

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ZnO NANOPARTİKÜLLERİN YEŞİL SENTEZİ VE İLAÇ TAŞIYICI SİSTEM
OLARAK KULLANILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kazım BATTAL

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Emir TOSUN

HAZİRAN 2023

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ZnO NANOPARTİKÜLLERİN YEŞİL SENTEZİ VE İLAÇ TAŞIYICI SİSTEM
OLARAK KULLANILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Kazım BATTAL
(36193615059)**

Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Emir TOSUN

HAZİRAN 2023

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının her aşamasında yardım, öneri, bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgemedi beni her konuda yönlendiren danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Emir TOSUN'a,

Çalışmalarında ayrıca tüm hayatım boyunca olduğu gibi bu çalışmalarım süresince benden her türlü desteklerini esirgemeyen eşim Neslihan BATTAL'a,

Her zaman yanımda olan, yardımlarını ve manevi desteklerini eksik etmeyen, tez sürecimde de yükümü hafifleten ve süreci keyifli kılan Arş. Gör. Emre YİĞİT'e sevgili arkadaşım Hüseyin KARAKUT'a

FYL-2021-2395 No'lu proje kapsamında desteklerinden dolayı İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,

Hayatım boyunca her zaman yanımda duran, maddi ve manevi her türlü desteği benden eksik etmeyen canım aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Kazım BATTAL

ONUR SÖZÜ

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum “ZnO Nanopartiküllerin Yeşil Sentezi ve İlaç Taşıyıcı Sistem Olarak Kullanılabilirliğinin Araştırılması” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığına ve yararlandığım bütün kaynakların hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Kazım BATTAL



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ONUR SÖZÜ	ii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
SEMBOLLER VE KISALTMALAR	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ.....	1
2. KURAMSAL TEMELLER	3
2.1 Nanopartiküller.....	3
2.1.1 Nanoteknolojinin tarihçesi.....	3
2.1.2 Nanoteknolojinin kullanıldığı alanlar	5
2.1.3 Nanopartiküllerin sınıflandırılması	7
2.1.3.1 Metal ve metal oksit nanopartiküller	7
2.1.3.2 Karbon bazlı nanomalzemeler	7
2.1.3.3 Organik bazlı nanomalzemeler	8
2.1.3.4 Kompozit esaslı nanomalzemeler	9
2.1.4 Nanopartiküllerin yeşil sentezi	9
2.1.4.1 Yeşil sentezin tanımı	9
2.1.4.2 Yeşil sentezin avantajları ve dezavantajları.....	20
2.1.5 ZnO nanopartiküllerin sentezi	21
2.1.5.1 ZnO nanopartiküllerin yeşil sentezi.....	22
2.1.5.2 ZnO NP yeşil sentezini etkileyen faktörler.....	22
2.1.5.3 Diğer ZnO nanopartikül üretim yöntemleri.....	24
2.1.5.3.1 Kimyasal buhar yoğunlaştırma (CVC) yöntemi	24
2.1.5.3.2 Kimyasal buhar biriktirme (CVD) yöntemi	24
2.1.5.3.3 Sol-jel yöntemi	25
2.1.5.3.4 Hidrotermal yöntem.....	26
2.1.5.3.5 Elektrokimyasal sentez yöntemi	27
2.1.5.3.6 Ultrasonik sprey piroliz (USP) yöntemi	27
2.1.5.3.7 Kimyasal çöktürme yöntemi.....	27
2.1.6 Nanopartikül ve ilaç salımı karakterizasyon yöntemleri	28
2.1.6.1 Ultraviyole görünür spektroskopisi (UV-VIS).....	28
2.1.6.2 Fourier dönüşümü infrared spektroskopisi (FT-IR)	29
2.1.6.3 Taramalı elektron mikroskopu (SEM).....	29
2.1.6.4 X-ışını kırınımı (XRD)	30
2.1.6.5 Zeta potansiyel ölçümü.....	30
2.1.6.6 Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC)	31
2.2 Çinko Oksit Nanopartikül Genel Özellikleri	32
2.2.1 Çinko oksit nanopartiküllerin fiziksel ve kimyasal özellikleri	32
2.2.2 Çinko oksit nanopartiküllerin kristal yapı ve yüzey özellikleri.....	32
2.2.3 Çinko oksit nanopartiküllerin elektriksel ve optik özellikleri	33
2.2.4 Yeşil sentez ile üretilen ZnO kullanım alanları	33
2.2.5 ZnO nanopartiküllerin ilaç salım davranışları	35
2.3 Astragalus (geven) pycnocephalus var. pycnocephalus	40
2.4 Model Etken Maddeler (Kukurbitasinler)	42
2.4.1 Kukurbitasinlerin genel özellikleri	42
2.4.2 Kukurbitasin D	43
2.4.3 Kukurbitasin I.....	43

2.4.4 Kukurbitasinlerin nanopartiküllere yüklenmesi	44
3. MATERYAL VE METOD	45
3.1 Bitkisel Materyal	45
3.2 Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar	46
3.3 Bitki Ekstraktının Hazırlanması	47
3.4 Toplam Fenolik Madde Analizi.....	48
3.5 APycnocephalus Bitki Ekstraktı Kullanılarak Yeşil Sentezle ZnO NP'in Eldesi	48
3.6 ZnO NP Sentezine Etki Eden Paramaterler	50
3.6.1 Ekstrakt derişiminin etkisi	50
3.6.2 Reaksiyon sıcaklığının etkisi	50
3.6.3 Prekürsör miktarının etkisi	51
3.6.4 Kalsinasyon sıcaklığı etkisi	51
3.6.5 Bitki ekstraktı hacmi.....	51
3.6.6 İlaç etken madde standart çözeltilerinin hazırlanması ve tayinleri	51
3.6.7 ZnO Nanopartiküllere ilaç yüklenmesi ve in-vitro salım çalışmaları	53
3.7 Karakterizasyon Yöntemleri.....	54
4. BULGULAR ve TARTIŞMA	57
4.1. Toplam Fenolik Madde İçeriği	57
4.2 ZnO NP'lerin Yeşil Sentezi Üzerine Hazırlama Koşullarının Etkisi ve Karakterizasyonu	58
4.2.1. UV-VIS spektroskopisi	59
4.2.1.1 Prekürsör miktarı etkisi	60
4.2.1.2. Kalsinasyon sıcaklığı etkisi	62
4.2.1.3 Reaksiyon sıcaklığı etkisi	64
4.2.1.4 Ekstrakt derişimi etkisi	66
4.2.1.5 Ekstrakt hacmi etkisi	67
4.2.2 FT-IR analiz sonuçları	69
4.2.3 XRD analiz sonuçları	72
4.2.4 SEM ve EDX analiz sonuçları.....	76
4.2.5 Zeta poansiyeli.....	78
4.3 İlaç yükleme ÇalışmalarınaAit Bulgular	78
4.4 İn Vitro İlaç Salım Çalışmalarına Ait Bulgular	80
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	82
KAYNAKLAR.....	84
ÖZGEÇMİŞ	95

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1 : Bitkisel ekstraktlar ile yapılan çalışmalar.	11
Çizelge 2.2 : NP'lerin yeşil sentezinin avantajları ve dezavantajları.	20
Çizelge 3.1 : Kullanılan kimyasallar.	46
Çizelge 3.2 : Kullanılan cihazların listesi.	46
Çizelge 3.3 : HPLC cihaz ekipmanları ve kromatografik koşullar.	52
Çizelge 4.1 : Farklı oranlarda hazırlanan bitki ekstraktlarının toplam fenolik madde içeriği.	57
Çizelge 4.2 : Kodlama tablosu.	58
Çizelge 4.3 : ZnO NP'lerin sentezinde prekürsör miktarı etkisine ait dalga boyu değerleri.	62
Çizelge 4.4 : ZnO NP'lerin sentezinde kalsinasyon sıcaklığı etkisine ait dalga boyu değerleri.	63
Çizelge 4.5 : ZnO NP sentezinde reaksiyon sıcaklığı etkisine ait dalga boyu değerleri.	65
Çizelge 4.6 : ZnO NP sentezinde ekstrakt derişimi etkisine ait dalga boyu değerleri.	67
Çizelge 4.7 : ZnO NP sentezinde ekstrakt hacmi etkisine ait dalga boyu değerleri.	69
Çizelge 4.8 : FT-IR spektrumları.	69
Çizelge 4.9 : XRD desenleri.	73
Çizelge 4.10 : ZnO NP boyutları.	75
Çizelge 4.11 : 1000500401525 kodlu ZnO nanopartiküllerin EDXspektrumu atomların oranı.	77
Çizelge 4.12 : Yeşil sentezlenen ZnO NP zeta potansiyelleri.	78
Çizelge 4.13 : Optimum sentez koşulları.	78

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 : Tabiatta bulunan değişik boyutlardaki maddeler.....	3
Şekil 2.2 : Dışarıdan aydınlatıldığında yeşil (solda), içeriden aydınlatıldığında mor-kırmızı (sağda) görünen Lycurgus kupası.	4
Şekil 2.3 : Nanoteknolojinin çeşitli alanlardaki uygulamaları.	6
Şekil 2.4 : Üretim Yöntemleri.....	21
Şekil 2.5 : Kimyasal buhar yoğunlaştırma (CVC) prosesinin akış şeması.	24
Şekil 2.6 : Kimyasal buhar biriktirme (CVD) yöntemine ait düzenek.....	25
Şekil 2.7 : Sol-jel yönteminin resminin görünümü.	26
Şekil 2.8 : Hidrotermal reaktör.	26
Şekil 2.9 : Ultraviyole görünür (UV-VIS) spektrofotometre.....	28
Şekil 2.10 : Fourier dönüşümü infrared spektroskopisi (FT-IR) cihazı.	29
Şekil 2.11 : Taramalı elektron mikroskobu (SEM).....	30
Şekil 2.12 : Zeta potansiyel ölçüm cihazı.	31
Şekil 2.13 : Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC).....	32
Şekil 2.14 : ZnO'nun kristal yapıları wurtzit(solda) ZnO blende(sağda).	33
Şekil 2.15 : İlacın nanopartiküllere yüklenmesi, iletimi ve hücre içindeki salımı.	39
Şekil 2.16 : Astragalus (Geven) Pycnocephalus var. Pycnocephalus görüntüsü.	41
Şekil 2.17 : Kukurbitasinlerin temel iskeleti, kukurbitan tipi tetrasiklik triterpenoidler.	42
Şekil 2.18 : Kukurbitasin D kimyasal yapısı.....	43
Şekil 2.19 : Kukurbitasin I kimyasal yapısı	44
Şekil 3.1 : Deneysel çalışmalarda kullanılan bitki.	45
Şekil 3.2 : (a) Ekstraksiyon işleminde kullanılan deney düzeneği, (b-c) elde edilen özütlerin süzme işlemi (d) soldan sağa 1:5, 1:10 ve 1:20 (w/v) katı/ çözücü oranları ile elde edilen özütler.....	48
Şekil 3.3 : Manyetik karıştırma işlemi sonrası elde edilen ürünler.....	49
Şekil 3.4 : Kalsinasyon işlemi sonrası elde edilen ürünler.	49
Şekil 3.5 : ZnO NP sentezini akım şeması.....	50
Şekil 3.6 : Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) cihazı.	52
Şekil 3.7 : Fourier dönüşümlü infrared spektroskopisi (FT-IR) cihazı.....	54
Şekil 3.8 : X-ışınları difraktometresi (XRD) cihazı.	55
Şekil 3.9 : Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve EDX.....	55
Şekil 3.10 : Ultraviyole-görünür spektrofotometre (UV-VIS) cihazı.	56
Şekil 3.11 : Zeta Meter 3.0 cihazı.	56
Şekil 4.1 : Toplam fenolik madde içeriğinin belirlenmesinde kullanılan gallik asit kalibrasyon eğrisi.....	57
Şekil 4.2 : Farklı katı/çözücü oranlarında hazırlanan ekstraktların UV-VIS spektrumları ve maksimum absorbasın görüldüğü dalga boyları.	59
Şekil 4.3 : ZnO NP sentezinde prekürsör miktarı etkisine ait sol tarafta absorpsiyon, sağ tarafta ise 1. türev absorpsiyon spektrumları.....	61
Şekil 4.4 : ZnO NP sentezinde kalsinasyon sıcaklığı (500, 600 ve 700°C)) etkisine ait sol tarafta absorpsiyon, sağ tarafta ise 1. türev absorpsiyon spektrumları.	62
Şekil 4.5 : ZnO NP sentezinde reaksiyon sıcaklığı (25, 40, 60 ve 70°C) etkisine ait sol tarafta absorpsiyon, sağ tarafta ise 1. türev absorpsiyon spektrumları.....	64
Şekil 4.6 : ZnO NP sentezinde ekstrakt derişimine (1:5, 1:10, 1:20 w/v) etkisine ait sol tarafta absorpsiyon, sağ tarafta ise 1. türev absorpsiyon spektrumları.....	66
Şekil 4.7 : ZnO NP sentezinde ekstrakt hacmi (15, 25, 35 ve 50 mL) etkisine ait sol tarafta absorpsiyon, sağ tarafta ise 1. türev absorpsiyon spektrumları.....	68

Şekil 4.8 : Yeşil sentezlenen ve ticari ZnO NP SEM görüntüleri.....	76
Şekil 4.9 : 1000500401525 kodlu ZnO nanopartiküllerin EDX spektrumu.	77
Şekil 4.10 : Kukurbitasin D ve Kukurbitasin I standartlarının HPLC kromatogramları.	79
Şekil 4.11 : Kukurbitasin D (a) ve Kukurbitasin I (b) için kalibrasyon doğruları ve denklemleri.	80
Şekil 4.12 : ZnO nanopartikülden Kukurbitasin D salım sonuçları.....	81
Şekil 4.13 : ZnO nanopartikülden Kukurbitasin I salım sonuçları	81



SEMBOLLER VE KISALTMALAR

μL	: Mikrolitre
APS	: Amerikan Fizik Derneđi
BET	: Brunauer-Emmett-Teller
CNT	: Karbon nano tüpler
CVC	: Kimyasal Buhar Yoğunlaştırma
CVD	: Kimyasal Buhar Biriktirme
DLS	: Dinamik Işık Saçılımı
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EDX	: Enerji Dağılımlı X-Işını Spektroskopisi
eV	: Elektronvolt
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kızıl Ötesi
GAE	: Gallik asit eşdeğeri
kHz	: Kilohertz
M	: Molar
meV	: Milielektronvolt
mM	: Milimolar
MONP	: Metal oksit nanopartiküller
mV	: Milivolt
NP	: Nanopartikül
ppm	: Milyonda bir (mg çözünen / litre çözelti)
rpm	: Dakikadaki Devir Sayısı
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
SPR	: Yüzey Plazmon Rezonans
STM	: Taramalı Tünelleme Mikroskobu
TEM	: Geçirimli Elektron Mikroskobu
USP	: Ultrasonik Sprey Piroliz
UV-VIS	: Mor Ötesi-Görünür Bölge
XRD	: X-Işınları Difraktometresi
Zn-Ac	: Çinko Asetat
μm	: Mikron (Mikrometre)

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

ZnO NANOPARTİKÜLLERİN YEŞİL SENTEZİ VE İLAÇ TAŞIYICI SİSTEM OLARAK KULLANILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

KAZIM BATTAL

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı

98+X sayfa

2023

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Emir TOSUN

Çinko oksit nanopartiküllerin (ZnO NP'lerin), uygulama alanlarından biri de kontrollü ilaç salımıdır. Astragalus (Geven) Pycnocephalus var. Pycnocephalus bitkisinin özütü kullanılarak yeşil sentez yöntemi ile ZnO nanopartiküller sentezlenmiş ve optimum koşullar belirlenmiştir. Yeşil sentez yöntemiyle ZnO NP sentezinde optimum koşullarını belirleme çalışmalarında; bitki özütünün elde edilmesinde katı/çözücü oranı, reaksiyon süresi, reaksiyon sıcaklığı ve kalsinasyon sıcaklık değeri ile farklı prekürsör miktarlarının etkileri araştırılmıştır. Yeşil sentez yöntemiyle elde edilen ZnO NP'lerin karakterizasyonu UV-VIS spektroskopisi (UV-VIS), Fourier Transform Infrared spektroskopisi (FT-IR), X-Işınları Difraktometresi (XRD), Taramalı Elektron Mikroskopisi (SEM), enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi (EDX), zeta potansiyeli, zeta potansiyel analiz cihazı (Zeta-Meter) kullanılarak yapılmıştır. ZnO nanopartikül optimum sentez koşulları; çinko nitrat miktarı 1 g, kalsinasyon sıcaklığı 500°C, reaksiyon sıcaklığı 40°C, ekstrakt derişimi 1:5 (w/v) ve ekstrakt hacmi 25 mL olarak belirlenmiştir. Optimum yeşil sentez koşullarında sentezlenen ZnO NP'lerine Kukurbitasin D ve Kukurbitasin I'nın ilaç etken maddesi yükleme ve salım çalışmaları sonucunda; yeşil sentezlenen ZnO nanopartiküllerin ilaç yükleme kapasitesi, Kukurbitasin D için %8 ve Kukurbitasin I için %6 olarak, ilaç yükleme verimi ise %82 Kukurbitasin D ve %79 Kukurbitasin I olarak bulunmuştur. İlaç etken maddesi yükleme ve salım başarısından ötürü ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Astragalus, Çinko oksit, Nanopartikül, Yeşil sentez, İlaç yükleme, İlaç salımı

ABSTRACT

Master Thesis

INVESTIGATION OF THE USABILITY OF GREEN SYNTHESIZED ZnO NANOPARTICLES AS DRUG CARRIER SYSTEM

KAZIM BATTAL

Inonu University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemical Engineering

98+X sayfa

2023

Supervisor: Dr. Öğr. Üyesi Emir TOSUN

One of the application areas of zinc oxide nanoparticles (ZnO NPs) is controlled drug release. Using the extract of Astragalus (Geven) Pycnocephalus var. Pycnocephalus plant, ZnO nanoparticles were synthesized by green synthesis method and optimum conditions were determined. In the studies to determine the optimum conditions in ZnO NP synthesis by green synthesis method; the effects of solid/solvent ratio, reaction time, reaction temperature and calcination temperature value and different precursor amounts on the extraction of the plant extract were investigated. Characterization of ZnO NPs obtained by green synthesis method UV-VIS spectroscopy (UV-VIS), Fourier Transform Infrared spectroscopy (FT-IR), X-Ray Diffractometry (XRD), Scanning Electron Microscopy (SEM), energy dispersive X-ray spectroscopy (EDX), zeta potential were made using a zeta potential analyzer (Zeta-Meter). ZnO nanoparticle optimum synthesis conditions; Zinc nitrate amount was determined as 1 g, calcination temperature was 500°C, reaction temperature was 40°C, extract concentration was 1:5 (w/v) and extract volume was 25 mL. As a result of the active drug loading and release studies of Kucurbitacin D and Kucurbitacin I to ZnO NPs synthesized under optimum green synthesis conditions; The drug loading capacity of green synthesized ZnO nanoparticles was 8% for Kucurbitacin D and 6% for Kucurbitacin I, and the drug loading efficiency was 82% Kucurbitacin D and 79% Kucurbitacin I. It can be used as a drug delivery system due to its success in loading and releasing the active drug substance.

Keywords: Astragalus, Zinc oxide, Nanoparticle, Green synthesis, Drug loading, Drug release

1. GİRİŞ

Nanomalzemeler, nano ölçekli boyuta sahip parçacıklardır ve geniş yüzey alanı/hacim oranları sayesinde gelişmiş katalitik reaktiviteye, termal iletkenliğe, optik performansa ve kimyasal kararlılığa sahiptirler. Nanoteknoloji, optik, elektronik, biyomedikal ve malzeme bilimi gibi bilim dalları ile birlikte kullanılır. Son yıllarda bu alandaki araştırmalar, farklı bilimsel disiplinlerde yenilikçi çözümler sunarak ivme kazanmıştır.

Nanoteknoloji, boyutları 100 nm'den küçük olan atomik veya moleküler kümeler olan nanopartiküllerle ilgilenir (Agarwal ve diğ, 2017). Avrupa Komisyonu'na göre, "nanomalzeme, 1 ile 100 nm ölçeğinde bir veya daha fazla dış boyuta veya bir iç yapıya sahip, çözünmez veya biyo-kalıcı olarak üretilmiş bir malzemedir". Son on yılda, nanomalzemelerin kullanımı, küçük boyutları, yığın ve moleküler öncüllerine kıyasla önemli ölçüde iyileştirilmiş fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri nedeniyle büyük ilgi görmektedir.

Metal oksitler, optik, manyetik, termal, elektriksel ve kimyasal özelliklerinden dolayı nanoteknolojinin çeşitli alanlarında farklı uygulama olanakları bulmuştur. Nanoyapılı metal oksitler, çok yüksek bir yüzey/hacim oranıyla ve yeni uygulamalar için farklı gruplarla kolayca işlevselleştirilebilmelerinden dolayı ilgi çekici malzemelerdir. Görüntüleme, algılama, hedeflenmiş ilaç salımı, kozmetikler ve gıda koruyucu ajanlar gibi biyolojik ve medikal uygulamalarda, yığın öncüllerine veya organik muadillerine kıyasla daha yüksek güvenlik ve kararlılıkları nedeniyle kullanım alanları her geçen yıl artmaktadır.

Çinko oksit, moleküler formülü ZnO olan inorganik bir bileşiktir. Beyaz bir toz görünümündedir ve suda neredeyse çözünmez. Toz ZnO, seramik, cam, çimento, kauçuk, yağlayıcı, boya, merhem, yapıştırıcı, plastik, dolgu macunu, pigment ve gıda ürünleri başta olmak üzere çok sayıda malzemede yaygın olarak kullanılan bir katkı maddesidir (Sabir ve diğ, 2014).

ZnO'nun nanoyapıları, sıfır (0D), bir (1D), iki (2D) ve üç boyutlu (3D) yapılar olarak sınıflandırılabilir. Kuantum noktaları ve nanoküreler sıfır boyutlu nano yapılara örnek olarak gösterilebilir. Nanoçubuklar, nanoiğneler, nanoheliksler, nanoyaylar, nanohalkalar,

nanokuşaklar, nanotüpler, nanokemerler ve nanoteller dahil olmak üzere 1D yapılar en büyük grubu oluşturur. 2D ZnO nanopartiküller (NP'ler) arasında nanoplaka, nanolevha ve nanopelletler sayılabilir. 3D nanoyapılar ise birden fazla nano yapının bir araya gelmesiyle oluşmuş çiçek, karahindiba, kar taneleri, çam ağacı, kestane benzeri yapılardır. ZnO nanopartiküllerin yapılarının bu çeşitliliği, bu malzemeyi nanoteknoloji alanında en çok araştırılan metal oksitlerden biri haline getirmiştir.

Literatür incelendiğinde, günümüzde ilaç salım sistemi olarak ZnO NP'lerin çalışılmasının özellikle anti-kanser alanına odaklı olduğu ortaya çıkmaktadır. ZnO NP'lerin kanser hücrelerine karşı seçici sitotoksikite gösterdiğinden anti-kanser özellikleri geniş çapta araştırılmaktadır. Özellikle birçok araştırmacı, araştırmaları için bir ilaç modeli olarak Doksorubisin'i seçmiştir (Leone, 2018).

Yeşil yöntemler ile sentez biyomedikal uygulamalar için özel önem taşıdığından, bu yöntemler ile sentezlenmiş ZnO NP'lerin antibakteriyel, antifungal, ilaç salımı, antikanser, antidiyabetik, antiinflamatuvar ve biyogörüntüleme aktiviteleri daha yoğun olarak araştırılmaktadır (Verbič ve diğ, 2019).

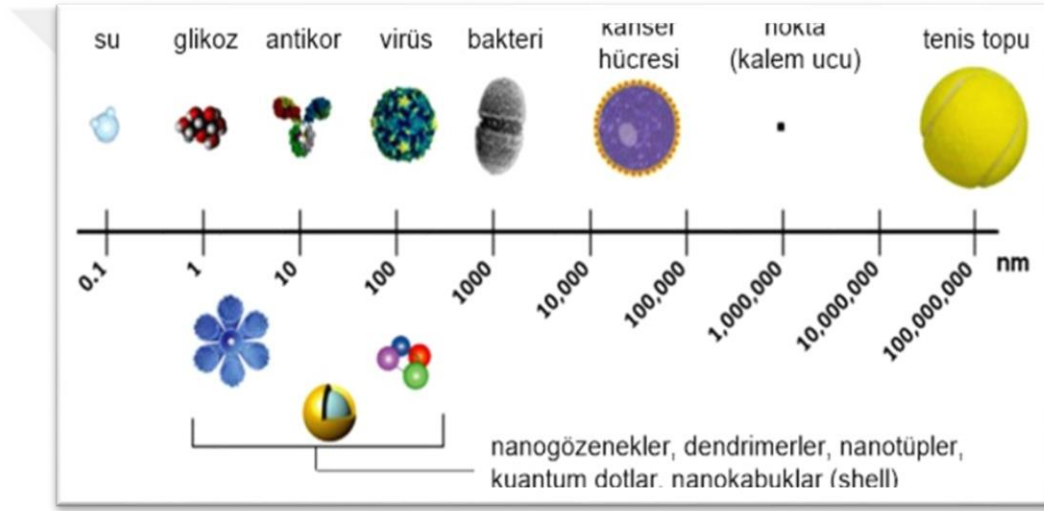
Bu çalışmada ZnO NP'ler *Astragalus* (Geven) bitkisi özütü kullanılarak sentezlenmiştir. Yapılan çalışmalara göre Malatyada *Astragalus* cinsinin 48 taksonu bulunmaktadır. Bunların 12 tanesi endemik olup 3 tanesi sadece Malatya'da bulunmaktadır. Bu çalışmada kullanılan *Astragalus* alt türü *Astragalus Pycnocephalus* var. *Pycnocephalus*'dur. *Astragalus*un ana aktif bileşenlerinin saponinler, favonoidler ve polisakkaritler olduğu bildirilmiştir. Ayrıca *Astragalus* türlerinin antrakınonlar, alkaloidler, amino asitler, β -sitosterol, metalik elementler ve birçok fenolik bileşiğe sahip olduğunu tespit edilmiştir (Yaglioglu ve diğ, 2022). Ayrıca bu çalışma sırasında sentezlenen ZnO NP'lerin ilaç salım özellikleri de incelenmiştir.

2. KURAMSAL TEMELLER

2.1 Nanopartiküller

2.1.1 Nanoteknolojinin tarihçesi

Nanoteknoloji alanı, günümüzde modern malzeme bilimi ve teknolojisinde en aktif araştırma alanlarından biridir (Sharma ve diğ, 2022). Bu alandaki araştırma ve geliştirme, tüm dünyada hızla büyümektedir. Bu alana önemli bir katkı, nanometre ölçeğinde yeni malzemelerin geliştirilmesidir. Bunlar genellikle en az bir boyutu 100 nanometreden (nm) düşük olan parçacıklardan oluşan malzemelerdir (Vidyave diğ, 2013). Şekil 2.1’de tabiaatta bulunan değişik boyutlardaki maddeler gösterilmektedir.



Şekil 2.1 : Tabiaatta bulunan değişik boyutlardaki maddeler.

Nanoteknoloji, oldukça yakın zamanda ilgi odağı haline gelmesine rağmen, dünya çapında zanaatkarlar tarafından MÖ 2600'den beri kullanılmaktadır. Lycurgus kupası (MS 400, Roma), Maya Mavisi pigmenti (MS 800, Chichen Itza), Damascus çelik kılıç (MS 300–1700, Orta Doğu), Lüster çanak çömlek (MS 800–1600, Akdeniz bölgesi), Deruta seramikleri (MS 1450–1600, Umbria, İtalya) ve havayı temizleyen kilise pencereleri (ortaçağ Avrupası), antik imparatorluklarda maddenin moleküler ölçekli manipülasyonunun ünlü örneklerinden bazılarıdır. Şekil 2.2’de Lycurgus kupasının nereden aydınlatıldığına bağlı olarak farklı renklerde görünen büyüleyici optik özelliğini göstermektedir. Bu tür karmaşık gelişmeler, daha küçük ölçekli fiziğin herhangi bir uygun anlayışını kullanmak yerine, çoğunlukla deneme yanılma temelinde yapıldı. Teknolojik gelişme ile birlikte evsel ve endüstriyel aksesuarların minyatürleştirilmesiyle, nano malzemelere talep giderek

artmaktadır. Bu nedenle, nanoyapıların atomik ve moleküler düzeydeki mekanizmalarının daha iyi anlaşılması mutlak bir gereklilik haline gelmiştir. Nobel ödüllü fizikçi Richard P. Feynman'ın 1959'da Amerikan Fizik Cemiyeti'nde yaptığı "Dipte çok yer var" sözünün altını çizen tarihi konuşmasından beri, araştırmacılar boşluğu kapatmak için nanomateryalleri araştırıyorlar.

"Nanoteknoloji" kelimesi ilk olarak 1974 yılında Norio Taniguchi tarafından kullanılmıştır. "Nano" ön eki genellikle uzunluk ölçeğinde 1 ile 100 nm arasında değişen bir boyutu ifade eder. Bu tanıma göre, nanopartiküllerin en az bir boyutu nano ölçektedir. Nanopartiküller, yığın malzeme kıyasla üstün fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikler sergiler. Bireysel olarak kullanılabildikleri gibi pratik kullanımlar için işlevsellik elde etmek için diğer malzemelerle birlikte kullanılabilirler. Bu nedenle, araştırma ve yenilikçi çalışmalarda en yüksek faydayı elde etmek için, nanopartiküllerin bireysel özelliklerinin kapsamlı şekilde araştırmak gerekir.



Şekil 2.2 : Dışarıdan aydınlatıldığında yeşil (solda), içeriden aydınlatıldığında mor-kırmızı (sağda) görünen Lycurgus kupası.

Nanopartiküllerin üstün özellikleri, birbiriyle ilişkili üç ana fiziksel özellikten kaynaklanır. Birincisi, nanopartiküller çok yüksek spesifik yüzey alanına (birim hacim başına alan) sahiptir. İkincisi, yalnızca serbest durumda değil, aynı zamanda gözenekli ortamlarda da yüksek hareketliliğe sahiptirler. Son olarak, nanopartiküller, elektron dalga fonksiyonunun dalga boyu ile seviyesindeki boyutları nedeniyle kuantum etkisi gösterirler.

Aynı elementin yığın ölçekli davranışı ve atomik veya moleküler davranışı, fizik yasalarından dolayı farklıdır. Nanopartiküller kuantum fiziği yasalarına uyan atomlardan veya moleküllerden daha büyüktür, ancak her zaman karşılaştığımız ve klasik Newton fiziği yasalarına uyan yığın nesnelerden çok daha küçüktür. Nano ölçekte, bir parçacığın özgül yüzey alanı o kadar büyüktür ki, yığın malzemede mümkün olmayan miktarda enerji

depolayabilir hale gelir. En dış yörüngede dolaşan elektronların kapladığı alan bile, karşılık gelen parçacığın boyutuna kıyasla önemli hale gelir. Bu durum optoelektronik özelliklerde önemli değişikliklere sebep olan kuantım sınırlamalarına yol açar. Bunun tipik bir örneği içerisinde altın nanopartikülleri barındıran ve dışarıdan aydınlatıldığında yeşil, içeriden aydınlatıldığında mor-kırmızı görünen Lycurgus kupasıdır (Şekil 2.2).

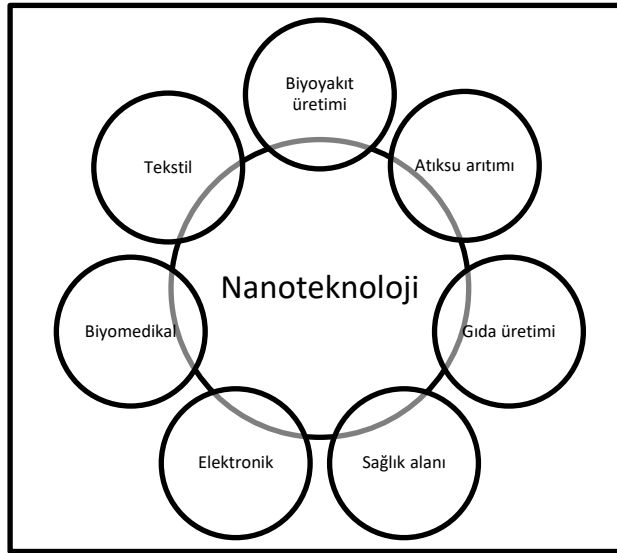
Nanopartiküllerin sınıflandırılması, kullanıldığı uygulama veya araştırma alanına bağlıdır. Malzemenin cinsine, morfolojisine, geometrisine, boyutsallığına, kimyasal bileşenlerine, toksisiteye, aglomerasyonuna ve birçok kritere göre sınıflandırılabilir (Khan ve Hossain, 2022).

Nanopartiküllerin üstün fizikokimyasal özellikleri, küçük boyutlarına (<100 nm); yüzey yapılarına, yüzey reaktivitelerine, sahip oldukları fonsiyonel gruplara, kimyasal bileşimlerinin saflığına, elektronik özelliklerine, şekil ve kümelenmelerine bağlıdır. Altın, gümüş, platin, alüminyum, çinko, titanyum, paladyum, demir ve bakır gibi metal nanopartiküller, teknolojik önemlerinden dolayı son zamanlarda büyük bir ilgi görmektedir (Hulkoti ve Taranath, 2014).

1-100 nm aralığında boyuta sahip olan NP'lar, yığın malzemeler ile atomik veya moleküler yapılar arasında bir köprü görevi görür. 19. yüzyıldan bu yana bilim adamları, biyomoleküllerin metalleri indirgeme yeteneğinin olduğunu farketmişlerdir. Toksik, pahalı kimyasallar ile yüksek enerji tüketimi olmaksızın doğal indirgeyici, kaplayıcı ve stabilize edici ajanların kullanıldığı verimli yeşil sentezin gelişmesi, araştırmacıları biyolojik yöntemlere ilgisini artırmıştır (Hussain ve diğ, 2016).

2.1.2 Nanoteknolojinin kullanıldığı alanlar

Nanoteknoloji, tıp, elektronik, biyomedikal, biyoyakıt üretimi, atık su mühendisliği, ilaç salımı vb. gibi çeşitli alanlarda gelişmekte olan bir uygulamadır (Şekil 2.3). Nanoteknoloji, ucuz ürünlerin üretilmesine olanak sağlayan düşük maliyetinin yanı sıra verimliliğin ve uzun vadeli kararlılığın arttırılmasında büyük rol oynamaktadır



Şekil 2.3 : Nanoteknolojinin çeşitli alanlardaki uygulamaları.

Nanopartiküllerin tıp alanındaki uygulamaları ile bazı hastalıkların erken teşhisi, organların ve dokuların görüntülenmesi sağlanır. Nanopartiküller, yan etkileri azaltan ve iyileşme oranını artıran ilaç salım sistemlerinde kullanılır. Diyaliz için kullanılan nano ölçekli cihazların yapımında nanoteknolojiden faydalanılır. Kan pıhtılarını giderebilen nano ölçekli robotlar nanoteknolojinin tıp alanındaki başka bir kullanımıdır. Farklı besinlerdeki bakteriler nanoteknoloji kullanılarak tanımlanabilmektedir.

Çevre alanında, hava ve suyun saflaştırılmasında nanopartiküller kullanılır. Nanopartiküllerin gelişmiş nükleer atık yönetiminde de kullanımı bulunmaktadır.

İletişim alanında, gelişmiş telekomünikasyon ve uydu kullanımı için kablosuz nanocihazların geliştirilmesinde nanopartiküllerden yararlanılır. Nanopartiküller, elektronikte transistör bileşeninin boyutunun küçültülmesine olanak sağlar. Ayrıca yüksek depolama kapasitesine sahip daha küçük elektronik çiplerin üretilmesinde kullanılır.

Nanopartiküller, kozmetik ve kremlerde güneşten koruma özellikleri sağlar. Ayrıca elektrikli cihazları çizilmeye karşı korumak için kullanılan kaplama katmanlarında nano boya ve nanospreyler kullanılır. Lekeleri iten ve kendi kendini temizleyen yeni kumaş türlerinin geliştirilmesinde nanopartiküllerden faydalanılır.

Nanopartiküllerin enerji alanındaki en yaygın kullanım alanlarından biri enerji açısından daha verimli güneş pillerinin üretimidir. Bunun yanı sıra nanopartiküllerden, geliştirilmiş performansa sahip hidrojen yakıt hücrelerinin üretiminde de faydalanılır (Singh ve diğ, 2020).

2.1.3 Nanopartiküllerin sınıflandırılması

2.1.3.1 Metal ve metal oksit nanopartiküller

Metal oksit nanopartikülleri (MONP'leri) metal içeren başlangıç maddelerinden sentezlenir. Bu nanopartiküller fizik, kimya ve malzeme bilimlerinin birçok alanında önemli bir rol oynamaktadır. Bunlar, yalıtkan, yarı iletken veya metalik özellikler sergileyebilen elektronik bir yapıda ve çok değişik yapısal geometrilere olabilir. Bu nanopartiküller, lokalize yüzey plazmon rezonans özellikleri nedeniyle benzersiz opto-elektriksel özelliklere sahiptir. Alkali nanopartiküller ile Ag, Au ve Cu gibi soy metallerin nanopartikülleri görünür elektromanyetik spektrum bölgesinde geniş bir soğurma bandına sahiptir. Gelişmiş optik özellikleri sayesinde, metal nanopartiküller birçok araştırma alanında uygulamalara sahiptir. Altın nanopartikül kaplama, SEM analizinde yüksek kaliteli SEM görüntülerinin elde edilmesini sağlayan elektron akışını artırmak için yaygın olarak kullanılır. Nano boyutlu metal oksitler, yüksek ağır metal seçiciliği ve giderim kapasitesi dahil olmak üzere birçok üstün özelliğe sahiptir. Metal oksit bazlı nanomalzemeler arasında mangan oksitler, demir oksitler, titanyum oksitler, seryum oksitler, çinko oksitler, magnezyum oksitler, alüminyum oksitler ve zirkonyum oksitler örnek verilebilir (Naseem ve Durrani 2021).

Çinko oksit nanopartiküller (ZnO NP'ler), boyutlarına, şekillerine ve kristal yapılarına bağlı olarak farklı özellikler gösterir. Fiziksel ve kimyasal özellikleri, başlangıç maddesinin, indirgeyici maddenin, organik çözücünün, reaksiyon süresinin ve sıcaklığının değiştirilmesi ile sentez sırasında kontrol edilebilir (Altunbek ve diğ, 2014).

2.1.3.2 Karbon bazlı nanomalzemeler

(a) Fullerenler: Fullerenler (C_{60}), sp^2 hibridizasyonunda düzenlenmiş karbon atomlarından oluşan küresel karbon molekülleridir. Fullerenler, tek katmanlı bir fullerene için 8.2 nm'ye ve çok katmanlı bir fullerene için 4-36 nm'ye kadar çapa sahip küresel yapılarda düzenlenmiş 28–1500 karbon atomu içerir (Patel ve diğ, 2019).

(b) Grafen: Karbon içeren ağıdır. Karbon atomlarının dizilişi grafen ağında altıgen bir desen oluşturur ve iki boyutlu düzlemsel yüzeyler oluşturur. İki boyutlu bir levhanın kalınlığı yaklaşık 1–2 nm'dir (Patel ve diğ, 2019).

(c) Karbon nanotüpler (CNT'ler): Bunlar karbon içeren grafenden yapılmış nanofolyolardır. Karbon atomları, karbon nanotüplerde bal peteği şeklinde düzenlenir ve tek katmanlı bir CNT için 0.7 nm çapında ve çok katmanlı bir CNT için yaklaşık 100 nm çapında

içi boş silindirler oluşturur. CNT'lerinin uzunluğu birkaç μm 'den birkaç mm'ye kadar değişir (Patel ve diğ, 2019).

(d) Karbon nanolifler: Karbon nanoliflerin üretiminde kullanılan grafen nanofolyolar CNT'ler ile aynıdır ancak yapıları farklıdır. Grafen molekülleri, CNT'lerin düzenli silindirik tüpleri yerine koni şeklinde düzenlenir (Patel ve diğ, 2019).

(e) Karbon siyahı: Karbon siyahı 20-70 nm çapında küresel bir şekilde düzenlenmiş karbon atomlarından oluşan amorf bir nanomalzemedir. Karbon siyahında parçacık-parçacık etkileşimi o kadar yüksektir ki, birbirlerine bağlanarak 500 nm civarında kümeler oluştururlar (Patel ve diğ, 2019).

2.1.3.3 Organik bazlı nanomalzemeler

Organik bazlı nanomalzemeler, karbon içeren organik maddelerden oluşur. Bu nanomalzemelerin sentezi, kendiliğinden bir araya gelme veya organik maddeden istenen yapıya dönüşümü yoluyla gerçekleşir. Organik nanopartiküllere örnek olarak lipozom, kolajen, jelatin, kitosan, aljinat gibi nanopartiküller verilebilir.

Lipozomlar, fosfolipidlerin çift katmanlarından oluşan veziküllerdir. Özellikleri lipid boyutları, yüzey yükleri, bileşimleri ve hazırlanma yöntemlerinden etkilenir. Lipozomlar biyolojik olarak parçalanabilir, uyarılara duyarlıdır, hidrofilik ve hidrofobik ilaçlarla birleştirilebilir. Çoğunlukla olarak ilaç salımı ve görüntülemede kullanılırlar (Funda ve diğ, 2020). Klinik olarak en çok test edilen nanosistemlerdir. Ancak, dolaşımdan hızlı bir şekilde temizlenmeleri ve ölçek büyütme sorunları bazı dezavantajlarındandır.

Doğal kemiğin hücre dışı matrisi esas olarak kolajenden oluştuğu için kolajen en sık test edilen doğal polimerdir. Mükemmel biyoyumluluk, optimal biyobozunurluk ve ihmal edilebilir immünojeniteye sahiptir. Kolajenin sınırlamaları ise, zayıf mekanik stabilite, işleme sırasında olası denatürasyon ve bağışıklık reaksiyonlarına neden olma veya enfeksiyöz ajanları iletmedeki içsel risk olarak sıralanabilir. Alternatif bir çözüm olarak, doku mühendisliği prosedürleri için hayvanlardan ekstrakte edilen kolajen yerine rekombinant kolajen önerilmektedir.

Jelatin, benzer yararlı biyolojik özelliklere ve sınırlamalara sahip denatüre bir kolajen şeklindedir. Jelatin bozunması, çapraz bağlama prosedürleri uyarlanarak kontrol edilebilir. Fonksiyonel grupların mevcudiyeti, kimyasal dönüşümle fonksiyonelleştirmeye izin verir.

Kitosan birçok avantajlı biyolojik ve fizikokimyasal özelliğe sahiptir. Biyoyumlu, antibakteriyel ve üretimi kolaydır. Çeşitli çalışmalarda kitosanı farmasötik ve doku mühendisliği uygulamaları için bir faktör ve ilaç dağıtım sistemi olarak test edilmiştir.

Kitosan nanomalzeme, araştırmacılar tarafından poli-laktik-glikolik asit/biyoaktif cam, poli-kaprolakton/stronsiyum katkılı kalsiyum fosfat, poli-laktik-glikolik asit/gümüş ve altın gibi farklı nanopartikül kombinasyonları ile alveolar kemik rejenerasyon prosedürleri için başarılı bir şekilde test edilmiştir.

Aljinatlar biyolojik olarak uyumlu, hidrofilik, immünojenik olmayan ve uygun maliyetli malzemelerdir. İçsel özellikleri, herhangi bir katkı maddesi kullanılmadan in vivo kalsifikasyona neden olabilir ve bir dizi doku mühendisliği ile ilaç verme uygulaması için uygundur. Bununla birlikte, kemik defektlerine implante edildiklerinde oldukça yavaş bozunmaları kontrol edilemez ve osteoblast ankrası için hücre bağlantı bölgeleri yoktur (Funda ve diğ, 2020).

2.1.3.4 Kompozit esaslı nanomalzemeler

Kompozit nanomalzemeler, birden fazla nanopartikül katmanından oluşur. Bu nanomalzemeler, diğ er nanopartiküllerin, yığın malzemeler veya metal çerçeveler gibi daha karmaşık malzemelerle birleşimidir. Kompozitler, metal, seramik, organik, inorganik, karbon bazlı veya yığın polimerler gibi birçok malzeme türünden yapılabilir. Bu malzemeler senteze bağı lı olarak farklı morfolojilere ve istenen uygulamalar için gerekli özelliklere sahip olabilir (Singh ve diğ, 2020).

2.1.4 Nanopartiküllerin yeş il sentezi

2.1.4.1 Yeş il sentezin tanımı

"Biyolojik sentez" ve "yeş il sentez" terimleri sıklıkla birbirinin yerine kullanılır. Bununla birlikte, biyolojik bir sentezin yeş il olması için çevre dostu olması, toksik kimyasalların kullanılmaması, türevlerinin azaltılması, enerji tüketimi, atık azaltılması gibi yeş il kimyanın temel ilkelerine uygun olması gerekir. Yeş il sentez ile nanopartiküllerin sentezlenmesi, bitkilerden fitokimyasallar ve proteinli ekstraktlar gibi doğ al ürünler ile nanopartiküllerin üretimi ve kaplanması işlemidir. Bu yöntemler, biyoyumluluk, maliyet etkinliği, büyük ölçekli üretkenlik, çevre dostu olma, tehlikeli kimyasallar ve yan reaksiyonlar içermeme özelliklerini taş ır. Bu nedenle geleneksel fiziksel ve kimyasal yöntemlere cazip bir alternatiftir. Yeş il bir sentezde indirgeme ve stabilizasyon işlemine yardımcı olmak veya pH'ı korumak için sentetik kimyasallar ve çözücüler kullanılıyorsa, bu tür bir sentez daha çok biyokimyasal sentez olarak tanımlanır (Mandal ve diğ, 2022).

Bir çinko kompleksini bitki ekstraktlarıyla şelatlayarak kristal ZnO NP'lerin sentezi ile ilgili bugüne kadar çok sayıda araştırma yapılmıştır. Yeşil sentezde genellikle bitkilerin yaprak ve çiçekleri gibi toprak üstü kısımları kullanılır. ZnO NP'lerin sentezini optimize etmek için çoğunlukla sıcaklık, pH, konsantrasyon ve süre gibi reaksiyon parametreleri ayarlanır. Sarı renklenmenin görünümü ZnO NP'lerin oluşumunu gösterir, bu da UV-VIS spektroskopisi, SEM ve TEM gibi kalitatif araştırmalarla doğrulanır.

Yeşil sentezin olası mekanizması bazı araştırmacılar tarafından açıklanmış ve sonuç olarak, bitki ekstraktlarında bulunan ikincil metabolitler ve proteinlerin, nanopartiküllerin sentezini destekleyen kaplayıcı ve indirgeyici ajanlar olarak işlev gördüğü bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda ise metal iyonlarının nanopartiküllerin bitki proteinleri ve metal iyonlarının elektrostatik etkileşimi nedeniyle oluştuğu ifade edilmiştir. Bu çalışmalara göre proteinler metal iyonlarını indirger. Bu durum hem proteinin ikincil yapısında bir değişikliğe neden olur, hem de metal oksit nanopartikül tohumlarının oluşumunda katkıda bulunur. Biyolojik indirgeme, metal iyonlarını veya metal oksitleri sıfır değerli metal NP'lara indirgeme işlemidir ve stabiliteyi korumada etkilidir. Bu teknikler ile, kirletici maddeler içermeyen büyük miktarda yüksek saflıkta nanopartiküller elde edilir (Mandal ve diğ, 2022).

Çizelge 2.1'de bitkisel ekstraktlar kullanılarak yapılan ZnO NP sentezi ile ilgili bazı çalışmalar verilmiştir (Ortadoğulu, 2021).

Çizelge 2.1 : Bitkisel ekstraktlar ile yapılan çalışmalar.

Kullanılan Bitki ve Kısım	Prekürsör	Sonuç
Santalum album	ZnSO ₄	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV-VIS, FT-IR, SEM, TEM, XRD ve Zeta Potansiyeli analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin nanoçubuk morfolojide ve partikül boyutunun 100 nm olduğu belirlenmiştir (Kavithaa ve diğ, 2016).
Nephelium Lappaceum L.	Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	Bitki kabuklarının sulu ekstraktından sentezlenen nanopartiküllerin UV-VIS, FE-SEM, HR-TEM ve XRD analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin küresel morfolojide ve partikül boyutunun 25-40 nm aralığında olduğu belirlenmiştir (Karman ve Selvakumar 2016).
Anchusa Italica	Zn(CH ₃ COO) ₂ .2H ₂ O	Bitki çiçeklerinin sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV-VIS, FT-IR, FE-SEM ve XRD analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin altıgen morfolojide ve partikül boyutunun 8-14 nm aralığında olduğu belirlenmiştir (Azizi ve diğ, 2016).
Artocarpus Heterophyllus	Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin SEM, TEM, XRD ve EDX analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin wurtzit morfolojide ve partikül boyutunun 15-25 nm aralığında olduğu belirlenmiştir (Vidya ve diğ, 2016).
Carissa Edulis	Zn(NO ₃) ₂	Bitki kuru meyve sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV-VIS, FT-IR, SEM, HR-TEM ve XRD analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin çiçek morfolojide ve partikül boyutunun 50-55 nm aralığında olduğu belirlenmiştir (Fowsiya ve diğ, 2016).

Çizelge 2.1 (devam) : Bitkisel ekstraktlar ile yapılan çalışmalar.

Kullanılan Bitki ve Kısım	Prekürsör	Sonuç
Kahve Tozu	$\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	Bitki çekirdeği sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin FT-IR, SEM, TEM, XRD, EDX ve CD analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin altıgen morfolojide ve partikül boyutunun 18-38 nm aralığında olduğu belirlenmiştir (Koupaei ve diğ, 2016).
Domates	$\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$	Bitki gövdesinin sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV-VIS, SEM, XRD ve AFM analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin küresel morfolojide ve partikül boyutunun 20-70 nm aralığında olduğu belirlenmiştir (Sutradhar ve Saha 2016).
Coriandrum Sativum	$\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV-VIS, FT-IR, SEM, TEM, XRD ve EDX analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin wurtzit yapıda ve partikül boyutunun 30-150 nm aralığında olduğu belirlenmiştir (Goutam ve diğ, 2017).
C. Guianensis Aubl	$\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV-VIS, FT-IR, FE-SEM ve XRD analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin altıgen morfolojide ve wurtzit yapıda olduğu belirlenmiştir (Sathishkumar ve diğ, 2017).
Lagerstroemia Speciosa	$\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV-VIS, FT-IR, SEM, TEM, XRD, EDX, TGA ve Zeta Potansiyeli analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin altıgen morfolojide ve partikül boyutunun ortalama 40 nm olduğu belirlenmiştir (Saraswathi ve diğ, 2017).

Çizelge 2.1 (devam) : Bitkisel ekstraktlar ile yapılan çalışmalar.

Kullanılan Bitki ve Kısım	Prekürsör	Sonuç
Camellia Sinensis	$\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin FT-IR, HR-TEM ve XRD analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin değişken morfolojide ve partikül boyutunun 9-17.5 nm aralığında olduğu belirlenmiştir (Nava ve diğ, 2017).
Suaeda Aegyptiaca	$\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV-VIS, FT-IR, SEM ve XRD analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin küresel morfolojide ve partikül boyutunun 80 nm küçük olduğu belirlenmiştir (Rajabi ve diğ, 2017).
Eclipta Alba	$\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV-VIS, TEM ve XPS analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin altıgen morfolojide wurtzit yapıda ve partikül boyutunun 3-9 nm aralığında olduğu belirlenmiştir (Singh ve diğ, 2018).
Raphanus Sativus	$\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Bitki kökünün sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin SEM ve XRD analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin küresel morfolojide ve partikül boyutunun 60-100 nm aralığında olduğu belirlenmiştir (Kumar ve diğ, 2019).
Ananas Comosus	$\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$	Bitki meyvesinin sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV-VIS, FE-SEM, XRD ve EDX analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin hegzagonal morfolojide ve partikül boyutunun 30-57 nm aralığında olduğu belirlenmiştir (Ahmad ve diğ, 2019).

Çizelge 2.1 (devam) : Bitkisel ekstraktlar ile yapılan çalışmalar.

Kullanılan Bitki ve Kısım	Prekürsör	Sonuç
Pithecellobium Dulce	$Zn(CH_3COO)_2$	Bitki kabuklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV-VIS, SEM ve XRD analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin küresel morfolojide ve partikül boyutunun 30 nm olduğu belirlenmiştir (Madhumitha ve diğ, 2019).
¹ Matricaria Chamomilla L. ² Olea Europaea ³ Lycopersicon Esculentum M.	1M ZnO	Bitki ¹ Çiçek, ² Yaprak, ³ Meyve sulu ekstraktları ile sentezlenen nanopartiküllerin UV-VIS, FT-IR, SEM, TEM ve XRD analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin kübik morfolojide ve partikül boyutunun ¹ 48.2, ² 65.4, ³ 61.6 nm olduğu belirlenmiştir (Ogunyemi ve diğ, 2019).
Thymus Vulgaris	$Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV-VIS, FT-IR, TEM, XRD ve DLS analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin düzensiz morfolojide ve partikül boyutunun 50-60 nm aralığında olduğu belirlenmiştir (Zare ve diğ, 2019).
Trianthema Portulacastrum	$ZnSO_4$	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV-VIS, FT-IR, SEM, HR-TEM, XRD, EDX ve XPS analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin küresel morfolojide ve partikül boyutunun 25-90 nm aralığında olduğu belirlenmiştir (Khan ve diğ, 2019).
Sesamum indicum L.	$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin FT-IR, SEM, XRD, Zeta Potansiyeli analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin küresel morfolojide ve partikül boyutunun 70 nm olduğu belirlenmiştir (Zafar ve diğ, 2020).

Çizelge 2.1 (devam) : Bitkisel ekstraktlar ile yapılan çalışmalar.

Kullanılan Bitki ve Kısım	Prekürsör	Sonuç
Euphorbia Hirta	Zn(NO ₃) ₂	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV-VIS, FT-IR, SEM ve XRD analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin küresel morfolojide ve partikül boyutunun 20-25 nm aralığında olduğu belirlenmiştir (Ahmad ve Kalra, 2020).
¹ Beta vulgaris, ² Cinnamomum tamala, ³ Cinnamomum verum, ⁴ Brassica oleracea var. Italica	Zn(NO ₃) ₂	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin FT-IR, SEM, TEM ve XRD analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin ¹ küresel, ² çubuk, ^{3,4} topak küresel morfolojide ve partikül boyutunun ¹ 14, ² 19, ³ 27, ⁴ 30 nm olduğu belirlenmiştir (Pillai ve diğ, 2020).
Ailanthus altissima	Zn(NO ₃) ₂ .6H ₂ O	Bitki meyvesinin sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin FT-IR, SEM, TEM ve XRD analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin küresel morfolojide ve partikül boyutunun 5-18 nm aralığında olduğu belirlenmiştir (Awwad ve diğ, 2020).
Aloe vera	Zn(NO ₃) ₂	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV-VIS ve FE-SEM analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin küresel morfolojide ve partikül boyutunun 20-40 nm aralığında olduğu belirlenmiştir (Kumar ve diğ, 2020).
Capparis Zeylanica	Zn(CH ₃ COO) ₂ .2H ₂ O	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV-VIS, FT-IR, PL, SEM, TEM, XRD ve AFM analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin küresel morfolojide ve partikül boyutunun 32-40 nm aralığında olduğu belirlenmiştir (Nilavukkarasi ve diğ, 2020).

Çizelge 2.1 (devam) : Bitkisel ekstraktlar ile yapılan çalışmalar.

Kullanılan Bitki ve Kısım	Prekürsör	Sonuç
Boswellia Mukul Gum	$Zn(NO_3)_2$	Bitki reçinesinin sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV–VIS, FT-IR, SEM ve XRD analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin altıgen wurtzit morfolojide ve partikül boyutunun 20-50 nm aralığında olduğu belirlenmiştir (Nourbakhsh ve diğ, 2020).
Calliandra Haematocephala	$Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV–VIS, FT-IR, FE-SEM, EDS, BET ve SSA analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin altıgen wurtzit çiçek morfolojide ve partikül boyutunun ortalama 19.45 nm olduğu belirlenmiştir (Vinayagam ve diğ, 2020).
Geranium wallichianum	$Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV–VIS, FT-IR, SEM, TEM, XRD, EDS ve RAMAN analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin hegzagonal morfolojide ve partikül boyutunun ortalama 18 nm olduğu belirlenmiştir (Abbasi ve diğ, 2020).
Euphorbia hirta	$Zn(NO_3)_2$	Bitki yaprakları sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerinin UV–VIS, FT-IR, SEM ve XRD analizlerinin sonucu olarak nanopartiküllerin küresel morfolojide ve partikül boyutunun 20-25 nm aralığında olduğu yapılan analizler sonucu belirlenmiştir (Ahmad ve Kalra, 2020).
Calotropis gigantea (L.)	$Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV–VIS, FT-IR, SEM ve XRD analizlerinin sonucu olarak nanopartiküllerin pürüzlü ve düzensiz küresel bir yapıya morfolojide ve partikül boyutunun 149.4-304.8 nm aralığında olduğu belirlenmiştir (Rajashekara ve diğ, 2020).

Çizelge 2.1 (devam) : Bitkisel ekstraktlar ile yapılan çalışmalar.

Kullanılan Bitki ve Kısım	Prekürsör	Sonuç
Mulberry	$\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Bitki meyvesinin sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV–VIS, FT-IR, SEM ve XRD analizlerinin sonucu olarak nanopartiküllerin altıgen wurtzit morfolojide ve partikül boyutunun ortalama 25.2 nm olduğu yapılan analizler sonucu belirlenmiştir (Jun ve diğ, 2021).
Moringa oleifera	$\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV–VIS, FT-IR, SEM ve XRD analizlerinin sonucu olarak nanopartiküllerin polikristal morfolojide ve partikül boyutunun ortalama 50 nm olduğu yapılan analizler sonucu belirlenmiştir (Krishnaraj ve diğ, 2021).
Capsicum annuum	ZnCl_2	Bitki meyvesinin sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin TEM, EDS, UV–VIS, FT-IR, SEM ve XRD analizlerinin sonucu olarak nanopartiküllerin düzensiz küresel morfolojide ve partikül boyutunun ortalama 23-43 nm aralığında olduğu yapılan analizler sonucu belirlenmiştir (Jiménez-Rosado ve diğ, 2022).
Kahve yaprağı ekstraktı	$\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV–VIS, SEM, EDX, TEM, FT-IR, XRD ve zeta potansiyeli ile analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin küresel morfolojide ve partikül boyutunun 8.29 ± 1.38 nm aralığında olduğu belirlenmiştir (Wang ve diğ, 2022).
Zingiber officinale	$\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Bitki kökünün sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV–VIS, SEM, EDX, TEM, FT-IR, XRD ve zeta potansiyeli ile analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin hegzagonal morfolojide olduğu belirlenmiştir (Saeed ve Abdulwahid, 2022).

Çizelge 2.1 (devam) : Bitkisel ekstraktlar ile yapılan çalışmalar.

Kullanılan Bitki ve Kısım	Prekürsör	Sonuç
Hibiscus tiliaceus	$\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin DLS, UV-VIS, FT-IR ve XRD analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin küresel morfolojide ve partikül boyutunun 30-60 nm aralığında olduğu belirlenmiştir (Viswanath Konduri ve diğ, 2022).
Hagenia abyssinica	$\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin XRD, SEM, FT-IR ve UV-VIS analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin altıgen kristal morfolojide ve partikül boyutunun ortalama 27.833 nm olduğu belirlenmiştir (Zewde ve Geremew, 2022).
Murraya koenigii	$\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV-VIS, FT-IR, DLS, FESEM ve EDS analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin düzgün olmayan küresel, morfolojide ve partikül boyutunun 15 nm olduğu belirlenmiştir (Sharma ve diğ, 2022).
Dysphania ambrosioides	$\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin EDS, XRD, TEM, FESEM ve FT-IR analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin yarı küresel şekiller ve altıgen prizmalar biçiminde ve partikül boyutunun 7-130 nm aralığında olduğu belirlenmiştir (Álvarez-Chimal ve diğ, 2022).
Eucalyptus lanceolatus	ZnSO_4	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin EDS, XRD, TEM, UV-VIS ve FT-IR analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin altıgen morfolojide ve partikül boyutunun ortalama 100 nm olduğu belirlenmiştir (Sharma ve diğ, 2022).

Çizelge 2.1 (devam) : Bitkisel ekstraktlar ile yapılan çalışmalar.

Kullanılan Bitki ve Kısım	Prekürsör	Sonuç
Moringa oleifera	$Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV-VIS, FT-IR, SEM, TEM, XRD ve zeta potansiyeli analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin küresel morfolojide ve partikül boyutunun ortalama 20 nm olduğu belirlenmiştir (Gobinath ve diğ, 2022).
Foeniculum vulgare	$Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin FT-IR, SEM, EDX ve XRD analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin altıgen wurtzit morfolojide ve partikül boyutunun ortalama 22.94 nm olduğu belirlenmiştir (Khoso ve diğ, 2022)
Thymbra Spicata L	$Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV-VIS, FT-IR, SEM, EDX, ve XRD analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin altıgen wurtzit morfolojide ve partikül boyutunun 6.5-7.5 nm aralığında olduğu belirlenmiştir (Gur ve diğ, 2022).
Citrullus colocynthis	$Zn(CH_3COO)_2$	Bitki meyve ve yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV-VIS, SEM ve XRD analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin küresel bir morfolojide ve ortalama 64-82 nm aralığında olduğu belirlenmiştir (Kiani ve diğ, 2023).
Grewia flavescens	$Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	Bitki yapraklarının sulu ekstraktı ile sentezlenen nanopartiküllerin UV-VIS, FT-IR, DLS, XRD, HR-TEM ve TGA analizleri yapılmıştır. Analizler sonucunda nanopartiküllerin küresel bir morfolojide ve 20-30 nm aralığında olduğu belirlenmiştir (Sana ve diğ, 2023).

2.1.4.2 Yeşil sentezin avantajları ve dezavantajları

Günümüzde nanopartiküllerin sentezinde "yeşil" yöntem, geleneksel kimyasal yöntemlerin pahalı olması ve aynı zamanda toksik indirgeyici ajanlar olarak kimyasal bileşiklerin ve organik çözücülerin kullanılmasını gerektirmemesi nedeniyle büyük ölçüde ilgi çekici hale gelmiştir. Yeşil kimya, kirlilik riskini kaynağında azaltır ve atıkları oluştuktan sonra arıtmak veya temizlemek yerine atıkları önlemek için geliştirilmiştir. İlke olarak çevre dostu olan reaktiflerin seçimine odaklanır. Nanopartikül sentezi için fiziksel ve kimyasal yöntemler hızlı ve kolay olmasına rağmen, yeşil sentez yöntemleri daha çevrecidir. Bu yaklaşımlar çevresel sürdürülebilirliği sağlar çünkü kimyasal sentez yöntemlerinin aksine tehlikeli maddeler, yüksek enerji sarfıyatı, yüksek sıcaklık ve basınç gibi reaksiyon koşulları gerektirmezler. Üretilen nanomalzemeler, boyut ve şekil bakımından mükemmel kristallığe, saflığa ve tekdüzeliğe sahiptir. Son yıllarda birçok laboratuvar ölçekli çalışma geleneksel yöntemlerden çevre dostu süreçlere kaymaktadır. Nanopartiküllerin yeşil sentezinin avantajları ve dezavantajları çizelge 2.2’de verilmiştir (Alshameri ve Owais, 2022).

Çizelge 2.2 : NP’lerin yeşil sentezinin avantajları ve dezavantajları.

Avantajlar	Dezavantajları
Uygulaması kolay ve ucuzdur.	Çevrede nanopartikül biyobirikimi ve toksisitesi ile ilgili çalışmalar henüz sınırlıdır.
Bu işlem, tehlikeli maddelerin ve solventlerin kullanımının önüne geçtiği için çevreye faydalıdır.	Nanopartiküllerin kimyasal sentezi ile karşılaştırıldığında, yeşil sentez hala endüstride geniş ölçüde kullanılamamaktadır.
Ticari uygulamalar için hassas boyutlandırılmış ve şekillendirilmiş nanopartiküller üretme potansiyeli vardır. Geleneksel yöntemlerle karşılaştırıldığında kontaminasyonu yoktur ve kaza riski düşüktür. Yüksek sıcaklıklara veya basınca ihtiyaç duyulmaz. Büyük ölçekli nanopartikül sentezi için uygundur.	

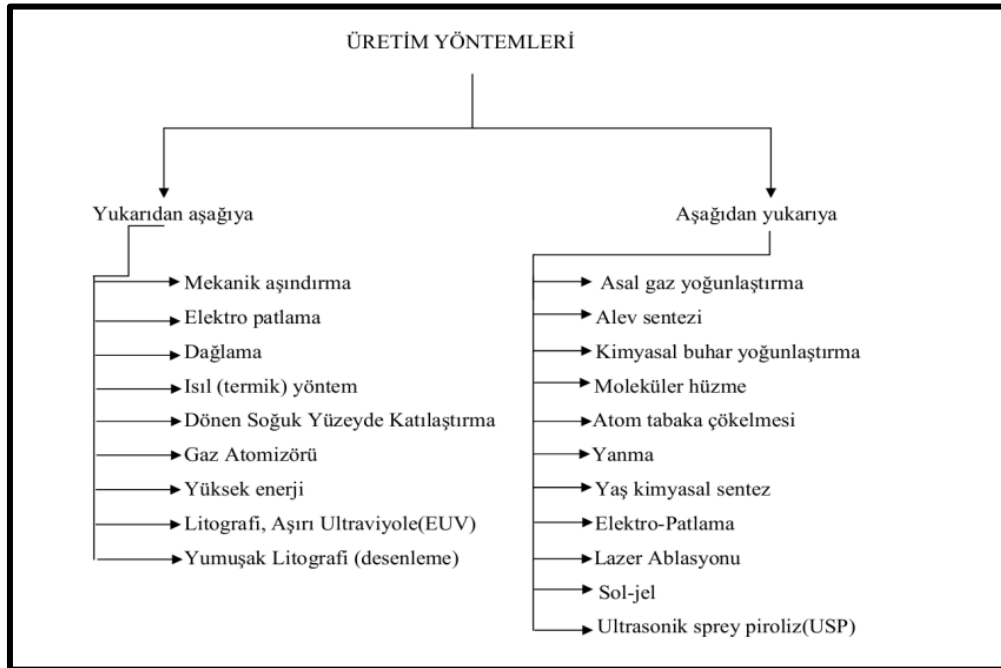
Bitki kaynaklarının geniş kullanılabilirliği ile bitkisel malzemeler kullanılarak yapılan üretim, çok az reaksiyon süresi ve ılımlı deneysel koşullarda gerçekleştirilebilir. Mikroorganizmalar mutasyon nedeniyle zamanla nanopartikül üretme kapasitelerini kaybedebilirler, bunun aksine, bitkisel kaynaklı sentez sadece tek bir adımda gerçekleşebilir.

Bununla birlikte, bitkisel malzemeler kullanılarak yapılan sentez büyük ölçekli üretim için daha uygundur (Batra ve diğ, 2022).

ZnO NP'lerin kimyasal çökeltme, hidrotermal yöntem, piroliz, kimyasal buhar biriktirme gibi kimyasal sentez yöntemleri, yüzeyde adsorbe edilen ve tıbbi uygulamalarda olumsuz etkileri olabilecek bazı toksik kimyasalların varlığına neden olur. Bu kimyasal yöntemlerde başlatılmaları için yüksek sıcaklık ve yüksek basınç gerektiren bazı reaksiyonlar varken, bazı reaksiyonlar için inert atmosfer koruması veya inert koşullar gerekir. Ayrıca bazı kimyasal teknikler H₂S, toksik kalıplar ve metalik başlangıç maddeleri gibi toksik maddelerin kullanımını içerir. Bunun yanı sıra nanopartiküllerin sentezi ve stabilizasyonu için kullanılan kimyasallar toksiktir ve çevre dostu olmayan yan ürünlere yol açmaktadır (Sabir ve diğ, 2014).

2.1.5 ZnO nanopartiküllerin sentezi

Nanopartikülleri sentezlemek için esas olarak iki ana yöntem vardır. Bunlar, Şekil 2.4'de gösterildiği gibi, aşağıdan yukarıya yaklaşım ve yukarıdan aşağıya yaklaşımdır. Aşağıdan yukarıya yöntemler, moleküler düzeyde başlayıp moleküler yapıyı doğru bir şekilde kontrol altında tutarak daha büyük sistemler oluşturan bir tekniktir. Nanopartiküllerin yukarıdan aşağı yaklaşım ile sentezinde ise büyük olan parçacıklar çeşitli işlemlerden geçirilerek nanopartiküllere dönüştürülür.



Şekil 2.4 : Üretim Yöntemleri (Ateş ve Bahçeci, 2015).

2.1.5.1 ZnO nanopartiküllerin yeşil sentezi

Yeşil sentez, aşağıdan yukarıya doğru bir sentez yöntemi olup enerji açısından verimli, basit, ucuz ve çevreye duyarlı süreçleri içeren teknolojileri kapsamaktadır. Bu teknolojiler ile toksik olmayan başlangıç maddeleri kullanılarak çevreye zarar vermeden daha yüksek verimlerde güvenli yöntemlerle üretim yapılmaktadır. ZnO nanomalzemelerin yeşil sentezi, bitkiler, mikroorganizmalar ve biyomoleküller gibi doğal kaynaklardan yararlanılır. Rizomlar, yapraklar, kökler, meyveler, kabuk, gövde ve çiçek kabuğu, nanomalzemelerin üretiminde kullanılabilen bitkisel materyallerdir. Bitkide bulunan flavonoidler, polifenoller, alkoller, fenolik asitler ve terpenoidler gibi fitokimyasallar, metal iyonları stabilize edici, kaplayıcı ve indirgeyici maddeler olarak işlev görürler. Redoks ajanları metal iyonlarının indirgenmesine yardımcı olurken, kaplama maddeleri, nanomalzemelerin topaklanmasını engeller ve yüzey sonrası modifikasyonunu sağlar. Daha da önemlisi, üretilen saflaştırılmış nanomalzemeler, biyolojik uygulamalarda kullanım için uygundur (Alshameri ve Owais, 2022).

2.1.5.2 ZnO NP yeşil sentezini etkileyen faktörler

Çözeltinin pH'ı, sıcaklık, kullanılan ekstraktların konsantrasyonu, kullanılan hammaddelerin konsantrasyonu ve sentez işlemi için izlenen işlem basamakları dahil olmak üzere nanopartiküllerin sentezini etkileyen birçok önemli faktör vardır.

pH, yeşil teknoloji yöntemleriyle nanopartiküllerin sentezini etkileyen önemli bir faktördür. Nanopartiküllerin şekli ve boyutu, çözelti ortamının pH'ı değiştirilerek kontrol edilebilir.

Sıcaklık, nanopartiküllerin sentezini etkileyen bir diğer önemli parametredir. Fiziksel yöntemler yüksek sıcaklıklar (>350°C) gerektirirken, kimyasal yöntemler (<350°C) daha düşük bir sıcaklıklarda uygulanabilir. Çoğu durumda, yeşil teknoloji kullanılarak nanopartiküllerin sentezi 100°C'den düşük sıcaklıklarda veya oda sıcaklığında gerçekleştirilebilir.

Sentez ortamının basıncının da, nanopartiküllerin sentezi için önemi vardır. Reaksiyon ortamına uygulanan basınç, sentezlenen nanopartiküllerin şeklini ve boyutunu etkiler. Biyolojik ajanlar kullanılarak metal iyonlarının indirgenmesinin ortam basıncı koşullarında çok daha hızlı olduğu belirlenmiştir.

Yeşil teknoloji kullanılarak sentezlenen nanopartiküllerin kalitesi ve türü, reaksiyon ortamının inkübe edildiği sürenin uzunluğundan büyük ölçüde etkilenir. Benzer şekilde,

sentezlenen nanopartiküllerin özellikleri de süre ile değişir. Sentez süresindeki değişimler veya uzun süreli depolama nedeniyle partiküllerde agregasyon görülebilir. Partiküller uzun depolama sırasında büzülebilir veya büyüyebilir.

Sentez maliyeti nanopartiküllerin uygulanması ile ilgili önemli bir parametredir. Nanopartiküllerin günümüz kullanımlarında potansiyel uygulamalarını kolaylaştırmak ve arttırmak için sentezle ilgili maliyetlerin düzenlenmesi ve kontrol edilmesi gerekir. Üretim sürecinin maliyet etkinliği, nanopartikül sentezini etkileyen önemli bir faktördür. Kimyasal sentez yöntemi kısa sürede yüksek verimle sonuçlansa da, bu teknik uygun maliyetli olmayabilir. Bu nedenle, kimyasal ve fiziksel yöntemlerle sentez, maliyet açısından sınırlı olabilirken, nanopartiküllerin biyolojik sentezi daha az maliyetli ve büyük ölçekte gerçekleştirilebilir.

Sentez ortamı, sentezlenen nanopartiküllerin doğasını belirlemede önemli bir rol oynar. Birçok ortamda, tek bir nanopartikül, etrafındaki materyalleri absorbe ederek, oksidasyon veya korozyon süreciyle çevredeki diğer materyallerle reaksiyona girerek hızlı bir şekilde çekirdek ve kabuktan oluşan nanopartiküller haline gelebilir. Biyolojik bir sistemde sentezlenen nanopartiküller, onları daha kalın ve daha büyük boyutlu hale getiren bir kaplama ile çevrelenir.

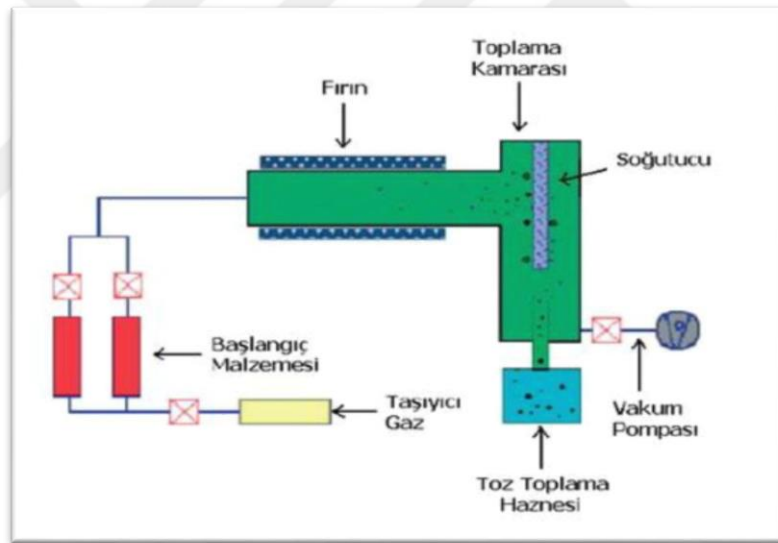
Bitkiler gibi çeşitli canlı sistemler, nanopartiküllerin sentezi için indirgeyici ve stabilize edici maddeler olarak işlev gören ikincil metabolitler açısından zengindir. Bununla birlikte, bu metabolitlerin bileşimi, bitkinin tipine, bitki kısmına ve ekstraksiyonu için kullanılan sürece bağlı olarak değişir. Benzer şekilde, farklı mikroorganizmalar, nanopartikül sentezini etkileyen değişen miktarlarda farklı hücre içi ve hücre dışı enzimler üretirler. Ayrıca, sentezlenen nanopartikülleri saflaştırmak için kullanılan yöntemin seçimi, nanopartikül miktarını ve kalitesini etkileyebilir. Bazı durumlarda, nanopartikülleri yerçekimi kuvvetine dayalı olarak ayırmak için santrifüjleme yapılır. Diğer durumlarda, nanopartikülleri hareketli faz ve sabit faz katsayıları arasındaki farklılıklara göre ayırmak için kromatografi teknikleri kullanılır. Sentezlenen nanopartiküllerin verimli bir şekilde ayrılması, nanopartiküllerin iki farklı karışabilir sıvı fazda (genellikle su ve organik çözücüler) çözünürlüklerine dayalı olarak ekstraksiyonu ve ardından elektroforez veya kromatografiyi içeren bir veya daha fazla prosedürle sağlanır. Nanopartiküllerin ayrılması, farmasötik ve biyomedikal endüstrilerindeki uygulamaları için önemlidir (Patra ve Baek, 2014; Torres-Rivero ve diğ, 2021).

2.1.5.3 Diğer ZnO nanopartikül üretim yöntemleri

2.1.5.3.1 Kimyasal buhar yoğunlaştırma (CVC) yöntemi

Bu yöntemin en büyük üstünlüğü çok çeşitli malzemelere uygulanabilmesidir. Ayrıca kullanılan başlangıç maddelerine kolayca ulaşılabilir ve düşük maliyetlidirler. Bunun yanı sıra bu yöntemle üretilen nanopartiküllerde düşük aglomerasyon görülür. Nanopartiküllerin boyut ve morfolojisine taşıyıcı gazların akma hızı, başlangıç maddesinin ayrışma sıcaklığı gibi etkenler etki eder.

Bu yöntem ile gaz halinde bulunan yüksek sıcaklıktaki bir malzeme bir yüzey üzerinde yoğunlaştırılarak nano malzemeye dönüştürülür. Böylece yüksek saflıkta ve kalitede katı nanopartiküller elde edilir. Kimyasal buhar yoğunlaştırma akış şeması Şekil 2.5’de gösterilmiştir. Bu yöntemle nanopartikül sentez mekanizması dört basamaktan oluşur. İlk basamak olan buharlaşmanın ardından piroliz ve homojen nükleasyon gerçekleşir. Bu işlemlerin ardından kristalleşme ve toplama işlemleri olur (Ateş ve Bahçeci, 2015).

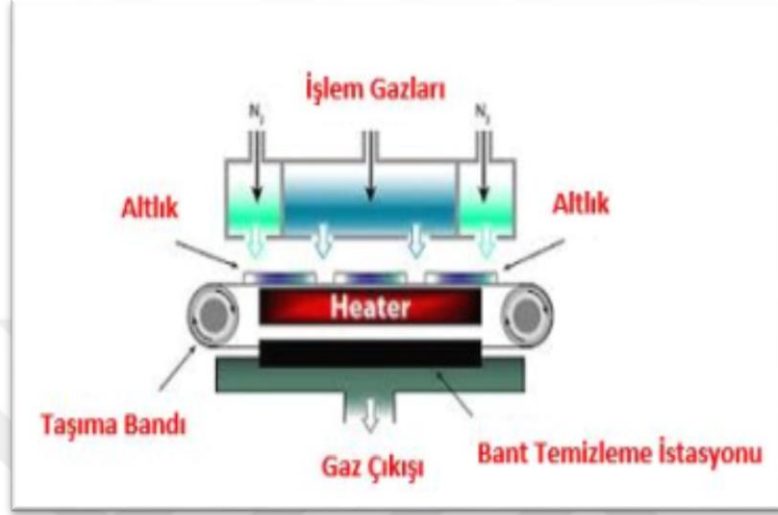


Şekil 2.5 : Kimyasal buhar yoğunlaştırma (CVC) prosesinin akış şeması.

2.1.5.3.2 Kimyasal buhar biriktirme (CVD) yöntemi

Şekil 2.6’da akış şeması verilen bu yöntem yüksek performansa sahip oldukça saf bir nanoyapısal ince film üretmek için kullanılır. Bu yöntemde, başlangıç maddesi bir substratın yüzeyinde ısıtılır ardından buharlaştırılarak biriktirilir ve biriktirme, başlangıç maddesi malzeme ile mamul arasında kimyasal özelliklerde bir fark yaratacak şekilde vakum altında bir kimyasal reaksiyon yoluyla gerçekleşir. Bir substratın yüzeyi buharlaşmış başlangıç maddesine maruz bırakıldıktan sonra, öncelikle yüzeyde bir kalıp oluşturulur; daha sonra bu

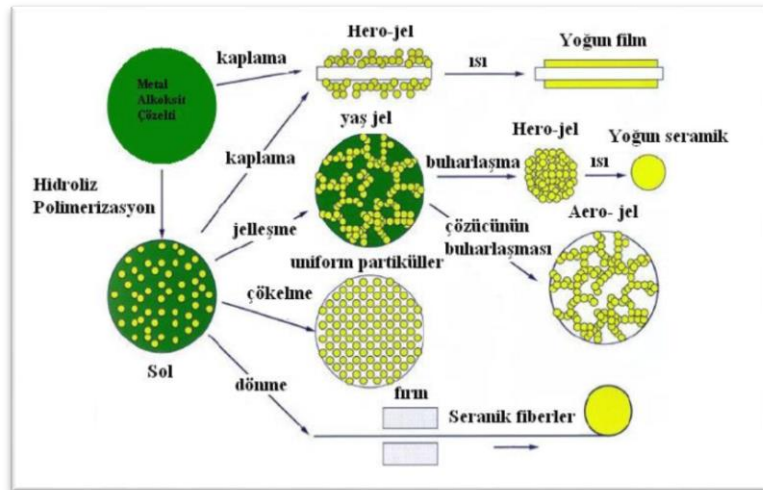
kalıp üzerinde nanoyapılar oluşur. Nanoyapının oluşumu reaksiyon sıcaklığından, reaksiyon hızından ve biriktirme sırasındaki başlangıç maddesi konsantrasyonundan etkilenir. Genel olarak, bu yöntem, işlemdeki yüksek sıcaklık gereksinimi nedeniyle bazı kısıtlamalar olmasına rağmen, alt tabaka yüzeyinde nanoyapıların düzgün bir şekilde kaplanmasını kolaylaştırır (Goutam ve diğ, 2020).



Şekil 2.6 : Kimyasal buhar biriktirme (CVD) yöntemine ait düzenek.

2.1.5.3.3 Sol-jel yöntemi

Bu yöntem ile nanopartiküller jelleştirme ve ardından sırasıyla çökeltme ve kalsinasyon yoluyla sentezlenir. Genel olarak jel, stabilize edilmiş sollerden oluşur. Burada sollar, genellikle sulu bir çözücü içinde küçük metal oksit-hidroksi parçacıklarının koloidal agregatları formunda bulunur. Bununla birlikte, bazı kaplama maddelerinin mevcudiyetinde bu kümelenmeyi kırmak mümkündür. Kontrollü bir şekilde hidroliz ve kondenzasyon, sistemin jelleşmesi için çok önemli bir rol oynar. Hidroliz ve yoğunlaşma oranları, sıcaklık, pH, metal iyonlarının başlangıç madde çözeltisinin konsantrasyonu gibi çeşitli fiziksel ve kimyasal parametrelere bağlıdır. pH değerindeki değişiklik, sentezlenen malzemenin yüzey özelliklerini ve jelin gözenekliliğini önemli ölçüde etkiler. Nanoyapıların hazırlanmasında, metal alkoksitler bazı organik çözücüler ile birlikte başlangıç maddesi olarak kullanılır. Bazen alkoksit yerine şelat da metal katyonlarını stabilize etme yeteneğine sahip bir öncü olarak kullanılabilir. Sol jel işlem basamakları Şekil 2.7’de verilmiştir (Goutam ve diğ, 2020).



2.1.5.3.4 Hidrotermal yöntem

Hidrotermal teknik, düşük işlem sıcaklığı nedeniyle etkili bir alternatif sentez yöntemidir; Bu yöntemde parçacık boyutunu kontrol etmek kolaydır. Bu işlemin basit ekipman kullanımı, katalizörsüz büyütme, düşük maliyet, tek tip üretim, çevre dostu olması ve diğer bazı sentez yöntemlerine göre daha az tehlikeli olması gibi birçok avantajı vardır. Bu yöntem, düşük reaksiyon sıcaklıkları nedeniyle mikroelektronik ve plastik elektronik üretimi için caziptir. Bu teknik, ZnO NP'lerin ve diğer lüminesans malzemelerin hazırlanmasında kullanılmıştır. Parçacık morfolojisi, boyutu, reaksiyon sıcaklığı, süresi ve başlangıç maddesi konsantrasyonu ayarlanarak kontrol edilebilir. Hidrotermal bir reaktör ve parçaları Şekil 2.8'de gösterilmektedir (Sabir ve diğ., 2014).



2.1.5.3.5 Elektrokimyasal sentez yöntemi

Elektrokimyasal sentez, temel olarak, bir elektrolit içinde bulunan anot ve katot adı verilen iki veya daha fazla elektrot arasından bir elektrik akımı geçirilmesi ile gerçekleşir. Bu teknikte anot, elektrolit içindeki metal iyonu türlerine oksitlenebilir ve daha sonra metal iyonu, stabilizatörler yardımıyla katot tarafından metale indirgenir. Sentez elektrot ile elektrolitin arayüzünde gerçekleşir. Ürün, bir kaplama veya ince bir film şeklinde elektrot üzerinde biriktirilir. Ek olarak, katı-sıvı arayüzeyi, farklı morfolojiye sahip alt tabakalar üzerinde kaplamaların büyümesini destekler. Bu nedenle, uygun şekle sahip bir karşı elektrot kullanılırsa, düzgün bir polarizasyon elde edilir. Bu yöntem yüksek sıcaklık gerektirmez ve elektrolitin kaynama noktasının üzerine çıkılmamalıdır. Hücre potansiyeli değiştirilerek termodinamik kontrol uygulanabileceği gibi, hücre içinden geçen akım ayarlanarak kinetik kontrol kullanılabilir. Film yapısı, banyo bileşimi değiştirilerek kontrol edilebilir, deneyleri yürütmek kolaydır, aletler uygun maliyetlidir ve kolayca temin edilebilir. Bununla birlikte, bu tekniğin dikkate alınması gereken bazı dezavantajları vardır. Reaksiyonlar oda sıcaklığında gerçekleştiğinden, elektrosentez tekniği genellikle düzensiz yapılı ürünler üretir, bu da açık yapısal karakterizasyonun zorlaşmasına neden olur. Sentezlenmiş ürünlerin X-ışını karakterizasyonu genellikle amorf safsızlıklar gösterir. Ayrıca, elektrokimyasal sentez yalnızca iletken substratlar üzerinde çalışabilir (Ramimoghadam ve diğ., 2014).

2.1.5.3.6 Ultrasonik sprey piroliz (USP) yöntemi

Bu yöntem ile küresel yapıda ve aglomere olmayan çok çeşitli kimyasal bileşime sahip nanopartiküller üretilir. Bu yöntemde saflığı yüksek metal tuzları gibi maddelerin liç çözeltileri kullanılır. İki basamaktan oluşun bu prosesin ilk basamağında başlangıç maddesinden aerosol fazında damlacıklar oluşturulur. Daha sonra termal parçalanma meydana gelir. Bu süreçte kullanılan aerosol ultrasonik yöntemle gaz sıvı ara yüzeyinde oluşturulur. Son olarak çözünen tuzlar katı ve gözenekli bir biçimde çökerek nanopartiküller oluşur (Ateş ve Bahçeci, 2015).

2.1.5.3.7 Kimyasal çöktürme yöntemi

Bu yöntemde çekirdeklenmeyi takip eden büyüme ve küçük çekirdeklerin aglomerasyonu eş zamanlı olur. Bu prosesin başlıca avantajları işlem basamaklarının kolaylığı ve yüksek sıcaklıklara çok fazla ihtiyaç duyulmamasıdır. Yöntemin dezavantajları ise nanopartikül sentezi sırasında yüksek miktarda su kullanılması ve sentezlenen nanopartiküllerin aglomere olmasıdır (Islam ve diğ., 2022).

2.1.6 Nanopartikül ve ilaç salımı karakterizasyon yöntemleri

Nanopartiküllerin, boyutlarının, boyut dağılımının, şekillerinin, yüzey alanlarının, gözenekliklerinin, agregasyonlarının, zeta potansiyellerinin ve kristallinitelerinin belirlenmesi için farklı teknikler kullanılmaktadır. Nanopartiküllerin karakterizasyonunda kullanılan ana teknikler şunlardır: Ultraviyole görünür spektrofotometri (UV-VIS), Fourier dönüşümü infrared spektroskopisi (FT-IR), taramalı elektron mikroskobu (SEM), enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi (EDX), transmisyon elektron mikroskobu (TEM), atomik kuvvet mikroskobu (AFM), X-ışını kırınımı (XRD), dinamik ışık saçılımı (DLS) (Torres-Rivero ve diğ, 2021).

2.1.6.1 Ultraviyole görünür spektroskopisi (UV-VIS)

UV-VIS, nanopartikülleri karakterize etmek için yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Bu teknik, yüzey plazmon rezonansını (SPR) ölçerek nanopartikül oluşumunun belirlenmesini sağlar. Şekil 2.9'da bir UV-Spektrofotometresi görülmektedir. Bu prosedür, nanopartiküllerin boyutu, stabilitesi ve aglomerasyonu hakkında bilgi sağlayabilmektedir. 200-700 nm aralığındaki dalga boyları genellikle metal ve metal oksit nanopartikülleri karakterize etmek için kullanılır. Örneğin, Ag-NP'ler 400-450 nm arasında, Au-NP'ler 500-550 nm arasında ve ZnO-NP'ler 300-400 nm arasındaki dalga boylarında absorbans yapmaktadırlar (Torres-Rivero ve diğ, 2021).



Şekil 2.9 : Ultraviyole görünür (UV-VIS) spektrofotometre.

2.1.6.2 Fourier dönüşümü infrared spektroskopisi (FT-IR)

FT-IR, nanopartiküllerin yüzey karakterizasyonu için çok yönlü bir araçtır. Spesifik koşullar altında, nanopartiküllerin yüzey kimyasal bileşimi belirlenebilir ve yüzey reaktivitesinden sorumlu reaktif yüzey bölgeleri tanımlanabilir. FT-IR spektroskopisi, nanomateryal ve adsorbe edilmiş biyomoleküller arasındaki konjugasyonun bilinmesini sağlayan spektral bantlardan karakteristik fonksiyonel grupları tanımlamak için kullanılan bir tekniktir. FT-IR spektrumu, nanopartiküldaki atomların bağları arasındaki titreşim frekanslarına karşılık gelen absorpsiyon tepe noktalarından oluşur. FT-IR, kalitatif analiz için etkili bir tekniktir; pik yoğunluğu, mevcut grupların bir göstergesidir. Şekil 2.10'da FT-IR analizinde kullanılan bir cihaz görülmektedir (Torres-Rivero ve diğ, 2021).



Şekil 2.10 : Fourier dönüşümü infrared spektroskopisi (FT-IR) cihazı.

2.1.6.3 Taramalı elektron mikroskobu (SEM)

Şekil 2.11'de görülen taramalı elektron mikroskobu (SEM) yüksek çözünürlük ve yüksek görüntüleme hızı nedeniyle, mikro ve nanoyapıların doğrudan görüntülenmesi ile boyutsal ölçümleri için yaygın kullanılan bir yöntemdir. Bu teknik, nanopartiküllerin morfolojisini ve kimyasal bileşimini karakterize etmek için kullanılır. SEM tarafından üretilen başlıca görüntüler üç çeşittir. Bunlar, harici X-ışını haritaları, geri saçılan elektron görüntüleri ve ikincil elektron görüntüleridir. Taramalı elektron mikroskobu, 15 nm'ye kadar çözünürlüğe sahip görüntüler sunabilmektedir (Torres-Rivero ve diğ, 2021).



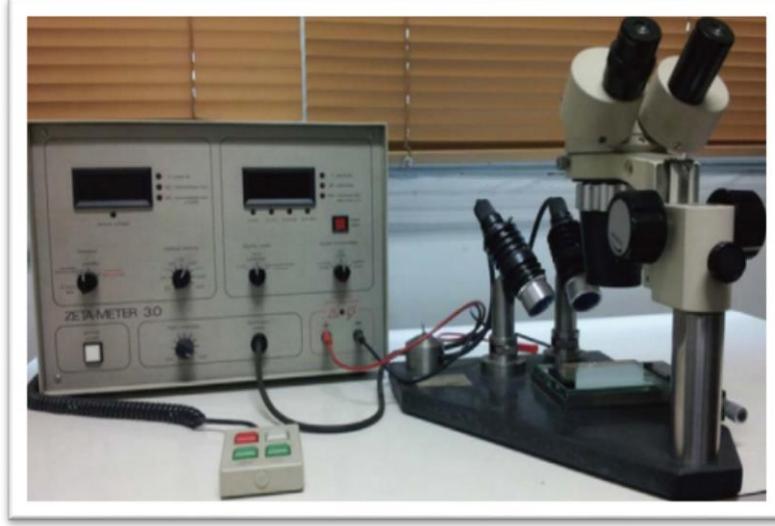
Şekil 2.11 : Taramalı elektron mikroskobu (SEM)

2.1.6.4 X-ışını kırınımı (XRD)

Nanopartikül kristallinite analizini gerçekleştirmek için X-ışını kırınım tekniği kullanılır. Diğer tekniklerle karşılaştırıldığında XRD, nanoyapının analizi için mükemmel bir potansiyele sahiptir. Mikro kristalitlerin boyutları, bir kafesin mikro distorsiyonları ve yapılardaki dislokasyon hakkında bilgi verebilir. XRD tekniği, çeşitli kristal formları veya nanopartiküllerin temel bileşimini incelemek için kullanılır. Bunun için, toz numunesinin yapısı ve kafes parametreleri, numuneye bir X-ışını demeti çarpmasıyla meydana gelen kırınım açısı ölçülerek analiz edilir. Metal ve metal oksit nanopartiküller de dahil olmak üzere her kristalin malzeme, kırınımına neden olan X-ışını ışınının farklı bir karakteristik model üretmesine neden olan benzersiz bir atomik yapıya sahiptir (Torres-Rivero ve diğ, 2021).

2.1.6.5 Zeta potansiyel ölçümü

Sentezlenen nanopartiküllerin zeta potansiyeli, zeta potansiyel analiz cihazı (Zeta-Meter) aracılığıyla ölçülmüştür. Zeta potansiyelinin ölçümü, bilinen elektrik alanının etkisi altındaki parçacıkların yönüne ve hızına bağlıdır. Şekil 2.12’de zeta potansiyel cihazı görülmektedir (Vimala ve diğ, 2014).



Şekil 2.12 : Zeta potansiyel ölçüm cihazı.

2.1.6.6 Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC)

Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC), Şekil 2.13’de görülmektedir. Farklı numunelerin içerdikleri bileşiklerin analizi için uygulanabilen bir ayırma tekniğidir. Analitlerin kimyasal yapısına ve moleküler ağırlığına bağlı olarak HPLC tipini seçmek mümkündür. Bu anlamda, incelenen numunenin bireysel bileşenleri hakkında niteliksel ve niceliksel bilgilere ulaşmak için farklı HPLC türleri ortaya çıkmıştır. Farmasötik, gıda ve kozmetik dahil olmak üzere birçok farklı alanda kimyasal bileşim bilgisini derinlemesine incelenmesi, analitik karakterizasyonu, belirli bir numunede bulunan bileşenlerin niteliksel ve niceliksel olarak tanımlanması için uygun bir araçtır. HPLC düşük moleküler kütleli bileşiklerden çok yüksek moleküler kütleli bileşiklere kadar birçok bileşiği analiz etmek için uygulanabilen bir ayırma tekniğidir. Bu kromatografik ayırma, bir hareketli fazda çözünmüş bir karışımın, sabit faz adı verilen başka bir malzemedan geçirilmesini içerir, hem hareketli hem de sabit fazlar karışmaz (Lozano-Sánchez ve diğ, 2018).



Şekil 2.13 : Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC).

2.2 Çinko Oksit Nanopartikül Genel Özellikleri

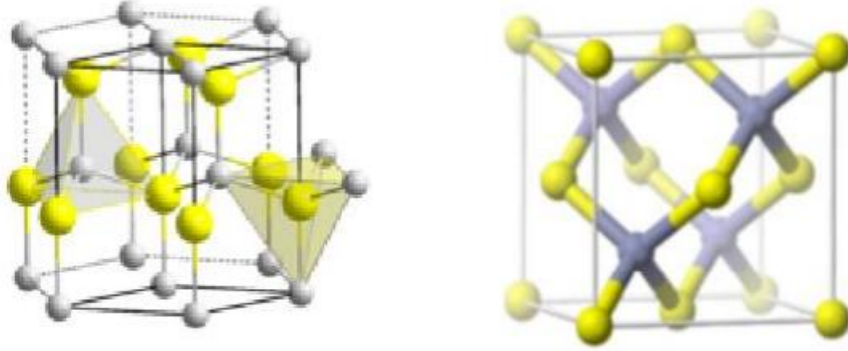
2.2.1 Çinko oksit nanopartiküllerin fiziksel ve kimyasal özellikleri

Nano ölçekli ZnO parçacıkları, en yaygın kullanılan ve endüstriyel olarak üretilen nanopartiküllerden biri olarak kabul edilir. Özellikleri parçacık boyutuna ve sentez yöntemine göre değişir. Genel olarak, küresel ZnO nanopartiküllerinin çapları 100 nm'den küçüktür. Çinko oksitin molekül ağırlığı 81.38 g/mol, yoğunluğu 5.606 g/cm³, erime noktası 1975°C, parlama noktası 1436°C olup sudaki çözünürlüğü %0.0004'dır (17.8°C). Refraktif indeksi ise (μD) 2.0041'dır. Ayrıca, biyoyumluluk ve antimikrobiyal özellikler gösterirler. Besinlerle herhangi bir toksik reaksiyona girmedikleri, rahatsız edici tat ve kokuları olmadığı için koruyucu, ilaç veya antimikrobiyal ajan olarak kullanılabilirler (Khan ve Hossain, 2022; Ukey ve diğ., 2016).

2.2.2 Çinko oksit nanopartiküllerin kristal yapı ve yüzey özellikleri

Çinko oksit hekzagonal wurtzit ve kübik çinko blende olmak iki ana formda bulunur. Altıgen wurtzit yapısı, ortam koşullarında en kararlı olan yapıdır ve bu nedenle en yaygın olanıdır. Wurtzit çinko oksit, kafes parametreleri $a = 0.325$ nm ve $c = 0.521$ nm olan ve üç ana büyüme yönü olan {1010}, {1120} ve {0001} olan altıgen bir kristaldir. Her tetrahedral Zn atomu, dört oksijen atomu ile çevrilidir ve bunun tersi de geçerlidir (Şekil 2.14, Król ve diğ., 2017). ZnO blende yapısı metastabildir ve yalnızca ZnS, GaAs/ZnS ve Pt/Ti/SiO₂/Si gibi kübik substratlar üzerinde heteroepitaksiyel büyüme ile stabilize edilebilir. Uyumsuz

substratlar söz konusu olduğunda, genellikle wurtzit fazından kristalografik kusurlarla ayrılan belirli bir miktarda ZnO blende fazı vardır (Morkoç ve Özgür, 2008).



Şekil 2.14 : ZnO'nun kristal yapıları wurtzit(solda) ZnO blende(sağda).

2.2.3 Çinko oksit nanopartiküllerin elektriksel ve optik özellikleri

ZnO UV'ye yakın spektrumda doğrudan geniş bir bant aralığına (3.3 eV), oda sıcaklığında yüksek eksitonik bağlanma enerjisine (60 meV) sahiptir ve doğal n-tipi elektriksel iletkendir. Görünür ışığa şeffaftır, ancak UV ışınlarını etkili bir şekilde emer. Bu optik davranıştan dolayı ZnO güneş koruyucu üretiminde popüler bir malzemedir (Król ve diğ, 2017).

2.2.4 Yeşil sentez ile üretilen ZnO kullanım alanları

Geniş bir kullanım alanı bulan ZnO NP'ler son yıllarda şeffaf elektronik cihazlar, ultraviyole (UV) ışık yayıcılar, piezoelektrikli cihazlar, sensörler, optoelektronik cihazlar ve güneş pillerinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Toksik olmaması bir çok organik kirleticinin gideriminde fotokatalizör olarak kullanılmasını sağlamaktadır. Ayrıca ilaç ve kozmetik endüstrilerinde hammadde, boyalarda pigmet olarak kullanımları mevcuttur. Beton, kauçuk, tekstil ve medikal endüstrilerinde de geniş bir potansiyel kullanım alanları bulunmaktadır.

Kauçuk endüstrisinde, ZnO yaygın kullanılan bir katkı maddesidir. ZnO, diğer birçok metal oksit ve inorganik madde gibi, düşük oranlarda eklendiğinde silikon kauçuğun termal iletkenliğini artırır. Büyük eksiton bağlama enerjisi (60 meV) nedeniyle ZnO, ultraviyole (UV) bölgesindeki ışık yayan cihazlar için potansiyel kullanım alanı olan bir malzemedir. 3.3 eV'lik doğrudan, geniş bant aralığı nedeniyle ZnO, ışık yayan bir diyot ve fotodetektör olarak, sensörlerde, güneş pillerinde ve yüzey akustik dalgası yayan cihazlarda kullanılabilir. Yapılan çalışmalarda ZnO nanoyapıları, büyük ölçüde gaz molekülleri yüzeyleriyle

etkileşime girdiğinde sensör direncindeki değişiklikten kaynaklanan mükemmel gaz algılama özellikleri sergilemiştir.

ZnO, iyi antibakteriyel ve antifungal aktivitesi nedeniyle, dezenfektan maddeler gibi tıpta kullanılan çeşitli hammaddelerin üretiminde ve dermatolojik uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. ZnO NP'ler UVA ve UVB radyasyonlarını emer ve güneş koruyucu kremlerde kullanılabilir. Su itici ve kendi kendini temizleyen ZnO elyaflardan, temizliğin hem zaman hem de kapsam açısından zor ve elverişsiz olduğu askeri alanda kullanışlı malzemelerin üretiminde faydalanılır.

Nanoteknoloji, ilaç salım sistemleri ile ilgili daha iyi ve daha verimli yolların keşfedilmesini sağlamıştır. Çeşitli araştırma çalışmaları, ZnO NP'lerin bir dizi hastalıkta ilaç salımı için etkili olduğunu göstermiştir. İnflamasyon, vücut dokularının patojenler, hasarlı hücreler veya tahriş edici gibi zararlı uyarılara karşı karmaşık biyolojik tepkisinin bir parçasıdır. ZnO NP'lerin çeşitli biyo-medikal uygulamalarının ardından, ZnO NP'lerin antiinflamatuvar etkileri de araştırmacılar tarafından geniş bir biçimde araştırmaya başlanmıştır. Başta deri hastalıkları olmak üzere birçok hastalıkta ZnO NP'lerin antiinflamatuvar etkisi keşfedilmiştir.

Son yıllarda, immünoterapi bağışıklık moleküllerinin (antijenler, adjuvanlar ve antikorlar) hedeflenen bir şekilde verilmesi yoluyla, farklı hastalıklara karşı savaşmak için önemli bir strateji haline gelmiştir. Bununla birlikte bu moleküllerin hedeflenen bölgeye iletilmesi ana amaç olmuştur. Bu bağlamda nanoteknoloji ilaç salımında verimli sistemlerin üretilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. ZnO NP'lerin immünoterapide hedeflenmiş ilaç salımında kullanımı olumlu sonuçlar vermiştir.

Yara iyileşmesi sürecinde kullanılan aljinat, kitosan, jelatin gibi doğal ve polivinil alkol, poliüretan, polilaktik asit gibi sentetik bazı malzemelerden kaynaklanan komplikasyonlardan dolayı nanomalzemelerin yara örtü malzemelerine dahil edilmesi üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bunun için araştırılan farklı metal bazlı nanomalzemeler arasında, ZnO NP'ler sıklıkla yara iyileştirme uygulamalarında kullanılmaktadır.

ZnO NP içeren nanogübreler tarımsal ürünlerin büyümesini ve verimini arttırdığı gözlemlenmiştir. Yer fıstığında, ZnO, tohum çimlenmesi, fide gücü, gövde ve kök büyümesinin önemli ölçüde uyarılmasına neden olmuştur. Nano gübrelerin kullanımı toprakta kimyasal gübrelerin yol açtığı zararları azaltmak açısından önemlidir. Nano

gübrelerde daha düşük miktarlardan daha yüksek oranlarda fayda sağlanır (Raha ve Ahmaruzzaman, 2022).

2.2.5 ZnO nanopartiküllerin ilaç salım davranışları

Morfolojileri ve özellikleri ayarlanabilen çok çeşitli biçimlerde ZnO nanoyapıları sentezlenebildiğinden dolayı ZnO'nun ilaç salım sistemlerinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Yüksek yüzey alanı ile gözenek hacmi ve üniform gözenek boyutu dağılımı, taşıyıcının önce bir ilaç molekülünü yükleme ve ardından onu salma kapasitesini önemli ölçüde etkilemektedir.

Literatür incelendiğinde, günümüzde ilaç salım sistemi olarak ZnO NP'lerin çalışılmasının özellikle antikanser alanına odaklı olduğu görülmektedir. ZnO NP'ler, kanser hücrelerine karşı seçici sitotoksikite gösterdiğinden antikanser özellikleri geniş çapta araştırılmaktadır. Özellikle birçok araştırmacı, araştırmaları için bir ilaç modeli olarak doksorubisin'i seçmiştir. Örneğin 2017'de Tian ve diğ. tarafından yapılan çalışmada doksorubisin hidroklorür salımı için mezogözenekli bir ZnO taşıyıcısının geliştirilmesini amaçlanmıştır. Termal işleme başlangıç maddesinin ayrıştırılması yoluyla ZnO nanoküreleri elde edilmiştir. Malzeme geniş spesifik yüzey alanı, dar gözenek boyut dağılımı ve iyi hidrofilik özellik sergilemiştir. Mezogözenekli ZnO NP'lere ilaç yükleme geleneksel bir ıslatma tekniği ile gerçekleştirilmiştir. In vitro salım çalışmasında, sisteme pH ile tetiklenen bir davranış kazandırılmış, pH 5'te pH 7.4'tekinden daha yüksek bir doksorubisin salımı gözlemlenmiştir.

Liu ve arkadaşları tarafından yürütülen araştırmada ZnO nanomateriyallerine dayalı bir doksorubisin salım sisteminde taşıyıcıların bozunması nedeniyle asidik ortamda pH ile tetiklenen bir ilaç salımı gerçekleştirilmiştir. ZnO NP'ler, etanol içinde yeniden çöktürülüp ardından vakumda bir gece boyunca kurutularak hazırlanmıştır. İlaç yükleme, etanolik karışıma doksorubisin eklenerek, kurutma fazından hemen önce doğrudan reaksiyon kabında gerçekleştirilmiştir.

Vimala ve arkadaşları, göğüs tümörüne karşı doksorubisin verilmesi ve fototermal terapi için polietilen glikol ve folik asit ile işlevselleştirilmiş, yeşil sentezlenmiş ZnO nanoyapraklarını geliştirmişlerdir. 673.44 m²/g yüzey alanına sahip yaklaşık 1.56 nm büyüklüğünde düzenli olarak dağılmış gözenekler içeren ZnO nanoyapraklarının ortalama boyutu 100 nm'dir ve %89'luk yüksek bir ilaç yükleme etkinliği göstermişlerdir (işlevselleştirilmiş ZnO'nun mg'ı başına 0,57 mg ilaç). Önceki çalışmalarda olduğu gibi,

işlevselleştirilmiş ZnO'dan pH ile tetiklenen bir doksorubisin salımı, asidik pH'ta daha gelişmiş bir salım göstermiştir.

Cai ve arkadaşları tarafından doksorubisin'in hücre içi kontrollü salımı için ZnO kuantum noktalarına (ZnO QD) dayalı pH duyarlı ilaç verme platformu üretilmiştir. ZnO kuantum noktaları çökeltme yöntemi kullanılarak sentezlenmiştir. Fizyolojik sıvıdaki stabiliteyi artırmak için birkaç işlevselleştirme grubu ile modifiye edilerek sentezlenmiştir. Doksorubisin yüklemesi, bir ilaç çözeltisinin taşıyıcı ile belirli bir süre inkübe edildiği geleneksel bir yaklaşımla gerçekleştirilmiştir. Modifiye edilmiş ZnO QD'lere %30'luk doksorubisin yüklemesi yapılmıştır. Yine asidik koşullar altında ZnO QD'lerin çözünmesi ve ilaç-metal kompleksinin ayrışması nedeniyle düşük pH değerinde daha yüksek ilaç salımı sağlanmıştır. Benzer sonuçlar, Muhammed ve diğ., doksorubisin verilmesi için işlevselleştirilmiş ZnO QD ile yaptığı araştırmalarda da bulunmuştur.

Fakhar ve diğ., ilaç salımı için polietilen glikol ile sentezlenen ZnO NP'ler kullanmışlardır. Bu çalışmada, polietilen glikol ile sentezlenen ZnO nanopartiküllere, basit bir ilaç solüsyonu ilave edilerek protoporfirin IX yüklenmiştir.

Kumar ve diğ., tarafından, antikanser ilaçlar ve DNA'lar için salım sistemleri olarak küresel şekle sahip mezogözenekli karahindiba şeklinde ZnO NP'ler üretmiştir. Bunun için çinko içeren başlangıç maddesini hidroliz etmişler, ardından hidrolize edilmiş kuru toza ısıtma işlem uygulamışlardır. Sonuç olarak 230 m²/g BET yüzey alanına ve 8.46-8.85 nm ortalama gözenek boyutuna sahip ZnO küreleri oluşmuştur. Doksorubisin ve bir floresan ajan olan Rhodamine B model olarak kullanılarak geleneksel ıslatma yöntemi ile ilaç yükleme çalışmaları yapılmıştır. İki maddenin ZnO "karahindiba" içindeki yükleme etkinliğinin sırasıyla 10 mg/10 mg ve 6.5 mg/10 mg numuneye eşit olduğu bulundu. Her iki molekülün de salımı başarıyla görülmüştür.

Mitra ve diğ., doksorubisinin hedeflenmiş salımı için gözenekli ZnO nanoçubuklarını geliştirmişlerdir. Malzemenin sentezi için, bir çökeltme yöntemi ve ardından vakumda bir kurutma aşaması uygulanmıştır. Sistemin in vivo performansını iyileştirmek için çok adımlı bir kimyasal işlevselleştirme daha gerçekleştirilmiştir. İlaç yükleme prosedürü, sulu bir çözeltiden geleneksel adsorpsiyon tekniği ile yapılmıştır. Sentezlenen ZnO, ortalama boyutu 30-70 nm arasında değişen gözenekli çubuk parçacıklarından oluşmuştur. BET analizi sonucunda, 5 nm'lik homojen dağılmış gözeneklerle 305.14 m²/g gibi yüksek bir yüzey alanına ulaşıldığı görülmüştür. İşlevselleştirilmiş ZnO'nun mg'ı başına yüklenen 0.58 mg doksorubisin ile %88'lik bir yüksek ilaç yükleme etkinliği gözlemlenmiştir.

Barick ve arkadaşları doksorubisin için potansiyel salım sistemleri olarak oldukça yüksek gözenekli küresel üç boyutlu ZnO nano düzenekleri üzerinde çalışmışlardır. Başlangıç maddesinden ZnO nanokristallerinin çökmesine dayanan basit bir kimyasal yöntem uygulamışlardır. Antikanser ilacı, geleneksel adsorpsiyon yoluyla malzemelere yüklenmiştir. ZnO parçacıklarının morfolojisi, 20 nm'lik birbirine bağlı nanokristallerden oluşan 100-600 nm arasında değişen, ayrık küresel şekilli düzeneklerden oluşmaktadır. Ortalama gözenek çapı 28 nm, Barrett, Joyner ve Halenda (BJH) yöntemi ile yüzey alanı ve gözenek hacmi ise sırasıyla 27.5 m²/g ve 0.22 cm³/g civarında bulunmuştur. Doksorubisin yükleme verimliliği yaklaşık %80 olarak bulunmuştur. Bu araştırmada ilaç molekülleri salımının ortam pH değerine güçlü bir şekilde bağlı olduğunu ortaya konmuştur. Ortam pH'ına bağlı bu salım sistemi, hedef kanser hücresindeki görece düşük pH değerlerinde doksurobinin spesifik salımı için avantajlı bir durum ortaya çıkarmaktadır.

Haijun Zhang tarafından yapılan çalışmada doksorubisin ile aynı gruba ait başka bir kemoterapi ajanı olan danourubisinin ZnO taşıyıcısı ile ilaç salımı üzerinde çalışılmıştır. ZnO, oda sıcaklığında katı hal reaksiyonu ile sentezlenirken, ilaç yüklemesi, bir ilaç çözeltisinin ZnO nanoçubukların sulu süspansiyonu ile gece boyunca inkübasyonu ile gerçekleştirilmiştir. Daunorubisin'in kapsülleme etkinliği ve yükleme etkinliği sırasıyla yaklaşık %75 ve %20 olarak ölçülmüştür. İlaç salımı, pH 7.4'de yavaş ve sürekli bir oranda (%19) gerçekleşirken ve pH 5.0'de çok daha hızlı bir oran (%87) görülmüştür. Danourubisinin salımının daha önceki belirtilen doksorubisinde olduğu gibi ortamın pH'ına bağlı olduğunu görülmüştür.

Kathun ve diğ. yaptığı başka bir ilaç salım çalışmasında ZnO taşıyıcıya yumurtalık kanserlerinin tedavisi için anti-proliferatif ve kemopreventif bir ajan olan trans-resveratrol yüklemişlerdir. Birlikte çöktürme tekniği ile yaklaşık 5 nm'lik ZnO nanopartikülleri elde edilmiştir. Resveratrol ve ZnO arasındaki nano-konjugasyon, iki bileşenin birlikte inkübe edilmesiyle elde edilmiştir.

Baskar ve arkadaşları, L-asparaginaz ile çinko oksit nanopartiküllerini konjuge edip kanser hücreleri üzerindeki sitotoksik etkiyi incelemişlerdir. L-asparaginaz ile konjuge çinko oksit nanopartikülleri, mantar kültürü süzüntüsünde bulunan proteinler sayesinde çinko sülfat iyonlarını ZnO oluşturmak üzere indirgeyebilen *Aspergillus terreus* mantarı tarafından üretilmişlerdir.

Bakrudeen ve diğ. tarafından potansiyel olarak belirli bölgeleri hedefleyebilen ve özellikle kanser tedavilerinde ilaç moleküllerini iletebilen küresel mezogözenekli oto-floresan ZnO nanoküreler üretilmiştir. Bu çalışmada, ZnO nanoküreleri, organik çözücülerin

kullanımını içeren çok adımlı bir prosedürle elde edilmiştir. Mezogözenekli ZnO'nun BET spesifik yüzey alanı ve gözenek hacmi sırasıyla 16.56 m²/g ve 0.0861 cm³/g olarak belirlenmiştir. Ortalama gözenek boyutu yaklaşık 5 nm'dir.

Bakrudeen ve diğ. başka bir çalışmada yüksek kan basıncı tedavisinde kullanılan bir ilaç olan kaptopril'in kontrollü salımı için mezogözenekli bu ZnO nanokürelerini kullanmışlardır. ZnO nanoküreleri üretiminde kaplama maddesi olarak nişasta kullanılmıştır. Kaptopril yüklemesi, geleneksel bir inkübasyon yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen gözenekli küresel şekilli parçacıkların çaoarı 200-500 nm aralığındadır. Her küre, yaklaşık 20-35 nm'lik daha küçük nanopartiküllerden oluşmuştur. Sistemin gözenekliliği, 15.53 m²/g'lik bir BET yüzey alanı ve 0.118 cm³/g'lik bir gözenek hacmi ortaya koyan N₂ adsorpsiyon analizi ile tesbit edilmiştir. Ortalama gözenek boyutu, kaptopril molekülünü barındırmak için yeterli olan yaklaşık 10 nm'dir. Depolama kapasitesi yaklaşık %28 olarak tespit edilmiştir. İlaç yüklü sistemin, en az 24 saat boyunca farklı sıvılardaki moleküllerin salım kapasitesinin kontrol edilmesi için in vitro çalışmalar yapılmıştır.

Palanikumar ve diğ, geniş bir bakterisit aktivite spektrumuna sahip bir antibiyotik molekülü olan amoksisilin için ilaç salım davranışlarını incelemek üzere farklı ZnO NP'leri sentezlemişlerdir. Parçacıkların sentezinde düşük sıcaklık yaklaşımı, amoksisilin yüklemesinde solüsyondan inkübasyon yöntemi kullanılmıştır. Sentezlenen ZnO'nun parçacık boyutların yaklaşık 38 nm olarak bulunmuştur. Karıştırma altında 120 dakika inkübasyonun ardından %87'lik bir maksimum ilaç yüklemesine ulaşılmıştır. Amoksisilin salımının taşıyıcı tarafından kontrol edildiği ve zamanla kademeli olarak arttığı bulunmuştur (Leone, 2018).

Şekil 2.15'de ilaın nanopartiküllere yüklenmesi, iletilmesi ve hücre içindeki salımı gösterilmektedir.

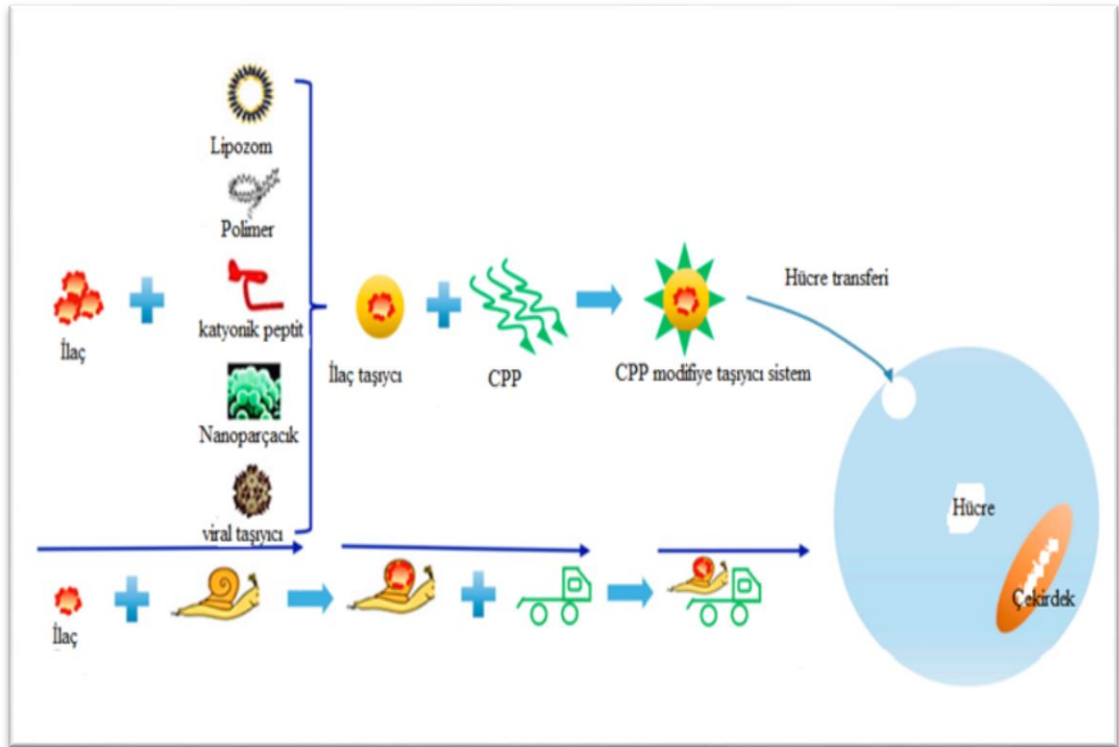
İlaç taşıma sisteminde nanopartiküllerin avantajları ve dezavantajları aşağıda verecek olursak; ilaç salım sistemlerinde nanopartiküllerin kullanımının bazı avantajları şöyle sıralayabiliriz:

- Nanopartiküllerin partikül boyutları ve yüzey özellikleri, kolay bir şekilde ayarlanabilmektedir.
- Aktif madde yükleme oranı oldukça yüksektir ve aktif maddeler uygulanan sistemlere herhangi bir reaksiyon olmadan yüklenebilirse etkinliğini muhafaza etmek daha kolay olmaktadır.

- İstenilen alana özel hedeflendirme, partikülleri hedeflendirmeyi sağlayan ligandların eklenmesi ile ya da manyetik parçacıklarla yapılabilir.
- Nanopartiküller ile kontrollü ilaç salımı yapılabilir, bu şekilde ilacın terapötik etkinliğinin artırılması ve yan etkilerinin en aza indirilmesi sağlanır.
- Toksisite ve ters ilaç reaksiyonlarının oluşumu azaltılabilir.
- Nanopartiküller, az çözünen ilaçların hedeflenen bölgede çözünürlüğünü artırarak biyoyararlanımını artırır.

İlaç salım sistemlerinde nanopartiküllerin kullanımının bazı dezavantajları şöyle sıralayabiliriz:

- Küçük boyutları ve yüzey alanların genişliği partiküllerin agregasyonuna neden olabileceğinden fiziksel yapının stabilitesi olumsuz etkilenebilir.
- Ayrıca küçük parçacıkların boyutunun ve yüzey alanın genişliği, sınırlı aktif maddelerin yüklenmesine ve aniden salım etkisine neden olur.
- Nanopartiküllerin fazla kullanılması vücudun bağışıklık sistemlerine zarar verebilir.
- İnce parçacıkların ağızdan solunması, silikozis, kanser ve amfizem gibi hastalıklara yol açabilir.
- Nanopartiküller cilt yüzeyinde tahrişe neden olduklarından cilt tarafından emilemezler. (Gupta, 2013; Banach, 2014; M, 2015).



Şekil 2.15 : İlacın nanopartiküllere yüklenmesi, iletimi ve hücre içindeki salımı.

2.3 Astragalus (geven) pycnocephalus var. pycnocephalus

Astragalus (Geven) cinsi dünyada ve Türkiye’de en yüksek sayıda takson içeren cins olup Fabaceae (Baklagiller) familyasının Papilionoideae alt familyasına aittir. Astragalus cinsinin 10 alt cinsi 130 civarında seksiyonu ve 3000 civarında türü bulunmaktadır. Türkiye’deki 480 taksonun 244’ü endemik taksondur. Bunun yanı sıra Türkiye’de halen yeni astragalus türleri keşfedilmeye devam etmektedir. Astragalusun Türkiye’deki endemizm oranı %51 olup bu yüksek endemizm oranının sebebi Türkiye’nin astragalusun gen merkezlerinden biri olmasıdır. Bununla beraber astragalus dünya çapında ılıman ve kurak bölgelerde yaygın olarak görülmektedir. Astragalusun sınıflandırılması tek yıllık ve çok yıllık olmalarına veya dikenli ve dikensiz olmalarına göre yapılabilir. Astragalusun en yaygın kullanım alanı hayvancılık olup yem olarak değerlendirilmektedir.

Astragalusun tıbbi amaçlı kullanımları da bulunmaktadır. Astragalusdan elde edilen kitre birçok ilaç hammaddesine eklenir ve süspansiyon, tablet, pastil gibi ürünlerde yapıştırıcı madde olarak kullanılır (Yaldız ve Şekeroğlu, 2013). Astragalus türlerinin tıbbi kullanımı, bitkinin köklerinde yüksek oranda bulunan polisakkaritler, saponinler ve izoflavonoidler gibi sekonder metabolitlerden dolayıdır. Astragalus türlerindeki folik asit, kolin, astragalin B, aminoasitler, bioflavanoidler ile polisakkaritlerin antioksidan ve antimikrobiyal etkinlik gösterdikleri yapılan çalışmalarda bildirilmiştir.

Astragalusun ana aktif bileşenlerinin saponinler, flavonoidler ve polisakkaritler olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda astragalus türlerinin antrakinonlar, alkaloidler, amino asitler, β -sitosterol, metalik elementler ve birçok fenolik bileşiğe sahip olduğunu tesbit edilmiştir (Yaglioglu ve diğ, 2022). Yapılan başka bir çalışmada ise astragalusun, kolin ve astragalin B (polisakkarit), aminoasitler, triterpenoidler (sikloartan, lanostan, oleanan) glikozitler, flavonoidler, isoflavonoidler, bazı eser elementler ve saponinler içerdiğini belirlenmiştir (Pistelli ve diğ, 2002).

Çin tıbbında bağışıklığı kuvvetlendirmek amacıyla kullanılmaktadır. Bunların yanı sıra solunum hastalıklarının tedavisinde, damar genişletici olarak ve diüretik olarak kullanımları da vardır. Alternatif tıpta kanser ve AIDS’in tedavisine yardımcı olarak kullanılmaktadır. Kök ekstraktlarının lösemi tedavisi ve yaraların iyileştirilmesinde kullanımı ile ilgili veriler de bulunmaktadır (Atalay ve diğ, 2017).

İnan ve diğ. (2012) astragalusun mukozayı koruyucu bir etkisinin olduğunu, bundan ötürü geleneksel tıpta üst solunum yolu hastalıkları ve iltihaplarında, astragalus zampkının emilerek kullanıldığını ifade etmişlerdir.

Astragalus'un kökleri geleneksel tıpta terlemeyi önleyici, idrar söktürücü ve tonik ilaç olarak kullanılmaktadır. Diabetes mellitus, nefrit, lösemi ve rahim kanseri tedavisinde de kullanılmıştır. Astragalus türlerinin polisakkaritler ve saponinler açısından zengin olduğu bilinmektedir. Ayrıca indolizidin alkaloidleri ve nitro bileşikleri de astragalustan izole edilmiştir. Astragalus, glikozit hidrolazların inhibisyonu, viral enfeksiyonlar, lizozomal depo hastalıkları ve kanserlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılır (Koz ve diğ, 2011).

Malatya'da yapılan çalışmalara göre astragalus cinsinin 48 taksonu bulunmaktadır. Bunların 12 tanesi endemik olup 3 tanesi sadece Malatya'da bulunmaktadır. Bu çalışmada kullanılabilecek astragalus cinsi olan *Astragalus pycnocephalus* Malatya ilinin Doğanşehir, Kale ve Yeşilyurt ilçelerinde bulunduğu daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (Akan ve Avcıl, 2021).

Bu çalışmada kullanılan bitkisel malzeme ise *Astragalus Pycnocephalus* var. *Pycnocephalus* türünün kökleridir ve Malatya ili Battalgazi ilçesi Çolaklı mahallesi sınırları içerisinde, 38°19'18.6"N, 38°32'52.0"E koordinatlarında bulunan bölgeden toplanmıştır.

Astragalus pycnocephalus türünün sistematik künyesi aşağıdaki gibidir.

Alem	: Plantae
Alt Alem	: Trachebionta
Üst Şube	: Spermatophyta
Şube	: Magnoliophyta (Kapalı tohumlular)
Sınıf	: Magnoliopsida (İki çenekliler)
Alt sınıf	: Rosidae
Takım	: Fabales
Familiya	: Fabaceae
Tür	: <i>Astragalus pycnocephalus</i>



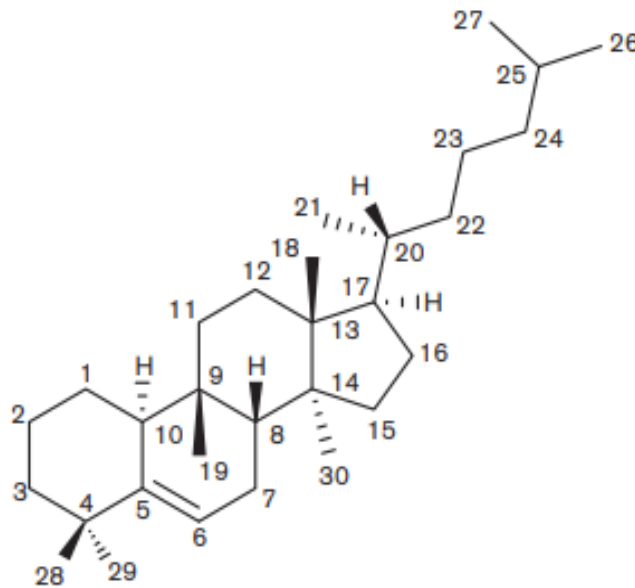
Şekil 2.16 : Astragalus (Geven) Pycnocephalus var. Pycnocephalus görüntüsü.

2.4 Model Etken Maddeler (Kukurbitasinler)

2.4.1 Kukurbitasinlerin genel özellikleri

Kukurbitasin ve türevleri (Kukurbitasinler), bitkilerde yaygın olarak bulunan, bir tetrasiklik triterpenoid sınıfıdır. İlk olarak 1831'de *Ecballium elaterium* (Linn.) A. Rich'ten izole edilmişlerdir. O zamandan beri, A, B, C, D, E, F, ..., T türleri dahil olmak üzere onlarca kukurbitasin ve bunların 100'den fazla türeği tanımlanmış ve kayıt edilmiştir. Ancak biyolojik aktiviteleri ancak 1960'larda fark edilmiştir. Bu güne kadar elde edilen veriler, kukurbitasinlerin hem in vivo hem de in vitro, antitümör, antiinflamatuvar ve hepatoprotektif etkiler gibi geniş bir biyolojik özellik yelpazesi sergilediğini ortaya koymuştur. Klinik açıdan bazı Çinli araştırmacılar 1970'lerde ve 1980'lerde bu kukurbitasinlerin antihepatit ve antihepatik karsinoma etkilerini değerlendirmişlerdir. Doktorlar tarafından karaciğer rahatsızlıkları için reçete edilen geleneksel bir çin bitkisi olan 'Gua Di' (Çince), kukurbitasin B ve E açısından zengindir. Son 10 yılda, kabakgillerin antikanser etkisine odaklanan çok sayıda araştırma yapılmış ve umut verici sonuçlar elde edilmiştir.

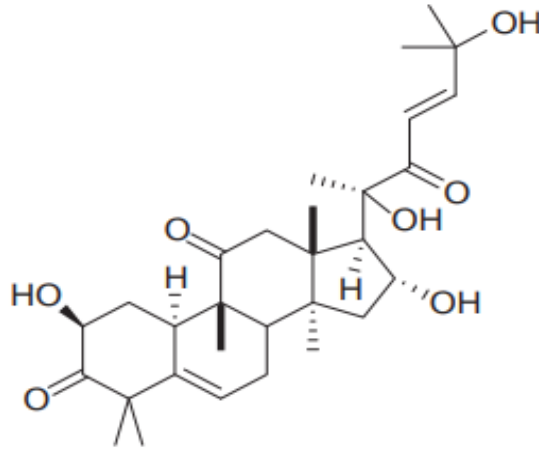
Kukurbitasinler, temel iskeletlerinde 30 karbon atomu bulunan kukurbitan tipi tetrasiklik triterpenoid saponinlerdir (Şekil 2.17). Geleneksel olarak, kukurbitasinler 12 kategoriye ayrılır ve A'dan T'ye kadar alfabetik sırayla gösterilir. Bitki sekonder metabolit çalışmaları, kukurbitasin B ve E'nin orijinal kukurbitasin türleri olduğunu ortaya çıkarmıştır. Diğer doğal kukurbitasin türlerinin, bitki büyümesi sırasında veya belirli çevresel koşullar altında enzimatik reaksiyonlarla türetilmiş olabileceği düşünülmektedir (Chen ve diğ, 2012).



Şekil 2.17 : Kukurbitasinlerin temel iskeleti, kukurbitan tipi tetrasiklik triterpenoidler.

2.4.2 Kukurbitasin D

Şekil 2.18’de kimyasal yapısı görünen Kukurbitasin D, bilinen en yaygın kukurbitasin'dir. Kukurbitasin D, akciğer kanseri, kolon kanseri, oral epidermoid karsinomu, hormona bağlı prostat kanseri, telomeraz ters transkriptaz-retinal pigment epitel hücreleri dahil olmak üzere çeşitli insan kanseri hücre dizilerine karşı önemli sitotoksikite göstermiştir. Ayrıca yapılan birçok çalışmada göbek damarı endotel hücreleri, meme (MCF-7), akciğer (H-460) ve merkezi sinir sistemi (SF-268) kanser hücre hatları üzerinde de sitotoksik etkileri belirlenmiştir. Bununla birlikte, kukurbitasin D'nin 2-O glukozit türevi, tümör ve bağışıklık hücrelerine karşı herhangi bir antiproliferatif aktivite gösterememiştir. Ayrıca, böcek steroid hormonlarının etkisini antagonize ettiği ve entomopatojenik nematodların simbiyotik bakterilerinin büyümesine müdahale ettiği tesbit edilmiştir. Kukurbitasin D ve 23,24-dihidrokokurbitasin D, *Trichosanthes kirilowii*'nin köklerinden izole edilmiştir ve B16/F10 melanom hücrelerinde tirozinazın (sırasıyla IC₅₀ 0.18 µM ve 6.7 µM) ve melanin sentezinin (IC₅₀ 0.16 µM ve 7.5 µM) inhibisyonunda aktif bileşenler olarak kullanılmıştır. Physocarpus (Rosaceae) cinsinin dört türünün metanolik tohum ekstraktlarından 3-epi-izokukurbitasin D elde edilmiş ve böcek steroid hormonlarının etkisini antagonize ettiği bulunmuştur.

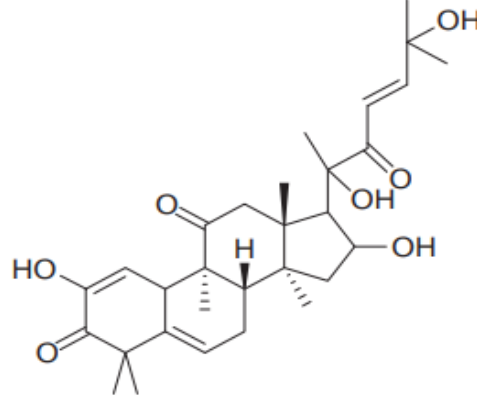


Şekil 2.18 : Kukurbitasin D kimyasal yapısı.

2.4.3 Kukurbitasin I

Şekil 2.19’da kimyasal yapısı görünen kukurbitasin I (elatericin B) ilk olarak *Ecballium elaterium*'dan (Cucurbitaceae) izole edilmiştir. Kukurbitasin I, HeLa ve KB insan hücre kültürlerine karşı güçlü sitotoksikite sergilemiştir ve Ehrlich asit karsinomunu inhibe etmiştir. Kukurbitasin E'ye benzer şekilde, kukurbitasin I da pire böceği için etkili bir beslenme önleyicidir. Kukurbitasin L, 24-dihidrokokurbitasin I ile aynıdır ve kukurbitasin I

kategorisine dahil edilir. *Trichosanthes tricuspidata*'nın (Cucurbitaceae) meyvelerinden Khekadaengosidler D ve K, *Desfontainia spinosa*'dan (Desfontainiaceae) 11-deoksokukurbitasin I ve glikozitler, spinosit A ve B ile 24-dihidro-11-deoksokukurbitasin I elde edilmiştir (Chen ve diğ, 2012).



Şekil 2.19 : Kukurbitasin I kimyasal yapısı

2.4.4 Kukurbitasinlerin nanopartiküllere yüklenmesi

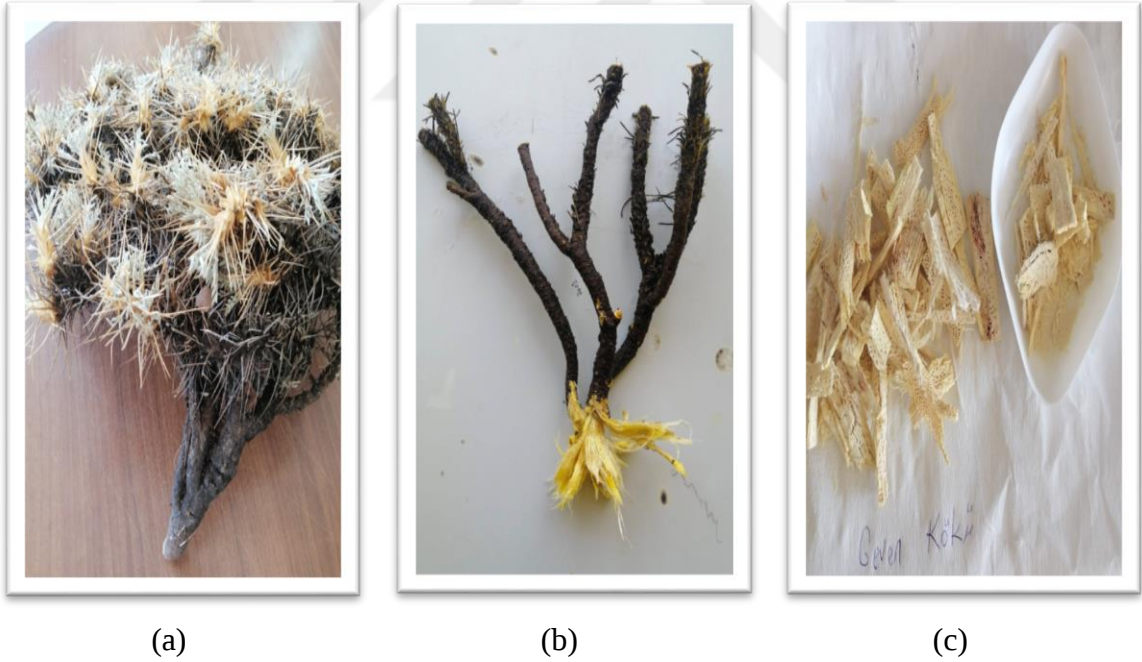
Lv ve diğ, (2015) yılında karboksimetil kitosan yapılı film tipi matiris içerisinde fosfolipid ve safra tuzları içeren nanomisele kukurbitasin B yüklemişlerdir. Bu miseleri erkek tavşanlarda film olarak bukkal mukozaya uygulamışlardır.

Lv ve diğ, (2014) yılında pullulan ve polietilen glikol içeren hızlı çözünen oral film matrisine ve fosfolipid ve safra tuzları içeren nanomisele kukurbitasin B yüklenmişlerdir. Kukurbitasin B, suda çözünmezliğinin, toksisitesinin ve gastrointestinal yan etkilerinin araştırılması için bu misellere yüklenmiştir. Hızlı çözünen oral pullulan filmlerinin bir matris olarak kullanılması, misellerin in vivo absorpsiyon özelliklerini korumuştur ve Wistar sıçanlarında kukurbitacin B'nin oral biyoyararlanımında önemli bir artış görülmüştür. Ayrıca matris, kukurbitasin B misellerinin orijinal yapısına etki etmemiştir. Karboksimetil kitosan bukkal filmdeki bu miseller, ilacı daha uzun süre salan mukoadezif bir formülasyon oluşturmuştur (Lv ve diğ, 2014 ; Lv ve diğ, 2015).

3. MATERYAL VE METOD

3.1 Bitkisel Materyal

Tez çalışmasında, 1190 m rakımlı Malatya ili Battalgazi ilçesi Çolaklı mevkiinde (38°19'18.0"N 38°32'59.6"E) toplanan bitkisel materyal kullanılmıştır (Şekil 3.1.a). Bitkisel materyal, İnönü Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Botanik ABD öğretim üyesi Prof. Dr. Birol MUTLU tarafından *Astragalus pycnocephalus subsp. Pycnocephalus* (Astragalus-Pycn) olarak teşhis edilmiştir. Herbaryum örnekleri, INU 16342-2022 ve INU 16343-2022 kodları verilerek İnönü Üniversitesi Herbaryumu'nda saklanmaktadır. Bitkisel materyalin gövdeye yakın toprak altı odunlaşmış kök kısımları (tezin ilerleyen kısımlarında kök olarak bahsi geçmektedir) deneysel çalışmalarda kullanıldı (Şekil 3.1.b). Toplanan kök kısımları laboratuvara getirildikten sonra üzerlerinde bulunan topraklardan arındırıldı. Musluk suyu ile yıkandıktan sonra kurutuldu. Sonrasında dış kabukları soyularak atıldı, iç kısımları (Şekil 3.1.c) birkaç defa saf su ile yıkandıktan sonra tekrar kurutularak deneysel çalışmalarda kullanılıncaya kadar serin, havadar ve güneş almayan bir ortamda saklandı.



Şekil 3.1 : Deneysel çalışmalarda kullanılan bitki.

3.2 Kullanılan Kimyasallar ve Cihazlar

Çalışmada kullanılan kimyasallar Çizelge 3.1’de kullanılan cihazlar ise Çizelge 3.2’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1 : Kullanılan kimyasallar.

Kimyasal Adı	Formülü	Analitik Sahlık	Firma	Amacı
Çinko Nitrat	$Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$	%99	AppliChem	Prekürsör/Sentez
Çinko Sülfat	$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$	%99	Merck	Prekürsör/Sentez
Çinko Asetat	$Zn(CH_3COO)_2 \cdot 2H_2O$	%98	Merck	Prekürsör/Sentez
Çinko Klorür	$ZnCl_2$	%97	Carlo Erba	Prekürsör/Sentez
Ticari ZnO nanopartikül	ZnO	%97	Merck	Standart
Sodyum Karbonat	Na_2CO_3	%99	Sigma-Aldrich	Fenolik Madde Analizi
Gallik Asit Monohidrat	$(HO)_3C_6H_2CO_2HH_2O$	%99	Carlo Erba	Fenolik Madde Analizi
Folin Ciocalteu’nun fenol reaktifi	$Na_2WO_4, H_3[Mo_{12}PO_{40}] \cdot 12H_2O, Li_2SO_4, Br$	%98	Merck-Supelco	Fenolik Madde Analizi
Metanol	CH_3OH	%99.9	Carlo Erba	HPLC
Kukurbitasin-D				salım
Kukurbitasin-I				salım

Çizelge 3.2 : Kullanılan cihazların listesi.

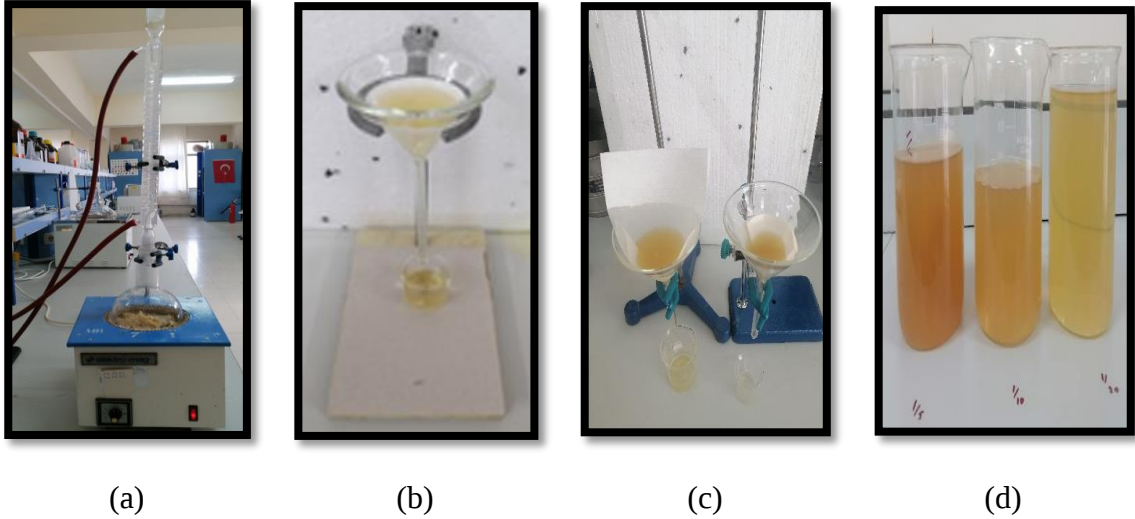
Cihaz Adı	Cihaz Marka/Model	Kullanım Amacı
Hassas Terazı	Radwag PS 3500.R2	Geven ve kimyasalların tartımı
Mantolu Isıtıcı	Termal labaratuvar aletleri 127 N	Geven ekstaksiyonu
Santrifüj	TD3 Centrifuge	ZnO ayrılması
Vakumlu Etüv	Nüve EV018	Geven ekstraktının kurutulması
Isıtıcılı Manyetik Karıştırıcı	Wisd SMHS-3	Sentez işlemi
Buzdolabı	Vestel BZP-S1108W1, Türkiye	Geven ekstraktın ve diğer malzemelerin muhafazası
FT-IR Cihazı	Perkin Elmer Spectrum One	ZnO NP karakterizasyonu
Kül Fırın	Protherm	Kalsinasyon işlemi

Çizelge 3.2 (devam) : Kullanılan cihazların listesi.

Cihaz Adı	Cihaz Marka/Model	Kullanım Amacı
SEM Cihazı	Leo Evo 40	ZnO NP karakterizasyonu
Kaplama Cihazı	Bal-Tec scd 050	SEM analizi
Spektrofotometre	Shimadzu UV 1800	ZnO NP karakterizasyonu
Etüv	Piramid U-150	Sentezlenen ZnO NP'lerden sıvı fazın uzaklaştırması Geven bitkisinin yıkanması,
Saf Su Cihazı	Elga/LA620	ZnO sentezi ve diğer aşamalarda kullanılan destile suyun eldesi
Spin Vorteks	Heidolph	Homojen bir yapı eldesi
Zeta Potansiyeli	Zeta-Meter	Zeta potansiyeli belirleme
Mikropipet	Mikrolit 16206378	Sıvıların ölçülü transferi
HPLC	Shimadzu	Salım analizi

3.3 Bitki Ekstraktının Hazırlanması

APycnocephalus bitkisinin kurutulmuş kök kısmının iç kısımlarından 100 gram tartıldı. Katı madde miktarı sabit tutularak üzerlerine katı:sıvı oranı 1:5, 1:10 ve 1:20 (w/v) olacak saf su eklenip Şekil 3.2(a) görülen ceketli ısıtıcıda 80°C sıcaklıkta 2 saat boyunca sabit sıcaklıkta bekletilerek ekstraksiyon işlemi yapıldı. Elde edilen karışım Şekil 3.2(b-c) görüldüğü gibi önce birkaç defa kaba süzgeç kağıdından sonra mavi bantlı süzgeç kağıdından süzülerek özütler hazırlanmıştır. Şekil 3.2(d) farklı katı/çözücü oranları kullanılarak elde edilen özütler görülmektedir. Elde edilen özütler daha sonraki deneysel çalışmalarda kullanılıncaya kadar +4°C'de buzdolabında cam şişelerde muhafaza edilmiştir.



Şekil 3.2 : (a) Ekstraksiyon işleminde kullanılan deney düzeneği, (b-c) elde edilen özütlerin süzme işlemi (d) soldan sağa 1:5, 1:10 ve 1:20 (w/v) katı/ çözücü oranları ile elde edilen özütler.

3.4 Toplam Fenolik Madde Analizi

APycnocephalus'un sulu ekstraktlarının toplam fenolik içeriği Folin-Ciocalteu spektrofotometrik yöntemi (Lister ve Wilson, 2001) kullanılarak belirlendi. Her bir ekstraktan 50 µl alınarak üzerlerine 1:10 oranında seyreltilmiş 2.5 ml Folin-Ciocalteu reaktifi ve 2 ml %7,5'lik (w/v) Na_2CO_3 ilave edildi ve iyice karıştırıldı. Karışım, 45°C'de 15 dakika inkübe edildi. Tüm numunelerin absorbansları kör olarak Na_2CO_3 çözeltisi (2 ml %7.5 Na_2CO_3 + 2.55 ml distile su) kullanılarak 765 nm dalga boyunda UV-Spektrofotometre cihazında ölçüldü. Sonuçlar mg cinsinden GAE (gallik asit eşdeğerliği) olarak ifade edildi. Gallik asit kalibrasyon eğrisi farklı konsantrasyonlardaki (5, 10, 20, 40, 50 ve 100 ppm) gallik asit çözeltilerinin Folin-Ciocalteu reaktifi ile tepkimeye sokulup 765 nm deki absorbans değerinin okunmasıyla çizilmiştir.

3.5 APycnocephalus Bitki Ekstraktı Kullanılarak Yeşil Sentezle ZnO NP'in Eldesi

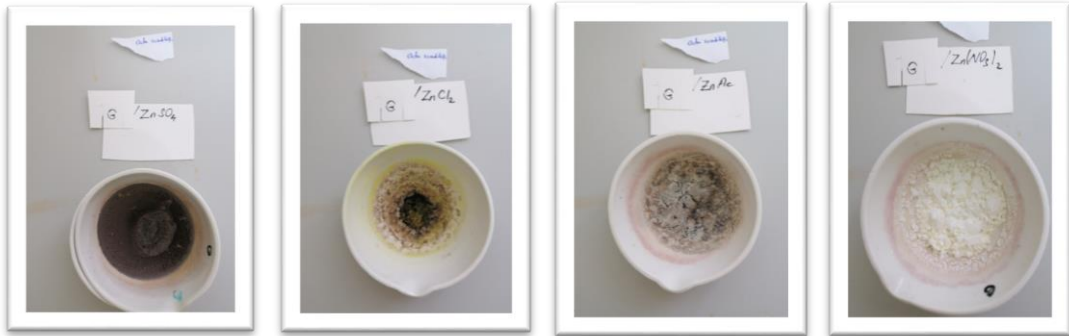
APycnocephalus bitki ekstraktı kullanılarak yeşil sentezle ZnO NP'lerin sentez reaksiyonunda, indirgeyici-stabilize edici olarak sulu bitki ekstraktları, prekürsör olarak da ZnCl_2 , $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ve $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ kullanılmıştır. Bu prekürsörlerden bir miktar alınarak kalsinasyona işlemine tabi tutularak kör deneme çalışmaları yapılmıştır. Kalsinasyon esansında ZnO oluşup oluşmadığı incelenmiştir. Kalsinasyon sonrası prekürsörlerin UV-VIS analizleri yapıldığında ZnO'e ait UV-pikinin

olmadığı görülmüştür. Bu da kalsinasyon işleminin tek başına ZnO üretiminde/sentezinde yeterli olmadığını göstermiştir.

Öncelikle prekürsörlerin nanopartikül sentezine etkisini değerlendirmek için 25 mL sabit hacimdeki bitki ekstraktı ile her bir prekürsörden 1 gram alınarak ayrı ayrı beherlere konulup manyetik karıştırıcı üzerinde 25°C sıcaklıkta, 350 rpm karıştırma hızında 2 saat reaksiyonun gerçekleşmesi sağlanmıştır. Manyetik karıştırma sonrası elde edilen ürünler Şekil 3.3'de görülmektedir. Bu süre sonunda ürünler porselen kapsüllere dökülerek 80°C sıcaklıktaki etüvde 3 saat bekletildikten sonra kıvamlı hale getirilmiştir. Daha sonra elde edilen ürünler kül fırında 500°C sıcaklıkta 3 saat kalsine edilmiştir. Kalsinasyon sonrası örnekler incelendiğinde (Şekil 3.4) çinko asetat, çinko klorür ve çinko sülfat prekürsörlerinin ile yapılan işlemlerde nanopartiküllerin oluşmadığı, yanmaların ve farklı renklerde ürünlerin oluştuğu gözlenmiştir. Sonrasında bu örnekler daha yüksek sıcaklıkta bir miktar daha kalsinasyon işlemine tabi tutulmuş fakat herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Çinko nitrat ile yapılan işlemde ise literatürde bahsi geçen beyaz toz halinde nanopartiküllerin oluştuğu gözlenmiştir. Bu nedenle çinko nitrat dışındaki prekürsörlerin deneysel çalışmalarında kullanımından vazgeçilmiş ve çalışmanın ileri safhalarında çinko nitrat prekürsörünün kullanımına karar verilmiştir.

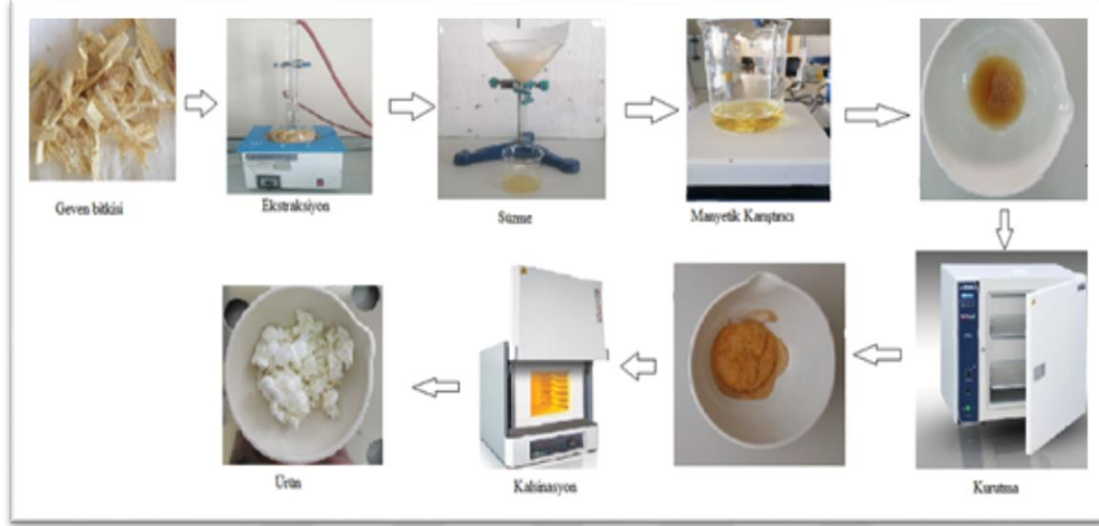


Şekil 3.3 : Manyetik karıştırma işlemi sonrası elde edilen ürünler.



Şekil 3.4 : Kalsinasyon işlemi sonrası elde edilen ürünler.

Prekürsör belirlendikten sonra ZnO NP özellikleri üzerine reaksiyon sıcaklığı, kalsinasyon sıcaklığı, prekürsör miktarı, ekstrakt derişimi ve ekstrakt hacmi gibi sentez koşullarının etkisi incelenmiştir. Reaksiyon süresi (2 saat), karıştırma hızı (350 rpm), etüv sıcaklığı (80°C), etüvde bekletme süresi (3 saat) gibi parametreler de sabit tutuldu (Şekil 3.5). Bu aşamalardaki deneysel çalışmalar aşağıda daha detaylı olarak anlatılmıştır.



Şekil 3.5 : ZnO NP sentezini akım şeması

3.6 ZnO NP Sentezine Etki Eden Paramaterler

3.6.1 Ekstrakt derişiminin etkisi

Ekstrakt derişiminin etkisini incelemek için 1:5, 1:10 ve 1:20 (w/v) derişiminde (oranında) hazırlanan bitki ekstraktları ile ayrı ayrı sentez işlemleri gerçekleştirilmiştir. Bu işlemlerde; çinko nitrat (prekürsör) miktarı (1 g), reaksiyon sıcaklığı (40°C), ekstrakt hacmi (25 mL) ve kalsinasyon sıcaklığı (500°C) parametreleri sabit tutulmuştur.

3.6.2 Reaksiyon sıcaklığının etkisi

Reaksiyon sıcaklığının etkisini görmek için 25°C, 40°C, 60°C ve 80°C olmak üzere 4 farklı sıcaklıkta sentez işlemleri gerçekleştirildi. Bu işlemlerde; çinko nitrat (prekürsör) miktarı (1 g), ekstrakt derişimi (1:5, w/v), ekstrakt hacmi (25 mL) ve kalsinasyon sıcaklığı (500°C) parametreleri sabit tutulmuştur. Elde edilen ZnO NP'lerin gerekli seyreltmeler yapıldıktan sonra 190-800 nm dalga boyu aralığında UV-VIS spektrumları alınmıştır.

3.6.3 Prekürsör miktarının etkisi

Prekürsör miktarının etkisini incelemek için çinko nitrat prekürsöründen 1 g, 1,5 g ve 2 g alınarak ayrı ayrı sentez işlemleri gerçekleştirildi. Bu işlemlerde; reaksiyon sıcaklığı (40°C), ekstrakt derişimi (1:5, w/v), ekstrakt hacmi (25 mL) ve kalsinasyon sıcaklığı (500°C) parametreleri sabit tutulmuştur. Elde edilen ZnO NP'lerin gerekli seyreltmeler yapıldıktan sonra 190-800 nm dalga boyu aralığında UV-VIS spektrumları alınmıştır.

3.6.4 Kalsinasyon sıcaklığı etkisi

Kalsinasyon sıcaklığının etkisini incelemek için 500°C, 600°C ve 700°C'de kalsinasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Bu işlemlerde; çinko nitrat (prekürsör) miktarı (1 g), ekstrakt derişimi (1:5, w/v), ekstrakt hacmi (25 mL) ve reaksiyon sıcaklığı (40°C) parametreleri sabit tutulmuştur. Elde edilen ZnO NP'lerin gerekli seyreltmeler yapıldıktan sonra 190-800 nm dalga boyu aralığında UV-VIS spektrumları alınmıştır.

3.6.5 Bitki ekstraktı hacmi

Bitki ekstraktı hacminin etkisini incelemek için 1:5 (w/v) derişimindeki ekstraktan 25 mL, 35 mL ve 50 mL kullanılarak ayrı ayrı sentez işlemleri gerçekleştirilmiştir. Çinko nitrat (prekürsör) miktarı (1 g), reaksiyon sıcaklığı (40°C), ekstrakt derişimi (1:5, w/v) ve kalsinasyon sıcaklığı (500°C) parametreleri sabit tutulmuştur. Elde edilen ZnO NP'lerin gerekli seyreltmeler yapıldıktan sonra 190-800 nm dalga boyu aralığında UV-VIS spektrumları alınmıştır.

3.6.6 İlaç etken madde standart çözeltilerinin hazırlanması ve tayinleri

İlaç etken madde tayini için Şekil 3.6'da görülen HPLC cihazından yararlanıldı. Öncelikle, deneysel çalışmalarımızda ilaç etken maddesi olarak kullanılan Kukurbitasin D ve Kukurbitasin I standartlarının metil alkol ile ana stok çözeltileri hazırlandı. Daha sonra bu stok çözeltilerden belirli oranlarda seyreltmeler yapılarak farklı konsantrasyonda standart çözeltiler elde edildi. Kukurbitasin D'nin derişimleri 500 mg/L, 250 mg/L, 125 mg/L ve 25 mg/L, Kukurbitasin I'nın ise 55 mg/L, 22 mg/L, 11 mg/L 5,5 mg/L ve 2,2 mg/L olan standart çözeltileri hazırlandı. Tüm kukurbitasin standart ve stok çözeltileri cam saklama şişelerinde hazırlandı ve -20 °C'de saklandı.



Şekil 3.6 : Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) cihazı.

Üremiş ve diğ, (2022) tarafından geliştirilen yöntemdeki kromatografik koşullar kullanılarak Kukurbitasin D ve Kukurbitasin I'nın HPLC analizleri yapıldı. Deneysel çalışmalarda kullanılan HPLC sisteminin bileşenleri ve kromatografik koşullar Çizelge 3.3'de verilmiştir. Kukurbitasin D ve I için alıkonma zamanları sırasıyla 6.205 ve 7.552 dk olarak belirlendi.

Çizelge 3.3 : HPLC cihaz ekipmanları ve kromatografik koşullar.

Shimadzu HPLC Sistemi	
Software	LCsolution
Cihaz Bileşenleri (Ekipmanları)	
Degazer	DGU-20A5
Pompa	LC-20AD
Otosampler	SIL-20A HT
Kontrolör	CBM-20A
Fraksiyon Toplayıcı	FRC-10A
Kolon Fırını	CTO-20A
Dedektör	SPD-M20A
Kolon	C-18, 4,6 x 250 mm, 5 µm
Akış Hızı	1 mL/dk
Mobil Faz	Asetonitril:Su (45:55; v/v)
Enjeksiyon Hacmi	20 µL (Tayin için)
Dalga Boyu	234 nm
Kolon Fırın Sıcaklığı	40°C
Toplam Analiz Süresi	15.01 dakika
Elüsyon modu	İzokratik

3.6.7 ZnO Nanopartiküllere ilaç yüklenmesi ve in-vitro salım çalışmaları

0,005 g ZnO NP tartılıp iki ayrı kapta bulunan ZnO NP'lerin üzerine 1 mL Kukurbitasin D ve Kukurbitasin I ilaç çözeltisi eklendi. Manyetik karıştırıcı üzerinde oda sıcaklığında 24 saat süreyle 500 rpm hızda karıştırıldı. Kukurbitasin yüklü ZnO NP'ler santrifüj işlemi sonrasında çözeltiden ayrıldı ve kuruması sağlandı. Karakterizasyon ve ilaç salım işlemlerinde kullanılmak üzere saklandı. Geriye kalan ilaç çözeltisinden 20 µL alınarak HPLC cihazına enjekte edildi. Farklı derişimlerde hazırlanan standart kukurbitasin ilaç çözeltilerinden elde edilen kromatogramların alanı ile geriye kalan ilaç çözeltisinin kromatogramının alanları belirlendi. Yüklenen ilaç miktarı, toplam çözelti hacmindeki geriye kalan ilaç miktarı bulunup ilk baştaki ilaç miktarından çıkarılarak hesaplandı. Yeşil sentezlenen ZnO nanopartiküllerin ilaç (kukurbitasin D veI) yükleme kapasitesi (YK, %) değerleri aşağıdaki eşitlik kullanılarak bulunmuştur.

$$YK (\%) = \frac{\text{Toplam ilaç etken madde miktarı (mg)} - \text{Yüklenmemiş ilaç etken madde miktarı (mg)}}{\text{Nanopartikül miktarı (mg)}} \times 100$$

İlaç etken maddesi yükleme verimi (YV, %) ise aşağıdaki eşitlik yardımı ile hesaplanmıştır.

$$YV (\%) = \frac{\text{Toplam ilaç etken madde miktarı (mg)} - \text{Yüklenmemiş ilaç etken madde miktarı (mg)}}{\text{Toplam ilaç etken madde miktarı (mg)}} \times 100$$

Kukurbitasin D ve Kukurbitasin I'nın ZnO NP'lerden zamana bağlı salım profilleri 37°C'de diyaliz membranı (14.000 Da moleküler ağırlık kesmesine sahip, MWCO) tekniği ile sink koşulları altında belirlendi. Diyaliz torbasına ilaç etken maddesi yüklü 2 mL 0,05 g ZnO nanopartikül dispersiyonu konuldu. İlaç etken maddesi yüklü ZnO nanopartikül dispersiyonu içeren diyaliz torbası, her biri 50 mL olan pH 7.4 ve pH 5 fosfat tampon çözeltileri (PBS) içine yerleştirildi. Sistem, 100 rpm çalkalama hızı ile 37°C'de çalkalamalı su banyosuna yerleştirildi. Belirli zaman dilimlerinde (0,5; 1; 2; 3; 6; 24 ve 48 saat) mikropipet ile ortamdan 50 µL numune alınmış ve aynı hacimde taze tampon eklendi. Bu andaki deneysel çalışmada nanopartikül kaybı yaşanmamasına büyük özen gösterilmiştir,

gözlemlere göre herhangi bir kayıp yaşanmamıştır. Böylece, sisteme konulan nanopartikülerin miktarında bir kayıp olmadığı kabul edilmiştir. Her bir zaman dilimi için salınan kukurbitasin miktarları HPLC analizi belirlenmiş ve ilaç etken maddesi (kukurbitasin D ve I) salım miktarı % olarak aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanmıştır.

$$\text{Salım (\%)} = \frac{\text{Salınan ilaç etken maddesi miktarı (mg)}}{\text{Nanopartiküle yüklenmiş toplam ilaç etken maddesi miktarı (mg)}} \times 100$$

3.7 Karakterizasyon Yöntemleri

Fourier Transform Infrared Spektroskopisi (FT-IR) : Numunelerin KBr içinde hazırlanan tabletleri İBTAM'da bulunan PerkinElmer marka Spectrum One FT-IR cihazı (Şekil 3.7) ile 450-4000 cm⁻¹ dalga sayısı aralığında FT-IR analizleri yapılmıştır.



Şekil 3.7 : Fourier dönüşümlü infrared spektroskopisi (FT-IR) cihazı.

X-Işınları Difraktometresi (XRD): XRD analizleri İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkezinde (İBTAM) bulunan $\lambda=1.5406 \text{ \AA}$ dalga boylu CuK α ışınımı kullanılarak bilgisayar kontrollü Rigaku RadB-DMAX II toz difraktometresi ile gerçekleştirilmiştir (Şekil 3.8). Cihazda ölçüm 0.02° adımlarla 0.0167 °/s tarama hızında 2 θ =3-80° aralığında yapılmıştır.



Şekil 3.8 : X-ışınları difraktometresi (XRD) cihazı.

Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM) ve enerji dağılımlı x-ışınları spektroskopisi (EDX): Numunelerin morfolojik özelliklerinin belirlenmesinde İBTAM’da bulunan Leo Evo-40xVP model SEM cihazı kullanılmıştır. EDX sistemi ile yapısal veri analizi, SEM sisteminin bir parçası olarak bulunan Rontech Xflash dedektörü yardımıyla elde edilmiştir (Şekil 3.9).



Şekil 3.9 : Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ve EDX.

UV-VIS: Elde edilen ZnO NP’lerin 190-800 nm dalga boyu aralığında UV-VIS spektrumlarının alınmasında ve Folin-Ciocalteu yöntemi ile toplam fenolik madde miktarının belirlenmesinde Şekil 3.10’de görülen İnönü Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü’nde bulunan Shimadzu marka UV-1800 model spektrofotometre kullanıldı.



Şekil 3.10 : Ultraviyole-görünür spektrofotometre (UV-VIS) cihazı.

Zeta Potansiyeli: Taneciklerin yüzey yük yoğunluğunu gösteren zeta potansiyelleri İnönü Üniversitesi Maden Mühendisliği Bölümü’nde bulunan Zeta Meter 3.0 cihazı ile ölçülmüştür (Şekil 3.11).

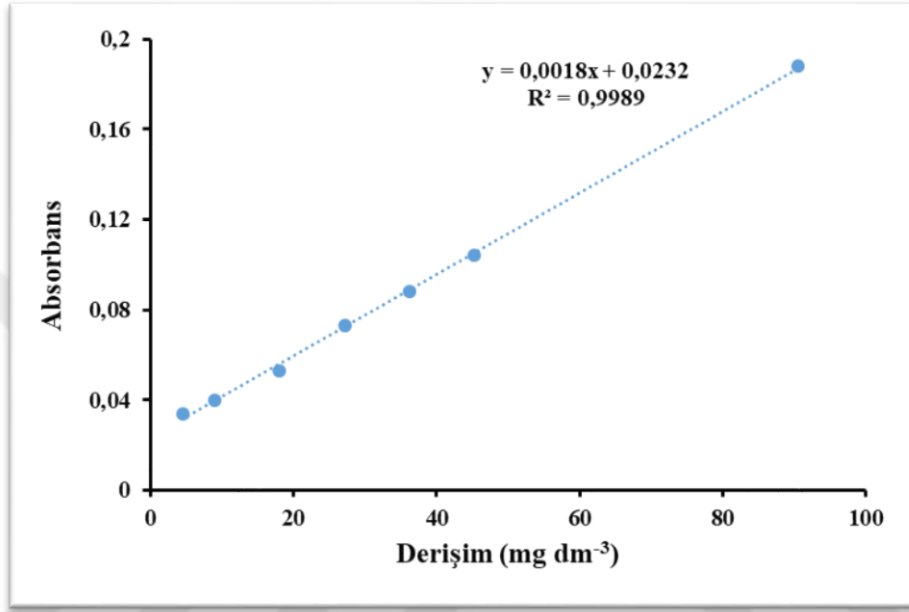


Şekil 3.11 : Zeta Meter 3.0 cihazı.

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

4.1. Toplam Fenolik Madde İçeriği

Çalışmada kullanılan bitkinin kök kısımları ve su ile yapılan 1:5, 1:10 ve 1:20 (w/v) oranlarındaki ekstraktlarda toplam fenolik madde içeriği için oluşturulan kalibrasyon eğrisi Şekil 4.1’de verilmiştir.



Şekil 4.1 : Toplam fenolik madde içeriğinin belirlenmesinde kullanılan gallik asit kalibrasyon eğrisi.

Ekstraktlardaki toplam fenolik madde miktarları, gallik asit kalibrasyon eğrisinden faydalanılarak gallik asit eşdeğeri (GAE) cinsinden hesaplandı ve Çizelge 4.1’de verilmiştir.

Çizelge 4.1 : Farklı oranlarda hazırlanan bitki ekstraktlarının toplam fenolik madde içeriği.

Bitki Ekstraktı	Toplam fenolik madde içeriği (GAE, mg/L)
Katı:sıvı oranı 1:5 (w:v)	270.66
Katı:sıvı oranı 1:10 (w:v)	128.77
Katı:sıvı oranı 1:20 (w:v)	93.22

Sonuçlara bakıldığında en yüksek toplam fenolik madde içeriği 1:5 (w:v) katı:sıvı oranında yapılan ekstraktlarda gözlenmiştir. Ekstrakt çözeltisindeki yüksek toplam fenolik madde konsantrasyonu, metalik iyonların daha yüksek indirgenme oranlarına neden olmaktadır (Drummer ve diğ, 2021). Bundan dolayı sonraki deneysel çalışmalarda 1:5 (w/v) oranındaki ekstraktlarının kullanımına karar verilmiştir.

4.2 ZnO NP'lerin Yeşil Sentezi Üzerine Hazırlama Koşullarının Etkisi ve Karakterizasyonu

Yapılan çalışmada, *Astragalus Pycnocephalus* var. *Pycnocephalus* (Geven) bitkisinin köklerinin sulu ekstraktı kullanılarak yeşil sentez yöntemi ile sentezlenen ZnO NP'lerin özellikleri üzerine reaksiyon sıcaklığı, kalsinasyon sıcaklığı, prekürsör miktarı, ekstrakt derişimi ve ekstrakt hacmi gibi sentez koşullarının etkisi incelenerek aşağıdaki bulgular elde edilmiştir. Reaksiyon süresi (2 saat), karıştırma hızı (350 rpm), etüv sıcaklığı (80°C), etüvde bekletme süresi (3 saat) gibi parametreler sabit tutulmuştur. Yapılan kıyaslamaların anlaşılabilirliği açısından numuneler Çizelge 4.2'de görüldüğü gibi kodlama yapılmıştır.

Çizelge 4.2 : Kodlama tablosu.

	DeneySEL Koşul	Kodlamadaki Temsili Gösterim
Çinko nitrat miktarı (g)	1.0	1000
	1.5	1500
	2.0	2000
Kalsinasyon sıcaklığı (°C)	500	500
	600	600
	700	700
Reaksiyon sıcaklığı (°C)	25	25
	40	40
	60	60
	80	80
	1:5	15
Ekstrakt derişimi (w/v)	1:10	110
	1:20	120
	15	15
Ekstrakt hacmi (mL)	25	25
	35	35
	50	50

Örnek gösterim : 1000500401525 şeklinde yapılan kodlamada 1000; 1 g çinko nitrat kullanıldığını, 500; kalsinasyon işleminin 500°C sıcaklıkta yapıldığını, 40; reaksiyon sıcaklığının 40°C, 15; ekstrakt derişiminin 1:5 (w/v) oranında ve 25; ekstrakt hacminin 25 mL olduğunu ifade etmektedir.

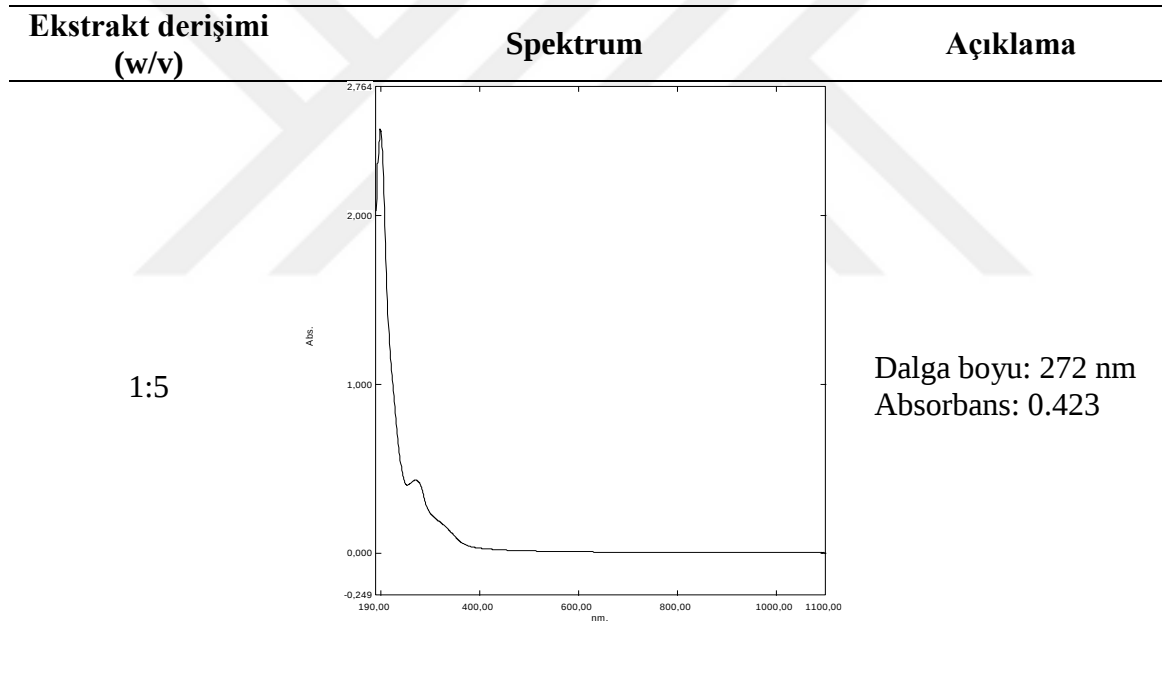
Çizelge 4.2'de belirtilen tüm parametrelere göre sentezlenen ZnO NP'lerin yapı ve stabilite analizi için absorpsiyon spektrumları alınmış, stabil nanopartiküllerin sentezi için optimum koşullar UV-VIS spektroskopi ile saptanmıştır. Bunun yanı sıra, bu etki parametrelerinin karşılaştırmalı etkisini görmek için yüzeyindeki fonksiyonel grupların

analizi için FT-IR spektrumları, morfolojik özellikleri için SEM, gibi karakterizasyon işlemlerine ait bulgular aşağıda detaylı bir şekilde verilmiş ve sonuçlar tartışılmıştır.

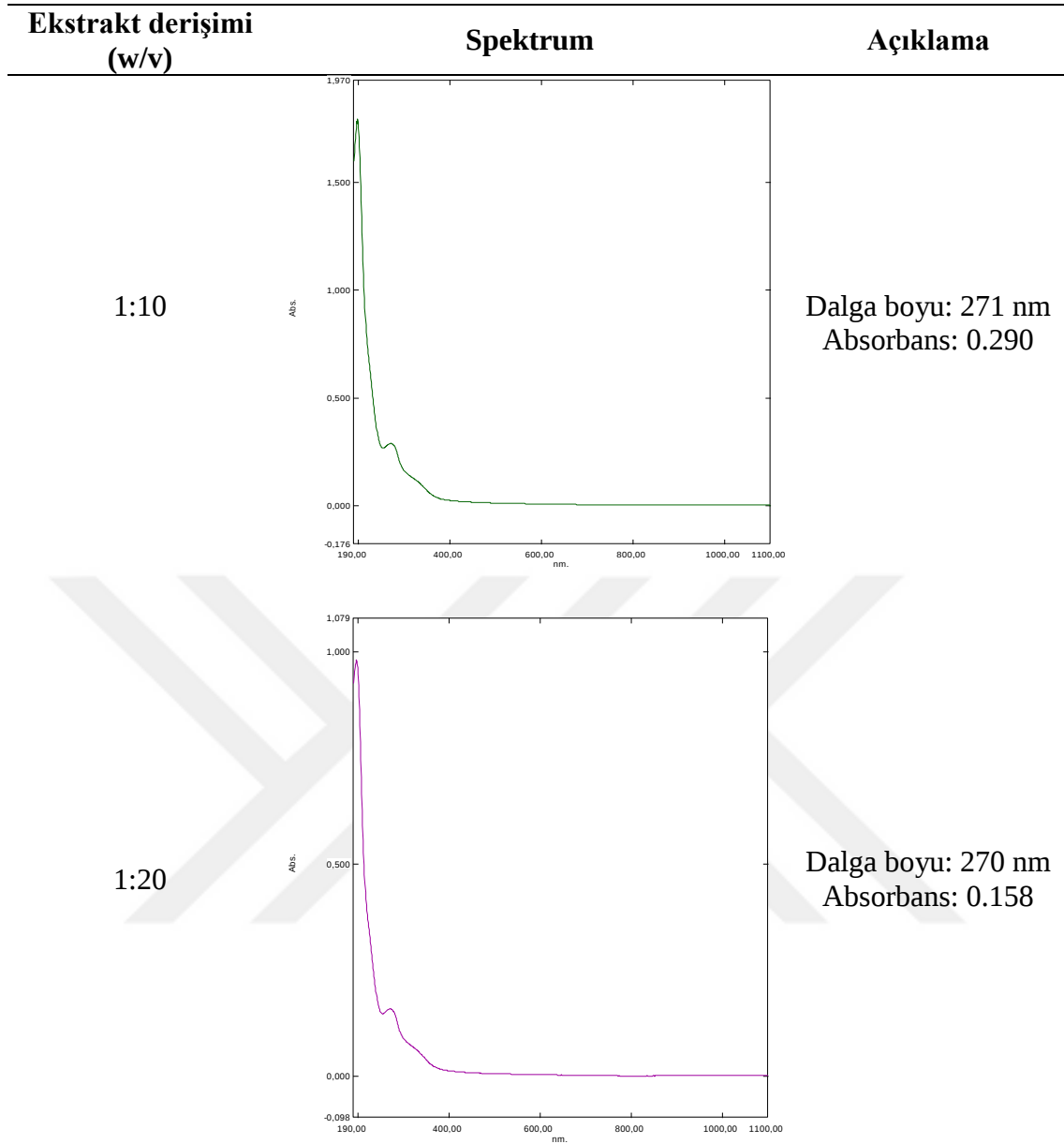
4.2.1. UV-VIS spektroskopisi

1:5, 1:10 ve 1:20 (w/v) katı/çözücü oranları ile hazırlanan ekstraktların UV-VIS spektrumları ve maksimum absorbasın görüldüğü dalga boyları ve absorbanslar Şekil 4.2’de verilmiştir. Spektrumlar incelendiğinde 270 nm civarında net bir pik ve 320 nm civarında hafif bir omuz görülmektedir.

Optimum koşulların belirlenmesi amacıyla yeşil sentez yöntemi kullanılarak Çizelge 4.2’deki parametrelere göre hazırlanan tüm örneklerin 190-1100 nm dalga boyu aralığında absorpsiyon spektrumları alınmış, 1. türev absorpsiyon spektrumları ise cihazın programı kullanılarak çizilmiş ve etki eden parametrelerin değerlendirilmesi yapılmıştır.



Şekil 4.2 : Farklı katı/çözücü oranlarında hazırlanan ekstraktların UV-VIS spektrumları ve maksimum absorbasın görüldüğü dalga boyları.

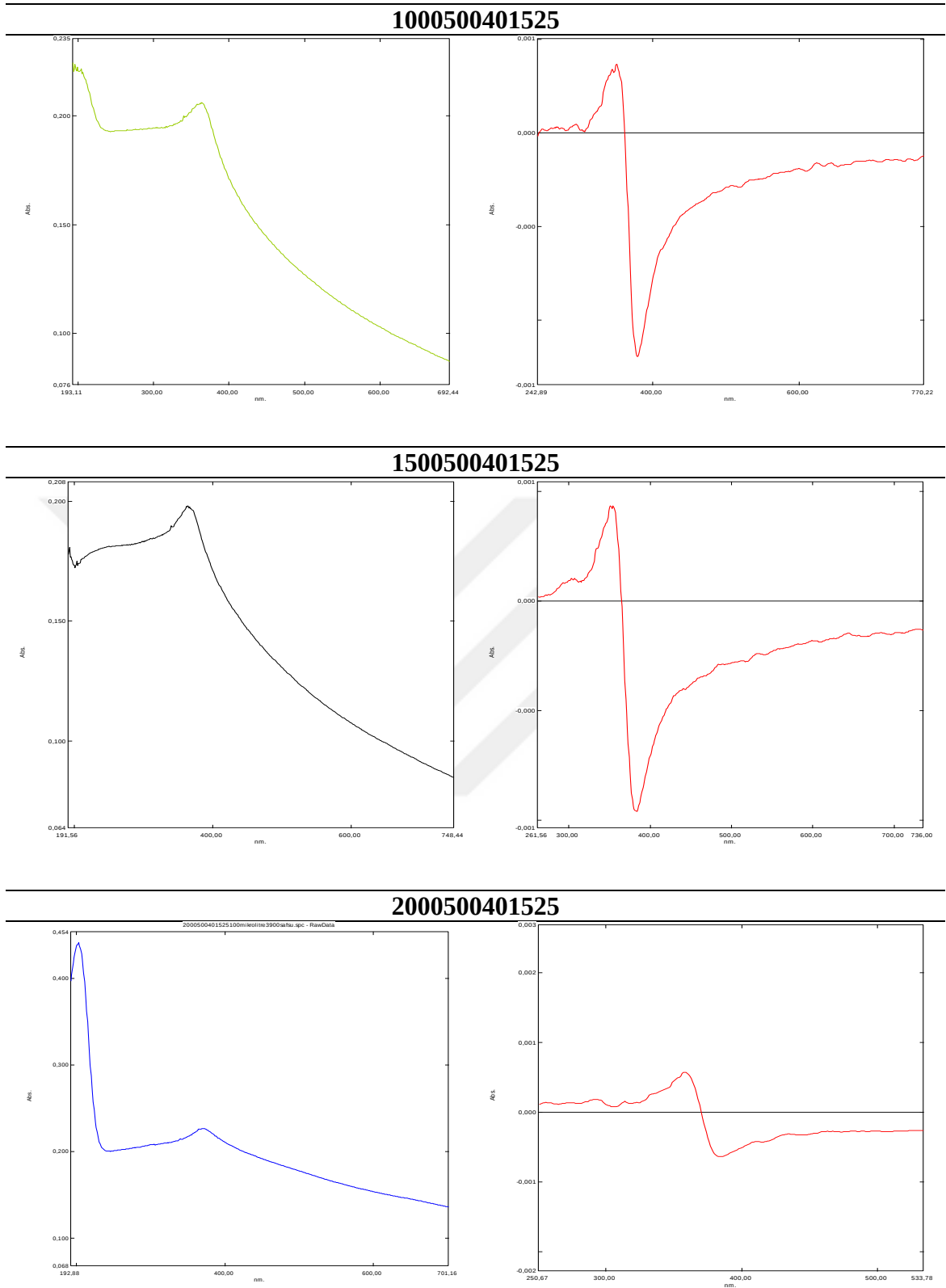


Şekil 4.2 (devam) : Farklı katı/çözücü oranlarında hazırlanan ekstraktların UV-VIS spektrumları ve maksimum absorbasın görüldüğü dalga boyları.

4.2.1.1 Prekürsör miktarı etkisi

Şekil 4.3’de reaksiyon sıcaklığı (40°C), ekstrakt derişimi (1:5, w/v), ekstrakt hacmi (25 mL) ve kalsinasyon sıcaklığı (500°C) parametreleri sabit tutularak çinko nitrat miktarı değişiminin etkilerini gösteren absorpsiyon ve 1. türev absorpsiyon spektrumları verilmiştir.

Çinko nitrat prekürsöründen 1 g, 1.5 g ve 2 g alınarak yapılan çalışmalar incelendiğinde belirlenen dalga boyları ile 1. türevlerine ait dalga boyları Çizelge 4.3’de verilmiştir.



Şekil 4.3 : ZnO NP sentezinde prekürsör miktarı etkisine ait sol tarafta absorpsiyon, sağ tarafta ise 1. türev absorpsiyon spektrumları.

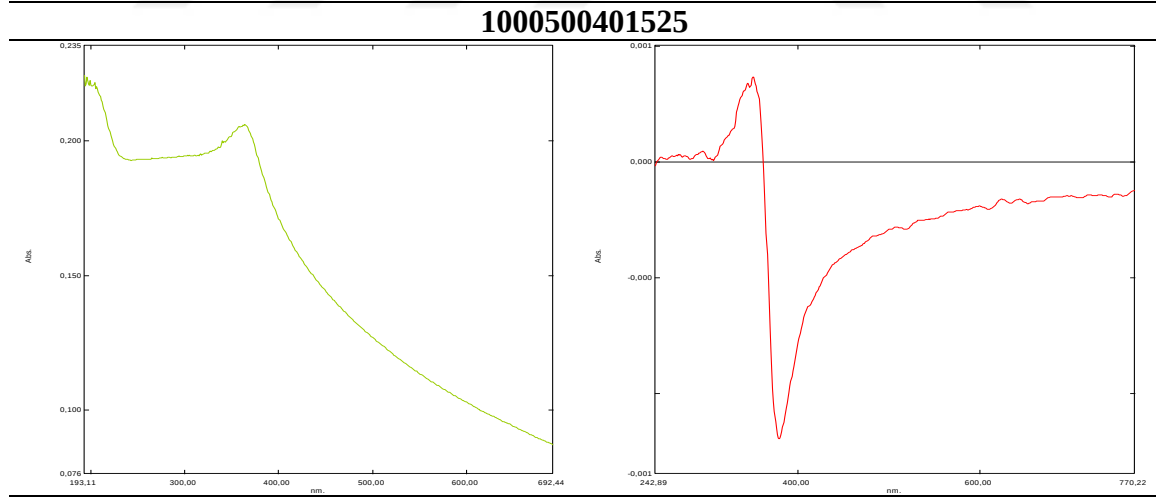
Çizelge 4.3 : ZnO NP'lerin sentezinde prekürsör miktarı etkisine ait dalga boyu değerleri.

Çinko nitrat miktarı (g)	Dalga boyu (nm)	1. türev dalga boyu (nm)
1.0	364	361
1.5	366	365
2.0	370	370

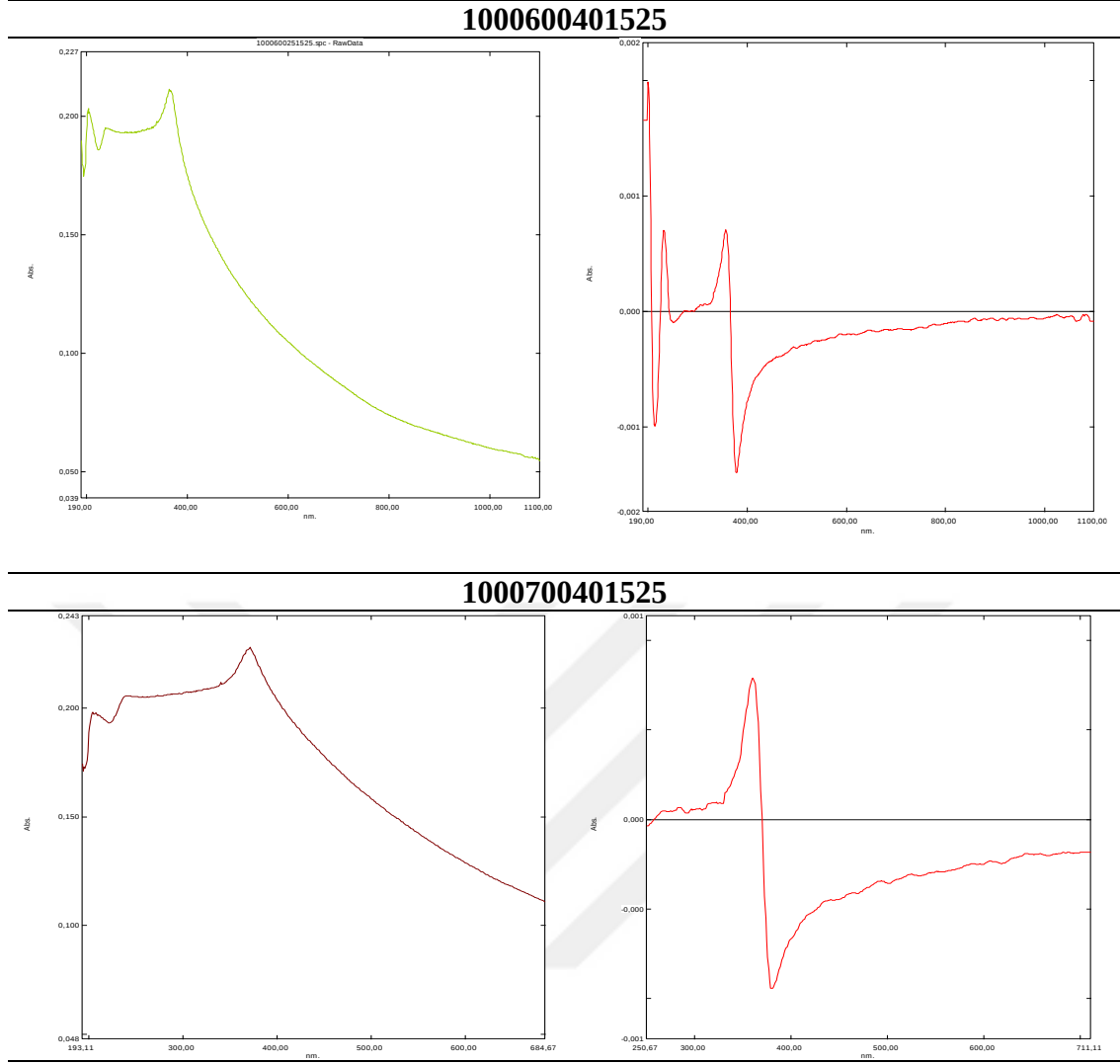
Artan çinko nitrat miktarına göre sırasıyla 364, 366 ve 370 nm dalga boylarında maksimum veren pik oluşumları gözlenmiştir. Çinko nitrat miktarının artması ile nanopartikül boyutunun artması sonucu kırmızı kayma ve pik şiddetinde bir azalma olduğu görülmüştür. Bu sonuca göre, daha düşük dalga boylarına sahip üretim yapabilmek için çinko nitrat prekürsörünün düşük miktarları ile çalışılması kararlaştırılmıştır. Optimum prekürsör miktarı olarak daha düşük dalga boyu 364 nm olan 1 g çinko nitrat seçilmiştir.

4.2.1.2. Kalsinasyon sıcaklığı etkisi

Kalsinasyon sıcaklığının etkisini gösteren absorpsiyon ve 1. türev absorpsiyon spektrumları Şekil 4.4'de verilmiştir. Çinko nitrat miktarı (1g), reaksiyon sıcaklığı (40°C), ekstrakt derişimi (1:5, w/v) ve ekstrakt hacmi (25 mL) parametreleri sabit tutulmuştur.



Şekil 4.4 : ZnO NP sentezinde kalsinasyon sıcaklığı (500, 600 ve 700°C) etkisine ait sol tarafta absorpsiyon, sağ tarafta ise 1. türev absorpsiyon spektrumları.



Şekil 4.4 (devam) : ZnO NP sentezinde kalsinasyon sıcaklığı (500, 600 ve 700°C)) etkisine ait sol tarafta absorpsiyon, sağ tarafta ise 1. türev absorpsiyon spektrumları.

Farklı kalsinasyon sıcaklıklarında yapılan çalışmalar incelendiğinde belirlenen dalga boyları ile 1. türevlerine ait dalga boyları Çizelge 4.4’de verilmiştir.

Çizelge 4.4 : ZnO NP’lerin sentezinde kalsinasyon sıcaklığı etkisine ait dalga boyu değerleri.

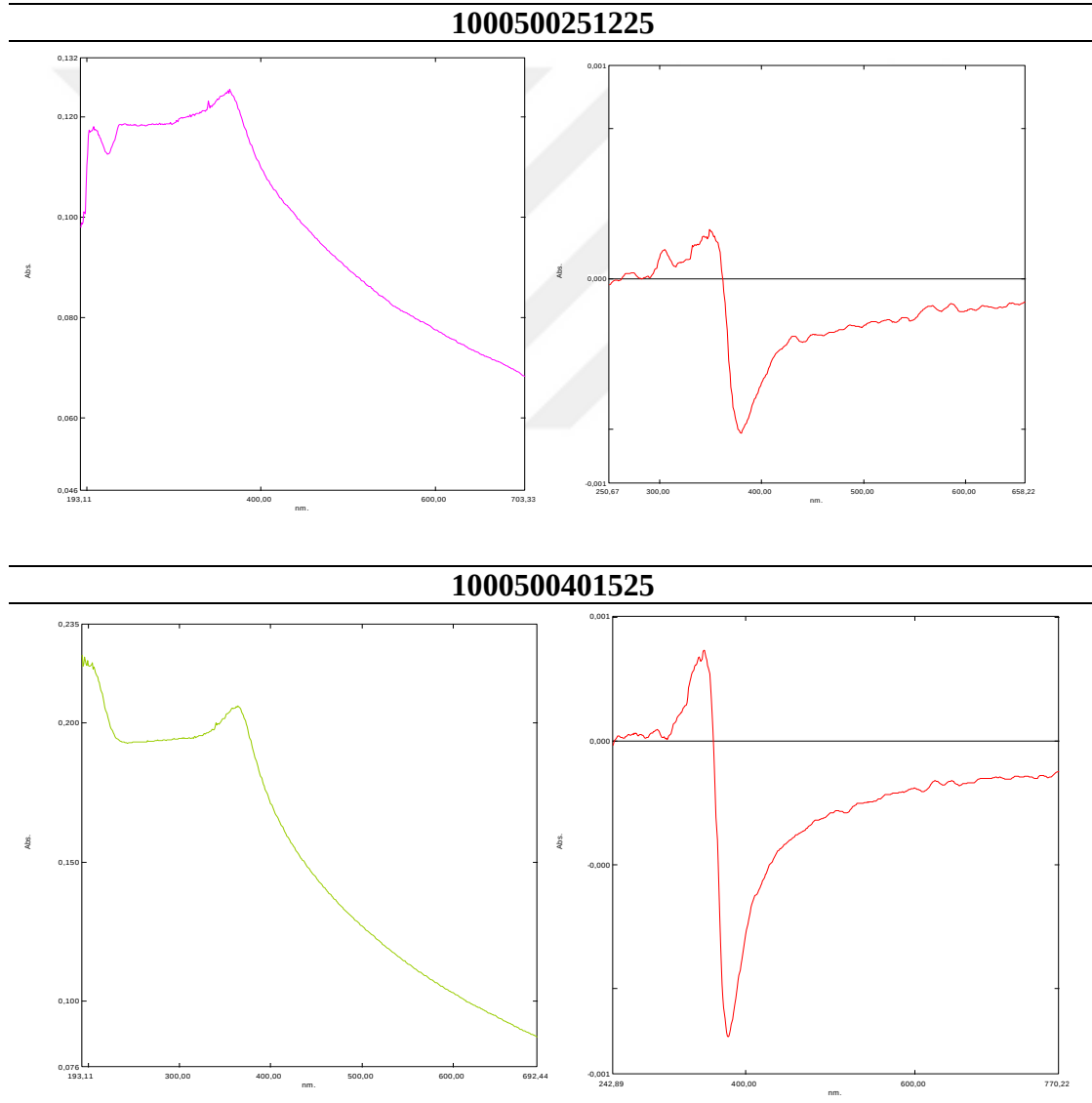
Kalsinasyon sıcaklığı (°C)	Dalga boyu (nm)	1. türev dalga boyu (nm)
500	364	361
600	364	366
700	371	370

Artan kalsinasyon sıcaklığına göre sırasıyla 364, 364 ve 371 nm dalga boylarında maksimum veren pik oluşumları gözlenmiştir. 500°C ve 600°C sıcaklıklardaki çalışmalarda aynı dalga boyunda maksimum varlığı bu sıcaklıkların daha da arttırılması durumunda ise kırmızı kayma olduğu görülmüştür. Bu sonuca göre, daha düşük dalga boylarına sahip

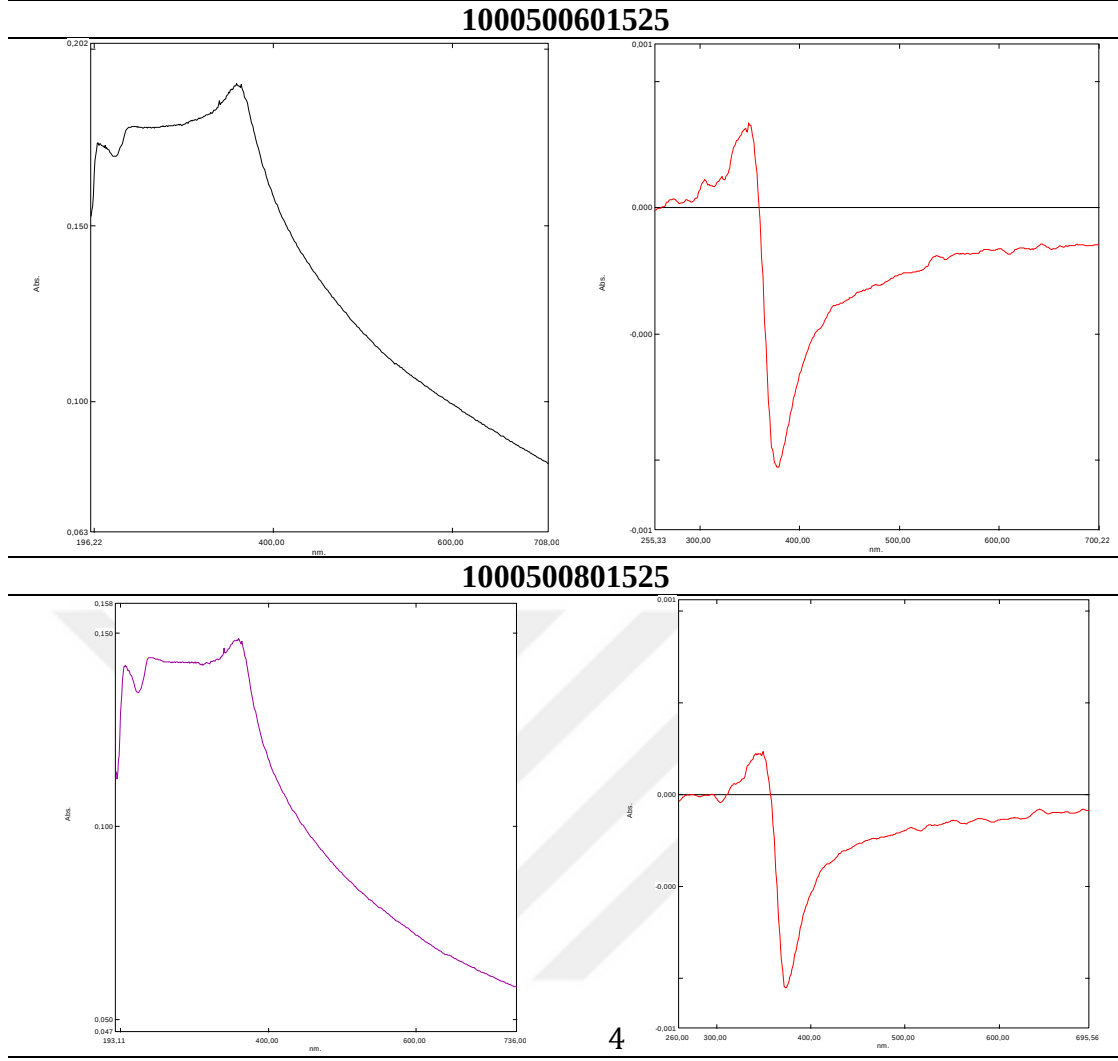
Üretim yapabilmek iin kalsinasyon saclının dk tutulmasına karar verilmiştir. 500°C ve 600°C arasında karar verilirken 1. türev dalga boylarına bakıldı ve daha dk dalga boyunda (maviye kayma) maksimum veren 500°C ile alıılması kararlatırılmıtır. Optimum kalsinasyon saclı olarak daha dk dalga boyu 364 nm olan 500°C seilmitir.

4.2.1.3 Reaksiyon saclı etkisi

Reaksiyon saclının (25, 40, 60 ve 70°C) etkisini gösteren absorpsiyon ve 1. türev spektrumları ekil 4.5’de verilmiştir. inko nitrat miktarı (1 g), kalsinasyon saclı (500°C), ekstrakt derişimi (1:5, w/v) ve ekstrakt hacmi (25 mL) parametreleri sabit tutulmuştur.



Şekil 4.5 : ZnO NP sentezinde reaksiyon saclı (25, 40, 60 ve 70°C) etkisine ait sol tarafta absorpsiyon, sa tarafta ise 1. türev absorpsiyon spektrumları.



Şekil 4.5 (devam): ZnO NP sentezinde reaksiyon sıcaklığı (25, 40, 60 ve 70°C) etkisine ait sol tarafta absorpsiyon, sağ tarafta ise 1. türev absorpsiyon spektrumları.

Farklı reaksiyon sıcaklıklarında yapılan çalışmalar incelendiğinde belirlenen dalga boyları ile 1. türevlerine ait dalga boyları Çizelge 4.5’da verilmiştir.

Çizelge 4.5 : ZnO NP sentezinde reaksiyon sıcaklığı etkisine ait dalga boyu değerleri.

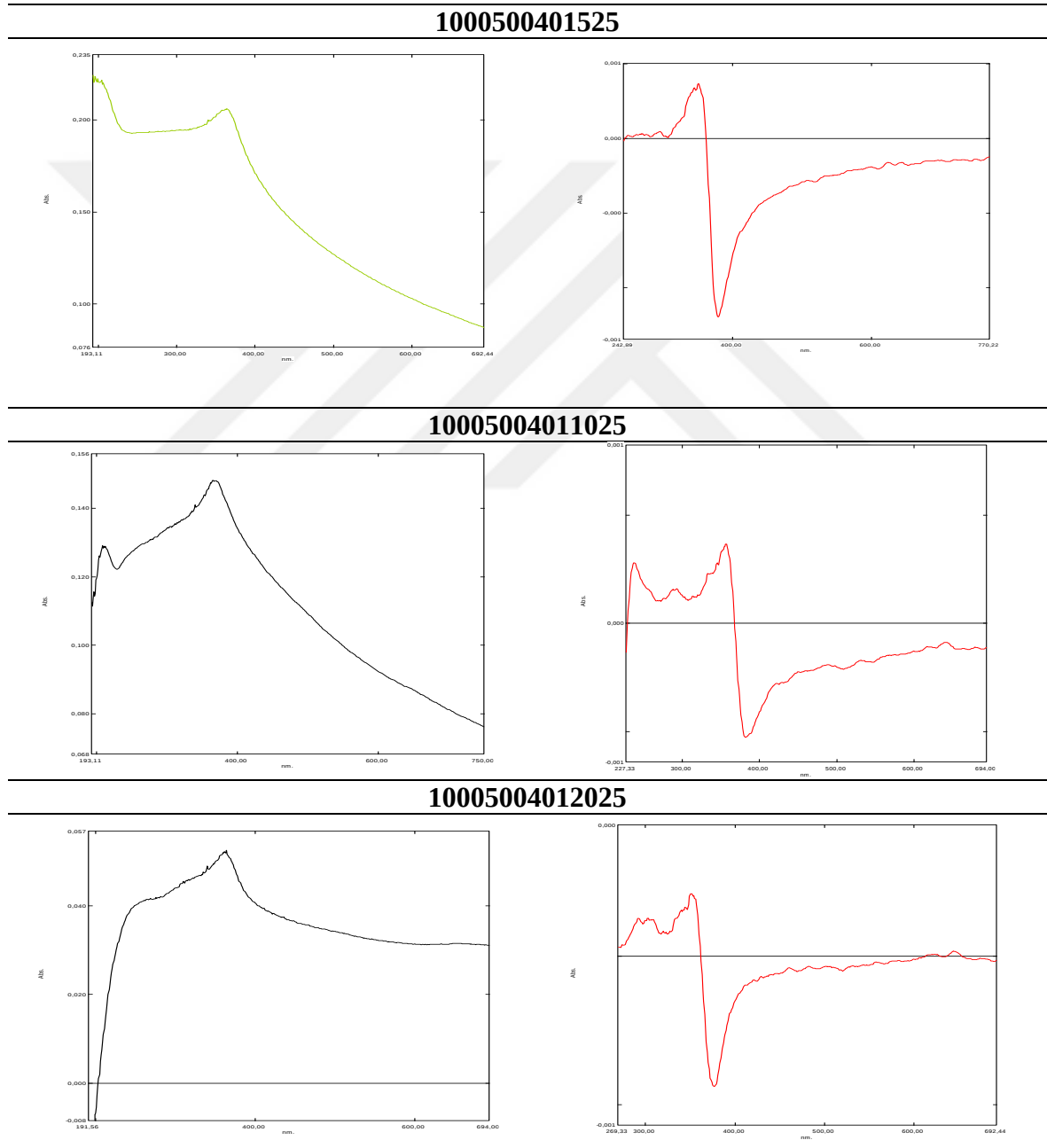
Reaksiyon sıcaklığı (°C)	Dalga boyu (nm)	1. türev dalga boyu (nm)
25	365	361
40	364	361
60	364	359
80	360	357

Artan reaksiyon sıcaklığına göre sırasıyla 365, 364, 364 ve 360 nm dalga boylarında maksimum veren pik oluşumları gözlenmiştir. Reaksiyon sıcaklığının atması ise maviye kayma olduğu görülmüştür. Pikler incelendiğinde 40°C sıcaklıkta elde edilen piklerin daha

simetrik ve net olduğu görülmektedir. Böylece, optimum reaksiyon sıcaklığı olarak 40°C seçilmiştir.

4.2.1.4 Ekstrakt derişimi etkisi

Ekstrakt derişiminin (1:5, 1:10 ve 1:20 (w/v)) etkisini gösteren absorpsiyon ve 1. türev spektrumları Şekil 4.6’da verilmiştir. Çinko nitrat miktarı (1 g), kalsinasyon sıcaklığı (500°C), reaksiyon sıcaklığı (40°C) ve ekstrakt hacmi (25 mL) parametreleri sabit tutulmuştur.



Şekil 4.6 : ZnO NP sentezinde ekstrakt derişimine (1:5, 1:10, 1:20 w/v) etkisine ait sol tarafta absorpsiyon, sağ tarafta ise 1. türev absorpsiyon spektrumları.

Farklı ekstrakt derişimlerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde belirlenen dalga boyları ile 1. türevlerine ait dalga boyları izelge 4.6’de verilmiştir.

Çizelge 4.6 : ZnO NP sentezinde ekstrakt derişimi etkisine ait dalga boyu değerleri.

Ekstrakt derişimi (w/v)	Dalga boyu (nm)	1. türev dalga boyu (nm)
1:5	364	361
1:10	365	365
1:20	365	362

Azalan ekstrakt derişimine göre sırasıyla 364, 365 ve 365 nm dalga boylarında maksimum veren pik oluşumları gözlenmiştir. Ekstrakt derişiminin değişmesi dalga boyuna bir etkide bulunmamıştır. Spektrumlar incelendiğinde hem absorbands hem de 1.türev piklerinde ekstrakt derişimi azaldıkça piklerin simetrisi bozulmakta kuyruklanmalar ve omuzlar olduğu görölmektedir. Dolayısıyla, optimum ekstrakt derişimi 1:5 (w/v) olarak seçilmiştir. Bu ekstraktın toplam fenolik madde içeriği de fazla bulunmuştur.

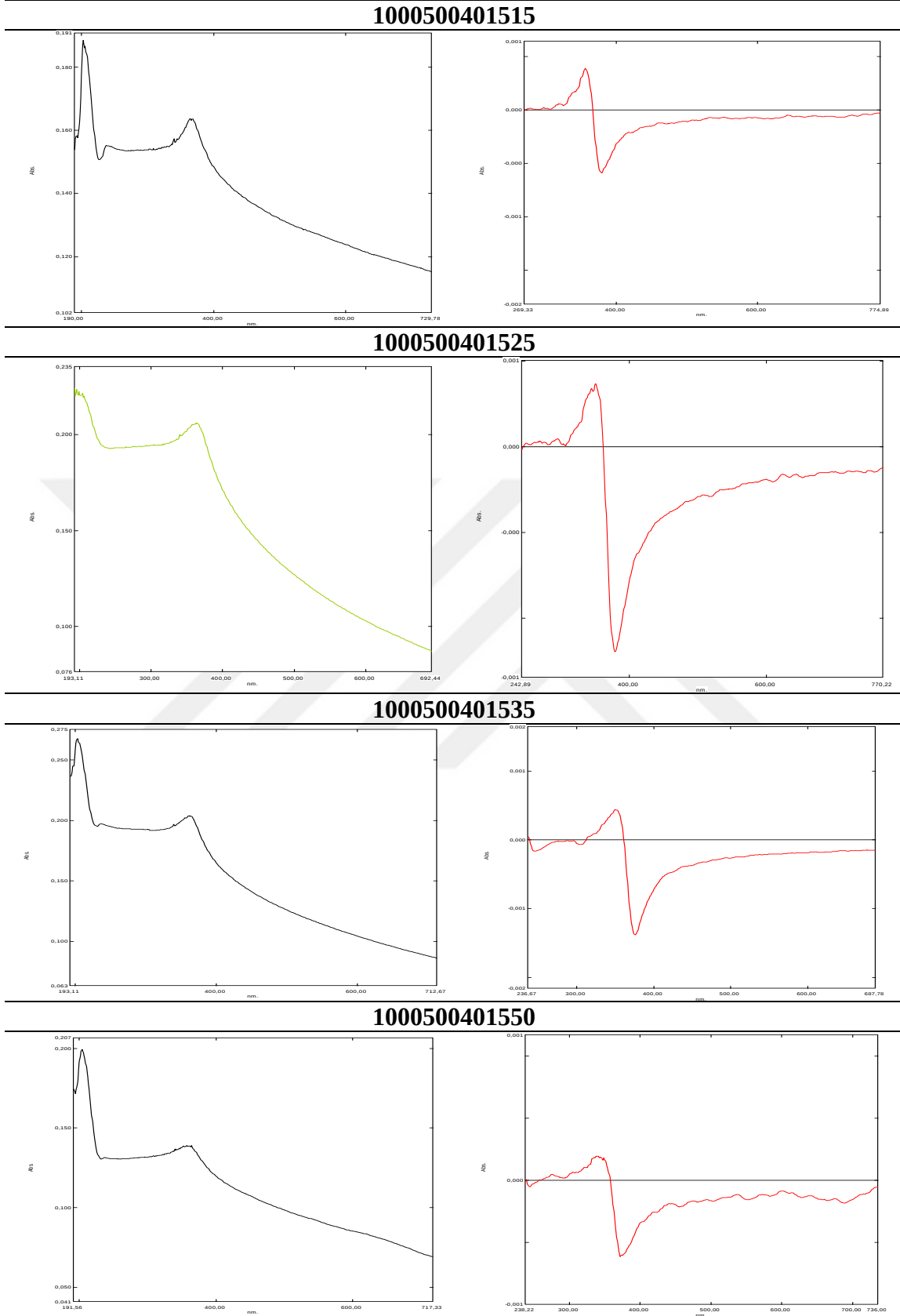
4.2.1.5 Ekstrakt hacmi etkisi

Ekstrakt hacminin (15, 25, 35 ve 50 mL) etkisini gösteren absorpsiyon ve 1. türev spektrumları Şekil 4.7’de verilmiştir. Çinko nitrat miktarı (1 g), kalsinasyon sıcaklığı (500°C), reaksiyon sıcaklığı (40°C) ve ekstrakt derişimi (1:5, w/v) parametreleri sabit tutulmuştur.

Farklı ekstrakt miktarlarında yapılan çalışmalar incelendiğinde belirlenen dalga boyları ile 1. türevlerine ait dalga boyları izelge 4.7’de verilmiştir.

Artan ekstrakt hacmine göre sırasıyla 365, 364, 362 ve 360 nm dalga boylarında maksimum veren pik oluşumları gözlenmiştir. Ekstrakt hacminin artmasıyla maviye kayma gözlenmiştir. Fakat pik simetrisinde bozulmalar görölmüştür. O nedenle optimum ekstrakt hacmi olarak 25 mL seçilmiştir.

UV-VIS sonuçlarına göre optimum ZnO nanopartiköl sentez koşulları; çinko nitrat miktarı 1 g, kalsinasyon sıcaklığı 500°C, reaksiyon sıcaklığı 40°C, ekstrakt derişimi 1:5 (w/v) ve ekstrakt hacmi 25 mL olarak belirlenmiştir. Optimum koşullara göre sentezlenen ZnO NP kodu 1000500401525’dir.



Şekil 4.7 : ZnO NP sentezinde ekstrakt hacmi (15, 25, 35 ve 50 mL) etkisine ait sol tarafta absorpsiyon, sağ tarafta ise 1. türev absorpsiyon spektrumları.

Çizelge 4.7 : ZnO NP sentezinde ekstrakt hacmi etkisine ait dalga boyu değerleri.

Ekstrakt hacmi (mL)	Dalga boyu (nm)	1. türev dalga boyu (nm)
15	365	365
25	364	361
35	362	361
50	360	358

4.2.2 FT-IR analiz sonuçları

ZnO NP yeşil sentezinde hazırlama koşullarının etkisi FT-IR ile değerlendirilmiştir. Bunun için etki eden parametrelerin bazıları seçilerek bunlara göre hazırlanan ZnO nanopartiküllerle bitkisel ekstraktın 4000-450 cm^{-1} frekans aralığındaki FT-IR spektrumları Çizelge 4.8’de verilmiştir.

Çizelge 4.8 : FT-IR spektrumları.

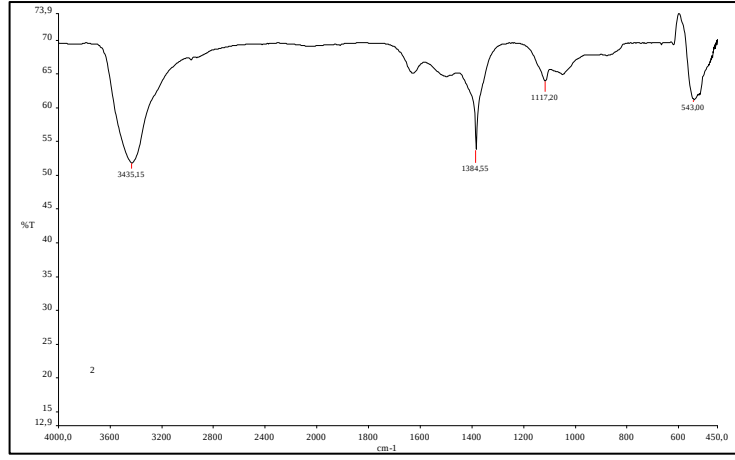
ZnO NP hazırlama koşulu	FT-IR spektrumu
Ekstrakt (1:5, w/v)	
1000500401525	

Çizelge 4.8 (devam): FT-IR spektrumları.

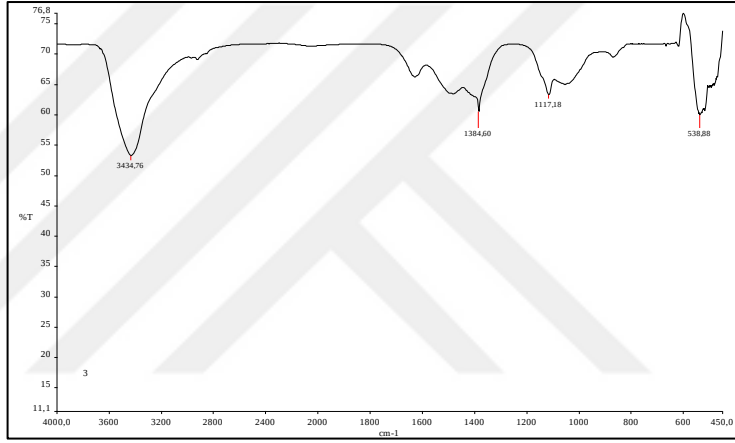
ZnO NP hazırlama
koşulu

FT-IR spektrumu

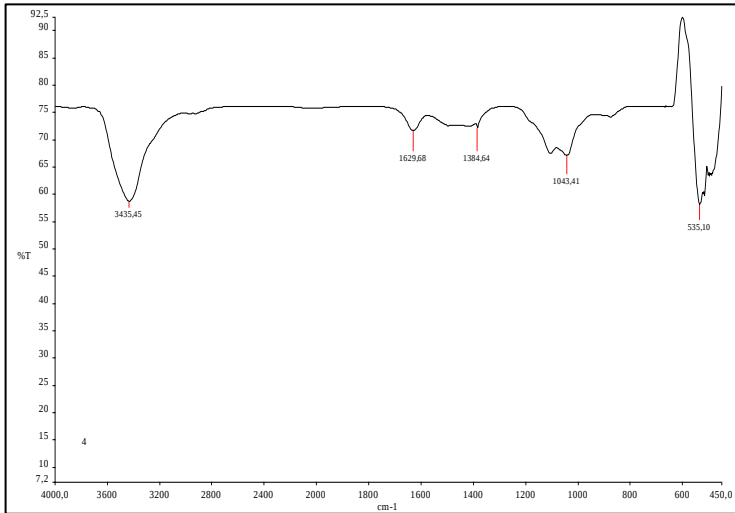
10005004011025



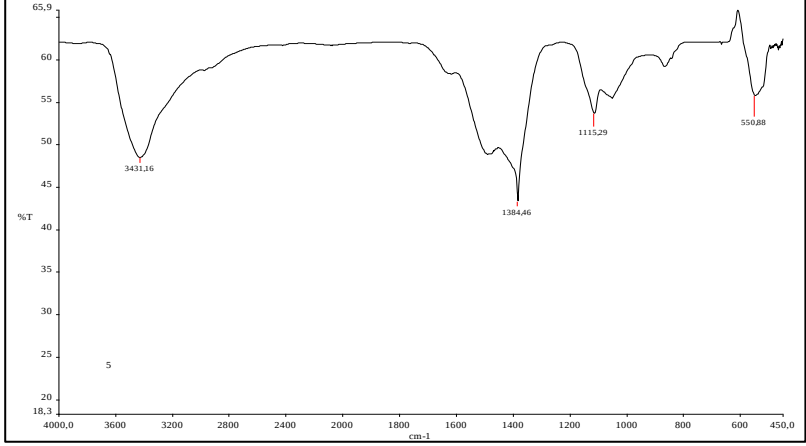
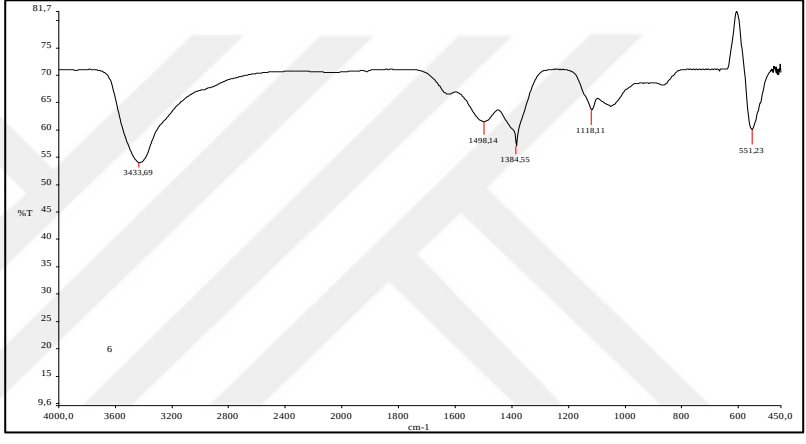
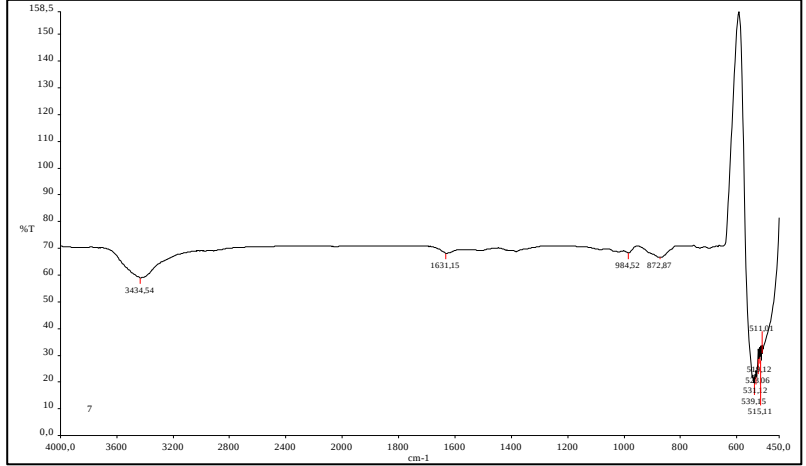
1000600401525



1000700401525



Çizelge 4.8 (devam): FT-IR spektrumları.

ZnO NP hazırlama koşulu	FT-IR spektrumu
1000500401550	
1500500401525	
Ticari ZnO NP	

Yeşil sentezlenen ve ticari ZnO nanopartiküllerin FT-IR spektrumları incelendiğinde, O-H gerilmesine ait bant 3600-3200 cm^{-1} 'de, aromatik C=C gerilmesine ait bant 1635 cm^{-1} 'de, alifatik C-H eğilmesine ait bant 1384 cm^{-1} 'de, C-O-C asimetrik gerilmesine bant 1116 cm^{-1} 'de ve ZnO parmak izi bandı 540 cm^{-1} civarında olduğu görülmektedir. Bitkisel ekstraktın sentezlenen ZnO nanopartiküllerin yapısından uzaklaştığı

açıkça görülmektedir. Sentezlenen ZnO nanopartiküllerin FT-IR spektrumları ile ticari ZnO nanopartikülün FT-IR spektrumunun neredenye tamamen örtüşmesi gerçekleştirilen sentez çalışmasının başarısının kanıtıdır.

4.2.3 XRD analiz sonuçları

ZnO NP yeşil sentezinde hazırlama koşullarının etkisi XRD ile değerlendirilmiştir. Bunun için senteze etki eden parametrelerin bazıları seçilmiştir. Seçimi yapılan parametreler ve bu parametrelere göre hazırlananlar ile ticari ZnO NP'lerin XRD desenleri ve faz analizleri Çizelge 4.9'da verilmiştir. Kırınım (XRD) desenlerinden elde edilen piklerin veri tabanında yer alan Zincite (ZnO) ile kıyaslaması sonucu sentezlenen tüm nanopartiküllerin veri tabanındaki ile oldukça uyumlu olduğu ve hegzagonal wurtzit yapısında kristallendiği belirlenmiştir. Sentezlenen tüm nanopartiküllerin, ZnO kristalinin (100), (002), (101), (102), (110), (103), (200), (112), (201), (004) ve (202) doğrultusundaki karakteristik kırınım piklerine sahip olduğundan ve herhangi bir safsızlık pikleri içermediğinden ZnO örgüsünün bütünlüğü doğrulanmıştır. Örneklerin belirgin ve keskin piklere sahip olmaları yüksek kristaliniteye sahip olduklarını göstermektedir. Yüksek sıcaklıklarda kalsinasyon işlemi gerçekleştirildiğinde piklerin şiddetinin arttığı görülmüştür. Bu durum sıcaklık etkisi ile nanopartiküllerin kristalleştiğini göstermektedir. Çalışmada sentezlenen bazı ZnO NP'lerin boyutları, (101) karakteristik kırınım pikine ait X-ışınları kırınım verilerinden aşağıda verilen Scherrer denklemi kullanılarak hesaplanmış ve Çizelge 4.10'de verilmiştir.

$$D = \frac{K\lambda}{B_{hkl}\cos\theta}$$

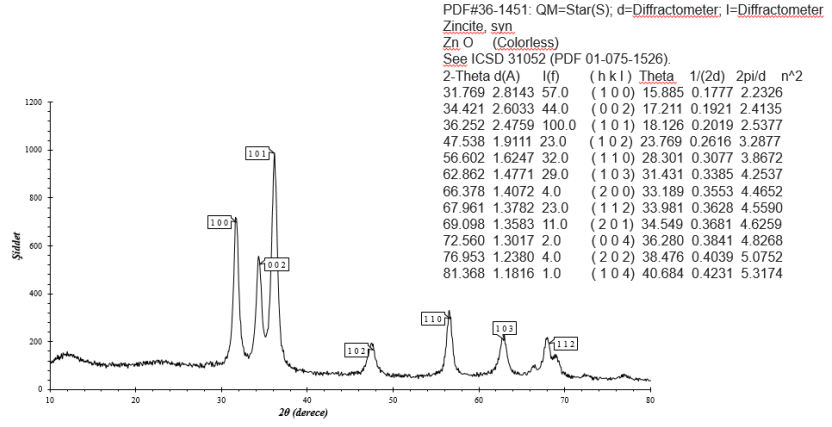
Burada, D; nanopartikülün boyutu (nm), K; saçıcı yüzeyin geometrisine bağlı boyutsuz bir sabittir (0.94), λ ; kullanılan X-ışınının dalga boyu (0,1542 nm), B; θ Bragg açısı değerine karşılık gelen pikin yarı genişliğidir.

Çizelge 4.9 : XRD desenleri.

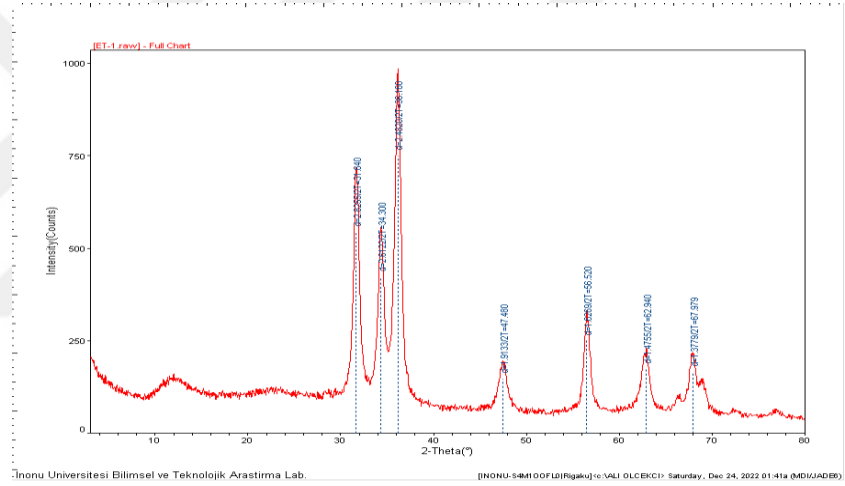
**ZnO NP
hazırlama koşulu**

XRD Deseni

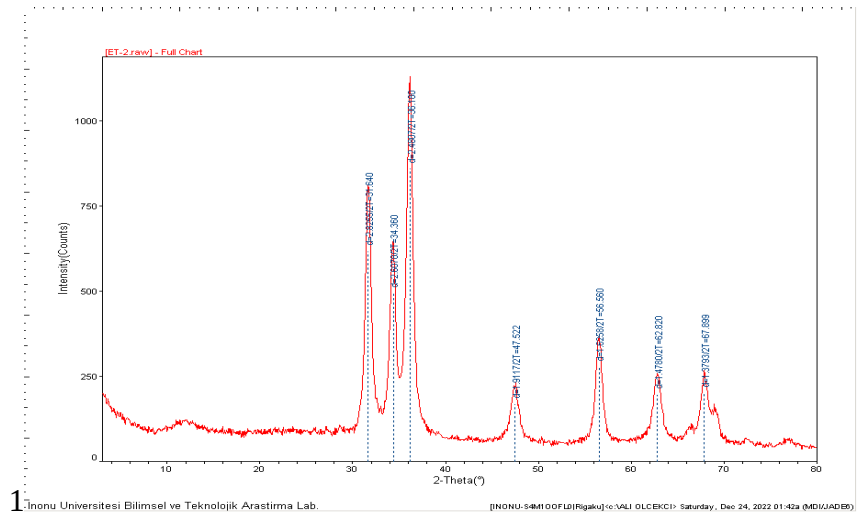
**Zincite
(XRD Cihaz
Kütüphanesi)**



1000500401525



10005004011025

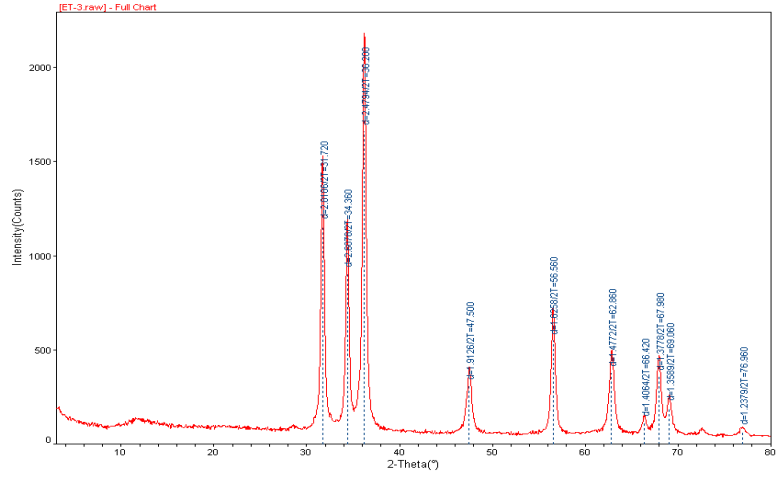


Çizelge 4.9 (devam): XRD desenleri.

ZnO NP
hazırlama koşulu

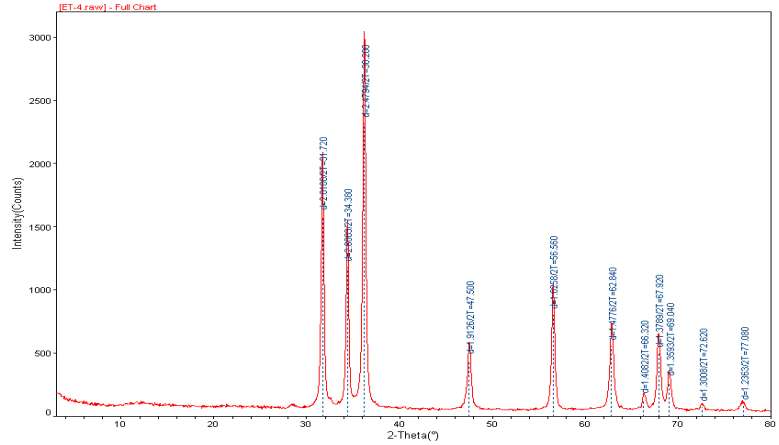
XRD Deseni

1000600401525



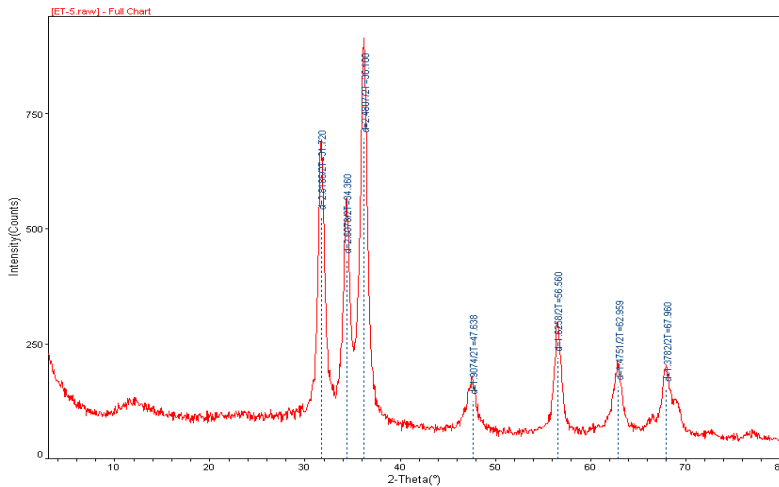
İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Lab. [NONU-S4M100FLR]Rigaku) c:VALI DLCEKCI) Saturday, Dec 24, 2022 01:46a (MDI/JADEB)

1000700401525



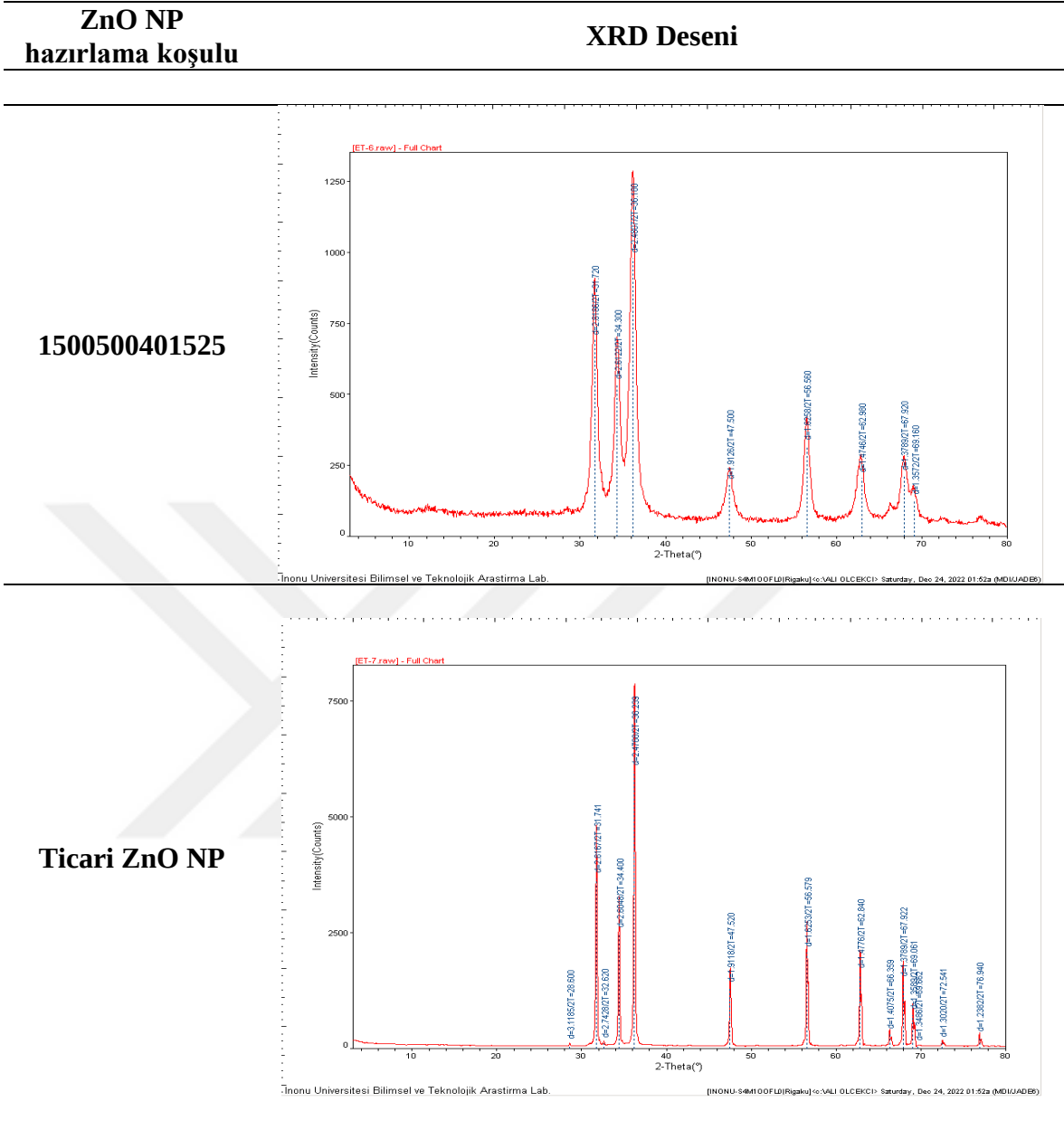
İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Lab. [NONU-S4M100FLR]Rigaku) c:VALI DLCEKCI) Saturday, Dec 24, 2022 01:50a (MDI/JADEB)

1000500401550



İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Lab. [NONU-S4M100FLR]Rigaku) c:VALI DLCEKCI) Saturday, Dec 24, 2022 01:51a (MDI/JADEB)

Çizelge 4.9 (devam): XRD desenleri.

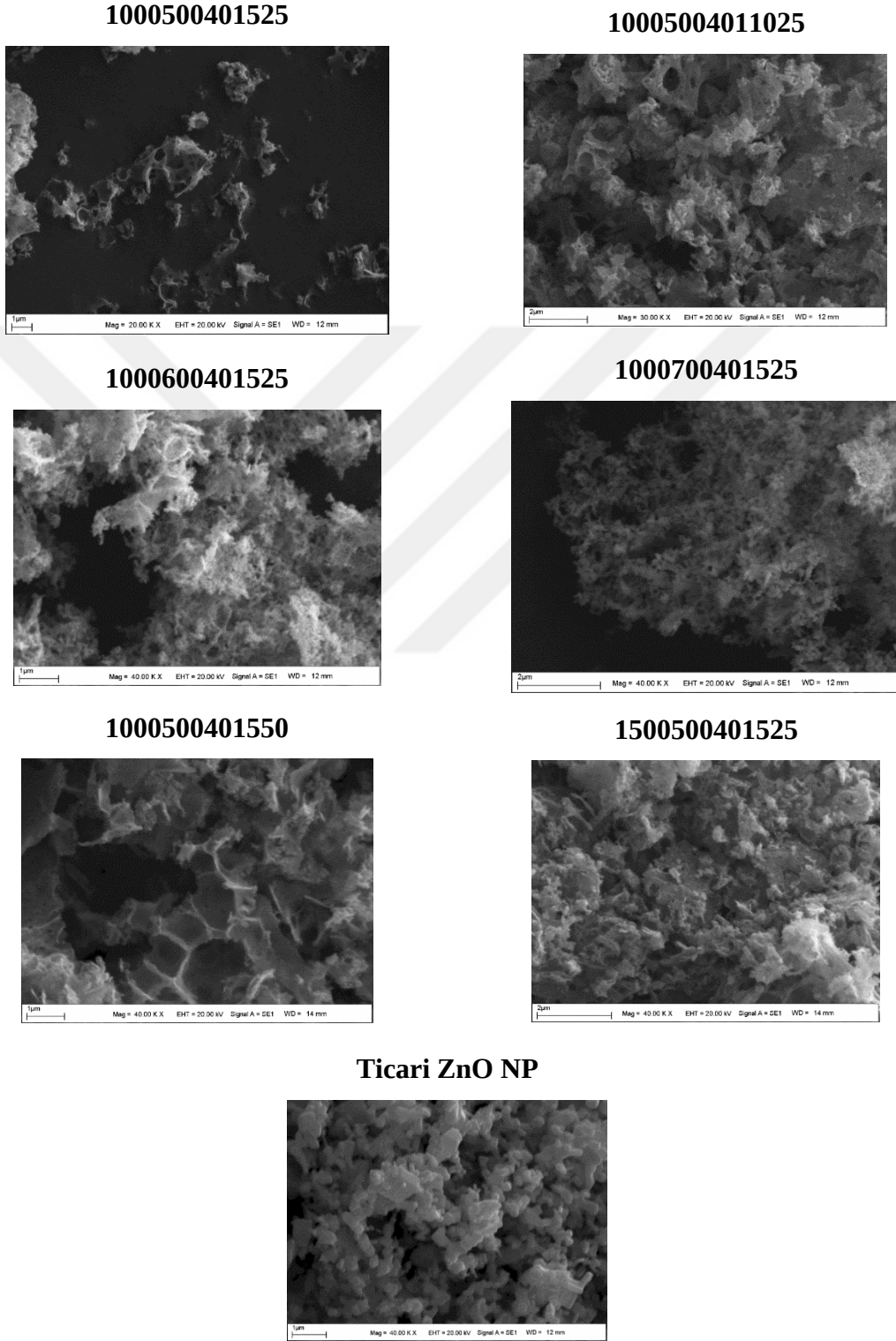


Çizelge 4.10 : ZnO NP boyutları.

ZnO NP hazırlama koşulu ve kodu	D (nm)
1000500401525	13.91
10005004011025	13.52
1000600401525	20.04
1000700401525	24.61
1000500401550	12.98
1500500401525	13.48
Ticari ZnO NP	45.27

4.2.4 SEM ve EDX analiz sonuçları

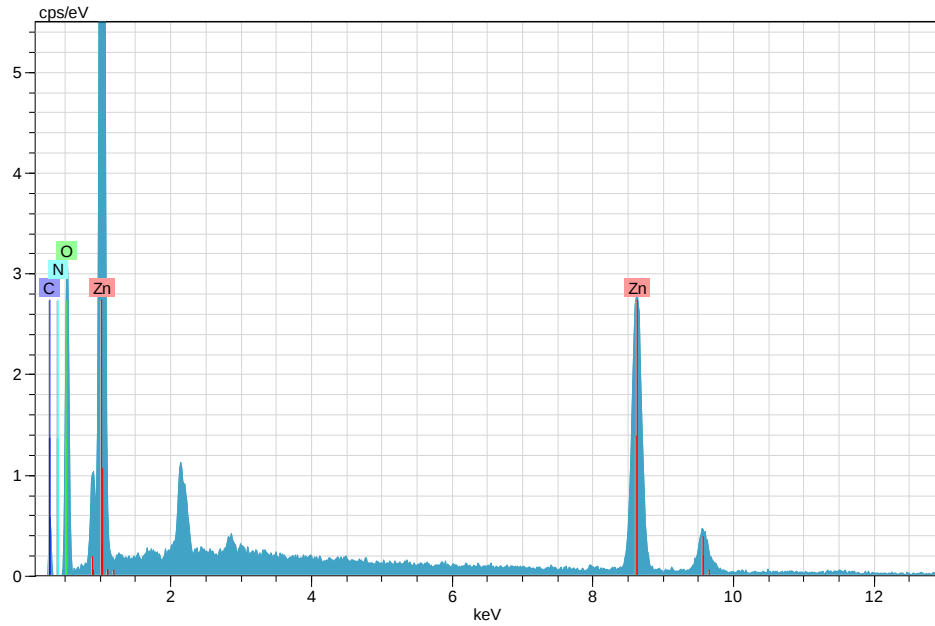
Yeşil sentezlenen ZnO NP yüzey morfolojileri SEM kullanılarak incelenmiştir. Şekil 4.8’de farklı etkilere göre sentezlenen bazı ZnO NP’lerin kalsinasyon sonrası SEM görüntüleri verilmiştir.



Şekil 4.8 : Yeşil sentezlenen ve ticari ZnO NP SEM görüntüleri.

SEM görüntüleri incelendiğinde sentezlenen tüm ZnO NP'lerin nano ölçekte olduğu ve bunun yanında topaklanmaların olduğu görülmektedir. Kalsinasyon sıcaklığının artması ile topaklanmaları azalmakta ve nanoyapıların daha net görüntüsü alınabilmektedir.

1000500401525 kodlu numunenin EDX spektrumu Şekil 4.9 ve EDX spektrumunda görülen atomların oranı ise Çizelge 4.11'da verilmiştir. Spektruma ve atomların oranına bakıldığında, sentezlenen ZnO nanopartiküllerin saflık değerinin oldukça yüksek olduğu, safsızlık olarak C içerdiği görülmektedir. N ise içermemektedir. C içeriğinin sentez işlemlerinde kullanılan bitkisel ekstraktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu durum FT-IR pikleri ile de örtüşmektedir.



Şekil 4.9 : 1000500401525 kodlu ZnO nanopartiküllerin EDX spektrumu.

Çizelge 4.11 : 1000500401525 kodlu ZnO nanopartiküllerin EDXspektrumu atomların oranı.

El	AN	Series	unn. C [wt.-%]	norm. C [wt.-%]	Atom. C [at.-%]	Error [%]
Zn	30	K-series	67.34	78.29	45.72	1.9
C	6	K-series	2.67	3.11	9.88	0.7
N	7	K-series	0.00	0.00	0.00	0.0
O	8	K-series	16.00	18.60	44.39	2.4
Total:			86.01	100.00	100.00	

4.2.5 Zeta poansiyeli

Mikroelektroforez yöntemiyle çalışan Zeta-Meter 3.0+ marka cihazla yapılan ölçümlerin sonuçları Çizelge 4.12’de verilmiştir.

Çizelge 4.12 : Yeşil sentezlenen ZnO NP zeta potansiyelleri.

Örnek	Zeta potansiyeli (mV)
1000500251525	+10,74±1.164
1000500401525	+11,82±0.992
1000500601525	+12,75±1.421
1000500801525	+9,054±1.007
1000600401525	+11,82±1.914
1000700401525	+15,50±1.415
1500500401525	+10,94±1.289
2000500401525	+9,085±1.992
10005004011025	+11,02±1.406
10005004012025	+17,52±1.781
1000500401515	+11,17±1.158
1000500401535	+8,757±1.828
1000500401550	+13,25±1.421

Sonuçlar değerlendirildiğinde; bütün yeşil sentezlenen ZnO NP zeta potansiyellerinin pozitif olduğu görülmüştür. Bu da nanopartiküllerin pozitif yüzey yüküne sahip olduklarını göstermektedir.

Tüm karakterizasyon çalışmaları birlikte değerlendirildiğinde optimum sentez koşullarının aşağıdaki gibi olduğuna karar verilmiş Çizelge 4.13’de ve bu koşullara göre sentezlenen ZnO NP’lere ilaç yüklemesi ve salım çalışmaları yapılmıştır.

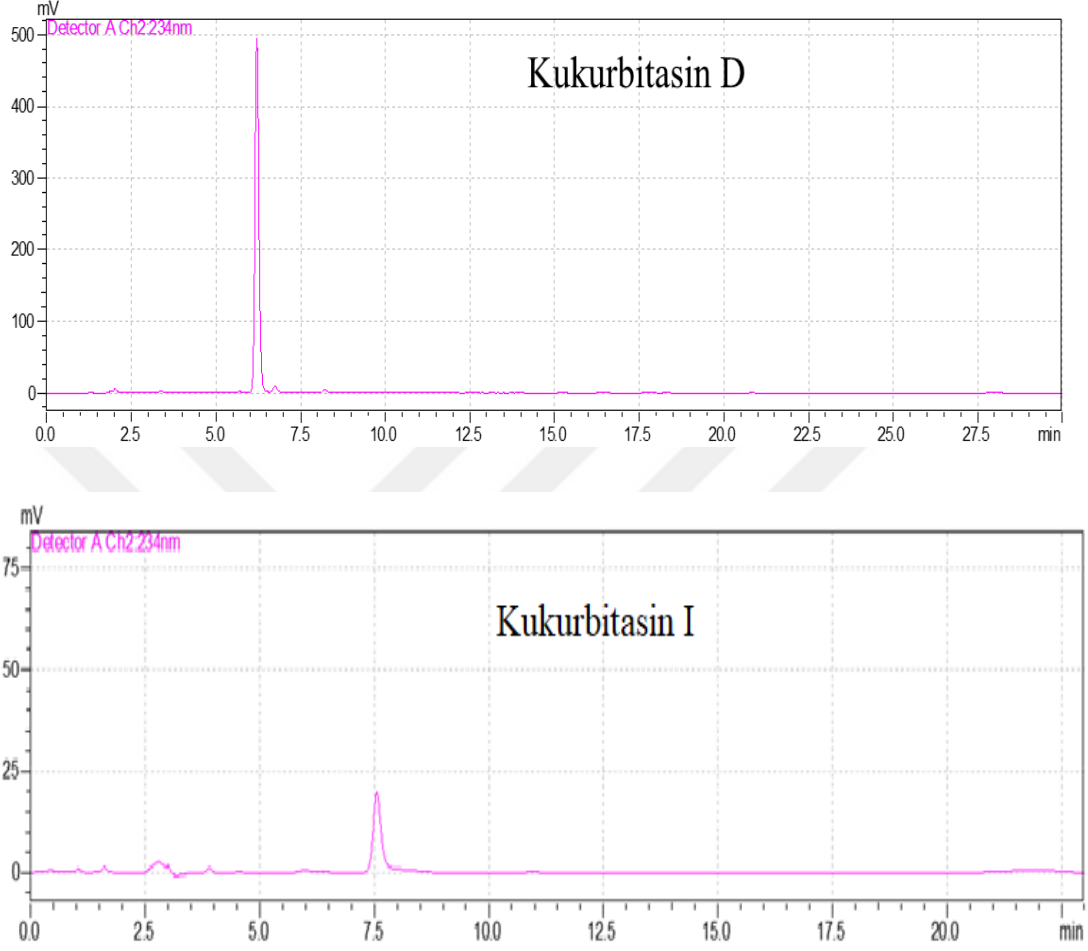
Çizelge 4.13 : Optimum sentez koşulları.

Optimum koşullar;	
Çinko nitrat miktarı (g)	: 1
Kalsinasyon sıcaklığı (°C)	: 500
Reaksiyon sıcaklığı (°C)	: 40
Ekstrakt derişimi (w/v)	: 1:5
Ekstrakt hacmi (mL)	: 25

4.3 İlaç yükleme ÇalışmalarınaAit Bulgular

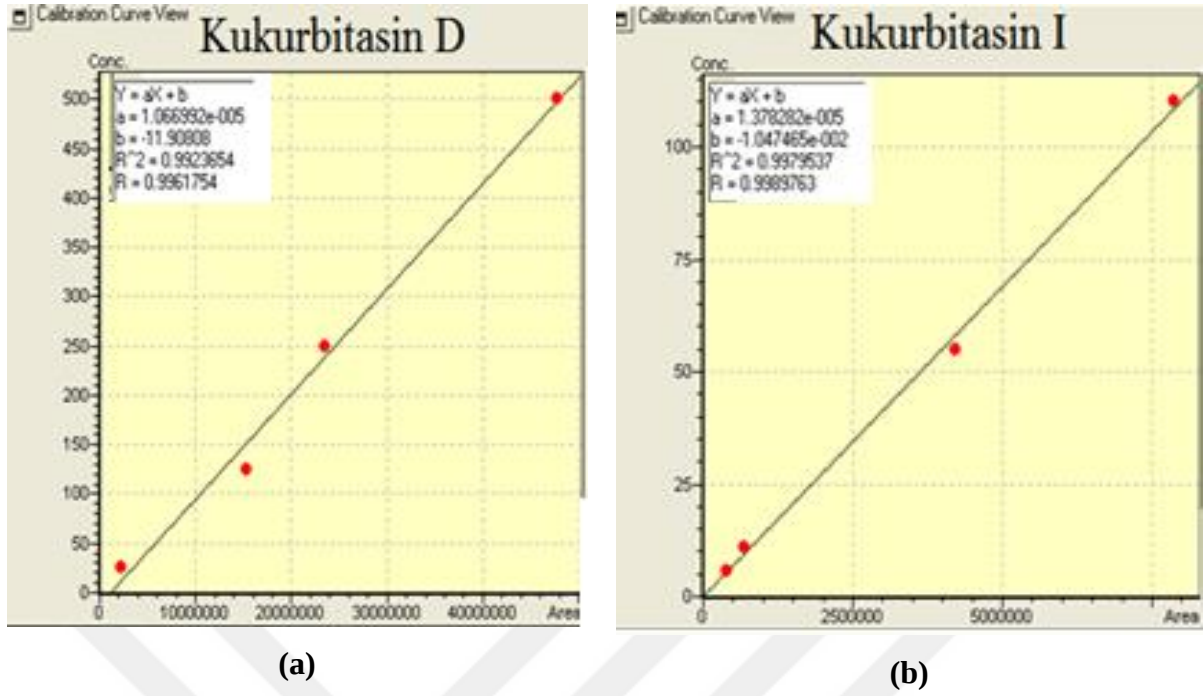
Öncelikli olarak HPLC cihazına farklı derişimlerde hazırlanan Kukurbitasin D ve Kukurbitasin I standartları enjekte edilerek alıkonma zamanları ve alanları belirlendi (Şekil

4.10). Belirlenen pik alanları, ilgili derişim değerlerine karşı grafiğe geçirilerek Şekil 4.11(a)'da Kukurbitasin D, Şekil 4.11(b)'de Kukurbitasin I için kalibrasyon doğruları ve doğru denklemleri elde edilmiştir.



Şekil 4.10 : Kukurbitasin D ve Kukurbitasin I standartlarının HPLC kromatogramları.

Doğru denklemlerinden yararlanılarak yüklenen ilaç (Kukurbitasin D ve Kukurbitasin I) miktarları belirlenerek YV (%) ve YK (%) hesaplandı. Buna göre; 1000500401525 kodlu yeşil sentezlenen ZnO nanopartiküllerin ilaç yükleme kapasitesi (YK, %) Kukurbitasin D için %8 ve Kukurbitasin I için %6 olarak, ilaç yükleme verimi (YV, %) ise %82 Kukurbitasin D ve %79 Kukurbitasin I olarak bulunmuştur.

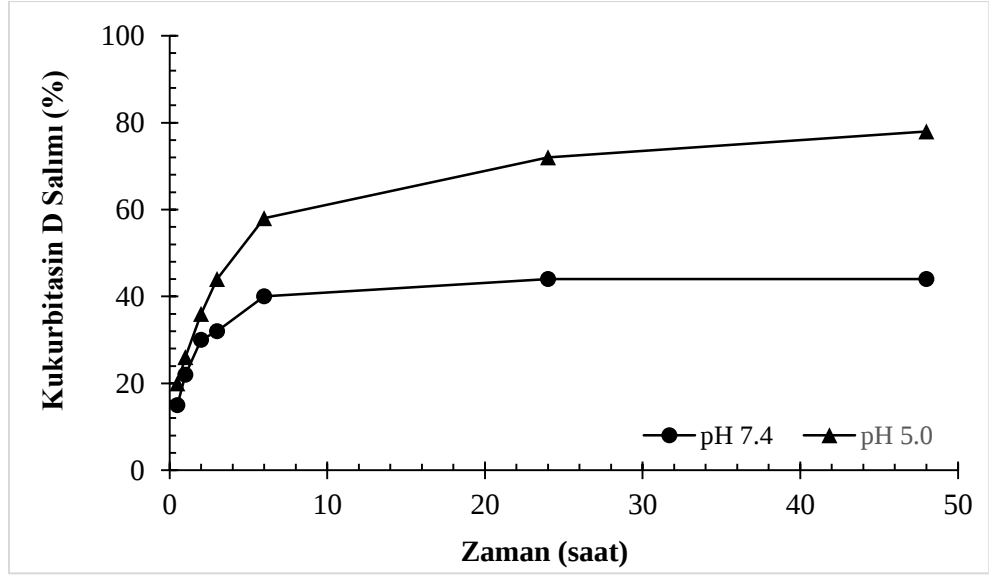


Şekil 4.11 : Kukurbitasin D (a) ve Kukurbitasin I (b) için kalibrasyon doğruları ve denklemleri.

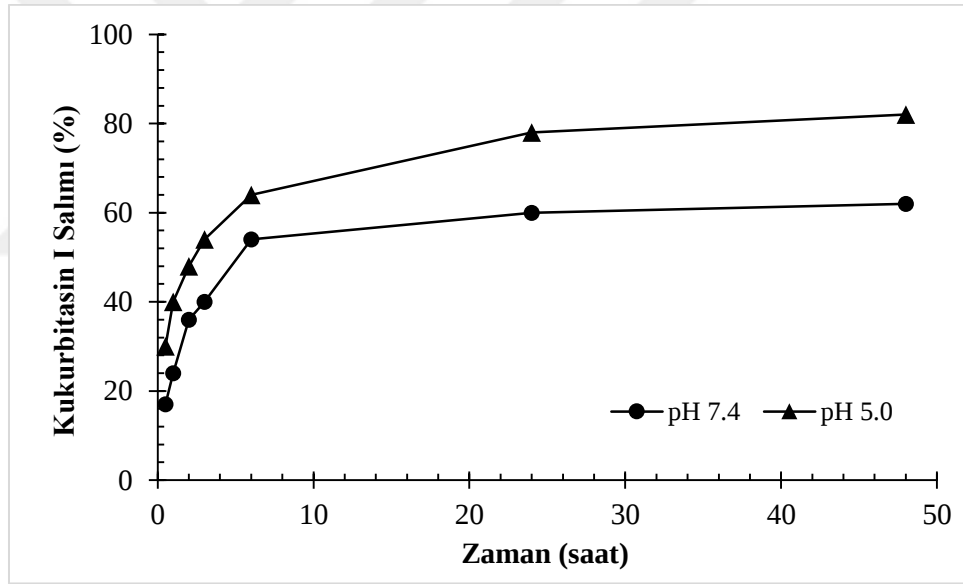
4.4 İn Vitro İlaç Salım Çalışmalarına Ait Bulgular

Kukurbitasin D ve Kukurbitasin I yüklü 1000500401525 kodlu yeşil sentezlenen ZnO NP'dan ilaç salımı iki farklı pH değerinde (pH 7.4 ve pH 5) incelenmiştir. Belirlenen zamanlarda (0,5; 1; 2; 3; 6; 24 ve 48 saat) alınan numunelerde hesaplanan salım miktarları grafiğe geçirilerek zamana karşı salım grafikleri oluşturulmuştur. Kukurbitasin D'nin pH 7.4 ve pH 5 ortamlarında salım durumu Şekil 4.12'de, Kukurbitasin I'nın ise Şekil 4.13'de görülmektedir.

48 saat süre sonunda pH 5'te %78 ve pH 7.4'te %44 oranında Kukurbitasin D, pH 5'te %82 ve pH 7.4'te %62 oranında Kukurbitasin I salımı gerçekleşmiştir. Grafiklerden açıkça görüldüğü üzere, hem Kukurbitasin D hem de Kukurbitasin I salımı pH değeri azaldıkça (asitlik arttıkça) önemli oranda artmaktadır. Bunun nedeni asidik ortamda ZnO'nin Zn^{2+} iyonu oluşturacak şekilde çözünmesiyle ilaç etken maddelerinin serbest kalarak salınmasıdır. Sonuç olarak, in vitro ortamda asidik tümör mikroçevresi pH 5 fosfat tamponu kullanılarak simüle edilmiş ve asidik ortamda her iki kukurbitasin türünün de salımının fizyolojik pH'a göre daha fazla olduğu bulunmuştur.



Şekil 4.12 : ZnO nanopartikülden Kukurbitasin D salım sonuçları



Şekil 4.13 : ZnO nanopartikülden Kukurbitasin I salım sonuçları

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Yapılan tez çalışmasında, *Astragalus Pycnocephalus* var. *Pycnocephalus* (Geven) bitkisinin gövdeye yakın toprak altı odunlaşmış kök kısımlarının (tezin ilgili kısımlarında kök olarak bahsi geçmektedir) sulu ekstraktı kullanılarak çevreci bir yaklaşımı benimseyen yeşil sentez yöntemi ile ZnO NP'lerin biyosentezi gerçekleştirilmiştir.

Yeşil sentezlenen ZnO NP'lerin oluşumu, karakterizasyonu ve yapısal özellikleri UV-VIS spektroskopisi, FT-IR, SEM, XRD ve zeta potansiyeli analizleri ile incelenmiş ve sonrasında Kukurbitasin D ve Kukurbitasin I ilaç etken maddelerinin yükleme ve salım çalışmaları yapılmıştır.

ZnO NP yeşil sentezine çeşitli parametrelerin etkisi incelenerek optimum sentez (hazırlama) koşullarına karar verilmiştir. Bu anlamda;

- Prekürsör (çinko nitrat) miktarı 1 g, 1.5 g ve 2 g
- Reaksiyon sıcaklığı 25, 40, 60 ve 80°C
- Ekstrakt derişimi (w/v) 1:5, 1:10 ve 1:20 oranlarında
- Ekstrakt hacmi 15, 25, 35 ve 50 mL
- Kalsinasyon sıcaklığı 500, 600 ve 700°C

parametreleri ile sentezler yapılmıştır. Yapılan deneyler sonucunda optimum sentez koşulları; 1 g çinko nitrat, 40°C reaksiyon sıcaklığı, 1:5 (w/v) oranında ekstrakt derişimi ve 25 mL ekstrakt hacmi olarak belirlenmiştir. Kalsinasyon sıcaklığı ise 500°C olarak seçilmiştir.

Belirlenen sentez koşullarına göre 1000500401525 kodlu yeşil sentezlenen ZnO nanopartiküllerin ilaç yükleme kapasitesi (YK, %) Kukurbitasin D için %8 ve Kukurbitasin I için %6 olarak, ilaç yükleme verimi (YV, %) ise %82 Kukurbitasin D ve %79 Kukurbitasin I olarak bulunmuştur. 48 saat süre sonunda pH 5'te %78 ve pH 7.4'te %44 oranında Kukurbitasin D, pH 5'te %82 ve pH 7.4'te %62 oranında Kukurbitasin I salımı gerçekleşmiştir.

İn vitro ortamda gerçekleştirilen salım çalışmaları sonucunda, asidik ortamda her iki kukurbitasin türünün de salımının fizyolojik pH'a göre daha fazla olduğu bulunmuştur.

Çalışmada başvuru olan yeşil sentez yöntemi başarılı bir sonuç vermiştir. Basit, ekonomik ve çevre dostu olması yönüyle bu yöntemin kullanımı önem arz etmektedir. Kullanılan *Astragalus Pycnocephalus* var. *Pycnocephalus* (Geven) bitkisi başka metal/metaloksit nanopartiküllerin yeşil sentezinde indirgeyici stabilize edici ajan olarak

kullanılabilir. İlaç etken maddesi yükleme ve salım başarısından ötürü ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılabilir. Yine de daha etkin sonuçlar için daha üstün özellikler gösteren ZnO NP'lerin yeşil sentezi gerçekleştirilebilir. Asidik ortamda ilaç salımının fiyolojik pH'a oranla fazla olması bu tez kapsamında sentezlenen ZnO nanopartiküllerin kanser çalışmalarında kullanılabilir olma olasılığını güçlendirmektedir. Dolayısıyla ilaç etken maddesi yüklü ve yüksüz yeşil sentez ZnO nanopartiküllerin kanser hücrelerine karşı nasıl bir davranış göstereceğini gözlemlemek için in vitro ve in vivo çalışmalar yapılabilir ve bu anlamda yeni çalışmalar planlanmaktadır.



KAYNAKLAR

- Abbasi, B. A., Iqbal, J., Ahmad, R., Zia, L., Kanwal, S., Mahmood, T., & Chen, J. T.** (2020). Bioactivities of Geranium wallichianum Leaf Extracts Conjugated with Zinc Oxide Nanoparticles. *Biomolecules*, 10(1), 38.
- Agarwal, H., Kumar, S. V., & Rajeshkumar, S.** (2017). A review on green synthesis of zinc oxide nanoparticles–An eco-friendly approach. *Resource-Efficient Technologies*, 3(4), 406-413.
- Ahmad, R. A. R., Harun, Z., Othman, M. H. D., Basri, H., Yunus, M. Z., Ahmad, A. & Ainuddin, A. R.** (2019). Biosynthesis of zinc oxide nanoparticles by using fruits extracts of Ananas comosus and its antibacterial activity. *Malaysian Journal of Fundamental and Applied Sciences*, 15(2), 268-273.
- Ahmad, W., & Kalra, D.** (2020). Green synthesis, characterization and anti microbial activities of ZnO nanoparticles using Euphorbia hirta leaf extract. *Journal of King Saud University-Science*, 32(4), 2358-2364.
- Akan, H., & Avcı, N.** (2021). Malatya İlinde Yayılış Gösteren Astragalus L. Cinsi Üzerinde Floristik Araştırmalar. *Bağbahçe Bilim Dergisi*, 8(1), 181-238.
- Alshameri, A. W., & Owais, M.** (2022). Antibacterial and cytotoxic potency of the plant-mediated synthesis of metallic nanoparticles Ag NPs and ZnO NPs: A Review. *OpenNano*, 100077.
- Altunbek, M., Baysal, A., & Çulha, M.** (2014). Influence of surface properties of zinc oxide nanoparticles on their cytotoxicity. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 121, 106-113.
- Álvarez-Chimal, R., García-Pérez, V. I., Álvarez-Pérez, M. A., Tavera-Hernández, R., Reyes-Carmona, L., Martínez-Hernández, M., & Arenas-Alatorre, J. Á.** (2022). Influence of the particle size on the antibacterial activity of green synthesized zinc oxide nanoparticles using Dysphania ambrosioides extract, supported by molecular docking analysis. *Arabian Journal of Chemistry*, 15(6), 103804.

- Atalay, E., Erkoyuncu, M. T., Erişen, S., & Yorgancılar, M.** (2017). Endemik *Astragalus trojanus* Stev'in Nodal Kültür ile Mikroçoğaltımı. *Yyü Tar Bil Derg (Yyu J Agr Sci)*, 27(2), 268-275.
- Ateş, H., & Bahçeci, E.** (2015). Nano malzemeler için üretim yöntemleri. *Gazi University Journal of Science Part C: Design and Technology*, 3(2), 483-499.
- Awwad, A. M., Amer, M. W., Salem, N. M., & Abdeen, A. O.** (2020). Green synthesis of zinc oxide nanoparticles (ZnO-NPs) using *Ailanthus altissima* fruit extracts and antibacterial activity. *Chemistry International*, 6(3), 151-159.
- Azizi, S., Mohamad, R., Bahadoran, A., Bayat, S., Rahim, R. A., Ariff, A., & Saad, W. Z.** (2016). Effect of annealing temperature on antimicrobial and structural properties of bio-synthesized zinc oxide nanoparticles using flower extract of *Anchusa italica*. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 161, 441-449.
- Banach, M.**, 2014, Building Materials with Antifungal Efficacy Enriched with Silver Nanoparticles, *Chemical Sciences Journal*, 05 (01).
- Batra, V., Kaur, I., Pathania, D., & Chaudhary, V.** (2022). Efficient dye degradation strategies using green synthesized ZnO-based nanoplatforms: A review. *Applied Surface Science Advances*, 11, 100314.
- Chen, X., Bao, J., Guo, J., Ding, Q., Lu, J., Huang, M., & Wang, Y.** (2012). Biological activities and potential molecular targets of kukurbitasins: a focus on cancer. *Anti-cancer drugs*, 23(8), 777-787.
- Drummer, S., Madzimbamuto, T., & Chowdhury, M.** (2021). Green synthesis of transition-metal nanoparticles and their oxides: a review. *Materials*, 14(11), 2700.
- Fowsiya, J., Madhumitha, G., Al-Dhabi, N. A., & Arasu, M. V.** (2016). Photocatalytic degradation of Congo red using *Carissa edulis* extract capped zinc oxide nanoparticles. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 162, 395- 401.
- Fu, L., & Fu, Z.** (2015). *Plectranthus amboinicus* leaf extract–assisted biosynthesis of ZnO nanoparticles and their photocatalytic activity. *Ceramics International*, 41(2), 2492-2496.

- Funda, G., Taschieri, S., Bruno, G. A., Grecchi, E., Paolo, S., Girolamo, D., & Del Fabbro, M.** (2020). Nanotechnology scaffolds for alveolar bone regeneration. *Materials*, 13(1), 201.
- Gobinath, P., Packialakshmi, P., Ali, D., Alarifi, S., Gurusamy, R., Idhayadhulla, A., & SurendraKumar, R.** (2022). Nanobased Antibacterial Drug Discovery to Treat Skin Infections of Staphylococcus aureus Using Moringa oleifera-Assisted Zinc Oxide Nanoparticle and Molecular Simulation Study. *BioMed research international*, 2022.
- Goutam, S. P., Saxena, G., Roy, D., Yadav, A. K., & Bharagava, R. N.** (2020). Green synthesis of nanoparticles and their applications in water and wastewater treatment. In *Bioremediation of industrial waste for environmental safety* (pp. 349-379). Springer, Singapore.
- Goutam, S. P., Yadav, A. K., & Das, A. J.** (2017). Coriander extract mediated green synthesis of zinc oxide nanoparticles and their structural, optical and antibacterial properties. *Journal of Nanoscience and Technology*, 249-252.
- Gupta, D., Nguyen, P., & Yu, M.** (2014). Nanoparticles for superior pharmacokinetics and enhanced efficacy. *J Dev Drugs*, 3, 2.
- Gur, T., Meydan, I., Seckin, H., Bekmezci, M., & Sen, F.** (2022). Green synthesis, characterization and bioactivity of biogenic zinc oxide nanoparticles. *Environmental Research*, 204, 111897.
- Hulkoti, N. I., & Taranath, T. C.** (2014). Biosynthesis of nanoparticles using microbes: a review. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 121, 474-483.
- Hussain, I., Singh, N. B., Singh, A., Singh, H., & Singh, S. C.** (2016). Green synthesis of nanoparticles and its potential application. *Biotechnology letters*, 38(4), 545-560.
- Islam, F., Shohag, S., Uddin, M. J., Islam, M. R., Nafady, M. H., Akter, A., & Cavalu, S.** (2022). Exploring the Journey of Zinc Oxide Nanoparticles (ZnO-NPs) toward Biomedical Applications. *Materials*, 15(6), 2160.
- İnan, E., İpek, G., & İpek, A.** (2012). Çankırı'nın Endemik Tıbbi Bitkileri. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, (2), 38-40.

- Jiménez-Rosado, M., Gomez-Zavaglia, A., Guerrero, A., & Romero, A.** (2022). Green synthesis of ZnO nanoparticles using polyphenol extracts from pepper waste (*Capsicum annuum*). *Journal of Cleaner Production*, 350, 131541.
- Kavithaa, K., Paulpandi, M., Ponraj, T., Murugan, K., & Sumathi, S.** (2016). Induction of intrinsic apoptotic pathway in human breast cancer (MCF-7) cells through facile biosynthesized zinc oxide nanorods. *Karbala International Journal of Modern Science*, 2(1), 46-55.
- Khan, S., & Hossain, M. K.** (2022). Classification and properties of nanoparticles. In *Nanoparticle-based polymer composites* (pp. 15-54). Woodhead Publishing.
- Khan, Z. U. H., Sadiq, H. M., Shah, N. S., Khan, A. U., Muhammad, N., Hassan, S. U., & Ullah, F.** (2019). Greener synthesis of zinc oxide nanoparticles using *Trianthema portulacastrum* extract and evaluation of its photocatalytic and biological applications. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 192, 147-157.
- Khoso, S., Mehar, S., Anam, I., Naheed, N., Saeed, F., Khan, N., & Abbasi, B. H.** (2022). Green synthesis of ZnO nanoparticles from *foeniculum vulgare*, Its characterization and biological potential against bacteria. *Journal of Animal & Plant Sciences*, 32(1), 229-237.
- Kiani, B. H., Ajmal, Q., Akhtar, N., Haq, I. U., Abdel-Maksoud, M. A., Malik, A., ... & Ullah, N.** (2023). Biogenic Synthesis of Zinc Oxide Nanoparticles Using *Citrullus colocynthis* for Potential Biomedical Applications. *Plants*, 12(2), 362.
- Koupaei, M. H., Shareghi, B., Saboury, A. A., Davar, F., Semnani, A., & Evini, M.** (2016). Green synthesis of zinc oxide nanoparticles and their effect on the stability and activity of proteinase K. *RSC Advances*, 6(48), 42313-42323.
- Koz, Ö., Ekinci, D., Şentürk, M., Perrone, A., Piacente, S., Çalışkan, Ö. A., & Bedir, E.** (2011). Saponins from *Astragalus pycnocephalus* var. *pycnocephalus* Fischer and their α/β -glucosidase inhibitory effects. *Planta Medica*, 77(12), PM175.
- Król, A., Pomastowski, P., Rafińska, K., Railean-Plugaru, V., & Buszewski, B.** (2017). Zinc oxide nanoparticles: Synthesis, antiseptic activity and toxicity mechanism. *Advances in colloid and interface science*, 249, 37-52.

- Kumar, A. K., Saila, E. S., Narang, P., Aishwarya, M., Raina, R., Gautam, M., & Shankar, E. G.** (2019). Biofunctionalization and biological synthesis of the ZnO nanoparticles: the effect of *Raphanus sativus* (white radish) root extract on antimicrobial activity against MDR strain for wound healing applications. *Inorganic Chemistry Communications*, 100, 101-106.
- Kumar, P., Nene, A. G., Sood, S., Kaur, G., Punia, S., Kumar, M., & Tuli, H. S.** (2020). Synthesis and evaluation of antibacterial activity of Zinc Oxide nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 12(1), 878-881.
- Leone, F.** (2018). *Nanostructured Zinc Oxide as drug carrier for pharmaceutical applications* (Doctoral dissertation, Politecnico di Torino).
- Li, H., Tsui, T. Y. ve Ma, W.,** 2015, Intracellular Delivery of Molecular Cargo Using Cell-Penetrating Peptides and the Combination Strategies, *Int J Mol Sci*, 16 (8), 19518-19536.
- Lister, E., & Wilson, P.** (2001). Measurement of total phenolics and ABTS assay for antioxidant activity (personal communication). *Crop Research Institute, Lincoln, New Zealand*, 7, 235-239.
- Lozano-Sánchez, J., Borrás-Linares, I., Sass-Kiss, A., & Segura-Carretero, A.** (2018). Chromatographic Technique: High-Performance Liquid Chromatography (HPLC). In *Modern Techniques for Food Authentication* (pp. 459-526). Academic Press.
- Lv, Q. Y., Li, X. Y., Shen, B. D., Dai, L., Xu, H., Shen, C. Y., & Han, J.** (2014). A solid phospholipid-bile salts-mixed micelles based on the fast dissolving oral films to improve the oral bioavailability of poorly water-soluble drugs. *Journal of nanoparticle research*, 16(6), 1-14.
- Lv, Q., Shen, C., Li, X., Shen, B., Yu, C., Xu, P., & Yuan, H.** (2015). Mucoadhesive buccal films containing phospholipid-bile salts-mixed micelles as an effective carrier for Cucurbitacin B delivery. *Drug delivery*, 22(3), 351-358.
- Madhumitha, G., Fowsiya, J., Gupta, N., Kumar, A., & Singh, M.** (2019). Green synthesis, characterization and antifungal and photocatalytic activity of *Pithecellobium dulce* peel-mediated ZnO nanoparticles. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 127, 43-51.

- Mandal, A. K., Katuwal, S., Tettey, F., Gupta, A., Bhattarai, S., Jaisi, S., ... & Parajuli, N.** (2022). Current research on zinc oxide nanoparticles: Synthesis, characterization, and biomedical applications. *Nanomaterials*, 12(17), 3066.
- Morkoç, H., & Özgür, Ü.** (2008). *Zinc oxide: fundamentals, materials and device technology*. John Wiley & Sons.
- Naseem, T., & Durrani, T.** (2021). The role of some important metal oxide nanoparticles for wastewater and antibacterial applications: a review. *Environmental Chemistry and Ecotoxicology*, 3, 59-75.
- Nava, O. J., Luque, P. A., Gómez-Gutiérrez, C. M., Vilchis-Nestor, A. R., Castro-Beltrán, A., Mota-González, M. L., & Olivas, A.** (2017). Influence of Camellia sinensis extract on Zinc Oxide nanoparticle green synthesis. *Journal of Molecular Structure*, 1134, 121-125.
- Nilavukkarasi, M., Vijayakumar, S., & Prathipkumar, S.** (2020). Capparis zeylanica mediated bio-synthesized ZnO nanoparticles as antimicrobial, photocatalytic and anti-cancer applications. *Materials Science for Energy Technologies*, 3, 335-343.
- Nourbakhsh, M., Darroudi, M., & Gholizadeh, M.** (2020). Role of bio-derived zinc oxide nanoparticles in antifungal and photocatalytic activities. *Research on Chemical Intermediates*, 46(1), 243-252.
- Ogunyemi, S. O., Abdallah, Y., Zhang, M., Fouad, H., Hong, X., Ibrahim, E., ... & Li, B.** (2019). Green synthesis of zinc oxide nanoparticles using different plant extracts and their antibacterial activity against Xanthomonas oryzae pv. oryzae. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 47(1), 341-352.
- Ortadoğulu, E.** (2021). Yeşil Sentez İle Çinko Oksit ve Magnezyum Katkılı Çinko Oksit Nanoparçacıkların Sentezi, Fotokatalitik ve Antibakteriyel Özelliklerin Araştırılması (Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü).
- Patel, P., Kumari, P., Verma, S. K., & Mallick, M. A.** (2019). Cellular and molecular impact of green synthesized silver nanoparticles. In *Engineered Nanomaterials-Health and Safety*. IntechOpen.
- Patra, J. K., & Baek, K. H.** (2014). Green Nanobiotechnology: Factors Affecting Synthesis and Characterization Techniques. *Journal of Nanomaterials*, 2014.

- Pillai, A. M., Sivasankarapillai, V. S., Rahdar, A., Joseph, J., Sadeghfar, F., Rajesh, K., & Kyzas, G. Z.** (2020). Green synthesis and characterization of zinc oxide nanoparticles with antibacterial and antifungal activity. *Journal of Molecular Structure*, 128, 107.
- Pistelli, L., Bertoli, A., Lepori, E., Morelli, I., & Panizzi, L.** (2002). Antimicrobial and antifungal activity of crude extracts and isolated saponins from *Astragalus verrucosus*. *Fitoterapia*, 73(4), 336-339.
- Raha, S., & Ahmaruzzaman, M.** (2022). ZnO nanostructured materials and their potential applications: progress, challenges and perspectives. *Nanoscale Advances*, 4(8), 1868-1925.
- Raja, P. M. V., & Barron, A. R.** (2020). Rice University Physical Methods in Chemistry and Nano Science. *LibreTexts*, CA.
- Rajabi, H. R., Naghiha, R., Kheirizadeh, M., Sadatfaraji, H., Mirzaei, A., & Alvand, Z. M.** (2017). Microwave assisted extraction as an efficient approach for biosynthesis of zinc oxide nanoparticles: synthesis, characterization, and biological properties. *Materials Science and Engineering: C*, 78, 1109-1118.
- Rajashekara, S., Shrivastava, A., Sumhitha, S., & Kumari, S.** (2020). Biomedical Applications of Biogenic Zinc Oxide Nanoparticles Manufactured from Leaf Extracts of *Calotropis gigantea* (L.) Dryand. *BioNanoScience*, 10(3), 654-671.
- Rajiv, P., Rajeshwari, S., & Venckatesh, R.** (2013). Bio-Fabrication of zinc oxide nanoparticles using leaf extract of *Parthenium hysterophorus* L. and its sizedependent antifungal activity against plant fungal pathogens. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 112, 384-387.
- Ramimoghadam, D., Bagheri, S., & Abd Hamid, S. B.** (2014). Progress in electrochemical synthesis of magnetic iron oxide nanoparticles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 368, 207-229.
- Sabir, S., Arshad, M., & Chaudhari, S. K.** (2014). Zinc oxide nanoparticles for revolutionizing agriculture: synthesis and applications. *The Scientific World Journal*, 2014.

- Saeed, A. A., & Abdulwahid, M. T.** (2022). Evaluating the effect of ZnO NPs synthesized by ginger (*Zingiber officinale*) on *Escherichia coli* biofilm gene using real-time PCR. *Iranian Journal of Ichthyology*, 9, 390-396.
- Sana, S. S., Vadde, R., Kumar, R., Arla, S. K., Somala, A. R., Rao, K. K., ... & Mamidi, N.** (2023). Eco-friendly and facile production of antibacterial zinc oxide nanoparticles from *Grewia flavescens* (*G. flavescens*) leaf extract for biomedical applications. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 80, 104186.
- Saraswathi, V. S., Tatsugi, J., Shin, P. K., & Santhakumar, K.** (2017). Facile biosynthesis, characterization, and solar assisted photocatalytic effect of ZnO nanoparticles mediated by leaves of *L. speciosa*. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 167, 89-98.
- Sathishkumar, G., Rajkuberan, C., Manikandan, K., Prabukumar, S., DanielJohn, J., & Sivaramakrishnan, S.** (2017). Facile biosynthesis of antimicrobial zinc oxide (ZnO) nanoflakes using leaf extract of *Couroupita guianensis* Aubl. *Materials Letters*, 188, 383-386.
- Sharma, A., Nagraik, R., Venkidasamy, B., Khan, A., Dulta, K., Kumar Chauhan, P., Kumar., D., & Shin, D. S.** (2022). In vitro antidiabetic, antioxidant, antimicrobial, and cytotoxic activity of *Murraya koenigii* leaf extract intercedes ZnO nanoparticles. *Luminescence*.
- Singh, A. K., Pal, P., Gupta, V., Yadav, T. P., Gupta, V., & Singh, S. P.** (2018). Green synthesis, characterization and antimicrobial activity of zinc oxide quantum dots using *Eclipta alba*. *Materials Chemistry and Physics*, 203, 40-48.
- Singh, R. P., Shukla, V. K., Yadav, R. S., Sharma, P. K., Singh, P. K., & Pandey, A. C.** (2011). Biological approach of zinc oxide nanoparticles formation and its characterization. *Adv. Mater. Lett*, 2(4), 313-317
- Singh, T. A., Das, J., & Sil, P. C.** (2020). Zinc oxide nanoparticles: A comprehensive review on its synthesis, anticancer and drug delivery applications as well as health risks. *Advances in Colloid and Interface Science*, 286, 102317.

- Singh, V., Yadav, P., & Mishra, V.** (2020). Recent advances on classification, properties, synthesis, and characterization of nanomaterials. *Green synthesis of nanomaterials for bioenergy applications*, 83-97.
- Suresh, D., Nethravathi, P. C., Rajanaika, H., Nagabhushana, H., & Sharma, S. C.** (2015). Green synthesis of multifunctional zinc oxide (ZnO) nanoparticles using Cassia fistula plant extract and their photodegradative, antioxidant and antibacterial activities. *Materials Science in Semiconductor Processing*, 31, 446-454.
- Sutradhar, P., & Saha, M.** (2016). Green synthesis of zinc oxide nanoparticles using tomato (*Lycopersicon esculentum*) extract and its photovoltaic application. *Journal of Experimental Nanoscience*, 11(5), 314-327.
- Thi, T. U. D., Nguyen, T. T., Thi, Y. D., Thi, K. H. T., Phan, B. T., & Pham, K. N.** (2020). Green synthesis of ZnO nanoparticles using orange fruit peel extract for antibacterial activities. *RSC Advances*, 10(40), 23899-23907.
- Torres-Rivero, K., Bastos-Arrieta, J., Fiol, N., & Florido, A.** (2021). Metal and metal oxide nanoparticles: An integrated perspective of the green synthesis methods by natural products and waste valorization: applications and challenges. *Comprehensive Analytical Chemistry*, 94, 433-469.
- Uikey, P., & Vishwakarma, K.** (2016). Review of zinc oxide (ZnO) nanoparticles applications and properties. *International Journal of Emerging Technology in Computer Science & Electronics*, 21(2), 239-42.
- Üremiş, N., Üremiş, MM, Çiğremiş, Y., Tosun, E., Baysar, A. ve Türköz, Y.** (2022). Cucurbitacin I, HepG2 hücre hattında apoptozun indüklenmesi ve JAK/STAT3, MAPK/ERK ve AKT/mTOR sinyal yollarının modülasyonu yoluyla antikanser etkinlik sergiler. *Gıda Biyokimyası Dergisi*, 46 (10), e14333.
- Verbič, A., Gorjanc, M., & Simončič, B.** (2019). Zinc oxide for functional textile coatings: Recent advances. *Coatings*, 9(9), 550.
- Vidya, C., Hiremath, S., Chandraprabha, M. N., Antonyraj, M. L., Gopal, I. V., Jain, A., & Bansal, K.** (2013). Green synthesis of ZnO nanoparticles by *Calotropis gigantea*. *Int J Curr Eng Technol*, 1(1), 118-120.

- Vidya, C., Prabha, M. C., & Raj, M. A.** (2016). Green mediated synthesis of zinc oxide nanoparticles for the photocatalytic degradation of Rose Bengal dye. *Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management*, 6, 134-138.
- Vimala, K., Sundarraj, S., Paulpandi, M., Vengatesan, S., & Kannan, S.** (2014). Green synthesized doxorubicin loaded zinc oxide nanoparticles regulates the Bax and Bcl2 expression in breast and colon carcinoma. *Process Biochemistry*, 49(1), 160-172.
- Vinayagam, R., Selvaraj, R., Arivalagan, P., & Varadavenkatesan, T.** (2020). Synthesis, characterization and photocatalytic dye degradation capability of Calliandra haematocephala-mediated zinc oxide nanoflowers. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 203, 111760.
- Viswanath Konduri, V., Kumar Kalagatur, N., Nagaraj, A., Rao Kalagadda, V., Kiranmayi Mangamuri, U., Potla Durthi, C., & Poda, S.** (2022). Hibiscus tiliaceus mediated phytochemical reduction of zinc oxide nanoparticles and demonstration of their antibacterial, anticancer, and dye degradation capabilities. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics (IJBB)*, 59(5), 565-574.
- Wang, Q., Mei, S., Manivel, P., Ma, H., & Chen, X.** (2022). Zinc oxide nanoparticles synthesized using coffee leaf extract assisted with ultrasound as nanocarriers for mangiferin. *Current Research in Food Science*.
- Yaglioglu S., A., Erenler, R., Gecer, E. N., & Genc, N.** (2022). Biosynthesis of Silver Nanoparticles Using Astragalus flavescens Leaf: Identification, Antioxidant Activity, and Catalytic Degradation of Methylene Blue. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 1-8.
- Yaldız, G., & Şekeroğlu, N.** (2013). Küresel iklim değişikliğinde tıbbi ve aromatik bitkilerin önemi. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, (1), 85-88.
- Zafar, S., Ashraf, A., Ijaz, M. U., Muzammil, S., Siddique, M. H., Afzal, S., & Mahboob, S.** (2020). Eco-friendly synthesis of antibacterial zinc nanoparticles using Sesamum indicum L. extract. *Journal of King Saud University-Science*, 32(1), 1116- 1122.

- Zare, M., Namratha, K., Thakur, M. S., & Byrappa, K.** (2019). Biocompatibility assessment and photocatalytic activity of bio-hydrothermal synthesis of ZnO nanoparticles by *Thymus vulgaris* leaf extract. *Materials Research Bulletin*, 109, 49- 59.
- Zewde, D., & Geremew, B.** (2022). Biosynthesis of ZnO nanoparticles using *Hagenia abyssinica* leaf extracts; their photocatalytic and antibacterial activities. *Environmental Pollutants and Bioavailability*, 34(1), 224-235.



ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Kazım BATTAL

Eğitim : İnönü Üniversitesi Kimya Mühendisliği (2012-2016)

İş: Adalet Bakanlığı Ceza ve Tevkifevleri Genel Müdürlüğü, (2009-)

