.

✓ **Yeşil eğri (ölçeklenmiş $p(x)$)**

Bu sadece görsel referans için:

$$p(x) = 2 + \frac{1}{2} \cos(2\pi x)$$

fonksiyonunun $1/3$ ile ölçeklenmiş hâli.

$\rightarrow$ Gerçek $p(x)$ değerlerini göstermeyi amaçlıyor.

✂ **Grafiğin gösterdiği temel gerçek**

$p(x)$ büyük olduğunda, $|f| < 1$ olan bölgelerde $|f(x)|^{p(x)}$ çok daha hızlı küçülür.

Bu yüzden mavi eğri turuncudan daha aşağıdadır.

Diğer taraftan tekrar değişken üslü Lebesgue uzaylarının tanımına dönersek, eğer $p(x) = p_0$ (sabit) ise

$$L^{p(\cdot)}(\mathbb{R}^n) = L^{p_0}(\mathbb{R}^n)$$

olur.

Uygun koşullar altında (örneğin $1 \leq p_-(\mathbb{R}^n) \leq p_+(\mathbb{R}^n) < \infty$), $L^{p(\cdot)}(\mathbb{R}^n)$ uzayı tamdır ve bir Banach uzayı oluşturur.

Şimdi de değişken üslü Lebesgue uzaylarında genelleştirilmiş Hölder eşitsizliğini hatırlatalım.

$p(\cdot) \in \mathcal{P}(\mathbb{R}^n)$ olsun. Bu durumda, tüm $f \in L^{p(\cdot)}(\mathbb{R}^n)$ ve $g \in L^{p'(\cdot)}(\mathbb{R}^n)$ için genelleştirilmiş Hölder eşitsizliği

$$\left| \int_{\mathbb{R}^n} f(x)g(x)dx \right| \leq \int_{\mathbb{R}^n} |f(x)g(x)|dx \leq r_p \|f\|_{L^{p(\cdot)}(\mathbb{R}^n)} \|g\|_{L^{p'(\cdot)}(\mathbb{R}^n)} \quad (3)$$

formunda tanımlanır, burada $r_p = 1 + \frac{1}{p_-} - \frac{1}{p_+}$ dir (bkn: [[4], Teorem 2.1]).

Eğer $p(x) = 2 + \sin x$ ise bu durumda $L^{p(\cdot)}(\mathbb{R}^n)$ uzayında fonksiyonların "yerel integralleştirilebilirlik derecesi" konuma göre değişir:

- $p(x)$ büyükse yüksek üstel $\rightarrow$ daha küçük büyüklükte fonksiyonlara izin verir.
- $p(x)$ küçükse düşük üstel $\rightarrow$ daha geniş fonksiyon sınıfına izin verir.

Bu tür uzaylar özellikle:

- **Nonlinear PDE** ($p(x)$ –Laplasyeni, elektoreolojik akışkanlar)
- **Harmanlanmış (adaptive) görüntü işleme**
- **Fonksiyonel analizde değişen düzgünlük**
- **Elektromanyetik alan modelleri**

gibi alanlarda ortaya çıkar. Çünkü fiziksel modellerdeki malzeme özellikleri (örneğin viskozite, elastisite) uzayda konuma bağlı olarak değişebilir.

$f \in L^1_{loc}(\mathbb{R}^n)$ olsun. Bu durumda Hardy-Littlewood maksimal operatörü

$$Mf = \sup_{r>0} \frac{1}{|B(x,r)|} \int_{B(x,r)} |f(y)|dy$$

ile tanımlanır, burada $B(x,r) = \{y \in \mathbb{R}^n: |x - y| < r\}$ dir.

Aşağıda $L^{p(x)}(\Omega)$ **değişken üslü Lebesgue uzayları** için kavramsal olarak faydalı ve klasik örnekler listelenmiştir. Her biri, değişken üslü yapının neden kullanıldığını anlamaya yardım eder.

1. Parçalı sabit üsler örneği

En temel örnek, üslün bölgeler arasında sabit ama tüm bölgede farklı olmasıdır.

Tanım:

$$p(x) = \begin{cases} 2, & x \in (0,1), \\ 4, & x \in (1,2) \end{cases}$$

Bu durumda:

- $(0,1)$ aralığında klasik L^2 normuna benzer davranış,
- $(1,2)$ aralığında daha “dar” L^4 normuna benzer davranış gözlenir.

Yorum:

Aynı fonksiyon bazı bölgelerde daha düzenli, bazı bölgelerde daha serbest davranabilir.

2. Sürekli değişen üsler örneği**Hafif salınımlı değişim:**

$$p(x) = 2 + \sin x, x \in (0, 2\pi)$$

Bu örnekte

$p(x) \in [1, 3]$ aralığında dalgalanır. Böylece integrabilite koşulu sürekli değişir.

Yorum:

Bu tür üslüler PDE analizinde çok kullanılır (ör. $p(x)$ -Laplasyen).

3. Logaritmik değişime sahip üsler

$$p(x) = 2 + \frac{1}{1 + |\log |x||}, x \in (0, 1)$$

Bu üslü:

- $x \rightarrow 0$ yaklaşırken 2 ye doğru gider,
- merkezden uzaklaştıkça yavaşça artar.

Yorum:

Bu tür değişimler çok yavaş değişkenlik için tipik bir örnektir. “Log-Hölder sürekli” koşullarını incelemek için idealdir.

4. Dönemsel (periyodik) değişken üsler

$$p(x) = 2 + \frac{1}{2} \cos(2\pi x), x \in \mathbb{R}$$

Bu durumda:

- $p(x) \in [3/2, 5/2]$ aralığında kalır.
- Üslü periyodik davranış gösterir.

Yorum:

Malzeme bilimi ve kompozit ortam modellerinde sıkça kullanılır.

5. Uzunlukla birlikte artan üsler

$$p(x) = 2 + |x|, x \in \mathbb{R}$$

Bu örnek:

- Orta bölgede $p(x) \approx 2$,
- Uzaklarda $p(x)$ büyüyerek fonksiyonun daha güçlü şekilde baskılanmasını sağlar.

Yorum:

Fonksiyonun sonsuzda çok hızlı büyümesini engelleyen iyi bir örnektir.

6. PDE kökenli örnek: $p(x)$ –Laplasyeni için

Tipik bir uygulama örneği:

$$p(x) = p_0 + \alpha |x|^2, x \in \Omega \subset \mathbb{R}^n$$

Burada:

- küçük $|x|$ için $p(x)$ yaklaşık sabittir,
- büyük $|x|$ için $p(x)$ daha hızlı artar.

Yorum:

Lineer olmayan eliptik problemler de çok kullanılır.

7. Genişlemeye izin veren üsler (akışkan dinamiği için)

$$p(x) = \frac{3}{2} + \frac{1}{1+|x|^2}$$

Bu üslü:

- merkezde daha büyük,
- sonsuzda $3/2$ ye düşer.

Yorum:

Bu tür üslülere Newtonyen olmayan akış modellerinde karşılaşılr.

✚ **Son olarak, örnek fonksiyonlarla norm hesaplamaları yapıp bu bölümü tamamlayalım.**

Yani, $f(x) = x^\alpha$ veya $f(x) = \chi_E$ gibi fonksiyonların $\|f\|_{L^{p(x)}}$ ve integral koşullarının nasıl değiştiğini gösterelim. Hem **hesap mantığını**, hem de **farklı $p(x)$ seçimleriyle ortaya çıkan ilginç durumları** görelim.

● 1. Temel örnek: Karakteristik fonksiyonun normu

$$f(x) = \chi_{(0,1)}(x)$$

alalım ve üslü olarak:

$$p(x) = 2 + \sin x, x \in (0, \pi)$$

olsun.

Değişken üslü Lebesgue normunda önce modüler hesaplanır:

$$\rho_{p(x)}(f) = \int_0^1 |1|^{p(x)} dx = \int_0^1 1^{2+\sin x} dx = 1$$

olur. Bu durumda:

- Eğer $\rho_{p(x)}(f) \leq 1$ ise $\|f\|_{p(x)} \leq 1$ dir.

Bu örnekte:

$$\|f\|_{p(x)} = 1$$

dir.

Yorum:

Sabit üslü durumundan farkı yoktur çünkü f mutlak değerce 1 ve üslü integral içinde dallanmıyor.

2. Güç fonksiyonu örneği

$$f(x) = x^\alpha, x \in (0,1)$$

alalım ve üslü olarak

$$p(x) = 2 + x$$

olsun.

Modüler:

$$\rho_{p(x)}(f) = \int_0^1 x^{\alpha(2+x)} dx$$

olup, bu integral

$$\rho = \int_0^1 x^{2\alpha} x^{\alpha x} dx = \int_0^1 x^{2\alpha} e^{(\alpha x) \ln x} dx$$

şeklini alır.

Bu integraller genellikle kapalı formda **yoktur**, ama davranış çok nettir:

- Eğer $\alpha > 0$: integral küçük çıkar $\rightarrow f$ daha çok entegre edilebilir.
- Eğer $\alpha < 0$: integral büyür $\rightarrow$ özellikle 0 a yakın üslü artışı etkili olur.

Bu örnek, $p(x)$ in **küçük x lerde düşük**, büyük x lerde yüksek olması nedeniyle, fonksiyonun sonlara doğru daha sıkı kontrol edildiğini gösterir.

3. Parçalı üsler ile ilgili örnek

Üslü olarak

$$p(x) = \begin{cases} 2, & x \in (0,1), \\ 4, & x \in (1,2), \end{cases}$$

ve fonksiyon olarak

$$f(x) = x$$

olsun.

Modüler:

$$\rho_{p(x)}(f) = \int_0^1 x^2 dx + \int_1^2 x^4 dx$$

olur.

Bu integralleri ayrı ayrı hesaplarsak:

$$\begin{aligned} \int_0^1 x^2 dx &= \frac{1}{3}, \\ \int_1^2 x^4 dx &= \frac{2^5 - 1^5}{5} = \frac{31}{5} \end{aligned}$$

bulunur.

Dolayısıyla,

$$\rho = \frac{1}{3} + \frac{31}{5} = \frac{1}{3} + 6.2 = 6.5333 \dots$$

olur.

$\|f\|$ normunu elde etmek için

$$\rho\left(\frac{f}{\|f\|}\right) = 1$$

seçilir.

Yaklaşık sonuç ($\approx$):

$$\|f\|_{p(x)} \approx 6.5333^{1/2} \approx 2.556$$

olur.

Yorum:

Üssün 4 olduğu ikinci aralık, normu dramatik şekilde büyütür. Değişken üslü uzaylar tam da bu duyarlılık için kullanılır.

● 4. Sonsuzda büyüyen üsler ile ilgili örnek

Üslü olarak

$$p(x) = 2 + |x|, x \in \mathbb{R},$$

ve fonksiyon olarak

$$f(x) = e^{-|x|}$$

seçelim.

Modüler:

$$\rho(f) = \int_{\mathbb{R}} e^{-(2+|x|)|x|} dx = \int_{\mathbb{R}} e^{-2|x|-|x|^2} dx$$

olur. Bu integral son derece hızlı yakınsar.

Yorum:

Bu, değişken üslülerin “sonsuz giderken daha sert normlar” oluşturmak için ideal olduğunu gösterir.

● 5. Dönemsel(periyodik) üsler + sinüs fonksiyonu

$$p(x) = 2 + \frac{1}{2} \cos(2\pi x), f(x) = \sin(\pi x), x \in (0,1)$$

alalım.

Modüler:

$$\rho(f) = \int_0^1 |\sin(\pi x)|^{2+\frac{1}{2}\cos(2\pi x)} dx.$$

- maksimum güç: 2.5
- minimum güç: 1.5

Dolayısıyla:

- **$p(x) = 2.5$ olduğu yerlerde**
 $|f(x)|^{p(x)} \rightarrow$ tepe bölgesi daha çok bastırılır.
- **$p(x) = 1.5$ olduğu yerlerde**
 $|f(x)|^{p(x)} \rightarrow$ tepe bölgesi daha az bastırılır.

Bu davranış modülleri, normu ve integrali belirgin biçimde değiştirir.

$\sin(\pi x)$ sınırda küçüldüğü için güç yüksek olduğu bölgelerde daha da baskılanır.

Bu integral kapalı formda olmasa bile:

- üs küçükken fonksiyon daha rahat,
- üs büyükken fonksiyonun tepe noktaları daha çok cezalandırılır (yani, tepe bölgesine üs fonksiyonun daha fazla bastırma/küçültme uyguladığı anlamına gelir.).

2 Ana Sonuç

Bu bölümde çalışmanın temel sonucu sunulmaktadır. Uygun çekirdek varsayımları ve değişken üslü koşulları altında, kaba kesirli maksimal operatörlerin komütatörlerinin değişken üslü Lebesgue uzaylarında Lipschitz tipinde sınırlı olduğu gösterilmektedir. Bu sonuç, klasik uzaylarındaki Lipschitz tipli komütatör tahminlerinin, değişken üslü ve değişken çekirdekli ortama doğal bir genişlemesini vermektedir.

Teoremin ispatı, noktasal tahminler, Hölder tipi eşitsizlikler ve değişken üslü maksimal operatörlerin bilinen sınırlılık sonuçlarının birleştirilmesine dayanmaktadır.

Teorem 1.

$n \geq 2$ olsun. $b \in \text{Lip}_\beta(\mathbb{R}^n)$ olmak üzere, $0 < \beta \leq 1$, $m \in \mathbb{N}$, $\alpha \geq 0$, $\gamma := \alpha + m\beta$ ve $p(\cdot) \in B(\mathbb{R}^n)$ için

$$0 < \frac{\gamma}{n} \leq \frac{1}{p_+}$$

olduğunu varsayalım. $q(\cdot)$ noktaları her $x \in \mathbb{R}^n$ için

$$\frac{1}{p(x)} - \frac{1}{q(x)} = \frac{\gamma}{n}$$

şeklinde tanımlansın.

Eğer $\Omega(x, z)$ çekirdek fonksiyonu (1) ve (2) koşullarını sağlıyorsa, bu durumda $C > 0$ olmak üzere her $f \in L^{p(\cdot)}(\mathbb{R}^n)$ için

$$\| M_{\Omega, b, \alpha} f \|_{L^{q(\cdot)}(\mathbb{R}^n)} \leq C \| b \|_{\text{Lip}_\beta}^m \| f \|_{L^{p(\cdot)}(\mathbb{R}^n)}$$

eşitsizliği geçerlidir.

İspat.

Hazırlık — tanımlar ve sabitler

- $\gamma := \alpha + m\beta$ yazalım. (bu pozitif ve $\gamma/n \leq 1/p_+$ varsayımından kaynaklıdır).
- Kesirli maksimal operatörü (klasik)

$$M_\gamma g(x) := \sup_{r>0} r^{\gamma-n} \int_{B(x,r)} |g(y)| dy$$

ile tanımlanır.

- L^s -ortalama tipi kesirli maksimal operatörü (kullanacağımız şekliyle):

$$M_{\gamma, s'} g(x) := \sup_{r>0} r^{\gamma-n+\frac{n}{s}} \left(\int_{B(x,r)} |g(y)|^{s'} dy \right)^{1/s'},$$

olsun, burada $s > 1$ ve $s' = \frac{s}{s-1}$ (yani $1/s + 1/s' = 1$) dir. (Bu tanım, klasik kesirli maksimal operatörün $\Omega \in L^s(S^{n-1})$ çekirdeği ile genelleştirilmiş biçimidir ve [1,2] de kullanılan tanımlarla eşdeğerdir.).

- Sabit olarak $\| \Omega \|_{L_x^\infty L_{S^{n-1}}^s} := \sup_{x \in \mathbb{R}^n} \left(\int_{S^{n-1}} |\Omega(x, \theta)|^s d\sigma(\theta) \right)^{1/s} < \infty$

olsun.

Teorem 1 in ispatını aşağıdaki gibi adım adım yapacağız.

Adım 1 — Noktasal dominasyon (Lipschitz kullanımı)

Tanım gereği (standart form)

$$M_{\Omega,b,\alpha}f(x) := \sup_{r>0} r^{\alpha-n} \int_{B(x,r)} |\Omega(x, x-y)| |b(x) - b(y)|^m |f(y)| dy$$

dir.

$b \in \text{Lip}_\beta$ olduğu için

$$|b(x) - b(y)|^m \leq \|b\|_{\text{Lip}_\beta}^m |x - y|^{m\beta}$$

yazılır.

Bunu $M_{\Omega,b,\alpha}$ tanımına koyarsak ve $\gamma = \alpha + m\beta$ alırsak

$$M_{\Omega,b,\alpha}f(x) \leq \|b\|_{\text{Lip}_\beta}^m \sup_{r>0} r^{\gamma-n} \int_{B(x,r)} |\Omega(x, x-y)| |x - y|^{m\beta} |f(y)| dy$$

olur.

Sonra, içteki çarpanları birleştirip, $\gamma = \alpha + m\beta$ alırsak

$$M_{\Omega,b,\alpha}f(x) \leq \|b\|_{\text{Lip}_\beta}^m \sup_{r>0} r^{\gamma-n} \int_{B(x,r)} |\Omega(x, x-y)| |f(y)| dy \quad (4)$$

elde edilir.

Adım 2 — Hölder ile Ω -ortalamasını ayırma ($L_{S^{n-1}}^s$ hipotezini kullanma)

Her x sabitleri ve $B := B(x, r)$ yuvarları için integral üzerinde Hölder eşitsizliği uygularsak (kullanılacak üsler s ve $s' = s/(s-1)$):

$$\int_B |\Omega(x, (x-y)')| |f(y)| dy \leq \left(\int_B |\Omega(x, (x-y)')|^s dy \right)^{1/s} \left(\int_B |f(y)|^{s'} dy \right)^{1/s'} \quad (5)$$

olur.

Şimdi $\mathbb{R}^n$ de kutupsal koordinatlara geçilirse,

$$\begin{aligned} \int_B |\Omega(x, (x-y)')|^s dy &= \int_0^r \rho^{n-1} d\rho \int_{S^{n-1}} |\Omega(x, \theta)|^s d\sigma(\theta) = \\ &= \frac{r^n}{n} \int_{S^{n-1}} |\Omega(x, \theta)|^s d\sigma(\theta) \end{aligned}$$

bulunur. Buradan,

$$\begin{aligned} \left(\int_B |\Omega(x, (x-y)')|^s dy \right)^{\frac{1}{s}} &= C_n r^{\frac{n}{s}} \left(\int_{S^{n-1}} |\Omega(x, \theta)|^s d\sigma(\theta) \right)^{\frac{1}{s}} \\ &\leq C_n r^{n/s} \|\Omega\|_{L_x^\infty L_{S^{n-1}}^s} \end{aligned}$$

elde edilir. Bu ifadeyi (5) de yazarsak

$$\int_B |\Omega(x, (x-y)')| |f(y)| dy \leq C_n \|\Omega\|_{L_x^\infty L_{S^{n-1}}^s} r^{n/s} \left(\int_B |f(y)|^{s'} dy \right)^{1/s'} \quad (6)$$

olur.

(6) ya (4) içindeki ön çarpanı uygularsak

$$M_{\Omega,b,\alpha}f(x) \leq C_n \|\Omega\|_{L_x^\infty L_{S^{n-1}}^s} \|b\|_{\text{Lip}_\beta}^m \sup_{r>0} r^{\gamma-n} \cdot r^{n/s} \left(\int_{B(x,r)} |f|^{s'} \right)^{1/s'}$$

buluruz. Buradan üstteki üsleri birleştirip gerekli sadeleştirmeleri yaparsak

$$M_{\Omega,b,\alpha}f(x) \leq C \|\Omega\|_{L_x^\infty L_{S^{n-1}}^s} \|b\|_{\text{Lip}_\beta}^m \sup_{r>0} r^{\gamma-n+\frac{n}{s}} \left(\int_{B(x,r)} |f|^{s'} \right)^{1/s'}. \quad (7)$$

$=: M_{\gamma,s'}(f)(x)$

elde edilir, burada $M_{\gamma,s'}$ bizim daha önce tanımladığımız $L^{s'}$ -ortalama kesirli maksimal operatördür. Sonuç olarak, (7) den

$$M_{\Omega,b,\alpha}f(x) \leq C \|\Omega\|_{L_x^\infty L_{S^{n-1}}^s} \|b\|_{\text{Lip}_\beta}^m M_{\gamma,s'}(f)(x) \quad (8)$$

bulunur.

Adım 3 — $M_{\gamma,s'}$ için değişken-üslü sınırlılık (“Bilinen sınırlılık sonucu kullanılarak...”)

Şimdi tek yapmamız gereken, $M_{\gamma,s'}$ operatörünün

$$M_{\gamma,s'}: L^{p(\cdot)}(\mathbb{R}^n) \rightarrow L^{q(\cdot)}(\mathbb{R}^n)$$

arasında sınırlı olduğunu kullanmaktır (burada $q(\cdot)$ tanımını $\frac{1}{p(x)} - \frac{1}{q(x)} = \frac{\gamma}{n}$ şeklindedir). Bu sınırlılık için gereken koşullar:

- $p(\cdot) \in B(\mathbb{R}^n)$ ve log-Hölder sürekliliği (bizim varsayımınız mevcut),
- $0 < \gamma < n$ (bizim $\gamma = \alpha + m\beta$ durumu),
- ve sabit $s > 1$ ile tanımlı s' kullanımı; literatürde $M_{\gamma,s'}$ tipindeki ortalama operatörlerin $L^{p(\cdot)} \rightarrow L^{q(\cdot)}$ sınırlılığı, M_γ için bilinen teoremlerle aynı tipte sonuç verir — gerekli şartları ($p(\cdot)$ için (1) ve (2) koşulları vb.) sağlayınca sonuç geçerlidir.

Bu sınırlılık, [1-3] de verilen kesirli maksimal operatör sonuçlarının doğrudan bir genellemesidir. Yani, öyle bir C' sabiti vardır ki

$$\|M_{\gamma,s'}(f)\|_{L^{q(\cdot)}} \leq C' \|f\|_{L^{p(\cdot)}} \quad (9)$$

eşitsizliği geçerlidir.

Adım 4 — Birleştirme ve sonuç

Son olarak, (8) ve (9) u birleştirirsek,

$$\begin{aligned} \|M_{\Omega,b,\alpha}f\|_{L^{q(\cdot)}} &\leq C \|\Omega\|_{L_x^\infty L_{S^{n-1}}^s} \|b\|_{\text{Lip}_\beta}^m \|M_{\gamma,s'}(f)\|_{L^{q(\cdot)}} \\ &\leq C \|\Omega\|_{L_x^\infty L_{S^{n-1}}^s} \|b\|_{\text{Lip}_\beta}^m C' \|f\|_{L^{p(\cdot)}} \end{aligned}$$

$$= C'' \|b\|_{\text{Lip}_\beta}^m \|f\|_{L^{p(\cdot)}},$$

elde edilir, burada $C'' = CC' \|\Omega\|_{L_x^\infty L_{S^{n-1}}^s}$ dir. Bu da tam olarak istenen eşitsizliktir.

3 Sonuç ve Değerlendirme

Elde edilen sonuçlar, değişken çekirdeklerin, kesirli yapının ve standart olmayan büyüme koşullarının birlikte ele alındığı daha genel bir çerçevede komütatörlerin davranışını açıklamaktadır. Bu yaklaşım, hem teorik harmonik analizde hem de doğrusal olmayan problemlerin analizinde kullanılabilecek yeni genellemelere kapı aralamaktadır.

Çalışmanın ilerleyen araştırmalarda, ağırlıklı değişken üslü uzaylar veya daha genel integral operatörleri için benzer sonuçlara genişletilmesi mümkündür.

4 Kaynakça

- [1] C. Capone, D. Cruz-Urbe and A. Fiorenza. The fractional maximal operator and fractional integrals on variable L^p spaces. *Rev. Mat. Iberoam.* 23(3), 743-770 (2007).
- [2] D. Cruz-Urbe and A. Fiorenza. Variable Lebesgue spaces. *Foundations and Harmonic Analysis. Appl. Numer. Harmon. Anal.* Springer, 2013.
- [3] L. Diening, P. Harjulehto, P. Hästö and M. Růžička. *Lebesgue and Sobolev Space with variable exponents*, Springer Lecture Notes, Vol. 2017, Berlin: Springer-Verlag, 2011.
- [4] O. Kováčik and J. Rákosník. On spaces $L^{p(x)}$ and $W^{k,p(x)}$. *Czechoslovak Math. J.* 41, 592-618 (1991).

Problem Çözme Sürecinde Matematiksel Muhakeme ile Metabilîşsel Süreçler Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Ferit Gürbüz¹

Özet

Matematiksel muhakeme, matematik eğitiminin temel unsurlarından biridir. Bu çalışmada, öğrencilerin problem çözme sürecinde kullandıkları matematiksel muhakeme ile metabilîşsel süreçler arasındaki ilişki incelenmiştir. Araştırma, nitel yaklaşım benimsenerek yorumlayıcı paradigma çerçevesinde yürütülmüş ve yinelenmeli görselleştirme düşünme döngüsü temel alınmıştır.

Veriler, öğrencilerin problem çözerken düşünme süreçlerini açık biçimde yansıtmasını amaçlayan yapılandırılmış bir anket aracılığıyla toplanmıştır. Bulgular, öğrencilerin problemlere farklı çözüm yollarıyla yaklaştıklarını ve bu çeşitliliğin kavramsal anlamayı destekleyen önemli bir pedagojik unsur olduğunu göstermektedir. Ayrıca, matematiksel tanımların tutarlı ve doğru biçimde uygulanmasının, muhakemenin niteliğini ve açıklamaların bütünlüğünü belirgin biçimde etkilediği görülmüştür. Doğru çözüme ulaşan öğrencilerin, çözüm süreçlerini daha açık ve sistematik biçimde ifade ettikleri; bunun da gelişmiş problem çözme stratejileri ve artan metabilîşsel farkındalığa işaret ettiği sonucuna varılmıştır.

1 Giriş

Matematiksel muhakeme, matematik eğitiminin temel amaçlarından biri olup mantıksal argümanlar oluşturma, sonuçları gerekçelendirme ve problemleri sistematik biçimde çözme becerilerini kapsar. Son yıllarda yapılan araştırmalar, matematiksel muhakemenin geliştirilmesinde metabilîşin (üstbilîş, metakognisyon) — bireyin kendi düşünme süreçleri üzerine düşünmesi — kritik bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Bu alanyazın

1 Prof. Dr., Kırklareli Üniversitesi Matematik Bölümü, feritgurbuz@klu.edu.tr, 0000-0003-3049-688X

incelemesi, metabilişsel süreçler ile matematiksel muhakeme arasındaki ilişkiyi kuramsal yaklaşımlar ve ampirik bulgular çerçevesinde ele almaktadır.

Bu tür araştırmalar eğitimciler açısından büyük önem taşımaktadır. Schoenfeld (16, s. 19), “öğrencilerin düşünme süreçlerine dair sundukları ipuçlarının, öğretmenlerin bilişsel talep düzeyini ayarlamalarına olanak sağladığını ve öğrencileri üretken bir bilişsel mücadele içinde tuttuklarını” belirtmektedir. Öğrencilerin muhakeme ve anlamlandırma süreçlerini inceleyen araştırmalar, öğretimin anlam oluşturmaya ve derin kavramsal öğrenmeye yönelik olarak düzenlenmesine katkı sunmaktadır.

Gura’a (4, s. 53) göre, matematikte olgusal bilgi ve içerik öğrenimi önemli olmakla birlikte yeterli değildir; öğrencilerin bu bilgileri problem çözme süreçlerinde düşünme becerilerini geliştirmek amacıyla kullanabilmeleri gerekmektedir. Bu durum, stratejik düşünmenin ve öz-düzenlemenin geliştirilmesinin önemine işaret etmektedir. Metabilişsel beceriler, öğrencilerin probleme nasıl yaklaşacaklarını planlamalarına, ilerlemelerini izlemelerine ve çözümlerinin makullüğünü değerlendirmelerine olanak tanır. Bu öz-düzenleyici kapasite, öğrencilerin hata yaptıklarında ya da kavramsal güçlüklerle karşılaştıklarında stratejilerini yeniden düzenlemelerini mümkün kılar.

Garofalo ve Lester (3, s. 173), matematik eğitimcilerinin yalnızca algoritma ve sezgisel stratejilerin öğretime değil, aynı zamanda öğrencilerin matematiksel performanslarına yönelik metabilişsel bir duruş geliştirmelerine de rehberlik etmeleri gerektiğini vurgulamaktadır. Matematikte başarı yalnızca formül uygulama ya da prosedür ezberleme ile sınırlı değildir; bu bilgi ve yöntemlerin ne zaman, neden ve nasıl kullanılacağına anlaşılmaması gerektirir. Bu görüşü destekleyen sonraki çalışmalar da metabilişin artan önemine dikkat çekmektedir.

Hargrove ve Nietfeld (5, s. 309–310), metabilişsel becerilerin etkili öğrenme ve öz-düzenleme açısından kritik olduğunu; bu becerilerin gelişmesinin karmaşık problem çözmede gerekli olan koşullu anlama ve esnekliği artırdığını ortaya koymuştur.

Mattingly ve arkadaşları (7, s. 1257) ise metabilişsel bilginin, beklenen sonuç olasılığı ile sebat etme (ısrar) arasındaki ilişki üzerinde olumlu bir düzenleyici etkisi olduğunu göstermiştir. Metabilişsel bilgi, bireyin nasıl öğrendiğine ve düşündüğüne dair farkındalığını ifade eder ve zorluklar karşısında devam etme kararını açıklamada önemli bir rol oynar. Metabilişsel farkındalığı yüksek olan bireyler, zor problemlerle karşılaştıklarında problemi yeniden yapılandırabilir, daha küçük parçalara ayırabilir ve alternatif çözüm

yollarını değerlendirebilir. Bu durum, hayal kırıklığını azaltarak öğrenme sürecinde sürekliliği destekler.

Metabiliş, yalnızca bilişsel süreçleri değil, aynı zamanda özgüveni yüksek ve bağımsız öğrenen bireylerin gelişimini de destekler. Sesli düşünme (think-aloud) protokolleri, öz-sorgulama ve yansıtıcı günlükler gibi metabilişi destekleyen öğretim stratejileri, öğrencilerin matematiksel başarılarını ve derse katılımlarını önemli ölçüde artırabilmektedir.

1.1 Metabilişin Anlaşılması

Flavell (1), metabilişi bireyin kendi düşünme süreçlerine ilişkin bilgisi olarak kavramsallaştırmıştır. Daha sonra Flavell (2), metabilişi “düşünme üzerine düşünme” şeklinde tanımlamıştır. Bu tür bir farkındalık, öğrenenin bilişsel kapasitesini tanımasını ve karşılaştığı problemlere nasıl yaklaşacağına ilişkin stratejiler geliştirmesini sağlar. Bireyler kullandıkları teknikleri, yöntemleri ve argümanları gözlemleyerek, karmaşık kavramları anlama biçimlerinde önemli değişiklikler yapabilirler.

Schoenfeld (14) de matematik bağlamında metabilişin, öğrencilerin problemleri stratejik biçimde ele almalarını, ilerlemelerini izlemelerini ve çözümlerinin etkililiğini değerlendirmelerini sağladığını ifade etmiştir.

Quigley ve arkadaşları (13, s. 9), metabilişte öğrenenin öğrenme sürecini bilinçli biçimde izlemesi ve yönlendirmesinin önemine dikkat çekmektedir. Verdikleri örnekte, bir öğrenenin seçtiği bir ezberleme stratejisinin işe yarayıp yaramadığını izlediği ve elde ettiği kanıta göre stratejisini bilinçli olarak değiştirdiği vurgulanmaktadır. Örneğin, “Eşkenar obtuse (geniş açılı) bir üçgen mümkün müdür?” sorusu karşısında, öğrenenin seçtiği metabilişsel stratejiler hem bellek geri çağırma süreçlerini hem de en uygun bilişsel yaklaşımın belirlenmesini desteklemektedir.

Problem çözme süreci genellikle problemin anlaşılmasıyla başlar ve ardından bellekte daha önce kullanılan yöntem ya da formüllerin hatırlanmasıyla devam eder. Eğer doğrudan bir çözüm elde edilemezse, yeni bir strateji geliştirilir ve uygulanır. Bu süreç, çoğunlukla yinelemeli bir yapıya sahiptir; zihin olası stratejileri değerlendirir, gerekirse reddeder ve daha uygun bir yaklaşım belirler. Elde edilen çözüm test edilir, doğruluğu değerlendirilir ve gerektiğinde yeni planlamalar yapılır.

1.2 Metabiliş ve Matematiksel Muhakeme

Araştırmalar, metabilişsel farkındalık ile matematiksel muhakeme başarısı arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir. Lestari ve Jailani (6, s. 6),

metabilişsel stratejilere maruz kalan öğrencilerin matematiksel muhakeme düzeylerinin arttığını ve matematiksel düşüncelerini yazılı olarak daha iyi ifade edebildiklerini ortaya koymuştur. Metabiliş, problemin anlaşılmasından strateji seçimine, çözümün değerlendirilmesinden hatalar karşısında yeni planlamalar yapılmasına kadar problem çözmenin tüm aşamalarına katkı sunmaktadır.

Kramarski ve arkadaşları (8), metabilişsel stratejilerle eğitilen öğrencilerin, geleneksel öğretim alan öğrencilere kıyasla matematiksel muhakeme görevlerinde anlamlı düzeyde daha başarılı olduklarını bulmuştur. Metabilişsel öğrenenler, hesaplamalara geçmeden önce problemi netleştirir, ilgili bilgileri belirler ve uygun stratejileri seçer. Süreç boyunca her adımı sorgulayarak hataların büyümesini engeller ve gerektiğinde etkisiz bir yöntemi terk edip yeni bir yaklaşım benimseyebilirler. Bu yansıtıcı süreç, matematiksel ilkelerin yalnızca nasıl uygulanacağını değil, neden işe yaradığını da anlamayı sağlar ve ilişkisel öğrenmeyi destekler.

Schoenfeld (15) de başarılı problem çözümleri ayıran temel unsurun yalnızca matematiksel bilgi değil, aynı zamanda bireyin kendi bilişsel kaynaklarını yönetme, yansıtma ve uyarlama becerisi olduğunu vurgulamıştır.

1.3 Görselleştirme ve Matematiksel Düşünme

Bu kısım, görselleştirmenin sürekli ve yinelemeli bir döngü olarak nasıl gerçekleştiğini göstermektedir (bkn., 9). Öğrenenler kavramla etkileşime girdikçe anlam derinleşir ve her döngüde kavram daha üst düzeyde uygulanabilir hâle gelir. Model dört aşamadan oluşmaktadır.

Birinci aşama, öğrenenin görsel bir uyarı ile etkileşime girdiği “yapma” aşamasıdır. Bu aşamada çizim yapma ve kavram üzerine düşünme gibi etkinlikler yer alır. Ön bilgi düzeyi ne kadar güçlü ise bu yansıtma süreci o kadar verimli olur.

İkinci aşama olan “anlama” aşamasında, öğrenen içsel ve dışsal süreçler yoluyla kavramı anlamlandırır ve zihinsel olarak kavramı yapılandırır.

Üçüncü aşama, öğrenenin kavramı sembolik biçime dönüştürebildiği aşamadır. Bu aşamada yazılı ispatlar üretilebilmesi beklenir.

Dördüncü aşama ise uygulama aşamasıdır; burada öğrenen, edindiği bilgiyi yeni problemleri açıklamak ve çözmek için kullanır. Döngü, yeni bir kavramla yeniden başlayabilir ya da mevcut kavram derinleştirilebilir.

Bu model, öğrencilerin matematiksel bir problem üzerinde çalışırken metabilişsel süreçleri ile matematiksel muhakeme becerileri arasındaki

ilişkiyi ortaya koymaktadır. Öğrencilerin yeni bilgileri mevcut kavramlarla ilişkilendirebilme yetkinliği, derin kavramsal anlayışın oluşmasında belirleyici bir rol oynamaktadır. Model, öğretmenlerin öğrencilerin muhakeme süreçleri üzerindeki farkındalıklarını ve bu süreçleri ne ölçüde kontrol edebildiklerini değerlendirmelerine olanak tanımakta; aynı zamanda öğrencilerin zihinsel bağlantılarını ve akıl yürütme biçimlerini görünür kılmaktadır. Bu yönüyle model, öğrencilerin işlemsel akıcılıklarını ve kanıta dayalı, uyarlanabilir ve kavramsal açıdan zengin düşünme becerilerini incelemek için güçlü bir çerçeve sunmaktadır.

2. Amaç

Bu çalışmanın amacı, fenomenolojik araştırma deseni kullanılarak lisansüstü matematik öğrencilerinde metabiliş, akıl yürütme ve matematiksel anlama arasındaki ilişkilerin incelenmesidir. Çalışma, lisansüstü matematik öğrencilerinin matematiksel problem çözme süreçlerine ilişkin deneyimlerini nasıl algıladıklarını ve anlamlandırdıklarını ortaya koymayı amaçlamaktadır. Bu bağlamda, katılımcıların verdikleri yanıtlar ve geliştirdikleri çözümler üzerinden metabilişsel ve akıl yürütme süreçleri analiz edilmiştir.

Araştırmanın temel sorusu şu şekildedir:

“Lisansüstü matematik öğrencilerinin problem çözme stratejileri ve matematiksel düşünceleri, metabilişsel ve akıl yürütme becerileriyle nasıl ilişkilidir?”

Bu temel soruya ek olarak aşağıdaki alt soru ele alınmıştır:

Lisansüstü matematik öğrencilerinin yazılı açıklamalarının açıklığı ve yapısal düzeni, matematiksel kavramsal anlama düzeyleriyle nasıl ilişkilidir?

3. Yöntem

Bu çalışma, lisansüstü matematik öğrencilerinin metabilişsel problem çözme etkinliklerini inceleyen nitel ve yorumlayıcı (interpretivist) bir araştırmadır. Araştırmanın çalışma grubunu, farklı sosyo-ekonomik geçmişlere sahip lisansüstü matematik öğrencileri oluşturmaktadır. Katılımcılar, zorunlu temel eğitimi ve lisans eğitimlerini tamamlamış, öğretmenlik yeterliğine sahip bireylerdir.

Araştırmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Katılımcılar, çalışmanın yalnızca araştırma amaçlı olduğunu ve herhangi bir akademik değerlendirmeye dâhil edilmediğini bilerek sürece katılmışlardır. Bu durum, katılımcıların problem durumlarını rahat bir şekilde ele almalarını ve çözümlerini ayrıntılı biçimde ifade etmelerini mümkün kılmıştır.

Araştırmada veri toplama aracı olarak yalnızca bir anket kullanılmıştır. Ancak anket, katılımcıların matematiksel bilgilerini ve metabilşsel süreçlerini en üst düzeyde ortaya çıkaracak şekilde yapılandırılmıştır. Sorular, yalnızca doğru cevaba veya matematiksel sonuca ulaşmayı değil; problem çözme öncesi, sırası ve sonrasındaki düşünme süreçlerini ayrıntılı biçimde açığa çıkarmayı amaçlamıştır. Bu doğrultuda, katılımcılardan problemleri nasıl ele aldıklarını, hangi düşünsel adımları izlediklerini ve problem çözme sürecinde gerçekte ne yaptıklarını açıklamaları istenmiştir.

Toplanan veriler, yorumlayıcı paradigma çerçevesinde nitel olarak analiz edilmiştir. İlk aşamada veriler geniş temalar altında gruplandırılmış, ardından bu temalar daha sınırlı ve anlamlı kategorilere indirgenmiştir.

4. Bulgular ve Tartışma

Bu bölümde öğrencilerin geometri problemlerine verdikleri yanıtlar analiz edilmiş; ortaya çıkan düşünme biçimleri, kavramsal anlayış düzeyleri ve problem çözme stratejileri tematik başlıklar altında sunulmuştur. Bulgular, matematik eğitimi literatürü çerçevesinde tartışılarak yorumlanmıştır.

4.1. Açık Problemlerinde Öğrenci Yaklaşımları

Matematiksel problem çözme, yalnızca doğru sonuca ulaşmayı değil; akıl yürütme, stratejik düşünme ve düşüncelerin açık biçimde ifade edilmesini içeren çok aşamalı bir süreci kapsar. Bu durum, “Bir açının bütünleri ile tümlerinin toplamı 150° dir. Açının ölçüsü nasıl bulunur?” sorusuna verilen öğrenci yanıtlarında açık biçimde görülmektedir. İlk bakışta basit bir cebirsel işlem gerektiriyor gibi görünen bu problem, daha yakından incelendiğinde, başarılı bir çözüm için cebirsel yeterliğin yanı sıra geometrik ilişkilerin kavramsal olarak anlaşılmasını da gerektirdiğini ortaya koymaktadır.

Problem, her ne kadar cebirsel düşünmeyi harekete geçirse de, öğrencilerin çözüm süreçlerinde görsel düşünmenin önemli bir rol oynadığı gözlemlenmiştir. Açık ilişkilerine dair bilgi büyük ölçüde görsel nitelik taşımaktadır. Bu bağlamda, zihinsel imgeleme (mental imagery), bilişsel süreçlerin temel bir bileşeni olarak değerlendirilmektedir (bkn., 10, s.1). “Tümleler” kavramı, zihinde 90° yi tamamlayan açılar; “bütünler” kavramı ise 180° yi oluşturan doğrusal açılar çağrıştırmaktadır. Dolayısıyla bu kavramlar, öğrencilerin zihninde $90^\circ - x$ ya da $180^\circ - x$ biçiminde temsiller oluşturmakta ve çözüm sürecini yönlendirmektedir. Öğrenci yanıtlarının analizi, katılımcıların geometri ve cebir bilgilerini farklı düzeylerde bütünleştirdiklerini ve matematiksel düşüncelerini ifade etme biçimlerinin çeşitlilik gösterdiğini ortaya koymuştur. Problemin matematiksel ifadesi

$$(180^\circ - x) + (90^\circ - x) = 150^\circ$$

şeklinde kurulmakta ve bu denklem $x = 60^\circ$ sonucuna ulaşmaktadır.

Katılımcıların büyük bir kısmı doğru sonuca ulaşmış olmakla birlikte, yanıtların sunum biçimleri, çoğu öğrencinin çözümü zihinsel ve görsel stratejiler kullanarak gerçekleştirdiğini göstermektedir. Bazı öğrenciler, ayrıntılı bir işlem süreci sunmaksızın, yalnızca açının ölçüsünü belirtmiş ve cebirsel denklemler kurmaya gerek olmadığını ifade etmiştir.

Diğer bir öğrenci grubu ise açığı x olarak tanımlamış, tümlerini ve bütünlerini doğru biçimde ifade etmiş ve bu ifadelerden hareketle bir denklem kurarak çözüm yoluna gitmiştir. Bu yanıtlar, açı ilişkilerine dayalı matematiksel akıl yürütmenin yanı sıra düzenli ve açık bir cebirsel ifade kullanımını da içermektedir.

Kavramsal akıl yürütmenin belirgin olduğu bazı yanıtlar, öğrencilerin önce tümler ve bütünler açılarının anlamlarını sözel olarak açıkladıklarını, ardından denklemi kurduklarını göstermektedir. Bu tür açıklamalar, cebirsel ayrıntılar sınırlı olsa bile, problemin yapısının doğru biçimde kavrandığını ortaya koymaktadır. Ayrıca bazı öğrenciler, buldukları sonucu denkleme geri yerine koyarak doğrulama yoluna gitmiş ve bu durum metabilşel farkındalık göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

Buna karşın, az sayıda öğrencinin problemin anlamını yanlış yorumladığı görülmüştür. Bu öğrencilerden biri, açının ölçüsünü doğrudan 180° ile 150° arasındaki fark olarak hesaplamış ve tümler açı kavramını dikkate almamıştır. Bir başka öğrenci ise tümler ve bütünler açıları ayrı ayrı ele alarak her birini 150° ye eşitlemiş, bu durum tanımların ve problem yapısının doğru bütünleştirilemediğini göstermiştir. Ayrıca, bu yaklaşımda, tümler açı ifadesinin negatif bir sonuç doğurabileceği fark edilmemiştir. Bu tür yanıtlar, kavramsal anlayıştaki eksikliklerin cebirsel sürece nasıl yansıdığını açıkça ortaya koymaktadır.

4.1.1. Zihinsel ve Görsel Yaklaşımlar

Bazı öğrenciler problemi zihinden çözdüklerini ifade etmiştir. Bu durum, geometrik sezginin problem çözme sürecinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Görsel ipuçlarına dayanan öğrenciler, ara adımları yazmadan dahi cebirsel denklemi hızlı bir biçimde kurabilmiştir. Ancak bu görsel ipuçları yalnızca anlık sezgiye değil, aynı zamanda belleğe de dayanmaktadır; çünkü bellek, zihinsel imgelerden güçlü biçimde etkilenen bir bilişsel işlevdir (bkn., 10, s.1).

Görsel belleğe dayalı bu yaklaşım, matematik eğitimi alan yazında görsel temsillerin sembolik akıl yürütme için birer destek (scaffold) işlevi gördüğünü ortaya koyan bulgularla örtüşmektedir (bkn., 12). Bununla birlikte, çözüm sürecinin yazılı olarak ifade edilmemesi bazı riskler de taşımaktadır. Özellikle muhakemenin açık biçimde iletilmesi, öğretmenlik becerileri açısından ve matematik okuma becerisi zayıf bireyler için kritik öneme sahiptir.

4.1.2. Açık Cebirsel Modelleme

Birçok öğrenci çözüm sürecinde sembolik akıl yürütmeye güçlü bir vurgu yapmıştır. Öğrenciler bilinmeyen açıyı açıkça x olarak tanımlamış, bu açının tümlerini ve bütünlerini cebirsel ifadelerle göstermiş ve buna bağlı olarak denklemi kurmuştur. Çözümler çoğunlukla adım adım sadeleştirme içermektedir:

$$\text{Açı} = x$$

$$\text{Bütünler açı} = 180^\circ - x$$

$$\text{Tümleler açı} = 90^\circ - x$$

$$\text{Denklem: } (180^\circ - x) + (90^\circ - x) = 150^\circ$$

$$\text{Sadeleştirme: } 270^\circ - 2x = 150^\circ$$

$$\text{Çözüm: } x = 60^\circ .$$

Bu yaklaşım, işlemsel akıcılık ile kavramsal anlayışın birlikte kullanıldığını göstermektedir. Ayrıca çözüm sürecinin açık ve izlenebilir biçimde sunulması, matematiksel düşüncenin başkalarına aktarılabilmesini sağlamaktadır. Bu durum, özellikle pedagojik açıdan önemli bir beceri olan matematiksel iletişime işaret etmektedir.

4.1.3. Tanımlar Üzerinden Kavramsal Akıl Yürütme

Bazı öğrenciler çözüm sürecine tümleler ve bütünleler açılarının tanımlarını sözel olarak ifade ederek başlamıştır. Örneğin: “Bütünleler açılar toplamı 180° , tümleler açılar toplamı 90° dir. Bu nedenle

$$(180^\circ - x) + (90^\circ - x) = 150^\circ$$

olur. Buradan açı 60° bulunur.”

Bu tür yanıtlar, öğrencilerin sembolik işlemlere geçmeden önce muhakemelerini matematiksel tanımlara dayandırabildiklerini göstermektedir. Bu yaklaşım, tanımlara açık biçimde başvurmanın kavramsal gelişimi desteklediğini ve ezbere dayalı öğrenmeyi azalttığını vurgulayan araştırma bulgularıyla uyumludur (bkn.,17).

4.1.4. Doğrulama ve Metabilişsel Farkındalık

Bulgular, bazı öğrencilerin çözüm sürecinde yalnızca sonuca odaklanmadığını, aynı zamanda sonucun doğruluğunu kontrol etmeye yönelik stratejiler kullandığını göstermektedir. Özellikle elde edilen değerin denkleme geri yerine konularak doğrulanması, öğrencilerin öz denetim (self-monitoring) becerilerine sahip olduklarını ortaya koymuştur. Örneğin, elde ettikleri sonucu denkleme geri yerine koyarak doğrulama yapmışlardır:

“Her iki tarafın 150° olup olmadığını kontrol etmek için $x=60^\circ$ değerini denklemde yerine koyarım.”

Bu durum, problem çözmenin yalnızca işlemsel bir süreç olmadığını; aynı zamanda çözümün geçerliliğini sorgulamayı içeren metabilişsel bir boyuta sahip olduğunu göstermektedir. Literatürde metabilişsel farkındalığın, matematiksel başarıyı ve öğrenmenin kalıcılığını artıran temel bir unsur olduğu vurgulanmaktadır. Dolayısıyla bu tür doğrulama davranışları, öğrencilerin daha gelişmiş problem çözme profiline sahip olduklarını düşündürmektedir.

4.1.5. Yanlış Yorumlamalar ve Kavram Yanılgıları

Bulgular, bazı öğrencilerin verilen koşulları bütüncül olarak ele almakta zorlandığını ortaya koymuştur. Özellikle 150° lik koşulun doğrudan 180° ile ilişkilendirilmesi, öğrencinin problemdeki ilişkileri yüzeysel biçimde yorumladığını göstermektedir. Bu tür yanıtlar, tümler ve bütünler açısı kavramlarının işlevsel olarak bütünleştirilemediğine işaret etmektedir. Örneğin bir öğrenci şu ifadeyi kullanmıştır:

$$“x=180^\circ-150^\circ=30^\circ”$$

Bu çözüm, problemin yanlış yorumlandığını göstermektedir. Öğrenci, 150° yi doğrudan 180° den çıkarmış; böylece bütünler açısı kavramını nihai koşulla karıştırmış ve tümler açısının rolünü göz ardı etmiştir.

Benzer biçimde, bazı öğrencilerin verilen koşulları tek bir denklem altında birleştirmek yerine ayrı ayrı ele aldığı gözlemlenmiştir. Bu bulgu, öğrencilerin cebirsel modelleme sürecinde ilişkisel düşünme yerine parçalı bir yaklaşım benimsediklerini göstermektedir. Tartışma bağlamında bu durum, öğrencilerin cebiri bir “hesaplama aracı” olarak görüp, matematiksel ilişkileri temsil eden bir dil olarak kullanmakta zorlandıklarını düşündürmektedir. Örneğin, bir başka öğrenci ise şu ifadeyi kullanmıştır:

$$“\text{Tümler} = 90^\circ - x, \quad \text{bütünler} = 180^\circ - x. \quad \text{O hâlde} \\ (180^\circ - x = 150^\circ, 90^\circ - x = 150^\circ).”$$

Bu yaklaşımda koşullar tek bir denklemde birleştirilmemiş, ilişkili durumlar ayrı ayrı ele alınmıştır. Bu durum, öğrencinin verilen bilgileri bütüncül bir matematiksel yapı içinde birleştirmekte zorlandığını göstermektedir.

4.2. Eşkenar ve Geniş Açılı Üçgen Problemi

Matematik eğitiminde, özellikle geometrik kavramların öğretiminde kavramsal netlik büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda “eşkenar geniş açılı bir üçgen mümkün müdür?” sorusu, öğrencilerin tanımları, açı ilişkilerini ve mantıksal çıkarımı nasıl kullandıklarını ortaya koyan öğretici bir örnektir. Bu soru, öğrencilerin yalnızca bilgi düzeylerini değil, aynı zamanda akıl yürütme biçimlerini ve matematiksel dili kullanma becerilerini de görünür kılmaktadır.

Öğrencilere yöneltilen soru şu şekildedir:

“Eşkenar ve geniş açılı bir üçgen mümkün müdür? Neden? Nasıl düşündüğünü açıklayınız.”

Bu sorunun yanıtlanabilmesi için temel tanımların bilinmesi gerekmektedir. Eşkenar üçgen, üç kenarı ve üç açısı eşit olan üçgendir. Bir üçgenin iç açılarının toplamı 180° olduğundan, eşkenar üçgende her bir açı 60° dir ve bu açı dar açıdır. Geniş açı ise 90° den büyük, 180° den küçüktür. Dolayısıyla bu iki özellik birbiriyle bağdaşmamaktadır. Öğrencilerin büyük çoğunluğu, eşkenar geniş açılı bir üçgenin mümkün olmadığı sonucuna ulaşmıştır. Gerekçeleri belirli temalar altında toplanabilmektedir.

Bu problem, öğrencilerin geometrik tanımları kullanma, mantıksal çıkarım yapma ve matematiksel dili doğru biçimde kullanma becerilerini incelemek açısından önemli bulgular sunmuştur.

4.2.1. Açı Toplamı ve Sabitlik Temelli Gerekçelendirme

Birçok öğrenci, doğrudan üçgenlerin iç açıları toplamı ve eşkenar üçgenin özelliklerinden hareket etmiştir:

“Hayır. Eşkenar üçgende üç açı da 60° dir. Geniş açı 90° den büyük olduğu için bu mümkün değildir.”

Bu yaklaşım, öğrencilerin temel geometrik özellikleri işlevsel biçimde kullanabildiklerini göstermektedir. Tartışma açısından bakıldığında, bu tür gerekçelendirmeler görsel sezgi ile tanımsal bilginin bir arada kullanıldığını ve sağlam bir kavramsal temele dayandığını göstermektedir.

Bulgular, öğrencilerin büyük çoğunluğunun eşkenar üçgenin açı özelliklerini doğru biçimde kullandığını göstermektedir. Öğrenciler, eşkenar

üçgende tüm açılar 60° olduğu bilgisinden hareketle geniş açılı bir eşkenar üçgenin mümkün olmadığını ifade etmiştir.

4.2.2. Tanımlar Arası Mantıksal Çelişki Kurma

Bazı öğrenciler ise açıklamalarını doğrudan tanımlar arasındaki çelişki üzerine kurmuştur:

“Eşkenar üçgende tüm açılar eşit ve 60° dir. Geniş açılı üçgende ise en az bir açı 90° den büyüktür. Bu iki durum aynı anda gerçekleşemez.”

Eşkenar üçgen ve geniş açılı üçgen tanımlarının aynı anda sağlanamayacağını ifade eden bu açıklamalar, öğrencilerin matematiksel düşünmede mantıksal tutarlılığı gözetebildiklerini göstermektedir.

Bu bulgu, tanımların yalnızca ezberlenmediğini; aynı zamanda karşılaştırılarak akıl yürütme aracı olarak kullanılabildiğini ortaya koymaktadır. Literatürle uyumlu olarak, bu tür tanım temelli çıkarımlar yüksek düzeyde kavramsal anlayışın göstergesi olarak değerlendirilebilir.

4.2.3. Görselleştirme ve Geometrik Sezgi

Bazı öğrenciler çözüm sürecinde eşkenar bir üçgeni zihinsel olarak canlandırmış ve geniş açının bu yapı içinde mümkün olmadığını ifade etmiştir:

“Eşkenar üçgende tüm açılar zorunlu olarak 60° dir. Geniş açının varlığı bu tanıma doğrudan ihlal eder.”

Bu yaklaşım, sembolik işlemlerden ziyade şeklin yapısına odaklanmaktadır. Görsel temelli bu akıl yürütme, güçlü bir geometrik sezgiyi yansıtmaktadır. Ancak bu tür zihinsel kanıtların yazılı ve sistematik bir açıklamayla desteklenmesi pedagojik açıdan önemlidir.

Ancak bulgular, bu görsel temelli akıl yürütmenin çoğu zaman yazılı ve sistematik bir açıklamayla desteklenmediğini de ortaya koymuştur. Tartışma bağlamında bu durum, görsel sezginin güçlü bir bilişsel araç olmakla birlikte, matematiksel iletişim açısından açık ifadelerle desteklenmesi gerektiğini göstermektedir.

4.2.4. Matematiksel Dil Kullanımı

Öğrencilerin çoğu “eşit açılar”, “ 90° den büyük”, “ 180° lik toplam” gibi doğru matematiksel terimleri kullanmıştır. Bu durum, matematiksel dilin doğru kullanımının hem düşünmeyi hem de iletişimi desteklediğini göstermektedir. Az sayıda yanıtta görülen dilsel hatalar (örneğin “geniş

kenar”) ise daha çok ifade eksikliğine işaret etmekte, ciddi bir kavram yanlışlığı göstermemektedir.

Öğrenci yanıtlarının büyük bir kısmında doğru geometrik terminolojinin kullanıldığı görülmüştür. “Eşit açılar”, “ 90° den büyük”, “ 180° ” gibi ifadeler, öğrencilerin matematiksel dili genel olarak doğru kullandıklarını göstermektedir.

Bununla birlikte, az sayıda yanıtta kavramların yer değiştirdiği veya yanlış terimlerin kullanıldığı gözlemlenmiştir. Tartışma açısından bu durum, dilsel hataların her zaman kavramsal yanlışlığa karşılık gelmediğini; ancak matematiksel düşüncenin açık biçimde ifade edilmesini zorlaştırdığını göstermektedir.

4.2.5. Kavram Yanılgıları

Bazı yanıtlar açı ve kenar kavramlarını birbirine karıştırmıştır:

“Eşkenar üçgenin kenarları 180° eder.”

Bu ifade, kavramların yanlış kullanılmasına rağmen öğrencinin sonuca doğru biçimde ulaşabildiğini göstermektedir. Bu durum, kısmi bir anlayışa işaret etmektedir.

4.3. Dörtgende Açı Problemi ve Problem Çözme Süreçleri

Problem çözme, öğrencilerin matematiksel düşünme süreçlerini ortaya koyan temel bir öğrenme alanıdır. Öğrencilere yöneltilen şu soru bu açıdan zengin bir bağlam sunmuştur:

“Bir dörtgende iki açı eşittir. Üçüncü açı bu iki açının toplamına eşittir. Dördüncü açı ise diğer üç açının toplamının iki katından 60° eksiktir. Açılar nasıl bulursunuz?”

Bu soruda öğrencilerden yalnızca sonuca ulaşmaları değil, çözüm sürecini açıklamaları beklenmiştir. Ancak birçok öğrenci doğrudan hesaplama yapmış, çözüm yöntemini ayrıntılandırmamıştır.

Bu problem, öğrencilerin yalnızca çözüm üretme değil, çözüm sürecini planlama ve ifade etme becerilerini de değerlendirmeyi amaçlamıştır.

4.3.1. Cebirsel Modelleme Becerileri

Bulgular, bazı öğrencilerin sözel koşulları cebirsel ifadelere dönüştürme konusunda başarılı olduklarını göstermektedir. Değişken tanımlama, açıları cebirsel olarak ifade etme ve dörtgenin iç açılar toplamını kullanarak denklem kurma gibi adımlar, güçlü bir işlemsel yeterliliğe işaret etmektedir.

Bu tür yanıtlar, öğrencilerin cebiri ilişkileri temsil eden bir araç olarak kullanabildiklerini göstermektedir.

Başarılı öğrenciler şu adımları izlemiştir:

- Eşit açılar için bir değişken tanımlama
- Üçüncü ve dördüncü açıyı cebirsel olarak ifade etme

Dörtgenin iç açılar toplamını (360°) kullanarak denklem kurma

Denklemi çözerek tüm açıları bulma.

Bu süreç, sözel bilgilerin cebirsel modele dönüştürülebildiğini ve işlemsel yeterliliğin gelişmiş olduğunu göstermektedir.

4.3.2. Sistematiik ve Adımlı Akıl Yürütme

Bazı öğrenciler çözümü sistematiik biçimde planlamıştır:

“Değişkenleri tanımla, denklemi kur, çöz ve doğrula.”

Bu yaklaşımda bazı öğrencilerin çözüm sürecini açık ve sıralı adımlar hâlinde yapılandığı görülmüştür. Bu durum, öğrencilerin problem çözme sürecinde planlama ve süreci düzenleme becerilerinin gelişmiş olduğunu göstermektedir. Bulgular, söz konusu yaklaşımın problemi anlama, çözüm için plan oluşturma, planı uygulama ve sonucu kontrol etme aşamalarını içeren Pólya'nın problem çözme modeliyle örtüştüğüne işaret etmektedir (bkn., 11).

4.3.3. Görsel Temsillerin Kullanımı

Bir öğrenci şu ifadeyi kullanmıştır:

“Önce dörtgeni çiziyorum, sonra denklemi kuruyorum.”

Bu durum, görselleştirmenin özellikle çok koşullu problemlerde bilişsel yükü azalttığını göstermektedir. Bu bulgu, diyagram kullanımının problem çözme destekleyen etkili bir strateji olduğunu ortaya koymaktadır.

4.3.4 Problem Çözme Süreçlerine Yansıtıcı Bakış

Bir öğrenci, problem çözme sürecine ilişkin düşüncelerini açıkça şu şekilde ifade etmiştir:

“1) Değişkenleri belirle ve tanımla 2) Denklem kur 3) Çöz 4) Doğrula.”

Bu ifade, öğrencinin problem çözme sürecini planlama ve çözümünü doğrulama aşamalarını bilinçli bir şekilde ele aldığını göstermektedir. Bu durum, matematiksel gelişim açısından kritik öneme sahip olan **metabilişin**

gelişmekte olduğuna, yani öğrencinin kendi düşünme süreçlerinin farkında olduğuna işaret etmektedir. Öğrencilerin bir problemi *nasıl* çözdükleri üzerine düşünmeye teşvik edilmeleri, yalnızca mevcut problemi daha etkili çözmelerini sağlamakla kalmaz; aynı zamanda edinilen problem çözme becerilerinin farklı ve yeni bağlamlara aktarılmasını da destekler. Bu tür açık yansıtma, problem çözme stratejilerinin bağlamlar arası transferini güçlendiren **metabilişsel izleme** becerisinin varlığını ortaya koymaktadır.

4.4 Geometrik Ayırıştırma Yoluyla Alan ve Çevreye İlişkin Kavramsal Anlayış

Öğrencilerin üzerinde çalıştığı son problem, **geometrik ayırıştırma** yoluyla alan ve çevre kavramlarına ilişkin kavramsal anlayışlarını incelemeyi amaçlamaktadır. Alan ve çevre, geometri öğreniminin temel kavramları arasında yer almakta olup, her ne kadar her ikisi de şekillerle ilişkili olsa da farklı matematiksel anlamlara sahiptir. Alan, bir şeklin kapladığı içsel yüzey miktarını ifade ederken; çevre, şeklin dış sınırını oluşturan toplam uzunluğu temsil etmektedir. Bu ayırım, özellikle bir şekil üzerinde çıkarma, ekleme ya da yeniden düzenleme gibi değişiklikler yapıldığında öğrenciler için sıklıkla kavramsal karışıklığa yol açabilmektedir.

Bu soru, öğrencilerin geometrik bir dönüşüm karşısındaki düşünme biçimlerini incelemektedir. Sol tarafta verilen bir dikdörtgen, sağ tarafta iki küçük dikdörtgen çıkarılarak yeniden oluşturulmuştur. Öğrencilerden aşağıda verilen ifadelerden birini seçmeleri istenmiştir:

- Alan ve çevre aynı kalır.
- Alan aynı kalır, ancak çevre değişir.
- Alan değişir, ancak çevre aynı kalır.
- Hem alan hem çevre değişir.
- Yorum yapmak zordur.

Öğrencilerin verdikleri yanıtlar şu şekilde sınıflandırılmıştır:

- **Doğru kavramsal anlayış:** Öğrencilerin büyük çoğunluğu “alan değişir, ancak çevre aynı kalır” ifadesini doğru şekilde seçmiştir.
- **Kısmi kavramsal yanılğı:** Birkaç öğrenci “hem alan hem çevre değişir” yanıtını vermiştir.
- **Kavramsal karışıklık:** Bir öğrenci “alan aynı kalır, ancak çevre değişir” ifadesini seçmiştir.

- **Yanlış genelleme:** Bir öğrenci “alan ve çevre aynı kalır” yanıtını vermiştir.

4.4.1 Baskın Doğru Kavrayış: Alan Değişir, Çevre Aynı Kalır

Öğrencilerin büyük bir kısmı doğru yanıtı vermiştir. Bu öğrenciler, bir şeklin iç kısmından parçalar çıkarılmasının kaplanan alanı azalttığını; ancak dış sınırdaki herhangi bir değişiklik yapılmadığı sürece çevrenin sabit kaldığını doğru biçimde fark edebilmişlerdir.

“Alan değişir, ancak çevre aynı kalır.”

Bu yanıt, öğrencilerin şu kavramsal anlayışlara sahip olduklarını göstermektedir:

- Alanın, şekli oluşturan parçaların alanlarının toplamına dayalı **eklenebilir** bir büyüklük olduğunun farkında olunması; dolayısıyla iç bileşenlerin çıkarılmasının toplam alanı azaltacağı bilgisi.
- Çevrenin yalnızca şeklin **dış sınırları** tarafından belirlendiği ve bu sınırlar değişmediği sürece çevrenin korunacağı yönünde bir anlayış. Bu durum, çevrenin korunumu fikrinin oluştuğunu göstermektedir.

Şeklin iç yapısı değişmesine rağmen dış hatlarının sabit kaldığını zihinsel olarak canlandırabilmek, öğrencilerin geometrik ayırtırmaya dayalı akıl yürütme becerilerinin geliştiğini ve **kavramsal olgunluğa** ulaştıklarını göstermektedir.

4.4.2 Alan ve Çevrede Değişim Yanılgısı

Bazı öğrenciler hem alanın hem de çevrenin değiştiğini ifade etmiştir. Bu durum, alanı ve çevreyi etkileyen değişiklikler arasındaki farkın yeterince netleşmediğine işaret etmektedir. Öğrenciler, şekil üzerinde yapılan her değişikliğin her iki ölçüyü de zorunlu olarak etkileyeceğini düşünüyor olabilirler.

Bu yanılgının olası nedenleri şunlardır:

- Ölçeklendirme ya da büyütme-küçültme deneyimlerine dayalı **aşırı genelleme**, bu tür durumlarda hem alanın hem çevrenin birlikte değişmesi.
- Şeklin görsel olarak yanlış yorumlanması; çıkarılan parçaların yeni sınırlar oluşturduğu varsayımı.
- İki boyutlu şekillerde alan ve çevre kavramlarına ilişkin **yetersiz kavramsal ayırım**.

4.4.3 Alan ve Çevrenin Birbirine Karıştırılması

Bir öğrenci şu ifadeyi kullanmıştır:

“Alan aynı kalır, ancak çevre değişir.”

Bu yanıt, kavramsal olarak ters bir ilişkiyi yansıtmaktadır. Şekilden parçalar çıkarıldığında kaplanan alanın azalması kaçınılmazdır. Çevrenin değiştiği düşüncesi ise, öğrencinin çevreyi tüm kenarların toplamı olarak algılamasından kaynaklanmış olabilir. Bazı durumlarda iç boşlukların yeni kenarlar oluşturması çevreyi etkileyebilir; ancak bu, şeklin dış sınırlarıyla ilişkilidir ve her geometrik durumda geçerli değildir.

Bu yanıt, öğrencinin alan ve çevre hesaplamalarına ilişkin **eksik bir zihinsel model** geliştirdiğini ve görsel akıl yürütme sürecini yeterince kullanmadığını göstermektedir. Bu durum, geometri öğretiminde açık tanımlara, doğru matematiksel dile ve görselleştirmeye dayalı etkinliklerin önemini ortaya koymaktadır.

4.4.4 Yanlış Genelleme: Hiçbir Şey Değişmez

“Alan ve çevre aynı kalır” şeklindeki yanıt, tamamen yanlış olup öğrencinin ya tahmine dayalı bir seçim yaptığını ya da soruyu yüzeysel bir şekilde değerlendirdiğini düşündürmektedir. Bu yanıt, bir şeklin kopyalanmasının, içinden parçalar çıkarılsa bile ölçüleri etkilemeyeceği gibi hatalı bir genellemenin varlığına işaret etmektedir.

Bu durum, öğrencinin görsel bilgiyi etkin biçimde kullanamadığını ve alan–çevre kavramlarını yeterince içselleştirmedeğini göstermektedir. Bu tür yanıtlar, kavramsal pekiştirme, somut materyallerle çalışma ve deneyim temelli öğrenme etkinliklerine duyulan gereksinimi açıkça ortaya koymaktadır.

5. Sonuç

5.1 Elde Edilen Öğretimsel Çıkarımlar

Her bir soruda ortaya çıkan yanıt çeşitliliği, öğrenciler doğru sayısal sonuca ulaşırlar dahi, bu sonuca ulaşırken kullandıkları akıl yürütmenin derinliği ve açıklığının önemli ölçüde farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır. Lisansüstü matematik öğrencileri açısından, cebirsel akıl yürütmeyi açık ve şeffaf biçimde modelleyebilme becerisi kritik bir öneme sahiptir. Bu bulgular, öğretmen eğitiminde yalnızca doğru sonuca ulaşmanın değil; aynı zamanda akıl yürütmenin gerekçelendirilmesinin, tanımların bilinçli kullanımının ve çözümlerin doğrulanmasının da özellikle vurgulanması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmada ele alınan problemler, geometride tanımsal akıl yürütme, görselleştirme ve mantıksal çelişki kullanımının nasıl kesiştiğini açıkça ortaya koymaktadır. Lisansüstü matematik öğrencileri için, eşkenar geniş açılı bir üçgenin neden mümkün olmadığını gerekçelendirebilmek, bunun mümkün olmadığını bilmekten çok daha önemlidir. Bu bulgular, matematik eğitiminde **kavramsal açıklık** ve **dilsel kesinliğin** temel kazanımlar arasında yer alması gerektiği görüşünü desteklemektedir.

Dörtgen probleminde ise cebirsel modelleme, görselleştirme ve yansıtıcı düşünmenin etkileşimi gözlemlenmiştir. Yapılandırılmış yaklaşımlar kullanan ve çözüm sürecini açıkça doğrulayan öğrencilerin daha yüksek düzeyde akıl yürütme olgunluğu sergiledikleri görülmüştür. Lisansüstü matematik öğrencileri için bu tür bir yansıtıcı farkındalık, hem kendi problem çözme süreçlerini geliştirmeleri hem de öğrenci öğrenmesini yapılandırabilmeleri açısından vazgeçilmezdir.

Ortaya çıkan kavram yanılgıları, şekillerin içsel ve dışsal özellikleri arasındaki ayrımı yapmada yaşanan güçlükleri ortaya koymaktadır. Alan ve çevre kavramlarının karıştırılması, özellikle ilkökul düzeyinde yaygın bir hata olduğundan, lisansüstü matematik öğrencileri için bu ayrımların net ve doğru biçimde içselleştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

5.2 Lisansüstü Matematik Öğrencilerinin Problem Çözme Stratejileri ve Matematiksel Düşünmelerinde Metabilîş ve Akıl Yürütmenin Rolü

Öğrencilerin problemlere verdikleri yanıtlar; görsel düşünme, kavramsal anlayış, görsel akıcılık ve matematiksel iletişim becerileri açısından farklı düzeyler ortaya koymaktadır. Çoğu öğrenci doğru yanıtı ulaşmış olsa da, izledikleri çözüm yolları matematiksel düşünmenin farklı biçimlerde ifade edilebileceğini göstermektedir. Öğrenciler problemleri çözerken farklı stratejiler seçmişlerdir. Birer eğitimci olarak, bu çeşitlilik; akıl yürütme, modelleme ve iletişim becerilerinin güçlendirilmesi için önemli bir fırsat sunmaktadır. Bu beceriler, etkili matematik öğretiminin temel yapı taşlarıdır.

Bu tür kazanımlar, tanımların bilinçli kullanımı, cebirsel modelleme, geometrik akıl yürütme ve görsel düşünmenin özellikle vurgulanması yoluyla desteklenebilir. Öğrencilere yalnızca “problemi çözmeleri” değil, “bu problem kaç farklı yolla çözülebilir?” sorusunun da yöneltilmesi, matematiksel düşünmeyi derinleştiren önemli bir pedagojik yaklaşımdır.

Geniş açılı eşkenar üçgen probleminde olduğu gibi özenle seçilmiş sorular, öğrencilerin üçgen özelliklerine ilişkin anlayışlarını ve matematiksel akıl yürütme becerilerini değerlendirmek için etkili bir araçtır. Öğrencilerin

tanımları tutarlı ve doğru biçimde uygulayabilmeleri, soyut düşünme düzeylerini ve tutarlı matematiksel açıklamalar kurma becerilerini doğrudan yansıtmaktadır. Aynı zamanda, açıklamalardaki ince farklılıklar, öğrencilerin matematiksel kavramları nasıl yapılandırdıklarını ve ifade ettiklerini ortaya koymakta; bu da geometride ileri düzey öğrenme için kritik bir yeterlidir.

Tanımların içselleştirilmesi, onların yerinde ve doğru kullanımını mümkün kılarak daha açık ve kendinden emin yanıtların ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Aynı problem, birbirini dışlayan özellikler üzerine **mantıksal çelişki** yoluyla akıl yürütmeyi teşvik etmek için de etkili biçimde kullanılabilir. Tüm bu süreçlerde, dilin doğru kullanımı ve açıklık büyük önem taşımaktadır. Öğrencilerin düşüncelerini nasıl ifade ettikleri üzerine geri bildirim verilmesi, kavramsal anlayışın derinleşmesine katkı sağlamaktadır.

Dörtgen probleminde, matematikte modelleme, mantıksal akıl yürütme ve iletişim açısından zengin öğrenme fırsatları sunulmuştur. Öğrencilerin büyük bir kısmı doğru çözümlere ulaşmış ve süreçlerini açıkça ifade edebilmiştir; bu durum, problem çözme stratejilerinde gelişen bir yetkinliğe işaret etmektedir. Bununla birlikte, yanıtların açıklık ve yapı bakımından farklılık göstermesi; özellikle gösterim, notasyon ve doğrulama aşamalarında öğretimsel iyileştirme alanlarının bulunduğu ortaya koymaktadır.

Öğrenci yanıtları, problem çözme sürecinde şu önemli becerilerin desteklenebileceğini göstermektedir:

- Sözel ipuçlarının denklemlere dönüştürülmesi sürecinin modellenmesi,
- Gerekğinde görselleştirmeden yararlanılması,
- Cebirsel işlemlerin yapısının ve doğru notasyonun pekiştirilmesi,
- Problem çözme süreci üzerine yansıtıcı düşünmenin teşvik edilmesi yoluyla matematiksel akıl yürütmenin geliştirilmesi.

Alt bölümleri çıkarılmış bir dikkörtgenin analizine dayalı görev ise, öğrencilerin alan ve çevre arasındaki ilişkiyi nasıl yorumladıklarını açıkça ortaya koymuştur. Çoğu öğrenci alanın azaldığını, ancak çevrenin değişmediğini doğru biçimde belirlemiştir. Bununla birlikte, bazı öğrencilerde gözlemlenen kavram yanılgıları; geometri öğretiminde doğru görselleştirme, açık dil kullanımı ve farklı temsillerin önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Bu bulgular, öğretmenler için ilkökul geometrisinde yaygın hataları önlemeye yönelik öğretim stratejileri geliştirme açısından yol göstericidir.

5.3 Lisansüstü Matematik Öğrencilerinin Yazılı Açıklamalarının Açıklığı ve Yapısının Kavramsal Anlayışla İlişkisi

Lisansüstü matematik öğrencilerinin yazılı açıklamalarının açıklığı ve yapısal düzeni, genellikle sahip oldukları kavramsal anlayış düzeyiyle yakından ilişkilidir. Düşüncelerin nasıl organize edildiği ve gerekçelendirildiği (metabiliş ve akıl yürütme), öğrencinin kavramları ne ölçüde anladığının bir yansımasıdır. Matematiksel kavramları derinlemesine anlayan öğrenciler, diyagramları doğru ve yerinde kullanma konusunda daha yetkindir.

Buna karşılık, düzensiz ve parçalı açıklamalar çoğu zaman yalnızca işlemsel bilgiye dayalı, yüzeysel bir anlayışa işaret etmektedir. Kavramsal açıdan güçlü öğrenciler ise diyagramları, sembolik gösterimleri ve sözel açıklamaları bütüncül ve tutarlı bir biçimde kullanabilmektedir. Kendi akıl yürütmesini değerlendirebilen ve üzerine düşünebilen öğrenciler, açıklamalarını daha açık ve anlaşılır hâle getirme eğilimindedir.

Bununla birlikte, istisnalar da söz konusudur: Bazı öğrenciler kavramsal olarak yeterli olmalarına rağmen yazılı ifade becerilerinde zorlanabilirken, bazıları ise biçimsel olarak düzgün görünen açıklamalar üretebilmekte ancak derin bir anlayış sergileyemebilmektedir. Bu durum, matematik eğitiminde yalnızca doğru yanıtın değil, bu yanıtın nasıl gerekçelendirildiğinin ve ifade edildiğinin de değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

6 Kaynakça

1. Flavell, John H. "Metacognitive Aspects of Problem Solving." In *The Nature of Intelligence*, edited by Lauren B. Resnick, 231–236. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1976.
2. Flavell, John H. "Metacognition and Cognitive Monitoring: A New Area of Cognitive–Developmental Inquiry." *American Psychologist* 34, no. 10 (1979): 906–911. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.34.10.906>.
3. Garofalo, James, and Frank K. Lester. "Metacognition, Cognitive Monitoring, and Mathematical Performance." *Journal for Research in Mathematics Education* 16, no. 3 (1985): 163–176. <https://doi.org/10.2307/748391>.
4. Gurat, Melanie Guzman. "Mathematical Problem-Solving Strategies among Student Teachers." *Journal on Efficiency and Responsibility in Education and Science* 11, no. 3 (2018): 53–64. <https://doi.org/10.7160/eriesj.2018.110302>.
5. Hargrove, Richard A., and John L. Nietfeld. "The Impact of Metacognitive Instruction on Creative Problem Solving." *Journal of Experimental Education* 83, no. 3 (2015): 291–318. <https://doi.org/10.1080/00220973.2013.876604>.
6. Lestari, W., and Jailani. "Enhancing Mathematical Reasoning Abilities through Metacognitive Strategies." *Journal of Physics: Conference Series* 1097 (2018). <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1097/1/012117>.
7. Mattingly, Eric Shaunn., Trayan N. Kushev, Manju K. Ahuja, and Dalong Ma. "Switch or Persevere? The Effects of Experience and Metacognition on Persistence Decisions." *International Entrepreneurship and Management Journal* 12, no. 4 (2016): 1233–1263. <https://doi.org/10.1007/s11365-016-0391-x>.
8. Kramarski, Bracha, Mevarech, Zemira R., and Arami, Marsel. "The Effects of Metacognitive Instruction on Solving Mathematical Authentic Tasks." *Educational Studies in Mathematics* 49, no. 2 (2002): 225–250. <https://doi.org/10.1023/A:1016282811724>.
9. Naidoo, Jayaluxmi, ed. *Teaching and Learning in the 21st Century: Embracing the Fourth Industrial Revolution*. Leiden: Brill Sense, 2021. <https://doi.org/10.1163/9789004460386>.
10. Pestry, Andry. "Mental Imagery and Cognitive Processing: Unraveling the Inner Workings of the Mind." *Abnormal Behavior Psychology* 9, no. 5 (2023): 1–2. DOI: 10.37421/2472-0496.2023.9.227.
11. Pólya, George. *How to Solve It: A New Aspect of Mathematical Method*. 2nd ed. Princeton, NJ: Princeton University Press, 1957.
12. Presmeg, Norma C. "Research on Visualization in Learning and Teaching Mathematics: Emergence from Psychology." In *Handbook of Research on the Psychology of Mathematics Education: Past, Present and Future*, edited by

- Arturo Gutiérrez and Paul Boero, 205–235. Rotterdam: Sense Publishers, 2006. <https://doi.org/10.1007/978-94-007-2129-6>.
13. Quigley, Alex, Daniel Muijs, and Eleanor Stringer. *Metacognition and Self-Regulated Learning: Guidance Report*. London: Education Endowment Foundation, 2018.
 14. Schoenfeld, Alan H. *Cognitive Science and Mathematics Education*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, 1987. <https://doi.org/10.4324/9780203062685>.
 15. Schoenfeld, Alan H. “Learning to Think Mathematically: Problem Solving, Metacognition, and Sense-Making in Mathematics.” In *Handbook of Research on Mathematics Teaching and Learning*, edited by Douglas A. Grouws, 165–197. New York: Macmillan, 1992.
 16. Schoenfeld, Alan H. “Why Are Learning and Teaching Mathematics So Difficult?” In *Handbook of Cognitive Mathematics*, edited by Marcel Danesi, 763–797. Cham: Springer, 2022. https://doi.org/10.1007/978-3-031-03945-4_10.
 17. Stylianides, Andreas J., and Gabriel J. Stylianides. “Learning Mathematics with Understanding: A Critical Consideration of the Learning Principle in the Principles and Standards for School Mathematics.” *The Mathematics Enthusiast* 4, no. 1 (2007): 103–114. <https://doi.org/10.54870/1551-3440.1063>.

Çeşitli Adsorbanlar Kullanılarak Lineer Alkilbenzen Sülfonatin Analitik Doğrulaması ve LABS Atıklarından Geri Kazanımın Değerlendirilmesi

İlgım Özdemir¹

Cemile Bal Özcan²

Özet

Endüstriyel ilerlemeler ve artan nüfus yoğunluğuyla birlikte ortaya çıkan ihtiyaçlar ve temizlik ürünlerinde yaygın olarak tercih edilen anyonik yüzey aktif olan Lineer alkil benzen sülfonatin (LABS) doğru ve güvenilir metotlarla geri kazanımı ve tayini oldukça önem taşımaktadır. Bu sebeple çalışma kapsamında LABS bileşeninin adsorbanlar (silikajel, aktif karbon, reçine ve XAD-7) ile geri kazanımı araştırılmıştır. Aktif karbonun LABS geri kazanımında en iyi performansı gösterdiği tespit edildi ve çalışmalar aktif karbon üzerinde gerçekleştirildi. Optimum koşulları belirlemek için pH, adsorban miktarı ve süre gibi kritik adsorpsiyon parametrelerinin etkileri değerlendirilmiştir. LABS geri kazanım ölçümleri, aktif karbon, UV ve HPLC yöntemleri kullanılarak optimum koşullar altında gerçekleştirildi ve sırasıyla %95–97 geri kazanım oranları elde edildi. Bu çalışma, LABS geri kazanımı için aktif karbonun adsorpsiyon sürecini kontrol eden faktörler hakkında önemli yeni bilgiler sunmaktadır. Bu bilgiler, uygulanabilir ve verimli adsorpsiyon tabanlı atık su arıtma tekniklerinin geliştirilmesinde faydalı olacaktır.

- 1 Kırklareli Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Kırklareli/Türkiye. ilgmozdmr@hotmail.com.tr, 0000-0001-6782-3499
- 2 Prof. Dr., Kırklareli Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Kırklareli/Türkiye; Advanced Technologies Application and Research Center (ITUAM), Kırklareli University, Kırklareli/Türkiye, *cemilebal.ozcan@klu.edu.tr, 0000-0002-2954-0612

1. Giriş

Anyonik aktif maddeler, iyi köpük oluşturunca maddeler oldukları için deterjan endüstrisinde en yaygın kullanılan yüzey aktif maddelerden biridir [1-3]. Yüzey aktif özelliklere sahip deterjanlar, sıvılar arasındaki yüzey gerilimini değiştirir ve çoğunlukla onu azaltma yönünde etki eder, böylece yüzey gerilimini azaltarak kirleri giderir [4-10]. Lineer alkil benzen sülfonat (LABS), özellikle temizlik sektöründe kullanılan leke çıkarma gücünde etkili ana hammaddelerden biridir [10-21]. LABS, LAB'nin (lineer alkil benzen) sülfonlanmasıyla oluşur [11]. Sülfonasyon tesislerinde LABS oluşum reaksiyonu, çok tüplü bir film reaktöründe gerçekleşir [12]. LAB, film reaktör tüpünün duvarları içinde ince bir film halinde akarken sürekli olarak SO₃ gazına maruz kalır [7]. Film reaktöründe SO₃ gazına maruz kalan LAB'nin viskozitesi, reaksiyon ilerledikçe artar. Reaktiflerin azalması, reaksiyonun yavaşlamasına neden olur ve viskoziteyi artırarak fazlar arasındaki taşınma hızını sınırlandırır [12]. Dolayısıyla yan ürünlerin artmasına ve istenmeyen renk oluşumuna yol açar. LABS, temizlik ürünlerinde yaygın olarak kullanılması nedeniyle konsantrasyonları 0,1-100 g/L (algler üzerinde su toksisitesi EC₅₀ değeri) arasında değişen yaygın bir su kirleticisidir [13-17].

Nüfus yoğunluğunun artması ve sanayileşmenin gelişmesiyle beraber, evsel atıklar zamanla belirgin şekilde artmaktadır, bu da LABS bileşeninin izlenmesi, tanımlanması ve arıtılmasının önemini artırmaktadır. Bu nedenle, bu çalışmada, sülfonasyon tesislerinde LABS üretimi sırasında reaksiyon sonucu ortaya çıkan koyu renkli atık olarak tanımlanan yan ürünün geri kazanımı sağlanmıştır. Bu kapsamda aktif karbon, XAD-7, silikajel ve reçine adsorbanları kullanılarak lineer alkil benzen sülfonatın analitik yöntem doğrulaması ve geri kazanım performansı incelenmiştir. Lineer alkil benzen sülfonatın yöntem doğrulaması, ultraviyole-görünür spektroskopisi ve HPLC-DAD teknikleri kullanılarak yapılmış; böylece bertaraf edilen aktif bileşenin geri kazanılarak tekrar kullanıma kazandırılması hedeflenmiştir.

2. Materyal Metot

HPLC-DAD (Agilent 1260 Infinity), UV-Vis (Shimadzu UV2600), santrifüj (Hettich Universal 320 R), ultrasonik banyo (Isolab 621.05. 022) vb. tüm deneysel çalışmalarda kullanılmıştır. Ayrıca, deneysel çalışmalarda kullanılan kimyasallar HPLC saflıkta idi.

LABS geri kazanımı için silikajel (Merck 2-5 mm), reçine (Sigma-Aldrich Dowex 50WX8 hidrojen formu), amberlite XAD-7 (Sigma-Aldrich polimerik reçine) ve aktif karbon (Sigma-Aldrich Toz) adsorbanlar olarak kullanılmıştır.

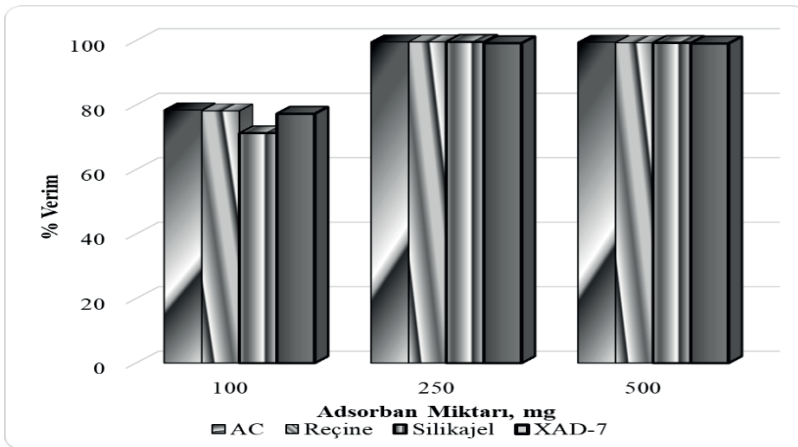
2.1. Yöntem Doğrulaması Prosedürü: Silikajel, reçine, XAD-7 ve aktif karbon gibi farklı adsorbanların kullanılmasıyla atık LABS'nin uzaklaştırılması üzerine deneysel araştırmalar gerçekleştirilmiş ve ölçümler UV-Vis yöntemleriyle değerlendirilmiştir. Bu amaçla, 1000 mL saf suya 0,5 mg/L LABS standardı ilave edilmiştir. Farklı pH parametrelerinde, LABS içeren çözeltilere 100 mg, 250 mg ve 500 mg adsorban (silica gel, resin, XAD-7, aktif karbon) miktarları eklenmiş ve ultrasonik banyo cihazında ekstrakte edilmiştir ve UV-Vis cihazı ile ölçümleri alınmıştır. Elde edilen veriler “Bulgular” bölümünde sunulmuştur. LABS geri kazanımı aşağıdaki parametrelere göre sırasıyla yapılmıştır: pH taraması→Elüent türü ve derişimi taraması→Adsorban miktarı Numune hacmi→Ekstraksiyon süresi [21-23].

3. Bulgular

Uygun geri kazanım koşullarının prosedür seçiminde, spektroskopik ve kromatografik teknikler kullanılarak LABS'ın maksimum geri kazanılabilirliği için en kritik adımlardan biridir bu nedenle çalışmada öncelikle maksimum adsorbanın hangisi olduğu ve geri kazanımı için en uygun metot belirlenmeye çalışılmıştır.

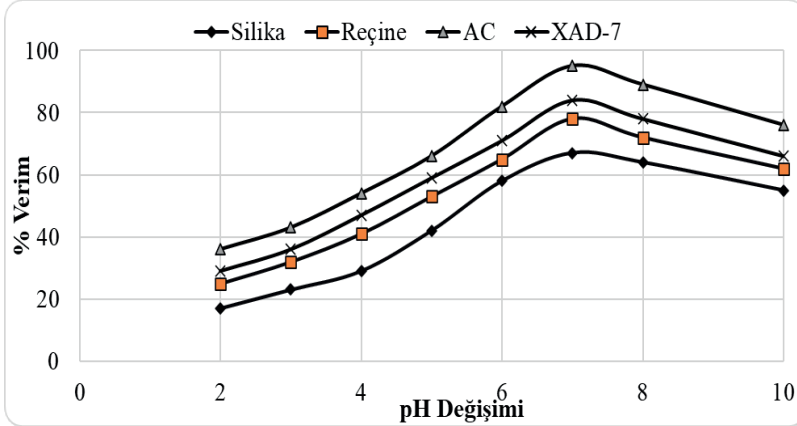
3.1. UV-Vis Prosedürü

Öncelikle farklı pH parametrelerinde, LABS içeren çözeltilere 100 mg, 250 mg ve 500 mg adsorban (silica gel, resin, XAD-7, aktif karbon) miktarları eklenmiş ve ultrasonik banyo cihazında ekstrakte edilmiştir (Şekil 3.1).



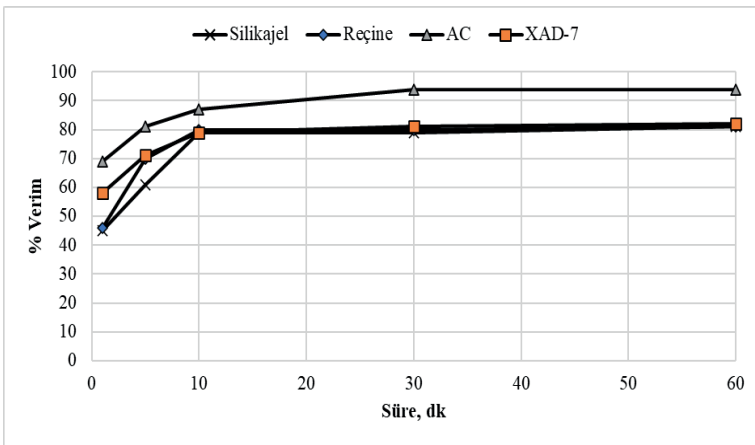
Şekil 3.1. LABS yönteminin geçerliliğini doğrulamak için kullanılan farklı adsorbanların karşılaştırması (n=6).

Yöntem doğrulama çalışmasında adsorban miktarı taramasında UV-Vis'de maksimum absorbans vermiş ve maksimum geri kazanım sonuçlarına göre 250 mg seçilmiştir. Adsorban miktarı belirlendikten sonra 2-10 aralığında pH taraması yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Şekil 3.2'de verilmiştir.



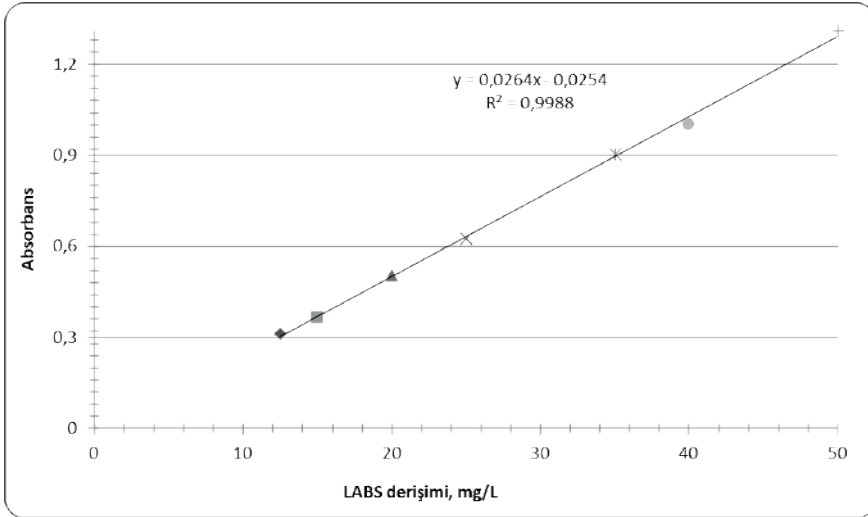
Şekil 3.2. LABS geri kazanımında pH taraması (n=6).

Uygun pH aralığını belirlemek amacıyla, 0,5 mg/L LABS derişimine sahip model çözeltilere adsorbanlar eklenmiştir. Çözeltilerin pH'ı seyreltik NaOH ve seyreltik HCl ile istenen değerlere ayarlanmıştır. Şekil 3.2' de görülebileceği gibi, aktif karbon üzerinde LABS için en iyi adsorpsiyon verimliliği pH 7'de elde edilmiştir.



Şekil 3.3. LABS geri kazanımında ekstraksiyon süresi taraması (n=6).

pH ayarlamasından sonra farklı ekstraksiyon süreleri (2, 5, 10, 30, 60 dk) incelenmiş ve optimum bekleme süresi 30 dk olarak belirlenmiş ve elde edilen sonuçlar Şekil 3.3'te verilmiştir. UV-Vis'de çizilen LABS kalibrasyon grafiği Şekil 3.4'te, LABS geri kazanımında adsorbanların nicel verileri ise Tablo 3.1'de sunulmuştur.



Şekil 3.4. Farklı konsantrasyonlarda LABS bileşeninin UV-Vis absorban-konsantrasyon grafiği (n=6).

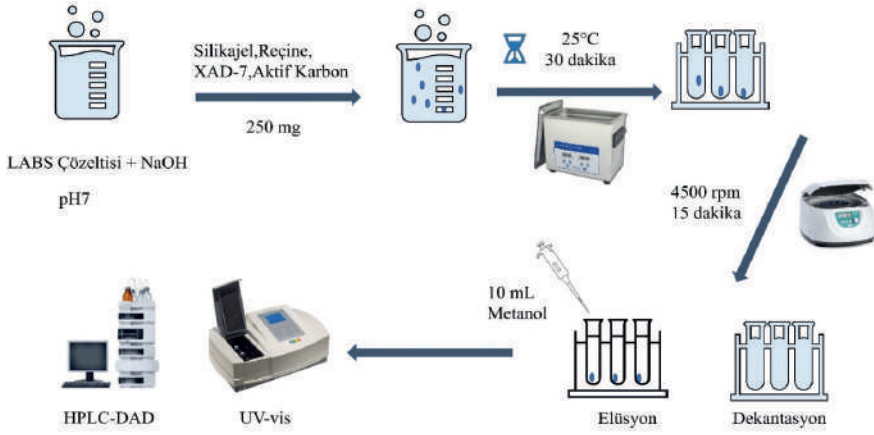
Tablo 3.1. LABS geri kazanımında farklı adsorbanların nicel analizi (n=6).

Adsorban miktarı, mg	Geri kazanım, %			
	Aktif karbon	Reçine	Silikajel	XAD-7
100	77,5 ± 1,2	78,5 ± 0,9	72,3 ± 0,9	77,6 ± 1,1
250	99,6 ± 0,3	99,5 ± 0,2	99,5 ± 0,5	99,1 ± 0,2
500	99,5 ± 0,2	99,3 ± 0,2	99,4 ± 0,2	99,1 ± 0,2

UV-Vis analizlerinden elde edilen bulgular, kullanılan adsorbanlar arasında en yüksek verimin aktif karbon ile elde edildiğini göstermiştir; bu bağlamda, kromatografik tayinde yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC-DAD) ve geri kazanım çalışmasında ise adsorban olarak aktif karbon kullanılmasına karar verilmiştir.

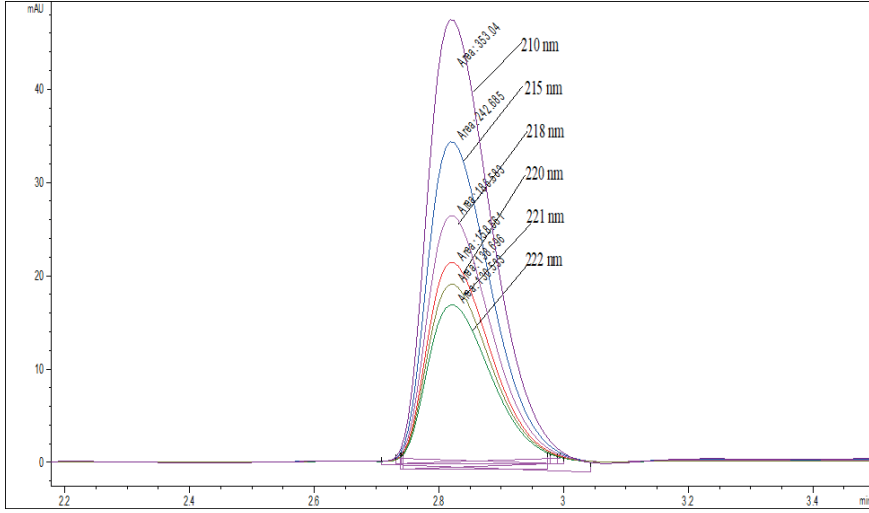
3.2. HPLC-DAD Yöntem Doğrulama Çalışmaları

LABSA standardı (%95 saflıkta), ultra saf su içerisinde çözündürülerek 1000 mg/L'lik ana stok çözelti oluşturulmuştur. Bundan saf su içerisinde 10 mg/L'lik ara stok çözeltisi hazırlanmış ve HPLC-DAD cihaz parametrelerinin optimize edilmesi sırasında kullanılmıştır. LABS için geri kazanım ve doğrulama çalışmalarında Şekil 3.5'teki şematik diyagram çalışmanın ekstraksiyon prensibi hakkında bilgi vermektedir. HPLC'de çalışılırken dalga boyu, akış hızı, kolon sıcaklığı gibi parametrelerin de taranması oldukça önemlidir [24-28]. Bu nedenle Şekil 3.5'te açıklanan prosedür uygulanmıştır.



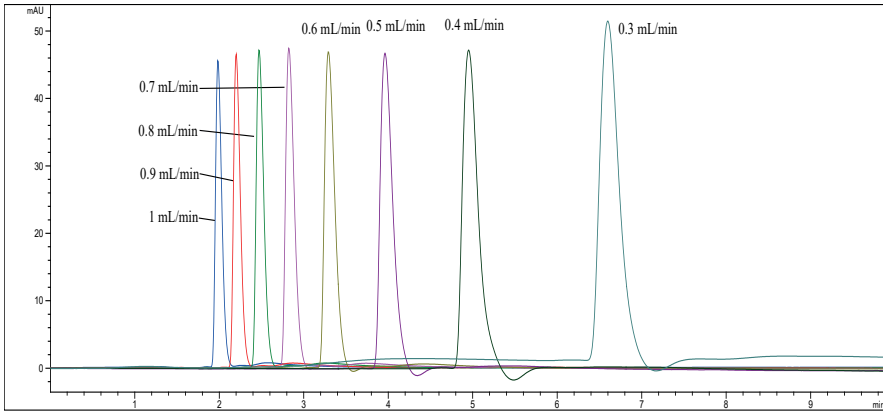
Şekil 3.5. LABS yöntemi geri kazanım ve doğrulama çalışmaları şematik gösterimi.

Doğrulama çalışması yapılırken HPLC-UV-DAD sisteminde dalga boyu taraması oldukça önemlidir [24-35]. Dalga boyu taramasında elde edilen veriler Şekil 3.6'da sunulmuştur. Dalga boyu taramasında akış hızı 0,7 mL/dk, kolon sıcaklığı 30 °C, enjeksiyon hacmi 20 µL, izokratik elüsyon çözücüsü ACN:su: KH₂PO₄ (60:40 (h:h) + 0,5 g KH₂PO₄) olarak optimum dalga boyu 210 nm olarak belirlenmiştir.

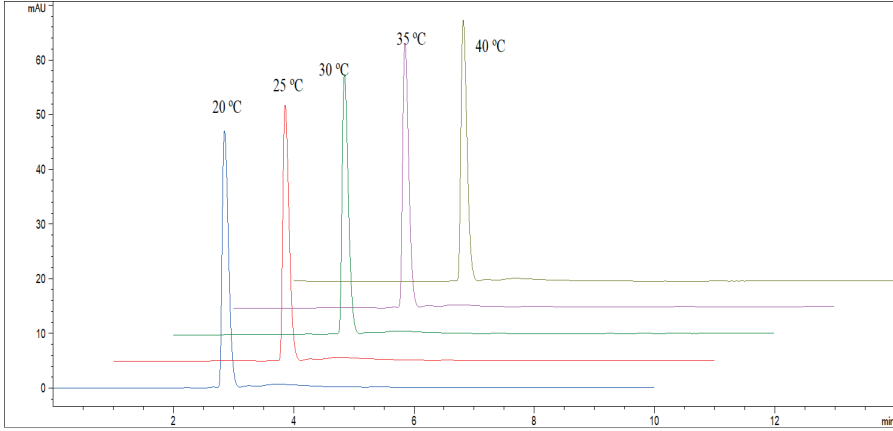


Şekil 3.6. HPLC-DAD ile elde edilen LABS bileşeninin dalga boyu tarama kromatogramı (akış hızı 0,7 mL/dk; kolon sıcaklığı 30 °C; enjeksiyon hacmi 20 µL; çözücü ACN:su: KH_2PO_4) ($n=6$).

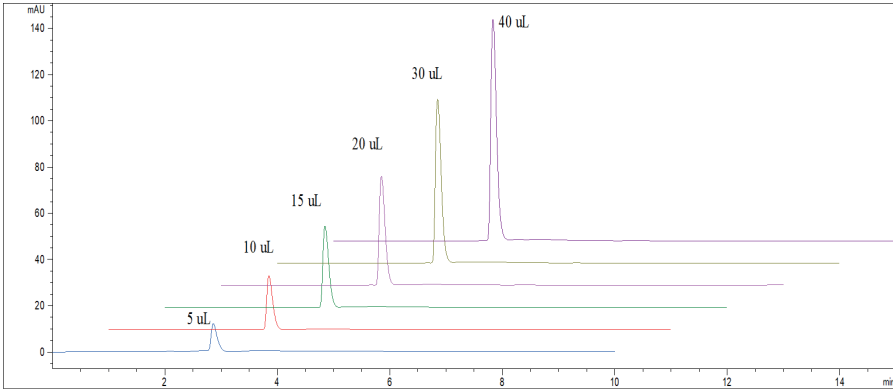
Optimum akış hızı belirlenirken de sabit parametrelerin yanında sırasıyla değişken akış hızı kolon sıcaklığı ve enjeksiyon hacmi taraması yapılmıştır.



Şekil 3.7. HPLC-DAD ile elde edilen LABS'nin akış hızı tarama kromatogramı (dalga boyu 210 nm; kolon sıcaklığı 30 °C; enjeksiyon hacmi 20 µL; çözücü ACN:su: KH_2PO_4) ($n=6$).

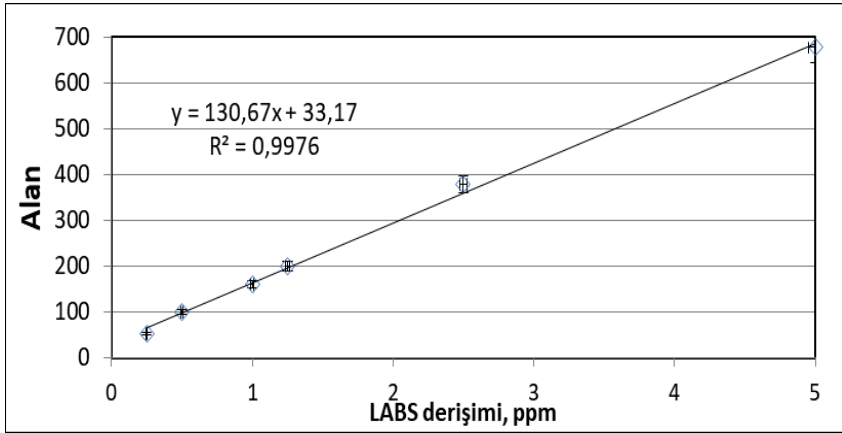


Şekil 3.8. HPLC-DAD ile elde edilen LABS'nin kolon sıcaklığı tarama kromatogramı
(dalga boyu 210 nm; akış hızı 0,7 mL/dk; enjeksiyon hacmi 20 µL; çözücü ACN:su: KH_2PO_4) ($n=6$).



Şekil 3.9. HPLC-DAD ile elde edilen LABS enjeksiyon hacmi tarama kromatogramı
(dalga boyu 210 nm; akış hızı 0,7 mL/dk; sıcaklık 25°C; çözücü ACN:su KH_2PO_4)
($n=6$).

Elde edilen kromatogramlar çalıştırılarak Şekil 3.7, 3.8 ve 3.9'da sunulmuştur. Optimum akış hızı 0,7 mL/dk, kolon sıcaklığı 25 °C ve enjeksiyon hacmi ise 20 µL olarak belirlenmiştir. Tarama işleminden sonra, optimum koşullar belirlenmiş ve kalibrasyon grafiği oluşturularak Şekil 3.10'da, validasyon sonuçları ise Tablo 3.1'de sunulmuştur. HPLC'de %95'in üzerinde geri kazanım elde edilmiş ve LABS için LOQ ve LOD değerleri sırasıyla 0,48 ppm ve 0,14 mg/L olarak belirlenmiştir. Ayrıca relatif standart sapma (%RSD) değeri 5'ten küçük belirlenmiştir.



Şekil 3.10. LABS için çalışma grafiği (HPLC-DAD) (n=6)

Analitik prosedürlerin geçerliliği sonuçları Tablo 3.1’de sunulmuş olup yöntemin geçerliliği güncel klavuzlar referans alınarak kanıtlanmıştır [36-38]. ICH kılavuzlarına göre doğrusallık, doğruluk, hassasiyet, ve tespit limitleri gibi özellikler dahil olmak üzere kapsamlı doğrulama yapılmış [38] ve gerçek örneklerle uygulaması yapılmıştır.

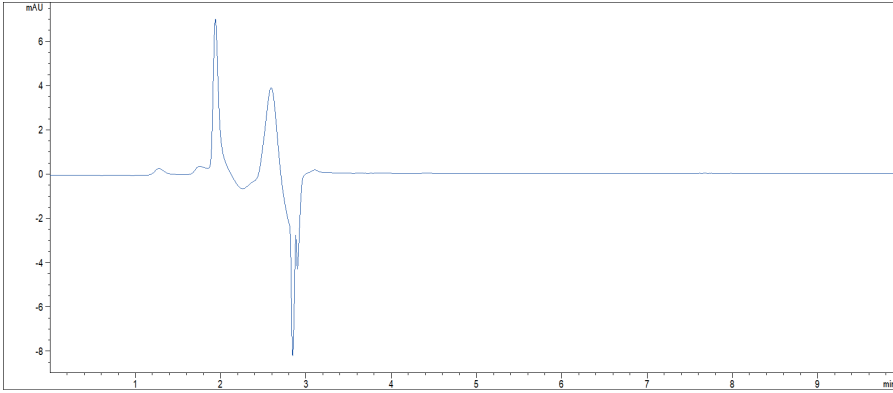
Tablo 3.1. LABS’ın HPLC metod validasyon parametreleri [36-38]

Parametreler	Optimum Değerler
Dalga Boyu, nm	210 ± 2
Akış Hızı, mL/dk	0,700 ± 0,001
Kolon Sıcaklığı, °C	25,0 ± 0,2
Enjeksiyon Hacmi, µL	20,0 ± 0,0
Lineerite, y=mx+n	130,67x + 33,17
Korelasyon Katsayısı, R ²	0,9976 ≈ 0,998
Tespit Sınırı (LOD), mg/L	0,14
Tayin Sınırı (LOQ), mg/L	0,48
Relatif Standart Sapma (RSD), %	0,2 - 4,8

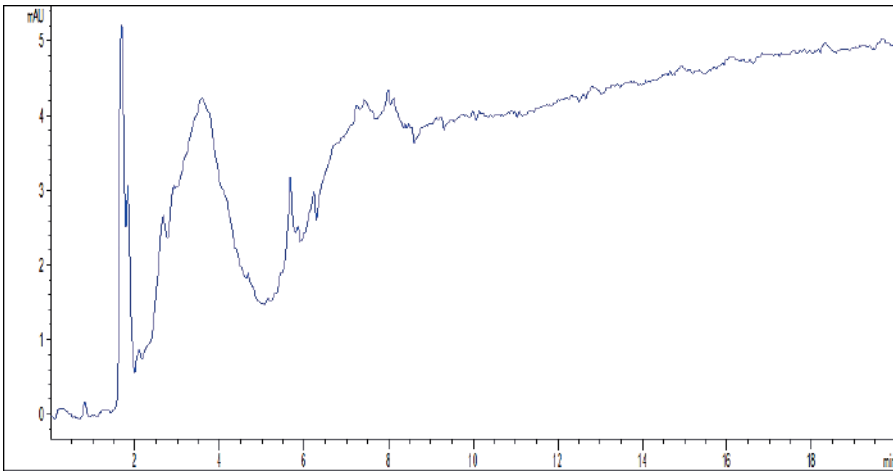
3.3. Optimum Koşulların Gerçek Örnekler Uygulanması

Gerçek LABS atığının geri kazanımında UV-Vis yöntem doğrulama çalışmasında ve HPLC-DAD çalışmalarında belirlenen en iyi şartlar kullanılarak analizler yapılmıştır. Aktif karbonun LABS adsorpsiyon oranının pH değerinin artmasıyla arttığı belirlenmiştir. Bu durum, LABS’nin anyonik özelliği, elektrostatik etkileşime ilaveten molekül boyutuyla tarif edilebilir

[30-33]. Yüksek pH koşullarında, LABS iyonlarının taşıdığı negatif yük ile adsorban yüzeyinin yükü arasında elektrostatik itme oluşmaktadır. Ayrıca, molekül büyüklüğü ve zincir uzunluğunun artması, LABS türlerinin çözünürlüğünü azaltarak van der Waals etkileşimlerinin güçlenmesine ve buna bağlı olarak adsorpsiyon kapasitesinin yükselmesine katkı sağlayabilmektedir [31]. Burada, hidrofobik yapının daha baskın olması da belirleyicidir. HPLC-DAD yönteminin geçerliliği doğrulandıktan sonra, aktif karbon adsorpsiyonu ile analizler gerçek numuneler üzerinde uygulanmıştır. Uzunköprü Ergene bölgesinden alınan nehir suyu numunesine ve deniz suyuna HPLC-DAD için optimize edilmiş koşullar uygulanarak LABS tayin çalışması gerçekleştirilmiştir. Elde edilen kromatogramlar Şekil 3.11 ve 3.12’de sunulmuştur. Standart LABS örneklerine göre, nehir suyu ve deniz suyunda LABS tespit edilmemiştir.

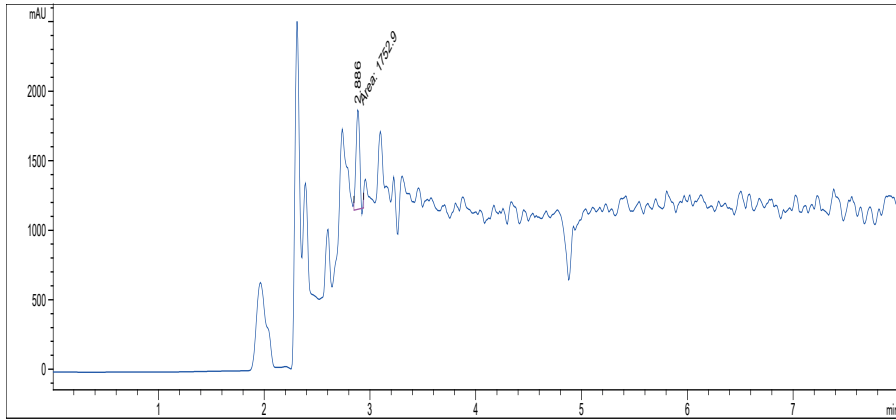


Şekil 3.11. HPLC-DAD ile nehir suyunda LABS tayini



Şekil 3.12. HPLC-DAD tekniği ile deniz suyunda LABS analizi

Standart LABS kullanımı sonucunda üretilen bulaşık deterjanı saydam görünümüne sahiptir. Atık LABS ile üretilen bulaşık deterjanında, atığın renk yapısından kaynaklanan bir sararma meydana gelmiştir. Geri dönüştürülmüş LABS, atık LABS'ye göre daha açık sarı bir renk vermiş ve atık LABS kullanılarak üretilen el bulaşık deterjanı, titrasyon yöntemiyle anyonik aktif madde açısından analiz edilmiştir. Böylece atık LABS'daki aktif LABS oranı %18 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca atık LABS için HPLC'de optimize edilen koşullar geri kazanılmış LABS'a uygulanmış ve elde edilen kromatogram Şekil 3.15'te sunulmuştur.



Şekil 3.15. HPLC-DAD analizinden elde edilen geri kazanılmış LABS kromatogramı

4. Sonuçlar ve Öneriler

Bu çalışma, insanlar tarafından temizlik amacıyla kullanılan LABS anyonik yüzey aktif maddenin aktif karbon, reçine, silika jel ve XAD-7 üzerinde belirlenmesi ve geri kazanılmasını kapsamaktadır. Bu çalışmada LABS tayini için HPLC-DAD ve UV-Vis cihazları kullanılmıştır.

Çalışmada, en iyi verimliliği sağlayan adsorban UV-Vis cihazı kullanılarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmada, önemli adsorpsiyon parametreleri (pH, adsorban dozu, temas süresi vb.) sistematik olarak incelenmiş ve optimum koşullar belirlenmiştir. Literatür incelemesinde, adsorpsiyonu etkileyen en önemli parametrelerden birinin adsorpsiyonun gerçekleştiği pH ortamı olduğu görülmüştür. pH etkisi, liganın türüne, adsorban türüne, matriksteki davranışına, adsorbe edilen iyonların çeşidine vb. değişir. pH 7'de LABS %90'ın üzerinde verimlilikle geri kazanılmıştır. Geriye kalan değişkenler uygun koşullarda tutulduğunda ve farklı karıştırma süreleri uygulanmış ve 30 dakikadan uzun tutulsa bile, verimlilikte kayda değer bir artış

meydana gelmediği görülmüştür. Bu nedenle, diğer tüm değişkenlerde 30 dk kullanılmıştır. Çalışmanın sulu çözelti bölümünde, adsorban miktarı, temas süresi, sıcaklık, çözeltinin başlangıç pH'ı ve çözeltinin başlangıç konsantrasyonunun LABS giderimi üzerindeki etkisi araştırılmış ve metanol ile elüsyon gerçekleştirilmiştir. XAD-7, silika jel, reçine ve aktif karbon adsorbanlarının uygulaması neticesinde alınan ölçümler sonucunda en yüksek geri kazanımın aktif karbon ile elde edildiği belirlenmiştir.

HPLC-DAD yöntem doğrulamasında, UV-Vis analizlerinde en verimli adsorban olarak belirlenen aktif karbon tercih edilmiştir. Validasyon kapsamında gerçekleştirilen dalga boyu taramalarında maksimum absorbansın 210 nm'de olduğu saptanmıştır. Ramcharan ve Bissessur (2016) HPLC-UV ve UV-vis spektrofotometrisi ile çamaşır atık suyunda lineer alkilbenzen sülfonat analizini 653 nm dalga boyunda ve LAS seviyeleri 116 ile 454 mg/L arasında değiştiğini belirlemişler. Yapılan çalışmada izokratik elüsyon tekniği aynı yaptığımız çalışma ile aynı olmakla birlikte mobil faz olarak %95 ACN ve %5 0,7 M asetik asit mobil faz kullanılmış [34]. Yapmış olduğumuz çalışmada ise mobil faz olarak ACN:su: KH_2PO_4 (60:40 (h:h) + 0,5 g KH_2PO_4) belirlenmiştir.

de Sousa ve ark. (2025) ve yapmış olduğumuz çalışmada korelasyon değerleri birbirine çok yakın bulunmuş ($R^2=0,998$) ve yapmış olduğumuz validasyon yöntemi ile uyum içerisinde olduğu görülmektedir. Akış hızı, kolon sıcaklığı ve enjeksiyon hacmi gibi yöntem parametreleri optimize edilerek elde edilen ideal koşullar gerçek numunelerin analizinde kullanılmıştır. HPLC ölçümlerinden hesaplanan geri kazanım değerleri %97-102 arasında değişmiş; yöntemin LOD ve LOQ değerleri ise sırasıyla 0,14 mg/L ve 0,48 mg/L olarak belirlenmiştir.

Deterjan üretim tesisleri şu anda normal ortam LABS konsantrasyon aralığının üst sınırında bulunmaktadır, bu nedenle çalışmada %97'nin üzerinde geri kazanım elde edilmiştir. Geri kazanım ve ürün çalışmaları, sülfonasyon işleminin sonucunda atık olarak üretilen LABS için UV-Vis ve HPLC-DAD'la en iyi şartlarda gerçekleştirilmiştir. Bu işlem sırasında aktif karbonun, atık LABS'nin hem geri kazanılmasında hem de renk azaltımında etkili olduğu tespit edilmiştir. Geri kazanılan LABS'nin renginin açılması, atığın ticari kullanımına katkıda bulunmuş ve atıkla yapılacak ürünün nihai renginin müşteri beklentilerine uygun olarak pazarlanabilir hale gelmesini sağlamıştır. Geri kazanılan LABS'nin, formüllerdeki diğer bileşenlerle birlikte toplam aktif madde miktarını yükseltmek amacıyla yardımcı aktif bileşen olarak değerlendirilebileceğine olanak sağlamıştır. Ayrıca, gelecekte de, geri

kazanılmış LABS çözeltisi, rengi ayarlamak için peroksit ile işlenebilir ve farklı sektörlerde kullanılabilir.

Sonuç olarak; aktif karbon, atık sudan LAB'lerin geri kazanılmasında en etkili adsorbanlardan biridir. Yüksek yüzey alanı, kimyasal direnci ve uygun koşullar altında yüksek geri kazanım oranları ile çevre dostu ve uygulanabilir bir çözüm sunar.

TEŞEKKÜR

Bu çalışma Kırklareli Üniversitesi tarafından (Proje Numarası: KLÜBAP-198 ve -235; DPT 2010K121120) desteklenmiştir. Ayrıca, Kırklareli Üniversitesi İleri Teknolojiler Uygulama ve Araştırma Merkezine (İTUAM) sağladığı imkanlar için teşekkür ederiz.

5. Kaynakça

- [1] Abrahart, R. J. ve See, L. (1998). Neural Network vs. ARMA Modelling: Constructing Benchmark Case Studies of River Flow Prediction. In GeoComputation 98. Proceedings of the Third International Conference on GeoComputation, University of Bristol, United Kingdom, 17–19 Eylül (CD-ROM).
- [2] Turkes, E., Orak, S., Neşeli, S., Sahin, M., Selvi, S. (2017). Modelling of Dynamic Cutting Force Coefficients and Chatter Stability Dependent on Shear Angle Oscillation, *Int. J. Adv. Manuf. Technol.*, 91, 679–686..
- [3] **Minareci, O.** (2007). Gediz Nehrinde Deterjan Kirliliğinin Araştırılması, Doktora Tezi, Celal Bayar Üniversitesi, Biyoloji Anabilim Dalı Hidrobiyoloji, Manisa.
- [4] **Schmitt, T.M.** (2001). Analysis of surfactants. 2nd edition. New York. Marcel Dekker, Inc.
- [5] Bektaş, A. (1998). Deniz suyunda LAS'ın nil mavisi, Azur I ve metilen mavisi ile tayini, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi, Deniz bilimleri ve işletmeciliği Enstitüsü, İstanbul.
- [6] Ortega, J.A.T. (2012). Sulfonation/Sulfation Processing Technology for Anionic Surfactant Manufacture March. In book: Advances in Chemical Engineering Universidad de La Salle.
- [7] de Sousa, H. S., Arruda-Santos, R. H., Souza, J. R., Dos Santos, V. B., & Zanardi-Lamardo, E. (2025). Linear alkylbenzene sulfonate pollution investigation along the Capibaribe River Estuarine System (Northeast Brazil) using a digital imaging-based methodology. *Marine Pollution Bulletin*, 218, 118164.
- [8] David W. Roberts (2003). Unilever Research and Development, Port Sunlight, Quarry Road East, Bebington, Wirral CH63 3JW, UK Optimisation of the Linear Alkyl Benzene Sulfonation Process for Surfactant Manufacture Organic Process Research & Development, 7, 172–184.
- [9] Khan, M.N. & Zareen, U. (2006). Sand sorption process for the removal of Sodium dodecyl sulfate (anionic surfactant) from water. *Journal of Hazardous Materials.*, B133, 269–275.
- [10] Marsalek, R. (2011). The Adsorption of SDS on Ferro-Precipitates. *World Academy of Science, Engineering and Technology.*, Vol. 5, 10-28.
- [11] Villar, M., Callejon, M., Jimenez, J.C., Alonso, E. and Guiraum, A. (2007). Optimization and validation of a new method for analysis of linear alkylbenzene Sulfonates in sewage sludge by liquid chromatography after microwave-assisted extraction. *Analytica Chimica Acta.*, 599, 92–97.
- [12] Bozetya, A., Bawab, A.A., Fayyad, M.K. Method development for analysis of linear and branched alkyl benzene sulfonates. Article in *Fresenius Environmental Bulletin* January 2009.

- [13] Ramcharan T., Bissessur A. (2016). Analysis of Linear Alkylbenzene Sulfonate in Laundry Wastewater by HPLC-UV and UV-Vis Spectrophotometry, *J Surfact Deterg*, 19, 209-218.
- [14] Bazkiaei Z.Y., Giahi M (2016). Photocatalytic degradation of an anionic surfactant by TiO₂ nanoparticle under UV radiation in aqueous solutions, *J. Phys. Theor. Chem.*, 13, 1-8.
- [15] Penteado J.C., Bruns R.E., de Carvalho L.R.F (2006). Factorial design optimization of solid phase microextraction conditions for gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) analysis of linear alkylbenzenes (LABs) in detergents, *Analytica Chimica Acta*, 562 (2), 152-157.
- [16] Balbay S., Acikgoz C. and Akin Sahbaz D. (2015). The Removal Of Linear Alkyl Benzene Sulphonic Acid (Labsa) From Aqueous Solution On Bottom Ash Obtained From Combustion Of Lower Rank Lignite Coal As Adsorbent Proceedings of the 14th International Conference on Environmental Science and Technology Rhodes, Greece.
- [17] Alexandre, B., Barbara, G., Laure, W., Bruno, D., Adriana, G.O., Emmanuelle, V. (2016). Development of a multiple-class analytical method based on the use of synthetic matrices for the simultaneous determination of commonly used commercial surfactants in wastewater by liquid chromatography-tandem mass spectrometry, *Journal of Chromatography A*, 1450, 64-75.
- [18] Akyüz, M., Roberts, D.J. (2002). Determination of Linear Alkylbenzene Sulphonates and their Biodegradation Intermediates by Isocratic RP-HP-LC, *Türk J Chem*. 26, 669-679.
- [19] Gupta S., Pal A., Ghosh P. (2003). Performance of waste activated carbon as a low cost adsorbent for the removal of anionic surfactant from aquatic environment. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 38(2), 381-397.
- [20] Wang, X.J., Song, Y., Mai, J.S. (2008). Combined Fenton oxidation and aerobic biological processes for treating a surfactant wastewater containing abundant sulfate, *Journal of Hazardous Materials*, 160(2-3), 344-348.
- [21] Paria, S., Manohar, C. and Khilar, K.C. (2005). Adsorption of anionic and Nonionic surfactants on a cellulosic surface. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects.*, Volume 252, Issues 2-3, Pages 221-229.
- [22] Soni, A., Rai, N. and Sar, S.K. (2012). Removal of SDS from wastewater of by using natural biosorbent. *International Journal of Advanced Engineering Research and Studies*, Vol. II/ Issue I. 76-79.
- [23] Jal, P.K., Patel, S. ve Mishra, B.K., (2004). Chemical Modification of Silica Surface by Immobilization of Functional Groups for Extractive Concentration of Metal Ions, *Talanta*, 62:1005-1028.

- [24] Skoog, D.A., Holler, F.J., Nieman, T.A., Principles of Instrumental Analysis, Bilim Yayıncılık, 1997, vol. 206-225, 498-505, 511-525, 528, 718-720.
- [25] Snyder, L.R., Kirkland, J.J. & Glajch, J.L. (1997). Practical HPLC Method Development. Second Edition. New York, USA: John Wiley & Sons, Inc.
- [26] Harold M. McNair , James M. Miller , Nicholas H. Snow. Qualitative And Quantitative Analysis. (2019). Basic Gas Chromatography, 139–155.
- [27] Schmitt, T.M. (2000). Surfactants. Liquid Chromatography. BASF Corporation, Wyandotte, MI, USA.
- [28] Traverso-Soto, J.M., González-Mazo, E. and Lara-Martín, P. A. (2012). Analysis of Surfactants in Environmental Samples by Chromatographic Techniques. In book: Chromatography-The Most Versatile Method of Chemical Analysis edited by L. Calderon.
- [29] Gregg, S.J. and Sing, K.S.W., (1982). Adsorption surface area and porosity. Academic Press, 2. Baskı, ISBN: 0-12-300956-1, 297 s.
- [30] Rashidi, N. A., & Yusup, S. (2017). A review on recent technological advancement in the activated carbon production from oil palm wastes. Chemical Engineering Journal, 314, 277–290.
- [31] Morgan, I. and Fink, C.E., (1997). Activated Carbon Production. Industrial & Engineering Chemistry Research, 2, 219.
- [32] Küçükgül, E.Y. (2004). Production of the commercial activated carbon and determination of the properties. DEÜ Mühendislik Fakültesi Fen ve Mühendislik Dergisi, 6(3), 41-56.
- [33] García-Delgado , R. A., Cotoruelo, L. M., Rodríguez, J. J., (1992). Adsorption of Anionic Surfactant Mixtures by Polymeric Resins, Separation Science and Technology, 27:8-9, 1065-1076.
- [34] Ramcharan, T., & Bissessur, A. (2016). Analysis of linear alkylbenzene sulfonate in laundry wastewater by HPLC–UV and UV–vis spectrophotometry. Journal of Surfactants and Detergents, 19(1), 209-218.
- [35] de Sousa, H. S., Arruda-Santos, R. H., Souza, J. R., Dos Santos, V. B., & Zanardi-Lamardo, E. (2025). Linear alkylbenzene sulfonate pollution investigation along the Capibaribe River Estuarine System (Northeast Brazil) using a digital imaging-based methodology. Marine Pollution Bulletin, 218, 118164.
- [36] Chaudhari, M., Parmar, P. K., & Dudhat, K. (2025). Comparative validation of UV-spectrophotometry and RP-HPLC methods for cefixime and moxifloxacin analysis. Analytical Biochemistry, 697, 115724.
- [37] Bas, A., Burns, N., Gulotta, A., Junker, J., Drasler, B., Lehner, R., ... & Rothen-Rutishauser, B. (2021). Understanding the development, standardization, and validation process of alternative in vitro test methods

for regulatory approval from a researcher perspective. Small, 17(15), 2006027.

- [38] Ermer, J. (2025). ICH Q2 (R2): validation of analytical procedures. Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice, 351-372.

Heterosiklik Bileşiklerde Yeni Nesil Antimikrobiyal Ajan Tasarımı: Açık Problemler ve Gelecek Yönelimlerine Yönelik Bir Derleme

Yıldız Uygun Cebeci¹

Özet

Antimikrobiyal direnç, küresel ölçekte halk sağlığını tehdit eden en önemli sorunlardan biri olup, mevcut antibiyotiklerin etkinliğinin giderek azalmasına neden olmaktadır. Bu durum, kısa-sık tek hedefli antimikrobiyal ajanların ötesine geçen, daha rasyonel ve çok boyutlu tasarım stratejilerinin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Heterosiklik bileşikler; yapısal çeşitlilikleri, elektronik özellikleri ve biyolojik hedeflerle güçlü etkileşim kurabilme kapasiteleri nedeniyle modern antimikrobiyal ilaç tasarımında “ayrıcalıklı iskeletler” olarak öne çıkmaktadır. Bu kitap bölümü, heterosiklik bileşik temelli yeni nesil antimikrobiyal ajan tasarımına ilişkin güncel yaklaşımları kapsamlı bir biçimde ele almakta; sentez, moleküler tasarım, mekanizma, hesap-lamalı yöntemler ve biyolojik değerlendirme boyutlarını bütüncül bir perspektifle tartışmaktadır.

Bölüm kapsamında; benzimidazol, triazol, oksadiazol ve azol türevleri başta olmak üzere heterosiklik sistemlerin antimikrobiyal tasarımdaki stratejik rolleri incelenmiş, hibrit farmakofor yaklaşımlarının çok hedefli etki potansiyeli ve direnç gelişimini baskılama avantajları değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, docking–deneysel sonuç uyumsuzlukları, hedef özgüllüğü problemleri, biyofilm formasyonuna karşı sınırlı etkinlik, ADME/Toksosite uyumsuzlukları ve ölçek büyütmeyle ilişkin zorluklar literatür destekli olarak ayrıntılı biçimde analiz edilmiştir. Ayrıca, moleküler dinamik simülasyonların sınırlılıkları ve mevcut hesaplamalı modellerin klinik gerçekliği yansıtmadaki yetersizlikleri ele alınmıştır.

Son olarak, yapay zekâ ve derin öğrenme destekli molekül keşfi, mekanizmaya dayalı hibrit molekül tasarımı ve teorik–deneysel verilerin entegre edildiği yeni nesil tasarım döngülerinin, gelecekte heterosiklik antimikrobiyal ajan

1 Doç. Dr., Kırklareli Üniversitesi, y.uyguncebeci@klu.edu.tr, Orcid: 0000-0001-7712-8625

geliştirme süreçlerini nasıl dönüştürebileceği tartışılmıştır. Bu bölüm, heterosiklik bileşikler üzerinden yürütülecek disiplinler arası çalışmalar için hem mevcut açık problemleri ortaya koymayı hem de geleceğe yönelik bilimsel yol harita-ları sunmayı amaçlamaktadır.

1. GİRİŞ

Antimikrobiyal direnç (AMR), modern tıbbın en önemli tehditlerinden biri olarak değerlendirilmektedir ve her yıl artan vaka sayıları, bakteriyel enfeksiyonların kontrolünde giderek daha güçlü farmasötik ajanlara duyulan ihtiyacı ortaya koymaktadır (Bassetti et al., 2021). Antibiyotiklerin geliştirilmesindeki klasik stratejiler, mikroorganizmaların genetik adaptasyon hızına ayak uyduramamakta; direnç genlerinin hızlı yayılımı, dünya genelinde etkili tedavi seçeneklerinin daralmasına neden olmaktadır (De Oliveira et al., 2020). Bu nedenle, moleküler tasarımda köklü bir paradigma değişikliğine gidilmekte ve özellikle heterosiklik yapılar temelinde yeni nesil antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi önemli bir araştırma alanı hâline gelmektedir.

Heterosiklik bileşikler, farmasötik kimyada “privileged scaffold” olarak tanımlanan moleküler iskeletlerin başında gelmektedir. Yapılarında bir veya birden fazla heteroatom bulundurmaları, yüksek rezonans stabilitesi, farklı elektronik dağılımlar oluşturabilmeleri ve çok sayıda fonksiyonel grup ile türevlenebilmeleri, bu bileşiklerin biyolojik hedeflere yüksek afiniteli bağlanmasını kolaylaştırmaktadır (Aatif, 2022). Aromatik karakter ile heteroatomların elektron çiftleri arasında kurulan denge, hem enzim hedeflerine hem de DNA yüzeylerine bağlanmayı mümkün kılmakta; bu nedenle triazoller, benzimidazoller, oksadiazoller ve azol türevleri gibi heterosiklik halkalar, çok yönlü etki profilleriyle dikkat çekmektedir.

Modern antimikrobiyal tasarımın temel sorunlarından biri, tek hedefli ajanların bakteriler tarafından hızla tolere edilebilmesidir. Bu durum, araştırmacıları hibrit farmakofor stratejilerine yönlendirmiş ve iki veya daha fazla heterosiklik halkayı aynı molekül üzerinde birleştiren yapılar geliştirilmiştir (Singh & Kumar & 2023). Bu hibrit sistemler, aynı anda birden fazla biyolojik hedefi etkileyebilmekte, örneğin bir bölüm enzim inhibisyonu sağlarken bir diğer bölüm DNA'ya bağlanarak çift yönlü bir antimikrobiyal mekanizma oluşturabildiği literatürde bildirilmiştir (Rasras, 2022).

Bu bölümün amacı, heterosiklik bileşik temelli antimikrobiyal ajan tasarımında karşılaşılan bilimsel sorunları ayrıntılı biçimde tartışmak, literatürde hâlen çözülemeyen boşlukları tanımlamak ve geleceğin araştırma yönelimlerini bilimsel kanıtlar ışığında ortaya koymaktır. Özellikle hedef

özgüllüğü, moleküler dinamik simülasyonların sınırlılıkları, biyofilm tabakalarına karşı yetersiz etki, ADME/Tox uyumsuzlukları ve ölçek büyütme problemleri, yeni nesil ilaç tasarımı dikkate alınması gereken çok önemli alanlardır.

2. HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN ANTİMİKROBİYAL TASARIMDAKİ STRATEJİK KONUMU

Heterosiklik bileşikler farmasötik kimyada benzersiz bir yere sahiptir. Bunun temel nedeni, heteroatomların molekül içindeki elektronik dağılımı köklü şekilde değiştirmesidir. Azot, oksijen, kükürt gibi heteroatomlar, ligand-hedef etkileşimlerinde kritik rol oynayan hidrojen bağı oluşumu, dipol-dipol etkileşimleri, koordinatif bağlanma ve aromatik yüzeylerle $\pi-\pi$ etkileşimleri gibi mekanizmaları güçlendirir (Miroslaw, 2020). Bu nedenle heterosiklik yapılar, antimikrobiyal ajan tasarımı en fazla çalışılan molekül sınıflarından biridir.

Benzimidazol türevleri, DNA interkalasyonu ve topoizomerez enzimlerinin inhibisyonu gibi mekanizmalarla güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiği literatürde bildirilmiştir (P Barot, 2013). Triazoller ise moleküler düzeyde hem enzimlerin aktif bölgelerine hem de hücre zarındaki sterollere güçlü bağlanma yeteneği sunmaktadır; bu nedenle pek çok antifungal ilacın çekirdeğini oluştururlar (Singh, 2023). Oksadiazoller, yüksek elektrofilik karakterleri ve güçlü rezonans stabiliteyi sayesinde, lipofilik membran bölgelerine ve enzim hedeflerine etkin şekilde etkileşim sağlayabilmektedir (Aragón-Muriel, 2025).

Hibrit farmakofor stratejileri, heterosiklik bileşiklerin biyolojik etkinliğini artırmak için kullanılan en önemli modern yaklaşımlardan biridir. Örneğin triazol-benzimidazol hibritleri, hem DNA ile güçlü bir etkileşim sağlayan benzimidazol halkasını hem de enzim inhibitörü olarak işlev gören triazol çekirdeğini aynı molekül üzerinde birleştirerek üstün biyolojik performans sergileyebilmektedir (Keri et al., 2015). Bu hibrit yapılar, klasik antibiyotiklerin aksine, direnç gelişimine neden olan tek bir moleküler yolu değil, birden fazla biyolojik süreci aynı anda hedefleme kapasitesine sahiptir.

Heterosiklik bileşiklerin antimikrobiyal tasarımındaki bir diğer önemli özelliği, membran geçirgenliği üzerinde yüksek kontrol sunmalarıdır. Lipofilisite-polarite dengesinin ayarlanması, özellikle Gram negatif bakterilerin çift katmanlı zar yapısını aşabilmek için kritik öneme sahiptir. Bu nedenle heterosiklik halkaların türevlenme kapasitesi, moleküllerin hücre içine girişini optimize etmede önemli avantajlar sağlamaktadır (Nikaido, 2003).

3. ANTİMİKROBİYAL TASARIMDA KARŞILAŞILAN YAPISAL VE MEKANİSTİK PROBLEMLER

3.1 Sentez Odaklı Yaklaşımın Sınırları

Modern heterosiklik kimya araştırmalarının büyük kısmı yeni yapıların sentezlenmesine odaklanmaktadır; ancak bu sentezlerin önemli bir bölümü biyolojik hedeflere yönelik kapsamlı bir rasyonel tasarımdan yoksundur. Pek çok çalışma yalnızca yapısal çeşitlilik üretmeyi amaçlamakta ve sentezlenen bileşiklerin moleküler düzeyde hangi biyolojik mekanizmalara etki ettiği yeterince açıklanmamaktadır (Faisal, 2019). Bu durum, sentezlenen bileşiklerin optimizasyon sürecinin gecikmesine ve aynı iskelet üzerinde verimli SAR ilişkilerinin kurulmasını zorlaştırmaktadır.

3.2 Docking–DeneySEL Sonuçların Uyuşmaması

Docking analizleri teorik olarak hızlı ve maliyeti düşük bir tarama yöntemi sunsa da, heterosiklik bileşiklerde gözlenen rotasyonel esneklik ve çoklu konformasyon durumları, docking sonuçlarının doğruluğunu ciddi biçimde etkilemektedir (Prieto-Martínez, 2018). Bununla birlikte proteinlerin kristal yapı modellerinin çoğu statik modellerdir ve biyolojik ortamdaki dinamik davranışlarını yansıtmaz. Bu nedenle docking skorlarının laboratuvar sonuçlarıyla uyumlu olmaması sık rastlanan bir durumdur (Choudhuri, 2023).

3.3 ADME ve Toksikolojik Problemler

Heterosiklik bileşiklerin biyoyararlanımı, kararlılığı ve toksikolojik profili tasarım aşamasında büyük belirsizlikler içerebilir. Bazı benzimidazol ve triazol türevleri yüksek karaciğer metabolizmasına uğramakta; bazı oksadiazol türevleri ise plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanarak serbest fraksiyonun azalmasına neden olmaktadır (Daina, 2017). Bu nedenle yalnızca in silico modellerle yapılan ADME tahminleri çoğu zaman klinik gerçeklikle örtüşmemektedir.

3.4 Biyofilm Formasyonuna Karşı Yetersiz Etki

Bakterilerin biyofilm oluşturmaları, klasik antimikrobiyal ajanların etkinliğini baskılayan en önemli direnç mekanizmalarından biridir. Heterosiklik hibrit bileşiklerin biyofilm matriksine nüfuz mekanizması yeterince aydınlatılamamış, özellikle quorum sensing baskılanması ve matriks polimerlerinin bozunması konularında literatürde hâlâ büyük boşluklar bulunmaktadır (Nadar, 2022).

4. AÇIK PROBLEMLERİN DERİNLEMESİNE BİLİMSEL ANALİZİ

Heterosiklik bileşikler üzerine yapılan modern antimikrobiyal tasarım çalışmalarında, literatürde hâlâ çözülmemiş olan ve yeni molekül geliştirme süreçlerini sınırlayan çok sayıda bilimsel problem bulunmaktadır. Bu problemler yalnızca deneysel tasarımı değil, hesaplamalı kimya ve farmasötik modelleme yaklaşımlarını da doğrudan etkilemektedir. Bu bölüm, heterosiklik farmakoforların tasarımında araştırmacıların karşılaştığı temel zorlukları literatür destekli biçimde tartışmaktadır.

4.1 Hedef Özgüllüğü Problemi

Heterosiklik hibrit bileşiklerin çok hedefli etki profili bazı durumlarda avantaj sağlasa da, kontrolsüz hedef çeşitliliği toksisite riskini artırabilmektedir. Özellikle benzimidazol ve triazol türevlerinin DNA'ya bağlanma eğilimi, yalnızca bakteriyel DNA'yı değil konak DNA'sını da etkileyebildiğinden terapötik aralığın daralmasına yol açabilmektedir (Singh, 2021).

Ayrıca tek bir molekülün birden fazla enzime bağlanması, istenmeyen metabolik yolların etkilenmesine neden olarak yan etki profilini genişletebilmektedir. Bu nedenle hedef özgüllüğünün yalnızca docking skorlarına dayalı olarak değerlendirilmesi yeterli değildir; bağlanma etkileşimlerinin protonasyon durumu, su molekülleri ve yan zincir esnekliği gibi faktörler dikkate alınarak çok boyutlu biçimde analiz edilmesi gerekmektedir (Agarwal, 2016).

4.2 Docking–Moleküler Dinamik–Deneysel Uyum Sorunu

Heterosiklik bileşiklerin elektron dağılımı ve konformasyonel esnekliği, tek bir docking skorunun gerçek bağlanma davranışını temsil etmesini çoğu zaman yetersiz kılmaktadır. Moleküler dinamik (MD) simülasyonları bu sınırlılığı aşmak için önemli bir araç olmakla birlikte, yaygın olarak kullanılan 50–100 ns süreler proteinlerin tam dinamik davranışını yakalamakta çoğu zaman yetersiz kalmakta ve yüksek hesaplama maliyeti nedeniyle uygulamada sınırlamalar ortaya çıkmaktadır (Markwick, 2011). Bu durum, heterosiklik tasarımın hesaplamalı boyutunda önemli metodolojik boşluklara işaret etmektedir.

Literatürde docking sonuçları ile in vitro MIC değerleri arasında sık görülen uyumsuzluklar rapor edilmiştir; bu durum özellikle triazol–oksadiazol hibritlerinde belirgindir (Shah, 2022). Söz konusu uyumsuzluklar, sterik sıkışma, metal iyonlarıyla koordinasyon ve su köprüleri gibi etkileşimlerin docking algoritmaları tarafından yeterince hesaba

katılamamasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle gelecekte docking, MD ve QM/MM yaklaşımlarını birleştiren hibrit yöntemlerin kullanımı kaçınılmaz görünmektedir.

4.3 Biyofilm Üzerinde Etki Mekanizmalarının Belirsizliği

Biyofilm formasyonu, klinik enfeksiyonların büyük çoğunluğunda gözlenen direnç mekanizmasının merkezinde yer almaktadır. Biyofilmin yoğun polisakkarit matriksi, antimikrobiyal ajanların difüzyonunu engelleyerek etkin konsantrasyonun hedef bölgeye ulaşmasını zorlaştırmaktadır (Melandar, 2014). Heterosiklik hibrit bileşiklerin biyofilm tabakasına nasıl nüfuz ettiği, hangi kimyasal özelliklerin difüzyon hızını etkilediği ve hücre-hücre iletişimde (quorum sensing) nasıl bir baskılama mekanizması oluşturduğu hâlen tam olarak anlaşılmamıştır (Yan, 2020).

Bazı çalışmalar triazol-türevli ajanların quorum sensing sinyallerini bozabildiğini göstermiş olsa da, mekanizma hücre yüzeyi reseptör düzeyinde tam olarak açıklanamamıştır (Kovács, 2020). Ayrıca biyofilm ortamında oluşan düşük pH ve hipoksik koşulların heterosiklik bileşiklerin stabilitesi üzerindeki etkisi de yeterince çalışılmamıştır. Bu nedenle biyofilm inhibitörü olarak kullanılacak hibrit farmakoforların tasarımında iyonizasyon profili, pKa değerleri ve lipofiliklik dengesi optimizasyon gerektiren kritik parametrelerdir.

4.4 ADME/Tox Verilerinin Klinik Gerçeklikle Uyumsuzluğu

Yeni antimikrobiyal ajanların klinik başarı oranının düşük olmasının başlıca nedenlerinden biri, mevcut ADME/Tox modellerinin heterosiklik bileşiklerin biyolojik davranışlarını yeterli doğrulukla öngörememesidir. Örneğin oksadiazol türevlerinin yüksek lipofilik yapıları plazma proteinlerine bağlanmayı artırarak serbest fraksiyonu azaltmakta ve oral biyoyararlanımı düşürmektedir (Pires et al., 2015). Benzer şekilde triazol ve benzimidazol türevlerinde karaciğer metabolizmasına bağlı hızlı eliminasyon, etkin konsantrasyonun kısa sürede azalmasına yol açmaktadır (Daina et al., 2017).

Mevcut ADME modelleri çoğunlukla lineer yaklaşımlara dayandığından, çok halkalı heterosiklik yapıların karmaşık metabolik yollarını açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Özellikle çözünürlük-permeabilite dengesi ile CYP450 inhibisyonu, mitokondriyal toksisite ve reaktif ara ürün oluşumu gibi toksikolojik risklerin güvenilir biçimde öngörülmesi, literatürde hâlen önemli bir açık problem olarak varlığını sürdürmektedir.

5. GELECEKTE ANTİMİKROBİYAL TASARIMI ŞEKİLLENDİRECEK BİLİMSEL YÖNELİMLER

5.1 Yapay Zekâ ve Derin Öğrenme Destekli Molekül Keşfi

Son yıllarda kimya ve ilaç keşfi alanında yapay zekâ destekli molekül üretimi önemli bir ivme kazanmıştır. Derin öğrenme modelleri, geniş kimyasal uzayda milyonlarca potansiyel heterosiklik bileşiği saniyeler içinde tarayabilmekte ve spesifik enzim hedeflerine uygun farmakofor profilleri üretebilmektedir (Merk, 2018). Bu yaklaşımlar, ligand tabanlı ve yapı tabanlı tasarımın birlikte kullanıldığı hibrit modellerin gelişmesini sağlamıştır. Özellikle graf tabanlı yapay zekâ modelleri, benzimidazol, triazol ve oksadiazol gibi halkaların elektronik özelliklerini yüksek doğrulukla tahmin edebilmektedir.

Gelecekte heterosiklik bileşikler üzerinde yapılacak tasarımlarda yapay zekâ ile optimizasyon döngüsünün standart bir süreç hâline gelmesi beklenmektedir:

- (i) yapay zekâ destekli aday üretimi,
- (ii) docking–MD doğrulaması,
- (iii) hızlı sentez,
- (iv) mekanistik biyolojik testler,
- (v) ADME/Tox değerlendirmesi.

Bu entegrasyon, klasik ilaç geliştirme döngüsünü önemli ölçüde hızlandıracaktır.

5.2 Mekanizmaya Dayalı Hibrit Molekül Tasarımı

Hibrit farmakofor yaklaşımı artık rastgele iki halkayı birleştirme aşamasını geride bırakmış, mekanizmaya dayalı tasarım dönemine geçmiştir. Örneğin DNA'ya bağlanma eğilimi yüksek bir benzimidazol çekirdeği ile enzim inhibitörü özelliği taşıyan triazol halkasının kombinasyonu, çift yönlü antimikrobiyal etki oluşturmak için rasyonel bir stratejidir (Bérubé, 2016). Hibrit molekül tasarımına yönelik başarılı örneklerden biri, indol, azol ve florokinolon farmakoforlarının tek bir moleküler iskelet üzerinde birleştirildiği indol–azol–florokinolon hibritleridir. Bu yaklaşımda, her bir heterosiklik yapı farklı biyolojik etkileşimlere katkı sağlayarak antimikrobiyal etkinliğin artırılması hedeflenmiştir. Özellikle florokinolon çekirdeğinin DNA giraz/topoizomera IV inhibisyonu üzerindeki güçlü etkisi, azol ve indol birimlerinin eklenmesiyle genişletilmiş bir etki profili kazanmıştır. Söz konusu hibrit molekül tasarımının genel yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir.

esneklikleri sayesinde hem enzim hedeflerine hem DNA'ya hem de hücre zarı bileşenlerine güçlü bir şekilde bağlanabilmektedir (Brown, 2016). Bu nedenle heterosiklik iskeletler, hem yüksek aktivite hem de türevlenebilirlik açısından benzersiz avantajlar sunmaktadır.

Bununla birlikte, literatürde giderek artan sayıda heterosiklik türev raporlanmasına rağmen, bu bileşiklerin yalnızca küçük bir kısmının klinik adaya dönüşmesi, antimikrobiyal ilaç geliştirme sürecinde hâlâ çözülmesi gereken çok sayıda temel bilimsel sorun bulunduğunu göstermektedir. Sentezin tek başına yeterli olmadığı; mekanizmanın, hedefin, ADME profilinin, biyofilm davranışının ve toksikolojik özelliklerin moleküler düzeyde anlaşılmasının zorunlu hâle geldiği açıktır (Hall, 2017). Ayrıca docking–deneySEL uyumsuzluğu, biyofilm penetrasyonu, metabolik kararlılık ve pilot ölçeğe uygunluk gibi konular, yeni nesil tasarım süreçlerinin karşısında duran önemli engellerdir (Cournia, 2017).

Geleceğin antimikrobiyal tasarım stratejileri, bu problemlere yönelik geliştirilecek bütünsel çözümler üzerine kurulacaktır. Yapay zekâ destekli molekül keşfi, hibrit farmakofor tasarımlarının mekanizmaya dayalı rasyonelleştirilmesi, sürekli akış kimyası gibi sürdürülebilir sentez yöntemlerinin yaygınlaşması ve teorik–deneySEL verilerin entegre edildiği yeni nesil tasarım döngüleri, farmasötik araştırmaların yönünü belirleyecektir (Jumper, 2021). Bu yaklaşımlar sayesinde yalnızca yüksek aktivite gösteren değil, aynı zamanda biyolojik sistemlerde kararlı, toksikolojik açıdan güvenli ve klinik başarı şansı yüksek olan heterosiklik antimikrobiyal adayları geliştirilebilecektir.

Sonuç olarak, heterosiklik bileşikler geleceğin antimikrobiyal ajanlarını oluşturma potansiyeline sahip en güçlü moleküler platformlardan biridir. Bu platform üzerinde yapılacak araştırmaların başarısı, yalnızca sentez yöntemlerinin değil; biyolojik mekanizmaların, hesaplamalı modellerin, farmakokinetik süreçlerin ve endüstriyel üretim gereksinimlerinin birlikte ele alındığı disiplinler arası bir yaklaşımı gerektirmektedir. Bu bütüncül perspektif, antimikrobiyal direnç sorunuyla mücadelede bilimsel ilerlemeyi hızlandıracak ve yeni nesil etkili terapötik ajanların geliştirilmesine önemli katkılar sağlayacaktır.

Kaynakça

- Aatif, M., Raza, M. A., Javed, K., Nashre-ul-Islam, S. M., Farhan, M., & Alam, M. W. (2022). Potential nitrogen-based heterocyclic compounds for treating infectious diseases: a literature review. *Antibiotics*, 11(12), 1750.
- Agarwal, S., & Mehrotra, R. J. J. C. (2016). An overview of molecular docking. *JSM chem*, 4(2), 1024-1028.
- Aragón-Muriel, A., Ausili, A., Lima, L. S., Santos, C. B., Morales-Morales, D., & Polo-Cerón, D. (2025). Heteroaromatic Hybrid Benzimidazole/Oxadiazole (BZ/OZ) Ligand and Its Sm (III) Complex: Study of Their Antibacterial Activity, Toxicological Prediction and Interaction with Different Model Membranes. *Biomolecules*, 15(11), 1568.
- Bassetti, M., & Garau, J. (2021). Current and future perspectives in the treatment of multidrug-resistant Gram-negative infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76(Supplement_4), iv23-iv37.
- Bérubé, G. (2016). An overview of molecular hybrids in drug discovery. *Expert opinion on drug discovery*, 11(3), 281-305.
- Brown, E. D., & Wright, G. D. (2016). Antibacterial drug discovery in the resistance era. *Nature*, 529(7586), 336-343.
- Choudhuri, S., Yendluri, M., Poddar, S., Li, A., Mallick, K., Mallik, S., & Ghosh, B. (2023). Recent advancements in computational drug design algorithms through machine learning and optimization. *Kinases and Phosphatases*, 1(2), 117-140.
- Cournia, Z., Allen, B., & Sherman, W. (2017). Relative binding free energy calculations in drug discovery: recent advances and practical considerations. *Journal of chemical information and modeling*, 57(12), 2911-2937.
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7(1), 42717.
- De Oliveira, D. M., Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P. N., Schembri, M. A., Beatson, S. A., & Walker, M. J. (2020). Antimicrobial resistance in ES-KAPE pathogens. *Clinical microbiology reviews*, 33(3), 10-1128.
- Faisal, M., Saeed, A., Hussain, S., Dar, P., & Larik, F. A. (2019). Recent developments in synthetic chemistry and biological activities of pyrazole derivatives. *Journal of Chemical Sciences*, 131(8), 70.
- Hall, C. W., & Mah, T. F. (2017). Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS microbiology reviews*, 41(3), 276-301.
- Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A., Green, T., Figurnov, M., Ronneberger, O., Hassabis, D. (2021). Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *nature*, 596(7873), 583-589.

- Keri, R. S., Hiremathad, A., Budagumpi, S., & Nagaraja, B. M. (2015). Comprehensive review in current developments of benzimidazole-based medicinal chemistry. *Chemical biology & drug design*, 86(1), 19-65.
- Kovács, R., & Majoros, L. (2020). Fungal quorum-sensing molecules: a review of their antifungal effect against *Candida* biofilms. *Journal of Fungi*, 6(3), 99.
- Markwick, P. R., & McCammon, J. A. (2011). Studying functional dynamics in bio-molecules using accelerated molecular dynamics. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 13(45), 20053-20065.
- Melander, R. J., & Melander, C. (2014). Innovative strategies for combating biofilm-based infections. *Biofilm-based Healthcare-associated Infections: Volume II*, 69-91.
- Merk, D., Friedrich, L., Grisoni, F., & Schneider, G. (2018). De novo design of bioactive small molecules by artificial intelligence. *Molecular informatics*, 37(1-2), 1700153.
- Mirowslaw, B. (2020). Homo-and hetero-oligonuclear complexes of platinum group metals (PGM) coordinated by imine Schiff base ligands. *International journal of molecular sciences*, 21(10), 3493.
- Nadar, S., Khan, T., Patching, S. G., & Omri, A. (2022). Development of anti-biofilm therapeutics strategies to overcome antimicrobial drug resistance. *Microorganisms*, 10(2), 303.
- Nikaido, H. (2003). Molecular basis of bacterial outer membrane permeability revisited. *Microbiology and molecular biology reviews*, 67(4), 593-656.
- P Barot, K., Nikolova, S., Ivanov, I., & D Ghate, M. (2013). Novel research strategies of benzimidazole derivatives: a review. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 13(10), 1421-1447.
- Prieto-Martínez, F. D., Arciniega, M., & Medina-Franco, J. L. (2018). Molecular docking: current advances and challenges. *TIP. Revista especializada en ciencias químico-biológicas*, 21.
- Pires, D. E., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures. *Journal of medicinal chemistry*, 58(9), 4066-4072.
- Rasras, A. J., El-Naggar, M., Safwat, N. A., & Al-Qawasmeh, R. A. (2022). Cholesteryl 1, 3, 4-oxadiazole hybrid compounds: design, synthesis and antimicrobial assessment. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 18(1), 631-638.
- Sajini, T., & Joseph, J. (2025). Microwave-assisted synthesis of nanomaterials: a green chemistry perspective and sustainability assessment. *RSC Sustainability*, 3(11), 4911-4935.
- Shah, A., & Jain, M. (2022). Limitations and future challenges of computer-aided drug design methods. In *Computer aided drug design (CADD)*:

- From ligand-based methods to structure-based approaches (pp. 283-297). Elsevier.
- Sharma, U. K., & Van der Eycken, E. V. (Eds.). (2018). Flow chemistry for the synthesis of heterocycles.
- Singh, P., & Kumar, V. (2023). Special Issue "Hybrid Drugs: Design and Applications". *Pharmaceutics*, 16(10), 1358.
- Singh, A., Singh, K., Sharma, A., Joshi, K., Singh, B., Sharma, S., & Mohinder Singh Bedi, P. (2023). 1, 2, 3-Triazole Derivatives as an Emerging Scaffold for Antifungal Drug Development against *Candida albicans*: A Comprehensive Review. *Chemistry & Biodiversity*, 20(5), e202300024.
- Singu, P. S., Chilakamarthi, U., Mahadik, N. S., Keerti, B., Valipenta, N., Moka-
le, S. N., Kumbhare, R. M. (2021). Benzimidazole-1, 2, 3-triazole hybrid molecules: Synthesis and study of their interaction with G-quadruplex DNA. *RSC medicinal chemistry*, 12(3), 416-429.
- Uygun Cebeci, Y. (2023). Synthesis and antimicrobial activity evaluation of indole-azole-fluoroquinolone hybrids with highly functionalized functional groups. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 20(5), 1085-1094.
- Yan, L., Xia, K., Yu, Y., Miliakos, A., Chaturvedi, S., Zhang, F., Linhardt, R. J. (2020). Unique cell surface mannan of yeast pathogen *Candida auris* with selective binding to IgG. *ACS infectious diseases*, 6(5), 1018-1031.

Free Radicals and Their Biological Mechanisms: A Paradox Between Benefit and Harm

Kadriye Uruç Parlak¹

Muazzez Çelik²

Abstract

Free radicals are chemical species containing one or more unpaired electrons in their outer shell, a characteristic that renders them highly reactive and intrinsically unstable in biological environments. At the cellular level, they rapidly interact with surrounding molecules in an effort to attain lower-energy, more stable configurations. This pronounced reactivity supports essential biological processes such as signal transduction, fine-tuning of immune responses and maintenance of redox homeostasis. However, when their production becomes dysregulated, these species initiate oxidative damage to lipids, proteins and nucleic acids, thereby compromising cellular structure and function.

Under physiological conditions, a dynamic equilibrium exists between free radical generation and antioxidant defense systems. As long as this balance is maintained, radical species act as regulatory intermediates in intracellular communication, host defense and adaptive response pathways. In contrast, increased radical burden arising from endogenous sources such as the mitochondrial respiratory chain, inflammation-activated oxidase systems and cytochrome P450 metabolism—or from exogenous factors including cigarette smoke, air pollution, pesticides, pharmaceuticals, ultraviolet light and ionizing radiation—leads to oxidative stress. This condition contributes to the development of numerous chronic disorders, particularly cancer, cardiovascular disease, metabolic syndrome and neurodegenerative conditions.

- 1 Prof. Dr. Kadriye URUÇ PARLAK, Ağrı İbrahim Çeçen University, Faculty of Science and Letters, Department of Molecular Biology and Genetics, Ağrı /Türkiye
E-mail: uruckadriye@gmail.com ; ORCID: 0000-0002-1474-1868
- 2 Muazzez ÇELİK, Ağrı İbrahim Çeçen University, Graduate Education Institute, Ağrı/Türkiye
E-mail: muazzezcelikk@gmail.com ; ORCID: 0009-0006-3723-6596

This chapter discusses the classification, chemical properties, major endogenous and exogenous sources and biological formation mechanisms of free radicals. Additionally, the beneficial and detrimental cellular effects of reactive oxygen and nitrogen species are examined within the framework of the “benefit–harm paradox,” based on current literature.

1. Introduction

Reactive oxygen species (ROS) arise continuously as an inherent consequence of oxygen-dependent metabolism and influence a broad spectrum of cellular processes. At physiologically controlled concentrations, ROS function as redox-sensitive regulators that shape cell growth, differentiation, metabolic flexibility and immune signaling (Droge, 2002). In contrast, excessive ROS accumulation overwhelms antioxidant capacity and gives rise to oxidative stress, leading to structural and functional damage of lipids, proteins and nucleic acids (Sies, 2017).

Maintenance of redox balance depends on an integrated antioxidant network composed of both enzymatic and non-enzymatic components. Enzymes such as superoxide dismutases (SODs), catalase, glutathione peroxidases (GPx), peroxiredoxins and thioredoxin-linked systems rapidly detoxify reactive intermediates, whereas small-molecule antioxidants, including glutathione, vitamins C and E and dietary polyphenols, restrict radical chain reactions (Pizzino et al., 2017). Breakdown of this protective network is strongly associated with the development of malignancies, cardiovascular and neurodegenerative diseases, diabetes and chronic inflammatory conditions (Scialò et al., 2020).

Mitochondria represent the dominant intracellular source of ROS under normal conditions. During oxidative phosphorylation, electron leakage at complexes I and III generates superoxide, which is rapidly converted to hydrogen peroxide by mitochondrial superoxide dismutase (SOD2). Due to its relative stability and ability to diffuse across membranes, hydrogen peroxide serves as a central redox signaling intermediate. However, mitochondrial dysfunction, metabolic excess or damage to mitochondrial DNA substantially elevate ROS output, promoting oxidative injury and activation of cell death pathways (Brand, 2016).

Beyond mitochondria, ROS are produced by specialized enzyme systems such as NADPH oxidases, xanthine oxidase and cytochrome P450 monooxygenases, particularly in contexts of inflammation, hypoxia and xenobiotic metabolism (Forrester et al., 2018). External stressors, including ionizing radiation, environmental pollutants, heavy metals and selected

pharmaceuticals, further intensify ROS generation, highlighting the context-dependent nature of ROS as both indispensable signaling molecules and potent drivers of cellular injury (Sies & Jones, 2020).

2. Free Radicals

Free radicals are chemically reactive species defined by the presence of one or more unpaired electrons, a feature that renders them energetically unstable and highly prone to participate in electron transfer reactions (Sies, 2017). Through their capacity to donate or abstract electrons, these molecules can initiate self-propagating reaction cascades that spread rapidly across biological macromolecules. By comparison, oxidants with fully paired electrons display lower intrinsic reactivity; however, many remain biologically significant because they can generate radical intermediates under appropriate chemical or enzymatic conditions (Pham-Huy et al., 2008).

Reactive oxygen species (ROS) form a major subset within this oxidant spectrum and encompass both radical and non-radical entities. Radical ROS include hydroxyl ($\bullet\text{OH}$), superoxide ($\text{O}_2\bullet^-$), alkoxyl ($\text{RO}\bullet$) and lipid peroxy ($\text{LOO}\bullet$) species, whereas hydrogen peroxide (H_2O_2), singlet oxygen ($^1\text{O}_2$), ozone (O_3), hypochlorous acid (HOCl), organic hydroperoxides (ROOH) and peroxynitrite (ONOO^-) represent non-radical but redox-active oxidants (Fang et al., 2002). Despite lacking unpaired electrons, non-radical ROS play central roles in oxidative biology because they readily oxidize cellular targets or act as precursors for secondary radical formation via processes such as Fenton-type reactions, myeloperoxidase-mediated oxidation and light-driven photochemical pathways (Forman et al., 2021).

In living systems, radical generation arises from a limited number of fundamental chemical mechanisms, including homolytic bond dissociation, one-electron redox reactions, xenobiotic redox cycling and radiation-induced water radiolysis (Kılınç & Kılınç, 2002). While these routes enable tightly regulated radical production under physiological conditions, they also permit excessive accumulation during metabolic imbalance, inflammation or toxic insult. This context-dependent behavior underlies the paradoxical nature of reactive species in biological systems, including free radicals, which function both as essential modulators of cellular signaling and as potent drivers of oxidative injury when redox control is lost.

2.1. Formation of Free Radicals and Oxidants

Cells continuously generate reactive oxygen species (ROS), a collective term encompassing both radical and non-radical oxidants, through a

combination of enzyme-driven reactions and non-enzymatic chemical processes. Major enzymatic sources include the mitochondrial electron transport chain, NADPH oxidases, xanthine oxidase and cytochrome P450 monooxygenases, all of which produce superoxide and related reactive intermediates as inherent consequences of redox catalysis (Halliwell & Gutteridge, 2015). In professional phagocytes, activation of NADPH oxidase initiates the respiratory burst, leading to rapid production of superoxide and hydrogen peroxide, which are further converted by myeloperoxidase into hypochlorous acid (HOCl), a potent antimicrobial oxidant (Klebanoff et al., 2013; Winterbourn & Kettle, 2013).

Hydrogen peroxide (H_2O_2), a non-radical ROS, is generated primarily through oxidase-catalyzed reactions and functions as a central intermediate linking ROS formation to redox signaling and, indirectly, to oxidative damage pathways. Although H_2O_2 exhibits moderate intrinsic reactivity, its interaction with redox-active transition metals such as Fe^{2+} and Cu^+ promotes Fenton chemistry and the formation of highly reactive hydroxyl radicals ($\bullet\text{OH}$), which directly initiate extensive macromolecular damage (Sies, 2017). In parallel, nitric oxide synthases generate nitric oxide ($\text{NO}\bullet$), a diffusible signaling molecule that rapidly reacts with superoxide to form reactive nitrogen species, thereby integrating ROS and RNS pathways (Förstermann & Sessa, 2012).

In addition to enzymatic reactions, non-enzymatic processes including spontaneous oxygen reduction, xenobiotic redox cycling, photoactivation of endogenous chromophores and radiation-induced water radiolysis further contribute to the generation of reactive radical species. Among endogenous sources, mitochondria represent a dominant site of ROS generation. The mechanisms underlying mitochondrial ROS production and their modulation under physiological and pathological conditions are discussed in detail in Section 2.4.1.

2.2. Free Radicals and Reactive Oxygen Species (ROS)

The majority of biologically significant free radicals arise from oxygen- and nitrogen-containing molecules. Oxygen-derived species constitute the main component of reactive oxygen species (ROS) and include several radical forms, such as superoxide, hydroxyl and peroxy radicals, as well as non-radical oxidants. In parallel, nitrogen-based radicals such as nitric oxide and nitrogen dioxide, together with their downstream products, are grouped as reactive nitrogen species (RNS) (Pacher et al., 2007). Rather than functioning independently, these redox systems are tightly interconnected;

a prominent example is the near diffusion-controlled reaction between nitric oxide and superoxide, which generates peroxynitrite (ONOO^-), a potent non-radical oxidant capable of giving rise to secondary radical species and strongly associated with inflammation, vascular dysfunction and neurodegenerative pathology (Radi, 2018).

In addition to oxygen- and nitrogen-centered radicals, other transient radical species centered on sulfur, carbon or hydrogen atoms may be produced, particularly under conditions of metabolic dysregulation or sustained inflammatory stress. The emergence of these radicals further perturbs intracellular redox balance and amplifies oxidative burden (Forman et al., 2021). At the chemical level, radical formation is typically driven by single-electron transfer reactions, yielding neutral or charged intermediates that readily propagate chain reactions unless efficiently restrained by antioxidant systems (Halliwell & Gutteridge, 2015).

Importantly, redox biology is not limited to species bearing unpaired electrons. Non-radical oxidants such as hydrogen peroxide (H_2O_2) and peroxynitrite (ONOO^-) play pivotal roles because they act both as relatively stable redox signaling mediators and as precursors of highly reactive radical species under specific chemical or enzymatic conditions. Despite their greater chemical stability, these oxidants function as key amplifiers of redox signaling and oxidative stress within cells (Radi, 2018). The principal physicochemical features, reactivity patterns and biological effects of major ROS and RNS are summarized in Table 1 and examined in detail in Section 2.5.

Table 1. Conceptual overview of major reactive oxygen and nitrogen species within redox balance, signaling and oxidative stress.

Feature	Reactive Oxygen Species (ROS)	Reactive Nitrogen Species (RNS)
<i>Chemical origin</i>	Derived from molecular oxygen	Derived from nitric oxide and nitrogen oxides
<i>Major species</i>	$O_2^{\bullet-}$, $\bullet OH$, H_2O_2 , $ROO^{\bullet}$, $LOO^{\bullet}$, 1O_2	$NO^{\bullet}$, $NO_2^{\bullet}$, $ONOO^-$, N_2O_3
<i>Radical / non-radical forms</i>	Both radical and non-radical species	Both radical and non-radical species
<i>Primary cellular sources</i>	Mitochondria, NADPH oxidases, peroxisomes, cytochrome P450	nNOS, eNOS, iNOS; immune and endothelial cells
<i>Dominant biological context</i>	Metabolic regulation, redox signaling, oxidative stress	Vascular signaling, immune modulation, inflammatory stress
<i>Primary functional outcome</i>	Redox signaling at low levels; macromolecular damage at excess levels	Signal modulation at low levels; nitrative and oxidative damage when dysregulated
<i>Key signaling intermediates</i>	H_2O_2 (redox messenger)	$NO^{\bullet}$ (vasodilator, neurotransmitter)
<i>Major damaging mechanisms</i>	Lipid peroxidation, DNA oxidation, protein carbonylation	Protein nitration, mitochondrial inhibition
<i>Critical ROS-RNS interaction</i>	$O_2^{\bullet-} \rightarrow H_2O_2 \rightarrow \bullet OH$	$O_2^{\bullet-} + NO^{\bullet} \rightarrow ONOO^-$
<i>Associated pathological processes</i>	Cancer, diabetes, aging, neurodegeneration	Endothelial dysfunction, inflammation, neurotoxicity
<i>Detoxification systems</i>	SOD, catalase, GPx, peroxiredoxins	NOS regulation, GSH-dependent pathways

The table is intended to provide a conceptual framework for redox balance and signaling rather than an exhaustive catalog of oxidant species.

2.3 Sources of Free Radicals

Free radicals are continuously generated in living organisms as a result of both endogenous metabolic activity and external influences. Under physiological conditions, their formation and elimination are tightly controlled, allowing radical species and related reactive oxidants to support cellular signaling and metabolic regulation rather than disrupt them. When this control is compromised, excess radical accumulation promotes oxidative stress and leads to widespread molecular damage.

2.3.1. Endogenous Sources

Endogenous free radical formation is an intrinsic consequence of cellular metabolism and is tightly coupled to energy-producing and biosynthetic pathways. Among intracellular sources, mitochondria represent a major site of physiological reactive oxygen species (ROS) generation. During oxidative phosphorylation, electrons may prematurely escape from complexes I and III of the electron transport chain and react with molecular oxygen, yielding superoxide ($O_2^{\bullet-}$). Early experimental studies have suggested that only a small fraction of total cellular oxygen consumption, historically estimated at approximately 0.1–2% under certain experimental conditions, may follow this route; nevertheless, this output is biologically significant and is normally constrained by antioxidant enzymes, particularly superoxide dismutases (Brand, 2016).

Mitochondria are not the sole contributors to endogenous ROS and radical formation. Several enzyme systems generate reactive species either as part of their catalytic cycles or upon activation. Xanthine oxidase, NADPH oxidases, cytochrome P450 enzymes, lipoxygenases and cyclooxygenases all contribute to intracellular oxidative flux. For example, cyclooxygenase-dependent prostaglandin synthesis transiently generates peroxyl radicals, whereas stimulation of NADPH oxidase complexes in neutrophils and macrophages triggers the respiratory burst, resulting in rapid formation of superoxide and secondary non-radical oxidants such as hydrogen peroxide and hypochlorous acid (Winterbourn & Kettle, 2013).

Reactive nitrogen species (RNS) arise in parallel through endogenous biochemical reactions. Nitric oxide ($NO^{\bullet}$), synthesized from L-arginine by nitric oxide synthases, functions as a key signaling molecule in vascular regulation, neurotransmission and immune control (Förstermann & Sessa, 2012). However, $NO^{\bullet}$ readily reacts with superoxide to form peroxynitrite ($ONOO^-$), a non-radical oxidant capable of generating secondary radical species and inducing protein nitration, mitochondrial dysfunction and inflammatory tissue damage. This reaction exemplifies the close functional and chemical coupling between ROS and RNS pathways (Radi, 2018).

2.3.2. Exogenous Sources

In addition to endogenous metabolism, external environmental and lifestyle-related factors substantially amplify radical and oxidant generation. Ultraviolet radiation, ionizing radiation, ozone, cigarette smoke, airborne particulate matter, pesticides, heavy metals and polycyclic aromatic hydrocarbons increase oxidative burden either directly or following

metabolic activation (Pham-Huy et al., 2008). Ionizing radiation promotes water radiolysis, yielding hydroxyl radicals, hydrogen atoms and hydrated electrons, whereas ultraviolet exposure excites endogenous chromophores that transfer energy to oxygen and generate singlet oxygen ($^1\text{O}_2$).

A broad range of pharmaceuticals and environmental chemicals further contribute to oxidative load through redox cycling mechanisms. Agents such as anthracyclines, acetaminophen and various xenobiotics sustain continuous radical production, which may exceed antioxidant buffering capacity under conditions of high exposure or impaired detoxification (Sies, 2017; Forman et al., 2021). Persistent or repeated exposure to these stressors elevates cellular oxidative pressure, reinforces inflammatory signaling and accelerates the development of degenerative and inflammatory diseases.

2.4. Endogenous Formation Mechanisms

The continuous formation of reactive oxygen species (ROS) is an unavoidable outcome of aerobic life. In eukaryotic cells, the vast majority of oxygen consumption takes place in mitochondria, where oxidative phosphorylation generates ATP. While molecular oxygen is normally reduced fully to water at complex IV, incomplete reduction at earlier stages of the electron transport process results in the generation of ROS, predominantly the radical superoxide and its downstream derivatives.

2.4.1. Mitochondrial Electron Transport Chain

Within the mitochondrial electron transport chain (ETC), a small fraction of electrons deviates from the canonical transfer pathway and reacts directly with molecular oxygen, leading to the formation of superoxide ($\text{O}_2^{\bullet-}$). Experimental and biochemical studies have identified complexes I (NADH:ubiquinone oxidoreductase) and III (cytochrome bc $_1$ complex) as the primary sites of this electron leakage (Brand, 2016; Santos et al., 2018). Early experimental studies have historically suggested that a small fraction of total cellular oxygen consumption, often cited in the range of approximately 0.1–2%, may contribute to mitochondrial ROS formation under certain experimental conditions. Superoxide generated at these sites is rapidly converted to hydrogen peroxide (H_2O_2) by mitochondrial manganese-dependent superoxide dismutase (SOD2), thereby limiting its immediate reactivity while enabling downstream redox signaling or detoxification.

Under physiological conditions, mitochondrial ROS production remains tightly regulated and contributes to cellular signaling and metabolic adaptation. However, disturbances such as impaired electron flow, altered

membrane potential or mitochondrial dysfunction markedly enhance electron leakage and ROS output. Excessive mitochondrial ROS accumulation amplifies oxidative stress within the organelle, damages mitochondrial DNA and proteins and promotes a self-reinforcing cycle of redox imbalance and cellular injury.

2.4.2. Cytochrome P450 and Oxidative Metabolism

Beyond mitochondria, oxidative metabolism itself contributes to endogenous ROS formation. The cytochrome P450 (CYP) monooxygenase system, essential for xenobiotic metabolism and numerous biosynthetic reactions, generates reactive oxygen species as a consequence of incomplete catalytic coupling. During CYP activity, electrons may leak from the catalytic cycle, favoring the production of superoxide and hydrogen peroxide (Wang et al., 2010). Additional metabolic reactions, including those mediated by peroxisomal oxidases, amino acid oxidases and oxidative deamination pathways, further contribute to intracellular H₂O₂ generation during normal cellular function.

2.4.3. Physiological Significance

At controlled, low to moderate levels, endogenously produced ROS support redox signaling, immune defense and metabolic flexibility. When ROS formation exceeds the neutralizing capacity of antioxidant systems, these same metabolic sources shift from regulatory roles to major drivers of oxidative damage. Thus, cellular outcome depends critically on the dynamic balance between mitochondrial ETC activity, other redox-active enzymes and the efficiency of antioxidant defenses, which together determine whether ROS function primarily as signaling mediators or as agents of cellular injury (Halliwell & Gutteridge, 2015; Sies & Jones, 2020).

2.5. Reactive Oxygen Species (ROS)

Reactive oxygen species (ROS) encompass a broad spectrum of oxygen-derived molecules that vary widely in stability, chemical behavior and biological consequences. Depending on their concentration, localization and lifetime, non-radical ROS primarily function as finely tuned regulators of redox signaling, whereas highly reactive radical species exert cytotoxic effects through uncontrolled interactions with cellular macromolecules (Halliwell & Gutteridge, 2015). Dissecting the chemical properties and cellular actions of individual ROS is therefore essential to explain how these molecules contribute both to physiological regulation and to pathological damage (Sies, 2017; Jones & Sies, 2020).

ROS comprise both radical species containing unpaired electrons and non-radical oxidants that actively participate in redox reactions and frequently serve as precursors of secondary radicals. The principal ROS species and their defining characteristics are outlined below.

2.5.1. Hydrogen Peroxide (H_2O_2)

Hydrogen peroxide (H_2O_2) is a non-radical oxidant characterized by its relative chemical stability and capacity to diffuse across biological membranes. It is generated primarily through superoxide dismutation and a wide range of oxidase-mediated reactions. Due to its selective reactivity toward protein thiol groups, H_2O_2 occupies a central position at the interface between ROS formation and redox-dependent cellular regulation (Rhee, 2006; Shadel & Horvath, 2015). However, excessive accumulation of H_2O_2 promotes metal-catalyzed reactions that generate highly reactive hydroxyl radicals, thereby linking H_2O_2 indirectly to oxidative damage under pathological conditions (Halliwell & Gutteridge, 2015). The role of H_2O_2 in redox signaling and cellular homeostasis is discussed in detail in Sections 2.10 and 2.12.

2.5.2. Superoxide Anion ($\text{O}_2^{\bullet-}$)

Superoxide is commonly the initial radical ROS formed in cells, particularly within mitochondria and through NADPH oxidase activity. Its limited reactivity and short lifetime restrict direct molecular damage; however, its biological importance lies in its role as a progenitor of other oxidants. In addition, rapid reaction with nitric oxide yields peroxynitrite, thereby coupling superoxide formation to nitrosative stress pathways (Pacher et al., 2007; Brand, 2016).

2.5.3. Hydroxyl Radical ($\bullet\text{OH}$)

Among all ROS, the hydroxyl radical displays the highest reactivity. Generated primarily through Fenton and Haber–Weiss chemistry, $\bullet\text{OH}$ reacts at near diffusion-controlled rates and damages biomolecules at the site of formation. Because it cannot diffuse appreciably, hydroxyl radical-mediated injury is highly localized and irreversible, affecting DNA, proteins and membrane lipids alike (Valko et al., 2007; Cadet & Wagner, 2013).

2.5.4. Hydroperoxyl Radical ($\text{HO}_2\bullet$)

The hydroperoxyl radical represents the protonated form of superoxide and exhibits enhanced lipid solubility compared with $\text{O}_2^{\bullet-}$. Although it constitutes only a minor proportion of superoxide under physiological conditions, its ability to penetrate hydrophobic environments allows it to

initiate and propagate lipid peroxidation reactions efficiently (Pham-Huy et al., 2008).

2.5.5. Alkoxyl Radicals (RO•)

Alkoxyl radicals are typically generated through metal-dependent cleavage of organic hydroperoxides. These species readily abstract hydrogen atoms from neighboring lipid chains, accelerating oxidative chain reactions and contributing to structural destabilization of cellular membranes (Yin et al., 2011).

2.5.6. Nitric Oxide (NO•)

Nitric oxide is formally categorized as a reactive nitrogen species but occupies a pivotal position at the intersection of ROS and RNS biology. Produced enzymatically by nitric oxide synthases, NO• regulates vascular tone, neuronal signaling and immune responses. Its rapid combination with superoxide to form peroxynitrite links nitric oxide signaling to oxidative and nitrosative stress and to mitochondrial redox regulation (Forrester et al., 2018).

2.5.7. Singlet Oxygen ($^1\text{O}_2$)

Singlet oxygen is an electronically excited, high-energy form of molecular oxygen generated during photochemical reactions and inflammatory processes. It preferentially targets unsaturated lipids and susceptible amino acid residues, including histidine, tryptophan and methionine, thereby contributing to oxidative injury and immune-mediated cytotoxic mechanisms (Di Mascio et al., 2019).

2.5.8. Organic Hydroperoxides (ROOH) and Lipid Peroxyl Radicals (LOO•)

Organic hydroperoxides arise as intermediates of lipid oxidation and readily decompose into alkoxyl and peroxyl radicals. Lipid peroxyl radicals form when oxygen reacts with carbon-centered lipid radicals and act as key propagators of lipid peroxidation. Together, these species sustain oxidative chain reactions, compromise membrane integrity and participate in ferroptosis-associated oxidative pathways (Dixon et al., 2012; Ayala et al., 2014).

2.5.9. Peroxynitrite (ONOO⁻)

Peroxynitrite is generated through the diffusion-controlled reaction of nitric oxide with superoxide. This non-radical oxidant promotes nitration, oxidation and fragmentation of biomolecules and plays a central role in inflammatory tissue injury and vascular dysfunction. Under acidic conditions, protonation of ONOO⁻ yields ONOOH, which decomposes into secondary radicals such as hydroxyl and nitrogen dioxide, further amplifying redox imbalance (Pacher et al., 2007; Radi, 2018).

2.6. Physiological and Pathological Effects of ROS

Reactive oxygen species (ROS) influence cellular systems across a wide functional spectrum, ranging from indispensable physiological regulation to overt pathological injury. The biological outcome of ROS exposure depends on their concentration, chemical identity, subcellular origin and temporal persistence. When maintained within narrow limits, ROS contribute to redox signaling and cellular homeostasis; excessive or prolonged ROS accumulation, by contrast, overwhelms antioxidant defenses and precipitates oxidative stress, cellular malfunction and tissue damage (Sies et al., 2017; Sies & Jones, 2020).

2.6.1. Physiological Functions of ROS

Reactive oxygen species (ROS) influence cellular systems across a wide functional spectrum, ranging from indispensable physiological regulation to overt pathological injury. The biological outcome of ROS exposure depends on their concentration, chemical identity, subcellular origin and temporal persistence. When maintained within narrow limits, ROS contribute to redox signaling and cellular homeostasis; excessive or prolonged ROS accumulation, by contrast, overwhelms antioxidant defenses and precipitates oxidative stress, cellular malfunction and tissue damage (Sies et al., 2017; Sies & Jones, 2020).

2.6.1. Physiological Functions of ROS

At low to moderate levels, reactive oxygen species (ROS) function as essential components of intracellular signaling networks and physiological regulation. Controlled ROS production enables reversible redox modifications of target proteins, thereby fine-tuning kinase and phosphatase activities and coordinating cellular processes such as growth, differentiation, immune regulation and stress adaptation (Finkel, 2011; Sies & Jones, 2020).

In immune cells, ROS generated by NADPH oxidases contribute to microbial killing, antigen processing and cytokine-mediated communication. Beyond host defense, physiological ROS participate in vascular homeostasis by modulating nitric oxide bioavailability and support metabolic flexibility through regulation of mitochondrial function, autophagy and hypoxia-responsive signaling pathways (Sena & Chandel, 2012). Collectively, these observations underscore that ROS are not accidental byproducts of metabolism but tightly regulated mediators of redox-controlled physiology.

2.6.2. Pathological Effects of ROS

When ROS production exceeds the buffering capacity of antioxidant systems, oxidative stress develops and progressively compromises cellular integrity. Sustained redox imbalance disrupts normal signaling networks and promotes degenerative processes associated with chronic inflammation, metabolic dysfunction and aging (Powers et al., 2011).

2.6.3. Lipid Peroxidation

Polyunsaturated fatty acids within cellular membranes are highly susceptible to oxidative damage due to their multiple double bonds. Highly reactive radical species derived from ROS initiate lipid peroxidation, a chain reaction that compromises membrane structure, alters fluidity and generates bioactive secondary products with cytotoxic and signaling-disruptive properties. Lipid peroxidation therefore represents a central pathological consequence of oxidative stress and contributes to the progression of numerous chronic diseases, including atherosclerosis, neurodegeneration and metabolic disorders. The molecular mechanisms and biological consequences of lipid peroxidation are discussed in detail in Section 2.8.1.

2.6.4. Protein Oxidation

Proteins are frequent targets of oxidative modification because of their abundance and functional diversity. Radical-mediated reactions alter amino acid side chains, induce carbonyl formation, disrupt disulfide bonding and cause backbone fragmentation. These structural changes impair enzymatic activity, receptor signaling and cytoskeletal stability (Dalle-Donne et al., 2006). Sustained protein oxidation promotes proteotoxic stress, compromises proteostasis and autophagic clearance and contributes to disorders such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and type 2 diabetes.

2.6.5. DNA Damage

Highly reactive hydroxyl radicals attack both nucleobases and the sugar-phosphate backbone of DNA, generating lesions including 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), single-strand breaks and double-strand breaks. Accumulation of oxidative DNA damage increases mutational burden, destabilizes the genome and facilitates carcinogenesis (Cooke et al., 2003; Kauppila et al., 2017). Mitochondrial DNA is especially susceptible owing to its proximity to ROS-generating sites and limited repair capacity.

2.6.6. Mitochondrial Dysfunction

Mitochondria represent both major sources and critical targets of ROS. Oxidative damage to mitochondrial membranes, proteins and mtDNA disrupts oxidative phosphorylation, diminishes ATP production and enhances electron leakage, creating a self-reinforcing cycle of ROS generation (Brand, 2016). This vicious cycle accelerates cellular aging and contributes to metabolic and neurodegenerative pathologies.

2.6.7. Inflammation and Cell Death

ROS activate redox-sensitive transcription factors, inflammasomes and stress-response pathways, driving cytokine production and sustained inflammatory signaling. Depending on intensity and duration, oxidative stress can initiate apoptosis, necrosis or ferroptosis, thereby shaping the extent of tissue injury and disease progression (Forman & Zhang, 2021).

2.7. Oxidative DNA Damage and Mechanisms

Excessive production of reactive oxygen species (ROS), particularly highly reactive radical species, poses a serious threat to genomic integrity, making oxidative DNA damage one of the most consequential outcomes of redox imbalance. DNA is inherently vulnerable to oxidative attack because of its high cellular abundance, nuclear localization and frequent unwinding during replication and transcription. Among the various ROS, hydroxyl radicals ($\bullet\text{OH}$) are the most potent DNA-damaging agents. Generated mainly through Fenton and Haber–Weiss chemistry, $\bullet\text{OH}$ reacts at near diffusion-controlled rates and induces localized, irreversible lesions at the site of formation (Cooke et al., 2003).

Oxidative insults to DNA give rise to a broad array of lesions, including modified bases, abasic sites, single-strand breaks, double-strand breaks and DNA–protein cross-links. These alterations disrupt replication fidelity and transcriptional accuracy, thereby undermining genomic stability. Among

oxidative base lesions, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) is the most extensively studied and is widely used as an indicator of oxidative stress and increased carcinogenic risk (Cadet & Wagner, 2013).

Double-strand breaks (DSBs) constitute the most deleterious form of oxidative DNA damage and may occur when closely spaced lesions arise on opposing DNA strands. Failure to repair DSBs accurately promotes chromosomal rearrangements, mutagenesis and genomic instability, establishing a mechanistic link between ROS-induced DNA damage and cancer, neurodegenerative diseases and age-related functional decline (Kauppila et al., 2017).

To counteract oxidative genomic injury, cells employ multiple DNA repair pathways, including base excision repair (BER), nucleotide excision repair (NER) and double-strand break repair via homologous recombination or non-homologous end joining. Persistent or excessive oxidative stress, however, can overwhelm or dysregulate these repair systems, leading to the gradual accumulation of mutations and progressive loss of cellular function (Wallace, 2014; Degtyareva et al., 2021).

Beyond structural genome damage, elevated ROS levels strongly activate poly(ADP-ribose) polymerase (PARP), a key sensor of DNA strand breaks. Prolonged PARP activation consumes substantial amounts of NAD⁺ and ATP, resulting in metabolic collapse and cell death. Thus, oxidative DNA damage driven by ROS not only destabilizes the genome but also perturbs cellular energy homeostasis and influences fundamental cell fate decisions (Andrabi et al., 2014; Pommier et al., 2016).

2.8. Oxidative Damage to Lipids and Proteins

Reactive oxygen species (ROS), particularly highly reactive radical species, play a central role in oxidative injury affecting lipids and proteins, two macromolecular classes fundamental to cellular architecture, compartmentalization and biochemical function. Oxidative modification of these targets compromises membrane organization, disturbs enzymatic activity and signaling fidelity and ultimately contributes to cell dysfunction, death and disease progression (Sies et al., 2017).

2.8.1. Lipid Peroxidation

Polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are particularly vulnerable to oxidative attack because their multiple double bonds facilitate radical-mediated hydrogen abstraction. Lipid peroxidation is initiated when reactive oxygen species, especially hydroxyl radicals ($\bullet\text{OH}$), abstract hydrogen

atoms from PUFAs, generating lipid-centered radicals that rapidly react with molecular oxygen to form lipid peroxyl radicals (LOO•). These highly reactive intermediates propagate self-sustaining chain reactions that extend oxidative damage across membrane lipid networks (Ayala et al., 2014).

During the propagation and decomposition phases, lipid peroxidation yields a range of secondary reactive products, most notably malondialdehyde (MDA) and 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE). MDA is a mutagenic and cytotoxic aldehyde, whereas 4-HNE forms covalent adducts with cysteine, histidine and lysine residues in proteins, leading to carbonyl formation, enzyme inhibition and disruption of intracellular signaling pathways (Negre-Salvayre et al., 2010). Accumulation of these lipid-derived aldehydes reduces membrane fluidity, increases permeability and interferes with membrane-bound receptors and transport systems.

As a consequence, lipid peroxidation is closely associated with the pathogenesis of atherosclerosis, neurodegenerative diseases, diabetes and ferroptosis-related cell death. The extent of lipid peroxidation is tightly controlled by antioxidant defense systems, including glutathione peroxidases, catalase and lipid-soluble antioxidants such as vitamin E, which collectively limit chain propagation and preserve membrane integrity (Gaschler & Stockwell, 2017; Butterfield & Boyd-Kimball, 2020).

2.8.2. Protein Oxidation

Proteins constitute another major class of oxidative stress targets due to their abundance and functional complexity. Radical-mediated oxidative reactions induce a range of chemical modifications in proteins, including oxidation of amino acid side chains, formation of carbonyl groups, sulfoxides, aberrant disulfide bonds and nitrotyrosine residues. Oxidative stress may also promote peptide backbone cleavage, protein aggregation and loss of catalytic activity. Sulfur-containing amino acids, particularly methionine and cysteine, are highly susceptible to oxidation, leading to structural and functional alterations in affected proteins (Dalle-Donne et al., 2006).

Protein carbonylation is widely used as a relatively irreversible marker of oxidative stress and is associated with impaired protein function, reduced enzymatic efficiency and altered signal transduction. Under physiological conditions, oxidatively modified proteins are removed by proteasomal and lysosomal degradation pathways. When these quality-control systems are overwhelmed or compromised, damaged proteins accumulate, contributing to cellular aging and disease pathogenesis (Höhn & Grune, 2014; Sies et al., 2017). Consistent with this, protein oxidation is strongly implicated in

neurodegenerative disorders such as Alzheimer's and Parkinson's disease, as well as in diabetes mellitus and chronic inflammatory conditions. Oxidative modifications affecting enzymes, transporters and receptors further reprogram metabolic networks and cellular communication, amplifying pathological processes (Butterfield & Boyd-Kimball, 2020; Grueninger et al., 2021).

2.9. Cellular Antioxidant Defense Systems

Maintenance of cellular redox balance relies on a highly coordinated antioxidant network that counteracts reactive oxygen species (ROS), particularly radical intermediates and their secondary products, and limits oxidative damage. This network integrates enzyme-based defenses with small-molecule antioxidants that neutralize reactive intermediates, interrupt radical chain reactions and facilitate recovery of oxidized biomolecules. Together, these mechanisms are indispensable for cell viability, metabolic regulation and controlled redox signaling (Sies & Jones, 2020).

2.9.1. Enzymatic Antioxidants

Enzymatic antioxidants constitute the first and most immediate line of protection by converting specific ROS into less reactive products and preventing the uncontrolled propagation of oxidative reactions.

2.9.1.1. Superoxide Dismutases (SODs)

Superoxide dismutases catalyze the conversion of superoxide ($O_2^{\bullet-}$) into hydrogen peroxide (H_2O_2) and molecular oxygen. Distinct isoforms operate in specific cellular compartments: Cu/Zn-SOD (SOD1) in the cytosol, Mn-SOD (SOD2) in mitochondria and extracellular SOD (SOD3) in the interstitial space. Through this compartmentalized activity, SODs prevent superoxide accumulation and limit its toxic and pro-oxidant potential (Fukai & Ushio-Fukai, 2011).

2.9.1.2. Catalase (CAT)

Catalase is predominantly localized in peroxisomes, where it rapidly decomposes H_2O_2 into water and oxygen. By lowering intracellular H_2O_2 concentrations, catalase reduces the likelihood of hydroxyl radical formation via metal-catalyzed reactions and thereby limits secondary radical generation (Chelikani et al., 2004).

2.9.1.3. *Glutathione Peroxidase (GPx) and Glutathione Reductase (GR)*

Glutathione peroxidases detoxify H_2O_2 and lipid hydroperoxides (ROOH) using reduced glutathione (GSH) as an electron donor, providing critical protection against membrane lipid oxidation. Glutathione reductase sustains this defense by regenerating GSH from its oxidized form (GSSG), thereby preserving intracellular redox buffering capacity and thiol homeostasis (Brigelius-Flohé & Maiorino, 2013; Lu, 2013).

2.9.1.4. *Peroxiredoxin/Thioredoxin (Prx/Trx) Systems*

Peroxiredoxins reduce H_2O_2 , peroxynitrite (ONOO^-) and organic hydroperoxides through thiol-dependent reactions. The thioredoxin–thioredoxin reductase system maintains these enzymes in a reduced, catalytically active state and regulates protein thiol redox balance, supporting redox signaling while preventing excessive cysteine oxidation (Netto & Antunes, 2016).

2.9.2. Non-Enzymatic Antioxidants

Low-molecular-weight antioxidants complement enzymatic defenses by directly scavenging radical species, terminating oxidative chain reactions and stabilizing redox-sensitive cellular environments.

2.9.2.1. *Glutathione (GSH)*

Glutathione is the most abundant intracellular thiol and plays a central role in peroxide detoxification, preservation of reduced protein thiols and conjugation of electrophilic compounds. The cellular GSH/GSSG ratio is widely used as an indicator of intracellular redox status and antioxidant capacity (Lu, 2013).

2.9.2.2. *Vitamins C and E*

Vitamin E (α -tocopherol) functions as the primary lipid-phase antioxidant, protecting cellular membranes from peroxidative damage, whereas vitamin C (ascorbic acid) acts in the aqueous phase as a radical scavenger and regenerates oxidized vitamin E. Together, these antioxidants provide coordinated protection across distinct cellular compartments (Traber & Stevens, 2011).

2.9.2.3. *Carotenoids and Flavonoids*

Diet-derived carotenoids, such as β -carotene and lycopene, along with flavonoids, efficiently quench singlet oxygen and peroxy radicals. Their

conjugated ring structures enable resonance stabilization of unpaired electrons, contributing to antioxidant, anti-inflammatory and cytoprotective effects (Krinsky & Johnson, 2005; Williamson & Manach, 2005).

2.9.2.4. *Uric Acid, Bilirubin and Coenzyme Q*

Several endogenous molecules also contribute to antioxidant capacity. Uric acid and bilirubin exhibit strong radical-scavenging properties in plasma and tissues, while coenzyme Q (ubiquinone/ubiquinol) serves a dual role as an electron carrier in mitochondrial respiration and as a lipid-soluble antioxidant within cellular membranes (Ernster & Dallner, 1995).

2.10. Cellular Redox Homeostasis and ROS Signaling

Cellular redox homeostasis is sustained through a dynamic equilibrium between the generation of reactive oxygen species (ROS) and the capacity of antioxidant defense systems. When this balance is preserved, restrained and spatially controlled production of primarily non-radical ROS supports intracellular signaling and adaptive responses to physiological, environmental and metabolic cues. In contrast, a shift toward excessive ROS accumulation disrupts redox control and promotes oxidative stress and cellular injury (Sies & Jones, 2020).

At the molecular level, redox signaling is mediated primarily by reversible oxidative modifications of cysteine residues within regulatory proteins. These thiol-based modifications influence protein conformation, catalytic activity, subcellular localization and interaction networks, thereby regulating key biological processes such as cell cycle progression, differentiation, immune regulation and metabolic control. Signaling specificity is achieved through localized ROS generation, strict compartmentalization and continuous modulation by antioxidant systems including glutathione (GSH), thioredoxin (Trx) and peroxiredoxins (Rhee, 2006; Paulsen & Carroll, 2013).

Within this framework, hydrogen peroxide (H_2O_2), a non-radical oxidant, serves as a principal redox signaling intermediate. Its relative chemical stability, membrane permeability and selective reactivity toward protein thiols allow H_2O_2 to transmit redox information efficiently across cellular compartments. Through these properties, H_2O_2 modulates multiple signaling networks that coordinate stress responses, antioxidant gene expression, inflammatory signaling and cellular energy metabolism (Holmström & Finkel, 2014; Sies & Jones, 2020).

Mitochondria play a dual role in redox regulation, functioning both as major sources of ROS and as highly sensitive redox targets. Under

physiological conditions, low-level mitochondrial ROS contribute to signaling and adaptive processes. However, impaired electron transport, mitochondrial DNA damage or sustained alterations in membrane potential markedly increase ROS production, thereby amplifying redox imbalance and promoting cellular dysfunction (Brand, 2016; Shadel & Horvath, 2015).

Antioxidant defenses counteract ROS accumulation to preserve redox stability. Enzymatic antioxidants such as superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase act in concert with non-enzymatic components including glutathione, vitamins C and E and carotenoids to limit radical propagation and prevent indiscriminate macromolecular oxidation (Halliwell & Gutteridge, 2015).

Disruption of redox homeostasis is closely associated with a wide range of pathological conditions, including cancer, neurodegenerative and cardiovascular diseases, diabetes and chronic inflammatory disorders. Excessive ROS promote mitochondrial dysfunction, DNA and protein damage, apoptotic signaling and persistent inflammation, whereas insufficient ROS production can impair redox-dependent signaling and immune defense mechanisms (Schieber & Chandel, 2014). Collectively, cellular redox homeostasis reflects a finely tuned, context-dependent balance between ROS generation, antioxidant capacity and the cellular machinery that senses and responds to oxidative signals.

2.11. Measurement and Detection Methods for ROS

Reliable evaluation of reactive oxygen species (ROS) is a prerequisite for dissecting their roles in redox signaling, oxidative injury and disease pathogenesis. Such assessment is inherently challenging because ROS encompass chemically diverse radical and non-radical species with extreme reactivity, short half-lives and marked spatial heterogeneity. To address these constraints, a diverse array of analytical strategies has been developed that capture ROS either directly or through relatively stable molecular footprints of oxidative reactions. Each approach offers distinct strengths and limitations that must be matched carefully to the specific ROS species, cellular compartment and experimental setting under investigation (Sies, 2017).

While numerous methods are available for assessing ROS, the choice of an appropriate technique should be guided primarily by the underlying biological question rather than by analytical sensitivity alone. Approaches based on fluorescent or chemiluminescent probes are generally suited for monitoring relative changes in intracellular redox dynamics, particularly

in live-cell systems, but provide limited chemical specificity. In contrast, compartment-specific probes and genetically encoded sensors are better suited for addressing spatially resolved or organelle-targeted redox signaling. Methods that quantify stable oxidation products, including lipid peroxidation adducts, protein carbonyls or oxidized nucleic acids, offer indirect yet robust measures of cumulative oxidative damage rather than real-time signaling events. Accordingly, careful alignment between experimental objectives and methodological design is essential for accurate interpretation of ROS-related measurements.

2.11.1. Spectrophotometric and Fluorometric Techniques

Optical methods based on absorbance or fluorescence remain widely used owing to their operational simplicity, high sensitivity and compatibility with live-cell systems. Among the most frequently applied probes are 2',7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate (DCFH-DA), dihydroethidium (DHE) and Amplex Red (Kalyanaraman et al., 2012). Following cellular uptake, DCFH-DA is deacetylated and oxidized to fluorescent DCF, providing a general indication of intracellular oxidative activity. DHE exhibits preferential reactivity toward superoxide ($O_2^{\bullet-}$), yielding fluorescent ethidium derivatives, whereas Amplex Red detects hydrogen peroxide (H_2O_2) through horseradish peroxidase-mediated conversion to resorufin. Despite their broad utility, these probes are susceptible to confounding influences such as pH variation, subcellular distribution, redox cycling and interference by non-target oxidants, necessitating cautious interpretation of fluorescence signals (Murphy et al., 2022).

2.11.2. Electron Spin Resonance Spectroscopy

Electron spin resonance (ESR) spectroscopy provides a direct and highly specific means of detecting free radical species by exploiting their unpaired electrons. Because most radical ROS are extremely transient, ESR measurements typically rely on spin-trapping agents such as DMPO or PBN, which form more stable radical adducts amenable to detection (Buettner, 1993). While ESR offers unmatched chemical specificity, its dependence on specialized instrumentation and technical expertise restricts its routine application in many biological laboratories (Finkel, 2011).

2.11.3. Chemiluminescence-Based Assays

Chemiluminescence methods quantify ROS by measuring light emitted during oxidation of luminescent substrates, including luminol, lucigenin and coelenterazine. These assays are exceptionally sensitive and capable of

detecting very low ROS levels; however, limited selectivity, susceptibility to metal ion interference and dependence on peroxidase activity can complicate data interpretation (Khramtsov & Yermilov, 2021).

2.11.4. Chromatographic and Mass Spectrometric Analyses

High-performance liquid chromatography (HPLC) and mass spectrometry (MS) approaches assess oxidative stress indirectly by quantifying chemically stable products generated by ROS-mediated damage. Widely used biomarkers include 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) as an index of oxidative DNA damage, malondialdehyde (MDA) and 4-hydroxynonenal (4-HNE) as indicators of lipid peroxidation and protein carbonyls as markers of protein oxidation (Cadet & Wagner, 2013; Lee et al., 2020). Although these methods provide high analytical precision and structural insight, they require extensive sample preparation and advanced analytical platforms.

2.11.5. Genetically Encoded Fluorescent Sensors

Genetically encoded probes such as roGFP, HyPer and Peredox permit dynamic visualization of intracellular redox changes in living cells. These sensors respond to redox fluctuations through reversible optical or conformational shifts, enabling time-resolved and compartment-specific measurements (Belousov et al., 2006; Pak et al., 2020). Their implementation, however, requires gene delivery strategies, careful calibration and consideration of potential perturbations to endogenous redox balance.

2.11.6. Emerging and Complementary Approaches

Additional methodologies include electrochemical sensors for rapid detection of H_2O_2 and nitric oxide, confocal imaging with targeted fluorescent probes for spatial mapping of ROS and flow cytometry for population-level quantification of oxidative signals (Kang et al., 2018; Murphy et al., 2022). In complex biological systems, combining multiple complementary techniques often provides the most robust and reliable assessment of ROS dynamics and oxidative stress.

2.12. ROS in Cell Signaling and Disease Mechanisms

Reactive oxygen species (ROS) act as critical modulators of intracellular signaling networks that integrate metabolic status, environmental stressors and cellular fate decisions. Under physiological conditions, tightly regulated production of primarily non-radical ROS supports adaptive signaling processes that enable cells to respond dynamically to changing internal and

external cues. These redox-dependent mechanisms allow cells to coordinate growth, survival and functional specialization in a context-dependent manner (Rhee, 2006; Holmström & Finkel, 2014).

When ROS generation exceeds the buffering capacity of antioxidant systems, this finely tuned signaling framework becomes dysregulated. Loss of redox control shifts ROS activity from reversible signaling modulation toward irreversible molecular damage. Excess ROS impair mitochondrial and endoplasmic reticulum function, destabilize cellular membranes and disrupt redox-sensitive signaling circuits, thereby promoting maladaptive cellular responses (Valko et al., 2007). To illustrate the transition from redox-dependent signaling to oxidative and nitrosative stress, an overview of ROS–RNS interactions under physiological and pathological conditions is presented in Figure 1.

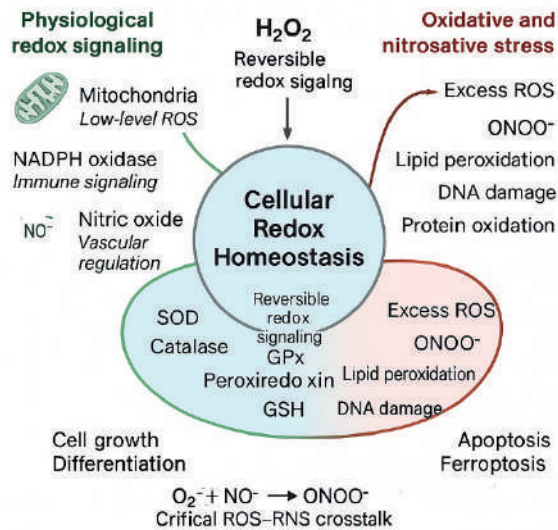


Figure 1. Integrated redox balance model illustrating ROS–RNS signaling and oxidative stress.

The figure provides a schematic overview of the coordinated roles of reactive oxygen and nitrogen species in cellular redox homeostasis, immune and metabolic regulation, and highlights the shift from physiological redox signaling to oxidative and nitrosative stress when ROS accumulation exceeds antioxidant buffering capacity.

Sustained redox imbalance facilitates activation of pathological pathways associated with chronic disease. Persistent oxidative stress contributes to aberrant activation of stress-responsive kinases, inflammatory signaling cascades and cell death programs, including apoptosis, necrosis and ferroptosis. Through these mechanisms, ROS-driven signaling dysfunction plays a central role in the initiation and progression of diverse pathological conditions, underscoring the context-dependent transition of ROS from essential signaling mediators to drivers of tissue injury and disease (Schieber & Chandel, 2014).

2.12.1. ROS-Mediated Signaling Pathways

A defining feature of redox signaling is the reversibility of cysteine oxidation. Controlled redox-dependent conversion of thiol groups into disulfides, sulfenic acids or S-glutathionylated forms alters protein structure and function without permanent damage. Through these mechanisms, ROS-sensitive signaling pathways regulate several core cellular axes. Growth and survival responses are shaped through redox modulation of mitogen-activated protein kinase (MAPK) cascades, whereas phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/Akt signaling links redox status to metabolic regulation and cell growth. In parallel, inflammatory and immune responses are controlled through redox-sensitive regulation of NF- κ B, while activation of the Nrf2 pathway induces transcriptional programs that reinforce antioxidant and cytoprotective capacity.

Mitochondria represent a critical signaling hub within this network. Mitochondrial ROS participate in oxygen-sensing mechanisms by modulating hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and regulate cellular quality control through coordinated effects on autophagy, AMP-activated protein kinase (AMPK) and mTOR signaling. Through these pathways, redox signals connect mitochondrial metabolism to adaptive cellular remodeling (Sena & Chandel, 2012; Sies & Jones, 2020).

2.12.2. Contribution of ROS to Disease Pathogenesis

Persistent oxidative stress plays a multifaceted role in human disease, acting either as an initiating factor or as an amplifier of ongoing pathology. In neurodegenerative disorders such as Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's disease, excessive ROS promote protein misfolding, mitochondrial impairment and progressive neuronal loss. Accumulation of lipid peroxidation products, including 4-hydroxynonenal (4-HNE), disrupts synaptic function, while oxidative damage to mitochondrial DNA accelerates

neurodegenerative progression (Kauppila et al., 2017; Butterfield & Boyd-Kimball, 2020).

In the cardiovascular system, elevated ROS compromise nitric oxide bioavailability, leading to endothelial dysfunction and increased susceptibility to hypertension and atherosclerosis. Oxidative modification of low-density lipoproteins facilitates foam cell formation and vascular inflammation, processes frequently driven by NADPH oxidase-derived ROS (Brandes et al., 2014; Förstermann et al., 2017).

Metabolic diseases are similarly shaped by redox imbalance. Sustained hyperglycemia enhances mitochondrial ROS production and activates NADPH oxidases, thereby impairing insulin signaling, damaging pancreatic β cells and contributing to both microvascular and macrovascular complications of diabetes (Giacco & Brownlee, 2010; Yarıbeygi et al., 2020).

In cancer biology, ROS exert stage-dependent effects. Early in tumorigenesis, oxidative DNA damage and genomic instability favor malignant transformation. In established tumors, moderate ROS levels support proliferation, angiogenesis and metastatic behavior, whereas excessive ROS accumulation can exceed tumor antioxidant capacity and be therapeutically exploited to induce selective cancer cell death (Trachootham et al., 2009; Reczek & Chandel, 2017).

Chronic inflammatory conditions are also sustained by ROS-driven signaling. Activation of NF- κ B, inflammasomes and pro-inflammatory cytokine networks is reinforced by oxidative stress, while reactive nitrogen species such as peroxynitrite (ONOO^-) promote protein nitration, mitochondrial dysfunction and persistent redox imbalance, thereby perpetuating inflammatory tissue damage (Forrester et al., 2018).

3. Therapeutic Approaches Targeting ROS

The recognition that reactive oxygen species (ROS) participate not only in oxidative injury but also in essential regulatory processes has reshaped therapeutic strategies in redox biology. Rather than viewing ROS solely as harmful byproducts, current approaches aim to either constrain pathological ROS accumulation or deliberately manipulate redox imbalance for therapeutic gain, most notably in oncology. These interventions operate by reducing excessive ROS formation, reinforcing endogenous antioxidant capacity or selectively amplifying ROS within diseased tissues (Sies & Jones, 2020; Forman & Zhang, 2021).

3.1. Antioxidant-Based Interventions

One major therapeutic avenue involves the use of exogenous antioxidants to limit oxidative damage and attenuate stress-driven pathology. Compounds such as vitamins C and E, carotenoids, polyphenols and thiol donors including N-acetylcysteine (NAC) act as electron donors that neutralize reactive radical intermediates and protect cellular lipids, proteins and nucleic acids from oxidation (Bouayed & Bohn, 2010; Sies, 2017).

Beyond direct scavenging, pharmacological activation of endogenous defense systems has gained prominence. Stimulation of the nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) pathway by agents such as sulforaphane or bardoxolone methyl induces coordinated expression of antioxidant enzymes and phase II detoxification machinery, including glutathione peroxidases, superoxide dismutases, catalase and conjugating enzymes. This transcriptional response enhances cellular resilience against oxidative injury and inflammation (Jaramillo & Zhang, 2013; Dodson et al., 2019).

Despite strong mechanistic rationale, clinical outcomes of generalized antioxidant supplementation have been inconsistent. In some contexts, excessive antioxidant exposure blunts adaptive ROS-dependent signaling and stress responses, underscoring the importance of disease specificity, dosing and temporal control when designing antioxidant-based therapies (Bjelakovic et al., 2014; Schmidt et al., 2021).

3.2. Suppression of ROS at Their Sources

An alternative strategy targets the enzymatic origins of ROS generation. Inhibition of major ROS-producing systems such as NADPH oxidases (NOX), xanthine oxidase (XO) and mitochondrial electron transport-derived ROS has demonstrated protective effects in experimental and clinical settings. NOX inhibitors, including apocynin and GKT137831, reduce ROS-driven inflammation and vascular injury, whereas XO inhibitors such as allopurinol decrease superoxide formation during purine metabolism and are widely used in gout and ischemia-reperfusion injury (Gray et al., 2017; Battelli et al., 2018).

Targeting mitochondria has further refined this approach. Mitochondria-directed antioxidants, including MitoQ and SkQ1, accumulate selectively within the mitochondrial matrix and neutralize ROS at a critical intracellular source (Murphy & Smith, 2007; Zielonka et al., 2017). However, excessive suppression of mitochondrial ROS may disrupt physiological redox signaling, highlighting the need for precision rather than complete inhibition.

3.3. ROS-Responsive Drug Delivery Systems

Advances in nanotechnology have enabled the development of drug delivery platforms that exploit the oxidative microenvironment of diseased tissues. ROS-responsive nanocarriers incorporate redox-sensitive linkers or polymers that undergo cleavage or structural transformation under high-ROS conditions, resulting in localized drug release. This strategy enhances targeting efficiency while minimizing systemic toxicity and is particularly suited to tumors and inflamed tissues characterized by elevated oxidative stress (Wang et al., 2018; Kim et al., 2020).

3.4. Pro-Oxidant Strategies in Cancer Therapy

Many malignant cells operate close to the upper limit of their antioxidant buffering capacity. This intrinsic vulnerability forms the basis of pro-oxidant cancer therapies, which deliberately elevate intracellular ROS beyond tolerable thresholds to induce selective tumor cell death (Trachootham et al., 2009; Sabharwal & Schumacker, 2014).

Such approaches include mitochondria-targeted agents that disrupt electron transport and enhance ROS leakage, photosensitizers used in photodynamic therapy that generate singlet oxygen ($^1\text{O}_2$) upon light activation and redox-active chemotherapeutics such as doxorubicin and arsenic trioxide, which promote oxidative stress-mediated apoptosis (Conklin, 2004; Cairns et al., 2011). Emerging thermo-responsive nanoplatforms further amplify tumor-specific oxidative stress through temperature-dependent redox reactions, although stringent spatial control is required to avoid collateral tissue damage (Zhao et al., 2021).

4. Conclusion

Reactive oxygen species (ROS), including both radical and non-radical forms, should be viewed as context-sensitive regulators rather than uniformly deleterious entities. Within tightly regulated ranges, these reactive molecules participate directly in the coordination of cellular behavior by modulating signaling pathways that control proliferation, differentiation, immune surveillance and metabolic flexibility. Their involvement in host defense mechanisms, mitochondrial cross-talk and redox-dependent transcriptional control underscores their fundamental integration into normal cellular physiology.

Pathological consequences arise when the balance between ROS generation and antioxidant buffering is disrupted. Sustained oxidative pressure results in cumulative injury to lipids, proteins and nucleic acids, fostering cellular

dysfunction and promoting the development of cancer, neurodegenerative and cardiovascular disorders, metabolic disease and chronic inflammatory states. In parallel, excessive oxidative burden accelerates biological aging through mitochondrial impairment and loss of genomic integrity, reinforcing oxidative stress as a central driver of disease progression.

An improved understanding of this redox equilibrium has reshaped therapeutic strategies. Rather than indiscriminate antioxidant supplementation, current approaches emphasize context-dependent modulation of redox pathways. Antioxidant-based interventions seek to reinforce endogenous defense systems, whereas pro-oxidant strategies deliberately exploit the reduced redox tolerance of malignant cells to induce selective cytotoxicity. Emerging advances in redox biology and nanotechnology, including ROS-responsive delivery systems and mitochondria-targeted agents, offer promising avenues for precise therapeutic control, although preserving essential redox signaling remains a critical challenge.

Overall, the biological impact of ROS is dictated not by their mere presence but by the dynamic interplay between their production, neutralization and spatial regulation within cells and tissues. Continued investigation into redox signaling networks and targeted redox interventions will be essential for refining therapeutic strategies and improving outcomes in oxidative stress-related diseases.

References

- Andrabi, S. A., Dawson, T. M., & Dawson, V. L. (2014). Mitochondrial and nuclear cross talk in cell death: Parthanatos. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1336(1), 18–32. <https://doi.org/10.1111/nyas.12744>
- Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 360438. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>
- Battelli, M. G., Polito, L., Bolognesi, A., & Buonomici, L. (2018). Xanthine oxidoreductase in atherosclerosis pathogenesis: Not only oxidative stress. *Atherosclerosis*, 273, 184–192. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.04.015>
- Belousov, V. V., et al. (2006). Genetically encoded fluorescent indicator for intracellular hydrogen peroxide. *Nature Methods*, 3(4), 281–286. <https://doi.org/10.1038/nmeth866>
- Bjelakovic, G., Nikolova, D., & Gluud, C. (2014). Antioxidant supplements and mortality. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 17(1), 40–44. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000009>
- Bouayed, J., & Bohn, T. (2010). Exogenous antioxidants—Double-edged swords in cellular redox state. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 3(4), 228–237. <https://doi.org/10.4161/oxim.3.4.12858>
- Brand, M. D. (2016). Mitochondrial generation of superoxide and hydrogen peroxide as the source of mitochondrial redox signaling. *Mitochondrion*, 31, 2–13. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2016.01.008>
- Brigelius-Flohé, R., & Maiorino, M. (2013). Glutathione peroxidases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1830(5), 3289–3303. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.11.020>
- Buettner, G. R. (1993). The spin trapping of superoxide and hydroxyl radical. *Free Radical Research Communications*, 19(Suppl 1), S79–S87. <https://doi.org/10.3109/10715769309056534>
- Butterfield, D. A., & Boyd-Kimball, D. (2020). Oxidative stress, amyloid- β peptide, and altered key molecular pathways in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 74(1), 1–17. <https://doi.org/10.3233/JAD-191179>
- Cadet, J., & Wagner, J. R. (2013). DNA base damage by reactive oxygen species, oxidizing agents, and UV radiation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(2), a012559. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012559>
- Cairns, R. A., Harris, I. S., & Mak, T. W. (2011). Regulation of cancer cell metabolism. *Nature Reviews Cancer*, 11(2), 85–95. <https://doi.org/10.1038/nrc2981>

- Chelikani, P., Fita, I., & Loewen, P. C. (2004). Diversity of structures and properties among catalases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 61(2), 192–208. <https://doi.org/10.1007/s00018-003-3206-5>
- Conklin, K. A. (2004). Chemotherapy-associated oxidative stress: Impact on chemotherapeutic effectiveness. *Integrative Cancer Therapies*, 3(4), 294–300. <https://doi.org/10.1177/1534735404270335>
- Cooke, M. S., Evans, M. D., Dizdaroglu, M., & Lunec, J. (2003). Oxidative DNA damage: Mechanisms, mutation, and disease. *FASEB Journal*, 17(10), 1195–1214. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0752rev>
- Dalle-Donne, I., Rossi, R., Colombo, R., Giustarini, D., & Milzani, A. (2006). Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clinical Chemistry*, 52(4), 601–623. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.061408>
- Degtyareva, N. P., Heyburn, L., Sterling, J., Carr, A. M., & Doetsch, P. W. (2021). Oxidative stress-induced mutagenesis in single-strand DNA. *DNA Repair*, 101, 103077. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2021.103077>
- Di Mascio, P., Martinez, G. R., Miyamoto, S., Ronsein, G. E., Medeiros, M. H. G., & Cadet, J. (2019). Singlet molecular oxygen reactions with nucleic acids, lipids, and proteins. *Chemical Reviews*, 119(3), 2043–2086. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00554>
- Dixon, S. J., et al. (2012). Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*, 149(5), 1060–1072. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.03.042>
- Dodson, M., et al. (2019). Modulating NRF2 in disease: Timing is everything. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 59, 555–575. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010818-021856>
- Dröge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews*, 82(1), 47–95. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2001>
- Ernster, L., & Dallner, G. (1995). Biochemical, physiological and medical aspects of ubiquinone function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1271(1), 195–204. [https://doi.org/10.1016/0925-4439\(95\)00028-3](https://doi.org/10.1016/0925-4439(95)00028-3)
- Fang, Y. Z., Yang, S., & Wu, G. (2002). Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition*, 18(10), 872–879. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(02\)00916-4](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(02)00916-4)
- Finkel, T. (2011). Signal transduction by reactive oxygen species. *Journal of Cell Biology*, 194(1), 7–15. <https://doi.org/10.1083/jcb.201102095>
- Forman, H. J., & Zhang, H. (2021). Targeting oxidative stress in disease: Promise and limitations of antioxidant therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(9), 689–709. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00261-5>

- Forrester, S. J., Kikuchi, D. S., Hernandez, M. S., Xu, Q., & Griendling, K. K. (2018). Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling. *Circulation Research*, 122(6), 877–902. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311401>
- Forstermann, U., Xia, N., & Li, H. (2017). Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation Research*, 120(4), 713–735. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.309326>
- Förstermann, U., & Sessa, W. C. (2012). Nitric oxide synthases: Regulation and function. *European Heart Journal*, 33(7), 829–837. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr304>
- Fukai, T., & Ushio-Fukai, M. (2011). Superoxide dismutases: Role in redox signaling, vascular function, and diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*, 15(6), 1583–1606. <https://doi.org/10.1089/ars.2011.3999>
- Gaschler, M. M., & Stockwell, B. R. (2017). Lipid peroxidation in cell death. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 482(3), 419–425. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.10.086>
- Giacco, F., & Brownlee, M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation Research*, 107(9), 1058–1070. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.223545>
- Gray, S. P., et al. (2017). NADPH oxidase 1 plays a key role in diabetes mellitus–accelerated atherosclerosis. *Circulation*, 135(7), 639–654. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024330>
- Halliwell, B., & Gutteridge, J. M. C. (2015). *Free radicals in biology and medicine* (5th ed.). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198717478.001.0001>
- Holmström, K. M., & Finkel, T. (2014). Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 15(6), 411–421. <https://doi.org/10.1038/nrm3801>
- Höhn, A., & Grune, T. (2014). The proteasome and the degradation of oxidized proteins: Part IV—Protein oxidation and proteasomal degradation. *Redox Biology*, 2, 19–24. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.12.029>
- Jaramillo, M. C., & Zhang, D. D. (2013). The emerging role of the Nrf2–Keap1 signaling pathway in cancer. *Genes & Development*, 27(20), 2179–2191. <https://doi.org/10.1101/gad.225680.113>
- Kalyanaraman, B., et al. (2012). Measuring reactive oxygen and nitrogen species with fluorescent probes: Challenges and limitations. *Free Radical Biology and Medicine*, 52(1), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.09.030>

- Kauppila, T. E. S., Kauppila, J. H. K., & Larsson, N.-G. (2017). Mammalian mitochondria and aging: An update. *Cell Metabolism*, 25(1), 57–71. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.09.017>
- Khramtsov, V. V., & Yermilov, V. (2021). Chemiluminescent methods for reactive oxygen species detection. *Methods in Enzymology*, 628, 1–24. <https://doi.org/10.1016/bs.mie.2019.10.012>
- Kılınç, A., & Kılınç, S. (2002). Oksidatif stres ve antioksidan savunma sistemleri. *Türk Biyokimya Dergisi*, 27(1), 1–6.
- Kim, H., et al. (2020). Reactive oxygen species–responsive nanomaterials for targeted cancer therapy. *Journal of Controlled Release*, 325, 110–126. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.06.005>
- Klebanoff, S. J., et al. (2013). Myeloperoxidase: A front-line defender against phagocytosed microorganisms. *Journal of Leukocyte Biology*, 93(2), 185–198. <https://doi.org/10.1189/jlb.0712349>
- Krinsky, N. I., & Johnson, E. J. (2005). Carotenoid actions and their relation to health and disease. *Molecular Aspects of Medicine*, 26(6), 459–516. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.10.001>
- Lee, Y. J., et al. (2020). Analytical methods for the measurement of oxidative stress in humans. *Redox Biology*, 29, 101397. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101397>
- Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., & Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*, 4(8), 118–126. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.70902>
- Lu, S. C. (2013). Glutathione synthesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1830(5), 3143–3153. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.09.008>
- Meister, A., & Anderson, M. E. (1983). Glutathione. *Annual Review of Biochemistry*, 52, 711–760. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.52.070183.003431>
- Murphy, M. P., & Smith, R. A. J. (2007). Targeting antioxidants to mitochondria by conjugation to lipophilic cations. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47, 629–656. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.47.120505.105110>
- Murphy, M. P., et al. (2022). Guidelines for measuring reactive oxygen species and oxidative damage in cells and in vivo. *Nature Metabolism*, 4(6), 651–662. <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00584-z>
- Negre-Salvayre, A., et al. (2010). 4-Hydroxynonenal, a lipid peroxidation product, and vascular cell dysfunction. *Free Radical Biology and Medicine*, 48(2), 169–180. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.10.023>

- Netto, L. E. S., & Antunes, F. (2016). The roles of peroxiredoxin and thioredoxin in hydrogen peroxide sensing and signal transduction. *Molecules and Cells*, 39(1), 65–71. <https://doi.org/10.14348/molcells.2016.2326>
- Pacher, P., Beckman, J. S., & Liaudet, L. (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiological Reviews*, 87(1), 315–424. <https://doi.org/10.1152/physrev.00029.2006>
- Pak, V. V., et al. (2020). Ultrasensitive genetically encoded indicator for hydrogen peroxide identifies roles for the oxidant in cell migration and mitochondrial function. *Cell Metabolism*, 31(3), 642–653.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.02.003>
- Paulsen, C. E., & Carroll, K. S. (2013). Cysteine-mediated redox signaling: Chemistry, biology, and tools for discovery. *Chemical Reviews*, 113(7), 4633–4679. <https://doi.org/10.1021/cr300163e>
- Pham-Huy, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *International Journal of Biomedical Science*, 4(2), 89–96.
- Pizzino, G., et al. (2017). Oxidative stress: Harms and benefits for human health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 8416763. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>
- Pommier, Y., et al. (2016). Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors in cancer therapy: Use as single agents and in combination. *Cancer Journal*, 22(6), 345–353. <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000223>
- Powers, S. K., et al. (2011). Reactive oxygen species and exercise: The good and the bad. *Physiology*, 26(4), 259–268. <https://doi.org/10.1152/physiol.00018.2011>
- Radi, R. (2018). Oxygen radicals, nitric oxide, and peroxynitrite: Redox pathways in molecular medicine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(23), 5839–5848. <https://doi.org/10.1073/pnas.1804932115>
- Reczek, C. R., & Chandel, N. S. (2017). The two faces of reactive oxygen species in cancer. *Annual Review of Cancer Biology*, 1(1), 79–98. <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-041916-065808>
- Rhee, S. G. (2006). Cell signaling—H₂O₂, a necessary evil for cell signaling. *Science*, 312(5782), 1882–1883. <https://doi.org/10.1126/science.1130481>
- Sabharwal, S. S., & Schumacker, P. T. (2014). Mitochondrial ROS in cancer: Initiators, amplifiers or an Achilles' heel? *Nature Reviews Cancer*, 14(11), 709–721. <https://doi.org/10.1038/nrc3803>
- Santos, C. X. C., Tanaka, L. Y., Wosniak, J., & Laurindo, F. R. M. (2018). Mechanisms and implications of reactive oxygen species generation during the unfolded protein response: Roles of endoplasmic reticulum oxidoreductases, mitochondrial electron transport, and NADPH oxidase. *Anti-*

- oxidants & Redox Signaling*, 29(9), 891–908. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7369>
- Schieber, M., & Chandel, N. S. (2014). ROS function in redox signaling and oxidative stress. *Current Biology*, 24(10), R453–R462. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2014.03.034>
- Schmidt, H. H. H. W., Stocker, R., Vollbracht, C., Paulsen, G., Riley, D., Daiber, A., & Cuadrado, A. (2021). Antioxidants in translational medicine. *Antioxidants & Redox Signaling*, 35(9–10), 653–691. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8141>
- Scialò, F., Fernández-Ayala, D. J. M., & Sanz, A. (2020). Role of mitochondrial reverse electron transport in ROS signaling and metabolic adaptation. *Cell Metabolism*, 32(3), 368–379. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.05.009>
- Sena, L. A., & Chandel, N. S. (2012). Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. *Molecular Cell*, 48(2), 158–167. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.09.025>
- Shadel, G. S., & Horvath, T. L. (2015). Mitochondrial ROS signaling in organismal homeostasis. *Cell Metabolism*, 21(3), 450–459. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.02.001>
- Sies, H. (2017). Hydrogen peroxide as a central redox signaling molecule in physiological oxidative stress: Oxidative eustress. *Redox Biology*, 11, 613–619. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.035>
- Sies, H., & Jones, D. P. (2020). Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 21(7), 363–383. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-0230-3>
- Sies, H., Berndt, C., & Jones, D. P. (2017). Oxidative stress. *Annual Review of Biochemistry*, 86, 715–748. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045037>
- Stadtman, E. R., & Levine, R. L. (2003). Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids*, 25(3–4), 207–218. <https://doi.org/10.1007/s00726-003-0011-2>
- Stockwell, B. R., et al. (2017). Ferroptosis: A regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell*, 171(2), 273–285. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.021>
- Traber, M. G., & Stevens, J. E. (2011). Vitamins C and E: Beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radical Biology and Medicine*, 51(5), 1000–1013. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.017>
- Trachootham, D., Alexandre, J., & Huang, P. (2009). Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms. *Nature Reviews Drug Discovery*, 8(7), 579–591. <https://doi.org/10.1038/nrd2803>

- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(1), 44–84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>
- Wang, H., et al. (2010). Role of cytochrome P450 in reactive oxygen species formation and cancer. *Journal of Environmental Science and Health, Part C*, 28(4), 267–297. <https://doi.org/10.1080/10590501.2010.525773>
- Wang, Y., et al. (2018). Reactive oxygen species–responsive nanomaterials for targeted cancer therapy. *Advanced Healthcare Materials*, 7(8), 1701500. <https://doi.org/10.1002/adhm.201701500>
- Williamson, G., & Manach, C. (2005). Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. II. Review of 93 intervention studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, 81(1 Suppl), 243S–255S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.1.243S>
- Winterbourn, C. C., & Kettle, A. J. (2013). Redox reactions and microbial killing in the neutrophil phagosome. *Antioxidants & Redox Signaling*, 18(6), 642–660. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4827>
- Yaribeygi, H., et al. (2020). Oxidative stress and inflammation in diabetic complications: The role of antioxidant therapy. *Life Sciences*, 253, 117641. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117641>
- Yin, H., Xu, L., & Porter, N. A. (2011). Free radical lipid peroxidation: Mechanisms and analysis. *Chemical Reviews*, 111(10), 5944–5972. <https://doi.org/10.1021/cr200084z>
- Zhao, Z., et al. (2021). Thermo–ROS nanoplateforms for cancer therapy. *Advanced Functional Materials*, 31(12), 2008324. <https://doi.org/10.1002/adfm.202008324>
- Zielonka, J., Joseph, J., & Kalyanaraman, B. (2017). Mitochondria-targeted antioxidants and reactive oxygen species: A critical review. *Pharmacological Reviews*, 69(2), 292–320. <https://doi.org/10.1124/pr.116.013821>

Matematik ve Fen Alanlarında Açık Problemler

Editör:
Ferit GÜRBÜZ