



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİYOENFORMATİK ANABİLİM DALI

**KRONİK MİYELOİD LÖSEMİ TEDAVİSİNE
YÖNELİK YENİ İNHİBİTÖRLERİN
BİLGİSAYAR DESTEKLİ İLAÇ TASARIM
YÖNTEMLERİ İLE GELİŞTİRİLMESİ**

Özlen BALTA

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Doç. Dr. Gizem TATAR YILMAZ

TRABZON-2023



BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak yapıldığını ve yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih

Özlen BALTA

İmza



İthaf

Bu yüksek lisans tezimi, birlikte geçireceğimiz değerli vakitlerimizi tez çalışmaları ve yazım aşamalarımnda kullanırken sabırla beni destekleyen ve her zaman yanımda olan sevgili çocuklarım, canlarım Aysu 'ma ve Aybars 'ıma ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, “Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı Yöntemleri ile Yeni BCR/ABL Tirozin Kinaz İnhibitörlerinin Geliştirilmesi” başlıklı, TAY-2022-10040 numaralı proje kapsamında Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (BAP) – Araştırma Alt Yapı Projesi (BAP04) tarafından maddi destek sağlanarak gerçekleştirilmiştir.

Bu tez çalışmasında yer alan kısmi nümerik hesaplamalar TÜBİTAK ULAKBİM, Yüksek Başarım ve Grid Hesaplama Merkezi’nde (TRUBA) kaynaklarında gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışmanın tüm süreçlerinde bilgisini ve desteğini esirgemeyen, değerli tavsiyeleri ve yönlendirmeleri ile katkıda bulunan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Gizem Tatar Yılmaz’a,

Ders saatlerini planlarken, çalışma ve eğitim saatlerime dikkat ederek en uygun programlamayı yapan ve tüm derslere katılabilmemi sağlayan Sayın Biyoenformatik Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Kemal Turhan, Doç. Dr. Gizem Tatar Yılmaz ve Dr. Öğr. Üyesi Burçin Kurt’a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca derslere devam ettiğim zamanlarda bana yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Mehmet Sönmez ve Sayın Doç. Dr. Nergiz Erkut’a,

Yüksek lisans eğitimim boyunca eğitim programları ve başvuruları hakkında duyuruları, mesajları ile sürekli güncel tutan Sayın Zeliha Kasap’a,

Eğitimim boyunca hep yanımda olan yüksek lisans arkadaşım Sayın Süleyman Kaya’ya,

Her zaman yanımda olan ve koşulsuz sevgilerini hissettiğim canım çocuklarım Aysu ve Aybars’a,

En içten duygularıyla sevgilerimi, saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Özlen BALTA



İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇ KAPAK SAYFASI

ONAY

BEYAN

İthaf

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

vi

TABLolar DİZİNİ

viii

ŞEKİLLER DİZİNİ

ix

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

x

ÖZET

xiii

ABSTRACT

xiv

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1

2. GENEL BİLGİLER

3

2.1. Protein Kinazlar

3

2.1.1. Protein Kinaz Reseptörleri

3

2.1.2. Protein Kinazların Yapı ve Fonksiyonları

4

2.1.3. Protein Kinazların Katalitik Domaini

4

2.1.3.1. Fosfat Bağlayıcı Loop (P-Loop)

5

2.1.3.2. Aktivasyon Loop (A-Loop)

5

2.1.3.3. Katalitik Loop

6

2.1.4. Aktif ve İnaktif Protein Kinaz Yapıları

6

2.1.5. Protein Tirozin Kinaz Alt Aileleri

6

2.1.5.1. Abl1 (Abelson) Kinaz (Abl)

7

2.1.5.2. Abl Kinaz Enziminin Yapısı

7

2.1.5.3. Abl Kinazın Otoinhibisyon Mekanizmaları

8

2.1.6. Bcr (breakpoint cluster region) Geni

8

2.1.7. Bcr/Abl Füzyon Proteini ve Hastalık Patogenezindeki Önemi

9

2.1.8. Protein Tirozin Kinaz İnhibitörleri

10

2.1.9. Bcr/Abl Üzerine Etkili Ajanlar ve Etki Mekanizmaları

12



2.1.10. Bcr/Abl Tirozin Kinaz İnhibitör Direnci	14
2.1.11. Bcr/Abl1 Kinaz Domain Mutasyonları	14
2.2. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı (BDİT)	15
2.2.1.1. Yapı Temelli İlaç Tasarımı	15
2.2.1.2. Ligand Temelli İlaç Tasarımı	16
2.2.1.3. De Novo İlaç Tasarımı	16
2.2.2. ADMET (Emilim, Dağılım, Metabolizma, Atılım, Toksisite)	16
2.2.3. Moleküler Kenetlenme (Docking)	17
3. GEREÇ ve YÖNTEM	18
3.1. Hedef Proteinlerin Yapı Analizi	19
3.2. Ligandların Hazırlanması	20
3.3. Absorbsiyon, Dağılım, Metabolizma, Atılım, Toksisite (ADMET)	20
3.4. Moleküler Kenetlenme (Docking)	22
4. BULGULAR	24
4.1. Tip I İnhibisyonun Moleküler Kenetlenme Sonuçları	24
4.2. Tip II İnhibisyonun Moleküler Kenetlenme Sonuçları	30
4.3. <i>In siliko</i> ADMET Analiz Sonuçları	37
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	39
6. KAYNAKLAR	47
EKLER	52
EK 1. Tablo 8. Tip I inhibisyon moleküler kenetlenme sonuçları	53
EK 2. Tablo 9. Tip II inhibisyon moleküler kenetlenme sonuçları	82
EK 3. Tablo 10. <i>In siliko</i> ADMET Analiz Sonuçları	111
ÖZGEÇMİŞ	140



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa
Tablo 1. Protein kinaz inhibitörlerinin sınıflandırılması	12
Tablo 2. ADMET parametrelerinin tanımlanması	21
Tablo 3. Doğal enzim ile en yüksek tip I bağlanma afinitesi gösteren ilk 10 bileşik	25
Tablo 4. Mutant enzim ile en yüksek bağlanma afinitesi gösteren ilk 10 bileşik	28
Tablo 5. Referans molekülün doğal enzimle bağlanma afinitesinden daha yüksek tip II bağlanma afinitesi gösteren bileşikler	32
Tablo 6. Referans molekülün mutant enzimle bağlanma afinitesinden daha yüksek tip II bağlanma afinitesi gösteren bileşikler	34
Tablo 7. Bağlanma afinitesi en yüksek olan ligandların ADMET analizleri	37
Tablo 8. Tip I inhibisyon moleküler kenetlenme sonuçları	53
Tablo 9. Tip II inhibisyon moleküler kenetlenme sonuçları	81
Tablo 10. ADMET analiz sonuçları	109



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa
Şekil 1. Major NRTK alt ailelerinin domain organizasyonu	4
Şekil 2. Abl1 kinaz enziminin katalitik domaini	8
Şekil 3. Bcr/Abl1 füzyon proteinlerinin domain şematizasyonu	9
Şekil 4. Bcr/Abl1 kinaz domain mutasyonları	14
Şekil 5. İş akış şeması	18
Şekil 6. Hedef enzimlerin kristal yapıları	20
Şekil 7. Dasatinib referans molekülünün moleküler kenetleme özellikleri	24
Şekil 8. Aktif konformasyondaki doğal form enzim ile moleküler kenetlenme sonrası en yüksek bağlanma enerjisi gösteren 10 ligandın 2-boyutlu etkileşimleri	26
Şekil 9. Aktif konformasyondaki mutant form enzim ile moleküler kenetlenme sonrası en yüksek bağlanma enerjisi gösteren 10 ligandın 2-boyutlu etkileşimleri	28
Şekil 10. DCC-2036 referans molekülünün moleküler kenetleme özellikleri	31
Şekil 11. Doğal tip inaktif konformasyon ile referans molekülden moleküler kenetlenme sonrası daha yüksek bağlanma enerjisi gösteren molekülerin 2-boyutlu etkileşim analizleri	33
Şekil 12. Mutant formdaki inaktif konformasyon ile referans molekülden daha yüksek bağlanma enerjisi gösteren bileşiklerin moleküler kenetlenme sonrası 2-boyutlu etkileşim analizleri	35



KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

3D	Üç Boyutlu
Abl1	Abelson Kinaz (Abl)
ADMET	Emilim, Dağılım, Metabolizma, Atılım, Toksisite
ADP	Adenozin Difosfat
Ala	Alanin
AKHN	Allojenik Kök Hücre Nakli
APE	Alanin-Prolin-Glutamat
Arg	Arjinin
Asp	Aspartat
ATP	Adenozin Trifosfat
AXK	Alanin-X-Lizin
BBB	Kan Beyin Bariyeri
Bcr/Abl1	Break Point Cluster/Abelson
BDİT	Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı
CC	Coiled-Coin
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DFG	Aspartat-Fenilalanin-Glisin
EGFR	Epidermal Growth Faktör Reseptörü
FDA	U.S. Food and Drug Administration
Glu	Glutamat
Gly	Glisin
GPCR	G-Protein Coupled Reseptörler
GTP	Guanozin Trifosfat
His	Histidin
IC50	%50 İnhibitör Konsantrasyon
JAK2	Janus Kinaz 2
JAK/STAT	Janus Kinaz / Signal Transducer and Activator of Transcription Proteins
kDA	Kilo Dalton
K/E/D/D	Lizin/Glutamat/Aspartat/Aspartat



KML	Kronik Miyeloid Lösemi
Leu	Lösin
Lys	Lizin
Met	Metiyonin
Mg	Magnezyum
Mn	Manganez
NCBI	National Center of Biotechnology Information
NRTK	Non Reseptör Tirozin Kinaz
PDB	Protein Veri Bankası
PDGFR	Platelet Derive Growth Faktör Reseptörü
PDGFRA	Platelet Derive Growth Faktör Reseptörü Alfa
Ph	Philedelphia Kromozomu
Phe	Fenilalanin
Pro	Prolin
PXXP	Prolin Zengin Motif
QSAR	Kantitatif Yapı Aktivite İlişkisi
RTK	Reseptör tirozin kinaz
SH	Src Homoloji
Ser	Serin
T315I	Treonin-315-İzolösin Mutasyonu
Thr	Treonin
TKİ	Tirozin Kinaz İnhibitörü
TÜBİTAK	Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu
Tyr	Tirozin
Val	Valin
VEGFR	Vasküler Endoteliyal Growth Faktör Reseptörü
Y/HRD	Tirozin/Histidin-Arjinin-Aspartat



Simgeler

α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
ϕ	Fi
Δ	Delta
$\text{\AA}$	Angström

Formüller

MgATP^{-1}	Magnezyum-ATP
MgADP	Magnezyum-ADP
PO_3^{-2}	Fosfit



ÖZET

Kronik Miyeloid Lösemi Tedavisine Yönelik Yeni İnhibitörlerin Bilgisayar Destekli İlaç Tasarım Yöntemleri ile Geliştirilmesi

Kronik miyeloid lösemi (KML) patogenezinin sorumlu Bcr/Abl1 füzyon proteini, sürekli aktif tirozin kinaz aktivitesi ile hastalığın ana patojenik faktörüdür. Standart tedavi, tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) ile Abl1 kinaz inhibisyonudur. Ancak bu ilaçların yan etkileri ve ilaç direnci tedavinin handikaplarıdır. Bu doğrultuda, bu tez çalışmasında KML tedavisine yönelik mevcut ilaç moleküllerinden daha etkin ve daha az yan etki gösteren yeni ilaç adayları moleküllerinin geliştirilmesini amaçlanmıştır.

İlk aşamada hedef proteinlerin üç boyutlu yapı analizleri ve ZINC veri tabanından (20. versiyon) elde edilen bileşiklerin yapı optimizasyonları gerçekleştirilmiştir. İkinci aşamada taraması yapılacak bileşiklerin ADMET (Emilim, Dağılım, Metabolizma, Atılım, Toksisite) özellikleri farmakokinetik açıdan değerlendirilmiştir. Üçüncü aşamada hedef doğal ve mutant formdaki Tip I ve Tip II inhibisyon mekanizmasına yönelik seçilen enzimler ile kimyasal bileşikler arasındaki etkileşim mekanizması moleküler kenetlenme yöntemiyle incelenmiştir. Tip I inhibisyon mekanizmasına yönelik yapılan moleküler kenetlenme analizine göre, 911 numaralı bileşik -14.91 kcal/mol bağlanma enerjisi ile doğal formdaki, 972 numaralı bileşik -14.27 kcal/mol bağlanma enerjisiyle mutant formdaki Abl1 kinaz enzimine karşı en iyi bağlanma afinitesi gösteren bileşiklerdir. Tip II inhibisyon mekanizmasına yönelik yapılan moleküler kenetlenme analizine göre ise, 261 numaralı bileşik -17.05 kcal/mol bağlanma enerjisi ile doğal formdaki, 966 numaralı bileşik -16.29 kcal/mol bağlanma enerjisi ile mutant formdaki Abl1 kinaz enzimlerine karşı en iyi bağlanma afinitesi gösteren bileşiklerdir. Bunun yanı sıra, Tip I inhibisyon mekanizmasına yönelik mutant formdaki Abl1 kinaz enzimine karşı en iyi bağlanma afinitesi gösteren 972 numaralı bu bileşiğin ADMET analizinde çözünürlüğünün çok düşük olması, toksik özelliğe sahip olmaması ve orta derecede emilime sahip olması nedeniyle diğer bileşikler arasından KML tedavisine yönelik en uygun ilaç aday molekülü olabileceği söylenebilir. Bu çalışmaların, ileri hesaplamalı moleküler simülasyon ve *in vitro* çalışmalar ile değerlendirilmesi önerilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Bcr/Abl1, *in silico*, KML, tirozin kinaz inhibitörü



ABSTRACT

Development of New Inhibitors for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia by Computer Aided Drug Design Methods

The Bcr/Abl1 fusion protein which responsible for the pathogenesis of chronic myeloid leukemia (CML) is the main pathogenic factor of the disease with its continuously active tyrosine kinase activity. Standard treatment is Abl1 kinase inhibition with tyrosine kinase inhibitors (TKIs). However, the side effects and drug resistance of these drugs are the handicaps of the treatment. Accordingly, in this thesis study, it was aimed to develop new drug candidate molecules that are more effective and have less side effects than the existing drug molecules for the treatment of CML.

In the first stage, three-dimensional structure analyzes of the target proteins and structure optimizations of the compounds obtained from ZINC (version 20th) were performed. In the second step, the ADMET (absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity) properties of the compounds were evaluated in terms of pharmacokinetics. In the third stage, the interaction mechanism between the selected enzymes and chemical compounds for the Type I and Type II inhibition mechanism in the target wildtype and mutant forms was investigated by molecular docking method. According to the molecular docking analysis for the type I inhibition mechanism, the compounds with highest binding affinity were compound 911 to the wildtype enzyme with a binding energy of -14.91 kcal/mol and compound 972 to the mutant enzyme with a binding energy of -14.27 kcal/mol. According to the molecular docking analysis for the Type II inhibition mechanism, the compounds with highest binding affinity were compound 261 in wildtype enzyme with -17.05 kcal/mol binding energy and compound 966 to the mutant enzyme with binding energy of -16.29 kcal/mol. In addition, compound 972 which has the best Type I binding affinity for the mutant Abl1 kinase enzyme is the most suitable drug candidate molecule among other compounds due to its very low solubility, non-toxicity and moderate absorption in ADMET analysis. It is recommended that this study should be evaluated with advanced computational molecular simulation and *in vitro* studies.

Keywords: Bcr/Abl1, CML, *in silico*, tyrosine kinase inhibitors



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kronik miyeloid lösemi (KML), tüm erişkin lösemilerinin yaklaşık %15-20'sini oluşturur ve insidansı 1-1,5/100.000'dir. Kinaz inhibitörleri ve allojenik kök hücre nakli (AKHN) sayesinde hastaların hastalıktan ölüm oranı yaklaşık %12-15 civarındadır. Bir kromozomal translokasyon (Philadelphia kromozomu) ile ilişkisi tespit edilen ilk kanserdir. Philadelphia kromozomu (Ph), kromozom 9'da bulunan Abl1 geni ile 22. kromozomda bulunan Bcr geninin füzyonundan oluşur. Füzyon gen ürünü Bcr/Abl1, nükleusta sürekli aktif protein tirozin kinaz onkoproteini üretir. Tirozin kinaz, Ph (+) lösemilerde asıl patogenetik faktördür (1). Günümüzde KML standart tedavisi, tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) ile Abl1 kinaz inhibisyonudur. İmatinib ilk geliştirilen selektif tirozin kinaz inhibitörüdür. TKİ'leri, Bcr/Abl1'in ATP bağlanma bölgesine bağlanarak, konformasyon değişikliğine uğramalarını önlemek suretiyle kinaz inaktivasyonuna yol açarlar (2). Ancak bu ilaçların yan etkileri ve özellikle de ilaç direnci KML tedavisinin handikaplarıdır. Bu nedenle, KML hastalığının tedavisine yönelik daha etkili ve seçici (hedefe yönelik) yeni ilaç moleküllerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Günümüzde, geliştirilmiş hesaplamalı yüksek verimli tarama ve büyük verilerin işlenmesi alanındaki yöntemler sayesinde, yeni potansiyel ilaç hedefleri (biyomoleküler) daha çabuk tanımlanabilmekte, milyonlarca kimyasal molekülün hedef biyomoleküllere karşı biyolojik etkinliği hızlı ve güvenilir şekilde taranabilmektedir. Böylece, yeni ilaç keşfi sürecinde bilgisayar destekli (*in silico*) ilaç tasarımı yöntemlerinin kullanılması ilaç keşfinde daha hızlı, güvenilir yüksek verimlilik, düşük maliyetli bir ürünün ortaya konmasına olanak sağlamaktadır (3, 4).

Bu doğrultuda, bu tezde; KML hastalığının tedavisine yönelik mevcut ilaç moleküllerinden daha etkin ve daha az yan etki gösteren yeni ilaç adayı moleküllerinin geliştirilmesini amaçlamaktayız. Bu amaç doğrultusunda; bilgisayar ortamında çok sayıda çeşitli büyük ve küçük kimyasal ve ilaç moleküllerinden oluşan kütüphaneler taranarak Bcr/Abl1 tirozin kinaz enzimine yönelik daha seçici ve etkin yeni anti kanser özelliği gösteren inhibitörler ortaya konacaktır. Bu tez projesi kapsamında uygulanacak olan bilgisayar destekli ilaç tasarımı yöntemleri sayesinde binlerce kimyasal molekül ile Bcr/Abl1 tirozin kinaz hedef enzimi arasındaki etkileşim mekanizmaları moleküler seviyede incelenerek hedef enzim ile ilaç moleküllerinin etki mekanizmaları aydınlatılacaktır. Bu



sayede, Bcr/Abl1 tirozin kinaz hedef enziminin rol oynadığı kanserlerin tedavisine yönelik hedef moleküller belirlenip, kişiselleştirilmiş ve hedefe yönelik tedavilerin daha etkili ve daha az yan etkili şekilde yapılabilmesine olanak sağlayacaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Protein kinazlar

Ökaryotik hücrelerin, hücre içi ve hücre dışı reaksiyonlarını gerçekleştirebilmek için kullandığı temel mekanizma protein fosforilasyonudur (4). Bu mekanizmada, reseptörün sitozolik kısmındaki aminoasit yan zincirine, sinyalde rol oynayan diğer proteinlere veya bazen plazma membranındaki iç kısmına bir fosfat rezidüsü ilave edilir. Bu işlemi gerçekleştiren enzimlere “protein kinazlar” denir (5).

Protein kinazların katalizlediği reaksiyon:

“ $MgATP^{-1} + \text{protein-O} : H \rightarrow \text{protein-O} : PO_3^{-2} + MgADP + H^{+}$ ” olup, bu reaksiyon için Mg^{+2} gibi divalent bir katyon gerekir. Mn^{+2} da bu reaksiyona katılabilir ancak Mg^{+2} hücresel konsantrasyonu çok daha fazla olduğu için baskın fizyolojik substrat $MgATP^{-1}$ ’dir (6).

İnsan genom projesi ile 518 protein kinaz tanımlanmıştır (7) ve bunların insan proteinlerinin %30’u ile etkileşimde oldukları tahmin edilmektedir (4). Serin/treonin ve tirozin kinaz olmak üzere iki tip protein kinaz ailesi mevcuttur. Tirozin rezidüsünü fosforile eden “tirozin kinaz” ailesi (5) 90 üyeye, serin veya treonin rezidülerini fosforile eden “serin/treonin kinaz” ailesi (5) 385 üyeye ve tirozin kinaz benzeri proteinler 90 üyeye sahiptir (6).

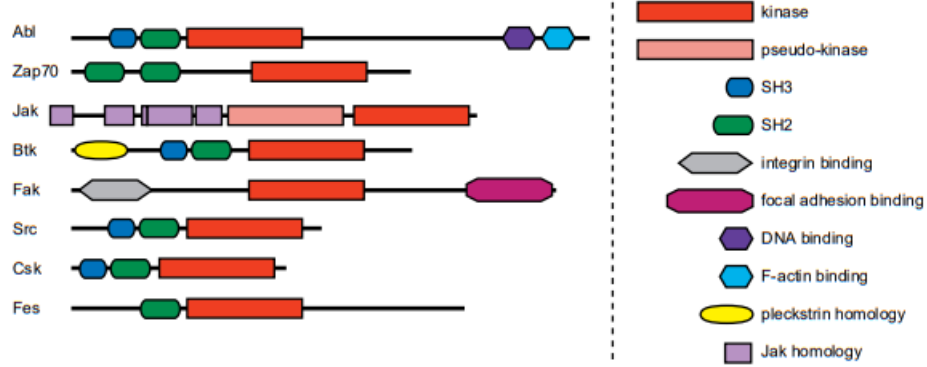
2.1.1. Protein Kinaz Reseptörleri

Protein kinaz hücresel reseptörleri, kullandıkları sinyal mekanizmalarına ve aktive ettikleri biyokimyasal yollara göre Reseptör Tirozin Kinaz (RTK) ve Non Reseptör Tirozin Kinaz (NRTK) olarak ikiye ayrılır (5). RTK’lar integral membran proteinleri olup reseptörün sitoplazmik kuyruğunda lokalize intrinsik kinaz aktivitesi mevcuttur. Ekstrasellüler liganda bağlandıklarında bu kinaz domaini aktive olur (5).

NRTK’lar ekstrasellüler ligand bağlama domaini ve transmembran bölgesi gibi reseptör benzeri özelliklere sahip değildir (8). Ligand bağlayan polipeptidlerin sitoplazmik kuyruğunda intrinsik katalitik aktivite yoktur ve reseptör aktivasyonuna ayrı bir intrasellüler tirozin kinaz katılır (5). Çoğu NRTK’lar sitoplazmada lokalize olup, tirozin kinaz domaini yanında, protein – protein, protein – lipid, protein – DNA etkileşimini düzenleyen domainlere de sahiptirler. Src homoloji 2 (SH2) ve SH3 en sık bulunan protein – protein etkileşim domainleridir. SH2 domaini yaklaşık 100 aminoasit içerir ve fosfotirozin



rezidülerine bağlanır. SH3 domaini yaklaşık 60 aminoasit içerir ve poliprolin tip II sarmal oluşturmak için prolin içeren sekanslara bağlanır (8). Şekil 1’de majör NRTK domain organizasyonları şematize edilmiştir.



Şekil 1. Major NRTK alt ailelerinin domain organizasyonu (Amino terminal solda, karboksil terminal sağda şematize edilmiştir) (8).

2.1.2. Protein Kinazların Yapı ve Fonksiyonları

Protein kinazlar, sinyal transdüksiyonunu düzenleme, metabolizma, transkripsiyon, hücre siklusunun ilerlemesi, sitoskeletal düzenleme, hücre hareketleri, apoptoz ve farklılaşma gibi birçok tüm hücrel süreçleri kontrol ederler. Bu sayede, intrasellüler iletişim, homeostazın fizyolojik yanıtları, immün ve sinir sistemi fonksiyonlarının gerçekleştirilmesinde kritik rol oynarlar (7). Protein kinaz yapısındaki herhangi bir bozulma veya mutasyon, kanser dahil birçok hastalığa yol açmaktadır (6).

Protein kinazlar, yapısal korunmaları yanında, substrat, aktivatör veya inhibitör olarak fonksiyon görece diğer bağlanma ortaklarını tanımada da çok fazla çeşitliliğe sahiptirler. Bu etkileşimlerin özgüllüğü genellikle kinaz domaininin kendi içindeki özel bağlanma bölgeleri ile kodlanır (9). Korunmuş dizi, korunmuş uzamsal yapı ve fonksiyonu belirlerken; ailede korunmamış rezidü, loop ve eklemeler protein kinazın bireysel fonksiyonlarını belirler (10).

2.1.3. Protein Kinazların Katalitik Domaini

Protein kinazların katalitik domaini bütünüyle korunmamıştır, daha ziyade yüksek ve düşük korunumlu alternatif bölgelerden oluşmuştur ve düşük korunmuş alanlarla ayrılan 11 major korunmuş subdomain tanımlanmıştır. Katalitik fonksiyon sırasında, korunmuş alt domainler, doğrudan aktif bölgenin bileşenleri olarak veya dolaylı yoldan sekonder



yapılarda gerçekleştirilen kısıtlamalar yoluyla rol oynarlarken; korunmayan bölgeler, muhtemelen, korunmuş bölgeleri bir araya getiren kalıntılar olarak fonksiyon gören loop yapılarında yer almaktadır (11).

Katalitik alan karakteristik olarak; küçük bir amino terminal (N-lob) ile büyük bir α -sarmal karboksi terminal (C-lob) ve bunların bağlantılı olduğu küçük bir bağlantı bölgesinden oluşur. Küçük ve büyük lobları birbirine bağlayan bölge (hinge), aktif bölge olan ATP'nin bağlandığı katalitik yarığı oluşturur. Yarığın hidrofobik rezidüleri ATP için bağlanma cebi oluşturur. Yüklü rezidüler ATP fosfatı ve iki değerlikli katyonu bağlar, konumlandırır ve katalizde yer alır (12). N ve C-loblarının yönelimleri ve aktif bölgedeki korunmuş rezidüler, kinaz domaininin katalitik fonksiyonunun aktif ve inaktif konformasyonlarının oluşumunu koordine eder (13).

2.1.3.1. Fosfat Bağlayıcı Loop (P-Loop)

P-loop fosforilasyon katalizi sırasında ATP'yi aktivasyon bölgesinde tutucu olarak işlev görür ve sadece ATP'nin transfer edilemeyen fosfat atomu ile etkileşime girer. Glisin (Gly) zengin loop ve AXK (Alanin-X-Lizin) motifine sahip olup yüksek oranda korunmuştur. AXK motifindeki en önemli aminoasit lizindir (Lys) (4). Aktif durumda Lys, C-sarmalının korunmuş Glutamik asit (Glu) rezidüsü ile tuz köprüsü oluşturur (α C-in) ve ardından ATP'yi tutmak ve yönlendirmek için, ATP'nin α ve β fosfatları ile etkileşir. C-sarmalın N terminali kataliz için suboptimal bir pozisyona rotasyon yaparsa (α C-out) kinaz inaktif duruma geçer (4, 14).

2.1.3.2. Aktivasyon Loop (A-Loop)

Aktivasyon loop 20-30 aminoasit uzunluğunda olup yüksek oranda korunmuş olan DFG (Asp-Phe-Gly) ve APE (Ala-Pro-Glu) motiflerini içerir (15). İnaktif konformasyonda A-loop protein yüzeyine çökerek substrat bağlanmasını bloke eder ve kinaz inaktif hale gelir (15).

DFG motifinin aktif konformasyonu fenilalanin (Phe) yan zincirinin konumuyla belirlenir. Aktif formda (DFG-in) DFG motifinin Phe rezidüsü C-sarmal dışında konumlanırken, yüksek oranda korunmuş Asp rezidü, ATP'nin β fosfatının oksijen atomu ile direkt etkileşime giren divalan Mg^{+2} ile bağlanabilecek bir pozisyona geçer. DFG-out konformasyonda DFG motifindeki Phe ile Aspartik asit (Asp) yer değiştirir ve Phe rezidü ATP bağlanma cebine yerleşir, Asp aktif alan dışında kalır. DFG-intermediate



konformasyonda Phe C-sarmal cebi dışında DFG-in ile DFG-out arasında bir yerde konumlanır (15).

2.1.3.3. Katalitik Loop

Katalitik loop, substrat A-loop'a bağlandığında Y/HRD motifinin Asp ile etkileşir, Asp rezidü tirozin, serin veya treonin rezidülerinin γ fosfat transferini kataliz eder (4).

- **Gatekeeper:** ATP bağlanma alanında, ATP'nin yerleşmediği hidrofobik bir kavite vardır. Gatekeeper, bu kavitenin herhangi bir molekül ile bloke edilmesini önler. Boyut ve şekli, N ve C-loblarını birleştiren hinge bölgesinin ilk aminoasitine bağlıdır. Rezidü büyük ise (CDK2'deki Phe-80 gibi) inhibitör girişi sterik olarak bloke olurken, daha küçük rezidüler (B-RAF'daki Thr-529 gibi) inhibitörün cebe girmesine ve bağlanmasına izin verir (4).

2.1.4. Aktif ve İnaktif Protein Kinaz Yapıları

Tüm protein kinazlarda katalizde önemli olan ve yukarıda tartışılan bu korunmuş rezidüler K/E/D/D (Lys/Glu/Asp/Asp) imzası olarak bilinir (6). Asp tüm protein kinazlarda en çok korunan rezidülerden biridir (14).

Aktif konformasyonda protein kinaz domaininin K/E/D/D motifi ve hidrofobik omurga rol oynar (6, 16). Aktivasyon durumları; DFG-Asp (in: aktif; out: inaktif), α C-sarmal (in: aktif; out: inaktif) (16, 17), A-loop (açık: aktif; kapalı: inaktif) (16) ve düzenleyici omurga (lineer: aktif; çarpık: inaktif) olarak bilinir (17). K/E/D/D rezidülerinden Lys ve Glu N-loba, iki Asp rezidüsü C-loba dahildir (6).

2.1.5. Protein Tirozin Kinaz Alt Aileleri

Protein tirozin kinazlar primer yapılarına ve katalitik domain evrimsel ilişkisine göre, Src, Abl alt aile üyeleri, üç farklı growth faktör reseptör alt ailesi ve diğer reseptör benzeri protein ailesi olmak üzere gruplandırılmışlardır (11).

1. Src alt ailesi
2. Abl alt ailesi
3. Epidermal growth faktör reseptör alt ailesi
4. İnsülin reseptör alt ailesi
5. Platelet derive growth faktör reseptör alt ailesi
6. Diğer reseptör benzeri protein tirozin kinazlar (TKR11, TKR16)



2.1.5.1. Abl1 (Abelson) Kinaz (Abl)

Protein tirozin kinaz ailesinin Abl1 alt ailesi, Abl1 geni tarafından kodlanmaktadır. Abl1 onkojeni kromozom 9'un uzun kolunda lokalizedir (18). Abl geni ilk defa Abelson fare lenfosarkom virusunda tümöral bir gen olarak saptanmıştır ve Abl1 olarak tanımlanır. Abl2, Abl1 ile dizi benzerliği olan paralog bir gendir (19). Abl1 kinaz intrasellüler bir NRTK'dir.

Abl1 bir master switch kinaz değildir. Eğer bir protein kinaz spesifik bir sinyal ile aktive ediliyor ve fosforilasyon sinyalini bu süreçle arttırıyorsa bu master switch kinaz etkisidir. Abl1 spesifik bir büyüme faktörü, spesifik bir ikinci mesajcı veya spesifik bir başka kinaz tarafından aktive edilebilir. Epidermal growth faktör reseptör (EGFR), platelet-derive growth faktör reseptör (PDGFR), vasküler endotelial growth faktör reseptör (VEGFR) gibi RTK'lar dahil birçok farklı ekstrinsik ligand, ayrıca DNA hasarı, oksidatif stres gibi intrinsik sinyaller tarafından aktive edilebilmektedir (20).

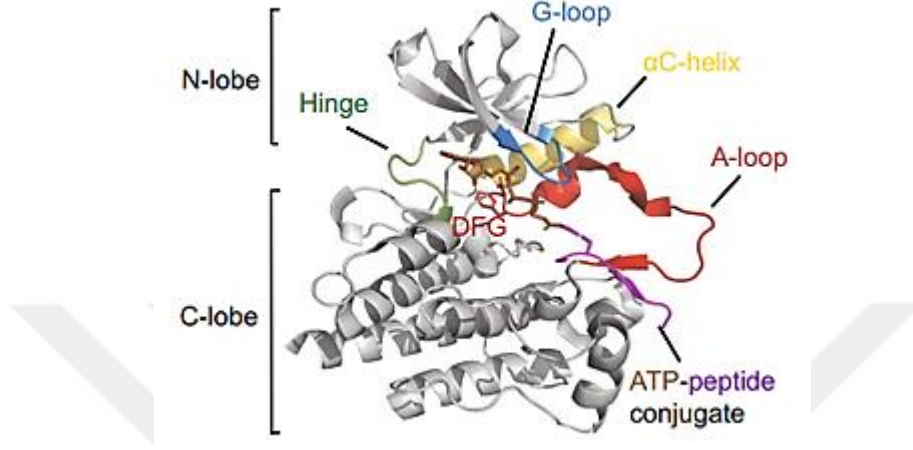
2.1.5.2. Abl1 Kinaz Enziminin Yapısı

Abl1 kinaz bölgesi, ATP fosfatının, protein ve peptidlerin tirozin rezidülerine transferini kataliz eder. Amino terminal (N-lob) kısım, 5 antiparalel β -zincir ve α C sarmalı olarak adlandırılan tek bir α -sarmaldan oluşur. Bu kısımda yer alan SH1 domaini katalizi, SH2 domaini fosfotirozin bağlanmasını ve SH3 domaini de kinaz inhibisyon fonksiyonunu düzenler (21). Karboksi terminal (C-lob) temelde sarmaldır ve peptid – substrat bağlanma bölgesini kapsar. Bu lobda nüklear lokalizasyon için gerekli lizin zengin motif, ikili DNA bağlayıcı domain, F ve G aktin bağlayıcı domainler bulunur (8, 21). Kinaz aktivitesi ve membran lokalizasyonunda rol oynayan miristolizasyon için sinyal sekansına sahip N terminal (N-cap) bölgesi, kinaz alanına ilave olmuştur (Şekil 4). N ve C-loblar arasında yer alan aktif bölge, her iki lobun korunmuş aminoasitlerini içerir (13).

N-lobda glisin zengin loop (GXGX Φ G) bulunur ve P-loop olarak bilinir. Abl1 Φ 'i Tyr253'tür. P-loop oldukça esnektir ve bağlı ATP molekülünün β ve γ fosfatlarının üzerine kıvrılır. Katalitik loop bazı Abl1'de Asp363'tür ve fosfor transfer reaksiyonunda rol oynar. Bağlı ATP'nin adenini, N ve C lobları birleştiren hinge bölgesinin atomları ile 2 hidrojen bağı oluşturur. ATP bağlanma cebinin arkasında bulunan rezidü, inhibitör spesifikliğinden ve bağlanmasından sorumlu "gatekeeper" rezidüsüdür. Bu rezidü Abl1'de Thr315'tir. Kinazın en esnek segmenti A-looptur ve kinaz aktivasyonunda ana rolü üstlenir. A-loopta DFG motifi (Asp381-Phe382-Gly383) ve merkezde Tyr393 bulunur (22) (Şekil 2). Abl1 A-



loop, aktif konformasyonda açık iken, inaktif konformasyonda kapalıdır. Açık pozisyonda protein substratı C-loba bağlanabilirken, kapalı konformasyonda substrat bağlanması bloke olur (6). Abl1 kinazı aktif konformasyonda iken Tyr393 fosforiledir (23).



Şekil 2. Abl1 kinaz enziminin katalitik domaini (24)

2.1.5.3. Abl Kinazın Otoinhibisyon Mekanizmaları

Abl1 kinazın enzimatik aktivitesi otoinhibitör mekanizmalarla sınırlandırılır. Amino terminal glisinine bağlı bir miristol grubu kinaz domaininin bir yüzey cebine yerleşerek otoinhibitör katlanmaya yardımcı olur. Kısa bir aminoterminal “cap” sekansı ilave yüzey etkileşimi sağlayarak inaktif konformasyonu stabilize eder (19). SH3 bir integral prolin zengin motife (PXXP) bağlanır ve bu intramoleküler SH3/PXXP etkileşimi kinazı inaktif konformasyonda kilitler. SH3 domain delesyonu veya internal PXXP motifinin mutasyonları bu otoinhibitör etkileşimi bozarak Abl kinaz aktivasyonuna yol açar (20).

2.1.6. Bcr (breakpoint cluster region) Geni

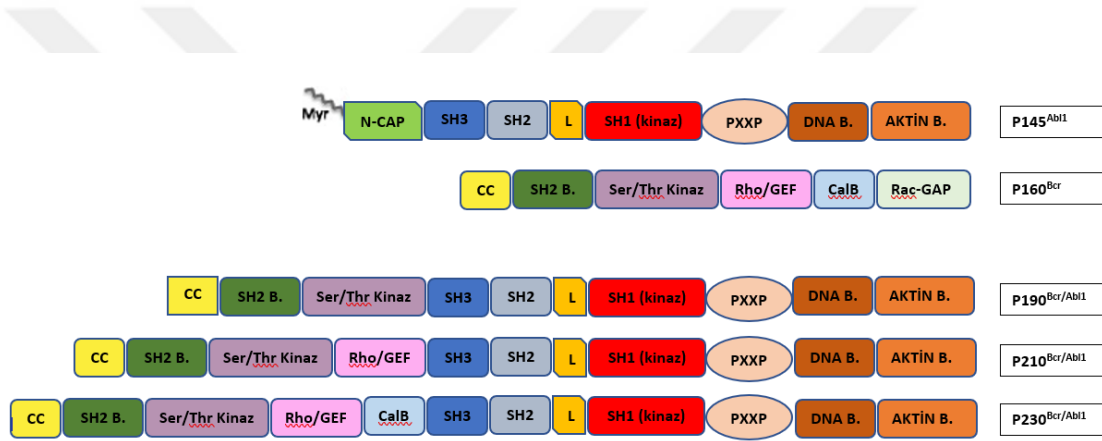
Bcr geni, 22. kromozomun uzun kolunda fonksiyonu bilinmeyen bir gende lokalizedir (18). Birçok fonksiyonel domainden oluşan kompleks bir moleküldür (25) (Şekil 3). Bcr hematopoetik dokuda yüksek oranda eksprese edilir ve hematolojik malignansilerde PDGFRA, RET, Jak2 gibi çok sayıda kinazla füzyon oluşturduğu tespit edilmiştir. Bu yatkınlığın nedeni tam olarak anlaşılamasa da Bcr’nin kromozomal kırılan bölgelerin yakınında bulunmasının, bu sıklığın altında yatan neden olabileceği öne sürülmüştür (26).



Bcr, serin/treonin kinaz domaini ile serin ve treonin rezidüleri üzerinden otofosforile olabilir. Aynı mekanizma ile Bcr/Abl1 de serin ve treonin rezidülerinden otofosforile olabilir. Bcr/Abl1'in otofosforilasyonlarının çoğu Bcr'den gerçekleştirilir (25).

2.1.7. Bcr/Abl Füzyon Proteini ve Hastalık Patogenezindeki Önemi

Abl1 ve Bcr genlerinin translokasyonları sonucu oluşan Bcr/Abl1 kimerik bir onkoproteindir ve KML patogenezinde rol oynar. Bcr/Abl1 proteini hem Bcr, hem de Abl1'den bazı domainlere sahiptir. Bcr kırığının lokalizasyonuna göre oluşan gen ürünü değişir. Örneğin; Bcr/Abl1, akut lenfoblastik lösemide 190 kilodalton (kDA), kronik nötrofilik lösemide 230 kDA iken KML'de p210 kDA'dır (Şekil 3).



Şekil 3. Bcr/Abl1 füzyon proteinlerinin domain şematizasyonu (Soverini'den uyarlandı) (18).

Bcr/Abl1 füzyon proteininin Ser/Thr kinaz domaini Tyr177 içerir (B). Tyr177 fosforilasyonu, Bcr/Abl1 aracılı lökomogenez için esansiyeldir (27). Abl1 domainlerinden SH1 kinaz domainidir, SH2 ve SH3 diğer proteinlerle etkileşimi düzenler (18).

Abl1 kinaz aktivitesi sıkı kontrol altındayken, Bcr/Abl1'de kontrolsüz aktivasyon meydana gelir. Bu aktivasyonunun nedeni, Bcr füzyonu neticesinde Abl1 N-cap'ının çoğunun kaybedilmesidir. N-terminal cap'i kaybedilince, kritik düzenleyici role sahip miristolasyon sinyal sekans bölgesi de kaybedilmiş olur (27). Normal şartlarda, N-lob miristik asit grubu kinaz domaininin C-lobundaki derin hidrofobik cebe bağlanır, bu da otoinhibisyona yol açar (18). Bcr/Abl1'de ise N-cap ve miristik asitin SH3 ve SH2 ile negatif düzenleyici etkileşimi kaybedilir. İlave olarak Bcr'den gelen CC (coiled-coil) domaini N-terminale katılır. Bu domain Bcr/Abl1 oligomerizasyonuna ve bunun sonucunda çok sayıda



Abl1 kinaz domainlerini yan yana getirerek kinaz aktivasyonuna katkıda bulunan aktivasyon ve diğer bölgelerin fosforilasyonuna yol açar (13). Sonuçta patogenetik ve lökomojenik Bcr/Abl1 tirozin kinaz aktivitesi ortaya çıkar (19).

Bcr/Abl1 proteininde hidrofobik omurgayı, Met290, Leu301, His361 ve Phe382 rezidüleri oluşturur. Phe382 aynı zamanda DFG motif üyesidir. Phe382 konformasyon değişiklikleri (DFG-in, DFG-out) omurga stabilizasyonunu etkiler (28).

2.1.8. Protein Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Protein kinaz inhibitörleri genel olarak, geri dönüşümlü (kovalent olmayan), geri dönüşümsüz (kovalent), ATP ile yarışmalı ve allosterik bağlanma özelliklerine göre sınıflandırılır (14, 18). Buna göre kinaz inhibitörleri Tip I – VII olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1) (16, 29).

- **Tip I İnhibitörler:** Tip I konformasyonda Tyr393 fosforillenmiş durumdadır (30). Tip I inhibitörler, protein kinazın ATP bağlanma bölgesine ATP ile yarışmalı ve geri dönüşümlü (reversible) bağlanırlar (6). Kinazın aktif, DFG-in ve C-in konformasyonuna bağlanırlar (31). DFG-in konformasyonunda, A-loop DFG motifinin aspartik asit yan zinciri kinazın içine doğru yer değiştirir ve ATP bağlanma bölgesinde hizalanır (29). Tip I inhibitörler ATP'den daha selektif olabilmek için tipik olarak sadece ATP adenin grubunun bağlandığı alana yerleşmezler, bunun yanında farklı proksimal bölgelere, özellikle de ön cep, hidrofobik cep, DFG motifi ve P-loop bölgesine de uzanırlar (32).
- **Tip I^{1/2} İnhibitörler:** ATP ile yarışmalı olarak kinazın inaktif, DFG-in, C-out konformasyona bağlanırlar (31).
- **Tip II İnhibitörler:** Tip II konformasyonda A-loop Tyr393 fosforillenmemiş durumdadır (30). Tip II inhibitörler ATP ile yarışmalı olarak kinazın inaktif, DFG-out (C-in veya C-out) konformasyonuna bağlanırlar (31). Tip II inhibitörler, ATP adenininin bağlanma bölgesini doldurmanın yanında, DFG-out motif ve allosterik cebe de bağlanırlar. Allosterik cep bölgesine bağlanmalarına rağmen tip I inhibitörlerden daha selektif değildirler (32). Tip II inhibitörleri arka yarığa doğru uzanıyorsa IIA, uzanmıyorsa IIB inhibitör olarak adlandırılır (16).
- **Tip III İnhibitörler:** Katalitik ATP bağlanma alanına uzaktan bağlanarak kinaz aktivitesini allosterik olarak inhibe ederler. Adenin bağlanma cebinde ATP bağlanma bölgesine yakın bağlanan allosterik inhibitörler tip IIIA, daha uzak bir yere

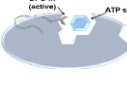
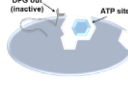
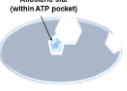
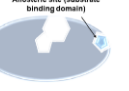
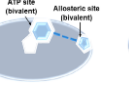
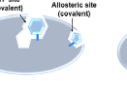
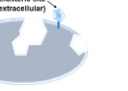


bağlananlar tip IIIB kabul edilir (29). Bu inhibitörler toksisiteyi azaltmak ve gatekeeper mutasyon direncinin üstesinden gelmek amacıyla geliştirilmiştir (33).

- **Tip IV İnhibitörler:** ATP bağlanma bölgesi dışında bir bölgeye bağlanırlar (29). Bu tip inhibitörlerin potansiyel avantajı, tüm substratlar için değil, bazı substratlar için fosforilasyonu bozmasıdır (33).
- **Tip V İnhibitörler:** Bivalan inhibitörlerdir. Geri dönüşüz olarak aktif kinaz bölgesi ile peptid motifine bağlanırlar. ATP bağlanma bölgesi dışında kendine özgü bir yapıya bağlanmaları, bu grup ajanları oldukça selektif ve etkin yapar (29).
- **Tip VI İnhibitörler:** İnhibitörün reaktif elektrofilik grupları ile nükleofilik sisteinlerin etkileşimi yoluyla kinaz hedeflerine kovalent bağlanırlar (29). İnhibitöre eklenen reaktif elektrofilik bir grup primer olarak nükleofilik sistein ile ve daha az da lizin, aspartik asit ve tirozin ile kovalent etkileşime girer (33). Sistein kataliz için gerekli değildir fakat ATP bağlanma alanını kalıcı olarak bloke edebilir (31).
- **Tip VII İnhibitörler:** Klasik olmayan allosterik inhibitör olarak tanımlanırlar. Reseptör tirozin kinazların ekstrasellüler domainlerini hedeflerler. Bu inhibitörler diğer inhibitörlerden daha küçüktür ve kinaz domaini / ligand / polipeptid bağlanma alanlarına bağlanıp direkt blokaj yapmazlar (29).



Tablo 1. Protein kinaz inhibitörlerinin sınıflandırılması (16, 29)

	Tip I	Tip II (A/B)	Tip III	Tip IV	Tip V	Tip VI	Tip VII
Gösterim							
Bağlanma alanı	ATP alanı (aktif)	ATP alanı ve DFG cebi (inaktif)	ATP cebi içinde	Substrat bağlayıcı domain	İki bölge arasında uzanır (Bivalan)	ATP veya diğer alanlar	Ekstrasellüler allosterik alan
İnhibisyon özelliği	ATP yarışmalı	ATP yarışmalı	Allosterik inhibitör	Allosterik inhibitör	Allosterik (bivalan inhibitör)	Kovalent inhibitör	Kovalent inhibitör
ATP-yarışmalı	Evet	Evet	Hayır	Hayır	Değişken	Hayır	Hayır
Geri dönüşlü	Evet	Evet	Evet	Evet	Evet	Genellikle hayır	Genellikle hayır

2.1.9. Bcr/Abl1 Üzerine Etkili Ajanlar ve Etki Mekanizmaları

KML tedavisinde kullanılan imatinib birinci jenerasyon, dasatinib, nilotinib ve bosutinib ikinci jenerasyon ajanlardır. İkinci jenerasyon ajanlarla daha erken derin moleküler yanıtlar elde edilebilmektedir. Bu tedavilere yanıt kaybı olması durumunda kullanılacak alternatif tedavi olan ponatinib, üçüncü jenerasyon TKİ olarak kabul edilir (34).

- **İmatinib:** FDA (U.S. Food and Drug Administration) tarafından onaylanan ilk küçük molekülü protein kinaz inhibitörüdür. Abl1 kinaz domaininin inaktif konformasyonuna bağlanarak Bcr/Abl1 katalitik aktivitesini inhibe eden bir tip II inhibitördür (16). İmatinib molekülünün Abl1 kinaz selektivitesinin belirleyicileri, A loop başlangıcındaki DFG motifi ile P-loop konformasyonlarıdır. C-Src, Abl1 kinaz ile kinaz domaininde %50, DFG motifi etrafında ve ATP bölgesinde yaklaşık %90 sekans benzerliğine sahip olmasına rağmen farklı inaktif kinaz konformasyonuna sahiptir. Dolayısıyla, c-Src gibi DFG-out konformasyonu yapamayan kinazlar imatinib molekülüne güçlü şekilde bağlayamaz (35). P-loop, imatinib ile kompleks oluşturması sırasında inaktif konformasyon oluşturur. Bu konformasyon, P-loopun Tyr253'ünün imatinibin pirimidin grubu ile yüz yüze aromatik bir etkileşim



oluşturmasını sağlar. Aynı zamanda Phe382 yan zinciri P-loopun aktif konformasyon oluşturmasını önler (35).

- **Dasatinib:** Abl1'in tip I inhibitörüdür. Abl1 kinazın hinge bölgesinde Met318 ile 2 adet, Thr315 yan zinciri ile 1 adet hidrojen bağı oluşturur (23) (16). Bunların yanında Leu248, Gly321, Thr315 metil grubu, Met290, Val299, Ile313, Ala380, Leu248, Tyr253, Val269, Val270, Lys271, Met290, Val299, Ile313, ³¹⁷Phe-Met-Thr-Tyr³²⁰, Leu370, Ala330 ile hidrofobik temas kurar (16). Dasatinib A-loop ile bağılı formda iken Phe382, aktif kinazlarda tipik olarak görüldüğü gibi, ATP tarafından ulaşılamayan hidrofobik cebe gömülür. Dasatinib, Phe382'nin işgal ettiği hidrofobik cebe doğru çıkıntı yapmaz. Bu da, aktivasyon loop'unun neden dasatinib bağılı iken aktif konformasyonda olabilirken, imatinib bağılı iken olamadığını açıklar (23).
- **DCC-2036:** Hem doğal tip, hem de T315I mutant Abl1 enzimi ile DFG-out tip II bağlanma yapar. Abl1 kinazı ATP ile yarışmasız olarak inhibe eder. Thr315 ile direkt bağlanma ilişkisi kurmadan inhibisyon yapan bir ajandır. Abl1'de Arg383, aktif konformasyonda fosforile Tyr393'ü stabilize eden kritik bir partnerdir. İnaktif tip II konformasyonda Arg386 ve Tyr393 birbirinden ayrılır ve Tyr393 substrat cebini doldurmak üzere hareket eder, Arg386 da kinaz içinde Glu282'ye doğru hareket eder. DCC-2036 Glu282/Arg386 arasında hidrojen bağı oluşumunu indükler (30). DCC-2036'nın bağlanma özelliği, dayanıklı tip II inhibisyon yaparak, tip II durumundan tip I durumuna konformasyonel kaçıışı önler. Bu şekildeki tip II inhibisyon, konformasyonel kontrol inhibisyonu olarak adlandırılır (30).
- **Nilotinib:** Abl1 kinazın inaktif konformasyonuna bağlanan bir tip II kinaz inhibitörüdür. Yapısal olarak imatinib ile ilişkilidir. Daha az hidrojen bağı ve daha fazla lifofiliklik oluşturmak ve bu sayede bağlanma afinitesi ve spesifikliğı arttırmak amacıyla imatinib kristal yapısına dayalı olarak oluşturulmuş bir moleküldür (18).
- **Bosutinib:** Abl1 kinazın tip II inhibitörüdür. Ancak DFG-out konformasyonu imatinibin oluşturduğu konformasyonundan farklıdır. Abl1 kinazın DFG-in ve DFG-out konformasyonlarına bağlanabilir. Dolayısıyla aktivitesi için imatinibde olduğu gibi sıkı konformasyon gerekliliğine ihtiyaç duymaz. Abl1 hinge bölgesi rezidüsü Met318 ile H-bağı yapar (36).
- **Ponatinib:** Yapı temelli ilaç tasarım yöntemi ile geliştirilmiş bir moleküldür. Tip II Abl1 inhibitörüdür. Met318, Glu286, Asp381 ile H-bağı oluşturur. Thr315 ile H-bağı oluşturamaz ve bu sayede T315I mutasyonuna etkili olur (18).

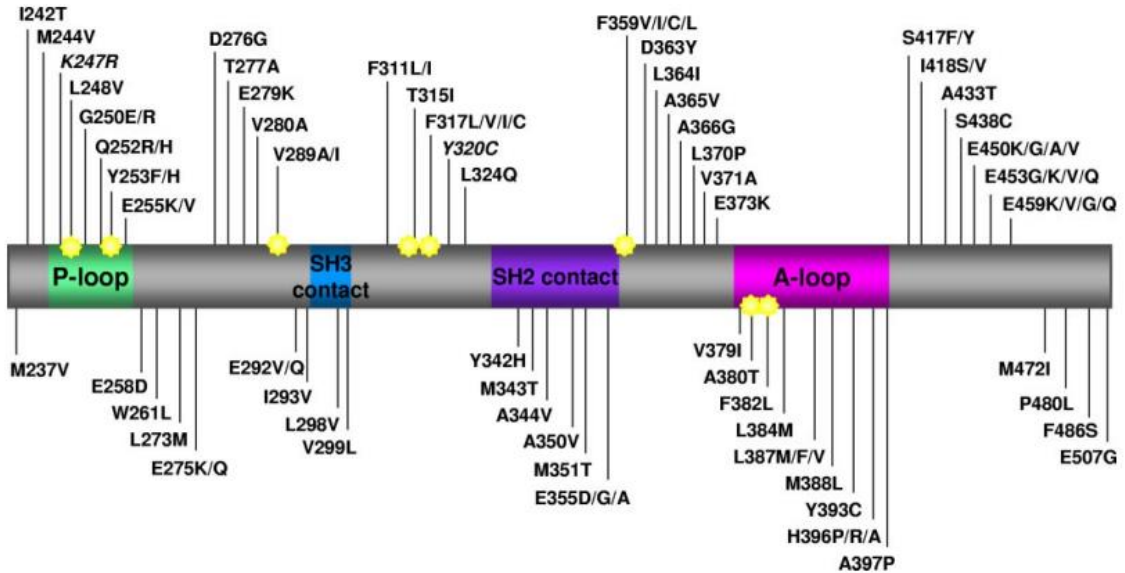


2.1.10. Bcr/Abl1 Tirozin Kinaz İnhibitör Direnci

KML’de TKİ tedavi yanıtınlığı Bcr/Abl1 kinaz bağımlı ve Bcr/Abl1 kinaz bağımsız mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşir. Kinaz bağımlı mekanizma sterik bir engel veya konformasyonel değişikliğe yol açarak kinaz domainine ilaç bağlanmasını bozan bir missense mutasyonu neticesinde, Bcr/Abl1 gen amplifikasyonu yoluyla, hücre içi ilaç alımında azalma veya atılımında artış gibi mekanizmalar yoluyla gerçekleştirilir. Kinaz bağımsız mekanizmada ise hücre proliferasyon ve canlılığını aktive eden JAK/STAT, Wnt/ β -katenin, Src ailesi kinazları gibi alternatif hücre sinyal yollarının aktive edilmesi söz konusudur (37).

2.1.11. Bcr/Abl Kinaz Domain Mutasyonları

İmatinib direnci olanlarda 90’dan fazla Bcr/Abl1 mutasyonu tespit edilmiştir, ancak bir kısım mutasyon daha sık gözlenir (Şekil 4). Farklı mutasyonlar değişken derecelerde TKİ direncine yol açarlar. Sık gözlenen ve TKİ için %50 inhibitör konsantrasyon (IC_{50}) verisi mevcut olan mutasyonlarda, ilgili TKİ tedavisi, en azından standart doz ile tedaviye devam edilmesi önerilmez. Nadir gözlenen ve IC_{50} verisi olmayan mutasyonlarda tedavi değişimine, tedavi yanıtına göre karar verilir (38).



Şekil 4. Bcr/Abl1 kinaz domain mutasyonları (38)



Kinaz domain mutasyonları içinde T315I mutasyonu en dirençli mutasyondur. Birinci basamak tedavi olan imatinib ile ikinci basamak tedaviler olan dasatinib, nilotinib ve bosutinib tedavilerine oldukça dirençlidir (38). Bu mutasyon Abl1 kinazın gatekeeper rezidüsü olan treoninin izolösün ile değişimi sonucunda ortaya çıkar. Thr315 hidrojen bağı oluşturmak suretiyle TKİ ile Abl1 arasında etkileşimi sağlayan kilit rezidüdür (39). T315I mutasyonu neticesinde hem TKİ ile 315 rezidüsü arasında oluşması gereken temel bir hidrojen bağı kaybedilir, hem de hidrofobik cep izolösün tarafından doldurulunca ilacın bu alana girişi bloke olur (37). Ponatinib, T315I dahil çoğu kinaz domain mutasyonlarına etkili bir TKİ'dir. Ancak aynı allelde iki veya daha fazla mutasyonun söz konusu olduğu bazı compound mutasyonlarda ponatinib direnci gözlenir (40).

2.2. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı (BDİT)

Yeni ilaç keşfi ve geliştirilmesi zaman alıcı, uzun süreçli, pahalı bir süreçtir. Bunlarla birlikte piyasaya çıkarıldıktan sonra öngörülemeyen risklerinin olması da diğer bir handikaptır. Bir ilacın marketlere girmesi ortalama 10-15 yıl ve 500-800 milyon dolara mal olur ve bütçenin önemli kısmı sentez ve testler için kullanılır (41). Bilgisayar destekli ilaç tasarımında kullanılan hesaplamalı teknikler, birçok hastalığın tedavisinde yeni bir ilaç molekülünün keşfi ve geliştirilmesine önemli katkılar sağlamaktadır.

Bilgisayar destekli ilaç tasarımları günümüzde birkaç yöntemle gerçekleştirilmektedir. Yapı bilgisi mevcutsa yapı temelli, yapı bilgisi yok ama bilinen bir ligandı varsa ligand temelli ve her ikisi de biliniyorsa de novo ilaç tasarımı yöntemleri uygulanabilir (42). Ligand temelli yöntemlerde özellikle ligand verilerinden oluşturulan modeller, yapı tabanlı yaklaşımlarda hedef makromoleküllerin yapısal verileri kullanılır (43).

2.2.1.1. Yapı Temelli İlaç Tasarımı

Herhangi bir hastalığın tedavisi için hedeflenen proteinlerin üç boyutlu yapısı ve ligand bağlanma alanları kullanılır. Bu yöntemle, protein – ligand etkileşimleri, bağlanma enerjisi ve liganda bağlı reseptörde gerçekleşen konformasyon değişiklikleri anlaşılabilir (44). Hedef biyomoleküllerin yapıları ile ligandın en uygun konformasyondaki bağlanmasının serbest enerjisi hesaplanır ve böylece ligandın hedef yapıya karşı olan afinitesi tahmin edilir (42). Yöntemin aşamaları temel olarak; hedef yapının hazırlanması, ligand bağlanma alanının belirlenmesi, kütüphanelerden bileşiklerin



oluşturulması, moleküler kenetleme, moleküler dinamik simülasyonlar ve bağlanma enerjilerinin hesaplanmasından oluşur (44). HIV proteaz inhibitörü amprenavir, bir antibiyotik olan norfloksasin, karbonik anhidraz inhibitörü dorzolamid yapı temelli ilaç tasarım yöntemi ile geliştirilmiş ilaçlara örnektir (44).

2.2.1.2. Ligand Temelli İlaç Tasarımı

Hedef reseptörün üç boyutlu yapısı yoksa, o hedef proteine karşı etkili olduğu bilinen aktif bileşiklerin fizikokimyasal ve yapısal özellikleri tanımlanarak uygulanan bir yöntemdir (44). Farmakofor, QSAR (quantitative structure activity relationship) ve yapay zekâ tekniklerini kullanır (44).

Kullandığı yöntemler 1-, 2- ve 3- boyutlu olarak sınıflandırılır. Bir boyutlu metodlarda tanımlayıcılar; molekülün yapısal verisi değil, molekül ağırlığı, H-bağı alıcı sayısı, polar yüzey alanı gibi fizikokimyasal özellikleridir. Yöntem, spesifik bir gruba sahip bir ajanın benzer fizikokimyasal özelliklere sahip olduğunu kabul eder. İki boyutlu yöntemler bileşiklerin 2 boyutlu yapılarını kullanır. Üç boyutlu yöntemlerde ise uzamsal oryantasyon kullanılarak her bir atomun koordinasyonu ile en iyi moleküler geometri hesaplanır (43).

2.2.1.3. De Novo İlaç Tasarımı

Bu tasarım yöntemi ile öncelikle hedef molekülün bağlanma bölgesinde yer alan ve ligandla etkileşimde önemli olacak hidrofobik, yüklü, iyonize, H-bağı alıcı ve vericileri gibi özellikli kısımlar belirlenir. Çalışılması planlanan ligandlar bu bölgelere bağlanarak analiz gerçekleştirilir (42). Daha sonra bu bağlanma bölgesinde etki gösteren efektör yapılar mevcut veri tabanlarında araştırılır ve bulunan efektör yapılar mevcut bağlanma bölgesine yerleştirilir ve hedef reseptör üzerinde en etkin yapıya sahip olacak şekilde birleştirilerek tasarım gerçekleştirilir (42). Bu ilaç tasarım yönteminin, daha büyük bir kimyasal bölgenin taranması, daha etkili ve spesifik bileşiklerin tasarımı, mevcut tedavilere ek daha yeni ve daha gelişmiş tedavilerde kullanılmak üzere oluşturulan potansiyel ilaçları geliştirmenin maliyet ve zaman açısından uygun bir çizgide yer alması gibi avantajları bulunmaktadır (45).

2.2.2. ADMET (Emilim, Dağılım, Metabolizma, Atılım, Toksisite)

İlaç keşfi ve geliştirmesi sürecinde etkinlik ve güvenilirlik en önemli unsurlardır. Küçük moleküllerin Emilim, dağılım, metabolizma, atılım, biyoyararlanım ve kan beyin bariyeri geçişini değerlendirilir (46). ADMET analizleri ilaç keşif ve gelişiminin her



aşamasında hayati rol oynarlar (47). Tüm ilaç aday moleküllerine ADMET testi uygulanmalıdır (48).

İn siliko yöntemler, bilgisayar kullanılarak, büyük veritabanlarının taranması suretiye daha hızlı, basit ve ucuz ADMET analizi yapılmasına imkân sağlamıştır. Bununla birlikte bu modeller *in vitro* ve *in vivo* testlerin yerini tamamı ile alamaz. İn vivo testler, altta yatan karmaşık biyolojik süreçlerin değerlendirilmesine de imkân sağlar. İn siliko ADMET testleri ile, belirli sayıda, özelliklerine göre sınıflandırılmış bileşik üzerinden absorpsiyon, dağılım, metabolizma, atılım ve toksisite tahminleri yapılır (46). Lipinski ve arkadaşlarının “Beşler Kuralı” 1997’den beri, bir ilacın oral iyi emilip emilmediğini değerlendiren bir belirteç olarak kullanılmaktadır (47, 49). >5 H-bağ alıcısı, >10 H-bağ vericisi, moleküler ağırlık >500, hesaplanmış LogP (CLogP) >5 veya MLogP >4.15 olması kötü absorpsiyon ve permeabilite ile ilişkilidir (49). Bu kurallardan ≥ 2 ’sinin ihlali halinde bileşik oral yoldan aktif olamaz. Ancak bu kurallar karmaşık doğal bileşikler için geçerli değildir (47).

2.2.3. Moleküler Kenetlenme (Docking):

Moleküler kenetleme yapı temelli ilaç tasarımında en sık kullanılan yöntemlerden biridir. Bu yöntem ile bir molekülün ikinci bir molekülle bağlanması ve bağlı iken kararlı bir kompleks oluşturması sırasında atomların uzayda tercih ettiği konumlanma tahmin edilir. Bağlanma özelliklerinin ortaya konulması, temel biyokimyasal süreçlerin anlaşılmasında ve akılcı ilaç tasarlanmasında çok önemlidir (50).

Küçük molekül – protein ve protein – protein kenetlenmesi olmak üzere iki tip moleküler kenetlenme söz konusudur. Ligandın enzime bağlanması bilgisayar ortamında incelenir. Bağlanma bölgesi (aktif bölge) ligandın proteine bağlandığı bölgedir. Ancak protein – ligand kenetlenmesinde bağlanma bölgesi tanımlaması ile “bağ”dan ziyade ligandın konformasyon, oryantasyon ve pozisyonu kastedilir. Sürekli hareket halinde olan protein ve ligand, bu hareketleri ile en düşük enerjili pozisyona geçer (50). Moleküler kenetleme temelli sanal taramalarda en yüksek bağlanma afinitesi ve doğru bağlanma modu tespit edilir. Bunları hidrofobik, sterik ve elektrostatik verileri birleştirmek ve optimize etmek suretiyle gerçekleştirir. Dezavantajı reseptörlerin hareketsiz olarak değerlendirilmesidir (51).

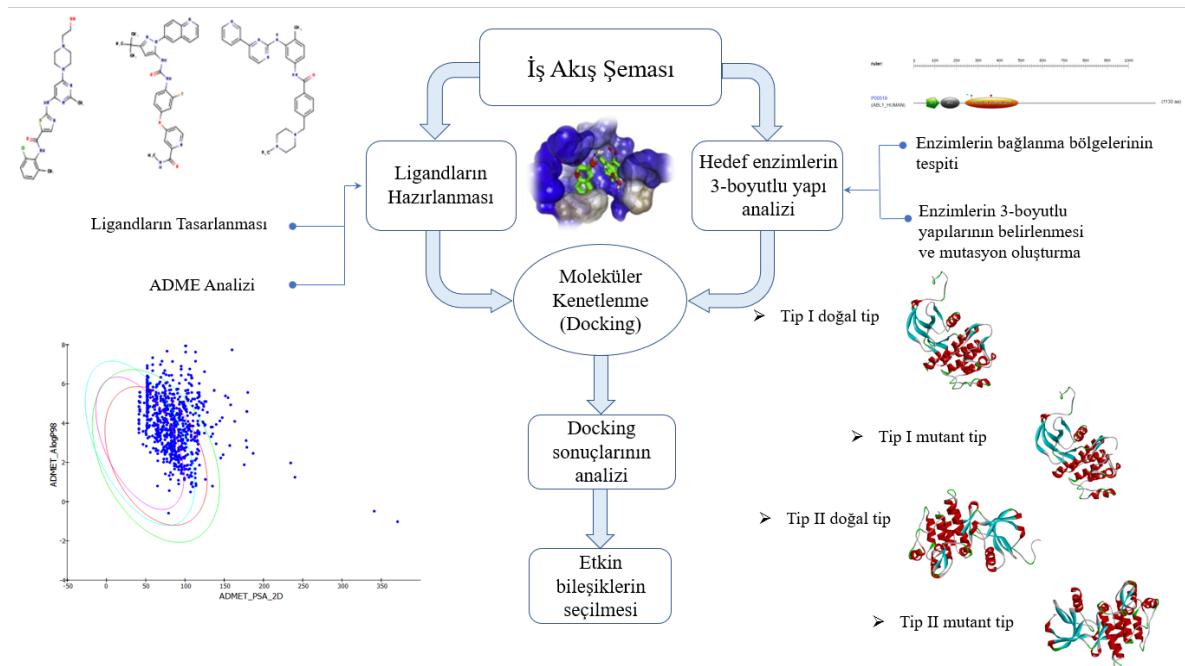


3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasında KML tedavisine yönelik terapötik ajanların ana hedefi olan Bcr/Abl1 füzyon proteininin tirozin kinaz aktivitesine karşı mevcut ilaç moleküllerinden daha etkin, daha spesifik ve daha az yan etkili yeni tirozin kinaz inhibitörlerinin bilgisayar destekli ilaç tasarım yöntemleri ile geliştirilmesini amaçlanmıştır.

Bu amaç kapsamında bu tez çalışması tip I ve tip II inhibisyon değerlendirilmesi amacıyla iki farklı yönden incelenmiştir. Bu doğrultuda, tirozin kinaz aktivitesine sahip Abl1 proteininin mutasyonsuz doğal formu ve dirençli mutasyon olan T315I kinaz domain mutasyonlu formu hedef protein yapıları olarak seçilmiştir.

Çalışmanın ilk aşamasında hedef proteinlerin üç boyutlu yapı analizleri ve 994 bileşiğin yapı optimizasyonları gerçekleştirilmiştir. İkinci aşamada taraması yapılacak 994 adet bileşiğin ADME ve toksisite özellikleri farmakokinetik açıdan değerlendirilmiştir. Üçüncü aşamada hedef doğal ve mutant formdaki tip I ve tip II enzimleri ile 994 kimyasal bileşik arasındaki etkileşim bölgeleri, moleküler kenetlenme yöntemi ile moleküler düzeyde belirlenip biyolojik etkinlik tahminleri yapılmıştır. Şekil 5'te bu tez çalışması için uygulanan yöntemlerin iş akış şeması sunulmuştur.



Şekil 5. İş akış şeması



3.1. Hedef Proteinlerin Yapı Analizi

Ulusal Biyoteknoloji Bilgi Merkezi'nden (National Center of Biotechnology Information - NCBI) Abl1 (proto-oncogene 1, non-receptor tyrosine kinase) gen ve protein (tyrosine-protein kinase Abl1 isoform a [Homo sapiens]) erişim numaraları ve protein sekans uzunluğu bilgilerine ulaşılmıştır (NP_005148.2).

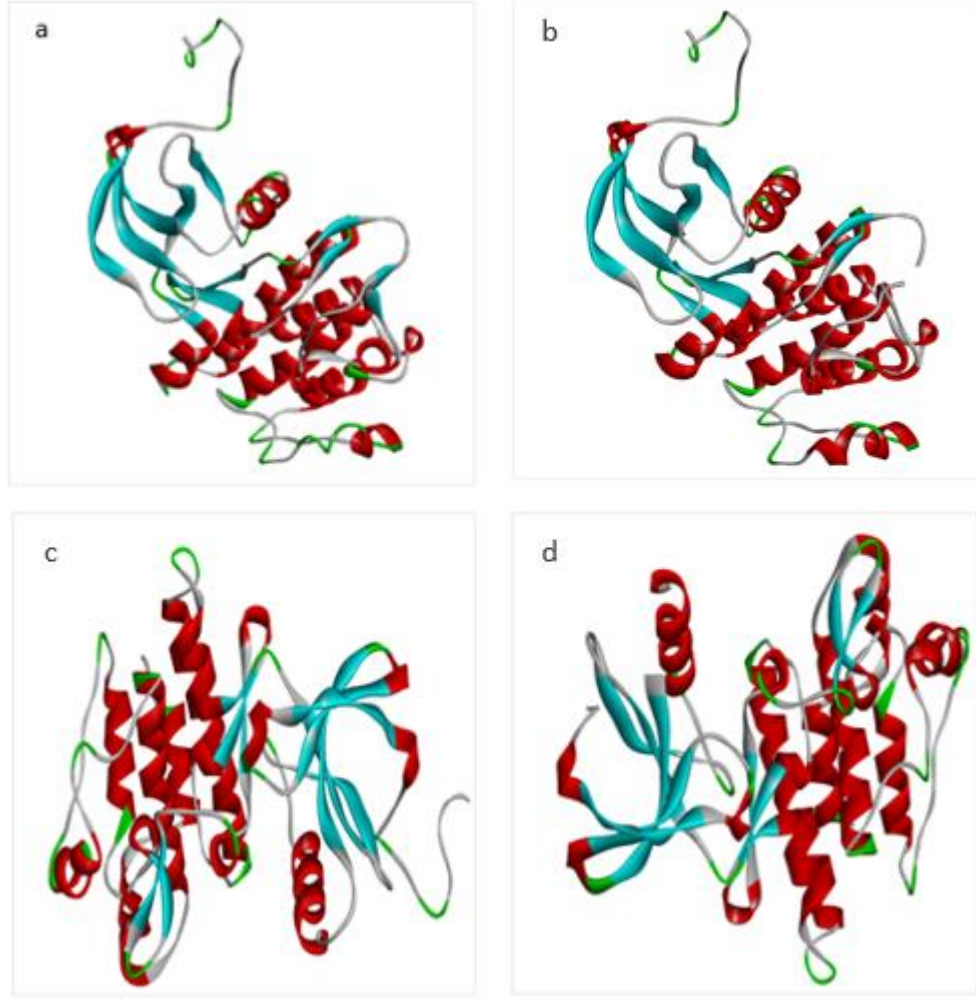
İnsan türüne ait Abl1 proteini için 3-boyutlu yapılar incelenerek tirozin kinaz domain bölgesini (242-493 aminoasit aralığını) kapsayan kristal yapılar değerlendirilmeye alınarak, bunlar içinden en düşük çözünürlüğe sahip, içinde ligandı olan ve hem doğal hem de mutasyonlu kristal yapılar belirlenmiştir.

Mutasyonsuz tip I inhibisyonun hedef enzimi için, protein veri bankasından (<http://www.rcsb.org/>), aktif konformasyonda olan, içinde referans ligandı (Dasatinib) bulunan, 2GQG PDB kodlu, 2.4 Å çözünürlüklü yapı seçilmiştir (Şekil 6a). Bu yapı doğal form olup, T315I mutasyonlu, aktif konformasyonda insan türü için Abl1 kristal yapı mevcut olamaması nedeniyle BIOVIA Discovery Studio (DS) yazılımının (52) Build Mutant protokolü ile Thr315 rezidüsü, Ile315 rezidüsü olacak şekilde mutasyonlu yapıya çevrilmiştir (Şekil 6b).

Mutasyonsuz tip II inhibisyonun değerlendirilmesi için enzimin inaktif konformasyonda içinde referans ligandı (DCC2036) bulunan, 3QRI PDB kodlu, 2.1 Å çözünürlüklü yapı seçilmiştir (Şekil 6c). T315I mutasyonlu tip II inhibisyonun değerlendirilmesi için yine enzimin inaktif konformasyonda olduğu, içinde referans ligandı bulunan, 3QRJ PDB kodlu, 1.82 Å çözünürlüklü kristal yapı seçilmiştir (Şekil 6d).

Seçilen bu proteinlerin üç boyutlu yapıları Discovery Studio programı ile açılarak yapısında bulunan ligand ve su molekülleri çıkarılmıştır. Ardından PDB2PQR yazılımı (<https://www.poissonboltzmann.org>) (53) aracılığı ile fizyolojik pH koşullarında uygun hidrojen atomları eklenerek protonlanma işlemi yapılmıştır.





Şekil 6. Hedef enzimlerin kristal yapıları (a) Aktif konformasyonda mutasyonsuz yapı (PDB: 2GQG), (b) aktif konformasyonda mutasyonlu yapı, (c) inaktif konformasyonda mutasyonsuz yapı (PDB: 3QRJ), (d) inaktif konformasyonda mutasyonlu yapı (PDB: 3QRJ).

3.2. Ligandların Hazırlanması

ZINC (zinc) veritabanından Abl1 proteinine en yüksek afiniteli 994 adet ligand seçilmiştir. Bu ligand yapılarına BIOVIA DS programı ile hidrojen atomları eklenerek .pdb dosya formatında kaydedilmiştir. Hazırlanan bu ligand moleküllerinin Avogadro programı (<http://avogadro.cc/>) (54) ile geometrik optimizasyonları gerçekleştirilmiştir.

3.3. Absorbsiyon, Dağılım, Metabolizma, Atılım, Tosisite (ADMET)

Analiz edilecek 994 ligandın emilim, dağılım, metabolizma, atılım ve toksisitelerini değerlendirmek amacıyla ADMET analizleri yapılmıştır. Bu amaçla, ligandlar (.smile) formatında hazırlanarak Discovery Studio programı ile analiz edilmiştir. ADMET özellikleri 10 tanımlayıcı üzerinden gerçekleştirilmiştir. Oral uygulanma sonrası intestinal emilim PSA-



2D, AlogP98 ve absorpsiyon düzeyi ile; sıvılarda çözünürlük, solubilité ve solubilité düzeyi ile; karaciğer metabolizması CYP2D6 bağlanma düzeyi ile ölçülmüştür. Ayrıca kan beyin bariyeri geçişi hepatotoksisite, plazma proteinlerine bağlanma ve ames mutajenite analizleri gerçekleştirilmiştir. Parametrelerin değerlendirme kriterleri Tablo 2’de sunulmuştur.

Tablo 2. ADMET parametrelerinin tanımlanması

Absorpsiyon		
Düzye	Tanımlama	
0	İyi	
1	Orta	
2	Düşük	
3	Çok düşük	
Solubilité		
Düzye	Değer	İlaç olma ihtimali
0	$\log(S_w) < -8.0$	Aşırı düşük
1	$-8.0 < \log(S_w) < -6.0$	Hayır, çok düşük ama olası
2	$-6.0 < \log(S_w) < -4.1$	Evet, düşük
3	$-4.1 < \log(S_w) < -2.0$	Evet, iyi
4	$-2.0 < \log(S_w) < 0.0$	Evet, optimal
5	$0.0 < \log(S_w)$	Hayır, çok solubil
6	-1000	Uyarı: Bilinmeyen AlogP98
Kan – beyin bariyeri (BBB)		
Düzye	Tanımlama	
0	Çok yüksek penetran	
1	Yüksek	
2	Orta	
3	Düşük	
4	Tanımlanmamış	



3.4. Moleküler Kenetlenme (Docking)

Doğal formdaki Abl1 proteinin tip I inhibisyon mekanizması için seçilen 2GQG .pdb kodlu kristal yapı ile oluşturduğumuz T315I mutasyonlu yapıya bağlı dasatinib bileşiğinin, bağlanmasında önemli role sahip aminoasitler AGFR1.2 (55) programı yardımıyla tanımlanmıştır. Bu doğrultuda, protein-ligand bağlanma bölgesine ait x, y ve z kartezyen koordinatlarının merkezi 44.245, 79.404 ve 39.167, grid kutusuna ait boyutlar 62 Å, 52 Å ve 48 Å, grid boşluğu 0.375 Å olarak belirlenerek .gpf (grid parameter file) dosyası oluşturulmuştur.

Doğal formdaki Abl1 proteinin tip II inhibisyon mekanizması için seçilen 3QRI .pdb kodlu kristal yapı ile bağlı DCC-2036 bileşiğinin, bağlanmasında önemli role sahip aminoasitler AGFR1.2 programı yardımıyla tanımlanmıştır. Bu doğrultuda, protein-ligand bağlanma bölgesine ait x, y ve z kartezyen koordinatlarının merkez 27.029, 14.617 ve 29.038, grid kutusuna ait boyutlar 42 Å, 74 Å ve 52 Å, grid boşluğu 0.375 Å olarak belirlenerek .gpf (grid parameter file) dosyası oluşturulmuştur. Mutasyonlu tip II inhibisyon mekanizması için seçilen 3QRJ pdb kodlu kristal yapı ile bağlı DCC-2036 bileşiğinin, bağlanmasında önemli role sahip aminoasitler AGFR1.2 programı yardımıyla tanımlanmıştır. Bu doğrultuda, protein-ligand bağlanma bölgesine ait x, y ve z kartezyen koordinatlarının merkezi 5.152, -14.078 ve 27.236, grid kutusuna ait boyutlar 38 Å, 74 Å ve 50 Å, grid boşluğu 0.375 Å olarak belirlenerek .gpf (grid parameter file) dosyası oluşturulmuştur.

Hazırlanan grid parametre bilgileri doğrultusunda 994 adet kimyasal molekülün her biri için hem tip I inhibisyon mekanizmasını, hem de tip II inhibisyon mekanizmasını incelemek amacıyla doğal ve mutasyonlu kristal yapılarla çoklu kenetlenme işlemi AutoDock4.2 programı (56) ile gerçekleştirilmiştir. 994 adet kimyasal molekülün hedef proteinlerin bağlanma bölgesine optimum konformasyon taraması amacıyla hibrit bir genetik algoritma olan Lamarckian Genetik Algoritması kullanıldı. Bu analizler için, *Nscore-vals MAX* = 2.500.000, *Ngens MAX* =27.000 standart parametreler ve 100 çalıştırma adımı (koşum) şeklinde ayarlanarak .dpf (docking parameter file) dosyası oluşturulmuştur.

Çoklu kenetleme için hazırlanan parametre dosyaları Raccoon programı (57) ile 994 adet kimyasal molekül ve 4 adet hedef protein yapı için toplam 3976 adet . gpf ve .dpf dosyaları oluşturularak TÜBİTAK ULAKBİM, Yüksek Başarım ve Grid Hesaplama



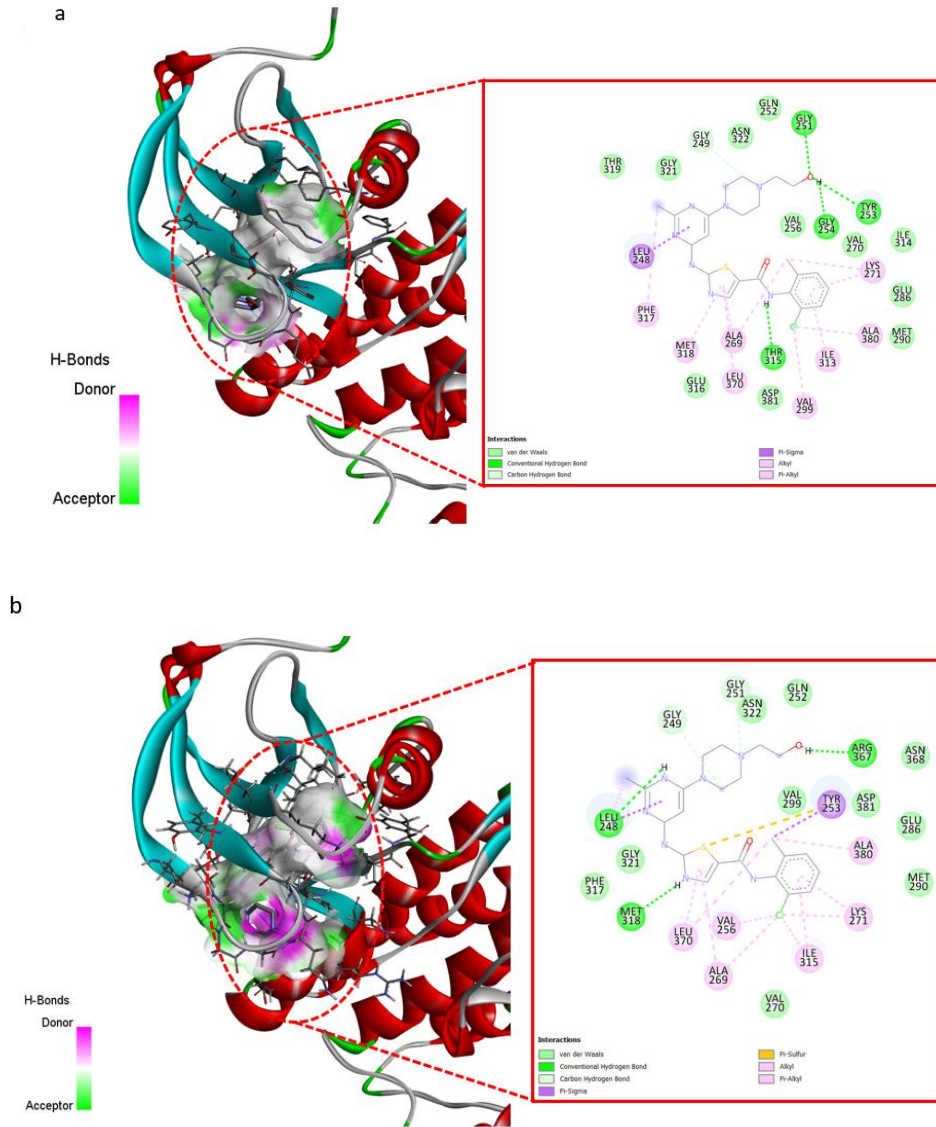
Merkezi'nde (TRUBA kaynaklarında) kenetlenme işlemi gerçekleştirildi. Bu işlem sonucunda, her bir ligandın hedef molekülü ile bağlanma serbest enerjisi (ΔG) ve bağlanma afinitesi hesaplanmıştır. En düşük bağlanma enerjisine sahip moleküllerin enzim – ligand etkileşimleri 2-boyutlu modellenerek moleküller arası etkileşimde önemli role sahip aminoasitler ve bağ türleri değerlendirilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Tip I İnhibisyonun Moleküler Kenetlenme Sonuçları

Tip I inhibisyon mekanizması için belirlenen referans molekül olan Dasatinib ile hem doğal hem de mutasyonlu kristal yapıların kenetlenme karakteristikleri değerlendirilmiştir. Buna göre Dasatinib bileşiğinin, hedef enzimin doğal formunun Gly251, Tyr253, Gly254 ve Thr315 rezidüleri ile H-bağı oluşturduğu gözlenmiştir. T315I mutasyonu varlığında ise Leu248, Met318, Arg367 ile H-bağı ve mutasyon neticesinde 315. rezidüye yerleşen Ile ile alkil bağı yapabildiği gözlenmiştir (Şekil 7. a, b).



Şekil 7. Dasatinib referans molekülünün moleküler kenetleme özellikleri, (a) aktif konformasyonda mutasyonsuz yapı (PDB: 2GQG), (b) aktif konformasyonda mutasyonlu yapı



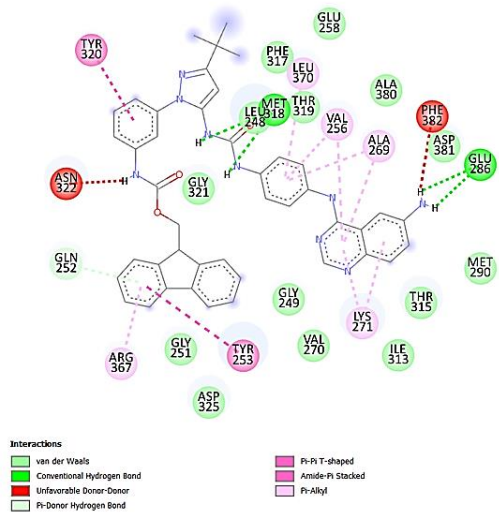
Ayrıca, analizi yapılan 994 bileşikten 36 tanesi Dasatinib bileşiğine göre doğal enzim yapısına daha iyi bağlanma afinitesi göstermiştir. (Tablo 3).

Tablo 3. Doğal enzim ile en yüksek tip I bağlama afinitesi gösteren ilk 10 bileşik

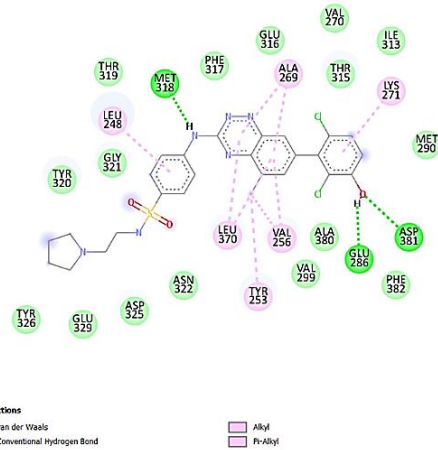
Ligand Numarası	İsim	pKi (LE)	Tip 1 doğal tip	
			K _i (nM)	ΔG kcal/mol
Dasatinib	ZINC000003986735	10.8	13.35	-10.74
221	ZINC000096273048	5.9	0.058	-13.96
776	ZINC000028957685	7.57	0.194	-13.25
806	ZINC000058592599	7.7	0.069	-13.86
870	ZINC000036241952	8.15	0.219	-13.18
901	ZINC000028957672	8.36	0.057	-13.97
911	ZINC000028957682	8.46	0.011	-14.91
912	ZINC000028957678	8.46	0.057	-13.98
921	ZINC000028957661	8.54	0.161	-13.36
972	ZINC000066128696	9.3	0.04	-14.09
986	ZINC000028957649	9.52	0.194	-13.25

Aktif konformasyondaki doğal enzime en düşük bağlanma enerjisi ile bağlananlardan ilk 10 tanesi 221, 776, 806, 870, 901, 911, 912, 921, 972 ve 986 numaralı kimyasal bileşiklerdir. Bu bileşikler -13.25 kcal/mol ile -14.91 kcal/mol arasında bağlanma enerjilerine sahip olup çok güçlü bağlanma afinitesi göstermişlerdir. Bu ligandların protein bağlantılarının 2-boyutlu görüntüleri Şekil 8’de sunulmuştur.

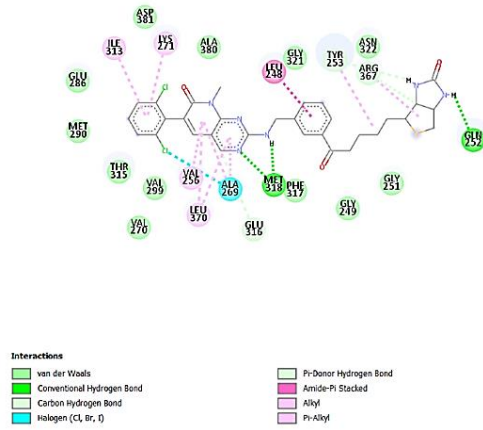




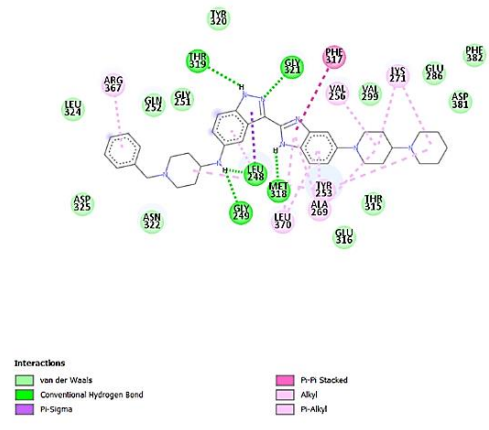
221. Ligand (BE= -13.96)



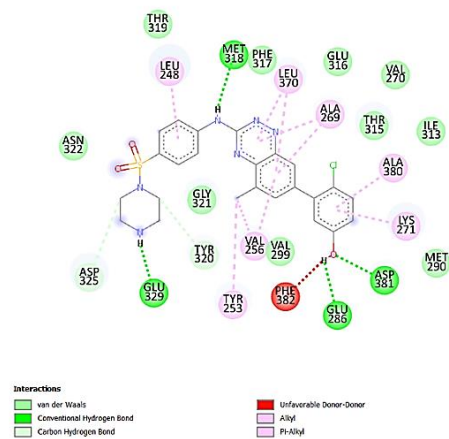
776. Ligand (BE= -13,25)



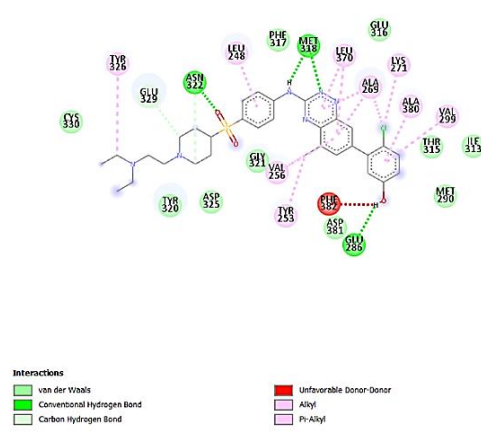
806. Ligand (BE= -13.86)



870. Ligand (BE= -13.18)

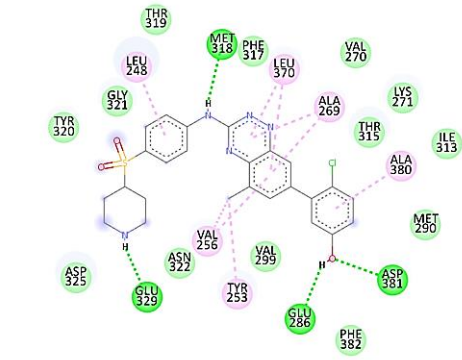


901. Ligand (BE= -13.97)



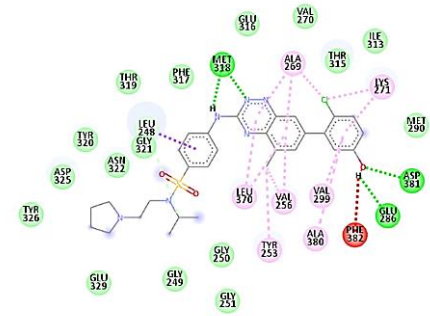
911. Ligand (BE= -14.91)





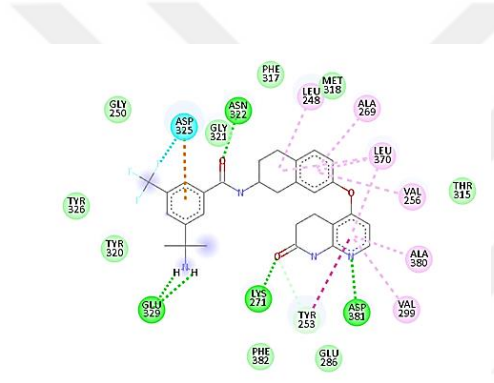
Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Carbon Hydrogen Bond
 Unfavorable Donor-Donor
 Pi-Sigma
 Alkyl
 Pi-Alkyl

912. Ligand (BE= -13.98)



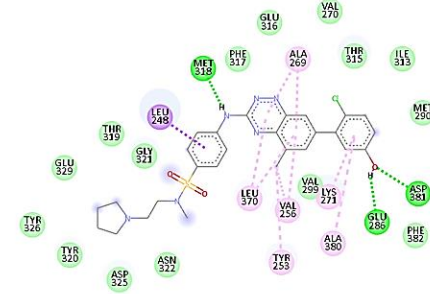
Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Carbon Hydrogen Bond
 Unfavorable Donor-Donor
 Pi-Sigma
 Alkyl
 Pi-Alkyl

921. Ligand (BE= -13.36)



Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Carbon Hydrogen Bond
 Halogen (Fluorine)
 Pi-Anion
 Pi-Pi Stacked
 Alkyl
 Pi-Alkyl

972. Ligand (BE= -14.09)



Interactions
 van der Waals
 Conventional Hydrogen Bond
 Pi-Sigma
 Alkyl
 Pi-Alkyl

986. Ligand (BE= -13.25)

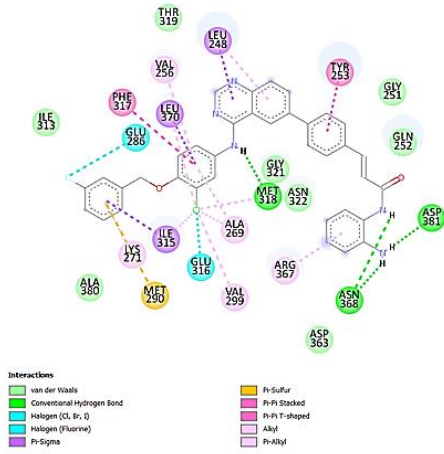
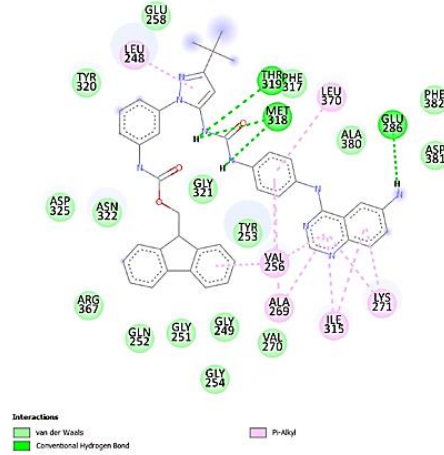
Şekil 8. Aktif konformasyondaki doğal form enzim ile moleküler kenetlenme sonrası en yüksek bağlanma enerjisi gösteren 10 bileşiğin 2-boyutlu etkileşimleri

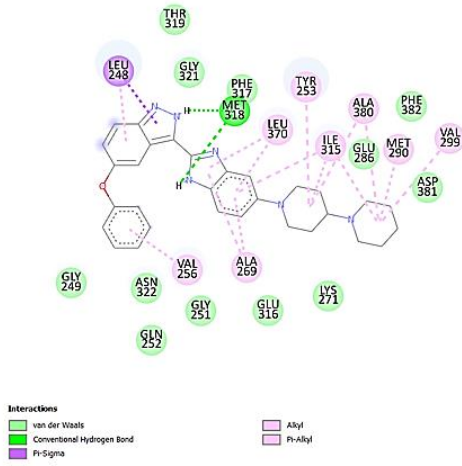
Aktif konformasyondaki mutant formdaki enzim yapısına, Dasatanib bileşiğine göre daha yüksek bağlanma afinitesi ile bağlanan bileşikler 64, 221, 766, 889, 901, 911, 912, 921, 943 ve 972 numaralı bileşiklerdir. Bu bileşikler -12.97 kcal/mol ile -14.27 kcal/mol arasında bağlanma enerjilerine sahip olup çok güçlü bağlanma afinitesi göstermişlerdir (Tablo 4). Bu ligandların protein bağlantılarının 2 boyutlu görüntüleri Şekil 9'de sunulmuştur. Diğer ligandlar ile aktif konformasyondaki hedef enzimler arasında gerçekleştirilen moleküler kenetlenme sonuçları Ek 1'de (Tablo 8) sunulmuştur.



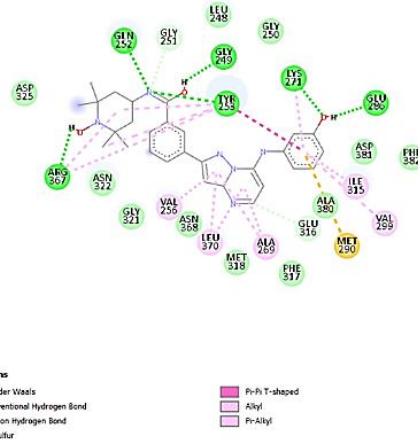
Tablo 4. Mutant enzim ile en yüksek tip I bağlama afinitesi gösteren ilk 10 bileşik

Ligand Numarası	İsim	pKi (LE)	Tip 1 mutant	
			K _i (nM)	ΔG kcal/mol
Dasatinib	ZINC000003986735	10.8	49.11	-9.97
64	ZINC000066251587	5.31	0.310	-12.97
221	ZINC000096273048	5.9	0.213	-13.19
766	ZINC000036176898	7.52	0.117	-13.55
889	ZINC000101499124	8.3	0.217	-13.18
901	ZINC000028957672	8.36	0.131	-13.48
911	ZINC000028957682	8.46	0.064	-13.90
912	ZINC000028957678	8.46	0.125	-13.51
921	ZINC000028957661	8.54	0.291	-13.01
943	ZINC000028957676	8.77	0.339	-12.92
972	ZINC000066128696	9.3	0.034	-14.27

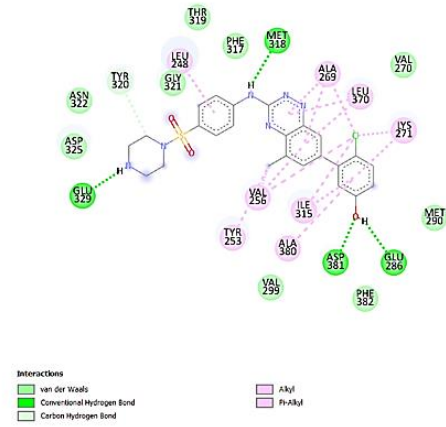
**64. Ligand (BE = -12.97)****221. Ligand (BE = -13.19)**



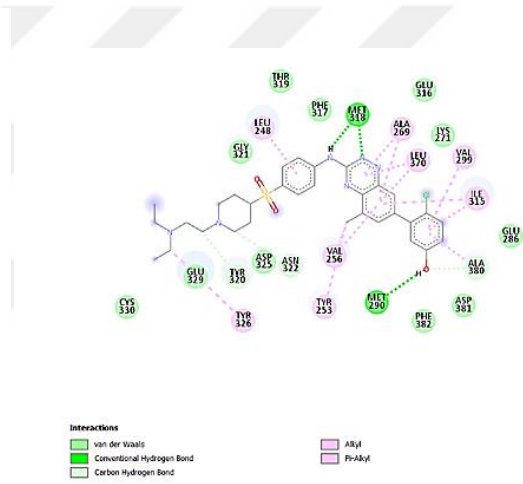
766. Ligand (BE= -13.55)



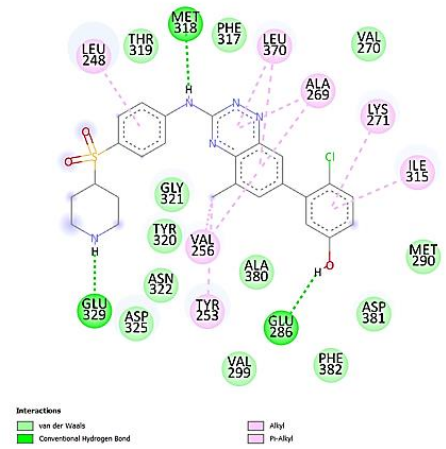
889. Ligand (BE= -13.18)



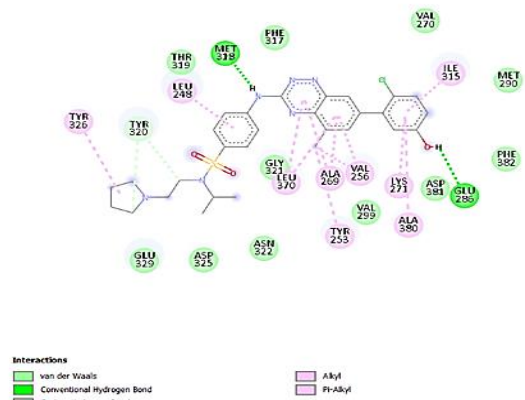
901. Ligand (BE= -13.48)



911. Ligand (BE= -13.90)

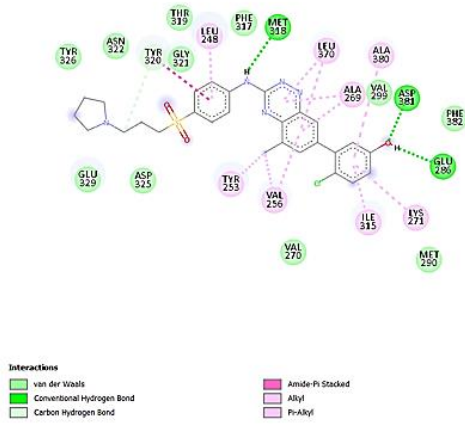


912. Ligand (BE= -13.51)

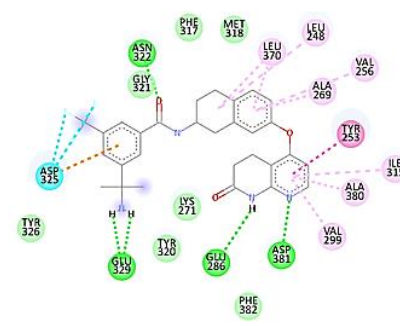


921. Ligand (BE= -13.01)





943. Ligand (BE= -12.92)



972. Ligand (BE= -14.27)

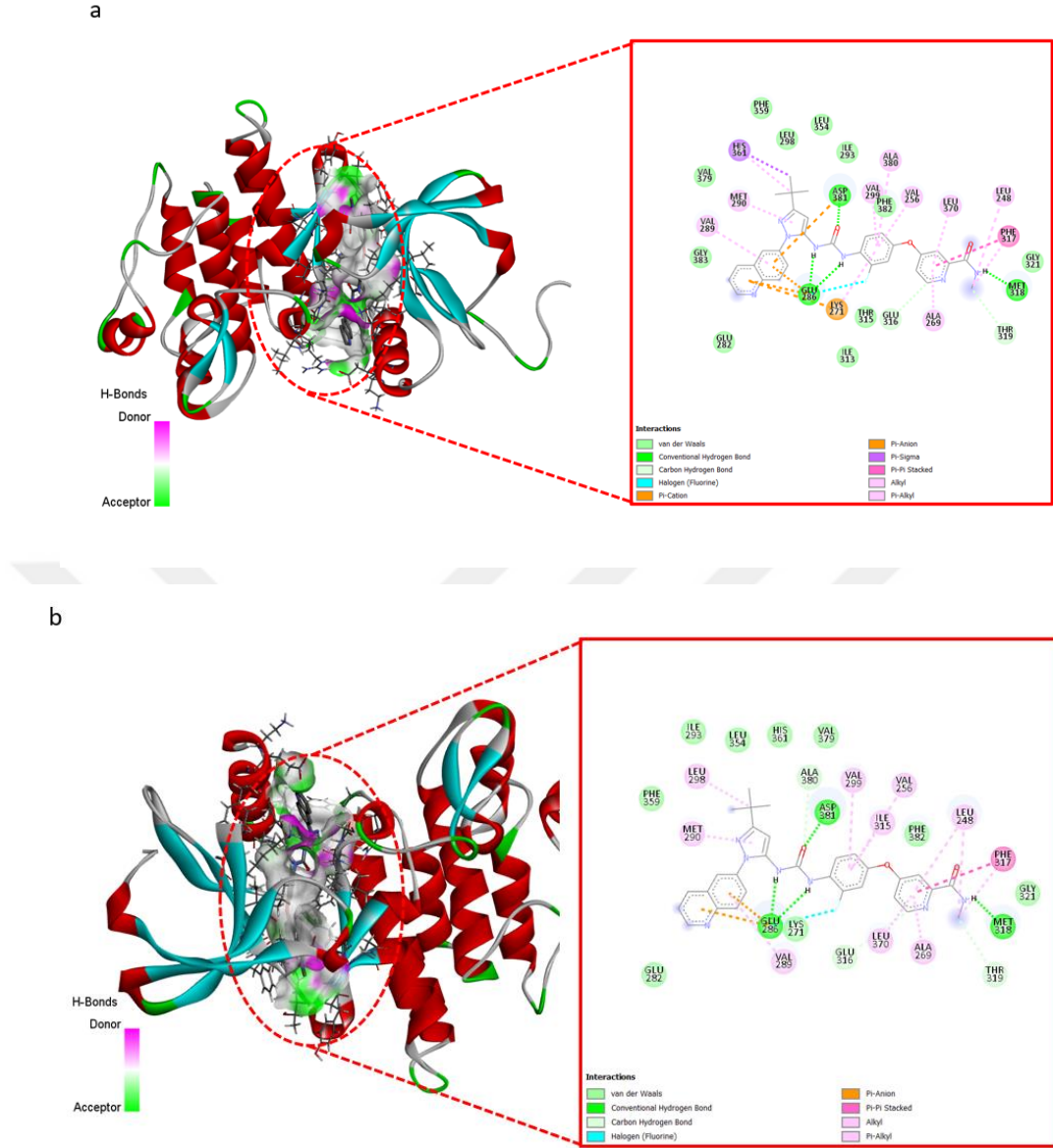
Şekil 9. Aktif konformasyondaki mutant form enzim ile moleküler kenetlenme sonrası en yüksek bağlanma enerjisi gösteren 10 bileşiğin 2-boyutlu etkileşimleri

4.2. Tip II İnhibisyonun Moleküler Kenetlenme Sonuçları

Tip II inhibisyon mekanizması için belirlenen referans molekül olan DCC-2036 bileşiği ile hem doğal hem de mutasyonlu kristal yapıların kenetlenme karakteristikleri değerlendirilmiştir. Buna göre DCC-2036'nın doğal hedef proteinin Glu286, Met318, Asp381 rezidüleri ile H-bağı, Thr315 rezidüsü ile van der Waals bağı oluşturmuştur. T315I mutasyonu varlığında ise DCC-2036 bileşiğinin hedef enzim yapısındaki Glu286, Met318, Asp381 rezidüleri ile H-bağı, Thr/Ile315 ile pi-alkil bağı oluşturduğu izlenmiştir (Şekil 10 a, b).

Ayrıca, analizi yapılan 994 bileşikten 8 tanesi DCC-2036'ya göre doğal enzim yapısına, daha iyi bağlanma afinitesi gösterirken (Tablo 5), 12 tanesi mutant formdaki enzim yapısına daha iyi bağlanma afinitesi göstermiştir. (Tablo 6). Diğer ligandlar ile inaktif konformasyondaki hedef proteinler arasında gerçekleştirilen moleküler kenetlenme sonuçları Ek 2'te (Tablo 9) sunulmuştur.





Şekil 10. DCC-2036 referans molekülünün moleküler kenetleme özellikleri **(a)** inaktif konformasyonda mutasyonsuz yapı (PDB: 3QRI), **(b)** inaktif konformasyonda mutasyonlu yapı (PDB: 3QRJ)

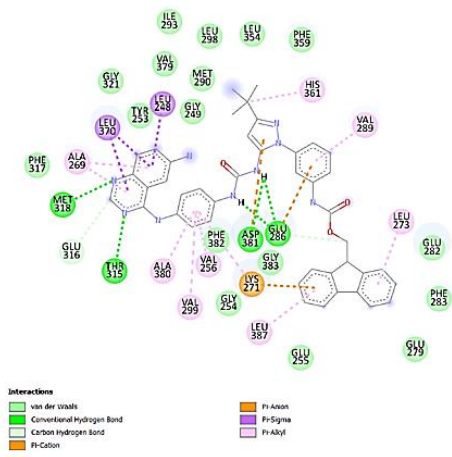


Tablo 5. Referans molekülün doğal enzimle bağlanma afinitesinden daha yüksek tip II bağlama afinitesi gösteren bileşikler

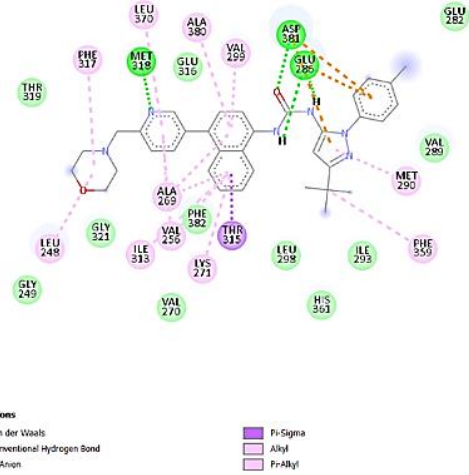
Ligand numarası	İsim	pKi (LE)	Tip II doğal tip	
			K _i (nM)	ΔG kcal/mol
<i>DCC-2036</i>	<i>ZINC000063933734</i>	<i>8.82</i>	<i>0.004</i>	<i>-15.51</i>
221	ZINC000096273048	5.9	0.0004	-16.83
261	ZINC000016052395	6	0.00032	-17.05
379	ZINC000039274991	6.32	0.001	-16.34
692	ZINC000096273047	7.21	0.002	-15.85
898	ZINC000095597554	8.32	0.001	-16.25
965	ZINC000095597986	9.08	0.003	-15.72
966	ZINC000095593571	9.08	0.001	-16.18
968	ZINC000095593100	9.12	0.003	-15.58

İnaktif konformasyondaki doğal enzime en düşük bağlanma enerjisi ile bağlanan 221, 261, 379, 692, 898, 965, 966 ve 968 numaralı bileşiklerdir. Bu bileşikler -15.58 kcal/mol ile -17.05 kcal/mol arasında bağlanma enerjilerine sahip olup çok güçlü bağlanma afinitesi sergilemişlerdir. Bu bileşiklerin etkileşim bağlantılarının 2 boyutlu görüntüleri Şekil 11’te sunulmuştur.

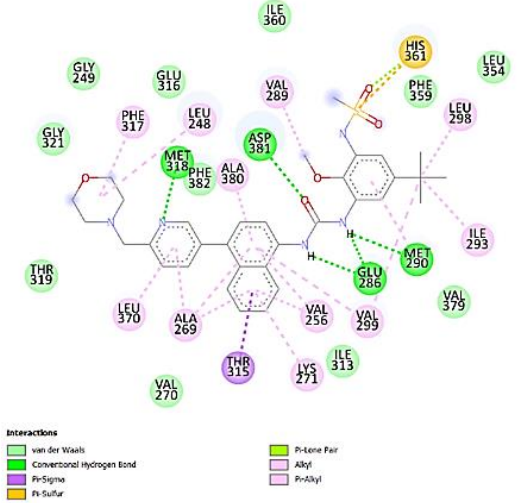




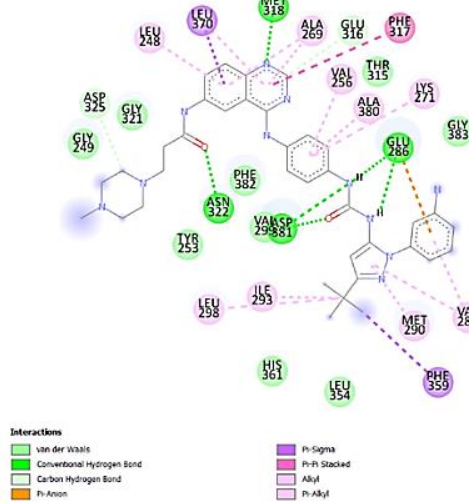
221. Ligand (BE= -16.83)



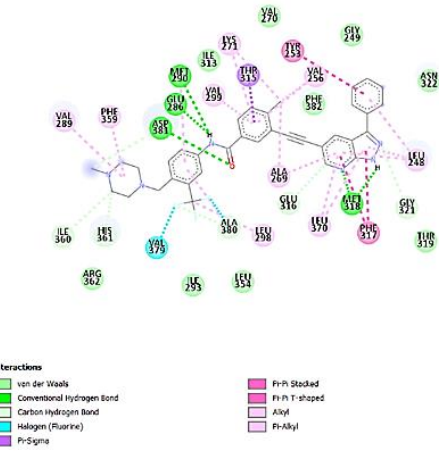
261. Ligand (BE= -17.05)



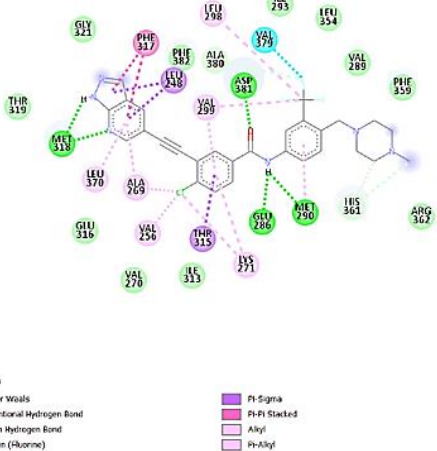
379. Ligand (BE= -16.34)



692. Ligand (BE= -15.85)

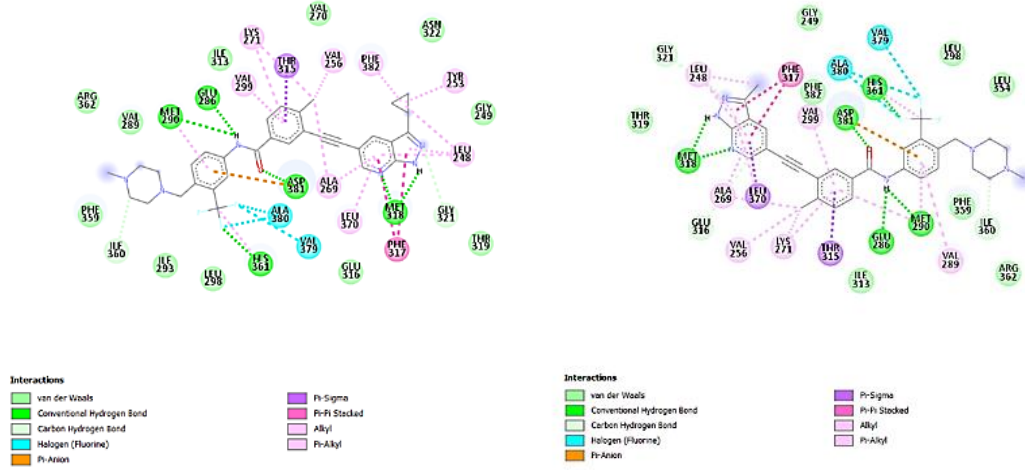


898. Ligand (BE= -16.25)



965. Ligand (BE= -15.72)





966. Ligand (BE= -16.18)

968. Ligand (BE= -15.58)

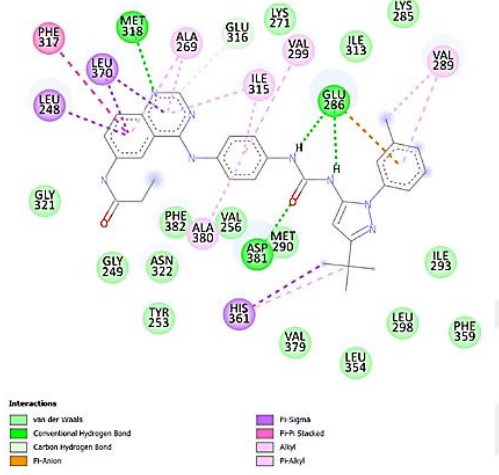
Şekil 11. Doğal tip inaktif konformasyon ile referans molekülden moleküler kenetlenme sonrası daha yüksek bağlanma enerjisi gösteren molekülerin 2-boyutlu etkileşim analizleri

Tablo 6. Referans molekülün mutant enzimle bağlanma afinitesinden daha yüksek tip II bağlama afinitesi gösteren bileşikler

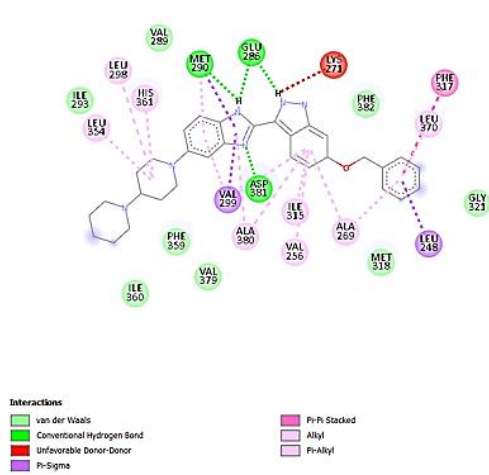
Ligand numarası	İsim	pKi (LE)	Tip II mutant	
			K _i (nM)	ΔG kcal/mol
DCC-2036	ZINC000063933734	8.82	0,007	-15,17
416	ZINC000042851063	6.41	0.007	-15.20
535	ZINC000036176928	6.7	0.005	-15.36
618	ZINC000089469521	6.95	0.060	-15.31
692	ZINC000096273047	7.21	0.006	-15.30
795	ZINC000053229152	7.66	0.007	-15.19
796	ZINC000053229149	7.66	0.004	-15.47
836	ZINC000053226483	7.89	0,006	-15,24
864	ZINC000095594986	8.1	0,004	-15,42
883	ZINC000053313416	8.28	0,004	-15,48
931	ZINC000053297577	8.64	0,007	-15,17
966	ZINC000095593571	9.08	0,001	-16,29
968	ZINC000095593100	9.12	0,006	-15,23



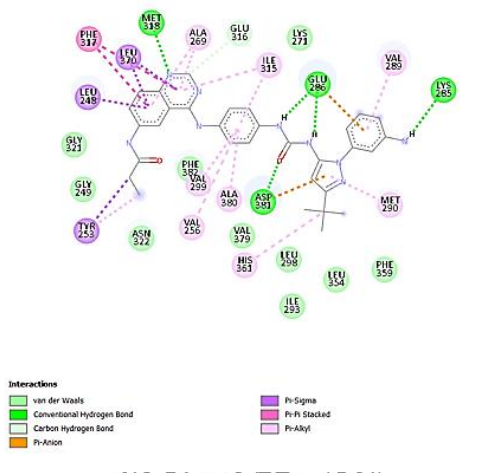
İnaktif konformasyondaki mutant enzime en düşük bağlanma enerjisi ile bağlananlar 416, 535, 618, 692, 795, 796, 836, 864, 883, 931, 966 ve 968 numaralı bileşiklerdir. Bu bileşikler -15.17 kcal/mol ile -16.29 kcal/mol arasında bağlanma enerjilerine sahip olup çok güçlü bağlanma afinitesi göstermişlerdir. Bu bileşiklerin protein ile etkileşim bağlantılarının 2 boyutlu görüntüleri Şekil 12’te sunulmuştur.



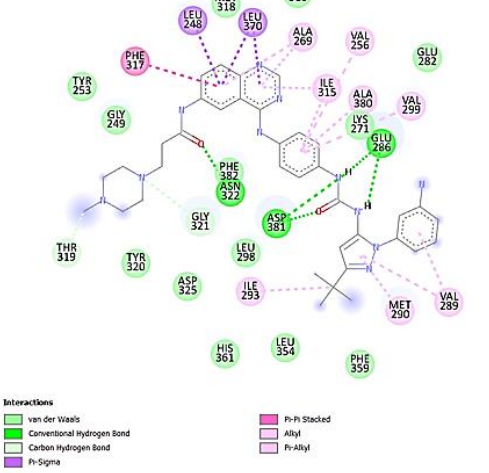
416. Ligand (BE= -15.20)



535. Ligand (BE= -15.36)

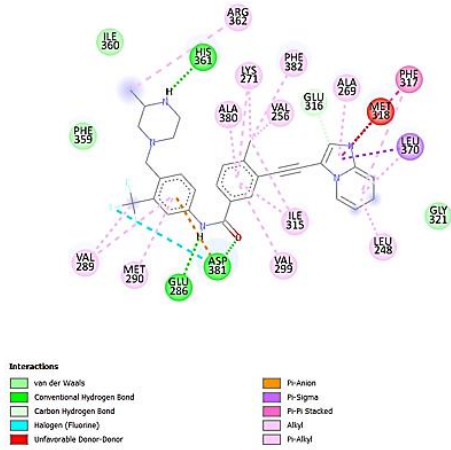


618. Ligand (BE= -15.31)

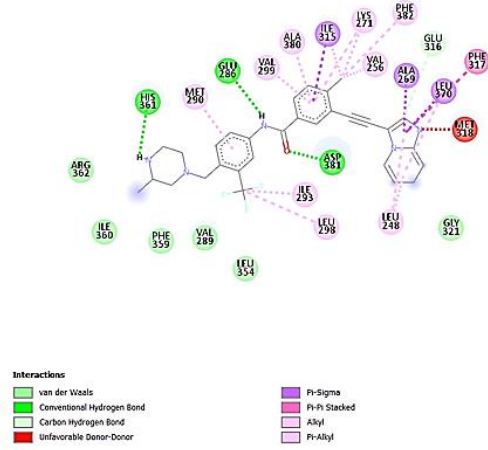


692. Ligand (BE= -15.30)

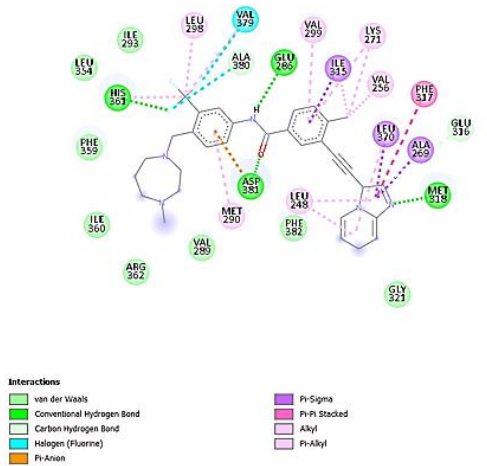




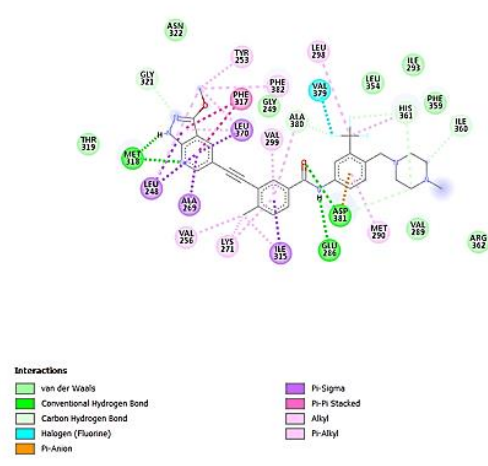
795. Ligand (BE= -15.19)



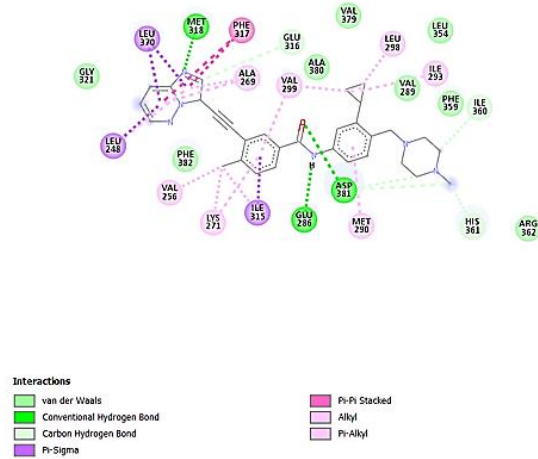
796. Ligand (BE= -15.47)



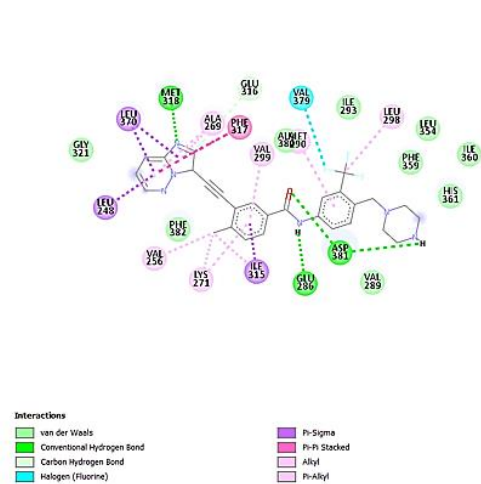
836. Ligand (BE= -15.24)



864. Ligand (BE= -15.42)

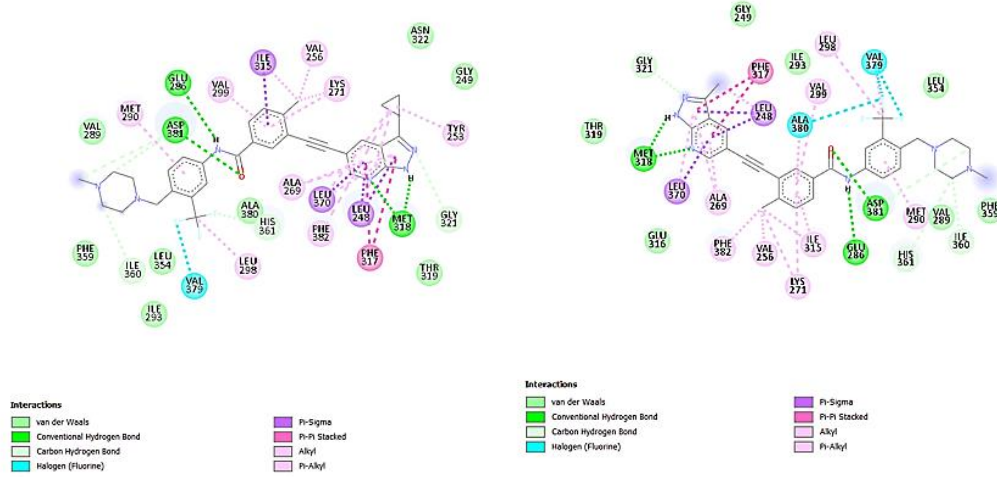


883. Ligand (BE= -15.48)



931. Ligand (BE= -15.17)





966. Ligand (BE= -16.29)

968. Ligand (BE= -15.23)

Şekil 12. Mutant formdaki inaktif konformasyon ile referans molekülden daha yüksek bağlanma enerjisi gösteren bileşiklerin moleküler kenetlenme sonrası 2-boyutlu etkileşim analizleri

4.3. *In silico* ADMET Analiz Sonuçları

Yapılan *in silico* ADMET analizine göre, 994 adet bileşiğin 260 tanesinin mutajen, 909'unun hepatotoksik olduğu gözlenmiştir. Diğer ADME özellikleri Şekil 13 ve Ek 3'te (Tablo 10) sunulmuştur. Ayrıca, moleküler kenetlenme analizlerine göre en yüksek afinite gösteren ligandların referans bileşiklerin ADMET analizleri Tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7. Bağlanma afinitesi en yüksek olan ligandların ADME analizleri

No	Ames	Sol	SD	BBB	CYP2D6	HT	PPB	AlogP98	PSA_2D	AD
64	MD	-7.93	1	4	ZB	T	E	7.938	100.913	3
221	M	-6.311	1	4	ZB	T	E	7.737	159.997	3
261	MD	-6.957	1	4	ZB	T	E	6.441	83.074	2
379	MD	-5.253	2	4	ZB	T	H	4.07	122.806	2
416	MD	-7.099	1	4	ZB	T	E	6.623	124.973	2
535	MD	-5.692	2	1	ZB	TD	H	4.621	67.571	0
618	MD	-6.421	1	4	ZB	T	H	5.39	151.513	3
692	MD	-5.534	2	4	ZB	T	E	4.935	158.218	3
766	MD	-7.665	1	4	ZB	T	E	6.093	68.267	1
776	MD	-7.714	1	4	ZB	T	E	6.022	118.172	2
795	MD	-6.736	1	1	ZB	T	E	5.454	62.882	0



Tablo 7. (Devam)

796	MD	-6.736	1	1	ZB	T	H	5.454	62.882	0
806	MD	-6.383	1	4	ZB	TD	H	5.553	116.207	2
836	MD	-6.436	1	0	ZB	T	H	5.675	53.425	0
864	MD	-6.614	1	4	ZB	T	H	5.258	83.323	1
870	MD	-6.676	1	4	ZB	TD	E	6.036	75.499	1
883	MD	-4.535	2	2	ZB	T	H	3.788	65.788	0
889	MD	-4.809	2	4	ZB	T	E	3.884	117.418	1
898	MD	-7.26	1	4	ZB	T	E	6.682	74.393	2
901	MD	-6.678	1	4	ZB	T	H	4.385	118.172	2
911	MD	-6.425	1	4	ZB	T	E	6.32	108.715	2
912	MD	-6.917	1	4	GB	T	H	4.948	114.82	2
921	MD	-6.969	1	4	ZB	T	E	6.29	108.715	2
931	MD	-5.285	2	2	ZB	T	E	3.372	75.246	0
943	MD	-6.822	1	4	ZB	T	E	6.035	105.362	2
965	MD	-6.64	1	1	ZB	T	H	4.913	74.393	0
966	MD	-6.994	1	4	ZB	T	H	5.775	74.393	1
968	MD	-6.504	1	1	ZB	T	E	5.018	74.393	0
972	MD	-7.231	1	4	ZB	TD	E	4.527	106.953	1
976	MD	-4.826	2	2	ZB	T	E	3.556	92.177	0
986	MD	-6.556	1	4	ZB	T	E	5.564	108.715	2
Dasatinib	MD	-5.322	2	4	ZB	T	H	3.769	104.224	0
DCC2036	MD	-6.471	1	4	ZB	T	H	5.14	121.093	2

(M: Mutajen, MD: Mutajen değil, ZB: Zayıf bağlanma, GB: Güçlü bağlanma, T: Toksik, TD: Toksik değil, E: Evet, H: Hayır, No: Bileşik numarası, Sol: Solubilité, SD: Solubilité düzeyi, BBB: Kan beyin bariyerine geçiş düzeyi, CYP2D6: CYP2D6'ya bağlanma, HT: Hepatotoksisite, PPB: Plazma proteinlerine bağlanma, AD: Absorbsiyon düzeyi).



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda, Tip I inhibisyon mekanizmasının doğrulanması için yapmış olduğumuz moleküler kenetlenme analizinde, referans Dasatinib bileşiğinin, enzimin doğal yapı formuna -10,74 kcal/mol serbest bağlanma enerjisi (ΔG) ve 13.35 nM inhibisyon sabiti (K_i) ile, T315I mutasyon yapı formuna göre (-9,97 kcal/mol serbest bağlanma enerjisi (ΔG) ve 49,11 nM inhibisyon sabiti (K_i)) daha iyi bağlanma afinitesi gösterdiği tespit edilmiştir. Moleküler kenetlenme sonrası elde edilen 2-boyutlu etkileşim analizinde ise Dasatinib bileşiğinin, doğal formdaki enzimin Gly251, Tyr253, Gly254 ve Thr315 rezidüleri ile H-bağı oluşturduğu saptanmıştır. T315I mutasyon formuna ait enzim ile moleküler kenetlenme analizine göre, Dasatinib bileşiğinin Leu248, Met318, Arg367 ile H-bağı oluşturduğu ve mutasyon sonucunda 315 pozisyonundaki Ile rezidüsü ile alkil bağı etkileşimi yaptığı gözlenmiştir (Şekil 9. a, b).

Çalışmamızda 994 adet bileşik için yapılan Tip I inhibisyon mekanizmasına yönelik moleküler kenetlenme analizlerine genel olarak bakıldığında, en yüksek bağlanma afinitesi gösteren ilk 10 bileşikten 7 tanesinin (221, 776, 901, 911, 912, 921, 972) hem doğal, hem de mutant formdaki enzime karşı etkinliği olduğu gözlenmiştir. Bu bileşikler arasından 911 (ZINC000028957682) numaralı bileşik -14.91 bağlanma enerjisi ile doğal formdaki Abl1 kinaz enzimine karşı en iyi bağlanma afinitesi gösteren bileşiktir. Bu bileşiğin doğal formdaki hedef enzim ile yapmış olduğu etkileşim mekanizmasına baktığımızda, Glu286, Met318 ve Asn322 ile H-bağı, Thr315 ile van der Waals bağı ve Phe382 ile elverişsiz donor-donor bağı oluşturduğu gözlenmiştir. Bu bileşiğin mutant formdaki enzim konformasyonu ile -13.90 kcal/mol bağlanma enerjisi oluşturmak suretiyle doğal formdaki enzim etkileşimine göre daha düşük bağlanma enerjisi sergilediği, mutant formdaki Abl1 kinaz enzimiyle etkileşimde Glu286 ve Asn322 rezidüleri ile oluşturduğu H-bağını kaybederken, Met318 ile H-bağını devam ettirdiği ve ilave olarak Met290 ile H-bağı yaptığı, ayrıca Phe 382 ile olan elverişsiz bağı van der Waals bağına ve Ile315 rezidüsü ile etkileşiminin alkil bağına dönüştüğü gözlenmiştir. Bu veriler ışığında, mutant formda, Glu286 ve Asn322 rezidüleri arasında kaybolan H-bağının enzim-ligand etkileşimde rolü olabileceği söylenebilir.

Ayrıca Tip I inhibisyon mekanizmasına yönelik moleküler docking analizlerine göre, etkinlik gösteren 221 (ZINC000096273048) numaralı bileşik, doğal formdaki enzim ile Glu286 ve Met318 ile H-bağı oluştururken Thr315 ile van der Waals bağı oluşturmakta olup



Asn322 ile elverişsiz donör-donör etkileşimi göstermiştir. Mutant formdaki enzim ile de ilave olarak Thr319 ile de H-bağı oluştururken, Ile315 ile sadece alkil bağı oluşturduğu ve Asn322 ile elverişsiz bağı kaybolup van der Waals bağı oluşturmuştur. Richters ve ark. *in vitro* analizlerinde, 221 numaralı bileşiğin Abl1 için %50 inhibitör konsantrasyonunu (IC₅₀) doğal formdaki enzime karşı 1273 ± 301 nM, T315I mutasyonu varlığında 3620 ± 1180 nM olarak tespit edilmiştir (58). Bu çalışmada yapılan moleküler kenetlenme analizinde, 221 numaralı bileşik, doğal formdaki enzime karşı -13,96 kcal/mol serbest bağlanma enerjisi (ΔG) ve 0.058 nM inhibisyon sabiti (K_i) ile, T315I mutasyon formuna göre (-13,19 kcal/mol serbest bağlanma enerjisi (ΔG) ve 0.213 nM inhibisyon sabiti (K_i)) daha iyi bağlanma afinitesi sergilemiştir. Özetle, yapılan *in siliko* çalışmalar ve *in vitro* çalışmalar birbiri ile uyumlu olup, 221 numaralı bileşik, doğal formdaki hedef enzime karşı mutasyon formundaki enzime göre daha iyi inhibisyon etkinliği sergilemiştir.

Bunun yanı sıra, Tip I inhibisyon mekanizmasında T315I mutant formdaki enzime yönelik yapılan moleküler kenetlenme analizine göre, 972 (ZINC000066128696) numaralı bileşik -14.27 kcal/mol bağlanma enerjisi ile mutant formdaki Abl1 kinaz enzime karşı en iyi bağlanma afinitesi gösteren bileşik olup, aynı zamanda doğal formdaki hedef enzime göre daha iyi bağlanma afinitesi göstermiştir (bağlanma enerjisi -14.09 kcal/mol). 972 numaralı bu bileşiğin, enzimin doğal formunda Lys271, Asn322, Glu329 ve Asp381 ile H-bağı, Thy315 ile van der Waals bağı oluşturduğu, ancak mutant formdaki enzim ile Lys271 rezidü arasındaki hidrojen bağı kaybetmediği, yerine Glu286 ile hidrojen bağı, Ile315 ile ise alkil bağı oluşturduğu gözlenmiştir. Bu bileşiğe yönelik yapılan ADMET analizinde ise çözünürlüğünün çok düşük olması, karaciğere toksik özelliğe sahip olmaması ve orta derecede emilime sahip olması nedeniyle tanımlanan ligandlar arasında en uygun ilaç adayı olabileceğini söylenebilir. Gould ve ark. sentezledikleri bu bileşiğin Abl1 doğal enzimi için IC₅₀ değerini <0.5 nM olarak bildirmişler, ancak Abl1 mutasyonu ile ilgili bir analiz bildirmemişler (59). Çalışmamızda tahmin edilen K_i değeri 0.04 olup bu çalışma ile uyumlu olup, elde ettiğimiz verilere göre bu ligandın T315I mutasyonuna karşı oldukça etkin olup bu mutasyonda *in vitro* çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Ayrıca, 912 (ZINC000028957678) numaralı bileşiğin enzimin doğal formundaki Glu286, Met318, Glu329 ve Asp381 ile H-bağı, Thy315 rezidüsü ile van der Waals bağı oluşturduğu, mutant formdaki enzim ile ise Asp381 ile olan hidrojen bağı kaybetmediği ve Ile315 ile alkil bağı oluşturduğu gözlenmiştir. Aynı zamanda, 921 (ZINC000028957661) numaralı bileşiğin de doğal formdaki enzim ile Glu286, Met318 ve Asp381 ile H-bağı,



Thy315 ile van der Waals bağı ve Phe382 ile elverişsiz donör-donör bağı oluştururken mutant formdaki enzim ile Asp381 ile olan H- bağı kaybetmiş ve Phe382 ile olan elverişsiz bağı van der Waals bağına dönüştürmüş ve Ile315 ile alkil bağı yaptığı gözlemlenmiştir. Yapılan moleküler kenetleme analizinde, bu iki bileşik de, doğal formdaki enzime, mutant formdaki enzime göre daha yüksek bağlanma afinitesi göstermiştir (912 numaralı ve 921 numaralı bileşiklerin doğal formdaki enzime bağlanma enerjileri -13.98, -13.36 kcal/mol, sırasıyla, mutant forma bağlanma enerjileri -13.51, -13.01 kcal/mol). Yapılan bu etkileşim ve moleküler kenetlenme analizlerine göre, bu bileşiklerin mutant formdaki enzimde, Asp381 rezidüsü ile hidrojen bağı kaybının bağlanma afinitesini düşürdüğünü düşündürmektedir. Bu durum enzim-ligand arasındaki bu hidrojen bağı etkileşiminin bağlanma afinitesinde önemli olduğunu göstermektedir.

Tip I inhibisyonda T315I mutant enzime çok yüksek bağlanma afinitesi gösteren ligandların tespit ettiğimiz en önemli ortak özelliği; bu ligandların, enzimin doğal formunun 315. rezidü ile H-bağı yerine daha zayıf van der Waals bağı oluşmasıdır. Abl1 kinazın 315. aminoasiti gatekeeper rezidüsüdür ve ATP bağlanma cebine molekül girişini kontrol eder. Ile gibi büyük bir aminoasitin yerleşmesi ligand bağlanmasını bloke eder (4). Çalışmamızda gösterildiği gibi, ligandın aktivitesini gösterirken, doğal enzimin Thr315 rezidüsü ile kuvvetli bağ oluşumuna ihtiyaç duymaması halinde, enzimin mutant formunda buraya Ile aminoasiti yerleştiğinde dahi yüksek bağlanma afinitelerini korumaya devam ettiği gözlemlenmiştir.

Ayrıca, Tip I inhibisyon mekanizmasında T315I mutant formdaki enzime yönelik yapılan moleküler kenetlenme analizine göre, bağlanma afinitesi yüksek olan bu bileşiklerin çoğunlukla hedef enzimin katalitik bölgesinde bulunan hinge rezidüsü olan Met318 ile hidrojen bağı oluşturdıkları görülmektedir. Buffa ve ark, KML tedavisinde kullanılan çok etkili TKİ'lerinden olan ponatinib ve imatinibin Bcr/Abl1'in Glu286, Met318, Ile360 ve Asp381 rezidüleri ile ve dasatinibin Met318 rezidüsü ile H-bağı oluşturmaları nedeniyle, bu dört rezidünün katalitik aktivite ve lökomogenezis için çok önemli olduklarını belirtmişlerdir. TKİ direnci olan KML hastalarında bu rezidülerin mutasyonunun hiç tanımlanmadığını ve buralardaki bir mutasyonun proteinin stabilitesini bozabileceğini ve dolayısıyla hastalığın gelişimi üzerine olumsuz etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (60). Biz de yapmış olduğumuz *in siliko* analizler sonucunda, KML yönelik daha etkin yeni aday moleküllerin geliştirilmesinde Glu286, Met318, Ile360 ve Asp381 rezidülerinin önemli rol oynadığını düşünmekteyiz.



Tip II inhibisyonun değerlendirilmesi için seçilen DCC-2036 referans bileşiği, inaktif formdaki enzimin doğal haline -15.51 kcal/mol bağlanma enerjisi ile ve 0.004 nM K_i ile bağlandığı hesaplanmıştır. İki boyutlu etkileşim analizine göre, enzimin Glu286, Met318 ve Asp381 rezidüleri ile hidrojen bağı, Thr315 ile van der Waals bağı oluşturduğu saptanmıştır. İnaktif mutant formdaki enzim ile moleküler kenetlenme analizinde ise, DCC-2036 bileşiğinin -15.17 kcal/mol bağlanma enerjisi ve 0.007 nM K_i ile bağlandığı hesaplanmıştır. Doğal formdaki enzim yapısında olduğu gibi, Glu286, Met318 ve Asp381 rezidüleri ile H-bağı yaparken, Ile315 ile alkil bağı oluşturduğu gözlenmiştir (Şekil 12 a,b). Bunun yanı sıra, DCC-2036 bileşiğinin, ADMET analizine göre, çözünürlüğünün çok düşük ve hepatotoksik olduğu ve molekül ağırlığını >500 olması dışında Lipinski kuralına uygun bir bileşik olduğu saptanmıştır.

DCC-2036 bileşiği, Glu282/Arg386 etkileşimine yönelik spesifik olarak tasarlanmış bir inhibitördür. Abl1 tirozin kinaz domaininde Arg386, aktif konformasyonda fosforile Tyr393'ü stabilize eden kritik bir rezidü iken, inaktif konformasyonda Tyr393'den ayrılarak kinaz domaininde bulunan Glu282'ye doğru yer değiştirerek aralarında hidrojen bağı oluşur. DCC-2036 bileşiği, Glu282/Arg386 arasında hidrojen bağı oluşumunu indükler (30). Hücrel proliferasyonun *in vitro* inhibisyonu değerlendirildiğinde DCC-2036, imatinib ve dasatinib bileşikleriyle kıyaslandığında doğal form enzim için IC_{50} değerleri sırasıyla 5.4, 48 ve 0.4 nM ve mutant form için 13, >10.000 ve 5200 nM tespit edilmiştir (30). Çalışmamızda elde ettiğimiz hesaplamalı verilerde de DCC-2036 bileşiğinin bağlanma enerjisinin, enzimin doğal formuna, mutasyonlu formuna göre daha düşük olduğu ve bu *in vitro* sonuçlar ile uyumlu olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda ayrıca, Tip II inhibisyon mekanizması analizlerine genel olarak bakıldığında, DCC-2036'nın doğal formdaki enzim ile yaptığı etkileşimde daha yüksek bağlanma afinitesi gösteren 8 adet bileşik (221, 261, 379, 692, 898, 965, 966, 968) ve mutant enzim formu ile yaptığı etkileşimde daha yüksek bağlanma afinitesi gösteren 12 adet bileşik (416, 535, 618, 692, 795, 796, 838, 864, 883, 931, 966, 968) bulunmuştur. Bu bileşikler arasından 261 (ZINC000016052395) numaralı bileşik -17.05 kcal/mol bağlanma enerjisi ile doğal formdaki Abl1 kinaz enzimine karşı en iyi bağlanma afinitesi gösteren bileşiktir. Bu bileşiğin doğal formdaki hedef enzim ile yapmış olduğu etkileşim mekanizmasına baktığımızda, Glu286, Met318 ve Asp381 ile hidrojen bağı, Thr315 ile pi sigma bağı oluşturduğu gözlenmiştir.



Bu bileşiğin, mutant formdaki enzim konformasyonu, -14.66 kcal/mol bağlanma enerjisi ile doğal formdaki enzim etkileşimine göre daha düşük bağlanma enerjisi sergilediği gözlenmiş olsa da, T315I mutasyon formundaki tip II inhibisyon mekanizmasına yönelik tek onaylı TKI olan ponatinib bileşiğine göre daha iyi bağlanma afinitesi sergilemiştir (Ponatinib bileşiğinin bağlanma enerjisi -14.39 kcal/mol). Bu bileşiğin etkileşim analizine baktığımızda, mutant formdaki Abl1 kinaz enziminin Glu286 ve Asp381 rezidüleri ile hidrojen bağına sürdürürken, Met318 ile hidrojen bağına kaybettiği ve Ile315 rezidüsü ile etkileşiminin alkil bağına dönüştüğü gözlemlendi. Sonuç olarak, mutant formdaki Met318 rezidüsü ile kaybolan H-bağı enzim-ligand etkileşimde önemli rol oynadığı söylenebilir.

Ayrıca, 692, 966 ve 968 numaralı bileşikler hem doğal formdaki hem de mutant formdaki Abl1 kinaz enzime karşı tip II inhibisyon mekanizmasına yönelik referans bileşiğe göre (DCC-2036) daha yüksek afinite göstermiştir. Bu bileşiklerden 692 (ZINC000096273047) numaralı bileşik doğal enzimle Glu286, Met318, Asn322 ve Asp381 ile H-bağı, Thr315 ile van der Waals bağı oluştururken, mutant formdaki enzim ile doğal formda yapmış olduğu Met318 ile H-bağına oluşturmamıştır. Bunun yanı sıra, yapılan moleküler kenetlenme analizinde, bu bileşik doğal formdaki enzime karşı, mutant formdaki enzime göre daha yüksek bağlanma afinitesi göstermiştir (bağlanma enerjileri sırasıyla -15.85 kcal/mol, -15.30 kcal/mol). Bu bileşiğe yönelik Richters ve ark, (58) *in vitro* analizlerinde, hesaplamalı çalışmamızda olduğu gibi bu bileşiğin doğal formdaki enzime karşı mutant formdaki enzime göre biyolojik etkinliğini daha yüksek bulmuşlardır (IC_{50} değerleri sırasıyla 61 ± 53 nM, 176 ± 47 nM) (58). Bu bileşik için yapılan *in silico* ADMET analizinde de, çözünürlüğünün ve emiliminin çok düşük olması; moleküler ağırlığının >500 g/mol ve $NorO > 10$ ile Lipinski'nin 2 kuralına uygun olmaması ilaç olma potansiyelini azaltmaktadır.

Tip II mekanizmasına yönelik hem doğal enzim yapısındaki, hem de mutant enzim yapısındaki Abl1 kinaz enzime karşı referans bileşikten (DCC-2036) daha yüksek afinite gösteren diğer 966 (ZINC000095593571) ve 968 (ZINC000095593100) numaralı bileşiklere yönelik etkileşim analizine baktığımızda, bu bileşiklerin doğal formdaki enzimin Glu286, Met290, Met318, His361 ve Asp381 rezidüleri ile H-bağı, Thr315 ile pi sigma bağı oluştururken, mutant formdaki enzimin Met290 ve His361 rezidüleri ile olan H-bağına kaybettiği gözlenmiştir. Ayrıca, Ren ve ark, 966 ve 968 numaralı bileşiklerin Abl1 kinaz enziminin doğal formuna karşı mutant formundan daha etkin olduğunu göstermişler (61). (966 numaralı bileşik için sırasıyla doğal ve mutant forma yönelik $IC_{50} = 0.34 \pm 0.007$ nM,



0.68 ± 0.11 , 968 numaralı bileşik için sırasıyla doğal ve mutant forma yönelik IC_{50} 0.84 ± 0.01 ve 1.09 ± 0.05). Yapmış olduğumuz *in siliko* analize göre enzimin doğal ve mutant formunda, 966 numaralı bileşik, 968 numaralı bileşiğe göre daha etkin bulunmuştur (966 numaralı bileşik için sırasıyla doğal ve mutant forma yönelik bağlanma enerjisi -16.18 kcal/mol, -16.29 kcal/mol, 968 numaralı bileşik için sırasıyla doğal ve mutant forma yönelik bağlanma enerjisi, -15.58 kcal/mol, -15.23 kcal/mol). Bu bileşikler için yapılan *in siliko* ADMET analizine göre, her iki bileşik de hepatotoksik özellik göstermektedir ancak 968 numaralı bileşiğin, kan beyin bariyerini geçebilmesi ve emilim düzeyinin yüksek olması dolayısıyla daha iyi farmakokinetik özellik göstermiştir.

Ayrıca ilk geliştirilen ve referans ilaç molekülü olan tip II inhibitör imatinib ile 221 (ZINC000096273048) numaralı bileşiğin IC_{50} değerleri kıyaslandığında, imatinibin 19.9 ± 2.7 nM konsantrasyonla doğal enzime karşı çok daha iyi bir etkinliğe sahip olduğu gözlenmiştir (58). Çalışmamızda da bu veri ile uyumlu şekilde, ligandın doğal enzime, mutant enzimden daha yüksek bağlanma afinitesinin (sırasıyla, -13.96 kcal/mol, -13.19 kcal/mol) olduğunu gözlenmiştir. Yapılan *in siliko* ADMET analizinde ise 221 numaralı bileşiğin mutajen, çözünürlüğü ve emilim düzeyinin çok düşük ve hepatotoksik özelliğe sahip olduğu gözlenmiştir. Ayrıca bu bileşik, molekül ağırlığı >500 , $mLogP >4.15$ ve $NorO >10$ ile Lipinski 5'ler kuralına uygun olmayan farmakokinetik özellik göstermiştir. Bu nedenle, 221 numaralı bileşiğin farmakokinetik açıdan ilaç olma potansiyelinin zayıf olduğunu söylenebilir.

Tip II inhibisyon mekanizmasına göre en yüksek afinite ile bağlanan ligandların bağlanma karakteristikleri incelendiğinde bu bileşiklerin çoğunlukla doğal formdaki enzimin Glu286, Asp381, Met290 ve Met318 rezidüleri ve mutant yapı formdaki enzimin Glu286, Asp381 ve Met318 rezidüleri ile H-bağı etkileşimi yaptıkları saptanmıştır. Yapılan bu analiz sonucunda, bu rezidülerle bağlanmanın oluşturduğu konformasyonun, ligand bağlanma afinitesinde önemli rol oynadığı gözlenmiş olup ileri çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

Protein-ligand bağlanma afinitesinde önemli rol oynayan bu rezidülerden Met290 rezidüsünün, Roskoski ve ark tarafından yapılan çalışmada Abl1 kinaz enziminin yapısında N- lob αC sarmalında düzenleyici omurga özelliği gösterdiği belirtilmiştir (6). Kornev ve ark tarafından yapılan başka bir çalışmada da, Met290 rezidüsünün hidrofobik etkileşimlerinin protein kinaz fonksiyonunda önemli rolü olduğu gösterilmiştir (62). Protein



kinazlarda, molekülün farklı bölümlerinde yer alan özgün, oldukça korunmuş bu hidrofobik rezidüler, primer sekans motifi veya belirli bir ikincil yapı oluşturmazlar. Bu rezidüler omurga olarak adlandırılır çünkü yapısal önemli rolleri vardır, molekülün farklı alanlarına bağlanarak hareketi ve kinazın aktif konformasyonunu kontrol ederler (62). T315I mutasyonu da hem kinaz aktivasyonu yapan hem de kinazı aktif konformasyonda stabilize eden hidrofobik bir rezidüdür. Sonuçta malign dönüşüme yol açar. Farmakolojik olarak veya omurgayı oluşturan kalıntıların mutagenesi yoluyla hidrofobik bağlantının bozulması, c-ABL ve Bcr/Abl1'in kinaz aktivitesini etkili bir şekilde önleyebilir (63). Bileşiklerin Met290 ile bağlanması ise, ATP ile yarışmalı inhibisyondan ziyade, kinazın aktif konformasyonunu bozmak suretiyle kinaz aktivitesini azaltıyor olabilir. Çalışmamızda tip II inhibisyonda, 966 numaralı bileşiğin, enzimin mutant formuna bağlanırken doğal formla bağlandığında sahip olduğu Met290 ile olan H-bağıyı kaybetmesi, mutant forma daha yüksek afinite ile bağlanmasını sağlıyor olabilir. Ancak bu hipotezimizin değerlendirilmesi için ileri çalışmalar gereklidir.

Glu286, Met318 ve Asp381 rezidülerinin katalitik aktivite ve lökomogenezde önemli olduğunu ve bu rezidüleri hedefleyen inhibitörlerin tedavi seçenekleri olma ihtimali bildirilmiştir (60). Ancak Glu286 KEDD imzasının ikinci aminoasiti olup Lys ile tuz köprüsü oluşturup kinazın açık / aktif konformasyonunu sağlayan bir aminosittir (6). Asp381 DFG motifinin ilk (22) ve KEDD imzasının son aminoasitidir. Bu motifler protein kinazlarda yüksek düzeyde korunmuşlardır (6). Dolayısıyla bu rezidülere spesifik bağlanan inhibitörler her ne kadar etkili tedavi seçenekleri olsa da diğer kinazlarla etkileşime girebilme potansiyelleri söz konusudur. Dolayısıyla iyi bir spesifik hedefe yönelik tedavi seçeneği olmayabilirler.



SONUÇ

- 1- ATP ile yarışmalı bir inhibitör, aktivitesini gösterirken Abl1 enziminin **gatekeeper rezidüsü ile kuvvetli bağ oluşumuna ihtiyaç duymazsa, T315I** mutant formunda da yüksek bağlanma afinitelerini korumaya devam edebilir ve mutasyonlu vakalarda etkili tedavi seçeneği olabilir.
- 2- **972 (ZINC000066128696) numaralı bileşik** T315I mutasyonunda etkin bir Tip I inhibitör olma potansiyelindedir.
- 3- **261 (ZINC000016052395) numaralı bileşik** Tip II inhibisyon mekanizmasına göre **oldukça yüksek** bağlanma afinitesine sahip bir bileşik olup Bcr/Abl1 ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. KML için yeni bir tedavi seçeneği olasılığı MD simülasyon ve *in vitro* çalışmalar ile değerlendirilmelidir.
- 4- Hem Tip I hem de Tip II inhibisyon mekanizmasında **Glu286, Asp381 ve Met318 rezidüleri** ile bağlanmaya elverişli bir konformasyon oluşturmak suretiyle protein-ligand bağlanma afinitesini arttırıyor olabilirler.
- 5- **Glu286 ve Asp381** rezidüleri protein kinazlarda yüksek düzeyde korunmuş rezidülerdir. Dolayısıyla bu rezidülere spesifik bağlanan inhibitörler her ne kadar etkili tedavi seçenekleri olsa da, diğer kinazlarla etkileşime girebilme potansiyelleri söz konusudur. Dolayısıyla çok bir **spesifik hedefe yönelik tedavi seçeneği olmayabilirler.**



6. KAYNAKLAR

1. Sessions J (2007). Oct. Chronic myeloid leukemia in 2007. J Manag Care Pharm 13(8 Suppl A): 4-7. 10.18553/jmcp.2007.13.s8-a.4.
2. Shah NP (2007). Medical management of CML. Hematology Am Soc Hematol Educ Program: 371-375. 10.1182/asheducation-2007.1.371.
3. Jamieson CH (2008). Chronic myeloid leukemia stem cells. Hematology Am Soc Hematol Educ Program: 436-442. 10.1182/asheducation-2008.1.436.
4. Bayazeid O RT (2021). Correlation Analysis of Target Selectivity and Side Effects of FDA-Approved Kinase Inhibitors. ChemistrySelect 6(30): 16. <https://doi.org/10.1002/slct.202101367>.
5. (2018). Immun receptors and signal transduction. (Ed: Abbas AK LA, Pillai S). Cellular and Molecular Immunology. 9 ed. Elsevier, Philadelphia, 145-178.
6. Roskoski R, Jr. (2015). Oct. A historical overview of protein kinases and their targeted small molecule inhibitors. Pharmacol Res 100: 1-23. 10.1016/j.phrs.2015.07.010.
7. Manning G, Whyte DB, Martinez R, Hunter T, Sudarsanam S (2002). Dec 6. The protein kinase complement of the human genome. Science 298(5600): 1912-1934. 10.1126/science.1075762.
8. Hubbard SR, Till JH (2000). Protein tyrosine kinase structure and function. Annu Rev Biochem 69: 373-398. 10.1146/annurev.biochem.69.1.373.
9. Kung JE, Jura N (2016). Jan 5. Structural Basis for the Non-catalytic Functions of Protein Kinases. Structure 24(1): 7-24. 10.1016/j.str.2015.10.020.
10. Bossemeyer D (1995). Aug 1. Protein kinases--structure and function. FEBS Lett 369(1): 57-61. 10.1016/0014-5793(95)00580-3.
11. Hanks SK, Quinn AM, Hunter T (1988). Jul 1. The protein kinase family: conserved features and deduced phylogeny of the catalytic domains. Science 241(4861): 42-52. 10.1126/science.3291115.
12. Gagic Z, Ruzic D, Djokovic N, Djikic T, Nikolic K (2019). In silico Methods for Design of Kinase Inhibitors as Anticancer Drugs. Front Chem 7: 873. 10.3389/fchem.2019.00873.
13. Panjarian S, Iacob RE, Chen S, Engen JR, Smithgall TE (2013). Feb 22. Structure and dynamic regulation of Abl kinases. J Biol Chem 288(8): 5443-5450. 10.1074/jbc.R112.438382.
14. Fabbro D, Cowan-Jacob SW, Moebitz H (2015). Jun. Ten things you should know about protein kinases: IUPHAR Review 14. Br J Pharmacol 172(11): 2675-2700. 10.1111/bph.13096.
15. Modi V, Dunbrack RL, Jr. (2019). Apr 2. Defining a new nomenclature for the structures of active and inactive kinases. Proc Natl Acad Sci U S A 116(14): 6818-6827. 10.1073/pnas.1814279116.
16. Roskoski R, Jr. (2016). Jan. Classification of small molecule protein kinase inhibitors based upon the structures of their drug-enzyme complexes. Pharmacol Res 103: 26-48. 10.1016/j.phrs.2015.10.021.
17. Bhullar KS, Lagaron NO, McGowan EM, Parmar I, Jha A, Hubbard BP, Rupasinghe HPV (2018). Feb 19. Kinase-targeted cancer therapies: progress, challenges and future directions. Mol Cancer 17(1): 48. 10.1186/s12943-018-0804-2.
18. Soverini S, Mancini M, Bavaro L, Cavo M, Martinelli G (2018). Feb 19. Chronic myeloid leukemia: the paradigm of targeting oncogenic tyrosine kinase signaling and counteracting resistance for successful cancer therapy. Mol Cancer 17(1): 49. 10.1186/s12943-018-0780-6.



19. Colicelli J (2010). Sep 14. ABL tyrosine kinases: evolution of function, regulation, and specificity. *Sci Signal* 3(139): re6. 10.1126/scisignal.3139re6.
20. Wang JY (2014). Apr. The capable ABL: what is its biological function? *Mol Cell Biol* 34(7): 1188-1197. 10.1128/MCB.01454-13.
21. Laneuville P (1995). Aug. Abl tyrosine protein kinase. *Semin Immunol* 7(4): 255-266. 10.1006/smim.1995.0030.
22. Reddy EP, Aggarwal AK (2012). May. The ins and outs of bcr-abl inhibition. *Genes Cancer* 3(5-6): 447-454. 10.1177/1947601912462126.
23. Tokarski JS, Newitt JA, Chang CY, Cheng JD, Wittekind M, Kiefer SE, Kish K, Lee FY, Borzilleri R, Lombardo LJ, Xie D, Zhang Y, Klei HE (2006). Jun 1. The structure of Dasatinib (BMS-354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutants. *Cancer Res* 66(11): 5790-5797. 10.1158/0008-5472.CAN-05-4187.
24. Li F, Fahie MA, Gilliam KM, Pham R, Chen M (2022). Jun 20. Mapping the conformational energy landscape of Abl kinase using ClyA nanopore tweezers. *Nat Commun* 13(1): 3541. 10.1038/s41467-022-31215-5.
25. Laurent E, Talpaz M, Kantarjian H, Kurzrock R (2001). Mar 15. The BCR gene and philadelphia chromosome-positive leukemogenesis. *Cancer Res* 61(6): 2343-2355.
26. Peiris MN, Li F, Donoghue DJ (2019). Apr 12. BCR: a promiscuous fusion partner in hematopoietic disorders. *Oncotarget* 10(28): 2738-2754. 10.18632/oncotarget.26837.
27. Quintas-Cardama A, Cortes J (2009). Feb 19. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 113(8): 1619-1630. 10.1182/blood-2008-03-144790.
28. Laurini E, Posocco P, Fermeglia M, Gibbons DL, Quintas-Cardama A, Pricl S (2013). Oct. Through the open door: Preferential binding of dasatinib to the active form of BCR-ABL unveiled by in silico experiments. *Mol Oncol* 7(5): 968-975. 10.1016/j.molonc.2013.06.001.
29. Lee PY, Yeoh Y, Low TY (2023). Jun. A recent update on small-molecule kinase inhibitors for targeted cancer therapy and their therapeutic insights from mass spectrometry-based proteomic analysis. *FEBS J* 290(11): 2845-2864. 10.1111/febs.16442.
30. Chan WW, Wise SC, Kaufman MD, Ahn YM, Ensinger CL, Haack T, Hood MM, Jones J, Lord JW, Lu WP, Miller D, Patt WC, Smith BD, Petillo PA, Rutkoski TJ, Telikepalli H, Vogeti L, Yao T, Chun L, Clark R, Evangelista P, Gavrilescu LC, Lazarides K, Zaleskas VM, Stewart LJ, Van Etten RA, Flynn DL (2011). Apr 12. Conformational control inhibition of the BCR-ABL1 tyrosine kinase, including the gatekeeper T315I mutant, by the switch-control inhibitor DCC-2036. *Cancer Cell* 19(4): 556-568. 10.1016/j.ccr.2011.03.003.
31. Arter C, Trask L, Ward S, Yeoh S, Bayliss R (2022). Aug. Structural features of the protein kinase domain and targeted binding by small-molecule inhibitors. *J Biol Chem* 298(8): 102247. 10.1016/j.jbc.2022.102247.
32. Zheng Zhao PEB (2020). Overview of Current Type I/II Kinase Inhibitors. (Ed: Shapiro P). *Next Generation Kinase Inhibitors*. Springer Nature, Switzerland, 13-28.
33. Ramon Martinez III AD, Paul Shapiro (2020). Avoiding or Co-Opting ATP Inhibition: Overview of Type III, IV, V, and VI Kinase Inhibitors. (Ed: Shapiro P). *Next Generation Kinase Inhibitors*. Springer Nature, Switzerland, 29-59.
34. Senapati J, Sasaki K, Issa GC, Lipton JH, Radich JP, Jabbour E, Kantarjian HM (2023). Apr 24. Management of chronic myeloid leukemia in 2023 - common ground and common sense. *Blood Cancer J* 13(1): 58. 10.1038/s41408-023-00823-9.



35. Cowan-Jacob SW, Fendrich G, Floersheimer A, Furet P, Liebetanz J, Rummel G, Rheinberger P, Centeleghe M, Fabbro D, Manley PW (2007). Jan. Structural biology contributions to the discovery of drugs to treat chronic myelogenous leukaemia. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 63(Pt 1): 80-93. 10.1107/S0907444906047287.
36. Levinson NM, Boxer SG (2012). Structural and spectroscopic analysis of the kinase inhibitor bosutinib and an isomer of bosutinib binding to the Abl tyrosine kinase domain. *PLoS One* 7(4): e29828. 10.1371/journal.pone.0029828.
37. Eiring AM, Deininger MW (2014). Sep 17. Individualizing kinase-targeted cancer therapy: the paradigm of chronic myeloid leukemia. *Genome Biol* 15(9): 461. 10.1186/s13059-014-0461-8.
38. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, Gruber F, Lange T, Saglio G, Pane F, Muller MC, Ernst T, Rosti G, Porkka K, Baccarani M, Cross NC, Martinelli G (2011). Aug 4. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 118(5): 1208-1215. 10.1182/blood-2010-12-326405.
39. Xu HL, Wang ZJ, Liang XM, Li X, Shi Z, Zhou N, Bao JK (2014). Jun. In silico identification of novel kinase inhibitors targeting wild-type and T315I mutant ABL1 from FDA-approved drugs. *Mol Biosyst* 10(6): 1524-1537. 10.1039/c3mb70577c.
40. Poudel G, Tolland MG, Hughes TP, Pagani IS (2022). Jul 6. Mechanisms of Resistance and Implications for Treatment Strategies in Chronic Myeloid Leukaemia. *Cancers (Basel)* 14(14). 10.3390/cancers14143300.
41. Barrawaz Aateka Y SSB, Bawazir Abubakar Salam (2020). COMPUTER AIDED DRUG DESIGN: A MINI-REVIEW. *Journal of Medical Pharmaceutical and Allied Sciences* 9-I: 7. 10.22270/jmpas.v9i5.971.
42. Gizem T (2021). Protein. 1 ed Acuner SE, editor Ankara Nobel Tıp Kitabevleri, Ankara, Türkiye, 15 291.
43. SARI S (2020). Molecular Modelling and Computer-Aided Drug Design: The Skill Set Every Scientist in Drug Research Needs and Can Easily Get. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy* 40: 13.
44. Gurung AB, Ali MA, Lee J, Farah MA, Al-Anazi KM (2021). An Updated Review of Computer-Aided Drug Design and Its Application to COVID-19. *Biomed Res Int* 2021: 8853056. 10.1155/2021/8853056.
45. Mouchlis VD, Afantitis A, Serra A, Fratello M, Papadiamantis AG, Aidinis V, Lynch I, Greco D, Melagraki G (2021). Feb 7. Advances in de Novo Drug Design: From Conventional to Machine Learning Methods. *Int J Mol Sci* 22(4). 10.3390/ijms22041676.
46. Honorio KM, Moda TL, Andricopulo AD (2013). Mar. Pharmacokinetic properties and in silico ADME modeling in drug discovery. *Med Chem* 9(2): 163-176. 10.2174/1573406411309020002.
47. Guan L, Yang H, Cai Y, Sun L, Di P, Li W, Liu G, Tang Y (2019). Jan 1. ADMET-score - a comprehensive scoring function for evaluation of chemical drug-likeness. *Medchemcomm* 10(1): 148-157. 10.1039/c8md00472b.
48. Patil PS (2016). Drug Discovery and ADMET process: A Review. *Int J Adv Res Biol Sci* 3: 11.
49. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ (2001). Mar 1. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev* 46(1-3): 3-26. 10.1016/s0169-409x(00)00129-0.
50. Aydın SG (2022). Review on Molecular Modeling and Docking. *SAR Journal* 5: 5.



51. Temitope Isaac Adelusi A-QKO, Ibrahim Damilare Boyenle, Abdeen Tunde Ogunlana, Rofiat Oluwabusola Adeyemi, Chiamaka Divine Ukachi, Mukhtar Oluwaseun Idris, Olamide Tosin Olaoba, Ibrahim Olaide Adedotun, Oladipo Elijah Kolawole, Yin Xiaoxing, Misbaudeen Abdul-Hammed, (2022). Molecular modeling in drug discovery. Informatics in Medicine Unlocked 29. doi.org/10.1016/j.imu.2022.100880.
52. DS B. (2019). Discovery studio modeling environment. San Diego.
53. Jurrus E, Engel D, Star K, Monson K, Brandi J, Felberg LE, Brookes DH, Wilson L, Chen J, Liles K, Chun M, Li P, Gohara DW, Dolinsky T, Konecny R, Koes DR, Nielsen JE, Head-Gordon T, Geng W, Krasny R, Wei GW, Holst MJ, McCammon JA, Baker NA (2018). Jan. Improvements to the APBS biomolecular solvation software suite. Protein Sci 27(1): 112-128. 10.1002/pro.3280.
54. Hanwell MD, Curtis DE, Lonie DC, Vandermeersch T, Zurek E, Hutchison GR (2012). Aug 13. Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. J Cheminform 4(1): 17. 10.1186/1758-2946-4-17.
55. Zhang Y, Forli S, Omelchenko A, Sanner MF (2019). Dec 15. AutoGridFR: Improvements on AutoDock Affinity Maps and Associated Software Tools. J Comput Chem 40(32): 2882-2886. 10.1002/jcc.26054.
56. Morris GM, Huey R, Lindstrom W, Sanner MF, Belew RK, Goodsell DS, Olson AJ (2009). Dec. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. J Comput Chem 30(16): 2785-2791. 10.1002/jcc.21256.
57. Forli S, Huey R, Pique ME, Sanner MF, Goodsell DS, Olson AJ (2016). May. Computational protein-ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. Nat Protoc 11(5): 905-919. 10.1038/nprot.2016.051.
58. Richters A, Ketzer J, Getlik M, Grutter C, Schneider R, Heuckmann JM, Heynck S, Sos ML, Gupta A, Unger A, Schultz-Fademrecht C, Thomas RK, Bauer S, Rauh D (2013). Jul 25. Targeting gain of function and resistance mutations in Abl and KIT by hybrid compound design. J Med Chem 56(14): 5757-5772. 10.1021/jm4004076.
59. Gould AE, Adams R, Adhikari S, Aertgeerts K, Afroze R, Blackburn C, Calderwood EF, Chau R, Chouitar J, Duffey MO, England DB, Farrer C, Forsyth N, Garcia K, Gaulin J, Greenspan PD, Guo R, Harrison SJ, Huang SC, Iartchouk N, Janowick D, Kim MS, Kulkarni B, Langston SP, Liu JX, Ma LT, Menon S, Mizutani H, Paske E, Renou CC, Rezaei M, Rowland RS, Sintchak MD, Smith MD, Stroud SG, Tregay M, Tian Y, Veiby OP, Vos TJ, Vyskocil S, Williams J, Xu T, Yang JJ, Yano J, Zeng H, Zhang DM, Zhang Q, Galvin KM (2011). Mar 24. Design and optimization of potent and orally bioavailable tetrahydronaphthalene Raf inhibitors. J Med Chem 54(6): 1836-1846. 10.1021/jm101479y.
60. Buffa P, Romano C, Pandini A, Massimino M, Tirro E, Di Raimondo F, Manzella L, Fraternali F, Vigneri PG (2014). Mar. BCR-ABL residues interacting with ponatinib are critical to preserve the tumorigenic potential of the oncoprotein. FASEB J 28(3): 1221-1236. 10.1096/fj.13-236992.
61. Ren X, Pan X, Zhang Z, Wang D, Lu X, Li Y, Wen D, Long H, Luo J, Feng Y, Zhuang X, Zhang F, Liu J, Leng F, Lang X, Bai Y, She M, Tu Z, Pan J, Ding K (2013). Feb 14. Identification of GZD824 as an orally bioavailable inhibitor that targets phosphorylated and nonphosphorylated breakpoint cluster region-Abelson (Bcr-Abl) kinase and overcomes clinically acquired mutation-induced resistance against imatinib. J Med Chem 56(3): 879-894. 10.1021/jm301581y.
62. Kornev AP, Haste NM, Taylor SS, Eyck LF (2006). Nov 21. Surface comparison of active and inactive protein kinases identifies a conserved activation mechanism. Proc Natl Acad Sci U S A 103(47): 17783-17788. 10.1073/pnas.0607656103.



63. Azam M, Seeliger MA, Gray NS, Kuriyan J, Daley GQ (2008). Oct. Activation of tyrosine kinases by mutation of the gatekeeper threonine. Nat Struct Mol Biol 15(10): 1109-1118. 10.1038/nsmb.1486.



EKLER



Ek. 1**Tablo 8.** Tip I inhibisyon moleküler kenetlenme sonuçları

Ligand No	İsim	pKi (LE)	Tip I doğal tip		Tip I mutant tip	
			K _i (nM)	ΔG kcal/mol	K _i (nM)	ΔG kcal/mol
Dasatinib	ZINC000003986735	10.8	13.35	-10.74	49.11	-9.97
1	ZINC000084654286	5	2.21	-11.81	6.20	-11.20
2	ZINC000045364172	5	44.07	-10.04	24.27	-10.39
3	ZINC000043062840	5	79.01	-9.69	156.46	-9.28
4	ZINC000018825330	5	2610	-7.62	1770	-7.85
5	ZINC000004068309	5	1620	-7.90	644.36	-8.45
6	ZINC000028570663	5.01	168.50	-9.24	108.68	-9.50
7	ZINC000040916579	5.04	1.25	-12.15	0.710	-12.48
8	ZINC000040957321	5.05	5.99	-11.22	13.41	-10.74
9	ZINC000008581990	5.06	740.54	-8.36	1230	-8.06
10	ZINC000008581991	5.06	651.05	-8.44	1020	-8.18
11	ZINC000064499232	5.08	1020	-8.17	574.23	-8.51
12	ZINC000008581944	5.1	24.82	-10.38	11.87	-10.81
13	ZINC000095608288	5.1	20060	-2.32	22237	-0.89
14	ZINC000064475136	5.1	928.12	-8.23	544.30	-8.55
15	ZINC000029557832	5.1	1590	-7.91	1350	-8.01
16	ZINC000008581943	5.1	66.53	-9.79	38.88	-10.11
17	ZINC000040404844	5.11	3.12	-11.60	7.76	-11.06
18	ZINC000072112297	5.11	1200	-8.08	2650	-7.61
19	ZINC000066261904	5.11	0.137	-13.45	0.849	-12.38
20	ZINC000064548888	5.11	2030	-7.77	1350	-8.01
21	ZINC000034842284	5.11	1.09	-12.23	1.26	-12.14
22	ZINC000095593559	5.12	4.58	-11.38	4.19	-11.43
23	ZINC000003961034	5.13	3372	-6.10	3182	-6.14
24	ZINC000013589910	5.15	412.36	-8.71	312.69	-8.87
25	ZINC000147370860	5.15	4.95	-11.33	3.27	-11.58
26	ZINC000095920628	5.15	1570	-7.92	659.23	-8.43
27	ZINC000013589909	5.15	378.32	-8.76	332.01	-8.84
28	ZINC000066251222	5.16	3.37	-11.56	3.76	-11.49
29	ZINC000022063639	5.16	16.82	-10.61	12.28	-10.79
30	ZINC000095601116	5.18	403.71	-8.72	383.69	-8.75



Tablo 8. (Devam)

31	ZINC000003815160	5.18	358.56	-8.79	223.08	-9.07
32	ZINC000064479882	5.19	180.66	-9.20	226.28	-9.07
33	ZINC000008581971	5.19	280.09	-8.94	215.16	-9.10
34	ZINC000140332787	5.21	302.08	-8.89	327.54	-8.85
35	ZINC000008581975	5.21	1700	-7.87	884.86	-8.26
36	ZINC000003916214	5.22	6.19	-11.20	12.76	-10.77
37	ZINC000008581979	5.22	83.87	-9.65	131.57	-9.39
38	ZINC000117568807	5.22	123.17	-9.43	95.45	-9.58
39	ZINC000066262065	5.22	0.382	-12.85	1.49	-12.04
40	ZINC000053313839	5.22	356.00	-8.80	253.50	-9.00
41	ZINC000027442784	5.22	40930	-5.99	89590	-5.52
42	ZINC000008581983	5.22	71.16	-8.27	492.58	-8.60
43	ZINC000169310130	5.23	98.19	-9.56	121.51	-9.43
44	ZINC000169340980	5.23	15.08	-10.67	19.56	-10.52
45	ZINC000008581926	5.23	146.50	-9.32	136.42	-9.37
46	ZINC000028230558	5.24	316.12	-8.87	368.01	-8.78
47	ZINC000169310128	5.24	177.41	-9.21	127.97	-9.40
48	ZINC000042964226	5.24	20.08	-10.50	14.72	-10.68
49	ZINC000017334508	5.25	62.19	-9.83	103.15	-9.53
50	ZINC000084669858	5.26	65.17	-9.80	35.40	-10.16
51	ZINC000027644428	5.27	2.65	-11.70	5.42	-11.28
52	ZINC000064479736	5.28	454.53	-8.65	634.69	-8.45
53	ZINC000066262639	5.28	0.739	-12.46	0.492	-12.70
54	ZINC000040918114	5.28	5.15	-11.31	7.45	-11.09
55	ZINC000029556751	5.29	329.73	-8.84	252.70	-9.00
56	ZINC000064510360	5.29	490.85	-8.61	482.81	-8.62
57	ZINC000027432414	5.3	50120	-5.87	35170	-6.08
58	ZINC000084671803	5.3	1.37	-12.09	6.68	-11.15
59	ZINC000043465534	5.3	1590	-7.91	1370	-8.00
60	ZINC000004471294	5.3	6.89	-11.13	28.65	-10.29
61	ZINC000029563881	5.31	4580	-7.28	193.23	-9.16
62	ZINC000072124430	5.31	839.65	-8.29	875.56	-8.26
63	ZINC000066262642	5.31	0.608	-12.57	0.670	-12.52
64	ZINC000066251587	5.31	0.601	-12.58	0.310	-12.97
65	ZINC000066251391	5.31	2.16	-11.82	5.10	-11.31



Tablo 8. (Devam)

66	ZINC000013589888	5.32	1720	-7.86	989.47	-8.19
67	ZINC000096272492	5.32	69.52	-9.77	58.06	-9.87
68	ZINC000096272491	5.32	32.96	-10.21	35.15	-10.17
69	ZINC000013589887	5.32	2300	-7.69	1890	-7.81
70	ZINC000084687176	5.34	44.85	-10.02	22.81	-10.43
71	ZINC000000121541	5.34	1490	-7.95	722.82	-8.38
72	ZINC000008581945	5.35	34.70	-10.18	35.90	-10.16
73	ZINC000066262869	5.35	1.80	-11.93	9.59	-10.94
74	ZINC000064503424	5.35	5180	-7.21	3050	-7.52
75	ZINC000040957324	5.35	3.86	-11.48	20.84	-10.48
76	ZINC000008581970	5.36	640.86	-8.45	398.73	-8.73
77	ZINC000064479792	5.37	168.49	-9.24	94.21	-9.59
78	ZINC000096273541	5.37	16.95	-10.60	10.39	-10.89
79	ZINC000096273530	5.37	11.29	-10.84	7.20	-11.11
80	ZINC000008581969	5.39	952.10	-8.21	823.11	-8.30
81	ZINC000036241920	5.4	4800	-7.26	3430	-7.46
82	ZINC000049867789	5.4	300.34	-8.90	296.68	-8.91
83	ZINC000008581964	5.4	353.78	-8.80	1700	-7.87
84	ZINC000029555561	5.42	45.90	-10.01	39.70	-10.10
85	ZINC000064485784	5.42	540.75	-8.55	521.10	-8.57
86	ZINC000040428670	5.42	2.24	-11.80	2.91	-11.65
87	ZINC000003815204	5.42	383.45	-8.75	267.75	-8.97
88	ZINC000008581986	5.44	2040	-7.76	2840	-7.57
89	ZINC000012352683	5.44	135.64	-9.37	81.75	-9.67
90	ZINC000005016756	5.46	219.36	-9.08	176.29	-9.21
91	ZINC000003815171	5.46	180.37	-9.20	40.11	-10.09
92	ZINC000043207091	5.47	11.43	-10.83	10.03	-10.91
93	ZINC000039129916	5.47	65.38	-9.80	35.94	-10.16
94	ZINC000013132888	5.47	78.78	-9.69	55.39	-9.90
95	ZINC000064503907	5.47	760.04	-8.35	705.20	-8.39
96	ZINC000003815169	5.47	185.68	-9.18	139.93	-9.35
97	ZINC000008991524	5.48	10.05	-10.91	11.81	-10.82
98	ZINC000096272504	5.48	31.43	-10.24	63.24	-9.82
99	ZINC000096272503	5.48	43.47	-10.04	27.52	-10.31
100	ZINC000029557368	5.48	380.62	-8.76	399.81	-8.73



Tablo 8. (Devam)

101	ZINC000003973984	5.48	12.48	-10.78	10.31	-10.90
102	ZINC000064521265	5.49	5.81	-11.24	4.99	-11.33
103	ZINC000205522873	5.49	1440	-7.97	1160	-8.10
104	ZINC000100015335	5.49	191.80	-9.16	171.47	-9.23
105	ZINC000095593503	5.5	34.34	-10.18	22.59	-10.43
106	ZINC000084375261	5.51	8.65	-11.00	8.83	-10.99
107	ZINC000143092456	5.51	1030	-8.17	1590	-7.91
108	ZINC000003815151	5.51	158.43	-9.28	130.57	-9.39
109	ZINC000096272495	5.52	32.13	-10.22	23.93	-10.40
110	ZINC000096272496	5.52	37.14	-10.14	30.26	-10.26
111	ZINC000064516330	5.52	436.70	-8.68	351.33	-8.81
112	ZINC000066251586	5.54	22.80	-10.43	11.37	-10.84
113	ZINC000043196377	5.54	54.64	-9.91	18.95	-10.54
114	ZINC000013983251	5.55	132.48	-9.38	70.62	-9.76
115	ZINC000001912572	5.55	0.694	-8.40	430.21	-8.69
116	ZINC000044459889	5.57	14.29	-10.70	3.40	-11.55
117	ZINC000096272498	5.57	98.15	-9.56	95.97	-9.57
118	ZINC000096272497	5.57	63.53	-9.82	96.31	-9.57
119	ZINC000066262636	5.57	0.501	-12.69	0.352	-12.90
120	ZINC000064475037	5.59	475.28	-8.63	350.10	-8.81
121	ZINC000064516722	5.59	1450	-7.96	951.75	-8.21
122	ZINC000043204002	5.59	5.97	-11.22	12.50	-10.78
123	ZINC000040953472	5.59	2.58	-11.72	4.42	-11.40
124	ZINC000018274812	5.59	593.41	-8.49	485.05	-8.61
125	ZINC000003815700	5.59	518.27	-8.57	442.98	-8.67
126	ZINC000096272500	5.6	45.77	-10.01	61.87	-9.83
127	ZINC000096272499	5.6	146.44	-9.32	108.37	-9.50
128	ZINC000037858290	5.6	25.29	-10.36	20.15	-10.50
129	ZINC000008581951	5.6	26.50	-7.61	3750	-7.40
130	ZINC000096273265	5.63	3.89	-11.47	2.61	-11.71
131	ZINC000068245479	5.64	366.61	-8.78	375.96	-8.77
132	ZINC000096273531	5.64	19.24	-10.53	20.08	-10.50
133	ZINC000072105034	5.64	70.70	-9.76	38.52	-10.11
134	ZINC000145221410	5.65	133.20	-9.38	133.05	-9.38
135	ZINC000064504030	5.66	390.88	-8.74	354.46	-8.80



Tablo 8. (Devam)

136	ZINC000096273536	5.66	18.83	-10.54	12.76	-10.77
137	ZINC000064532129	5.66	123.10	-9.43	74.93	-9.72
138	ZINC000064516831	5.66	194.76	-9.15	158.25	-9.28
139	ZINC000003818808	5.66	688.01	-8.41	591.81	-8.50
140	ZINC000008581976	5.68	595.67	-8.49	646.74	-8.44
141	ZINC000071317530	5.68	266.41	-8.97	360.69	-8.79
142	ZINC000071317529	5.68	342.95	-8.82	408.35	-8.72
143	ZINC000064516382	5.68	514.45	-8.58	226.85	-9.06
144	ZINC000008581965	5.69	587.34	-8.50	387.36	-8.75
145	ZINC000071318342	5.7	105.60	-9.52	114.24	-9.47
146	ZINC000071318343	5.7	162.53	-9.26	149.32	-9.31
147	ZINC000064516821	5.7	404.26	-8.72	223.12	-9.07
148	ZINC000064516482	5.7	35.18	-10.17	25.24	-10.37
149	ZINC000064510269	5.7	1370	-8.00	924.96	-8.23
150	ZINC000064503521	5.7	699.31	-8.40	466.13	-8.64
151	ZINC000064485787	5.7	178.61	-9.21	129.65	-9.40
152	ZINC000058592765	5.7	56.98	-9.88	43.17	-10.05
153	ZINC000040916577	5.7	2.41	-11.76	5.17	-11.31
154	ZINC000029551767	5.7	37.33	-10.13	20.85	-10.48
155	ZINC000029151334	5.7	483.19	-8.62	188.62	-9.17
156	ZINC000029151329	5.7	385.93	-8.75	300.09	-8.90
157	ZINC000013986815	5.7	20.75	-10.48	9.90	-10.92
158	ZINC000000839389	5.7	120.39	-9.44	136.21	-9.37
159	ZINC000000815475	5.7	189.32	-9.17	189.51	-9.17
160	ZINC000254043424	5.71	4.42	-11.40	3.18	-11.59
161	ZINC000000021592	5.71	820.01	-8.30	1090	-8.13
162	ZINC000008581952	5.72	2990	-7.54	2730	-7.59
163	ZINC000040874304	5.72	77.02	-9.70	150.92	-9.31
164	ZINC000029553943	5.72	55.15	-9.90	18.75	-10.54
165	ZINC000072123114	5.73	513.84	-8.58	425.14	-8.69
166	ZINC000096273535	5.73	10.93	-10.86	35.11	-10.17
167	ZINC000072123113	5.73	221.23	-9.08	132.97	-9.38
168	ZINC000028952913	5.74	13.76	-10.72	15.26	-10.66
169	ZINC000096272490	5.74	90.49	-9.61	104.41	-9.52
170	ZINC000028952911	5.74	22.03	-10.45	17.31	-10.59



Tablo 8. (Devam)

171	ZINC000096272489	5.74	184.81	-9.19	192.75	-9.16
172	ZINC000064503549	5.74	699.71	-8.40	665.03	-8.43
173	ZINC000029559018	5.74	22810	-7.57	2630	-7.61
174	ZINC000040395436	5.75	39.79	-10.10	102.22	-9.54
175	ZINC000006718813	5.77	116.80	-9.46	94.43	-9.58
176	ZINC000008581953	5.77	1070	-8.15	928.32	-8.23
177	ZINC000008581886	5.77	2530	-7.63	2960	-7.54
178	ZINC000066262289	5.77	2.23	-11.80	0.741	-12.46
179	ZINC000066251223	5.77	0.726	-12.47	0.587	-12.59
180	ZINC000029561473	5.77	5470	-7.18	23230	-6.32
181	ZINC000003815194	5.78	138.41	-9.36	150.84	-9.31
182	ZINC000040917710	5.78	2640	-7.61	2170	-7.73
183	ZINC000071329403	5.8	238.63	-9.03	283.44	-8.93
184	ZINC000071329404	5.8	278.90	-8.94	256.37	-8.99
185	ZINC000071295693	5.8	440.49	-8.67	595.56	-8.49
186	ZINC000029555649	5.8	68.69	-9.77	667.69	-8.42
187	ZINC000008581902	5.82	229.24	-9.06	404.99	-8.72
188	ZINC000103267395	5.82	10.00	-10.91	27.92	-10.31
189	ZINC000096285185	5.82	180.48	-9.20	374.64	-8.77
190	ZINC000096273537	5.82	4.19	-11.43	2.64	-11.70
191	ZINC000072113456	5.82	345.87	-8.81	393.04	-8.74
192	ZINC000064510325	5.82	112.75	-9.48	50.80	-9.95
193	ZINC000064479811	5.82	1710	-7.87	1630	-7.90
194	ZINC000029559022	5.82	1400	-7.99	1130	-8.11
195	ZINC000021985310	5.82	612.56	-8.48	430.43	-8.68
196	ZINC000013589896	5.82	2060	-7.76	1370	-8.00
197	ZINC000013589895	5.82	1800	-7.84	1290	-8.04
198	ZINC000008581954	5.82	1820	-7.83	727.67	-8.37
199	ZINC000096272518	5.84	345.15	-8.82	160.55	-9.27
200	ZINC000096272517	5.84	557.34	-8.53	389.21	-8.74
201	ZINC000040848585	5.85	391.73	-8.74	725.14	-8.38
202	ZINC000062260314	5.85	244.34	-9.02	129.13	-9.40
203	ZINC000040848587	5.85	263.15	-8.98	290.01	-8.92
204	ZINC000016052721	5.85	76.54	-9.71	62.54	-9.83
205	ZINC000003815265	5.87	354.79	-8.80	361.43	-8.79



Tablo 8. (Devam)

206	ZINC000003815195	5.87	107.37	-9.51	98.89	-9.56
207	ZINC000096272512	5.88	74.32	-9.73	255.71	-8.99
208	ZINC000096272511	5.88	72.77	-9.74	69.50	-9.77
209	ZINC000013687745	5.89	701.27	-8.40	637.04	-8.45
210	ZINC000095588757	5.89	661.53	-8.43	1370	-8.00
211	ZINC000064503750	5.89	2570	-7.63	2470	-7.65
212	ZINC000064499218	5.89	505.23	-8.59	306.59	-8.89
213	ZINC000029563169	5.89	23.32	-10.41	20.31	-10.49
214	ZINC000014957311	5.89	2.95	-11.64	21.01	-10.47
215	ZINC000008581947	5.89	32.89	-10.21	14.45	-10.70
216	ZINC000008581946	5.89	14.95	-10.68	7.03	-11.12
217	ZINC000000820816	5.89	27.27	-10.32	80.62	-9.68
218	ZINC000096272494	5.9	35.59	-10.16	74.52	-9.72
219	ZINC000096272493	5.9	31.22	-10.24	33.80	-10.19
220	ZINC000029127952	5.9	43.68	-10.04	74.35	-9.73
221	ZINC000096273048	5.9	0.058	-13.96	0.213	-13.19
222	ZINC000096272772	5.9	1.20	-12.17	6.80	-11.14
223	ZINC000096273538	5.91	4.69	-11.36	5.34	-11.29
224	ZINC000020149030	5.92	727.30	-8.37	372.53	-8.77
225	ZINC000013589890	5.92	2118	-7.73	1280	-8.04
226	ZINC000008581985	5.92	2640	-7.61	3640	-7.42
227	ZINC000013589889	5.92	2310	-7.69	1680	-7.88
228	ZINC000095609715	5.92	154000	-1.11	43430	-1.86
229	ZINC000071297052	5.92	51.08	-9.95	202.13	-9.13
230	ZINC000071297051	5.92	50.31	-9.96	91.68	-9.60
231	ZINC000029564145	5.92	730.60	-8.37	658.41	-8.43
232	ZINC000029559689	5.92	698.14	-8.40	17330	-6.50
233	ZINC000003815150	5.93	136.51	-9.37	142.82	-9.34
234	ZINC000084655247	5.95	35.80	-10.16	40.73	-10.08
235	ZINC000008581948	5.96	797.64	-8.32	495.10	-8.60
236	ZINC000143207169	5.96	256.97	-8.99	403.93	-8.72
237	ZINC000096272502	5.96	38.30	-10.12	17.73	-10.57
238	ZINC000096272501	5.96	45.97	-10.01	41.48	-10.07
239	ZINC000073168127	5.96	14.36	-10.70	10.79	-10.87
240	ZINC000006718828	5.96	4.51	-11.39	10.52	-10.88



Tablo 8. (Devam)

241	ZINC000043207851	5.96	403.25	-8.72	147.55	-9.32
242	ZINC000072124989	5.97	126.46	-9.41	76.92	-9.71
243	ZINC000072124990	5.97	143.58	-9.34	93.54	-9.59
244	ZINC000096273534	5.98	5.79	-11.24	3.68	-11.51
245	ZINC000253654724	5.98	26.09	-10.35	21.08	-10.47
246	ZINC000205522377	5.98	377.51	-8.76	472.38	-8.63
247	ZINC000008581940	5.98	226.49	-9.07	252.02	-9.00
248	ZINC000008581939	5.98	297.26	-8.90	256.82	-8.99
249	ZINC000000783639	6	8.99	-10.98	5.44	-11.27
250	ZINC000142721513	6	91.86	-9.60	54.75	-9.91
251	ZINC000073259102	6	8.51	-11.01	11.98	-10.81
252	ZINC000073197814	6	5.57	-11.26	14.18	-10.71
253	ZINC000072122847	6	492.86	-8.60	308.97	-8.88
254	ZINC000072122846	6	311.70	-8.88	281.12	-8.94
255	ZINC000071294261	6	94.05	-9.59	80.74	-9.68
256	ZINC000064479901	6	409.73	-8.71	239.55	-9.03
257	ZINC000043194549	6	22.14	-10.44	27.81	-10.31
258	ZINC000036410079	6	9.02	-10.98	15.84	-10.64
259	ZINC000029564156	6	229.89	-9.06	160.38	-9.27
260	ZINC000028390775	6	33.66	-10.19	35.32	-10.17
261	ZINC000016052395	6	2.32	-11.78	2.08	-11.84
262	ZINC000008581974	6	220.48	-9.08	156.18	-9.29
263	ZINC000003832265	6	20.83	-10.48	20.44	-10.49
264	ZINC000040404012	6.01	571.09	-8.52	427.53	-8.69
265	ZINC000040913799	6.01	519.33	-8.57	374.92	-8.77
266	ZINC000040913797	6.01	733.00	-8.37	1130	-8.11
267	ZINC000040404010	6.01	1200	-8.08	504.61	-8.59
268	ZINC000008581912	6.02	195.01	-9.15	389.17	-8.74
269	ZINC000028952901	6.02	419.99	-8.70	297.94	-8.90
270	ZINC000028456322	6.03	69.83	-9.76	31.61	-10.23
271	ZINC000064553673	6.04	25.69	-10.35	47.23	-9.99
272	ZINC000095595019	6.04	274.47	-8.95	159.74	-9.27
273	ZINC000004086591	6.04	149.73	-9.31	135.90	-9.37
274	ZINC000064499221	6.05	111.63	-9.48	157.68	-9.28
275	ZINC000096272516	6.05	251.53	-9.00	182.87	-9.19



Tablo 8. (Devam)

276	ZINC000096272515	6.05	242.32	-9.03	323.15	-8.85
277	ZINC000058592299	6.05	4.14	-11.44	30.85	-10.25
278	ZINC000036241937	6.05	2.31	-11.78	2.01	-11.87
279	ZINC000021288966	6.05	33.44	-10.20	28.25	-10.30
280	ZINC000006718666	6.05	316.53	-8.87	458.32	-8.65
281	ZINC000028385403	6.06	6.36	-11.18	18.78	-10.54
282	ZINC000095572373	6.06	276.07	-8.95	263.77	-8.98
283	ZINC000040380417	6.06	696.69	-8.40	653.38	-8.44
284	ZINC000040380416	6.06	798.97	-8.32	737.26	-8.37
285	ZINC000040380142	6.06	1770	-7.85	1560	-7.92
286	ZINC000040380141	6.06	1010	-8.18	897.38	-8.25
287	ZINC000005016760	6.07	775.82	-8.34	563.69	-8.53
288	ZINC000016697102	6.07	210.46	-9.11	72.71	-9.74
289	ZINC000008581978	6.07	194.48	-9.16	130.50	-9.39
290	ZINC000008581980	6.08	723.03	-8.38	1140	-8.11
291	ZINC000064532065	6.09	104.17	-9.53	62.62	-9.83
292	ZINC000148955108	6.09	1780	-7.85	5810	-7.14
293	ZINC000096273532	6.09	9.37	-10.95	5.94	-11.22
294	ZINC000095598090	6.09	20.49	-10.49	12.71	-10.77
295	ZINC000040847243	6.09	50.70	-9.95	88.01	-9.63
296	ZINC000003832244	6.1	24.43	-10.38	24.29	-10.39
297	ZINC000100013130	6.1	170.92	-9.23	112.11	-9.48
298	ZINC000040917711	6.1	807.09	-8.31	1000	-8.19
299	ZINC000037858291	6.1	246.08	-9.02	606.03	-8.48
300	ZINC000003832221	6.1	19.20	-10.53	12.83	-10.77
301	ZINC000028952934	6.11	6.67	-11.15	3.59	-11.52
302	ZINC000003938668	6.11	0.248	-13.10	0.929	-12.32
303	ZINC000072123194	6.11	171.59	-9.23	218.24	-9.09
304	ZINC000072123193	6.11	321.04	-8.86	153.27	-9.30
305	ZINC000008581955	6.11	2160	-7.73	1370	-8.00
306	ZINC000205522443	6.12	976.96	-8.20	1010	-8.18
307	ZINC000142975856	6.12	333.96	-8.84	189.66	-9.17
308	ZINC000071294976	6.12	839.55	-8.29	601.46	-8.49
309	ZINC000064531788	6.12	100.16	-9.55	322.45	-8.86
310	ZINC000029127955	6.12	28.00	-10.30	63.51	-9.82



Tablo 8. (Devam)

311	ZINC000096273540	6.13	5.12	-11.31	2.71	-11.69
312	ZINC000071316497	6.14	210.02	-9.11	145.28	-9.33
313	ZINC000029151495	6.14	251.32	-9.00	154.36	-9.29
314	ZINC000029151490	6.14	224.02	-9.07	405.41	-8.72
315	ZINC000008581910	6.14	1210	-8.07	1280	-8.04
316	ZINC000013493055	6.15	242.87	-9.02	581.30	-8.51
317	ZINC000013553257	6.15	1010	-8.18	721.81	-8.38
318	ZINC000143159841	6.15	320.23	-8.86	220.10	-9.08
319	ZINC000068245475	6.15	13.43	-10.74	16.88	-10.60
320	ZINC000049808457	6.15	344.80	-8.82	396.98	-8.73
321	ZINC000049808456	6.15	456.16	-8.65	368.06	-8.78
322	ZINC000008581931	6.16	484.72	-8.61	515.82	-8.58
323	ZINC000064527779	6.16	466.63	-8.64	382.35	-8.76
324	ZINC000064503644	6.16	1930	-7.80	3320	-7.47
325	ZINC000018710082	6.17	61.78	-9.83	39.21	-10.10
326	ZINC000068245480	6.18	73.04	-9.74	100.26	-9.55
327	ZINC000096272522	6.18	75.30	-9.72	84.44	-9.65
328	ZINC000096272521	6.18	147.92	-9.32	84.91	-9.65
329	ZINC000071319426	6.18	103.00	-9.53	79.00	-9.69
330	ZINC000071319425	6.18	235.08	-9.04	159.30	-9.27
331	ZINC000008581950	6.18	2820	-7.57	3300	-7.48
332	ZINC000045498268	6.2	29.32	-10.28	25.25	-10.37
333	ZINC000000134211	6.2	791.10	-8.32	702.08	-8.39
334	ZINC000096272514	6.21	72.32	-9.74	84.67	-9.65
335	ZINC000096272513	6.21	111.17	-9.49	176.20	-9.21
336	ZINC000029558449	6.22	2340	-7.68	1640	-7.89
337	ZINC000036176915	6.22	134.83	-9.37	86.87	-9.63
338	ZINC000028862107	6.22	171.34	-9.23	130.27	-9.39
339	ZINC000028862106	6.22	201.30	-9.14	182.94	-9.19
340	ZINC000008581967	6.22	281.38	-8.94	297.88	-8.90
341	ZINC000002576349	6.22	77.96	-9.70	155.37	-9.29
342	ZINC000000726017	6.22	830.19	-8.30	612.61	-8.48
343	ZINC000205524779	6.23	2740	-7.59	2930	-7.55
344	ZINC000095587400	6.24	274.05	-8.95	207.74	-9.12
345	ZINC000040980251	6.24	2000	-7.77	1580	-7.92



Tablo 8. (Devam)

346	ZINC000071296229	6.24	129.41	-9.40	83.47	-9.66
347	ZINC000058564052	6.24	5.73	-11.24	11.13	-10.85
348	ZINC000040980253	6.24	1990	-7.78	1930	-7.80
349	ZINC000071296230	6.24	167.59	-9.24	56.63	-9.89
350	ZINC000008581928	6.25	18.86	-10.54	41.25	-10.07
351	ZINC000103253629	6.25	52.77	-9.93	93.99	-9.59
352	ZINC000049112081	6.25	37.51	-10.13	44.32	-10.03
353	ZINC000008581929	6.25	1480	-7.95	1260	-8.05
354	ZINC000008581893	6.25	3050	-7.52	3100	-7.52
355	ZINC000040848581	6.26	1090	-8.13	896.72	-8.25
356	ZINC000084706283	6.26	60.63	-9.85	48.28	-9.98
357	ZINC000040848583	6.26	1560	-7.92	1010	-8.18
358	ZINC000064499346	6.27	500.84	-8.60	757.88	-8.35
359	ZINC000040846978	6.28	748.79	-8.36	720.77	-8.38
360	ZINC000008581956	6.28	2530	-7.63	3650	-7.42
361	ZINC000064564517	6.28	749.24	-8.36	389.17	-8.74
362	ZINC000029042273	6.28	3720	-7.41	5620	-7.16
363	ZINC000040846980	6.28	1010	-8.18	1060	-8.15
364	ZINC000148961209	6.29	404.58	-8.72	618.44	-8.47
365	ZINC000034332971	6.3	7090	-7.02	6890	-7.04
366	ZINC000064553652	6.3	40.43	-10.09	119.24	-9.45
367	ZINC000064527810	6.3	651.06	-8.44	593.67	-8.49
368	ZINC000045254898	6.3	6.26	-11.19	3.90	-11.47
369	ZINC000040404860	6.3	352.93	-8.80	544.29	-8.55
370	ZINC000040404857	6.3	580.31	-8.51	395.71	-8.73
371	ZINC000029551790	6.3	21.42	-10.46	21.33	-10.47
372	ZINC000008581935	6.3	370.16	-8.77	363.34	-8.79
373	ZINC000001383151	6.3	789.76	-8.33	765.20	-8.34
374	ZINC000014210860	6.31	10.93	-10.86	7.34	-11.10
375	ZINC000008581921	6.32	524.36	-8.57	550.89	-8.54
376	ZINC000203539782	6.32	599.26	-8.49	467.17	-8.64
377	ZINC000098208612	6.32	662.79	-8.43	430.41	-8.68
378	ZINC000053119602	6.32	39.94	-10.09	40.53	-10.08
379	ZINC000039274991	6.32	4.18	-11.43	5.40	-11.28
380	ZINC000064521218	6.33	160.43	-9.27	113.56	-9.47



Tablo 8. (Devam)

381	ZINC000016052729	6.33	59.15	-9.86	57.34	-9.88
382	ZINC000205521610	6.34	100.21	-9.55	457.49	-8.65
383	ZINC000068245482	6.34	276.92	-8.95	317.96	-8.86
384	ZINC000018825334	6.35	231.69	-9.05	187.26	-9.18
385	ZINC000003832264	6.35	29.00	-10.28	14.07	-10.71
386	ZINC000029151500	6.36	270.84	-8.96	264.92	-8.97
387	ZINC000146771412	6.36	639.18	-8.45	743.74	-8.36
388	ZINC000053298395	6.36	1340	-8.01	1160	-8.10
389	ZINC000029151505	6.36	310.16	-8.88	256.08	-8.99
390	ZINC000008581913	6.36	127.96	-9.40	319.91	-8.86
391	ZINC000299854501	6.37	11.61	-10.83	15.80	-10.64
392	ZINC000299854502	6.37	20.54	-10.49	22.51	-10.43
393	ZINC000098209541	6.37	148.06	-9.32	74.81	-9.72
394	ZINC000003815293	6.39	3660	-7.42	7240	-7.01
395	ZINC000003815310	6.39	976.48	-8.20	1780	-7.84
396	ZINC000003245914	6.39	139.24	-9.35	214.56	-9.10
397	ZINC000013704308	6.4	131.51	-9.39	116.70	-9.46
398	ZINC000101448765	6.4	58.10	-9.87	29.18	-10.28
399	ZINC000040913996	6.4	1210	-8.07	833.09	-8.29
400	ZINC000040913994	6.4	554.95	-8.53	1170	-8.09
401	ZINC000040845799	6.4	338.08	-8.83	226.23	-9.07
402	ZINC000040845797	6.4	488.38	-8.61	716.01	-8.38
403	ZINC000029554267	6.4	23.35	-10.41	33.53	-10.20
404	ZINC000028862119	6.4	297.69	-8.90	291.68	-8.92
405	ZINC000028862118	6.4	445.73	-8.66	286.03	-8.93
406	ZINC000028862111	6.4	355.55	-8.80	191.69	-9.16
407	ZINC000028862109	6.4	373.58	-8.77	373.31	-8.77
408	ZINC000028233595	6.4	33.71	-10.19	27.58	-10.31
409	ZINC000013589894	6.4	2760	-7.58	5670	-7.16
410	ZINC000013589893	6.4	1090	-8.13	2280	-7.70
411	ZINC000006339673	6.4	345.31	-8.82	259.81	-8.98
412	ZINC000000600761	6.4	43.70	-10.04	39.44	-10.10
413	ZINC000008581927	6.41	8.57	-11.01	6.06	-11.21
414	ZINC000071296246	6.41	19.82	-10.51	14.39	-10.70
415	ZINC000071296245	6.41	34.88	-10.17	23.21	-10.42



Tablo 8. (Devam)

416	ZINC000042851063	6.41	19.73	-10.51	18.88	-10.54
417	ZINC000040913999	6.41	805.57	-8.31	1040	-8.16
418	ZINC000040913997	6.41	505.48	-8.59	481.93	-8.62
419	ZINC000028952917	6.41	249.86	-9.01	145.88	-9.33
420	ZINC000013684256	6.41	281.62	-8.94	481.39	-8.62
421	ZINC000096273046	6.42	8.42	-11.02	1.99	-11.87
422	ZINC000011617039	6.42	4.99	-11.33	5.62	-11.26
423	ZINC000008823113	6.43	133.74	-9.38	150.69	-9.31
424	ZINC000071331564	6.43	9.48	-10.95	11.25	-10.84
425	ZINC000029136061	6.43	293.11	-8.91	359.39	-8.79
426	ZINC000029136059	6.43	285.78	-8.93	259.79	-8.98
427	ZINC000000592574	6.43	199.37	-9.14	275.06	-8.95
428	ZINC000028862040	6.43	211.94	-9.10	92.35	-9.60
429	ZINC000028862038	6.43	230.03	-9.06	348.58	-8.81
430	ZINC000000320022	6.44	888.63	-8.26	1090	-8.14
431	ZINC000043120286	6.46	130.48	-9.39	79.68	-9.68
432	ZINC000043120287	6.46	95.33	-9.58	73.21	-9.73
433	ZINC000003815355	6.46	16.93	-10.60	12.21	-10.80
434	ZINC000071317527	6.47	114.62	-9.47	141.69	-9.34
435	ZINC000071317528	6.47	88.34	-9.62	59.81	-9.85
436	ZINC000040915021	6.47	401.63	-8.73	466.95	-8.64
437	ZINC000040915019	6.47	339.73	-8.83	484.36	-8.61
438	ZINC000040847188	6.48	1770	-7.85	3140	-7.51
439	ZINC000064503782	6.48	275.40	-8.95	250.29	-9.01
440	ZINC000040847190	6.48	2060	-7.76	2250	-7.71
441	ZINC000036056300	6.49	460.92	-8.64	851.93	-8.28
442	ZINC000028862087	6.49	451.21	-8.66	634.43	-8.46
443	ZINC000028862085	6.49	422.62	-8.70	346.97	-8.81
444	ZINC000028862018	6.49	386.44	-8.75	269.04	-8.96
445	ZINC000028862016	6.49	117.05	-9.46	111.46	-9.49
446	ZINC000013682751	6.49	891.84	-8.25	1610	-7.90
447	ZINC000013682747	6.49	1360	-8.00	918.51	-8.24
448	ZINC000142766769	6.49	669.34	-8.42	407.19	-8.72
449	ZINC000095601491	6.49	154.11	-9.29	149.58	-9.31
450	ZINC000040915424	6.49	2530	-7.63	2680	-7.60



Tablo 8. (Devam)

451	ZINC000040915422	6.49	1050	-8.16	1560	-7.92
452	ZINC000040848803	6.49	1900	-7.81	1130	-8.12
453	ZINC000040848801	6.49	1030	-8.17	1620	-7.90
454	ZINC000064516824	6.5	207.84	-9.12	161.82	-9.26
455	ZINC000064479815	6.51	2280	-7.70	1990	-7.78
456	ZINC000005546996	6.51	7.29	-11.10	7.62	-11.08
457	ZINC000040914001	6.52	2010	-7.77	3480	-7.45
458	ZINC000053294156	6.52	1890	-7.81	1430	-7.97
459	ZINC000049867787	6.52	2520	-7.64	1300	-8.03
460	ZINC000043065397	6.52	232.78	-9.05	224.45	-9.07
461	ZINC000043065390	6.52	319.85	-8.86	354.02	-8.80
462	ZINC000040914003	6.52	4030	-7.36	2960	-7.54
463	ZINC000029554284	6.52	74.56	-9.72	52.40	-9.93
464	ZINC000028952938	6.52	29.50	-10.27	30.15	-10.26
465	ZINC000028952915	6.52	26.27	-10.34	10.39	-10.89
466	ZINC000064479733	6.53	782.87	-8.33	549.05	-8.54
467	ZINC000008581915	6.53	1170	-8.09	2020	-7.77
468	ZINC000064453992	6.54	6.66	-11.15	7.68	-11.07
469	ZINC000053243451	6.54	567.49	-8.52	403.57	-8.72
470	ZINC000040393038	6.54	89.81	-9.61	52.41	-9.93
471	ZINC000002111097	6.54	4.49	-11.39	3.93	-11.47
472	ZINC000040379482	6.55	1170	-8.09	1910	-7.80
473	ZINC000028456335	6.55	8.69	-11.00	12.00	-10.81
474	ZINC000096258159	6.55	11.41	-10.84	7.44	-11.09
475	ZINC000084669856	6.55	444.66	-8.67	187.01	-9.18
476	ZINC000040914170	6.55	1300	-8.03	1410	-7.98
477	ZINC000040914168	6.55	1200	-8.08	687.45	-8.41
478	ZINC000040379483	6.55	2630	-7.61	2450	-7.65
479	ZINC000009357533	6.56	688.58	-8.41	658.79	-8.43
480	ZINC000012369272	6.57	48.39	-9.98	81.95	-9.67
481	ZINC000071317155	6.57	50.56	-9.95	73.44	-9.73
482	ZINC000071317154	6.57	38.30	-10.12	49.40	-9.97
483	ZINC000040405563	6.57	652.76	-8.44	363.19	-8.79
484	ZINC000040405559	6.57	201.13	-9.14	243.56	-9.02
485	ZINC000002835620	6.57	84.66	-9.65	167.89	-9.24



Tablo 8. (Devam)

486	ZINC000013589907	6.59	570.64	-8.52	285.45	-8.93
487	ZINC000096272520	6.59	123.63	-9.42	55.17	-9.90
488	ZINC000096272519	6.59	81.57	-9.67	121.03	-9.44
489	ZINC000013589908	6.59	669.73	-8.42	234.78	-9.04
490	ZINC000003815082	6.59	113.64	-9.47	120.72	-9.44
491	ZINC000008581988	6.59	1270	-8.04	742.22	-8.36
492	ZINC000009423542	6.59	7.57	-11.08	5.18	-11.30
493	ZINC000028862104	6.6	470.07	-8.63	865.33	-8.27
494	ZINC000000848388	6.6	1030	-8.17	876.65	-8.26
495	ZINC000028862102	6.6	652.74	-8.44	673.32	-8.42
496	ZINC000028979801	6.6	19.03	-10.53	60.26	-9.85
497	ZINC000040380019	6.6	736.92	-8.37	437.07	-8.68
498	ZINC000040380020	6.6	678.64	-8.42	681.12	-8.41
499	ZINC000098208701	6.6	0.965	-12.30	1.63	-11.99
500	ZINC000058564026	6.61	405.16	-8.72	212.80	-9.10
501	ZINC000003331570	6.61	454.83	-8.65	491.15	-8.61
502	ZINC000029135548	6.62	413.67	-8.71	402.65	-8.72
503	ZINC000028862132	6.62	105.88	-9.52	155.14	-9.29
504	ZINC000028862130	6.62	175.12	-9.22	67.27	-9.78
505	ZINC000053282612	6.62	147.54	-9.32	98.57	-9.56
506	ZINC000013766066	6.62	97.76	-9.56	81.45	-9.67
507	ZINC000064475041	6.63	1650	-7.89	1910	-7.80
508	ZINC000095583301	6.63	169.05	-9.24	87.88	-9.63
509	ZINC000064447492	6.63	141.67	-9.34	105.44	-9.52
510	ZINC000003976838	6.64	53.77	-9.92	34.54	-10.18
511	ZINC000036241935	6.64	19.65	-10.51	75.52	-9.72
512	ZINC000028862014	6.64	456.30	-8.65	286.53	-8.93
513	ZINC000028862012	6.64	276.43	-8.95	430.80	-8.68
514	ZINC000019632614	6.64	61.45	-9.84	28.17	-10.30
515	ZINC000009366804	6.65	26.11	-10.35	40.45	-10.09
516	ZINC000014209578	6.66	9.72	-10.93	10.04	-10.91
517	ZINC000071297029	6.66	563.19	-8.53	562.50	-8.53
518	ZINC000040916238	6.66	691.64	-8.40	504.62	-8.59
519	ZINC000040916236	6.66	507.42	-8.59	426.73	-8.69
520	ZINC000040914908	6.66	418.56	-8.70	375.62	-8.77



Tablo 8. (Devam)

521	ZINC000040914907	6.66	394.34	-8.74	409.32	-8.71
522	ZINC000036241942	6.66	1.77	-11.94	0.960	-12.30
523	ZINC000004078304	6.66	437.82	-8.67	259.10	-8.99
524	ZINC000018710085	6.68	56.90	-9.88	68.45	-9.77
525	ZINC000142846937	6.68	587.67	-8.50	353.89	-8.80
526	ZINC000029128062	6.68	157.91	-9.28	163.45	-9.26
527	ZINC000008581987	6.68	1320	-8.02	841.04	-8.29
528	ZINC000223794853	6.69	121.11	-9.44	74.95	-9.72
529	ZINC000095590412	6.69	5.28	-11.29	2.84	-11.66
530	ZINC000003832225	6.7	6.71	-11.15	7.04	-11.12
531	ZINC000064746363	6.7	637.04	-8.45	675.58	-8.42
532	ZINC000040402690	6.7	441.85	-8.67	443.64	-8.67
533	ZINC000040402687	6.7	465.22	-8.64	830.81	-8.30
534	ZINC000039059267	6.7	83.56	-9.66	93.70	-9.59
535	ZINC000036176928	6.7	0.783	-12.42	0.362	-12.88
536	ZINC000029558275	6.7	39.78	-10.10	40.15	-10.09
537	ZINC000029136097	6.7	401.84	-8.73	205.16	-9.12
538	ZINC000029136095	6.7	303.29	-8.89	323.74	-8.85
539	ZINC000029135913	6.7	59.75	-9.85	144.26	-9.33
540	ZINC000029135911	6.7	143.18	-9.34	84.62	-9.65
541	ZINC000028952919	6.7	9.08	-10.97	8.01	-11.05
542	ZINC000028862024	6.7	154.93	-9.29	175.10	-9.22
543	ZINC000028862022	6.7	359.34	-8.79	115.63	-9.46
544	ZINC000008581911	6.7	972.32	-8.20	676.11	-8.42
545	ZINC000003832260	6.7	97.03	-9.57	73.92	-9.73
546	ZINC000029128064	6.71	82.68	-9.66	73.75	-9.73
547	ZINC000040404686	6.72	468.13	-8.64	341.67	-8.82
548	ZINC000040404689	6.72	445.26	-8.66	394.46	-8.74
549	ZINC000029128112	6.72	49.20	-9.97	104.56	-9.52
550	ZINC000028704724	6.74	12.75	-10.77	5.26	-11.29
551	ZINC000096272524	6.74	131.68	-9.39	158.88	-9.28
552	ZINC000096272523	6.74	166.65	-9.25	91.48	-9.60
553	ZINC000068245481	6.74	441.69	-8.67	1030	-8.17
554	ZINC000038226716	6.74	8.02	-11.04	7.80	-11.06
555	ZINC000003815213	6.74	151.10	-9.31	165.90	-9.25



Tablo 8. (Devam)

556	ZINC000008581957	6.75	1830	-7.83	3370	-7.47
557	ZINC000028394953	6.76	11.68	-10.82	9.29	-10.96
558	ZINC000008581973	6.77	388.75	-8.75	340.24	-8.82
559	ZINC000006745792	6.77	31.84	-10.23	27.06	-10.32
560	ZINC000004540084	6.77	1170	-8.09	1760	-7.85
561	ZINC000004078319	6.78	359.13	-8.79	245.66	-9.02
562	ZINC000205521635	6.78	77.93	-9.70	132.31	-9.38
563	ZINC000148962290	6.78	711.36	-8.39	1360	-8.00
564	ZINC000064553627	6.78	151.27	-9.30	154.00	-9.29
565	ZINC000040915420	6.8	610.10	-8.48	305.43	-8.89
566	ZINC000040915418	6.8	418.33	-8.70	283.49	-8.93
567	ZINC000018825344	6.8	83.06	-9.66	301.74	-8.90
568	ZINC000003781738	6.8	701.28	-8.40	668.38	-8.42
569	ZINC000002047389	6.8	458.65	-8.65	462.78	-8.64
570	ZINC000096273051	6.8	1.63	-11.99	26.36	-10.34
571	ZINC000064516829	6.8	384.29	-8.75	792.28	-8.32
572	ZINC000064516827	6.8	310.95	-8.88	627.68	-8.46
573	ZINC000028704701	6.81	35.69	-10.16	11.23	-10.85
574	ZINC000000839396	6.82	214.63	-9.10	132.74	-9.38
575	ZINC000299869654	6.82	281.19	-8.94	269.15	-8.96
576	ZINC000299869653	6.82	227.53	-9.06	130.57	-9.39
577	ZINC000299868145	6.82	25.09	-10.37	23.16	-10.42
578	ZINC000299868144	6.82	10.48	-10.89	11.22	-10.85
579	ZINC000071316078	6.82	11.17	-10.85	8.36	-11.02
580	ZINC000071316077	6.82	32.53	-10.21	33.61	-10.20
581	ZINC000036241946	6.82	0.870	-12.36	2.47	-11.74
582	ZINC000029558546	6.82	19.12	-10.53	18.71	-10.54
583	ZINC000028862135	6.82	137.02	-9.36	137.17	-9.36
584	ZINC000028862133	6.82	270.78	-8.96	255.02	-9.00
585	ZINC000028862128	6.82	51.64	-9.94	76.75	-9.71
586	ZINC000028862126	6.82	121.12	-9.44	80.22	-9.68
587	ZINC000205524739	6.83	2580	-7.62	3850	-7.39
588	ZINC000096272505	6.85	36.96	-10.14	28.80	-10.29
589	ZINC000096272506	6.85	47.98	-9.98	90.05	-9.61
590	ZINC000064521377	6.85	169.77	-9.24	214.98	-9.10



Tablo 8. (Devam)

591	ZINC000028818962	6.85	5.00	-11.32	5.45	-11.27
592	ZINC000028818959	6.85	15.56	-10.65	8.32	-11.02
593	ZINC000058541147	6.87	25.52	-10.36	15.03	-10.67
594	ZINC000000887360	6.87	1100	-8.13	966.46	-8.21
595	ZINC000148958334	6.87	425.69	-8.69	409.58	-8.71
596	ZINC000148955341	6.88	367.83	-8.78	614.79	-8.47
597	ZINC000058541155	6.88	44.70	-10.03	20.25	-10.50
598	ZINC000028862056	6.89	330.56	-8.84	600.16	-8.49
599	ZINC000008581932	6.89	576.00	-8.51	1090	-8.13
600	ZINC000002820262	6.89	2200	-7.72	1440	-7.97
601	ZINC000299853406	6.89	13.55	-10.73	17.48	-10.58
602	ZINC000071295151	6.89	26.06	-10.35	11.65	-10.82
603	ZINC000036241949	6.89	0.413	-12.80	1.76	-11.94
604	ZINC000028862058	6.89	439.14	-8.67	451.55	-8.66
605	ZINC000089469522	6.91	65.81	-9.80	10.45	-10.89
606	ZINC000028571357	6.92	1.38	-12.09	1.90	-11.90
607	ZINC000299869509	6.92	120.32	-9.44	71.81	-9.75
608	ZINC000299869508	6.92	85.19	-9.64	64.63	-9.81
609	ZINC000299869060	6.92	30.76	-10.25	40.82	-10.08
610	ZINC000299869059	6.92	12.94	-10.76	20.87	-10.48
611	ZINC000096273539	6.92	3.73	-11.50	2.29	-11.79
612	ZINC000072318830	6.92	19.52	-10.52	40.73	-10.08
613	ZINC000071296640	6.92	23.82	-10.40	3.91	-11.47
614	ZINC000071296639	6.92	51.21	-9.95	19.18	-10.53
615	ZINC000029136312	6.92	130.34	-9.39	116.94	-9.46
616	ZINC000029136310	6.92	140.97	-9.35	120.53	-9.44
617	ZINC000008581992	6.95	289.89	-8.92	152.11	-9.30
618	ZINC000089469521	6.95	18.08	-10.56	39.58	-10.10
619	ZINC000072319587	6.96	31.26	-10.24	13.72	-10.73
620	ZINC000064479825	6.96	644.20	-8.45	859.56	-8.28
621	ZINC000040847186	6.96	1990	-7.78	1460	-7.96
622	ZINC000040847184	6.96	162	-7.90	1340	-8.01
623	ZINC000029134671	6.96	99.69	-9.55	72.02	-9.74
624	ZINC000028862099	6.96	252.30	-9.00	145.89	-9.33
625	ZINC000028862097	6.96	274.68	-8.95	228.57	-9.06



Tablo 8. (Devam)

626	ZINC000028862054	6.96	283.38	-8.93	242.65	-9.02
627	ZINC000028862052	6.96	245.05	-9.02	130.49	-9.39
628	ZINC000008581905	6.96	1430	-7.97	1360	-8.00
629	ZINC000000602803	6.96	52.02	-9.94	29.68	-10.27
630	ZINC000006219294	6.98	327.27	-8.85	226.45	-9.07
631	ZINC000084689527	7	1.83	-11.92	4.41	-11.40
632	ZINC000043178708	7	5.67	-11.25	20.34	-10.49
633	ZINC000040847227	7	628.92	-8.46	149.26	-9.31
634	ZINC000040847225	7	205.08	-9.12	248.37	-9.01
635	ZINC000029136065	7	301.23	-8.90	271.20	-8.96
636	ZINC000029136063	7	301.29	-8.90	206.26	-9.12
637	ZINC000028862093	7	309.66	-8.88	264.96	-8.97
638	ZINC000028862091	7	460.57	-8.64	511.83	-8.58
639	ZINC000022794841	7	2.71	-11.69	3.27	-11.58
640	ZINC000000848387	7.01	775.69	-8.34	565.49	-8.52
641	ZINC000028004733	7.03	342.68	-8.82	396.20	-8.73
642	ZINC000006332821	7.04	184.29	-9.19	153.12	-9.30
643	ZINC000008581958	7.05	928.43	-8.23	1420	-7.98
644	ZINC000071329773	7.05	138.89	-9.36	122.57	-9.43
645	ZINC000071329772	7.05	55.27	-9.90	78.56	-9.69
646	ZINC000028862067	7.05	239.79	-9.03	207.68	-9.12
647	ZINC000028862065	7.05	304.27	-8.89	404.62	-8.72
648	ZINC000009366812	7.05	122.26	-9.43	79.75	-9.68
649	ZINC000000272107	7.05	1210	-8.07	1400	-7.98
650	ZINC000064527667	7.06	808.43	-8.31	836.45	-8.29
651	ZINC000006336420	7.08	8.20	-11.03	16.70	-10.61
652	ZINC000034885047	7.09	43.38	-10.04	65.30	-9.80
653	ZINC000008581942	7.09	100.43	-9.55	53.46	-9.92
654	ZINC000008581941	7.09	72.90	-9.74	56.62	-9.89
655	ZINC000001493878	7.1	30.05	-10.26	24.51	-10.38
656	ZINC000049070412	7.1	0.734	-12.46	0.382	-12.85
657	ZINC000029136271	7.1	88.89	-9.62	86.90	-9.63
658	ZINC000029136269	7.1	68.37	-9.77	67.35	-9.78
659	ZINC000029135692	7.1	68.57	-9.77	163.39	-9.26
660	ZINC000029135690	7.1	78.19	-9.70	173.25	-9.22



Tablo 8. (Devam)

661	ZINC000028862084	7.1	296.68	-8.91	357.73	-8.79
662	ZINC000028862082	7.1	243.34	-9.02	518.33	-8.57
663	ZINC000053226526	7.11	7.47	-11.09	13.16	-10.75
664	ZINC000008581898	7.12	2140	-7.74	1700	-7.87
665	ZINC000045498266	7.13	47.63	-9.99	42.02	-10.06
666	ZINC000029127585	7.14	167.20	-9.25	119.26	-9.45
667	ZINC000096273049	7.14	4.95	-11.33	28.27	-10.30
668	ZINC000071294307	7.14	10.52	-10.88	13.65	-10.73
669	ZINC000008581922	7.14	692.56	-8.40	1090	-8.14
670	ZINC000008581890	7.15	869.11	-8.27	1500	-7.95
671	ZINC000058592771	7.15	7.70	-11.07	81.46	-9.67
672	ZINC000008581891	7.15	1550	-7.93	1410	-7.98
673	ZINC000000052639	7.15	297.28	-8.90	269.23	-8.96
674	ZINC000064499537	7.16	246.67	-9.01	136.01	-9.37
675	ZINC000040390927	7.16	69.40	-9.77	85.46	-9.64
676	ZINC000053298122	7.16	1.55	-12.02	2.36	-11.77
677	ZINC000000463985	7.17	2290	-7.69	772.04	-8.34
678	ZINC000261095426	7.17	174.99	-9.22	104.84	-9.52
679	ZINC000008581963	7.17	128.73	-9.40	157.51	-9.28
680	ZINC000008581962	7.17	119.93	-9.44	183.85	-9.19
681	ZINC000008581961	7.17	71.19	-9.75	158.89	-9.28
682	ZINC000008581960	7.17	149.30	-9.31	167.35	-9.24
683	ZINC000008581925	7.17	66.23	-9.79	73.07	-9.74
684	ZINC000003938688	7.17	396.83	-8.73	362.39	-8.79
685	ZINC000003819294	7.19	98.28	-9.56	36.15	-10.15
686	ZINC000066258856	7.19	193.10	-9.16	123.43	-9.42
687	ZINC000066258855	7.19	170.73	-9.23	97.07	-9.57
688	ZINC000013975055	7.19	33.84	-10.19	19.08	-10.53
689	ZINC000008581899	7.2	448.83	-8.66	595.45	-8.49
690	ZINC000071294483	7.2	31.29	-10.24	41.70	-10.07
691	ZINC000036518249	7.2	2.25	-11.80	6.17	-11.20
692	ZINC000096273047	7.21	0.682	-12.50	1.66	-11.98
693	ZINC000028862114	7.22	197.58	-9.15	152.82	-9.30
694	ZINC000096272488	7.22	159.70	-9.27	123.77	-9.42
695	ZINC000096272487	7.22	170.01	-9.24	192.75	-9.16



Tablo 8. (Devam)

696	ZINC000058590598	7.22	29.12	-10.28	28.58	-10.29
697	ZINC000036241955	7.22	1.79	-11.93	2.17	-11.82
698	ZINC000036241944	7.22	0.997	-12.28	0770	-12.43
699	ZINC000036176860	7.22	0.777	-12.43	0596	-12.58
700	ZINC000028862116	7.22	120.91	-9.44	94.44	-9.58
701	ZINC000002669174	7.23	551.04	-8.54	739.82	-8.36
702	ZINC000064744278	7.24	316.61	-8.87	262.93	-8.98
703	ZINC000001546066	7.24	592.48	-8.50	299.99	-8.90
704	ZINC000028455984	7.25	15.60	-10.65	9.54	-10.94
705	ZINC000096283120	7.25	49.37	-9.97	31.31	-10.24
706	ZINC000053295464	7.25	11.23	-10.85	5.95	-11.22
707	ZINC000008581959	7.25	349.37	-8.81	385.79	-8.75
708	ZINC000008581914	7.26	04.98	-8.72	948.92	-8.22
709	ZINC000096272526	7.26	73.05	-9.74	136.66	-9.36
710	ZINC000096272525	7.26	58.64	-9.87	97.52	-9.56
711	ZINC000071295922	7.26	79.44	-9.69	141.30	-9.34
712	ZINC000003964325	7.26	185.16	-9.18	468.46	-8.63
713	ZINC000103269269	7.27	25.94	-10.35	19.72	-10.51
714	ZINC000053296119	7.27	6.21	-11.20	20.19	-10.50
715	ZINC000042887342	7.27	5.61	-11.26	12.11	-10.80
716	ZINC000028384330	7.28	3.24	-11.58	2.62	-11.71
717	ZINC000008581900	7.28	1280	-8.04	1720	-7.86
718	ZINC000096283122	7.29	129.35	-9.40	161.50	-9.27
719	ZINC000071281779	7.3	6.09	-11.21	3.26	-11.58
720	ZINC000096272486	7.3	44.84	-10.02	56.96	-9.88
721	ZINC000096272485	7.3	44.41	-10.03	100.01	-9.55
722	ZINC000002669395	7.3	263.85	-8.97	223.81	-9.07
723	ZINC000053313954	7.31	16.72	-10.61	18.63	-10.55
724	ZINC000071294367	7.31	32.10	-10.22	27.99	-10.30
725	ZINC000036056301	7.31	965.29	-8.21	440.99	-8.67
726	ZINC000043078716	7.32	28.98	-10.28	33.51	-10.20
727	ZINC000001158080	7.33	77.16	-9.70	51.96	-9.94
728	ZINC000008581908	7.35	153.23	-9.30	163.56	-9.26
729	ZINC000053276576	7.35	10.88	-10.86	9.72	-10.93
730	ZINC000006219291	7.36	454.56	-8.65	318.94	-8.86



Tablo 8. (Devam)

731	ZINC000028952925	7.36	22.30	-10.44	11.30	-10.84
732	ZINC000053243251	7.38	30.61	-10.25	20.82	-10.48
733	ZINC000020148983	7.38	370.71	-8.77	268.33	-8.96
734	ZINC000096273050	7.38	1.45	-12.06	2.02	-11.86
735	ZINC000053312531	7.38	14.33	-10.70	33.48	-10.20
736	ZINC000028702712	7.38	1.01	-12.27	1.03	-12.26
737	ZINC000053243608	7.39	35.41	-10.16	15.80	-10.64
738	ZINC000024044436	7.39	1.95	-11.88	7.93	-11.05
739	ZINC000071295208	7.39	19.01	-10.53	13.29	-10.75
740	ZINC000029151338	7.4	318.54	-8.86	475.65	-8.63
741	ZINC000095920969	7.4	1.12	-12.21	4.98	-11.33
742	ZINC000095582990	7.4	239.57	-9.03	194.98	-9.15
743	ZINC000058592766	7.4	111.06	-9.49	133.83	-9.38
744	ZINC000058582742	7.4	18.43	-10.55	21.00	-10.47
745	ZINC000049036265	7.4	24.69	-10.38	24.92	-10.37
746	ZINC000029151343	7.4	228.66	-9.06	508.65	-8.59
747	ZINC000028862124	7.4	121.30	-9.44	91.30	-9.60
748	ZINC000028862122	7.4	107.58	-9.51	93.87	-9.59
749	ZINC000019862646	7.4	3.75	-11.49	1.04	-12.25
750	ZINC000148959695	7.41	246.87	-9.01	434.47	-8.68
751	ZINC000043016058	7.42	260.19	-8.98	171.19	-9.23
752	ZINC000146774943	7.43	159.17	-9.27	376.91	-8.76
753	ZINC000253655890	7.48	25.77	-10.35	11.61	-10.83
754	ZINC000028818951	7.49	8.37	-11.02	9.35	-10.95
755	ZINC000040864832	7.49	3.02	-11.62	7.96	-11.05
756	ZINC000028818954	7.49	12.68	-10.77	11.17	-10.85
757	ZINC000008581933	7.49	309.59	-8.88	456.95	-8.65
758	ZINC000053312472	7.51	74.84	-9.72	79.30	-9.69
759	ZINC000095585572	7.51	3.40	-11.55	2.83	-11.66
760	ZINC000064504083	7.51	493.77	-8.60	999.12	-8.19
761	ZINC000003816310	7.51	182.57	-9.19	147.24	-9.32
762	ZINC000003815349	7.52	11.78	-10.82	79.02	-9.69
763	ZINC000146783565	7.52	322.33	-8.86	487.22	-8.61
764	ZINC000095582037	7.52	8.16	-11.03	8.32	-11.02
765	ZINC000053226626	7.52	38.42	-10.12	314.55	-8.87



Tablo 8. (Devam)

766	ZINC000036176898	7.52	0.052	-12.75	0.117	-13.55
767	ZINC000036176894	7.52	1.77	-11.94	4.70	-11.36
768	ZINC000024811973	7.52	9.29	-10.96	6.46	-11.17
769	ZINC000000600292	7.52	1710	-7.86	825.91	-8.30
770	ZINC000071295211	7.54	4.67	-11.36	5.75	-11.24
771	ZINC000095598121	7.54	4.41	-11.40	3.86	-11.48
772	ZINC000071294716	7.54	10.15	-10.91	5.63	-11.25
773	ZINC000053229328	7.55	65.10	-9.80	88.84	-9.62
774	ZINC000205524542	7.55	184.28	-9.19	391.13	-8.74
775	ZINC000028704705	7.55	10.34	-10.89	2.98	-11.63
776	ZINC000028957685	7.57	0.194	-13.25	0.361	-12.88
777	ZINC000022940637	7.59	2.92	-11.64	1.41	-12.07
778	ZINC000053276462	7.59	0.992	-12.28	0.907	-12.34
779	ZINC000053226471	7.59	17.76	-10.57	23.67	-10.40
780	ZINC000008581993	7.59	181.80	-9.20	156.21	-9.29
781	ZINC000008581903	7.59	400.04	-8.73	618.23	-8.47
782	ZINC000049777869	7.6	62.77	-9.83	27.17	-10.32
783	ZINC000103260212	7.6	2450	-7.65	2200	-7.72
784	ZINC000028957706	7.62	0.472	-12.72	0.421	-12.79
785	ZINC000096283121	7.62	27.23	-10.32	26.38	-10.34
786	ZINC000053313952	7.62	1.13	-12.20	1.23	-12.16
787	ZINC000008581901	7.62	266.21	-8.97	273.20	-8.95
788	ZINC000053229146	7.64	36.17	-10.15	23.37	-10.41
789	ZINC000096273044	7.64	3.30	-11.57	8.04	-11.04
790	ZINC000053294245	7.64	222.24	-9.08	264.25	-8.97
791	ZINC000008581907	7.64	253.45	-9.00	445.20	-8.66
792	ZINC000027439698	7.66	101.45	-9.54	61.50	-9.84
793	ZINC000095581843	7.66	1.33	-12.11	1.21	-12.17
794	ZINC000064485680	7.66	838.08	-8.29	689.63	-8.41
795	ZINC000053229152	7.66	1.89	-11.90	2.43	-11.75
796	ZINC000053229149	7.66	6.84	-11.14	3.08	-11.61
797	ZINC000045253426	7.66	7.92	-11.05	46.25	-10.01
798	ZINC000013677843	7.66	359.78	-8.79	607.20	-8.48
799	ZINC000008581923	7.68	659.15	-8.43	632.41	-8.46
800	ZINC000096272510	7.68	33.94	-10.19	43.07	-10.05



Tablo 8. (Devam)

801	ZINC000096272509	7.68	43.67	-10.04	34.26	-10.18
802	ZINC000008581938	7.68	340.20	-8.82	429.55	-8.69
803	ZINC000008581924	7.68	653.43	-8.44	744.22	-8.36
804	ZINC000001488096	7.68	16.60	-10.61	113.16	-9.48
805	ZINC000029136001	7.7	280.40	-8.94	390.95	-8.74
806	ZINC000058592599	7.7	0.069	-13.86	1.22	-12.16
807	ZINC000058592300	7.7	0.271	-13.05	1.96	-11.88
808	ZINC000036241939	7.7	3.14	-11.60	1.42	-12.07
809	ZINC000029136003	7.7	285.39	-8.93	367.40	-8.78
810	ZINC000003948085	7.7	43.98	-10.04	27.61	-10.31
811	ZINC000003832219	7.7	29.41	-10.27	18.31	-10.56
812	ZINC000040380354	7.71	4.38	-11.40	7.88	-11.06
813	ZINC000028702706	7.71	0.623	-12.56	1.53	-12.02
814	ZINC000053314440	7.72	12.16	-10.80	4.59	-11.38
815	ZINC000053313973	7.72	4.47	-11.39	13.37	-10.74
816	ZINC000053313063	7.72	53.19	-9.92	63.44	-9.82
817	ZINC000148962058	7.72	899.11	-8.25	1140	-8.11
818	ZINC000053293720	7.72	51.92	-9.94	14.19	-10.71
819	ZINC000053226510	7.74	13.20	-10.75	30.55	-10.25
820	ZINC000253655868	7.74	12.73	-10.77	10.7	-10.87
821	ZINC000071296101	7.74	2.10	-11.84	2.27	-11.79
822	ZINC000040847472	7.75	24.68	-10.38	74.20	-9.73
823	ZINC000071294484	7.76	48.85	-9.97	57.06	-9.88
824	ZINC000040847470	7.76	52.17	-9.94	148.52	-9.32
825	ZINC000008581937	7.77	356.29	-8.80	361.07	-8.79
826	ZINC000040847217	7.78	30.23	-10.26	30.34	-10.26
827	ZINC000028702773	7.8	0.302	-12.99	0.885	-12.35
828	ZINC000040862128	7.8	11.09	-10.85	18.44	-10.55
829	ZINC000000272085	7.8	441.95	-8.67	354.49	-8.80
830	ZINC000095585128	7.82	34.04	-10.19	16.95	-10.60
831	ZINC000053313264	7.82	7.80	-11.06	5.43	-11.28
832	ZINC000008581909	7.85	961.51	-8.21	1800	-7.84
833	ZINC000053296666	7.85	1.37	-12.09	2.83	-11.66
834	ZINC000053293906	7.85	43.34	-10.05	24.66	-10.38
835	ZINC000095594908	7.86	28.41	-10.30	26.68	-10.33



Tablo 8. (Devam)

836	ZINC000053226483	7.89	16.90	-10.60	6.87	-11.14
837	ZINC000095583241	7.89	16.89	-10.60	82.60	-9.66
838	ZINC000049694465	7.89	7.12	-11.12	48.76	-9.98
839	ZINC000063298074	7.92	32.65	-10.21	30.16	-10.26
840	ZINC000071281716	7.92	15.24	-10.66	13.66	-10.73
841	ZINC000053298761	7.92	67.18	-9.79	16.84	-10.61
842	ZINC000049678062	7.92	2.47	-11.74	23.65	-10.40
843	ZINC000028571624	7.92	3.69	-11.50	5.78	-11.24
844	ZINC000028571374	7.92	1.1	-12.21	2.14	-11.83
845	ZINC000034643022	7.96	0.912	-12.33	1.10	-12.22
846	ZINC000100014909	8	1.04	-12.25	0.392	-12.83
847	ZINC000035902489	8	10.42	-10.89	10.98	-10.86
848	ZINC000084689528	8	3.90	-11.47	2.52	-11.73
849	ZINC000071996259	8	113.70	-9.47	77.70	-9.70
850	ZINC000036241932	8	1.50	-12.04	2.40	-11.76
851	ZINC000084689529	8	15.08	-10.67	8.68	-11.00
852	ZINC000049072078	8.01	170.10	-9.23	103.74	-9.53
853	ZINC000095597463	8.03	7.53	-11.08	6.85	-11.14
854	ZINC000053294497	8.04	11.25	-10.84	28.59	-10.29
855	ZINC000028865955	8.04	12.56	-10.78	86.92	-9.63
856	ZINC000053276683	8.05	13.30	-10.74	15.87	-10.64
857	ZINC000096273045	8.05	3.22	-11.59	3.35	-11.56
858	ZINC000053683345	8.05	81.87	-9.67	75.03	-9.72
859	ZINC000053313612	8.05	76.55	-9.71	82.76	-9.66
860	ZINC000022449418	8.06	2.20	-11.81	3.80	-11.49
861	ZINC000058547907	8.07	0.516	-12.67	0.766	-12.44
862	ZINC000045298919	8.09	12.31	-10.79	86.32	-9.64
863	ZINC000058590983	8.1	10.54	-10.88	44.58	-10.03
864	ZINC000095594986	8.1	8.54	-11.01	18.25	-10.56
865	ZINC000006718723	8.1	19.72	-10.51	30.44	-10.25
866	ZINC000028957645	8.11	5.19	-11.30	5.97	-11.22
867	ZINC000038912268	8.12	11.33	-10.84	81.24	-9.67
868	ZINC000040873425	8.14	8.99	-10.98	28.63	-10.29
869	ZINC000095597123	8.15	8.35	-11.02	11.56	-10.83
870	ZINC000036241952	8.15	0.219	-13.18	0.663	-12.52



Tablo 8. (Devam)

871	ZINC000053299143	8.16	39.29	-10.10	33.63	-10.20
872	ZINC000068243575	8.17	0.978	-12.29	1.02	-12.27
873	ZINC000040846486	8.17	1.79	-11.93	3.05	-11.62
874	ZINC000008581920	8.19	160.00	-9.27	172.14	-9.23
875	ZINC000008581919	8.19	161.32	-9.27	176.4	-9.21
876	ZINC000008581918	8.19	143.01	-9.34	158.14	-9.28
877	ZINC000053298933	8.19	29.41	-10.27	79.05	-9.69
878	ZINC000008581917	8.19	126.16	-9.41	154.16	-9.29
879	ZINC000043201999	8.23	31.19	-10.24	42.51	-10.06
880	ZINC000042923075	8.23	8.97	-10.98	19.32	-10.52
881	ZINC000008581930	8.26	719.31	-8.38	855.11	-8.28
882	ZINC000055760827	8.27	1.80	-11.93	6.36	-11.18
883	ZINC000053313416	8.28	8.75	-10.99	8.01	-11.05
884	ZINC000148960964	8.28	142.71	-9.34	240.08	-9.03
885	ZINC000003815520	8.28	28.23	-10.30	75.20	-9.72
886	ZINC000028957666	8.29	0.230	-13.15	0.404	-12.81
887	ZINC000022449423	8.29	7.35	-11.10	7.94	-11.05
888	ZINC000028702769	8.3	0.638	-12.54	1.72	-11.96
889	ZINC000101499124	8.3	0.419	-12.79	0.217	-13.18
890	ZINC000096272508	8.3	44.28	-10.03	44.90	-10.02
891	ZINC000096272507	8.3	46.99	-10.00	68.79	-9.77
892	ZINC000049872201	8.3	24.39	-10.39	15.69	-10.65
893	ZINC000034150374	8.3	30.64	-10.25	21.26	-10.47
894	ZINC000003962458	8.3	1.69	-11.97	14.09	-10.71
895	ZINC000038804397	8.31	2.67	-11.70	31.24	-10.24
896	ZINC000038804395	8.31	1.91	-11.89	28.28	-10.30
897	ZINC000071295370	8.32	78.46	-9.69	81.78	-9.67
898	ZINC000095597554	8.32	2.65	-11.70	2.69	-11.69
899	ZINC000038658348	8.32	11.67	-10.82	69.43	-9.77
900	ZINC000038576766	8.33	0.370	-12.87	2.01	-11.86
901	ZINC000028957672	8.36	0.057	-13.97	0.131	-13.48
902	ZINC000071295826	8.37	119.29	-9.45	253.73	-9.00
903	ZINC000008581916	8.37	263.70	-8.98	334.94	-8.83
904	ZINC000028957643	8.38	2.54	-11.73	4.20	-11.43
905	ZINC000038995988	8.4	51.54	-9.94	29.16	-10.28



Tablo 8. (Devam)

906	ZINC000043204048	8.4	18.20	-10.56	36.40	-10.15
907	ZINC000045252982	8.44	0.924	-12.32	5.41	-11.28
908	ZINC000071295739	8.44	23.25	-10.41	13.77	-10.72
909	ZINC000058649382	8.44	19.06	-10.53	32.96	-10.21
910	ZINC000043199744	8.45	41.77	-10.07	126.19	-9.41
911	ZINC000028957682	8.46	0.011	-14.91	0.064	-13.90
912	ZINC000028957678	8.46	0.057	-13.98	0.125	-13.51
913	ZINC000028957693	8.47	1.30	-12.12	1.40	-12.08
914	ZINC000095597036	8.47	3.74	-11.50	3.65	-11.51
915	ZINC000095594839	8.49	11.20	-10.85	6.93	-11.13
916	ZINC000014211201	8.52	0.481	-12.71	1.04	-12.25
917	ZINC000043207440	8.52	15.91	-10.64	21.90	-10.45
918	ZINC000040849092	8.52	4.95	-11.33	10.82	-10.87
919	ZINC000036241929	8.52	1.30	-12.12	2.90	-11.65
920	ZINC000003820040	8.52	7.27	-11.10	7.25	-11.10
921	ZINC000028957661	8.54	0.161	-13.36	0.291	-13.01
922	ZINC000003814434	8.54	301.25	-8.90	243.84	-9.02
923	ZINC000002047503	8.55	8.16	-11.03	61.09	-9.84
924	ZINC000040847968	8.56	30.10	-10.26	52.53	-9.93
925	ZINC000003815288	8.59	12.42	-10.79	61.90	-9.83
926	ZINC000028957633	8.59	0.306	-12.98	0.371	-12.86
927	ZINC000006716957	8.6	8.47	-11.01	6.65	-11.16
928	ZINC000053243704	8.62	2.90	-11.65	5.12	-11.31
929	ZINC000040836048	8.63	25.35	-10.36	11.47	-10.83
930	ZINC000053226541	8.64	120.46	-9.44	86.58	-9.64
931	ZINC000053297577	8.64	13.38	-10.74	7.76	-11.06
932	ZINC000053230322	8.64	29.01	-10.28	19.93	-10.51
933	ZINC000045245959	8.64	25.36	-10.36	67.07	-9.79
934	ZINC000013977188	8.64	22.42	-10.44	187.46	-9.18
935	ZINC000003962457	8.64	21.91	-10.45	103.13	-9.53
936	ZINC000034177219	8.68	9.05	-10.97	6.20	-11.20
937	ZINC000029042369	8.69	0.34	-12.91	0.850	-12.37
938	ZINC000053059276	8.7	2.97	-11.63	1.89	-11.90
939	ZINC000020148984	8.7	179.80	-9.20	200.37	-9.14
940	ZINC000095596512	8.72	20.25	-10.50	24.40	-10.39



Tablo 8. (Devam)

941	ZINC000040860002	8.74	26.57	-10.33	62.56	-9.83
942	ZINC000028957636	8.77	0.287	-13.02	0.499	-12.69
943	ZINC000028957676	8.77	0.212	-13.20	0.339	-12.92
944	ZINC000040860000	8.79	6.43	-11.18	13.72	-10.73
945	ZINC000053314009	8.8	52.97	-9.93	49.01	-9.97
946	ZINC000095582600	8.8	1.15	-12.20	0.680	-12.51
947	ZINC000040873641	8.8	10.69	-10.87	22.88	-10.42
948	ZINC000003816287	8.82	6.56	-11.16	1.67	-11.97
949	ZINC000095594059	8.83	114.08	-9.47	43.11	-10.05
950	ZINC000253681549	8.85	13.76	-10.72	357.88	-8.79
951	ZINC000253681558	8.85	12.44	-10.78	53.50	-9.92
952	ZINC000148961454	8.85	275.33	-8.95	405.17	-8.72
953	ZINC000028957688	8.89	0.389	-12.84	0.770	-12.43
954	ZINC000014025557	8.89	0.478	-12.72	0.797	-12.41
955	ZINC000008581934	8.92	156.58	-9.28	232.41	-9.05
956	ZINC000066128693	8.92	1.18	-12.18	0.810	-12.40
957	ZINC000043200601	8.92	63.27	-9.82	95.12	-9.58
958	ZINC000019632618	8.96	1.49	-12.04	1.82	-11.92
959	ZINC000008581989	9	664.32	-8.43	424.18	-8.69
960	ZINC000095582613	9	7.05	-11.12	6.69	-11.15
961	ZINC000058563804	9	21.89	-10.45	10.22	-10.90
962	ZINC000028957698	9	0.209	-13.20	0.667	-12.52
963	ZINC000008581906	9	610.13	-8.48	830.1	-8.30
964	ZINC000045245466	9.04	108.51	-9.50	95.20	-9.58
965	ZINC000095597986	9.08	25.97	-10.35	9.98	-10.91
966	ZINC000095593571	9.08	6.08	-11.21	9.96	-10.92
967	ZINC000063539823	9.1	48.46	-9.98	40.62	-10.08
968	ZINC000095593100	9.12	9.31	-10.96	6.11	-11.21
969	ZINC000023247639	9.17	12.61	-10.78	5.95	-11.22
970	ZINC000095593289	9.24	74.05	-9.73	88.66	-9.62
971	ZINC000040865903	9.3	1.91	-11.89	3.64	-11.51
972	ZINC000066128696	9.3	0.04	-14.09	0.034	-14.27
973	ZINC000028957637	9.3	0.458	-12.74	1.03	-12.26
974	ZINC000040393457	9.34	1.00	-12.28	2.69	-11.69
975	ZINC000040847468	9.34	8.96	-10.98	21.37	-10.46



Tablo 8. (Devam)

976	ZINC000040392715	9.34	6.5	-11.16	15.01	-10.67
977	ZINC000014951776	9.37	1.12	-12.21	2.13	-11.83
978	ZINC000023358242	9.37	2.68	-11.69	5.27	-11.29
979	ZINC000014951770	9.37	25.13	-10.37	53.74	-9.92
980	ZINC000023358248	9.4	2.09	-11.84	10.22	-10.90
981	ZINC000095583238	9.4	69.07	-9.77	53.09	-9.92
982	ZINC000049066567	9.4	1.6	-12.00	5.00	-11.32
983	ZINC000028957655	9.4	0.232	-13.14	0.461	-12.74
984	ZINC000036701290	9.48	22.86	-10.42	15.02	-10.67
985	ZINC000095594040	9.49	12.22	-10.80	6.76	-11.15
986	ZINC000028957649	9.52	0.194	-13.25	0.439	-12.77
987	ZINC000002047743	9.7	9.02	-10.97	56.32	-9.89
988	ZINC000095583928	9.7	18.29	-10.56	10.51	-10.88
989	ZINC000071294545	9.7	16.90	-10.60	44.18	-10.03
990	ZINC000028957631	10.21	0.439	-12.77	0.876	-12.36
991	ZINC000022448983	10.54	17.68	-10.58	21.42	-10.46
992	ZINC000058575333	10.7	0.514	-12.67	3.45	-11.54
993	ZINC000003962456	10.7	11.64	-10.82	69.3	-9.77
994	DASATİNİB	10.8	0.724	-12.47	49.11	-9.97



Ek 2.

Tablo 9. Tip II inhibisyon moleküler kenetlenme sonuçları

Ligand no	İsim	pKi (LE)	Tip II doğal tip		Tip II mutant tip	
			Kİ (nM)	ΔG kcal/mol	Kİ (nM)	ΔG kcal/mol
DCC-2036	ZINC000063933734	8.82	0,004	-15,51	0,007	-15,17
1	ZINC000084654286	5	4,52	-11,38	12,11	-10,80
2	ZINC000045364172	5	24,83	-10,37	13,47	-10,74
3	ZINC000043062840	5	0,162	-13,36	1,47	-12,05
4	ZINC000018825330	5	1130	-8,11	2440	-7,66
5	ZINC000004068309	5	339,85	-8,82	489,82	-8,61
6	ZINC000028570663	5.01	48,34	-9,98	29,73	-10,27
7	ZINC000040916579	5.04	1,80	-11,93	0,872	-12,36
8	ZINC000040957321	5.05	2,08	-11,84	8,91	-10,98
9	ZINC000008581990	5.06	625,72	-8,46	4400	-7,31
10	ZINC000008581991	5.06	616,29	-8,47	3240	-7,49
11	ZINC000064499232	5.08	604,64	-8,48	1350	-8,01
12	ZINC000008581944	5.1	102,65	-9,53	146,85	-9,32
13	ZINC000095608288	5.1	84870	-1,46	31600	-3,41
14	ZINC000064475136	5.1	195,03	-9,15	1550	-7,93
15	ZINC000029557832	5.1	281,07	-8,94	435,96	-8,68
16	ZINC000008581943	5.1	40,47	-10,09	85,38	-9,64
17	ZINC000040404844	5.11	0,120	-13,53	0,371	-12,86
18	ZINC000072112297	5.11	648,01	-8,44	2480	-7,65
19	ZINC000066261904	5.11	0,911	-12,33	3,93	-11,47
20	ZINC000064548888	5.11	1080	-8,14	434,34	-8,68
21	ZINC000034842284	5.11	9,06	-10,97	23,17	-10,42
22	ZINC000095593559	5.12	3,17	-11,59	5,34	-11,29
23	ZINC000003961034	5.13	25000	-6,28	14120	-6,62
24	ZINC000013589910	5.15	52,59	-9,93	61,60	-9,84
25	ZINC000147370860	5.15	1,69	-11,97	1,51	-12,03
26	ZINC000095920628	5.15	510,66	-8,58	391,17	-8,74
27	ZINC000013589909	5.15	73,38	-9,73	145,10	-9,33
28	ZINC000066251222	5.16	2,12	-11,83	8,37	-11,02
29	ZINC000022063639	5.16	1,07	-12,24	3,59	-11,52
30	ZINC000095601116	5.18	6,58	-11,16	3,46	-11,54



Tablo 9. (Devam)

31	ZINC000003815160	5.18	398,50	-8,73	302,43	-8,89
32	ZINC000064479882	5.19	237,23	-9,04	356,57	-8,80
33	ZINC000008581971	5.19	680,86	-8,41	1630	-7,90
34	ZINC000140332787	5.21	154,81	-9,29	347,05	-8,81
35	ZINC000008581975	5.21	1880	-7,81	1300	-8,03
36	ZINC000003916214	5.22	31,43	-10,24	105,67	-9,52
37	ZINC000008581979	5.22	30,92	-10,25	246,23	-9,02
38	ZINC000117568807	5.22	38,39	-10,12	24,81	-10,38
39	ZINC000066262065	5.22	0,101	-13,63	1,73	-11,95
40	ZINC000053313839	5.22	254,30	-9,00	1080	-8,14
41	ZINC000027442784	5.22	19140	-6,44	46490	-5,91
42	ZINC000008581983	5.22	396,20	-8,73	1670	-7,88
43	ZINC000169310130	5.23	22,65	-10,43	32,68	-10,21
44	ZINC000169340980	5.23	46,13	-10,01	34,12	-10,19
45	ZINC000008581926	5.23	230,83	-9,05	211,56	-9,11
46	ZINC000028230558	5.24	48,11	-9,98	66,40	-9,79
47	ZINC000169310128	5.24	10,05	-10,91	11,95	-10,81
48	ZINC000042964226	5.24	0,088	-13,71	0,599	-12,58
49	ZINC000017334508	5.25	45,79	-10,01	96,13	-9,57
50	ZINC000084669858	5.26	43,86	-10,04	32,61	-10,21
51	ZINC000027644428	5.27	1,90	-11,90	7,63	-11,07
52	ZINC000064479736	5.28	268,11	-8,97	986,95	-8,19
53	ZINC000066262639	5.28	0,556	-12,63	0,364	-12,88
54	ZINC000040918114	5.28	0,062	-13,92	0,670	-12,52
55	ZINC000029556751	5.29	121,33	-9,44	114,54	-9,47
56	ZINC000064510360	5.29	204,82	-9,12	322,03	-8,86
57	ZINC000027432414	5.3	9350	-6,86	7180	-7,02
58	ZINC000084671803	5.3	40,02	-10,09	172,56	-9,23
59	ZINC000043465534	5.3	854,40	-8,28	2070	-7,75
60	ZINC000004471294	5.3	3,73	-11,50	1,49	-12,04
61	ZINC000029563881	5.31	2020	-7,77	673,06	-8,42
62	ZINC000072124430	5.31	102,07	-9,54	193,39	-9,16
63	ZINC000066262642	5.31	2,81	-11,67	59,25	-9,86
64	ZINC000066251587	5.31	0,384	-12,84	1,98	-11,87
65	ZINC000066251391	5.31	0,116	-13,55	1,65	-11,98



Tablo 9. (Devam)

66	ZINC000013589888	5.32	276,66	-8,95	2310	-7,69
67	ZINC000096272492	5.32	34,00	-10,19	186,03	-9,18
68	ZINC000096272491	5.32	20,37	-10,49	12,10	-10,80
69	ZINC000013589887	5.32	1560	-7,92	3220	-7,49
70	ZINC000084687176	5.34	13,31	-10,74	4,34	-11,41
71	ZINC000000121541	5.34	187,02	-9,18	281,58	-8,94
72	ZINC000008581945	5.35	92,74	-9,59	91,38	-9,60
73	ZINC000066262869	5.35	0,133	-13,47	0,343	-12,91
74	ZINC000064503424	5.35	1290	-8,04	2500	-7,64
75	ZINC000040957324	5.35	1,02	-12,27	3,78	-11,49
76	ZINC000008581970	5.36	408,90	-8,72	2390	-7,67
77	ZINC000064479792	5.37	93,22	-9,59	238,59	-9,03
78	ZINC000096273541	5.37	6,19	-11,20	3,11	-11,61
79	ZINC000096273530	5.37	5,53	-11,26	1,74	-11,95
80	ZINC000008581969	5.39	450,08	-8,66	3120	-7,51
81	ZINC000036241920	5.4	3840	-7,39	8770	-6,90
82	ZINC000049867789	5.4	23,45	-10,41	160,10	-9,27
83	ZINC000008581964	5.4	138,59	-9,36	1440	-7,97
84	ZINC000029555561	5.42	4,44	-11,40	11,20	-10,85
85	ZINC000064485784	5.42	304,00	-8,89	427,59	-8,69
86	ZINC000040428670	5.42	3,49	-11,54	2,92	-11,64
87	ZINC000003815204	5.42	460,53	-8,64	226,62	-9,06
88	ZINC000008581986	5.44	776,04	-8,34	1610	-7,90
89	ZINC000012352683	5.44	514,11	-8,58	1060	-8,15
90	ZINC000005016756	5.46	109,46	-9,50	100,82	-9,54
91	ZINC000003815171	5.46	76,29	-9,71	494,31	-8,60
92	ZINC000043207091	5.47	36,28	-10,15	54,41	-9,91
93	ZINC000039129916	5.47	19,53	-10,52	25,51	-10,36
94	ZINC000013132888	5.47	50,76	-9,95	64,34	-9,81
95	ZINC000064503907	5.47	268,54	-8,96	1870	-7,82
96	ZINC000003815169	5.47	112,33	-9,48	110,70	-9,49
97	ZINC000008991524	5.48	5,25	-11,30	2,50	-11,74
98	ZINC000096272504	5.48	5,78	-11,24	8,78	-10,99
99	ZINC000096272503	5.48	9,19	-10,96	49,58	-9,97
100	ZINC000029557368	5.48	77,90	-9,70	66,08	-9,80



Tablo 9. (Devam)

101	ZINC000003973984	5.48	71,50	-9,75	64,22	-9,81
102	ZINC000064521265	5.49	9,25	-10,96	19,44	-10,52
103	ZINC000205522873	5.49	167,18	-9,25	129,25	-9,40
104	ZINC000100015335	5.49	329,10	-8,84	1050	-8,15
105	ZINC000095593503	5.5	8,19	-11,03	11,23	-10,84
106	ZINC000084375261	5.51	0,243	-13,12	0,779	-12,43
107	ZINC000143092456	5.51	2040	-7,76	3690	-7,41
108	ZINC000003815151	5.51	200,25	-9,14	131,46	-9,39
109	ZINC000096272495	5.52	20,37	-10,49	12,71	-10,77
110	ZINC000096272496	5.52	22,41	-10,44	135,21	-9,37
111	ZINC000064516330	5.52	50,15	-9,96	858,24	-8,28
112	ZINC000066251586	5.54	0,373	-12,86	2,37	-11,77
113	ZINC000043196377	5.54	229,12	-9,06	803,71	-8,31
114	ZINC000013983251	5.55	59,37	-9,86	153,83	-9,29
115	ZINC000001912572	5.55	101,52	-9,54	365,02	-8,78
116	ZINC000044459889	5.57	1,14	-12,20	2,24	-11,80
117	ZINC000096272498	5.57	63,25	-9,82	24,42	-10,38
118	ZINC000096272497	5.57	63,93	-9,81	213,85	-9,10
119	ZINC000066262636	5.57	2,74	-11,68	74,19	-9,73
120	ZINC000064475037	5.59	402,74	-8,72	1120	-8,12
121	ZINC000064516722	5.59	675,44	-8,42	3430	-7,46
122	ZINC000043204002	5.59	0,099	-13,64	0,451	-12,75
123	ZINC000040953472	5.59	1,45	-12,06	4,28	-11,42
124	ZINC000018274812	5.59	34,58	-10,18	20,31	-10,49
125	ZINC000003815700	5.59	30,31	-10,26	12,08	-10,37
126	ZINC000096272500	5.6	99,62	-9,55	397,52	-8,73
127	ZINC000096272499	5.6	82,05	-9,67	125,79	-9,41
128	ZINC000037858290	5.6	41,29	-10,07	25,58	-10,36
129	ZINC000008581951	5.6	1350	-8,01	874,70	-8,26
130	ZINC000096273265	5.63	9,97	-10,92	8,57	-11,01
131	ZINC000068245479	5.64	248,89	-9,01	327,88	-8,85
132	ZINC000096273531	5.64	6,04	-11,21	1,49	-12,04
133	ZINC000072105034	5.64	13,35	-10,74	29,81	-10,27
134	ZINC000145221410	5.65	359,85	-8,79	879,72	-8,26
135	ZINC000064504030	5.66	238,27	-9,04	950,89	-8,22



Tablo 9. (Devam)

136	ZINC000096273536	5.66	12,30	-10,79	7,25	-11,10
137	ZINC000064532129	5.66	38,02	-10,12	336,57	-8,83
138	ZINC000064516831	5.66	135,17	-9,37	843,84	-8,29
139	ZINC000003818808	5.66	836,80	-8,29	432,76	-8,68
140	ZINC000008581976	5.68	465,91	-8,64	1020	-8,17
141	ZINC000071317530	5.68	182,14	-9,19	278,60	-8,94
142	ZINC000071317529	5.68	94,13	-9,59	72,45	-9,74
143	ZINC000064516382	5.68	241,45	-9,03	544,72	-8,55
144	ZINC000008581965	5.69	434,43	-8,68	871,75	-8,27
145	ZINC000071318342	5.7	28,32	-10,30	39,24	-10,10
146	ZINC000071318343	5.7	56,17	-9,89	91,72	-9,60
147	ZINC000064516821	5.7	130,00	-9,39	1370	-8,00
148	ZINC000064516482	5.7	33,29	-10,20	131,48	-9,39
149	ZINC000064510269	5.7	620,35	-8,47	393,87	-8,74
150	ZINC000064503521	5.7	449,91	-8,66	1130	-8,11
151	ZINC000064485787	5.7	275,91	-8,95	406,89	-8,72
152	ZINC000058592765	5.7	9,17	-10,97	5,25	-11,30
153	ZINC000040916577	5.7	0,675	-12,51	1,04	-12,25
154	ZINC000029551767	5.7	15,10	-10,67	38,51	-10,11
155	ZINC000029151334	5.7	79,27	-9,69	375,90	-8,77
156	ZINC000029151329	5.7	68,35	-9,78	124,26	-9,42
157	ZINC000013986815	5.7	2,00	-11,87	6,91	-11,13
158	ZINC000000839389	5.7	88,13	-9,62	952,98	-8,21
159	ZINC000000815475	5.7	35,38	-10,17	37,64	-10,13
160	ZINC000254043424	5.71	8,03	-11,04	16,92	-10,60
161	ZINC000000021592	5.71	486,04	-8,61	403,38	-8,72
162	ZINC000008581952	5.72	1560	-7,92	5980	-7,13
163	ZINC000040874304	5.72	1,79	-11,93	1,47	-12,05
164	ZINC000029553943	5.72	1,79	-11,93	4,20	-11,43
165	ZINC000072123114	5.73	103,05	-9,53	170,83	-9,23
166	ZINC000096273535	5.73	3,84	-11,48	2,09	-11,84
167	ZINC000072123113	5.73	46,67	-10,00	114,90	-9,47
168	ZINC000028952913	5.74	49,43	-9,97	148,93	-9,31
169	ZINC000096272490	5.74	19,72	-10,51	10,52	-10,88
170	ZINC000028952911	5.74	152,10	-9,30	109,33	-9,50



Tablo 9. (Devam)

171	ZINC000096272489	5.74	52,74	-9,93	404,12	-8,72
172	ZINC000064503549	5.74	227,87	-9,06	2820	-7,57
173	ZINC000029559018	5.74	753,33	-8,35	979,66	-8,20
174	ZINC000040395436	5.75	1,40	-12,08	0,931	-12,32
175	ZINC000006718813	5.77	13,74	-10,73	13,17	-10,75
176	ZINC000008581953	5.77	544,53	-8,55	2180	-7,72
177	ZINC000008581886	5.77	1680	-7,88	2200	-7,72
178	ZINC000066262289	5.77	5,12	-11,31	3,44	-11,55
179	ZINC000066251223	5.77	3,16	-11,60	2,25	-11,80
180	ZINC000029561473	5.77	52910	-5,83	33360	-6,11
181	ZINC000003815194	5.78	179,62	-9,20	84,15	-9,65
182	ZINC000040917710	5.78	658,55	-8,43	472,86	-8,63
183	ZINC000071329403	5.8	234,44	-9,04	143,82	-9,33
184	ZINC000071329404	5.8	160,72	-9,27	49,40	-9,97
185	ZINC000071295693	5.8	107,76	-9,51	271,74	-8,96
186	ZINC000029555649	5.8	436,20	-8,68	1870	-7,81
187	ZINC000008581902	5.82	148,44	-9,32	2560	-7,63
188	ZINC000103267395	5.82	54,62	-9,91	252,72	-9,00
189	ZINC000096285185	5.82	188,71	-9,17	309,67	-8,88
190	ZINC000096273537	5.82	3,85	-11,48	1,29	-12,13
191	ZINC000072113456	5.82	64,50	-9,81	189,69	-9,17
192	ZINC000064510325	5.82	22,87	-10,42	88,99	-9,62
193	ZINC000064479811	5.82	1760	-7,85	2500	-7,64
194	ZINC000029559022	5.82	231,39	-9,05	382,06	-8,76
195	ZINC000021985310	5.82	253,22	-9,00	381,49	-8,76
196	ZINC000013589896	5.82	587,94	-8,50	2590	-7,62
197	ZINC000013589895	5.82	465,79	-8,64	1240	-8,06
198	ZINC000008581954	5.82	1080	-8,14	2830	-7,57
199	ZINC000096272518	5.84	56,39	-9,89	86,08	-9,64
200	ZINC000096272517	5.84	59,53	-9,86	126,18	-9,41
201	ZINC000040848585	5.85	130,24	-9,39	725,14	-8,38
202	ZINC000062260314	5.85	160,85	-9,27	443,83	-8,67
203	ZINC000040848587	5.85	162,53	-9,26	283,53	-8,93
204	ZINC000016052721	5.85	54,84	-9,91	41,07	-10,08
205	ZINC000003815265	5.87	216,37	-9,09	2490	-7,65



Tablo 9. (Devam)

206	ZINC000003815195	5.87	445,35	-8,66	147,15	-9,32
207	ZINC000096272512	5.88	27,08	-10,32	91,64	-9,60
208	ZINC000096272511	5.88	52,12	-9,94	13,52	-10,74
209	ZINC000013687745	5.89	133,57	-9,38	200,20	-9,14
210	ZINC000095588757	5.89	745,28	-8,36	2480	-7,65
211	ZINC000064503750	5.89	975,75	-8,20	821,68	-8,30
212	ZINC000064499218	5.89	176,52	-9,21	409,82	-8,71
213	ZINC000029563169	5.89	1,43	-12,06	2,71	-11,69
214	ZINC000014957311	5.89	215,53	-9,09	2520	-7,64
215	ZINC000008581947	5.89	73,38	-9,73	71,26	-9,75
216	ZINC000008581946	5.89	12,55	-10,78	40,74	-10,08
217	ZINC000000820816	5.89	6,52	-11,17	14,70	-10,69
218	ZINC000096272494	5.9	21,00	-10,47	76,70	-9,71
219	ZINC000096272493	5.9	6,02	-11,21	4,54	-11,38
220	ZINC000029127952	5.9	15,91	-10,64	18,15	-10,56
221	ZINC000096273048	5.9	0,000459	-16,83	0,003	-15,66
222	ZINC000096272772	5.9	2,89	-11,65	32,96	-10,21
223	ZINC000096273538	5.91	4,69	-11,36	1,62	-11,99
224	ZINC000020149030	5.92	431,45	-8,68	1040	-8,16
225	ZINC000013589890	5.92	305,88	-8,89	1580	-7,91
226	ZINC000008581985	5.92	1830	-7,83	3910	-7,38
227	ZINC000013589889	5.92	1020	-8,17	282,06	-8,94
228	ZINC000095609715	5.92	185920000	-1,00	22370000	-2,25
229	ZINC000071297052	5.92	101,05	-9,54	99,86	-9,55
230	ZINC000071297051	5.92	32,10	-10,22	38,00	-10,12
231	ZINC000029564145	5.92	196,62	-9,15	99,93	-9,55
232	ZINC000029559689	5.92	5640	-7,16	26260	-6,25
233	ZINC000003815150	5.93	82,85	-9,66	1440	-7,97
234	ZINC000084655247	5.95	19,34	-10,52	17,87	-10,57
235	ZINC000008581948	5.96	459,94	-8,65	1600	-7,91
236	ZINC000143207169	5.96	433,56	-8,68	1490	-7,95
237	ZINC000096272502	5.96	9,75	-10,93	33,02	-10,21
238	ZINC000096272501	5.96	6,06	-11,21	9,97	-10,92
239	ZINC000073168127	5.96	0,796	-12,41	2,40	-11,76
240	ZINC000006718828	5.96	2,91	-11,65	4,55	-11,38



Tablo 9. (Devam)

241	ZINC000043207851	5.96	130,81	-9,39	243,06	-9,02
242	ZINC000072124989	5.97	20,75	-10,48	46,96	-10,00
243	ZINC000072124990	5.97	30,77	-10,25	40,13	-10,09
244	ZINC000096273534	5.98	3,33	-11,57	1,22	-12,16
245	ZINC000253654724	5.98	1,62	-11,99	4,34	-11,41
246	ZINC000205522377	5.98	291,64	-8,92	169,06	-9,24
247	ZINC000008581940	5.98	151,27	-9,30	464,82	-8,64
248	ZINC000008581939	5.98	11,23	-10,85	504,19	-8,59
249	ZINC000000783639	6	5,43	-11,28	2,97	-11,63
250	ZINC000142721513	6	67,25	-9,78	53,11	-9,92
251	ZINC000073259102	6	0,300	-12,99	0,524	-12,66
252	ZINC000073197814	6	0,230	-13,15	0,107	-13,60
253	ZINC000072122847	6	77,27	-9,70	133,69	-9,38
254	ZINC000072122846	6	70,84	-9,75	58,35	-9,87
255	ZINC000071294261	6	1,24	-12,15	0,910	-12,33
256	ZINC000064479901	6	237,63	-9,04	347,12	-8,81
257	ZINC000043194549	6	1,75	-11,95	1,34	-12,10
258	ZINC000036410079	6	0,939	-12,32	1,50	-12,04
259	ZINC000029564156	6	73,58	-9,73	73,42	-9,73
260	ZINC000028390775	6	3,28	-11,57	3,84	-11,48
261	ZINC000016052395	6	0,00032	-17,05	0,017	-14,66
262	ZINC000008581974	6	91,83	-9,60	515,41	-8,58
263	ZINC000003832265	6	2,53	-11,73	4,52	-11,38
264	ZINC000040404012	6.01	169,92	-9,24	343,56	-8,82
265	ZINC000040913799	6.01	195,27	-9,15	355,57	-8,80
266	ZINC000040913797	6.01	226,96	-9,06	880,57	-8,26
267	ZINC000040404010	6.01	416,66	-8,70	1130	-8,11
268	ZINC000008581912	6.02	242,95	-9,02	534,69	-8,56
269	ZINC000028952901	6.02	387,72	-8,75	1990	-7,78
270	ZINC000028456322	6.03	4,52	-11,38	13,46	-10,74
271	ZINC000064553673	6.04	31,18	-10,24	63,11	-9,82
272	ZINC000095595019	6.04	7,08	-11,12	176,26	-9,21
273	ZINC000004086591	6.04	36,19	-10,15	22,67	-10,43
274	ZINC000064499221	6.05	43,87	-10,04	193,40	-9,16
275	ZINC000096272516	6.05	47,58	-9,99	68,94	-9,77



Tablo 9. (Devam)

276	ZINC000096272515	6.05	54,34	-9,91	77,94	-9,70
277	ZINC000058592299	6.05	21,96	-10,45	22,01	-10,45
278	ZINC000036241937	6.05	0,050	-14,04	0,076	-13,80
279	ZINC000021288966	6.05	208,23	-9,12	2300	-7,69
280	ZINC000006718666	6.05	620,04	-8,47	782,82	-8,33
281	ZINC000028385403	6.06	1,57	-12,01	0,294	-13,00
282	ZINC000095572373	6.06	308,19	-8,88	439,46	-8,67
283	ZINC000040380417	6.06	78,87	-9,69	83,06	-9,66
284	ZINC000040380416	6.06	314,07	-8,87	291,13	-8,92
285	ZINC000040380142	6.06	263,67	-8,98	612,99	-8,48
286	ZINC000040380141	6.06	244,92	-9,02	1080	-8,14
287	ZINC000005016760	6.07	214,30	-9,10	156,04	-9,29
288	ZINC000016697102	6.07	13,18	-10,75	35,37	-10,17
289	ZINC000008581978	6.07	115,43	-9,46	617,92	-8,47
290	ZINC000008581980	6.08	402,99	-8,72	5440	-7,18
291	ZINC000064532065	6.09	51,41	-9,94	224,93	-9,07
292	ZINC000148955108	6.09	638,79	-8,45	643,37	-8,45
293	ZINC000096273532	6.09	5,70	-11,25	2,32	-11,78
294	ZINC000095598090	6.09	2,99	-11,63	7,35	-11,10
295	ZINC000040847243	6.09	1,90	-11,90	1,02	-12,274
296	ZINC000003832244	6.1	2,17	-11,82	3,99	-11,46
297	ZINC000100013130	6.1	137,57	-9,36	355,77	-8,80
298	ZINC000040917711	6.1	228,87	-9,06	217,86	-9,09
299	ZINC000037858291	6.1	99,76	-9,55	20,87	-10,48
300	ZINC000003832221	6.1	1,51	-12,03	3,58	-11,52
301	ZINC000028952934	6.11	1.11	-12.21	16.28	-10.63
302	ZINC000003938668	6.11	3.77	-11.49	67.52	-9.78
303	ZINC000072123194	6.11	37.28	-10.13	72.07	-9.74
304	ZINC000072123193	6.11	21.28	-10.47	92.91	-9.59
305	ZINC000008581955	6.11	2340	-7.68	2800	-7.57
306	ZINC000205522443	6.12	457.74	-8.65	495.81	-8.60
307	ZINC000142975856	6.12	192.70	-9.16	246.05	-9.02
308	ZINC000071294976	6.12	257.66	-8.99	431.93	-8.68
309	ZINC000064531788	6.12	41.92	-10.06	146.33	-9.32
310	ZINC000029127955	6.12	10.93	-10.86	19.12	-10.53



Tablo 9. (Devam)

311	ZINC000096273540	6.13	5.65	-11.25	2.49	-11.74
312	ZINC000071316497	6.14	31.45	-10.23	18.81	-10.54
313	ZINC000029151495	6.14	77.39	-9.70	137.88	-9.36
314	ZINC000029151490	6.14	69.41	-9.77	192.59	-9.16
315	ZINC000008581910	6.14	231.89	-9.05	600.00	-8.49
316	ZINC000013493055	6.15	481.55	-8.62	730.05	-8.37
317	ZINC000013553257	6.15	432.84	-8.68	367.34	-8.78
318	ZINC000143159841	6.15	250.01	-9.01	1320	-8.02
319	ZINC000068245475	6.15	23.46	-10.41	24.59	-10.38
320	ZINC000049808457	6.15	69.43	-9.77	434.51	-8.68
321	ZINC000049808456	6.15	136.73	-9.36	66.25	-9.79
322	ZINC000008581931	6.16	140.18	-9.35	190.17	-9.17
323	ZINC000064527779	6.16	253.50	-9.00	775.88	-8.34
324	ZINC000064503644	6.16	707.59	-8.39	913.22	-8.24
325	ZINC000018710082	6.17	26.28	-10.34	10.55	-10.88
326	ZINC000068245480	6.18	39.31	-10.10	43.87	-10.04
327	ZINC000096272522	6.18	33.98	-10.19	161.84	-9.26
328	ZINC000096272521	6.18	46.39	-10.00	14.82	-10.68
329	ZINC000071319426	6.18	105.14	-9.52	364.13	-8.78
330	ZINC000071319425	6.18	90.53	-9.61	328.53	-8.84
331	ZINC000008581950	6.18	1780	-7.84	5700	-7.15
332	ZINC000045498268	6.2	12.74	-10.77	48.09	-9.98
333	ZINC000000134211	6.2	187.77	-9.18	134.93	-9.37
334	ZINC000096272514	6.21	57.60	-9.88	143.33	-9.34
335	ZINC000096272513	6.21	39.50	-10.10	24.28	-10.39
336	ZINC000029558449	6.22	443.00	-8.67	364.83	-8.78
337	ZINC000036176915	6.22	28.19	-10.30	50.26	-9.96
338	ZINC000028862107	6.22	24.43	-10.38	57.73	-9.88
339	ZINC000028862106	6.22	70.95	-9.75	91.98	-9.60
340	ZINC000008581967	6.22	182.10	-9.19	295.06	-8.91
341	ZINC000002576349	6.22	56.91	-9.88	405.91	-8.72
342	ZINC000000726017	6.22	262.32	-8.98	138.59	-9.36
343	ZINC000205524779	6.23	1580	-7.91	2110	-7.74
344	ZINC000095587400	6.24	740.17	-8.36	721.67	-8.38
345	ZINC000040980251	6.24	602.58	-8.49	3150	-7.51



Tablo 9. (Devam)

346	ZINC000071296229	6.24	58.97	-9.86	26.83	-10.33
347	ZINC000058564052	6.24	2.86	-11.66	2.23	-11.80
348	ZINC000040980253	6.24	437.32	-8.68	289.96	-8.92
349	ZINC000071296230	6.24	71.03	-9.75	24.92	-10.37
350	ZINC000008581928	6.25	19.28	-10.52	174.31	-9.22
351	ZINC000103253629	6.25	29.97	-10.26	76.02	-9.71
352	ZINC000049112081	6.25	22.39	-10.44	26.18	-10.34
353	ZINC000008581929	6.25	851.61	-8.28	2500	-7.64
354	ZINC000008581893	6.25	3630	-7.42	2170	-7.73
355	ZINC000040848581	6.26	1760	-7.85	2630	-7.61
356	ZINC000084706283	6.26	33.31	-10.20	22.45	-10.43
357	ZINC000040848583	6.26	929.60	-8.23	925.74	-8.23
358	ZINC000064499346	6.27	294.76	-8.91	721.33	-8.38
359	ZINC000040846978	6.28	306.79	-8.89	1580	-7.92
360	ZINC000008581956	6.28	946.44	-8.22	3650	-7.42
361	ZINC000064564517	6.28	184.84	-9.19	233.61	-9.05
362	ZINC000029042273	6.28	1290	-8.03	1580	-7.92
363	ZINC000040846980	6.28	677.89	-8.42	663.52	-8.43
364	ZINC000148961209	6.29	444.13	-8.67	434.01	-8.68
365	ZINC000034332971	6.3	4690	-7.27	3500	-7.44
366	ZINC000064553652	6.3	5.11	-11.31	9.00	-10.98
367	ZINC000064527810	6.3	412.07	-8.71	1040	-8.16
368	ZINC000045254898	6.3	227.87	-9.06	331.37	-8.84
369	ZINC000040404860	6.3	123.97	-9.42	160.08	-9.27
370	ZINC000040404857	6.3	171.25	-9.23	322.04	-8.86
371	ZINC000029551790	6.3	4.97	-11.33	10.94	-10.86
372	ZINC000008581935	6.3	267.10	-8.97	504.70	-8.59
373	ZINC000001383151	6.3	760.27	-8.35	1510	-7.94
374	ZINC000014210860	6.31	103.37	-9.53	129.67	-9.40
375	ZINC000008581921	6.32	452.99	-8.65	882.54	-8.26
376	ZINC000203539782	6.32	468.50	-8.63	1300	-8.03
377	ZINC000098208612	6.32	1110	-8.12	1680	-7.88
378	ZINC000053119602	6.32	1.86	-11.91	2.59	-11.71
379	ZINC000039274991	6.32	0.001	-16.34	0.209	-13.20
380	ZINC000064521218	6.33	77.23	-9.70	373.44	-8.77



Tablo 9. (Devam)

381	ZINC000016052729	6.33	6.47	-11.17	1.65	-11.98
382	ZINC000205521610	6.34	299.10	-8.90	173.40	-9.22
383	ZINC000068245482	6.34	156.23	-9.29	208.62	-9.11
384	ZINC000018825334	6.35	384.58	-8.75	1100	-8.13
385	ZINC000003832264	6.35	2.82	-11.66	13.18	-10.75
386	ZINC000029151500	6.36	108.69	-9.50	52.58	-9.93
387	ZINC000146771412	6.36	346.90	-8.81	491.97	-8.61
388	ZINC000053298395	6.36	844.14	-8.29	334.50	-8.83
389	ZINC000029151505	6.36	85.80	-9.64	714.23	-8.38
390	ZINC000008581913	6.36	298.25	-8.90	243.94	-9.02
391	ZINC000299854501	6.37	25.25	-10.37	31.18	-10.24
392	ZINC000299854502	6.37	27.59	-10.31	53.50	-9.92
393	ZINC000098209541	6.37	118.04	-9.45	66.10	-9.79
394	ZINC000003815293	6.39	1570	-7.92	1930	-7.80
395	ZINC000003815310	6.39	788.76	-8.33	1800	-7.84
396	ZINC000003245914	6.39	48.50	-9.98	48.22	-9.98
397	ZINC000013704308	6.4	19.50	-10.52	28.78	-10.29
398	ZINC000101448765	6.4	1.30	-12.12	2.48	-11.74
399	ZINC000040913996	6.4	252.03	-9.00	1030	-8.17
400	ZINC000040913994	6.4	192.13	-9.16	1450	-7.97
401	ZINC000040845799	6.4	76.58	-9.71	105.92	-9.52
402	ZINC000040845797	6.4	42.30	-10.06	66.09	-9.80
403	ZINC000029554267	6.4	2.47	-11.74	4.72	-11.36
404	ZINC000028862119	6.4	81.76	-9.67	139.28	-9.35
405	ZINC000028862118	6.4	71.17	-9.75	253.99	-9.00
406	ZINC000028862111	6.4	110.20	-9.49	195.19	-9.15
407	ZINC000028862109	6.4	95.11	-9.58	241.56	-9.03
408	ZINC000028233595	6.4	2.69	-11.69	5.43	-11.28
409	ZINC000013589894	6.4	1570	-7.92	2040	-7.76
410	ZINC000013589893	6.4	460.30	-8.65	736.90	-8.37
411	ZINC000006339673	6.4	32.56	-10.21	37.28	-10.13
412	ZINC000000600761	6.4	3.20	-11.59	5.40	-11.28
413	ZINC000008581927	6.41	37.18	-10.14	159.62	-9.27
414	ZINC000071296246	6.41	30.04	-10.26	50.18	-9.96
415	ZINC000071296245	6.41	32.15	-10.22	58.04	-9.87



Tablo 9. (Devam)

416	ZINC000042851063	6.41	0.0059	-15.32	0.0072	-15.20
417	ZINC000040913999	6.41	138.75	-9.36	659.27	-8.43
418	ZINC000040913997	6.41	233.62	-9.05	204.75	-9.13
419	ZINC000028952917	6.41	232.79	-9.05	2320	-7.69
420	ZINC000013684256	6.41	55.48	-9.90	85.73	9.64
421	ZINC000096273046	6.42	0.018	-14.65	0.061	-13.93
422	ZINC000011617039	6.42	1.81	-11.93	15.48	-10.65
423	ZINC000008823113	6.43	35.63	-10.16	26.81	-10.33
424	ZINC000071331564	6.43	40.57	-10.08	84.18	-9.65
425	ZINC000029136061	6.43	67.40	-9.78	117.44	-9.45
426	ZINC000029136059	6.43	118.43	-9.45	102.76	-9.53
427	ZINC000000592574	6.43	61.22	-9.84	73.95	-9.73
428	ZINC000028862040	6.43	126.45	-9.41	140.77	-9.35
429	ZINC000028862038	6.43	41.65	-10.07	88.24	-9.62
430	ZINC000000320022	6.44	225.22	-9.07	223.80	-9.07
431	ZINC000043120286	6.46	37.64	-10.13	60.25	-9.85
432	ZINC000043120287	6.46	59.74	-9.85	139.60	-9.35
433	ZINC000003815355	6.46	19.97	-10.50	19.41	-10.52
434	ZINC000071317527	6.47	183.32	-9.19	181.05	-9.20
435	ZINC000071317528	6.47	120.97	-9.44	279.93	-8.94
436	ZINC000040915021	6.47	167.82	-9.24	115.95	-9.46
437	ZINC000040915019	6.47	165.31	-9.25	115.07	-9.47
438	ZINC000040847188	6.48	1460	-7.96	1670	-7.88
439	ZINC000064503782	6.48	108.44	-9.50	926.42	-8.23
440	ZINC000040847190	6.48	349.63	-8.81	500.15	-8.60
441	ZINC000036056300	6.49	230.51	-9.05	2210	-7.72
442	ZINC000028862087	6.49	62.51	-9.83	125.85	-9.41
443	ZINC000028862085	6.49	44.46	-10.03	132.11	-9.38
444	ZINC000028862018	6.49	25.52	-10.36	39.28	-10.10
445	ZINC000028862016	6.49	19.89	-10.51	35.40	-10.16
446	ZINC000013682751	6.49	423.12	-8.70	943.19	-8.22
447	ZINC000013682747	6.49	588.62	-8.50	1370	-8.00
448	ZINC000142766769	6.49	1550	-7.93	1440	-7.97
449	ZINC000095601491	6.49	1.17	-12.18	1.26	-12.14
450	ZINC000040915424	6.49	235.76	-9.04	2150	-7.73



Tablo 9. (Devam)

451	ZINC000040915422	6.49	750.85	-8.36	1560	-7.92
452	ZINC000040848803	6.49	815.59	-8.31	1380	-7.99
453	ZINC000040848801	6.49	193.53	-9.16	1610	-7.90
454	ZINC000064516824	6.5	335.69	-8.83	1560	-7.92
455	ZINC000064479815	6.51	1610	-7.90	897.26	-8.25
456	ZINC000005546996	6.51	6.01	-11.22	1.12	-12.21
457	ZINC000040914001	6.52	457.72	-8.65	923.67	-8.23
458	ZINC000053294156	6.52	290.86	-8.92	168.44	-9.24
459	ZINC000049867787	6.52	428.14	-8.69	1840	-7.82
460	ZINC000043065397	6.52	48.26	-9.98	251.86	-9.00
461	ZINC000043065390	6.52	48.94	-9.97	139.68	-9.35
462	ZINC000040914003	6.52	339.66	-8.83	479.37	-8.62
463	ZINC000029554284	6.52	4.79	-11.35	10.19	-10.90
464	ZINC000028952938	6.52	10.81	-10.87	11.91	-10.81
465	ZINC000028952915	6.52	13.00	-10.76	312.68	-8.87
466	ZINC000064479733	6.53	406.07	-8.72	1690	-7.87
467	ZINC000008581915	6.53	688.21	-8.41	828.26	-8.30
468	ZINC000064453992	6.54	44.14	-10.03	195.57	-9.15
469	ZINC000053243451	6.54	129.55	-9.40	148.07	-9.32
470	ZINC000040393038	6.54	1.14	-12.20	0.304	-12.98
471	ZINC000002111097	6.54	4.92	-11.33	1.08	-12.23
472	ZINC000040379482	6.55	317.67	-8.86	607.45	-8.48
473	ZINC000028456335	6.55	0.79	-12.42	0.920	-12.33
474	ZINC000096258159	6.55	3.88	-11.48	208.47	-9.11
475	ZINC000084669856	6.55	132.02	-9.39	182.63	-9.19
476	ZINC000040914170	6.55	72.03	-9.74	159.32	-9.27
477	ZINC000040914168	6.55	124.90	-9.42	283.22	-8.93
478	ZINC000040379483	6.55	342.84	-8.82	535.17	-8.56
479	ZINC000009357533	6.56	427.72	-8.69	252.77	-9.00
480	ZINC000012369272	6.57	36.42	-10.15	149.02	-9.31
481	ZINC000071317155	6.57	16.97	-10.60	52.50	-9.93
482	ZINC000071317154	6.57	30.16	-10.26	46.38	-10.00
483	ZINC000040405563	6.57	60.17	-9.85	80.53	-9.68
484	ZINC000040405559	6.57	21.43	-10.46	50.59	-9.95
485	ZINC000002835620	6.57	20.96	-10.48	17.24	-10.59



Tablo 9. (Devam)

486	ZINC000013589907	6.59	105.57	9.52	151.49	-9.30
487	ZINC000096272520	6.59	24.13	-10.39	13.22	-10.75
488	ZINC000096272519	6.59	16.49	-10.62	54.08	-9.91
489	ZINC000013589908	6.59	74.81	-9.72	126.63	-9.41
490	ZINC000003815082	6.59	140.89	-9.35	403.56	-8.72
491	ZINC000008581988	6.59	1160	-8.10	5280	-7.20
492	ZINC000009423542	6.59	6.34	-11.18	3.35	-11.56
493	ZINC000028862104	6.6	79.37	-9.69	132.42	-9.38
494	ZINC000000848388	6.6	212.69	-9.10	151.14	-9.30
495	ZINC000028862102	6.6	178.65	-9.21	183.83	-9.19
496	ZINC000028979801	6.6	4.36	-11.41	16.92	-10.60
497	ZINC000040380019	6.6	142.10	-9.34	1420	-7.98
498	ZINC000040380020	6.6	1170	-8.09	1910	-7.80
499	ZINC000098208701	6.6	4.21	-11.43	6.44	-11.17
500	ZINC000058564026	6.61	26.91	-10.33	57.49	-9.88
501	ZINC000003331570	6.61	152.12	-9.30	176.17	-9.21
502	ZINC000029135548	6.62	19.43	-10.52	54.75	-9.91
503	ZINC000028862132	6.62	23.51	-10.41	55.81	-9.90
504	ZINC000028862130	6.62	30.94	-10.24	90.32	-9.61
505	ZINC000053282612	6.62	41.25	-10.07	12.71	-10.77
506	ZINC000013766066	6.62	142.13	-9.34	262.78	-8.98
507	ZINC000064475041	6.63	1460	-7.96	3130	-7.51
508	ZINC000095583301	6.63	0.112	-13.57	0.291	-13.01
509	ZINC000064447492	6.63	93.03	-9.59	453.95	-8.65
510	ZINC000003976838	6.64	74.81	-9.72	151.63	-9.30
511	ZINC000036241935	6.64	3.69	-11.50	7.13	-11.11
512	ZINC000028862014	6.64	42.16	-10.06	72.17	-9.74
513	ZINC000028862012	6.64	133.94	-9.38	133.42	-9.38
514	ZINC000019632614	6.64	257.40	-8.99	192.65	-9.16
515	ZINC000009366804	6.65	18.18	-10.56	10.98	-10.86
516	ZINC000014209578	6.66	0.657	-12.53	2.47	-11.74
517	ZINC000071297029	6.66	143.15	-9.34	542.52	-8.55
518	ZINC000040916238	6.66	169.77	-9.24	180.22	-9.20
519	ZINC000040916236	6.66	96.39	-9.57	186.36	-9.18
520	ZINC000040914908	6.66	103.86	-9.53	216.62	-9.09



Tablo 9. (Devam)

521	ZINC000040914907	6.66	129.79	-9.40	286.52	-8.93
522	ZINC000036241942	6.66	0.040	-14.18	0.271	-13.05
523	ZINC000004078304	6.66	43.37	-10.04	45.85	-10.01
524	ZINC000018710085	6.68	2.33	-11.78	3.05	-11.62
525	ZINC000142846937	6.68	217.30	-9.09	1140	-8.11
526	ZINC000029128062	6.68	113.99	-9.47	67.90	-9.78
527	ZINC000008581987	6.68	1220	-8.07	5200	-7.21
528	ZINC000223794853	6.69	19.91	-10.51	52.00	-9.94
529	ZINC000095590412	6.69	6.96	-11.13	59.42	-9.86
530	ZINC000003832225	6.7	0.175	-13.31	0.668	-12.52
531	ZINC000064746363	6.7	441.54	-8.67	760.93	-8.35
532	ZINC000040402690	6.7	77.40	-9.70	199.50	-9.14
533	ZINC000040402687	6.7	68.61	-9.77	79.34	-9.69
534	ZINC000039059267	6.7	142.25	-9.34	516.09	-8.58
535	ZINC000036176928	6.7	0.054	-14.01	0.005	-15.36
536	ZINC000029558275	6.7	3.39	-11.56	6.16	-11.20
537	ZINC000029136097	6.7	142.34	-9.34	135.33	-9.37
538	ZINC000029136095	6.7	211.08	-9.11	255.31	-8.99
539	ZINC000029135913	6.7	36.18	-10.15	308.83	-8.88
540	ZINC000029135911	6.7	53.34	-9.92	126.11	-9.41
541	ZINC000028952919	6.7	54.74	-9.91	182.98	-9.19
542	ZINC000028862024	6.7	19.37	-10.52	48.21	-9.98
543	ZINC000028862022	6.7	56.80	-9.88	83.80	-9.65
544	ZINC000008581911	6.7	422.40	-8.70	888.20	-8.26
545	ZINC000003832260	6.7	8.10	-11.04	14.92	-10.68
546	ZINC000029128064	6.71	61.74	-9.84	24.29	-10.39
547	ZINC000040404686	6.72	34.68	-10.18	105.73	-9.52
548	ZINC000040404689	6.72	99.33	-9.55	107.33	-9.51
549	ZINC000029128112	6.72	25.48	-10.36	23.00	-10.42
550	ZINC000028704724	6.74	0.453	-12.75	1.99	-11.87
551	ZINC000096272524	6.74	50.03	-9.96	227.32	-9.06
552	ZINC000096272523	6.74	78.07	-9.70	18.85	-10.54
553	ZINC000068245481	6.74	598.40	-8.49	717.06	-8.38
554	ZINC000038226716	6.74	9.42	-10.95	11.82	-10.81
555	ZINC000003815213	6.74	403.65	-8.72	141.76	-9.34



Tablo 9. (Devam)

556	ZINC000008581957	6.75	596.11	-8.49	1960	-7.79
557	ZINC000028394953	6.76	0.766	-12.44	1.19	-12.18
558	ZINC000008581973	6.77	172.33	-9.23	952.00	-8.21
559	ZINC000006745792	6.77	27.04	-10.32	221.50	-9.08
560	ZINC000004540084	6.77	341.98	-8.82	253.30	-9.00
561	ZINC000004078319	6.78	96.41	-9.57	130.36	-9.39
562	ZINC000205521635	6.78	31.99	-10.22	28.14	-10.30
563	ZINC000148962290	6.78	323.01	-8.85	288.79	-8.92
564	ZINC000064553627	6.78	108.29	-9.50	522.20	-8.57
565	ZINC000040915420	6.8	20.30	-10.49	109.09	-9.50
566	ZINC000040915418	6.8	65.33	-9.80	97.81	-9.56
567	ZINC000018825344	6.8	24.55	-10.38	306.25	-8.89
568	ZINC000003781738	6.8	2120	-7.74	1550	-7.92
569	ZINC000002047389	6.8	69.59	-9.76	243.69	-9.02
570	ZINC000096273051	6.8	0.059	-13.95	0.023	-14.51
571	ZINC000064516829	6.8	299.21	-8.90	1380	-8.00
572	ZINC000064516827	6.8	215.23	-9.10	944.10	-8.22
573	ZINC000028704701	6.81	3.38	-11.56	8.48	-11.01
574	ZINC000000839396	6.82	80.25	-9.68	315.60	-8.87
575	ZINC000299869654	6.82	99.92	-9.55	373.55	-8.77
576	ZINC000299869653	6.82	34.20	-10.19	242.31	-9.03
577	ZINC000299868145	6.82	13.93	-10.72	30.12	-10.26
578	ZINC000299868144	6.82	31.67	-10.23	15.92	-10.64
579	ZINC000071316078	6.82	70.21	-9.76	20.81	-10.48
580	ZINC000071316077	6.82	106.78	-9.51	190.94	-9.17
581	ZINC000036241946	6.82	1.50	-12.04	2.15	-11.83
582	ZINC000029558546	6.82	4.98	-11.33	9.97	-10.92
583	ZINC000028862135	6.82	30.17	-10.26	93.13	-9.59
584	ZINC000028862133	6.82	42.27	-10.06	54.20	-9.91
585	ZINC000028862128	6.82	61.52	-9.84	27.11	-10.32
586	ZINC000028862126	6.82	28.90	-10.29	43.01	-10.05
587	ZINC000205524739	6.83	1150	-8.10	1370	-8.00
588	ZINC000096272505	6.85	17.84	-10.57	17.59	-10.58
589	ZINC000096272506	6.85	26.07	-10.35	16.33	-10.62
590	ZINC000064521377	6.85	53.31	-9.92	176.20	-9.21



Tablo 9. (Devam)

591	ZINC000028818962	6.85	0.291	-13.01	0.576	-12.60
592	ZINC000028818959	6.85	0.614	-12.57	0.990	-12.28
593	ZINC000058541147	6.87	2.49	-11.74	3.57	-11.57
594	ZINC000000887360	6.87	255.89	-8.99	178.22	-9.21
595	ZINC000148958334	6.87	229.18	-9.06	135.57	-9.37
596	ZINC000148955341	6.88	151.71	-9.30	207.21	-9.12
597	ZINC000058541155	6.88	0.884	-12.35	7.23	-11.11
598	ZINC000028862056	6.89	76.77	-9.71	93.65	-9.59
599	ZINC000008581932	6.89	73.88	-9.73	330.56	-8.84
600	ZINC000002820262	6.89	414.31	-8.71	293.47	-8.91
601	ZINC000299853406	6.89	62.99	-9.82	57.98	-9.87
602	ZINC000071295151	6.89	0.122	-13.52	0.238	-13.13
603	ZINC000036241949	6.89	0.257	-13.08	2.58	-11.72
604	ZINC000028862058	6.89	27.12	-10.32	75.32	-9.72
605	ZINC000089469522	6.91	0.018	-14.63	0.053	-14.01
606	ZINC000028571357	6.92	0.172	-13.32	0.148	-13.41
607	ZINC000299869509	6.92	112.36	-9.48	128.34	-9.40
608	ZINC000299869508	6.92	19.22	-10.53	93.23	-9.59
609	ZINC000299869060	6.92	21.58	-10.46	20.60	-10.49
610	ZINC000299869059	6.92	22.44	-10.44	13.80	-10.72
611	ZINC000096273539	6.92	7.13	-11.11	2.63	-11.70
612	ZINC000072318830	6.92	2.25	-11.80	106.64	-9.51
613	ZINC000071296640	6.92	12.42	-10.79	30.25	-10.26
614	ZINC000071296639	6.92	17.90	-10.57	43.60	-10.04
615	ZINC000029136312	6.92	56.93	-9.88	35.91	-10.16
616	ZINC000029136310	6.92	78.36	-9.69	39.36	-10.10
617	ZINC000008581992	6.95	140.60	-9.35	988.62	-8.19
618	ZINC000089469521	6.95	0.012	-14.88	0.060	-15.31
619	ZINC000072319587	6.96	6.69	-11.15	81.11	-9.67
620	ZINC000064479825	6.96	356.47	-8.80	1090	-8.14
621	ZINC000040847186	6.96	543.41	-8.55	1980	-7.78
622	ZINC000040847184	6.96	1040	-8.16	2120	-7.74
623	ZINC000029134671	6.96	14.90	-10.68	10.76	-10.87
624	ZINC000028862099	6.96	34.58	-10.18	106.39	-9.51
625	ZINC000028862097	6.96	156.81	-9.28	152.23	-9.30



Tablo 9. (Devam)

626	ZINC000028862054	6.96	51.27	-9.95	81.98	-9.67
627	ZINC000028862052	6.96	67.54	-9.78	90.01	-9.61
628	ZINC000008581905	6.96	717.67	-8.38	2710	-7.59
629	ZINC000000602803	6.96	197.70	-9.15	328.23	-8.85
630	ZINC000006219294	6.98	38.82	-10.11	47.50	-9.99
631	ZINC000084689527	7	0.605	-12.58	0.468	-12.73
632	ZINC000043178708	7	334.51	-8.83	735.25	-8.37
633	ZINC000040847227	7	63.20	-9.82	100.72	-9.55
634	ZINC000040847225	7	20.80	-10.48	62.05	-9.83
635	ZINC000029136065	7	171.09	-9.23	145.74	-9.33
636	ZINC000029136063	7	81.08	-9.67	54.28	-9.91
637	ZINC000028862093	7	71.05	-9.75	177.39	-9.21
638	ZINC000028862091	7	109.38	-9.50	214.67	-9.10
639	ZINC000022794841	7	0.165	-13.35	0.274	-13.04
640	ZINC000000848387	7.01	102.81	-9.53	86.64	-9.63
641	ZINC000028004733	7.03	52.55	-9.93	35.27	-10.17
642	ZINC000006332821	7.04	39.53	-10.10	28.85	-10.29
643	ZINC000008581958	7.05	559.63	-8.53	1900	-7.80
644	ZINC000071329773	7.05	26.33	-10.34	.32.33	-10.22
645	ZINC000071329772	7.05	29.83	-10.27	22.94	-10.42
646	ZINC000028862067	7.05	52.44	-9.93	69.10	-9.77
647	ZINC000028862065	7.05	40.43	-10.09	126.52	-9.41
648	ZINC000009366812	7.05	35.63	-10.16	20.89	-10.48
649	ZINC000000272107	7.05	393.91	-8.74	284.06	-8.93
650	ZINC000064527667	7.06	381.69	-8.76	1200	-8.08
651	ZINC000006336420	7.08	23.07	-10.42	19.28	-10.52
652	ZINC000034885047	7.09	31.54	-10.23	53.72	-9.92
653	ZINC000008581942	7.09	187.64	-9.18	80.80	-9.68
654	ZINC000008581941	7.09	98.74	-9.56	125.27	-9.42
655	ZINC000001493878	7.1	0.602	-12.58	0.530	-12.65
656	ZINC000049070412	7.1	28.71	-10.29	41.00	-10.08
657	ZINC000029136271	7.1	20.81	10.48	55.86	-9.89
658	ZINC000029136269	7.1	12.19	-10.80	9.72	-10.93
659	ZINC000029135692	7.1	81.75	-9.67	188.09	-9.18
660	ZINC000029135690	7.1	114.81	-9.47	179.90	-9.20



Tablo 9. (Devam)

661	ZINC000028862084	7.1	54.52	-9.91	127.96	-9.40
662	ZINC000028862082	7.1	105.19	-9.52	127.21	-9.41
663	ZINC000053226526	7.11	0.017	-14.66	0.025	-14.46
664	ZINC000008581898	7.12	1290	-8.03	4270	-7.33
665	ZINC000045498266	7.13	15.37	-10.66	71.03	-9.75
666	ZINC000029127585	7.14	17.62	-10.58	11.29	-10.89
667	ZINC000096273049	7.14	0.061	-13.93	0.031	-14.32
668	ZINC000071294307	7.14	0.075	-13.81	0.071	-13.84
669	ZINC000008581922	7.14	147.23	-9.32	560.29	-8.53
670	ZINC000008581890	7.15	803.31	-8.32	3760	-7.40
671	ZINC000058592771	7.15	12.85	-10.77	22.33	-10.44
672	ZINC000008581891	7.15	722.49	-8.38	3000	-7.53
673	ZINC000000052639	7.15	107.74	-9.51	88.73	-9.62
674	ZINC000064499537	7.16	150.60	-9.31	396.26	-8.73
675	ZINC000040390927	7.16	44.48	-10.03	47.51	-9.99
676	ZINC000053298122	7.16	0.010	-15.00	0.099	-13.64
677	ZINC000000463985	7.17	65.35	-9.80	131.94	-9.39
678	ZINC000261095426	7.17	264.90	-8.97	924.61	-8.23
679	ZINC000008581963	7.17	313.60	-8.87	606.05	-8.48
680	ZINC000008581962	7.17	101.21	-9.54	281.66	-8.94
681	ZINC000008581961	7.17	75.16	-9.72	196.41	-9.15
682	ZINC000008581960	7.17	120.29	-9.44	896.84	-8.25
683	ZINC000008581925	7.17	38.14	-10.12	274.25	-8.95
684	ZINC000003938688	7.17	33.70	-10.19	135.30	-9.37
685	ZINC000003819294	7.19	1.39	-12.08	7.29	-11.10
686	ZINC000066258856	7.19	15.94	-10.64	38.36	-10.12
687	ZINC000066258855	7.19	11.88	-10.81	31.95	-10.23
688	ZINC000013975055	7.19	1.80	-11.93	1.90	-11.90
689	ZINC000008581899	7.2	254,04	-9,00	22.40	-7.71
690	ZINC000071294483	7.2	0,192	-13,25	0.320	-12.95
691	ZINC000036518249	7.2	0,046	-14,09	0.023	-14.50
692	ZINC000096273047	7.21	0,002	-15,85	0.006	-15.30
693	ZINC000028862114	7.22	46,61	-10,00	56.65	-9.89
694	ZINC000096272488	7.22	91,59	-9,60	204.04	-9.13
695	ZINC000096272487	7.22	69,81	-9,76	188.12	-9.18



Tablo 9. (Devam)

696	ZINC000058590598	7.22	1,28	-12,13	2.24	-11.80
697	ZINC000036241955	7.22	1,18	-12,18	3.79	-11.49
698	ZINC000036241944	7.22	0,261	-13,07	0.135	-13.46
699	ZINC000036176860	7.22	0,198	-13,24	2.56	-11.72
700	ZINC000028862116	7.22	18,40	-10,55	55.89	-9.89
701	ZINC000002669174	7.23	201.27	-9.14	103.75	-9.53
702	ZINC000064744278	7.24	132.42	-9.38	512.06	-8.58
703	ZINC000001546066	7.24	84.08	-9.65	661.26	-8.43
704	ZINC000028455984	7.25	0.389	-12.84	0.478	-12.72
705	ZINC000096283120	7.25	35.33	-10.17	20.23	-10.50
706	ZINC000053295464	7.25	0.006	-15.23	0.022	-14.53
707	ZINC000008581959	7.25	130.87	-9.39	1090	-8.13
708	ZINC000008581914	7.26	369.42	-8.78	2070	-7.75
709	ZINC000096272526	7.26	73.69	-9.73	226.47	-9.07
710	ZINC000096272525	7.26	47.09	-10.00	24.03	-10.39
711	ZINC000071295922	7.26	0.053	-14.02	0.039	-14.20
712	ZINC000003964325	7.26	53.19	-9.92	232.42	-9.05
713	ZINC000103269269	7.27	5.09	-11.31	8.64	-11.00
714	ZINC000053296119	7.27	0.026	-14.43	0.011	-14.94
715	ZINC000042887342	7.27	27.36	-10.32	171.33	-9.23
716	ZINC000028384330	7.28	0.163	-13.35	0.184	-13.28
717	ZINC000008581900	7.28	1060	-8.15	4030	-7.36
718	ZINC000096283122	7.29	38.40	-10.12	22.03	-10.45
719	ZINC000071281779	7.3	0.023	-14.49	0.039	-14.20
720	ZINC000096272486	7.3	29.01	-10.28	135.87	-9.37
721	ZINC000096272485	7.3	46.52	-10.00	127.73	-9.40
722	ZINC000002669395	7.3	93.66	-9.59	79.81	-9.68
723	ZINC000053313954	7.31	0.036	-14.24	0.025	-14.45
724	ZINC000071294367	7.31	0.156	-13.38	0.464	-12.73
725	ZINC000036056301	7.31	330.46	-8.84	712.36	-8.39
726	ZINC000043078716	7.32	0.430	-12.78	0.420	-12.79
727	ZINC000001158080	7.33	10.20	-10.90	11.12	-10.85
728	ZINC000008581908	7.35	185.19	-9.18	528.33	-8.56
729	ZINC000053276576	7.35	0.031	-14.33	0.025	-14.45
730	ZINC000006219291	7.36	112.80	-9.48	95.62	-9.58



Tablo 9. (Devam)

731	ZINC000028952925	7.36	5.05	-11.32	446.24	-8.66
732	ZINC000053243251	7.38	0.057	-13.98	0.022	-14.53
733	ZINC000020148983	7.38	132.70	-9.38	652.35	-8.44
734	ZINC000096273050	7.38	0.027	-14.41	0.020	-14.59
735	ZINC000053312531	7.38	0.014	-14.81	0.021	-14.54
736	ZINC000028702712	7.38	0.101	-13.63	0.223	-13.17
737	ZINC000053243608	7.39	0.008	-15.10	0.029	-14.36
738	ZINC000024044436	7.39	0.016	-14.73	588.16	-12.59
739	ZINC000071295208	7.39	0.025	-14.46	0.046	-14.10
740	ZINC000029151338	7.4	94.84	-9.58	138.33	-9.36
741	ZINC000095920969	7.4	0.044	-14.12	0.032	-14.31
742	ZINC000095582990	7.4	3.32	-11.47	9.12	-10.97
743	ZINC000058592766	7.4	35.31	-10.17	13.73	-10.73
744	ZINC000058582742	7.4	2.98	-11.63	26.75	-10.33
745	ZINC000049036265	7.4	2.18	-11.82	8.93	-10.98
746	ZINC000029151343	7.4	60.39	-9.85	186.69	9.18
747	ZINC000028862124	7.4	26.90	-10.33	42.57	-10.06
748	ZINC000028862122	7.4	54.18	-9.91	54.30	-9.91
749	ZINC000019862646	7.4	0.231	-13.15	6.51	-11.17
750	ZINC000148959695	7.41	132.89	-9.38	75.07	-9.72
751	ZINC000043016058	7.42	3.75	-11.50	3.74	-11.50
752	ZINC000146774943	7.43	83.38	-9.66	422.97	-8.70
753	ZINC000253655890	7.48	1.46	-12.05	2.28	-11.79
754	ZINC000028818951	7.49	1.13	-12.20	1.72	-11.96
755	ZINC000040864832	7.49	27.68	-10.31	27.43	-10.32
756	ZINC000028818954	7.49	2.82	-11.66	33.46	-10.20
757	ZINC000008581933	7.49	201.58	-9.13	771.58	-8.34
758	ZINC000053312472	7.51	0.065	-13.89	0.029	-14.36
759	ZINC000095585572	7.51	0.264	-13.07	0.108	-13.60
760	ZINC000064504083	7.51	386.39	-8.75	1400	-7.99
761	ZINC000003816310	7.51	163.34	-9.26	577.13	-8.51
762	ZINC000003815349	7.52	14.48	-10.69	15.83	-10.64
763	ZINC000146783565	7.52	177.70	-9.21	380.39	-8.76
764	ZINC000095582037	7.52	0.052	-14.03	0.010	-15.00
765	ZINC000053226626	7.52	2.51	-11.73	1378	-11.94



Tablo 9. (Devam)

766	ZINC000036176898	7.52	0.220	-13.17	1.47	-12.05
767	ZINC000036176894	7.52	9.01	-10.98	25.67	-10.36
768	ZINC000024811973	7.52	75.26	-9.72	117.77	-9.45
769	ZINC000000600292	7.52	499.27	-8.60	253.75	-9.00
770	ZINC000071295211	7.54	0.056	-13.98	0.039	-14.19
771	ZINC000095598121	7.54	0.163	-13.35	0.702	-12.49
772	ZINC000071294716	7.54	0.016	-14.72	0.029	-14.37
773	ZINC000053229328	7.55	1.51	-12.03	1.79	-11.93
774	ZINC000205524542	7.55	91.14	-9.60	297.62	-8.90
775	ZINC000028704705	7.55	1.97	-11.88	6.17	-11.20
776	ZINC000028957685	7.57	0.139	-13.45	2.33	-11.78
777	ZINC000022940637	7.59	0.062	-13.92	0.232	-13.14
778	ZINC000053276462	7.59	0.029	-14.37	0.049	-14.06
779	ZINC000053226471	7.59	0.169	-13.33	0.149	-13.41
780	ZINC000008581993	7.59	202.40	-9.13	2270	-7.70
781	ZINC000008581903	7.59	207.71	9.12	734.05	-8.37
782	ZINC000049777869	7.6	0.048	-14.07	0.129	-13.49
783	ZINC000103260212	7.6	1190	-8.08	1330	-8.02
784	ZINC000028957706	7.62	0.083	-13.75	0.183	-13.28
785	ZINC000096283121	7.62	11.84	-10.81	6.42	-11.18
786	ZINC000053313952	7.62	0.029	-14.37	0.032	-14.31
787	ZINC000008581901	7.62	130.92	-9.39	1450	-7.97
788	ZINC000053229146	7.64	0.051	-14.03	0.037	-14.23
789	ZINC000096273044	7.64	0.147	-13.41	0.163	-13.35
790	ZINC000053294245	7.64	1.56	-12.01	1.99	-11.67
791	ZINC000008581907	7.64	302.63	-8.89	328.34	-8.85
792	ZINC000027439698	7.66	92.21	-9.60	161.03	-9.27
793	ZINC000095581843	7.66	0.091	-13.69	0.577	-12.60
794	ZINC000064485680	7.66	727.35	-8.37	1160	-8.10
795	ZINC000053229152	7.66	0.006	-15.26	0.007	-15.19
796	ZINC000053229149	7.66	0.010	-15.00	0.004	-15.47
797	ZINC000045253426	7.66	8.46	-11.01	15.69	-10.65
798	ZINC000013677843	7.66	100.26	-9.55	122.49	-9.43
799	ZINC000008581923	7.68	437.94	-8.67	2410	-7.66
800	ZINC000096272510	7.68	20.14	-10.50	43.37	-10.04



Tablo 9. (Devam)

801	ZINC000096272509	7.68	19,38	-10,52	6,02	-11,21
802	ZINC000008581938	7.68	237,74	-9,04	924,16	-8,23
803	ZINC000008581924	7.68	372,73	-8,77	1990	-7,78
804	ZINC000001488096	7.68	19,83	-10,51	35,19	-10,17
805	ZINC000029136001	7.7	52,07	-9,94	80,99	-9,67
806	ZINC000058592599	7.7	0,122	-13,52	0,424	-12,79
807	ZINC000058592300	7.7	0,181	-13,29	14,77	-10,68
808	ZINC000036241939	7.7	0,217	-13,18	1,00	-12,28
809	ZINC000029136003	7.7	189,10	-9,17	158,82	-9,28
810	ZINC000003948085	7.7	16,34	-10,52	13,47	-10,74
811	ZINC000003832219	7.7	1,76	-11,94	3,78	-11,49
812	ZINC000040380354	7.71	8,02	-11,04	10,74	-10,87
813	ZINC000028702706	7.71	0,331	-12,93	0,171	-13,32
814	ZINC000053314440	7.72	0,094	-13,68	0,086	-13,73
815	ZINC000053313973	7.72	0,013	-14,85	0,013	-14,83
816	ZINC000053313063	7.72	2,37	-11,77	1,52	-12,03
817	ZINC000148962058	7.72	378,25	-8,76	352,82	-8,80
818	ZINC000053293720	7.72	0,011	-14,91	0,024	-14,47
819	ZINC000053226510	7.74	0,023	-14,50	0,032	-14,31
820	ZINC000253655868	7.74	0,714	-12,48	1,86	-11,91
821	ZINC000071296101	7.74	0,010	-14,96	0,020	-14,58
822	ZINC000040847472	7.75	9,62	-10,94	66,08	-9,80
823	ZINC000071294484	7.76	0,015	-14,74	0,070	-13,85
824	ZINC000040847470	7.76	4,08	-11,45	7,39	-11,09
825	ZINC000008581937	7.77	185,77	-9,18	1240	-8,06
826	ZINC000040847217	7.78	21,19	-10,47	74,78	-9,72
827	ZINC000028702773	7.8	0,095	-13,67	0,190	-13,26
828	ZINC000040862128	7.8	6,01	-11,22	52,38	-9,93
829	ZINC000000272085	7.8	109,30	-9,50	61,77	-9,84
830	ZINC000095585128	7.82	0,028	-14,38	0,093	-13,68
831	ZINC000053313264	7.82	0,055	-13,99	0,048	-14,07
832	ZINC000008581909	7.85	867,76	-8,27	4170	-7,34
833	ZINC000053296666	7.85	0,027	-14,41	0,038	-14,20
834	ZINC000053293906	7.85	0,012	-14,87	0,019	-14,61
835	ZINC000095594908	7.86	0,008	-15,13	0,020	-14,57



Tablo 9. (Devam)

836	ZINC000053226483	7.89	0,007	-15,20	0,006	-15,24
837	ZINC000095583241	7.89	0,184	-13,28	0,048	-14,07
838	ZINC000049694465	7.89	10,22	-10,90	8,57	-11,01
839	ZINC000063298074	7.92	20,18	-10,50	146,14	-9,32
840	ZINC000071281716	7.92	0,027	-14,40	0,010	-14,97
841	ZINC000053298761	7.92	0,005	-15,39	0,011	-14,91
842	ZINC000049678062	7.92	0,122	-13,52	0,375	-12,86
843	ZINC000028571624	7.92	2,21	-11,81	30,63	-10,25
844	ZINC000028571374	7.92	0,008	-15,08	0,028	-14,39
845	ZINC000034643022	7.96	0,270	-13,05	0,223	-13,17
846	ZINC000100014909	8	14,56	-10,69	72,75	-9,74
847	ZINC000035902489	8	11,47	-10,83	456,77	-8,65
848	ZINC000084689528	8	0,376	-12,86	0,472	-12,72
849	ZINC000071996259	8	2,35	-11,77	1,87	-11,91
850	ZINC000036241932	8	1,95	-11,88	0,130	-13,49
851	ZINC000084689529	8	1,12	-12,21	8,79	-10,99
852	ZINC000049072078	8.01	11,31	-10,24	147,78	-9,32
853	ZINC000095597463	8.03	0,263	-13,07	0,621	-12,56
854	ZINC000053294497	8.04	0,023	-14,50	0,011	-14,94
855	ZINC000028865955	8.04	26,32	-10,34	25,23	-10,37
856	ZINC000053276683	8.05	0,022	-14,53	0,011	-14,91
857	ZINC000096273045	8.05	0,240	-13,12	0,263	-13,07
858	ZINC000053683345	8.05	314,63	-8,87	278,63	-8,94
859	ZINC000053313612	8.05	0,063	-13,91	0,122	-13,52
860	ZINC000022449418	8.06	0,038	-14,21	0,298	-12,99
861	ZINC000058547907	8.07	0,017	-14,68	0,017	-14,69
862	ZINC000045298919	8.09	10,07	-10,91	16,94	-10,60
863	ZINC000058590983	8.1	19,89	-10,51	28,75	-10,29
864	ZINC000095594986	8.1	0,017	-14,67	0,004	-15,42
865	ZINC000006718723	8.1	56,56	-9,89	882,05	-8,26
866	ZINC000028957645	8.11	0,708	-12,48	0,468	-12,73
867	ZINC000038912268	8.12	1,81	-11,93	5,15	-11,32
868	ZINC000040873425	8.14	11,40	-10,84	84,36	-9,65
869	ZINC000095597123	8.15	0,010	-14,98	0,223	-13,17
870	ZINC000036241952	8.15	0,436	-12,77	0,625	-12,56



Tablo 9. (Devam)

871	ZINC000053299143	8.16	0,023	-14,49	0,014	-14,80
872	ZINC000068243575	8.17	0,200	-13,23	0,512	-12,67
873	ZINC000040846486	8.17	3,28	-11,57	2,61	-11,71
874	ZINC000008581920	8.19	0,062	-9,83	422,89	-8,70
875	ZINC000008581919	8.19	122,91	-9,43	567,05	-8,52
876	ZINC000008581918	8.19	287,14	-8,92	832,08	-8,29
877	ZINC000053298933	8.19	0,071	-13,84	0,082	-13,76
878	ZINC000008581917	8.19	61,33	-9,84	364,98	-8,78
879	ZINC000043201999	8.23	75,05	-9,72	61,86	-9,83
880	ZINC000042923075	8.23	8,80	-10,99	53,76	-9,92
881	ZINC000008581930	8.26	488,70	-8,61	1800	-7,84
882	ZINC000055760827	8.27	1,51	-12,03	2,18	-11,82
883	ZINC000053313416	8.28	0,009	-15,03	0,004	-15,48
884	ZINC000148960964	8.28	77,32	-9,70	252,54	-9,00
885	ZINC000003815520	8.28	22,50	-10,43	58,43	-9,87
886	ZINC000028957666	8.29	0,168	-13,33	0,594	-12,59
887	ZINC000022449423	8.29	0,156	-13,38	0,377	-12,85
888	ZINC000028702769	8.3	0,120	-13,53	0,328	-12,94
889	ZINC000101499124	8.3	26,48	-10,34	79,69	-9,68
890	ZINC000096272508	8.3	24,62	-10,38	49,98	-9,96
891	ZINC000096272507	8.3	29,02	-10,28	23,33	-10,41
892	ZINC000049872201	8.3	6,23	-11,19	9,79	-10,93
893	ZINC000034150374	8.3	46,78	-10,00	73,85	-9,73
894	ZINC000003962458	8.3	1,93	-11,89	8,39	-11,02
895	ZINC000038804397	8.31	9,50	-10,94	15,38	-10,66
896	ZINC000038804395	8.31	5,79	-11,24	102,83	-9,53
897	ZINC000071295370	8.32	0,084	-13,74	0,335	-12,92
898	ZINC000095597554	8.32	0,001	-16,25	0,001	-16,14
899	ZINC000038658348	8.32	2,39	-11,76	8,78	-10,99
900	ZINC000038576766	8.33	0,178	-13,30	1,24	-12,15
901	ZINC000028957672	8.36	0,117	-13,55	0,056	-13,98
902	ZINC000071295826	8.37	0,016	-14,71	0,030	-14,35
903	ZINC000008581916	8.37	114,01	-9,47	1400	-7,98
904	ZINC000028957643	8.38	0,493	-12,70	0,330	-12,93
905	ZINC000038995988	8.4	195,53	-9,15	333,58	-8,84



Tablo 9. (Devam)

906	ZINC000043204048	8.4	0,299	-12,99	0,549	-12,63
907	ZINC000045252982	8.44	0,719	-12,47	13,38	-10,74
908	ZINC000071295739	8.44	0,019	-14,61	0,046	-14,10
909	ZINC000058649382	8.44	0,029	-14,32	0,053	-14,01
910	ZINC000043199744	8.45	20,23	-10,50	20,04	-10,50
911	ZINC000028957682	8.46	0,054	-14,00	0,111	-13,58
912	ZINC000028957678	8.46	0,055	-13,99	0,034	-14,27
913	ZINC000028957693	8.47	0,215	-13,19	0,115	-13,56
914	ZINC000095597036	8.47	0,166	-13,34	0,322	-12,95
915	ZINC000095594839	8.49	0,019	-14,62	0,050	-14,05
916	ZINC000014211201	8.52	0,085	-13,73	0,427	-12,78
917	ZINC000043207440	8.52	0,244	-13,11	1,44	-12,06
918	ZINC000040849092	8.52	7,18	-11,11	11,71	-10,82
919	ZINC000036241929	8.52	1,19	-12,17	10,83	-10,87
920	ZINC000003820040	8.52	23,53	-10,41	4,64	-11,37
921	ZINC000028957661	8.54	0,149	-13,41	0,149	-13,40
922	ZINC000003814434	8.54	794,76	-8,32	781,86	-8,33
923	ZINC000002047503	8.55	10,81	-10,87	55,90	-9,89
924	ZINC000040847968	8.56	12,14	-10,80	51,76	-9,94
925	ZINC000003815288	8.59	9,66	-10,93	51,86	-9,94
926	ZINC000028957633	8.59	0,191	-13,26	0,241	-13,12
927	ZINC000006716957	8.6	0,127	-13,50	0,617	-12,56
928	ZINC000053243704	8.62	0,009	-15,01	0,010	-14,98
929	ZINC000040836048	8.63	19,74	-10,51	40,56	-10,08
930	ZINC000053226541	8.64	0,064	-13,90	0,041	-14,17
931	ZINC000053297577	8.64	0,017	-14,66	0,007	-15,17
932	ZINC000053230322	8.64	0,085	-13,74	0,080	-13,77
933	ZINC000045245959	8.64	13,30	-10,74	54,00	-9,91
934	ZINC000013977188	8.64	28,66	-10,29	7,54	-11,08
935	ZINC000003962457	8.64	36,45	-10,15	8,93	-10,98
936	ZINC000034177219	8.68	0,126	-13,50	0,644	-12,54
937	ZINC000029042369	8.69	0,052	-14,03	0,034	-14,28
938	ZINC000053059276	8.7	0,010	-14,98	0,091	-13,69
939	ZINC000020148984	8.7	169,43	-9,24	336,85	-8,83
940	ZINC000095596512	8.72	0,005	-15,38	0,028	-14,38



Tablo 9. (Devam)

941	ZINC000040860002	8.74	6,70	-11,15	16,46	-10,62
942	ZINC000028957636	8.77	0,234	-13,14	0,248	-13,10
943	ZINC000028957676	8.77	0,106	-13,61	0,264	-13,07
944	ZINC000040860000	8.79	8,82	-10,99	15,10	-10,67
945	ZINC000053314009	8.8	0,253	-13,09	0,848	-12,38
946	ZINC000095582600	8.8	0,113	-13,57	0,379	-12,85
947	ZINC000040873641	8.8	6,52	-11,17	168,25	-9,24
948	ZINC000003816287	8.82	6,77	-11,14	1,91	-11,89
949	ZINC000095594059	8.83	0,091	-13,70	0,247	-13,11
950	ZINC000253681549	8.85	223,79	-9,07	34,67	-10,18
951	ZINC000253681558	8.85	60,18	-9,85	17,74	-10,57
952	ZINC000148961454	8.85	114,13	-9,47	237,90	-9,04
953	ZINC000028957688	8.89	0,103	-13,62	0,065	-13,90
954	ZINC000014025557	8.89	0,212	-13,20	0,254	-13,09
955	ZINC000008581934	8.92	92,40	-9,60	271,11	-8,96
956	ZINC000066128693	8.92	0,391	-12,83	4,80	-11,35
957	ZINC000043200601	8.92	38,71	-10,11	1110	-8,13
958	ZINC000019632618	8.96	0,068	-13,86	0,136	-13,46
959	ZINC000008581989	9	241,64	-9,03	628,42	-8,46
960	ZINC000095582613	9	0,020	-14,57	0,024	-14,48
961	ZINC000058563804	9	0,440	-12,76	0,651	-12,53
962	ZINC000028957698	9	0,192	-13,25	1,01	-12,27
963	ZINC000008581906	9	739,90	-8,36	1070	-8,14
964	ZINC000045245466	9.04	150,56	-9,31	355,81	-8,80
965	ZINC000095597986	9.08	0,003	-15,72	0,023	-14,51
966	ZINC000095593571	9.08	0,001	-16,18	0,001	-16,29
967	ZINC000063539823	9.1	94,70	-9,58	103,04	-9,53
968	ZINC000095593100	9.12	0,003	-15,58	0,006	-15,23
969	ZINC000023247639	9.17	7,02	-11,12	1,00	-12,28
970	ZINC000095593289	9.24	0,070	-13,85	0,035	-14,25
971	ZINC000040865903	9.3	1,84	-11,92	33,33	-10,20
972	ZINC000066128696	9.3	0,071	-13,84	0,069	-13,85
973	ZINC000028957637	9.3	0,136	-13,46	0,082	-13,76
974	ZINC000040393457	9.34	15,54	-10,65	8,49	-11,01
975	ZINC000040847468	9.34	4,86	-11,34	34,85	-10,17



Tablo 9. (Devam)

976	ZINC000040392715	9.34	2,97	-11,63	4,50	-11,39
977	ZINC000014951776	9.37	2,88	-11,65	2,51	-11,73
978	ZINC000023358242	9.37	12,74	-10,77	28,87	-10,29
979	ZINC000014951770	9.37	249,76	-9,01	687,71	-8,41
980	ZINC000023358248	9.4	19,20	-10,53	126,98	-9,41
981	ZINC000095583238	9.4	0,425	-12,78	0,057	-13,97
982	ZINC000049066567	9.4	4,13	-11,44	281,38	-8,94
983	ZINC000028957655	9.4	0,052	-14,02	0,124	-13,51
984	ZINC000036701290	9.48	0,032	-14,31	0,013	-14,82
985	ZINC000095594040	9.49	0,005	-15,32	0,012	-14,85
986	ZINC000028957649	9.52	0,235	-13,14	0,380	-12,85
987	ZINC000002047743	9.7	9,24	-10,96	14,22	-10,71
988	ZINC000095583928	9.7	0,019	-14,62	0,042	-14,15
989	ZINC000071294545	9.7	0,042	-14,15	0,020	-14,59
990	ZINC000028957631	10.21	0,100	-13,64	0,208	-13,21
991	ZINC000022448983	10.54	22,39	-10,44	431,64	-8,68
992	ZINC000058575333	10.7	0,356	-12,89	2,08	-11,84
993	ZINC000003962456	10.7	6,86	-11,14	53,64	-9,92
994	ZINC000003986735	10.8	18,83	-10,54	27,57	-10,31



Ek 3.**Tablo 10.** *In siliko* ADMET analiz sonuçları

No	Ames	Sol	SD	BBB	CYP2D6	HT	PPB	AlogP98	PSA_2D	AD
1	MD	-6,37	1	2	ZB	T	E	4,052	90,179	0
2	MD	-6,685	1	1	ZB	T	H	4,965	64,031	0
3	MD	-6,122	1	4	ZB	T	E	4,502	93,313	0
4	MD	-2,743	3	3	ZB	T	E	2,14	88,677	0
5	MD	-3,826	3	2	ZB	T	E	2,544	70,156	0
6	M	-4,888	2	1	ZB	T	E	3,731	51,941	0
7	MD	-4,703	2	4	ZB	T	E	4,113	110,329	1
8	M	-4,862	2	4	ZB	T	H	3,485	116,369	1
9	M	-3,845	3	3	ZB	T	H	2,056	108,227	0
10	M	-3,845	3	3	ZB	T	E	2,056	108,227	0
11	M	-3,858	3	3	ZB	T	E	1,288	108,592	0
12	MD	-4,725	2	3	ZB	T	E	2,28	99,296	0
13	MD	-5,438	2	4	ZB	T	H	-1,02	370,882	3
14	M	-4,085	2	3	ZB	T	H	2,339	88,606	0
15	MD	-3,601	3	3	ZB	T	E	2,548	84,709	0
16	MD	-4,725	2	3	ZB	T	E	2,28	99,296	0
17	M	-4,456	2	4	ZB	T	E	3,313	133,355	2
18	MD	-3,286	3	3	ZB	T	E	1,328	79,965	0
19	M	-7,461	1	4	ZB	T	E	6,435	107,743	2
20	M	-5,244	2	2	ZB	T	H	3,267	61,562	0
21	MD	-2,959	3	4	ZB	T	H	0,924	113,795	0
22	MD	-6,221	1	2	ZB	T	E	4,417	84,958	0
23	MD	-2,789	3	4	ZB	T	H	2,771	178,848	3
24	MD	-6,563	1	0	GB	T	H	5,553	51,941	0
25	MD	-6,879	1	4	ZB	T	E	6,209	100,913	2
26	MD	-3,076	3	3	ZB	T	H	0,798	65	0
27	MD	-6,563	1	0	ZB	T	H	5,553	51,941	0
28	MD	-7,858	1	4	ZB	T	E	7,961	100,913	3
29	M	-5,904	2	1	GB	T	E	4,789	76,704	0
30	MD	-4,736	2	4	ZB	T	E	2,51	108,532	0
31	MD	-6,121	1	1	ZB	T	H	4,559	74,458	0
32	M	-4,612	2	3	GB	T	E	1,865	103,472	0
33	M	-3,475	3	3	ZB	T	E	1,638	104,347	0



Tablo 10. (Devam)

34	MD	-3,318	3	3	ZB	T	E	2,038	77,242	0
35	M	-3,892	3	3	ZB	T	E	1,809	93,238	0
36	MD	-5,572	2	4	ZB	T	E	4,881	109,591	2
37	MD	-5,778	2	2	ZB	T	H	3,874	83,531	0
38	MD	-3,426	3	3	ZB	T	H	1,486	81,605	0
39	MD	-8,838	0	4	ZB	T	E	7,625	100,913	3
40	MD	-4,185	2	4	ZB	T	E	0,791	135,072	1
41	MD	-3,372	3	4	ZB	T	E	4,596	178,848	3
42	M	-4,617	2	3	ZB	T	H	2,742	83,531	0
43	MD	-3,659	3	4	ZB	T	H	0,876	113,966	0
44	MD	-3,246	3	3	ZB	T	E	0,757	110,086	0
45	MD	-4,315	2	3	ZB	T	E	1,816	99,296	0
46	M	-3,897	3	3	ZB	T	E	2,525	76,704	0
47	MD	-3,62	3	4	ZB	T	E	0,813	113,966	0
48	MD	-5,829	2	4	ZB	T	E	4,747	99,353	1
49	MD	-4,224	2	2	ZB	T	H	3,315	68,065	0
50	MD	-4,702	2	3	GB	T	H	2,322	87,411	0
51	M	-5,371	2	1	ZB	T	E	4,132	65,443	0
52	M	-4,624	2	3	ZB	T	H	2,484	74,601	0
53	MD	-7,41	1	4	ZB	T	H	6,748	95,188	2
54	M	-4,861	2	4	ZB	T	E	3,799	133,355	2
55	MD	-4,02	2	2	ZB	T	H	2,774	72,824	0
56	M	-5,311	2	2	ZB	T	H	2,895	76,932	0
57	MD	-3,372	3	4	ZB	T	E	4,596	178,848	3
58	MD	-5,365	2	3	ZB	T	E	2,622	93,004	0
59	M	-4,526	2	3	GB	T	E	2,51	88,606	0
60	MD	-6,952	1	1	ZB	T	H	5,58	63,318	0
61	MD	-3,93	3	4	ZB	TD	E	1,246	240,151	3
62	MD	-5,275	2	1	ZB	T	E	4,001	51,941	0
63	MD	-7,338	1	4	ZB	T	E	6,748	95,188	2
64	MD	-7,93	1	4	ZB	T	E	7,938	100,913	3
65	M	-8,246	0	4	ZB	T	E	7,625	113,467	3
66	M	-5,665	2	1	ZB	T	H	4,52	51,941	0
67	MD	-6,167	1	1	ZB	T	H	4,901	60,871	0
68	MD	-6,167	1	1	ZB	T	E	4,901	60,871	0



Tablo 10. (Devam)

69	M	-5,665	2	1	ZB	T	E	4,52	51,941	0
70	M	-5,943	2	2	ZB	T	E	3,629	77,953	0
71	MD	-4,191	2	3	ZB	T	H	2,784	80,475	0
72	MD	-4,722	2	3	ZB	T	H	2,275	99,296	0
73	MD	-8,415	0	4	ZB	T	E	7,157	113,467	3
74	M	-3,618	3	3	ZB	T	E	1,58	95,526	0
75	M	-4,536	2	4	ZB	T	E	3,467	116,369	1
76	M	-4,687	2	3	ZB	T	E	2,598	83,531	0
77	M	-5,316	2	2	ZB	T	E	2,894	76,932	0
78	MD	-5,049	2	4	ZB	T	H	3,596	97,348	0
79	MD	-2,893	3	3	ZB	TD	H	1,764	98,37	0
80	M	-4,391	2	3	ZB	T	E	2,393	83,531	0
81	MD	-2,906	3	4	ZB	TD	H	2,462	186,853	3
82	MD	-7,001	1	4	ZB	T	H	5,1	126,962	2
83	M	-3,486	3	3	ZB	T	E	0,891	108,227	0
84	MD	-4,427	2	3	ZB	T	H	2,981	87,965	0
85	M	-5,963	2	2	ZB	T	H	3,486	76,932	0
86	M	-5,108	2	4	ZB	T	E	3,621	116,369	1
87	M	-6,483	1	1	ZB	T	E	4,852	61,648	0
88	M	-4,231	2	3	ZB	T	E	2,409	74,601	0
89	M	-6,11	1	2	ZB	T	H	4,105	88,188	0
90	MD	-5,913	2	1	GB	T	E	4,841	41,372	0
91	MD	-6,288	1	2	ZB	T	E	4,543	83,388	0
92	MD	-5,133	2	3	ZB	TD	E	3,411	91,953	0
93	M	-5,25	2	2	ZB	T	E	3,112	68,166	0
94	M	-5,775	2	2	ZB	T	E	3,574	65,671	0
95	M	-4,536	2	3	ZB	T	H	2,51	88,606	0
96	MD	-6,554	1	4	ZB	T	H	4,7	83,388	0
97	MD	-4,32	2	3	ZB	T	E	3,185	97,348	0
98	MD	-7,577	1	0	ZB	T	E	6,246	51,941	1
99	MD	-7,577	1	0	ZB	T	E	6,246	51,941	1
100	M	-4,015	2	2	ZB	T	H	2,588	63,202	0
101	MD	-6,446	1	2	ZB	T	H	3,678	91,693	0
102	M	-3,664	3	3	ZB	T	E	1,634	95,782	0
103	M	-4,395	2	3	ZB	T	E	2,257	97,713	0



Tablo 10. (Devam)

104	M	-3,284	3	3	ZB	T	E	2,407	80,824	0
105	MD	-5,96	2	2	ZB	T	E	4,362	81,605	0
106	MD	-5,607	2	4	ZB	T	E	4,928	80,056	0
107	MD	-8,209	0	4	ZB	T	H	3,854	107,957	1
108	M	-6,116	1	2	ZB	T	H	4,105	88,188	0
109	MD	-6,958	1	0	ZB	T	E	5,665	51,941	0
110	MD	-6,958	1	0	ZB	T	H	5,665	51,941	0
111	M	-5,546	2	4	ZB	T	H	2,427	116,282	0
112	MD	-8,086	0	4	ZB	T	E	7,938	100,913	3
113	MD	-5,564	2	4	ZB	TD	H	5,209	104,118	2
114	MD	-4,151	2	4	ZB	T	H	1,133	126,057	0
115	MD	-5,155	2	1	ZB	T	E	3,798	54,182	0
116	M	-4,975	2	4	ZB	T	E	3,953	116,369	1
117	MD	-6,745	1	1	ZB	T	E	5,328	51,941	0
118	MD	-6,745	1	1	GB	T	H	5,328	51,941	0
119	MD	-7,881	1	4	ZB	T	E	6,903	95,188	2
120	M	-4,982	2	3	ZB	T	E	2,719	80,726	0
121	M	-4,812	2	3	ZB	T	E	2,826	82,972	0
122	MD	-6,541	1	4	GB	T	E	5,533	104,558	2
123	M	-5,555	2	4	ZB	T	E	4,107	116,369	1
124	MD	-5,348	2	1	ZB	T	H	3,883	54,877	0
125	MD	-5,348	2	1	ZB	T	H	3,883	54,877	0
126	MD	-6,47	1	1	GB	T	E	5,123	51,941	0
127	MD	-6,47	1	1	GB	T	E	5,123	51,941	0
128	MD	-5,273	2	2	ZB	T	E	3,346	68,624	0
129	M	-5,012	2	2	GB	T	H	2,82	74,601	0
130	MD	-6,084	1	4	ZB	T	H	4,114	144,468	2
131	MD	-4,009	2	2	ZB	T	E	2,447	65,357	0
132	MD	-4,27	2	2	ZB	T	E	3,521	86,087	0
133	MD	-6,206	1	4	GB	T	E	5,342	93,36	1
134	MD	-5,854	2	2	ZB	T	E	4,048	77,725	0
135	M	-4,492	2	3	ZB	T	E	1,89	88,193	0
136	MD	-4,435	2	3	ZB	T	H	3,108	97,348	0
137	M	-5,781	2	2	ZB	T	H	3,395	80,726	0
138	M	-4,421	2	3	ZB	T	E	1,984	91,902	0



Tablo 10. (Devam)

139	MD	-3,088	3	3	ZB	T	H	1,372	84,517	0
140	M	-4,61	2	3	ZB	T	H	2,742	83,531	0
141	MD	-4,982	2	2	ZB	T	E	3,439	63,202	0
142	MD	-4,982	2	2	ZB	T	H	3,439	63,202	0
143	M	-4,654	2	3	ZB	T	H	2,183	76,932	0
144	M	-3,564	3	3	ZB	T	E	0,953	108,227	0
145	MD	-5,684	2	2	ZB	T	E	4,216	86,543	0
146	MD	-5,684	2	2	ZB	T	E	4,216	86,543	0
147	M	-5,084	2	3	ZB	T	H	2,404	103,472	0
148	M	-5,191	2	3	ZB	T	E	2,66	91,902	0
149	M	-4,077	2	3	ZB	T	E	2,166	82,972	0
150	M	-4,002	2	3	ZB	T	E	1,196	99,454	0
151	M	-5,974	2	2	ZB	T	E	3,486	76,932	0
152	MD	-4,367	2	3	ZB	T	E	2,864	82,525	0
153	MD	-5,42	2	4	ZB	T	H	4,835	116,054	2
154	MD	-4,585	2	4	GB	T	H	3,333	114,82	1
155	MD	-5,717	2	1	GB	T	E	4,374	51,941	0
156	MD	-5,717	2	1	ZB	T	E	4,374	51,941	0
157	MD	-4,92	2	4	ZB	T	E	3,548	101,731	0
158	MD	-7,245	1	4	ZB	T	H	5,381	74,458	1
159	MD	-5,312	2	1	ZB	T	H	4,496	61,563	0
160	MD	-5,029	2	3	ZB	T	E	2,978	99,576	0
161	M	-5,482	2	2	ZB	T	E	4,052	74,458	0
162	M	-4,647	2	3	ZB	T	E	2,595	86,486	0
163	MD	-4,169	2	2	ZB	T	E	2,986	70,955	0
164	M	-4,945	2	2	ZB	T	E	3,687	85,634	0
165	MD	-6,575	1	1	ZB	T	H	5,384	51,941	0
166	MD	-4,862	2	2	ZB	T	H	4	86,087	0
167	MD	-6,575	1	1	ZB	T	E	5,384	51,941	0
168	MD	-4,972	2	1	ZB	T	H	4,411	76,189	0
169	MD	-8,323	0	4	ZB	T	H	6,802	51,941	2
170	MD	-4,583	2	2	ZB	TD	E	3,401	77,149	0
171	MD	-8,323	0	4	ZB	T	H	6,802	51,941	2
172	M	-3,319	3	3	ZB	T	H	1,821	86,486	0
173	MD	-3,986	3	1	ZB	T	E	2,918	46,593	0



Tablo 10. (Devam)

174	MD	-4,169	2	2	ZB	T	E	2,986	70,955	0
175	MD	-5,676	2	4	ZB	T	E	4,169	95,777	0
176	M	-4,242	2	3	ZB	T	H	2,409	74,601	0
177	M	-3,687	3	3	ZB	T	E	2,184	86,486	0
178	M	-7,819	1	4	ZB	T	E	6,435	95,188	2
179	M	-7,4	1	4	ZB	T	E	5,967	107,743	2
180	MD	-3,839	3	4	ZB	TD	E	3,113	177,923	3
181	MD	-6,845	1	1	ZB	T	E	5,203	74,458	0
182	MD	-4,834	2	1	ZB	T	H	3,683	41,372	0
183	MD	-4,797	2	2	GB	T	H	3,223	63,202	0
184	MD	-4,797	2	2	GB	T	E	3,223	63,202	0
185	M	-5,809	2	2	ZB	T	E	3,666	74,601	0
186	MD	-4,159	2	4	ZB	TD	E	3,935	139,807	2
187	M	-5,142	2	2	ZB	T	H	3,158	74,601	0
188	MD	-6,345	1	4	ZB	T	H	3,802	134,925	2
189	MD	-4,495	2	4	ZB	T	E	2,39	148,627	2
190	MD	-5,314	2	4	ZB	T	E	4,137	97,348	0
191	MD	-3,179	3	3	ZB	T	E	2,013	72,813	0
192	M	-5,789	2	2	ZB	T	E	3,288	76,932	0
193	M	-4,306	2	3	GB	T	E	1,993	80,726	0
194	MD	-4,729	2	1	ZB	T	H	3,583	46,593	0
195	M	-3,982	3	2	GB	T	H	2,658	73,133	0
196	MD	-4,955	2	1	ZB	T	E	3,866	60,871	0
197	MD	-4,955	2	1	GB	T	H	3,866	60,871	0
198	M	-3,919	3	3	ZB	T	H	2,167	95,416	0
199	M	-5,985	2	1	GB	T	E	4,532	51,941	0
200	M	-5,985	2	1	ZB	T	H	4,532	51,941	0
201	MD	-5,974	2	1	ZB	T	H	4,607	42,483	0
202	M	-4,596	2	3	ZB	T	E	2,103	82,28	0
203	MD	-5,974	2	1	ZB	T	E	4,607	42,483	0
204	MD	-6,143	1	2	ZB	TD	E	3,658	69,715	0
205	MD	-6,366	1	1	ZB	T	H	4,717	74,458	0
206	MD	-7,324	1	4	ZB	T	E	5,465	74,458	1
207	MD	-6,208	1	1	ZB	T	E	4,917	51,941	0
208	MD	-6,208	1	1	ZB	T	E	4,917	51,941	0



Tablo 10. (Devam)

209	M	-4,854	2	2	ZB	T	E	3,92	89,041	0
210	MD	-5,746	2	2	ZB	T	E	4,01	72,721	0
211	M	-4,814	2	3	ZB	T	H	2,596	82,972	0
212	M	-4,565	2	3	ZB	T	H	2,211	83,531	0
213	M	-4,811	2	4	ZB	T	E	3,582	99,639	0
214	MD	-6,186	1	4	ZB	T	E	5,139	103,6	2
215	MD	-5,001	2	3	ZB	T	E	2,731	99,296	0
216	MD	-5,001	2	3	ZB	T	H	2,731	99,296	0
217	MD	-5,423	2	1	ZB	T	H	4,549	52,632	0
218	MD	-6,968	1	0	ZB	T	E	5,665	51,941	0
219	MD	-6,968	1	0	ZB	T	E	5,665	51,941	0
220	MD	-6,047	1	1	ZB	T	E	5,154	61,563	0
221	M	-6,311	1	4	ZB	T	E	7,737	159,997	3
222	MD	-7,9	1	4	ZB	T	E	6,479	104,484	2
223	MD	-4,896	2	4	ZB	T	H	3,651	97,348	0
224	M	-4,862	2	2	ZB	T	H	2,608	65,671	0
225	M	-5,964	2	1	ZB	T	E	4,977	51,941	0
226	M	-4,092	2	3	ZB	T	H	1,674	106,053	0
227	M	-5,964	2	1	GB	T	H	4,977	51,941	0
228	MD	-7,232	1	4	GB	T	E	-0,486	341,136	3
229	MD	-5,393	2	1	ZB	T	H	3,898	63,202	0
230	MD	-5,393	2	1	ZB	T	H	3,898	63,202	0
231	M	-4,606	2	3	ZB	T	E	3,241	89,416	0
232	MD	-5,362	2	4	GB	TD	E	1,971	234,736	3
233	M	-5,985	2	4	ZB	T	E	3,97	100,998	0
234	MD	-6,057	1	2	ZB	T	H	3,676	93,924	0
235	M	-3,802	3	4	GB	T	E	2,062	109,421	0
236	MD	-8,286	0	4	GB	T	E	4,754	116,888	2
237	MD	-7,561	1	0	ZB	T	E	6,246	51,941	1
238	MD	-7,561	1	0	ZB	T	E	6,246	51,941	1
239	M	-5,876	2	1	ZB	T	E	4,731	76,704	0
240	MD	-4,962	2	4	ZB	TD	H	4,728	92,871	1
241	MD	-4,367	2	3	ZB	T	H	2,741	77,121	0
242	MD	-7,354	1	0	ZB	T	E	6,084	51,941	1
243	MD	-7,354	1	0	ZB	T	E	6,084	51,941	1



Tablo 10. (Devam)

244	MD	-5,26	2	2	ZB	T	E	4,262	86,087	0
245	M	-4,927	2	4	ZB	T	H	4,016	123,518	2
246	M	-4,678	2	3	ZB	T	H	2,864	80,412	0
247	MD	-4,658	2	3	ZB	T	E	2,214	99,296	0
248	MD	-4,658	2	3	ZB	T	E	2,214	99,296	0
249	MD	-6,309	1	1	ZB	TD	E	5,148	59,694	0
250	MD	-5,39	2	2	ZB	T	E	3,675	94,228	0
251	MD	-6,655	1	4	ZB	T	E	5,552	74,373	1
252	MD	-6,238	1	4	ZB	TD	H	4,905	85,634	0
253	MD	-6,586	1	1	ZB	T	H	5,384	51,941	0
254	MD	-6,586	1	1	ZB	T	E	5,384	51,941	0
255	MD	-5,954	2	1	ZB	T	H	4,498	63,132	0
256	M	-5	2	3	ZB	T	H	2,612	76,932	0
257	MD	-4,366	2	4	ZB	T	E	3,513	115,314	1
258	MD	-6,149	1	4	ZB	TD	H	4,829	85,634	0
259	MD	-3,769	3	2	ZB	T	H	2,644	72,132	0
260	MD	-4,487	2	3	ZB	T	E	2,947	100,775	0
261	MD	-6,957	1	4	ZB	T	E	6,441	83,074	2
262	M	-5,171	2	3	ZB	T	E	3,069	83,531	0
263	M	-5,319	2	2	ZB	T	H	4,189	76,704	0
264	MD	-5,347	2	1	ZB	T	E	3,895	51,413	0
265	MD	-5,291	2	1	GB	T	E	3,834	51,413	0
266	MD	-5,291	2	1	GB	T	E	3,834	51,413	0
267	MD	-5,347	2	1	ZB	T	E	3,895	51,413	0
268	M	-3,721	3	3	GB	T	E	1,963	109,421	0
269	MD	-5,041	2	2	ZB	T	H	3,512	64,866	0
270	MD	-4,887	2	2	ZB	T	H	3,644	80,056	0
271	M	-7,193	1	4	ZB	T	E	4,959	97,25	1
272	MD	-3,573	3	4	ZB	T	E	2,927	116,766	0
273	MD	-6,05	1	1	ZB	T	E	5,17	52,632	0
274	M	-5,862	2	2	ZB	T	H	3,405	78,225	0
275	M	-5,704	2	1	ZB	T	H	4,327	51,941	0
276	M	-5,704	2	1	ZB	T	E	4,327	51,941	0
277	MD	-7,304	1	4	ZB	T	E	6,989	68,795	2
278	MD	-7,894	1	4	ZB	TD	E	7,667	77,197	3



Tablo 10. (Devam)

279	MD	-4,374	2	3	ZB	T	E	3,108	92,029	0
280	MD	-5,423	2	4	ZB	T	E	2,949	139,755	2
281	MD	-6,46	1	4	ZB	T	H	6,029	92,866	2
282	MD	-4,915	2	3	ZB	T	H	3,265	90,53	0
283	MD	-6,376	1	0	ZB	T	E	5,063	42,483	0
284	MD	-6,376	1	0	ZB	T	H	5,063	42,483	0
285	M	-5,802	2	1	ZB	T	H	4,665	51,941	0
286	M	-5,802	2	1	ZB	T	E	4,665	51,941	0
287	MD	-6,497	1	0	ZB	T	H	5,119	41,372	0
288	MD	-4,529	2	4	ZB	T	H	3,493	124,857	1
289	M	-5,378	2	2	ZB	T	E	3,417	83,531	0
290	M	-4,54	2	3	ZB	T	E	2,376	92,461	0
291	M	-5,987	2	2	ZB	T	E	3,601	71,019	0
292	MD	-3,083	3	3	ZB	T	H	0,981	108,974	0
293	MD	-4,444	2	3	ZB	T	E	3,498	95,017	0
294	MD	-7,289	1	4	ZB	T	E	5,645	75,31	1
295	MD	-3,769	3	2	ZB	T	E	2,691	63,046	0
296	M	-5,411	2	2	ZB	T	E	4,173	85,634	0
297	M	-8,689	0	4	ZB	T	E	5,279	79,321	1
298	MD	-5,234	2	1	ZB	T	H	4,142	41,372	0
299	MD	-4,87	2	1	ZB	T	H	3,408	50,764	0
300	MD	-6,114	1	1	ZB	T	E	4,854	76,704	0
301	M	-5,722	2	2	ZB	T	E	4,169	73,546	0
302	MD	-6,824	1	4	ZB	T	E	5,689	103,773	2
303	MD	-7,004	1	0	GB	T	H	5,842	51,941	1
304	MD	-7,004	1	0	GB	T	H	5,842	51,941	1
305	M	-3,159	3	3	GB	T	E	1,235	105,123	0
306	M	-2,854	3	3	ZB	T	E	1,141	81,519	0
307	MD	-6,371	1	4	GB	T	E	3,398	107,957	0
308	M	-5,609	2	2	ZB	T	E	3,318	74,601	0
309	M	-5,785	2	2	ZB	T	E	3,288	76,932	0
310	MD	-6,762	1	0	ZB	T	H	5,835	52,632	1
311	MD	-4,487	2	3	ZB	T	H	3,389	97,348	0
312	M	-4,296	2	3	ZB	T	E	2,801	86,543	0
313	M	-5,726	2	1	ZB	T	H	4,374	51,941	0



Tablo 10. (Devam)

314	M	-5,726	2	1	ZB	T	H	4,374	51,941	0
315	M	-3,88	3	4	GB	T	E	1,211	113,026	0
316	MD	-6,683	1	0	ZB	T	H	5,342	43,299	0
317	M	-3,475	3	3	ZB	T	H	2,172	73,133	0
318	MD	-5,681	2	4	ZB	T	E	3,298	107,957	0
319	MD	-3,793	3	3	ZB	T	E	2,266	89,89	0
320	M	-6,259	1	1	ZB	T	E	4,738	51,941	0
321	M	-6,259	1	1	ZB	T	H	4,738	51,941	0
322	MD	-4,287	2	4	ZB	T	E	1,67	113,026	0
323	M	-5,202	2	2	ZB	T	E	2,925	71,019	0
324	M	-4,421	2	3	ZB	T	E	2,391	82,972	0
325	MD	-4,071	2	3	ZB	T	E	2,721	78,253	0
326	MD	-5,247	2	2	ZB	T	E	3,795	71,482	0
327	MD	-6,757	1	1	ZB	T	H	5,28	51,941	0
328	MD	-6,757	1	1	ZB	T	H	5,28	51,941	0
329	MD	-5,208	2	2	ZB	T	E	3,682	63,202	0
330	MD	-5,208	2	2	ZB	T	E	3,682	63,202	0
331	M	-4,173	2	3	GB	T	E	2,389	86,486	0
332	MD	-5,998	2	1	GB	T	H	5,364	69,242	0
333	MD	-5,174	2	1	ZB	T	H	4,177	41,372	0
334	MD	-6,474	1	1	ZB	T	E	5,075	51,941	0
335	MD	-6,474	1	1	ZB	T	E	5,075	51,941	0
336	M	-3,475	3	3	ZB	T	E	2,172	73,133	0
337	MD	-5,121	2	2	ZB	TD	E	3,349	58,641	0
338	MD	-7,388	1	0	ZB	T	E	6,054	51,941	1
339	MD	-7,388	1	0	ZB	T	H	6,054	51,941	1
340	M	-4,888	2	3	ZB	T	H	3,192	95,416	0
341	M	-5,831	2	2	GB	T	E	3,539	65,671	0
342	MD	-4,219	2	2	GB	T	H	2,83	50,764	0
343	MD	-2,812	3	3	ZB	T	H	1,093	91,673	0
344	MD	-5,449	2	2	GB	T	E	3,805	72,721	0
345	MD	-5,955	2	1	ZB	T	H	4,726	51,941	0
346	MD	-6,243	1	1	ZB	T	H	5,263	64,224	0
347	MD	-3,627	3	3	ZB	T	E	2,6	99,928	0
348	MD	-5,955	2	1	GB	T	E	4,726	51,941	0



Tablo 10. (Devam)

349	MD	-6,243	1	1	GB	T	E	5,263	64,224	0
350	M	-5,528	2	4	ZB	T	H	3,169	110,302	0
351	MD	-5,658	2	4	ZB	T	E	4,124	99,466	0
352	MD	-4,959	2	2	ZB	T	E	3,528	66,267	0
353	M	-4,64	2	3	ZB	T	E	2,615	74,601	0
354	M	-3,329	3	3	ZB	T	E	1,738	96,193	0
355	MD	-5,093	2	1	GB	T	E	4,01	60,871	0
356	MD	-3,147	3	3	GB	T	H	1,428	98,085	0
357	MD	-5,093	2	1	ZB	T	H	4,01	60,871	0
358	M	-5,067	2	3	ZB	T	E	2,729	78,225	0
359	MD	-6,532	1	0	ZB	T	E	5,849	51,941	1
360	M	-3,242	3	3	ZB	T	E	1,441	95,416	0
361	M	-6,486	1	4	ZB	T	H	4,284	97,25	0
362	MD	-4,161	2	2	ZB	T	H	2,511	55,891	0
363	MD	-6,532	1	0	ZB	T	E	5,849	51,941	1
364	MD	-3,981	3	3	ZB	T	E	2,554	74,287	0
365	M	-4,375	2	3	GB	T	E	2,555	75,378	0
366	MD	-6,977	1	4	ZB	T	E	5,489	85,634	1
367	M	-4,624	2	3	ZB	T	E	2,069	91,987	0
368	MD	-5,443	2	4	ZB	T	H	3,88	103,956	0
369	MD	-5,759	2	1	ZB	T	H	4,354	51,413	0
370	MD	-5,759	2	1	ZB	T	E	4,354	51,413	0
371	M	-4,053	2	3	ZB	T	H	2,552	87,965	0
372	MD	-4,249	2	3	ZB	T	H	1,634	99,296	0
373	M	-5,203	2	2	GB	T	E	3,295	65,671	0
374	MD	-6,844	1	4	GB	T	H	5,459	86,079	1
375	M	-3,842	3	3	ZB	T	H	1,175	99,296	0
376	MD	-5,096	2	3	GB	T	E	3,326	94,228	0
377	MD	-6,949	1	4	GB	T	E	3,576	107,957	0
378	MD	-5,609	2	2	ZB	T	E	3,825	88,757	0
379	MD	-5,253	2	4	ZB	T	H	4,07	122,806	2
380	M	-5,42	2	3	ZB	T	E	2,745	91,987	0
381	M	-5,901	2	1	ZB	T	E	4,149	68,162	0
382	M	-4,205	2	3	ZB	T	E	2,086	91,673	0
383	MD	-4,418	2	3	ZB	T	E	2,712	82,657	0



Tablo 10. (Devam)

384	MD	-7,808	1	4	ZB	T	E	6,192	84,771	2
385	MD	-5,292	2	2	ZB	T	H	4,165	76,704	0
386	MD	-5,72	2	1	ZB	T	H	4,374	51,941	0
387	MD	-5,046	2	3	ZB	TD	E	2,906	82,657	0
388	M	-1,804	4	3	ZB	T	E	-0,587	79,111	0
389	MD	-5,72	2	1	ZB	T	E	4,374	51,941	0
390	MD	-4,029	2	4	ZB	T	H	2,419	109,421	0
391	MD	-5,912	2	4	ZB	TD	H	4,92	85,039	0
392	MD	-5,912	2	4	ZB	TD	E	4,92	85,039	0
393	MD	-5,103	2	4	ZB	T	E	3,12	107,957	0
394	MD	-4,301	2	3	ZB	T	E	2,42	88,188	0
395	MD	-4,398	2	4	ZB	T	E	2,194	114,728	0
396	MD	-6,353	1	1	ZB	T	E	5,376	52,632	0
397	MD	-5,408	2	1	ZB	T	H	4,549	52,632	0
398	MD	-5,595	2	2	ZB	TD	H	3,947	90,764	0
399	MD	-6,367	1	1	ZB	T	E	5,185	51,941	0
400	MD	-6,367	1	1	ZB	T	H	5,185	51,941	0
401	MD	-6,827	1	0	GB	T	H	5,758	51,941	0
402	MD	-6,827	1	0	ZB	T	E	5,758	51,941	0
403	MD	-3,067	3	3	ZB	T	H	1,36	103,244	0
404	MD	-6,697	1	1	ZB	T	H	5,389	51,941	0
405	MD	-6,697	1	1	GB	T	E	5,389	51,941	0
406	MD	-6,97	1	0	ZB	T	E	5,595	51,941	0
407	MD	-6,97	1	0	ZB	T	E	5,595	51,941	0
408	M	-4,888	2	2	ZB	T	H	3,703	76,704	0
409	MD	-5,707	2	1	ZB	T	E	4,699	42,483	0
410	MD	-5,707	2	1	ZB	T	E	4,699	42,483	0
411	MD	-6,035	1	1	ZB	T	E	5,17	52,632	0
412	M	-5,363	2	2	ZB	T	E	4,189	76,704	0
413	M	-5,325	2	4	ZB	T	E	3,058	115,459	0
414	MD	-6,912	1	1	GB	T	H	5,362	64,224	0
415	MD	-6,912	1	1	ZB	T	H	5,362	64,224	0
416	MD	-7,099	1	4	ZB	T	E	6,623	124,973	2
417	MD	-6,659	1	0	GB	T	E	5,641	51,941	0
418	MD	-6,659	1	0	ZB	T	E	5,641	51,941	0



Tablo 10. (Devam)

419	MD	-4,656	2	2	ZB	TD	H	3,381	73,796	0
420	MD	-5,129	2	2	ZB	T	H	3,481	81,601	0
421	MD	-4,798	2	4	ZB	T	E	4,091	163,349	3
422	MD	-4,943	2	4	ZB	TD	E	2,674	115,988	0
423	MD	-6,345	1	1	ZB	T	E	5,376	52,632	0
424	MD	-6,85	1	1	GB	T	E	4,708	67,573	0
425	MD	-5,447	2	1	ZB	T	E	4,169	51,941	0
426	MD	-5,447	2	1	ZB	T	H	4,169	51,941	0
427	MD	-7,713	1	0	GB	T	H	5,843	59,317	1
428	MD	-6,986	1	0	GB	T	E	6,039	51,941	1
429	MD	-6,986	1	0	ZB	T	H	6,039	51,941	1
430	MD	-4,295	2	1	ZB	T	H	3,24	52,632	0
431	MD	-7,221	1	0	ZB	T	E	6,217	51,941	1
432	MD	-7,221	1	0	ZB	T	H	6,217	51,941	1
433	MD	-7,441	1	4	ZB	T	H	5,282	76,15	0
434	MD	-5,435	2	1	GB	TD	E	4,347	64,224	0
435	MD	-5,435	2	1	GB	TD	E	4,347	64,224	0
436	MD	-6,953	1	0	ZB	T	E	5,642	51,941	0
437	MD	-6,953	1	0	ZB	T	H	5,642	51,941	0
438	M	-5,923	2	0	ZB	T	E	5,048	42,483	0
439	M	-4,065	2	3	ZB	T	E	1,346	107,105	0
440	M	-5,923	2	0	ZB	T	E	5,048	42,483	0
441	M	-4,699	2	4	ZB	T	E	1,862	118,527	0
442	MD	-6,695	1	0	ZB	T	E	5,437	51,941	0
443	MD	-6,695	1	0	ZB	T	H	5,437	51,941	0
444	MD	-7,241	1	0	ZB	T	H	6,217	51,941	1
445	MD	-7,241	1	0	GB	T	E	6,217	51,941	1
446	M	-6,178	1	1	GB	T	E	5,325	51,941	0
447	M	-6,178	1	1	ZB	T	E	5,325	51,941	0
448	MD	-6,688	1	4	ZB	T	H	3,854	107,957	1
449	MD	-4,748	2	4	ZB	T	H	2,51	108,532	0
450	M	-5,307	2	1	ZB	T	E	4,141	55,293	0
451	M	-5,307	2	1	ZB	T	E	4,141	55,293	0
452	M	-6,101	1	1	GB	T	E	5,121	51,941	0
453	M	-6,101	1	1	GB	T	E	5,121	51,941	0



Tablo 10. (Devam)

454	M	-5,007	2	3	GB	T	E	3,009	83,531	0
455	M	-3,555	3	3	ZB	T	H	0,902	91,987	0
456	MD	-4,851	2	2	ZB	T	H	4	86,087	0
457	MD	-6,319	1	0	ZB	T	E	5,363	42,483	0
458	M	-2,841	3	3	ZB	T	H	1,414	75,001	0
459	MD	-6,119	1	4	ZB	T	H	3,926	125,73	2
460	MD	-6,364	1	1	ZB	T	E	5,215	60,871	0
461	MD	-6,364	1	1	ZB	T	H	5,215	60,871	0
462	MD	-6,319	1	0	ZB	T	H	5,363	42,483	0
463	MD	-4,844	2	2	ZB	T	E	3,429	76,704	0
464	MD	-5,993	2	1	GB	TD	E	4,824	59,288	0
465	MD	-5,601	2	1	GB	T	E	4,722	76,127	0
466	M	-4,97	2	3	ZB	T	H	2,719	80,726	0
467	M	-3,759	3	3	ZB	T	E	1,113	99,296	0
468	MD	-6,473	1	2	ZB	T	E	3,825	71,768	0
469	MD	-4,904	2	4	ZB	T	E	3,382	100,972	0
470	MD	-4,897	2	2	GB	T	E	3,773	81,434	0
471	MD	-5,249	2	2	GB	T	E	4,262	86,087	0
472	MD	-6,279	1	0	ZB	T	H	5,572	42,483	0
473	MD	-5,466	2	4	ZB	T	H	4,957	92,866	1
474	MD	-5,234	2	2	ZB	T	E	3,723	75,857	0
475	M	-6,079	1	2	ZB	T	E	3,675	80,726	0
476	M	-4,874	2	1	ZB	T	E	3,31	54,766	0
477	M	-4,874	2	1	ZB	T	H	3,31	54,766	0
478	MD	-6,279	1	0	ZB	T	H	5,572	42,483	0
479	MD	-4,114	2	2	ZB	T	E	3,041	61,563	0
480	M	-4,375	2	3	ZB	T	E	2,255	98,554	0
481	MD	-6,111	1	1	ZB	TD	E	5,379	64,224	0
482	MD	-6,111	1	1	ZB	TD	E	5,379	64,224	0
483	MD	-6,7	1	0	ZB	T	E	5,697	51,941	0
484	MD	-6,7	1	0	ZB	T	H	5,697	51,941	0
485	MD	-6,362	1	1	ZB	T	H	5,376	52,632	0
486	MD	-6,429	1	1	ZB	T	E	5,231	51,941	0
487	M	-6,483	1	1	ZB	T	H	5,075	51,941	0
488	M	-6,483	1	1	ZB	T	H	5,075	51,941	0



Tablo 10. (Devam)

489	MD	-6,429	1	1	ZB	T	E	5,231	51,941	0
490	MD	-6,112	1	4	ZB	T	H	4,475	95,274	0
491	M	-3,889	3	3	ZB	T	H	1,663	101,141	0
492	MD	-4,498	2	3	ZB	T	E	3,389	97,348	0
493	MD	-6,69	1	0	ZB	T	E	5,437	51,941	0
494	M	-4,934	2	1	ZB	T	E	3,998	41,372	0
495	MD	-6,69	1	0	ZB	T	H	5,437	51,941	0
496	MD	-6,323	1	4	ZB	T	E	5,521	90,536	1
497	M	-6,243	1	1	ZB	T	E	5,393	51,941	0
498	M	-6,243	1	1	ZB	T	E	5,393	51,941	0
499	MD	-7,073	1	4	ZB	T	E	5,742	91,226	2
500	MD	-5,365	2	1	ZB	T	E	3,939	64,133	0
501	MD	-5,188	2	1	ZB	T	H	4,177	41,372	0
502	MD	-4,889	2	3	ZB	T	H	3,049	82,744	0
503	MD	-6,403	1	1	ZB	T	E	4,991	51,941	0
504	MD	-6,403	1	1	ZB	T	E	4,991	51,941	0
505	M	-2,846	3	3	ZB	T	E	0,562	80,03	0
506	MD	-6,153	1	2	ZB	T	H	4,61	82,463	0
507	M	-3,5	3	3	ZB	T	H	1,944	86,486	0
508	MD	-6,154	1	4	ZB	TD	E	5,701	82,052	1
509	M	-5,765	2	2	ZB	T	E	3,395	80,726	0
510	MD	-3,571	3	3	ZB	T	E	1,665	86,78	0
511	MD	-6,625	1	1	ZB	T	E	4,516	68,267	0
512	MD	-6,82	1	0	ZB	T	E	5,758	51,941	0
513	MD	-6,82	1	0	ZB	T	H	5,758	51,941	0
514	MD	-5,561	2	1	ZB	T	H	4,203	65,474	0
515	MD	-6,827	1	0	ZB	T	E	5,919	52,632	1
516	M	-6,114	1	4	ZB	T	H	5,682	80,056	1
517	MD	-4,218	2	2	ZB	TD	H	3,521	85,567	0
518	MD	-6,941	1	0	ZB	T	E	5,642	51,941	0
519	MD	-6,941	1	0	ZB	T	H	5,642	51,941	0
520	MD	-7,232	1	0	ZB	T	H	5,8	51,941	1
521	MD	-7,232	1	0	GB	T	E	5,8	51,941	1
522	MD	-7,512	1	4	ZB	T	E	6,076	77,197	1
523	MD	-6,345	1	1	GB	T	E	5,376	52,632	0



Tablo 10. (Devam)

524	MD	-8,572	0	4	ZB	T	H	6,469	75,926	2
525	MD	-5,43	2	4	ZB	T	E	3,576	107,957	0
526	M	-5,756	2	4	ZB	T	E	4,606	95,456	1
527	M	-3,318	3	4	ZB	T	E	1,437	113,026	0
528	MD	-4,973	2	2	ZB	T	E	3,612	63,777	0
529	MD	-7,098	1	4	ZB	T	E	4,967	99,038	1
530	M	-6,461	1	4	ZB	T	H	5,098	76,704	0
531	M	-4,969	2	3	GB	T	H	2,719	80,726	0
532	MD	-6,815	1	0	GB	T	E	5,758	51,941	0
533	MD	-6,815	1	0	ZB	T	E	5,758	51,941	0
534	MD	-5,372	2	3	ZB	T	E	3,295	91,028	0
535	MD	-5,692	2	1	ZB	TD	H	4,621	67,571	0
536	M	-5,243	2	2	ZB	T	H	3,908	76,704	0
537	MD	-5,981	2	1	ZB	T	E	4,58	51,941	0
538	MD	-5,981	2	1	ZB	T	E	4,58	51,941	0
539	MD	-6,41	1	1	ZB	T	E	5,039	51,941	0
540	MD	-6,41	1	1	ZB	T	E	5,039	51,941	0
541	MD	-4,536	2	2	ZB	TD	E	3,401	77,149	0
542	MD	-7,231	1	0	GB	T	H	6,217	51,941	1
543	MD	-7,231	1	0	ZB	T	H	6,217	51,941	1
544	M	-3,88	3	4	ZB	T	E	1,211	113,026	0
545	MD	-4,728	2	2	ZB	T	H	4,074	76,704	0
546	MD	-5,629	2	1	GB	T	H	4,695	61,563	0
547	MD	-6,566	1	1	GB	T	E	5,376	51,941	0
548	MD	-6,566	1	1	GB	T	H	5,376	51,941	0
549	MD	-6,029	1	1	GB	T	H	5,154	61,563	0
550	M	-6,142	1	4	ZB	T	E	4,507	113,647	1
551	MD	-6,677	1	1	ZB	T	E	5,196	51,941	0
552	MD	-6,677	1	1	ZB	T	E	5,196	51,941	0
553	MD	-4,056	2	3	ZB	T	H	2,152	91,588	0
554	MD	-4,262	2	4	ZB	T	E	3,114	103,367	0
555	MD	-6,144	1	2	ZB	T	E	4,61	82,463	0
556	M	-3,491	3	3	ZB	T	E	1,79	95,416	0
557	MD	-6,07	1	4	ZB	T	E	4,762	89,514	0
558	M	-4,752	2	3	ZB	T	E	2,612	83,531	0



Tablo 10. (Devam)

559	MD	-6,458	1	4	ZB	T	H	3,881	125,234	2
560	MD	-4,788	2	1	ZB	T	H	3,718	41,372	0
561	MD	-5,944	2	1	ZB	T	E	4,917	52,632	0
562	M	-4,696	2	3	ZB	T	E	2,573	91,673	0
563	MD	-5,368	2	2	GB	TD	E	3,513	65,357	0
564	M	-5,764	2	2	ZB	T	H	3,395	80,726	0
565	MD	-6,054	1	1	GB	T	H	4,852	55,293	0
566	MD	-6,054	1	1	GB	T	E	4,852	55,293	0
567	MD	-3,308	3	3	GB	T	E	1,477	108,375	0
568	M	-6,291	1	3	GB	T	E	3,096	91,368	0
569	M	-5,269	2	4	ZB	T	E	3,118	115,956	0
570	M	-7,189	1	4	ZB	T	E	5,564	180,062	3
571	M	-4,56	2	3	ZB	T	H	3,194	86,486	0
572	M	-4,56	2	3	ZB	T	H	3,194	86,486	0
573	MD	-6,777	1	4	ZB	T	E	4,385	103,244	1
574	MD	-6,117	1	4	ZB	T	H	4,475	95,274	0
575	MD	-6,335	1	1	ZB	T	H	5,147	72,757	0
576	MD	-6,335	1	1	ZB	T	E	5,147	72,757	0
577	MD	-7,573	1	4	ZB	T	H	6,549	72,757	2
578	MD	-7,573	1	4	ZB	T	H	6,549	72,757	2
579	MD	-5,971	2	1	GB	TD	E	4,522	64,224	0
580	MD	-6,353	1	1	GB	TD	E	5,216	64,224	0
581	MD	-6,648	1	4	ZB	T	E	4,713	102,002	1
582	M	-4,053	2	3	ZB	T	H	2,552	87,965	0
583	MD	-7,73	1	4	ZB	T	E	6,343	51,941	1
584	MD	-7,73	1	4	ZB	T	E	6,343	51,941	1
585	MD	-7,928	1	4	ZB	T	E	6,926	51,941	2
586	MD	-7,928	1	4	ZB	T	E	6,926	51,941	2
587	MD	-3,568	3	3	ZB	T	E	2,083	65,357	0
588	MD	-6,881	1	0	ZB	T	H	5,581	51,941	0
589	MD	-6,881	1	0	ZB	T	H	5,581	51,941	0
590	M	-5,419	2	3	ZB	T	E	2,745	91,987	0
591	MD	-6,205	1	4	GB	TD	E	4,831	98,184	1
592	MD	-6,205	1	4	ZB	TD	E	4,831	98,184	1
593	MD	-7,112	1	4	ZB	TD	H	5,732	89,448	2



Tablo 10. (Devam)

594	MD	-5,767	2	1	ZB	T	H	4,454	41,372	0
595	MD	-3,931	3	3	ZB	T	E	1,773	91,673	0
596	MD	-4,732	2	2	ZB	T	E	3,319	65,357	0
597	MD	-6,431	1	4	ZB	TD	E	4,864	100,709	1
598	MD	-6,755	1	0	ZB	T	E	5,901	51,941	1
599	MD	-4,287	2	4	ZB	T	E	1,67	113,026	0
600	MD	-4,774	2	1	ZB	T	H	3,718	41,372	0
601	MD	-5,617	2	4	ZB	TD	H	4,601	85,039	0
602	MD	-5,609	2	1	ZB	T	E	4,567	53,425	0
603	MD	-7,164	1	4	ZB	TD	H	5,925	72,147	1
604	MD	-6,755	1	0	ZB	T	H	5,901	51,941	1
605	MD	-5,786	2	4	ZB	T	E	5,299	154,866	3
606	MD	-5,482	2	2	ZB	T	H	4,426	83,409	0
607	MD	-6,895	1	4	ZB	T	H	5,874	72,757	1
608	MD	-6,895	1	4	ZB	T	E	5,874	72,757	1
609	MD	-7,081	1	4	ZB	TD	E	5,964	64,224	1
610	MD	-7,081	1	4	ZB	TD	E	5,964	64,224	1
611	MD	-4,885	2	4	ZB	T	H	3,651	97,348	0
612	MD	-4,171	2	3	ZB	T	E	2,285	81,982	0
613	MD	-7,002	1	4	ZB	T	E	5,88	64,224	1
614	MD	-7,002	1	4	ZB	T	E	5,88	64,224	1
615	MD	-6,401	1	1	ZB	T	E	5,039	51,941	0
616	MD	-6,401	1	1	GB	T	E	5,039	51,941	0
617	M	-4,114	2	4	GB	T	H	2,113	113,026	0
618	MD	-6,421	1	4	ZB	T	H	5,39	151,513	3
619	MD	-5,73	2	1	ZB	T	E	4,306	64,686	0
620	M	-4,624	2	3	ZB	T	E	2,069	91,987	0
621	MD	-6,247	1	1	ZB	T	E	5,182	51,941	0
622	MD	-6,247	1	1	GB	T	H	5,182	51,941	0
623	M	-5,578	2	2	ZB	T	H	3,454	81,892	0
624	MD	-7,101	1	0	ZB	T	E	5,896	51,941	1
625	MD	-7,101	1	0	ZB	T	E	5,896	51,941	1
626	MD	-7,226	1	0	ZB	T	E	6,217	51,941	1
627	MD	-7,226	1	0	ZB	T	E	6,217	51,941	1
628	M	-3,981	3	3	ZB	T	E	2,206	86,486	0



Tablo 10. (Devam)

629	MD	-5,822	2	4	ZB	T	H	4,455	89,399	0
630	MD	-6,337	1	1	ZB	T	H	5,376	52,632	0
631	MD	-4,069	2	3	GB	T	E	2,679	97,165	0
632	MD	-5,743	2	4	ZB	T	H	4,085	103,956	0
633	MD	-6,966	1	0	ZB	T	H	6,104	51,941	1
634	MD	-6,966	1	0	ZB	T	E	6,104	51,941	1
635	MD	-5,987	2	1	ZB	T	H	4,58	51,941	0
636	MD	-5,987	2	1	ZB	T	H	4,58	51,941	0
637	MD	-6,688	1	0	ZB	T	E	5,437	51,941	0
638	MD	-6,688	1	0	ZB	T	E	5,437	51,941	0
639	MD	-4,721	2	2	ZB	T	E	3,734	83,409	0
640	MD	-5,092	2	1	ZB	T	H	3,965	41,434	0
641	MD	-3,003	3	3	ZB	T	E	1,868	107,353	0
642	MD	-6,156	1	4	ZB	T	E	5,065	95,456	1
643	M	-3,898	3	3	GB	T	E	2,167	95,416	0
644	MD	-6,032	1	1	GB	T	E	5,058	64,224	0
645	MD	-6,032	1	1	ZB	T	E	5,058	64,224	0
646	MD	-7,118	1	0	ZB	T	H	5,896	51,941	1
647	MD	-7,118	1	0	ZB	T	H	5,896	51,941	1
648	MD	-6,41	1	0	ZB	T	E	5,46	52,632	0
649	M	-4,447	2	1	GB	T	E	3,512	41,372	0
650	M	-4,98	2	3	GB	T	E	2,275	91,987	0
651	MD	-6,175	1	4	ZB	T	H	5,065	95,456	1
652	MD	-4,982	2	2	GB	TD	H	3,428	67,657	0
653	MD	-4,32	2	3	GB	T	E	1,824	99,296	0
654	MD	-4,32	2	3	ZB	T	E	1,824	99,296	0
655	MD	-6,059	1	4	ZB	T	E	4,175	93,223	0
656	MD	-5,11	2	2	ZB	T	E	3,156	64,224	0
657	MD	-6,813	1	0	ZB	T	E	5,497	51,941	0
658	MD	-6,813	1	0	ZB	T	H	5,497	51,941	0
659	MD	-6,392	1	1	ZB	T	H	5,039	51,941	0
660	MD	-6,392	1	1	ZB	T	E	5,039	51,941	0
661	MD	-6,699	1	0	ZB	T	H	5,437	51,941	0
662	MD	-6,699	1	0	ZB	T	H	5,437	51,941	0
663	MD	-6,331	1	1	GB	TD	E	5,343	59,002	0



Tablo 10. (Devam)

664	M	-4,155	2	3	GB	T	H	2,389	86,486	0
665	MD	-5,998	2	1	GB	T	H	5,364	69,242	0
666	MD	-6,745	1	0	GB	T	E	5,835	52,632	1
667	M	-5,308	2	4	ZB	T	E	4,282	147,496	2
668	MD	-5,786	2	1	ZB	TD	E	4,828	53,425	0
669	M	-3,842	3	3	ZB	T	H	1,175	99,296	0
670	M	-3,676	3	3	ZB	T	E	2,184	86,486	0
671	MD	-6,787	1	1	ZB	T	E	5,481	55,985	0
672	M	-4,195	2	3	ZB	T	E	2,67	86,486	0
673	MD	-5,634	2	1	ZB	T	E	4,711	52,632	0
674	M	-5,515	2	2	GB	T	E	3,334	65,671	0
675	MD	-4,843	2	2	GB	T	H	3,198	69,242	0
676	MD	-5,979	2	1	ZB	T	H	4,967	64,686	0
677	M	-5,066	2	1	ZB	T	E	3,613	50,302	0
678	MD	-5,09	2	4	ZB	T	E	1,88	175,529	3
679	M	-4,958	2	3	ZB	T	E	3,095	95,416	0
680	M	-4,958	2	3	ZB	T	H	3,095	95,416	0
681	M	-4,958	2	3	ZB	T	H	3,095	95,416	0
682	M	-4,958	2	3	ZB	T	E	3,095	95,416	0
683	M	-5,79	2	2	ZB	T	E	3,977	86,486	0
684	MD	-5,889	2	4	ZB	T	E	2,226	145,662	2
685	MD	-4,93	2	4	GB	T	E	3,268	101,163	0
686	MD	-7,187	1	0	GB	T	E	5,98	51,941	1
687	MD	-7,187	1	0	GB	T	H	5,98	51,941	1
688	MD	-4,93	2	4	GB	T	H	3,268	101,163	0
689	M	-4,953	2	3	ZB	T	E	3,065	86,486	0
690	MD	-5,491	2	1	ZB	T	H	4,404	59,338	0
691	MD	-5,944	2	4	ZB	T	H	5,235	109,832	2
692	MD	-5,534	2	4	ZB	T	E	4,935	158,218	3
693	MD	-7,467	1	0	ZB	T	H	6,138	51,941	1
694	M	-6,163	1	1	ZB	T	H	4,813	51,941	0
695	M	-6,163	1	1	ZB	T	E	4,813	51,941	0
696	MD	-5,242	2	2	ZB	T	E	3,528	82,525	0
697	MD	-7,541	1	4	ZB	T	E	6,076	77,197	1
698	MD	-6,815	1	4	ZB	T	H	5,107	84,701	1



Tablo 10. (Devam)

699	MD	-7,438	1	4	ZB	TD	E	6,1	68,267	1
700	MD	-7,467	1	0	ZB	T	E	6,138	51,941	1
701	MD	-4,941	2	1	ZB	T	E	3,998	41,372	0
702	M	-5,053	2	3	ZB	T	E	3,092	86,486	0
703	MD	-5,11	2	1	ZB	T	E	4,309	71,052	0
704	MD	-5,205	2	4	ZB	T	H	4,26	92,866	0
705	M	-6,558	1	1	ZB	T	H	4,844	53,192	0
706	MD	-6,79	1	4	ZB	T	E	6,339	53,425	1
707	M	-4,683	2	3	ZB	T	E	2,843	95,416	0
708	M	-4,534	2	3	ZB	T	E	2,609	86,486	0
709	MD	-6,476	1	1	ZB	T	H	5,123	51,941	0
710	MD	-6,476	1	1	ZB	T	H	5,123	51,941	0
711	MD	-4,468	2	4	ZB	TD	E	3,642	104,351	0
712	MD	-4,275	2	2	ZB	T	E	2,997	78,629	0
713	MD	-5,151	2	2	ZB	T	E	3,65	85,625	0
714	MD	-5,283	2	2	ZB	TD	E	3,786	65,788	0
715	MD	-6,804	1	4	ZB	T	E	6,336	69,242	2
716	MD	-5,587	2	4	ZB	T	H	4,72	92,866	1
717	M	-4,161	2	3	ZB	T	H	2,389	86,486	0
718	M	-6,499	1	1	ZB	T	E	4,763	53,192	0
719	MD	-6,156	1	1	ZB	T	H	5,223	72,148	0
720	M	-6,328	1	1	ZB	T	H	4,905	51,941	0
721	M	-6,328	1	1	ZB	T	E	4,905	51,941	0
722	MD	-5,92	2	1	ZB	T	H	4,841	41,372	0
723	MD	-6,43	1	0	ZB	TD	H	6,013	53,425	1
724	MD	-6,073	1	4	ZB	TD	E	4,463	91,917	0
725	M	-4,846	2	3	ZB	T	E	2,769	101,541	0
726	MD	-5,209	2	2	ZB	T	E	3,516	85,851	0
727	MD	-6,81	1	0	ZB	T	H	5,919	52,632	1
728	M	-5,443	2	2	ZB	T	E	3,608	86,486	0
729	MD	-6,395	1	1	ZB	T	E	5,518	66,682	0
730	MD	-5,936	2	1	ZB	T	E	4,917	52,632	0
731	MD	-4,721	2	2	ZB	TD	E	3,67	71,571	0
732	MD	-5,399	2	2	ZB	T	E	3,627	65,788	0
733	M	-5,004	2	3	ZB	T	H	2,612	76,932	0



Tablo 10. (Devam)

734	M	-6,996	1	4	ZB	T	H	5,67	137,239	2
735	MD	-5,739	2	2	ZB	TD	E	4,361	87,118	0
736	MD	-7,564	1	4	ZB	T	E	6,672	58,875	2
737	MD	-5,799	2	1	GB	TD	E	4,086	65,788	0
738	MD	-6,659	1	4	GB	T	H	5,907	80,743	1
739	MD	-5,955	2	1	ZB	T	H	5,032	48,076	0
740	MD	-5,723	2	1	ZB	T	E	4,374	51,941	0
741	MD	-5,974	2	4	ZB	T	E	5,029	120,956	2
742	MD	-5,223	2	1	ZB	T	E	4,049	69,242	0
743	MD	-5,314	2	2	ZB	T	E	3,275	82,525	0
744	MD	-5,315	2	2	ZB	T	E	3,612	82,525	0
745	MD	-4,676	2	4	ZB	T	H	3,7	99,772	0
746	MD	-5,723	2	1	ZB	T	H	4,374	51,941	0
747	MD	-7,589	1	4	ZB	T	E	6,403	51,941	1
748	MD	-7,589	1	4	ZB	T	H	6,403	51,941	1
749	MD	-6,153	1	4	ZB	T	H	5,123	107,836	2
750	M	-4,678	2	3	ZB	T	E	2,864	80,412	0
751	MD	-4,861	2	2	ZB	T	H	2,952	80,503	0
752	MD	-5,148	2	2	ZB	T	H	3,292	82,657	0
753	MD	-6,443	1	4	ZB	T	E	4,958	123,518	2
754	MD	-6,034	1	4	ZB	TD	E	5,083	98,184	1
755	MD	-6,511	1	1	ZB	T	E	5,132	69,242	0
756	MD	-6,034	1	4	ZB	TD	H	5,083	98,184	1
757	MD	-4,941	2	3	ZB	T	E	3,068	86,486	0
758	MD	-4,98	2	2	ZB	TD	E	3,422	65,788	0
759	MD	-5,287	2	2	ZB	TD	E	3,356	77,049	0
760	M	-4,166	2	3	ZB	T	E	2,67	86,486	0
761	MD	-4,49	2	3	ZB	T	E	1,781	89,672	0
762	MD	-7,072	1	1	ZB	T	H	5,583	55,985	0
763	MD	-4,023	2	3	ZB	T	H	2,45	82,657	0
764	MD	-5,792	2	2	ZB	TD	E	3,937	82,398	0
765	MD	-6,114	1	4	ZB	T	E	4,138	93,313	0
766	MD	-7,665	1	4	ZB	T	E	6,093	68,267	1
767	MD	-6,246	1	4	ZB	T	H	4,58	102,258	1
768	MD	-5,523	2	2	GB	T	H	3,814	86,687	0



Tablo 10. (Devam)

769	MD	-5,635	2	1	ZB	T	E	4,192	53,192	0
770	MD	-7,013	1	1	ZB	T	E	5,055	74,616	0
771	M	-5,334	2	4	ZB	T	E	4,141	93,313	0
772	MD	-5,875	2	4	ZB	T	E	5,358	78,188	1
773	MD	-6,972	1	4	ZB	T	E	5,289	86,86	1
774	MD	-4,831	2	2	GB	T	H	3,114	82,657	0
775	MD	-7,018	1	4	ZB	T	H	4,785	113,647	2
776	MD	-7,714	1	4	ZB	T	E	6,022	118,172	2
777	MD	-5,883	2	4	ZB	T	H	4,625	94,67	1
778	MD	-6,618	1	4	ZB	T	H	6,001	66,682	1
779	MD	-6,526	1	1	ZB	T	E	5,252	63,329	0
780	M	-4,68	2	3	ZB	T	H	2,338	101,141	0
781	M	-4,657	2	3	ZB	T	H	2,932	86,486	0
782	MD	-6,466	1	4	GB	T	E	4,883	98,215	1
783	M	-4,361	2	3	ZB	T	E	1,838	102,328	0
784	MD	-7,208	1	4	GB	T	E	5,229	112,412	2
785	M	-6,51	1	1	ZB	T	H	4,781	53,192	0
786	MD	-6,557	1	0	ZB	TD	E	5,613	53,425	0
787	M	-4,957	2	3	ZB	T	E	3,065	86,486	0
788	MD	-6,558	1	0	ZB	TD	E	5,962	53,425	1
789	M	-6,078	1	4	ZB	T	E	5,029	120,956	2
790	MD	-5,962	2	4	ZB	T	E	3,686	105,867	0
791	M	-5,016	2	3	ZB	T	H	3,152	86,486	0
792	MD	-5,572	2	2	ZB	T	H	4,037	86,655	0
793	MD	-5,937	2	4	ZB	TD	E	3,149	103,589	0
794	M	-4,218	2	3	ZB	T	E	1,628	91,987	0
795	MD	-6,736	1	1	ZB	T	E	5,454	62,882	0
796	MD	-6,736	1	1	ZB	T	H	5,454	62,882	0
797	MD	-7,356	1	0	ZB	TD	H	6,039	55,985	1
798	M	-5,732	2	1	ZB	T	E	4,212	56,986	0
799	M	-3,781	3	3	ZB	T	E	1,442	95,416	0
800	MD	-6,89	1	0	ZB	T	E	5,581	51,941	0
801	MD	-6,89	1	0	ZB	T	E	5,581	51,941	0
802	MD	-4,188	2	3	ZB	T	E	1,901	95,416	0
803	M	-3,781	3	3	ZB	T	H	1,442	95,416	0



Tablo 10. (Devam)

804	MD	-6,911	1	1	ZB	T	H	5,302	55,985	0
805	MD	-5,992	2	1	ZB	T	E	4,58	51,941	0
806	MD	-6,383	1	4	ZB	TD	H	5,553	116,207	2
807	MD	-5,567	2	4	ZB	T	H	3,098	112,636	0
808	MD	-7,569	1	4	ZB	T	E	6,076	77,197	1
809	MD	-5,992	2	1	ZB	T	H	4,58	51,941	0
810	MD	-6,225	1	1	ZB	T	H	4,761	67,719	0
811	M	-5,789	2	1	ZB	T	E	4,675	76,704	0
812	MD	-6,082	1	1	ZB	T	E	4,65	72,594	0
813	MD	-8,207	0	4	ZB	T	E	7,337	58,875	3
814	MD	-5,458	2	1	ZB	TD	H	4,095	65,788	0
815	MD	-6,748	1	1	ZB	T	E	5,385	63,132	0
816	MD	-5,402	2	1	ZB	TD	E	3,877	59,083	0
817	MD	-4,337	2	2	ZB	T	E	3,057	65,357	0
818	MD	-5,554	2	1	ZB	TD	E	5,073	74,24	0
819	MD	-6,193	1	1	ZB	T	E	4,607	74,393	0
820	MD	-6,858	1	4	ZB	T	H	5,515	102,703	2
821	MD	-5,557	2	1	ZB	T	H	4,691	78,188	0
822	MD	-5,606	2	2	ZB	T	E	4,189	72,594	0
823	MD	-5,251	2	2	ZB	T	E	4,182	83,536	0
824	MD	-5,972	2	1	ZB	T	E	5,251	69,242	0
825	MD	-4,188	2	3	ZB	T	H	1,901	95,416	0
826	M	-4,955	2	3	ZB	T	H	2,827	84,297	0
827	MD	-7,249	1	4	ZB	T	E	4,853	123,897	2
828	MD	-5,966	2	1	GB	T	E	4,591	69,242	0
829	MD	-4,492	2	1	GB	T	E	3,496	50,302	0
830	MD	-5,39	2	1	ZB	TD	E	3,908	65,788	0
831	MD	-6,394	1	0	ZB	T	E	5,704	53,425	0
832	M	-4,165	2	3	ZB	T	H	2,389	86,486	0
833	MD	-5,458	2	1	GB	TD	H	4,257	65,788	0
834	MD	-6,469	1	1	ZB	T	E	5,077	62,882	0
835	MD	-7,151	1	4	ZB	T	H	5,826	63,132	1
836	MD	-6,436	1	0	ZB	T	H	5,675	53,425	0
837	MD	-5,555	2	1	GB	TD	E	5,073	74,24	0
838	MD	-7,237	1	0	GB	T	H	5,675	55,985	0



Tablo 10. (Devam)

839	MD	-4,937	2	4	ZB	T	H	2,589	117,7	0
840	MD	-6,092	1	1	ZB	T	E	4,922	78,188	0
841	MD	-4,539	2	2	ZB	TD	E	3,369	86,604	0
842	MD	-6,028	1	4	ZB	T	E	5,1	125,137	2
843	MD	-5,883	2	4	ZB	T	H	4,625	94,67	1
844	MD	-5,956	2	4	ZB	T	E	4,968	83,409	0
845	MD	-7,752	1	4	ZB	T	E	6,98	58,875	2
846	MD	-4,057	2	3	ZB	TD	E	2,965	96,51	0
847	MD	-6,065	1	2	ZB	T	E	3,693	76,15	0
848	MD	-4,128	2	3	ZB	T	E	2,746	97,165	0
849	MD	-5,351	2	4	ZB	T	H	4,271	92,168	0
850	MD	-6,528	1	2	ZB	T	H	4,482	83,408	0
851	MD	-4,128	2	3	ZB	T	E	2,746	97,165	0
852	MD	-3,912	3	4	ZB	T	E	2,489	114,582	0
853	M	-5,678	2	4	ZB	T	E	4,347	93,313	0
854	MD	-6,544	1	1	ZB	T	H	5,676	59,002	0
855	MD	-6,2	1	4	ZB	T	H	4,709	83,409	0
856	MD	-6,49	1	0	ZB	T	E	5,613	53,425	0
857	M	-7,11	1	4	ZB	T	E	5,67	137,239	2
858	MD	-5,699	2	1	ZB	T	E	4,197	56,669	0
859	MD	-6,491	1	0	ZB	T	E	5,613	53,425	0
860	MD	-5,998	2	4	ZB	T	E	4,534	94,67	0
861	MD	-7,379	1	4	ZB	T	H	6,763	106,123	2
862	MD	-5,98	2	1	ZB	T	H	4,813	76,801	0
863	MD	-6,115	1	2	ZB	T	E	4,192	82,525	0
864	MD	-6,614	1	4	ZB	T	H	5,258	83,323	1
865	MD	-3,672	3	3	ZB	T	H	2,337	92,715	0
866	MD	-7,259	1	4	ZB	T	E	4,552	128,55	2
867	MD	-6,426	1	4	ZB	T	H	4,75	86,096	0
868	MD	-6,008	1	1	ZB	T	H	4,737	78,172	0
869	MD	-6,544	1	1	ZB	T	E	5,071	74,393	0
870	MD	-6,676	1	4	ZB	TD	E	6,036	75,499	1
871	MD	-6,238	1	4	ZB	T	E	4,434	90,998	0
872	M	-6,389	1	1	ZB	T	H	4,393	48,076	0
873	MD	-5,644	2	2	ZB	T	E	4,147	75,947	0



Tablo 10. (Devam)

874	M	-5,242	2	2	ZB	T	E	3,317	86,486	0
875	M	-5,242	2	2	GB	T	E	3,317	86,486	0
876	M	-5,242	2	2	ZB	T	E	3,317	86,486	0
877	MD	-5,653	2	4	ZB	T	E	4,372	93,44	0
878	M	-5,242	2	2	ZB	T	H	3,317	86,486	0
879	MD	-4,338	2	2	ZB	T	H	2,723	59,779	0
880	MD	-6,804	1	4	ZB	T	E	6,336	69,242	2
881	M	-4,572	2	3	ZB	T	E	2,848	86,486	0
882	MD	-6,14	1	4	ZB	T	E	5,342	101,731	2
883	MD	-4,535	2	2	ZB	T	H	3,788	65,788	0
884	MD	-5,465	2	1	ZB	T	H	3,9	65,357	0
885	MD	-6,283	1	1	ZB	T	E	4,855	76,801	0
886	MD	-5,91	2	4	ZB	T	E	4,79	117,645	2
887	MD	-6,377	1	4	ZB	T	E	5,162	83,409	1
888	MD	-6,925	1	4	ZB	T	E	5,358	118,172	2
889	MD	-4,809	2	4	ZB	T	E	3,884	117,418	1
890	MD	-6,898	1	0	ZB	T	H	5,581	51,941	0
891	MD	-6,898	1	0	ZB	T	H	5,581	51,941	0
892	MD	-5,87	2	4	ZB	T	E	3,943	106,058	0
893	MD	-6,039	1	4	ZB	TD	H	3,436	103,178	0
894	MD	-5,998	2	2	ZB	T	H	4,217	86,096	0
895	MD	-4,911	2	4	ZB	TD	E	3,851	106,546	0
896	MD	-4,911	2	4	ZB	TD	H	3,851	106,546	0
897	MD	-5,123	2	4	ZB	TD	H	3,845	106,196	0
898	MD	-7,26	1	4	ZB	T	E	6,682	74,393	2
899	MD	-5,956	2	2	ZB	T	E	4,217	86,096	0
900	MD	-5,896	2	4	ZB	T	E	3,504	112,636	1
901	MD	-6,678	1	4	ZB	T	H	4,385	118,172	2
902	MD	-5,318	2	4	ZB	T	E	3,457	135,382	2
903	M	-4,961	2	3	ZB	T	E	3,065	86,486	0
904	MD	-6,12	1	4	ZB	T	E	4,678	122,663	2
905	MD	-3,247	3	3	ZB	TD	E	0,493	107,14	0
906	MD	-4,577	2	4	ZB	T	E	4,437	110,555	1
907	MD	-5,82	2	2	ZB	T	H	4,468	79,991	0
908	MD	-5,754	2	4	ZB	T	H	3,976	97,266	0



Tablo 10. (Devam)

909	MD	-5,072	2	4	ZB	TD	E	3,436	118,081	1
910	MD	-5,061	2	2	ZB	T	E	3,506	69,242	0
911	MD	-6,425	1	4	ZB	T	E	6,32	108,715	2
912	MD	-6,917	1	4	GB	T	H	4,948	114,82	2
913	MD	-6,882	1	4	ZB	T	H	5,104	118,172	2
914	M	-5,754	2	4	ZB	T	E	4,628	93,313	0
915	MD	-5,201	2	2	ZB	T	E	3,664	75,625	0
916	MD	-6,936	1	4	ZB	T	E	5,358	118,172	2
917	MD	-7,186	1	4	ZB	T	E	5,288	116,048	2
918	MD	-5,429	2	2	GB	T	E	3,877	81,524	0
919	MD	-7,362	1	4	GB	TD	H	6,083	77,197	1
920	MD	-5,906	2	4	ZB	T	H	3,858	97,768	0
921	MD	-6,969	1	4	ZB	T	E	6,29	108,715	2
922	M	-7,974	1	2	ZB	T	H	3,819	71,477	0
923	MD	-5,857	2	1	ZB	TD	H	4,492	76,801	0
924	MD	-5,292	2	2	ZB	T	E	3,684	69,242	0
925	MD	-6,284	1	1	ZB	T	H	4,855	76,801	0
926	MD	-6,663	1	4	ZB	T	H	5,655	100,872	2
927	MD	-6,59	1	4	ZB	T	E	5,084	93,313	1
928	MD	-4,683	2	2	ZB	T	E	3,63	65,788	0
929	M	-4,526	2	3	ZB	T	E	2,178	95,558	0
930	MD	-5,556	2	1	ZB	T	H	4,462	64,686	0
931	MD	-5,285	2	2	ZB	T	E	3,372	75,246	0
932	MD	-6,383	1	4	ZB	T	E	4,505	89,869	0
933	MD	-6,396	1	2	ZB	T	E	4,35	82,525	0
934	MD	-5,165	2	4	ZB	T	E	3,855	110,426	1
935	MD	-5,165	2	4	ZB	T	E	3,855	110,426	1
936	M	-5,602	2	1	ZB	T	H	4,668	72,148	0
937	MD	-6,244	1	1	ZB	T	H	5,085	72,824	0
938	MD	-5,982	2	4	ZB	T	E	5,239	102,259	2
939	M	-5,013	2	3	ZB	T	E	2,304	91,987	0
940	MD	-6,547	1	1	ZB	T	E	5,191	74,393	0
941	MD	-5,494	2	2	ZB	T	H	4,011	78,172	0
942	MD	-6,396	1	4	ZB	T	H	4,682	100,872	1
943	MD	-6,822	1	4	ZB	T	E	6,035	105,362	2



Tablo 10. (Devam)

944	MD	-5,313	2	2	ZB	T	E	3,697	85,851	0
945	MD	-5,852	2	4	ZB	T	E	3,308	112,391	0
946	MD	-5,042	2	3	ZB	T	E	2,786	93,659	0
947	MD	-5,021	2	2	ZB	T	E	3,88	87,102	0
948	MD	-5,875	2	1	ZB	T	H	4,492	67,688	0
949	MD	-5,976	2	1	ZB	T	H	4,941	64,686	0
950	MD	-4,293	2	4	ZB	T	E	2,86	157,107	3
951	MD	-4,293	2	4	ZB	T	H	2,86	157,107	3
952	MD	-5,147	2	2	ZB	T	H	3,721	65,357	0
953	MD	-7,301	1	4	ZB	T	E	5,563	118,172	2
954	MD	-7,222	1	4	ZB	T	H	6,43	79,691	2
955	M	-5,368	2	2	ZB	T	H	3,524	86,486	0
956	MD	-6,44	1	4	ZB	TD	E	4,912	83,765	0
957	MD	-5,529	2	2	ZB	T	E	3,306	86,491	0
958	MD	-5,143	2	2	ZB	T	E	4,22	83,409	0
959	M	-5,305	2	4	ZB	T	H	3,104	113,642	0
960	MD	-4,691	2	3	ZB	TD	E	2,232	94,761	0
961	MD	-7,583	1	4	ZB	T	E	5,704	89,514	2
962	MD	-7,016	1	4	ZB	T	E	5,442	118,172	2
963	M	-4,647	2	3	ZB	T	E	2,932	86,486	0
964	MD	-5,639	2	4	ZB	T	E	3,795	102,467	0
965	MD	-6,64	1	1	ZB	T	H	4,913	74,393	0
966	MD	-6,994	1	4	ZB	T	H	5,775	74,393	1
967	MD	-5,395	2	4	ZB	T	E	3,529	118,147	1
968	MD	-6,504	1	1	ZB	T	E	5,018	74,393	0
969	MD	-6,063	1	4	ZB	T	E	4,513	93,888	0
970	MD	-5,913	2	2	ZB	T	H	4,249	74,393	0
971	MD	-5,779	2	4	ZB	T	H	4,437	89,433	0
972	MD	-7,231	1	4	ZB	TD	E	4,527	106,953	1
973	MD	-6,442	1	4	ZB	T	E	5,218	91,414	1
974	MD	-5,423	2	2	ZB	T	E	3,869	72,594	0
975	M	-4,973	2	3	ZB	T	E	2,664	95,558	0
976	MD	-4,826	2	2	ZB	T	E	3,556	92,177	0
977	MD	-7,5	1	4	ZB	T	H	7,144	84,125	3
978	MD	-6,836	1	4	ZB	T	H	5,488	75,195	1



Tablo 10. (Devam)

979	MD	-6,91	1	4	ZB	T	E	5,515	80,773	1
980	MD	-6,778	1	4	ZB	T	H	5,472	84,125	1
981	MD	-5,028	2	3	ZB	T	H	2,786	93,659	0
982	MD	-6,516	1	4	ZB	T	E	5,561	71,571	1
983	MD	-6,681	1	4	ZB	T	H	5,912	108,715	2
984	MD	-5,39	2	1	ZB	TD	H	3,908	65,788	0
985	MD	-6,322	1	1	ZB	T	E	4,735	74,393	0
986	MD	-6,556	1	4	ZB	T	E	5,564	108,715	2
987	MD	-7,091	1	0	ZB	T	E	5,639	55,985	0
988	MD	-5,571	2	1	ZB	T	H	4,462	64,686	0
989	MD	-4,46	2	4	ZB	TD	E	3,642	104,351	0
990	MD	-7,694	1	4	ZB	T	E	7,159	70,761	3
991	MD	-5,899	2	4	ZB	T	E	4,883	80,501	0
992	MD	-5,912	2	4	ZB	T	E	3,256	112,636	0
993	MD	-6,407	1	2	ZB	T	E	4,35	82,525	0
994	MD	-5,322	2	4	ZB	T	H	3,769	104,224	0

(M: Mutajen, MD: Mutajen değil, ZB: Zayıf bağlanma, GB: Güçlü bağlanma, T: Toksik, TD: Toksik değil, E: Evet, H: Hayır, No: Bileşik numarası, Sol: Solubilité, SD: Solubilité düzeyi, BBB: Kan beyin bariyerine geçiş düzeyi, CYP2D6: CYP2D6'ya bağlanma, HT: Hepatotoksisite, PPB: Plazma proteinlerine bağlanma, AD: Absorbsiyon düzeyi)



ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Özlen Balta
Uyruğu : T.C.
Doğum Tarihi :
Telefon (İş) :
E-Posta :
Yazışma Adresi (İş) :

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	İç Hastalıkları Uzmanlığı	2006
	Hematoloji Uzmanlığı	2012
Yüksek Lisans		
Lisans	Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi	1998
Lise	Affan Kitapçıoğlu Lisesi	1992

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl -Yıl)
1. Hematoloji Uzmanlığı	Konya Eğitim Araştırma Hastanesi	2012-2016
2. Doçent Dr	NEÜ Meram Tıp Fakültesi	2016-2018
3. Prof Dr	Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi	2021

YABANCI DİL

İngilize

UZMANLIK ALANI

İç Hastalıkları Uzmanı
Hematoloji Uzmanı



YAYINLAR

1. Bektas O, Uner A, Buyukasik Y, Uz B, Bozkurt S, Eliacik E, Işık A, Haznedaroglu IC, Goker H, Demiroglu H (2015). Clinical and pathological correlations of marrow PUMA and P53 expressions in myelodysplastic syndromes. *Apmis* 123(5): 445-451.
2. Bektaş Ö, Üner A, Eliaçık E, Uz B, Işık A, Etgöl S, Bozkurt S, Haznedaroğlu İC, Göker H, Sayinalp N (2016). Comparison of myelodysplastic syndrome prognostic scoring systems. *Turkish Journal of Hematology* 33(2): 119.
3. Atilla K, Eliacik E, Buyukasik Y, Ozcebe OI, Haznedaroglu I, Salih A, Bektas O, Goker H, SAYINALP N (2014). Vitamin B12 deficiency with the absence of anemia in young and middle-aged population. *International Journal of Hematology and Oncology* 33(1): 190-194.
4. Buyukasik Y, Acar K, Kelkitli E, Uz B, Serefhanoglu S, Ozdemir E, Pamukcuoglu M, Atay H, Bektas O, Sucak GT (2013). Hyper-CVAD regimen in routine management of adult acute lymphoblastic leukemia: a retrospective multicenter study. *Acta haematologica* 130(3): 199-205.
5. Uz B, Buyukasik Y, Atay H, Kelkitli E, Turgut M, Bektas O, Eliacik E, Isik A, Aksu S, Goker H (2013). EUTOS CML prognostic scoring system predicts ELN-based 'event-free survival' better than Euro/Hasford and Sokal systems in CML patients receiving front-line imatinib mesylate. *Hematology* 18(5): 247-252.
6. Bozkurt S, Uz B, Buyukasik Y, Bektas O, Inanc A, Goker H, Kansu E (2013). Prognostic importance of additional cytogenetic anomalies in chronic myeloid leukemia. *Medical oncology* 30: 1-8.
7. Uz B, Guven GS, Isik A, Kuyumcu ME, Bektas O, Eliacik E, Aksu S, Goker H, Buyukasik Y, Sayinalp N. (2013). Long-term sustained hemorrhage due to bone marrow biopsy successfully treated with topical ankaferd hemostat in a bleeding-prone patient with secondary amyloidosis. *SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA*; p. 338-340.
8. Tat TS, Ulusoy S, Cansiz M, Ozkan G, Gul S, Bektas O (2012). Evaluation of nutritional parameters of hemodialysis patients. *Hippokratia* 16(3): 236.
9. Ozkan G, Ulusoy S, Sönmez M, Karahan SC, Menteşe A, Kaynar K, Bektaş O (2013). Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) levels in hypertensive patients and a comparison of the effects of amlodipine and ramipril on TAFI levels. *Clinical and Experimental Hypertension* 35(2): 134-140.



10. Aksu S, Bektaş Ö, Uz B, BÜYÜKAŞIK Y, SAYINALP N, Özcebe O, GÖKER H, HAZNEDAROĞLU İ (2012). Effective Molecular Monitoring and the Proper Management of Pleural Effusion During the First-Line Dasatinib Administration in CML. *Uhd-Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi* 22(1).
11. Buyukasik Y, Boyraz G, Selcuk I, Bektas O, Selcuk Tuncer Z (2012). Giant abdominopelvic haematoma arising from ovulation in a Glanzmann's thrombasthenia patient with platelet refractoriness: treatment with surgery and intra-abdominal tranexamic acid. *Acta Haematologica* 128(3): 154-157.
12. Türker B, Uz B, Işık M, Bektaş Ö, Demiroğlu H, Sayinalp N, Üner A, Özcebe Oİ (2012). Nasal natural killer/T-cell lymphoma with skin, eye, and peroneal nerve involvement. *Turkish Journal of Haematology* 29(4): 413.
13. Bektas O, Haznedaroglu IC, Buyukasik Y, Sayinalp N, Salih A, Goker H, Ozcebe Oİ (2010). Dasatinib-induced tumor lysis syndrome and following hematologic remission in fibrotic blastic crisis of CML. *International Journal of Hematology and Oncology* 33(1): 013-016.
14. Sonmez M, Bektas O, Yilmaz M, Durmus A, Akdogan E, Topbas M, Erturk M, Ovali E, Omay SB (2007). The Relation of Lymphoma and Hepatitis B Virus/Hepatitis C Virus Infections in the Region of East Black Sea, Turkey. *Tumori Journal* 93(6): 536-539.
15. Caylan R, Bektas D, Dikmen T, Bektas O, Omay SB, Ovali E (2006). Mesenchymal stem cells in iatrogenic facial nerve paralysis: a possible role in the future. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck* 263: 963-967.
16. Çay A, İmamoglu M, Bektas Ö, Özdemir O, Arslan M, Sarihan H (2005). Nonoperative treatment of traumatic pancreatic duct disruption in children with an endoscopically placed stent. *Journal of Pediatric Surgery* 40(12): e9-e12.
17. Kavgaci H, Reis A, Ozdemir F, Bektas O, Arslan M, Aydin F (2005). Carcinoma erysipelatoides resulting from gastric adenocarcinoma: an unusual clinical presentation. *Medical Principles and Practice* 14(1): 61-63.
18. Ozdemir F, Aydin F, Yilmaz M, Kavgaci H, Bektas O, Yavuz M, Yavuz A (2004). The effects of IL-2, IL-6 and IL-10 levels on prognosis in patients with aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL). *Journal of experimental & clinical cancer research: CR* 23(3): 485-488.
19. Yılmaz S, Demircioğlu S, Bektaş Ö, Çeneli Ö, Fındık S (2017). Prostate involvement in a patient with follicular lymphoma. *Turkish Journal of Haematology* 34(4): 364-365.



20. Demircioğlu S, Korkmaz L, Yılmaz S, Bektas O, Ceneli O, Artac M. Chronic Myeloid Leukemia After Chemoradiotherapy in a Patient with Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Hematology and Oncology* 29 (3), 256-257
21. Malkan UY, Aksu S, Aktimur SH, Atay H, Bektas O, Buyukasik Y, Demiroglu H, Eliacik E, Esme M, Hacıhanefiöglu A (2015). Generic imatinib mesylate is as effective as original Glivec in the clinical management of CML.
22. Eylem E, Yahya B, Ozlen B, Umit M, Gursel G, Ayse I, Haluk D, Salih A, Hakan G, Nilgun S (2015). Not all anti-T lymphocyte globulin preparations are suitable for use in aplastic anemia: significantly inferior results with jurkat cell-reactive anti-T lymphocyte globulin in clinical practice. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 8(9): 16334.
23. Bektas O, Uner A, Aydin SM, Eliacik E, Uz B, Işık A, Haznedaroğlu IC, Goker H, Sayinalp N, Aksu S (2015). High frequency of autonomous T-cell proliferation compatible with T-cell large granular lymphocytic leukemia in patients with cytopenia of unknown etiology. *International journal of hematology* 102: 211-217.
24. Sönmez B, Bektaş Ö, Erkut N, Sönmez M (2021). Assessment of Long-Term Hematologic Effects in Differentiated Thyroid Cancer Patients Treated with Radioactive Iodine. *Turkish Journal of Hematology* 38(4): 306.
25. Esref A, Solmaz I, Akkoc H, Donmezdil S, Karahan Z, Safak K, MERTSOY Y, Yildirim MS, Nazim E, Songul A (2020). Association between the Rh blood group and the Covid-19 susceptibility. *International Journal of Hematology and Oncology* 33(1): 081-086.
26. Tekinalp A, Bektas O, Kasdogan ZEA, Kaymaz H (2018). The Association between lymphocyte/neutrophil ratio and clinical course in intensive care patients. *EJMI* 2(3): 156-160.
27. Demircioğlu S, Yılmaz S, Bektaş Ö, Çeneli Ö (2018). Klinefelter Sendromlu Hastada Gelişen Trombotik Trombositopenik Purpura. *İSTANBULTIPDERGİSİ* 170.
28. Sönmez M, Kestane M, Akıdan O, Erkut N, Bektaş Ö (2021). Treatment with Venetoclax for Chronic Lymphocytic Leukemia with the Highest Known White Blood Cell Count: Safe and Effective. *Turkish Journal of Hematology* 38(4): 344.
29. Erkut M, Erkut N, Bektaş Ö, Fidan S, Coşar AM, Sönmez M (2022). Effect of clinical, endoscopic, radiological findings, and complications on survival in patients with primary gastrointestinal lymphoma. *The Turkish Journal of Gastroenterology* 33(11): 909.

