

Editörler

Prof. Dr. Edip BAYRAM
Prof. Dr. Hülya ÇİÇEK

gece
kitaplığı

Kimya Alanında Uluslararası Araştırmalar ve Değerlendirmeler

Ekim
2025

Genel Yayın Yönetmeni / Editor in Chief • Eda Altunel

Kapak & İç Tasarım / Cover & Interior Design • Gece Kitaplığı

Birinci Basım / First Edition • © Ekim 2025

ISBN • 978-625-388-798-8

© copyright

Bu kitabın yayın hakkı Gece Kitaplığı'na aittir.

Kaynak gösterilmeden alıntı yapılamaz, izin almadan hiçbir yolla çoğaltılamaz. The right to publish this book belongs to Gece Kitaplığı. Citation can not be shown without the source, reproduced in any way without permission.

Gece Kitaplığı / Gece Kitaplığı

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

Ümit Apt No: 22/A Çankaya/ANKARA

Telefon / Phone: 0312 384 80 40

web: www.gecekitapligi.com

e-mail: gecekitapligi@gmail.com

Baskı & Cilt / Printing & Volume

Sertifika / Certificate No: 42488

KİMYA
ALANINDA
ULUSLARARASI
ARAŞTIRMALAR VE
DEĞERLENDİRMELER

EDİTÖRLER

PROF. DR. EDİP BAYRAM
PROF. DR. HÜLYA ÇİÇER

İÇİNDEKİLER

Bölüm 1

METAL ORGANİK KAFESLER (MOFS) ÖZELLİKLERİ, SENTEZİ VE UYGULAMALARI

Havva DULKADİR, Semra KARACA—1

Bölüm 2

NANOANTİOKSİDANLAR

Selvi CİNGÖZ, Ferda CANDAN—17

Bölüm 3

PROPOLİS VE POLENİN KOYUN KALP DOKUSUNDAN SAFLAŞTIRILAN GLUTATYON REDÜKTAZ ENZİMİ ÜZERİNE İN VİTRO ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Cansu BULAK, Yusuf TEMEL, Mehmet ÇİFTÇİ—75

Bölüm 4

YANGIN SÖNDÜRMEDE KULLANILAN KİMYASAL MADDELERİN ÇEVRESEL, SAĞLIKSAL ETKİLERİ VE GELECEK TRENDLERİ

D. Yaşar BAYRAMLI—87

Bölüm 5

KOVALENT ORGANİK KAFESLER (COF'LAR): ÖZELLİKLERİ VE SENTEZ YÖNTEMLERİ

Havva DULKADİR—101

Bölüm 4

TEDİZOLİD FOSFATIN (TDZ-P) ANTİBAKTERİYEL ÖZELLİKLERİNİN İN-SİLİCO ANALİZİ

Sertan AYTAÇ, Özlem GÜNDOĞDU AYTAÇ,

Emel EKİNCİ—117

//

Bölüm 1

METAL ORGANİK KAFESLER (MOFS) ÖZELLİKLERİ, SENTEZİ VE UYGULAMALARI

Havva DULKADİR¹, Semra KARACA²

1 Arş. Gör., Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, ORCID: 0000-0002-1687-0700

(*) corresponding author, havvad@atauni.edu.tr

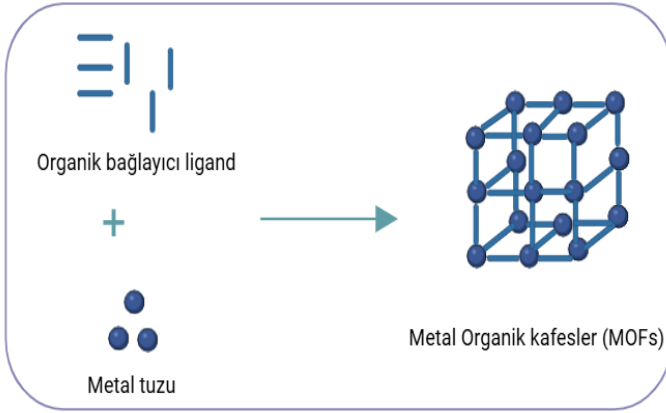
2 Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, ORCID: 0000-0001-8627-5803

Metal Organik Kafesler (MOFs) Özellikleri, Sentezi ve Uygulamaları

Metal-organik kafesler (MOF's), çeşitli metal iyonları ve organik bağlayıcı ligandlar kullanılarak tasarlanan özelleştirilebilir kristal yapıları, geniş özgül yüzey alanları, yapısal değiştirilebilirlikleri ve geçirgenlikleri nedeniyle çeşitli alanlarda önemli potansiyele sahip kristal gözenekli malzemeler olarak ortaya çıkmıştır (Shukla ve Siddiqui, 2024). Metal iyonları ve organik bağlayıcıların eşsiz kombinasyonları, sentezlenebilecek MOF yapılarının çok geniş bir yelpazede sentezlenmesine olanak sağlamaktadır. Bu sayede gaz ayırma ve depolama, enerji depolama ve ilaç dağıtımı, fotokataliz gibi çeşitli alanlardaki olası uygulamaları nedeniyle MOF'lara ilgi her geçen gün artmaktadır (Al-Enizi vd., 2024).

Genel Tasarım

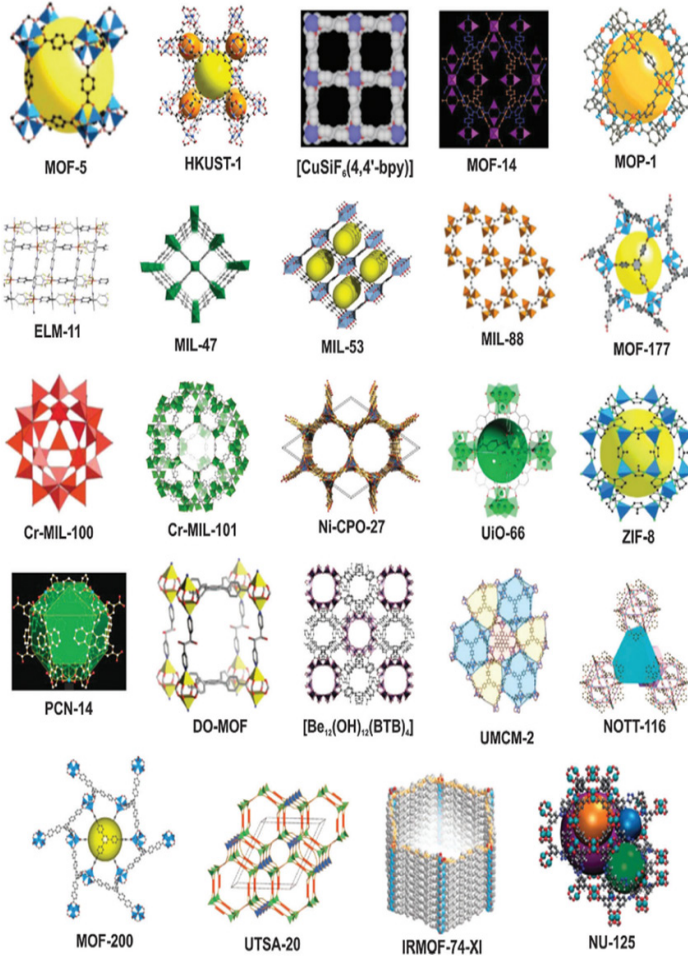
MOF yapıları; metal iyonları ve organik ligandlar arasındaki etkileşimleri sayesinde oluşmaktadır. Metaller, ligandlar, çözücü, sıcaklık ve basınç gibi çeşitli parametrelerin seçimi MOF yapılarının oluşumunu önemli ölçüde etkilemektedir. MOF'ların özelliklerini ve işlevlerinin belirlenmesinde parametrelerin seçimi ve sentez yöntemleri çok önemli yer tutmaktadır.



Şekil 1 Metal iyonlarının düğümler ve organik ligandların bağlayıcı olarak yer almasıyla kimyasal bağların oluşumuyla MOF yapısı

MOF'ların sentezi, genel olarak koordinasyon bağlarının oluşumu, çekirdeklenme ve kristal büyümesini içeren üç aşamalı karmaşık bir süreçtir. Birinci aşamada metal iyonları organik ligandlarda etkileşime girerek koordinasyon bağları ile malzemenin temel iskeletini oluşturmaktadır. Temel iskeletin oluşması sonrası çekirdeklenme aşamasına geçilir.

Çekirdeklenme aşamasında çözücü, sıcaklık ve derişim gibi koşullar, çekirdeklerin boyutunu ve sayısını önemli ölçüde etkileyerek MOF'un morfolojik yapısını oluşturmaktadır. Üçüncü aşamada çekirdeklenmeyi kristal büyüme aşaması takip etmektedir. Bu aşamada metal-li-gand birimi eklendikçe çekirdeklerin genişleyerek kristallere dönüşmesi gerçekleşmektedir. MOF kristallerinin boyutu ve kalitesi, kristal büyüme hızı, reaksiyon süresi, sıcaklık ve çözücü seçimi gibi çeşitli sentez parametreleriyle istenilen boyutta ayarlanabilmektedir.



Şekil 2 Farklı MOF yapıları (Balakrishnan vd., 2023)

Metal tuzlarının seçimi:

Metal iyonları veya metal düğümleri, merkezi koordinasyon noktaları olarak tanımlanır ve organik ligandları genişletilmiş ve gözenek-

li yapılara bağlamaya olanak sağlamaktadır. MOF'ların yapısal, fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerini etkileyen en önemli etmen metal düğümlerinin seçimidir. Metal düğümlerinin seçimi hangi uygulamalarda kullanılacağını belirlenmesinde yardımcı olmaktadır. Metal düğüm noktaları olarak alkali metaller, toprak alkali metaller, geçiş metalleri ve lantanitler sıklıkla kullanılmaktadır. MOF'ların hazırlanmasında tuz yapıları olarak nitrat, asetat, sülfat, klorür ve metal oksitler kullanılmaktadır. Ancak MOF'ların elektrokimyasal sentezinde metal çubuklar kullanıldığı bilinmektedir (Soni vd., 2020).

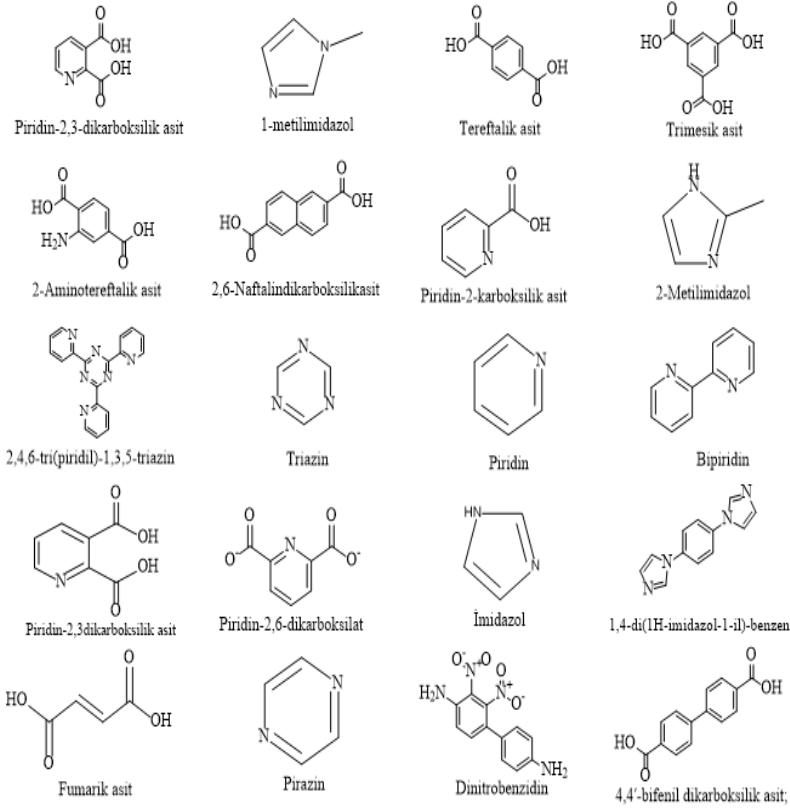
The periodic table is color-coded to show different groups of elements. The legend below the table identifies these groups:

- Alkali metaller (Blue circle)
- Yarı metaller (Orange circle)
- Aktinitler (Red circle)
- Toprak alkali metaller (Red circle)
- Ametaller (Blue circle)
- Özellikleri bilinmeyenler (Grey circle)
- Geçiş metalleri (Purple circle)
- Soy gazlar (Pink circle)
- Lantanitler (Blue circle)
- Ara geçiş metalleri (Green circle)

Şekil 3 Periyodik tablo

Ligand seçimi:

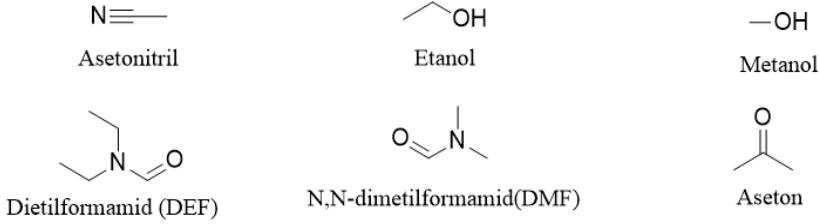
MOF yapılarının tasarlanması ve sentezlenmesinde kritik bir husus olan ligandlar, metal düğümlere bağlanarak periyodik olarak genişleyene ağ yapıları oluşturmaktadırlar. Uygun ligand seçimi, kafes yapısını, kararlılığını, gözenekliliğini ve uygulamalardaki rolünü etkilemektedir. Ligand seçiminde genellikle imidazolatlar, fosfonatlar, pirazoller, triazololler ve karboksilatlar kullanılmaktadır.



Şekil 4 MOF sentezinde kullanılan bazı organik ligandlar

Çözücü seçimi:

MOF yapılarının sentezlenmesinde çözücü seçimi son derece önemlidir. Kullanılan çözücüler yalnızca ortamda bulunan reaktanların çözünmesinde değil aynı zamanda MOF'ların yapısal ve karakteristik özelliklerini de etkilemektedir. Yüksek kaliteli kristaller sentezleme de reaksiyon parametrelerinin optimizasyonunda ve sentezlenen malzemelerin özelliklerinin ayarlanmasında uygun çözücü seçimi oldukça elzemdir. Su, metanol, etanol, *N,N*-dimetilformamid (DMF), *N,N*-dimetilasetamid (DMA), kloroform benzeri malzemeler çözücü olarak kullanılmaktadır (Han vd., 2025).



Şekil 5 MOF sentezinde kullanılan bazı çözücüler

Reaksiyon parametrelerinin optimizasyonu:

Sıcaklık, reaksiyon zamanı, soğutma, sentez yöntemleri gibi adımlar izlenerek hazırlanan reaksiyon koşullarının belirlenmesi MOF sentezinde önemli bir basamaktır. Parametrelerin seçimi ve optimize edilmesi MOF'ların çekirdeklenmesini, kristal büyümesini ve genel kalitesinin yanı sıra yapısal, fiziksel ve kimyasal özelliklerinin belirli uygulama ihtiyaçlarını karşılayacak şekilde hazırlanması için önemli bir parametredir.

Sentez Yöntemleri

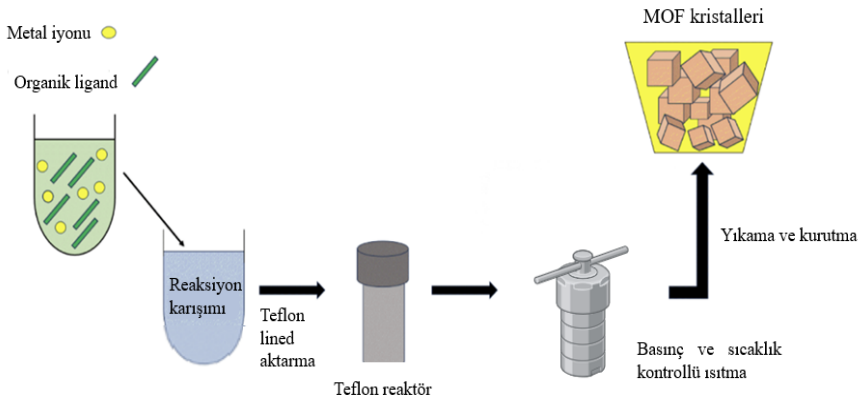
MOF yapıları; metal iyonlarının organik bağlayıcılarla etkileşime girerek kafes benzeri yapılar oluşturmasıyla yürüyen bir süreç içermektedir. MOF sentez yöntemleri arasında solvotermal yöntem, hidrotermal yöntem, mikrodalga destekli yöntem, elektrokimyasal sentez, mekanokimyasal yöntem, ultrasonik yöntem, difüzyon yöntemi ve iyono-termal yöntem yer almaktadır. Sentez yöntemi seçimi MOF'larda tasarlama ve uygulama açısından büyük etkiye sahiptir. Kullanılan sentez yöntemine göre hazırlanan malzemelerin morfolojik, gözeneklilik, kararlılık, katalitik aktivite gibi belirli özellikleriyle kimyasal özellikleri etkilenmektedir.

Solvotermal/Hidrotermal Yöntem:

Solvotermal yöntem; MOF sentezinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bir çözücü içerisinde çözünen metal tuzları ve ligandın, çözücünün kaynama noktası üzerinde bir sıcaklıkta kapalı bir sistem içerisinde ısıtılması ile hazırlanmaktadır. Solvotermal yöntemde metal tuzları ve organik ligandlardan oluşan bir karışım, DMF'de çözülerek reaksiyon kabına kapatılarak yüksek sıcaklıklarda (100-250 °C arasında) belirli bir süre boyunca ısıtılmaktadır. Yüksek sıcaklık sayesinde ortamda bulunan bileşenlerin çözünürlüğü artar ve kimyasal reaksiyonların kinetiğini hızlandırarak kristal yapıların oluşmasına yol açmaktadır. Solvotermal

yöntem ile hazırlanan malzemelerin boyutu, şekli ve kristalliliğinin yanı sıra yüksek verim üzerinde gelişmiş kontrol gibi çeşitli avantajlar sağlamaktadır. Ancak ortamda bulunan çözücü moleküllerinin uzaklaştırılması oldukça zordur. Eğer çözücü olarak su kullanılan hidrotermal yöntem, suyun maliyet etkinliği ve çevre dostu olması nedeniyle daha fazla ilgi görmektedir.

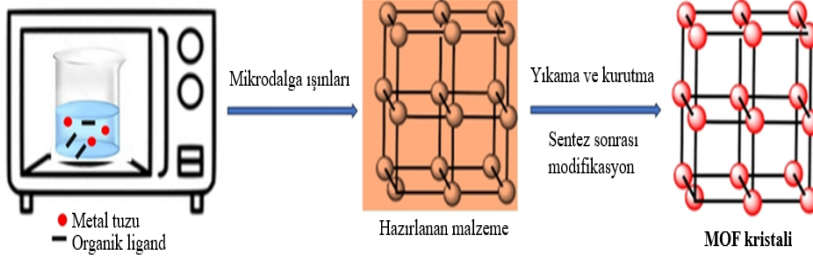
Kapalı bir sistem olan, solvotermal/ hidrotermal yöntemde, çözünün ısıtılmasıyla oluşan basınç sayesinde partiküllerin çözünmesi ve çözünen bileşenlerin çözücü boyunca taşınmasını sağlayarak kafesin kendi kendine oluşumunu içermektedir (Daneshnazar vd.,2024).



Şekil 6 Hidrotermal/Solvotermal destekli yöntem ile MOF sentezi (Lalawmpuia vd., 2023)

Mikrodalga Destekli Yöntem:

Mikrodalga destekli yöntem; genellikle organik sentezlerde kullanılmasının yanı sıra nano gözenekli malzemelerin hızlı sentezinde de geniş bir kullanım alanına sahiptir. Yöntemde reaksiyon için gerekli enerji elektromanyetik dalgalar ile sağlanmaktadır (Daneshnazar vd.,2024). Reaksiyon karışımında bulunan polar çözücü moleküller veya iyonlar ile elektromanyetik dalgalar arasında olan etkileşimler karışımı ısıtmaya ve artan enerji transferine yol açmaktadır. Mikrodalga destekli yöntem; yüksek hızda sentez yapmanın yanı sıra elde edilen parçacıkların şekli ve boyutu bu yöntemle kontrol edilebilmektedir.

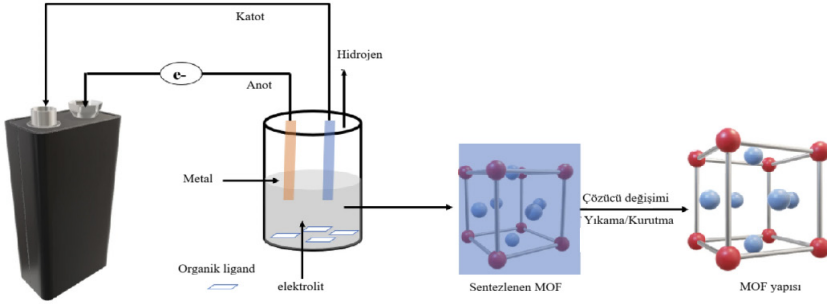


Şekil 7 Mikrodalga destekli yöntem ile MOF sentezi (Manyepedza ve Makuve, 2024)

Genellikle MOF'lar, geleneksel elektrikli ısıtma işlemine kıyasla mikrodalga destekli yöntem yoluyla hızlı bir şekilde sentezlenebilmektedir. Mikrodalgalar hızlı ve eşit bir ısıtma sağlamaktadır. Böylece reaksiyon süreleri günlerden saatlere kısalmakta, yüksek verim sağlama ve malzemelerin boyut ve şekil gibi fiziksel özellikleri üzerinde etkisi olmaktadır.

Elektrokimyasal Yöntem:

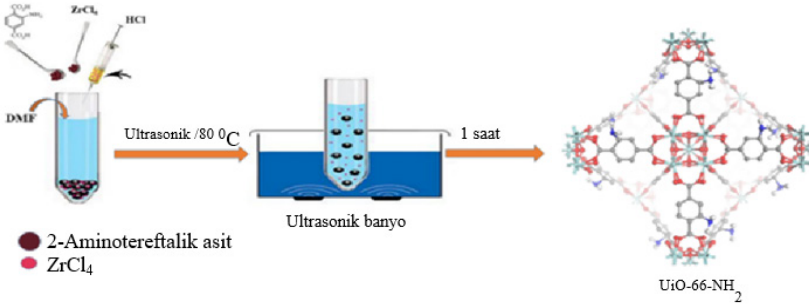
Elektrokimyasal sentez, genellikle oda sıcaklığında hafif koşullar altında pH ve çözücü bileşimini basitçe düzenleyerek MOF'ların sentezlenmesine olanak sağlamaktadır. Bu yöntem ile büyük miktarlarda MOF sentezlenmesinde hızlı ve tekrarlanabilir uygulamalar için avantaj sağlamaktadır. Elektrokimyasal yöntemde alışlagelmiş yöntemlerin aksine, reaksiyon ortamında çözünmüş bağlayıcı moleküller ve iletken bir tuzla reaksiyona giren metal tuzları yerine, metal kaynağı olarak anodik çözünme yoluyla sürekli olarak sağlanan metal iyonları kullanılmaktadır. Uygun bir voltaj veya akım uygulandığında, metal tuzu çözünür ve metal iyonlarını doğrudan çözeltiye salarak, organik bağlayıcılarla hızlı bir şekilde reaksiyona girmelerini ve elektrot yüzeyinin yakınında MOF oluşumuna yol açmalarını sağlamaktadır. Bu yöntem ile safsızlıkların azaltılmasının yanı sıra metal tuzlarından türetilen anyonların girişini ortadan kaldırarak sentezi kolaylaştırmaktadır.



Şekil 8 Elektrokimyasal yöntem ile MOF sentezi (Imtiyaz ve Singh, 2023)

Ultrasonik Yöntem:

Ultrasonik yöntem, çekirdeklenme ve kristalleşme süreçlerini yönlendirmek için ultrasonik dalgaların gücünden yararlanan MOF üretiminde etkili ve alternatif bir yöntemdir. Sonokimya olarak da bilinen bu yöntem, akustik kaviteasyon (sıvı bir ortamda kabarcıkların oluşumu, büyümesi ve içe doğru çökmesi) yoluyla hazırlanmış yüksek enerjili koşullar oluşturmak için 20 kHz ile 10 MHz arasında değişen yoğun ultrasonik dalgalarından yararlanmaktadır.

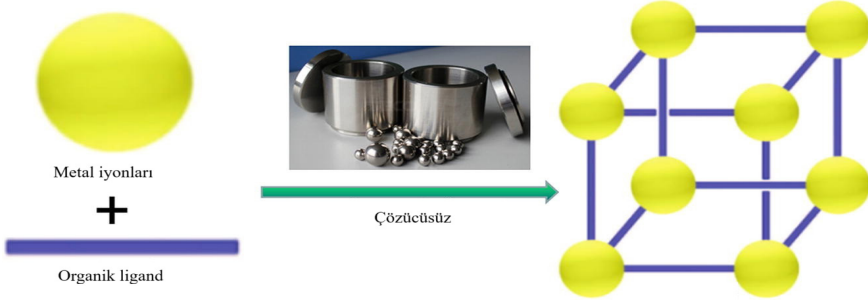


Şekil 9 Ultrasonik yöntem ile MOF sentezi (Kazemi vd., 2023)

Mekanokimyasal Yöntem:

Mekanokimyasal yöntem, bir mekanik enerji uygulayarak ligand ve metal tuzları arasındaki etkileşimleri yönlendirme sonrasında kimyasal dönüşümler için mekanik ve kimyasal süreçleri birleştiren yeni4likçi bir yöntemdir. Bu yöntemde, hızlı ve yüksek verimle gerçekleştirilebilen ürünlere, mekanik karıştırma ve bileşenler arasındaki çarpışmalardan yararlanılmaktadır. Diğer yöntemlerle kıyaslandığında; çoğunlukla çözücü

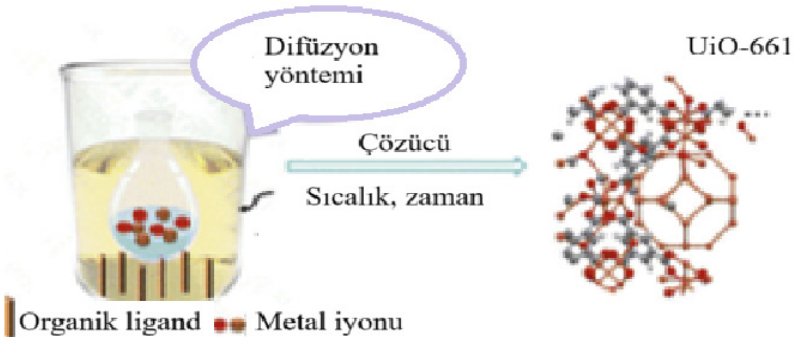
içermeyen bir reaksiyon ortamı oluşturması ve enerji de kazanç sağlaması açısından oldukça avantajlı bir yöntemdir.



Şekil 10 Mekanokimyasal yöntem ile MOF sentezi (Chen vd., 2019)

Difüzyon Yöntemi:

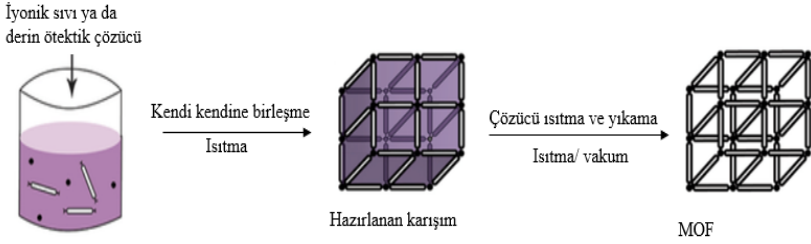
Difüzyon yöntemi ile MOF sentezi; ortamda bulunan çeşitli bileşenlerin kademeli olarak etkileşime girmesiyle gerçekleşmektedir. Yöntem iki tane mekanizma içermektedir. Çözücü sıvı difüzyon yönteminde çöktürücü çözücü ve hedef ürünü farklı bir çözücü içinde barındıran iki ayrı sıvı katmandan oluşmaktadır. Araya konulan çözücü katmanı koruyucu bariyer görevi görmekte ve çöktürücü çözücü katmanlar arasında yayıldıkça, ara yüzeyde MOF kristallerinin oluşumuna yol açmaktadır. Tepkime maddesi difüzyon yaklaşımında ise, reaksiyon bileşenleri farklı boyutlardaki iki şişeye ayrılmasını içermekte ve bu da maddelerinin birbirine yavaş difüzyonunu kolaylaştırarak ve kontrollü kristal büyümesini sağlamaktadır.



Şekil 11 Difüzyon yöntem ile MOF sentezi (Ko vd., 2022)

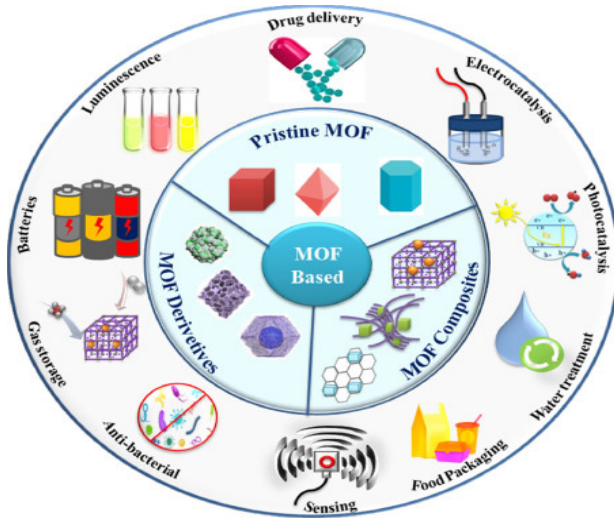
İyono-termal Sentez Yöntemi:

İyono-termal yöntem; çözücü olarak iyonik sıvılar kullanılarak sentezlenen MOF'lar için yeni bir yöntemdir. İyonik sıvıların kendilerine has sahip olduğu geniş elektrokimyasal pencere, yüksek termal kararlılık, ihmal edilebilir buhar basıncı ve oda sıcaklığında sıvı halde bulunabilen tuzlar olmaları gibi çeşitli özellikleriyle çeşitli sentez uygulamalarında dikkat çekmektedirler. Bu özellikleri sayesinde iyonik sıvılar, organik bağlayıcılarla etkileşime girerek kristal gözenekli bir ağ oluşturmasını MOF sentezinde iyono-termal yöntemi çekici kılmaktadır.



Şekil 12 İyono-termal yöntem ile MOF sentezi (Mogha ve Masram, 2022)

MOF'ların Uygulamaları



Şekil 13 MOF'ların uygulamaları (zohra Zeggai vd., 2025)

MOF yapıları çeşitli metal iyonları ve organik bağlayıcı ligandlar kullanılarak tasarlanan özelleştirilebilir kristal yapıları, geniş özgül yüzey alanları, yapısal değiştirilebilirlikleri gibi çok sayıda eşsiz özellikleri nedeniyle geniş bir kullanım alanına sahip kristal gözenekli malzemelerdir.

Gaz depolama:

Gazların depolanması için MOF'lar geniş yüzey alanları ve ölü hacimleri içermemeleri sayesinde temel kullanım alanları arasındadır. Enerji uygulamaları arasında hidrojen ve metan depolama, karbondioksit yakalama ve azot adsorpsiyonu çevresel açıdan oldukça önemli yer tutmaktadır (Jiao vd., 2019). Herhangi bir yakıttan daha fazla enerji içeren moleküler hidrojen, taşınması ve depolanması sırasında aşırı miktarda enerji sıkıştırma ve sıvılaştırma işlemleri gerektirmektedir. MOF'lar yüksek yüzey alanı, ayarlanabilir kimyasal yapıları nedeniyle hidrojen depolamada yüzeye adsorbe olmasından dolayı kullanılmaktadır.

Süperkapasitörler

Süperkapasitörler, yaygın olarak kullanılan enerji depolama cihazlarına kıyasla yüksek güçte enerji depolama, daha uzun çevrim ömrü, yüksek güç yoğunluğu ve aşırı paketleme esnekliğine sahip olan farklı şekillerde ideal enerji depolama cihazları olarak bilinmektedirler (Yusuf vd.,2022). Ayarlanabilir yapısal özellikleri, geniş yüzey alanı ve adsorpsiyon kapasitesine sahip olmaları nedeniyle MOF'lar, süperkapasitör uygulamaları için dikkat çekmektedir. Ancak MOF'ların iletkenlikleri düşüktür ve bu da onlara dezavantaj katmaktadır. İletken grafen ve polimer gibi iletken malzemelerle karıştırıldığında ise MOF'lar metal süperkapasitör cihazlarında öncü elektrot olarak yüksek potansiyele sahiptirler.

Biyomedikal ve ilaç taşıma:

MOF'lar ayarlanabilir boyutları, morfolojik yapıları, geniş gözeneklilikleri ve biyouyumluluk gibi özellikleri sayesinde ilaç taşıma ve biyomedikal uygulamalarda büyük bir dikkat çeken malzemeler arasında yer almaktadır. MOF'lar; pH, sıcaklık veya belirli biyomoleküllerin varlığı gibi belirli çevre koşulları altında salınım kinetiğini doğru bir şekilde kontrol ederek çeşitli terapötik ilaçları kapsülleme de kullanılmaktadırlar.

Bataryalar:

MOF'lar şarj edilebilir bataryalar ve süperkapasitörler gibi enerji depolama uygulamaları için mükemmel bir potansiyele sahiptirler. Ayarlanabilir gözenek boyutları, geniş özgül yüzey alanları ve çeşitli kimyasal özellikleri nedeniyle MOF'lar; lityum iyonlarını etkili bir şekilde depol-

ama ve taşıma yetenekleriyle, lityum iyon pillerdeki elektrot malzemelerini geliştirerek kapasite ve kararlılığın artmasını sağlama potansiyeli göstermektedir. Bu sayede hazırlanan piller; daha uzun ömürlere ve iyileştirilmiş şarj-deşarj döngülerine sahiptir.

Atık Su Arıtımı:

Metal iyonu ve ligandlarından oluşan MOF'ların geniş yüzey alanı ve gözenekli yapısı, çok sayıda aktif bölge sağlayarak atık sulardan ilaçlar, ağır metaller ve organik kirleticiler gibi çok çeşitli kirleticileri adsorplarak yok etme özelliği göstermektedir. Çok sayıda MOF türü bulunmaktadır. Bu türler arasında atık suların arıtılması ve canlandırılmasında kullanılması için temel etmen MOF yapılarının sudaki kararlı olmasıdır. MOF yapıları membran ayırmasında membran dolgusu ya da tüm membran sistemleri için uygulanabilmektedir. MOF'lar membran dolgu maddesi olarak seçilecekse yüksek seçiciliğe ve geçirgenliğe, homojen ve ayarlanabilir gözenek yapılarına, daha yüksek afiniteye, bazı durumlarda geri dönüştürülebilme ve dolgu maddesi olarak tekrar kullanılabilir olma özelliklerine sahip olmalıdır.

Kaynaklar

- Al-Enizi, A. M., Nafady, A., Alanazi, N. B., Abdulhameed, M. M., & Shaikh, S. F. (2024). Waste polyethylene terephthalate plastic derived Zr-MOF for high performance supercapacitor applications. *Chemosphere*, 350, 141080.
- Balakrishnan, A., Jacob, M. M., Dayanandan, N., Chinthala, M., Ponnuchamy, M., Vo, D. V. N., ... & Gajendhran, A. S. (2023). Chitosan/metal organic frameworks for environmental, energy, and bio-medical applications: a review. *Materials Advances*, 4(23), 5920-5947.
- Chen, D., Zhao, J., Zhang, P., & Dai, S. (2019). Mechanochemical synthesis of metal-organic frameworks. *Polyhedron*, 162, 59-64.
- Imtiyaz, A., & Singh, A. (2023). A study of the fabrication of different-dimensional metal-organic frameworks and their hybrid composites for novel applications. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 33(10), 3027-3048.
- Jiao, L., Seow, J. Y. R., Skinner, W. S., Wang, Z. U., & Jiang, H. L. (2019). Metal-organic frameworks: Structures and functional applications. *Materials Today*, 27, 43-68.
- Kazemi, A., Moghadaskhou, F., Pordsari, M. A., Manteghi, F., Tadjarodi, A., & Ghaemi, A. (2023). Enhanced CO₂ capture potential of UiO-66-NH₂ synthesized by sonochemical method: experimental findings and performance evaluation. *Scientific Reports*, 13(1), 19891.
- Ko, S., Gao, F., Yao, X., Yi, H., Tang, X., Wang, C., ... & Qi, Z. (2022). Synthesis of metal-organic frameworks (MOFs) and their application in the selective catalytic reduction of NO_x with NH₃. *New Journal of Chemistry*, 46(33), 15758-15775.
- Lalawmpuia, R., Lalhruaitluangi, M., Lalmunsiam, L., Tiwari, D., & Yang, J. K. (2023). Metal organic framework (MOF): Synthesis and fabrication for the application of electrochemical sensing.
- Manyepedza, T., & Makuve, N. (2024). Catalysts for biomass upgrading: transforming 5-hydroxymethyl furfural into 2, 5-furan dicarboxylic acid for fine chemicals, featuring mil-100 (Fe) Mof as a novel catalyst. *ChemistrySelect*, 9(28), e202401412.
- Mogha, N. K., & Masram, D. T. (2022). Metal-Organic Frameworks for Pesticide Sensing: Trend in the Recent Years. In *Metal-Organic Frameworks (MOFs) as Catalysts* (pp. 411-427). Singapore: Springer Nature Singapore.
- Shukla, V., & Siddiqui, K. A. (2024). Dosage dependent photocatalytic degradation of NFT and other antibiotics and energy storage application of unprecedented Gd-doped Zinc-MOF composite. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 34(9), 4285-4302.
- Soni, S., Bajpai, P. K., & Arora, C. (2020). A review on metal-organic framework: Synthesis, properties and application. *Charact. Appl. Nanomater*, 3(2), 87-106.
- zohra Zeggai, F., Ait-Touchente, Z., Bachari, K., & Elaissari, A. (2025). Investigation of Metal-Organic Frameworks (MOFs): Synthesis,

Properties, and Applications-An In-Depth Review. *Chemical Physics Impact*, 100864.

- Yusuf, V. F., Malek, N. I., & Kailasa, S. K. (2022). Review on metal–organic framework classification, synthetic approaches, and influencing factors: applications in energy, drug delivery, and wastewater treatment. *ACS omega*, 7(49), 44507-44531.
- Daneshnazar, M., Motamedi, M., Ramezanzadeh, M., & Ramezanzadeh, B. (2024). Approaches toward the synthesis and mechanical properties of porous coordination polymers. In *Porous Coordination Polymers* (pp. 11-38). Elsevier.
- Han, Z., Yang, Y., Rushlow, J., Huo, J., Liu, Z., Hsu, Y. C., ... & Zhou, H. C. (2025). Development of the design and synthesis of metal–organic frameworks (MOFs)–from large scale attempts, functional oriented modifications, to artificial intelligence (AI) predictions. *Chemical Society Reviews*, 54(1), 367-395.

//

Bölüm 2

NANOANTİOKSİDANLAR

Selvi CİNGÖZ

Ferda CANDAN

1. GİRİŞ

Çevre kirliliği, iklim değişiklikleri ve sağlıksız yaşam biçimleri, ciddi ve kronik hastalıkların ve yaşa bağlı bozuklukların yaygınlığını artırmıştır (Zheng ve ark., 2020). Hücre kültürleri ve hayvan modelleri üzerinde yapılan toksikolojik araştırmalardan elde edilen kanıtlar, tehlikeli kirleticilere maruz kalma ile oksidatif stres oluşumu arasında güçlü ve doğrudan bir ilişki olduğunu ve böbrek yetmezliği (Giam ve ark., 2016), ateroskleroz (Chen T. ve ark., 2019), vasküler hastalıklar, osteoporoz, cilt hastalıkları (Sharifi-Rad M. ve ark., 2020), obezite, diyabet (Yuan T. ve ark., 2019), sistemik inflamasyon (Doridot ve ark., 2019), akut solunum yolu sendromu (Marseglia ve ark., 2019), astım (Huang C.Y. ve ark., 2021), Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar (Liu Z. ve ark., 2017), belirli kanser türleri (Dastmalchi ve ark., 2020) ve artrit (Lv X. ve ark., 2021) vb. gibi çok sayıda patolojik hastalığın gelişmesine yol açtığını göstermiştir. Oksidatif stres kavramı, 1985 yılında Helmut Sies tarafından “Oksidatif Stres” başlıklı kitapta antioksidan savunmalar ile oksidan moleküller arasındaki dengenin bozulmasını tanımlamak için kullanılmıştır (Sies, 1985). Oksidanlar ile hücrel savunmada etkili antioksidanlar arasındaki dengesizlik, oksidatif stresi tetikler. Antioksidanlar oksidanların zararlı etkilerinden koruyan savunma faktörleridir

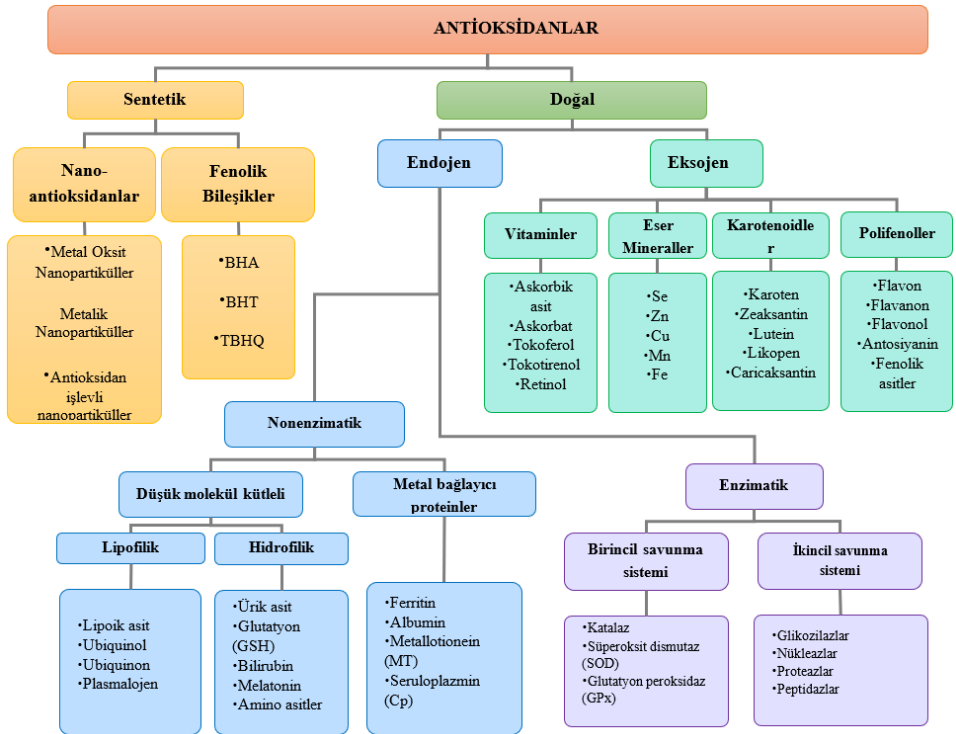
Bir antioksidanı tanımlamak için öncelikle oksidantı tanımlamak gerekir, çünkü antioksidan onun antitezidir. Geleneksel terminoloji oksidantı, başka bir kimyasalın elektronunu alarak oksitleyebilen madde olarak tanımlar. Antioksidanlar, ‘substratın derişimine kıyasla düşük miktarlarda bulunduklarında, substratın oksidasyonunu geciktirebilecek veya engelleyebilecek maddeler’ olarak tanımlanabilirler (Halliwell ve Gutteridge, 1989).

Genel olarak antioksidanlar, reaktif türlerin etkilerine karşı koyabilen, temel biyolojik makromoleküller hasar görmeden ve hücrel süreçler bozulmadan önce olası zincir tepkimelerini engelleyebilen moleküllerdir. Bir bileşiğin antioksidan olabilmesi için, oksidasyona daha fazla maruz kaldığında reaktif olmayan ve oldukça kararlı yeni ara maddeler oluşturabilmesi gerekir (Halliwell, 1990). Antioksidanlar, oksidanları etkisiz hale getirmek için temel olarak 4 farklı etki mekanizması kullanır:

1. *Giderici etki*: Oksidan maddeleri daha zayıf etkili yapılara dönüştürerek etki ederler.
2. *Söndürücü etki*: Oksidan maddelerin zararsız hale getirilmesi için bir hidrojen atomu vericisi olarak rol alırlar ve baskılayıcı etki gösterirler.

3. *Zincir tepkimelerini kırıcı etki:* Serbest radikalleri oluşturan zincir tepkimeleri kırarak serbest radikallerin olası zararlı etkilerini gideren bu etki çoğunlukla hemoglobinin, seruloplazmin ve ağır mineral maddeler tarafından yapılır.
4. *Onarıcı etkisi:* Hücrede oksidatif hasar gören yapıları onarıcı etki gösterirler.

Antioksidanlar, kaynaklarına göre doğal ve sentetik olarak, doğal antioksidanlar ise eksojen ve endojen olarak sınıflandırılmaktadır (Şekil 1). İnsan hücrelerinde, endojen antioksidanlar, oksidatif stresin tetiklediği hasara karşı koyar ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) ve reaktif nitrojen türlerinin (RNS) seviyelerini kontrol altında tutar (Adwas ve ark., 2019). Enzimatik savunma mekanizmaları katalazlar (CAT), süperoksit dismutazlar (SOD) ve glutatyon peroksidazları (GSH-Px) içerirken, enzimatik olmayan savunma mekanizmaları glutatyon, albümin, ürik ve lipolik asitler, tiyoredoksin, bilirubin ve ubikinon içerir (Drzeżdżon ve ark., 2018).



Şekil 1.1. Antioksidanların sınıflandırılması (Flieger ve ark., 2021a)

Enzimatik bileşikler, RONS'un daha az zararlı ara maddelere dönüştürerek antioksidan kapasitesi sergiler. Meyvelerden, sebzelerden ve bunların yan ürünlerinden elde edilen vitaminler, flavonoidler, karotenoidler, lignanlar, polifenolik bileşikler, kurkumin ve metabolik duyarlılaştırıcılar gibi eksojen doğal antioksidanlar, artan serbest radikal seviyelerini temizlemek ve onlarla mücadele etmek için yüksek bir potansiyel göstermiştir (Sharpe ve ark., 2011). Bununla birlikte, doğal antioksidanlar hedef bölgelere ulaştırılmadan önce bozunabilir ve düşük emilim nedeniyle biyolojik dağılımları kısıtlanabilir (Das ve Chatterjee, 2019).

Günümüzde, doğal antioksidanlar, sentetik antioksidanlara göre daha çok tercih edilmektedir. Butillenmiş hidroksitoluen (BHT), butillenmiş hidroksianisol (BHA), propil gallat (PG) gibi gallik asit esterleri ve tersiyer butilhidrokinon (TBHQ) gibi kullanımına izin verilen sentetik antioksidanlar, potansiyel toksisiteleri ve sağlık riskleri nedeniyle yasal olarak sınırlandırılmakta ve güvenlikleri açısından sıklıkla sorgulanmaktadır (Ramadan ve Suzuki, 2012).

Sentetik antioksidanlarla karşılaştırıldığında doğal antioksidanlar farklı hastalık durumlarına ve moleküler hedeflere karşı bir dizi biyolojik aktivite sergiler. Doğal antioksidanların klinik amaçla kullanımlarında tam potansiyellerini göstermelerini engelleyen çeşitli engeller bulunmaktadır (Lv Y. ve ark., 2024). Nanoteknoloji tabanlı yenilikler, antioksidanların oral biyoyararlanımını ve terapötik potansiyellerini artırmak için kullanılmaktadır. Nanoölçekli ve supramoleküler ilaç dağıtım sistemleri, birçok doğal ve sentetik ilacın farmakolojik ve terapötik etkilerini iyileştirmek için belirgin yöntemler olarak ortaya çıkmaktadır (Doane ve Burda, 2012). Antioksidan nanopartikül (NP) formülasyonları, hedeflenen dağıtım, iyileştirilmiş biyoyararlanım, stabilite ve çözünürlük, kontrollü ilaç salınımı ve terapötik etkinlik açısından umut verici sonuçlar göstermektedir (Watal ve ark., 2013; Bitencourt, 2020).

Nanoantioksidan terimi ilk kez 2011 yılında Sharpe ve arkadaşları tarafından önerilmiştir (Sharpe ve ark., 2011). Nano-antioksidanlar, antioksidanların nanotaşıyıcılara kapsüllemesi veya metaller ve karbon yapıları-C60 ve türevleri, karbon nanotüp ve grafen gibi içsel antioksidan özelliklere sahip veya antioksidan enzimlerle işlevsel hale getirilmiş ve antioksidan iletim sistemi olarak işlev gören nanopartiküller/nanomalzemelemler anlamına gelebilir (Sandhir ve ark., 2015; Lushchak ve ark., 2018; Li S. ve ark., 2020; Zhang C. ve ark., 2021; Mazzotta ve ark., 2021).

Nanoantioksidanlar, zincir taşıyan radikalleri yakalayarak veya başlatma süreçlerini azaltarak otooksidasyonun genel oranını yavaşlatabilen oksidatif stres kaynaklı hastalıkların önlenmesi ve tedavisi için

yeni bir antioksidan tedavi dalgası oluşturan nanomalzemelerdir (Ferreira ve ark., 2018; Valgimigli ve ark., 2018). Bu yapay antioksidanlar, kimyasal bileşime, yüzey yüküne, yüzey-hacim oranına ve nanopartiküllerin yüzey kaplamasına bağlı olarak nanoölçek seviyesinde tasarlanabilirler ve nanoölçek seviyesinde olmaları özellikleriyle hücrelere geleneksel antioksidanlardan daha kolay nüfuz edebilirler (Sharpe ve ark., 2011; Vaiserman ve ark., 2020). Nanoantioksidanlar, geleneksel antioksidanlarla ilişkili zorlukları ele almak için ümit verici sonuçlar göstermiş ve yenilikçi bir antioksidan sınıfının geliştirilmesini sağlamıştır (Şekil 1).

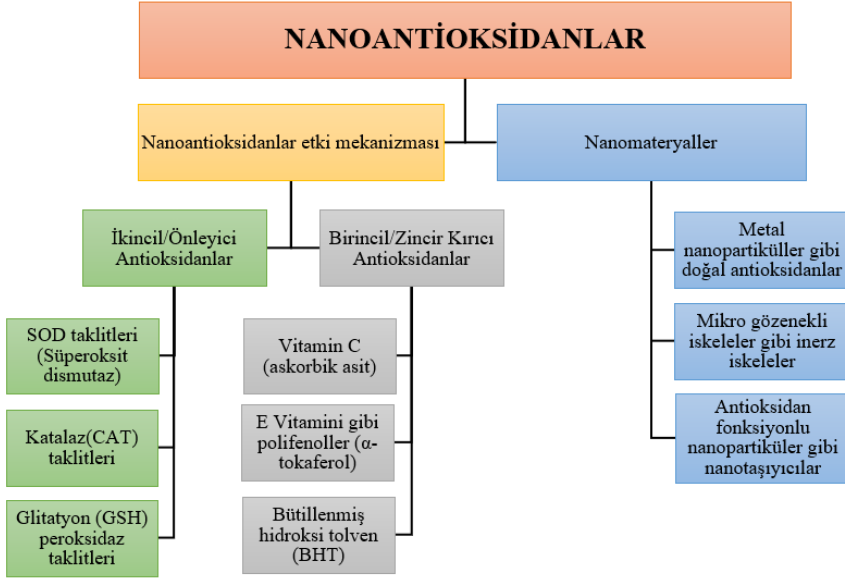
Nanoantioksidanların ayarlanabilir katalitik ve redoks özellikleri ve çeşitli oksidasyon durumları arasında salınım yapma kabiliyetleri, antioksidan olarak hareket etme kabiliyetlerinden sorumludur (Sharpe ve ark., 2011). Nanokapsülleme ve nanodağıtım yoluyla antioksidan nanomalzemeler, stres koşulları altında bozunmalarını önleyerek doğal antioksidanların farmakokinetiğini iyileştirir. İdeal bir nano-antioksidan başlıca aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır: (i) çoklu birincil ve ikincil RONS'nin geçerli temizliği; (ii) oksidatif hasara karşı oldukça kararlı antioksidan aktivite; (iii) RONS tarafından tetiklenen inflamasyonun aktivasyonunu önleme yeteneği ve (iv) mükemmel biyoyumumluluk (Liu Y. ve ark., 2017).

Nanoantioksidanlar, yüksek antioksidatif potansiyelleri ve zorlu mikroortamlara karşı gösterdikleri yüksek tolerans sayesinde, biyomedikal uygulamalar ve antioksidan terapi alanında kayda değer ilerlemeler göstermiştir ve bu gelişmeler biyoteknolojik ve farmasötik endüstrilerin de benzer şekilde ilerlemesine katkıda bulunmuştur (Chen G. ve ark., 2016). Nanoantioksidanların potansiyel kullanımı, otoimmün ve metabolik hastalıkların tedavisi (Yang G. ve ark., 2017; Kim ve ark., 2019), yara iyileşmesi (Xiao ve ark., 2017), tümör tedavisi (Shi ve ark., 2017), ilaç dağıtımı (Arriagada ve ark., 2020), gen dağıtımı (Keles ve ark., 2016), teranostikler (Banavar ve ark., 2021) ve kozmesötikler (Montenegro, 2014) gibi çeşitli biyomedikal uygulamalar oluşturmaktadır.

2. NANOANTİOKSİDANLARIN SINIFLANDIRILMASI

Nanoantioksidanları sınıflandırmanın farklı yolları vardır; ancak genellikle antioksidan etki mekanizmalarına ve onlara içsel antioksidan aktivite kazandıran özelyapısal özelliklerine göre sınıflandırılmaktadırlar. Etki mekanizmasına göre nanoantioksidanlar başlatma adımını sınırlandıran ve geciktiren SOD, CAT ve GSH-Px taklitleri gibi ikincil/önleyici antioksidanlar ve otooksidasyonu önleyen C vitamini, polifenoller ve sentetik antioksidanlar gibi birincil/zincir kırıcı antioksidanlar şeklinde sınıflandırılırken içsel antioksidan aktivite kazandıran yapısal özellikler-

ine göre ise metal NP'ler gibi doğası gereği antioksidanlar, inert iskeleler gibi mikro gözenekli iskeleler ve antioksidan fonksiyonlu NP'ler gibi nanotaşıyıcılar olarak sınıflandırılır (Şekil 2).



Şekil 2.1. Nanoantioksidanların Yapısal ve Etki Mekanizmasına Göre Sınıflandırma Sistemi (Shah S.T. ve ark., 2022)

2.1. Nanoantioksidanların Antioksidan Mekanizmalarına Göre Sınıflandırılması

2.1.1. Birincil veya Zincir Kırıcı Antioksidanlar

Genellikle radikal yakalayıcı antioksidanlar olarak anılırlar ve radikal zincir tepkimesinin ikinci adımına, yani yayılma adımına müdahale ettikleri için çeşitli biyokimyasalların otooksidasyonunu önleyerek işlev görürler. Zincir kırıcı veya ikincil antioksidanlar, tepkime sırasında tamamen tüketilirler (Roginsky ve Lissi, 2005). Radikal yakalayıcı antioksidanları içeren tepkime iki ana adımda gerçekleşir; ilk adımda antioksidan, peroksil radikaline bir hidrojen atomu aktarır ve bunun sonucunda hidroperoksit ve antioksidanın kendisinin bir radikalini üretir, ikinci adımda antioksidanın radikali başka bir peroksil radikaliyle tepkimeye girer ve radikal zincir tepkimesini nötralize eder, bu tepkime radikal olmayan bir son ürün üreterek sonlandırır. İşlem sırasında yeni radikaller yeniden oluşturulmadığından, reaktanlar sitokiyometrik bir şekilde tepkimeye girer (Shah S.T. ve ark., 2022).

2.1.2. İkincil veya Önleyici Antioksidanlar

Bu sınıf antioksidanların ana işlevleri, serbest radikal oluşumunu başlatma adımını sınırlamak ve geciktirmektir (Hermund, 2018; González-Arceo ve ark., 2021). Bu ikincil nanoantioksidanlar, doğal yapıları gereği dolaylı olarak çalışır ve lipid oksidasyonunu önler. Bu sınıf, metal şelat oluşturan bileşiklerden, hidroperoksit radikallerini parçalayabilen ajanlara ve son olarak singlet oksijen ve oksijen söndürme bileşiklerine kadar uzanan çok çeşitli bileşikler içerir. Bu bileşikler, örneğin GSH-Px ve SOD gibi enzimler, bu enzimleri taklit edebilen analog bileşikler veya küçük moleküller olabilirler (Niki, 2014; Shah S.T. ve ark., 2022).

2.2. Nanomalzemelerin Yapısal Özelliklerine Göre Sınıflandırılması

2.2.1. Antioksidan Aktiviteye Sahip Nanomalzemeler

Hücrelerdeki biyolojik aktiviteleri hakkında sınırlı bilgi olmasına rağmen, enzim benzeri aktiviteye sahip nanomalzemeler (nanozimler) ilgi çekmektedir. Son yıllarda, metaller (Liu X. ve ark., 2016), metal oksitler (Soh ve ark., 2017), manyetik NP'ler, lipozomlar (Losada-Garcia ve ark., 2022) karbon bazlı nanomalzemeler (Mu ve ark., 2019) ve diğer substratlar (Zhao ve ark., 2018) gibi birçok farklı inorganik nanomalzeme antioksidan nanozimler olarak geliştirilmiştir (Tian R. ve ark., 2021). Nanozimlerin ROS'u temizleme yeteneği esas olarak içsel SOD, GSH-Px, CAT taklit eden aktivitelerden veya hidroksil radikalleri üretmeden peroksidaz (POD) taklit eden aktiviteden ve $\cdot\text{OH}$, $\text{DPPH}\cdot$ veya $\text{NO}\cdot$ temizleme aktivitesinden kaynaklanmaktadır (Akhtar ve ark., 2015; Chen T. ve ark., 2018; Hao ve ark., 2018; Yan ve ark., 2019).

2.2.2. Antioksidan Aktiviteye Sahip İnert İskeleler Olarak Nanomalzemeler

Antioksidanların nanotaşıyıcıların yüzeyine bağlanması veya desteklenmesiyle oluşan bu yeni yaklaşım, antioksidanın tek başına kullanılmasına kıyasla çok daha az toksik, çok daha ucuz nanomalzemelerin üretilmesiyle sonuçlanacak ve ayrıca bileşiğin genel işlevselliğini/aktivitesini iyileştirecektir. Örneğin, 2012 yılında yayımlanan bir çalışmada doğal hidrofilik antioksidan kafeik asidin, trifenilfosfonyum (TPP) katyonu içeren bir alifatik lipofilik karbon zincirine bağlanmasıyla yeni bir mitokondri hedefli antioksidan (TPP-OH) sentezlenmiş ve bu nanokompleksin, DPPH/ABTS radikal giderme ve redoks potansiyeli bakımından orijinal öncülüne, yani kafeik aside benzer bir aktiviteye sahip olduğu, hücreleri H_2O_2 ve linoleik asit hidroperoksit

kaynaklı oksidatif strese karşı koruduğu açıklanmıştır (Teixeira ve ark., 2012) .

Nanomalzemelere kovalent olarak bağlanan antioksidan örnekleri arasında fullerenler ve karbon nanotüpler de yer alır. Bu nanomalzemeler, esasen HO• ve alkil radikallerine yönelik küçük bir içsel antioksidan aktiviteye sahiptir (McEwen ve ark., 1992). Yüzeylerini sentetik fenoller (Enes ve ark., 2006; Lucente-Schultz ve ark., 2009) veya doğal flavonoidler (Enes ve ark., 2009; Czochara ve ark., 2017) gibi küçük molekülü antioksidanlarla süslemek, peroksil radikal yakalama aktivitesini artırarak antioksidan davranışlarını büyük ölçüde uzatabilir. Bununla birlikte bu tür çalışmalar yeni nesil antioksidanların tasarımı için oldukça umut vericidir.

Başka bir çalışmada, pirrolobenzoksazin'in farklı yapısal ve kimyasal özelliklerine sahip çoklu iskeleler daha yeşil bir yaklaşım kullanılarak üretildi. Bu nanomalzemelerin antioksidan aktivitesi test edildiğinde, özellikle aromatik benzen halkasında hidroksil ve metoksi grupları içerecek şekilde sentezlenenler olmak üzere büyük bir potansiyel gösterdiler. Minimum etkili derişim/dozlarında mükemmel antioksidan aktivite gösterdiler (Kundu ve ark., 2019; Singh ve ark., 2018). Bu yaklaşım, bu antioksidanların uygulama alanını genişletmiştir.

3. NANOANTIOKSİDAN HAZIRLAMA YÖNTEMLERİ

Nanopartiküllerin, nano-antioksidan özellikleri çoğunlukla sentezlendikleri yönteme bağlıdır. Nanoantioksidanların üretimi için kullanılan yöntemler kimyasal, fiziksel ve biyolojik olarak üç ana sınıfa ayrılmaktadır.

Antioksidan nanopartiküllerin hazırlanması için emülsiyon/çözücü buharlaştırma yöntemi, çözücü yer değiştirme yöntemi, süperkritik akışkan (SCF) teknolojisi, şablon yöntemi ve nanoçöktürme teknikleri dahil olmak üzere farklı yöntemler yaygın olarak kullanılmaktadır (Eftekhari ve ark., 2018).

Emülsiyon çözücü buharlaştırma yöntemi, toksik olmayan çözücüler kullanma avantajına sahip hızlı ve ekonomik bir yöntemdir. Bu yöntem özellikle polimerik nano-antioksidanların hazırlanmasında kullanılır. İlk olarak, polimer bir organik çözücüde çözülür ve ardından ilaç polimer çözeltisinde çözülür veya dağıtılır. Daha sonra, karışım yüzey aktif madde içeren sulu bir çözeltide emülsifiye edilir ve son olarak su içinde yağ emülsiyonu üretmek için yüksek enerjili homojenizatör ile emülsifiye edilir (Ghaderi ve ark., 2014).

Çözücü yer değiştirme yönteminde suyla karışabilen çözücüler, suyla karışmayan organik çözücüyle birlikte bir yağ fazı olarak kullanılır. Daha sonra, polimerlerin su varlığında hızlı bir şekilde dağılması polimerik NP'lerin çökmesine yol açar (Ghaderi ve ark., 2014). Bu, esas olarak kısıtlı suda çözünürlüğe sahip lipofilik bileşikler için uygundur ancak etanol veya aseton gibi organik çözücülerde de kolayca çözünür (Fessi ve ark., 1989). Genellikle yaklaşık 200 nm çapında nanopartiküllerin oluşumuyla sonuçlanan basit, hızlı ve tekrarlanabilir bir yöntemdir (Reis ve ark., 2006).

SCF teknolojisi, üstün NP boyut kontrolü, düzgün boyut dağılımı, tam çözücü giderimi, yüksek saflık, homojenlik ve çevre dostu olma gibi avantajlara sahip nanopartiküllerin üretimi için umut verici bir yöntemdir (Ye ve Wai, 2003; Padrela ve ark., 2018; Chakravarty ve ark., 2019). Bu teknoloji, istenen morfolojiyi elde etmek için, saflaştırma ve boyut küçültme gibi ek işlemlere gerek duyulmadan, parçacıkların kontrollü bir şekilde büyütülmesini içerir. Bu yöntem, bir ilaç/kargo ve bir taşıyıcı malzemenin süperkritik CO₂'nin anti-çözücü özelliklerini kullanarak birlikte çöktildiği basit bir işlemdir (Byrappa ve ark., 2008). Bu yöntem hafif çalışma sıcaklığını içerdiğinden sıcaklığa duyarlı malzemeler için kullanılabilir (Murga ve ark., 2000; Keshavarz ve ark., 2012). SCF teknolojisi, küçük basınç değişiklikleri yoluyla bir maddenin sıvıdaki çözünürlüğünde önemli bir artış sağlayarak nanopartiküllerin hazırlanmasında önemli bir avantaj sunar.

Şablon sentez yönteminde nanopartiküllerin sentezi için bir şablon madde kullanılır. Bu yöntem için ana faktör doğru şablonu seçmektir. Diğer sentetik yaklaşımlarla karşılaştırıldığında, bu yöntem parçacık hazırlama süreci boyunca morfolojiyi, parçacık boyutunu ve yapıyı etkili bir şekilde kontrol edebilir. Şablon yöntemi hazırlama koşullarına duyarlı değildir ve ayrıca kullanımı kolaydır. Şablon yönteminin arkasındaki mekanizma, parçacık oluşumu sırasında kristal çekirdeklenmesini ve büyümesini kontrol ederek parçacıkların morfolojisini değiştirmektir. Şablonlar esas olarak iki ana gruptan oluşur: biyolojik moleküller veya hücreler ve dokular gibi doğal maddeler ve yüzey aktif maddeler veya sentetik NP'ler gibi malzemeleri içeren sentetik malzemeler. Bu yöntemde, şablon başlangıçta hazırlanır. Daha sonra, çöktürme veya sol-jel yöntemi gibi diğer bazı yöntemler kullanılarak şablonun işlevi altında hedef üretim sentezlenir. Son adım, şablonun ortadan kaldırılmasıdır. Yüzey aktif maddeler, düşük çözünürlüklü molekülleri stabilize etmek için kullanılabilir, bu sayede parçacık agregasyonunu önlerler (Iravani ve ark., 2014). Şablon yöntemi esas olarak mezogözenekli malzemelerin üretimi için kullanılmıştır (Xie ve ark., 2016).

Nanoçöktürme yöntemi, diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında, herhangi bir yüksek basınç veya sıcaklık gerektirmeyen, pahalı ham maddelere ve karmaşık ekipmanlara gereksinim duymayan düşük maliyetli ve büyük ölçekli üretim için basit bir yöntemdir. Polimerik NP'lerin hazırlanması için kullanılan nanoçöktürme yöntemi 1989 yılında Fessi ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntemin temel prensibi; lipofilik çözeltideki, suyla karışabilen, yarı polar çözücünün yer değişimi sonucu polimerin arayüzeyde çökmesidir (Fessi ve ark., 1989). Nanoçöktürme yöntemi çoğunlukla hidrofobik ilaç moleküllerinin kapsüllenmesi için kullanılır (nanokapsül veya nanoküre formları). Bu amaçla, polilaktit (PLA), polilaktit-ko-glikolid (PLGA) ve poli-ε-kaprolakton (PCL) gibi biyolojik olarak parçalanabilen poliestерler olmak üzere çeşitli polimerler kullanılır. Bu yöntemde çözücü ve çözücü olmayan fazların hazırlanması gerekir ve bunu orta düzeyde manyetik karıştırma altında bir fazın diğerine eklenmesi izler. Ortam sıcaklığında veya bir rotavapor ile organik çözücünün buharlaştırılması, suda nanopartiküllerin süspansiyonunun elde edilmesini sağlar. Ultra santrifüjleme ve dondurarak kurutma yöntemleri sulu fazın giderilmesi için bir sonraki adımda kullanılabilecek yöntemlerdir. Temel olarak, çözücü faz bir film oluşturan malzeme, bir veya daha fazla ilaç molekülü, bir lipofilik yüzey aktif madde ve bir veya daha fazla organik çözücü içerir. Çözücü ve çözücü olmayan fazlar genellikle sırasıyla organik ve sulu fazlar olarak adlandırılır. Film oluşturan malzemeler doğal, sentetik veya yarı sentetik polimerler olabilir. Nanoküreler yerine nanokapsüller sağlamak için mineral yağ veya bitkisel yağ eklenebilir. Formülasyona yüzey aktif maddeler eklenerek nanopartiküllerin agregasyonu önlenir (Miladi ve ark., 2016). Yüzey aktif maddeler nanopartiküllerin özelliklerini etkileyebilir. Örneğin, D-α-tokoferil polietilen glikol 1000 süksinat (TPGS) nanopresipitasyon tekniğinde yaygın olarak kullanılır. Hacimli yapısı ve geniş yüzey alanı nedeniyle mükemmel bir emülgatör olarak kabul edilir (Zhu ve ark., 2014).

Ne yazık ki, kimyasal yöntemlerle sentezlenen nanoparçacıklar genellikle toksik indirgeyici ve dengeleyici maddeler gerektirir. Nanoparçacıkların yüzeylerine adsorbe edilen bu toksik maddeler, biyomedikal alanlardaki uygulamalarını sınırlar (Sharma ve ark., 2014). Bu nedenle, nanomalzemelerin sentezi için bitki özleri, mayalar, mantarlar ve bakteriler tarafından metalik katyonların indirgenmesini içeren doğal sentez yöntemleri daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Nanopartiküllerin oluşumu iki adımla sağlanır: birincisinde metal iyonları indirgenir ve ikincisinde oligomerik kümelerin oluşumuna neden olan kolloidal süspansiyonun aglomerasyonu gerçekleşir (Kumar H. ve ark., 2020). “Yeşil sentez” veya “biyojenik sentez” adı verilen bu sentez yöntemleri, yalnızca

metal/metal oksit nanoparçacıklarının sentezi için değil, aynı zamanda hibrit malzemeler veya çeşitli biyolojik olarak ilham alınmış malzemeler gibi diğer nanomalzemelerin üretimi için de yararlı olan çevre dostu bir yaklaşım olarak giderek daha fazla ilgi görmektedir.

Antioksidanlar, bozulmayı önlemek ve etkilerini artırmak için nanopartiküller içine kapsüllenebilir. Bu teknolojinin kullanımıyla antioksidanların etkileri, vücudun belirli bölgelerine dağılımı hedefleyerek en çok ihtiyaç duyulan yerlerde en üst düzeye çıkarılabilir. Çalışmalar, flavonoidler ve vitaminler gibi doğal maddelerin antioksidan niteliklerinin gümüş, altın ve diğer metal oksit nanopartiküllerinin uygulanmasıyla iyileştirilebileceğini göstermiştir. Bu nanotaşıyıcılar antioksidanların çözünürlüğünü ve emilimini artırarak oksidatif stresi azaltabilir ve serbest radikalleri daha etkili bir şekilde nötralize edebilir (Sinha ve ark., 2020).

Bununla birlikte hala ele alınması gereken birkaç zorluk bulunmaktadır. Yeşil sentez yöntemleriyle üretilen NP'ler, kimyasal sentez ürünü olarak elde edilen nanopartiküllere kıyasla daha az kararlı olabilir (Ariga ve ark., 2016; Henriksen-Lacey ve ark., 2017; Jessl ve ark., 2018). Doğal kaynakların bileşimindeki değişkenlik, nanopartikül boyutunu, şeklini ve kararlılığını etkileyebilir ve antioksidan aktivitelerinde tutarsızlıklara yol açabilir (Jain ve ark., 2024).

4. ANTİOKSİDAN AKTİVİTE GÖSTEREN NANOMALZEMELER

Fitokimyasallar (melanin, lignin), metal oksitler (örneğin seryum oksit) veya metal (örneğin altın, platin) bazlı NP'ler de dahil olmak üzere bazı nanomalzemeler, genellikle radikal yakalama ve/veya SOD benzeri ve CAT benzeri aktivitelerle ilişkilendirilen içsel redoks aktivitesi sergiler. Redoks inaktif nanomalzemeler, üzerlerine düşük molekül ağırlıklı antioksidanlar aşıl原因 olarak antioksidanlara dönüştürülebilir. Burada, literatürde en çok araştırılan antioksidan yeteneğe sahip nanomalzeme türlerini inceliyoruz.

4.1. İnorganik nanopartiküller

Nanoteknolojide önemli bir yere sahip olan metalik nanopartiküller, inorganik tabanlı malzemelerdir. Metal bazlı NP'ler, çeşitli boyut ve yüzey özellikleri sayesinde serbest radikalleri temizleme, oksidatif stresi ve hücre hasarı önleme yeteneği sergilerler (Nam ve ark., 2024). Çeşitli işlemler yoluyla sentezlenen gümüş (Ag), altın (Au), mangan dioksit (MnO_2), seryum oksit (CeO_3), titanyum dioksit (TiO_2), silisyum dioksit (SiO_2), bakır oksit (CuO) ve çinko oksit (ZnO) içeren bu nanopartiküller

antioksidan etkiler gösterir. Antioksidan enzimlerin etkilerini taklit etme, ROS'u ve RNS'yi temizleme ve metal derişimlerini azaltma yeteneğine sahiptirler. Metal ve metal oksit nanopartiküllerinin potansiyel antioksidan aktiviteleri DPPH, ABTS ve FRAP gibi testler kullanılarak kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Güvenli kullanımlarını garantilemek için bu nanopartiküllerin olası toksisiteleri de araştırılmıştır. Metal ve metal oksit nanopartiküllerinin tıp, kozmetik gibi çeşitli alanlardaki, fonksiyonel gıda katkı maddeleri olarak gıda endüstrisindeki ve kanser, diyabet, kalp hastalığı, nörolojik hastalıklar ve osteoartrit gibi yaşa bağlı rahatsızlıkların tedavisindeki uygulamaları umut vericidir (Rakhman ve ark., 2022).

4.1.1. Seryum ve itriyum oksit

Seryum oksit (CeO_2) ve itriyum oksit (Y_2O_3) ya antioksidan olarak etki edebilir (Schubert ve ark., 2006) ya da oksidatif enzimler, CAT veya SOD aktivitesini taklit ederek ROS artışını önleyebilir (Chen J. ve ark., 2006; Das M. ve ark., 2007).

Seryum, hem +3 hem de +4 oksidasyon durumlarında bulunur ve iki durum arasında geçiş yaparak diğer bileşikler oksitleyebilir veya indirgeyebilir. Seryum oksitlendiğinde (Ce^{4+}), SOD taklit eden aktiviteye sahip olur. Bununla birlikte Seryum indirgendiğinde (Ce^{3+}) ise CAT aktivitesini taklit eden aktiviteye sahip olur (Estevez ve ark., 2011). Seryum parçacıklarının antioksidan özellikleri, boyutları ve şekilleri, yüzey kaplaması ve yükü, katkılama, oksijen boşlukları ve ortamın pH'ı veya tampunun doğası gibi diğer dış faktörlerle yakından ilişkilidir (Schubert ve ark., 2006).

Nexha ve arkadaşları itriyum nanopartiküllerinin, hem biyolojik hem de biyolojik olmayan ortamlarda $\cdot\text{OH}$ 'yi temizleyerek antioksidan özellikler gösterdiğini, antioksidan özelliklerinin de boyutlarına, şekillerine, derişimlerine ve katkılama i lantanit iyonlarının varlığına bağlı olduğunu ve itriyum nanopartiküllerinin biyolojik ortamlarda antioksidan nanoajan olarak uygulanabileceğini, bu şekilde hidrojen peroksit moleküllerinin ortamdaki uzaklaştırılmasını katalize ederek zararlı ROS oluşumunu önleyebileceğini ortaya koymuşlardır (Nexha ve ark., 2024).

CeO_2 ve Y_2O_3 NP'leri nöroprotektif etkilere sahiptir ve nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde terapötik etkinlik göstermiştir. Her iki NP tipinin de parçacık boyutundan bağımsız olarak sinir hücrelerini oksidatif strese karşı koruduğu bulunmuştur (Schubert ve ark., 2006). CeO_2 ve Y_2O_3 NP'leri son zamanlarda, özellikle birlikte kullanıldıklarında, apoptozis için gerekli olan ROS'u temizleyerek antioksidan etkiler göstermiştir. Bu NP'lerin oksidatif stres aracılı programlanmış hücre ölüm yolunu iy-

ileştirerek beyindeki kurşun kaynaklı akut toksisiteye karşı faydalı olduğu bildirilmiştir (Hosseini ve ark., 2015).

4.1.2. Altın (Au) Nanopartiküller

Altın nanopartiküllerin benzersiz yüzey özellikleri sayesinde doğal antioksidan etkinliğe sahip olabileceği belirtilmiştir. AuNP'lerin doğal antioksidan özelliği, önleyici mekanizma ve zincir kırma mekanizması şeklinde ortaya çıkmaktadır. Önleyici etkisini, CAT ve SOD taklit davranışları ile göstermektedir. CAT taklit davranışı yalnızca nötr veya bazik pH değerlerinde meydana gelir. Bu davranış, H_2O_2 'yi H_2O ve O_2 'ye indirgeyerek etki eder. Bu arada, SOD taklit davranışı süperoksit radikalini hapseder ve H_2O_2 ve O_2 'yi serbest bırakır (He ve ark., 2013; Li J. ve ark., 2015a; Valgimigli ve ark., 2018; Jo ve ark., 2020). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, AuNP'lerin çekirdekleri gevşek ve dallanmış bir platin kabukla süslendiğinde CAT ve peroksidaz benzeri aktivite gösterdiği açıklanmıştır. Bu parçacıklar, hücresel apoptozu azaltarak, sitokin salınımını düzenleyerek, inflamazom üretimi ve sinyallemesini engelleyerek böbrekteki iskemi-reperfüzyon hasarını hafifletme potansiyeline sahiptir (Feng ve ark., 2022). Bu bulgular, AuNP'lerin ROS'u temizlemelerini ve birden fazla enzime benzer özellikler sergilemelerini sağlayan antioksidan özelliklerini desteklemektedir.

AuNP'lerin zincir kırma mekanizması ise eş zamanlı olarak elektron ve protonları alkilperoksil radikallerine ($ROO\cdot$) transfer etme yeteneğini gösterir ve bu da ayrılabilir OH gruplarından $ROOH$ oluşumuyla sonuçlanır (Valgimigli ve ark., 2018; Shah S.T. ve ark., 2022). Alkilperoksil radikallerini etkili bir şekilde temizlemek için hem bir elektron hem de bir protonun sağlanması gerekir. Bu, eş zamanlı olarak bir H atomu bağışlayan antioksidan tarafından veya ayrı ayrı bir protik çözücünün varlığında bir elektron bağışlayan antioksidan tarafından sağlanabilir (Valgimigli ve ark., 2018). Ayrıca AuNP'lerin diğer antioksidanların antioksidan kapasitesini artırabileceği de bildirilmiştir. AuNP'ler, daha yüksek bir antioksidan kapasitesi gösteren antioksidan işlevli AuNP'ler oluşturmak için iyi bilinen güçlü antioksidanlarla aşılabilir. Bu süreç, antioksidanın AuNP'lerin yüzeyine emilimini içerir ve bu da kimyasal reaktifliklerinde artışa yol açar (Nie ve ark., 2007; Valgimigli ve ark., 2018).

AuNP'lerin, tiyol ligandının Au-S bağı yoluyla Trolox'a koordine ($Au@Trolox$) edilmesi ile elde edilen tiyol başlıklı AuNP'lerin ve E vitamininin suda çözünen bir eşdeğeri olan Trolox'un antioksidan fonksiyonu DPPH testi kullanılarak değerlendirildiğinde Trolox'a göre AuNP'le-

rin Trolox'un tek başına etkisinden sekiz kat daha yüksek antioksidan etkinlik gösterdiği belirlenmiştir (Nie ve ark., 2007).

Başka bir çalışmada ise, altın nanopartikül ilişkili bir salvianik asit A (Au@PEG3SA) kompoziti geliştirilmiş ve salvianik asit A içeren bu nanokompozitin, sadece salt salvianik asit monomeriyle karşılaştırıldığında dokuz kat daha yüksek DPPH• temizleme etkisi gösterdiği belirtilmiştir (Du ve ark., 2013).

Antioksidan ajan olarak AuNP'lerin, streptozotosin ile indüklenen diyabetik farelerde antioksidan savunma enzimini artırarak ROS'u temizleme ve ROS üretimini engelleme yeteneğine sahip olduğu kanıtlanmıştır (BarathManiKanth ve ark., 2010). Ayrıca AuNP'ler kanser (Mobaraki ve ark., 2021; Jiang ve ark., 2023), sepsis (Di Bella ve ark., 2021), kalp hastalığı (Chouke ve ark., 2022) ve astım (Al-Radadi, 2023) dahil olmak üzere çeşitli kronik patolojik durumlarda önemli antioksidan özellikler göstermektedirler.

Bunlara ek olarak biyoaktif polifenollerin (epigallocateşin gallat, resveratrol ve fisetin) nanoaltın bazlı konjugatlarının, nörodejeneratif bozukluklar da dahil olmak üzere oksidatif stresle ilişkili bozuklukların tedavisinde kullanılmak üzere uygun taşıyıcılar olduğu belirtilmektedir (Sanna ve ark., 2014). Altın NP'lerin ve lipoik asidin, oksidatif stresi azaltarak otizm semptomlarını iyileştirdiği varsayılmaktadır (Ghanizadeh, 2012).

4.1.3. Gümüş (Ag) Nanopartiküller

Gümüş nanopartiküllerin antioksidan aktivitesi hakkında çok sayıda makale yayınlanmış olup, bu nanopartiküllerin sentezi için özellikle yeşil sentez yöntemleri tercih edilmiştir. Yeşil sentez yöntemlerinde Ag^+ 'nın Ag^0 'a indirgenmesinde rol oynayan fenoller, terpenoidler, flavonoidler vb. gibi fitokimyasal bileşikler yüksek antioksidan aktiviteye sahiptir. Bitkilerin bu bileşenleri, Ag^+ için indirgeyici ve fito-sentezlenen gümüş nanopartiküller (AgNP'ler) için kaplama maddesi olarak etki eder. Fitokimyasalların AgNP'ler üzerine kaplanması, serbest radikal temizleme işlemi ve indirgeme kapasitesi açısından daha yüksek derecede antioksidan potansiyeli göstermektedir (Sriranjani ve ark., 2016; Kalaiyaran ve ark., 2017; Teerasong ve ark., 2017; Mahmoudi ve ark., 2020; Flieger ve ark., 2021b).

4.1.4. Demir Oksit Manyetik Nanopartiküller (Fe_2O_3 NP'ler)

Demirin düşük toksisitesi, iyi manyetik özellikleri, mikrodalga emilim kabiliyetleri ve yüksek katalitik aktivitesi gibi benzersiz fizikokimyasal

özellikleri, onu nanopartikül sentezinde önemli bir bileşen haline getirir (Huber, 2005; Herlekar ve ark., 2014).

Fe_2O_3 NP'lerinin antioksidan özelliği, bir elektronun transferi ile serbest radikallerin nötralizasyonuna dayanmaktadır. Karbon kaplama (Bhattacharya ve ark., 2014), karboksimetil-inülin (Santiago-Rodríguez ve ark., 2013) ve poli(gallik asit) (Szekeres ve ark., 2015), doğal antioksidan olan gallik asit ile yüzey fonksiyonelleştirme (Shah S.T. ve ark., 2017) ve manyetik-ipek çekirdek-kabuk nanopartiküllerinde kurkumin (Song ve ark., 2017) dahil olmak üzere farklı stratejiler yoluyla Fe_2O_3 NP'lerinin uyarlanması başarıyla gerçekleştirilmiştir. Bu uyarlanmış Fe_2O_3 NP kompozitleri daha iyi dağılıbilirlik ve stabilite göstermiş ve etkili antioksidan özellikler, antimikrobiyal aktiviteler ve belirli organlara hedefli ilaç iletimi açısından değerlendirilmiştir. Ayrıca sitotoksikite ve biyoyumluluk/hemokompatibilite açısından analiz edilmiştir.

Demir oksit nanopartiküllerinin yeşil sentezi, çevre dostu olmaması ve toksik kimyasallar ile karmaşık ekipmanlar kullanması nedeniyle geleneksel fiziksel ve kimyasal sentez yöntemlerine kıyasla çok sayıda avantajı sahiptir. Dowlath ve arkadaşları 2021 yılında FeONP'leri yeşil sentez (GS) ve kimyasal sentez (CS) olmak üzere iki şekilde sentezleyip, her iki FeO-NP'nin antioksidan aktivitesini DPPH yöntemi ile araştırmışlardır. 100 µg/ml derişimdeki GS FeO-NP'lerin ve CS FeO-NP'lerin sırasıyla, $79,99 \pm 0,92$ ve $15,11 \pm 0,65$ DPPH• inhibisyon aktivitesi gösterdiğini bulmuşlardır (Dowlath ve ark., 2021).

Başka bir çalışmada, *Madhuca indica* bitkisinin yaprak özütü ile sentezlenen demir oksit nanopartiküllerinin potansiyel terapötik etkinliklerini belirlemek için in vitro antioksidan, antiinflamatuvar ve antidiyabetik etkileri ve in vivo hepatoprotektif aktivitesi değerlendirilmiştir. Sentezlenen demir oksit nanopartiküllerinin, bu aktivite özelliklerinin tamamında oldukça iyi in vitro ve in vivo özelliklere sahip olduğu belirtilmiştir (Shabbir ve ark., 2023).

Bununla birlikte yapılan araştırmalar Fe_2O_3 NP'lerin, SOD, glutatyon S-transferaz (GST), GSH-Px ve CAT gibi antioksidan enzimlerin yanı sıra toplam antioksidan kapasite değerini ve glutatyon (GSH) sistemi seviyeleri dahil olmak üzere dokulardaki ana antioksidan süreçlerini önemli ölçüde engellediğini göstermiştir. Dolayısıyla Fe_2O_3 NP'lerinin prooksidan etkilerini doğrulayan çeşitli çalışmalar da mevcuttur (Nemmar ve ark., 2015; Abuzreda ve Yousif, 2023).

4.1.5. Manganez (Mn) Bazlı Nanopartiküller

Yapılan çalışmalar, süperoksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşmesini katalize eden enzimlerden MnSOD'nin oksidatif stresle ilişkili kronik hastalıkların tedavisi için FeSOD ve Cu/Zn SOD'den daha üstün etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir (Miriya-la ve ark., 2012). Bu, manganez bazlı nanopartiküllerin mükemmel ROS temizleme aktivitelerine sahip olabileceğini ima etmektedir (Singh ve ark., 2018b; Singh ve ark., 2019c). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, SOD, CAT ve GSH-Px dahil olmak üzere üç ana antioksidan enzimi işlevsel olarak taklit eden çiçek benzeri Mn_3O_4 nanopartikülleri bildirilmiştir. Mn_3O_4 nanopartiküllerinin, ROS aracılı nörolojik hastalıkların tedavisindeki etkinliği araştırılmış ve mükemmel antioksidan aktiviteler sergilediği belirlenmiştir. Bu çalışma ile, sentezlenen nanopartiküllerin in vitro bir nörotoksin olan 1-metil-4-fenilpiridinyum (MPP⁺) tarafından uyarılan sitotoksisteden, Parkinson hastalığı benzeri bir hücresel modelde hücreleri korumada önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (Singh ve ark., 2017a).

4.1.6. Platin Nanopartiküller

Güçlü ve geniş antioksidan özelliklere sahip platin nanopartiküllerinin SOD, CAT ve NADPH oksidoredüktazı taklit eden çoklu enzim aktivitesine sahip olduğu kanıtlanmıştır (Kajita ve ark., 2007; Hikosaka ve ark., 2008; Zhang L. ve ark., 2010; Pedone ve ark., 2017; Gatto ve ark., 2018). Platin nanopartiküller H_2O_2 'nin suya ve moleküler oksijene indirgenmesini katalize edebilirler, bu da platin nanopartiküllerinin oksidatif stres hastalıkları için potansiyel tıbbi adaylar olduğunu düşündürmektedir. Bu partiküller, lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı hücre içi ROS ve inflamatuvar sitokin üretimini in vitro olarak önemli ölçüde azaltabilir (Rehman ve ark., 2012).

4.1.7. SiO_2 (Silikon dioksit) Nanopartiküller

Üstün biyoyumumluluk yetenekleri, çevre dostu olması, çeşitli ortam koşullarında (yüksek sıcaklık, asidik pH ve diğer kimyasal bileşiklerin varlığı) gösterdiği kararlılığı ve uygun maliyetle üretilebilir olma gibi özellikleri sayesinde Si NP'ler biyomedikal alanda ve kolay modifiye edilebilir olmaları nedeniyle de ilaç taşıma süreçlerinde oldukça etkilidir. *Halymenia floresia* aracılı Si NP'leri *Pseudomonas aeruginosa* ve *Salmonella* Sp'ye karşı antimikrobiyal etkinlik gösterdiği ve zeytin aracılı Si NP'lerinin ise özellikle meme kanseri hücrelerine karşı antikanser etkinlik gösterdiği belirlenmiştir. Buna ek olarak klinik çalışmalarda özellikle kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde tanıdan tedaviye kadar geçen süreçte oldukça başarılı olduğu belirtilmiştir. Esansiyel bir element olan

Silika (Si) kullanılarak *Enhalus acoroides* su ekstraktı ile silika nanopartikülleri sentezlenmiş ve antioksidan etkinliğini belirlenmesi için DPPH testi yapılmıştır. Çalışma sonucu sentezlenen silika nanopartiküllerinin 350 µg/ml derişimde %68,03 serbest radikal inhibisyon aktivitesi gösterdiği ve bu değerin bitki özütüne göre oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir (Periakaruppan ve ark., 2025).

Duraisamy ve arkadaşları, yeşil sentez yöntemiyle *Azadirachta indica* yaprak özütü kullanarak sentezledikleri SiO₂ nanopartiküllerinin antioksidan ve antimikrobiyal aktivitelerini sırasıyla DPPH• giderme ve agar well difüzyon yöntemlerini kullanarak araştırmışlardır. Çalışma sonucunda, sentezlenen nanopartiküllerin DPPH• giderme aktivitesinin (50 µg/mL derişimde %48,36) oldukça iyi düzeyde olduğu; SiO₂ NP'lerin çeşitli derişimlerde *Escherichia coli* ve *Aspergillus niger*'in büyümesini baskılayabildiği, pozitif kontrol olarak kullanılan Tetrasiklin ve Amfoterisin B' yle benzer derişimlerde antimikrobiyal etkinlik gösterdiği belirlenmiştir (Duraisamy ve ark., 2023).

4.1.8. Titanyum dioksit (TiO₂) Nanopartiküller

TiO₂ nanopartikülleri alev aerosol sentez, hidrotermal sentez, sol-jel sentez gibi birçok yöntemle sentezlenebilir (Hussain ve ark., 2010). TiO₂ nanopartikülleri UV koruyucu özelliği sayesinde kozmetikte, antibakteriyel ve antioksidan etkileri nedeniyle ilaç sektöründe ve endüstride yaygın olarak kullanılmaktadır (Mihailovic ve ark., 2021).

Birinci ve arkadaşları yaptıkları çalışmada suda çözünürlüğü düşük olan ancak güçlü eksojen antioksidan bileşiklerden biri olan kuersetinin oksidatif toksisiteye karşı cilt savunmasını güçlendirmek amacıyla polietilen glikol (PEG) ile modifiye edilmiş titanyum dioksit nanopartikülleri sentezlemiştir. Memeli bağ dokusunda kolajen ve ekstraselüler matriks molekülleri üreten, yara iyileşmesi ve doku onarımında önemli rol oynayan fare fibroblast hücreleri üzerinde yaptıkları çalışmada sentezlenen nanopartiküllerin ROS ve süperoksit oluşumuna karşı koruyucu etkisi olduğu ve hücrelerin antioksidan savunma sistemini güçlendiren Faz 2 enzim düzeylerini artırarak Nrf2 sinyal yolağını uyardığı belirlenmiştir. Bununla birlikte kuersetin ile konjuge TiO₂ nanopartiküllerinin fare fibroblast hücrelerinde oksidatif toksisiteye karşı antioksidan savunma sistemini güçlendirmesini sağlamıştır (Birinci ve ark., 2020).

Psidium guajava bitkisi kullanılarak sentezlenen TiO₂ nanopartiküllerin antibakteriyel etkinliği yapılan çalışmada incelendiğinde *Staphylococcus aureus* (20 µg/mL derişimde inhibisyon zonu 25 mm) ve *Escherichia coli* (20 µg/mL derişimde inhibisyon zonu 23 mm) bakterilere karşı oldukça etkili olduğu ve çalışmada pozitif kontrol olarak kul-

lanılan tetrasikline göre daha güçlü aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Bu nanopartiküllerin toplam antioksidan kapasitesi standart askorbik asitle karşılaştırıldığında en yüksek aktivitenin sırasıyla sentezlenen TiO_2 nanopartiküller, bitki ekstraktı ve askorbik asit şeklinde olduğu bulunmuştur. Ek olarak TiO_2 nanopartiküllerin DPPH• giderme etkilerinin bitkiye kıyasla %85'ten daha fazla inhibisyon göstermiştir (Santhoshkumar ve ark., 2014).

4.1.9. Selenyum (Se) Nanopartiküller

Selenyum, karaciğerin antioksidan savunma sistemlerinde yer alan GSH-Px gibi çeşitli enzimlerin seviyesini artırarak oksidatif strese karşı savunmada etkili bir rol oynamaktadır (Zhai ve ark., 2017). Se NP'lerin, prooksidan ve antioksidan etkileri sayesinde selenyuma göre düşük toksisite ve yüksek biyouyumluluğu ile birçok hastalığın tedavisinde oldukça etkili olduğu bulunmuştur. Antibakteriyel, antikanser, antidiyabetik ve antiinflamatuvar etkileri ile birçok hastalığın tedavisinde terapötik amaçla kullanılabilir (Malhotra ve ark., 2016; Khurana ve ark., 2019; Martinez-Esquivas ve ark., 2022; Ahamad Tarmizi ve ark., 2023).

Zhai ve arkadaşları sindirim ortamında daha uzun süre stabil kalabilmesi için selenyum nanopartiküllerini düşük (CS(l)-SeNP) ve yüksek (CS(h)-SeNP) molekül kütleli kitosan varlığında sentezlemiş ve antioksidan etkinliklerini araştırmışlardır. ABTS⁺ giderme aktiviteleri düşük molekül kütleli kitosanlı SeNP'ler için %87,45±7,63 ve yüksek molekül kütleli kitosanlı SeNP'ler için %89,44±5,03 olarak belirlenmiştir (Zhai ve ark., 2017).

4.1.10. Diğer ROS Temizleyici İnorganik Nanopartiküller

Yukarıda belirtilen nanopartiküllere ek olarak, bakır, rutenyum, molibden ve vanadyumdan oluşan nanopartiküllerin, serbest radikal temizleme yetenekleri olduğu bildirilmiştir.

Bakır NP'ler POD, CAT, SOD ve GSH benzeri enzim aktiviteleri gibi mükemmel katalitik aktiviteye sahiptir (Liu T. ve ark., 2020). Bakır NP'ler SOD ve diğer enzimlerin işlev gördüğü yolların verimliliğini artırarak vücudun serbest radikallerden kurtulma kapasitesini iyileştirebilir (Liu T. ve ark., 2020; Yang ve ark., 2022; Tang Y. ve ark., 2023).

Rutenyum bazlı nanozimin, hidrojen peroksidi parçalama, hidroksil ve süperoksit radikalleri, singlet oksijen, ABTS⁺ (2,2'-azino-bis(3-etil-benzotiazolin-6-sülfonikası) ve DPPH• (1,1-difenil-2-pikrilhidrazil) radikallerini temizleme potansiyeline sahip olduğu ve bu nedenle hücre

kültürü modellerinde serbest radikallerin ürettiği oksidatif strese karşı koruma sağladığı belirtilmiştir (Cao ve ark., 2017; Li C.W. ve ark., 2020).

2014 yılında, MoO_x nanomalzemelerinin ilk olarak oksidaz benzeri katalitik aktiviteye sahip olduğu tanımlanmış ve MoS_2 'nin aynı anda doğal peroksidaz tabanlı katalitik aktiviteye sahip olduğu tanımlanmıştır. Daha sonra MoSe_2 ve hibritlerinin CAT, SOD ve oksidaz gibi farklı enzim benzeri aktivitelere sahip olduğu belirlenmiştir (Lin T. ve ark., 2014; Wu ve ark., 2018). MoO_3 NP'lerinin antibakteriyel, antikanser ve fotokatalitik özelliklerine ek olarak in vitro antioksidan davranış sergilediği belgelenmiştir (Fakhri ve ark., 2016; Ni ve ark., 2018).

V_2O_5 nanotellerinin (Vn), hücresel glutatyon kullanarak antioksidan bir enzim olan GSH-Px'i işlevsel olarak taklit ettiği gözlemlenmiştir. V_2O_5 'in hücreler için toksik olduğu bilinmesine rağmen, nanomalzeme formuna dönüştürüldüğünde özellikleri değişmektedir. Vn nanozimleri, çok kökenli memeli hücrelerine kolayca içselleştirilir ve içsel ve dışsal oksidatif strese karşı meydan okunduğunda ROS'u temizleyerek güçlü enzim benzeri aktivite gösterir. Vn nanozimleri, hücresel antioksidan savunmayı bozmadan redoks dengesini tamamen geri kazandırır ve böylece biyomoleküller için zararlı oksidatif hasara karşı önemli bir sito-proteksiyon sağlar (Vernekar ve ark., 2014).

Bu çalışmalara benzer şekilde, Au, Ag ve Pt nanopartikülleri de dahil olmak üzere bir dizi metal ve metal oksit bazlı nanopartikül, CAT benzeri aktiviteye sahiptir. Soy metaller (altın, platin ve paladyum), metal oksitler (seryum, kobalt ve mangan oksitler), karbon kümeleri (karbon nanotüpler ve fullerener) ve melanin dahil olmak üzere çeşitli nanomalzemelerin SOD benzeri aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Valgimigli ve ark., 2018).

4.2. Fitokimyasal kapsüllenmiş nanopartiküller

4.2.1. Kurkumin

Kurkumin, zerdeçalın (*Curcuma longa*) kök sapından elde edilen, antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser, antimikrobiyal, antiparaziter, antikarsinojenik, antimutajenik, kardiyovasküler, hepatik ve nöroprotektif gibi çok çeşitli aktiviteye sahip yağda çözünen bir polifenolik alkaloid bileşiğidir (Goel ve ark., 2008; Cartiera ve ark., 2010). Bu kadar çok yönlü farmakolojik özelliklere sahip olmasına rağmen, hidrofobik yapısı ve suda zayıf çözünürlüğü, plazma ve dokuda daha zayıf biyoyararlanımı, hızlı metabolizması ve atılımı onun klinik uygulamalarda kullanımını sınırlamaktadır (Anand ve ark., 2007; Panda ve ark., 2021).

Kurkumin, biyoerişilebilirliğini ve antioksidan aktivitesini artırmak amacıyla nanopartiküllere yüklenmiştir. İzole kurkuminle karşılaştırıldığında, kurkumin kabuğu içinde kapsüllenmiş nanopartiküller, epitel hücrelerinde antioksidan işlevinin kat kat fazlasını göstermektedir. Kurkumin yüklü Poli-laktik-ko-glikolik asit (PLGA) tabanlı nanopartikülün antioksidan işlevi Betbeder ve arkadaşları tarafından hem hücresel hem de hücresiz olarak araştırılmıştır. Antioksidan aktivitedeki ani artışın nedeni, PLGA nanopartiküllerinin hücrelere endositoz yoluyla girmesine atfedilmektedir (Betbeder ve ark., 2015).

Pu ve arkadaşları, kurkumini akıllı nanotaşıyıcı içinde kapsülleyip, hem oksidatif stres hem de enfekte dokulara pH seviyesini düşürerek nanoformülasyonun salınmasını ve lipopolisakkarit (LPS) ile uyarılan makrofajların aşırı ROS/RNS üretimini engellemeyi başarmışlardır (Pu ve ark., 2014).

Diğer bir çalışmada ise, kurkumin nanolipozomlarının alkali pH ve metal iyonlarına karşı stabilite ve 4 °C'de depolama stabilitesi açısından serbest kurkuminden daha iyi performans gösterdiğini gözlemlenmiştir. Kurkumin nanolipozomları, esas olarak hücreler tarafından daha düşük emilimlerine borçlu olan güçlü sürekli salım özellikleri ve karşılaştırılabilir hücresel antioksidan aktiviteleri göstermiştir (Chen X. ve ark., 2015). Shah B.R. ve arkadaşları da, kitosan-tripolifosfat nanoemülsiyonu ile kapsüllenmiş kurkuminin serbest kurkumine kıyasla radikal temizleme aktivitesinin daha yüksek olduğunu bulmuşlar; bu da emülsiyonun, kurkumin biyoaktif bileşiklerinin antioksidan aktivitesi üzerindeki koruyucu etkisini göstermektedir (Shah B.R. ve ark., 2016).

Eudragit L-100 polimerinden üretilen kurkumin yüklü nanokapsüllerin süt koyunlarının diyetlerine eklenmesiyle gerçekleştirilen bir çalışma, süt koyunlarının sütlerinde daha yüksek antioksidan kapasite ve daha düşük lipid peroksidasyonu ile sonuçlandığını göstermiştir (Jaguezeski ve ark., 2019).

4.2.2. Kuersetin

Kuersetin, meyvelerde, kırmızı şarapta ve çayda oldukça fazla miktarda bulunan önemli bir biyoflavonoid antioksidandır (Havsteen, 1983). Kuersetin, kardiyovasküler koruma, antikanser aktivitesi, katarakt önleme, antiviral aktivite ve antiinflamatuvar etkiler dahil olmak üzere insan sağlığı üzerinde birçok yararlı etkiye sahiptir (Hanasaki ve ark., 1994; Nagata ve ark., 1999).

Wu ve arkadaşları, taşıyıcı olarak Eudragit E (EE) ve polivinil alkol (PVA) kullanan bir nanopresipitasyon tekniği ile kuersetin yüklü

nanopartikülleri (QUEN) geliştirmişler ve QUEN'in antioksidan aktivitesi, DPPH• temizleme, anti-süperoksit oluşumu, süperoksit anyon temizleme ve anti-lipit peroksidasyonu üzerinde saf kuersetinden daha etkili olduğunu belirlemişlerdir (Wu T.H. ve ark., 2008).

Kuersetin yüklü nanopartiküllerin hayvan modellerinde antioksidan savunma mekanizmalarını iyileştirebildiği de gösterilmiştir. Kuersetin yüklü nanorodlarla tedavi edilen alloksan kaynaklı diyabetik farelerde yükselmiş SOD ve CAT aktiviteleri, GSH düzeyleri ve lipid peroksidasyonu ile protein karbonilasyonunun iyileşmesi gözlemlenmiştir (Alam ve ark., 2016).

Biyolojik aktif doğal bileşiklerin kompozit biyomalzemelere kararlı olarak eklenebilmesi için çeşitli nanopartiküller kullanılmaktadır. Yağ-su mikroemülsiyon yöntemi ile işlev gösterebilen kontrollü boyutlu kuersetin yüklü silika nanopartiküller sentezlenmiş ve elde edilen nanopartiküllerin süperoksit radikal giderme yeteneğine sahip olduğu ve interlökin-1 α , interlökin-1 β , interlökin 6, tümör nekroz faktör alfa gibi proinflatuar sitokinlerin miktarını ve ekspresyonunu önemli ölçüde azalttığı belirlenmiştir. Bu çalışma kuersetin yüklü silika nanopartiküllerin serbest kuersetinle kıyaslandığında antioksidan ve antiinflamatuvar etkinliğini büyük oranda koruduğunu göstermiştir (Lee ve ark., 2016).

Nanokapsüllenmiş kuersetinin, bir sıçan modelinde hepatositlerde ve beyin hücrelerinde arsenik kaynaklı ROS aracılı oksidatif hasarla mücadelede etkili olduğu bildirilmiştir (Ghosh ve ark., 2009). Ayrıca kuersetin yüklü poli (laktik-ko-glikolik) asit nanopartiküllerin H9c2 hücrelerine verilmesi, hipoksik koşullar altında mitokondriyal işlevi ve ATP sentezini koruyarak oksidatif stresi bastırmıştır (Lozano ve ark., 2019).

Nanopartiküllenmiş kuersetin, yaşa bağlı serebral oksidatif hasarla mücadelede de oldukça faydalıdır (Das S. ve ark., 2008).

4.2.3. Epigallokateşin gallat

Epigallokateşin gallat (EGCG), çayda en bol bulunan kateşin olan epigallokateşin ve gallik asitin bir esteridir. EGCG, antioksidan enzimlerin aktivitesini artırır ve serbest radikal iyonlarını temizler (Du ve ark., 2012). Bu bileşiğin diğer yeşil çay kateşinlerinden daha güçlü bir antioksidan potansiyeline sahip olduğu ve ROS temizlemede C ve E vitaminlerinden daha etkili olduğu belirtilmiştir (Rice-Evans ve ark., 1995). EGCG tarafından serbest radikal temizleme, 3-pozisyonundaki gallat grubunun varlığına ve trihidroksi B-halka yapısına bağlıdır (Khan ve Mukhtar, 2007). Ayrıca EGCG, ksantin oksidaz, lipoksijenaz, siklooksijenaz ve in-

düklenebilir nitrik oksit sentaz gibi pro-oksidatif enzimleri inhibe ederek hücreleri ve dokuları oksidatif hasardan korur (Frei ve Higdon, 2003).

EGCG bazlı nanopartiküller çok çalışılmış olup, nanolipit parçacıkların EGCG'nin biyoyararlanımını iki kat artırdığı ve AD ve HIV ile ilişkili demans dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için terapötik bir yaklaşım olabilecek α -sekretaz aktivitesini yukarı düzenlediği bildirilmiştir (Smith ve ark., 2010). Bir başka çalışmada, Tet-1 peptidi ile kaplanmış EGCG ile stabilize edilmiş selenyum NP'lerinin amiloid- β agregasyonunu ve sitotoksiteyi azalttığı gösterilmiştir (Zhang J. ve ark., 2014). Ayrıca, EGCG bazlı nanopartiküllerin ROS'u temizlemede serbest EGCG'den daha fazla etkili olduğu ve makrofaj polarizasyonunu M1'den M2 fenotiplerine yeniden dengelemek için uygulanabilir bir yöntem bulunduğu ve böylece kronik periodontitisi tedavi ettiği gösterilmiştir (Tian ve ark., 2022).

4.2.4. Resveratrol

Resveratrol (RSV), Japon madımağı (*Polygonum cuspidatum*) ve beyaz kardelen (*Veratrum grandiflorum*) köklerinden izole edilen bir fitoaleksindir (Nadile ve ark., 2022). Ayrıca, bu bileşik kırmızı şarap, kırmızı üzüm, çilek, ahududu, domates ve bazı kuruyemişlerde yüksek derişimlerde bulunur (Leis ve ark., 2022).

RSV'nin çeşitli serbest radikalleri (örneğin, ROS, RNS) nötralize etme yeteneğine sahip güçlü bir antioksidan olduğu bilinmektedir (Agbadua ve ark., 2022). RSV'nin antioksidan aktivitesi, oksidatif stresi azaltmaktan sorumlu HO (hem oksijenaz), GSH-Px, SOD gibi bazı enzimlerin aktivitesindeki artışla ilişkilidir (Gramatyka, 2022). Bileşik ayrıca bir gen düzenleyicisi olarak da işlev görür. Örneğin, nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidazın ekspresyonunu ve aktivitesini aşağı düzenleyerek NADPH oksidaz aracılı ROS üretimini engelleme yeteneğine sahiptir (Sheng ve ark., 2022).

Nano-kapsüllenmiş resveratrolün antioksidan özelliklerini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Örneğin, Chen ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, kendi kendine mikro-emülsifiye edilmiş ilaç taşıma sisteminde nano-kapsüllenmiş resveratrol, serbest resveratrole kıyasla daha yüksek antioksidan kapasite ve daha az toksite göstermiştir (Chen Y. ve ark., 2015). Nanolipozom taşıyıcılara yüklenen resveratrol (boyutları 103-134 nm), saf resveratrol ile karşılaştırıldığında daha belirgin radikal temizleme aktivitesi göstermiştir (Vanaja ve ark., 2013). Yüksek ROS temizleme etkinliği, Parkinson hastalığı olan hastalarda E vitamini yüklü resveratrol nanoemülsiyonu (ortalama küre çapı yaklaşık 100 nm) için de gösterilmiştir (Pangeni ve ark., 2014). SOD ve GSH se-

viyeleri de dahil olmak üzere endojen antioksidan enzimlerin aktivitelerinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu ve malondialdehit seviyelerinin resveratrol nanoemülsiyon uygulanan grupta önemli ölçüde daha düşük olduğu gösterilmiştir. Sığır serum albümini-kafeik asit konjugatı ile zein nanopartiküllerine yüklenen resveratrol, tek başına resveratrolde en önemli ölçüde daha yüksek hücresel antioksidan aktivite göstermiştir (Fan ve ark., 2018).

Carlotti ve arkadaşları, malondialdehit ve tiyobarbitürik asit kullanarak anti-lipoperoksidatif aktiviteyi test etmek için resveratrol yüklü katı lipit nanopartikülleri geliştirmişlerdir. Resveratrolün domuz derisinde UV radyasyonunun neden olduğu cilt hasarına karşı koruyucu etkisinin, resveratrol yüklü katı lipit nanopartikülleri ile 5,6 kat daha fazla (artmış antioksidan aktivite) olduğunu gözlemlemişlerdir (Carlotti ve ark., 2012).

Diğer bir çalışmada ise resveratrol NP'lerinin sıçan korteks hücrelerinde H_2O_2 kaynaklı oksidatif strese karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir (Lu X. ve ark., 2013). Resveratrolün apoptotik yolu düzenleyerek ve oksidatif stresi baskılayarak sıçanlarda vasküler demans durumunda hafıza bozukluğunu engellediği de açıklanmıştır (Ma ve ark., 2013; Sun ve ark., 2014).

4.2.5. Gallik asit

Gallik asit (GA), çeşitli bitkilerde, çayda ve kırmızı şarapta bol miktarda bulunan en önemli bitki polifenolik bileşiklerinden biridir (Shahrzad ve ark., 2001). Zararsız doğası, biyolojik olarak parçalanabilirliği, bol miktarda bulunması ve düşük fiyatı gibi benzersiz fizikokimyasal ve ekonomik özellikleri nedeniyle tıp, gıda, kozmetik ve farmakoloji endüstrilerinde çok çeşitli uygulamalara sahiptir. GA çoklu terapötik yaklaşımlara sahip olduğundan antioksidan, anti-inflamatuar, antikanser, antitümör, antimikrobiyal ve antidiyabetik özellikler sağlar. Yüzey fonksiyonlu nanomalzemelere, antioksidanların bağlanmasıyla artan antioksidan aktivite ve biyoyararlanımla sonuçlandığını göstermiştir. GA'nın silika nanopartiküllerinin yüzeyinde başarılı bir şekilde fonksiyonelleştirilmesi, araştırmacılar tarafından etkili bir nano-antioksidan olarak tanımlanmıştır. Kuersetin ve gallik asit ile fonksiyonelleştirilen bimetalik (Ag-Se) nanopartiküller antioksidan, antimikrobiyal ve antitümör ajanlar olarak kullanılmıştır (Scampicchio ve ark., 2006; Mittal ve ark., 2014).

4.2.6. Genistein

Genistein [4',5,7-trihidroksiizoflavon veya 5,7-dihidroksi-3-(4-hidroksifenil) kromen-4-on], soya fasulyesinde bol miktarda bulunan güçlü an-

tioksidan aktiviteye sahip fitoöstrojenik izoflavondur (Spagnuolo ve ark., 2015).

Preklinik çalışmalarda genisteinin antioksidan, antiinflamatuvar, antibakteriyel ve antiviral aktiviteler, anjiyogenez ve östrojenin etkileri ve diyabet ve lipid metabolizması üzerindeki farmakolojik aktiviteler gibi çeşitli biyolojik etkileri bildirilmiştir (Sharifi-Rad J. ve ark., 2021). Bu izoflavonun antioksidan özelliklerinin, özellikle SOD ve CAT dahil olmak üzere antioksidan enzimleri kodlayan genlerin ekspresyonunu indüklemeye yeteneğine bağlı olduğu gösterilmiştir (Park ve ark., 2010).

HT29 insan kolon kanseri hücreleriyle yapılan çalışmalarda, genisteinin küçük (~33 nm) PEG ile elde edilmiş silika nanopartiküllere dahil edilmesinin antioksidan etkilerini önemli ölçüde artırabileceği bulundu. Bu etkiler, endojen CAT ve SOD aktivitelerinin modülasyonu ve H_2O_2 üretimi aracılığıyla sağlandı. Bu, hücre ölümüyle ilişkili iki süreç olan apoptozis ve otofaji indüksiyonuna yol açarken, yalnızca apoptozis serbest genistein tarafından aktive edildi (Pool ve ark., 2018).

Bir başka araştırmada genisteinden sentezlenen karbon noktaları (Genistein-C-Dot) biyoyumluluk, antioksidan ve anti-inflamatuvar etkileri açısından test edilmiş ve genistein-C-noktalarının, test tüpü ve hücre deneylerinde antioksidan özellikler sergilediği gözlenmiştir. Özellikle ana genistein molekülleriyle karşılaştırıldığında, genistein-C noktalarının antioksidan ve anti-inflamatuvar etkileri, muhtemelen C noktalarının yüzeylerindeki işlevsel genistein kalıntılarının varlığından ve düşük bant aralığı enerjisinin elektron süpürmesini kolaylaştırmasından kaynaklanmaktadır (Jaiswal ve ark., 2023).

4.2.7. Lignin

Dünyada selülozdan sonra en bol bulunan ikinci biyopolimer olan lignin, bitkilerde su ve mineralleri taşıma, mekanik destek sağlama ve bitkileri veya odunu kimyasal veya mikrobiyal saldırılardan koruma gibi önemli bir rol oynar. Bunların yanı sıra, kağıt hamuru ve endüstrisinin önemli bir yan ürünü olarak da mevcuttur (Tang Q. ve ark., 2020).

Lignindeki metoksi ve fenolik hidroksil grupları gibi fonksiyonel gruplar, hidrojen bağış yoluyla oksidatif zincir tepkimelerini sonlandırabilir (Majira ve ark., 2019).

Son yıllarda çalışmalar, lignin nanopartikülleri ve hidrojellerinin, ilaç ve gen iletimi, biyolojik görüntüleme gibi biyomedikal uygulamalarda kullanımına odaklanırken (Liu R. ve ark., 2020), nanokompozitlerde an-

tioksidan, anti-UV ve antimikrobiyal özelliklere sahip lignin bazlı nanomalzemeler hazırlanmıştır (Figueiredo ve ark., 2018).

Lu ve arkadaşları, çözücü olarak aseton ve antisolvent olarak süperkritik karbondioksit kullanarak süperkritik antisolvent (SAS) yöntemi ile nanoölçekteki lignini geliştirdiler. Çözünürlük artışı nedeniyle, nanoölçekteki ligninin, lignine göre daha iyi süperoksit radikal temizleme aktivitesi, DPPH• temizleme aktivitesi ve indirgeyici güç gibi birçok antioksidan parametrede artış gösterdiğini belgelemişlerdir (Lu Q. ve ark., 2012).

Bir başka çalışmada ise, alkali çözelti çöktürme yöntemi ile hazırlanan nanoligninin, Serbest Radikal Temizleme (FRS) aktivite analizi sonucu, kontrol örneğine kıyasla 3,3 kat daha yüksek bir aktivite gösterdiğini bulunmuştur. DPPH• giderme deneyine göre de, mikroskobik lignin için IC_{50} değeri $32,21 \pm 0,1$ mg/mL'den nanoskobik lignin için $2,70 \pm 0,17$ mg/mL'ye yükselmiştir; bu da nanoskobik ligninin daha yüksek bir antioksidan aktivitesine sahip olduğunu göstermektedir (Ge ve ark., 2014).

Yearla ve arkadaşı tarafından yapılan bir çalışmada, alkali lignin nanopartikülü (ALNP) ve dioksan lignin nanopartikülü (DLNP) olmak üzere iki farklı lignin nanopartikülü sentezlemiş olup ALNP ve DLNP'lerin orijinal alkali lignin ve dioksan lignin ile karşılaştırıldığında, radikal süpürücü aktivite analizine göre daha yüksek antioksidan aktivite gösterdiği, ek olarak, DLNP'nin, *Escherichia coli* için ALNP'den daha belirgin UV koruması sağlayabildiği belirtilmiştir (Yearla ve Padmasree, 2016).

4.3. Karbon Bazlı Nanomalzemeler

Fullerenler, karbon nanotüpler, grafen, karbon noktaları gibi karbon bazlı malzemeler elektriksel iletkenlikleri, yüksek mukavemetleri, yapıları, elektron afinitesi ve çok yönlülükleri nedeniyle büyük ilgi görmektedir. Güçlü bir serbest radikal temizleyicisi olan fullerenler gibi karbon nanotüpler (Fenoglio ve ark., 2006; Galano, 2008) ve işlevselleştirilmiş grafen (Qiu ve ark., 2014; Xia ve ark., 2016) de önemli bir radikal süpürme aktivitesi göstermiştir. Çok sayıda araştırma, karbon nokta (CD)'ların etkili antioksidanlar olarak kullanılabileceğini kanıtlamıştır (Ji ve ark., 2019).

Nanoteknolojiye dayalı olarak geliştirilen bileşikler, örneğin fulleren adı verilen karbon nanoküreler (C60, C70, C80-C200), tek bir fulleren molekülünde birçok oksijen radikalının olası emilimi nedeniyle önemli bir antioksidan grubunu temsil eder (Bosi ve ark., 2003) ve bu sebeple fullerenler, "radikal süngerler" olarak tanımlanmaktadır (Krusic ve ark., 1991).

Fullerenlerin en bol bulunan formu, küresel bir yapıda düzenlenmiş 60 karbon atomuna sahip buckminsterfulleren C₆₀'tır (Marković ve Trajković, 2008). C₆₀'ın düşük çözünürlüğü biyomedikal uygulamalar için ciddi bir sınırlamadır, fullerenlerin suda çözünür hale getirilmesiyle işlevselleştirilmesi, biyoyararlanımlarını önemli ölçüde artırabilir. Bu amaçla kullanılan yaygın yöntemlerden biri, çeşitli yöntemlerle hidroksil türevlerinin, yani fullerenollerin sentezlenmesidir (Djordjevic ve ark., 2015).

Fullerenoller C₆₀(OH)_n, hepatoprotektif ve radyoprotektif etkiler dahil olmak üzere birçok olumlu biyolojik özellik nedeniyle umut verici toksik olmayan (Sayes ve ark., 2004) nanomalzemeler olarak ortaya çıkmıştır. Fullerenollerin çeşitli in vitro ve in vivo hücresel modelleri oksidatif hasara karşı koruma yeteneği, antioksidan aktivasyonuna ve birçok transkripsiyon faktörünün öldürücü dozlarda eksojen ve endojen ROS'a karşı hayatta kalma etkisine atfedilmiştir (Akhtar ve ark., 2017). Bu aktivitenin çoğu, antioksidan aktivitesinin karbon çekirdeğine bağlı π -bağları ve hidroksi gruplarının varlığından kaynaklandığı düşüncesine dayanarak C₆₀(OH)_n'nin antiradikal özelliklerine atfedilmiştir (Chiang ve ark., 1995). Bu özellik fullerenollerin ksantin/ksantin oksidaz tarafından üretilen süperoksit ile yüksek reaktivitesini, alloksan kaynaklı O₂^{•-} üretiminin inhibisyonunu (Lu L.H. ve ark., 1998), •OH radikallerinin (Yin ve ark., 2009; Grebowski ve ark., 2014), nitrik oksit (Mirkov ve ark., 2004) ve difenil-pikrilhidrazil radikali temizlenmesi ile (Djordjevic ve ark., 2004; Yin ve ark., 2009; Xiong ve ark., 2016) doğrulamıştır.

Fulleren türevinin başka formlarının da, hücreleri H₂O₂ kaynaklı oksidatif hasara karşı koruduğu, mitokondriyal membran potansiyelini stabilize ettiği ve hücre içi ROS üretimini azalttığı bulunmuştur (Yin ve ark., 2009).

Karbon nanotüplerin serbest radikalleri temizleme yeteneği, benzer şekilde yüksek bir elektron afinitesine (yaklaşık 2,65 eV) sahip olması nedeniyle fulleren ile ilişkilidir. Bu nedenle, hem süperoksit hem de hidroksil radikalleri, organik işlevlerin aşılmasına benzer mekanizmalarla yüzeyde kolayca bağlanabilir (Ying Y. ve ark., 2003). Galano, tek duvarlı karbon nanotüplerin (SWNT'ler) serbest radikal temizleyiciler olarak hareket etme yeteneğini modellemek için yoğunluk fonksiyonel teorisi hesaplamalarını kullandı ve nanotübe ilk radikal bağlandıktan sonra, daha fazla eklemenin giderek daha mümkün hale geldiğini buldu; bu, SWNT'lerin serbest radikal süngerleri olarak hareket edebileceğini göstermektedir (Galano, 2008).

4.4. Protein Bazlı Nanopartiküller

Proteinler biyolojik olarak parçalanabilirlikleri, uyumlulukları ve bulunabilirlikleri nedeniyle nanopartikül hazırlama için uygun malzemelerdir. Protein bazlı nanopartiküller, biyoaktif dağıtım uygulamaları için kullanılmıştır. Nanoformülasyonlarda kullanılan proteinler arasında ipek proteinleri (fibroin), soya proteini, β -laktoglobulin ve kazein gibi süt proteinleri, albümin, jelatin, gladin, zein, legumin, 30Kc19, lipoprotein ve ferritin proteinleri bulunur (Numata ve Kaplan, 2010; Li B. ve ark., 2012; Teng ve ark., 2012; Pan K. ve ark., 2014; Verma ve ark., 2018). Çeşitli antioksidanların dağıtımı için kullanılan en temel protein bazlı malzemeler aşağıda özetlenmiştir (Hong ve ark., 2020).

4.4.1. Albümin

Kan plazmasında bulunan bir protein olan albumin, çok yönlü işlevleri ve uygulamaları nedeniyle her zaman dikkate değer bir molekül olmuştur. Albüminin en önemli işlevi dolaşım sistemindedir; eksojen ve endojen ligandların taşınmasına, metabolizmasına ve dağıtımına yardımcı olmaktadır. Ayrıca önemli bir hücre dışı antioksidan olarak hareket etme yeteneğine de sahiptir (Sundar ve ark., 2010). Albümin, biyoyuumluluğu, biyolojik olarak parçalanabilirliği ve immünojen olmaması nedeniyle protein taşıyıcısı olarak kullanılabilir. Proteinde bulunan yüklü gruplar, kapsüllenmiş ilaçların fiziksel olarak hapsedilmesine yardımcı olur (Hong ve ark., 2020).

İnsan serum albümininin (HSA) en önemli biyolojik fonksiyonlarından biri doğal ve sentetik biyoaktif bileşiklere bağlanabilme yeteneğidir (Es-fandfar ve ark., 2016; Nosrati ve ark., 2019). Bu nedenle, bir taşıyıcı olarak HSA, terapötik ve tıbbi özelliklere sahip bitkisel bileşikler gibi maddelerle etkileşim için iyi bir seçenek gibi görünmektedir (Nosrati ve ark., 2019; Pan Z. ve ark., 2019).

Yapılan bir çalışma, hazırlanan kuersetin-HSA nano-kompleksi'nin H_2O_2 'nin neden olduğu oksidatif strese karşı potansiyel koruyucu etkinlik gösterdiğini bildirmiştir. Hücresel analizler, hem kuersetin hem de kuersetin-HSA nano-kompleksinin oksidatif stres kaynaklı hücre ölümü, enzim deaktivasyonu ve omurilik nöronlarının morfolojik değişiklikleri üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğunu ve bu koruyucu etkilerin kuersetin-HSA nano-kompleksinde serbest kuersetine göre daha belirgin olduğunu göstermiştir (Yuan ve ark., 2020).

Diğer bir araştırmada ise, nöron benzeri hücrelerin (SH-SY5Y), silibinin (50 μ g/mL) veya silibinin-HSA nanopartikülleri ile birlikte inkübe edilmesi, hücre canlılığının iyileşmesine, SOD ve CAT aktivasyonuna,

GSH içeriğinin artmasına ve ROS seviyesinin, Kaspaz-3 aktivitesinin ve DNA parçalanmasının azalmasına yol açmıştır. Silibinin-HAS nanopartiküllerinin nöroprotektif ve antioksidan aktivitelerinin serbest silibinine göre daha yüksek olduğu gösterilmiş olup, bu durum albüminin kullanımının silibinin antioksidan etkinliğini artırmak için potansiyel bir formülasyon yaklaşımı olabileceğini göstermektedir (Pan Q. ve ark., 2021).

4.4.2. Jelatin

Jelatin, kemiklerde ve deride bulunan lifli çözünmeyen kollajenin kontrollü hidrolizinden elde edilen doğal bir biyopolimerdir. Biyolojik olarak parçalanabilir, biyouyumlu ve antijenik değildir ve birincil yapılarındaki tanımlanmış amino asit dizisi nedeniyle kolayca yüzey değişikliğine uğrayabilirler (Ninan ve ark., 2011).

Jelatin çeşitli modifiye edilmiş salım yapılarının sentezi için uygun bir biyopolimerdir ve genellikle çeşitli aktif bileşikler için yüksek yükleme kapasitesi sergiler. Jelatin nanopartikülleri, uygulamadan sonra tümör dokusunda hızlı alım ve uzun tutulma süresi sunarak kanser karşıtı ajanlar olarak antioksidan ilaç dağıtımında kullanılmıştır (Elzoghby, 2013). Örneğin, jelatin nanopartikülleri, epigallocateşin gallat, tannik asit, kurkumin ve theaflavin gibi farklı antioksidanları iletmek için bir araç olarak kullanılmıştır (Shutava ve ark., 2009). Jelatin nanokapsüller düşük antioksidan ve antibakteriyel aktivite gösterirken, *Ferula assa-foetida* esansiyel yağı (FAO) FAO içeren jelatin nanokapsüller mükemmel antioksidan ve antibakteriyel aktivite göstermiştir (Jahani ve ark., 2015).

4.4.3. Zein

Mısırdan (*Zea mays* L.) elde edilen bir bitkisel protein olan zein, hidrofilik, hidrofobik ve amfifilik özelliklere sahip biyoaktif maddelerin kapsüllenmesini kolaylaştıran gastro-dirençli ve mukoadhezif bir polimerdir. Zein nanopartikülleri oral uygulama için anti-inflamatuar, antioksidan, antimikrobiyal, antikanser ve antidiyabetik özelliklere sahip farklı biyoaktifleri kapsüllemek için umut verici nanotaşıyıcılardandır (Li J. ve ark., 2018b; Ruan ve ark., 2018; Gagliardi ve ark., 2019; Soe ve ark., 2019; Inchaurreaga ark., 2020; Liu Y. ark., 2020; Meng ve ark., 2021; de Souza Tavares ve ark., 2021).

Zou ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, kuersetin içeren zein nanopartikülleri üretilerek, simüle edilmiş gastrointestinal sistem (GIT) sıvılarına karşı stabilize, biyoerişilebilirlik ve antioksidan aktivite özellikleri incelenmiştir. Çalışma sonucunda serbest kuersetin ile karşılaştırıldığında, kapsüllenmiş kuersetinin daha güçlü bir antioksidan

potansiyel gösterdiği ve hepatoblastoma hücre hattı (HepG2) tarafından hücre içi oksijen reaktif türlerinin üretiminin daha çok azaldığı gözlemlenmiştir (Zou ve ark., 2021).

Huang ve arkadaşları da resveratrol içeren zein nanopartiküllerini simüle edilmiş GIT'e maruz bırakarak 2 ile 7 arasındaki pH aralığındaki değişikliklere karşı kararlılık, 80 °C'de 1 saat boyunca termal işleme dayanıklılık ve ABTS⁺ radikallerini, hücre içi ROS'u ve indirgenmiş demir iyonlarını temizleme yeteneğini göstermiştir (Huang X. ve ark., 2019).

Zein bazlı nanopartiküllerde, rutin, epigallokateşin gallat, piperin, ellagik asit, kurkumin ve kekik esansiyel yağlarını kapsülleyen çalışmalar, bu moleküllerin artmış antioksidan potansiyellerini göstermiştir. Ek olarak, zein bazlı nanopartiküller hastalıkların tedavisi, cilt onarımı, topikal tedaviler ve fonksiyonel gıdalarda biyoaktif bileşiklerin iletilmesi için kullanılabilir (Bilenler ve ark., 2015; Dahiya ve ark., 2018; Zhang ve Han, 2018; de Souza Tavares ve ark., 2021; Meng ve ark., 2021).

4.5. Polisakkarit Bazlı Nanopartiküller

4.5.1. Kitosan

Kitosan (CS), kabukluların dış iskeletlerinden kitinin alkali N-deasetilasyonu ile üretilen doğal bir polisakkarittir. CS, β -(1-4) glikozidik bağlarla bağlanmış glukozamin ve N-asetil glukozamin ünitelerinden oluşur. Karakteristik yapısı gereği CS, biyolojik olarak parçalanabilirlik, biyouyumluluk, toksik olmama, yüksek termal kararlılık, metal şelatlama yeteneği, film oluşturma yeteneği, iyi mekanik özellik de dahil olmak üzere antioksidan ve antibakteriyel aktiviteler gibi yararlı özellikler sağlayan olağanüstü doğal polimerlerden biridir (Correlo ve ark., 2005; Martínez-Camacho ve ark., 2010; Zhang ve Jia, 2010; Malhotra ve ark., 2011; Wu, 2012). Bu olağanüstü özellikleri nedeniyle bir nanotaşıyıcı olarak da popülerlik kazanmıştır (Herdiana ve ark., 2021a).

CS tabanlı formülasyonlar, doğal antioksidanların biyoyararlanımını ve terapötik etkinliğini artırmada umut verici sonuçlar göstermiştir. Yapılan bir çalışma, CS kaplı lipit nanokapsüllerin ve doğal antioksidanlarla yüklenen CSNP'lerin vücuttaki emilimini ve dağılımını önemli ölçüde artırabileceğini ve bunun da gelişmiş antiinflamatuvar ve antikanser aktivitelere yol açabileceğini göstermiştir (Imam ve ark., 2021).

Kitinden türetilen NP'ler, doğal antioksidan özelliklere sahip amino ve hidroksil grupları içerir (Ma J. ve ark., 2021). Bu fonksiyonel gruplar elektron transfer tepkimelerini kolaylaştırır, CSNP'lerin ROS ve serbest

radikalleri temizlemesini ve nötralize etmesini sağlar. CSNP'lerin yüksek yüzey alan/hacim oranı, reaktif türlerle artan temasını teşvik ederek antioksidan aktivitelerini daha da artırır. Hazırlama sırasında parçacık boyutu ve yüzey yükü üzerinde hassas kontrol, oksidatif stresin belirli bölgelerini hedeflemede oldukça önemli olan, optimum biyoyararlanım ve hücre alım sağlar. İçsel antioksidan özellikleri ve özelleştirilebilir hazırlama yöntemleri ile CSNP'ler, antioksidanları iletmek ve oksidatif stresle ilişkili hastalıklarla mücadele etmek için çok yönlü bir platform sağlar (Herdiana ve ark., 2023b).

Yapılan bir çalışmada, başka bir polifenolik antioksidan olan klorojenik asit (CGA), iyonik jelleşme yöntemi ile kitosan nanopartiküllerine kapsüllenmiştir. Bu yapı, CGA'nın serbest radikal temizleme aktivitesinin kısıtlanmasını ve antioksidan aktivitesinin (IC_{50} değeri $92 \pm 5 \mu\text{g/mL}$) kapsüllenmemiş CGA'dan (IC_{50} değeri $89 \pm 3 \mu\text{g/mL}$) daha iyi olmasını sağlamıştır (Nallamuthu ve ark., 2015).

Zıt yükleri nedeniyle kitosan/DNA birliktelikleri, güçlü antioksidan özelliklere sahip bir karotenoid olan astaksantin etkili bir şekilde kapsüllenmesi için nanotaşıyıcılar üretmek amacıyla ilginç bir şekilde kullanılmıştır. Astaksantin nanotaşıyıcılarda etkili bir şekilde kapsüllenmesi, doğrudan DNA'nın istiflenmiş bazlarıyla interkalasyon, oluk bağlama veya elektrostatik etkileşim yoluyla tepkimeye girmesi ve kitosan tarafından oluşturulan hidrofobik mikro alanlara hapsolmesi nedeniyle dir. Elde edilen şeffaf ve homojen astaksantin yüklü DNA/kitosan kolloidleri, Caco-2 hücreleri tarafından kısa sürede hücre alımı artırarak daha güçlü antioksidan aktivite göstermiş, hücre canlılığını %49,9'dan %61,9'a çıkarmıştır ve H_2O_2 kaynaklı oksidatif hücre hasarına karşı etkili olmuştur (sitoprotektif etki). Bununla birlikte aynı derişimde (3,35 nM) serbest astaksantininkinden daha büyük ROS temizleme verimliliği göstermiştir (Wang ve ark., 2017).

4.5.2. Aljinat

Aljinat, *Ascophyllum nodosum*, *Macrocystis pyrifera* ve *Laminaria hyperborea* gibi kahverengi alg türlerinin hücre duvarında bol miktarda bulunan, anyonik ve hidrofilik bir polisakkarittir. Ayrıca *Azotobacter vinelandii* ve *Pseudomonas spp.* gibi farklı bakterilerden de elde edilir (Severino ve ark., 2019).

Biyoyumluluğu, biyolojik olarak parçalanabilirliği ve toksik olmaması nedeniyle, aljinat genellikle nanopartiküller, nanokapsüller, nanofiberler ve nanokaplamaların yanı sıra nanoyapılı iskeleler, membranlar, jeller, boncuklar ve sünger formları üretmek için kullanılır. Çeşitli formlardan üretilmiş bu aljinat bazlı nanomalzemeler, antioksidan ve anti-

mikrobiyal ürünler, ilaç ve gen iletimi, doku mühendisliği, biyosensörler, kanser tedavisi, yara pansumanı gibi çeşitli farmasötik ve biyomedikal uygulamalarda kullanılmak üzere incelenmiştir (Fernando ve ark., 2020; Anand ve Rajinikanth, 2021).

Aljinat nanohidrojel, çoğunlukla çok işlevli çapraz bağlayıcılar kullanılarak hazırlanmış ve mekanik özellikleri ile biyoaktif salım profillerini iyileştirmek için diğer polimerlerle kombinasyon halinde antioksidan iletimi için kullanılmıştır (De Santis ve ark., 2014; Debele ve ark., 2016). Das ve arkadaşları, kurkumin iletimi için boyutu yaklaşık 100 nm olan aljinat-kitosan nanopartiküllerinin geliştirildiğini ve nanopartiküllerin kapsülleme verimliliğinin ise pluronik F127 eklenerek iyileştirildiğini bildirmişlerdir (Das R.K. ve ark., 2010). Başka bir çalışmada, kuersetin yüklü oral yoldan uygulanan aljinat-kitosan NP'lerinin güvenlik profili ve antioksidan özellikleri, bir hayvan modelinde in vivo olarak değerlendirilmiştir. İlginç bir şekilde, NP'lerdeki kitosan miktarının artırılması, mikrozomlarda demir/askorbik asit kaynaklı lipid peroksidasyonuna ve hepatositlerde tert-bütül hidroperoksit oksidatif stresine karşı üstün koruyucu yeteneklere yol açmıştır (Aluani ve ark., 2017). Diğer bir çalışmada ise, bakterisidal bir ilaç olan rifampisin içeren, yüzey aktif madde olarak bal kullanılarak yeşil yöntemle hazırlanan aljinat nanopartikülleri, toksik yan etkiler olmaksızın belirgin antioksidan ve antiinflamatuvar özellikler göstermiştir (Thomas ve ark., 2020).

Benzer şekilde, krosin yüklü aljinat-kitosan NP'leri simüle edilmiş gastrointestinal koşullarda sürekli ve kontrollü salınım, antioksidan aktivite ve antikanser özellikler göstermiştir (Rahaiee ve ark., 2017).

4.5.3. Nişasta Nanopartikülleri

Nişasta, genellikle fotosentezden elde edilen enerjiyi korumak için bitki amiloplastlarında sentezlenen en bol bulunan biyopolimerlerden biridir. Doğal nişastanın çözünürlüğü, işlevselliği ve çeşitli işleme koşullarına toleransı oldukça zayıftır (Chavan ve ark., 2022). Nanoteknoloji kullanılarak işlenen nişasta bazlı nanomalzemeler, bu sınırlamalara çözüm sunmakta, benzersiz ve üstün fizikokimyasal özellikler sergilemektedir. Küçük parçacık boyutu ve geniş özgül yüzey alanı ile nano boyuttaki nişasta, yüzeyinde nişasta bazlı nanomalzemeleri modifiye etmek için kullanılabilen çok sayıda aktif hidroksil grubu sunar ve böylece nişastanın doğasında bulunan dezavantajları giderir (Moradi ve ark., 2019).

Yapılan bir çalışmada, hafif alkali hidroliz ve ultrasonikasyon işlemi kullanılarak at kestanesi, su kestanesi ve lotus sapından nişasta nano parçacıkları başarıyla sentezlenmiş ve sentezlenen nişasta nano

parçacıklarının artan viskozite ve iyi antioksidan özelliklerle, daha iyi termal kararlılığa sahip olduğu bulunmuştur (Ahmad ve ark., 2020).

Bitkilerdeki ikincil metabolitler olan polifenoller güçlü antioksidan kapasitelere ve potansiyel terapötik özelliklere sahiptir, ancak oral biyoyararlanımları düşük, stabiliteyi zayıf ve barsak emilimleri ise sınırlıdır. Bu da fizyokimyasal sınırlamaların üstesinden gelmek ve stabilitesini, biyoyararlanılabilirliğini ve aktif fenolik fitokimyasalların kontrollü salımını artırmak için hedeflenen NP tabanlı taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesine sebep olmuştur. Bu amaçla Liu ve arkadaşları, (+)-kateşin, (-)-epikateşin, (-)-epigallokateşin-3-gallat ve proantosiyanidinlerin yüklenebileceği biyoyumlu nişasta NP bazlı bir nanotaşıyıcı geliştirmiş ve antioksidan potansiyelini iyonik güç, yüksek sıcaklık ve ultraviyole radyasyon gibi farklı koşullar altında incelemişlerdir. Polifenol yüklü nişasta-NP'lerin, belirgin bir kümelenme olmaksızın monodispers küresel yapılar sergilediği belirlenmiş ve serbest polifenoller UV radyasyona duyarlıyken nişasta-NP'lere yüklü polifenollerin aynı koşullar altında antioksidan aktivitelerini koruduğu saptanmıştır. Ayrıca DPPH* süpürücü aktiviteleri, yüklü polifenollerin iyonik kuvvete, ısıtmaya ve ultraviyole radyasyona maruz kaldıklarında serbest polifenollere göre daha kararlı olduklarını göstermiştir. Ek olarak, polifenol yüklü nişasta-NP'ler, metil tiyazolil tetrazolyum testi sonucu düşük sitotoksikite ve iyi biyoyumluluk göstermişlerdir (Liu C. ve ark., 2016).

5. NANOANTIOKSİDAN UYGULAMALARINDA TOKSİSİTE ENDİŞELERİ

Nanoantioksidan bazlı tedaviler, laboratuvarlarda ümit verici sonuçlar göstermiş olsa da, klinik uygulamalarda kullanılmadan önce hala aşılması gereken bazı engeller vardır. Bu engeller arasında terapilerde ve günlük yaşamda nanopartiküllerin uygulanmasıyla ortaya çıkan ciddi toksisitelerin önlenmesi ve hafifletilmesinde antioksidanların etkileri hakkında hala tam kapsamlı çalışmaların olmamasıdır.

Laboratuvarda sentezlenen nanoantioksidanların, özellikle uzun süreli tedaviler için güvenliklerini sağlamak amacıyla, yararlı ve zararlı özelliklerinin belirlenip analiz edilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu bağlamda, yapılan in vitro çalışmalara ek olarak nanoantioksidanların in vivo çalışmalarla da değerlendirilmesi gerekmektedir. Terapötik nanoantioksidanlar için etkili uygulama stratejilerinin ve doğru, güvenilir yeni antioksidan aktivite testlerinin geliştirilmesi hayati önem taşımaktadır. Örneğin, farklı şekil ve boyutlardaki seryum nanopartiküllerinin (nanoceria) terapötik etkinliğe sahip olduğunu gösteren birkaç in vitro ve in vivo hayvan çalışması bulunmaktadır. Sıçanlarla yapılan in vivo bir

çalışmada seryum nanopartiküllerin organizmadan atılımı oldukça yavaş olduğundan vücutta birikimi sonucu toksik etki ile karşılaşılacağı belirtilmiş ve bunu gidermek amacıyla seryum nanopartiküllerinin silika nanopartiküllerinin yüzeyine immobilize edilmesiyle yeni nano-seryum taşıyıcılar geliştirilmiştir. Geliştirilen bu nanopartiküllerin antiinflamatuar ve antioksidan etkinlikleri zatürelı sıçanlarda araştırılmış ve nano-seryum taşıyıcıların akciğer doku hasarını, kan ve akciğer dokusunda ROS üretimini ve IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu azaltmada oldukça iyi bir etkinlik gösterdiği belirlenmiştir (Serebrovska ve ark., 2017).

Fulleren türevlerinin çözeltilerde güçlü antioksidanlar olarak hareket ettiği çalışmalarla gösterilmiş olsa da, antioksidan özellikleriyle ilgili hücre kültürleri vb. üzerinde elde edilen veriler tartışmalıdır. Bazı çalışmalar fullerenlerin antioksidan etkisini doğrularken, diğerleri fullerenlerle tedavi edilen hücrelerin hayvanlarda oksidatif stres belirtileri gösterdiğini ifade etmektedir (Sayes ve ark., 2004; Sanjay, 2020).

Başka bir çalışmada ortopedik implant malzemesi olarak sıklıkla kullanılan TiO_2 nanopartiküllerinin insan iskeletinin fizyolojik süreci gereği büyümesi ve yeniden şekillenmesinde etkili osteoblast hücreleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. 24 ve 48 saatlik TiO_2 NP maruziyeti sonucunda zamana ve derişime bağılı olarak hücre ölümünde artış, toplam antioksidan kapasitede azalma, SOD ve alkalen fosfataz (ALP) seviyelerinde azalma ve $\text{O}_2^{\cdot-}$ oluşumunda artış gözlemlenmiştir (Niska ve ark., 2015).

Özetle hayvanlarla yapılan in vivo çalışmalarda kalsiyum, titanyum dioksit, çınko oksit, demir oksit, bakır oksit, gümüş ve altın gibi çeşitli nanopartiküllerin birçok terapötik etkinliğe sahip olduğu bildirilmekte ancak buna ek olarak vücutta aşırı birikimleri sonucu oksidatif stresı tetikleyerek hem çeşitli biyomoleküllerde ve hücrese yapılar da hem de karaciğer, böbrek gibi çeşitli organlarda hasara ve metabolik dengesizliklere neden olabileceği belirtilmiştir (Mihailovic ve ark., 2021). Dahası hiçbir klinik çalışma bunların insan hastalıklarının tedavisinde kullanımını da onaylamamıştır (Sadidi ve ark., 2020).

NP kaynaklı toksisiteler ve bunların zararlı etki mekanizmaları (Bahadar ve ark., 2016; Khadanga ve Mishra, 2024) ile ilgili derleme makaleleri yayınlanmış olmakla birlikte, vitaminler, mineraller, doğal bileşikler veya bitki özleri gibi antioksidan bileşikler kullanılarak sentezlenen NP'lerin olumlu etkileri de bildirilmiştir (Eftekharı ve ark., 2018; Li C.W. ve ark., 2020). Fitoantioksidan kullanılarak işlevselleştirilmiş NP'lerin antioksidan potansiyeli iyi belgelenmiş olsa da araştırmaların çoğu in vitro yürütülmüştür. Flavonoidler ve fenoller gibi biyoaktif maddeler, bu

NP'lerin antioksidan etkileriyle yakından ilişkili olup kullanılan bitkinin dikkatlice seçilmesi önerilmektedir. NP'lere bir alternatif olarak fitoantioksidan fonksiyonlandırılmış NP'ler kullanılabilir; ancak bunlar için de yüksek kaliteli toksisite çalışmalarının yapılması gereklidir.

KAYNAKÇA

- Abuzreda, A. (2023). Toxicity of iron oxide nanoparticles, on antioxidant enzymes and free radicals in male rats. *Materials Science and Nanotechnology*, 7(2), 140.
- Adwas, A. A., Elsayed, A., Azab, A. E., & Quwaydir, F. A. (2019). Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body. *Journal of Applied Biotechnology and Bioengineering*, 6(1), 43-47.
- Agbadua, O. G., Kúsz, N., Berkecz, R., Gáti, T., Tóth, G., & Hunyadi, A. (2022). Oxidized resveratrol metabolites as potent antioxidants and xanthine oxidase inhibitors. *Antioxidants*, 11(9), 1832.
- Ahamad Tarmizi, A. A., Nik Ramli, N. N., Adam, S. H., Abdul Mutalib, M., Mokhtar, M. H., & Tang, S. G. H. (2023). Phytofabrication of selenium nanoparticles with *Moringa oleifera* (MO-SeNPs) and exploring its antioxidant and antidiabetic potential. *Molecules*, 28(14), 5322.
- Ahmad, M., Gani, A., Hassan, I., Huang, Q., & Shabbir, H. (2020). Production and characterization of starch nanoparticles by mild alkali hydrolysis and ultra-sonication process. *Scientific Reports*, 10(1), 3533.
- Akhtar, M. J., Ahamed, M., Alhadlaq, H. A., & Alshamsan, A. (2017). Mechanism of ROS scavenging and antioxidant signalling by redox metallic and fullerene nanomaterials: Potential implications in ROS associated degenerative disorders. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1861(4), 802-813.
- Akhtar, M. J., Ahamed, M., Alhadlaq, H. A., Khan, M. M., & Alrokayan, S. A. (2015). Glutathione replenishing potential of CeO₂ nanoparticles in human breast and fibrosarcoma cells. *Journal of Colloid and Interface Science*, 453, 21-27.
- Alam, M. M., Abdullah, K. M., Singh, B. R., Naqvi, A. H., & Naseem, I. (2016). Ameliorative effect of quercetin nanorods on diabetic mice: mechanistic and therapeutic strategies. *RSC Advances*, 6(60), 55092-55103.
- Al-Radadi, N. S. (2023). Ephedra mediated green synthesis of gold nanoparticles (AuNPs) and evaluation of its antioxidant, antipyretic, anti-asthmatic, and antimicrobial properties. *Arabian Journal of Chemistry*, 16(1), 104353.
- Aluani, D., Tzankova, V., Kondeva-Burdina, M., Yordanov, Y., Nikolova, E., Odzhakov, F., ... & Yoncheva, K. (2017). Evaluation of biocompatibility and antioxidant efficiency of chitosan-alginate nanoparticles loaded with quercetin. *International Journal of Biological Macromolecules*, 103, 771-782.
- Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., & Aggarwal, B. B. (2007). Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Molecular Pharmaceutics*, 4(6), 807-818.
- Anand, S., & Rajinikanth, P. S. (2021). Alginate-based nanomaterials in drug delivery applications. In *Biopolymer-based Nanomaterials in Drug Delivery and Biomedical Applications*. Editors Bera H., Hossain C. M., Saha S. (Cambridge, Massachusetts, US: Academic Press), 339-364.

- Ariga, K., Minami, K., Ebara, M., & Nakanishi, J. (2016). What are the emerging concepts and challenges in NANO? Nanoarchitectonics, hand-operating nanotechnology and mechanobiology. *Polymer Journal*, 48(4), 371-389.
- Arriagada, F., Günther, G., & Morales, J. (2020). Nanoantioxidant-based silica particles as flavonoid carrier for drug delivery applications. *Pharmaceutics*, 12(4), 302.
- Bahadar, H., Maqbool, F., Niaz, K., & Abdollahi, M. (2016). Toxicity of nanoparticles and an overview of current experimental models. *Iranian Biomedical Journal*, 20(1), 1-11.
- Banavar, S., Deshpande, A., Sur, S., & Andreescu, S. (2021). Ceria nanoparticle theranostics: Harnessing antioxidant properties in biomedicine and beyond. *Journal of Physics: Materials*, 4(4), 042003.
- BarathManiKanth, S., Kalishwaralal, K., Sriram, M., Pandian, S. R. K., Youn, H. S., Eom, S., & Gurunathan, S. (2010). Anti-oxidant effect of gold nanoparticles restrains hyperglycemic conditions in diabetic mice. *Journal of Nanobiotechnology*, 8(1), 16.
- Betbeder, D., Lipka, E., Howsam, M., & Carpentier, R. (2015). Evolution of availability of curcumin inside poly-lactic-co-glycolic acid nanoparticles: Impact on antioxidant and antinitrosant properties. *International Journal of Nanomedicine*, 5355-5366.
- Bhattacharya, K., Gogoi, B., Buragohain, A. K., & Deb, P. (2014). Fe2O3/C nanocomposites having distinctive antioxidant activity and hemolysis prevention efficiency. *Materials Science and Engineering: C*, 42, 595-600.
- Bilenler, T., Gokbulut, I., Sislioglu, K., & Karabulut, I. (2015). Antioxidant and antimicrobial properties of thyme essential oil encapsulated in zein particles. *Flavour and Fragrance Journal*, 30(5), 392-398.
- Birinci, Y., Niazi, J. H., Aktay-Çetin, O., & Basaga, H. (2020). Quercetin in the form of a nano-antioxidant (QTiO₂) provides stabilization of quercetin and maximizes its antioxidant capacity in the mouse fibroblast model. *Enzyme and Microbial Technology*, 138, 109559.
- Bitencourt, P. E. (2020). Nanoparticle formulation of *Syzygium cumini*, antioxidants, and diabetes: biological activities of *S. cumini* nanoparticles. In *Diabetes* (pp. 343-350). Academic Press.
- Bosi, S., Da Ros, T., Spalluto, G., & Prato, M. (2003). Fullerene derivatives: an attractive tool for biological applications. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38(11-12), 913-923.
- Byrappa, K., Ohara, S., & Adschiri, T. (2008). Nanoparticles synthesis using supercritical fluid technology-towards biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(3), 299-327.
- Cao, G. J., Jiang, X., Zhang, H., Zheng, J., Croley, T. R., & Yin, J. J. (2017). Exploring the activities of ruthenium nanomaterials as reactive oxygen species scavengers. *Journal of Environmental Science and Health, Part C*, 35(4), 223-238.

- Carlotti, M. E., Sapino, S., Ugazio, E., Gallarate, M., & Morel, S. (2012). Resveratrol in solid lipid nanoparticles. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 33(4), 465-471.
- Cartiera, M. S., Ferreira, E. C., Caputo, C., Egan, M. E., Caplan, M. J., & Saltzman, W. M. (2010). Partial correction of cystic fibrosis defects with PLGA nanoparticles encapsulating curcumin. *Molecular Pharmaceutics*, 7(1), 86-93.
- Chakravarty, P., Famili, A., Nagapudi, K., & Al-Sayah, M. A. (2019). Using supercritical fluid technology as a green alternative during the preparation of drug delivery systems. *Pharmaceutics*, 11(12), 629.
- Chavan, P., Sinhmar, A., Sharma, S., Dufresne, A., Thory, R., Kaur, M., ... & Nain, V. (2022). Nanocomposite starch films: A new approach for biodegradable packaging materials. *Starch-Stärke*, 74(5-6), 2100302.
- Chen, G., Roy, I., Yang, C., & Prasad, P. N. (2016). Nanochemistry and nanomedicine for nanoparticle-based diagnostics and therapy. *Chemical Reviews*, 116(5), 2826-2885.
- Chen, J., Patil, S., Seal, S., & McGinnis, J. F. (2006). Rare earth nanoparticles prevent retinal degeneration induced by intracellular peroxides. *Nature Nanotechnology*, 1(2), 142-150.
- Chen, T., Luo, W., Wu, G., Wu, L., Huang, S., Li, J., ... & Liang, G. (2019). A novel MyD88 inhibitor LM9 prevents atherosclerosis by regulating inflammatory responses and oxidative stress in macrophages. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 370, 44-55.
- Chen, T., Zou, H., Wu, X., Liu, C., Situ, B., Zheng, L., & Yang, G. (2018). Nanozymatic antioxidant system based on MoS₂ nanosheets. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 10(15), 12453-12462.
- Chen, X., Zou, L. Q., Niu, J., Liu, W., Peng, S. F., & Liu, C. M. (2015). The stability, sustained release and cellular antioxidant activity of curcumin nanoliposomes. *Molecules*, 20(8), 14293-14311.
- Chen, Y., Zhang, H., Yang, J., & Sun, H. (2015). Improved antioxidant capacity of optimization of a self-microemulsifying drug delivery system for resveratrol. *Molecules*, 20(12), 21167-21177.
- Chiang, L. Y., Lu, F. J., & Lin, J. T. (1995). Free radical scavenging activity of water-soluble fullerenols. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (12), 1283-1284.
- Chouke, P. B., Shrirame, T., Potbhare, A. K., Mondal, A., Chaudhary, A. R., Mondal, S., ... & Chaudhary, R. G. (2022). Bioinspired metal/metal oxide nanoparticles: A road map to potential applications. *Materials Today Advances*, 16, 100314.
- Correlo, V. M., Boesel, L. F., Bhattacharya, M., Mano, J. F., Neves, N. M., & Reis, R. L. (2005). Properties of melt processed chitosan and aliphatic polyester blends. *Materials Science and Engineering: A*, 403(1-2), 57-68.

- Czochara, R., Kusio, J., & Litwinienko, G. (2017). Fullerene C60 conjugated with phenols as new hybrid antioxidants to improve the oxidative stability of polymers at elevated temperatures. *RSC Advances*, 7(70), 44021-44025.
- Dahiya, S., Rani, R., Dhingra, D., Kumar, S., & Dilbaghi, N. (2018). Conjugation of epigallocatechin gallate and piperine into a zein nanocarrier: Implication on antioxidant and anticancer potential. *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, 9(3), 035011.
- Das, M., & Chatterjee, S. (2019). Green synthesis of metal/metal oxide nanoparticles toward biomedical applications: Boon or bane. In Shukla A.K., Iravani S., editors. *Green Synthesis, Characterization, and Applications of Nanoparticles* (pp. 265-301). Elsevier Health Sciences; London, UK.
- Das, M., Patil, S., Bhargava, N., Kang, J. F., Riedel, L. M., Seal, S., & Hickman, J. J. (2007). Auto-catalytic ceria nanoparticles offer neuroprotection to adult rat spinal cord neurons. *Biomaterials*, 28(10), 1918-1925.
- Das, R. K., Kasoju, N., & Bora, U. (2010). Encapsulation of curcumin in alginate-chitosan-pluronic composite nanoparticles for delivery to cancer cells. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 6(1), 153-160.
- Das, S., Mandal, A. K., Ghosh, A., Panda, S., Das, N., & Sarkar, S. (2008). Nanoparticulated quercetin in combating age related cerebral oxidative injury. *Current Aging Science*, 1(3), 169-174.
- Dastmalchi, N., Baradaran, B., Latifi-Navid, S., Safaralizadeh, R., Khojasteh, S. M. B., Amini, M., ... & Lotfinejad, P. (2020). Antioxidants with two faces toward cancer. *Life Sciences*, 258, 118186.
- De Santis, S., Diociaiuti, M., Cametti, C., & Masci, G. (2014). Hyaluronic acid and alginate covalent nanogels by template cross-linking in polyion complex micelle nanoreactors. *Carbohydrate Polymers*, 101, 96-103.
- de Souza Tavares, W., Pena, G. R., Martin-Pastor, M., & de Sousa, F. F. O. (2021). Design and characterization of ellagic acid-loaded zein nanoparticles and their effect on the antioxidant and antibacterial activities. *Journal of Molecular Liquids*, 341, Article 116915.
- Debele, T. A., Mekuria, S. L., & Tsai, H. C. (2016). Polysaccharide based nanogels in the drug delivery system: Application as the carrier of pharmaceutical agents. *Materials Science and Engineering: C*, 68, 964-981.
- Di Bella, D., Ferreira, J. P., Silva, R. D. N. O., Echem, C., Milan, A., Akamine, E. H., ... & Rodrigues, S. F. (2021). Gold nanoparticles reduce inflammation in cerebral microvessels of mice with sepsis. *Journal of Nanobiotechnology*, 19(1), 52.
- Djordjevic, A., Canadanovic-Brunet, J. M., Vojinovic-Miloradov, M., & Bogdanovic, G. (2004). Antioxidant properties and hypothetic radical mechanism of fulleranol C₆₀(OH)₂₄. *Oxidation Communications*, 27(4), 806-812.

- Djordjevic, A., Srdjenovic, B., Seke, M., Petrovic, D., Injac, R., & Mrdjanovic, J. (2015). Review of synthesis and antioxidant potential of fullerene nanoparticles. *Journal of Nanomaterials*, 2015(1), 567073.
- Doane, T. L., & Burda, C. (2012). The unique role of nanoparticles in nanomedicine: imaging, drug delivery and therapy. *Chemical Society Reviews*, 41(7), 2885-2911.
- Doridot, L., Jeljeli, M., Chêne, C., & Batteux, F. (2019). Implication of oxidative stress in the pathogenesis of systemic sclerosis via inflammation, autoimmunity and fibrosis. *Redox Biology*, 25, 101122.
- Dowlath, M. J. H., Musthafa, S. A., Khalith, S. M., Varjani, S., Karuppannan, S. K., Ramanujam, G. M., ... & Ravindran, B. (2021). Comparison of characteristics and biocompatibility of green synthesized iron oxide nanoparticles with chemical synthesized nanoparticles. *Environmental Research*, 201, 111585.
- Drzeżdżon, J., Jacewicz, D., & Chmurzyński, L. (2018). The impact of environmental contamination on the generation of reactive oxygen and nitrogen species—Consequences for plants and humans. *Environment International*, 119, 133-151.
- Du, G. J., Zhang, Z., Wen, X. D., Yu, C., Calway, T., Yuan, C. S., & Wang, C. Z. (2012). Epigallocatechin Gallate (EGCG) is the most effective cancer chemopreventive polyphenol in green tea. *Nutrients*, 4(11), 1679-1691.
- Du, L., Suo, S., Wang, G., Jia, H., Liu, K. J., Zhao, B., & Liu, Y. (2013). Mechanism and cellular kinetic studies of the enhancement of antioxidant activity by using surface-functionalized gold nanoparticles. *Chemistry—A European Journal*, 19(4), 1281-1287.
- Duraisamy, N. K., Periakaruppan, R., Abed, S. A., Al-Dayyan, N., Dhanasekaran, S., & Aldhayyan, S. H. A. (2023). Production and characterization of Azadirachta indica-mediated SiO₂ nanoparticles and an evaluation of their antioxidant and antimicrobial activities. *Silicon*, 15(15), 6663-6671.
- Eftekhari, A., Dizaj, S. M., Chodari, L., Sunar, S., Hasanzadeh, A., Ahmadian, E., & Hasanzadeh, M. (2018). The promising future of nano-antioxidant therapy against environmental pollutants induced-toxicities. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 103, 1018-1027.
- Elzoghby, A. O. (2013). Gelatin-based nanoparticles as drug and gene delivery systems: Reviewing three decades of research. *Journal of Controlled Release*, 172(3), 1075-1091.
- Enes, R. F., Farinha, A. S., Tome, A. C., Cavaleiro, J. A., Amorati, R., Petrucci, S., & Pedulli, G. F. (2009). Synthesis and antioxidant activity of [60] fullerene–flavonoid conjugates. *Tetrahedron*, 65(1), 253-262.
- Enes, R. F., Tomé, A. C., Cavaleiro, J. A., Amorati, R., Fumo, M. G., Pedulli, G. F., & Valgimigli, L. (2006). Synthesis and antioxidant activity of [60] fullerene–BHT conjugates. *Chemistry—A European Journal*, 12(17), 4646-4653.

- Esfandfar, P., Falahati, M., & Saboury, A. (2016). Spectroscopic studies of interaction between CuO nanoparticles and bovine serum albumin. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 34(9), 1962-1968.
- Estevez, A. Y., Pritchard, S., Harper, K., Aston, J. W., Lynch, A., Lucky, J. J., ... & Erlichman, J. S. (2011). Neuroprotective mechanisms of cerium oxide nanoparticles in a mouse hippocampal brain slice model of ischemia. *Free Radical Biology and Medicine*, 51(6), 1155-1163.
- Fakhri, A., & Nejad, P. A. (2016). Antimicrobial, antioxidant and cytotoxic effect of Molybdenum trioxide nanoparticles and application of this for degradation of ketamine under different light illumination. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 159, 211-217.
- Fan, Y., Liu, Y., Gao, L., Zhang, Y., & Yi, J. (2018). Improved chemical stability and cellular antioxidant activity of resveratrol in zein nanoparticle with bovine serum albumin-caffeic acid conjugate. *Food Chemistry*, 261, 283-291.
- Feng, S., Qu, Y., Chu, B., Chen, X., Yang, Z., Li, P., ... & Qian, Z. (2022). Novel gold-platinum nanoparticles serve as broad-spectrum antioxidants for attenuating ischemia-reperfusion injury of the kidney. *Kidney International*, 102(5), 1057-1072.
- Fenoglio, I., Tomatis, M., Lison, D., Muller, J., Fonseca, A., Nagy, J. B., & Fubini, B. (2006). Reactivity of carbon nanotubes: free radical generation or scavenging activity?. *Free Radical Biology and Medicine*, 40(7), 1227-1233.
- Fernando, I. P. S., Lee, W., Han, E. J., & Ahn, G. (2020). Alginate-based nanomaterials: Fabrication techniques, properties, and applications. *Chemical Engineering Journal*, 391, 123823.
- Ferreira, C. A., Ni, D., Rosenkrans, Z. T., & Cai, W. (2018). Scavenging of reactive oxygen and nitrogen species with nanomaterials. *Nano Research*, 11(10), 4955-4984.
- Fessi, H. P. F. D., Puisieux, F., Devissaguet, J. P., Ammoury, N., & Benita, S. (1989). Nanocapsule formation by interfacial polymer deposition following solvent displacement. *International Journal of Pharmaceutics*, 55(1), R1-R4.
- Figueiredo, P., Lintinen, K., Hirvonen, J. T., Kostiainen, M. A., & Santos, H. A. (2018). Properties and chemical modifications of lignin: Towards lignin-based nanomaterials for biomedical applications. *Progress in Materials Science*, 93, 233-269.
- Flieger, J., Flieger, W., Baj, J., & Maciejewski, R. (2021a). Antioxidants: Classification, natural sources, activity/capacity measurements, and usefulness for the synthesis of nanoparticles. *Materials*, 14(15), 4135.
- Flieger, J., Franus, W., Panek, R., Szymańska-Chargot, M., Flieger, W., Flieger, M., & Kołodziej, P. (2021b). Green synthesis of silver nanoparticles using natural extracts with proven antioxidant activity. *Molecules*, 26(16), 4986.

- Frei, B., & Higdon, J. V. (2003). Antioxidant activity of tea polyphenols in vivo: evidence from animal studies. *The Journal of Nutrition*, 133(10), 3275S-3284S.
- Gagliardi, A., Bonacci, S., Paolino, D., Celia, C., Procopio, A., Fresta, M., & Cosco, D. (2019). Paclitaxel-loaded sodium deoxycholate-stabilized zein nanoparticles: Characterization and in vitro cytotoxicity. *Heliyon*, 5(9).
- Galano, A. (2008). Carbon nanotubes as free-radical scavengers. *The Journal of Physical Chemistry C*, 112(24), 8922-8927.
- Gatto, F., Moglianetti, M., Pompa, P. P., & Bardi, G. (2018). Platinum nanoparticles decrease reactive oxygen species and modulate gene expression without alteration of immune responses in THP-1 monocytes. *Nanomaterials*, 8(6), 392.
- Ge, Y., Wei, Q., & Li, Z. (2014). Preparation and evaluation of the free radical scavenging activities of nanoscale lignin biomaterials. *BioResources*, 9(4), 6699-6706.
- Ghaderi, S., Ghanbarzadeh, S., & Hamishehkar, H. (2014). Evaluation of different methods to produce nanoparticle containing gammaoryzanol for potential use in food fortification. *Pharmaceutical Sciences*, 20(4), 130-134.
- Ghanizadeh, A. (2012). Gold nanoparticles and lipoic acid as a novel anti-inflammatory treatment for autism, a hypothesis. *Journal of Medical Hypotheses and Ideas*, 6(1), 40-43.
- Ghosh, A., Mandal, A. K., Sarkar, S., Panda, S., & Das, N. (2009). Nanoencapsulation of quercetin enhances its dietary efficacy in combating arsenic-induced oxidative damage in liver and brain of rats. *Life Sciences*, 84(3-4), 75-80.
- Giam, B., Kaye, D. M., & Rajapakse, N. W. (2016). Role of renal oxidative stress in the pathogenesis of the cardiorenal syndrome. *Heart, Lung and Circulation*, 25(8), 874-880.
- Goel, A., Kunnumakkara, A. B., & Aggarwal, B. B. (2008). Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. *Biochemical Pharmacology*, 75(4), 787-809.
- González-Arceo, M., Gómez-Zorita, S., Aguirre, L., & Portillo, M. P. (2021). Effect of microalgae and macroalgae extracts on non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*, 13(6), 2017.
- Gramatyka, M. (2022). The Radioprotective Activity of Resveratrol-Metabolomic Point of View. *Metabolites*, 12(6), 478.
- Grebowski, J., Krokosz, A., Konarska, A., Wolszczak, M., & Puchala, M. (2014). Rate constants of highly hydroxylated fullerene C60 interacting with hydroxyl radicals and hydrated electrons. Pulse radiolysis study. *Radiation Physics and Chemistry*, 103, 146-152.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. (1989). (2nd Edn.), Free Radicals in Biology and Medicine, Clarendon Press, Oxford.
- Halliwell, B. (1990). How to characterize a biological antioxidant. *Free Radical Research Communications*, 9(1), 1-32.

- Hanasaki, Y., Ogawa, S., & Fukui, S. (1994). The correlation between active oxygens scavenging and antioxidative effects of flavonoids. *Free Radical Biology and Medicine*, 16(6), 845-850.
- Hao, C., Qu, A., Xu, L., Sun, M., Zhang, H., Xu, C., & Kuang, H. (2018). Chiral molecule-mediated porous Cu x O nanoparticle clusters with antioxidation activity for ameliorating Parkinson's disease. *Journal of the American Chemical Society*, 141(2), 1091-1099.
- Havsteen, B. J. B. P. (1983). Flavonoids, a class of natural products of high pharmacological potency. *Biochemical Pharmacology*, 32(7), 1141-1148.
- He, W., Zhou, Y. T., Wamer, W. G., Hu, X., Wu, X., Zheng, Z., ... & Yin, J. J. (2013). Intrinsic catalytic activity of Au nanoparticles with respect to hydrogen peroxide decomposition and superoxide scavenging. *Biomaterials*, 34(3), 765-773.
- Henriksen-Lacey, M., Carregal-Romero, S., & Liz-Marzan, L. M. (2017). Current challenges toward in vitro cellular validation of inorganic nanoparticles. *Bioconjugate Chemistry*, 28(1), 212-221.
- Herdiana, Y., Husni, P., Nurhasanah, S., Shamsuddin, S., & Wathoni, N. (2023b). Chitosan-based nano systems for natural antioxidants in breast cancer therapy. *Polymers*, 15(13), 2953.
- Herdiana, Y., Wathoni, N., Shamsuddin, S., Joni, I. M., & Muchtaridi, M. (2021a). Chitosan-based nanoparticles of targeted drug delivery system in breast cancer treatment. *Polymers*, 13(11), 1717.
- Herlekar, M., Barve, S., & Kumar, R. (2014). Plant-mediated green synthesis of iron nanoparticles. *Journal of Nanoparticles*, 2014(1), 140614.
- Hermund, D. B. (2018). Antioxidant properties of seaweed-derived substances. In *Bioactive Seaweeds for Food Applications* (pp. 201-221). Academic Press.
- Hikosaka, K., Kim, J., Kajita, M., Kanayama, A., & Miyamoto, Y. (2008). Platinum nanoparticles have an activity similar to mitochondrial NADH: ubiquinone oxidoreductase. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 66(2), 195-200.
- Hong, S., Choi, D. W., Kim, H. N., Park, C. G., Lee, W., & Park, H. H. (2020). Protein-based nanoparticles as drug delivery systems. *Pharmaceutics*, 12(7), 604.
- Hosseini, A., Sharifi, A. M., Abdollahi, M., Najafi, R., Baeceri, M., Rayegan, S., ... & Safa, M. (2015). Cerium and yttrium oxide nanoparticles against lead-induced oxidative stress and apoptosis in rat hippocampus. *Biological Trace Element Research*, 164(1), 80-89.
- Huang, C. Y., Hu, R. C., Li, J., Chen, B. B., & Dai, A. G. (2021). α 1-Antitrypsin alleviates inflammation and oxidative stress by suppressing autophagy in asthma. *Cytokine*, 141, 155454.
- Huang, X., Liu, Y., Zou, Y., Liang, X., Peng, Y., McClements, D. J., & Hu, K. (2019). Encapsulation of resveratrol in zein/pectin core-shell nanoparticles: Stability, bioaccessibility, and antioxidant capacity after simulated gastrointestinal digestion. *Food Hydrocolloids*, 93, 261-269.

- Huber, D. L. (2005). Synthesis, properties, and applications of iron nanoparticles. *Small*, 1(5), 482-501.
- Hussain, M., Ceccarelli, R., Marchisio, D. L., Fino, D., Russo, N., & Geobaldo, F. (2010). Synthesis, characterization, and photocatalytic application of novel TiO₂ nanoparticles. *Chemical Engineering Journal*, 157(1), 45-51.
- Imam, S. S., Alshehri, S., Ghoneim, M. M., Zafar, A., Alsaidan, O. A., Alruwaili, N. K., ... & Rizwanullah, M. (2021). Recent advancement in chitosan-based nanoparticles for improved oral bioavailability and bioactivity of phytochemicals: Challenges and perspectives. *Polymers*, 13(22), 4036.
- Inchaurraga, L., Martínez-López, A. L., Martín-Arbella, N., & Irache, J. M. (2020). Zein-based nanoparticles for the oral delivery of insulin. *Drug Delivery and Translational Research*, 10(6), 1601-1611.
- Iravani, S., Korbekandi, H., Mirmohammadi, S. V., & Zolfaghari, B. (2014). Synthesis of silver nanoparticles: chemical, physical and biological methods. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 9(6), 385-406.
- Jaguezeski, A. M., Gündel, S. S., Favarin, F. R., Gündel, A., Souza, C. F., Baldissera, M. D., ... & Da Silva, A. S. (2019). Low-dose curcumin-loaded Eudragit L-100-nanocapsules in the diet of dairy sheep increases antioxidant levels and reduces lipid peroxidation in milk. *Journal of Food Biochemistry*, 43(8), e12942.
- Jahani, S., Shakiba, A., & Jahani, L. (2015). Fabrication of Gelatin Nano-Capsules Incorporate Ferula assa-foetida Essential Oil With Antibacterial and Antioxidant. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, 17(7), 1-4.
- Jain, A., Jangid, T., Jangir, R. N., & shankar Bhardwaj, G. (2024). A Comprehensive Review on the Antioxidant Properties of Green Synthesized Nanoparticles: in vitro and in vivo Insights. *Free Radicals and Antioxidants*, 14(2), 34-61.
- Jaiswal, K. S., Malka, O., Shauloff, N., Bersudsky, M., Voronov, E., Gupta, B., & Jelinek, R. (2023). Genistein carbon dots exhibit antioxidant and anti-inflammatory effects in vitro. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 223, 113173.
- Jessl, S., Tebbe, M., Guerrini, L., Fery, A., Alvarez-Puebla, R. A., & Pazos-Perez, N. (2018). Silver-Assisted Synthesis of Gold Nanorods: the Relation between Silver Additive and Iodide Impurities. *Small*, 14(20), 1703879.
- Ji, Z., Sheardy, A., Zeng, Z., Zhang, W., Chevva, H., Allado, K., ... & Wei, J. (2019). Tuning the functional groups on carbon nanodots and antioxidant studies. *Molecules*, 24(1), 152.
- Jiang, M., Zhang, L., Liang, L., & Khedri, M. R. (2023). Physico-chemical characterization and anti-laryngeal cancer effects of the gold nanoparticles. *Arabian Journal of Chemistry*, 16(4), 104545.
- Jo, S. M., Zhang, K. A., Wurm, F. R., & Landfester, K. (2020). Mimic of the cellular antioxidant defense system for a sustainable regeneration of nicotinamide adenine dinucleotide (NAD). *ACS Applied Materials & Interfaces*, 12(23), 25625-25632.

- Kajita, M., Hikosaka, K., Iitsuka, M., Kanayama, A., Toshima, N., & Miyamoto, Y. (2007). Platinum nanoparticle is a useful scavenger of superoxide anion and hydrogen peroxide. *Free Radical Research*, 41(6), 615-626.
- Kalaiyarasan, T., Bharti, V. K., & Chaurasia, O. P. (2017). Retracted Article: one pot green preparation of Seabuckthorn silver nanoparticles (SBT@AgNPs) featuring high stability and longevity, antibacterial, antioxidant potential: a nano disinfectant future perspective. *RSC Advances*, 7(81), 51130-51141.
- Keles, E., Song, Y., Du, D., Dong, W. J., & Lin, Y. (2016). Recent progress in nanomaterials for gene delivery applications. *Biomaterials Science*, 4(9), 1291-1309.
- Keshavarz, A., Karimi-Sabet, J., Fattahi, A., Golzary, A., Rafiee-Tehrani, M., & Dorkoosh, F. A. (2012). Preparation and characterization of raloxifene nanoparticles using rapid expansion of supercritical solution (RESS). *The Journal of Supercritical Fluids*, 63, 169-179.
- Khadanga, V., & Mishra, P. C. (2024). A review on toxicity mechanism and risk factors of nanoparticles in respiratory tract. *Toxicology*, 504, 153781.
- Khan, N., & Mukhtar, H. (2007). Tea polyphenols for health promotion. *Life Sciences*, 81(7), 519-533.
- Khurana, A., Tekula, S., Saifi, M. A., Venkatesh, P., & Godugu, C. (2019). Therapeutic applications of selenium nanoparticles. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 802-812.
- Kim, J., Kim, H. Y., Song, S. Y., Go, S. H., Sohn, H. S., Baik, S., ... & Hyeon, T. (2019). Synergistic oxygen generation and reactive oxygen species scavenging by manganese ferrite/ceria co-decorated nanoparticles for rheumatoid arthritis treatment. *ACS Nano*, 13(3), 3206-3217.
- Krusic, P. J., Wasserman, E., Keizer, P. N., Morton, J. R., & Preston, K. F. (1991). Radical reactions of C60. *Science*, 254(5035), 1183-1185.
- Kumar, H., Bhardwaj, K., Kuča, K., Kalia, A., Nepovimova, E., Verma, R., & Kumar, D. (2020). Flower-based green synthesis of metallic nanoparticles: Applications beyond fragrance. *Nanomaterials*, 10(4), 766.
- Kundu, T., Bhattacharjee, B., Hazra, S., Ghosh, A. K., Bandyopadhyay, D., & Pramanik, A. (2019). Synthesis and biological assessment of pyrrolobenzoxazine scaffold as a potent antioxidant. *Journal of Medicinal Chemistry*, 62(13), 6315-6329.
- Lee, G. H., Lee, S. J., Jeong, S. W., Kim, H. C., Park, G. Y., Lee, S. G., & Choi, J. H. (2016). Antioxidative and antiinflammatory activities of quercetin-loaded silica nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 143, 511-517.
- Leis, K., Pisanko, K., Jundziłł, A., Mazur, E., Męcińska-Jundziłł, K., & Witmanowski, H. (2022). Resveratrol as a factor preventing skin aging and affecting its regeneration. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, 39(3), 439-445.

- Li, B., Du, W., Jin, J., & Du, Q. (2012). Preservation of (–)-epigallocatechin-3-gallate antioxidant properties loaded in heat treated β -lactoglobulin nanoparticles. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(13), 3477-3484.
- Li, C. W., Li, L. L., Chen, S., Zhang, J. X., & Lu, W. L. (2020). Antioxidant nanotherapies for the treatment of inflammatory diseases. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8, 200.
- Li, J., Liu, W., Wu, X., & Gao, X. (2015a). Mechanism of pH-switchable peroxidase and catalase-like activities of gold, silver, platinum and palladium. *Biomaterials*, 48, 37-44.
- Li, J., Xu, X., Chen, Z., Wang, T., Lu, Z., Hu, W., & Wang, L. (2018b). Zein/gum Arabic nanoparticle-stabilized Pickering emulsion with thymol as an antibacterial delivery system. *Carbohydrate Polymers*, 200, 416-426.
- Li, S., Li, H., Xu, X., Saw, P. E., & Zhang, L. (2020). Nanocarrier-mediated antioxidant delivery for liver diseases. *Theranostics*, 10(3), 1262.
- Lin, T., Zhong, L., Guo, L., Fu, F., & Chen, G. (2014). Seeing diabetes: visual detection of glucose based on the intrinsic peroxidase-like activity of MoS_2 nanosheets. *Nanoscale*, 6(20), 11856-11862.
- Liu, C., Ge, S., Yang, J., Xu, Y., Zhao, M., Xiong, L., & Sun, Q. (2016). Adsorption mechanism of polyphenols onto starch nanoparticles and enhanced antioxidant activity under adverse conditions. *Journal of Functional Foods*, 26, 632-644.
- Liu, R., Dai, L., Xu, C., Wang, K., Zheng, C., & Si, C. (2020). Lignin-based micro-and nanomaterials and their composites in biomedical applications. *ChemSusChem*, 13(17), 4266-4283.
- Liu, T., Xiao, B., Xiang, F., Tan, J., Chen, Z., Zhang, X., ... & Deng, J. (2020). Ultrasmall copper-based nanoparticles for reactive oxygen species scavenging and alleviation of inflammation related diseases. *Nature Communications*, 11(1), 2788.
- Liu, X., Zhang, Z., Zhang, Y., Guan, Y., Liu, Z., Ren, J., & Qu, X. (2016). Artificial Metalloenzyme-Based Enzyme Replacement Therapy for the Treatment of Hyperuricemia. *Advanced Functional Materials*, 26(43), 7921-7928.
- Liu, Y., Ai, K., Ji, X., Askhatova, D., Du, R., Lu, L., & Shi, J. (2017). Comprehensive insights into the multi-antioxidative mechanisms of melanin nanoparticles and their application to protect brain from injury in ischemic stroke. *Journal of the American Chemical Society*, 139(2), 856-862.
- Liu, Y., Liang, X., Zou, Y., Peng, Y., McClements, D. J., & Hu, K. (2020). Resveratrol-loaded biopolymer core-shell nanoparticles: Bioavailability and anti-inflammatory effects. *Food & Function*, 11(5), 4014-4025.
- Liu, Z., Zhou, T., Ziegler, A. C., Dimitrion, P., & Zuo, L. (2017). Oxidative stress in neurodegenerative diseases: from molecular mechanisms to clinical applications. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017(1), 2525967.

- Losada-Garcia, N., Rodriguez-Otero, A., Ortega-Nieto, C., Azarmi, A., & Palomo, J. M. (2022). Catalase like-activity of metal NPs–enzyme biohybrids. *Applied Nano*, 3(3), 149-159.
- Lozano, O., Lázaro-Alfaro, A., Silva-Platas, C., Oropeza-Almazán, Y., Torres-Quintanilla, A., Bernal-Ramírez, J., ... & García-Rivas, G. (2019). Nanoencapsulated quercetin improves cardioprotection during hypoxia-reoxygenation injury through preservation of mitochondrial function. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019(1), 7683051.
- Lu, L. H., Lee, Y. T., Chen, H. W., Chiang, L. Y., & Huang, H. C. (1998). The possible mechanisms of the antiproliferative effect of fullerenol, polyhydroxylated C60, on vascular smooth muscle cells. *British Journal of Pharmacology*, 123(6), 1097.
- Lu, Q., Zhu, M., Zu, Y., Liu, W., Yang, L., Zhang, Y., ... & Li, W. (2012). Comparative antioxidant activity of nanoscale lignin prepared by a supercritical antisolvent (SAS) process with non-nanoscale lignin. *Food Chemistry*, 135(1), 63-67.
- Lu, X., Xu, H., Sun, B., Zhu, Z., Zheng, D., & Li, X. (2013). Enhanced neuroprotective effects of resveratrol delivered by nanoparticles on hydrogen peroxide-induced oxidative stress in rat cortical cell culture. *Molecular Pharmaceutics*, 10(5), 2045-2053.
- Lucente-Schultz, R. M., Moore, V. C., Leonard, A. D., Price, B. K., Kosynkin, D. V., Lu, M., ... & Tour, J. M. (2009). Antioxidant single-walled carbon nanotubes. *Journal of the American Chemical Society*, 131(11), 3934-3941.
- Lushchak, O., Zayachkivska, A., & Vaiserman, A. (2018). Metallic nanoantioxidants as potential therapeutics for type 2 diabetes: a hypothetical background and translational perspectives. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018(1), 3407375.
- Lv, X., Huang, J., & Wang, H. (2021). MiR-30a-3p ameliorates oxidative stress in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts via activation of Nrf2-ARE signaling pathway. *Immunology Letters*, 232, 1-8.
- Lv, Y., Li, W., Liao, W., Jiang, H., Liu, Y., Cao, J., ... & Feng, Y. (2024). Nano-drug delivery systems based on natural products. *International Journal of Nanomedicine*, 541-569.
- Ma, J., Zhang, M., Ji, M., Zhang, L., Qin, Z., Zhang, Y., ... & Jiao, T. (2021). Magnetic graphene oxide-containing chitosansodium alginate hydrogel beads for highly efficient and sustainable removal of cationic dyes. *International Journal of Biological Macromolecules*, 193, 2221-2231.
- Ma, X., Sun, Z., Liu, Y., Jia, Y., Zhang, B., & Zhang, J. (2013). Resveratrol improves cognition and reduces oxidative stress in rats with vascular dementia. *Neural Regeneration Research*, 8(22), 2050-2059.
- Mahmoudi, R., Aghaei, S., Salehpour, Z., Mousavizadeh, A., Khoramrooz, S. S., Taheripour Sisakht, M., ... & Bardania, H. (2020). Antibacterial and antioxidant properties of phyto-synthesized silver nanoparticles using *Lavandula stoechas* extract. *Applied Organometallic Chemistry*, 34(2), e5394.

- Majira, A., Godon, B., Foulon, L., van Der Putten, J. C., Cézard, L., Thierry, M., ... & Cottyn, B. (2019). Enhancing the antioxidant activity of technical lignins by combining solvent fractionation and ionic-liquid treatment. *ChemSusChem*, 12(21), 4799-4809.
- Malhotra, M., Lane, C., Tomaro-Duchesneau, C., Saha, S., & Prakash, S. (2011). A novel method for synthesizing PEGylated chitosan nanoparticles: strategy, preparation, and in vitro analysis. *International Journal of Nanomedicine*, 485-494.
- Malhotra, S., Welling, M. N., Mantri, S. B., & Desai, K. (2016). In vitro and in vivo antioxidant, cytotoxic, and anti-chronic inflammatory arthritic effect of selenium nanoparticles. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 104(5), 993-1003.
- Markovic, Z., & Trajkovic, V. (2008). Biomedical potential of the reactive oxygen species generation and quenching by fullerenes (C60). *Biomaterials*, 29(26), 3561-3573.
- Marseglia, L., D'Angelo, G., Granese, R., Falsaperla, R., Reiter, R. J., Corsello, G., & Gitto, E. (2019). Role of oxidative stress in neonatal respiratory distress syndrome. *Free Radical Biology and Medicine*, 142, 132-137.
- Martínez-Camacho, A. P., Cortez-Rocha, M. O., Ezquerro-Brauer, J. M., Graciano-Verdugo, A. Z., Rodríguez-Félix, F., Castillo-Ortega, M. M., ... & Plascencia-Jatomea, M. J. C. P. (2010). Chitosan composite films: Thermal, structural, mechanical and antifungal properties. *Carbohydrate Polymers*, 82(2), 305-315.
- Martinez-Esquivias, F., Gutierrez-Angulo, M., Perez-Larios, A., Sánchez-Burgos, J. A., Becerra-Ruiz, J. S., & Guzmán-Flores, J. M. (2022). Anticancer activity of selenium nanoparticles in vitro studies. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents*, 22(9), 1658-1673.
- Mazzotta, E., Orlando, C., & Muzzalupo, R. (2021). New nanomaterials with intrinsic antioxidant activity by surface functionalization of niosomes with natural phenolic acids. *Pharmaceutics*, 13(6), 766.
- McEwen, C. N., McKay, R. G., & Larsen, B. S. (1992). C60 as a radical sponge. *Journal of the American Chemical Society*, 114(11), 4412-4414.
- Meng, R., Wu, Z., Xie, Q. T., Cheng, J. S., & Zhang, B. (2021). Preparation and characterization of zein/carboxymethyl dextrin nanoparticles to encapsulate curcumin: Physicochemical stability, antioxidant activity and controlled release properties. *Food Chemistry*, 340, Article127893.
- Mihailovic, V., Katanic Stankovic, J. S., Selakovic, D., & Rosic, G. (2021). An Overview of the Beneficial Role of Antioxidants in the Treatment of Nanoparticle-Induced Toxicities. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021(1), 7244677.
- Miladi, K., Sfar, S., Fessi, H., & Elaissari, A. (2017). Nanoprecipitation process: from particle preparation to in vivo applications. In *Polymer Nanoparticles for Nanomedicines: A Guide for their Design, Preparation and Development* (pp. 17-53). Cham: Springer International Publishing.

- Miriyala, S., Spasojevic, I., Tovmasyan, A., Salvemini, D., Vujaskovic, Z., Clair, D. S., & Batinic-Haberle, I. (2012). Manganese superoxide dismutase, MnSOD and its mimics. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1822(5), 794-814.
- Mirkov, S. M., Djordjevic, A. N., Andric, N. L., Andric, S. A., Kostic, T. S., Bogdanovic, G. M., ... & Kovacevic, R. Z. (2004). Nitric oxide-scavenging activity of polyhydroxylated fullerenol, C₆₀(OH)₂₄. *Nitric Oxide*, 11(2), 201-207.
- Mittal, A. K., Kumar, S., & Banerjee, U. C. (2014). Quercetin and gallic acid mediated synthesis of bimetallic (silver and selenium) nanoparticles and their antitumor and antimicrobial potential. *Journal of Colloid and Interface Science*, 431, 194-199.
- Mobaraki, F., Momeni, M., Yazdi, M. E. T., Meshkat, Z., Toosi, M. S., & Hosseini, S. M. (2021). Plant-derived synthesis and characterization of gold nanoparticles: Investigation of its antioxidant and anticancer activity against human testicular embryonic carcinoma stem cells. *Process Biochemistry*, 111, 167-177.
- Montenegro, L. (2014). Nanocarriers for skin delivery of cosmetic antioxidants. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 2(4), 73-92.
- Moradi, E., Ebrahimzadeh, H., Mehrani, Z., & Asgharinezhad, A. A. (2019). The efficient removal of methylene blue from water samples using three-dimensional poly (vinyl alcohol)/starch nanofiber membrane as a green nanosorbent. *Environmental Science and Pollution Research*, 26(34), 35071-35081.
- Mu, X., He, H., Wang, J., Long, W., Li, Q., Liu, H., ... & Hu, W. (2019). Carbogenic nanozyme with ultrahigh reactive nitrogen species selectivity for traumatic brain injury. *Nano Letters*, 19(7), 4527-4534.
- Murga, R., Ruiz, R., Beltran, S., & Cabezas, J. L. (2000). Extraction of natural complex phenols and tannins from grape seeds by using supercritical mixtures of carbon dioxide and alcohol. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48(8), 3408-3412.
- Nadile, M., Retsidou, M. I., Gioti, K., Beloukas, A., & Tsiani, E. (2022). Resveratrol against cervical cancer: Evidence from in vitro and in vivo studies. *Nutrients*, 14(24), 5273.
- Nagata, H., Takekoshi, S., Takagi, T., Honma, T., Watanabe, K. (1999). Antioxidative action of flavonoids, quercetin and catechin, mediated by the activation of glutathione peroxidase. *Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 24(1), 1-11.
- Nallamuthu, I., Devi, A., & Khanum, F. (2015). Chlorogenic acid loaded chitosan nanoparticles with sustained release property, retained antioxidant activity and enhanced bioavailability. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10(3), 203-211.
- Nam, N. N., Tran, N. K. S., Nguyen, T. T., Trai, N. N., Thuy, N. P., Do, H. D. K., & Tran, N. H. T. (2024). Classification and application of metal-

- based nanoantioxidants in medicine and healthcare. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 15(1), 396-415.
- Nemmar, A., Beegam, S., Yuvaraju, P., Yasin, J., Tariq, S., Attoub, S., & Ali, B. H. (2015). Ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles acutely promote thrombosis and cardiac oxidative stress and DNA damage in mice. *Particle and Fibre Toxicology*, 13(1), 22.
- Nexha, A., Diaz, F., Aguilo, M., Pujol, M. C., & Carvajal, J. J. (2024). Engineering yttrium oxide antioxidant nanoagents. *Journal of Alloys and Compounds*, 980, 173565.
- Ni, D., Jiang, D., Kuttyreff, C. J., Lai, J., Yan, Y., Barnhart, T. E., ... & Cai, W. (2018). Molybdenum-based nanoclusters act as antioxidants and ameliorate acute kidney injury in mice. *Nature Communications*, 9(1), 5421.
- Nie, Z., Liu, K. J., Zhong, C. J., Wang, L. F., Yang, Y., Tian, Q., & Liu, Y. (2007). Enhanced radical scavenging activity by antioxidant-functionalized gold nanoparticles: a novel inspiration for development of new artificial antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine*, 43(9), 1243-1254.
- Niki, E. (2014). Antioxidants: basic principles, emerging concepts, and problems. *Biomedical Journal*, 37(3), 106-111.
- Ninan, G., Jose, J., & Abubacker, Z. (2011). Preparation and characterization of gelatin extracted from the skins of rohu (*Labeo rohita*) and common carp (*Cyprinus carpio*). *Journal of Food Processing and Preservation*, 35(2), 143-162.
- Niska, K., Pyszka, K., Tukaj, C., Wozniak, M., Radomski, M. W., & Inkielewicz-Stepniak, I. (2015). Titanium dioxide nanoparticles enhance production of superoxide anion and alter the antioxidant system in human osteoblast cells. *International Journal of Nanomedicine*, 1095-1107.
- Nosrati, H., Abhari, F., Charmi, J., Davaran, S., & Danafar, H. (2019). Multifunctional nanoparticles from albumin for stimuli-responsive efficient dual drug delivery. *Bioorganic Chemistry*, 1(88), 102959.
- Numata, K., & Kaplan, D. L. (2010). Silk-based delivery systems of bioactive molecules. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62(15), 1497-1508.
- Padrela, L., Rodrigues, M. A., Duarte, A., Dias, A. M., Braga, M. E., & de Sousa, H. C. (2018). Supercritical carbon dioxide-based technologies for the production of drug nanoparticles/nanocrystals—a comprehensive review. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 131, 22-78.
- Pan, K., Luo, Y., Gan, Y., Baek, S. J., & Zhong, Q. (2014). pH-driven encapsulation of curcumin in self-assembled casein nanoparticles for enhanced dispersibility and bioactivity. *Soft Matter*, 10(35), 6820-6830.
- Pan, Q., Ban, Y., & Xu, L. (2021). Silibinin-albumin nanoparticles: characterization and biological evaluation against oxidative stress-stimulated neurotoxicity associated with Alzheimer's disease. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 17(6), 1123-1130.
- Pan, Z., He, X., Song, N., Fang, D., Li, Z., Li, J., Luo F., Li J., Tan H., Fu, Q. (2019). Albumin-modified cationic nanocarriers to potentially create

- a new platform for drug delivery systems. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 11(18), 16421-16429.
- Panda, S. K., Nirvanashetty, S., Missamma, M., & Jackson-Michel, S. (2021). The enhanced bioavailability of free curcumin and bioactive-metabolite tetrahydrocurcumin from a dispersible, oleoresin-based turmeric formulation. *Medicine*, 100(27), e26601.
- Pangeni, R., Sharma, S., Mustafa, G., Ali, J., & Baboota, S. (2014). Vitamin E loaded resveratrol nanoemulsion for brain targeting for the treatment of Parkinson's disease by reducing oxidative stress. *Nanotechnology*, 25(48), 485102.
- Park, C. E., Yun, H., Lee, E. B., Min, B. I., Bae, H., Choe, W., ... & Ha, J. (2010). The antioxidant effects of genistein are associated with AMP-activated protein kinase activation and PTEN induction in prostate cancer cells. *Journal of Medicinal Food*, 13(4), 815-820.
- Pedone, D., Moglianetti, M., De Luca, E., Bardi, G., & Pompa, P. P. (2017). Platinum nanoparticles in nanobiomedicine. *Chemical Society Reviews*, 46(16), 4951-4975.
- Periakaruppan, R., Chandrasekaran, N., T, S. K., Sasthri, G., & Al-Dayyan, N. (2025). Green synthesis of silica nanoparticles using *Enhalus acoroides*: characterization and antioxidant activity. *Biomass Conversion and Biorefinery*, 1-8.
- Pool, H., Campos-Vega, R., Herrera-Hernández, M. G., Garcia-Solis, P., Garcia-Gasca, T., Sanchez, I. C., ... & Vergara-Castañeda, H. (2018). Development of genistein-PEGylated silica hybrid nanomaterials with enhanced antioxidant and antiproliferative properties on HT29 human colon cancer cells. *American Journal of Translational Research*, 10(8), 2306-2323.
- Pu, H. L., Chiang, W. L., Maiti, B., Liao, Z. X., Ho, Y. C., Shim, M. S., ... & Sung, H. W. (2014). Nanoparticles with dual responses to oxidative stress and reduced pH for drug release and anti-inflammatory applications. *ACS Nano*, 8(2), 1213-1221.
- Qiu, Y., Wang, Z., Owens, A. C., Kulaots, I., Chen, Y., Kane, A. B., & Hurt, R. H. (2014). Antioxidant chemistry of graphene-based materials and its role in oxidation protection technology. *Nanoscale*, 6(20), 11744-11755.
- Rahaiee, S., Hashemi, M., Shojaosadati, S. A., Moini, S., & Razavi, S. H. (2017). Nanoparticles based on crocin loaded chitosan-alginate biopolymers: Antioxidant activities, bioavailability and anticancer properties. *International Journal of Biological Macromolecules*, 99, 401-408.
- Rakhman, S. A., Utaipan, T., Pakhathirathien, C., & Khummueng, W. (2022). Metal and metal oxide nanoparticles from *Mimusops elengi* Linn. extract: Green synthesis, antioxidant activity, and cytotoxicity. *Sains Malays*, 51(9), 2857-2871.
- Ramadan, A. M., & Suzuki, T. (2012). Detection of genotoxicity of phenolic antioxidants, butylated hydroxyanisole and tert-butylhydroquinone in multiple mouse organs by the alkaline comet assay. *Life Sciences*, 91(1).

- Rehman, M. U., Yoshihisa, Y., Miyamoto, Y., & Shimizu, T. (2012). The anti-inflammatory effects of platinum nanoparticles on the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in RAW 264.7 macrophages. *Inflammation Research*, 61(11), 1177-1185.
- Reis, C. P., Neufeld, R. J., Ribeiro, A. J., & Veiga, F. (2006). Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2(1), 8-21.
- Rice-Evans, C. A., Miller, N. J., Bolwell, P. G., Bramley, P. M., & Pridham, J. B. (1995). The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. *Free Radical Research*, 22(4), 375-383.
- Roginsky, V., & Lissi, E. A. (2005). Review of methods to determine chain-breaking antioxidant activity in food. *Food Chemistry*, 92(2), 235-254.
- Ruan, J., Yang, Y., Yang, F., Wan, K., Fan, D., & Wang, D. (2018). Novel oral administrated ellagic acid nanoparticles for enhancing oral bioavailability and anti-inflammatory efficacy. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 46, 215-222.
- Sadidi, H., Hooshmand, S., Ahmadabadi, A., Javad Hoseini, S., Bains, F., Vatanpour, M., & Kargozar, S. (2020). Cerium oxide nanoparticles (Nanoceria): Hopes in soft tissue engineering. *Molecules*, 25(19), 4559.
- Sandhir, R., Yadav, A., Sunkaria, A., & Singhal, N. (2015). Nano-antioxidants: An emerging strategy for intervention against neurodegenerative conditions. *Neurochemistry International*, 89, 209-226.
- Sanjay, S. S. (2019). Precautions to avoid consequences leading to nanotoxicification. In *Nanoparticles in Medicine* (pp. 201-220). Singapore: Springer Singapore Pte Ltd.
- Sanna, V., Pala, N., Dessi, G., Manconi, P., Mariani, A., Dedola, S., ... & Sechi, M. (2014). Single-step green synthesis and characterization of gold-conjugated polyphenol nanoparticles with antioxidant and biological activities. *International Journal of Nanomedicine*, 4935-4951.
- Santhoshkumar, T., Rahuman, A. A., Jayaseelan, C., Rajakumar, G., Marimuthu, S., Kirthi, A. V., ... & Kim, S. K. (2014). Green synthesis of titanium dioxide nanoparticles using *Psidium guajava* extract and its antibacterial and antioxidant properties. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 7(12), 968-976.
- Santiago-Rodríguez, L., Lafontaine, M. M., Castro, C., Méndez-Vega, J., Latorre-Esteves, M., Juan, E. J., ... & Rinaldi, C. (2013). Synthesis, stability, cellular uptake, and blood circulation time of carboxymethyl-inulin coated magnetic nanoparticles. *Journal of Materials Chemistry B*, 1(22), 2807-2817.
- Sayes, C. M., Fortner, J. D., Guo, W., Lyon, D., Boyd, A. M., Ausman, K. D., Tao Y.J., Sitharaman B., Wilson L.J., Hughes J.B., West J.L., Colvin, V. L. (2004). The differential cytotoxicity of water-soluble fullerenes. *Nano Letters*, 4(10), 1881-1887.

- Sayes, C. M., Fortner, J. D., Guo, W., Lyon, D., Boyd, A. M., Ausman, K. D., ... & Colvin, V. L. (2004). The differential cytotoxicity of water-soluble fullerenes. *Nano Letters*, 4(10), 1881-1887.
- Scampicchio, M., Wang, J., Blasco, A. J., Sanchez Arribas, A., Mannino, S., & Escarpa, A. (2006). Nanoparticle-based assays of antioxidant activity. *Analytical Chemistry*, 78(6), 2060-2063.
- Schubert, D., Dargusch, R., Raitano, J., & Chan, S. W. (2006). Cerium and yttrium oxide nanoparticles are neuroprotective. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 342(1), 86-91.
- Serebrovska, Z., Swanson, R. J., Portnichenko, V., Shysh, A., Pavlovich, S., Tumanovska, L., ... & Dosenko, V. (2017). Anti-inflammatory and antioxidant effect of cerium dioxide nanoparticles immobilized on the surface of silica nanoparticles in rat experimental pneumonia. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 92, 69-77.
- Severino, P., da Silva, C. F., Andrade, L. N., de Lima Oliveira, D., Campos, J., & Souto, E. B. (2019). Alginate nanoparticles for drug delivery and targeting. *Current Pharmaceutical Design*, 25(11), 1312-1334.
- Shabbir, M. A., Naveed, M., Rehman, S. U., Ain, N. U., Aziz, T., Alharbi, M., ... & Alasmari, A. F. (2023). Synthesis of iron oxide nanoparticles from Madhuca indica plant extract and assessment of their cytotoxic, antioxidant, anti-inflammatory, and anti-diabetic properties via different nanoinformatics approaches. *ACS Omega*, 8(37), 33358-33366.
- Shah, B. R., Zhang, C., Li, Y., & Li, B. (2016). Bioaccessibility and antioxidant activity of curcumin after encapsulated by nano and Pickering emulsion based on chitosan-tripolyphosphate nanoparticles. *Food Research International*, 89, 399-407.
- Shah, S. T., Chowdhury, Z. Z., Simarani, K., Basirun, W. J., Badruddin, I. A., Hussien, M., ... & Kamangar, S. (2022). Nanoantioxidants: The fourth generation of antioxidants—Recent research roadmap and future perspectives. *Coatings*, 12(10), 1568.
- Shah, S. T., Yehye, W. A., Saad, O., Simarani, K., Chowdhury, Z. Z., Alhadi, A. A., & Al-Ani, L. A. (2017). Surface functionalization of iron oxide nanoparticles with gallic acid as potential antioxidant and antimicrobial agents. *Nanomaterials*, 7(10), 306.
- Shahrzad, S., Aoyagi, K., Winter, A., Koyama, A., & Bitsch, I. (2001). Pharmacokinetics of gallic acid and its relative bioavailability from tea in healthy humans. *The Journal of Nutrition*, 131(4), 1207-1210.
- Sharifi-Rad, J., Quispe, C., Imran, M., Rauf, A., Nadeem, M., Gondal, T. A., ... & Calina, D. (2021). Genistein: an integrative overview of its mode of action, pharmacological properties, and health benefits. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021(1), 3268136.
- Sharifi-Rad, M., Anil Kumar, N. V., Zucca, P., Varoni, E. M., Dini, L., Panzarini, E., ... & Sharifi-Rad, J. (2020). Lifestyle, oxidative stress, and antioxidants: Back and forth in the pathophysiology of chronic diseases. *Frontiers in Physiology*, 11, 552535.

- Sharma, B., Purkayastha, D. D., Hazra, S., Thajamanbi, M., Bhattacharjee, C. R., Ghosh, N. N., & Rout, J. (2014). Biosynthesis of fluorescent gold nanoparticles using an edible freshwater red alga, *Lemanea fluviatilis* (L.) C. Ag. and antioxidant activity of biomatrix loaded nanoparticles. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 37(12), 2559-2565.
- Sharpe, E., Andreescu, D., & Andreescu, S. (2011). Artificial nanoparticle antioxidants. In *Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention, and Therapy*. American Chemical Society. Andreescu, S., Hepel, M., Eds.; Oxford University Press Inc.: New York, NY, USA, 2011; pp. 235–253.
- Sheng, S., Wang, X., Liu, X., Hu, X., Shao, Y., Wang, G., ... & Chen, X. (2022). The role of resveratrol on rheumatoid arthritis: From bench to bedside. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 829677.
- Shi, J., Kantoff, P. W., Wooster, R., & Farokhzad, O. C. (2017). Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nature Reviews Cancer*, 17(1), 20-37.
- Shutava, T. G., Balkundi, S. S., Vangala, P., Steffan, J. J., Bigelow, R. L., Cardelli, J. A., ... & Lvov, Y. M. (2009). Layer-by-layer-coated gelatin nanoparticles as a vehicle for delivery of natural polyphenols. *ACS Nano*, 3(7), 1877-1885.
- Sies, H. (1985). Oxidative stress: Introductory remarks. In *Oxidative Stress*; Sies, H., Ed.; Academic Press: London, UK.
- Singh, J., Dutta, T., Kim, K. H., Rawat, M., Samddar, P., & Kumar, P. (2018). ‘Green’synthesis of metals and their oxide nanoparticles: applications for environmental remediation. *Journal of Nanobiotechnology*, 16(1), 84.
- Singh, N., Geethika, M., Eswarappa, S. M., & Muges, G. (2018b). Manganese-based nanozymes: multienzyme redox activity and effect on the nitric oxide produced by endothelial nitric oxide synthase. *Chemistry–A European Journal*, 24(33), 8393-8403.
- Singh, N., Savanur, M. A., Srivastava, S., D’Silva, P., & Muges, G. (2017a). A redox modulatory Mn3O4 nanozyme with multi-enzyme activity provides efficient cytoprotection to human cells in a Parkinson’s disease model. *Angewandte Chemie*, 129(45), 14455-14459.
- Singh, N., Savanur, M. A., Srivastava, S., D’Silva, P., & Muges, G. (2019c). A manganese oxide nanozyme prevents the oxidative damage of biomolecules without affecting the endogenous antioxidant system. *Nanoscale*, 11(9), 3855-3863.
- Sinha, R., Ghosh, S., Thakur, M., Ghosh, S. (2020). Role of nanotechnology in enhancing the antioxidant activity of bioactive compounds: A review. *Journal of Nanobiotechnology*, 2020:20.
- Smith, A., Giunta, B., Bickford, P. C., Fountain, M., Tan, J., & Shytle, R. D. (2010). Nanolipidic particles improve the bioavailability and α -secretase inducing ability of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) for the treatment of Alzheimer’s disease. *International Journal of Pharmaceutics*, 389(1-2), 207-212.

- Soe, Z. C., Ou, W., Gautam, M., Poudel, K., Kim, B. K., Pham, L. M., ... & Kim, J. O. (2019). Development of Folate-functionalized PEGylated Zein nanoparticles for ligand-directed delivery of paclitaxel. *Pharmaceutics*, 11(11), 562.
- Soh, M., Kang, D. W., Jeong, H. G., Kim, D., Kim, D. Y., Yang, W., ... & Hyeon, T. (2017). Ceria–Zirconia nanoparticles as an enhanced multi-antioxidant for sepsis treatment. *Angewandte Chemie*, 129(38), 11557-11561.
- Song, W., Muthana, M., Mukherjee, J., Falconer, R. J., Biggs, C. A., & Zhao, X. (2017). Magnetic-silk core–shell nanoparticles as potential carriers for targeted delivery of curcumin into human breast cancer cells. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 3(6), 1027-1038.
- Spagnuolo, C., Russo, G. L., Orhan, I. E., Habtemariam, S., Daglia, M., Sureda, A., ... & Nabavi, S. M. (2015). Genistein and cancer: current status, challenges, and future directions. *Advances in Nutrition*, 6(4), 408-419.
- Sriranjani, R., Srinithya, B., Vellingiri, V., Brindha, P., Anthony, S. P., Sivasubramanian, A., & Muthuraman, M. S. (2016). Silver nanoparticle synthesis using Clerodendrum phlomidis leaf extract and preliminary investigation of its antioxidant and anticancer activities. *Journal of Molecular Liquids*, 220, 926-930.
- Sun, Z. K., Ma, X. R., Jia, Y. J., Liu, Y. R., Zhang, J. W., & Zhang, B. A. (2014). Effects of resveratrol on apoptosis in a rat model of vascular dementia. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 7(4), 843-848.
- Sundar, S., Kundu, J., & Kundu, S. C. (2010). Biopolymeric nanoparticles. *Science and Technology of Advanced Materials*, 11 (2010) 014104 (13pp)
- Szekeres, M., Nyergesné Illés, E., Janko, C., Farkas, K., Tóth, I., Nesztör, D., ... & Csákiné Tombácz, E. (2015). Hemocompatibility and biomedical potential of poly (gallic acid) coated iron oxide nanoparticles for theranostic use. *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology*, 6(1), Terjedelem-7.
- Tang, Q., Qian, Y., Yang, D., Qiu, X., Qin, Y., & Zhou, M. (2020). Lignin-based nanoparticles: a review on their preparations and applications. *Polymers*, 12(11), 2471.
- Tang, Y., Han, Y., Zhao, J., Lv, Y., Fan, C., Zheng, L., ... & Lin, Y. (2023). A rational design of metal–organic framework nanozyme with high-performance copper active centers for alleviating chemical corneal burns. *Nano-Micro Letters*, 15(1), 112.
- Teerasong, S., Jinnarak, A., Chaneam, S., Wilairat, P., & Nacapricha, D. (2017). Poly (vinyl alcohol) capped silver nanoparticles for antioxidant assay based on seed-mediated nanoparticle growth. *Talanta*, 170, 193-198.
- Teixeira, J., Soares, P., Benfeito, S., Gaspar, A., Garrido, J., Murphy, M. P., & Borges, F. (2012). Rational discovery and development of a mitochondria-targeted antioxidant based on a cinnamic acid scaffold. *Free Radical Research*, 46(5), 600-611.
- Teng, Z., Luo, Y., & Wang, Q. (2012). Nanoparticles synthesized from soy protein: preparation, characterization, and application for nutraceutical

- encapsulation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(10), 2712-2720.
- Thomas, D., KurienThomas, K., & Latha, M. S. (2020). Preparation and evaluation of alginate nanoparticles prepared by green method for drug delivery applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 154, 888-895.
- Tian, M., Chen, G., Xu, J., Lin, Y., Yi, Z., Chen, X., ... & Chen, S. (2022). Epigallocatechin gallate-based nanoparticles with reactive oxygen species scavenging property for effective chronic periodontitis treatment. *Chemical Engineering Journal*, 433, 132197.
- Tian, R., Xu, J., Luo, Q., Hou, C., & Liu, J. (2021). Rational design and biological application of antioxidant nanozymes. *Frontiers in Chemistry*, 8, 831.
- Vaiserman, A., Koliada, A., Zayachkivska, A., & Lushchak, O. (2020). Nanodelivery of natural antioxidants: an anti-aging perspective. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 7, 447.
- Valgimigli, L., Baschieri, A., & Amorati, R. (2018). Antioxidant activity of nanomaterials. *Journal of Materials Chemistry B*, 6(14), 2036-2051.
- Vanaja, K., Wahl, M. A., Bukarica, L., & Heinle, H. (2013). Liposomes as carriers of the lipid soluble antioxidant resveratrol: evaluation of amelioration of oxidative stress by additional antioxidant vitamin. *Life Sciences*, 93(24), 917-923.
- Verma, D., Gulati, N., Kaul, S., Mukherjee, S., & Nagaich, U. (2018). Protein based nanostructures for drug delivery. *Journal of Pharmaceutics*, 2018(1), 9285854.
- Vernekar, A. A., Sinha, D., Srivastava, S., Paramasivam, P. U., D'Silva, P., & Mugesh, G. (2014). An antioxidant nanozyme that uncovers the cytoprotective potential of vanadia nanowires. *Nature Communications*, 5(1), 5301.
- Wang, Q., Zhao, Y., Guan, L., Zhang, Y., Dang, Q., Dong, P., ... & Liang, X. (2017). Preparation of astaxanthin-loaded DNA/chitosan nanoparticles for improved cellular uptake and antioxidation capability. *Food Chemistry*, 227, 9-15.
- Watal, G., Watal, A., Rai, P. K., Rai, D. K., Sharma, G., & Sharma, B. (2013). Biomedical applications of nano-antioxidant. *Oxidative Stress and Nanotechnology: Methods and Protocols*, 147-151.
- Wu, C. S. (2012). Characterization and antibacterial activity of chitosan-based composites with polyester. *Polymers for Advanced Technologies*, 23(3), 463-469.
- Wu, T. H., Yen, F. L., Lin, L. T., Tsai, T. R., Lin, C. C., & Cham, T. M. (2008). Preparation, physicochemical characterization, and antioxidant effects of quercetin nanoparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, 346(1-2), 160-168.
- Wu, X., Chen, T., Wang, J., & Yang, G. (2018). Few-layered MoSe₂ nanosheets as an efficient peroxidase nanozyme for highly sensitive colorimetric

- detection of H_2O_2 and xanthine. *Journal of Materials Chemistry B*, 6(1), 105-111.
- Xia, W., Xue, H., Wang, J., Wang, T., Song, L., Guo, H., ... & He, J. (2016). Functionized graphene serving as free radical scavenger and corrosion protection in gamma-irradiated epoxy composites. *Carbon*, 101, 315-323.
- Xiao, J., Chen, S., Yi, J., Zhang, H. F., & Ameer, G. A. (2017). A cooperative copper metal-organic framework-hydrogel system improves wound healing in diabetes. *Advanced Functional Materials*, 27(1), 1604872.
- Xie, Y., Kocaeffe, D., Chen, C., & Kocaeffe, Y. (2016). Review of research on template methods in preparation of nanomaterials. *Journal of Nanomaterials*, 2016(1), 2302595.
- Xiong, F., Li, J., Wang, H., Xing, G., & He, R. (2016). Evaluation of a series of different surface charged fullereneol nanoparticles as reactive oxygen species scavengers and potential cytoprotective agents. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 16(7), 7170-7174.
- Yan, R., Sun, S., Yang, J., Long, W., Wang, J., Mu, X., ... & Ming, D. (2019). Nanozyme-based bandage with single-atom catalysis for brain trauma. *ACS Nano*, 13(10), 11552-11560.
- Yang, G., Xu, L., Chao, Y., Xu, J., Sun, X., Wu, Y., ... & Liu, Z. (2017). Hollow MnO_2 as a tumor-microenvironment-responsive biodegradable nano-platform for combination therapy favoring antitumor immune responses. *Nature Communications*, 8(1), 902.
- Yang, J., Zhang, R., Zhao, H., Qi, H., Li, J., Li, J. F., ... & Zhang, T. (2022, August). Bioinspired copper single-atom nanozyme as a superoxide dismutase-like antioxidant for sepsis treatment. In *Exploration*, (Vol. 2, No. 4, p. 20210267).
- Ye, X., & Wai, C. M. (2003). Making nanomaterials in supercritical fluids: a review. *Journal of Chemical Education*, 80(2), 198.
- Yearla, S. R., & Padmasree, K. (2016). Preparation and characterisation of lignin nanoparticles: evaluation of their potential as antioxidants and UV protectants. *Journal of Experimental Nanoscience*, 11(4), 289-302.
- Yin, J. J., Lao, F., Fu, P. P., Wamer, W. G., Zhao, Y., Wang, P. C., Qiu Y., Sun B.Y., Xing G.M., Dong J.Q., Liang X.J., Chen, C. (2009). The scavenging of reactive oxygen species and the potential for cell protection by functionalized fullerene materials. *Biomaterials*, 30(4), 611-621.
- Ying, Y., Saini, R. K., Liang, F., Sadana, A. K., & Billups, W. E. (2003). Functionalization of carbon nanotubes by free radicals. *Organic Letters*, 5(9), 1471-1473.
- Yuan, F., Wang, P., Yang, Y., Shi, P., & Cheng, L. (2020). Quercetin-albumin nano-complex as an antioxidant agent against hydrogen peroxide-induced death of spinal cord neurons as a model of preventive care study. *Arabian Journal of Chemistry*, 13(11), 8172-8182.

- Yuan, T., Yang, T., Chen, H., Fu, D., Hu, Y., Wang, J., ... & Xie, X. (2019). New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Redox Biology*, 20, 247-260.
- Zhai, X., Zhang, C., Zhao, G., Stoll, S., Ren, F., & Leng, X. (2017). Antioxidant capacities of the selenium nanoparticles stabilized by chitosan. *Journal of Nanobiotechnology*, 15(1), 4.
- Zhang, C., & Jia, Z. (2010). Preparation of porous chitosan microsphere absorbent and research on Its absorption ability for Cu^{2+} and Zn^{2+} . *International Journal of Chemistry*, 2(1), p113.
- Zhang, C., Wang, X., Du, J., Gu, Z., & Zhao, Y. (2021). Reactive oxygen species-regulating strategies based on nanomaterials for disease treatment. *Advanced Science*, 8(3), 2002797.
- Zhang, J., Zhou, X., Yu, Q., Yang, L., Sun, D., Zhou, Y., & Liu, J. (2014). Epigallocatechin-3-gallate (EGCG)-stabilized selenium nanoparticles coated with Tet-1 peptide to reduce amyloid- β aggregation and cytotoxicity. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 6(11), 8475-8487.
- Zhang, L., Laug, L., Munchgesang, W., Pippel, E., Gösele, U., Brandsch, M., & Knez, M. (2010). Reducing stress on cells with apoferritin-encapsulated platinum nanoparticles. *Nano Letters*, 10(1), 219-223.
- Zhang, S., & Han, Y. (2018). Preparation, characterisation and antioxidant activities of rutin-loaded zein-sodium caseinate nanoparticles. *PloS One*, 13(3), e0194951.
- Zhao, J., Cai, X., Gao, W., Zhang, L., Zou, D., Zheng, Y., ... & Chen, H. (2018). Prussian blue nanozyme with multienzyme activity reduces colitis in mice. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 10(31), 26108-26117.
- Zheng, F., Gonçalves, F. M., Abiko, Y., Li, H., Kumagai, Y., & Aschner, M. (2020). Redox toxicology of environmental chemicals causing oxidative stress. *Redox Biology*, 34, 101475.
- Zhu, H., Chen, H., Zeng, X., Wang, Z., Zhang, X., Wu, Y., ... & Feng, S. S. (2014). Co-delivery of chemotherapeutic drugs with vitamin E TPGS by porous PLGA nanoparticles for enhanced chemotherapy against multi-drug resistance. *Biomaterials*, 35(7), 2391-2400.
- Zou, Y., Qian, Y., Rong, X., Cao, K., McClements, D. J., & Hu, K. (2021). Encapsulation of quercetin in biopolymer-coated zein nanoparticles: Formation, stability, antioxidant capacity, and bioaccessibility. *Food Hydrocolloids*, 120, 106980.

Bölüm 3

PROPOLİS VE POLENİN KOYUN KALP DOKUSUNDAN SAFLAŞTIRILAN GLUTATYON REDÜKTAZ ENZİMİ ÜZERİNE İN VİTRO ETKİLERİNİN İNCELENMESİ¹

Cansu BULAK², Yusuf TEMEL³, Mehmet ÇİFTÇİ⁴

1 Çalışmanın özeti III. Uluslararası Arıcılık Araştırmaları ve Sürdürülebilir Kırsal Kalkınma Stratejileri Kongresinde sunulmuştur.

2 Bingöl Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Bingöl, cansubulak1@gmail.com

3 Bingöl Üniversitesi, Solhan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Dokümantasyon ve Sekreterlik Bölümü, Bingöl

4 Bingöl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Temel Bilimler Bölümü, Bingöl

Özet

Propolis, arıların doğada bitkilerin reçineli kısımlarından özenle toplayarak ağız salgılarıyla nemlendirip yumuşattığı, ardından kendi enzimleriyle harmanlayarak oluşturduğu yapışkan bir maddedir. Arılar genellikle kovanların dış etkenlere karşı korumak çatlakları kapatmak için ve mikroplardan arınmak için kullanırlar. Propolisin kimyasal yapısı ve içeriği, arıların erişim sağladığı bitki türlerinin çeşitliliğine ve bulundukları coğrafi bölgeye göre farklılık gösterebilir. Bu çeşitlilik propolisin biyolojik aktivitesinin değişmesine neden olurlar. Polen ise arıların arka bacaklarında bulunan özel sepetçiklere titizlikle topladığı, doğanın onlara sunduğu eşsiz bir besin kaynağıdır. Polen, %7,5-40 oranında protein, %15-50 oranında şeker ve %15-50 arasında değişen nişasta içerir ve aynı zamanda sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), magnezyum (Mg), klor (Cl), fosfor (P), demir (Fe), bakır (Cu), iyot (I), mangan (Mn), kobalt (Co), çinko (Zn) ve nikel (Ni) gibi bal arılarının ihtiyaç duyduğu çok sayıda mineral ve iz elementler poleninde yapısında bulunur. Arılar için temel protein kaynağı olan polen, farklı bitki türlerinden toplandığı için kimyasal bileşimi oldukça çeşitlidir. Bu zengin çeşitlilik, polenin besleyici özelliklerini ve renklerini de etkileyerek her bir polen tanesini benzersiz kılar. Bal arılarının polen toplama süreci, nektar toplamaya kıyasla kısa sürer ancak ziyaret edilen çiçek sayısı, bir polen peleti oluşturma süresi ve günlük uçuş sayısı, çiçek türüne, hava sıcaklığına, rüzgârın şiddetine ve havanın nispi nemine bağlı olarak büyük ölçüde değişkenlik gösterebilirler. Bu çalışmada ise propolisin ve polenin koyun kalp dokusundaki GR enziminin etkisi üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Saflaştırma işleminde %30-70 arası amonyum sülfat çöktürmesi ve 2', 5'- ADP Sepharose-4B afinite kromatografi yöntemi kullanıldı. 0,947 EÜ/mg.protein spesifik aktiviteye sahip olan GR enzimi %6,19 verimle 49,58 kat saflaştırılmıştır. Bu çalışmada propolisin ve polenin % Aktivite-Propolisin ve Polen (mg/mL) grafiği çizildi.

Abstract

Propolis is a sticky substance that bees carefully collect from the resinous parts of plants in nature, moisturize and soften with their oral secretions, and then blend with their own enzymes to create it. Bees often use it to protect their hives from external factors, seal cracks, and disinfect them. The chemical structure and composition of propolis can vary depending on the variety of plant species the bees access and their geographic location. This diversity causes propolis's biological activity to vary. Pollen, on the other hand, is a unique nutritional source provided by nature, meticulously collected by bees in special baskets located on their hind legs. Pollen contains 7.5-40% protein, 15-50% sugar, and starch ranging from 15-50%. It also contains numerous minerals and trace elements needed by honeybees, such as sodium (Na), potassium (K), calcium (Ca), magnesium (Mg), chlorine (Cl), phosphorus (P), iron (Fe), copper (Cu), iodine (I), manganese (Mn), cobalt (Co), zinc (Zn), and nickel (Ni). Pollen, a primary source of protein for bees, has a highly diverse chemical composition because it is collected from different plant species. This rich diversity also influences the nutritional properties and colors of pollen, making each pollen grain unique. Honeybees' pollen collection process is short compared to nectar collection, but the number of flowers visited, the time it takes to form a pollen pellet, and the number of daily flights can vary significantly depending on the flower type, air temperature, wind strength, and relative humidity. This study investigated the effects of propolis and pollen on the GR enzyme in sheep heart tissue. Purification was achieved using 30-70% ammonium sulfate precipitation and 2', 5'-ADP Sepharose-4B affinity chromatography. The GR enzyme, with a specific activity of 0.947 EU/mg protein, was purified 49.58-fold with a yield of 6.19%. In this study, a graph of propolis and pollen activity (mg/mL) was plotted against propolis and pollen (%) activity.

Giriş

Propolisin, arıların doğada bitkilerin reçineli kısımlarından özenle toplayarak ağız salgılarıyla nemlendirip yumuşattığı, ve halk arasında “arı tutkalı” olarak bilinen doğal karmaşık yapışkan bir maddedir. Düşük sıcaklıklarda sert ve kırılğan olan propolis, 25-45°C arasında yumuşak, esnek ve oldukça kırılğan bir hale dönüşür. Rengi genelde koyu kahverengi, kırmızımsı kahverengi olsa bile bazen coğrafi koşullara göre yeşil, sarı ve gri tonlarda olabilir. Genellikle pH değeri 4,5 ile 6,5 arasında değişir. Propolisin kimyasal bileşimine bakıldığında ham propolis yaklaşık %50 bitki reçinesi, %30 balmumu, %10 esansiyel ve aromatik yağlar, %5 polen ve %5 diğer organik maddelerden oluşur. İçeriğinde hem fenolik (flavonoidler, fenolik asitler) hem de fenolik olmayan bileşikler bulunur bu da propolisin biyolojik olarak aktif ve çok yönlü bir madde olmasını sağlar. Propolis özlerinin antioksidan etkisi, içindeki polifenolik bileşiklerden gelir. Bu aktif maddeler, serbest radikalleri etkisiz hale getirilerek propolisi güçlü bir antioksidan haline getirir. Propolis özellikle antibakteriyel, antiviral, antifungal ve antienflamatuar özellikleri öne çıkararak sağlık ve tıbbi uygulamalarda değerli bir madde hale geldi Seven vd., 2007; Aksoy, Z. ve Dığrak, 2006).

Polen, arıların arka bacaklarında bulunan özel sepetçiklere titizlikle topladığı, doğanın onlara sunduğu eşsiz bir besin kaynağıdır. Arılar için doğadaki temel protein kaynağı olup besleyici içeriğiyle dikkat çeker. Yaklaşık %13-55 karbonhidrat, %10-40 protein, %20-30 su, %1-13 lipit, ve %20 diğer bileşenlerden oluşan polen, %39 linolenik, %20 palmitik, %13 linoelik asit ve %51 den fazla çoklu doymamış yağ asidi (PUFA) içerir. Ayrıca %25 protein, 11 enzim veya koenzim, triptofan, fenilalanin, metionin, lösin, lizin, treonin, histidin, izolösin ve valin gibi esansiyel aminoasitler barındırır. Bunun yanı sıra, A, E, C gibi 12’den fazla vitamin 28 mineral, karotenoidler flavonoidler ve fenolik bileşikler polenin yapısında bulunur. Polen içerdiği polifenoller, tiyoller ve flavonoidler sayesinde güçlü bir antioksidan etkiye sahiptir. Fenolik bileşikler, serbest radikalleri nötralize ederek antiradikal özellik gösterir. Bu özellikleriyle polen, kanser, iltihaplanma, kalp-damar ve nörodejeneratif hastalıkları gibi kronik rahatsızlıkların önlenmesinde doğal besin olarak öne çıkar (Denisow ve Denisow-Pietrzyk, 2016) [3].

Vücudumuz, serbest radikaller olarak bilinen kararsız moleküllerin yol açtığı tahribata karşı doğal bir savunma kalkını geliştirmiştir. Hücrelerimiz antioksidan mekanizmaları sayesinde bu tehlikeli serbest radikalleri etkisiz hale getirmiştir. Bu savunma sisteminin temel taşlarından biri olan glutatyon redüktaz (GR) enzimi NADPH koenzimi ile bir-

likte okside olmuş glutatyonu yeniden indirgenmiş aktif ve koruyucu formuna dönüştürür (Pai ve Schulz, 1982).

Materyal ve Metot

Örneklerin Alınışı ve Hazırlanması

Bingöl'ün Solhan ilçesinde toplanan propolisin örnekleri ile Bingöl merkezinde toplanan polen, steril kavanozlara alınarak laboratuvara getirildi ve +4°C'de buzdolabında saklandı. Propolis örneklerinden 10 g tartılarak ve 200 mL etil alkole, polen örneklerinden ise 10 g tartılarak 50 mL etil alkol eklenildi. Daha sonra karanlık ortamda 4 gün süre boyunca inkübe edildi ve ardından süzgeç kâğıdı ile filtrasyon yapılarak hazırlandı.

Homojenatın Hazırlanması, Amonyum Sülfat Çöktürülmesi ve Diyaliz

Bingöl Et ve Süt Kurumundan temin edilen ve -20°C'de porsiyonlar halinde saklanan koyun kalp dokusundan 5 g alındı ve küçük parçalara bölündü. Ardından 15 mL homojenat tamponu ilave edilerek homojenizatör kullanılarak süspanse edildi. Elde edilen süspansiyon ependorf tüplerine konularak 15.000 xg'de +4°C'de 45 dakika santrifüj edildi ve sonra çökelek kısmı atılıp süpernatant kısmı kullanarak bir behere alındı. Daha sonra behere alınan süpernatantta %30-70 arasında amonyum sülfat çöktürülmesi yapıldı ve elde edilen çökelek uygun bir tamponda çözülerek diyaliz edildi.

2', 5' ADP Sepharose-4B Afinite Kromatografisi

2', 5' ADP Sepharose-4B jeli ile paketlenmiş ve dengeleme tamponu ile dengelenmiş kolon sırasıyla 45 mL (0,1 M sodyum asetat + 0,5 M NaCl pH: 4,5) ve 45 mL (0,1 M Tris-HCl + 0,5 M NaCl pH: 8,5) tamponlarıyla rejenerasyon işlemi yapıldı. Daha sonra kolona dengeleme tampon eklenerek dengelendi. Dengeleme sonrası kolona enzim numunesi yüklenerek yıkama işlemine geçildi. Yıkama işlemi 50 mM KH₂PO₄, 1 mM EDTA, 1 mM DTT ve 80 mM KCl (pH 7,3) içeren tampon ile gerçekleştirildi. Yıkama işleminin tamamlandığı, spektrofotometrede 280 nm'de elüat ve yıkama tamponlarının absorbanıların yaklaşık olarak eşitlenmesi ile doğrulandı. Yıkama işlemi sonrası kolona 50 mM KH₂PO₄, 1 mM EDTA, 1 mM GSH ve 0,5 mM NADPH (pH 7,3) içeren elüsyon tamponu uygulanarak enzim elüe edildi. Elüatlar 1,5 mL olacak şekilde tüplere alındı. Daha sonra her bir tüpte enzim aktivitesi ölçüldü.

Protein Tayini

Protein tayini, Bradford (1976) yöntemine göre gerçekleştirildi. Bu yöntemde negatif yüklü Coomassie Brilliant Blue G-250 boyasının sülfonik asit grubu, proteindeki amino asitlerin pozitif yüklü NH_3^+ gruplarıyla stabil bir bağ oluşturur. Oluşan boya ve protein kompleksi mavi renk verir ve spektrofotometrede 595 nm’de ölçüm yapılır.

Aktivite Ölçümü

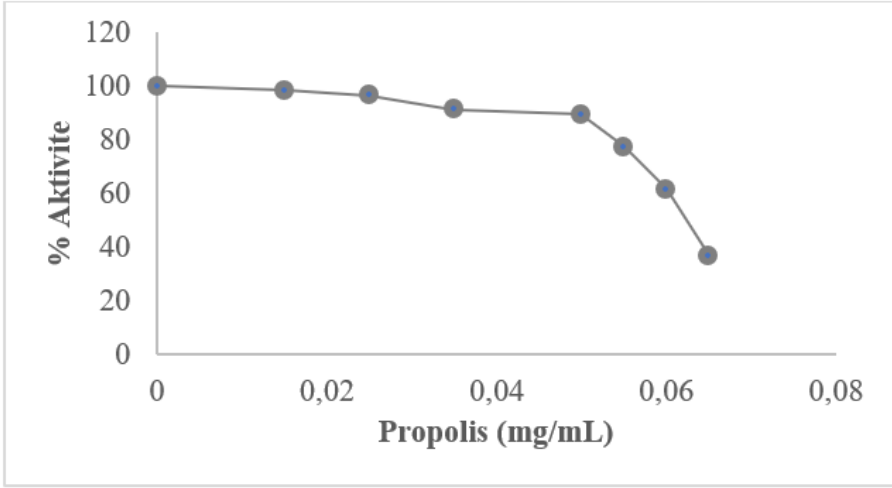
Enzim aktivitesi NADPH miktarındaki azalmaya bağlı olarak spektrofotometrede 340 nm’de 3 dk boyunca ölçüldü (Carlberg ve Mannervik, 1985)

Sonuçlar

Propolis ekstraktının koyun kalp dokusundan saflaştırılan glutatyon redüktaz enzimi üzerindeki etkilerinin araştırılmasında elde edilen aktivite verileri Tablo 1’de ve grafiği de Şekil 1’de verildi.

Tablo 1. Propolisin (0,015-0,065 mg/mL aralığında) enzim üzerindeki etkilerinin verileri

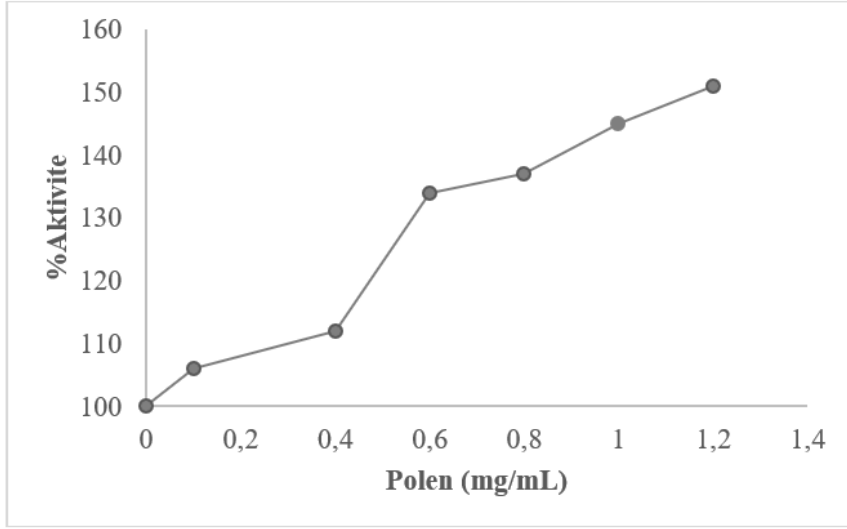
Propolis derişimi (mg/mL)	% Aktivite
0	100
0,015	98,25
0,025	96,50
0,035	91,26
0,050	89,41
0,055	77,18
0,060	61,35
0,065	36,79



Şekil 1. *Propolis*in (0,015-0,065 mg/mL aralığında) enzim aktivitesi üzerine etki grafiği

Tablo 1. *Polenin* (0,01-1,2 mg/mL aralığında) enzim aktivitesi üzerindeki etkilerinin verileri

Polen derişimi (mg/mL)	% Aktivite
0,0	100
0,1	106
0,4	112
0,6	134
0,8	137
1,0	145
1,2	151



Şekil 2. Polenin (0,1-1,2 mg/mL aralığında) %Aktivite-Polen (mg-mL) grafiği

Tablo 1. Saflaştırma basamakları

N u m u n e türü	Toplam hacim (mL)	Aktivite (E Ü / mL)	Protein (m g / mL)	T o p - lam Protein (mg)	T o p - lam A k t i - vite (EÜ)	Spesifik Aktivite (E Ü / mg . protein)	% V e - rim	Saflaştırma Katsayısı
Homojenat	12,5	0,0168	0,8760	10,95	0,210	0,0191	100	1
Amonyum sülfat çöktürmesi	2	0,0418	0,5686	1,137	0,083	0,0729	39,52	3,81
Afinite Kromatografisi	1,5	0,0091	0,0144	0,021	0,013	0,947	6,19	49,58

TARTIŞMA

Bal arıları, kovan girişlerini zararlı kimyasal toksinlere karşı koruyan propolis adı verilen doğal bir bariyer üretir. Polen ise arıların arka bacaklarındaki özel sepetçiklerde topladığı bir besin kaynağıdır. Hem propolis hem de polen içerdikleri polifenol ve flavonoid bileşenler sayesinde serbest radikallere karşı güçlü bir koruyucu etki oluşturur.

Çalışmamızda propolis ve polenin koyun kalbi GR enzimi üzerine in vitro etkilerinin araştırılması amacı ile öncelikle koyun kalp dokusundan GR enzimi %30-70 arası amonyum sülfat çöktürülmesi, 2', 5' ADP sepharose-4B afinite kromatografisi yöntemi kullanılarak saflaştırıldı ve saflık derecesi SDS-PAGE yöntemi ile kontrol edildi. Elde edilen saflaştırma sonuçları Tablo 1'de gösterildi. Tablo 1'den görüldüğü gibi 0,947 EÜ/mg. protein spesifik aktivitesine sahip GR enzimi % 6,19 verimle 49,58 kat saflaştırılmıştır.

Daha sonra yapılan kinetik çalışmalarda propolis ve polenin saflaştırılmış olan GR enzimi üzerine in vitro etkileri araştırıldı. Bu iş için spektrofotometrik olarak enzim aktivitesi üzerine propolis ve polen ekstraktı belirli miktarlarda eklenerek aktiviteler ölçüldü. Elde edilen sonuçlar Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterildi.

Şekil 1'den görüldüğü gibi propolis 0,015 - 0,050 mg/mL konsantrasyon aralığında enzim üzerinde herhangi bir etki göstermezken, 0,050 - 0,065 aralığındaki derişimlerde enzimin inhibisyonuna sebep olmuştur. Bu durum antioksidan mekanizma için olumlu bir durum değildir. Ancak bu durumun tam olarak ortaya konması in vivo çalışmalar sonucu açıklanabilir.

Şekil 2'den görüldüğü gibi 0,1 - 1,2 mg/mL derişimine sahip olan polen ekstraktı enzimi önemli derecede aktive etmiştir. Bu durum antioksidan mekanizma için olumlu olarak değerlendirilebilir. Anca yine de in vivo çalışmaların yapılmasında fayda vardır.

Haratızadeh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (2025) propolis özütünün fare beyin, akciğer, karaciğer ve böbrek dokuları süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GP_x), glutatyon (GSH) ve katalaz (CAT) enzimleri üzerine etkileri incelenmiş ve propolisin karaciğer ve böbrek dokusunda bulunan bu enzimlerin aktivitelerini azalttığı tespit etmişlerdir (Haratızadeh vd., 2025). Başka bir çalışmada ise Andelmola'nın (2023) tavşana 12 hafta boyunca ağız yoluyla propolis verilmiş ve GSH derişiminin arttığı ancak süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz enzim aktivitelerinin azaldığı görülmüştür (Abdelmola, 2023).

Yapılan başka bir çalışmada ise, polenin (Zhang vd., 2016) salamın işlenmesi esnasında salama katılması sonucu antioksidan mekanizmada olumlu etkileri ölçülmüştür. [8].

KAYNAKÇA

- Abdelmola, H.J. (2023). The role of bee- propolis as antioxidants on antioxidant enzyme inmale rabbits. *Sebha University Journal of Pure Appliied Science*, 22(3), 240-242.
- Aksoy, Z. ve Dięrak, M. (2006). Bingöl yöresinde toplanan bal ve propolisin antimikrobiyal etkisi üzerinde in vitro araştırmalar. *Fırat Üniv. Fen ve Müh. Bil. Dergisi*, 18(4), 471-478.
- Bradford, M. M. (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*, 72, 248-254.
- Carlberg, I., Mannervik, B. (1985) Reduction of 2,4,6-Trinitrobenzenesulfonate by glutathione reductase and effect of NADP⁺ on the electron transfer. *The Journal of Biological Chemistry*, 261(4), 1629-1635.
- Denisow, B. and Denisow-Pietrzyk, M. (2016). Biogical and therapeutic properties of bee pollen :A review. *Journal of Science of Food Agriculte*, 96(13), 4303.
- Haratizadeh, M.J., Moosavi, Z. and Baghshani, H. (2025). The evalutaion of the protective effect of propolis extract against acrylamide induced incury on the brain, lung, liver and kidney of mice. *Ankara Univ. Vet. Fak. Derg.*, 72(4), 463-474.
- Pai, E. F. and Schulz, G. E. (1982). The catalytic mechanism of glutathion reductase as derived from X-Ray diffraction analyses of reaction intermediates. *The Journal of Biological Chemistry*, 258(3), 1752-1757.
- Seven, İ., Aksu, T. ve Tatlı Seven, P. (2007). Propolis ve hayvan beslemede kullanımı. *YYÜ Vet. Fak. Derg.*, 18(2), 79-84.
- Zhang, Y., Yang, F., Jamali, M.A. and Peng Z. (2016). Antioxidant enzyme activities and lipid oxidation in rape (*Brassica campestris* L.) bee pollen added to salami durring processing. *Molecules*, 21, 1439.

//

Bölüm 4

**YANGIN SÖNDÜRMEDE KULLANILAN
KİMYASAL MADDELERİN ÇEVRESEL,
SAĞLIKSAL ETKİLERİ VE GELECEK
TRENDLERİ**

Öğr. Gör. D. Yaşar BAYRAMLI

1. GİRİŞ

Yangınlar, insan yaşamını, ekonomik değerleri ve doğal ekosistemleri tehdit eden en ciddi afetlerden biridir (Smith & Taylor, 2019). Sanayi tesislerinden orman alanlarına, veri merkezlerinden askeri tesislere kadar birçok farklı alanda yangın riski bulunmaktadır. Yangın söndürme kimyasalları, yangınlarla mücadelede etkinlik ve güvenlik açısından kritik öneme sahiptir. Bu kimyasallar, yangının hızlı bir şekilde kontrol altına alınmasını sağlamakla kalmaz, aynı zamanda yangının yeniden tutuşmasını önleyerek hasar kontrolüne katkıda bulunur (Drysedale, 2020; Bräunig et al., 2021).

Son yıllarda yapılan araştırmalar, kimyasal söndürme ajanlarının yalnızca yangın söndürme performansı açısından değil, aynı zamanda çevresel etkileri, insan sağlığı riskleri ve sürdürülebilirlik boyutlarıyla da değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir (Olsen et al., 2021). Ayrıca, yangın söndürme teknolojileri, yeni malzeme bilimleri ve kimya alanlarındaki ilerlemelere paralel olarak sürekli evrim göstermektedir. Geleneksel söndürücüler; su, köpük, kuru toz, köpüksüz kimyasal ajanlar, karbondioksit gibi bileşenlere dayanır. Ancak bu yöntemler bazen söndürme sürecinde yetersiz kalmakta, özellikle yüksek sıcaklık, karmaşık geometriler veya özel yakıt türleri içeren yangınlarda yeniden tutuşma riski, zehirli gaz salımı ve çevresel kirlilik gibi problemler ortaya çıkmaktadır. Bu bağlamda, nanoteknolojik katkılarla geliştirilmiş yangın söndürücüler, daha yüksek verim, daha hızlı reaksiyon süresi ve azaltılmış çevresel yan etkiler potansiyeli nedeniyle araştırmacıların ilgisini çekmektedir (Rabajczyk, Zielecka & Gniazdowska, 2022; Rabajczyk, 2021).

Nanoteknoloji, malzeme parçacıklarının nanometre ölçeğinde modifikasyonuna olanak tanır, böylece daha büyük yüzey alanı, geliştirilmiş reaktivite, kontrollü salım özellikleri ve diğer fonksiyonel avantajlar elde edilebilir. Yangın söndürücü sistemlerde nanosilikalar (SiO_2), metal oksit nanoparçacıklar (örneğin Al_2O_3 , MgO), hidroksi metaller (örneğin $\text{Al}(\text{OH})_3$) ve karbon bazlı nanomalzemeler gibi bileşenler kullanılmaktadır (Rabajczyk et al., 2022; Singh et al., 2025). Bu katkılar, ısıyı daha hızlı dağıtma, serbest radikalleri tutma, köpük stabilitesini artırma ve su buharı üretimini optimize etme gibi mekanizmalar üzerinden yangını bastırabilir (Rabajczyk, 2021; Zhao et al., 2025). Bununla birlikte, nanomalzemeler, insan sağlığına, solunabilirlik, toksisite, biyolojik birikim ve çevresel yayılım gibi riskleri de beraberinde getirmektedir (Buzea, Pacheco & Robbie, 2008). Dolayısıyla, bu alanda geliştirilen çözümler yalnızca performans açısından değil, aynı zamanda güvenlik ve sürdürülebilirlik açısından da değerlendirilmelidir.

Bu bölümün amacı, nanoteknolojik katkılı yangın söndürücülerin çalışma prensiplerini, avantajlarını ve sınırlamalarını literatür temelli olarak irdelemek; laboratuvar çalışmalarının sonuçlarını değerlendirmek ve geleceğe dönük öneriler sunmaktır.

2. YANGIN SÖNDÜRME KİMYASALLARININ TEMEL MEKANİZMALARI

Yangın söndürme kimyasalları, yangının kontrol altına alınmasında farklı mekanizmalar üzerinden etkili olur.

2.1. Soğutma

Soğutma mekanizması, yanıcı maddenin sıcaklığını yanma reaksiyonunun devam edemeyeceği seviyeye düşürerek yangının kontrolünü sağlar. Bu mekanizma özellikle hidrokarbon ve katı yakıt yangınlarında etkilidir (Liu, Zhang, & Wang, 2021).

2.2. Boğma (Oksijenin Kesilmesi)

Bu mekanizma, yanma ortamında oksijen konsantrasyonunu azaltarak yanmayı durdurur. Temiz gazlar ve bazı köpükler bu mekanizma üzerinden çalışır (ISO, 2020).

2.3. Zincir Reaksiyonunun Kesilmesi

Zincir reaksiyonunu kesme mekanizması, serbest radikallerin etkisiz hale getirilmesiyle yanmayı durdurur. Halonlar ve bazı halokarbon türevleri bu etkiyi sağlar (McKenna & Jones, 2020).

2.4. Yakıtın Yüzey İzolasyonu

Bazı kimyasal maddeler, yanıcı maddenin hava ile temasını keserek yangının devamını engeller. Köpükler ve hidrojel tabakaları bu mekanizmayı kullanır (Yu, Zhao, & Peng, 2022).

3. YANGIN SÖNDÜRME KİMYASALLARININ SINIFLANDIRILMASI VE ÖZELLİKLERİ

3.1. Geleneksel Köpükler ve Perfloroalkil ve polifloroalkil maddeler (PFAS) İçerikli Ajanlar

Sulu Film Oluşturan Köpükler (AFFF), hidrokarbon yangınlarında uzun süre “altın standart” olarak kullanılmıştır. PFAS içerikleri sayesinde film tabakası oluşturarak oksijen girişini engeller (ITRC, 2020). Ancak PFAS çevrede uzun süre kalıcıdır ve biyolojik sistemlerde toksisite yaratabilir (Bräunig et al., 2021; Olsen et al., 2021).

3.2. Halonlar ve Halokarbon Türevleri

Halonlar, bilgisayar odaları ve uçak hangarlarında yaygın olarak kullanılmıştır. Ozon tabakasına verdikleri zarar nedeniyle Montreal Protokolü kapsamında yasaklanmıştır (UNEP, 2019). Alternatif olarak hidroflorokarbonlar (HFC) ve Novec™ 1230 gibi temiz gazlar geliştirilmiş ve yaygınlaştırılmıştır (3M Company, 2020).

3.3. Kuru Kimyasal Tozlar

Monoamonyum fosfat (MAP) ve sodyum bikarbonat bazlı tozlar A-B-C sınıfı yangınlarda kullanılır. Hızlı söndürme etkisi vardır fakat elektronik cihazlarda kalıntı bırakabilir (NFPA, 2018).

3.4. Flor İçermeyen Köpükler (F3)

PFAS'sız köpükler biyolojik olarak parçalanabilir ve hidrokarbon yangınlarında AFFF'ye yakın performans gösterir (Yu et al., 2022). Orman yangınları ve askeri uygulamalarda giderek yaygınlaşmaktadır (ACS Omega, 2024).

3.5. Temiz Gazlar

Novec™ 1230 ve IG-541 gibi gazlar kalıntı bırakmadan yangını söndürür. Veri merkezleri ve müzelerde güvenli kullanım sağlar (DOT/FAA, 2019).

3.6. Hidrojel Esaslı Ajanlar

Hidrojel tabakaları suyu hapseder ve yangın alanında uzun süreli soğutma sağlar. Orman yangınlarında yeniden tutuşmayı önler (Liu et al., 2021).

3.7. Nanoteknolojik Kuru Tozlar

Nanopartikül bazlı tozlar, geleneksel tozlara kıyasla çok daha yüksek yüzey alanına sahiptir ve az miktarda kullanılarak yüksek söndürme etkinliği sağlar (Zhang, Li, & Huang, 2023).

4. ÇEVRESEL VE SAĞLIK ETKİLERİ

4.1. PFAS Kirliliği

PFAS içerikli köpükler, kanser, hormonal bozukluk ve bağışıklık sistemi etkilerine yol açabilir. Bu kimyasallar sucul ekosistemlerde birikir ve besin zincirine geçer (ATSDR, 2019; Olsen et al., 2021).

4.2. Temiz Gazlar ve İnsan Sağlığı

Bu gazlar kısa süreli maruziyette genellikle güvenli kabul edilse de yüksek konsantrasyonlarda solunum depresyonu, baş dönmesi ve kalp ritim bozukluklarına yol açabilir. İnsan sağlığı üzerindeki etkileri maruziyet süresi ve ortam havalandırmasına bağlıdır. Oksijen konsantrasyonunun hızlı düşmesi, kapalı alanlarda boğulma riski oluşturabilir (ISO, 2020).

4.3. Kuru Kimyasal Tozlar ve Solunum Riski

Mono Amonyum Fosfat (MAP) ve bikarbonat tozları solunduğunda tahrişe yol açabilir. Kapalı alanlarda kişisel koruyucu ekipman kullanımı önerilmektedir (OSHA, 2019).

5. SEKTÖREL UYGULAMALAR

5.1. Endüstriyel Tesisler

Endüstriyel alanlarda özellikle kimyasal depolar, petrol rafinerileri ve üretim tesislerinde büyük hacimli köpük sistemleri kullanılmaktadır. Bu sistemler yangının hızlı kontrolünü sağlar ve geniş alanlarda etkilidir. Otomatik püskürtme sistemleri ile insan müdahalesi azaltılmış olur (NFPA, 2021).

5.1.1. Avantajlar

- Hızlı söndürme
- Yangının yayılmasını önleme
- Otomatik sistem entegrasyonu

5.1.2. Sınırlılıklar

- PFAS içerikli köpüklerde çevresel risk
- Elektronik ve hassas alanlarda kalıntı bırakma
- Yüksek maliyet

5.2. Havacılık Sektörü

Uçak hangarlarında ve havaalanı bakım tesislerinde Novec™ 1230 ve halokarbon bazlı temiz gaz sistemleri tercih edilmektedir. Bu sistemler yangını hızlı söndürür ve elektronik aletler üzerinde kalıntı bırakmaz (DOT/FAA, 2019).

5.2.1. Uygulama Örnekleri

- Havaalanı hangarlarında otomatik temiz gaz sistemleri
- Uçak bakım alanlarında PFAS'sız köpüklerin kullanımı

5.3. Orman Yangınları

Orman yangınlarında hidrojel ve F3 köpükleri kullanılarak yangının yayılması önlenir. Hidrojel tabakaları suyu hapsederek uzun süreli soğutma sağlar ve yeniden tutuşmayı engeller (USDA, 2022).

5.3.1. Avantajlar

- Yüksek alan kontrolü
- Uzun süreli etki
- Çevresel uyum

5.4. Askeri Tesisler

Askeri alanlarda PFAS'sız köpüklere geçiş süreci devam etmektedir. Bu tesislerde hem yangın güvenliği hem de çevresel sürdürülebilirlik ön plandadır (NATO, 2021).

5.4.1. Zorluklar

- Mevcut sistemlerin dönüştürülmesi
- Eğitim ve farkındalık gerekliliği
- Performansın sürekli izlenmesi

6. GELECEK TRENDLERİ

Yangın söndürme teknolojilerinde nanoteknoloji temelli yenilikler, etkinlik ve çevre güvenliği açısından yeni bir dönemi başlatmaktadır. Nano yapılı malzemeler, yüksek yüzey alanı ve reaktif özellikleri sayesinde yangın söndürme ajanlarının ısı emme, alev bastırma ve oksijen kesme kabiliyetini artırmaktadır. Ayrıca, çevreye zararsız ve yeniden kullanılabilir nano formülasyonlar geliştirilmektedir. Bu trendler, geleceğin sürdürülebilir ve akıllı yangın söndürme sistemlerinin temelini oluşturmaktadır (Zhou & Wang, 2022).

6.1. PFAS'sız Köpüklerin Küresel Yaygınlaşması

PFAS içermeyen köpükler hem çevresel hem de sağlık risklerini azaltmak amacıyla küresel standart hâline gelmektedir. Avrupa ve ABD'de

yönetmelikler, PFAS kullanımını sınırlamakta ve üreticileri alternatif çözümler geliştirmeye teşvik etmektedir (ECHA, 2023).

6.2. Düşük Sera Gazı Etkili Temiz Gazlar

Novac™ 1230 gibi düşük sera gazı etkisine sahip gazlar, çevre dostu yangın söndürme çözümleri arasında ön plana çıkmaktadır. Bu gazlar, fosil bazlı ve yüksek global ısınma potansiyeline sahip gazların yerini alır (IPCC, 2022).

6.3. Biyobazlı Hidrojel Çözümleri

Orman yangınlarında biyobazlı hidrojel çözümleri, sürdürülebilir ve uzun süreli etki sağlayarak yeniden tutuşmayı önler. Bu malzemeler aynı zamanda ekolojik sistemlerle uyumludur ve su kaynaklarına zarar vermez (Wang, Liu, & Chen, 2023).

6.4. Yapay Zekâ ve Akıllı Sensör Entegrasyonu

Gelecekte yangın söndürme sistemleri, yapay zekâ ve sensör teknolojileri ile entegre edilerek yangının anlık olarak tespit edilmesi ve otomatik müdahale sağlanacaktır. Simülasyon tabanlı yangın yönetimi ile risk analizi ve önleyici tedbirler artırılabilir. Bu yaklaşım, özellikle büyük endüstriyel ve askeri tesislerde etkin olacaktır (Zhang, Li, & Huang, 2023).

6.5. Sektörel Politikalar ve Düzenlemeler

Uluslararası standartlar ve yönetmelikler, kimyasal ajanların kullanımını ve çevresel etkilerini düzenlemektedir. Montreal Protokolü, PFAS sınırlamaları ve Avrupa Birliği çevresel regülasyonları, yangın güvenliği alanında yeni politikaların oluşturulmasını zorunlu kılmaktadır (UNEP, 2019; ECHA, 2023).

6.6. Eğitim ve Farkındalık

Gelecekte yangın söndürme uzmanlarının eğitiminde yenilikçi programlar ve simülasyon teknikleri öne çıkacaktır. Kimyasal ajanların doğru kullanımı, çevresel etkiler ve insan sağlığı risklerinin bilinmesi, güvenli yangın müdahalesi açısından kritik önem taşımaktadır.

6.7. Nanoteknoloji Tabanlı Ajanlar

Nanopartikül ve nanokompozit bazlı söndürme ajanları, daha az kimyasal ile daha yüksek etkinlik sağlar. Bu teknolojiler yangın söndürme tozlarının yüzey alanını artırarak etkinliği optimize eder ve küçük hacimlerde büyük alanları güvence altına alır (Chen, Zhao, & Li, 2024).

6.7.1. Nanoteknolojik Katkıların Söndürücü Bileşimlere Entegrasyonu

Nanomalzemelerin yangın söndürücü formülasyonlara dahil edilmesi genellikle mevcut toz, köpük ya da jel bazlı sistemlerin modifikasyonu şeklinde gerçekleşir. Örneğin, kuru toz yangın söndürücülere nanosilikalar (SiO_2) ve metal oksit nanoparçacıklar eklenmesiyle, tanecik akıcılığı, akışkanlık, hidrofobiklik ve yüzey etkileşim özellikleri iyileştirilebilir (Rabajczyk et al., 2022). Nanosilikalar, parçacıklar arasında kapiler bağ oluşumunu azaltarak toz akıcılığını artırabilir. Ancak, çok yüksek nanoparçacık içeriği akışkanlığı bozabilir (Rabajczyk et al., 2022).

Köpük bazlı sistemlerde ise nanomalzemeler, köpük zarlarının mukavemetini artırabilir, su buharlaşmasını yavaşlatabilir ve ısı izolasyon özelliklerini geliştirebilir. Örneğin, $\text{Al}(\text{OH})_3$ nanoparçacıkları içeren nanokompozit jeller, köpük kararlılığını artırmış ve yeniden tutuşma olasılığını azaltmıştır (Rabajczyk et al., 2022; Zhao et al., 2025). Ayrıca, nanokömür (grafen oksit) gibi karbon bazlı malzemeler, ısı bariyeri etkisi ve char tabakası oluşumu üzerinden yangın yayılımını engelleyebilir (Cuffari, 2020).

Yeni bir örnek ise ultra-ince dawsonit tozu (UDWP) kullanımındır. Wang ve arkadaşları (2024), $\text{KAl}(\text{OH})_2\text{CO}_3$ esaslı UDWP'nin 278°C 'de su ve CO_2 üretimi yoluyla hem ısı absorbe ettiğini hem de serbest radikalleri tutabildiğini göstermiştir. Bu, geleneksel kuru tozlara kıyasla daha yüksek yangın bastırma performansı sunmaktadır (Wang et al., 2024). Ancak, UDWP'nin oleofobik özelliklerinin sınırlı olması, özellikle petrol sınıfı yangınlarda yeniden tutuşmayı engelleme kapasitesini düşürmektedir.

6.7.2. Söndürme Mekanizmaları ve Performans Göstergeleri

Nanoteknolojik katkıları olan söndürücülerde etki mekanizmaları genellikle aşağıdaki süreçleri içerir:

- **Isı emilimi ve soğutma etkisi:** Nanomalzemeler yüksek yüzey alanı sayesinde ısıyı hızlıca aktarabilirler. Bu, yanma bölgesinin sıcaklığını düşürerek reaksiyon zincirlerini baskılar.
- **Serbest radikal tutma:** Yangın reaksiyonlarında aktif radikaller ($\text{OH}\cdot$, $\text{H}\cdot$, $\text{O}\cdot$) kritik rol oynar. Metal oksit nanoparçacıklar bu radikalleri tutarak zincir reaksiyonlarını kesebilir.
- **Kapanma (oksijen izole etme):** Köpük veya jel matrisindeki nanomalzemeler, yanıcı malzeme yüzeyi ile oksijen arasındaki teması azaltabilir.

- **Char oluşumu ve bariyer tabakası:** Karbon bazlı nanomalzemeler (örneğin grafen oksit) ısıya dayanıklı char katmanları oluşturabilir ve yakıt ile oksijen arasında fiziksel bir bariyer sağlayabilir (Cufari, 2020).
- **Su buharı / gaz üretimi:** Bazı nanoparçacık esaslı bileşikler sıcaklıkta dekompozisyona uğrayarak su ve karbondioksit gibi soğutucu gazlar üretir ve hacimsel soğutma etkisi sağlar. Örneğin, UDWP bu şekilde çalışır (Wang et al., 2024).
- **Köpük stabilitesi ve dayanıklılığı artırma:** Nanomalzemeler, köpük kabarcıklarının yıkımını geciktirerek daha uzun süreli ve kararlı köpük sağlar (Rabajczyk et al., 2022; Zhao et al., 2025).

Performans değerlendirmelerinde genellikle şu göstergeler karşılaştırılır:

- Tutuşma süresi (time to ignition, TTI)
- Maksimum ısı salınım hızı (peak heat release rate, PHRR)
- Toplam ısı salımı (total heat release, THR)
- Söndürme süresi
- Gerekli söndürücü madde miktarı
- Duman üretimi ve toksik gaz emisyonu
- Yeniden tutuşma olasılığı

Örneğin, Liu, Zhu, Chen & An (SSRN, 2024) tarafından hazırlanan bir çalışmada, nano ölçekli aerogel yangın söndürücü ajan ile yapılan deneylerde, 13B sınıfı benzin yangınını yalnızca 0,68 kg ajan ile 11 saniyede bastırabildikleri bildirilmiştir. Karşılaştırma amacıyla kullanılan su bazlı ve amonyum fosfatlı kuru toz sistemler, aynı etkiyi daha fazla miktarda ajan veya uzun sürede sağlamışlardır (Liu et al., 2024).

6.7.3. Deneysel Sonuçlar ve Karşılaştırmalar

Literatürde, nanoteknolojik katkılı söndürücülerin performans avantajlarını gösteren çok sayıda deneysel çalışma mevcuttur. Rabajczyk, nanoteknolojik katkılı söndürücü ajanların, klasik sistemlere kıyasla yangın söndürme süresini kısalttığını, duman ve toksik madde yayılımını azalttığını belirtmiştir (Rabajczyk, 2021). Singh ve arkadaşları, nanomalzemelerin yangın koruma uygulamalarında, daha uzun ömür, çevresel etki azalması ve yüksek verimlilik avantajlarını vurgulamaktadır (Singh

et al., 2025). Zhao ve çalışma arkadaşları, özellikle lityum iyon pil yangınlarında hidrojel tabanlı nanoteknolojik sistemlerin etkili soğutma, oksijen izolasyonu ve yeniden tutuşma bastırma özelliklerine dikkat çekmiştir (Zhao et al., 2025). Wang ve diğerleri, UDWP kullanımının geleneksel ultra-ince kuru tozlara kıyasla daha yüksek bastırma performansı sergilediğini göstermişlerdir (Wang et al., 2024). Liu ve arkadaşları, nano-aerogel bazlı ajan ile benzin sınıfı yangınları düşük miktarda ajan ve kısa sürede söndürebilmeyi başarmışlardır (Liu et al., 2024).

Bu çalışmaların ortak noktası, nanoteknolojik katkıların kullanılan maddenin etkinliğini artırması, kullanılan ajan miktarını azaltma potansiyeli ve ortam şartlarına (örneğin nem, sıcaklık) daha az hassas olabilmek özelliğidir. Örneğin Rabajczyk ve arkadaşları, hidrofobize edilmiş nanosilikalardan, nemli ortamlarda toz akıcılığını koruyabileceğini belirtmiş, ancak bunun da agregasyon riskleri taşıdığını vurgulamıştır (Rabajczyk et al., 2022).

6.7.4. Toksikite, Çevresel Etki ve Zorluklar

Nanomalzemelerle çalışmanın avantajları kadar, insan ve çevre açısından riskleri de dikkate alınmalıdır. Nanoparçacıkların biyouyumlu olmayan yapıları, solunum yolu ile vücuda girdiğinde akciğer dokusuna yerleşebilme, hücresel düzeyde oksidatif stres oluşturabilme, inflamasyon tetikleyebilme ve uzun vadeli toksik etkilere neden olabilme potansiyeli vardır (Buzea, Pacheco & Robbie, 2008). Bu riskler, nanomalzemenin kimyasal bileşimi, yüzey modifikasyonu, boyutu, şekli ve agregasyon durumu gibi parametrelere bağlıdır. Ayrıca yangın söndürücü prosesinde ortaya çıkan atık su ya da kimyasal kalıntılar, nanoparçacık içerikleri nedeniyle çevrede persistans (çözünmezlik) gösterebilir. Dolayısıyla bu tür sistemlerde “son üründen sonra geri dönüşüm/nötralizasyon” stratejileri tasarlanmalıdır. Rabajczyk ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada yeni nanoteknolojik çözümlerin yalnızca performans açısından değil, aynı zamanda çevresel izin süreçleri ve güvenlik değerlendirmeleri açısından da ele alınması gerektiğini belirtmiştir. (Rabajczyk et al., 2022).

Formülasyon maliyeti ve üretilebilirlik de önemli kriterlerdir; nanomalzeme sentezi ve büyük ölçekli üretim maliyetleri geleneksel yöntemlere kıyasla yüksek olabilir. Ayrıca, nanomalzeme ile kaplanmış sistemlerin uzun süreli stabilitesi, raf ömrü ve nem etkisine karşı dayanıklılığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

7. SONUÇ

Yangın söndürme kimyasalları, sadece yangının kontrol altına alınmasını sağlamakla kalmaz; aynı zamanda çevresel sürdürülebilirlik, insan sağlığı ve ekonomik güvenlik açısından da kritik öneme sahiptir. 2018 sonrası literatür, PFAS'sız köpükler, temiz gazlar, hidrojel bazlı ajanlar ve nanoteknolojik tozların gelecekte yangın güvenliği stratejilerinde ön plana çıkacağını göstermektedir (Smith & Taylor, 2019; Yu et al., 2022).

Sektörel uygulamalar, yangının türüne ve alanın hassasiyetine göre optimize edilmektedir. Endüstriyel tesislerde büyük hacimli köpük sistemleri ve otomatik püskürtme sistemleri, havacılık sektöründe temiz gazlar ve PFAS'sız köpükler, orman yangınlarında hidrojel tabakaları ve biyobazlı çözümler, askeri tesislerde ise çevresel sürdürülebilirlik ile yangın güvenliği arasında denge sağlayan sistemler kullanılmaktadır (NFPA, 2021; USDA, 2022; NATO, 2021).

Gelecek trendler, teknolojik inovasyonlar ve politika düzenlemeleri ile şekillenecektir. Yapay zekâ ve sensör entegrasyonu, simülasyon destekli risk yönetimi, nanoteknolojik ajanlar ve biyobazlı çözümler, yangın söndürme alanında etkinliği artırırken çevresel etkileri minimize etmeyi sağlayacaktır. Ayrıca, PFAS'sız köpükler ve düşük sera gazı etkili temiz gazlar, global çevre standartları ile uyumlu çözümler olarak ön plana çıkacaktır.

Nanoteknolojik katkılı yangın söndürücüler, geleneksel sistemlere kıyasla daha hızlı söndürme süreleri, daha düşük ajan tüketimi, daha iyi köpük stabilitesi, daha düşük toksik gaz salınımı ve yeniden tutuşma riskinin azalması gibi avantajlar sağlar. Literatürde, UDWP gibi yeni kompozit sistemler, nano-aerogel ajanlar ve hidrojel bazlı nanoteknolojik çözümler sayesinde önemli performans artışları gözlenmiştir (Wang et al., 2024; Liu et al., 2024; Zhao et al., 2025). Ancak bu avantajların pratik uygulamaya dönüştürülmesi için birtakım kritik zorluklar mevcuttur: nanoparçacıkların toksisitesi, çevresel kalıcılığı, yüksek maliyeti, agregasyon riski, yüksek sıcaklıklarda kararsızlık ve büyük ölçekli üretim sorunları bunların başlıcalarıdır (Buzea et al., 2008; Rabajczyk et al., 2022).

Geleceğe yönelik çalışmalarda, nano-maddelerin biyouyumluluk ve çevresel etkilerinin detaylı toksikolojik değerlendirmeleri yapılmalı; nano-katkılı söndürücüler ile klasik sistemlerin uzun süreli saha testleri karşılaştırmalı olarak yürütülmeli; ayrıca nanoparçacık geri kazanımı, nötralizasyon ve çevresel izleme sistemleri entegre edilmelidir. Ayrıca, maliyet-fayda analizi, üretilebilirlik optimizasyonu ve standartlaştırma çalışmaları da önem taşımaktadır.

Sonuç olarak, nanoteknolojik yangın söndürme yaklaşımları, yangın güvenliği açısından büyük bir potansiyel sunmakta; ancak bu potansiyelin sürdürülebilir, güvenli ve pratik çözümlere dönüşmesi için disiplinlerarası araştırma ve geliştirme faaliyetleri gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- ACS Omega. (2024). Recent advances in fluorine-free firefighting foams.
- ATSDR. (2019). Toxicological profile for perfluoroalkyls. U.S. Department of Health and Human Services.
- Bräunig, J., Baduel, C., Heuvel, L. V., Mueller, J. F., & Higgins, C. P. (2021). PFAS in firefighting foams: Distribution and environmental impacts. *Chemosphere*, 268, 128852.
- Buzea, C., Pacheco, I. I., & Robbie, K. (2008). Nanomaterials and nanoparticles: Sources and toxicity. *arXiv*.
- Chen, L., Zhao, X., & Li, P. (2024). Nanotechnology in fire safety: Recent progress and perspectives. *Progress in Materials Science*, 132, 101024.
- Cuffari, B. (2020, Nisan 22). How Nanotechnology is Improving Fire Safety Measures. *AZoNano*.
- DOT/FAA. (2019). Evaluation of Novec™ 1230 for aircraft hangar protection. U.S. Department of Transportation.
- Drysdale, D. (2020). An introduction to fire dynamics (4th ed.). Wiley.
- ECHA. (2023). Annex XV restriction report: Proposal for a restriction on per- and polyfluoroalkyl substances (PFASs). European Chemicals Agency.
- GAO. (2021). Firefighting foam: DOD is working to address environmental challenges. Government Accountability Office.
- ITRC. (2020). Aqueous film-forming foam (AFFF) fact sheet. Interstate Technology & Regulatory Council.
- ISO. (2020). ISO 14520: Gaseous fire-extinguishing systems—Physical properties and system design. International Organization for Standardization.
- Liu, H., Zhang, R., & Wang, Y. (2021). Hydrogel-based extinguishing agents for wildfire management: Recent advances and challenges. *Materials Today*, 45, 80–92.
- Liu, C., Zhu, G., Chen, C., & An, C. (2024). Research on the fire-extinguishing effectiveness of a new nano-scale aerogel fire-extinguishing material. *SSRN*.
- McKenna, L., & Jones, M. (2020). Halocarbon agents in fire suppression: Balancing safety and environmental impact. *Fire Technology*, 56(5), 2187–2206.
- NFPA. (2018). NFPA 10: Standard for portable fire extinguishers. National Fire Protection Association.
- NFPA. (2021). NFPA 15: Standard for water spray fixed systems for fire protection. National Fire Protection Association.
- NATO. (2021). Transition from AFFF to fluorine-free foams (F3) in NATO military bases. NATO Science and Technology Organization.
- Olsen, G. W., Burris, J. M., Ehresman, D. J., Froehlich, J. W., Seacat, A. M., Butenhoff, J. L., & Zobel, L. R. (2021). PFAS in aquatic systems

- and potential human exposure pathways. *Environmental Science & Technology*, 55(3), 1442–1455.
- OSHA. (2019). Occupational hazards of firefighting chemicals. U.S. Department of Labor.
- Rabajczyk, A. (2021). Nanotechnology in Fire Protection — Application and Perspectives. *PMC*.
- Rabajczyk, A., & arkadaşları. (2022). Application of nanotechnology in extinguishing agents. *Materials*.
- Singh, N. B., ve arkadaşları. (2025). Nanomaterials in fire protection: Innovations for enhanced performance. *ScienceDirect*.
- Smith, J., & Taylor, R. (2019). Advances in fire suppression chemistry: A review. *Fire Safety Journal*, 107, 123–135.
- 3M Company. (2020). Environmental profile of Novec™ 1230 fluid. 3M.
- UNEP. (2019). Montreal Protocol on substances that deplete the ozone layer: Halons phase-out progress report. United Nations Environment Programme.
- USDA. (2022). Wildland fire chemicals: A review of effectiveness and environmental considerations. U.S. Forest Service.
- Wang, S., Liu, Y., & Chen, J. (2023). Bio-based hydrogels for fire control applications: Sustainability perspectives. *Journal of Sustainable Materials*, 15(2), 210–228.
- Wang, Z., ve arkadaşları. (2024). Study on the Pyrolysis and Fire Extinguishing Performance of UDWP. *Molecules*.
- Yu, X., Zhao, L., & Peng, H. (2022). Fluorine-free firefighting foams: Performance evaluation and future perspectives. *Journal of Hazardous Materials*, 429, 128348.
- Zhang, Y., Li, Z., & Huang, X. (2023). Nanomaterials in fire suppression: Opportunities and challenges. *ACS Applied Nano Materials*, 6(2), 1234–1246.
- Zhao, Y., ve arkadaşları. (2025). Hydrogel-based fire extinguishing technology for lithium-ion battery fires. *SpringerLink*.
- Zhou, Y., & Wang, L. (2022). Nanomaterials in fire suppression: Emerging trends and applications. *Journal of Fire Sciences*, 40(3), 245–261.

Bölüm 5

KOVALENT ORGANİK KAFESLER (COF'LAR): ÖZELLİKLERİ VE SENTEZ YÖNTEMLERİ

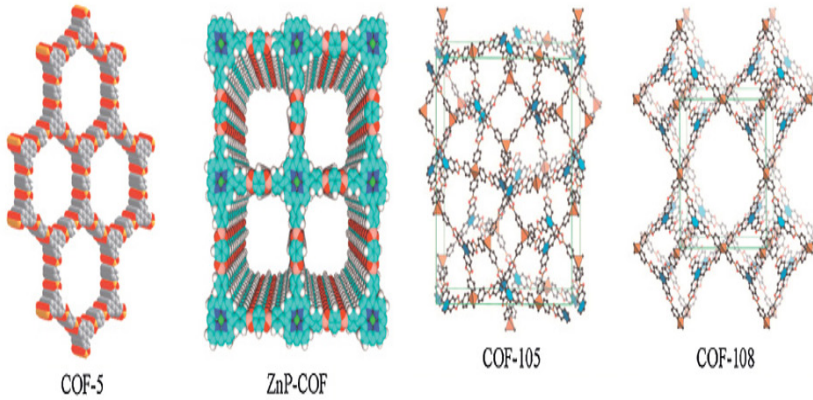
Havva DULKADİR^{1}*

¹ Arş. Gör., Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Kimya Bölümü, ORCID: 0000-0002-1687-0700

(*) corresponding author, havvad@atauni.edu.tr

Kovalent Organik Kafesler (COF'lar): Özellikleri ve Sentez Yöntemleri

Kovalent organik kafesler (COF'lar), çeşitli elementler ile bir araya gelen organik monomerlerin polimerizasyon reaksiyonları sonucu sentezlenen ayarlanabilir gözenek yapısı, önemli yüzey alanı ve olağanüstü termal kararlılığı nedeniyle dikkat çeken kristal gözenekli organik polimerler sınıfındadır. COF'lar sentezlenecek olan yapılarının özelleştirilebilir gözenek boyutu ve yüzey kimyasına bağlı olarak iki boyutlu (2B) veya üç boyutlu (3B) kristal gözenekli malzemeler hazırlanabilir (Tao vd., 2020). Basınç, sıcaklık ve çözücü kombinasyonunun belirlenmesi gibi çeşitli parametreler yüksek kristallik ve gözenek boyutuna sahip COF sentezi için oldukça önemlidir. Düzenli yapılara sahip olmasından dolayı sadece atomik ve moleküler düzeydeki spesifik fiziksel ve kimyasal davranışları incelemek için faydalı olmakla kalmayıp ayrıca depolama, ayırma, kataliz, optoelektronik, algılama vb. alanlarda yaygın olarak kullanılması ile COF'lara ilgi her geçen gün artmaktadır.

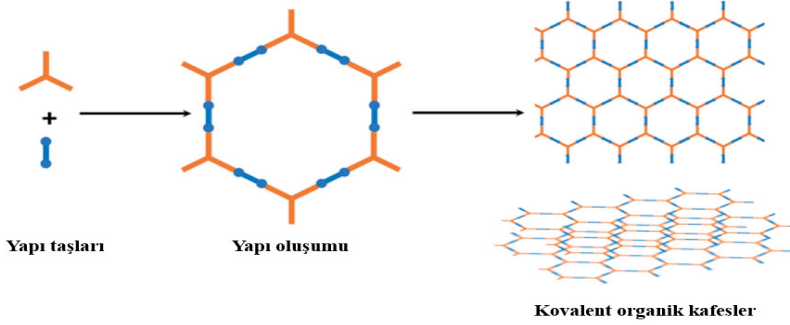


Şekil 1 İki boyutlu veya üç boyutlu COF'ların şematik gösterimi (Côté vd., 2016; Feng vd., 2012; Mohan vd., 2023)

Genel Tasarım

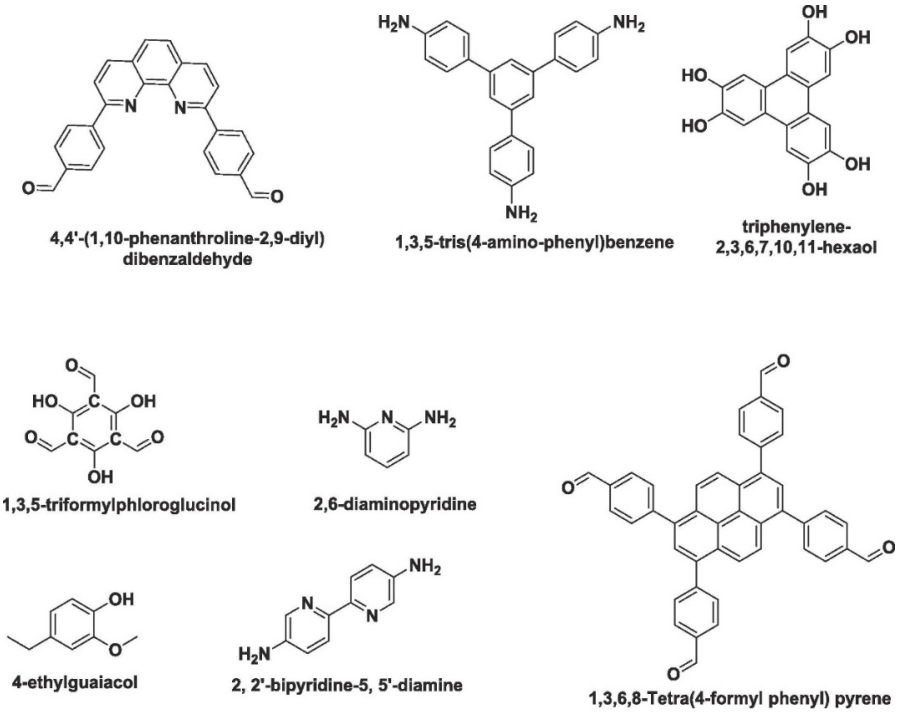
COF'lar, ilk kez 2005 yılında Yaghi ve arkadaşları tarafından güçlü kovalent bağlarla birbirine bağlanmış olan sahip kristalin gözenekli malzemeler olarak "organik zeolitler" tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Genellikle B, C, H, N ve O gibi yalnızca hafif elementlerden oluşan COF'lar düşük kütle yoğunluklarına sahiptir (El-Kaderi vd., 2007). Sentez koşullarına, gözenek boyutlarına, yapısal ve kimyasal özelliklerine göre COF'ların tasarımları değişmektedir. COF'lar kovalent bağlarla bir-

birlerine bağlanmalarından dolayı yüksek termal ve kimyasal kararlılığa sahiptir. Fonksiyonel grupların eklenmesi ile COF'lar yalnızca belirli seviyedeki fiziksel ve kimyasal davranışları incelemesinin yanı sıra aktivitelerinin iyileştirilmesini de içeren yapılara sahip olurlar.



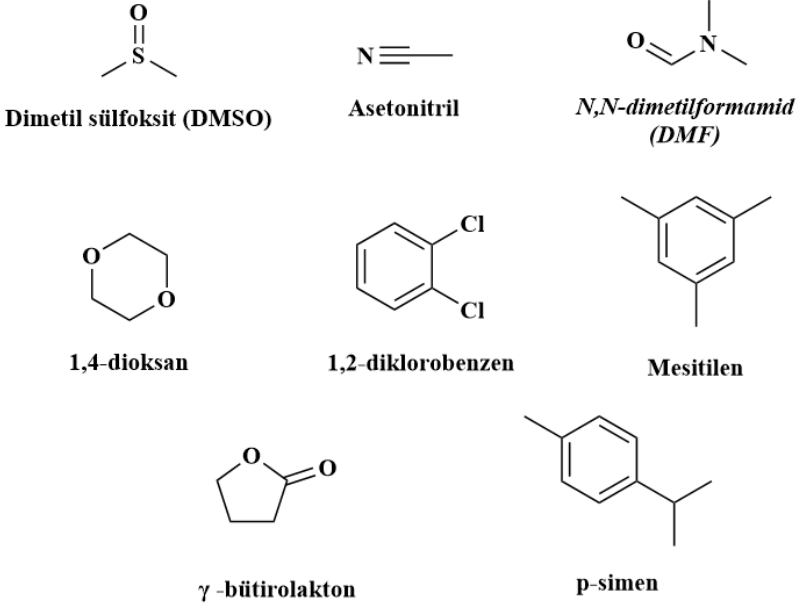
Şekil 2 Kovalent bağlar ile COF'ların şematik gösterimi (Maia vd., 2020)

COF sentezi için kullanılacak ligandlar kovalent bağ oluşumu için uygun olmalıdır. Monomerlerin arasındaki kovalent bağlar, çok boyutlu gözenekli yapının oluşmasına olanak sağlamaktadır. COF sentezinde genellikle iminler, boroksinler, borik esterler, hidrazonlar ve azinler gibi monomerler kullanılmaktadır.



Şekil 3 COF sentezinde kullanılan ligandlar (Mohan vd., 2023)

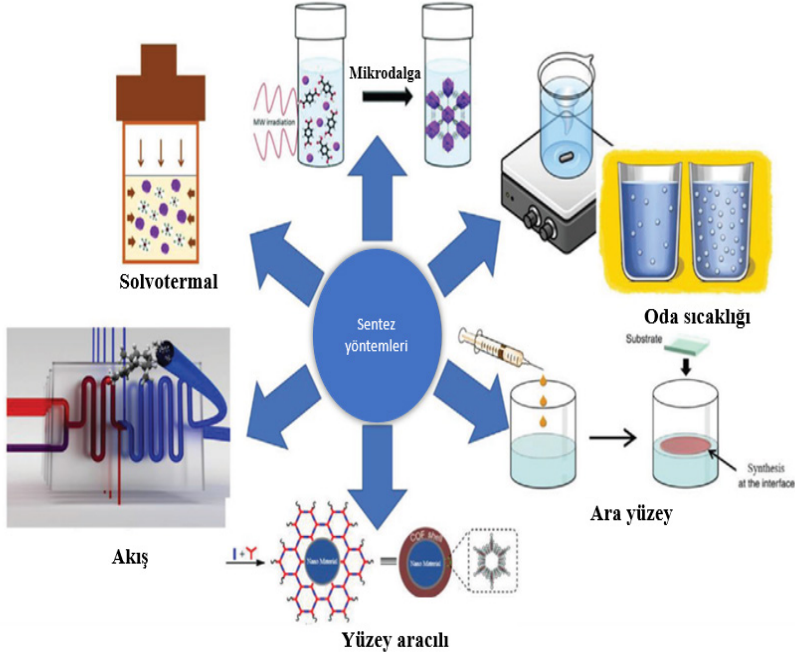
COF'ların yüksek gözenekliliğe sahip olması için çözücü seçimi de son derece önemlidir. Çözücülerin seçimi bağ oluşumlarında optimum şartların belirlenmesi için oldukça elzemdir. COF sentezi için *N*, *N*-dimetilformamid (DMF), dimetil sülfoksit (DMSO), 1,4-dioksan, asetonitril, γ -bütirolakton ve *p*-simen gibi bazı yeşil çözücüler yer almaktadır (Kumar vd., 2021).



Şekil 4 COF sentezinde kullanılan çözücüler

Sentez Yöntemleri

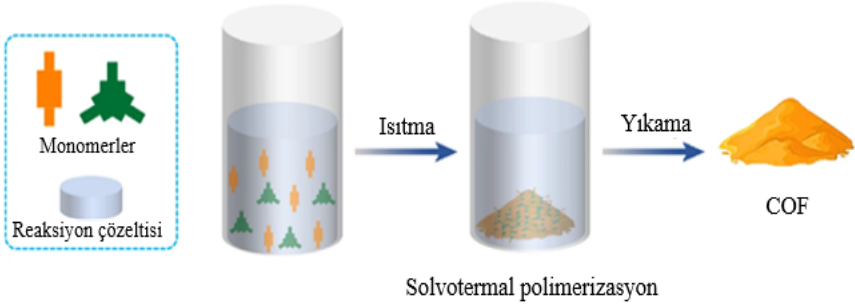
COF'ların sentezi; çözücü etkileşimlerinden, ortamda kullanılan katalizörün türü ve miktarından, çözücünün organik bağların oluşumu üzerindeki etkilerinden, reaksiyon sıcaklığının yanı sıra reaksiyon süresinden etkilenmektedir. Optimum koşulların belirlenmesi ile bağların kombinasyonu, gözenekliliği, kristallliğini etkilemektedir. Sentezlemede kullanılan çeşitli parametreler sayesinde COF'lar birçok uygulamada kullanılmaktadır (Dubey vd., 2024). COF'lar solvotermal, mikrodalga, mekanokimyasal, sonokimyasal ve iyonotermal yöntem gibi çeşitli yöntemler kullanılarak sentezlenebilmektedir.



Şekil 5 COF sentez yöntemleri (Dubey vd., 2024)

Solvothermal Yöntem:

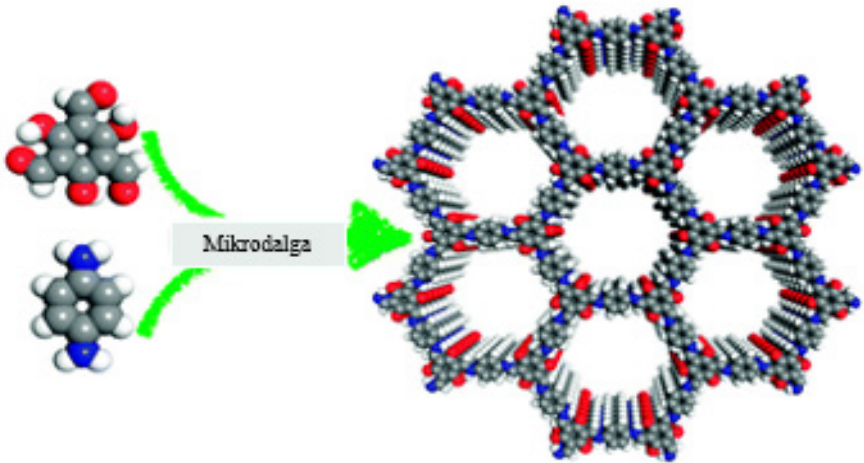
COF sentezinde en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Solvothermal yöntem ılıman koşullarda gerçekleşen ve kolay kontrol edilebilen bir yöntemdir. Solvothermal yöntemde kullanılan monomerler, katalizör çözücü hava almayan kapalı bir sistem içine yerleştirilmektedir. Sistem çözücünün kaynama noktası üzerine ısıtılmaktadır. Solvothermal yöntemin avantajı, sentezlenen COF'lar kristal yapılı olarak sentezlenmektedir. Kristalliliğin iyi ayarlanması için de sıcaklık, çözücü gibi reaksiyon koşullarının ayarlanmasını sağlamaktadır. Ancak reaksiyon sürelerinin uzunluğu ve yüksek sıcaklıklar gerektirmesi solvothermal yöntemin dezavantajlarındandır.



Şekil 6 Solvothermal yöntem ile COF sentezi (Wang vd., 2024)

Mikrodalga Destekli Yöntem:

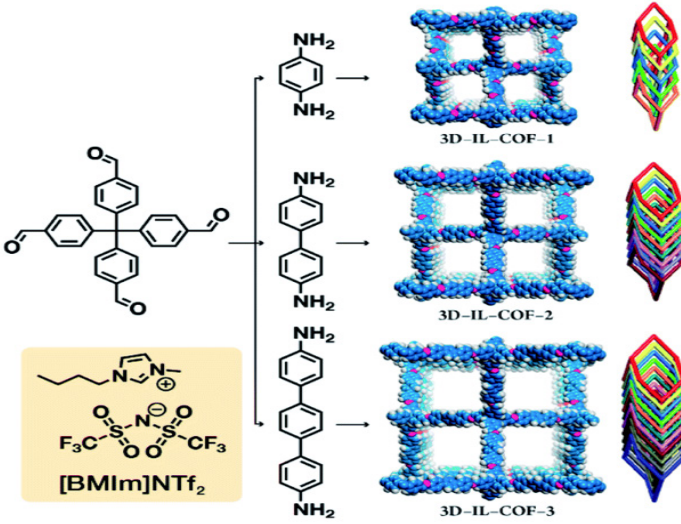
Mikrodalga destekli sentez yönteminde, kolay kontrol edilebilirliği, yüksek seçiciliği, yüksek reaksiyon veriminin yanı sıra kısalan reaksiyon süreleri nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Bu yöntemde mikrodalga ışıınımı, mikrodalga enerjisini reaktiflerle birleştirerek reaksiyon kinetiğini hızlandırmak ve reaksiyon karışımının homojen bir şekilde ısıtılmasını sağlamaktadır. Mikrodalga yöntemiyle sentezlenen COF'lar solvothermal yöntemle sentezlenen malzemelere benzese de bu yöntemde kovalent bağ oluşumu oldukça hızlıdır. Yöntemin dezavantajı ise, her COF sentezi için uygun değildir.



Şekil 7 Mikrodalga destekli COF sentezi (Wei vd., 2015)

İyonotermal Sentez Yöntemi:

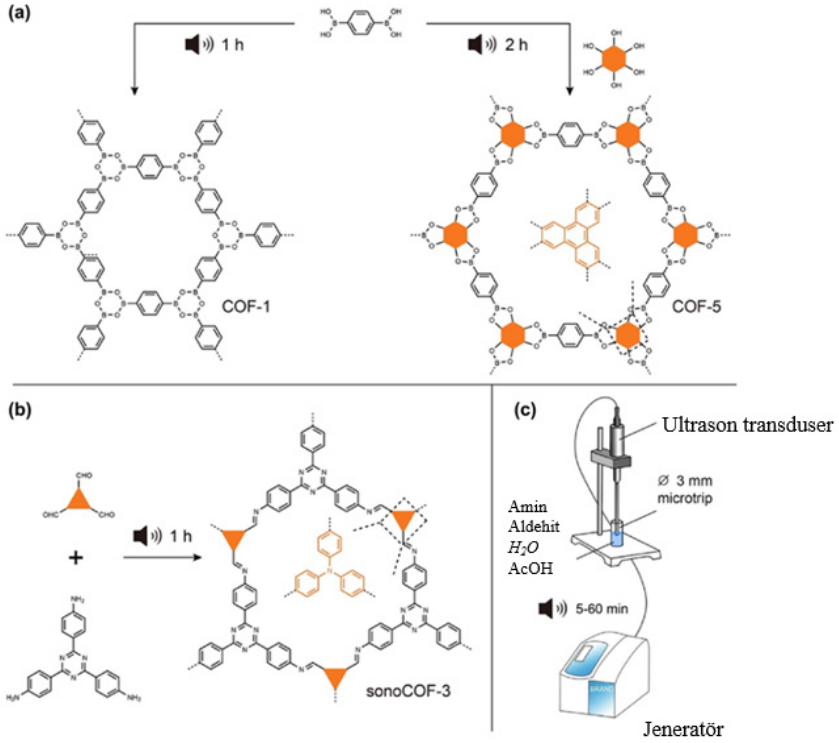
Oda sıcaklığında veya yakın bir sıcaklıkta sıvı halde bulunan organik bir tuz sınıfı olan iyonik sıvılar, çevre dostu çözücüler arasında yer almaktadır. İyonik sıvılar kullanılarak yapılan reaksiyonlara iyonotermal yöntem denmektedir, Yöntemde katı kristaller oluşturmak için hem çözücü hem de katalizör olarak iyonik bir sıvı yüksek sıcaklık ve basınca maruz bırakılmaktadır. İyonik sıvıların yüksek maliyetli olması, ağır reaksiyon koşulları ve istenmeyen yan reaksiyonlar oluşumu gözlemlenmesi iyonotermal yöntemin kullanımını sınırlandırmaktadır.



Şekil 8 Üç boyutlu COF'ların iyonotermal sentezi (Guan vd., 2018)

Sonokimyasal Yöntem:

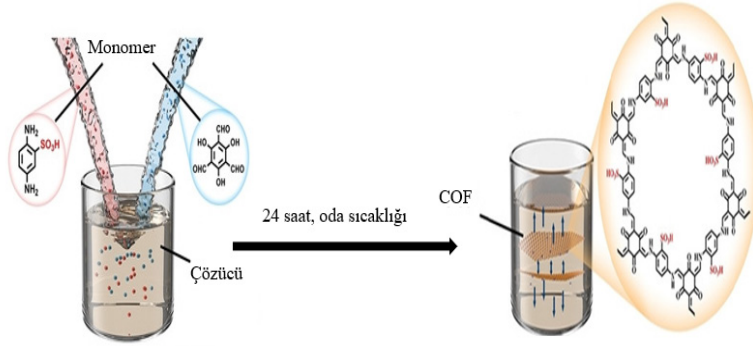
Sonokimyasal yöntemde, ultrasonik dalgaların gücünden yararlanarak çözücüde kabarcıklar oluşturmaktadır. Akustik kavitasyon olarak da bilinen bu olgu ile oluşan kabarcıkların büyüyüp çökerek son derece yüksek basınç ve sıcaklık oluşturması ile reaksiyonu başlatmaktadır. Sonokimyasal yöntem aynı zamanda hızlı ve ekonomik olmasından dolayı sıklıkla tercih edilmektedir.



Şekil 9 Sonokimyasal yöntem şematik gösterimi a. boroksin bağlı COF-1 ve boronat ester bağlı COF-5'in hazırlanması b. İmin bağlı COF-3'ün sentezi. c. Sonokimyasal yöntemin reaksiyon düzeni (Yang vd., 2012; Yoo vd., 2015; an vd., 2023)

Oda Sıcaklığında Sentez Yöntemi:

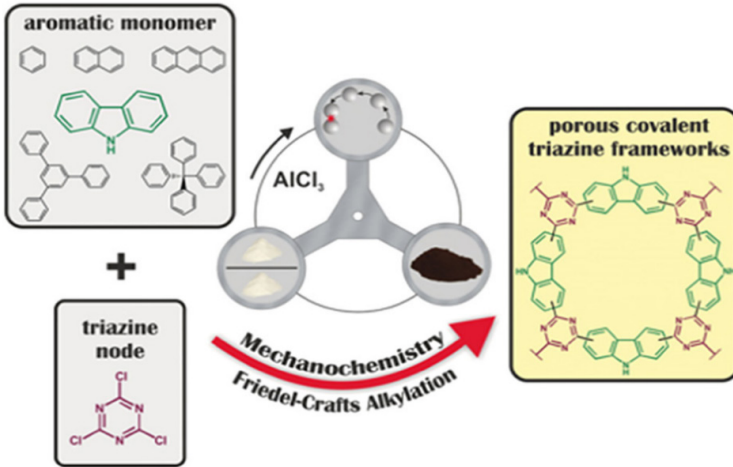
Oda sıcaklığında sentez, geleneksel yöntemlere göre alternatif bir olarak ortaya çıkmıştır. Yöntem yüksek sıcaklık ve basınca gerek duyulmadan bir katalizör varlığında veya optimum reaksiyon koşullarında gerçekleştirilmektedir. Oda sıcaklığında sentezlenen COF'lar mükemmel termal ve asit-baz kararlılığına rağmen, yüksek kristallliğe sahip olamamak gibi özelliklere sahiptir.



Şekil 10 Oda sıcaklığında tek fazlı sistemde COF sentezi gösterimi (Huang vd., 2023)

Mekanokimyasal sentez:

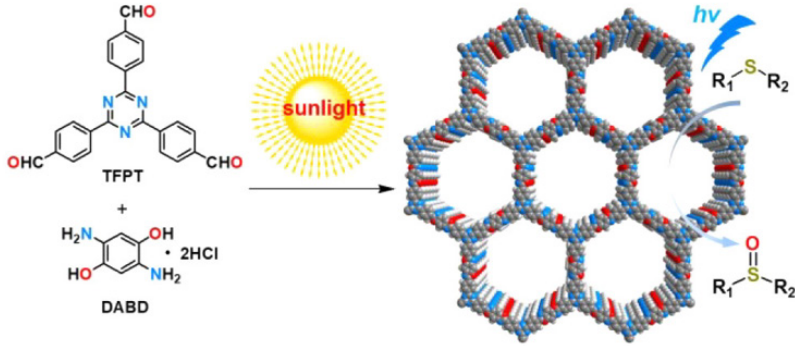
Mekanokimyasal sentez yöntemi; kullanılacak olan monomerler ve çözücü karışımı bir havana aktarılır ve oda sıcaklığında malzemelerin öğütülmesiyle hazırlanır. Öğütme işlemi sırasında parçacık boyutu küçüldükçe morfoloji değişimi, kimyasal bağlarda kopma ve yeniden yapılanma meydana gelmektedir. Mekanokimyasal sentez basit, hızlı ve zararlı çözücü kullanımının olmasından dolayı çevre dostu bir yöntem olduğu için önemli ölçüde ilgi görmektedir. İmin bağlı, β -ketoenamin bağlı veya hidrazin bağlı COF'ların sentezinde mekanokimyasal sentezden faydalanılmaktadır.



Şekil 11 COF'ların mekanokimyasal sentezleri (Troschke vd., 2017)

Fotokimyasal yöntem:

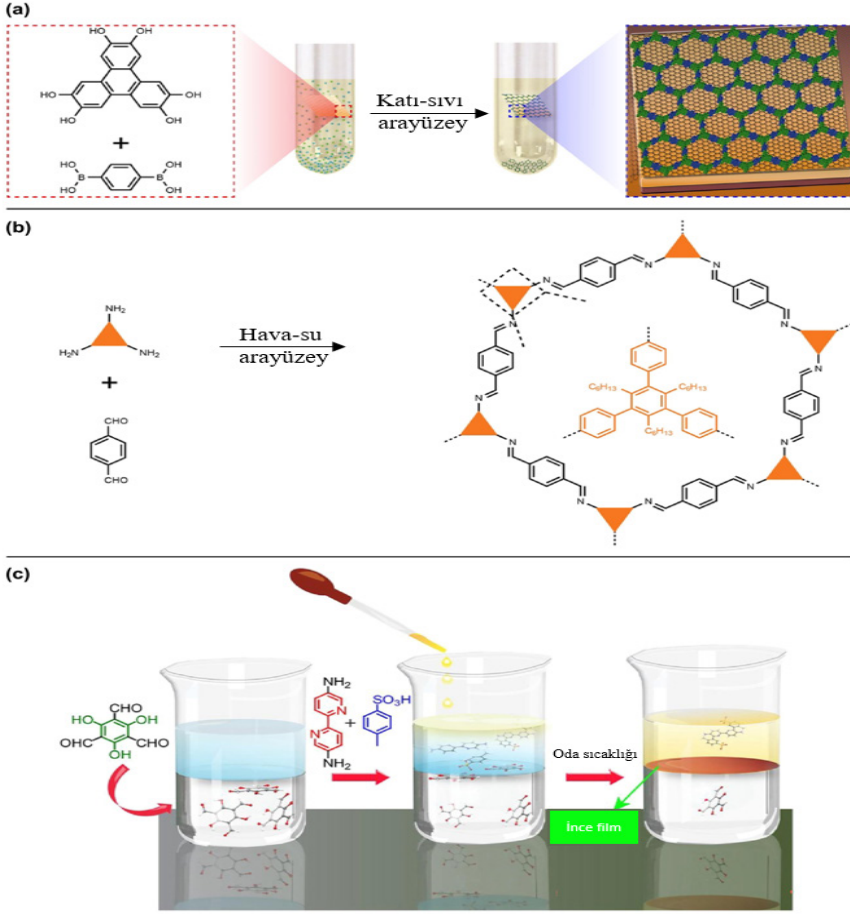
COF sentezinde yöntemi hızlı ve önemli yöntemlerden biri olan fotokimyasal sentez, termal yöntemlerle hazırlanması zor olan yüksek enerjili ara durumları kolaylıkla sağlayabilmektedir. Işık kaynağı olarak lazerler kullanılması ile gönderilen ışının boyutunun değişilmesine olarak sağlayarak reaksiyonun kontrol altında olmasını kolaylaştırmaktadır (Kim vd., 2019).



Şekil 12 Fotokimyasal yöntem ile COF sentezi (Wu vd., 2022)

Arayüz sentez yöntemi:

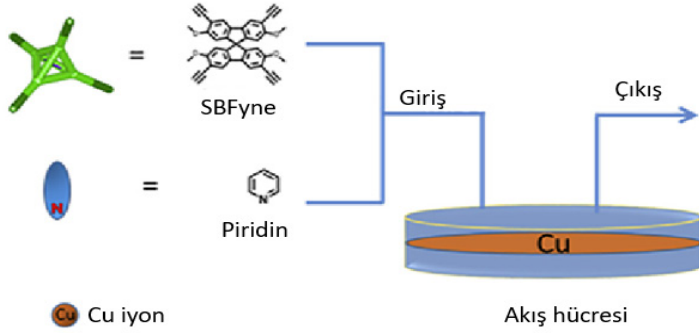
COF'lar istenilen boyut, kalınlık ve yönelime sahip şekilde iki karışmayan faz arasındaki arayüzde üretilmektedir. Bu yöntem genellikle ince film, membran veya nano levhaları hazırlamak için kullanılmaktadır. Katı-sıvı arayüzü, katı-gaz arayüzü, sıvı-gaz arayüzü ve sıvı-sıvı arayüzü olmak üzere farklı faz kombinasyonları ile COF sentezi gerçekleştirilebilmektedir.



Şekil 13 Arayüz sentez yöntemi ile COF'ların şematik gösterimi a. Katı-sıvı arayüzünde boronat ester bağlı COF-5 sentezi b. Hava-su ara yüzünde poliimin monokatmanın sentezi ve yapısı. (C) Su-diklorometan ara yüzünde β -ketoenamin bağlı Tp-Bpy sentezi (Dey vd., 2017; Colson vd., 2011)

Sürekli akış koşulları altında sentez:

Yan ürün oluşumu, monomerlerin ve çerçevenin kovalent bağlarını bozabilecek zorlu koşulların varlığı gibi solvotermal yöntemin dezavantajları ve COF'ların çekirdeklenmelerini ve büyümesini kontrol etmek için etkili, uygun fiyatlı bir yöntem olan sürekli akış koşulları altında sentez geliştirilmiştir.

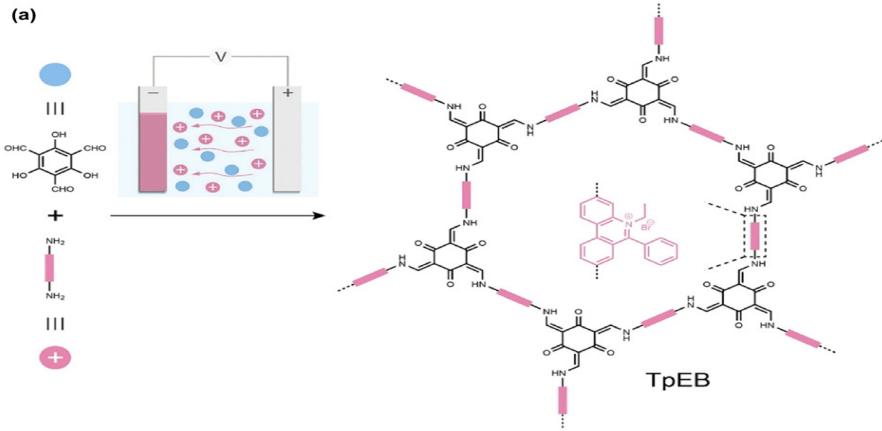


Şekil 14 Sürekli akış sentezi şematik gösterimi (Yang vd., 2022)

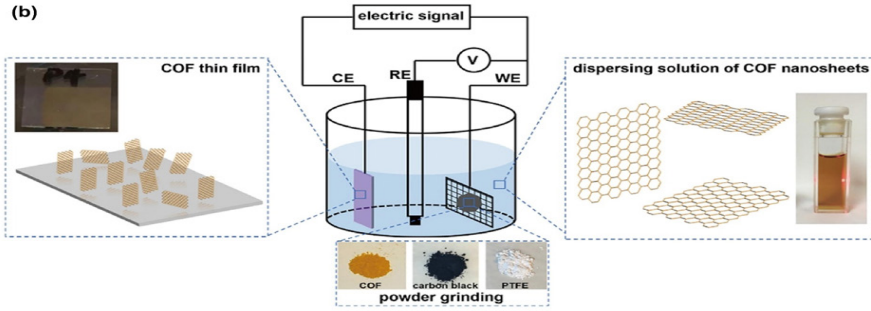
Elektrosentez

İletken yüzeyler üzerinde ince filmler hazırlamak için kullanılan elektrosentez, reaksiyon koşullarının kontrol altında tutulabilmesi, yüksek reaksiyon verimleri ve ılıman reaksiyon koşulları nedeniyle yeni nesil bir yöntem olarak ortaya çıkmıştır. Elektrosentez ile membranların ayrılması elektrik alanı aracılı sentez, elektroforetik biriktirme, elektrokimyasal polimerizasyon ve elektro kırılma sentezi dört ana başlık altında incelenebilmektedir.

(a)



(b)



Şekil 15 a. Elektrokimyasal polimerizasyon yoluyla β -ketoenamin bağı TpEB filminin üretiminin şematik gösterimi b. Elektro kırılma sentez yöntemi ile imin bağı COF sentezlenmesi şematik gösterimi (Wang vd., 2022; Wang vd., 2022)

Kaynaklar

- Colson, J. W., Woll, A. R., Mukherjee, A., Levendorf, M. P., Spitler, E. L., Shields, V. B., ... & Dichtel, W. R. (2011). Oriented 2D covalent organic framework thin films on single-layer graphene. *Science*, 332(6026), 228-231.
- Côté, A. P., Benin, A. I., Ockwig, N. W., O'Keeffe, M., Matzger, A. J., & Yaghi, O. M. (2005). Porous, crystalline, covalent organic frameworks. *science*, 310(5751), 1166-1170.
- Côté, A. P., Benin, A. I., Ockwig, N. W., O'Keeffe, M., Matzger, A. J., & Yaghi, O. M. (2005). Porous, crystalline, covalent organic frameworks. *science*, 310(5751), 1166-1170.
- Dey, K., Pal, M., & Rout, K. C. (2017). S. Kunjattu H, A. Das, R. Mukherjee, UK Kharul and R. Banerjee. *J. Am. Chem. Soc.*, 139(37), 13083-13091.
- Dubey, P., Shrivastav, V., Boruah, T., Zoppellaro, G., Zbořil, R., Bakandritsos, A., & Sundriyal, S. (2024). Unveiling the potential of covalent organic frameworks for energy storage: developments, challenges, and future prospects. *Advanced Energy Materials*, 14(24), 2400521.
- El-Kaderi, H. M., Hunt, J. R., Mendoza-Cortés, J. L., Côté, A. P., Taylor, R. E., O'Keeffe, M., & Yaghi, O. M. (2007). Designed synthesis of 3D covalent organic frameworks. *Science*, 316(5822), 268-272.
- Feng, X., Liu, L., Honsho, Y., Saeki, A., Seki, S., Irle, S., ... & Jiang, D. (2012). High-rate charge-carrier transport in porphyrin covalent organic frameworks: switching from hole to electron to ambipolar conduction. *Angewandte Chemie-German Edition*, 124(11), 2672.
- Huang, T., Jiang, H., Douglin, J. C., Chen, Y., Yin, S., Zhang, J., ... & Jiang, Z. (2023). Single solution-phase synthesis of charged covalent organic framework nanosheets with high volume yield. *Angewandte Chemie International Edition*, 62(4), e202209306.
- Kim, S., & Choi, H. C. (2019). Light-promoted synthesis of highly-conjugated crystalline covalent organic framework. *Communications Chemistry*, 2(1), 60.
- Kumar, S., Ignacz, G., & Szekely, G. (2021). Synthesis of covalent organic frameworks using sustainable solvents and machine learning. *Green Chemistry*, 23(22), 8932-8939.
- Ma, L., Wang, S., Feng, X., & Wang, B. (2016). Recent advances of covalent organic frameworks in electronic and optical applications. *Chinese Chemical Letters*, 27(8), 1383-1394.
- Maia, R. A., Carneiro, L. S. D. A., Cifuentes, J. M. C., Buarque, C. D., Esteves, P. M., & Percebom, A. M. (2020). Small-angle X-ray scattering as a multifaceted tool for structural characterization of covalent organic frameworks. *Applied Crystallography*, 53(5), 1376-1386.
- Mohan, B., Kumari, R., Singh, G., Singh, K., Pombeiro, A. J., Yang, X., & Ren, P. (2023). Covalent organic frameworks (COFs) and metal-organic frameworks (MOFs) as electrochemical sensors for the efficient detection of pharmaceutical residues. *Environment international*, 175, 107928.

- Qian, Cheng, Wei Liang Teo, Qiang Gao, Hongwei Wu, Yaozu Liao, and Yanli Zhao. "Polycrystalline covalent organic frameworks." *Materials Today* 71 (2023): 91-107. Guan, X., Ma, Y., Li, H., Yusran, Y., Xue, M., Fang, Q., ... & Qiu, S. (2018). Fast, ambient temperature and pressure ionothermal synthesis of three-dimensional covalent organic frameworks. *Journal of the American Chemical Society*, 140(13), 4494-4498.
- Tao, Y., Xiong, X. H., Xiong, J. B., Yang, L. X., Fan, Y. L., Feng, H., & Luo, F. (2020). High-performance removal of mercury ions (II) and mercury vapor by SO₃-anchored covalent organic framework. *Journal of Solid State Chemistry*, 282, 121126.
- Wang, L., Xu, C., Zhang, W., Zhang, Q., Zhao, M., Zeng, C., ... & Ma, Y. (2022). Electrocleavage synthesis of solution-processed, imine-linked, and crystalline covalent organic framework thin films. *Journal of the American Chemical Society*, 144(20), 8961-8968.
- Wang, X., Yang, J., Shi, X., Zhang, Z., Yin, C., & Wang, Y. (2022). Electrosynthesis of ionic covalent organic frameworks for charge-selective separation of molecules. *Small*, 18(15), 2107108.
- Wang, Z., Zhang, Y., Liu, J., Chen, Y., Cheng, P., & Zhang, Z. (2024). Flux synthesis of two-dimensional covalent organic frameworks. *Nature Protocols*, 19(12), 3489-3519.
- Wei, H., Chai, S., Hu, N., Yang, Z., Wei, L., & Wang, L. (2015). The microwave-assisted solvothermal synthesis of a crystalline two-dimensional covalent organic framework with high CO₂ capacity. *Chemical Communications*, 51(61), 12178-12181.
- Wu, C. J., Li, X. Y., Li, T. R., Shao, M. Z., Niu, L. J., Lu, X. F., ... & Dong, Y. B. (2022). Natural sunlight photocatalytic synthesis of benzoxazole-bridged covalent organic framework for photocatalysis. *Journal of the American Chemical Society*, 144(41), 18750-18755.
- Yang, S. T., Kim, J., Cho, H. Y., Kim, S., & Ahn, W. S. (2012). Facile synthesis of covalent organic frameworks COF-1 and COF-5 by sonochemical method. *RSC advances*, 2(27), 10179-10181.
- Yang, Y., Schäfer, C., & Börjesson, K. (2022). Detachable all-carbon-linked 3D covalent organic framework films for semiconductor/COF heterojunctions by continuous flow synthesis. *Chem*, 8(8), 2217-2227.
- Yoo, J., Lee, S., Hirata, S., Kim, C., Lee, C. K., Shiraki, T., ... & Shim, J. K. (2015). In situ synthesis of covalent organic frameworks (COFs) on carbon nanotubes and graphenes by sonochemical reaction for CO₂ adsorbents. *Chemistry Letters*, 44(4), 560-562.

Bölüm 6

TEDİZOLİD FOSFATIN (TDZ-P) ANTİBAKTERİYEL ÖZELLİKLERİNİN İN- SİLİCO ANALİZİ

*Sertan AYTAÇ¹, Özlem GÜNDOĞDU AYTAÇ², Emel
EKİNCİ³*

1 Assist. Prof. Dr., Kırşehir Ahi Evran University, Kaman Vocational School, Food Processing Department, Kaman-Kırşehir, Türkiye. Orcid ID: 0000-0002-3196-4545

2 Assoc. Prof. Dr., Kırşehir Ahi Evran University, Kaman Vocational School, Food Processing Department, Kaman-Kırşehir, Türkiye. Orcid ID: 0000-0002-6943-9674

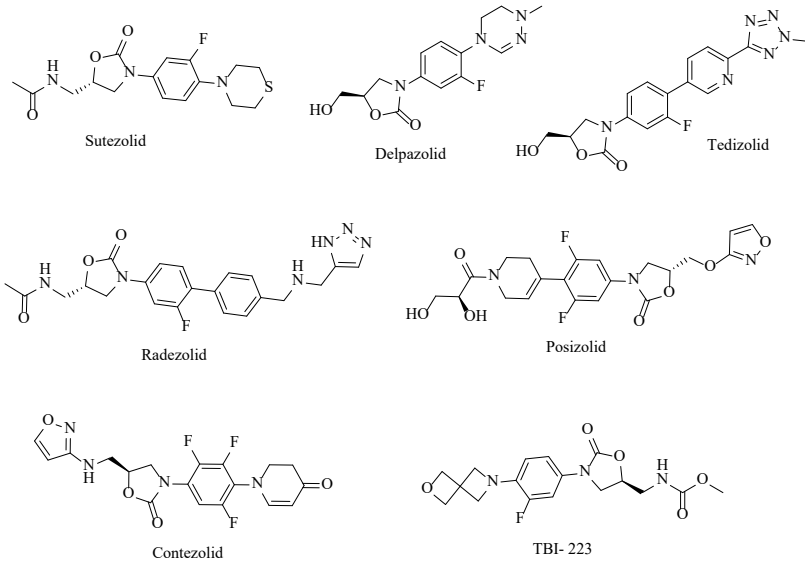
3 Lecturer Dr., Çankırı Karatekin University, Central Research Laboratory Application and Research Center, Çankırı, Türkiye. Orcid ID: 0000-0003-2323-2747

Tıbbi tedavinin temel amaçlarından biri, enfeksiyona neden olan mikroorganizmanın ortadan kaldırılması ve hastada klinik iyileşmenin sağlanmasıdır. Ancak son yıllarda, özellikle Gram-pozitif bakteriler arasında artış gösteren antibiyotik direnci, tedavi sürecini zorlaştırmış ve yeni antibakteriyel ajanlara olan gereksinimi artırmıştır (Lode, 2009; Rajput ve diğ., 2024). Bu noktada, azot, oksijen ve kükürt gibi heteroatomlar içeren halkalı yapılar olarak tanımlanan heterosiklik bileşikler, organik kimya ve ilaç tasarımı alanında büyük bir öneme sahiptir. Bu bileşikler, ilaç sanayi, tarım kimyasalları, dezenfektanlar ve korozyon önleyiciler gibi birçok alanda temel yapı taşları olarak kullanılır. Ayrıca, biyolojik olarak aktif moleküllerde yaygın olmaları nedeniyle ilaç keşfi süreçlerinde önemli rol oynarlar (Qadir ve diğ., 2022; Hamad, 2025; Poturcu & Çubuk Demiralay, 2019). Doğal ya da sentetik yollarla elde edilebilen bu yapılar, vitaminler, hormonlar ve antibiyotikler gibi temel biyolojik moleküllerin iskeletini oluşturmaktadır (Prasad & Patel, 2024). Bu bağlamda, azot içeren heterosiklik sistemler, modern farmasötik kimyada yaygın şekilde tercih edilen yapılar arasındadır (Taylor ve diğ., 2016).

Tıbbi kimya açısından bakıldığında, özellikle beş ve altı üyeli halkalarda yer alan azot, oksijen ve kükürt gibi heteroatomlar içeren bileşiklerin, biyolojik sistemlerle güçlü bir etkileşime girme potansiyeli taşıdığı bilinmektedir (Sharma ve diğ., 2015). Bu grupta, yapılarında hem azot hem de oksijen atomu bulunduran oksazolidinonlar, farmakolojik açıdan özellikle dikkat çekmektedir (Foti ve diğ., 2021). Antibakteriyel aktiviteleriyle tanınan oksazolidinonlar, geleneksel antibiyotiklerden yapısal olarak farklılık göstermeleri nedeniyle “yeni nesil sentetik antibiyotikler” olarak değerlendirilmektedir (Malik ve diğ., 2023). Oksazolidinon bileşikler, halkadaki heteroatomların konumuna bağlı olarak 2-, 3- ve 4-izomerik formlarda bulunabilirken, bu formlar arasında antibakteriyel etki açısından en etkin yapının 2-oksazolidinon çekirdeği olduğu kabul edilmektedir (Fernandes ve diğ., 2023; Li ve diğ., 2023).

Oksazolidinon grubunun klinikte kullanılan ilk temsilcisi olan linezolid; *metisiline dirençli Staphylococcus aureus (MRSA)*, *vankomisine dirençli enterokoklar (VRE)*, *streptokoklar* ve diğer Gram-pozitif bakterilere karşı etkili bulunmuştur (Urbina ve diğ., 2013; Xu ve diğ., 2008; Roger ve diğ., 2017). Son yıllarda, linezolid alternatif olarak geliştirilen sutezolid, delpazolid, tedizolid, radezolid, posizolid, tedizolid fosfat ve TBI-223 gibi yeni moleküller, bakteriyel protein sentezini hedef alarak güçlü antimikrobiyal aktivite sergilemiştir (Şekil 1) (Mahdi ve diğ., 2023; Chen ve diğ., 2024; Pathania ve diğ., 2023). Bu ajanlar arasında tedizolid, özellikle *MRSA* ve *VRE* gibi dirençli Gram-pozitif patojenlere karşı gösterdiği yüksek etkinlik ile öne çıkmaktadır (Iqbal ve diğ., 2022).

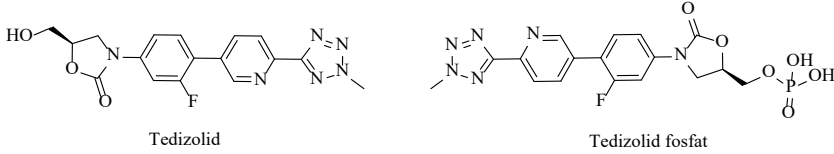
IUPAC adı (5*R*)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-methyl-2*H*-tetrazol-5-yl)pyridine-3-yl]phenyl}-5-(hydroxymethyl)-1,3-oxazolidin-2-one olan tedizolid (Wong & Rab, 2014), bakteriyel 50S ribozomal alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe etmek suretiyle bakteriyostatik etki göstermektedir (McCool ve diğ., 2017). Etki spektrumu, başta *MRSA*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium* olmak üzere dirençli Gram-pozitif aerobik bakterileri kapsamaktadır; buna karşılık Gram-negatif bakterilere karşı etkili değildir (Chen ve diğ., 2015). Tedizolid, linezolid ile karşılaştırıldığında, aynı düzeyde klinik etkiyi daha düşük dozda ve daha kısa sürede sağlayarak önemli bir tedavi avantajı sunmaktadır (Lan ve diğ., 2019; Samajdar ve diğ., 2025).



Şekil 1. Antibakteriyel aktiviteye sahip bazı önemli oksazolidinonlar.

Tedizolid fosfat (TDZ-P), önceden torezolid olarak adlandırılan ve tedizolidin kimyasal olarak değiştirilmesiyle elde edilen, 5-hidroksimetil-oksazolidinon yapısına sahip bir antibiyotiktir (Rybak & Roberts, 2015). Bu yapısal özellik, tedizolidi oksazolidinon sınıfının yeni nesil bir üyesi olarak öne çıkarmaktadır. Ayrıca, tedizolidin, linezolidde direnç sağlayan cfr genini taşıyan *Staphylococcus aureus* suşlarına karşı etkili olduğu gösterilmiştir (Lleti ve ark., 2021; Kalam ve ark., 2022). Günümüzde TDZ-P, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından akut bakteriyel deri ve deri yapısı enfeksiyonlarının (ABSSSI) tedavisinde onaylanmıştır (Tatarkiewicz ve ark., 2016; Gupta, 2021). Klinik ve in

vitro çalışmalar, tedizolidin *metisiline dirençli Staphylococcus aureus* ve bazı linezolide dirençli suşlar da dahil olmak üzere diğer Gram-pozitif bakterilere karşı linezolide kıyasla üstün etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur (Hall ve ark., 2015). Ayrıca, TDZ-P, vücutta hızla aktif forma dönüşen bir prodrug olarak işlev görmektedir (Ong ve ark., 2014).



Şekil 2. *Tedizolid ve Tedizolid fosfatın yapısı.*

Bu çalışmanın amacı, FDA onaylı ve bir oksazolidinon türevi antibiyotik olan Tedizolid fosfatın (TDZ-P), seçilen bakteriyel enzim hedefleri ile olan moleküler etkileşimlerini bilgisayar ortamında incelemektir (Vignesh ve ark., 2025). Bu kapsamda, üst solunum yolu, deri ve sindirim sistemi florasında bulunan *metisiline dirençli Staphylococcus aureus* (Otto, 2010; Schenck ve ark., 2016; Wollina, 2017), sindirim sisteminde doğal olarak bulunan *Enterococcus faecalis* (Jaafar, 2022; Boeder ve ark., 2024) ve üst solunum yolunun önemli üyelerinden *Streptococcus pneumoniae* (Örtqvist ve ark., 2005) gibi klinik açıdan önemli Gram-pozitif bakterilere ait enzimlerle TDZ-P'nin olası etkileşimleri moleküler yerleştirme yöntemleriyle araştırılmıştır. Analizlerde, TDZ-P'nin bu hedef proteinlerde bağlandığı bölgeler, etkileşim türleri ve bağlanma enerjileri belirlenerek, ilacın antimikrobiyal etkisinin yapısal temeli ortaya konmaya çalışılmıştır. Mevcut antibiyotiklerle karşılaştırma yapmak amacıyla yaygın kullanılan antibakteriyel ajan Ofloksasin de referans olarak kullanılmıştır (Sahoo ve ark., 2022).

Ayrıca, TDZ-P'nin biyolojik etkisini etkileyen elektronik ve yapısal özelliklerin detaylı incelenmesi için Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) hesaplamaları yapılmıştır. Bu hesaplamalarda, molekülün genel tepkime özellikleri, HOMO-LUMO enerji aralığı ve moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritası değerlendirilmiştir. Bu çalışma, TDZ-P'nin bakteriyel enzimlere bağlanma mekanizmasını teorik olarak anlamayı ve bu bağlanmanın antibakteriyel etkinlik ile ilişkisini ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Materyal ve Yöntem

Global Reaktivite Tanımlayıcıları

Moleküllerin yapısı, yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) yöntemi kullanılarak B3LYP fonksiyoneli (Becke, 1993; Lee ve ark., 1988) ve 6-311++(d, p) baz seti (Frisch, 1984) ile optimize edilmiştir. Harmonik titreşim frekansları da bu optimizasyona paralel olarak hesaplanmıştır. Moleküllerin kimyasal reaktivitesini ve kinetik kararlılığını daha iyi anlayabilmek için, global reaktivite parametreleri kuantum kimyasal tanımlayıcılar olarak belirlenmiştir. Bu parametreler, moleküllerin elektronik yapısı ve biyolojik hedeflerle olası etkileşimleri hakkında önemli bilgiler sunmaktadır. Tüm kuantum kimyasal hesaplamalar Gaussian 16 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Moleküler Yerleştirme Analizi

Moleküler yerleştirme, ilaç tasarımı ve farmakoloji alanında yaygın olarak kullanılan, protein-ligand etkileşimlerini hızlı ve güvenilir biçimde ortaya koyan bir yöntemdir (Mahmudov ve ark., 2022; Gündoğdu ve ark., 2025). Bu çalışmada, *Staphylococcus aureus* (PDB ID: 3Q89), *Enterococcus faecalis* (PDB ID: 4M7U8) ve *Streptococcus pneumoniae* (PDB ID: 3RAE) enzimleri, TDZ-P'nin etkileşim potansiyelini incelemek üzere seçilmiştir. Elde edilen sonuçlar, karşılaştırma amacıyla kullanılan standart antibiyotik Ofloksasin ile değerlendirilmiştir.

TDZ-P ve Ofloksasin molekülleri Avogadro programında optimize edilmiştir. Hedef protein yapıları Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>) adresinden temin edilmiş, MGLTools programı ile moleküler yerleştirme için hazırlanmıştır. Bu aşamada su molekülleri çıkarılmış, polar hidrojenler eklenmiş ve Kollman yükleri atanmıştır. Proteinlerin aktif bölgeleri belirlenerek moleküler yerleştirme süreci optimize edilmiştir. Grid boyutları 60x60x60 Å³ olarak seçilmiş, *Staphylococcus aureus* için x, y, z merkez koordinatları 52.504, -25.474, 2.718; *Enterococcus faecalis* için 10.824, -21.445, 13.829; *Streptococcus pneumoniae* için ise -32.747, 68.187, -23.698 olarak ayarlanmıştır. Moleküler yerleştirme işlemi Lamarckian Genetik Algoritması kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Otomatik yükleme yöntemi ile Van der Waals ve diğer kovalent olmayan etkileşimler tahmin edilmiştir. Moleküllerin 3D yapıları, 2D çizimlerden elde edilip enerji minimumuna getirilmiş ve pdb formatına dönüştürülmüştür. Ligand ve proteinler AutoDock Tools 1.5.7 ile pdbqt formatına çevrilmiş, protein-ligand kompleksleri BioVia Discovery Studio yazılımı ile analiz edilmiştir. Elde edilen moleküler yerleştirme skorları Tablo 2-8 ve Şekil 6-10'da sunulmuştur.

ADME/T Tahmini

Bilgisayar destekli ADME/T (Emilim, Dağılım, Metabolizma, Atılım ve Toksisite) analizleri, bir bileşiğin ilaç geliştirme potansiyelini değerlendiren zaman ve maliyetten tasarruf sağlaması bakımından önemlidir (Gündoğdu Aytac ve ark., 2025). Bu analizler, bir bileşiğin biyolojik sistemlerde nasıl davranacağını öngörmeye ve potansiyel etkinlik, güvenlik ile biyoyararlanımını belirlemeye yardımcı olur. İyi bir ilaç adayının yeterli biyoyararlanıma, etkinliğe, güvenliğe ve üretilebilirliğe sahip olması gerekir (Gündoğdu Aytac, 2025; Gündoğdu, 2023). Bu doğrultuda çalışma kapsamında TDZ-P bileşiğinin ADME özellikleri SwissADME web servisi (www.swissadme.ch) üzerinden değerlendirilmiştir (Daina ve ark., 2017; Gündoğdu, 2023).

Bulgular ve Tartışma

Moleküler Geometri

TDZ-P molekülünün geometrik optimizasyonu, B3LYP fonksiyoneli ve 6-311++G(d,p) baz seti kullanılarak yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) yöntemiyle gerçekleştirilmiştir (Şekil 3). Bu optimizasyon sonucunda, molekülün en düşük enerjiye sahip kararlı yapısı belirlenmiştir. Elde edilen bu yapı, çalışmanın sonraki aşamalarında gerçekleştirilen elektronik özellik analizleri, moleküler orbital hesaplamaları ve moleküler yerleştirme çalışmaları için temel teşkil etmiştir.



Şekil 3. TDZ-P molekülünün 3D yapısı

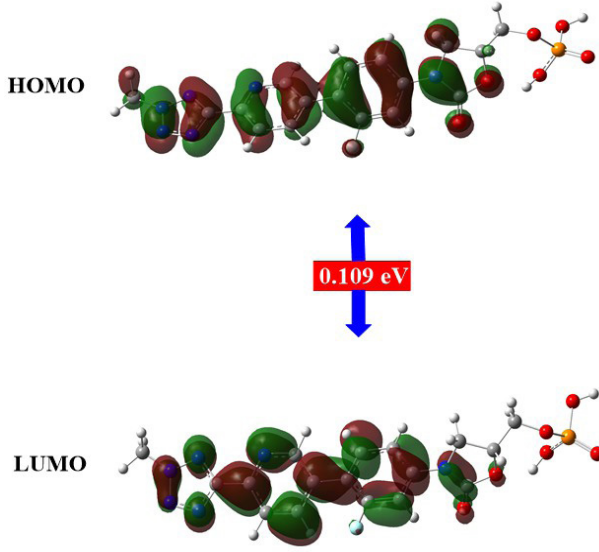
Global Reaktivite Tanımlayıcıları

TDZ-P bileşiğinin elektronik yapısı ve kimyasal reaktivitesi, moleküle ait kuantum kimyasal parametreler doğrultusunda değerlendirilmiştir. Tedizolid fosfata ait kuantum kimyasal parametre değerleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. TDZ-P için Global reaktivite parametreleri (eV)

Parametreler	Değer
E_{HOMO} (eV)	-0.312
E_{LUMO} (eV)	-0.204
Enerji aralığı $ E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}} $	0.109
İyonlaşma potansiyeli ($I = -E_{\text{HOMO}}$)	0.312
Elektron ilgisi ($A = -E_{\text{LUMO}}$)	0.204
Kimyasal sertlik ($\eta = (I - A)/2$)	0.054
Kimyasal yumuşaklık ($\sigma = 1/\eta$)	18.411
Elektronegativite ($\chi = (I + A)/2$)	0.258
Kimyasal potansiyel ($\mu = -(I + A)/2$)	-0.258
Elektrofiliklik ($\omega = \mu^2/2\eta$)	0.613

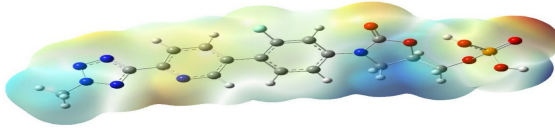
HOMO ve LUMO enerji seviyeleri sırasıyla -0.312 eV ve -0.204 eV olarak hesaplanmıştır. Bu iki orbital arasındaki enerji farkı ($\Delta E = 0.109$ eV) oldukça düşük bulunmuştur (Şekil 4). Enerji aralığının dar olması, molekülün iyi bir elektron iletkenliğine sahip olduğunu ve yüksek reaktivite gösterdiğini düşündürmektedir. İyonlaşma potansiyelinin (0.312 eV) ve elektron ilgisinin (0.204 eV) değerleri birlikte değerlendirildiğinde, TDZ-P bileşiğinin hem elektron verme hem de elektron alma yeteneğine sahip olduğu anlaşılmaktadır. Kimyasal yumuşaklığın yüksek ($\sigma = 18.411$ eV) ve kimyasal sertliğin düşük ($\eta = 0.054$ eV) olması, bu molekülün kolayca polarize olabilen ve yüksek reaktiviteye sahip bir yapı sergilediğini ortaya koymaktadır. Kimyasal potansiyel ($\mu = -0.258$ eV) ve elektronegatiflik ($\chi = 0.258$ eV) değerleri dikkate alındığında, TDZ-P'nin elektron çekme eğiliminin olduğu söylenebilir. Ayrıca, elektrofiliklik indeksi ($\omega = 0.613$ eV) orta düzeyde bir elektrofilik karaktere sahip olduğunu göstermektedir. Tüm bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde, TDZ-P'nin yumuşak, reaktif ve biyolojik sistemlerle güçlü etkileşim kurma potansiyeli olan bir molekül olduğu sonucuna varılabilir.



Şekil 4. Tedizolid fosfatın sınır moleküler orbitalleri

Moleküler Elektrostatik Potansiyel (MEP) Haritaları

Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) görselleri, bir molekülün üç boyutlu yüzeyindeki yük dağılımını kırmızıdan maviye uzanan tonlarla göstererek molekülün reaktivitesini tahmin etmeye yardımcı olur (Murray ve ark., 2011). Şekil 5'teki MEP haritası, kısmi yük bölgeleri ve elektron yoğunluğunu ortaya koymaktadır. Yüksek elektron yoğunluğu taşıyan (negatif elektrostatik potansiyele sahip) alanlar kırmızı, düşük elektron yoğunluğu taşıyan (pozitif potansiyele sahip) alanlar ise mavi renkle gösterilmiştir.



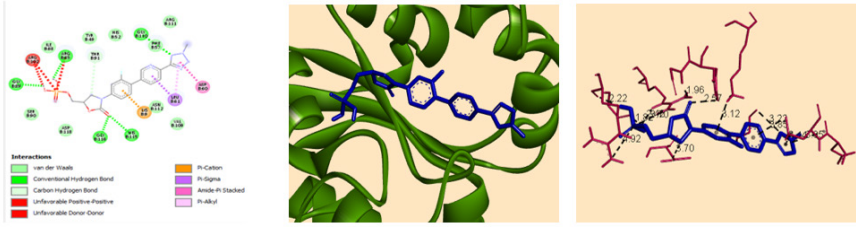
Şekil 5. TDZ-P molekülüne ait moleküler elektrostatik potansiyel (MEP) haritası

TDZ-P'nin MEP haritasında, oksijen atomlarının çevresindeki kırmızımsı bölgeler, bu alanların nükleofilik etkileşimlere uygun olduğunu ve hidrojen bağı alıcı bölgeleri olabileceğini göstermektedir. Azot atomları çevresinde ise mavi renge eğilimli bölgeler, elektrofilik ya da proton bağışlayıcı özellikler taşıyabilir. Bu dağılım, TDZ-P'nin hem elektron zengini hem de elektron fakiri bölgelerden oluşan kutuplaşmış bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir. Molekül genelindeki düzensiz elektron yoğunluğu dağılımı, TDZ-P'nin kimyasal reaktivitesinde ve biyolojik etkileşimlerinde önemli rol oynayan polar bölgelerin varlığına işaret eder. Ayrıca bu dağılım, özellikle ilaç-hedef etkileşimlerinde hidrojen bağı oluşturabilen fonksiyonel grupların yerini destekleyen bir kanıt niteliğindedir.

Moleküler Yerleştirme Çalışmaları

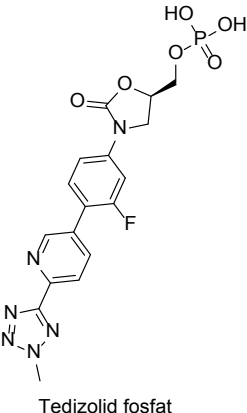
Bu çalışmada, TDZ-P'nin antibakteriyel özellikleri, moleküler yerleştirme yöntemi kullanılarak referans ilaç Ofloksasin ile karşılaştırılmıştır. Hedef proteinler olarak *Staphylococcus aureus* (PDB ID: 3Q89), *Enterococcus faecalis* (PDB ID: 4M7U8) ve *Streptococcus pneumoniae* (PDB ID: 3RAE) seçilmiştir. Elde edilen yerleştirme sonuçları Tablo 2-8'de sunulmuştur.

TDZ-P'nin hedef protein (3Q89) aktif bölgesindeki etkileşimleri incelendiğinde, toplam bağlanma enerjisinin $-9,09$ kcal/mol olduğu belirlenmiştir. Bileşik, stabil bağlanma konformasyonuna katkıda bulunan çok sayıda hidrojen bağı ve hidrofobik etkileşim göstermiştir. Özellikle, ligandın bağlanma bölgesinde sabitlenmesinde önemli rol oynayan GLY110 (3,22 Å), GLY89 (1,82 Å), ARG85 (2,22 Å), GLY116 (1,96 Å) ve HIS115 (2,57 Å) kalıntılarıyla konvansiyonel hidrojen bağları oluşmuştur. Ayrıca THR91 (3,70 Å) kalıntısıyla bir karbon-hidrojen bağı gözlemlenmiştir. Bileşik, LYS9 (3,12 Å) kalıntısıyla π -donör ve π -katyon etkileşimlerine girerek aromatik sistem ile pozitif yüklü yan zincir arasında elektrostatik stabilizasyon sağlamıştır. Buna ek olarak, ASP60 (3,85 Å) kalıntısıyla amid- π stacking, LEU61 ile ise π -sigma (3,85 Å) ve π -alkil (4,44 Å) etkileşimleri tespit edilmiştir; bu durum, π tabanlı etkileşimlerin bağlanma afinitesine önemli katkı sağladığını göstermektedir. Ayrıca, protein-ligand kompleksinin stabilitesini artıran Van der Waals etkileşimleri ASP118, SER90, ILE88, TYR49, HIS52, ARG111, PHE57, ASN112 ve VAL109 kalıntılarıyla da gözlemlenmiştir. Tüm moleküler etkileşimler Şekil 6 ve Tablo 2'de verilmiştir.



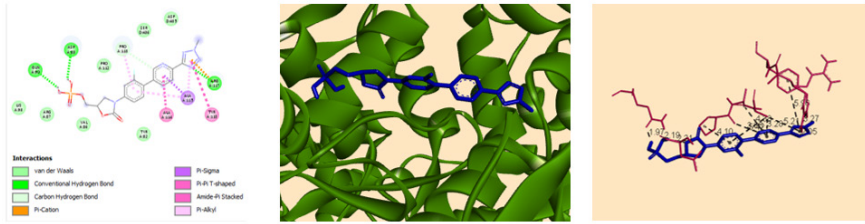
Şekil 6. Protein 3Q89 ile TDZ-P arasındaki moleküler yerleştirme etkileşimleri

Tablo 2. TDZ-P'nin 3Q89 Proteinine Bağlanma Bölgesindeki Moleküler Etkileşimleri

Bileşik	Etkileşim türü	Rezidü	Mesafe	Bağlanma enerjisi (Kcal/Mol)
 Tedizolid fosfat	Konvensiyonel Hidrojen Bağı	GLY110 GLY89 ARG85 GLY116 HIS115	3.22 1.82 2.22 1.96 2.57	-9.09
	Karbon-Hidrojen Bağı	THR91	3.70	
	π -Donör	LYS9	3.12	
	π -Kasyon	LYS9	3.12	
	Amide- π -Yığılma (stacked)	ASP60	3.85	
	π -Sigma	LEU61	3.85	
	π -Alkil	LEU61	4.44	
	Van der Waals	ASP118, SER90, ILE88, TYR49, HIS52, ARG111, PHE57, ASN112, VAL109		

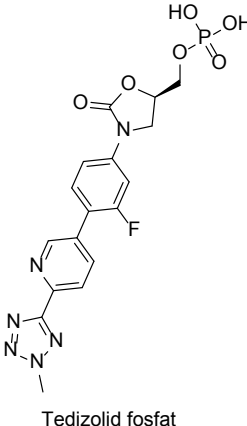
İlgili bileşiğin hedef proteinin aktif bölgesindeki etkileşimleri analiz edildiğinde, toplam bağlanma enerjisinin -6.63 kcal/mol olduğu belirlenmiştir. Bileşik, kararlı ve uygun bir bağlanma konformasyonu oluşturmasına katkı sağlayan çok sayıda hidrojen bağı ve hidrofobik etkileşim sergilemiştir. Özellikle, ligandın bağlanma bölgesine yerleşmesinde kritik rol oynayan GLN90 (1.97 Å), ASP83 (2.19 Å) ve ARG117 (2.05 Å) kalıntıları ile konvensiyonel hidrojen bağları kurulmuştur. Buna ek olarak, PRO113 (3.06 Å) kalıntısıyla bir karbon-hidrojen bağı gözlemlenmiştir. Bileşik ayrıca, ARG117 (3.27 Å) ile π -donor ve π -kasyon etkileşimlerine girmiştir. Bu durum, ligandın aromatik sistemi ile amino

asidin pozitif yüklü yan zinciri arasında elektrostatik bir stabilizasyon olduğunu göstermektedir. Ayrıca, TYR118 (5.96 Å) ile π - π T-şekli etkileşim ve ALA114 (4.38 Å) ile amide- π yığılma etkileşimi tespit edilmiş olup, aromatik ve amid yapılar arasındaki bu tür yığılmaların bağlanma afinitesine önemli katkı sağladığı anlaşılmaktadır. ALA115 kalıntısıyla π -sigma (3.28 Å) ve π -alkil (5.42 Å ve 5.21 Å) etkileşimleri de gözlenmiş, bu durum ligandın bağlanma cebindeki hidrofobik ortamının daha da stabil hale gelmesine katkı sunmuştur. Son olarak, PRO112, SER436, ASP435, TYR82, VAL86, ARG87 ve LYS93 kalıntılarıyla gerçekleşen Van der Waals etkileşimleri, protein-ligand kompleksinin genel stabilizasyonuna katkıda bulunmuştur. Tüm moleküler etkileşimler Şekil 7 ve Tablo 3'te ayrıntılı olarak sunulmuştur.

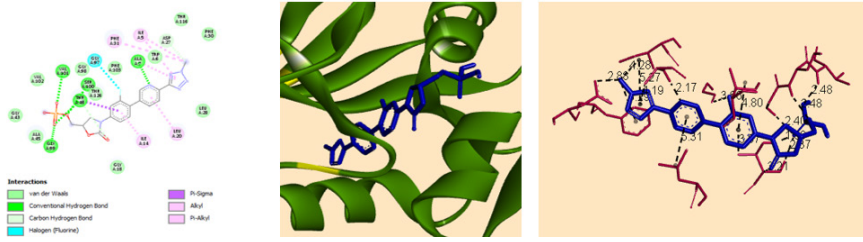


Şekil 7. TDZ-P molekülü ile 3RAE protein hedefi arasındaki moleküler yerleştirme etkileşimleri

Tablo 3. *TDZ-P'nin 3RAE Proteinine Bağlanma Bölgesindeki Moleküler Etkileşimleri*

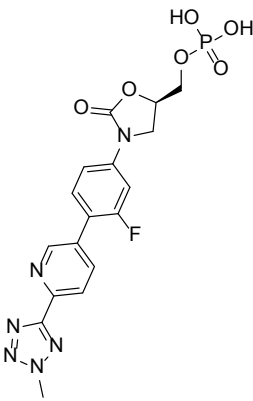
Bileşik	Etkileşim türü	Rezidü	Mesafe	Bağlanma Enerjisi (Kcal/Mol)
 Tedizolid fosfat	Konvensiyonel Hidrojen Bağı	GLN90 ASP83 ARG117	1.97 2.19 2.05	-6.63
	Karbon-Hidrojen Bağı	PRO113	3.06	
	π -Donor	Arg117	3.27	
	π -Kasyon	Arg117	3.27	
	π - π T-şeklinde Etkileşim (T-Shaped)	TYR118	5.96	
	Amide- π yığılma (stacked)	ALA114	4.38	
	π -Sigma	ALA115	3.28	
	π -Alkil	PRO113 ALA115 ALA115	4.10 5.42 5.21	
	Van der Waals	PRO112, SER436, ASP435, TYR82, VAL86, ARG87, LYS93		

Hedef proteinin aktif bölgesindeki bileşik etkileşimleri analiz edildiğinde, toplam bağlanma enerjisi -9.26 kcal/mol olarak belirlenmiştir. Bileşik, stabil bir bağlanma konformasyonu elde etmesinde rol oynayan çeşitli hidrojen bağları, hidrofobik ve halojen etkileşimler sergilemiştir. Özellikle, ALA7 (2.17 Å), THR46 (1.90 ve 2.37 Å), GLY99 (2.40 Å), SER100 (2.48 Å) ve VAL101 (2.48 Å) kalıntılarıyla kurulan konvensiyonel hidrojen bağları, ligandın bağlanma cebine güçlü bir şekilde tutunmasını sağlayan önemli polar etkileşimlere işaret etmektedir. Buna ek olarak, THR46 (3.21 Å) ve ASP27 (2.88 Å) ile karbon-hidrojen bağları gözlemlenmiştir. Hidrofobik etkileşimler, ILE5 (4.28 Å) ile alkil temasını ve PHE31 (5.29 Å), ILE5 (5.27 Å), ALA7 (4.19 Å), LEU20 (5.31 Å) ve ILE14 (4.80 Å) kalıntılarıyla gerçekleşen çok sayıda π -alkil etkileşimini içermektedir. Bu etkileşimler, van der Waals ve dispersiyon kuvvetleri aracılığıyla ligandın stabilizasyonuna katkı sağlamaktadır. Ayrıca, THR46 (3.87 Å) ile π -sigma etkileşimi ve GLY97 (3.66 Å) ile gerçekleşen halojen (F^-) etkileşimi, bağlanma afinitesini elektrostatik çekim yoluyla daha da güçlendirmiştir. Son olarak, ALA45, GLY43, VAL102, GLY98, THR126, PHE103, TRP6, THR116, PHE30, LEU30, LEU28 ve GLY18 kalıntılarıyla gerçekleşen van der Waals etkileşimleri, bileşiğin aktif bölgeye güçlü ve kararlı şekilde yerleşmesini desteklemiştir. Tüm moleküler etkileşimler Şekil 8 ve Tablo 4'te detaylı olarak verilmiştir.



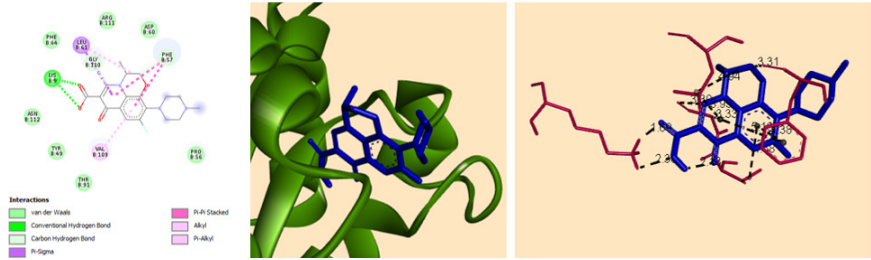
Şekil 8. TDZ-P ile protein 4M7U arasındaki moleküler yerleştirme etkileşimleri

Tablo 4. TDZ-P'nin 4M7U Proteinine Bağlanma Bölgesindeki Moleküler Etkileşimleri

Bileşik	Etkileşim türü	Rezidü	Mesafe	Bağlanma Enerjisi (Kcal/ Mol)
 Tedizolid fosfat	Konvensiyonel Hidrojen Bağı	ALA7 THR46 THR46 GLY99 SER100 VAL101	2.17 1.90 2.37 2.40 2.48 2.48	-9.26
	Karbon-Hidrojen Bağı	THR46 ASP27	3.21 2.88	
	Alkil	ILE5	4.28	
	π -Sigma	THR46	3.87	
	π -Alkil	PHE31 ILE5 ALA7 LEU20 ILE14	5.29 5.27 4.19 5.31 4.80	
	Halogen- F-	GLY97	3.66	
	Van der Waals	ALA45, GLY43, VAL102, GLY98, THR126, PHE103, TRP6, THR116, PHE30, LEU30, LEU28, GLY18.		

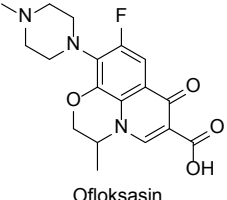
Hedef proteinin aktif bölgesindeki Ofloksasin etkileşimleri incelendiğinde, toplam bağlanma enerjisi $-6,79$ kcal/mol olarak belirlenmiştir. Bileşik, kararlı ve uygun bir bağlanma konformasyonu sağlamada etkili olan çok sayıda hidrojen bağı ve hidrofobik etkileşim sergilemiştir. Özellikle, LYS9 kalıntısı ile $1,69$ Å ve $2,36$ Å mesafelerinde iki konvensiyonel hidrojen bağı gözlemlenmiş olup, bu bağlar ligandın bağlanma cebine tutunmasında kritik rol oynamaktadır. Ayrıca, GLY110 ($3,30$ Å)

ve PHE57 (3,31 Å) kalıntıları ile karbonhidrojen bağları olduğu tespit edilmiştir. Bileşik aynı zamanda PHE57 ile 4,38 Å ve 5,10 Å mesafelerinde π - π yığılma etkileşimleri göstermiş, bu da aromatik halkalar arasındaki stabilizasyonun bağlanma afinitesine katkı sağladığını göstermektedir. Hidrofobik etkileşimler ise LEU61 (4,94 Å) kalıntısı ile alkil temas ve LEU61 (3,93 Å) ile GLY110 (3,33 Å) kalıntıları ile π sigma etkileşimleri olarak kaydedilmiştir; bu etkileşimler ligandprotein kompleksinin hidrofobik ortamda stabilize olmasına yardımcı olmuştur. Ek olarak VAL109 (4,68 Å) ile π alkil etkileşimi belirlenmiş ve bu durum aktif bölgedeki hidrofobik stabilizasyonu desteklemektedir. Son olarak, THR91, TYR49, ASN112, PHE64, ARG111, ASP60 ve PRO56 kalıntıları ile gerçekleşen Van der Waals etkileşimleri, proteinligand kompleksinin genel konformasyonel stabilitesine önemli katkılar sunmuştur. Tüm moleküler etkileşimlerin ayrıntıları Şekil 9 ve Tablo 5'te sunulmuştur.

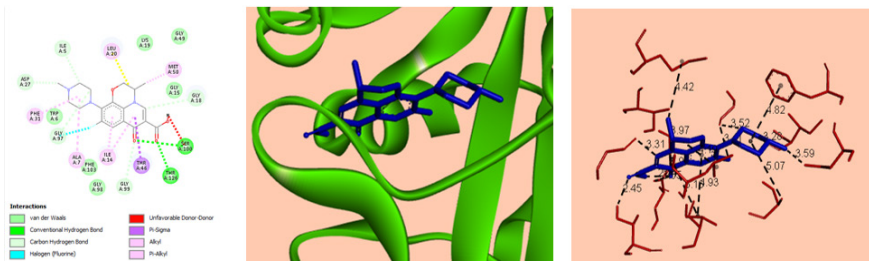


Şekil 9. 3Q89 proteini ile Ofloksasin arasındaki moleküler yerleştirme etkileşimleri

Tablo 5. Ofloksasinin 3Q89 Proteinine Bağlanma Bölgesindeki Moleküler Etkileşimleri

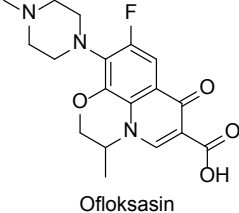
Bileşik	Etkileşim türü	Rezidü	Mesafe	Bağlanma Enerjisi (Kcal/Mol)
 Ofloksasin	Konvensiyonel Hidrojen Bağı	LYS9	1.69 2.36	-6.79
	Karbon-Hidrojen Bağı	GLY110 PHE57	3.30 3.31	
	π - π Yığılma (Stacked)	PHE57	4.38 5.10	
	Alkil	Leu61	4.94	
	π -Sigma	Leu61 GLY110	3.93 3.33	
	π - Alkil	VAL109	4.68	
	Van der Waals	THR91, TYR49, ASN112, PHE64, ARG111, ASP60, PRO56		

Ofloksasin ile hedef protein 3RAE arasında gerçekleştirilen moleküler yerleştirme çalışmasında anlamlı bir bağlanma modu elde edilememiştir. Bu durum, ofloksasin molekülünün aktif bölgedeki amino asit kalıntılarıyla yapısal uyumsuzluğundan veya kullanılan moleküler yerleştirme parametrelerinin sınırlamalarından kaynaklanabilir. Ofloksasinin hedef protein 4M7U'nun aktif bölgesindeki etkileşimleri incelendiğinde, toplam bağlanma enerjisinin -7.01 kcal/mol olduğu belirlenmiştir. Bileşik, aktif bölgede kararlı bir bağlanma konformasyonu sağlayan çeşitli hidrojen bağları, hidrofobik ve halojen etkileşimleri sergilemiştir. Özellikle, THR126 (2.45 Å) ve SER100 (3.05 Å) kalıntıları ile konvensiyonel hidrojen bağları oluşmuş olup, bu bağlar ligandın polar etkileşimlerle stabilizasyonunda önemli rol oynamaktadır. Ayrıca, GLY99 (2.97 Å), GLY18 (3.31 Å), GLY97 (3.52 Å), ILE5 (3.28 Å) ve ASP27 (3.59 Å) kalıntıları ile karbon-hidrojen bağları tespit edilerek ligandın aktif bölgedeki konumunun pekiştirildiği görülmüştür. Hidrofobik etkileşimler ise LEU20 (4.19 Å), MET50 (4.42 Å) ve ALA7 (5.07 Å) ile alkil temasları şeklinde gerçekleşmiştir. Bunun yanı sıra, THR46 (3.97 Å) ile π -sigma ve PHE31 (4.82 Å) ile ILE14 (5.16 Å ve 4.93 Å) kalıntıları ile π -alkil etkileşimleri gözlemlenmiş, bu da aromatik ve hidrofobik kuvvetlerin bağlanma stabilitesine katkıda bulunduğunu göstermektedir. Ayrıca, GLY97 kalıntısı ile (3.11 Å) belirgin bir halojen (F⁻) etkileşimi tespit edilerek ligand ile protein arasında ek elektrostatik stabilizasyon sağlandığı düşünülmüştür. Son olarak, GLY98, PHE103, TRP6, LYS19, GLY49 ve GLY15 kalıntıları ile Van der Waals etkileşimleri gözlemlenmiş ve bu durum bileşiğin bağlanma cebinde uygun şekilde konumlandığını desteklemiştir. Tüm moleküler etkileşimler Şekil 10 ve Tablo 6'da ayrıntılı olarak sunulmaktadır.



Şekil 10. Protein 4M7U ile Ofloksasin arasındaki moleküler yerleştirme etkileşimleri

Tablo 6. Ofloksasinin 4M7U Proteinine Bağlanma Bölgesindeki Moleküler Etkileşimleri

Bileşik	Etkileşim türü	Rezidü	Mesafe	Bağlanma Enerjisi (Kcal/Mol)
 Ofloksasin	Konvensiyonel Hidrojen Bağı	THR126 SER100	2.45 3.05	-7.01
	Karbon-Hidrojen Bağı	GLY99	2.97	
		GLY18	3.31	
		GLY97	3.52	
		ILE5	3.28	
		ASP27	3.59	
	Alkil	LEU20 MET50 ALA7	4.19 4.42 5.07	
	π -Sigma	THR46	3.97	
	π -Alkil	PHE31 ILE14 ILE14	4.82 5.16 4.93	
	Halogen -F-	GLY97	3.11	
	Van der Waals	GLY98, PHE103, TRP6, LYS19, GLY49, GLY15		

Moleküler yerleştirme analizleri, TDZ-P ile Ofloksasinin üç hedef protein olan 3Q89, 3RAE ve 4M7U'ya karşı bağlanma afinitelerini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir (Tablo 7). İncelenen kompleksler arasında TDZ-P, 4M7U ile -9.26 kcal/mol en düşük (en uygun) bağlanma enerjisini göstererek en güçlü ve kararlı ligand-protein etkileşimlerini sergilemiştir. Bunu -9.09 kcal/mol ile 3Q89 izlerken, 3RAE ile olan etkileşimde ise -6.63 kcal/mol gibi görece daha zayıf bir bağlanma enerjisi gözlenmiş ve bu durum aynı moleküler yerleştirme koşullarında daha düşük bir afiniteyi işaret etmiştir. Ofloksasin için ise en düşük bağlanma enerjisi 4M7U ile -7.01 kcal/mol olarak belirlenmiş ve orta düzeyde bir bağlanma etkileşimi olduğu anlaşılmıştır. 3Q89 ile yapılan moleküler yerleştirme çalışmasında ise -6.79 kcal/mol bağlanma enerjisi elde edilmiş ve bu değer TDZ-P'ye kıyasla daha düşük stabiliteyi göstermiştir. Önemle belirtmek gerekir ki, Ofloksasin ve 3RAE arasındaki moleküler yerleştirme çalışması geçerli bir bağlanma konformasyonu sağlayamamış; bu da 3RAE proteinindeki bağlanma bölgesinde yapısal uyumsuzluk veya sterik engel olabileceğine işaret etmektedir.

Hesaplanan inhibitör sabitleri (K_i) bu sonuçları desteklemiş olup, daha düşük K_i değerlerinin daha güçlü bağlanma afiniteleri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Genel olarak, Tedizolid fosfat, test edilen proteinler arasında, özellikle 4M7U proteini ile, Ofloksasine kıyasla üstün bağlanma potansiyeli sergilemiş ve bu da onun daha güçlü etkileşim kapasitesi ve daha yüksek tahmini inhibitör etkinliğiyle uyumlu bulunmuştur.

Tablo 7. TDZ-P ve Ofloksasinin Moleküler Yerleştirme Sonuçları

Bileşik	Protein	En Düşük Bağlanma Enerjisi (kcal/mol)	Referans RMDs	Tahmini K_i (μ M)
TDZ-P	3Q89	-9.09	52.31	217.16
	3RAE	-6.63	89.62	13.79
	4M7U	-9.26	26.85	163.13
Ofloksasin	3Q89	-6.79	58.01	10.55
	3RAE	-	-	-
	4M7U	-7.01	27.24	7.28

ADME Sonuçları

Bir bileşiğin ilaç adayı olarak kabul edilebilmesi için iyi farmakolojik aktivite göstermesi ve emilim, dağılım, metabolizma ve atılım (ADME) özelliklerinin yanı sıra Lipinski'nin Beş Kuralı'na uygun olması gerekmektedir (Tatar ve Aktar, 2021; Saini ve ark., 2022; Gündoğdu, 2023). Bu çalışmada, TDZ-P'nin ADME özellikleri SwissADME aracı kullanılarak değerlendirilmiştir. Elde edilen sonuçlar Tablo 11'de özetlenmiştir.

TDZ-P'nin moleküler formülü $C_{17}H_{16}FN_6O_6P$ olup, moleküler ağırlığı 450.32 g/mol'dür. sp^3 karbon atomu oranı (CSP³) 0.24 olarak hesaplanmış ve bu da molekülün çoğunlukla düzlemsel bir yapıya sahip olduğunu göstermektedir. İlgili bileşik, altı tane dönebilen bağa, on bir tane hidrojen bağı alıcısına ve iki tane hidrojen bağı vericisine sahiptir. Molar refraktivite değeri 106.09, topolojik polar yüzey alanı (TPSA) ise 162.60 Å² olarak belirlenmiştir. Bu veriler, bileşiğin yüksek moleküler polariteye sahip olduğunu ve güçlü hidrojen bağı oluşturma potansiyeli taşıdığını göstermektedir.

TDZ-P'nin lipofiliklik değeri, çeşitli öngörü modelleri kullanılarak hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre iLOGP: 1.55, XLOGP3: 0.30, WLOGP: 1.55, MLOGP: 0.20 ve SILICOS-IT: -0.13 olarak belirlenmiş, bu verilerden hareketle konsensüs Log P_o/x değeri 0.69 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlar, bileşiğin düşük lipofilik özellik gösterdiğini ve bu durumun membran geçirgenliğini sınırlayabileceğini göstermektedir. ESOL modeline göre öngörülen suda çözünürlük değeri (Log S) -2.83 olarak bu-

lunmuş, bu da yaklaşık 6.65×10^{-1} mg/mL (1.48×10^{-3} mol/L) düzeyinde bir çözünürlüğe karşılık gelmektedir. Bu değer doğrultusunda TDZ-P, suda ‘çözünür’ sınıfında değerlendirilmektedir.

Tablo 8. TDZ-P’nin ADME analiz sonuçları

FİZİKOKİMYASAL ÖZELLİKLER									
Formül	Molekül Ağırlığı (G/Mol)	Ağır Atom Sayısı	Aromatik Ağır Atom Sayısı	CSP3 Fraksiyonu	Döndürülebilir Bağ Sayısı	H-bağ alıcısı (acceptor)	H-bağ vericisi (donor)	Molar Kırılma	(Toplam Polar Yüzey Alanı, Å²)
C ₁₇ H ₁₆ FN ₆ O ₆ P	450.32	31	17	0.24	6	11	2	106.09	162.60
LİPOFİLİTE									
Log P _{o/w} (iLOGP)		Log P _{o/w} (XLOGP3)		Log P _{o/w} (WLOGP)		Log P _{o/w} (MLOGP)		Log P _{o/w} (SILICOS-IT)	
1.55		0.30		1.55		0.20		-0.13	
SUDA ÇÖZÜNÜRLÜK									
Log S (ESOL)				ÇÖZÜNÜRLÜK				Sınıfı	
-2.83				6.65e-01 mg/ml ; 1.48e-03 mol/l				Çözünür	
FARMAKOKİNETİK									
Gastrointestinal (GI) Emilim	Kan-beyin Bariyeri Geçirgenliği	P-GP Substratı	CYP1A2 inhibitörü	CYP2C19 inhibitörü	CYP2C9 inhibitörü	CYP2D6 inhibitörü	CYP3A4 inhibitörü	Log Kp (deri geçirgenliği, cm/s)	
Low	No	Yes	No	No	No	No	No	-8.83	
İLAÇ BENZERLİĞİ									
LIPINSKI		GHOSE		VEBER		EGAN		MUEGGE	
Evet; 1 ihmal: NorO>10		Evet		Hayır; 1 ihmal: TPSA>140		Hayır; 1 ihmal: TPSA>131.6		Hayır; 2 ihmal: TPSA>150, H-acc>10	
Biyoyararlanım Skoru									
0.11									
İLAÇ KİMYASI									
PAINS (Yanıtıcı aktivite uyarısı)		Brenk (Toksik/reaktif yapı uyarısı)			İlaç Benzerliği			Sentetik Erişilebilirlik	
0 uyarı		1 uyarı: fosfor			Hayır; 1 ihmal: MW>350			3.96	

Farmakokinetik öngörüler, TDZ-P bileşiğinin düşük gastrointestinal (GI) emilime sahip olduğunu, kan–beyin bariyerini (BBB) geçemediğini ve bir P-glikoprotein (P-gp) substratı olarak davrandığını ortaya koymuştur. In silico CYP450 enzim etkileşim analizine göre TDZ-P, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 ve CYP3A4 izoenzimlerini inhibe etmemektedir. Bu durum, bileşiğin metabolik etkileşim potansiyelinin düşük olduğunu göstermektedir. Deri geçiş katsayısı (Log Kp) –8.83 cm/s olarak hesaplanmış olup, bu değer düşük dermal emilim potansiyeline işaret etmektedir. İlaç benzerliği değerlendirmesi kapsamında TDZ-P, Lipinski’nin Beşli Kuralına yalnızca bir ihlal (hidrojen bağ alıcısı sayısının 10’dan fazla olması) dışında uyum sağlamaktadır. Ayrıca bileşik, Ghose kriterlerini tamamen karşılamakta; ancak Veber (TPSA > 140 Å²), Egan (TPSA > 131.6 Å²) ve Muegge (TPSA > 150 Å² ve H-bağ

alıcısı > 10) kurallarında bazı kısmi ihlaller göstermektedir. Biyoyararlanım skoru, 0.11 olarak tahmin edilmiş olup bu değer, bileşiğin sınırlı oral biyoyararlanıma sahip olduğunu göstermektedir. Tıbbi kimya filtreleri açısından değerlendirildiğinde TDZ-P, PAINS filtresinden herhangi bir uyarı almadan geçmiştir. Ancak, fosfor grubu içermesi nedeniyle bir adet Brenk uyarısı tespit edilmiştir. Lead-likeness analizine göre bileşik, yalnızca bir ihlal (moleküler ağırlığın 350 g/mol'den fazla olması) göstermektedir. Son olarak, sentetik erişilebilirlik skoru 3.96 olarak belirlenmiş olup bu değer, TDZ-P'nin orta düzeyde sentezlenebilir bir bileşik olduğunu göstermektedir.

Sonuç

Bu çalışmada, *in silico* yöntemler kullanılarak TDZ-P molekülünün yapısal ve elektronik özellikleri kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Geometrik optimizasyon ve yapısal karakterizasyon işlemleri, Yoğunluk Fonksiyonel Teorisi (DFT) yaklaşımıyla gerçekleştirilmiş; molekülün elektronik özellikleri HOMO–LUMO enerji seviyeleri ve global reaktivite parametreleri üzerinden değerlendirilmiştir. Elde edilen veriler, TDZ-P'nin kararlı bir elektronik yapıya sahip olduğunu ve potansiyel antibakteriyel aktivitesini destekleyen reaktivite özellikleri gösterdiğini ortaya koymuştur.

Moleküler yerleştirme (docking) analizleri, TDZ-P'nin 3Q89, 3RAE ve 4M7U olmak üzere üç farklı hedef proteinle etkileşim potansiyelini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar, bileşiğin en yüksek bağlanma afinitesini -9.26 kcal/mol ile 4M7U proteiniyle gösterdiğini, bunu -9.09 kcal/mol ile 3Q89 proteininin izlediğini ortaya koymuştur. Bu değerler, TDZ-P'nin hedef proteinlerle güçlü ve kararlı ligand–protein etkileşimleri kurabildiğini göstermektedir. Diğer yandan, 3RAE proteiniyle gözlemlenen -6.63 kcal/mol'lük bağlanma enerjisi, daha zayıf bir etkileşim potansiyeline işaret etmektedir.

ADME analizleri kapsamında yapılan ilaç benzerliği değerlendirmesi, TDZ-P'nin Lipinski'nin Beşli Kuralı'na büyük ölçüde uyum sağladığını ve yalnızca hidrojen bağı alıcısı sayısının 10'dan fazla olması nedeniyle tek bir ihlal içerdiğini göstermiştir. Bu durum, bileşiğin farmakokinetik uygunluğunun yüksek olduğunu desteklemektedir.

Genel olarak, TDZ-P bileşiğinin sahip olduğu yapısal, elektronik ve etkileşimsel özelliklerin, potansiyel klinik etkinliğiyle örtüştüğü belirlenmiştir. Elde edilen bulgular, TDZ-P'nin antibakteriyel etkisinin yalnızca deneysel verilerle değil, aynı zamanda teorik hesaplamalarla da desteklendiğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Becke, A. D. (1993). Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *The Journal of Chemical Physics*, 98(7), 5648–5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>
- Boeder, A. M., Spiller, F., Carlstrom, M., & Izidio, G. S. (2024). *Enterococcus faecalis: Implications for host health. World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 40, 190. <https://doi.org/10.1007/s11274-024-04007-w>
- Chen, K. H., Huang, Y. T., Liao, C. H., Sheng, W. H., & Hsueh, P. R. (2015). In vitro activities of tedizolid and linezolid against Gram-positive cocci associated with acute bacterial skin and skin structure infections and pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(10), 6262–6265. <https://doi.org/10.1128/AAC.00390-15>
- Chen, R. H., Burke, A., Cho, J.-G., Alffenaar, J.-W., & Davies Forsman, L. (2024). New oxazolidinones for tuberculosis: Are novel treatments on the horizon? *Pharmaceutics*, 16(6), 818. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16060818>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7, 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- Fernandes, G. F. S., Scarim, C. B., Kim, S.-H., Wu, J., & Castagnolo, D. (2023). Oxazolidinones as versatile scaffolds in medicinal chemistry. *RSC Medicinal Chemistry*, 14, 823–847. <https://doi.org/10.1039/D2MD00415A>
- Foti, C., Piperno, A., Scala, A., & Giuffrè, O. (2021). Oxazolidinone antibiotics: Chemical, biological and analytical aspects. *Molecules*, 26(14), 4280. <https://doi.org/10.3390/molecules26144280>
- Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. (2016). Gaussian 16, Revision C.01. Wallingford CT : Gaussian, Inc.
- Gupta, D. (2021). Bacterial skin and soft tissue infections in children. *Pediatric Infectious Disease*, 3(4), 146–155. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10081-1305>

- Gündoğdu Aytaç, Ö., Gündoğdu, H. B., Aytaç, S., Bingöl, Z., Gülçin, İ., & Kara, Y. (2025). Novel isoindole-1,3-dione-isoxazole hybrids: Synthesis, characterization, evaluation of their inhibitory activities on carbonic anhydrase and acetylcholinesterase. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 39(10), e70550. <https://doi.org/10.1002/jbt.70550>
- Gündoğdu, Ö. (2023). Synthesis of (E)-1-(diphenylmethylene)-2-(thiophen-2-ylmethylene)hydrazine and molecular docking studies and ADME predictions. *Matematik ve Fen Alanında Uluslararası Araştırmalar*, 9, 91–102.
- Hall, R. G. II, & Michaels, H. N. (2015). Profile of tedizolid phosphate and its potential in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Infection and Drug Resistance*, 8, 75–82. <https://doi.org/10.2147/IDR.S56691>
- Hamad, H. T. (2025). The anti-cancer effectiveness of some heterocyclic compounds containing sulfur atom. *Results in Chemistry*, 15, 102182. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2025.102182>
- Iqbal, K., Milioudi, A., & Wicha, S. G. (2022). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tedizolid. *Clinical Pharmacokinetics*, 61(5), 489–503. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01099-7>
- Jaafar, S. S. (2022). *Enterococcus faecalis: A mini-review*. *Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences*, 30(2), 191–200. <https://doi.org/10.29196/jubpas.v30i2.4256>
- Kalam, M. A., Iqbal, M., Alshememry, A., Alkholief, M., & Alshamsan, A. (2022). Fabrication and characterization of tedizolid phosphate nanocrystals for topical ocular application: Improved solubilization and in vitro drug release. *Pharmaceutics*, 14(7), 1328. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14071328>
- Lan, S.-H., Lin, W.-T., Chang, S.-P., Lu, L.-C., Chao, C.-M., Lai, C.-C., & Wang, J.-H. (2019). Tedizolid versus linezolid for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infection: A systematic review and meta-analysis. *Antibiotics*, 8(3), 137. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030137>
- Lee, C., Yang, W., & Parr, R. G. (1988). Development of the Colle–Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Physical Review B*, 37(2), 785–789. <https://doi.org/10.1103/PhysRevB.37.785>
- Li, B., Liu, Y., Luo, J., Cai, Y., Chen, M., & Wang, T. (2023). Tedizolid phosphate, a novel oxazolidinone antibiotic, may improve drug-related thrombocytopenia in clinical antibacterial treatment. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1157437. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1157437>
- Lletí, M. S., García-Bustos, V., Morata Ruiz, L., & Cabañero-Navalon, M. D. (2021). *Tedizolid: New data and experiences for clinical practice*. *Revista Española de Quimioterapia*, 34(Suppl. 1), 22–25. <https://doi.org/10.37201/req/s01.06.2021>
- Lode, H. M. (2009). Clinical impact of antibiotic-resistant Gram-positive pathogens. *Clinical Microbiology and Infection*, 15(3), 212–217. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02738.x>

- Frisch, M.J., Pople, J.A., Binkley, J.S. (1984) Self-consistent molecular orbital methods. 25. Supplementary functions for Gaussian basis sets, *J. Chem. Phys.* 80 3265–3269. <https://doi.org/10.1063/1.447079>.
- Mahdi, A. S., Alani, B. G., Ibrahim, I. T. (2023). *Oxazolidinones antibiotics, chemistry, applications and role in COVID-19 treatment. Pharmacology & Pharmacy*, 14(1), 19–32. <https://doi.org/10.4236/pp.2023.141002>
- Mahmudov, I., Demir, Y., Sert, Y., Abdullayev, Y., Saleh, S. A., Alwasel, A., & Gulçin, İ. (2022). Synthesis and inhibition profiles of N-benzyl- and N-allyl aniline derivatives against carbonic anhydrase and acetylcholinesterase: A molecular docking study. *Arabian Journal of Chemistry*, 15(3), 103645. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103645>
- Malik, M. S., Faazil, S., Alsharif, M. A., Sajid Jamal, Q. M., Al-Fahemi, J. H., Banerjee, A., Chattopadhyay, A., Pal, S. K., Kamal, A., & Ahmed, S. A. (2023). Antibacterial properties and computational insights of potent novel linezolid-based oxazolidinones. *Pharmaceuticals*, 16(4), 516. <https://doi.org/10.3390/ph16040516>
- McCool, R., Gould, I. M., Eales, J., Barata, T., Arber, M., Fleetwood, K., Glanville, J., & Kauf, T. L. (2017). Systematic review and network meta-analysis of tedizolid for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections caused by MRSA. *BMC Infectious Diseases*, 17, 39. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-2100-3>
- Murray, J. S., & Politzer, P. (2011). The electrostatic potential: An overview. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 1(2), 153–163. <https://doi.org/10.1002/wcms.18>
- Ong, V., Flanagan, S., Fang, E., Dreskin, H. J., Locke, J. B., Bartizal, K., & Prokocimer, P. (2014). Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of the Novel Antibacterial Prodrug Tedizolid Phosphate. *Drug Metabolism and Disposition*, 42(7), 1275–1284. <https://doi.org/10.1124/dmd.113.056697>
- Otto, M. (2010, April). Staphylococcus colonization of the skin and antimicrobial peptides. *Expert Review of Dermatology*, 5(2), 183–195. <https://doi.org/10.1586/edm.10.6>
- Örtqvist, Å., Hedlund, J., & Kalin, M. (2005, December). Streptococcus pneumoniae: Epidemiology, risk factors, and clinical features. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 26(6), 563–574. <https://doi.org/10.1055/s-2005-925523>
- Öztürk, K., Özkan, E. N., Er Çalışkan, Ç., Aytaç, S., & Gündoğdu Aytaç, Ö. (2025). Synthesis, single crystal XRD, DFT, molecular docking studies and antioxidant capacity and antibacterial evaluation of β -phenylethylamine derivative Schiff base compound. *Journal of Molecular Structure*, 1344, 143011.
- Pathania, S., PetrovaSzczasiuk, K., Pentikäinen, O., & Singh, P. K. (2023). Oxazolidinones: Are they only good for the discovery of antibiotics? A worm's eye view. *Journal of Molecular Structure*, 1286, Article 135630. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2023.135630>

- Poturcu, K., & Çubuk Demiralay, E. (2019). Bazı heterosiklik bileşiklerin iyonlaşma/protonasyon, lipofilisite ve çözünürlük sabitlerinin belirlenmesi. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 23(2), 651–657. <https://doi.org/10.19113/sdufenbed.553547>
- Prasad, A. V. G. S., & Patel, F. (2024). A review on medicinally important nitrogen heterocyclic compounds. *International Journal of Novel Research and Development*, 9(6), 823–828.
- Qadir, T., Amin, A., Sharma, P. K., Jeelani, I., & Abe, H. (2022). A review on medicinally important heterocyclic compounds. *The Open Medicinal Chemistry Journal*, 16, e187410452202280. <https://doi.org/10.2174/18741045-v16-e2202280>
- Rajput, P., Nahar, K. S., & Rahman, K. M. (2024). Evaluation of antibiotic resistance mechanisms in Gram-positive bacteria. *Antibiotics*, 13(12), 1197. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13121197>
- Roger, C., Roberts, J. A., & Muller, L. (2018). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxazolidinones. *Clinical Pharmacokinetics*, 57(5), 559–575. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0601-x>
- Rybak, J. M., & Roberts, K. (2015). *Tedizolid phosphate: A next-generation oxazolidinone*. *Infectious Diseases and Therapy*, 4(1), 1–14. <https://doi.org/10.1007/s40121-015-0060-3>
- Sahoo, S., Ujwal, U. K., Bhatra, K., Behera, S. R., Jena, D., Gowri Sankar, C., & Mishra, K. (2022, December). *Ofloxacin: A literature review on analytical and bio-analytical methods*. *The International Journal of Analytical and Experimental Modal Analysis*, 14(12), 548–557
- Samajdar, S. S., Chatterjee, R., Mukherjee, S., Bahera, M., Venkatraman, S., Pal, J., Chatterjee, N., & Joshi, S. (2025). Tedizolid: A comprehensive review of pharmacology, clinical applications, and future directions in antimicrobial resistance. *Afro-Egyptian Journal of Infectious and Endemic Diseases*, 15(3), 242–246. <https://doi.org/10.21608/aeji.2025.346739.1441>
- Schenck, L. P., Surette, M. G., & Bowdish, D. M. (2016, November). Composition and immunological significance of the upper respiratory tract microbiota. *FEBS Letters*, 590(21), 3705–3720. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12455>
- Sharma, N., Banerjee, J., Shrestha, N., & Chaudhury, D. (2015). A review on oxazolone, its method of synthesis and biological activity. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, 2(3), 964–987.
- Silverberg, B. (2021). A structured approach to skin and soft tissue infections (SSTIs) in an ambulatory setting. *Clinical Practice*, 11(1), 65–74. <https://doi.org/10.3390/clinpract11010011>
- Tatarkiewicz, J., Staniszevska, A., & Bujalska-Zadrozny, M. (2016). New agents approved for treatment of acute staphylococcal skin infections. *Archives of Medical Science*, 12(6), 1327–1336. <https://doi.org/10.5114/aoms.2016.59838>

- Taylor, A. P., Robinson, R. P., Fobian, Y. M., Blakemore, D. C., Jones, L. H., & Fadeyi, O. (2016). Modern advances in heterocyclic chemistry in drug discovery. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 14(28), 6611–6637. <https://doi.org/10.1039/C6OB00936K>
- Urbina, O., Ferrández, O., Espona, M., Salas, E., Ferrández, I., & Grau, S. (2013). Potential role of tedizolid phosphate in the treatment of acute bacterial skin infections. *Drug Design, Development and Therapy*, 7, 243–265. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S40071>
- Vignesh, M., Varadharajan, K., & Vetrichelvan, T. (2025). *A comprehensive review on tedizolid phosphate: Therapeutic role, pharmacological profile, and analytical method development. European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*, 12(9), 34–40.
- Wollina, U. (2017). Microbiome in atopic dermatitis. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 10, 51–56. <https://doi.org/10.2147/CCID.S130013>
- Wong, E., & Rab, S. (2014). Tedizolid phosphate (Sivextro): A second-generation oxazolidinone to treat acute bacterial skin and skin structure infections. *Pharmacy and Therapeutics*, 39(8), 555–579.
- Xu, G., Zhou, Y., Yang, C., & Xie, Y. (2008). A convenient synthesis of oxazolidinone derivatives linezolid and eperezolid from (S)-glyceraldehyde acetonide. *Heteroatom Chemistry*, 19(3), 316–319. <https://doi.org/10.1002/hc>