



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN
ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**İĞDE (*ELAEAGNUS ANGUSTIFOLIA* L.)
MEYVELERİNDEN SENTEZLENEN KARBON
KUANTUM NOKTALARI İLE İMMOBİLİZE
EDİLMİŞ CAM VE KİTOSAN
MİKROKÜRELERİN ANTİKANSER VE
MUTAJENİK POTANSİYELLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hatime GÜZEL

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyoteknoloji Anabilim Dalı

**Kasım-2025
KONYA
Her Hakkı Saklıdır**

TEZ KABUL VE ONAYI

Hatime GÜZEL tarafından hazırlanan “İğde (*Elaeagnus angustifolia* L.) Meyvelerinden Sentezlenen Karbon Kuantum Noktaları ile İmmobilize Edilmiş Cam ve Kitosan Mikrokürelerin Antikanser ve Mutajenik Potansiyellerinin Değerlendirilmesi” adlı tez çalışması 09/10/2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilim Dalı’nda YÜKSEK LİSANS tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri

Başkan

Prof.Dr. Esra MARTİN

Danışman

Dr.Öğr.Üyesi Egemen FOTO

Üye

Doç.Dr.Deniz ULUKUŞ

İmza

.....

.....

.....

Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun .../.../20.. gün ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Havvanur UÇBEYİAY
FBE Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

DECLARATION PAGE

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Hatime GÜZEL

03.11.2025

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

İĞDE (*ELAEAGNUS ANGUSTIFOLIA* L.) MEYVELERİNDEN SENTEZLENEN KARBON KUANTUM NOKTALARI İLE İMMOBİLİZE EDİLMİŞ CAM VE KİTOSAN MİKROKÜRELERİN ANTİKANSER VE MUTAJENİK POTANSİYELLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hatime GÜZEL

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman: Dr.Öğr.Üyesi Egemen FOTO

2025, 111 Sayfa

Jüri

Dr.Öğr.Üyesi Egemen FOTO
Prof.Dr.Esra MARTİN
Doç.Dr.Deniz ULUKUŞ

Nanobiyoteknoloji alanında yürütülen çalışmalarda, canlıların yaşam kalitesini artırmak amacıyla geliştirilen uygulamaların farklı alanlara entegre edilmesi hedeflenmektedir. Bu kapsamda, özellikle karbon bazlı nanomalzemelerin kullanımı dikkat çekmektedir. Karbon bazlı nanomalzemelerden biri olan karbon kuantum noktaların (KKN) gerek kendisi gerekse de KKN ile immobilize edilerek üretilmiş doğal veya sentetik yüzeyler, pek çok çeşitteki biyoteknolojik uygulamalarda potansiyel bir aday olarak tanımlandığı gibi sağlık ve endüstriyel üretim araştırmalarında da büyük önem arz etmektedir. Özellikle bitkisel kaynaklardan elde edilen bu tip yeni nesil nanomalzemelerin yeşil sentez yöntemleriyle üretimi sayesinde çevre dostu ve canlı sistemler üzerinde biyoyoumluluğu yüksek nanokompozit malzeme üretimine ait araştırmaların giderek arttığı görülmektedir. Bu bağlamda, doğal bir polimer olan kitosan ve biyoyoumlu cam mikroküreler, KKN immobilizasyonu için uygun birer taşıyıcı matriks olarak değerlendirilmektedir. Bu bağlamda tez çalışması kapsamında, daha önceki çalışmamızda iğde (*Elaeagnus angustifolia* L.) meyvelerinden mikrodalga yöntemi ile sentezlenip, karakterize edilen ve antibakteriyel etkileri belirlenen 9 farklı KKN (GD9) ve KKN ilişkili cam (GD2-GD5) ve kitosan mikroyüzeylerin (GD6-GD8) sitotoksik ve mutajenik açıdan biyoyoumlulukları, ayrıca KKN'nin (GD9) 5 farklı insan kanseri (HeLa, MCF-7, HT-29, HCT-116 ve U87) hücreleri üzerindeki antikanser potansiyelleri süre ve konsantrasyon bağımlı olarak değerlendirilmiştir. Test materyallerinin genotoksik potansiyelleri Ames plak inkooporasyon test sistemi esas alınarak incelenmişken, sitotoksik potansiyelleri ise MTT yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada sitotoksik aktivite verileri değerlendirilirken test edilen seri içerisinde %70 altında % canlılık değerine sahip olan materyaller sitotoksik etkili olarak nitelendirilmiştir. Bu bağlamda, test edilen KKN'lerin sağlıklı hücreler (L929) üzerindeki sitotoksik aktivitelerine ait verileri topluca incelendiğinde; GD3, GD5, GD7, GD8 ve GD9 ile muamele edilen hücrelerde, sadece en yüksek dozunun (200 mg/mL) hücre canlılığını kontrole göre yaklaşık %1-2 gibi çok düşük bir oranda nispeten azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca hücre canlılığındaki düşüşün en belirgin olduğu GD5, GD7 ve GD9 test materyalleri için hücre canlılığının kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü denenen konsantrasyon ve inkübasyon sürelerinde bile % canlılık %80,33-91,88 aralıklarında olduğu görülmüştür. Sonuç olarak 9 farklı test materyalinden hiçbirinin sağlıklı hücrelerde sitotoksik olmadığı için güvenilir ama kanser hücrelerinde ise gerek doz gerekse de konsantrasyon bağımlı etkisinin olduğu için antikanser potansiyel taşıdığı belirlenmiştir. Bununla birlikte, KKN'nin (GD9) kolon kanseri hücreleri (HCT-116) üzerinde farklı dozlarda sitotoksik etki göstermiş olsa da antikanser etkisinin olmadığı, beyin kanseri hücrelerinde (U87)

ise zayıf oranda antikanser etkisi olduğu, serviks kanseri hücrelerinde (HeLa) muamele süresi arttıkça antikanser aktivitenin arttığı, meme kanseri (MCF-7) ve kolorektal adenokarsinom (HT-29) hücrelerinde belirgin seviye antikanser etki gösterdiği saptanmıştır. KKN'nin düşük dozlarında bile güçlü antikanser etki gösterdiği kanser tipinin ise kolorektal adenokarsinom (HT-29) hücreleri olduğu belirlenmiştir. Ayrıca KKN ve KKN ilişkili cam ve kitosan mikroyüzeylerin hiçbirinin Ames test sistemine göre genotoksik etki göstermediği tespit edilmiştir. Özetle bu çalışma kapsamında kullanılan test materyalinden hiçbirinin sağlıklı hücrelerde sitotoksik ve genotoksik etki göstermediği belirlenmiş ve dolayısı ile *in vitro* sito/genotoksisiteleri açısından biyoyumlu materyaller olduğu ve antikanser potansiyel taşıdığı belirlenmiştir. Elde edilen veriler biyolojik sistemlerde kullanılabilmesi öngörülen bu materyallerin biyogüvenilirliği açısından önemli bir kazanımdır.

Anahtar Kelimeler: Cam mikroküre, *Elaeagnus angustifolia*, genotoksisite, karbon kuantum nokta, kitosan, mutajenite, sitotoksisite



ABSTRACT

MS THESIS

EVALUATION OF THE ANTICANCER AND MUTAGENIC POTENTIAL OF GLASS AND CHITOSAN MICROSPHERES IMMOBILIZED WITH CARBON QUANTUM DOTS SYNTHESIZED FROM OLEASTER (*ELAEAGNUS ANGUSTIFOLIA* L.) FRUITS

Hatime GÜZEL

THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES OF
NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY THE DEGREE OF MASTER OF
SCIENCE
IN BIOTECHNOLOGY

Advisor: Asst. Prof. Dr. Egemen FOTO

2025, 111 Pages

Jury

Asst. Prof. Dr. Egemen FOTO

Prof. Dr. Esra MARTİN

Assoc. Prof. Dr. Deniz ULUKUŞ

In studies conducted in the field of nanobiotechnology, it is aimed to integrate applications developed to increase the quality of life of living beings into different areas. In this context, the use of carbon-based nanomaterials in particular draws attention. Carbon quantum dots (CCDs), as well as natural or synthetic surfaces produced by immobilization with CCDs, one of the carbon-based nanomaterials, are defined as a potential candidate in many types of biotechnological applications and are of great importance in health and industrial production research. Especially thanks to the production of these new generation nanomaterials obtained from plant sources by green synthesis methods, it is seen that research on the production of environmentally friendly and biocompatible nanocomposite materials on living systems is increasing. In this perspective, chitosan, a natural polymer, and biocompatible glass microspheres are considered as suitable carrier matrices for CCDs immobilization. In this context, our group previously studied the antibacterial activities of nine different GD9 and related glass (GD2-GD5) and chitosan microspheres (GD6-GD8) synthesized and characterized from oleaster (*Elaeagnus angustifolia* L.) fruits using microwave methods. In this study, the cytotoxic and mutagenic biocompatibility of these nine test materials, as well as the anticancer potential of GD9 on five different human cancer cells (HeLa, MCF-7, HT-29, HCT-116, and U87), were evaluated in a time- and concentration-dependent manner. The genotoxic potential of the test materials was investigated using the Ames plate incorporation test system, while their cytotoxic potential was evaluated using the MTT method. When evaluating cytotoxic activity data in the study, materials with a viability value below 70% within the tested series were considered cytotoxic. In this context, when the data on the cytotoxic activity of the tested CCDs on healthy cells (L929) were examined collectively, it was observed that in cells treated with GD3, GD5, GD7, GD8, and GD9, only the highest dose (200 mg/mL) reduced cell viability by a relatively small amount, approximately 1-2%, compared to the control. Furthermore, the decrease in cell viability was most pronounced for test materials GD5, GD7, and GD9, where cell viability decreased significantly compared to the control. Even at the concentrations and incubation times tested, cell viability was found to be between 80.33% and 91.88%. Consequently, none of the nine test materials were found to be biosecure because they were not cytotoxic to healthy cells, but they were found to have anticancer potential because they had both dose- and concentration-dependent

effects on cancer cells. However, it was determined that although CCDs (GD9) showed cytotoxic effects at different doses on colon cancer cells (HCT-116), it had no anticancer effect, it had a weak anticancer effect on brain cancer cells (U87), anticancer activity increased with increasing treatment time in cervical cancer cells (HeLa), and it showed a significant anticancer effect on breast cancer (MCF-7) and colorectal adenocarcinoma (HT-29) cells. The cancer type in which CCDs exhibit potent anticancer activity, even at low doses, was determined to be colorectal adenocarcinoma (HT-29) cells. Furthermore, none of the CCDs and CCD-associated glass and chitosan microspheres exhibited genotoxic effects according to the Ames test system. In summary, none of the test materials used in this study were found to have cytotoxic or genotoxic effects on healthy cells. Therefore, they were determined to be biocompatible materials in terms of their in vitro cyto/genotoxicity and to have anticancer potential. The obtained data are a significant gain in terms of the biosafety of these materials, which are expected to be used in biological systems.

Keywords: Glass microsphere, *Elaeagnus angustifolia*, genotoxicity, carbon quantum dot, chitosan, mutagenicity, cytotoxicity



ÖNSÖZ

Klinik çalışma alanında aktif görev yapan biri olarak, her gün onlarca hastayla birebir iletişim kurmakta ve onların tedavi süreçlerine yakından tanıklık etmekteyim. Özellikle onkoloji hastalarının yaşam kalitelerini etkileyen en temel sorunlardan birinin, uygulanan tedavilere bağlı olarak ortaya çıkan ilaç toksisitesi olduğu, bizzat gözlemlediğim bir gerçektir. Bu toksik etkiler, hem hastaların tedaviye olan uyumunu azaltmakta hem de genel sağlık durumlarını olumsuz yönde etkilemektedir.

Son yıllarda, bu sorunlara çözüm bulmak amacıyla araştırmacılar; ilaçların toksik etkilerini azaltmaya ve hedefe yönelik tedavi sistemleri geliştirmeye yönelik yoğun bir çaba içerisinde. Bu süreçte geliştirilen biyouyumlu ve çevre dostu nanomalzemeler, klasik tedavi yaklaşımlarına alternatif olabilecek nitelikte umut verici sonuçlar sunmaktadır.

Ben de hem sağlık çalışanı kimliğimden edindiğim saha gözlemleri hem de bilimsel merakım doğrultusunda, çevre ile uyumlu, canlı sağlığını gözetken ve tedaviye yardımcı olabilecek yeni bir numunenin geliştirilmesi amacıyla bu tez çalışmasını yürütmeyi amaçladım. Çalışmanın, özellikle kanser tedavisinde alternatif ve tamamlayıcı yaklaşımlara katkı sağlaması, aynı zamanda biyomedikal uygulamalarda kullanılacak yeni nesil nanomalzeme tasarımına temel oluşturması hedeflenmektedir.

Değerli hocam Dr.Öğr.Üyesi Egemen FOTO'nun desteği ve bu alanda yapmış olduğu kıymetli çalışmaları ve bilimsel donanımları sayesinde bu tez çalışması şekillenmiş oldu. Kendisinin hem akademik hem çalışma hayatımdaki yönlendirmeleri çok kıymetlidir kendisine sevgi ve saygılarımı sunuyorum. Diğer taraftan lisans eğitimimin ilk gününden bu yana kıymetli deneyimlerini benimle paylaşan ve bana yol gösteren çok sevdiğim hocam Prof.Dr.Esra MARTİN'e sevgi ve saygılarımı sunuyorum.

Laboratuvarda benimle mesai yapan ve çalışma sürecimde desteklerini esirgemeyen kıymetli ekip arkadaşlarım Zeynep Sungur ve Şerife Koçyiğit'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Başaracağıma olan inancını bir an olsun kaybetmeyen ve beni her daim destekleyen anneme Emsal ÖZEL'e ve bana hem abla hem arkadaş olan benim için dualarını esirgemeyen ablam Özge Ata'ya ve maddi manevi desteğini esirgemeyen eniştem Raşit Ata'ya ve kıymetli yeğenlerim Göktuğ ve Aras Ata'ya sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez yazma sürecine birlikte başladığım ve bu süreci tamamlamam konusunda destek olan kıymetli arkadaşlarım Dr. Özge Çağlar ve Hacer Çalkap'a teşekkürlerimi sunuyorum ve akademik yolculukta kendilerine başarılar diliyorum.

Hatime GÜZEL
KONYA-2025

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
ÖNSÖZ	vii
İÇİNDEKİLER	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
ÇİZELGELER LİSTESİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	6
2.1. Karbon Kuantum Noktaları (KKN)	6
2.1.1. Biyolojik uygulamalar	10
2.1.2. Karbon kuantum noktalarının sitotoksik ve genotoksik potansiyelleri	12
2.1.3. Karbon kuantum noktalarının yeşil sentez ile üretimi	15
2.1.4. Bitki kaynaklı karbon kuantum noktalar	16
2.1.4.1. İğde meyvesi bileşenleri ve biyolojik etkileri	18
2.1.5. KKN'lerin immobilize edildiği yüzeyler	29
2.1.5.1. Kitosan	32
2.1.5.2. Silika (SiO ₂).....	32
2.1.5.3. Metal-organik kafesler (MOF).....	33
2.1.5.4. Grafen oksit (GO)	33
2.1.6. Mikroküreler	33
2.1.6.1. Cam mikroküreler	34
2.1.6.2. Kitosan mikroküreler	37
2.1.7. Biyouyumluluk	38
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	41
3.1. Çalışmada Kullanılan Test Materyalleri	41
3.2. Karbon Kuantum Noktaların ve Karbon Kuantum Noktalar ile Kaplı Yüzeylerin Genotoksik Açından Biyouyumlulukların Değerlendirilmesi	41
3.2.1. Bakteri suşlarının hazırlanması.....	42
3.2.2. Karbon kuantum nokta ekstraktlarının hazırlanması	42
3.2.3. Sitotoksik etkinin belirlenmesi	42
3.2.4. Mutajenik etkinin belirlenmesi	43
3.2.5. Sonuçların değerlendirilmesi	43
3.3. Karbon Kuantum Noktaların ve Karbon Kuantum Noktalar ile Kaplı Yüzeylerin Sitotoksik Açından Biyouyumlulukların Değerlendirilmesi	43
3.3.1. Sitotoksik deneylerinde kullanılacak karbon kuantum noktalarının hazırlanması	44
3.3.2. Hücre kültürü çalışmaları.....	44

3.3.3. Kültür ortamının hazırlanması, hücre hatlarının çoğaltılması ve saklanması	45
3.3.4. Hücrelerin pasajlanması.....	45
3.3.5. Canlı hücre sayımı (tripan mavisi boya atılım testi).....	45
3.3.6. Test bileşiklerinin <i>in vitro</i> sitotoksik etkilerinin MTT testi ile değerlendirilmesi	46
3.3.7. Karbon kuantum noktaların hücre morfolojileri üzerindeki etkisinin incelenmesi	47
3.4. Karbon Kuantum Noktaların Antikanser Potansiyellerinin Değerlendirilmesi...	47
3.5. İstatistiksel Analiz.....	47
4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA.....	48
4.1. Karbon Kuantum Noktaların ve Karbon Kuantum Nokta Kaplı Yüzeylerin Mutajenik Potansiyellerine ait Sonuçlar	48
4.2. Karbon Kuantum Noktaların ve Karbon Kuantum Nokta Kaplı Yüzeylerin Sitotoksik Etkilerine ait Sonuçlar	57
4.2.1. Test materyallerinin hücre morfolojileri üzerindeki etkilerine ait sonuçlar .	68
4.3. Karbon Kuantum Noktaların Antikanser Etkilerine ait Sonuçlar	74
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	84
5.1 Sonuçlar	84
5.2 Öneriler	85
6. KAYNAKLAR	87

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Kuantum nokta boyutundaki elektronların yüksek enerji seviyesindeki temsili görüntüsü	6
Şekil 2.2. Kuantum nokta boyutunun küçülmesi sonucunda band aralığının daralması ve görülen renk değişiminin temsili görüntüsü	7
Şekil 2.3. Farklı boyutlardan elde edilen kuantum noktalarda görülen renk değişimine ait görüntü	7
Şekil 2.4. KKN'lerin intravenöz uygulamasının ardından, farklı zaman aralıklarında fare gövdelerinin yakın kızılötesi spektroskopisi ile görüntülenmesi	18
Şekil 2.5. <i>Elaeagnus angustifolia</i> L. (iğde) yaprak, kök, meyve, ağaç formuna ait görsel şema	18
Şekil 4.1. GD1 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücre dizisinde MTT testi sonrasında elde edilen % canlılık değerleri ve doz-cevap eğrileri.....	58
Şekil 4.2. GD2 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücre dizisinde MTT testi sonrasında elde edilen % canlılık değerleri ve doz-cevap eğrileri.....	59
Şekil 4.3. GD3 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücre dizisinde MTT testi sonrasında elde edilen % canlılık değerleri ve doz-cevap eğrileri.....	60
Şekil 4.4. GD4 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücre dizisinde MTT testi sonrasında elde edilen % canlılık değerleri ve doz-cevap eğrileri.....	61
Şekil 4.5. GD5 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücre dizisinde MTT testi sonrasında elde edilen % canlılık değerleri ve doz-cevap eğrileri.....	62
Şekil 4.6. GD6 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücre dizisinde MTT testi sonrasında elde edilen % canlılık değerleri ve doz-cevap eğrileri.....	63
Şekil 4.7. GD7 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücre dizisinde MTT testi sonrasında elde edilen % canlılık değerleri ve doz-cevap eğrileri.....	64
Şekil 4.8. GD8 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücre dizisinde MTT testi sonrasında elde edilen % canlılık değerleri ve doz-cevap eğrileri.....	65
Şekil 4.9. GD9 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücre dizisinde MTT testi sonrasında elde edilen % canlılık değerleri ve doz-cevap eğrileri.....	66
Şekil 4.10. CPT ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücre dizisinde MTT testi sonrasında elde edilen % canlılık değerleri ve doz-cevap eğrileri.....	67
Şekil 4.11. GD1'in en yüksek konsantrasyonu (0,2 g/ml) ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücrelerinin morfolojik görüntüleri	69
Şekil 4.12. GD2'nin en yüksek konsantrasyonu (0,2 g/ml) ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücrelerinin morfolojik görüntüleri	69
Şekil 4.13. GD3'ün en yüksek konsantrasyonu (0,2 g/ml) ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücrelerinin morfolojik görüntüleri	70
Şekil 4.14. GD4'ün en yüksek konsantrasyonu (0,2 g/ml) ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücrelerinin morfolojik görüntüleri	70
Şekil 4.15. GD5'in en yüksek konsantrasyonu (0,2 g/ml) ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücrelerinin morfolojik görüntüleri	71
Şekil 4.16. GD6'nın en yüksek konsantrasyonu (0,2 g/ml) ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücrelerinin morfolojik görüntüleri	71
Şekil 4.17. GD7'nin en yüksek konsantrasyonu (0,2 g/ml) ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücrelerinin morfolojik görüntüleri	72
Şekil 4.18. GD8'in en yüksek konsantrasyonu (0,2 g/ml) ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücrelerinin morfolojik görüntüleri	72
Şekil 4.19. GD9'un en yüksek konsantrasyonu (25 mg/ml) ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücrelerinin morfolojik görüntüleri	73

Şekil 4.20. CPT'nin en yüksek konsantrasyonu (50 µM) ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücrelerinin morfolojik görüntüleri	73
Şekil 4.21. GD9 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen HeLa hücrelerine ait MTT testi sonuçları.....	75
Şekil 4.22. GD9 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen MCF-7 hücrelerine ait MTT testi sonuçları.....	76
Şekil 4.23. GD9 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen HT-29 hücrelerine ait MTT testi sonuçları.....	77
Şekil 4.24. GD9 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen HCT-116 hücrelerine ait MTT testi sonuçları	78
Şekil 4.25. GD9 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen U87 hücrelerine ait MTT testi sonuçları.....	79



ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 2.1. Karbon kuantum noktalarının sentez yöntemleri	9
Çizelge 2.2. Kuantum noktalarının biyolojik özellikleri, avantaj ve zorluklar/sınırlamaları.....	11
Çizelge 2.3. Sitotoksite ve genotoksite testlerinin kullanım amacı, mekanizması ve KKN’lerde kullanımları.....	14
Çizelge 2.4. Karbon kuantum noktalarının yeşil sentez ile üretiminin avantajları.....	16
Çizelge 2.5. Bitki kaynaklı KKN’lerin sentez yöntemi, özellikleri ve biyolojik uygulamaları	17
Çizelge 2.6. <i>Elaeagnus angustifolia</i> L. (iğde)’nin bitki kısımlarının içerdiği bileşenler, biyolojik etkileri ve kullanım alanları.....	21
Çizelge 2.7. <i>Elaeagnus angustifolia</i> L. (iğde) ekstraktları ve türev nanomalzemelerin farklı hücre hatları üzerindeki biyolojik etkileri	22
Çizelge 2.8. <i>Elaeagnus angustifolia</i> L. (iğde) ekstraktları ve türev formülasyonlarının antimikrobiyal etkileri.....	23
Çizelge 2.9. <i>Elaeagnus angustifolia</i> L. meyve ekstraktı ile sentezlenen gümüş nanopartiküllerin (AgNP) farklı hücre hatları üzerindeki etkileri	28
Çizelge 2.10. Karbon kuantum noktalarının immobilize edildiği yüzeyler	31
Çizelge 2.11. Cam mikroboncukların kullanım alanları ve avantajları.....	36
Çizelge 2.12. Kitosanın avantajları, dezavantajları ve biyomedikal uygulama alanları.	37
Çizelge 2.13. OECD ve ISO biyoyuumluluk test rehberleri ve uygulama alanları.....	40
Çizelge 3.1. Antikanser aktivite ve mutajenik potansiyelleri açısından test edilen materyallerin listesi.....	41
Çizelge 4.1. GD1’in <i>S. typhimurium</i> TA98 ve TA100 suşlarında geriye dönen koloni sayılarına etkisi	49
Çizelge 4.2. GD2’nin <i>S. typhimurium</i> TA98 ve TA100 suşlarında geriye dönen koloni sayılarına etkisi	50
Çizelge 4.3. GD3’ün <i>S. typhimurium</i> TA98 ve TA100 suşlarında geriye dönen koloni sayılarına etkisi	51
Çizelge 4.4. GD4’ün <i>S. typhimurium</i> TA98 ve TA100 suşlarında geriye dönen koloni sayılarına etkisi	52
Çizelge 4.5. GD5’in <i>S. typhimurium</i> TA98 ve TA100 suşlarında geriye dönen koloni sayılarına etkisi	53
Çizelge 4.6. GD6’nın <i>S. typhimurium</i> TA98 ve TA100 suşlarında geriye dönen koloni sayılarına etkisi	54
Çizelge 4.7. GD7’nin <i>S. typhimurium</i> TA98 ve TA100 suşlarında geriye dönen koloni sayılarına etkisi	55
Çizelge 4.8. GD8’in <i>S. typhimurium</i> TA98 ve TA100 suşlarında geriye dönen koloni sayılarına etkisi	56
Çizelge 4.9. GD9’un <i>S. typhimurium</i> TA98 ve TA100 suşlarında geriye dönen koloni sayılarına etkisi	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

SİMGELER

DPPH	2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil
H₃PO₄	Fosforik Asit
kDa	kilodalton
μM	Mikromolar
nM	Nanomolar

KISALTMALAR

KN	Kuantum Nokta
KKN	Karbon Kuantum Nokta
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
mRNA	Mesajcı Ribo Nükleik Asit
PL	Fotoluminesans
MTT	Mitokondriyal Aktivite Testi
HeLa	Henrietta Lacks
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
UV-Vis	Ultraviyole-Görünür Spektroskopi
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
HCT	Hematokrit
HepG2	Karaciğer Hepatosellüler Karsinomu
OECD	Ekonomik İş birliği ve Kalkınma Örgütü
ISO	Uluslararası Standartlar Teşkilatı
IC₅₀	Yarı maksimal inhibitör konsantrasyonu

1. GİRİŞ

Nanobiyoteknoloji alanında yürütülen çalışmalar, yalnızca yeni nesil tedavi yaklaşımlarını geliştirmekle kalmayıp aynı zamanda canlıların yaşam kalitesini yükseltmeye yönelik yenilikçi yaklaşımları farklı disiplinlere entegre etmeyi amaçlamaktadır. Bu disiplinlerarası alan, tıp, biyoloji, kimya, malzeme bilimi ve mühendisliği bir araya getirerek sağlık, tarım, çevre ve endüstriyel uygulamalarda yenilikçi teknolojilerin ortaya çıkmasına katkı sağlamaktadır. Bu bağlamda özellikle karbon bazlı nanomalzemeler, çok yönlü yapısal ve fonksiyonel özellikleri ile dikkat çekmektedir. Karbon atomlarının farklı hibritleşme biçimlerinden kaynaklanan bu yapılar; yüksek mekanik dayanıklılık, elektriksel iletkenlik, geniş yüzey alanı, fotoluminesans özellikleri ve biyouyumluluk gibi avantajlar sunmaktadır. Söz konusu özellikler, karbon bazlı nanomalzemelerin, hastalıkların tedavisinde, biyomedikal enstrümantasyon ve görüntüleme tekniklerinde, ilaç ve gen taşıma sistemlerinde, nanosensör teknolojilerinde, tarım ve çevre mühendisliği uygulamalarında yaygın olarak kullanım sağladığı bilinmektedir. Ayrıca, biyobelirteç geliştirme süreçlerinde de karbon temelli nanomalzemeler kritik bir rol üstlenmiş ve moleküler tanı ile erken teşhis çalışmalarında değerli araçlar hâline gelmiştir (Yoshioka vd., 2016). Bununla birlikte, bu nanomalzemelerin sentezinde kullanılan yöntemler önemli bir tartışma konusudur. Çünkü üretim sürecinde tercih edilen yaklaşım, ortaya çıkan yapının boyut, morfoloji ve yüzey özelliklerini doğrudan şekillendirirken; aynı zamanda biyouyumluluk, toksisite ve potansiyel uygulama alanları üzerinde de kritik rol oynamaktadır. Kimyasal yöntemler yüksek saflık ve kontrol avantajı sağlasa da toksik yan ürünler ve çevresel riskler nedeniyle tartışmalıdır. Buna karşılık yeşil sentez yöntemleri, çevre dostu süreçler ve biyolojik sistemlerle uyumlu ürünler sunmaları sayesinde özellikle biyomedikal uygulamalarda dikkat çekmektedir. Dolayısıyla sentez yönteminin seçimi, yalnızca nanomalzemelerin yapısal özelliklerini değil, aynı zamanda sağlık ve endüstri alanındaki kullanım potansiyelini de doğrudan belirleyen stratejik bir karardır.

Geleneksel üretim teknikleri (örneğin yüksek sıcaklık pirolizi, kimyasal buhar biriktirme veya plazma yöntemleri), çoğunlukla toksik çözücüler, pahalı reaktifler ve yüksek enerji tüketimi gerektirmektedir. Bu tür yöntemler hem çevresel sürdürülebilirlik hem de biyogüvenlik açısından ciddi kısıtlamalar yaratmaktadır. Özellikle biyomedikal kullanım potansiyeli göz önüne alındığında, nanomalzemelerin sentezinde kullanılan yöntemlerin insan sağlığına ve ekosisteme olası zararlarının en aza indirilmesi büyük

önem taşımaktadır. Son yıllarda çevre dostu, düşük maliyetli ve sürdürülebilir alternatif sentez yaklaşımlarına olan ilgi giderek artmaktadır. “Yeşil sentez” olarak adlandırılan bu yöntemlerde bitki özleri, mikroorganizmalar, biyopolimerler ve doğal kaynaklı diğer biyomoleküller kullanılarak karbon bazlı nanomalzemeler elde edilmektedir. Bu yaklaşımlar yalnızca toksik kimyasalların kullanımını azaltmakla kalmayıp aynı zamanda biyolojik uyumluluğu yüksek, fonksiyonel yüzey gruplarına sahip ve geniş biyomedikal uygulama potansiyeli barındıran nanomalzemelerin üretilmesine olanak sağlamaktadır (R. Wang vd., 2017).

Canlı sistemlerle etkileşim halindeki nanomalzemelerin hem güvenli hem de etkili olabilmeleri için yalnızca fiziksel parametreler (örneğin parçacık boyutu, yüzey alanı, yüzey kimyası, yüzey yükü) değil; aynı zamanda antikanser ve mutajenik potansiyellerinin de kapsamlı şekilde incelenmesi gerekmektedir. Ayrıca biyoyumluluk değerlendirmeleri ve uygun sentez ve uygulama tekniklerinin geliştirilmesi bu noktada kritik bir rol oynamaktadır (Yoshioka vd., 2016). Güncel çalışmalarda, geleneksel sentez yöntemlerinin yerini çevre dostu yeşil sentez teknikleri almaya başlamıştır. Yeşil sentez yaklaşımları, toksik ve kanserojen çözücü kullanımını en aza indirmesi, enerji tüketimini azaltması ve süreçleri ekolojik açıdan daha sürdürülebilir kılması nedeniyle dikkat çekmektedir (Engkagul vd., 2017). Karbon kuantum noktalarının üretiminde yengeç ve karides kabukları, yeşil çay yaprakları, kahve, sarımsak, zencefil ve çeşitli biyolojik atıklar gibi doğal kaynaklar hem karbon kaynağı hem de yüzey pasifleştirici ajanlar olarak değerlendirilmektedir (Zulfajri vd., 2020). Doğal hammaddelerin kullanılması, yalnızca ölçek büyütme sürecinde artan karbon noktasına olan talebi karşılamakla kalmaz, aynı zamanda sürdürülebilir nanoteknolojik uygulamaların gelişimini de teşvik ettiği görülmektedir (Zulfajri vd., 2020).

Doğal kaynaklardan elde edilen KKN’ler, içeriklerinde bulunan karbonhidratlar, proteinler, amino asitler ve diğer biyomoleküller sayesinde yüzey işlevselliği için gerekli elementleri doğal olarak barındırdığı bilinmektedir. Bu nedenle ek katkı maddelerinin kullanımı, yüzey pasifleştirme veya modifikasyon reaktanlarına çoğu zaman ihtiyaç duyulmadığı gözlemlenmiştir (Luo vd., 2011). Doğal kaynaklar arasında özellikle bitkiler, işlevsel özellikleri ve biyolojik çeşitlilikleri nedeniyle yaygın olarak tercih edilmektedir (Sevindik vd., 2025). Bitkiler; gıda, barınma, ısınma, ekipman üretimi, tıbbi tanı ve tedavi gibi çok farklı amaçlarla kullanıldığı, bunun yanı sıra çeşitli hastalıklarla mücadelede de etkin rol oynadığı görülmüştür (El-Chaghaby vd., 2023; Mohammed vd., 2023). Literatürde bitkilerin antikanser, antimikrobiyal, antioksidan, antiinflamatuvar,

antiproliferatif, hepatoprotektif, antialerjik, yaşlanma karşıtı ve DNA koruyucu gibi pek çok biyolojik aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir (Çömlekçioğlu vd., 2022; R. Hamidpour vd., 2017; Özer vd., 2018). Bu bağlamda bitkilerin farklı özelliklerinin araştırılması, sahip oldukları yüksek kullanım potansiyeli nedeniyle oldukça önem arz etmektedir (Çömlekçioğlu, 2019).

Elaeagnaceae (iğdegiller) familyasına ait *Elaeagnus angustifolia* L. (iğde) türü bu bağlamda dikkat çeken bitkilerden biridir. Şahan ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan çalışmada ele alınan bu tür, halk arasında “iğde” veya “Rus zeytini” olarak bilinmekte olup yaprak döken ağaç ya da büyük çalı formunda doğal olarak yetişmektedir. Kırmızımsı kahverengi, eliptik şekilli küçük meyveleri ve zeytin ağacına benzer morfolojisi ile tanınmaktadır.

İğde meyvesi, yüksek antioksidan kapasitesi, zengin fenolik bileşenleri ve geleneksel tıptaki kullanım geçmişi sayesinde fitokimyasal araştırmalarda önemli bir model bitki olarak değerlendirilmektedir (Schepetova vd., 2024). Yapılan çalışmalar, *Elaeagnus angustifolia* meyvesinin polifenoller, flavonoidler ve karbonhidratlar açısından oldukça zengin olduğunu ortaya koymuştur (Gerayesh-Nejad vd., 2012). Söz konusu bileşenler, karbon temelli nanomalzemelerin sentezinde hem karbon kaynağı hem de doğal yüzey pasifleştirici ajanlar olarak işlev görebilmektedir (Babae vd., 2022). Dolayısıyla iğde meyvesinden elde edilen KKN’ler, çevre dostu üretim yaklaşımıyla uyumlu olmalarının yanı sıra potansiyel biyolojik aktiviteler taşımaları nedeniyle araştırmalar açısından son derece değerli görülmektedir (Babae vd., 2022). Sentezlenen KKN’lerin biyolojik sistemlerde etkinlik gösterebilmesi için taşıyıcı sistemlere entegre edilmeleri gerekmektedir. Bu noktada immobilizasyon tekniği devreye girmektedir (Tüylek, 2017). Kuantum noktalarının immobilizasyonu ile oluşturulan nanokompozit malzemelerde düşük toksisite, yüksek biyoyumluluk, artan performans ve uzamış kullanım ömrü sağladığı ayrıca elde edilen stabilite sayesinde test sonuçlarının güvenilirliği artırdığı görülmüştür (Cardoso vd., 2025). Immobilizasyon uygulamaları, kuantum noktalarının fonksiyonel özelliklerini geliştirmekte; bol miktarda fonksiyonel grup oluşumu, bant aralığının ayarlanması, elektron transfer oranlarının artırılması ve biyolojik görüntüleme tekniklerinde yüksek fotolüminesans yoğunluğunun elde edilmesine katkı sağladığı bilinmektedir (Cardoso vd., 2025). Bu sayede doğal kompozit malzemeler kullanılarak biyoyumluluğu yüksek sistemler tasarlanabilmektedir. Ayrıca kontrollü salım ve hedefe yönelik taşıma kapasitelerinin artırılması yoluyla terapötik etkinlik de güçlendirilmektedir (Ghereghlou vd., 2021). Bu amaçla kitosan ve cam

mikroküreler, KKN'lerin immobilizasyonu için uygun taşıyıcılar olarak öne çıkmaktadır. Doğal bir polimer olan kitosan; hidrofilik ve katyonik yapısıyla hücre zarlarıyla kolay etkileşime girmesi, biyolojik taşıyıcılık fonksiyonu sağlaması ve özellikle ilaç taşıma sistemlerinde yaygın olarak kullanımlarının bulunduğu bilinmektedir (Kasırğa Y., 2011; Önder ve Erşan, 2020). Cam mikroküreler ise biyoyumlu yapıları ve yüzey modifikasyonuna uygunlukları sayesinde KKN'lerin homojen şekilde bağlanmasına imkân tanımakta ayrıca gözenekli veya içi boş formlarda üretilebilerek kimyasal ya da biyomedikal bileşenlerin kapsüllemesine olanak sağladığı bilinmektedir (Bingül vd., 2022; Copello vd., 2006; Hossain vd., 2015). Küçük boyutları ve yüksek yüzey alanları sayesinde serum proteinlerini adsorbe edebilmekte, hücre bağlanması ve yayılmasına katkıda bulunabilmektedir (Najmalden Ghaibullah Ghaibullah vd., 2024).

Karbon temelli nanoyapıların biyomedikal uygulamalarda etkin bir şekilde kullanılabilmesi için yalnızca laboratuvar koşullarında elde edilen temel veriler değil, aynı zamanda canlı sistemler üzerindeki davranışlarının da çok yönlü olarak değerlendirilmesi gerekmektedir (Farmand vd., 2022). Özellikle kanser gibi karmaşık ve tedavisi güç hastalıklarda, bu nanoyapıların hücre içine giriş mekanizmaları, DNA ve protein etkileşimleri, oksitlenme karşıtı kapasiteleri ve hücre ölümünü düzenleyen yollar üzerindeki etkileri büyük önem taşımaktadır (Maiti vd., 2019). Bunun yanı sıra, nanoyapıların olası mutajenik veya mutasyon önleyici etkilerinin belirlenmesi, uzun vadeli biyogüvenlik açısından kritik bir gereklilik olarak öne çıkmaktadır (Holmannova vd., 2022).

Son yıllarda gerçekleştirilen araştırmalar, doğal kaynaklı karbon noktalarının düşük toksisite, yüksek biyoyumluluk ve güçlü fonksiyonel özellikler sunduğunu ortaya koymuştur (Dua vd., 2023). Ancak söz konusu nanoyapıların doğrudan kullanımında bazı sınırlılıklar bulunmaktadır. Özellikle hızlı bozunma, ışığa özelliklerinde azalma ve biyolojik ortamlarda kararsızlık gibi problemler, araştırmacıları daha kararlı ve uzun süreli işlevsellik gösteren bileşik yapılar geliştirmeye yöneltmiştir (Tegafaw vd., 2025). Bu gereklilik doğrultusunda uygulanan sabitleme (immobilizasyon) yöntemleri, karbon noktalarının performansını artırmanın yanı sıra klinik uygulamalara yönelik potansiyellerini de güçlendirmektedir (Das vd., 2021).

Karbon noktalarının işlevselliğini artırmada taşıyıcı sistemlerin rolü öne çıkmaktadır (Praseetha vd., 2022). Doğal kökenli biyopolimerlerden biri olan kitosan ile biyoyumlu özellikleriyle dikkat çeken cam mikrobuncuklar, karbon noktalarının immobilizasyonunda tercih edilen başlıca adaylardır. Kitosan, biyobozunurluğu,

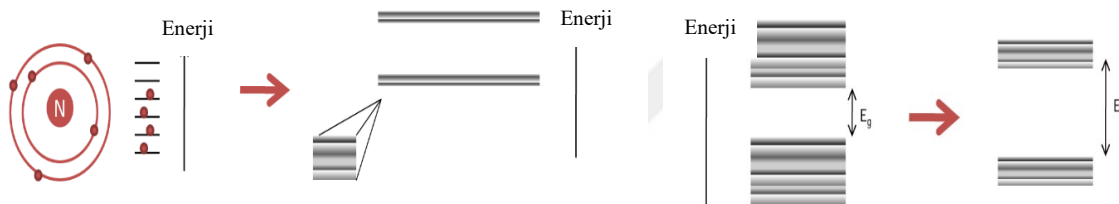
antimikrobiyal aktivitesi ve fonksiyonel gruplara sahip yapısı sayesinde nanoyapıların biyolojik ortamlara uyumunu kolaylaştırırken; cam mikrobuncuklar ise geniş yüzey alanı ve mekanik dayanıklılık sağlayarak karbon noktalarının etkinliğini artırmaktadır (Salim vd., 2023). Böylece nanoyapıların daha verimli kullanılmasına olanak tanınmakta ve biyomedikal uygulamalara zemin hazırlanmaktadır (Wang vd., 2017; Zavareh vd., 2020). Karbon nokta-taşıyıcı sistem bütünleşmeleri, özellikle kanser tedavisinde hedefe yönelik ilaç taşıma stratejilerinde ve genetik hasarı azaltmaya yönelik biyokoruyucu uygulamalarda önemli bir potansiyel sunmaktadır (Zavareh vd., 2020).

Bu tez çalışmasında, iğde meyvesinden elde edilen KKN'lerin kitosan ve cam mikroküreler üzerinde immobilize edilmesiyle oluşturulan kompozit yapının biyoyumluluk, antikanser ve mutajenik özellikleri kapsamlı bir şekilde incelenmesi ve bu yeni nesil nanokompozitlerin canlı sistemler üzerindeki potansiyel etkileri değerlendirilmesi planlanmıştır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

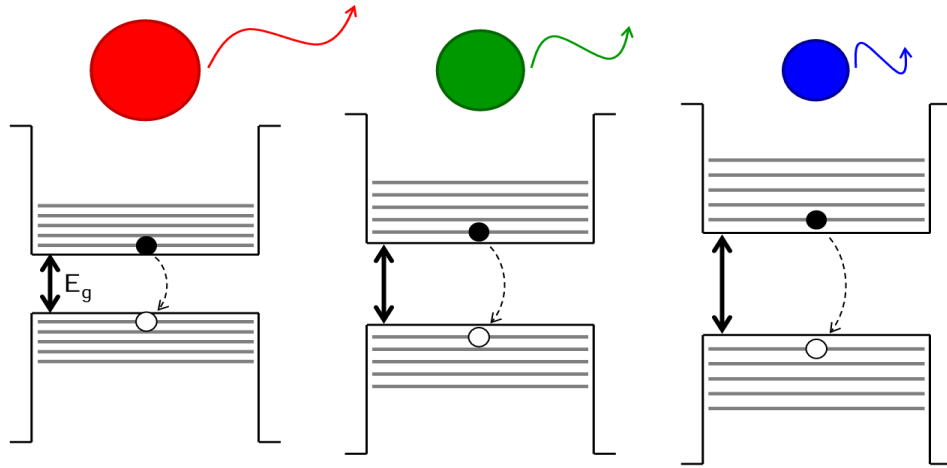
2.1. Karbon Kuantum Noktaları (KKN)

Nano boyutlara sahip malzemelerin, 100 nanometre altında, klasik fizik kurallarının ötesine geçerek kuantum mekaniğiyle açıklanabilecek davranışlar sergilemeye başladıkları bilinmektedir (Bera vd., 2010). Söz konusu ölçekte, elektronların çok küçük hacimlerde sıkışması ve hareket özgürlüklerinin sınırlandığı bilinmektedir. Bu durumda, özellikle yarı iletken nano kristallerde belirgin hale geldiği görülmüştür (Barbagiovanni vd., 2014). Kristal yarıçapı, elektron-delik çiftinin ortalama bağlanma uzaklığı olarak tanımlanan, Bohr eksiton yarıçapının altına indiğinde taşıyıcılar “kuantum kutusu” benzeri bir potansiyelde sıkışmış kabul edilir ve bu durumda enerji düzeylerinin ayrıklaşması sonucunda ortaya çıkan olgu ‘kuantum sınırlama etkisi’ olarak yorumlanmaktadır (Reimann ve Manninen, 2002).

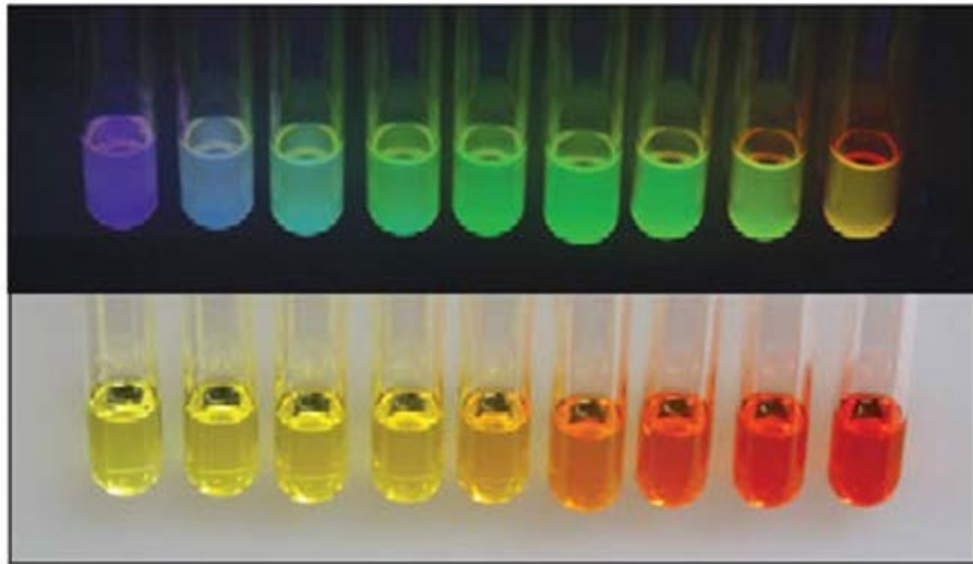


Şekil 2.1. Kuantum nokta boyutundaki elektronların yüksek enerji seviyesindeki temsili görüntüsü (Yoffe, 2001).

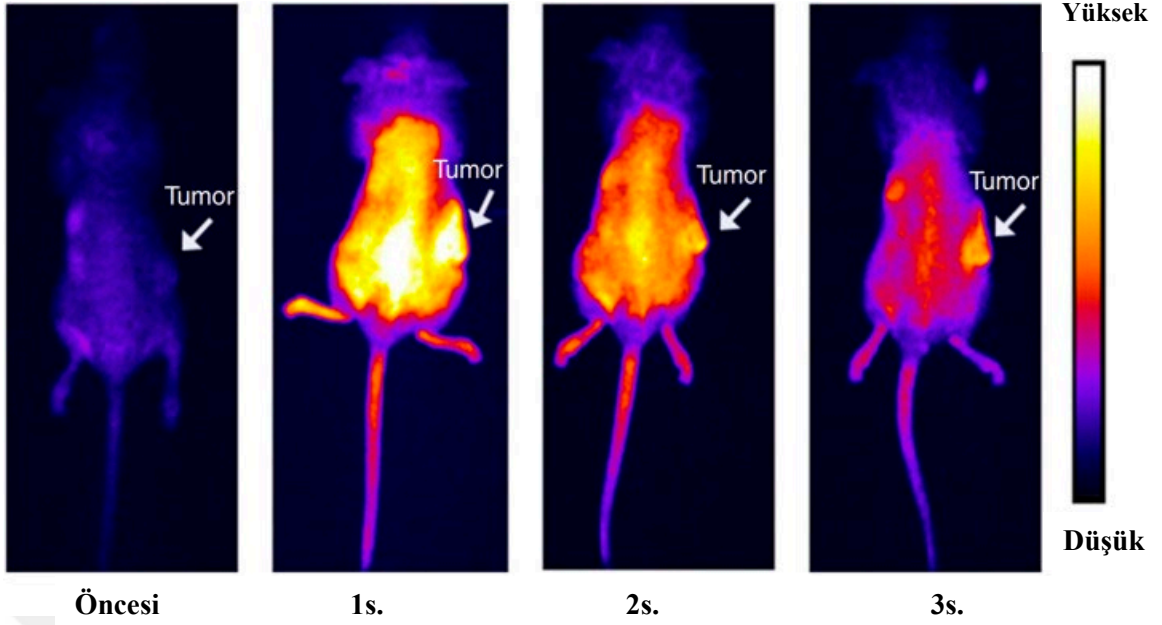
Parçacık boyutu küçüldükçe elektronik geçişler için gereken enerji artar, etkin bant aralığı genişler ve yayılan ışığın dalga boyu kısalır; spektral emisyon kırmızıdan maviye doğru kayar (Zwijnenburg, 2022). Bu durumun sonucu olarak; KKN’ler uyarmaya bağımlı fotoluminesans özellikleriyle öne çıkar ve farklı uyarma dalga boyları altında farklı renklerde emisyon verebildikleri ve böylelikle çok renkli optik yanıtlar sergiledikleri görülmektedir (Gan vd., 2016). Çoklu emisyon davranışı, biyogörüntüleme uygulamaları ile ışık temelli sensör sistemlerinde belirgin avantaj sağladıkları bilinmektedir (Das vd., 2024).



Şekil 2.2. Kuantum nokta boyutunun küçülmesi sonucunda band aralığının daralması ve görülen renk değişiminin temsili görüntüsü (Yoffe, 2001).



Şekil 2.3. Farklı boyutlardan elde edilen kuantum noktalarında görülen renk değişimine ait görüntü (Yoffe, 2001).



Şekil 2.4. KKN'lerin intravenöz uygulanmasının ardından, farklı zaman aralıklarında fare gövdelerinin yakın kızılötesi spektroskopisi ile görüntülenmesi (Bao vd., 2018).

KKN'lerin ışık yayma mekanizması, klasik yarı iletken kuantum noktalarından farklılık göstermektedir (Nguyen vd., 2020). Metal bazlı yapılarda emisyon genellikle parçacık boyutuna bağlıyken, karbon temelli yapılarda ışık yayılımı daha çok yüzeydeki kusurlar, fonksiyonel gruplar ve grafitik yapılar içerisindeki lokal enerji seviyeleriyle ilişkili olduğu raporlanmıştır (Kong vd., 2024). Bu durumda karbon noktalarının emisyon karakteristiğini sadece boyutla değil, aynı zamanda yüzey modifikasyonlarıyla da kontrol etmeyi mümkün kılmaktadır (Wang vd., 2014).

KKN'ler, yalnızca optik özellikleriyle değil, aynı zamanda çevre dostu sentez yöntemleri sayesinde de öne çıkmaktadır (Salvi vd., 2024). Geleneksel metal içerikli kuantum noktalarda bulunan kadmiyum, kurşun veya cıva gibi toksik elementlerin yerine karbon bazlı yapılar tercih edilerek hem biyouyumluluk artırılmakta hem de çevresel zararın azaltıldığı görülmektedir (Yu vd., 2022). Ayrıca, bu yapılar suda yüksek çözünürlük, kimyasal olarak kolay modifiye edilebilme, ışığa karşı yüksek kararlılık ve düşük toksisite gibi avantajlara sahip olduğu bilinmektedir (Dua vd., 2023). Bu özellikler, KKN'lerin biyosensörler, ilaç taşıyıcı sistemler, çevresel analizler ve görüntüleme teknikleri gibi çok çeşitli uygulamalarda kullanılabilir (Wang vd., 2014). Öte yandan, literatürde sıklıkla araştırılan geleneksel kuantum noktalar arasında CdSe, CdS, CdTe, InAs, ZnS ve PbSe gibi yarı iletken bileşikler yer almaktadır ancak bu yapılarda

kullanılan ağır metallerin çevreye ve canlılara olan zararlı etkileri nedeniyle karbon temelli kuantum noktalar, sürdürülebilirlik ve güvenlik açısından daha avantajlı alternatifler olarak değerlendirilmektedir (Ghaffarian vd., 2016).

KKN üretim sürecine bakıldığında, üstten-aşağı ve alttan-yukarı iki ana yaklaşım altında incelendiği görülmektedir. Üstten-aşağı teknikler (kimyasal oksidasyon, lazer ablasyon vb.) mevcut karbon kaynaklarını daha küçük parçalara indirirken; alttan-yukarı teknikler (hidro/solvotermal karbonlaşma, mikrodalga, elektrokimyasal, ultrasonik/sonokimyasal ve piroliz) küçük moleküllerden karbon çekirdeklerinin inşasını hedeflediği görülmektedir. Çizelge 2.1.'de görüldüğü üzere, yöntem seçiminin boyut dağılımı, yüzey fonksiyonları ve kuantum verimi üzerinde belirleyici olduğunu, dolayısıyla hedef uygulamaya göre rasyonel yöntem seçiminin kritik olduğunu vurgulanmaktadır.

Çizelge 2.1. Karbon Kuantum Noktalarının Sentez Yöntemleri

Yöntem	Avantajlar	Dezavantajlar	Kullanım Alanları	Kaynak
Mikrodalga Destekli	Dakikalar içinde hızlı sentez; enerji tasarrufu, çevre dostu.	Büyük ölçekli üretimde homojenlik sorunları; sıcak nokta riski	Biyogörüntüleme, çevre sensörleri	(Andleeb vd., 2025; Yu vd., 2024)
Hidrotermal (Basıncılı Su)	Basit ekipman; farklı hammaddelerle uyumlu, parlak ürünler.	Uzun süreli işlem; üretimler arasında değişkenlik.	Tıbbi görüntüleme, fotokataliz, enerji depolama.	(De Conti vd., 2022; Hossain vd., 2025)
Elektrokimyasal	Oda sıcaklığında yapılabilir; boyut ve doping kontrolü kolaydır.	Verim düşük olabilir; saflaştırma zorluğu.	Biyosensörler, elektrokimyasal uygulamalar, kataliz.	(Guo vd. 2024)
Ultrasonik (Ses Dalgaları)	Düşük sıcaklıkta sentez; hızlı ve düşük maliyetli.	Parçacık boyutu farklı olabilir; ölçekleme kısıtlıdır.	Sensörler, biyogörüntüleme, fotokataliz.	(Xu vd., 2022)
Piroliz (Isıyla Ayırıştırma)	Ucuz, hızlı ve yüksek miktarda üretim.	Yüzey kontrolü sınırlı; parçacıkların yapışma riski.	LED fosforları, sensörler, fotonik malzemeler.	(Pahnila vd., 2023)
Sürekli Akış	Büyük ölçekte sürekli üretim; yüksek tekrarlanabilirlik.	Reaktör kurulumu maliyetli; tıkanma riski.	Sanayi ölçekli üretim, sensörler, katalizör üretimi.	(Serhan vd., 2019)
Çöktürme	Oda sıcaklığında yapılır; hızlı ve kolaydır.	Neme duyarlıdır; uzun dönem kararlılık sorunu vardır.	LED'ler, ışık algılayıcılar, ekran teknolojileri.	(Gatou vd., 2023)
Sıcak Enjeksiyon	Dar boyut dağılımı; yüksek kristal kalite ve parlaklık.	Hassas sıcaklık/zaman kontrolü gerekir; nem/ısıya hassastır.	LED'ler, lazerler, ileri fotonik araştırmalar.	(Vighnesh vd., 2022)

2.1.1. Biyolojik uygulamaları

Kuantum noktalar, sahip oldukları üstün optik ve elektronik özellikler sayesinde biyolojik uygulamalarda geniş bir kullanım alanına sahiptir. Özellikle kanser araştırmalarında, erken tanı, görüntüleme ve tedavi süreçlerinde önemli bir nanoteknolojik araç olarak değerlendirilmektedir (Kunachowicz vd., 2024). Yüksek floresans parlaklığı, geniş uyarılma spektrumu ve dar emisyon bantları, kuantum noktalarını biyolojik ortamda klasik boyalardan daha üstün hale getirdiği görülmektedir (Pan vd., 2020).

Kuantum noktaları, tıbbi tanı ve biyolojik görüntüleme amacıyla floresan problemler şeklinde kullanılabilir. Bu amaçla, hücre ve doku düzeyinde çok düşük konsantrasyonlarda dahi güçlü sinyal elde edebilme özellikleri, kanser hücrelerinin hassas şekilde tespitine olanak tanımaktadır (Hamidu vd., 2023). Ayrıca yüzeylerinin kolayca işlevselleştirilebilmesi sayesinde kuantum noktaları; antikolar, peptitler ve aptamerler gibi biyolojik tanıyıcı moleküllerle bağlanarak tümör hücrelerine özgül hale getirilebilmektedir (Michalet vd., 2005).

Son yıllarda kuantum noktaları, ilaç taşıma ve görüntüleme sistemlerinin birleştirildiği çok işlevli nano platformlar olarak da öne çıkmaktadır. Bu sistemlerde, kuantum noktaları yalnızca hücre içi görüntüleme sağlamakla kalmayıp, aynı zamanda ilaçların doğrudan hedef hücreye taşınmasında da görev almaktadır. Böylece tanı ve tedavi süreçlerinin eşzamanlı yürütülmesine olanak sağlayan “teranostik” yaklaşımlara temel oluşturdukları ve yüksek parlaklık ve ayarlanabilir emisyon sayesinde derin dokuya uygun görüntüleme sağlarken, aptamer/antikorla aktif hedefleme ve pH/ışık gibi uyarılara duyarlı salım yoluyla ilacı doğrudan tümör mikro çevresine aktarabildikleri raporlanmıştır (Kong vd., 2024; Yang vd., 2024).

Kuantum noktaları yüzeyine, tümör hedefleyici peptitler, monoklonal antikolar veya anti-kanser ilaçlar bağlanarak özel tasarlanmış bileşik yapılar elde edilmektedir. Bu sayede ilaçlar, kan dolaşımını içinde rastgele dağılmak yerine doğrudan tümör dokusuna yönlendirilmekte, böylece sistemik yan etkiler azaltılmakta ve tedavi etkinliği artırılmaktadır (Uddin vd., 2024; Clapp, 2008). Ayrıca kuantum noktalarının hücre içine alındıktan sonra güçlü ışıltama özelliklerini koruması, ilaç salımının gerçek zamanlı olarak izlenmesine olanak tanımaktadır. Bunun yanı sıra kuantum noktaları; gen aktarımı,

hücre takibi, protein–protein etkileşimlerinin belirlenmesi, biyosensör tasarımı ve DNA hibridizasyon çalışmalarında da etkin biçimde kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda hem temel biyolojik araştırmalarda hem de klinik tanı ve tedavide kuantum noktalarının gelecekteki önemini açıkça ortaya koyulduğu görülmektedir. Çizelge 2.2.’de görüldüğü gibi son yıllarda literatürde karşılaşılan, KN’lerin biyolojik sistemler üzerindeki uygulamaları ve bu kullanımlara ilişkin avantaj ve zorluklarından bahsedilmiştir.

Çizelge 2.2. Kuantum noktalarının biyolojik özellikleri, avantaj ve zorluklar/sınırlamaları

Uygulama Alanı	Açıklama	Kullanılan KN Özelliği	Avantajları	Zorluklar/ Sınırlamalar	Kaynak
Biyogörüntüleme	-KN’ler floresan prob olarak hücrelerin ve dokuların görüntülenmesinde kullanılır.	Yüksek kuantum verimi, fotostabilite, ayarlanabilir emisyon	-Uzun süreli görüntüleme -Renk kodlama imkânı	-Sitotoksosite -Yüzey fonksiyonelleştirme gerekebilir	(Daby vd., 2025)
Hedefli İlaç Taşıma	KN’ler ilaçla birleştirilerek hedef dokuya taşınır, aynı anda görüntüleme yapılabilir.	-Yüzey modifikasyonu- Biyoyumlu kaplama	- Tedavi ve tanı birlikte - Kontrollü salım	-Biyobozunurluk -Organ birikimi	(González ve Romero, 2025)
Kanser Teşhisi	Antikorlarla işaretli KN’ler tümör hücrelerini spesifik olarak tanıır.	Yüksek çözünürlükte hedefleme	-Erken evre tespiti -Çoklu biyomarker analizi	-İmmünojenite riski - Klinik onay süreci uzun	(Korram vd., 2023)
Hücre Takibi ve İzleme	Canlı hücrelerin içindeki KN’ler sayesinde hücrelerin hareketi ve davranışı izlenir.	Uzun süreli emisyon, biyoyumluluk	-Gerçek zamanlı takip -Floresan sinyal kaybı yok	-Endositoz sonrası dağılım kontrolü zor	(Ni vd., 2025; Xu ve Xia, 2024)
Biyosensörler	KN’lerin optik özellikleri, belirli biyomoleküllere bağlandığında değişerek analiz sağlar.	Yüzey plazmon rezonansı, enerji transferi	-Yüksek hassasiyet -Çoklu hedef tespiti	-Yüzey modifikasyonu kritik	(Ratre vd., 2023; Terzapulo vd., 2025)
DNA ve RNA Tespiti	KN’ler, DNA/RNA ile hibridize olarak nükleik asitlerin tespitinde kullanılır.	Fluoresan rezonans enerji transferi (FRET)	-Düşük yoğunlukta tespit - Hızlı analiz	Spesifiklik artırılmalı	(Choi vd., 2021)

2.1.2. Karbon kuantum noktalarının sitotoksik ve genotoksik potansiyelleri

KKN'lerin plazmonik nanoparçacıklarla hibrit yapılara dönüştürülmesi, biyomedikal görüntüleme alanında son yıllarda öne çıkan yaklaşımlardan biridir. Bu hibrit sistemler yalnızca optik özellikleri geliştirmekle kalmayıp aynı zamanda biyoyumluluk açısından da yeni olanaklar sunmaktadır. KKN'ler, ROS üretimi, hücre zarının bozulması, DNA'nın parçalanması ve yoğunlaşması gibi süreçler üzerinden etki ederek bakteri gelişimini engelleyebilmekte ya da bakterilerin ölümüne yol açabilmektedir. Yüzey yükü ve ROS üretim düzeyi, karbon noktalarının antibakteriyel etkinliğinde belirleyici faktörler arasında yer aldığı görülmektedir (Kang vd., 2024).

Antibakteriyel etkinlik; yüzey işlevselleştirmesi, optik özellikler ve foto-uyarılabilirlik gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Bu özelliklerin, görünür veya ortam ışığı ile aktive edilen karbon noktalarının bakterisidal etkilerini düzenleyebildiğini ve bu etkinin geliştirilmesi açısından olanak sağladığı görülmektedir (Pelley vd., 2009). Nitekim güncel çalışmalar, karbon noktalarının görünür ya da doğal ışık altında kolayca aktive olabilen güçlü antibakteriyel ajanlar olarak önemli bir potansiyele sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Ravindran vd., 2025).

Karbon noktalarının hücre içi dağılımı ve toksisite mekanizmaları da biyomedikal kullanım açısından kritik öneme sahiptir. Havrdová ve arkadaşları tarafından 2021 yılında yürütülen bir çalışmada, kuaterner amonyum gruplarıyla yüzeyi değiştirilmiş karbon noktalarının NIH/3T3 (Fare embriyonik fibroblast hücre hattı) ve L929 (Fare deri fibroblast hücre hattı) fibroblast hücrelerindeki etkileri incelenmiştir. Bulgular, karbon noktalarının hücre zarını aşarak çekirdeğe kadar ilerleyebildiğini ortaya koymuştur. Floresan mikro spektroskopisi ve hücre döngüsü analizleri, parçacıkların yoğunluğa bağlı olarak alındığını ve yaklaşık 200 µg/mL seviyesinin hücre içi birikim için sınır değer olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, hücre tipine bağlı farklılıklar da dikkat çekicidir: NIH/3T3 hücrelerinde karbon noktalarının çekirdeğe ulaşması hücre döngüsünde kısmi değişimlere yol açmış olsa da canlılık ve DNA bütünlüğün korunduğu gözlemlenmiştir. Buna karşın L929 hücrelerinde aynı koşullarda çekirdeğe giriş, hücre ölümüne neden olduğu raporlanmıştır. Bu durumun, hücre tipine özgü duyarlılıkların toksisiteyi belirlemede kritik rol oynadığını düşündürmektedir.

Emam ve arkadaşlarının 2017 yılında yapmış oldukları bir çalışmada, Polietilenim'in (PEI) aracılığıyla karbon noktaları altın (Au) ve gümüş (Ag) nanoparçacıklarıyla birleştirilmiş ve böylece iki farklı hibrit yapı elde edilmiştir (KN/PEI/Au ve KN/PEI/Ag). Karakterizasyon incelemeleri (UV-görünür tayf, floresan spektroskopisi, yüksek çözünürlüklü geçirimli elektron mikroskobu, X-ışını kırınımı) hibritlerin güçlü optik özelliklere sahip olduğunu, özellikle gümüş tabanlı hibritlerin plazmonik etki nedeniyle daha yüksek floresan verimi sunduğunu göstermiştir. Bu durum, biyolojik görüntüleme daha parlak ve kararlı sinyal elde edilmesi açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır. Bu çalışmada yapılan biyolojik değerlendirmeler, Vero hücre hattı üzerinde MTT testi ile yapılmış olup her iki hibrit yapının da yaklaşık 200 µg/mL düzeyine kadar biyoyumlu özellik gösterdiği belirlenmiştir. Daha yüksek yoğunluklarda özellikle gümüş tabanlı hibritlerde toksisite eğiliminin arttığı, altın tabanlı hibritlerin ise daha dengeli bir biyolojik profil sunduğu görülmüştür. Hücre görüntüleme sonuçları da bu bulguları desteklemiş; gümüş içeren hibritlerin daha yoğun ve parlak floresan sinyal verdiği, altın içeren hibritlerin ise daha düşük ancak daha istikrarlı sinyal sağladığı rapor edilmiştir. Bu veriler, gümüş tabanlı hibritlerin özellikle kanser hücrelerinin tespiti ve biyobelirteç takibi gibi yüksek duyarlılık gerektiren uygulamalarda önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, karbon noktalarının plazmonik nanoparçacıklarla hibrit hale getirilmesi optik performansı önemli ölçüde artırmakta ve biyomedikal görüntüleme çok işlevli, güçlü ajanların geliştirilmesine katkı sağlamaktadır. Ancak, hücre tipine özgü biyoyumluluk farklılıklarının göz önünde bulundurulması, bu yapıların klinik uygulamalara aktarılmasında dikkate alınması gereken başlıca hususlardan biridir (Salvi vd., 2024). Üretilen nanomalzemelerin biyolojik sistemlerde kullanılabilmesi için biyoyumluluk testlerinden geçirilmesi beklenmektedir. Bu kapsamda, öncelikli olarak uygulanması gereken sitotoksisite ve genotoksisite test tekniklerine Çizelge 2.3'te ayrıntılı olarak yer verilmektedir.

Çizelge 2.3. Sitotoksite ve genotoksitate testlerinin kullanım amacı, mekanizması ve KKN'lerde kullanımları

Test Adı	Testin Amacı	Çalışma Mekanizması	KKN'lerde Kullanımı	Kaynaklar
MTT Testi	Hücre canlılığını belirlemek	Mitokondride NADPH ile MTT'nin mor formazana dönüşmesi	Metabolik aktivite azalması sitotoksitate göstergesidir.	(Carreño vd., 2021; Ghasemi vd., 2021)
XTT Testi	Hücre canlılığı	Mitokondriyal enzimler XTT'yi suda çözünebilir formazana dönüştürür	Hücre proliferasyonu ve canlılık ölçümü	(Fawaz vd., 2024)
SRB Testi	Hücre proliferasyonu	Hücre proteinlerine bağlanan SRB boyasının absorbanası ölçülür	Toplam protein miktarı hücre yoğunluğunu yansıtır	(Bauer vd., 2025)
LDH Testi	Hücre zarı bütünlüğü	Zar hasarlandığında dışarı sızan LDH ölçülür	LDH artışı hücre hasarını gösterir	(Castiglione vd., 2024)
Trypan Mavisi Boyama Testi	Hücre canlılığı	Ölü hücreler boyayı alır, canlılar almaz	Canlı-ölü hücre oranı belirlenir	(Bodele vd., 2025)
Annexin V/PI (Fosfatidilserin – Propidyum İyodür) Boyama Testi	Apoptoz/Nekroz ayrımı	Fosfatidilserin ve zar geçirgenliği analizi	Apoptoz ve nekroz oranı belirlenir	(Zhang vd., 2025)
Reaktif Oksijen Türleri (ROS) Tayini – DCFH-DA Boyası	Oksidatif stres ölçümü	ROS varlığında floresan DCF oluşur	ROS üretimi ve oksidatif stres değerlendirilir	(Murphy vd., 2022)
Comet Testi	DNA hasarı analizi	DNA kırıkları elektroforezde kuyruk oluşturur	DNA hasarı ve genotoksitate değerlendirilir	(Pascucci vd., 2025)
γ-H2AX İmmüno Floresan / Fosfo-H2AX Belirteç Testi	Çift zincir DNA kırıkları	H2AX fosforilasyonu floresanla saptanır	DNA çift zincir kırığı değerlendirilir	(Chen vd., 2024)
Mikronükleus Testi	Kromozomal hasar	Mikronükleus oluşumu mikroskopik olarak değerlendirilir	Kromozomal instabilite göstergesidir	(Chaves-Campos vd., 2021; Harte vd., 2024)
DNA Basamaklanma Testi	Apoptoz ile DNA parçalanması	DNA'nın jel elektroforezde basamaklı görünmesi	Apoptoz göstergesidir	(Hu vd., 2021)
Hücre Döngüsü	Hücre döngüsü fazları	DNA içeriği boyanarak fazlar analiz edilir	G1/S/G2 fazlarında arrest analizi	(Yan vd., 2025)

2.1.3. Karbon kuantum noktalarının yeşil sentez ile üretimi

Son yıllarda nanoteknoloji ve biyomedikal araştırmalarda bitki temelli karbon KKN'ler, düşük toksisite, biyouyumlu yapıları ve çok yönlü biyomedikal uygulamalardaki potansiyelleri nedeniyle büyük ilgi görmektedir. Geleneksel sentez yöntemleri genellikle yüksek enerji tüketimi, toksik çözücü kullanımı ve çevresel riskler içerdiğinden, çevre dostu alternatif yöntemlere duyulan ihtiyaç giderek artmaktadır. Bu noktada yeşil sentez yaklaşımları, doğal karbon kaynaklarının kullanılması, toksik reaktiflere gerek duyulmaması ve sürdürülebilirlik açısından önemli avantajlar sunmaktadır (Andleeb vd., 2025; Elkun vd., 2024).

Yeşil sentezle üretilen KKN'lerin en önemli avantajı, doğal kaynakların bol, ucuz ve yenilenebilir olmasıdır. Bu süreçte zararlı kimyasalların kullanılmaması, biyomedikal uygulamalarda güvenlik açısından da büyük bir üstünlük sağlamaktadır. Örneğin Zhao ve arkadaşlarının, 2018 yılında yaptıkları araştırmalarında, ginseng kökenli karbon noktalarının hücrelerde reaktif oksijen türlerini azaltarak antioksidan etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Arkan ve arkadaşlarının, 2018 yılında yaptıkları araştırmada ceviz yağı kökenli karbon noktalarının düşük genotoksisite profiline sahip olduğunu göstermişlerdir. Bhavikatti ve arkadaşları ise 2024 yılında yapmış oldukları çalışmalarında zencefil kaynaklı karbon noktalarının biyosensör ve antikanser uygulamalarda yüksek performans sunduğunu rapor etmişlerdir. Bununla birlikte yeşil sentez yöntemlerinin bazı sınırlılıkları da vardır. Bitkisel kaynakların kimyasal içerik farklılıkları ürün saflığında ve homojenliğinde dalgalanmalara yol açabilmekte, bu durum da parçacık boyutu kontrolünü ve optik özelliklerin standardizasyonunu zorlaştırdığı görülmektedir. Ayrıca endüstriyel ölçekte üretim için tekrarlanabilirlik ve ölçeklenebilirlik sorunlarının aşılması gerekmektedir (Jing vd., 2023).

Genel olarak değerlendirildiğinde, yeşil sentezle elde edilen KKN'ler, çevre dostu üretim süreçleri, biyouyumlu yapıları ve çok yönlü biyomedikal uygulama potansiyelleri ile nanoteknolojide umut verici bir alanı temsil etmektedir. Ancak bu materyallerin klinik ve endüstriyel uygulamalara entegrasyonu için güvenilir, standardize edilebilen üretim protokollerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. KKN'lerin üretim avantajlarından Çizelge 2.4. 'de bahsedilmektedir.

Çizelge 2.4. Karbon Kuantum Noktalarının Yeşil Sentez ile Üretiminin Avantajları

Avantajlar	Açıklamalar
Doğal karbon ve heteroatom kaynağı	Polisakkaritler, amino asitler ve fenolik bileşikler içerir (Jing vd., 2023).
İndirgeme ve dengeleme özelliği	Flavonoidler ve tanenler indirgen ajan olarak görev yapar (Nair vd., 2020).
Çevreci ve sürdürülebilir	Kimyasal reaktiflere gerek kalmadan üretim yapılabilir (Ullal vd., 2022).
Doğal yüzey işlevselliği	-OH, -COOH, -NH ₂ gibi gruplar doğrudan bitkisel yapıdan sağlanır (Paveethra vd., 2024).

2.1.4. Bitki kaynaklı karbon kuantum noktalar

Güncel çalışmalarda; bitki kaynaklı KKN'lerin yeşil sentez yöntemleriyle elde edilmesi hem çevre dostu yaklaşımları hem de biyoyumlu yapıları sayesinde biyomedikal araştırmalarda dikkat çekici bir alan haline gelmiştir. Özellikle bu nanoyapıların antimikrobiyal, antikanser ve biyogörüntüleme potansiyelleri üzerine yoğunlaşan çalışmalar, farklı bitkisel kaynaklardan üretilen KKN'lerin çok yönlü biyolojik işlevler sergileyebileceğini ortaya koymaktadır. Bitki kaynaklı KKN'lerin sentez yöntemleri, özellikleri ve biyolojik uygulamalarından Çizelge 2.5.'de bahsedilmektedir.

Çizelge 2.5. Bitki Kaynaklı KKN'lerin Sentez Yöntemi, Özellikleri ve Biyolojik Uygulamaları

Bitki Kaynağı	Sentez Yöntemi	KKN Özellikleri	Biyolojik Uygulamalar	Kaynaklar
Limon kabuğu (<i>Citrus limon</i>)	Hidrotermal	Boyut: 2–6 nm, Kuantum Verimi (Floresan Verimi) \approx %16, yeşil floresan, iyi çözünürlük	Hücre görüntüleme, antioksidan analiz	(Hoan vd., 2019; Kundu vd., 2023)
Çay yaprağı (<i>Camellia sinensis</i>)	Piroliz	~3 nm, mavi floresan, Kuantum Verimi \approx %12, düşük sitotoksosite	Hücre işaretleme, ROS ölçümü	(Ge vd., 2022)
Turp suyu (<i>Raphanus sativus</i>)	Mikrodalga yardımcı	Küresel yapı, Kuantum Verimi %11, FTIR ile OH, COOH grupları	Mikrobiyal görüntüleme, biyosensör	(Praneerad vd., 2019)
Portakal kabuğu (<i>Citrus sinensis</i>)	Hidrotermal	Kuantum Verimi %18, yüksek dispersiyon, geniş emiyon spektrumu	Hücre floresansı, biyobelirteç tespiti	(Chatzimitakos vd., 2017; Han vd., 2024)
Şeker kamışı posası (<i>Saccharum officinarum</i>)	Termal karbonizasyon	4–7 nm, mavi-yeşil floresan, fotostabil, suda çözünür	Antibakteriyel aktivite, ilaç taşıma	(Pandiyar vd., 2020)
Aloe vera (<i>Aloe barbadensis Miller</i>)	Düşük sıcaklıkta piroliz	3 nm, Kuantum Verimi %14, biyolojik olarak stabilize, N-doplu	Antikanser analizleri, canlı hücre işaretleme	(Karimi vd., 2024)
Karpuz kabuğu (<i>Citrullus lanatus</i>)	Ultrasonik/ hidrotermal	~5 nm, COOH fonksiyonel gruplar, fotoluminesans	pH sensörleri, biyogörüntüleme	(Guo vd., 2018)
Havuç suyu (<i>Daucus carota</i>)	Mikrodalga yardımcı karbonizasyon	2–4 nm, Kuantum Verimi %20, güçlü emiyon, çevre dostu	DNA tespiti, hücre içi dağılım	(Jin vd., 2017)

2.1.4.1.İğde meyvesi bileşenleri ve biyolojik etkileri

Elaeagnus angustifolia L. (Rus iğdesi, iğde), *Elaeagnaceae* familyasına ait, doğal yayılışı Güneydoğu Avrupa, Orta Asya ve Orta Doğu'yu kapsayan, sonradan Kuzey Amerika ve Avustralya'ya tanıtılan küçük ağaç veya çalı formunda bir tür olup Amerika Birleşik Devletleri'nde başlangıçta rüzgâr kıran ve erozyon kontrolü amacıyla yetiştirilmiş, zamanla nehir boyları ve bozulmuş arazilerde yoğun populasyonlar oluşturularak sınıflandırılmıştır (Lesica ve Miles, 2001).



Şekil 2.5. *Elaeagnus angustifolia* L. (iğde) yaprak, kök, meyve, ağaç formuna ait görsel şema (Sevindik vd., 2025)

Ekolojik uyum kabiliyeti oldukça yüksek olan tür, kurak ve yarı kurak iklimlerde, nehir kenarlarında, alüvyal topraklarda ve yarı çöl habitatlarında rahatlıkla gelişebilmektedir (Klich, 2000; Lesica ve Miles, 2001). Hafif alkali veya nötr pH'lı, iyi drene edilmiş ve tuzlu topraklara tolerans göstermesi, ayrıca fakir topraklarda da büyüebilmesi, türün özellikle yarı kurak ekosistemlerde avantajlı bir konumda olmasını sağlamaktadır (Gaddis ve Sher, 2012; Sadat Asadiar vd., 2012). Tür -40 °C'ye kadar düşük sıcaklıklara dayanabilmekte, bu da onun hem sıcak hem de soğuk iklimlere uyum sağlamasına imkân vermektedir (C. Zhang vd., 2022).

Fenolojik açıdan çiçeklenme genellikle Mayıs–Temmuz aylarında gerçekleşir; yaz ortasında gelişmeye başlayan meyveler sonbahara doğru olgunlaşır (C. Zhang vd., 2022). Morfolojik olarak 5–10 metreye kadar boylanabilen bu tür, gümüşü pullarla kaplı yaprakları, dikenli sürgünleri, hoş kokulu sarı çiçekleri ve tatlımsı, unlu yapıda sarımsı-kahverengi meyveleriyle tanımlanır (Katz ve Shafroth, 2003). Ekosistem işlevleri bakımından önemli bir özellik, kök nodüllerinde *Frankia* bakterileriyle simbiyotik ilişki kurarak atmosferik azotu fikse etmesidir. Bu özellik, toprak verimliliğini artırmakta, fakir toprakların iyileştirilmesine katkı sağlamakta ve türün restorasyon ekolojisinde değerli bir seçenek olarak kullanılmasına imkân tanımaktadır. Ayrıca yoğun kokulu çiçekleri polinatörler için cazip bir nektar kaynağı olduğundan, bal arıcılığı açısından da önem taşır (Katz ve Shafroth, 2003).

İğde bitkisi (*Elaeagnus angustifolia* L.), geleneksel tıpta uzun süredir kullanılan, fonksiyonel bileşenler açısından oldukça zengin, çok yönlü farmakolojik etkilere sahip bir tür olduğu bilinmektedir (Hamidpour, 2019). Bitkinin meyvesi, çekirdeği, yaprağı, kökü, kabuğu ve çiçekleri çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir ve bu kısımlar üzerine yapılan çalışmalar farklı uygulama alanlarında önemli potansiyeller sunduğu bilinmektedir. Geleneksel kullanımları arasında meyvelerinin gıda olarak tüketimi ve halk hekimliğinde romatizmal ağrıların hafifletilmesi yer almaktadır (Amiri Tehranizadeh vd., 2016). Meyve ve yapraklarında flavonoidler, fenolik bileşikler ve C vitamini bulunması, antioksidan, anti-inflamatuar ve antimikrobiyal etkilerle farmakolojik değerini artırmaktadır (Azmat vd., 2025). Son yıllarda ise meyve ve yapraklarının biyomalzeme sentezinde karbon kaynağı olarak kullanıldığı; KKN ve nanoparçacık üretiminde değerlendirildiği bildirilmektedir (Ghereghlou vd., 2021). Bununla birlikte, Kuzey Amerika'daki nehir ekosistemlerinde yerli bitki türlerinin yenilenmesini engellemesi ve su kaynakları üzerinde yarattığı baskı nedeniyle istilacı tür olarak kabul edilmekte, kontrolü için yöntemler önerilmektedir (Katz ve Shafroth, 2003).

İğde (*Elaeagnus angustifolia* L.), geleneksel tıpta uzun yıllardır solunum yolu rahatsızlıkları, romatizma, gastrointestinal bozukluklar ve yara iyileşmesi gibi pek çok alanda kullanılan önemli bir tıbbi bitkidir (Farzaei vd., 2015). Günümüzde yapılan farmakolojik ve biyomedikal araştırmalar, bu bitkinin sahip olduğu zengin fitokimyasal bileşimin – başta flavonoidler, fenolik asitler, alkaloidler, tanenler ve polisakkaritler

olmak üzere biyolojik etkinliklerinin bilimsel temelini oluşturduğunu göstermektedir (Farzaei vd., 2015).

Son yıllarda özellikle antikanser ve antimutajenik etkiler üzerine yoğunlaşan araştırmalar, iğde özütlerinin çeşitli tümör hücre hatları üzerinde sitotoksik, apoptotik ve gen koruyucu özellikler sergilediğini ortaya koymuştur (Environ Sci vd., 2024). Bitkinin meyve, yaprak ve kabuk kısımlarından elde edilen özütlerin yüksek antioksidan kapasitesi, serbest radikalleri temizleme ve oksidatif stres kaynaklı DNA hasarını azaltma özellikleriyle ilişkilendirilmiştir (Doğan vd., 2025). Oksidatif stresin, karsinogenez ve mutasyon süreçlerinde kritik bir rol oynadığı düşünüldüğünde, bu etkinin kanser önleyici mekanizmalar olabileceği vurgulanmaktadır (Ökmen ve Türkcan, 2013).

In vitro çalışmalarda, *Elaeagnus angustifolia* L. bitkisi özütlerinin farklı kanser hücre hatlarında proliferasyonu baskıladığı, apoptozu uyardığı ve tümör hücrelerinin invazyon kapasitesini azalttığı rapor edilmiştir (Hosseinzadeh vd., 2003). Bu etkilerin özellikle flavonoid türevleri (ör. kersetin, kaempferol) ve fenolik asitlerin (ör. gallik asit, kafeik asit) varlığıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Antimutajenik potansiyel ise, Ames testi gibi standart mutajenite analizlerinde iğde özütlerinin DNA üzerinde mutasyon indükleyen ajanların etkisini azalttığının gösterilmesiyle desteklenmektedir (Ökmen ve Türkcan, 2013). Ayrıca bazı çalışmalarda iğde özütlerinin kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanlarla kombine edildiğinde sinerjistik etki gösterebileceği bildirilmiştir (Mokhtarzadeh vd., 2025). Bu durum, bitkiden elde edilen doğal bileşiklerin hem tedavi etkinliğini artırabileceğini hem de ilaçların yol açabileceği yan etkileri azaltabileceğini düşündürmektedir (Zakaria vd., 2023). Bunun yanında, iğde özütlerinin antiinflamatuvar ve immün modülatör özellikleri de tümör mikro çevresinin baskılanmasına katkıda bulunarak antikanser etkilerin güçlenmesini sağlayabilmektedir (Zakaria vd., 2023). *Elaeagnus angustifolia* L. (iğde) bitkisinin farklı kısımlarının içerdiği bileşenler, biyolojik etkileri ve kullanım alanları Çizelge 2.6'da İğde bitkisi ekstraktları ve türev nanomalzemelerinin çeşitli hücre hatları üzerindeki biyolojik etkileri Çizelge 2.7'de; İğde bitkisi ekstraktları ve türev formülasyonlarının antimikrobiyal etkileri ise Çizelge 2.8'de sunulmaktadır.

Çizelge 2.6. *Elaeagnus angustifolia* L. (iğde)'nin bitki kısımlarının içerdiği bileşenler, biyolojik etkileri ve kullanım alanları

Bitki Kısım	İçerdiği Bileşenler	Biyolojik Etkileri	Kullanıldığı Uygulama Alanı	Kaynaklar
Meyve eti	Flavonoidler, tanenler, C vitamini, karotenoidler	Antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser, bağışıklık güçlendirici	Gıda takviyesi, yara iyileştirici, antikanser araştırmaları	(Azaryan vd., 2023; Azmat vd., 2025; Lv vd., 2025)
Meyve çekirdeği	Yağ asitleri (linoleik, oleik), fitosteroller	Hücre yenileyici, kolesterol düşürücü	Farmasötik yağ formülasyonları, kardiyovasküler koruma	(A Zeez vd., 2018; Fakı vd., 2022)
Yaprak	Fenolik bileşikler, flavonoidler, Askorbik asit	Antioksidan, antimikrobiyal, antiinflamatuvar	Bitkisel ilaç formülasyonları, antimikrobiyal etken	(Doğan vd., 2025)
Kök	Tanenler, alkaloidler, saponinler	Kas gevşetici, analjezik, antioksidan	Geleneksel tıp, bitkisel ağrı kesiciler	(Amiri Tehranizadeh vd., 2016; Azmat vd., 2025; Hamidpour, 2019)
Kabuk (gövde/bitki)	Lignanlar, fenolik asitler	Antifungal, antiinflamatuvar	Cilt hastalıkları tedavisi, topikal ürün geliştirme	(Azaryan vd., 2023)
Çiçek	Aromatik yağlar, glikozitler	Hafif yatıştırıcı, sinir sistemi destekleyici	Bitkisel çaylar, aromaterapi	(Amiri Tehranizadeh vd., 2016)

Çizelge 2.7. *Elaeagnus angustifolia* L. (iğde) ekstraktları ve türev nanomalzemelerin farklı hücre hatları üzerindeki biyolojik etkileri

Hücre Hattı	Hücre Tipi	Kullanılan Ekstrakt / Nanoyapı	Bulgular / IC ₅₀ Değerleri	Kaynak
MCF-7	Meme kanseri	nHAp ve iğde ekstraktıyla kaplı nHA-EA	nHA-EA IC ₅₀ ≈ 100 µg/mL; proliferasyon baskısı, Bax/Bcl-2 ↑, p53 ↑	(Zarban vd., 2023)
HeLa	Serviks kanseri	AgNP (iğde meyve ekstraktı ile sentezlenmiş)	IC ₅₀ ≈ 50 µg/mL; doz-bağımlı sitotoksosite, apoptoz morfolojisi	(Erdoğan vd., 2021)
PC-3	Prostat kanseri	AgNP (iğde meyve ekstraktı ile sentezlenmiş)	IC ₅₀ ≈ 45 µg/mL; yüksek sitotoksosite, seçici etki	(ERDOĞAN vd., 2021)
L929	Normal fare fibroblast	AgNP (iğde meyve ekstraktı ile sentezlenmiş)	IC ₅₀ > 100 µg/mL; düşük toksisite, seçicilik kanıtı	(ERDOĞAN vd., 2021)
HepG2	Karaciğer kanseri	Yaprak ekstraktı (hidro-alkollü)	Doz/süreye bağlı canlılık azalması; Bax ↑, Bcl-2 ↓, GSH ve katalaz ↓	(Ghanghareh ve Zare, 2020)
DU-145	Prostat kanseri	Yaprak ekstraktı (metanolik)	Belirgin sitotoksosite; sağlıklı RPE-1 hattına göre seçicilik	(Doğan vd., 2025)
U2OS	Osteosarkom	Yaprak ekstraktı (metanolik)	Sınırlı sitotoksosite; DU-145'e kıyasla daha düşük etki	(Doğan vd., 2025)
RPE-1	Sağlıklı retinal epitel	Yaprak ekstraktı (metanolik)	Düşük toksisite; güvenli profil	(Doğan vd., 2025)
U87	Glioblastoma	Meyve ekstraktı (etanolik ve metanolik)	IC ₅₀ : Metanolik ≈ 8.23 µg/mL; Etanolik ≈ 15.97 µg/mL; güçlü sitotoksosite	(Fouzat vd., 2022)
MDA-MB-231	TNBC (meme kanseri)	Çiçek ekstraktı (sulu)	%50 proliferasyon baskısı; %40-50 apoptoz artışı; Bax, p53 ↑; Bcl-2 ↓; STAT3 ↓	(Fouzat vd., 2022)
MDA-MB-436	TNBC (meme kanseri)	Çiçek ekstraktı (sulu)	Benzer şekilde proliferasyon ve apoptoz etkileri	(Fouzat vd., 2022)
SKBR3 / ZR75-1	HER2+ meme kanseri	Çiçek ekstraktı (sulu)	EMT baskısı; E-kaderin ve β-katenin ↑, Vimentin ve Fascin ↓	(Fouzat vd., 2022)

Çizelge 2.8. *Elaeagnus angustifolia* L. (iğde) ekstraktları ve türev formülasyonlarının antimikrobiyal etkileri

Mikroorganizma	Kullanılan Ekstrakt / Formülasyon	Bulgular / MIC – Etki Düzeyi	Kaynak
<i>Staphylococcus aureus</i>	Yaprak ekstraktı (metanolik)	Güçlü inhibisyon; düşük MIC değerleri	(Doğan vd., 2025b)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Yaprak ekstraktı (metanolik)	Yüksek inhibisyon etkisi	(Doğan vd., 2025b)
<i>Escherichia coli</i>	Yaprak ekstraktı (metanolik)	Zayıf inhibisyon	(Doğan vd., 2025b)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Yaprak ekstraktı (metanolik)	Zayıf inhibisyon	(Doğan vd., 2025b)
<i>Candida albicans</i>	Yaprak ekstraktı (metanolik)	Belirgin antifungal aktivite	(Doğan vd., 2025b)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Kabuğun etanol ekstraktı + emülsiyon jel (hidrokar immobilizasyonu)	30 dk–1 saatte %85–89 canlılık azalması	(Eliuz vd., 2025)
<i>Staphylococcus aureus</i>	Kabuğun etanol ekstraktı + emülsiyon jel (hidrokar immobilizasyonu)	30 dk–1 saatte %74–82 canlılık azalması	(Eliuz vd., 2025)
<i>Candida albicans</i>	Kabuğun etanol ekstraktı + emülsiyon jel (hidrokar immobilizasyonu)	%8–9 canlılık azalması	(Eliuz vd., 2025)
<i>Candida tropicalis</i>	Kabuğun etanol ekstraktı + emülsiyon jel (hidrokar immobilizasyonu)	%43–46 canlılık azalması	(Eliuz vd., 2025)

Ghanghareh ve Zare 2020 yılında yapmış oldukları çalışmalarında, *Elaeagnus angustifolia* yapraklarının hidro-alkollü özütü HepG2 hücre hattına farklı derişimlerde uygulanmış ve hücre canlılığı hem MTT hem de Nötral Kırmızı Alımı testleri ile değerlendirmişlerdir. Elde edilen bulgular, özütün doza ve süreye bağlı olarak belirgin sitotoksisite oluşturduğunu göstermiştir. Özellikle 400 ve 600 µg/mL gibi yüksek derişimlerde mitokondriyal aktivitenin ciddi biçimde baskılandığı ve hücre canlılığında

anlamli azalma meydana geldiği rapor edilmiştir. Nötral Kırmızı testi sonuçları da bu verileri desteklemiş; yüksek derişimlerde lizozomal bütünlüğün bozulduğu ve hücrelerin boyayı alma kapasitelerinin ciddi şekilde düştüğu saptanmıştır. Bununla birlikte, tedavi edilen gruplarda nitrik oksit (NO) düzeylerinde artış gözlenirken, hücre içi antioksidan savunma göstergeleri olan glutasyon (GSH) miktarı ile katalaz enzim aktivitesinde anlamli azalmalar kaydedilmiştir. Bu durum, özütün oksidatif dengeyi bozarak hücrelerde stres yanıtını artırdığını ortaya koymuştur. Moleküler düzeyde yapılan analizlerde ise, apoptozu uyaran Bax geninin ekspresyonunda artış, hücre yaşamını destekleyen Bcl-2 geninin ekspresyonunda ise azalma tespit edilmiştir. Tüm bu sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde, iğde yaprak özütünün HepG2 hücrelerinde mitokondriyal fonksiyonları baskılayarak, oksidatif stres düzeylerini artırarak ve apoptotik yolları aktive ederek güçlü bir antikanser potansiyel sergilediği sonucuna vardıklarını raporlamışlardır.

Doğan ve arkadaşlarının 2025 yılında yapmış oldukları çalışmada, *Elaeagnus angustifolia* yaprak ekstraktının fenolik profili, antioksidan kapasitesi, antimikrobiyal ve sitotoksik etkileri kapsamlı şekilde incelenmiştir. Yapraklardan elde edilen metanolik ekstraktın fenolik içeriği LC-ESI-MS/MS yöntemi ile belirlenmiş ve yüksek miktarda galik asit, protokatekükik asit ve o-kumarik asit tespit edilmiştir. Antioksidan kapasite, DPPH, ABTS, CUPRAC ve metal şelasyon testleri ile doğrulanmış; ekstraktın güçlü serbest radikal süpürücü ve indirgeme özellikleri olduğu ortaya konmuştur. Çalışmanın en dikkat çekici kısmı sitotoksikite analizleridir. Yaprak ekstraktının kanser hücreleri üzerindeki etkisi DU-145 prostat kanseri hücre hattı, U2OS osteosarkom hücre hattı ve kontrol amacıyla kullanılan RPE-1 retinal epitel hücre hattı üzerinde değerlendirilmiştir. MTT testi sonuçlarına göre, ekstraktın DU-145 hücrelerinde doza bağlı olarak belirgin bir proliferasyon baskılayıcı etki oluşturduğu saptanmıştır. Yüksek konsantrasyonlarda hücre canlılığında anlamli azalma meydana gelirken, U2OS hücre hattında etkinin daha sınırlı, RPE-1 sağlıklı hücre hattında ise oldukça düşük düzeyde olduğu görülmüştür. Bu durum, ekstraktın kanser hücrelerine karşı seçici sitotoksik etki gösterebileceğini düşündürmektedir.

Bu iki alışma (Ghanghareh ve Zare 2020, Doğan ve arkadaşlarının 2025) birlikte değerlendirildiğinde, *E. angustifolia* yapraklarının hem karaciğer hem de prostat kanseri hücreleri üzerinde sitotoksik etkiler sergilediği, bunun yanında antioksidan ve

antimikrobiyal aktivitelerinin de yüksek olduğu görülmektedir. Ancak, elde edilen bulguların moleküler mekanizmalarının daha kapsamlı biçimde aydınlatılması ve *in vivo* modellerde doğrulanması gerektiği düşünülmektedir.

Emami ve arkadaşlarının 2024 yılında yapmış oldukları çalışmada, *Elaeagnus angustifolia* meyve ekstraktlarının antioksidan, antimikrobiyal ve antikanser etkilerini incelemiştir. Çalışmada hem etanolik hem de metanolik ekstraktlar hazırlanmış ve fenolik bileşikler ile flavonoid içerikleri belirlenmiştir. DPPH, ABTS ve CUPRAC testleri sonucunda ekstraktların güçlü serbest radikal süpürücü kapasiteye sahip olduğu saptanmıştır. Antimikrobiyal testlerde özellikle *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans* üzerinde belirgin inhibisyon etkisi gözlenmiştir. En dikkat çekici sonuçlar ise sitotoksikite analizlerinden elde edilmiştir. U87 glioblastoma hücre hattında metanolik ekstraktın IC₅₀ değeri 8.23 µg/mL, etanolik ekstraktın IC₅₀ değeri ise 15.97 µg/mL olarak belirlenmiştir. Bu değerler, iğde meyvesinin düşük konsantrasyonlarda dahi güçlü antiproliferatif etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bulgular, ekstraktın fenolik zenginliğiyle ilişkili olarak kanser hücrelerine karşı seçici toksisite potansiyeli taşıdığını göstermektedir.

Triple negatif meme kanseri (TNBC), hedefe yönelik tedavilere dirençli yapısı ve agresif seyri nedeniyle yeni terapötik ajanlara ihtiyaç duyulan bir kanser alt tipidir. *Elaeagnus angustifolia* (iğde) bitkisi, geleneksel kullanımlarının yanı sıra son yıllarda antikanser etkileriyle de araştırılmaktadır. Fouzat ve arkadaşlarının 2022 yılında yapmış oldukları çalışmalarında, iğde çiçek ekstraktının MDA-MB-231 ve MDA-MB-436 TNBC hücre hatlarındaki etkilerini incelemiştir. Çalışmada 48 saatlik uygulama sonrasında hücre proliferasyonunun yaklaşık %50 oranında baskılandığı belirlenmiştir. Apoptoz oranı %40-50 düzeyine yükselmiş ve koloni oluşturma kapasitesinde belirgin azalma görülmüştür.

Zarban ve arkadaşları 2023 yılındaki çalışmada, *Elaeagnus angustifolia* meyve ekstraktını kullanarak yeşil sentez yöntemiyle nanohidroksiapatit (nHA-EA) yapıları geliştirdikleri ve bunların MCF-7 meme kanseri hücre hattı üzerindeki antitümör etkilerini değerlendirmişlerdir. Çalışmada ekstrakt, nHAp ve ekstraktla kaplanmış nHA-EA grupları karşılaştırılmıştır. Sitotoksikite analizlerinde, MTT testi sonucunda nHA-EA grubunun en düşük IC₅₀ değerine (~100 µg/mL) sahip olduğu, dolayısıyla en güçlü proliferasyon baskılayıcı etkiyi sergilediği belirlenmiştir. Ayrıca yara-kapanma testinde,

nHA-EA'nın hücre göçünü anlamlı düzeyde engellediği rapor edilmiştir. Moleküler düzeyde ise, qRT-PCR analizleri nHA-EA grubunda Bax/Bcl-2 oranı ile p53 ekspresyonunun belirgin şekilde arttığını göstermiştir. Bu bulgular, iğde özütü ile modifiye edilmiş nano hidroksiapatitin apoptoz sürecini aktive ederek MCF-7 hücrelerinde güçlü antikanser etki yarattığını sonucuna ulaşıldığı görülmektedir.

Eliuz ve arkadaşlarının 2025 yılında yaptıkları çalışmada, *Elaeagnus angustifolia* kabuk ekstraktını kullanarak yeni bir ekstrakt-yağ emülsiyon jeli geliştirmiş ve bu yapıyı hindistan cevizi kabuğu kökenli hidrokar üzerine immobilize etmiştir. Karakterizasyon sonuçları, emülsiyonun hidrokar matrisi üzerinde homojen dağılım gösterdiğini ve yapının stabil olduğunu göstermiştir. Antioksidan testlerde, özellikle DPPH ve ABTS radikal süpürme aktivitelerinde güçlü sonuçlar elde edilmiş, kabuk ekstraktının yüksek fenolik içeriği ile uyumlu bulunmuştur. Antimikrobiyal analizlerde, formülasyonun *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans* üzerinde belirgin inhibisyon sağladığı, Gram-negatif bakterilerde ise orta düzeyde etki gösterdiği rapor edilmiştir. Ayrıca yapılan salım testlerinde, fenolik bileşiklerin kontrollü ve uzatılmış süreyle serbest bırakıldığı görülmüştür. Bu sonuçlar, iğde kabuğu ekstraktının yenilikçi taşıyıcı sistemlerle birleştirildiğinde biyoyararlanımının arttığını ve doğal antimikrobiyal-antioksidan ajan olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir.

Najmalden Ghaibullah Ghaibullah ve arkadaşlarının 2024 yılında yapmış oldukları çalışmada, *Elaeagnus angustifolia* meyvelerinden mikrodalga ışıını ile asidik ortamda sentezlenen KKN'lerin biyomalzeme yüzeylerine immobilizasyonu ve antibakteriyel aktiviteleri kapsamlı biçimde değerlendirilmiştir. Cam mikrobuncuk yüzeyleri, öncelikle silanlama ile amin gruplarıyla fonksiyonelleştirildiği, ardından çapraz bağlayıcı ajan kullanılarak hem cam hem de kitosan mikrobuncuklara KKN immobilizasyonu gerçekleştirildiği raporlanmıştır. Elde edilen dokuz farklı test materyalinin antibakteriyel potansiyeli, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus subtilis* ve *Staphylococcus aureus* üzerinde standart et suyu mikroseyreltme yöntemi ile hem nitel (MİK ve MBC) hem de nicel (GI₅₀) parametreler kullanılarak incelenmiştir. Bulgular, KKN'lerin *S. typhimurium* ve *B. subtilis* üzerinde hücre canlılığını yaklaşık %25 oranında azalttığını (MIC = 25 mg/mL), en yüksek antibakteriyel etkinin ise KKN-cam mikrobuncuk sisteminde gözlendiğini ve bu kombinasyonun *S. aureus* üzerinde yaklaşık %43 toksik etki oluşturduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca,

KKN'lerin cam mikrobuncuklara bağlanmasının özellikle Gram-pozitif bakteriler üzerinde seçici antibakteriyel etkiyi artırdığı, buna karşılık kitosan mikrobuncuklara immobilizasyonun hem Gram-pozitif hem Gram-negatif türlerde etkili olduğu rapor edilmiştir. Genel olarak, KKN–kitosan mikrobuncuk yapılarının antibakteriyel etkinlik açısından KKN–cam mikrobuncuklardan daha üstün olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar, KKN'lerin immobilizasyon sonrasında karbon temelli nanomalzemeler olarak antibakteriyel yüzey kaplamalarında kullanılabileceğini göstermektedir.

Şahin ve arkadaşlarının 2024 yılında yaptıkları çalışmada, *Elaeagnus angustifolia* ekstraktının biyolojik etkilerini inceleyerek özellikle DNA oksidasyonuna karşı koruyucu potansiyelini ortaya koymuşlardır. Çalışmada ekstraktın fenolik profili detaylandırılmış ve özellikle kafeik asit, protokateşik asit, ferulik asit gibi fenolik asitlerin yanı sıra flavonoid bileşenlerin yüksek oranda bulunduğu tespit edilmiştir. Bu bileşiklerin, serbest radikallerin DNA üzerinde oluşturduğu oksidatif hasarı azalttığı rapor etmişlerdir. Antioksidan test sonuçları, ekstraktın güçlü radikal süpürücü aktivite sergilediğini ve oksidatif stres kaynaklı genetik hasarı önleyici etki gösterdiğini desteklemiştir. Ayrıca ekstraktın biyokimyasal seviyede DNA zincir bütünlüğünü koruduğu, oksidatif mutajenlere karşı hücrel savunma sistemini güçlendirdiği belirlenmiştir. Bu çalışma, iğde ekstraktının sadece antioksidan etkiler değil, aynı zamanda genotoksisiteye karşı koruyucu rol üstlenebileceğini göstermektedir. Sonuç olarak, fenolik asit ve flavonoid içeriği ile iğde ekstraktı, kanser ve diğer oksidatif stres temelli hastalıkların önlenmesinde potansiyel bir doğal kaynak olarak literatürde önemli bir yer edinmiştir.

Elaeagnus angustifolia kabuğu kullanılarak geliştirilen yeni formülasyonlar, bitkinin antimikrobiyal potansiyelini artırma yönünde önemli adımlar sunmaktadır. Eliuz ve arkadaşları 2025 yılında yapmış oldukları çalışmada, etanol ekstraktını balık yağı-emülsiyon jeli formuna dönüştürerek, bunu hindistancevizi kabuğu kökenli hidrokar üzerine immobilize etmişlerdir. Antimikrobiyal testler, *Acinetobacter baumannii* ve *Staphylococcus aureus* bakterilerine karşı 30 dakika-1 saat arasında %80-90'lara varan canlılık azalması gösterdiğini raporlamışlardır. Mantar türlerinden *Candida albicans* ve *C. tropicalis* üzerindeki etkiler daha sınırlı kaldığı görülmüştür. Elde edilen bulgular, kabuk ekstraktının geleneksel ekstraktlarının yanısıra taşıyıcı sistemlerle birlikte kullanıldığında etkisinin yükseldiğini de göstermektedir. Emülsiyon jelin stabilitesi ve temas süresi, antimikrobiyal etkinin oluşumunda kritik rol oynadığı bilinmektedir.

Çalışma, özellikle doğal ve sürdürülebilir antimikrobiyal jellerin geliştirilmesi açısından literatüre yeni bir formülasyon yaklaşımı kazandırmıştır.

Erdoğan ve arkadaşlarının 2021 yılında yapmış oldukları çalışmada, *Elaeagnus angustifolia* meyvesi ekstraktı kullanılarak yeşil sentezlenen gümüş nanopartiküller (AgNP), hem prostat kanseri (PC-3) hem de serviks kanseri (HeLa) hücre hatlarında doz bağımlı sitotoksik etki sonuçları Çizelge 2.9.'da yer almaktadır. PC-3 ve HeLa hücrelerinde uygulanan yüksek konsantrasyonlarla hücre canlılığında anlamlı düşüş gözlenirken, normal fibroblast hücresi L929 üzerine etkisi daha zayıf kalmıştır. Bu, AgNP'lerin kanser hücrelerine karşı nispeten seçici etki taşıdığını desteklemektedir. Ayrıca morfolojik incelemelerde apoptotik belirtiler (hücre çekirdeği büzülmesi, zar yüzeyinde kabarcık oluşumu vb.) gözlemlenmiştir. Bu veriler, bitkisel ekstrakt bazlı nanopartiküllerin klasik ekstrakt uygulamalarına kıyasla daha güçlü antitümör aktivite sunabileceğini göstermektedir.

Çizelge 2.9. *Elaeagnus angustifolia* meyve ekstraktı ile sentezlenen gümüş nanopartiküllerin (AgNP) farklı hücre hatları üzerindeki etkileri (Erdoğan vd., 2021).

Hücre Hattı	Hücre Tipi	IC ₅₀ (µg/mL)	Etki Özeti
PC-3	Prostat kanseri	~45 µg/mL	Doz-bağımlı sitotoksosite; proliferasyon anlamlı şekilde baskılanmıştır.
HeLa	Serviks kanseri	~50 µg/mL	Hücre canlılığı azalmış; morfolojik olarak apoptotik değişimler gözlenmiştir.
L929	Normal fare fibroblast hücresi	>100 µg/mL	Daha düşük toksisite; kanser hücrelerine kıyasla belirgin seçicilik vardır.

Ishaqat ve arkadaşları'nın 2018 yılında yapmış oldukları çalışmada, *Elaeagnus angustifolia* yaprak özütlerinin kanser hücre hatları üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Çalışmada etanol ve etil asetat çözücülerini kullanılarak yaprak özütleri hazırlanmış ve bunların MCF-7 ile T47D meme kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri değerlendirilmiştir. Özellikle etanol özütünün IC₅₀ değerinin yaklaşık 3 µg/mL olduğu

bildirilmiş ve bu değer özütün güçlü antiproliferatif etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca anti-anjiyogenik etkiler rapor edilmiş, tümör damar oluşumunun baskılandığı belirtilmiştir. Elde edilen sonuçlar, özütün yalnızca hücre çoğalmasını baskılamakla kalmadığını, aynı zamanda metastatik süreçlerde de rol oynayan anjiyogenezi engellediğini göstermiştir. Çalışma, iğde yaprak özütlerinin doğal antikanser ajan olarak umut vaat ettiğini ortaya koymuştur.

Ökmen ve Türkcan'ın 2013 yılında yapmış oldukları çalışmada, *Elaeagnus angustifolia* yaprak metanol ekstraktının genetik stabilite ve mutajenite üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. Çalışmada Ames testi kullanılmış ve mutajen ajan olarak sodyum azid ile indüklenen genetik mutasyonlar üzerinde özütün koruyucu etkisi incelenmiştir. Elde edilen bulgular, yaprak ekstraktının mutasyonları %36 oranında engellediğini ortaya koymuştur. Bu sonuç, iğde yaprağı ekstraktının genetik materyali koruyucu ve antimutajenik etki gösterdiğini doğrulamaktadır. Ayrıca elde edilen veriler, ekstraktın DNA bütünlüğünü destekleyerek olası genetik hasarlara karşı hücrel savunma mekanizmalarını güçlendirdiğini göstermiştir. Çalışma, iğde yaprağının yalnızca antioksidan özellikleriyle değil, aynı zamanda genetik stabiliteyi koruma potansiyeliyle de öne çıktığını vurgulamaktadır.

2.1.5.KKN'lerin immobilize edildiği yüzeyler

KKN'lerin farklı yüzeylere immobilize edilmesi, bu nanoyapıların uygulama alanlarını genişleten ve performanslarını artıran kritik bir stratejidir. Serbest halde kullanılan KKN'ler biyolojik ortamlarda aglomerasyona eğilim göstermekte, dolaşım süreleri kısa olmakta ve floresan kararlılıkları sınırlı kalmaktadır. Bu sınırlılıkların aşılabilmesi için KKN'lerin polimerik, inorganik, biyolojik veya doğal yüzeylere sabitlenmesi literatürde giderek artan şekilde tercih edilmektedir (Li vd., 2022). Çizelge 2.10.'da KKN'lerin immobilize edildiği yüzeyler detaylıca bahsedilmektedir.

İmmobilizasyon, KKN'lerin yalnızca kararlılığını artırmakla kalmayıp aynı zamanda biyoyararlanımlarını uzattığı, kontrollü salım imkânı sağladığı ve hedefe seçiciliği güçlendirdiği bilinmektedir. Örneğin, kitosan mikrokürelere immobilize edilen KKN'ler kontrollü ilaç salımı ve hücre içi görüntüleme uygulamalarında yüksek başarı göstermiştir (Arkan vd., 2018). Cam ve silika gibi inorganik yüzeyler ise floresan sinyali güçlendirerek biyosensörlerde metal iyonu veya pestisit tespitinde duyarlılığı artırmaktadır (Bhavikatti vd., 2024). Biyolojik yüzeylere immobilizasyon, DNA, enzim

veya antikör aracılığıyla özellikle kanser biyobelirteçlerinin tanısında özgüllüğü artırmaktadır (Havrdová vd., 2021). Metal oksitlerle (TiO_2 , ZnO) veya manyetik nanoparçacıklarla oluşturulan hibrit sistemler ise hem görüntüleme hem de fotokatalitik/terapötik uygulamalarda çok işlevli materyallerin geliştirilmesine olanak tanımaktadır (Yang vd., 2024).

Yüzey türlerinin seçimi uygulama alanını doğrudan belirlemektedir. Polimerik yüzeyler biyomedikal uygulamalarda öne çıkarken, inorganik yüzeyler sensör ve kataliz çalışmalarında daha sık kullanılmaktadır. Biyolojik yüzeyler özgün bağlanma özellikleri ile hedeflenmiş tanı ve tedavi yaklaşımlarına katkı sağlarken, selüloz ve lignin gibi doğal kökenli yüzeyler düşük maliyetli ve çevre dostu alternatifler sunmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, immobilizasyonun KKN teknolojilerinde yalnızca yardımcı bir yöntem değil, fonksiyonel performansı belirleyen temel bir yaklaşım olduğunu göstermektedir. Örneğin, Ghereghlou ve arkadaşlarının 2021 yılında yapmış oldukları çalışmada, iğde kaynaklı KKN'leri manyetik nanoparçacıklar üzerine immobilize ederek nanokataliz uygulamalarında kullanmış, Ghaibullah ve arkadaşlarının ise 2024 yılında yapmış oldukları çalışmada cam/kitosan yüzeylere sabitlenen KKN'lerin güçlü antibakteriyel etkiler sergilediğini raporlamıştır. Bu bulgular, immobilizasyonun KKN'lerin biyomedikal ve çevresel alanlardaki değerini artıran "kilit adım" olarak düşünülmektedir.

Çizelge 2.10. Karbon Kuantum Noktalarının İmmobilize Edildiği Yüzeyler

Yüzey Türü	Kullanım Amacı	Avantajları	Kaynak
Cam Mikroküreler / Cam Slaytlar	Antimikrobiyal yüzeyler, biyosensörler	Stabil, kolay modifiye edilebilir, inert	(Shriver-Lake vd., 2009)
Polimer Filmler (PVA, PEG, PDMS)	Sensör kaplamaları, biyoyumlu implantlar	Esneklik, biyoyumluluk, geçirgenlik kontrolü	(M. Bauer vd., 2023)
Hidrojel Matriksler	Kontrollü salım, doku mühendisliği	Sıvı absorpsiyon, biyolojik taşıma kolaylığı	(D. Lin ve Zhao, 2007)
Kağıt Yüzeyler / Selüloz	Kağıt tabanlı test stripleri	Düşük maliyet, çevre dostu	(Moreira vd., 2021)
Metal Nanoparçacık Kaplamaları (Ag, Au)	Antibakteriyel ve katalitik uygulamalar	Sinerjik etki, optik özellik artışı	(Zhou vd., 2012)
Manyetik Nanoparçacıklar (Fe₃O₄)	Geri kazanılabilir sensör ve ilaç taşıyıcı	Manyetik ayırma kolaylığı	(M. Liu vd., 2023)
Silika Nanoparçacıklar/ Mesoporöz Silika	Katalizör / biyosensör taşıyıcı,	Yüksek yüzey gözenekli yapı alanı,	(H. J. Liu ve Xu, 2019)
Elektrot Yüzeyleri (ITO, karbon)	Elektrokimyasal sensörler	İletkenlik, yüzey fonksiyonlandırılabilirlik	(Kangmenna vd., 2024)
Polipeptit / Protein Kaplamalar	Hedefli ilaç taşıma	Biyoyumluluk, özgüllük artırımı	(Hong vd., 2020)

2.1.5.1.Kitosan

Kitosan, kitinden deasetilasyon ile elde edilen doğal bir polisakarittir ve biyoyumluluk, biyobozunurluk ve katyonik yapısı sayesinde biyomedikal alanda geniş kullanım bulmaktadır. Katyonik amino grupları, nükleik asitler ve hücre zarları gibi negatif yüklü biyomoleküllerle elektrostatik etkileşim kurmasına olanak verir. Bu özelliği, kitosanı ilaç ve gen aktarımı, yara iyileştirme, antibakteriyel kaplama, biyosensör ve doku mühendisliği uygulamalarında öne çıkarmaktadır (Rinaudo, 2006; Aranaz vd., 2021). Bununla birlikte, fizyolojik pH'da sınırlı çözünürlüğü, düşük mekanik dayanımı ve yüksek dozlarda toksisite riski önemli sınırlılıklar olarak değerlendirilmektedir (Yan vd., 2015). Güncel araştırmalar, kitosanın kuaternerleştirilmesi, karboksimetilleştirilmesi veya PEG ile modifiye edilmesi sayesinde çözünürlük ve biyostabilitenin artırılabilirdiğini göstermektedir (Li vd., 2018; Kravanja vd., 2019). Ayrıca, metal nanoparçacıklar (Ag, Au) ve grafen oksit ile oluşturulan hibrit yapılar, kitosanın mekanik özelliklerini güçlendirmekte ve antibakteriyel etkinliğini artırmaktadır (Goyal vd., 2024). Kitosan–AgNP kompozitleri Gram(+) ve Gram(–) bakterilere karşı güçlü etki gösterirken, kitosan–grafen türevleri sensör ve kaplama sistemlerinde yüksek kararlılık sağlamaktadır. Gen aktarımında ise kitosan, DNA ve RNA ile polielektrolit kompleksler oluşturabilmekte; bu sayede hücre içine alımı kolaylaştırmaktadır. Ancak yüksek katyonik yük sitotoksisite riskini artırdığı için hedefleme ligandları ve pH-duyarlı modifikasyonlarla bu etki dengelenmeye çalışılmaktadır.

Sonuç olarak kitosan, biyomedikal uygulamalarda çok yönlü potansiyele sahip olsa da çözünürlük ve güvenlik sınırlılıkları nedeniyle modifikasyon ve hibrit stratejilerle desteklenmesi gereken bir biyopolimer olduğu düşünülmektedir. Bu yönüyle hem ilaç taşıma hem de biyosensör tasarımlarında geleceğin akıllı biyomalzemelerinden biri olmaya aday olarak gösterilebilmektedir.

2.1.5.2.Silika (SiO₂)

Silika nanoparçacıkları, yüksek yüzey alanı, kimyasal kararlılığı ve gözenekli yapıları nedeniyle biyomedikal araştırmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Silikanın yüzeyine farklı biyomoleküllerin bağlanabilmesi, onu ilaç taşıma, floresan probalar, katalizör destekleri ve biyosensörler için uygun hale getirmektedir (Slowing vd., 2008; Vallet-Regí vd., 2007). Özellikle gözenekli silika yapıları, kontrollü ilaç salımında büyük avantaj sağlamaktadır (Ahmadi vd., 2014). Ancak silikanın biyobozunur olmaması ve

kırılğan yapısı, uzun dönem biyomedikal uygulamalarda sınırlayıcıdır. Bu nedenle biyobozunur polimerlerle kompozit sistemler geliştirilmektedir (Ahmadi vd., 2014; Slowing vd., 2008; Vallet-Regí vd., 2007).

2.1.5.3. Metal-organik kafesler (MOF)

MOF'lar, metal iyonları ile organik ligandların birleşmesi sonucu oluşan yüksek gözenekli kristalin yapılardır. Bu yüksek porozite, MOF'ları iyon sensörleri, gaz depolama, kataliz, biyosensörler ve fotodinamik tedavi uygulamalarında değerli kılmaktadır (Furukawa vd., 2013; A. Wang vd., 2024).

Dezavantaj olarak, MOF'ların karmaşık sentez süreçleri, yüksek maliyet ve stabilite sorunları biyomedikal uygulamalara entegrasyonunu kısıtlamaktadır. Bununla birlikte, son dönem çalışmalarda MOF'ların polimerlerle kaplanması ve yüzey fonksiyonelleştirilmesi yoluyla biyoyumluluklarının artırıldığı bildirilmiştir (Furukawa vd., 2013; Horcajada vd., 2012; A. Wang vd., 2024).

2.1.5.4. Grafen oksit (GO)

Grafen oksit, yüksek yüzey alanı, elektriksel iletkenlik, mekanik dayanım ve yüzey fonksiyonelleştirme olanakları sayesinde biyomedikal araştırmalarda önemli bir nanomalzemedir. GO, yüzeyinde oksijenli fonksiyonel gruplar bulundurması nedeniyle DNA, RNA, protein ve ilaç moleküllerinin kolayca bağlanmasına imkan tanır. Bu özelliği ile antikansere yönelik tedavi, biyosensörler, ilaç/gen terapi taşıma ve enerji depolama uygulamalarında kullanılmaktadır (Borandeh vd., 2021; Ou vd., 2016). Bununla birlikte GO'nun reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi, aglomerasyon eğilimi ve potansiyel sitotoksisite etkileri dezavantaj olarak belirtilmiştir (Borandeh vd., 2021; Ou vd., 2016). Güncel araştırmalarda GO, polimerler (PEG, kitosan) veya metal nanoparçacıklarla (Ag, Au) hibrit hale getirilerek toksisitesinin azaltılabileceği ve biyoyumluluğunun artırılabilceği gösterilmiştir (Furukawa vd., 2013; Y. Liu vd., 2013).

2.1.6. Mikroküreler

Mikroküreler, sahip oldukları küresel morfoloji ve yüksek yüzey-hacim oranı sayesinde biyomedikal, farmasötik ve endüstriyel alanlarda çok yönlü kullanım imkânı sunan yenilikçi taşıyıcı sistemlerdir. Küresel yapı, düşük yüzey serbest enerjisinde olması

ile termodinamik açıdan kararlı olup parçacıkların aglomerasyon eğilimini azalttığı bilinmektedir. Aynı zamanda yüksek yüzey-hacim oranı, ilaç ve biyomolekül yükleme kapasitesini artırarak kontrollü salım imkânı sağlar (Yang vd., 2023).

Mikroküreler, özellikle ilaç taşıma sistemlerinde kontrollü salım, biyouyumluluk ve hedefe yönelik dağılım sağladıkları için tercih edilmektedir. Doku mühendisliği uygulamalarında küresel hidrojel veya polimer yapılar, hücrelerin tutunması ve büyümesi için üç boyutlu bir iskele sunar (Hu vd., 2025). Sensör ve kataliz uygulamalarında ise silika ve cam mikroküreler, yüksek yüzey alanı ve kolay yüzey fonksiyonelleştirilme imkânı sayesinde aktif merkezler veya biyosensör yüzeyleri olarak kullanılmaktadır (Ge vd., 2025). Ayrıca, küresel yapılar optik, elektriksel ve mekanik özelliklerin homojen dağılımını sağladığından malzemenin performansını artırır. Örneğin içi boş cam mikroküreler, düşük yoğunluk ve yüksek ısı yalıtımı ile kompozitlerde önemli avantajlar sunmaktadır (Mahmoud vd., 2023). Kısacası, mikrokürelerin oluşturulma amacı; kontrollü taşıma ve salım, biyouyumluluk, yüzey işlevselleştirme kolaylığı, optik/mekanik üstünlükler ve çok yönlü kullanım imkânı sağlamaktır.

2.1.6.1. Cam Mikroküreler

Karbon kuantum noktalarının biyomedikal potansiyelinin artırılması amacıyla, destekleyici materyallerle kombine edilmeleri de önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. Bu noktada cam mikrobuncuklar yüksek yüzey alanları, biyo inert yapıları ve kolay fonksiyonelleştirilebilir yüzeyleriyle öne çıkmaktadır. Bu yapıların, mezogözenekli, içi boş ya da lifli gibi farklı yapılarda üretilebildiği ve bu sayede ilaçların daha verimli yüklenmesine ve kontrollü biçimde salınmasına olanak tanıdığı bilinmektedir (Zheng vd., 2021). Ayrıca, yüzeylerinde bulunan silanol grupları sayesinde, ilaç moleküllerinin yüzeye tutunması ve biyolojik etkileşimlerin düzenlenmesi kolaylaşmaktadır (Huang vd., 2025). Bu yönleriyle gözenekli biyoaktif cam mikroküreler; implant kaplamaları, enjeksiyonla uygulanabilen biyomalzemeler, ilaç taşıyıcı sistemler ve çok işlevli biyobaskı mürekkepleri gibi alanlarda yaygın kullanım potansiyeli göstermektedir (Kaya vd., 2021). Çizelge 2.11.'de cam mikrobuncukların kullanım alanları ve avantajlarından detaylıca bahsedilmektedir.

Biyosensör alanında yapılan çalışmalar, cam mikrobuncuk destekli nanoyapıların hem sinyal yoğunluğunu artırdığını hem de hedef molekül algılama limitini düşürdüğünü göstermektedir (J. Lin vd., 2015; J. Zhang vd., 2010). Ayrıca, enzim ve protein

immobilizasyonu için cam mikroboncukların kullanılması, biyokatalitik süreçlerde tekrar kullanılabilirliği artırarak ekonomik avantaj sağlamaktadır. Sarath Babu ve arkadaşlarının, 2004 yılında yapmış oldukları çalışmalarında glikoz biyosensörlerinde cam mikroboncuk destekli enzim immobilizasyonunun yüksek stabilite sağladığını;(Sheldon ve van Pelt, 2013) yılındaki çalışmalarında ise biyokataliz verimliliğini artırdığını rapor etmişlerdir. Klinik uygulama umut verici bulunmuş; Raimondo ve McCalla'nın, 2019 yılında yaptıkları çalışmada, cam mikroboncuk destekli biyosensörlerin protein ve DNA analizinde güvenilir sonuçlar verdiğini göstermişlerdir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, karbon kuantum noktaları ve cam mikroboncukların entegrasyonu, biyomedikal alanda güçlü bir sinerji oluşturmaktadır (Azam vd., 2021). KKN'lerin floresan özellikleri ve biyoyumluluk avantajı, cam mikroboncukların stabilite ve taşıyıcı desteği ile birleştiğinde ortaya çıkan hibrit yapılar, biyosensörlerden ilaç taşıma sistemlerine kadar geniş bir yelpazede kullanılabilir (Raimondo ve McCalla, 2019). Literatürdeki bulgular, bu kompozit sistemlerin özellikle antikanser tedaviler, klinik tanı yöntemleri, biyosensör teknolojileri ve biyokataliz alanlarında geleceğin önemli materyalleri arasında yer alacağını göstermektedir (Sheldon ve van Pelt, 2013). Ancak klinik geçiş sürecinde, uzun dönem toksisite, farmakokinetik davranış ve biyobozunurluk üzerine daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu da açıktır (Azam vd., 2021).

Çizelge 2.11. Cam Mikroboncukların Kullanım Alanları ve Avantajları

Kullanım Alanı	Açıklama ve Amaç	Kullanım Avantajı	Kaynak
İlaç taşıma sistemleri	Mikroküre içine yüklenen ilaçların kontrollü salımı	Yüksek yüzey alanı, kontrollü salım, biyouyumluluk	(Noel vd., 2024)
Doku mühendisliği	Hücre tutunması ve büyümesini desteklemek için iskelet yapısı	İnert yapı, yüzey modifikasyonuna uygunluk	(Aldhaer vd., 2023)
Antibakteriyel kaplama taşıyıcısı	AgNP, KKN gibi antimikrobiyal ajanların immobilizasyonu	Homojen dağılım, stabilize ortam sağlama	(L. Ali vd., 2024)
Biyosensör yüzeyi	Antijen/antikor, enzim sabitleme yüzeyi	Yüksek özgüllük, fonksiyonel gruplarla kaplanabilirlik	(Z. Zhao vd., 2025)
Katalitik destek yüzeyi	Metal nanoparçacıkların immobilizasyonu ile reaktif merkez görevi	Isıl ve kimyasal stabilite, yeniden kullanılabilirlik	(Bordet ve Leitner, 2021)
DNA ve protein saflaştırması	Manyetik veya fonksiyonel cam mikroküre ile biyomolekül ayrımı	Spesifik bağlanma, elüsyon kolaylığı	(Lorente-Leal vd., 2024)
Floresan görüntüleme	KKN veya boya konjugasyonu ile hücreSEL görüntüleme	Görüntüleme için sabit ve taşınabilir yüzey sağlar	(Pechnikova vd., 2025)
Mikroakışkan sistemler	Tanı sistemlerinde taşıyıcı partikül olarak	Akış kontrolü, yüzey tepkimesine uygunluk	(Siavashy vd., 2024)

2.1.6.2. Kitosan Mikroküreler

Kitosan, kitinin kısmi deasetilasyonu ile elde edilen ve doğada selülozdan sonra en yaygın biyopolimerlerden biridir (Mawazi vd., 2024; Elizalde-Cárdenas vd., 2024). Yapısında β -(1→4) bağlı N-asetil-D-glukozamin ve D-glukozamin birimleri bulunur; serbest amino (-NH₂) ve hidroksil (-OH) grupları sayesinde fonksiyonel bir yapı kazanır (Gonciarz vd., 2025). Amino gruplarının protonasyonu, kitosana pozitif yük kazandırarak DNA, protein ve diğer biyomoleküllerle güçlü elektrostatik etkileşimler kurmasına olanak tanımaktadır. Deasetilasyon derecesi çözünürlük ve biyolojik etkileşim kapasitesini belirleyen kritik bir faktördür. Bu özellikleri sayesinde kitosan; antibakteriyel, yara iyileştirici, doku mühendisliği ve ilaç taşıma sistemlerinde biyouyumlu ve biyobozunur bir taşıyıcı olarak yaygın biçimde kullanılmaktadır (Mawazi vd., 2024; Chicea ve Nicolae-Maranciuc, 2024). Çizelge 2.12.'de kitosan'ın avantaj, dezavantaj ve biyomedikal uygulama alanlarından detaylıca bahsedilmektedir.

Çizelge 2.12. Kitosanın Avantajları, Dezavantajları ve Biyomedikal Uygulama Alanları

Uygulama Alanı	Avantajlar	Dezavantajlar	Kaynak
İlaç Taşıma Sistemleri	Kontrollü salım, biyouyumluluk, biyobozunurluk; pozitif yük ile DNA/ilaç bağlanması kolaydır.	Fizyolojik pH'da çözünürlük sınırlıdır; hızlı bozunma uzun vadeli salımı zorlaştırabilir.	Mawazi vd., 2024; Gonciarz vd., 2025
Yara İyileşmesi ve Antimikrobiyal Kaplamalar	Antimikrobiyal etki, hücre tutunmasını destekleme, biyobozunur yapı.	Mekanik dayanım zayıf; saf kitosan yapıları kırılımandır.	Elizalde-Cárdenas vd., 2024; Chicea ve Nicolae-Maranciuc, 2024
Doku Mühendisliği (İskelet Sistemleri)	Hücre proliferasyonu ve adezyonunu artırır; kolay yüzey modifikasyonu yapılabilir.	Saf halde mekanik stabilite yetersizdir; kompozitlerle güçlendirme gerekir.	Gonciarz vd., 2025
Gen ve Protein Taşıma	DNA/RNA ile elektrostatik etkileşim kurar; gen aktarımında güvenli taşıyıcı.	pH ve iyonik güç değişimlerinde stabilite düşebilir.	Mawazi vd., 2024
Biyosensör Uygulamaları	Amino ve hidroksil grupları ile kolay fonksiyonelleşme; biyomolekül immobilizasyonuna uygunluk.	Üretim safhasında kontrolsüz deasetilasyon verim kaybına neden olabilir.	Chicea ve Nicolae-Maranciuc, 2024

2.1.7. Biyouyumluluk

Biyomedikal malzemelerin klinik kullanıma uygunluğu açısından en kritik parametrelerden biri biyouyumluluktur. Biyouyumluluk, bir materyalin canlı organizma ile temasında toksik, immünolojik veya enflamatuvar yan etkilere yol açmadan biyolojik ortamda işlevini yerine getirebilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır (Williams, 2008). Bu kavram, özellikle nanoteknolojik ürünlerin biyomedikal alanda giderek artan kullanımına paralel olarak daha da önem kazanmıştır. Zira nanomalzemelerin yüzey alanlarının büyük olması, partikül boyutlarının küçük olması, yüzey fonksiyonelleştirmeleri ve çözünürlük özellikleri, biyolojik sistemlerle etkileşimlerini doğrudan etkilemekte ve geleneksel materyallerden farklı biyolojik yanıtlar ortaya çıkarmaktadır (Fadeel ve Garcia-Bennett, 2010). Bu nedenle biyouyumluluk testlerinde uluslararası geçerliliğe sahip standart yöntemlerin uygulanması zorunludur.

Biyomalzemelerin ve nanoteknolojik ürünlerin biyouyumluluk değerlendirmeleri, yalnızca biyolojik sistemlerle etkileşimlerinin incelenmesi değil, aynı zamanda bu testlerin uluslararası standartlara dayandırılması ile anlam kazanmaktadır. Bu noktada OECD Test Rehberleri (OECD Test Guidelines, TGs) ve ISO 10993 standartları, dünya genelinde biyouyumluluk ve toksisite analizlerinde en sık kullanılan, güvenilirliği kabul görmüş temel referans dokümanlardır (Rasmussen vd., 2019).

OECD Test Rehberleri, ilk olarak kimyasalların toksikolojik ve eko toksikolojik etkilerini değerlendirmek amacıyla hazırlanmış olup, daha sonra nanoteknoloji alanındaki gelişmelere paralel olarak nanomalzemelere uyaranabilirlikleri araştırılmıştır (Rasmussen vd., 2019). OECD tarafından oluşturulan Üretilmiş Nanomalzemeler Çalışma Grubu kapsamında, mevcut test yöntemlerinin nanomalzemelere uygulanabilirliği sistematik olarak değerlendirilmiş, özellikle genotoksisite, akut toksisite ve eko toksisiteye yönelik testlerin nano boyuttaki materyaller için de güvenilir veriler sunduğu ortaya konmuştur (Bergman vd., 2015). Bununla birlikte, nanomalzemelerin benzersiz özellikleri – partikül boyutu, yüzey alanı, yük, fonksiyonelleştirme durumu, aglomerasyon eğilimi – OECD testlerinin yorumlanmasında ek parametreler olarak mutlaka dikkate alınmalıdır (X. Zhang vd., 2017).

OECD kılavuzları yalnızca insan sağlığı açısından toksisite değerlendirmeleriyle sınırlı olmayıp, aynı zamanda nanomalzemelerin çevreye potansiyel etkilerinin belirlenmesine de odaklanmaktadır. Özellikle OECD TG 201 (alg büyüme testi), TG 202 (Daphnia immobilizasyon testi) ve TG 203 (balık akut toksisite testi), nanomalzemelerin

ekotoksikolojik güvenlik profillerini ortaya koymak açısından kritik rol oynamaktadır (Handy vd., 2012). Böylece nanomalzemelerin hem biyomedikal kullanımdaki güvenliği hem de çevresel sürdürülebilirliği aynı çerçevede değerlendirilebilmektedir (Handy vd., 2012).

Öte yandan, ISO 10993 standart serisi, biyomedikal ürünlerin biyolojik güvenlik değerlendirmelerinde kullanılan uluslararası kılavuzlar arasında yer almaktadır. Bu serinin özellikle 10993-12 bölümü, biyoyumluluk testlerinde numune hazırlığı, ekstraksiyon koşulları ve kontrol gruplarının kullanımı gibi temel deneysel parametreleri standartlaştırarak test sonuçlarının doğruluğunu ve laboratuvarlar arası karşılaştırılabilirliğini sağlamaktadır (Pellevoisin vd., 2022). Örneğin, kullanılacak çözücünün türü, ekstraksiyon süresi, sıcaklık ve madde/çözücü oranı gibi değişkenler, ISO 10993-12 kapsamında belirli kurallar çerçevesinde tanımlanmakta, böylece metodolojik farklılıklardan kaynaklanabilecek hataların önüne geçilmektedir (Heise vd., 2022) Ayrıca bu standart, biyoyumluluk testlerinde yanlış pozitif veya negatif sonuçların ortaya çıkmasını engellemek için pozitif ve negatif kontrol kullanımını zorunlu kılmaktadır (Handy vd., 2012).

ISO standartları arasında özellikle 10993-5 (sitotoksosite), 10993-3 (genotoksosite) ve 10993-10 (irritasyon ve duyarlılık) testleri, nanomalzemeler de dahil olmak üzere biyomalzemelerin güvenlik değerlendirmelerinde en sık kullanılan yöntemler arasında yer almaktadır. Bu testler, hücre canlılığı, DNA hasarı, immün yanıt ve dokular üzerindeki olası irritan etkilerin belirlenmesinde kritik rol oynamaktadır (Street vd., 2025). Ayrıca ISO standartları, CE işareti ve FDA onayı gibi uluslararası regülasyon süreçlerinde kabul gören resmi veri sağlamaları açısından da önem taşımaktadır (Bergman vd., 2015; Rasmussen vd., 2019). Çizelge 2.13.' OECD ve ISO biyoyumluluk test rehberleri ve uygulama alanlarından detaylıca bahsedilmiştir.

Çizelge 2.13. OECD ve ISO Biyouyumluluk Test Rehberleri ve Uygulama Alanları

Test Rehberi / Standart	Testin Amacı	Uygulama Alanı (Nanomalzemeler / Biyomalzemeler)	Kaynak
OECD TG 401, 420, 423, 425 (Akut toksisite testleri)	Oral, dermal veya inhalasyon yoluyla kısa süreli toksik etkileri belirler.	Nanopartiküllerin sistemik toksisite potansiyelinin incelenmesi.	(Rasmussen vd., 2019)
OECD TG 471 (Ames testi)	Mutajenite ve DNA hasar potansiyelini değerlendirir.	KKN, GO ve metal NP'lerin genotoksisite analizi.	(Test Guideline No. 471, 2020)
OECD TG 473 (İn vitro kromozom aberasyonu testi)	Hücrelerde kromozomal DNA hasarını ortaya koyar.	Nanomalzemelerin hücrel genetik stabiliteye etkilerinin belirlenmesi.	(OECD/OCDE 473, 2016)
OECD TG 476 (Hücre mutasyonu testi)	Hücre kültürlerinde gen mutasyonu potansiyelini inceler.	Nanokompozitlerin mutajenik etkilerinin analizi.	(OECD/OCDE 476, 2016)
ISO 10993-5 (Sitotoksosite testi)	Hücre canlılığını, membran bütünlüğünü ve metabolik aktiviteyi ölçer.	Nanomalzemelerin farklı hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi.	(Aminuddin vd., 2021)
ISO 10993-3 (Genotoksosite testi)	DNA düzeyinde mutajeniteyi değerlendirir.	Biyomalzemelerin genetik hasar potansiyelinin belirlenmesi.	(Kumaravel vd., 2022)
ISO 10993-12 (Numune hazırlığı ve ekstraksiyon)	Numune hazırlığı ve ekstraksiyon koşullarını standartlaştırır.	Nanomalzeme ve biyomalzemelerin test öncesi hazırlık sürecinde kullanılır.	(Heise vd., 2022)
ISO 10993-10 (İrritasyon ve duyarlılık)	Malzemenin cilt ve mukoz membranlar üzerindeki iritan etkilerini değerlendirir.	Tıbbi cihazlarda ve nano iritasyon analizi.	(Kand'árová ve Pôbiš, 2023)
OECD TG 201, 202, 203 (Ekotoksosite testleri)	Alg, Daphnia ve balık türlerinde çevresel toksisiteyi belirler.	Nanomalzemelerin çevresel güvenlik risklerinin değerlendirilmesi.	(Luederwald vd., 2024)

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Çalışmada Kullanılan Test Materyalleri

Grubumuzca daha önce sentezlenerek karakterizasyonları yapılan 9 adet materyalin (karbon kuantum noktalar ve karbon kuantum noktalar ile kaplı yüzeyler) antibakteriyal etkileri incelenmiştir (NajmaldenGhaibullahGhaibullah vd., 2024). Tez çalışması kapsamında ise bu 9 test materyalinin sitotoksik ve mutajenik açıdan biyoyumlulukları değerlendirilmiş, bunun yanında karbon kuantum noktaların *in vitro* antikanser potansiyelleri araştırılmıştır.

Çalışmada test edilen materyallere ait özellikler Çizelge 3.1.'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. Antikanser aktivite ve mutajenik potansiyelleri açısından test edilen materyallerin listesi

Kod	Malzeme	Özelliği
GD1	Cam mikro boncuklar	İşlem görmemiş cam mikro boncuklar
GD2	Yüzey aktif cam mikro boncuklar	GD1'in Pirana çözeltisinde hidroksillenmesi ile oluşturulmuştur.
GD3	Amino-işlevselleştirilmiş cam mikro boncuklar	GD2'nin APTES ile sililasyonu ile oluşturulmuştur.
GD4	Yüzey çapraz bağlı cam mikro boncuklar	GD3 yüzeyinin glutaraldehit ile çapraz bağlanması ile oluşturulmuştur.
GD5	Karbon kuantum noktaları immobilize edilmiş cam mikro boncuklar	Glutaraldehit ile çapraz bağlanmış GD4 yüzeyine karbon noktalarının immobilizasyonu sonucu oluşturulmuştur.
GD6	Kitosan mikro boncuklar	Alkali metanol-su çözeltisinde oluşturulup kurutulan çapraz bağlanmamış (işlem görmemiş) kitosan mikro boncukları
GD7	Çapraz bağlı kitosan mikro boncuklar	GD6 yüzeyinin glutaraldehit ile çapraz bağlanması ile oluşturulmuştur.
GD8	Karbon kuantum noktalarıyla kaplı kitosan mikro boncuklar	Glutaraldehit ile çapraz bağlanmış GD7 yüzeyine karbon noktalarının immobilizasyonu sonucu oluşturulmuştur.
GD9	Karbon kuantum noktalar	İğde meyvelerinin su ekstraktından Mikrodalga ışınımı yöntemi ile asidik ortamda sentezlenmiştir.

3.2. Karbon Kuantum Noktaların ve Karbon Kuantum Noktalar ile Kaplı Yüzeylerin Genotoksik Açısından Biyoyumluluklarının Değerlendirilmesi

Test materyallerinin genotoksik potansiyellerinin değerlendirilmesi için Ames test sistemi kullanılmıştır. Ames test sistemi deneyleri, Bruce N. Ames'in plak inkorporasyon yöntemi esas alınarak aşağıda detayları açıklanan protokole göre yapılmıştır (Maron ve Ames, 1983; Mortelmans ve Zeiger, 2000).

3.2.1. Bakteri suşlarının hazırlanması

Dondurulmuş *S. typhimurium* TA98 ve TA100 suşlarından alınan örneklerden öncelikle 37°C’de bir gecelik inkübasyon ile tek koloni plaklar hazırlanmıştır. Deneyde kullanılacak *S. typhimurium* suşlarının his⁻, bio⁻, uvrB⁻, pKM101 plazmid varlığı ve rfa mutasyonu varlığı kontrol edilerek genetik işaretlerinin doğrulanmıştır. Bu amaçla seçici minimal agar plakları hazırlanmış ve çizgi testi yöntemi ile bu plaklardaki üreme durumları karşılaştırılmıştır. Sonrasında uygun plaklarda üreyen koloniler seçilerek kendiliğinden geriye dönüş frekansları değerlendirilmiştir. Kendiliğinden geriye dönüş frekansları literatürdeki aralığa düşen en uygun koloniler ile master plaklar hazırlanarak deneylerde kullanılmak üzere saklanmıştır.

3.2.2. Karbon kuantum nokta ekstraktlarının hazırlanması

Karbon kuantum noktaların örneği (GD9) 25 mg/mL konsantrasyonda olacak şekilde serum fizyolojik içinde çözülerek hazırlanmıştır. Test edilecek karbon kuantum noktalarla ilişkili diğer örnekler (GD1-GD8) çözünmeyen materyaller oldukları için Ames test sisteminde kullanılmak üzere ekstraktları hazırlanmıştır. Her bir örnekten belli miktar tartılarak serum fizyolojik içerisinde çalkalayıcı içerisinde ekstrakte edilmiştir. Ekstraksiyon ISO 10993-12 protokollerine göre 24 saat 37°C sıcaklık koşullarında 0.3 g/mL konsantrasyon olacak şekilde yapılmıştır. Süre sonunda elde edilen ekstrakt süzülerek partiküllerinden ayrılmış ve deneylerde kullanıma hazır hale getirilmiştir.

3.2.3. Sitotoksik etkinin belirlenmesi

Mutajenik etkinin belirlenmesi amacı ile yapılacak olan plak inkorporasyon testine başlamadan önce, kullanılacak olan KKN’lerin ve çözücülerinin sitotoksik olmayan dozlarının belirlenmesi gerekmektedir. Bu amaçla Ames test sisteminde üst agar her bir steril tüpe 2.5 mL olacak şekilde dağıtılmıştır. Bakteri suşlarının 1-2x10³ bakteri/mL yoğunluklu kültürlerinden 0.1 mL ve KKN ekstraktlarının farklı konsantrasyonları üst agara eklenmiştir. Bu karışım vorteksenerek nutrient agarlı plaklar üzerine yayılarak 37°C’de gecelik inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrası KKN eklenmiş plaklardaki koloni sayıları, çözücü eklenmiş olan negatif kontrol plaklarındaki koloni sayıları karşılaştırılarak karbon kuantum noktaların sitotoksik etkileri değerlendirilmiştir.

3.2.4. Mutajenik etkinin belirlenmesi

Mutajenik etkinin belirlenmesi amacı ile histidin-biyotin çözeltisi eklenmiş 45°C'deki 2.5 mL'lik üst agara, gecelik hazırlanan test suşundan 0.1 mL ve KKN ekstraktlarının uygun konsantrasyonlarından (GD1-GD8 ekstraktları denenilen hiçbir dozda toksik olmadığı için 30, 20 ve 10 mg/plak konsantrasyonlarında deneylere yapılmıştır. Karbon kuantum nokta örneğinin (GD9) ise yine toksik olmayan 2.5, 1.25, 0.625, 0.312 ve 0.156 mg/plak konsantrasyonları ile mutajenite deneyleri yapılmıştır.) eklenerek düşük hızda vortekslenmiştir. Bu karışım oda sıcaklığında bulunan minimal glukoz agarlı plaklar üzerine yayılmıştır. Bu plaklar 48 saat boyunca 37°C'de inkübe edildikten sonra sonuçlar değerlendirilmiştir. Her bir deneye negatif ve pozitif kontrol plakları da dahil edilmiştir. Pozitif kontrol olarak TA98 için danomisin, TA100 için sodyum azid kullanılmıştır.

3.2.5. Sonuçların değerlendirilmesi

Plak inkorporasyon yöntemi ile yapılan çalışmalar sonunda plaklarda üreyen geriye dönmüş koloniler sayılmış ve negatif kontrol plakları ile karşılaştırılmıştır. Plak başına elde edilen koloni sayısı negatif kontrolde oluşan koloni sayısından iki kat ya daha fazla oranlarda büyüklük gösteriyorsa ya da iki kat bir artış söz konusu değil ancak doza bağlı bir artış varsa test edilen dozda mutajenik etkiden bahsedilmiştir.

Bununla birlikte koloni sayılarının istatistiksel olarak dozlar arasında değişim gösterip göstermediğine Dunns çoklu karşılaştırma testi ile grup düzeyinde, anlamlı farklılık yaratan grupların değerlendirilmesinde ise Dunnet C ve T-test kullanılmıştır. İstatistiksel veriler 0,05 anlamlılık düzeyinde p değeri olarak ifade edilmiştir.

3.3. Karbon Kuantum Noktaların ve Karbon Kuantum Noktalar ile Kaplı Yüzeylerin Sitotoksik Açından Biyoyumluluklarının Değerlendirilmesi

Çalışmanın bu aşamasında ise 9 farklı test materyalinin (GD1-GD9) hazırlanması, test konsantrasyonlarının belirlenmesi gerekse de sitotoksik etkinin incelenmesi aşamaları sitotoksik potansiyelleri yaygın kullanımdaki iki temel standart olan 'TS EN ISO 10993-12 - Numune Hazırlama ve Referans Malzemeler ve TS EN 10993-5 - Vücut Dışı (*in vitro*) Sitotoksikite Deneyleri' standartlarında önerilen kantitatif yöntemlerden

biri olan 3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-Difeniltetrazolyum Bromür (MTT) testi ile değerlendirilmiştir (ISO 10993-12:2021).

Karbon kuantum noktaların *in vitro* sitotoksisite bakımından biyoyumluluklarının araştırılması aşmalarında sağlıklı hücreleri temsilen fare fibroblast hücreleri (L929) kullanılmıştır.

L929 hücrelerine ait hücre kültürü çalışmaları ve GD1-GD9 kodlu test materyallerinin L929 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri için uygulanan MTT yöntemine ait işlem basamakları aşağıda özetlenmiştir.

3.3.1.Sitotoksisite deneylerinde kullanılacak karbon kuantum noktaların hazırlanması

Test materyallerinin her biri (GD1-GD9) sitotoksisite deneylerinde aseptik koşulların sağlanabilmesi için otoklavlanarak steril edilmiştir. GD9 kodlu KKN'lerin kendisi çözünabilir formda olduğu için 25 mg/mL konsantrasyonda olacak şekilde hücre besi ortamı içerisinde çözülerek hazırlanmıştır. Cam mikrokürelerden (GD1-GD5) ve kitosan mikrokürelerden (GD6-GD8) oluşan test materyalleri sulu ortamda çözünemeyen materyal olduğu için düzensiz şekilsiz sert malzemeler için protokolün belirttiği şekilde belirli miktarlarda tartılıp konsantrasyonu 0.2 g/mL olacak şekilde hücre besi ortamı içerisine eklenmiş ve çalkalayıcı içerisinde 24 saat 37°C sıcaklık koşullarında ekstraktları hazırlanmıştır. Ekstraksiyon süresi bitiminde besi ortamı içindeki her test materyali 0.22 µm'lik steril filtrelerden geçirilerek hücre kültürü için gerekli aseptik koşullar sağlanmış ve test materyallerinin deneylerde kullanımına hazır hale getirilmiştir.

3.3.2. Hücre kültürü çalışmaları

Test bileşiklerinin *in vitro* sitotoksik ve genotoksik potansiyellerinin kantitatif olarak değerlendirildiği test sistemlerinde, ISO-10993-5 tarafından tavsiye edilen hücre hatlarından biri olduğu ve sağlıklı memeli sistemleri temsil etmeye uygunluğu nedeni ile Afrika Yeşil Maymun böbrek epitel hücresi (Vero) ve insan kolorektal kanser hücresi (HT-29) olarak bilinen biri sağlıklı biri kanser olmak üzere 2 farklı hücre hattı kullanılmıştır.

Çalışma boyunca bu hücre hatlarının 32-35. pasajları kullanılmıştır. Test sistemlerinde uygulanan hücre kültürü çalışmaları aşağıda özetlenmiştir.

3.3.3. Kültür ortamının hazırlanması, hücre hatlarının çoğaltılması ve saklanması

Vero ve HT-29 hücreleri; %10 FBS (Lonza, Belçika) ve %1 penisilin/streptomisin (Lonza, Belçika) ile desteklenmiş yüksek glukozlu Dulbecco's Modified Eagles Medium (DMEM) (HyClone, Utah, USA) ile hazırlanmış kültür ortamında, 37°C sıcaklık, %5 CO₂ ve %95 nem içeren inkübatörde, aseptik koşullarda üretilmiştir. Bu amaçla 25 cm² ve 75 cm²'lik hücre kültürü kapları kullanılmıştır.

24-72 saat inkübasyon boyunca; hücre yoğunluğu ve hücrelerin kültür kabı yüzeyine tutulumu, alttan aydınlatmalı ışık mikroskopunda (Olympus) incelenmiştir.

Üretilen hücreler deney kontrollerinin sağlanacağı aşamalar için kullanımına kadar kryoprotektan eklenmiş besi yeri içerisinde dondurularak saklanmıştır.

3.3.4. Hücrelerin pasajlanması

%80-90 hücre yoğunluğuna ulaşmış hücreler, pasajlanarak çoğaltılmıştır. Bu amaçla besiyeri, hücrelerin tutunmadığı yüzeyden pipetör ile toplanarak atık kabına boşaltıldıktan sonra hücreler PBS ile 2 kez yıkanmıştır. 1 ml tripsin-EDTA (Gibco-BRL, Gaithersburg, USA) çözeltisi kültür kabına eklenip, hücrelerin yüzeyden ayrılması için 5 dak. 37°C'lik etüvde (Sanyo) inkübe edilmiştir. Hücreler yüzeyden ayrıldıktan sonra; 5 ml DMEM kültür kabına eklenip, 5 dak. 800 rpm'de santrifüj (Hanil-Combi 514-R) edildikten sonra süpernatant atılıp, santrifüj tübü alt çeperinde peleti oluşturan hücreler hafifçe kaldırılmıştır. 10 ml kültür ortamı içinde süspanse edilmiştir. Daha sonra hücre süspansiyonu eşit olarak 2 ayrı kültür kabına bölünüp, kültür kapları %95 nem ve %5 CO₂ içeren 37°C sıcaklıktaki etüvde inkübasyona bırakılmıştır. Bir sonraki pasajlama işlemine kadar kültür kabı içerisindeki kültür ortamı 2-3 günde bir tazelenmiştir.

3.3.5. Canlı hücre sayımı (tripan mavisi boya atılım testi)

Çalışmada kullanılan hücrelerin canlılığı ve sayımı tripan mavisi boya atılım yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Bu yönteme göre, hücre süspansiyonu % 0.4'lük tripan mavisi (Sigma, USA) ile 1:1 oranında karıştırıldıktan sonra thoma lamı üzerine yüklenerek mikroskop altında hücre sayımı yapılmıştır. Ölü hücreler hücre membranlarını kaybettikleri için boyayı içine alarak mavi renkte, canlı hücreler ise boya almadığı için şeffaf şekilde görülmüştür.

3.3.6. Test bileşiklerinin *in vitro* sitotoksik etkilerinin MTT testi ile değerlendirilmesi

Test sisteminde kullanılan hücre hatları, “hücre kültürü çalışmaları” bölümünde ayrıntılı şekilde belirtildiği gibi çoğaltılıp, thoma lamında hücre sayımı yapıldıktan sonra 10^5 hücre/mL olacak şekilde hazırlanmıştır. Hazırlanan bu hücre süspansiyonundan, 96 kuyucuklu mikropiplaklardaki her bir kuyucuğa 100µl (10^4 hücre/kuyucuk olacak şekilde) eklenmiştir. Hücrelerin yüzeye tutunması için mikropiplaklar; %5 CO₂ ve %95 nem içeren, 37 °C’deki etüvde 24 saat inkübe edilmiştir.

24 saat inkübasyondan sonra kuyucuklardaki besiyerleri mikropipet yardımı ile uzaklaştırıldıktan sonra 6 farklı son konsantrasyonda (500, 250, 125, 62,5, 31,25 ve 15,625 µM) test bileşiklerini içeren 100µl kültür ortamı ile muamele edilmişlerdir. Böylelikle test bileşiklerinin hücreler üzerindeki doz bağımlı sitotoksik etkilerine ait plak düzeni oluşturulmuştur. 48 saat inkübasyondan sonra hücrelerin farklı dozlarda inkübe edildiği test bileşiklerini içeren kültür ortamı uzaklaştırıldıktan sonra, kuyucuklara 100 µL serumsuz besi ortamı ve 10 µL MTT (2,5 mg/mL) çözeltisi eklenmiştir. Mikropiplaklar bu şekilde %5 CO₂ içeren 37°C’deki inkübatörde 3 saat daha inkübe edilmişlerdir. MTT solüsyonunun canlı hücrelerin mitokondrilerinde formazan kristallerine dönüştürülmesi ve formazan kristallerinin isopropanol içinde çözdürülerek absorbans değerlerine bakılması sonucu formazan kristallerinin yoğunluğuna bağlı olarak hücre canlılığı hakkında bilgi edinilmesi amaçlanmıştır. 3 saatin sonunda örnekler üzerindeki ortam çekilerek, yerine 200 µL isopropanol (0,04 M HCL içeren) eklenmiş ve oluşan formazan kristallerinin çözünmesi beklenmiştir. Bu sürenin sonunda hücrelerin optik yoğunlukları 690 nm referans olmak üzere 570 nm’de mikropiplak okuyucu (BioTek-µQuant) ile spektrofotometrik olarak ölçülmüştür

Bileşiklerle muamele edilen kuyucuklardaki optik dansite (OD) değerleri kontrol kuyucukların OD değerleri ile karşılaştırılarak bileşiklerin her bir konsantrasyonu için aşağıda verilen formüle göre % canlılık değerleri elde edilmiştir.

$$\% \text{ Canlılık} = \text{OD}_{(\text{Örnek})} / \text{OD}_{(\text{Kontrol})} \times 100$$

Her bir test bileşiğinin; her bir konsantrasyonu için 3 kuyucuk kullanılmış olup deneyler 2 kez tekrarlanmıştır. Elde edilen verilerin ortalamaları ile analizler gerçekleştirilmiş, test edilen her konsantrasyon için hesaplanan % canlılık değerleri standart sapmaları ile birlikte değerlendirilmiştir.

3.3.7. Karbon kuantum noktaların hücre morfolojileri üzerindeki etkisinin incelenmesi

Test materyallerinin denenen 5 farklı konsantrasyonları ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücrelerini içeren plaklar SRB testine tabi tutulmadan önce alttan aydınlatmalı mikroskop (Olympus) ile 10x büyütmede incelenmiş ve her test materyalinin en yüksek konsantrasyonlarını içeren kuyucuklarında hücrelerin morfolojik görüntüleri çekilmiştir.

3.4. Karbon Kuantum Noktaların Antikanser Potansiyellerinin Değerlendirilmesi

Çalışmanın bu aşamasında ise iğde meyvelerinden sentezlenen KKN'lerin (GD9) antikanser potansiyelleri; serviks adenokarsinom (HeLa), meme kanseri (MCF-7), kolorektal adenokarsinom (HT-29), kolon kanseri (HCT-116) ve beyin kanseri (glioblastoma; U87) olmak üzere 5 farklı insan kanser hücre hattında MTT yöntemi kullanılarak hem süre (24,48 ve 72 saat) hem de doz bağımlı olarak araştırılmıştır. Bu aşamada uygulanan hücre kültürü çalışmaları bölüm 3.3.2.'de MTT prosedürü bölüm 3.3.6.'da açıklandığı şekilde yapılmıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

MTT testinden elde edilen % canlılık verilerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi Graphpad Prism5 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Her bir konsantrasyonda % canlılık değerleri arasında anlamlı farklılık olup olmadığının istatistiksel analizi iki yönlü varyans analizi ile $p < 0,001$ anlamlılık düzeyinde yapılmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılık olup olmadığının analizi için $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde post test olarak Bonferroni testi kullanılmıştır.

Son olarak; bileşiklerin her bir konsantrasyondaki % canlılık değerleri, S-probit analizi ile değerlendirilerek hücrelerin %50'sini öldüren konsantrasyonlar (IC₅₀) hesaplanmıştır.

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1. Karbon Kuantum Noktaların ve Karbon Kuantum Nokta Kaplı Yüzeylerin Mutajenik Potansiyellerine ait Sonuçlar

GD1-GD9 örnekleri ile yapılan mutajenite testi sonuçları geriye dönen koloni sayısı olarak değerlendirilmiş ve birbirinden bağımsız 2 tekrar şeklinde ve her bir deneyde her değişken için 3 paralel plağın değerlendirilmesi sonucu geriye dönen koloni sayıları standart sapmaları ile Çizelge 4.1 ile 4.9. arasında verilmiştir. Yapılan mutajenite testi için geriye dönen koloni sayılarının kontrole göre her bir dozda değişimi mutajenite indeksi (MI) şeklinde tanımlanmıştır. Buna göre denenen hiçbir konsantrasyonda geriye dönen koloni sayısının kontrole göre 2 katlık artış göstermediği gözlenmiştir. Ayrıca veriler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde dozlar arasında koloni sayıları açısından yine anlamlı bir yükselme olmadığı görülmüştür. Bazı dozlarda kontrole göre koloni sayısındaki ufak değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı gibi görülse de Ames test sisteminde mutajenik etki açısından anlamlı değildir. Yalnızca GD9 için denenen en yüksek doz olan 2,5 mg/plak konsantrasyon için koloni sayısında bir miktar düşüş olmuştur. Bunun sebebi olarak sitotoksikite testinde bu doz için ufak bir toksik etki görülmesi gösterilebilir.

Sonuçlar topluca değerlendirildiğinde genotoksik etkisi test edilen iğdeden sentezlenen karbon kuantum noktalar ve karbon kuantum noktalar ile modifiye edilmiş cam boncuk ve kitosan mikrokürelerin Ames test sistemine göre genotoksik etki göstermediği tespit edilmiştir. Bu durum biyolojik sistemlerde kullanılabilmesi öngörülen bu materyallerin biyogüvenilirliği açısından önemli bir veridir.

Çizelge 4.1. GD1'in *S. typhimurium* TA98 ve TA100 suşlarında geriye dönen koloni sayılarına etkisi

Doz		TA98			TA100		
mg/plak		GDKS±Sd	MI	<i>p</i>	GDKS±Sd	MI	<i>p</i>
0		28,5±5,3	1	0,3	124,3±8,6	1	1,52
10		22,2±4,8	0,9		108,7±8,7	0,9	
20		24,3±4,6	0,8		110±9,3	0,9	
30		27,2±2,8	0,9		107,5±6,6	1	
Pozitif kontrol (PK)	Sodyum azid (1,5µg/plak)	-			876,2±154,9*	7	<0,0001*
	Danomisin (6µg/plak)	446,3±89,3*	15,6	<0,0001*	-		

TA98

Doz (mg/plak)	Geriye dönen koloni sayısı
0	28,5±5,3
10	22,2±4,8
20	24,3±4,6
30	27,2±2,8
pk	446,3±89,3*

TA100

Doz (mg/plak)	Geriye dönen koloni sayısı
0	124,3±8,6
10	108,7±8,7
20	110±9,3
30	107,5±6,6
pk	876,2±154,9*

GDKS±Sd: geriye dönen koloni sayısı ± standart sapma, MI: mutajenite indeksi, *: $p < 0,05$.

Çizelge 4.2. GD2'in *S. typhimurium* TA98 ve TA100 suşlarında geriye dönen koloni sayılarına etkisi

Doz		TA98			TA100		
mg/plak		GDKS±Sd	MI	<i>p</i>	GDKS±Sd	MI	<i>p</i>
0		28,5±5,3	1	0,9	124,3±8,6	1	0,007*
10		22,2±4,8	0,8		108,7±8,7	0,9	
20		24,3±4,6	0,9		110±9,3	0,9	
30		27,2±2,8	1,0		107,5±6,6	0,9	
Pozitif kontrol (PK)	Sodyum azid (1,5µg/plak)	-			876,2±154,9*	7	<0,0001*
	Danomisin (6µg/plak)	446,3±89,3*	15,6	<0,0001*	-		

TA98

Doz (mg/plak)	Geriye dönen koloni sayısı
0	28,5±5,3
10	22,2±4,8
20	24,3±4,6
30	27,2±2,8
pk	446,3±89,3*

TA100

Doz (mg/plak)	Geriye dönen koloni sayısı
0	124,3±8,6
10	108,7±8,7
20	110±9,3
30	107,5±6,6
pk	876,2±154,9*

GDKS±Sd: geriye dönen koloni sayısı ± standart sapma, MI: mutajenite indeksi, *: $p < 0,05$.

Çizelge 4.3. GD3'in *S. typhimurium* TA98 ve TA100 suşlarında geriye dönen koloni sayılarına etkisi

Doz		TA98			TA100		
mg/plak		GDKS±Sd	MI	<i>p</i>	GDKS±Sd	MI	<i>p</i>
0		28,5±5,3	1	0,45	124,3±8,6	1	0,05
10		24,3±3,9	0,9		111±9,6	0,9	
20		24,5±4,9	0,9		112,7±8,8	0,9	
30		25,8±5,5	0,9		111,2±8,7	0,9	
Pozitif kontrol (PK)	Sodyum azid (1,5µg/plak)	-			876,2±154,9*	7	<0,0001*
	Danomisin (6µg/plak)	446,3±89,3*	15,6	<0,0001*	-		

TA98

Doz (mg/plak)	Geriye dönen koloni sayısı
0	28,5±5,3
10	24,3±3,9
20	24,5±4,9
30	25,8±5,5
pk	446,3±89,3*

TA100

Doz (mg/plak)	Geriye dönen koloni sayısı
0	124,3±8,6
10	111±9,6
20	112,7±8,8
30	111,2±8,7
pk	876,2±154,9*

GDKS±Sd: geriye dönen koloni sayısı ± standart sapma, MI: mutajenite indeksi, *: $p < 0,05$.

Çizelge 4.4. GD4'in *S. typhimurium* TA98 ve TA100 suşlarında geriye dönen koloni sayılarına etkisi

Doz		TA98			TA100		
mg/plak		GDKS±Sd	MI	<i>p</i>	GDKS±Sd	MI	<i>p</i>
0		28,5±5,3	1	0,19	124,3±8,6	1	0,14
10		23,3±4,0	0,8		114,3±10,7	0,9	
20		23,7±4,6	0,8		109,8±8,6	0,9	
30		24,2±4,0	0,8		113,7±13,7	0,9	
Pozitif kontrol (PK)	Sodyum azid (1,5µg/plak)	-			876,2±154,9*	7	<0,0001*
	Danomisin (6µg/plak)	446,3±89,3*	15,6	<0,0001*	-		

TA98

Doz (mg/plak)	Geriye dönen koloni sayısı
0	28,5±5,3
10	23,3±4,0
20	23,7±4,6
30	24,2±4,0
pk	446,3±89,3*

TA100

Doz (mg/plak)	Geriye dönen koloni sayısı
0	124,3±8,6
10	114,3±10,7
20	109,8±8,6
30	113,7±13,7
pk	876,2±154,9*

GDKS±Sd: geriye dönen koloni sayısı ± standart sapma, MI: mutajenite indeksi, *: $p < 0,05$.

Çizelge 4.5. GD5'in *S. typhimurium* TA98 ve TA100 suşlarında geriye dönen koloni sayılarına etkisi

Doz		TA98			TA100		
mg/plak		GDKS±Sd	MI	<i>p</i>	GDKS±Sd	MI	<i>p</i>
0		28,5±5,3	1	0,44	124,3±8,6	1	0,006*
10		25,7±4,8	0,9		113±9,0	0,9	
20		24,8±3,1	0,9		106,2±10	0,9	
30		28,0±4,6	1		108±5,6	0,9	
Pozitif kontrol (PK)	Sodyum azid (1,5µg/plak)	-			876,2±154,9*	7	<0,0001*
	Danomisin (6µg/plak)	446,3±89,3*	15,6	<0,0001*	-		

TA98

Geriyeye dönen koloni sayısı

mg/plak

TA100

Geriyeye dönen koloni sayısı

mg/plak

GDKS±Sd: geriye dönen koloni sayısı ± standart sapma, MI: mutajenite indeksi, *: $p < 0,05$.

Çizelge 4.6. GD6'in *S. typhimurium* TA98 ve TA100 suşlarında geriye dönen koloni sayılarına etkisi

Doz		TA98			TA100		
		GDKS±Sd	MI	<i>p</i>	GDKS±Sd	MI	<i>p</i>
0		28,5±5,3	1	0,12	124,3±8,6	1	0,23
10		22,2±4,6	0,8		112,3±11,5	0,9	
20		23,0±3,2	0,8		115,8±5,6	0,9	
30		24,2±5,3	0,8		121,7±15,1	1	
Pozitif kontrol (PK)	Sodyum azid (1,5µg/plak)	-			876,2±154,9*	7	<0,0001*
	Danomisin (6µg/plak)	446,3±89,3*	15,6	<0,0001*	-		

TA98

Geriyeye dönen koloni sayısı

mg/plak

TA100

Geriyeye dönen koloni sayısı

mg/plak

GDKS±Sd: geriye dönen koloni sayısı ± standart sapma, MI: mutajenite indeksi, *: $p < 0,05$.

Çizelge 4.7. GD7'in *S. typhimurium* TA98 ve TA100 suşlarında geriye dönen koloni sayılarına etkisi

Doz		TA98			TA100		
mg/plak		GDKS±Sd	MI	<i>p</i>	GDKS±Sd	MI	<i>p</i>
0		28,5±5,3	1	0,7	124,3±8,6	1	0,05
10		26,5±4,2	0,9		110,2±7,5	0,9	
20		26,0±3,8	0,9		117,2±11,3	0,9	
30		28,5±5,2	1		126,8±13,3	1	
Pozitif kontrol (PK)	Sodyum azid (1,5µg/plak)	-			876,2±154,9*	7	<0,0001*
	Danomisin (6µg/plak)	446,3±89,3*	15,6	<0,0001*	-		

TA98

Doz (mg/plak)	Geriye dönen koloni sayısı
0	~28,5
10	~26,5
20	~26,0
30	~28,5
pk	~446,3

TA100

Doz (mg/plak)	Geriye dönen koloni sayısı
0	~124,3
10	~110,2
20	~117,2
30	~126,8
pk	~876,2

GDKS±Sd: geriye dönen koloni sayısı ± standart sapma, MI: mutajenite indeksi, *: $p < 0,05$.

Çizelge 4.8. GD8'in *S. typhimurium* TA98 ve TA100 suşlarında geriye dönen koloni sayılarına etkisi

Doz mg/plak		TA98			TA100		
		GDKS±Sd	MI	<i>p</i>	GDKS±Sd	MI	<i>p</i>
0		28,5±5,3	1	0,44	124,3±8,6	1	0,0013 *
10		24,5±3,8	0,9		115,7±7,4	0,9	
20		24,8±4,9	0,9		107±7,7	0,9	
30		26,3±4,4	0,9		106,3±5,8	0,9	
Pozitif kontrol (PK)	Sodyum azid (1,5µg/plak)	-			876,2±154,9*	7	<0,0001*
	Danomisin (6µg/plak)	446,3±89,3*	15,6	<0,0001*	-		

TA98

Doz (mg/plak)	Geriyeye dönen koloni sayısı
0	28,5±5,3
10	24,5±3,8
20	24,8±4,9
30	26,3±4,4
pk	446,3±89,3*

TA100

Doz (mg/plak)	Geriyeye dönen koloni sayısı
0	124,3±8,6
10	115,7±7,4
20	107±7,7
30	106,3±5,8
pk	876,2±154,9*

GDKS±Sd: geriyeye dönen koloni sayısı ± standart sapma, MI: mutajenite indeksi, *: $p < 0,05$.

Çizelge 4.9. GD9'un *S. typhimurium* TA98 ve TA100 suşlarında geriye dönen koloni sayılarına etkisi

Doz		TA98			TA100		
µg/plak		GDKS±Sd	MI	<i>p</i>	GDKS±Sd	MI	<i>p</i>
0		28,5±5,3	1	0,017	124,3±8,6	1	0,0001*
156		26,5±3,2	0,9		120,7±14,4	1	
312		27,3±5,0	1		124,8±20,5	1	
625		26,8±4,4	0,9		114,8±9,4	0,9	
1250		30,7±4,9	1,1		121,3±8,3	1	
2500		21±2,366	0,7		84,2±12,8*	0,7	
Pozitif kontrol (PK)	Sodyum azid (1,5µg/plak)	-			876,2±154,9*	7	<0,0001*
	Danomisin (6µg/plak)	446,3±89,3*	15,6	<0,0001*	-		

TA98

TA100

GDKS±Sd: geriye dönen koloni sayısı ± standart sapma, MI: mutajenite indeksi, *: $p < 0,05$.

4.2. Karbon Kuantum Noktaların ve Karbon Kuantum Nokta Kaplı Yüzeylerin Sitotoksik Etkilerine ait Sonuçlar

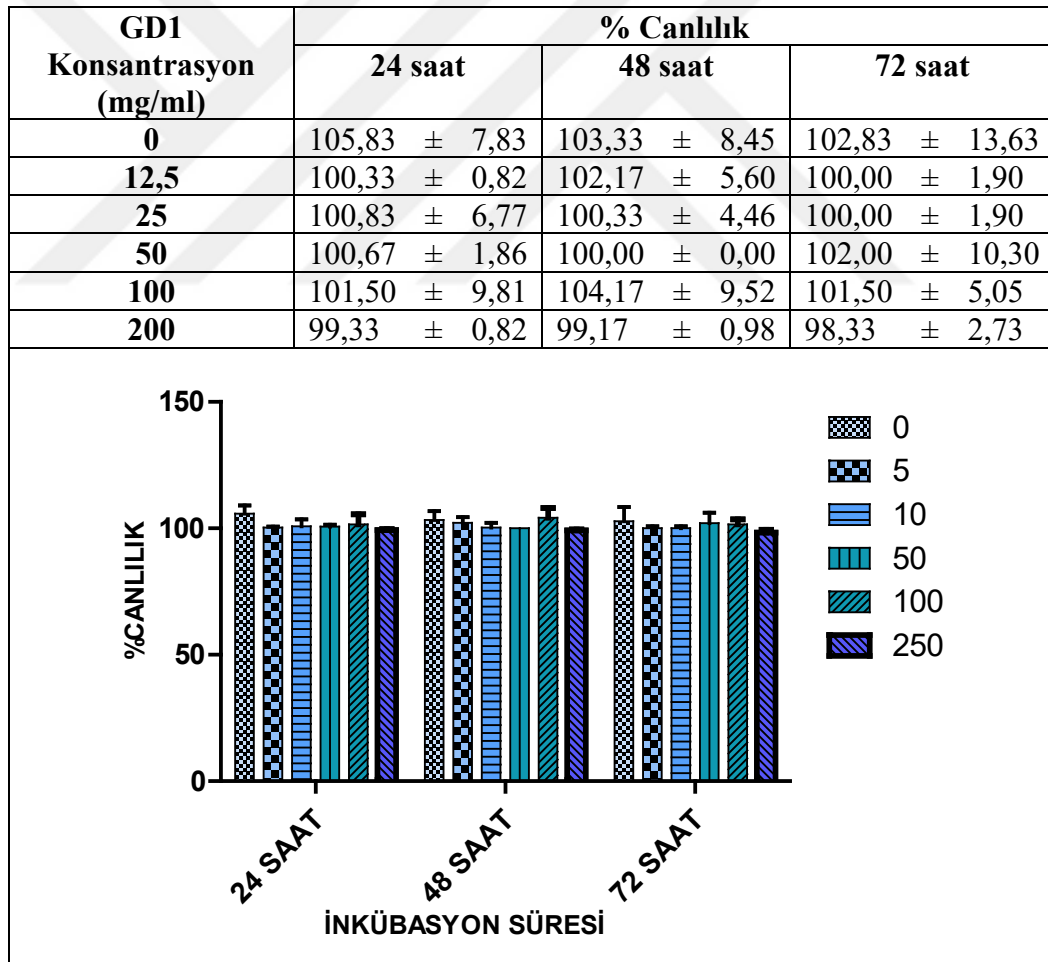
9 adet test materyalinin (GD1-GD9) L929 hücreleri üzerindeki sitotoksik potansiyelleri MTT yöntemi ile araştırılmıştır. Her bir test materyalinin 5 farklı konsantrasyonu ile hücreler 24, 48 ve 72 saat muamele edilmiş ve her bir kuyucukta canlı kalan hücrelerin toplam protein miktarı kolorimetrik olarak ölçülerek % canlılık değerleri hesaplanmış ve doz cevap eğrileri çizilmiştir.

Test materyallerinin denenen konsantrasyonlarında elde edilen % canlılık değerleri, doz-cevap eğrilerine ait grafikler Şekil 4.1 ile Şekil 4.9. arasında gösterilmiştir. Pozitif kontrole ait sonuçlar ise Şekil 4.10.'da gösterilmiştir.

Elde edilen veriler S-probit analizinde kullanılarak her bir bileşiğe ait IC₅₀ değerleri hesaplanmaya çalışılmıştır. Fakat % doza bağlı olarak elde edilen % canlılık verileri kontrole göre çok yakın olduğu için test materyallerine ait IC₅₀ değerleri hesaplanamamıştır.

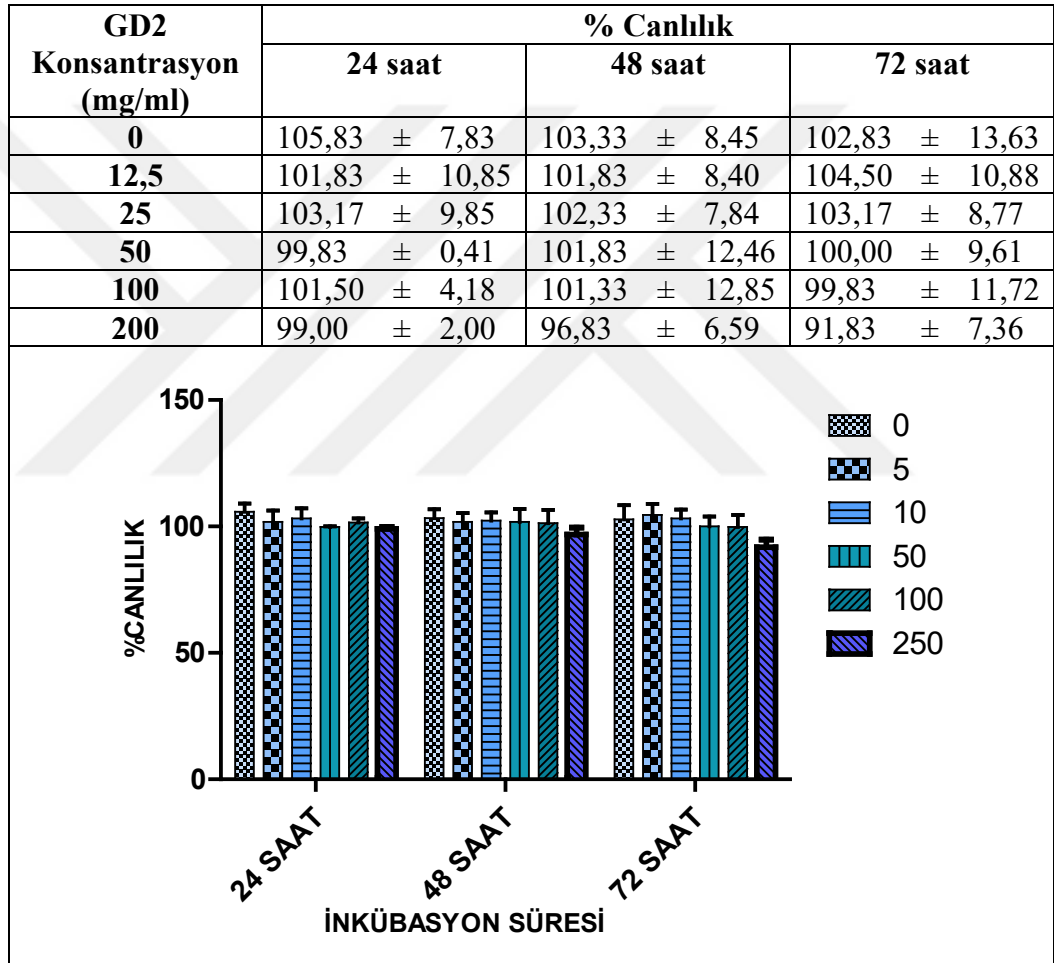
Test bileşiklerinin farklı konsantrasyonlarına karşılık gelen % canlılık verileri, kontrol grubuna göre Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırıldığında;

GD1'in; denenen hiçbir dozunun 24, 48 ve 72 saatlik inkübasyon süreleri için % canlılık açısından kontrole göre anlamlı fark yaratmadığı saptanmıştır (p>0,05). Sadece en yüksek dozlarında denenen inkübasyon sürelerinin her birinde hücre sayısında çok düşük düzeyde bir azalma görülse de bu azalışın % canlılık açısından istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur



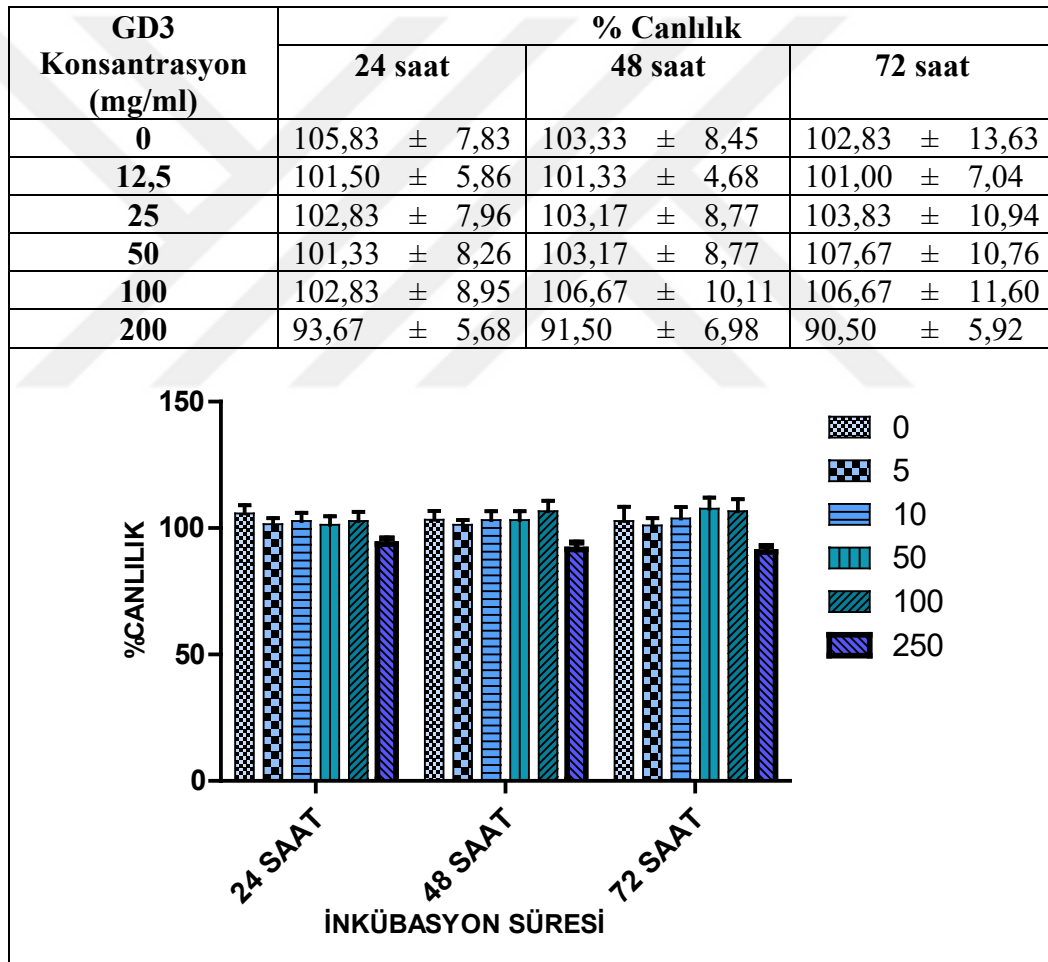
Şekil 4.1. GD1 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücre dizisinde MTT testi sonrasında elde edilen % canlılık değerleri ve doz-cevap eğrileri

GD2'nin; denenen hiçbir dozunun 24 ve 48 saatlik inkübasyon süreleri için % canlılık açısından kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı saptanmış ve sadece en yüksek dozlarında denenen inkübasyon sürelerinin her birinde hücre sayısında çok düşük düzeyde bir azalma görülse de bu azalışın % canlılık açısından istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Bunun yanı sıra 72 saatlik inkübasyon periyotunda % canlılık açısından kontrole göre anlamlı farklılığı yaratan ilk dozunun GD2 için denenen en yüksek konsantrasyon olan 200 mg/ml olduğu belirlenmiştir ($p\leq 0,05$).



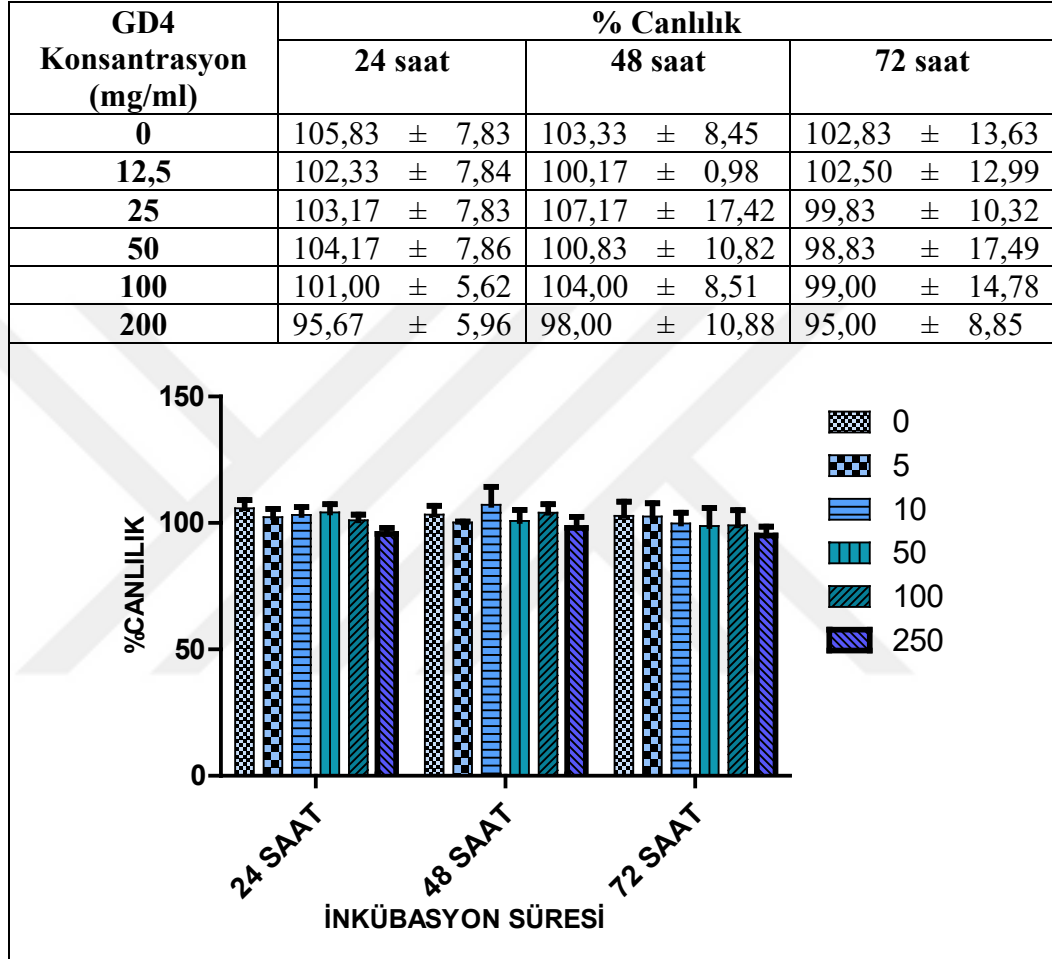
Şekil 4.2. GD2 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücre dizisinde MTT testi sonrasında elde edilen % canlılık değerleri ve doz-cevap eğrileri

GD3'ün; denenen hiçbir dozunun 24 saatlik inkübasyon süreleri için % canlılık açısından kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı saptanmış ve sadece en yüksek dozlarında denenen inkübasyon sürelerinin her birinde hücre sayısında çok düşük düzeyde bir azalma görülse de bu azalışın % canlılık açısından istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Bunun yanı sıra 48 ve 72 saatlik inkübasyon süreleri için GD3'ün en yüksek dozu hariç denenen hiçbir dozunun, % canlılık açısından kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı saptanırken ($p>0,05$), her bir inkübasyon periyodu için farklılığı yaratan ilk dozun ise GD3 için denenen en yüksek konsantrasyon olan 200 mg/ml olduğu görülmüştür.



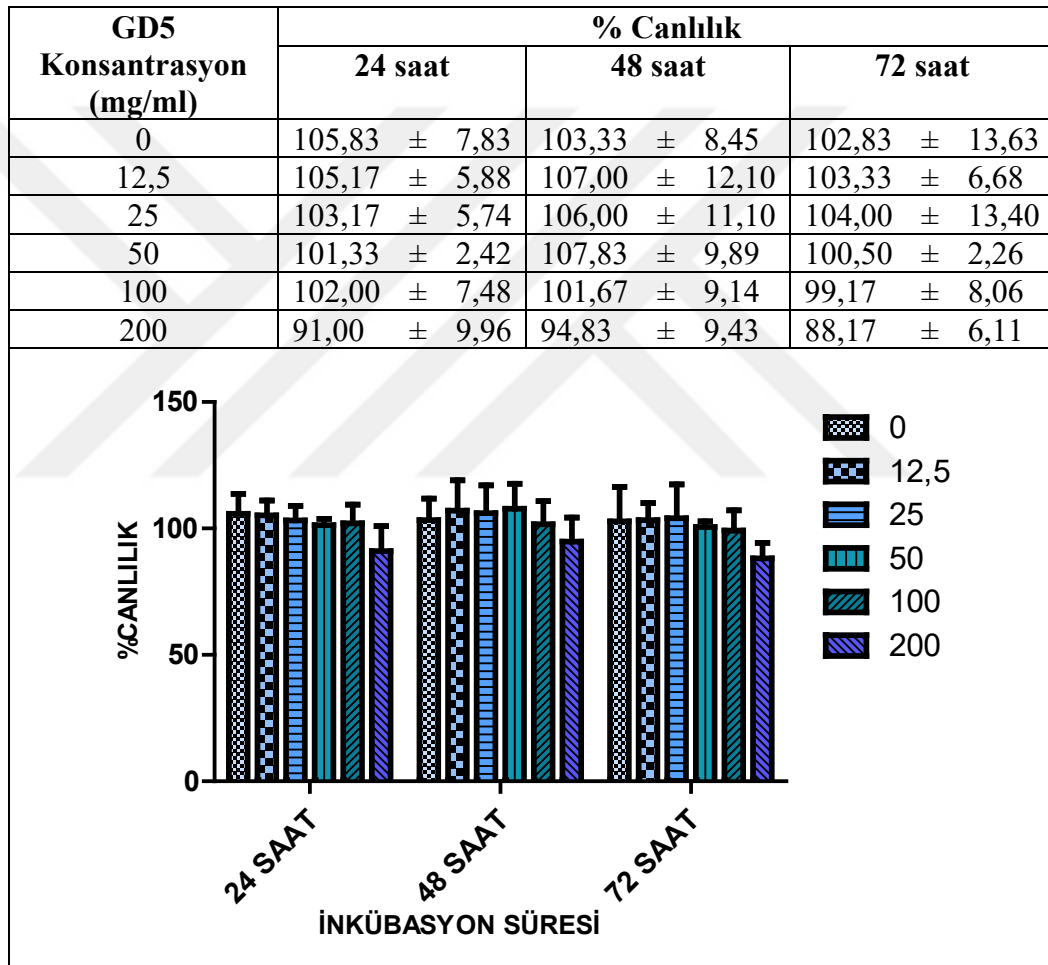
Şekil 4.3. GD3 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücre dizisinde MTT testi sonrasında elde edilen % canlılık değerleri ve doz-cevap eğrileri

GD4'ün; denenen hiçbir dozunun 24,48 ve 72 saatlik inkübasyon süreleri için % canlılık açısından kontrole göre anlamlı fark yaratmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Sadece en yüksek dozlarında denenen inkübasyon sürelerinin her birinde hücre sayısında çok düşük düzeyde bir azalma görülse de bu azalışın % canlılık açısından istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.



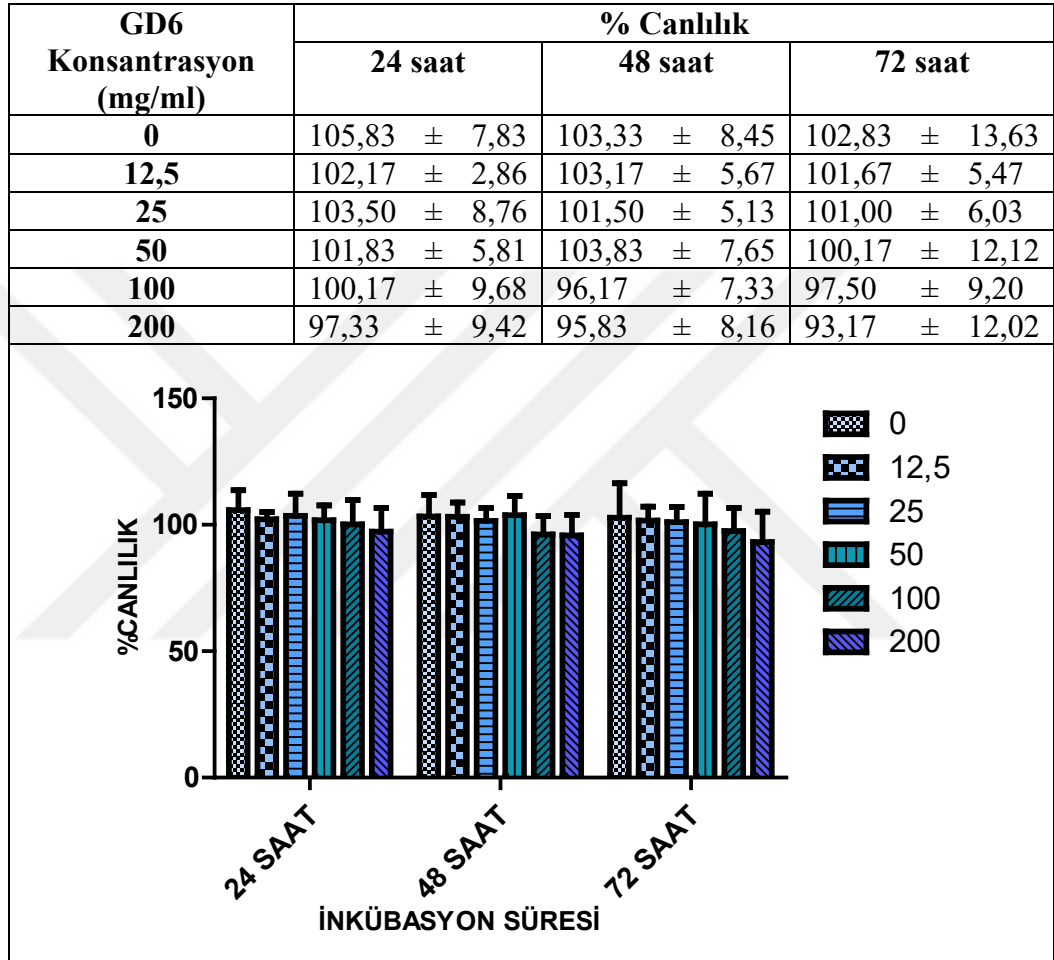
Şekil 4.4. GD4 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücre dizisinde MTT testi sonrasında elde edilen % canlılık değerleri ve doz-cevap eğrileri

GD5'in; denenen hiçbir dozunun 24 ve 48 saatlik inkübasyon süreleri için % canlılık açısından kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı saptanmış ve sadece en yüksek dozlarında denenen inkübasyon sürelerinin her birinde hücre sayısında çok düşük düzeyde bir azalma görülse de bu azalışın % canlılık açısından istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Bunun yanı sıra 72 saatlik inkübasyon periyotunda % canlılık açısından kontrole göre anlamlı farklılığı yaratan ilk dozunun GD5 için denenen en yüksek konsantrasyon olan 200 mg/ml olduğu belirlenmiştir ($p\leq 0,05$).



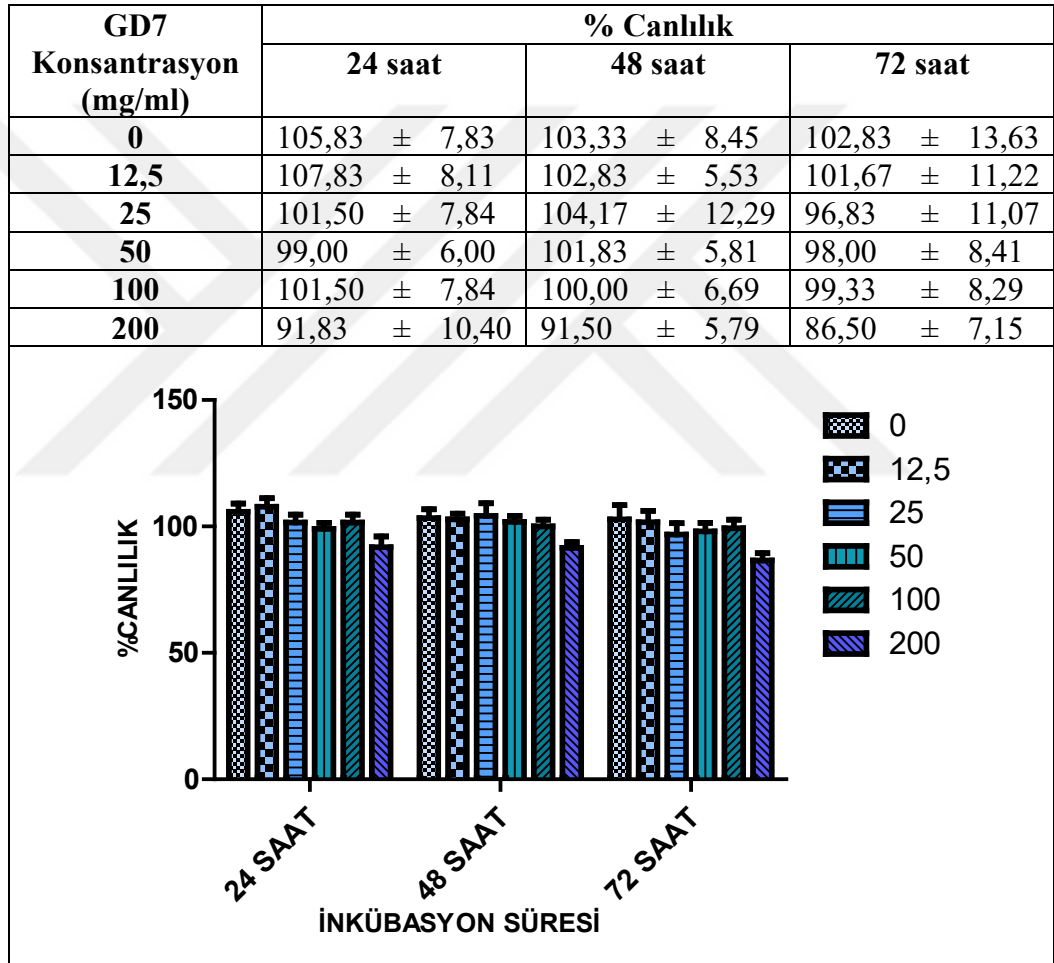
Şekil 4.5. GD5 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücre dizisinde MTT testi sonrasında elde edilen % canlılık değerleri ve doz-cevap eğrileri

GD6'nın; denenen hiçbir dozunun 24,48 ve 72 saatlik inkübasyon süreleri için % canlılık açısından kontrole göre anlamlı fark yaratmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Sadece en yüksek dozlarında denenen inkübasyon sürelerinin her birinde hücre sayısında çok düşük düzeyde bir azalma görülse de bu azalışın % canlılık açısından istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.



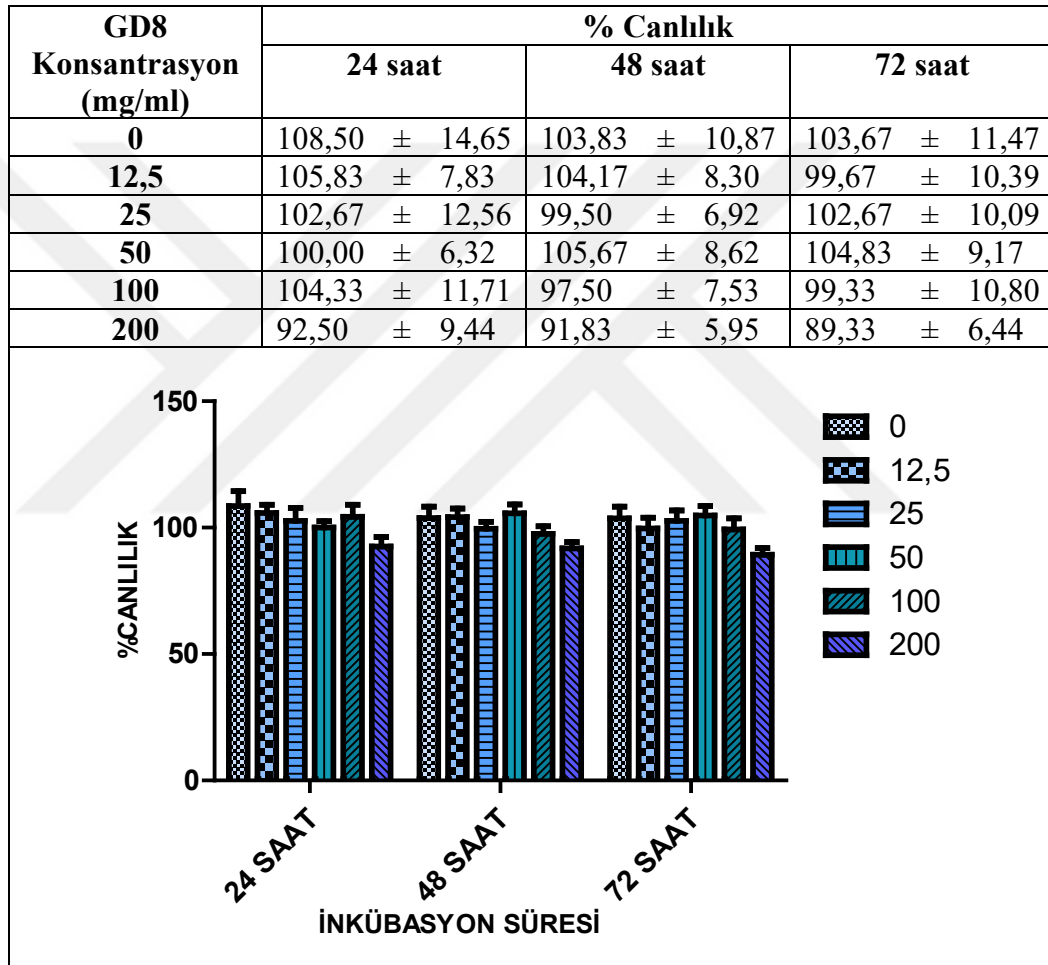
Şekil 4.6. GD6 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücre dizisinde MTT testi sonrasında elde edilen % canlılık değerleri ve doz-cevap eğrileri

GD7'nin; denenen hiçbir dozunun 24 ve 48 saatlik inkübasyon süreleri için % canlılık açısından kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı saptanmış ve sadece en yüksek dozlarında denenen inkübasyon sürelerinin her birinde hücre sayısında çok düşük düzeyde bir azalma görülse de bu azalışın % canlılık açısından istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Bunun yanı sıra 72 saatlik inkübasyon periyotunda % canlılık açısından kontrole göre anlamlı farklılığı yaratan ilk dozunun GD2 için denenen en yüksek konsantrasyon olan 200 mg/ml olduğu belirlenmiştir ($p\leq 0,05$). Bu dozda canlılık %13,5 oranında azalmıştır.



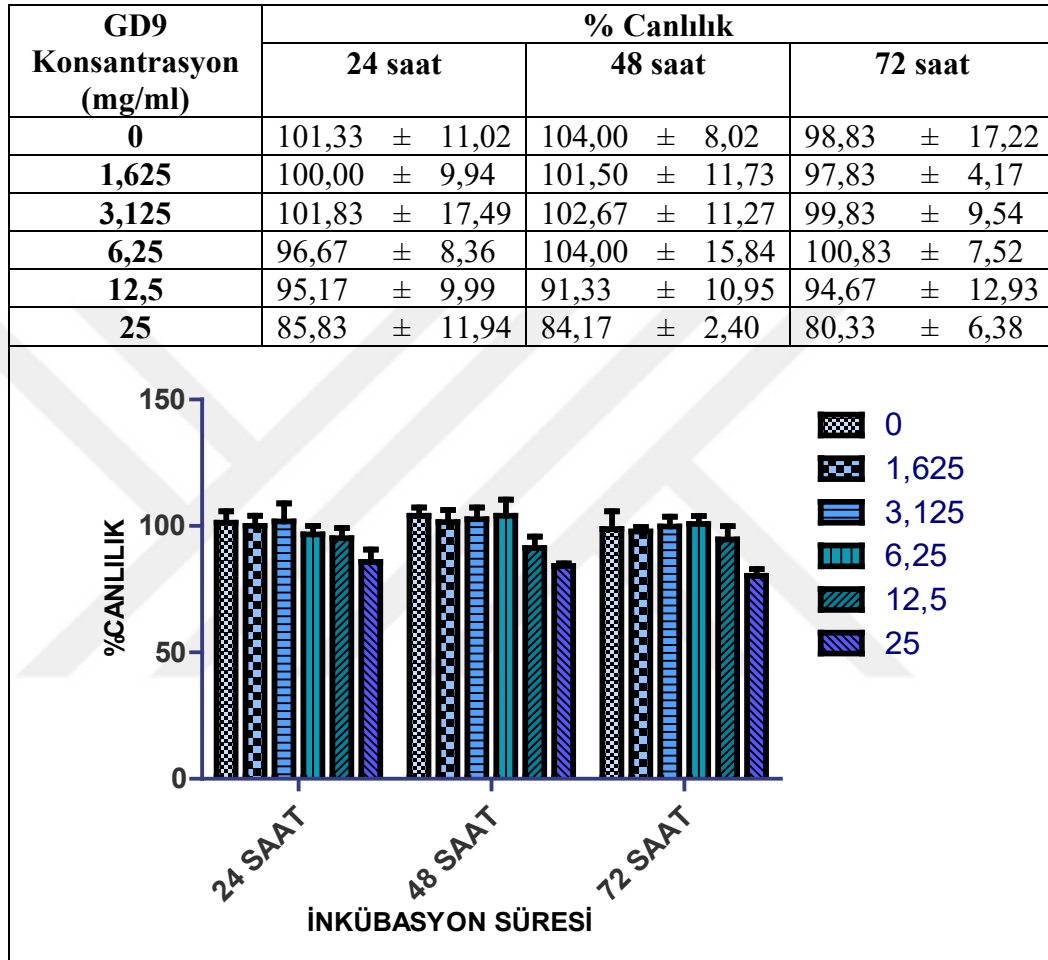
Şekil 4.7. GD7 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücre dizisinde MTT testi sonrasında elde edilen % canlılık değerleri ve doz-cevap eğrileri

GD8'in; denenen hiçbir dozunun 24 ve 48 saatlik inkübasyon süreleri için % canlılık açısından kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmadığı saptanmış ve sadece en yüksek dozlarında denenen inkübasyon sürelerinin her birinde hücre sayısında çok düşük düzeyde bir azalma görülse de bu azalışın % canlılık açısından istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Bunun yanı sıra 72 saatlik inkübasyon periyotunda % canlılık açısından kontrole göre anlamlı farklılığı yaratan ilk dozunun GD2 için denenen en yüksek konsantrasyon olan 200 mg/ml olduğu belirlenmiştir ($p\leq 0,05$). Bu dozda canlılık %10,67 oranında azalmıştır.



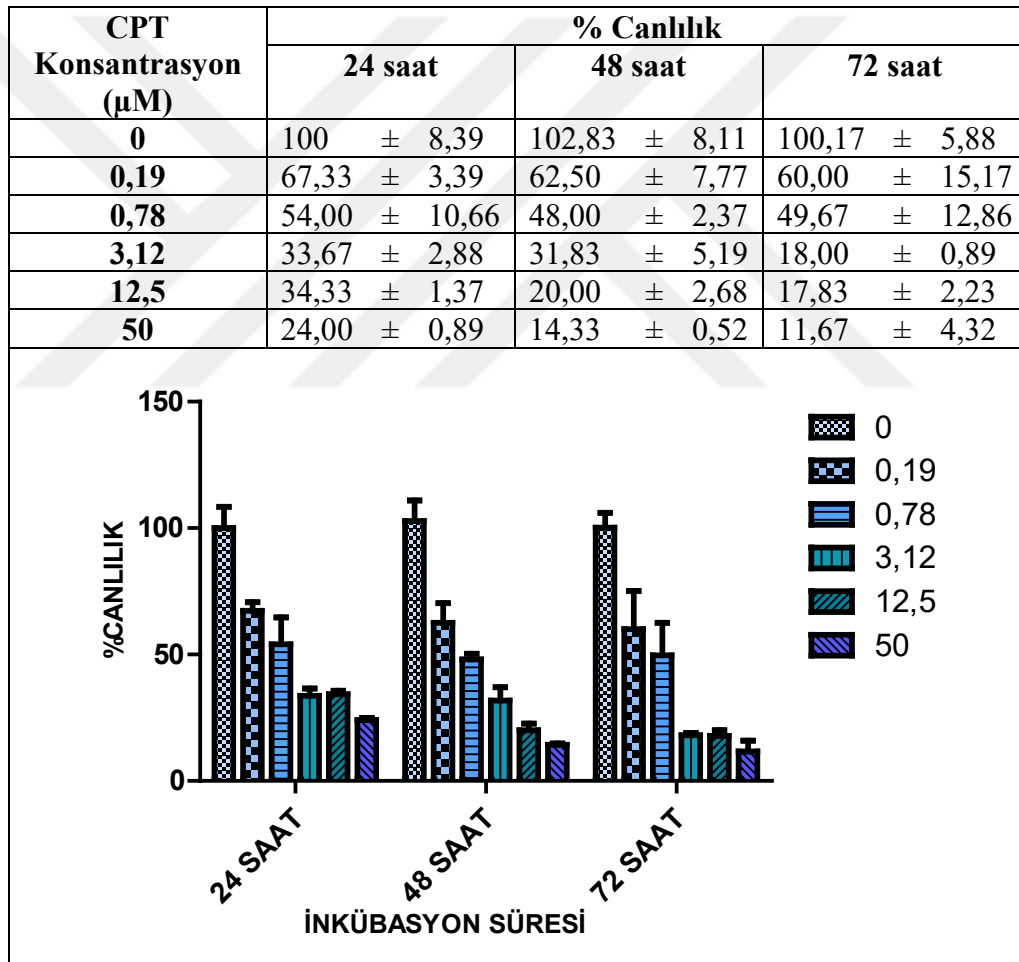
Şekil 4.8. GD8 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücre dizisinde MTT testi sonrasında elde edilen % canlılık değerleri ve doz-cevap eğrileri

GD9'un; % canlılık açısından kontrole göre anlamlı farklılığı yaratan ilk dozunun her bir inkübasyon periyodu (24,48 ve 72 saat) için GD9 için denenen en yüksek konsantrasyon olan 25 mg/ml olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Farklılığı yaratan bu dozda hücre canlılığının; kontrole göre 24 saatlik periyotta %14,17, 48 saatlik periyotta %15,83 ve 72 saatlik periyotta %19,67 oranında azaldığı görülmektedir.



Şekil 4.9. GD9 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücre dizisinde MTT testi sonrasında elde edilen % canlılık değerleri ve doz-cevap eğrileri

Test sisteminde pozitif kontrol olarak kullanılan kamptotesin (CPT) bileşiminin % canlılık açısından kontrole göre anlamlı farklılığı yaratan ilk dozunun her bir inkübasyon periyodu (24,48 ve 72 saat) için 0,19 μM ($p < 0,05$). Farklılığı yaratan bu dozda hücre canlılığının; kontrole göre 24 saatlik periyotta %32,67, 48 saatlik periyotta %37,5 ve 72 saatlik periyotta %40 oranında azaldığı görülmektedir. Bu dozlardan itibaren, her iki hücre dizisinde hücre canlılığının, doza bağlı bir şekilde logaritmik olarak azaldığı görülmektedir. CPT'nin denenen en yüksek konsantrasyonu olan 25 mg/ml'de ise hücre canlılığının; kontrole göre 24 saatlik periyotta %76, 48 saatlik periyotta %85,67 ve 72 saatlik periyotta %88,33 oranında düştüğü belirlenmiştir.



Şekil 4.10. CPT ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücre dizisinde MTT testi sonrasında elde edilen % canlılık değerleri ve doz-cevap eğrileri

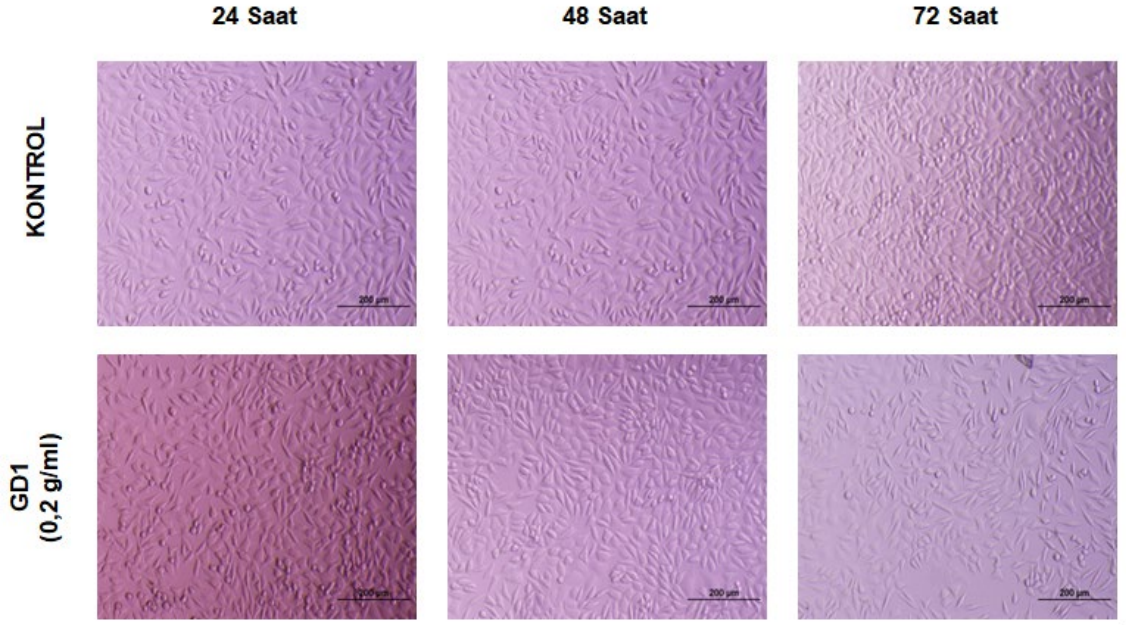
4.2.1. Test materyallerinin hücre morfolojileri üzerindeki etkilerine ait sonuçlar

Test materyallerinin denenen 5 farklı konsantrasyonları ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücrelerini içeren plaklar MTT testine tabi tutulmadan önce alttan aydınlatmalı mikroskop (OLYMPUS) ile 10x büyütmede incelenmiş ve her test materyalinin en yüksek konsantrasyonlarını içeren kuyucuklarında hücrelerin morfolojik görüntüleri çekilmiştir.

Test materyallerinin hücre morfolojisi ve proliferasyonu üzerindeki etkilerine ait mikroskopik görüntüleri Şekil 4.11 ile Şekil 4.20’de gösterilmiştir.

Test materyallerinin en yüksek konsantrasyonları ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücrelerinin mikroskop görüntüleri incelendiğinde test materyallerinin hücre morfolojisinde bir değişiklik yapmadığı gözlenirken inkübasyon süresine bağlı olarak hücre sayısında azalma olduğu tespit edilmiştir. Her test materyalinde aynı durum gözlenmesinin yanı sıra, GD3, GD5, GD7, GD8 ve GD9 ile muamele edilen hücrelerde, en yüksek dozun hücrelerin yüzeye tutunmalarını kontrole göre nispeten azalttığı gözlenmiştir. Bu azalış GD5, GD7 ve GD9 test materyalleri için daha belirgin düzeydedir.

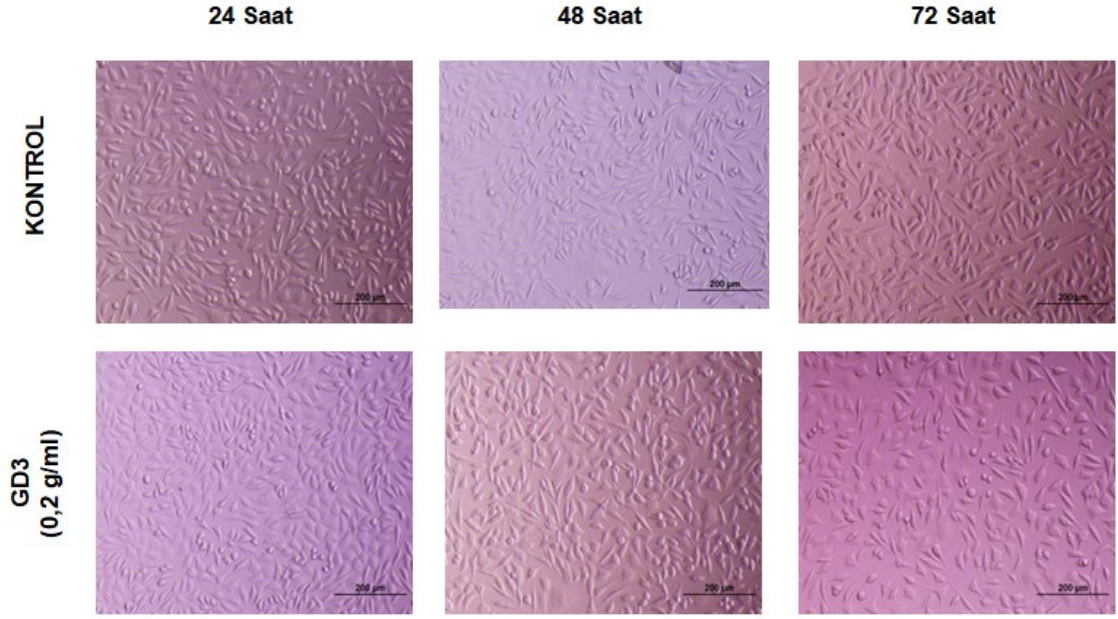
Bunun yanı sıra test sisteminin doğruluğunu teyit edebilmek için deney sistemine pozitif kontrol olarak dahil edilmiş CPT’nin en yüksek konsantrasyonunu ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücrelerinin mikroskop görüntüleri incelendiğinde ise inkübasyon süresine bağlı olarak hücre sayısında kritik düzeydeki azalmalar ve hücrelerin yüzeye tutunmalarındaki azalmanın yanı sıra hücre zarlarındaki bozulma net bir şekilde görülmektedir.



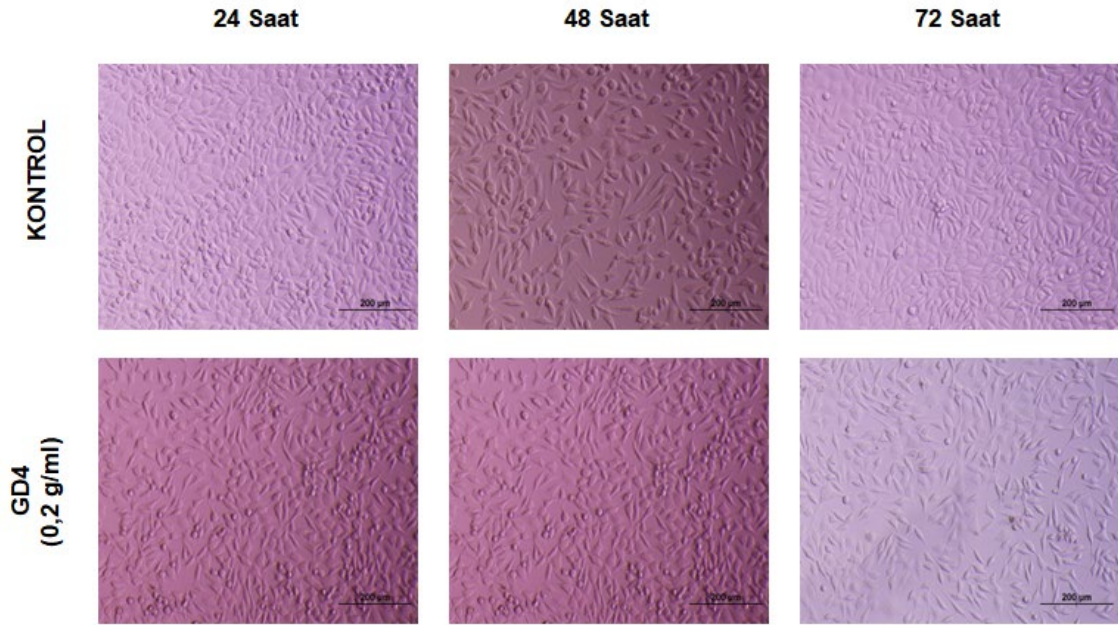
Şekil 4.11. GD1'in en yüksek konsantrasyonu (0,2 g/ml) ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücrelerinin morfolojik görüntüleri



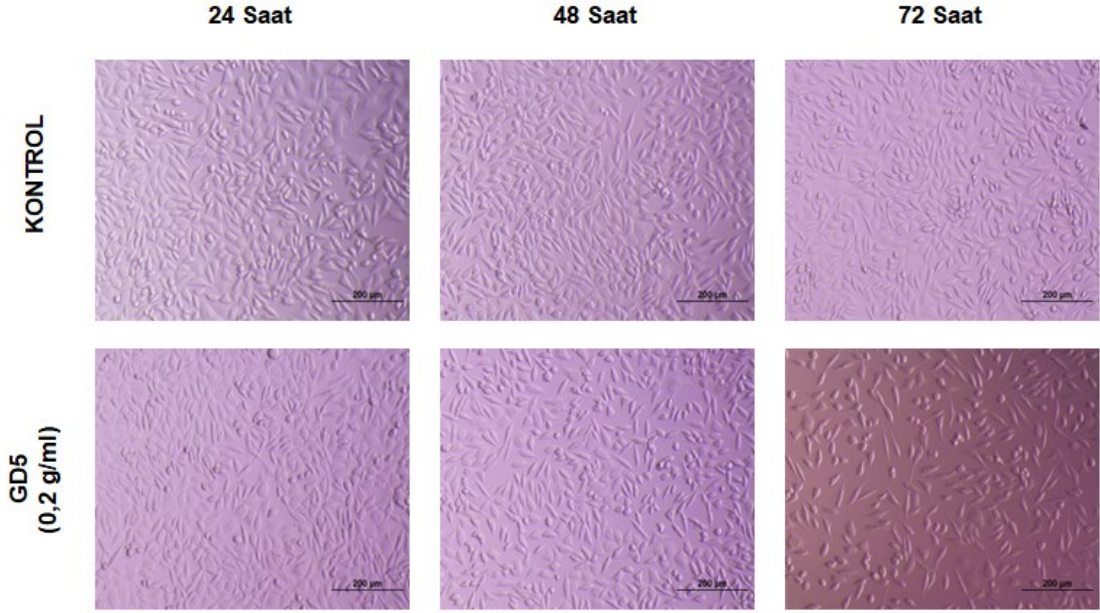
Şekil 4.12. GD2'in en yüksek konsantrasyonu (0,2 g/ml) ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücrelerinin morfolojik görüntüleri



Şekil 4.13. GD3'in en yüksek konsantrasyonu (0,2 g/ml) ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücrelerinin morfolojik görüntüleri



Şekil 4.14. GD4'in en yüksek konsantrasyonu (0,2 g/ml) ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücrelerinin morfolojik görüntüleri



Şekil 4.15. GD5'in en yüksek konsantrasyonu (0,2 g/ml) ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücrelerinin morfolojik görüntüleri



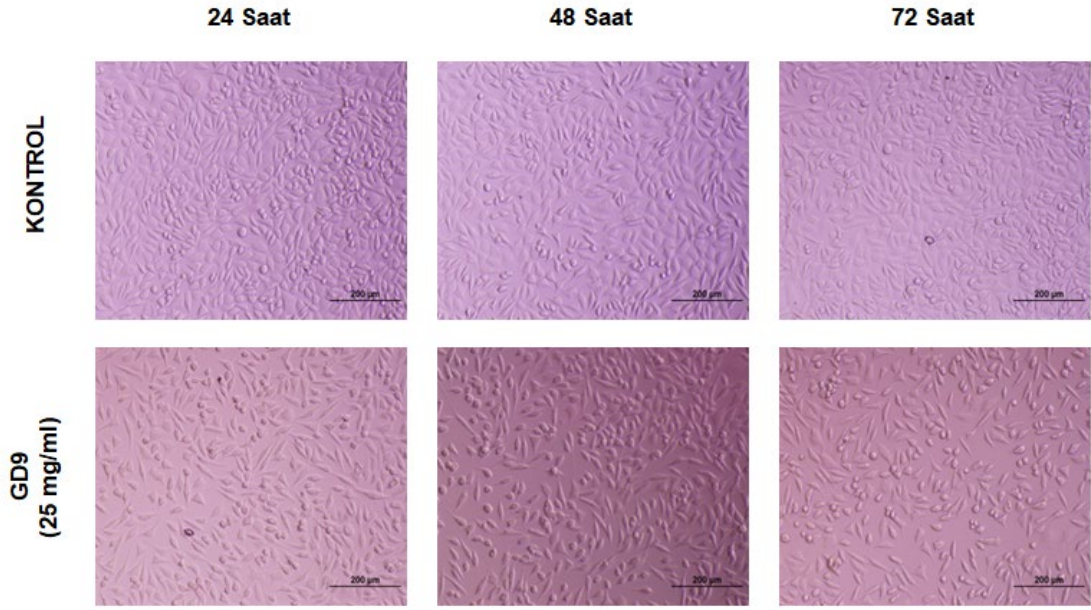
Şekil 4.16. GD6'in en yüksek konsantrasyonu (0,2 g/ml) ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücrelerinin morfolojik görüntüleri



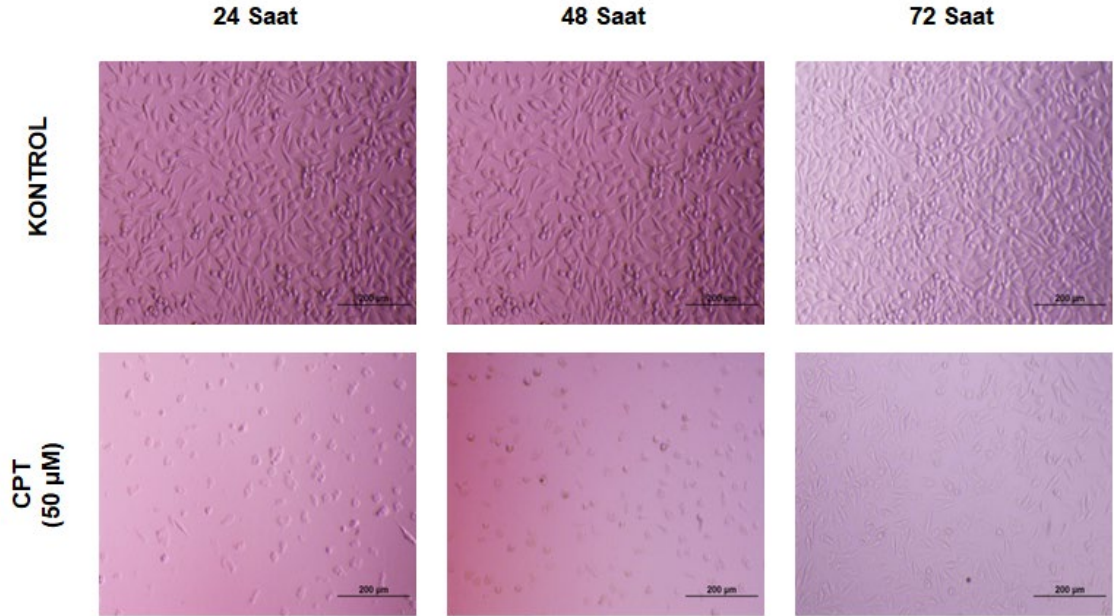
Şekil 4.17. GD7'in en yüksek konsantrasyonu (0,2 g/ml) ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücrelerinin morfolojik görüntüleri



Şekil 4.18. GD8'in en yüksek konsantrasyonu (0,2 g/ml) ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücrelerinin morfolojik görüntüleri



Şekil 4.19. GD9'in en yüksek konsantrasyonu (25mg/ml) ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücrelerinin morfolojik görüntüleri



Şekil 4.20. CPT'nin en yüksek konsantrasyonu (50 µM) ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen L929 hücrelerinin morfolojik görüntüleri

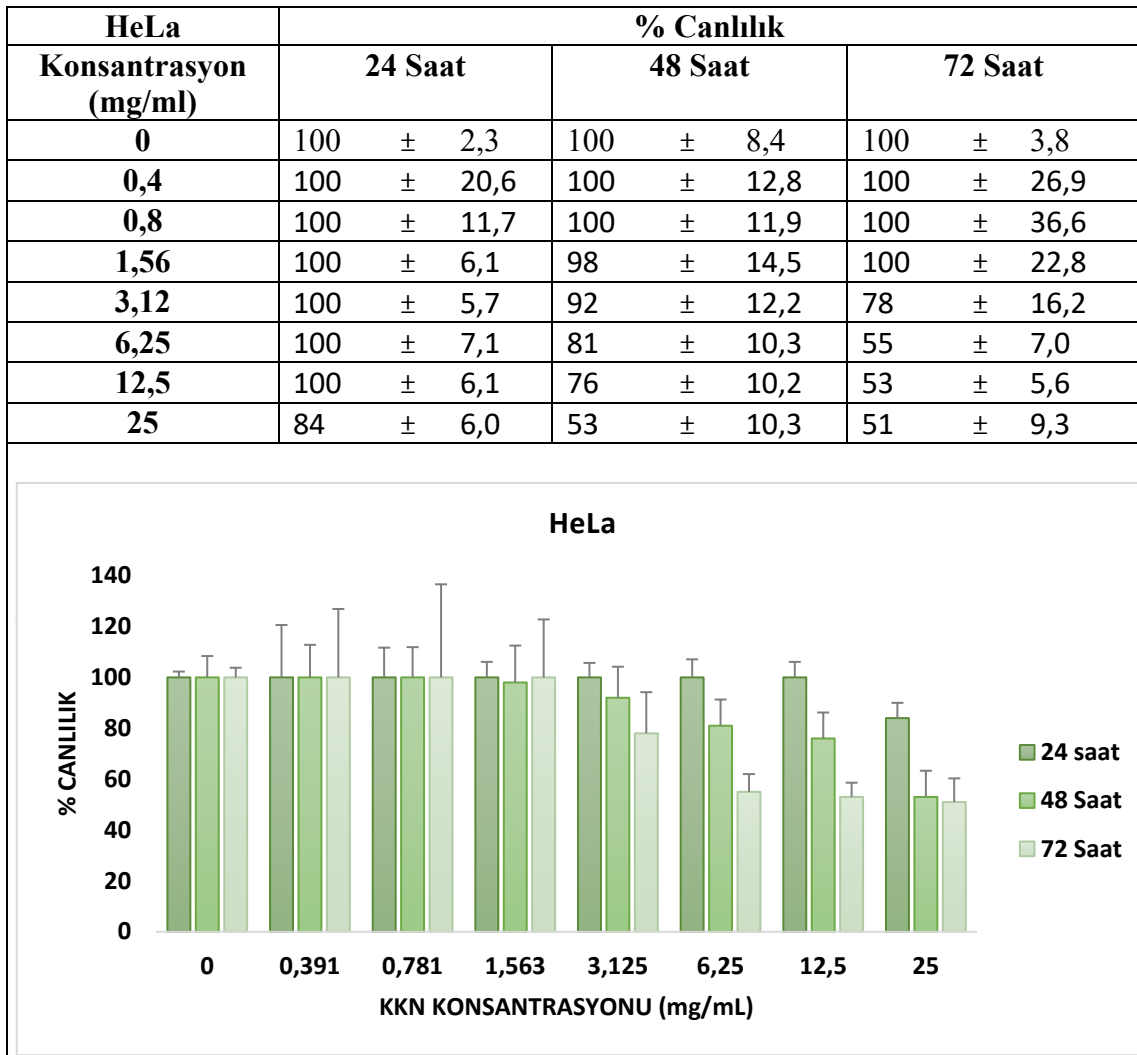
4.3. Karbon Kuantum Noktaların Antikanser Etkilerine ait Sonuçlar

İğde meyvelerinden sentezlenen KKN'lerin (GD9) 5 farklı insan kanseri (HeLa, MCF-7, HT-29, HCT-116 ve U87) hücre hatları üzerindeki *in vitro* antikanser potansiyelleri MTT yöntemi ile araştırılmıştır. GD9'un 5 farklı konsantrasyonu ile hücreler 24, 48 ve 72 saat muamele edilmiş ve her bir kuyucukta canlı kalan hücrelerin % canlılık değerleri hesaplanmış ve doz cevap eğrileri çizilmiştir.

KKN'nin denenen konsantrasyonlarında elde edilen % canlılık değerleri, doz-cevap eğrilerine ait grafikler Şekil 4.21. ile Şekil 4.25. arasında gösterilmiştir.

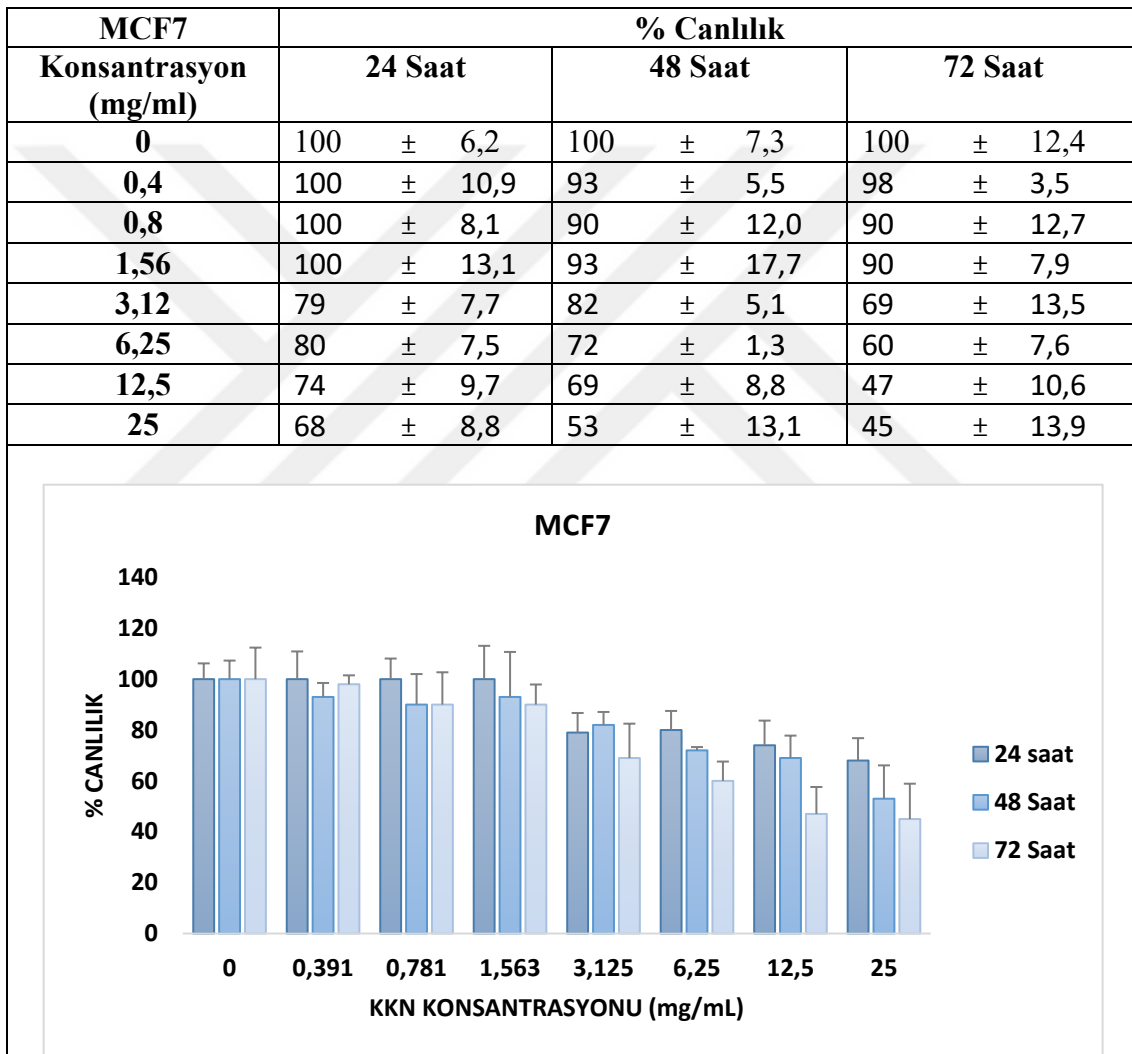
KKN'lerin (GD9) farklı konsantrasyonlarına karşılık gelen % canlılık verileri, kontrol grubuna göre Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile karşılaştırıldığında;

GD9'un HeLa hücreleri üzerinde kullanılan en düşük üç dozunun (0,4, 0,8 ve 1,56 mg/ml) hiçbirinin 24,48 ve 72 saatlik inkübasyon süreleri için % canlılık açısından kontrole göre anlamlı fark yaratmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Bunun yanında 24 saatlik muamele koşullarında anlamlı fark yaratan ilk dozun %16'lık sitotoksik etki ile 25 mg/ml, 48 saatlik muamele koşullarında anlamlı fark yaratan ilk dozun %19'luk sitotoksik etki ile 6,25 mg/ml ve 72 saatlik muamele koşullarında anlamlı fark yaratan ilk dozun %22'lik sitotoksik etki ile 3,12 mg/ml olduğu görülmüştür. Dolayısı ile KKN'nin; bu dozlardan itibaren HeLa hücrelerinde hem doz hem de zaman bağımlı olarak sitotoksik etki gösterdiği belirlenmiştir. 25 mg/ml KKN ile muamele edilen HeLa hücrelerinde canlılığın 24 saatlik periyotta %16, 48 saatlik periyotta %47 ve 72 saatlik periyotta %49 oranında düştüğü saptanmıştır ($p<0,05$).



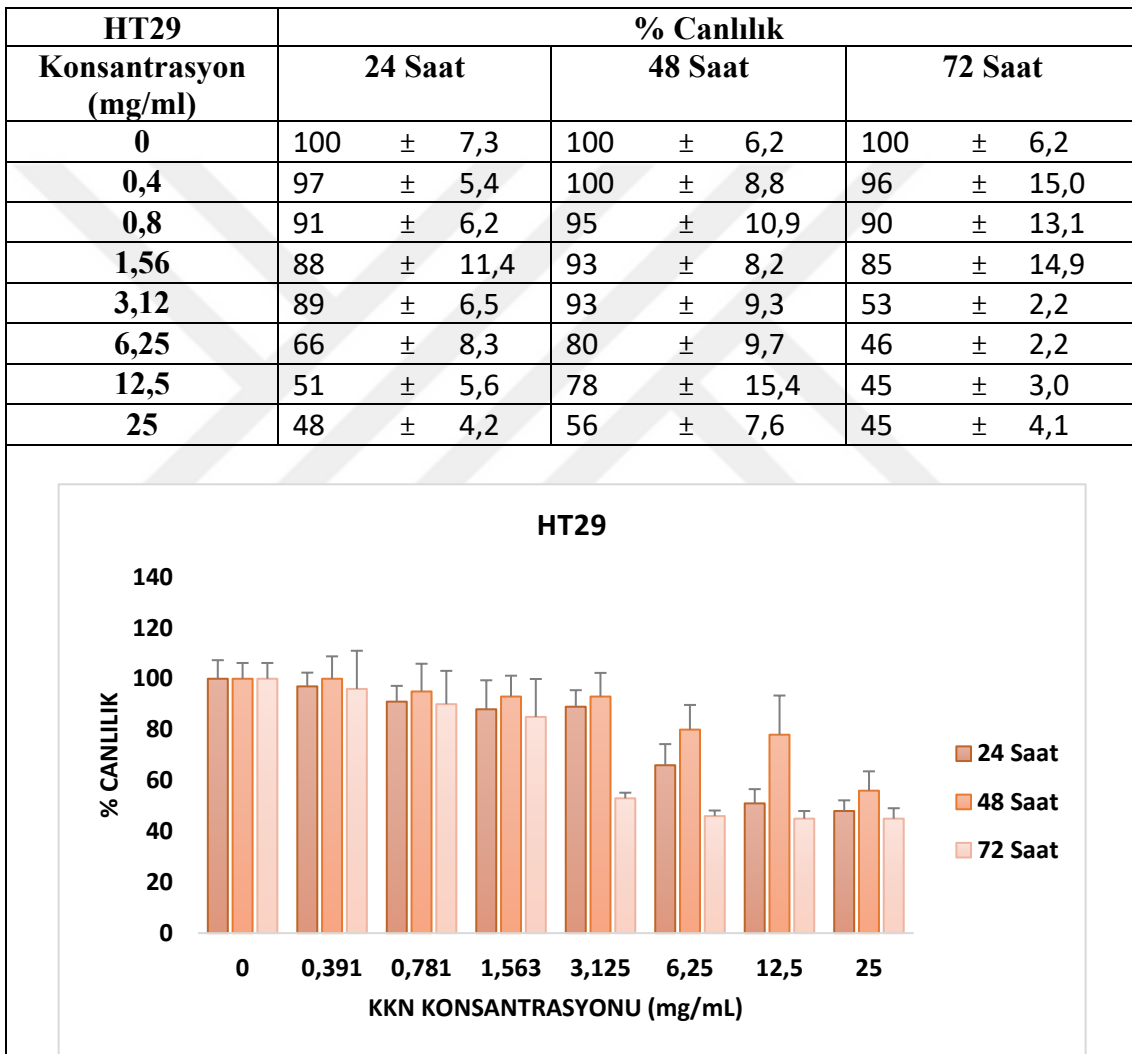
Şekil 4.21. GD9 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen HeLa hücrelerine ait MTT testi sonuçları

GD9'un MCF-7 hücreleri üzerindeki; 24,48 ve 72 saatlik muamele sürelerinin herbiri için % canlılık açısından kontrole göre belirgin bir şekilde anlamlı fark yaratan ilk dozun 3,12 mg/ml olduğu görülmüştür. Bu dozda KKN sırası ile 24 saatte %21, 48 saatte %18 ve 72 saatte %31 oranında MCF-7 hücrelerinde sitotoksik etki gösterdiği görülmüştür. KKN'nin zamana bağlı olarak sitotoksik etki göstermeye başladığı ilk dozunun ise 1,56 mg/ml olduğu belirlenmiştir. 25 mg/ml KKN ile muamele edilen MCF-7 hücrelerinde canlılığın 24 saatlik periyotta %32, 48 saatlik periyotta %47 ve 72 saatlik periyotta %55 oranında düştüğü saptanmıştır ($p<0,05$).



Şekil 4.22. GD9 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen MCF-7 hücrelerine ait MTT testi sonuçları

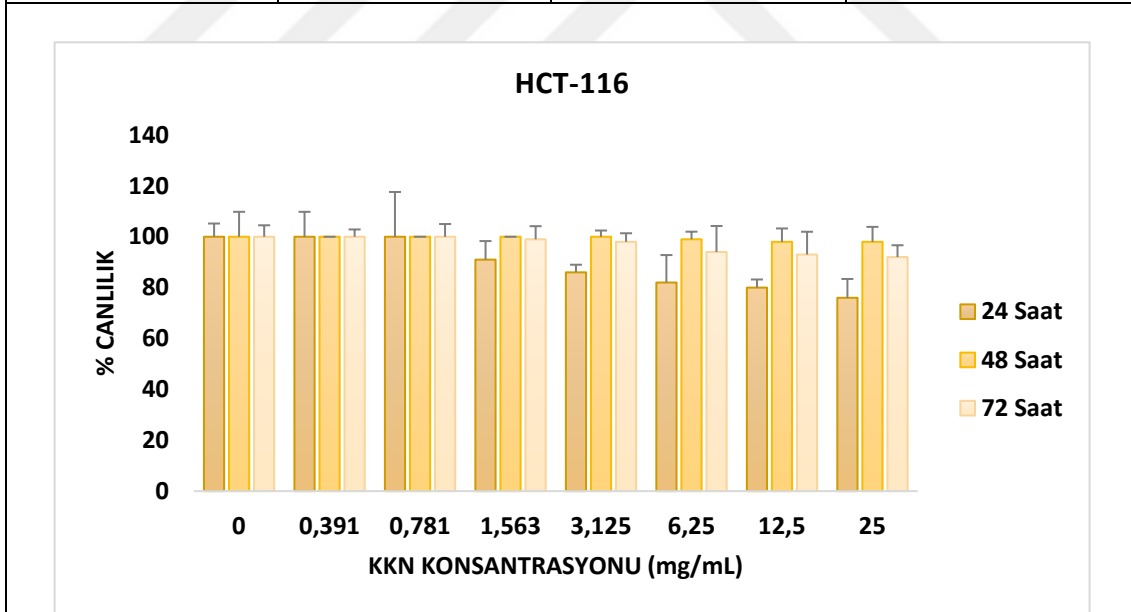
GD9'un HT-29 hücreleri üzerindeki % canlılık açısından kontrole göre belirgin bir şekilde anlamlı fark yaratan ilk dozun; 24 ve 72 saatlik uygulama süresinde 0,8 mg/ml ve 48 saatlik uygulama süresinde ise 6,25 mg/ml olduğu görülmüştür. Bu süreler içinde anlamlı farklılığı yaratan ilk dozdan itibaren KKN'nin HT-29 hücreleri üzerinde doz bağımlı sitotoksik etki yaptığı bulunmuştur. 25 mg/ml KKN ile muamele edilen HT-29 hücrelerinde canlılığın 24 saatlik periyotta %52, 48 saatlik periyotta %44 ve 72 saatlik periyotta %55 oranında düştüğü saptanmıştır ($p<0,05$).



Şekil 4.23. GD9 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen HT-29 hücrelerine ait MTT testi sonuçları

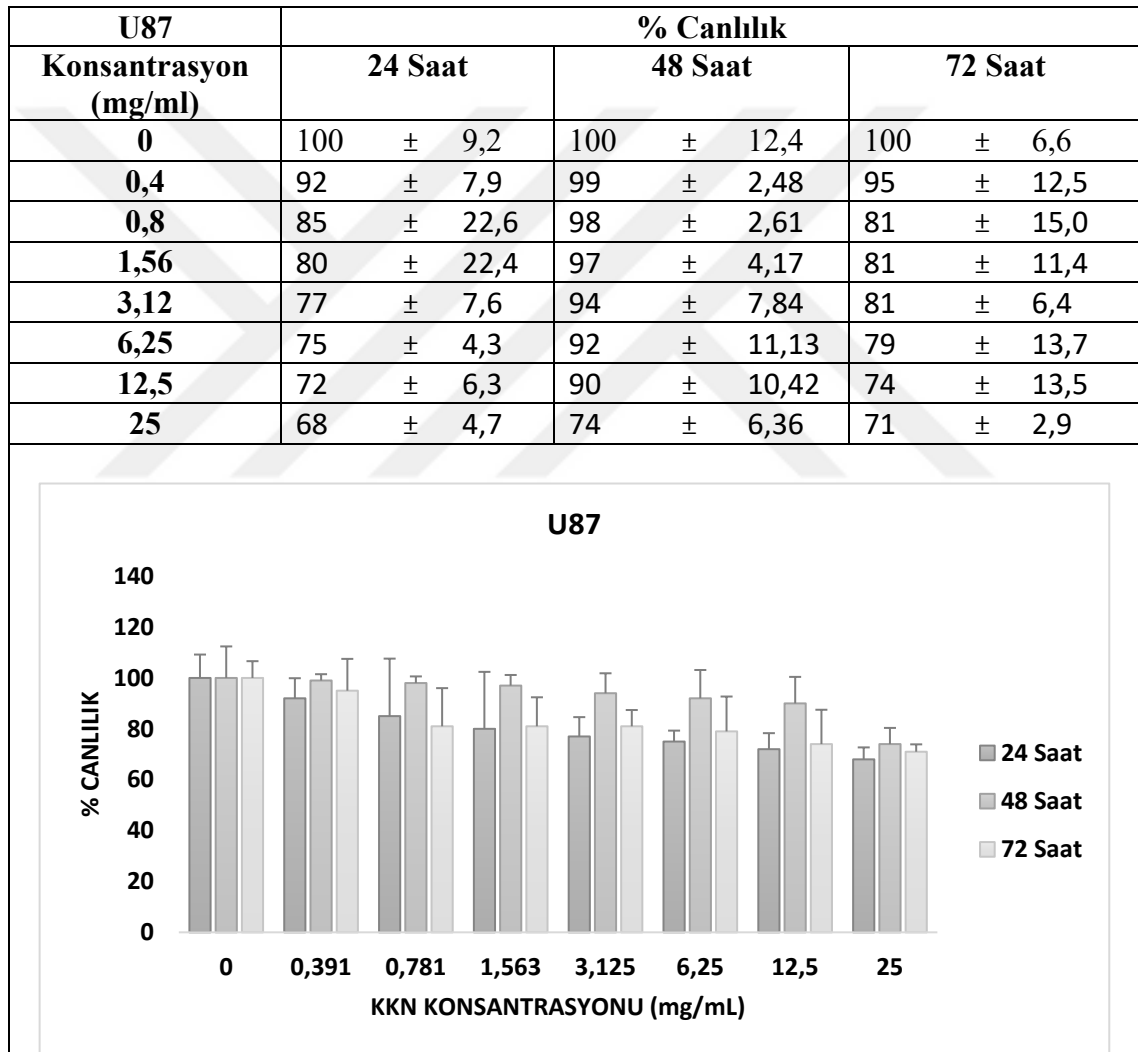
GD9'un HCT-116 hücreleri üzerindeki % canlılık açısından kontrole göre belirgin bir şekilde anlamlı fark yaratan ilk dozun; 24 saatlik uygulama süresinde 1,56 mg/ml olduğu görülmüşken ($p < 0,05$), 48 ve 72 saatlik periyotlarda denenen hiçbir dozun % canlılık üzerinde belirgin bir şekilde anlamlı fark yaratmadığı saptanmıştır ($p \geq 0,05$). 25 mg/ml KKN ile muamele edilen HCT-116 hücrelerinde canlılığın 24 saatlik periyotta %24, 48 saatlik periyotta %2 ve 72 saatlik periyotta %8 oranında düştüğü saptanmıştır ($p < 0,05$).

HCT-116 Konsantrasyon (mg/ml)	% Canlılık		
	24 Saat	48 Saat	72 Saat
0	100 ± 5,2	100 ± 9,8	100 ± 4,5
0,4	100 ± 9,8	100 ± 0,00	100 ± 2,87
0,8	100 ± 17,6	100 ± 0,00	100 ± 5,00
1,56	91 ± 7,3	100 ± 0,00	99 ± 5,16
3,12	86 ± 3,0	100 ± 2,45	98 ± 3,37
6,25	82 ± 10,8	99 ± 2,99	94 ± 10,23
12,5	80 ± 3,2	98 ± 5,26	93 ± 8,96
25	76 ± 7,4	98 ± 5,88	92 ± 4,66



Şekil 4.24. GD9 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen HCT-116 hücrelerine ait MTT testi sonuçları

GD9'un U87 hücreleri üzerindeki % canlılık açısından kontrole göre belirgin bir şekilde anlamlı fark yaratan ilk dozun; 24 ve 72 saatlik uygulama süresinde 0,8 mg/ml, 48 saatlik uygulama süresinde 12,5 mg/ml olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Bu süreler içinde anlamlı farklılığı yaratan ilk dozdan itibaren KKN'nin U87 hücreleri üzerinde doz bağımlı sitotoksik etki yaptığı saptanmışken zaman bağımlı etkisi değişkenlik göstermektedir. 25 mg/ml KKN ile muamele edilen U87 hücrelerinde canlılığın 24 saatlik periyotta %32, 48 saatlik periyotta %28 ve 72 saatlik periyotta %29 oranında düştüğü saptanmıştır ($p<0,05$).



Şekil 4.25. GD9 ile 24, 48 ve 72 saat muamele edilen U87 hücrelerine ait MTT testi sonuçları

KKN'lerin biyomedikal araştırmalarda dikkat çekici bir şekilde öne çıkmasının temel nedenleri; güçlü floresan özellikleri, biyoyumlulukları, yüzeylerinin kolay fonksiyonelleştirilebilir olması ve görece düşük toksik materyaller olmalarıdır. Bu özellikler sayesinde KKN'ler hücre görüntüleme, ilaç taşıma, biyosensör geliştirme, fotodinamik ve fototermal terapi gibi alanlarda geniş kullanım potansiyeline sahip olduğu bilinmektedir (Feng vd., 2022; Liu vd., 2023). Bununla birlikte, KKN'lerin biyolojik sistemlerdeki güvenlik profilleri kullanılan sentez yöntemine, partikül boyutu ve yüzey yüküne, modifikasyon basamaklarına ve uygulama dozlarına bağılı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (Hu vd., 2021). Literatürde, serbest halde kullanılan KKN'lerin yüksek dozlarda ROS üretimini artırarak sitotoksositeye ve oksidatif DNA hasarına yol açabileceğı bildirilmiştir (Havrdová vd., 2021; Zhao vd., 2018). Bu durumları önlemek amacıyla, son yıllarda immobilizasyon, biyopolimerlerle kompleks oluşturma ve yüzey kaplama gibi stratejiler geliştirilmiş ve böylece biyogüvenlik profili daha güçlü ve kontrollü etkileşim sağlayan nanoyapılar tasarlanabilmektedir (Liu vd., 2023).

Yeşil kimya yöntemleriyle karbon kuantum noktalarının (KKN) üretimi hem çevresel sürdürülebilirlik hem de biyomedikal güvenlik açısından önemli bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Geleneksel sentez yöntemlerinde yüksek sıcaklık, toksik çözücüler veya ağır metaller kullanılırken; bitki kaynaklı yeşil sentez, doğal karbon kaynaklarından yararlanarak çevre dostu, düşük maliyetli ve biyoyumlu nanoyapıların elde edilmesine imkân sağlamaktadır (Bhavikatti vd., 2024; Wen vd., 2023).

Literatür verilerine göre; *Elaeagnus angustifolia* L. meyvesi, polifenoller, flavonoidler, organik asitler ve vitaminler açısından zengin olup bu doğal içerikler KKN'lerin yüzeyine fonksiyonel gruplar kazandırarak biyolojik aktivitelerini artırdığı bilinmektedir. İğde meyvesi; antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser ve bağışıklık güçlendirici özellikleri ile öne çıkmaktadır. Çekirdek yağı ise oleik ve linoleik asitler ile β -sitosterol bakımından zengin olup kardiyovasküler koruma ve kolesterol düzenleyici etki sağlamaktadır (Azmat vd., 2025; Fakı vd., 2022). Yaprak ve çiçek ekstraktları fenolik ve flavonoid içerikleri sayesinde güçlü antioksidan, antimikrobiyal ve sinir sistemi destekleyici etkilere sahiptir (Ishaqat vd., 2018; Fouzat vd., 2022). Literatürde çoğunlukla meyve eti ve yaprakların kullanıldığı çalışmalar bulunmakla birlikte, çekirdeğin düşük nem ve pigment içeriğı sentez sırasında yan ürün oluşumunu azaltarak daha stabil, grafitik özelliklere sahip KKN üretimini kolaylaştırmaktadır. Ghereghlou ve arkadaşlarının 2021 yılında yapmış oldukları çalışmalarında, iğde meyvesinden hidrotermal yöntemle sentezledikleri KKN'lerin %16,8 kuantum verimine sahip olduğunu ve tartrazin

sensörlerinde yüksek hassasiyet sunduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde, Ghaibullah ve arkadaşlarının 2024 yılında yapmış oldukları çalışmalarında, mikrodalga yöntemiyle ürettikleri iğde kökenli KKN'lerin cam ve kitosan mikroküreler üzerine immobilize edilmesiyle antibakteriyel etkinin güçlendiğini göstermişlerdir. Zarban ve arkadaşlarının 2023 yılında yapmış oldukları çalışmalarında iğde ekstraktı ile modifiye edilmiş nano hidroksiapatitlerin MCF-7 meme kanseri hücrelerinde proliferasyonu baskıladığını ve apoptozu artırdığını rapor etmişlerdir. Elde edilen bulgular, yeşil sentezle iğde meyvelerinden üretilen nanoyapıların, biyomedikal uygulamalarda işlevsellik ve güvenilirlik açısından umut verici platformlar sunmaktadır.

Bu tez çalışmasında, *Elaeagnus angustifolia* L. (iğde) meyvesinden yeşil sentez yöntemiyle elde edilen KKN'lerin, cam ve kitosan mikroküreler üzerine immobilize edilmesiyle oluşturulan nanoyapıların sitotoksik ve mutajenik özellikleri kapsamlı olarak değerlendirilmiştir. Ames testi sonuçları, cam ve kitosan mikrokürelerin farklı yüzey modifikasyonları ve KKN immobilizasyonu sonrasında mutajenik potansiyel taşımadığını ortaya koymuştur. GD1–GD8 gruplarında hem TA98 hem de TA100 suşlarında mutajenite indeksinin (MI) 1'in altında kalması ve doz artışına bağlı anlamlı bir yükseliş gözlenmemesi bu durumu desteklemektedir. Pozitif kontrollerin (sodyum azid, danomisin) beklenildiği üzere yüksek koloni artışı oluşturması, yöntemin geçerliliğini teyit etmiştir. Buna karşılık, yalnızca serbest KKN'lerin değerlendirildiği GD9 grubunda TA100 suşunda yüksek dozlarda (2500 µg/plak) koloni sayısında azalma saptanmış; bu bulgu mutajeniteden çok doz bağımlı sitotoksikite veya antiproliferatif etki olasılığına işaret etmiştir. Aynı KKN'lerin cam ve kitosan yüzeylere immobilize edildiği GD5 ve GD8 gruplarında ise benzer bir etkinin gözlenmemesi, immobilizasyonun güvenlik profilini artırdığını ve serbest nanoyapıların doza bağlı risklerini dengelediğini göstermiştir. Çalışmanın literatürle uyumlu ve ayrışan yönleri bulunmaktadır. Uyumlu yönlerinden birincisi, silika/cam yüzeylerin hidroksillenmesi ve APTES ile aminlendirilmesi gibi yüzey modifikasyonlarının genellikle ek bir genotoksik yük getirmediğinin literatürde belirtilmiş olmasıdır (Shakeri vd., 2019); GD2–GD3 bulguları bu durumu desteklemektedir. İkinci olarak, kitosan mikrokürelerin biyoyumlu yapısı ve çapraz bağ sonrası stabilitesinin artması, GD6–GD7'nin mutajenik olmaması ile örtüşmektedir. Üçüncü olarak ise, KKN'lerin yüksek dozlarda hücre canlılığını azaltabileceği yönündeki literatür bulguları (Havrdová vd., 2021) GD9 grubundaki azalmayla paralellik göstermektedir. Ayrışan katkı ise, pek çok çalışma yalnızca KKN veya AgNP gibi nanoyapıların tekil etkilerini rapor ederken, bu tezde aynı malzemenin

farklı yüzey kimyaları ve fonksiyonelleştirme kademelerinde yan yana karşılaştırılmasıyla yüzey mühendisliği ve biyogüvenlik çıktıları arasındaki ilişkinin netleştirilmiş olmasıdır. Bu yaklaşım klinik uygulamalar için kritik bir önem arz etmektedir.

Sonuçlar uygulamaya yansıtılması durumundaki öngörümüz ise; KKN-immobilize cam ve kitosan mikrokürelerin mutajenite göstermemesi, uzun süreli temas gerektiren ilaç salım sistemleri, yara örtüleri ve implant kaplamaları için güvenlik açısından avantaj sağlayabileceği yönündedir. Aminlendirilmiş ve çapraz bağlı cam yüzeylerin güvenli profili, antikor ve enzim immobilizasyonu gerektiren biyosensörlerde uzun dönem kullanım için olumlu görülmektedir. Ayrıca, serbest nano yapılar yerine immobilize formatların tercih edilmesi, hedefe özgü işlevin korunmasına ve istenmeyen hücresel etkilerin azaltılmasına olanak vermektedir. Bununla birlikte, çalışmanın sınırlılıkları da göz ardı edilmemelidir. Ames testi bakteriyel bir model olduğundan, memeli hücrelerinde DNA hasarı ve kromozomal stabiliteye ilişkin sonuçlar doğrudan değerlendirilememektedir. Serbest KKN gruplarında geniş bir doz aralığı test edilmiş olsa da immobilize sistemlerde yüzeyden parçacık kopması veya salım kinetiği ölçülmemiştir. Ayrıca yalnızca akut maruziyet senaryoları değerlendirilmiş olup kronik veya tekrarlı maruziyet koşulları araştırılmamıştır. Bu çalışmanın sonuçları, immobilize edilmiş KKN'lerin serbest formlara kıyasla daha güvenli bir biyomedikal profil sunduğunu ortaya koymakla birlikte, gelecekte yapılacak araştırmalar için yeni açılımlar önermektedir. Öncelikle, genotoksisite değerlendirmelerinin yalnızca Ames testi ile sınırlı kalmaması, Comet testi, mikronükleus testi, kromozomal aberasyonlar ve epigenetik değişimlerin de incelendiği çok katmanlı bir yaklaşımın benimsenmesi gerekli olduğu düşünülmektedir.

Tez çalışmamız kapsamında, GD9'un HeLa, MCF-7, HT29, HCT-116 ve U87 hücreleri üzerindeki, antikanser etkileri de incelenmiş olup elde ettiğimiz verileri her bir hücre hattı özelinde ayrı ayrı değerlendirmelerimiz bulunmaktadır. GD9'un HeLa serviks adenokarsinom hücreleri üzerindeki etkilerine bakacak olursak, farklı konsantrasyon ve sürelerde değerlendirilmiş olup, elde edilen sonuçların doza ve zamana bağlı sitotoksik bir etki ortaya koyduğunu görmekteyiz. Düşük dozlarda (0,4–1,56 mg/mL) anlamlı bir canlılık azalması gözlenmezken, orta ve yüksek dozlarda ($\geq 6,25$ mg/mL) özellikle 48. ve 72. saatlerde belirgin bir hücre ölümünün gerçekleştiği tespit edilmiştir. IC₅₀ değerlerinin zamanla düşmesi (24 saatte >25 mg/mL iken, 72 saatte 6–10 mg/mL'ye kadar azalması), GD9'un etkisinin gecikmeli ancak güçlü bir şekilde aktivede olduğunu göstermektedir.

Bu bulgular, GD9'un oksidatif stres birikimi, DNA hasarı veya apoptoz üzerinden zaman bağımlı bir mekanizma ile sitotoksiste oluşturabileceğini düşündürmektedir. Elde edilen sonuçlar, literatürdeki diğer bitki kaynaklı KKN'lerle yapılan çalışmaların bulgularıyla uyumlu olduğu görülmektedir. Örneğin Xu ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptıkları çalışmada, çay yaprağı türevli KKN'lerin ROS aracılı apoptoz oluşturduğunu bildirmişlerdir. Ancak pek çok çalışmada saf KKN'lerin doğrudan sitotoksitesinin sınırlı olduğu rapor edilmiştir. Fahmi ve arkadaşlarının 2018 yılında yapmış oldukları çalışmada, bambu yaprağından elde edilen KKN'lerin doksorubisin ile yüklenmesi sonrası etkisinin arttığını, Raypah ve arkadaşlarının ve Yang ve arkadaşlarının 2022 yılında yapmış oldukları iki ayrı çalışmada ise hidrotermal yöntemle sentezlenen bitki türevli KKN'lerin 24 saatlik maruziyette HeLa ve MCF-7 hücrelerinde $\geq 85\%$ canlılığı koruduğunu belirtmişlerdir. Bu durum, saf KKN'lerin biyoyumlu fakat tek başına zayıf antikanser ajanlar olduğunu, esas etkinin ilaç taşıma, konjugasyon veya fotodinamik/fototermal stratejilerle güçlendirildiğini göstermektedir. Benzer şekilde Li ve arkadaşlarının 2014 yılında yapmış oldukları çalışmada ise, zencefil kaynaklı KKN'lerin HepG2 hücrelerinde güçlü etki gösterirken HeLa üzerinde sınırlı etki oluşturduğunu bildirmişlerdir. Yakın zamanda yapılmış olan Mathur ve arkadaşlarının 2025 yılındaki çalışmalarında ise limon türevli KKN'leri kurkuminoid ve MTX ile konjuge ederek pH-duyarlı salım sistemlerinde, serbest ilaca kıyasla daha düşük erken toksisite fakat uzun vadede daha etkin bir yanıt elde edildiğini göstermişlerdir. Bu farklılıkların altında yatan temel nedene bakacak olursak, HeLa hücrelerinin bilinen dirençli fenotipe sahip olduğu görülmektedir. HPV-18 kaynaklı E6 ve E7 onkoproteinleri, sırasıyla p53 ve Rb tümör baskılayıcılarını inaktive ederek hücre döngüsü kontrolünü ortadan kaldırmakta ve apoptoz sinyallerini baskılamaktadır (Ranasinghe ve McMillan, 2025). Ayrıca yüksek proliferatif kapasite, genetik/epigenetik instabilite, kromozomal düzensizlikler ve çoklu ilaç direnci pompalarının (MDR) etkinliği bu hücrelerin tedavilere toleransını artırmaktadır (Emran vd., 2022). Anti-apoptotik proteinlerin (BCL-2, survivin vb.) aşırı ekspresyonu ve DNA tamir mekanizmalarının aktifliği de bu dirençli fenotipi güçlendirmektedir (Vogler vd., 2025). Son yıllarda yapılan araştırmalar, p53 inaktivasyonunun yalnızca tümör baskılayıcı kaybı ile sınırlı olmadığını, aynı zamanda HER2 aşırı ekspresyonu gibi yeni onkogenik yolları da aktive edebileceğini ortaya koymuştur (Qayoom vd., 2024). Dolayısıyla HeLa hücrelerinde gözlenen direnç, tek bir mekanizmaya değil, çoklu moleküler değişikliklerin birleşimine dayanmaktadır.

Özetle, bu çalışma GD9'un HeLa hücrelerinde düşük dozlarda sınırlı etki, yüksek doz ve uzun süreli maruziyette ise belirgin sitotoksikite ortaya koyduğunu göstermektedir. Bulgular, literatürdeki diğer bitki türevli KKN verileriyle tutarlı olduğu ve HeLa hücrelerinin dirençli biyolojik özellikleri nedeniyle saf KKN'lerin antikanser etkinliğinin sınırlı, ancak ilaç yükleme ve hibrit sistemlerle artırılabilir olduğunu desteklemektedir. Bu nedenle, GD9'un HeLa hücrelerinde gelecekte ilaç taşıma, kombinasyon tedavileri ve fotodinamik/termal yaklaşımlar ile daha etkili bir antikanser stratejiye dönüştürülmesi mümkün görünmektedir.

GD9'un MCF-7 meme adenokarsinom hücrelerindeki etkisine bakacak olursak, GD9'un doz ve zaman bağımlı sitotoksik etki oluşturduğunu ortaya koymuştur. Düşük dozlarda (0,4–1,56 mg/mL) anlamlı bir etki gözlenmezken, 3,12 mg/mL'den itibaren canlılıkta istatistiksel olarak anlamlı azalmalar kaydedilmiştir. Yüksek konsantrasyonlarda (12,5–25 mg/mL) ve uzun süreli (72 saat) maruziyetlerde hücre canlılığının %50'nin altına inmesi, GD9'un gecikmeli fakat güçlü bir sitotoksik etkiye sahip olduğunu göstermektedir. IC₅₀ değerlerinin zamanla düşmesi (24 saatte >25 mg/mL, 48 saatte 20–25 mg/mL, 72 saatte 10–15 mg/mL) bu etkinin progresif ve zamana bağımlı olduğunu desteklemektedir. MCF-7 hücrelerinin östrojen reseptör (ER) pozitif fenotipi, anti-apoptotik proteinlerin (ör. BCL-2) yüksek ekspresyonu ve hormon bağımlı proliferatif özellikleri, düşük dozlara karşı direnç geliştirmelerini açıklamaktadır (Gökşen Tosun ve Kaplan, 2025; Viedma-Rodríguez vd., 2014). Ancak yüksek dozlarda ve uzun inkübasyon sürelerinde gözlenen güçlü sitotoksikite, GD9'un muhtemelen ROS üretimi, mitokondriyal membran potansiyel kaybı, DNA hasarı ve apoptoz aktivasyonu gibi mekanizmalar üzerinden etki ettiğini düşündürmektedir. Literatürde doğrudan iğde (*Elaeagnus angustifolia*) kaynaklı KKN'lerin MCF-7 hücrelerinde test edildiğine dair bulgu bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu çalışmanın özgün yönü iğdeden sentezlenen KKN'lerin MCF-7 hücrelerinde ilk kez değerlendirilmiş olmasıdır. Bununla birlikte, iğdeden türetilen diğer biyomalzemelerin (ör. nano-hidroksiapatit-iğde, iğde ekstraktı-doksorubisin kombinasyonu) MCF-7 proliferasyonunu baskıladığı bildirilmiştir (Zarban vd., 2023). Bu veriler, iğdenin antikanser potansiyelini desteklemekte ve GD9 ile elde edilen sonuçlarla örtüşmektedir. Bitki kaynaklı KKN'lerin MCF-7 hücrelerindeki etkileri, sentez kaynağına ve yüzey fonksiyonlarına bağlı olarak farklılık göstermektedir. Örneğin, Ghaibullah ve arkadaşlarının 2024 yılında yapmış oldukları çalışmada, ceviz yağı türevli KKN'lerin MCF-7 ve PC-3 hücrelerinde belirgin sitotoksikite oluşturduğu ve

apoptozu tetiklediği bildirilmişlerdir. Buna karşılık, Mathur ve arkadaşlarının 2025 yılında yapmış oldukları çalışmada ise, limon kaynaklı N-doplu KKN'lerin biyoyoumlu olduğu, 2 mg/mL konsantrasyonda 24 saatlik inkübasyon sonrasında MCF-7 hücre canlılığının yaklaşık %88 oranında korunduğu rapor edilmiştir. Benzer şekilde Fahmi ve arkadaşlarının 2018 yılındaki çalışmalarında bambu bitkisini kullanması ve Raypah ve arkadaşlarının 2022 yılındaki çalışmalarında moringa bitkisini kullanarak elde ettikleri KKN'lerin de düşük sitotoksositeye sahip olduğu ve kısa süreli uygulamalarda hücre canlılığını büyük ölçüde koruduğu raporladıkları görülmektedir. Öte yandan, Li ve arkadaşlarının 2014 yılında yapmış oldukları çalışmalarında ise, zencefil (*Zingiber officinale*) türevli KKN'lerin MCF-7 hücrelerinde belirgin sitotoksosite oluşturduğu, ancak hücre tipine bağlı olarak farklı etkiler sergileyebildiği göstermişlerdir. Diğer taraftan Bhattacharjee ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptıkları çalışmalarında ise karbon noktalarının gümüş nanopartiküllerle hibritleştirilmesiyle elde edilen KN@AgNP yapılarının reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini artırarak sitotoksositeyi güçlendirdiği, Yang ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptıkları çalışmada ise, folat ile fonksiyonelleştirilmiş bitki türevli KKN'lerin ise düşük toksisiteye sahip olduğu, çoklu floresans özellik gösterdiği ve özellikle biyogörüntüleme ile ilaç taşıma sistemlerinde kullanılabileceklerini raporladıkları görülmektedir. Genel olarak değerlendirildiğinde, GD9'un MCF-7 hücrelerinde elde edilen etkileri, bitki türevli KKN'lerin literatürde bildirilen profilleriyle uyumlu olduğu ve saf KKN'lerin çoğunlukla sınırlı doğrudan sitotoksositeye sahip oldukları görülürken, yüzey fonksiyonelleştirme (ör. folat konjugasyonu), hibrit yapılar (ör. KN@AgNP) veya ilaç yükleme (ör. doksorubisin, MTX) stratejileri ile terapötik etkinlik artırılabilirliği de görülmektedir. Bu nedenle GD9'un da gelecekte özellikle kombinasyon tedavileri, hedeflendirilmiş ilaç salım sistemleri ve ROS-temelli yaklaşımlar ile daha güçlü bir antikanser ajan haline gelebileceği öngörülmektedir.

Tez çalışmamız kapsamında, GD9 materyalinin kolon adenokarsinom hücreleri üzerindeki etkileri de değerlendirilmiş olup iki farklı hücre hattı arasında belirgin farklılıklar olduğu ortaya koyulmuştur. HT-29 hücrelerinde GD9 güçlü ve zamanla artan sitotoksosite oluştururken, HCT-116 hücrelerinde anlamlı bir toksik etki gözlenmemiştir. HCT-116 hücrelerinde düşük dozlarda (0,4–1,56 mg/mL) canlılık oranları %100'e yakın olduğu gözlenmiş olup, orta dozlarda (3,12–12,5 mg/mL) 24 saatte %80–86'ya gerilese de 48 ve 72 saatlik maruziyetlerde canlılığın yeniden %93–100 seviyelerine çıktığı

görülmüştür. En yüksek konsantrasyonda (25 mg/mL) bile hücre canlılığı 24 saatte %76'ya, 48 saatte %98'e ve 72 saatte %92'ye düşmüştür. IC₅₀ değerlerinin tüm zaman noktalarında >25 mg/mL bulunması, GD9'un HCT-116 hücrelerinde inhibitör etki göstermediğini ortaya koymaktadır. Buna karşın HT-29 hücrelerinde 3,12 mg/mL'den itibaren sitotoksosite başlamış, 72. saatte bu dozda canlılık %53'e, 6,25–25 mg/mL aralığında ise %45 düzeyine kadar düşmüştür. IC₅₀ değerlerinin 72. saatte 3–6 mg/mL'ye kadar gerilemesi, GD9'un HT-29 hücrelerinde direnç mekanizmalarını aşabildiğini göstermektedir. İki hücre hattı arasındaki bu farklılığın temelinde, moleküler düzeyde çeşitli biyolojik özellikler yer almaktadır. Öncelikle, p53 gen durumu kritik bir belirleyici olduğunu düşünmekteyiz. HT-29 hücreleri p53 mutasyonu taşımaktadır (örneğin R273 mutasyonu) ve bu mutasyon, p53'ün tümör baskılayıcı işlevini bozarak DNA hasarına karşı apoptoz mekanizmalarının etkinliğini azaltabildiği raporlanmıştır(Hassin vd., 2022). Bu bağlamda, GD9'un indüklediği reaktif oksijen türleri (ROS) ve mitokondriyal stres, HT-29 hücrelerinde onarılamaz hasara ve hızlı hücre ölümüne yol açmaktadır (Li vd., 2018). Buna karşın, HCT-116 hücreleri vahşi tip p53 içerdiğinden, DNA hasarı oluştuğunda hücre döngüsünü durdurarak onarım yollarını aktive edebilir ve böylece hücre ölümü yerine onarımı tercih edebilir (Lobachevsky vd., 2021). Bu farklılık, HT-29 ve HCT-116 hücrelerinin GD9'a karşı farklı tolerans göstermesini açıklamaya yardımcı olabilir. Bu durumda, genetik stabilite de önemli bir rol oynar. HT-29 hücreleri kromozomal instabilite (aneuploidiler, yapısal kromozom değişimleri) eğilimi gösterebilir, bu da onları dış uyarılara karşı daha duyarlı hale getirebilir (Papaccio vd., 2025). Öte yandan, HCT-116 hücreleri mikrosatellit instabilitesi (MSI-High) fenotipine sahiptir; bu durum, bazı tedavilere direnç geliştirme ile ilişkili olabilmektedir(Ahmed vd., 2013). Ayrıca, çoklu ilaç direnç (MDR) pompaları da bu farklılığın önemli bir bileşeni olabilir(Mengistu vd., 2024). Nanopartiküllerin veya ilaçların hücre dışına pompalanmasını sağlayan ATP-bağımlı taşıyıcılar (örneğin ABC ailesi proteinleri) bazı hücre hatlarında daha aktif olabilir (Xiao vd., 2021). Nanoteknoloji alanında yapılan çalışmalar, nanoparçacıklı taşıyıcıların MDR'yi aşmak için optimize edildiğini ve MDR pompalarının engellendiğini göstermektedir (örneğin nanoparçacıkların hücre içi tutulumu artırılarak ilaç direnç mekanizmalarının atlatılması)(Park vd., 2025). Bu bağlamda, HCT-116 hücrelerinde MDR pompalarının daha etkin çalışması, GD9'un hücre içi birikimini sınırlandırabilirken, HT-29 hücrelerinde bu pompaların daha az aktif olması, GD9'un daha yüksek içselleştirme ve toksisite oluşturmaya katkı sağlayabilir. Son olarak, hücre yüzeyi özellikleri ve nanoparçacık alım kapasitesi de farklılık

yaratabilir. Literatürde, kolorektal kanser hücrelerinde kullanılan nanoparçacıklı sistemlerde hücre hattına özgü içselleştirme farklılıkları gözlemlenmiştir. Örneğin, nano ilaç sistemleri HT-29 hücrelerine yönlendirildiğinde, yüzey modifikasyonu (örneğin folat, RGD ligandı) kullanılarak hücre içselleştirme ve hedefleme kabiliyeti artırılabilmiştir (Soe vd., 2019). Ayrıca, nanoparçacıkların yükü, boyutu ve yüzey kimyası gibi parametrelerin hücre içselleştirme kinetiğini önemli ölçüde etkilediği birçok çalışmada rapor edilmiştir (Zhang vd., 2018). Bu bağlamda, HT-29 hücrelerinin nanoparçacıkları HCT-116'ye kıyasla daha etkin içselleştirme kapasitesine sahip olması, GD9'un toksik etkisinin hücre içi birikimi açısından avantaj sağlayabilir. Literatür bulguları da bu sonuçları desteklemektedir. Arkan ve arkadaşları 2018 yılında yapmış oldukları çalışmada, ceviz yağı kaynaklı karbon kuantum noktalarının HT-29 hücrelerinde güçlü sitotoksikite oluşturduğunu rapor etmişlerdir. Wang ve arkadaşlarının 2021 yılında yapmış oldukları çalışmada, HCT-116 hücrelerinde karbon noktalarının yalnızca sınırlı düzeyde toksisite gösterdiğini ve IC₅₀ değerlerinin yüksek kaldığını bildirmiştir. Najafi ve arkadaşları ise 2025 yılındaki çalışmalarında, *Rhododendron luteum* kaynaklı karbon noktalarının HCT-116 hücrelerinde belirli koşullarda apoptozu tetikleyebildiğini ortaya koyarken, Kumar ve arkadaşlarının 2023 yılındaki çalışmalarına göre de yeşil sentezli karbon noktalarının kolon kanseri hücrelerinde ROS aracılı apoptozu indüklediğini ancak etkinliğin hücre tipine bağlı olarak değiştiğini vurguladıkları görülmektedir. Genel olarak değerlendirildiğinde, GD9'un HT-29 hücrelerinde güçlü sitotoksik etki göstermesi, bu hücrelerin p53 mutasyonu, kromozomal instabilite, zayıf onarım mekanizmaları ve yüksek nanoparçacık alım kapasitesi ile açıklanabilmektedir. HCT-116 hücreleri ise vahşi tip p53 aracılığıyla DNA onarım mekanizmalarını etkin kullandığı, MDR pompalarıyla GD9'un hücre içi birikimini sınırladığı ve böylece dirençli bir fenotip sergilediği görülmektedir. Bu farklılıklar, GD9'un terapötik etkinliğinin hücre tipi ve genetik arka planla yakından ilişkili olduğunu göstermekte ve hedeflenmiş, hücreye özgü stratejilerin geliştirilmesinin önemini vurgulamaktadır.

U-87 hücre hattı, glioblastoma multiforme (GBM) kökenli olup, kanser biyolojisi araştırmalarında yaygın kullanılan bir model sistemdir. Bu hücreler, yabanıl tip p53 taşımakla birlikte PTEN mutasyonu, EGFR amplifikasyonu ve yüksek migrasyon/invazyon kapasitesi gibi genetik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Ayrıca gelişmiş DNA onarım mekanizmaları nedeniyle, tedavilere karşı dirençli bir

fenotip sergilerler. Klinik açıdan değerlendirildiğinde, U-87 hücreleri kemoterapi ve radyoterapiye karşı dirençli davranışları ile dikkat çekmektedir. Kan-beyin bariyerini taklit eden modellerde kullanılabilmesi, glioblastomanın klinikteki tedaviye direnç sorununu yansıtan önemli bir avantaj sağlamaktadır. Bu nedenle U-87 hücre hattı hem temel biyoloji araştırmalarında hem de terapötik stratejilerin geliştirilmesinde sıkça tercih edildiği görülmektedir. Literatürde bitki kaynaklı KKN'lerin U-87 hücrelerinde çeşitli etkiler oluşturduğu gösterilmiştir. Xu ve arkadaşlarının 2022 yılında yapmış oldukları çalışmada, çay yapraklarından sentezlenen KKN'lerin ROS üretimini artırarak apoptozu tetiklediğini rapor etmişlerdir. Yan ve arkadaşları ise 2025 yılında yapmış oldukları çalışmada, yaprak kaynaklı KKN'lerin özellikle ilaç dirençli glioblastoma hücrelerinde oksidatif stres, otofaji ve apoptoz yoluyla güçlü antikanser etki sergilediğini belirtmişlerdir. Buna karşılık Rahman ve arkadaşları ise 2022 yılındaki çalışmalarında, bitki ekstraktlarından sentezlenen KKN'lerin çoklu renkli biyogörüntüleme sağladığını ve düşük konsantrasyonlarda hücre canlılığını koruduğunu göstermiştir. Sahana ve arkadaşları 2023 yılındaki çalışmalarında da nitrojen katkılı KKN'lerin toksisite oluşturmadan yüksek floresan özellik sergileyerek biyogörüntüleme etkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgular, U-87 hücrelerinde fonksiyonelleştirilmiş KKN'lerin genellikle antikanser etki, saf veya düşük fonksiyonelleştirilmiş KKN'lerin ise biyoyumluluk ve görüntüleme potansiyeli sunduğunu göstermektedir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, literatürle karşılaştırıldığında benzer eğilimler göstermektedir. GD9'un U-87 hücrelerinde düşük–orta düzeyde sitotoksikite oluşturduğu, IC_{50} değerlerinin 24 saatte yaklaşık 23–25 mg/mL, 48 saatte 20–22 mg/mL, 72 saatte ise 20–25 mg/mL aralığında bulunduğu belirlenmiştir. GD9'un etkisinin daha çok doza bağımlı olduğu, 72 saate kadar ek bir toksisite artışı oluşturmadığı saptanmıştır. Bu sonuç, glioblastomanın bilinen dirençli fenotipi ile uyumludur. Buna göre, U-87 hücre hattı üzerinde yapılan değerlendirmeler GD9'un orta düzeyde sitotoksik etki gösterdiğini, ancak yüksek IC_{50} değerleri nedeniyle sınırlı bir antikanser potansiyele sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgular, glioblastomanın tedaviye dirençli doğasını yansıtırken, aynı zamanda GD9'un gelecekte fonksiyonelleştirme, ilaç yükleme veya hibrit sistemler ile terapötik etkinliğinin artırılabilmesine işaret etmektedir. Gelecek çalışmalarda, GD9'un U-87 üzerindeki etkilerinin daha kapsamlı incelenmesi için ROS üretimi, kaspaz aktivasyonu, otofaji belirteçleri ve DNA hasarı testlerinin değerlendirilmesi; ayrıca *in vivo* glioblastoma modellerinde biyoyumluluk ve terapötik potansiyelin araştırılması önerilmektedir.

Bu çalışmada, *Elaeagnus angustifolia* L. kaynaklı karbon kuantum noktalarının (GD9) sitotoksik etkileri ortaya konmuş; ancak değerlendirmeler bazı metodolojik sınırlılıklar içermektedir. Öncelikle, yalnızca hücre canlılığı analizlerine dayanılması, gözlenen sitotoksisteyi apoptoz, nekroz veya otofaji temelli hücresel mekanizmalarla ilişkilendirmeyi engellemiştir. Özellikle glioblastoma hücre hattı (U87) özelinde invazyon/migrasyon, otofaji ve kök hücre benzeri alt popülasyonların dikkate alınmaması bulguların biyolojik yansımalarını sınırlandırmıştır. Benzer şekilde, HCT-116 hücrelerinde gözlenen dirençli fenotip yalnızca canlılık verileriyle açıklanmış, p53 vahşi tip yapısı, etkin DNA tamiri ve MDR pompası aktivitesi gibi bilinen direnç mekanizmalarının GD9 karşısındaki rolü değerlendirilmemiştir. Bunun yanı sıra, normal hücrelerle kıyaslama yapılmamış olması seçici toksisite hakkında kesin bir yorum yapılmasını engellemiştir.

Gelecek araştırmaların, apoptoz belirteçleri (BAX/BCL-2, kaspaz-3), ROS üretimi, DNA hasarı analizleri (γ -H2AX, Comet testi), Annexin V/PI boyaması ve invazyon/migrasyon testlerini içerecek şekilde mekanistik düzeyde tasarlanması gereklidir. Ayrıca üç boyutlu hücre kültürü, organoid ve organ-on-chip sistemlerinde yürütülecek çalışmalar GD9'un daha fizyolojik ortamlardaki etkilerini yansıtacaktır. İn vivo düzeyde biyodağılım, biyoyumluluk ve immün yanıt analizleri ise translasyonel değer kazandıracaktır.

Biyomedikal uygulamalara yönelik olarak, immobilize KKN'lerin salım kinetiklerinin kantitatif analizi, biyolojik etkinin doğrudan modellenmesine olanak tanıyacaktır. Ayrıca glutaraldehit gibi geleneksel çapraz bağlayıcıların yerine biyoyumlu alternatiflerin (polifenoller, enzimatik bağlayıcılar) veya modern yöntemlerin (tıklama kimyası, katman-katman kaplama) kullanılması biyoyumluluk ve yüzey stabilitesini geliştirecektir. Kitosan ve cam mikrokürelerin farklı boyut, gözeneklilik ve yüzey fonksiyonelleştirme stratejilerinin sistematik taranması da en uygun tasarım parametrelerinin belirlenmesine katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak, GD9'un hücre tipine özgü antikanser etkiler sergileyebildiği görülmekle birlikte, klinik anlamda değerlendirilebilmesi için daha kapsamlı mekanistik ve translasyonel araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1. Sonuçlar

Biyoyumluluk; kullanım sürecinde malzemenin, vücut sistemine uygun cevap verebilme, vücutla uyuşabilir, kendini çevreleyen dokuların normal fonksiyonlarına engel olmama ve iltihaplanma oluşturmama yeteneği olarak tanımlanmaktadır.

Nanopartikül sentezleri sırasında görülebilen yapısal değişiklikler ve ortaya çıkabilecek ara ürünler nedeniyle kullanımlarından önce canlılar üzerindeki biyoyumluluklarının farklı açılardan yapılan çalışmalar ile değerlendirilmesi önemlidir. Yapılan çalışmalarda bileşiklerin gerek sitotoksik ve genotoksik özellikleri gerekse moleküller hedefleri üzerindeki etkinlikleri test edilebilmektedir. Hücre dizileriyle yapılan bu in vitro sitotoksikite çalışmaları hem kısa zamanda sonuç vermesi, yüksek ölçekli ve ucuz olması nedeniyle, hem de daha az sayıda deney hayvanı kullanımı sağlaması yönünden faydalı çalışmalar olarak görülmektedir. İn vitro çalışmalar klinikte kullanım için kesin bilgi vermemesi nedeniyle yeterli görülmemesine rağmen, klinik öncesi fikir vermesi açısından tavsiye edilen yöntemlerdir (Gillet vd., 2013). Çalışmada test materyallerinin biyolojik etkilerinin normal (malignant olmayan) hücreler üzerindeki etkilerinin incelenmesi amacı ile biyoyumluluk çalışmalarında sıklıkla kullanılan ve primer hücrelere göre daha hassas olduğu rapor edilen L929 (fare fibroblast) ((ISO 10993-5:2009); (ISO 10993-12:2021))) hücre dizisi kullanılmıştır. Amerika Ulusal Kanseri Enstitüsünün (NCI) de ilaç taramaları için en çok tercih ettiği ve araştırmacılara tavsiye ettiği (Shoemaker, 2006) SRB yöntemi ile KKN'lerin L929 hücre dizisinde sitotoksik aktiviteleri değerlendirilmiştir. Bu bağlamda, çalışmada test edilen KKN'lerin L929 hücreleri üzerindeki sitotoksik aktivitelerine ait verileri içeren çizelgeler, grafikler ve morfolojik değerlendirmeler topluca incelendiğinde; GD3, GD5, GD7, GD8 ve GD9 ile muamele edilen hücrelerde, sadece en yüksek dozunun (200 mg/mL) toplam protein miktarını kontrole göre yaklaşık %1-2 gibi çok düşük bir oranda nispeten azalttığı gözlenmiştir. Protein miktarlarındaki bu düşüş, L929 hücrelerinin sitotoksikite sonucu oluşan canlılık yüzdelerindeki düşüş olarak yorumlanmıştır. Bu çalışmada test edilen 9 adet test materyalinin L929 hücreleri üzerindeki sitotoksik potansiyelleri Uluslararası Standartlar Teşkilatı (ISO) ISO 10993-5:2009 ve ISO 10993-12:2021 standartlarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Bu standartlar sitotoksikiteyi “*Canlılık, kör numunedan elde edilen değer %70'in altındaysa, deney numunesinin sitotoksik potansiyeli vardır.*”

veya “Hücre canlılığının %30’dan daha fazla azalması sitotoksik etki olarak kabul edilir.” şeklinde ifade etmektedir (ISO 10993-5, 2009, ISO 10993-12, 2021).

Bu nedenle çalışmada sitotoksik aktivite verileri değerlendirilirken test edilen seri içerisinde %70 altında % canlılık değerine sahip olan materyaller sitotoksik etkili olarak nitelendirilmiştir. Bu açıdan test materyallerinin sitotoksik potansiyelleri değerlendirilecek olursa; hücre canlılığındaki düşüşün en belirgin olduğu GD5, GD7 ve GD9 test materyalleri için hücre canlılığının kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düştüğü denenen konsantrasyon ve inkübasyon sürelerinde bile % canlılık %80,33- 91.88 aralıklarında olduğu görülmüştür.

Sonuç olarak 9 farklı test materyalinin hiçbirinin sitotoksik olmadığı belirlenmiş ve dolayısı ile *in vitro* sitotoksiteleri açısından biyoyumlu materyaller olduğu saptanmıştır.

Bu tez çalışmasında, *Elaeagnus angustifolia* L. (iğde) meyvesinden yeşil sentez yöntemiyle elde edilen KKN, kitosan ve cam mikroküreler üzerine immobilize edilerek yeni nesil kompozit yapılar geliştirilmiştir. Hazırlanan nanokompozitler üzerinde gerçekleştirilen biyoyumluluk, antikanser ve antimutajenik değerlendirmeler sonucunda, elde edilen yapıların canlı sistemlerle uyumlu olduğu, kanser hücreleri üzerinde belirgin sitotoksik ve apoptojenik etkiler gösterdiği ve genetik hasarı azaltma potansiyeline sahip olduğu ortaya konmuştur.

Çalışma, hem çevre dostu ve sürdürülebilir üretim yaklaşımlarını temel alması hem de doğal biyopolimerler ile biyoyumlu taşıyıcı sistemlerin kullanılması bakımından literatürdeki araştırmalara önemli bir katkı sunmaktadır. Elde edilen bulgular, iğde meyvesinden sentezlenen KKN’lerin taşıyıcı sistemlerle bütünleştirilmesinin, biyomedikal uygulamalarda özellikle kanser tedavisine yönelik hedefe yönelik ilaç taşıma stratejileri ve genetik hasarın azaltılmasına odaklanan canlı sistemler üzerindeki uygulamalarda umut vadeden bir yaklaşım olduğunu göstermektedir.

Tez çalışmamız kapsamında, *Elaeagnus angustifolia* meyvelerinden yeşil sentez yöntemiyle elde edilen karbon kuantum noktalarının (GD9) farklı insan kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Elde edilen bulgulara göre GD9, bazı hücre hatlarında belirgin antikanser etkiler sergilerken, bazı hücrelerde ise sınırlı düzeyde sitotoksikite göstermiştir. Özellikle HT-29 kolorektal kanser hücrelerinde güçlü ve doza

bağımlı bir sitotoksik etki ortaya çıkarken, HeLa hücrelerinde etkinin zaman bağımlı olarak arttığı ve anlamlı canlılık azalmasına yol açtığı görülmüştür. MCF-7 meme kanseri hücrelerinde orta düzeyde ve zamanla artan bir sitotoksik etki gözlenmiştir. Buna karşın U87 glioblastoma hücrelerinde sitotoksik etkinin sınırlı kaldığı ve hücrelerin dirençli bir fenotip sergilediği saptanmıştır. HCT-116 kolorektal kanser hücrelerinde ise GD9'un belirgin bir sitotoksik etki göstermediği belirlenmiştir. Bu sonuçlar, GD9'un antikanser etkilerinin hücre tipine özgü genetik ve biyolojik özelliklere bağlı olarak değişkenlik gösterebildiğini ortaya koymaktadır. Genel olarak bakıldığında, GD9'un antikanser potansiyele sahip bir biyomateryal olduğu anlaşılmış, ancak klinik anlamda değerlendirilebilmesi için daha ileri düzey mekanistik ve translasyonel araştırmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

5.2. Öneriler

Bu tez çalışmasında elde edilen bulgular, iğde meyvesinden sentezlenen KKN ve KKN ile modifiye edilmiş cam boncuk ile kitosan mikrokürelerin genotoksik ve sitotoksik etki göstermediğini ortaya koymuş, böylece biyolojik sistemlerde kullanılabilirliği açısından güvenli olduklarını göstermiştir. Ancak biyomedikal alanda daha güçlü bir kullanım potansiyeli ortaya koyabilmek için ileri düzey araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu doğrultuda, Ames testiyle elde edilen sonuçların mikronükleus, Comet testi ve kromozomal aberasyon gibi farklı genotoksisite testleriyle desteklenmesi; ayrıca hayvan modellerinde uzun dönemli biyoyumluluk, immün yanıt ve farmakokinetik incelemelerle tamamlanması önem arz etmektedir. Bunun yanında, nanokompozitlerin yalnızca kanser hücrelerinde değil sağlıklı hücre modellerinde de test edilmesi, seçici sitotoksisite ve hedeflenebilirlik özelliklerinin ortaya konmasına katkı sağlayacaktır. Geliştirilen yapıların antikanser ilaçlarla yüklenerek hedefe yönelik salınım kapasitelerinin incelenmesi, biyosensör teknolojilerinde biyobelirteç tespitine yönelik kullanım potansiyellerinin değerlendirilmesi ve çevresel sistemlerde bozunabilirlik ile ekotoksik etkilerinin araştırılması da gelecek çalışmalarda ele alınması gereken başlıca yönelimlerdir. Böylelikle iğde kaynaklı KKN ve bunlarla modifiye edilen biyoyumlu taşıyıcı sistemler, klinik uygulamalara ve biyoteknolojik yeniliklere daha güçlü bir temel oluşturabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmanın sınırlılıkları ve elde edilen veriler ışığında, ileride yapılacak araştırmalarda GD9'un yalnızca hücre canlılığı testleriyle değil, aynı zamanda hücre ölüm mekanizmaları üzerinden de detaylı şekilde

incelenmesi gerekmektedir. Apoptoz, nekroz ve otofaji belirteçleri ile ROS üretimi ve DNA hasarı analizleri yapılarak mekanizma netleştirilmelidir. Özellikle U87 ve HCT-116 hücrelerinde gözlenen dirençli fenotipin, p53 yapısı, DNA tamir kapasitesi ve MDR pompaları gibi moleküler mekanizmalarla ilişkisi ortaya konmalıdır. Ayrıca GD9'un seçici toksisite profili hakkında kesin bir yargıya varılabilmesi için normal hücre hatları ile karşılaştırmalı çalışmalar yapılmalıdır. Daha gerçekçi biyolojik koşulların taklit edilebilmesi amacıyla üç boyutlu kültür sistemleri, organoidler ve organ-on-chip modelleri kullanılmalı, böylece in vitro bulguların fizyolojik ortamlara uyarlanabilirliği artırılmalıdır. Bunun yanında GD9'un immobilize sistemlerdeki performansı da önem taşımaktadır. Kitosan ve cam mikrokürelere immobilizasyon sonrası salım kinetiklerinin kantitatif olarak belirlenmesi ve biyolojik etkilerle ilişkilendirilmesi, ilaç taşıma ve kontrollü salım sistemlerinde güvenilirlik değerlendirmelerine katkı sağlayacaktır. Glutaraldehit gibi geleneksel çapraz bağlayıcıların yerine biyoyumlu alternatiflerin veya modern kimyasal yöntemlerin (örneğin tıklama kimyası ve katman-katman kaplama) kullanılması, biyoyumluluğu artıracak ve yüzey stabilitesini geliştirecektir. Ayrıca kitosan ve cam mikrokürelerin boyut, gözeneklilik ve yüzey fonksiyonelleştirme özelliklerinin sistematik olarak değerlendirilmesi, en uygun tasarım parametrelerinin belirlenmesine imkân tanıyacaktır. Son olarak, hayvan modellerinde biyodağılım, biyoyumluluk, toksisite ve immün yanıt çalışmalarının yapılması GD9'un klinik aday potansiyelinin netleştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Böylelikle GD9'un ve immobilize sistemlerinin translasyonel araştırmalara ve klinik uygulamalara taşınabilirliği sağlanabilecektir.

6. KAYNAKLAR

- A Zeez, R., S Abaas, I., ve J Kadhim, E., 2018, Isolation And Characterization Of β -Sitosterol From *Elaeagnus angustifolia* Cultivated In Iraq. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(11), 442. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i11.29030>
- Ahmadi, E., Dehghannejad, N., Hashemikia, S., Ghasemnejad, M., ve Tabebordbar, H., 2014, Synthesis and surface modification of mesoporous silica nanoparticles and its application as carriers for sustained drug delivery. *Drug Delivery*, 21(3), 164-172. <https://doi.org/10.3109/10717544.2013.838715>
- Aldhaher, A., Shahabipour, F., Shaito, A., Al-Assaf, S., Elnour, A. A. M., Sallam, E. B., Teimourtash, S., ve Elfadil, A. A., 2023, 3D hydrogel/ bioactive glass scaffolds in bone tissue engineering: Status and future opportunities. İçinde *Heliyon* (C. 9, Sayı 7). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17050>
- Ali, A., Rahman, S. S., ve Kamthan, M., 2024, Advanced Uses of Quantum Dots in Medical Imaging. İçinde *Nanoscale Sensors and their Applications in Biomedical Imaging* (ss. 251-277). Springer Nature Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-97-3144-2_15
- Ali, L., Ahmad, N., Uddin, M. N., Abdel-Maksoud, M. A., Fazal, H., Fatima, S., El-Tayeb, M. A., Kiani, B. H., Khan, W., Rahat, M. A., Ali, M., Khan, Y., Rauf, K., Khan, S., Ullah, S., Ahmad, T., Salam, A., ve Ahmad, S., 2024, Immobilization of Silver Nanoparticles with Defensive Gum of *Moringa oleifera* for Antibacterial Efficacy Against Resistant Bacterial Species from Human Infections. *Pharmaceuticals*, 17(11). <https://doi.org/10.3390/ph17111546>
- Aminuddin, M., Shafiee, M., Ashraf, M., Asri, M., Sakinah, S., ve Alwi, S., 2021, Review on the In Vitro Cytotoxicity Assessment in Accordance to the International Organization for Standardization (ISO). İçinde *Article in Malaysian Journal of Medicine and Health Sciences* (C. 17, Sayı 2). <https://www.researchgate.net/publication/361820516>
- Amiri Tehranizadeh, Z., Baratian, A., ve Hosseinzadeh, H., 2016, Russian olive (*Elaeagnus angustifolia*) as a herbal healer. *Bioimpacts*, 6(3), 155-167. <https://doi.org/10.15171/bi.2016.22>
- Andleeb, N., Zafar, S., Rahim, Z., Iqbal, M. M., Lal, R., ve Farooq, M. A., 2025, Carbon quantum dots as versatile nanomaterials for improving soil health and plant stress tolerance: a comprehensive review. İçinde *Planta* (C. 262, Sayı 2). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00425-025-04758-2>
- Arkan, E., Barati, A., Rahmanpanah, M., Hosseinzadeh, L., Moradi, S., ve Hajjalyani, M., 2018, Green Synthesis of Carbon Dots Derived from Walnut Oil and an Investigation of Their Cytotoxic and Apoptogenic Activities toward Cancer Cells. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 8(1), 149-155. <https://doi.org/10.15171/apb.2018.018>

- Azam, N., Najabat Ali, M., ve Javaid Khan, T., 2021, Carbon Quantum Dots for Biomedical Applications: Review and Analysis. İçinde *Frontiers in Materials* (C. 8). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmats.2021.700403>
- Azaryan, E., Sarfi, S., Hosseini, S. F., Saharkhiz, M., vazifeshenas-Darmiyan, K., ve Naseri, M., 2023, Effect of *Elaeagnus Angustifolia* extract on in vitro wound healing of human dermal fibroblast cells. *BMC Research Notes*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s13104-023-06644-0>
- Azaryan, E., Sarfi, S., Hosseini, S. F., Saharkhiz, M., vazifeshenas-Darmiyan, K., ve Naseri, M., 2023, Effect of *Elaeagnus Angustifolia* extract on in vitro wound healing of human dermal fibroblast cells. *BMC Research Notes*, 16(1), 364. <https://doi.org/10.1186/s13104-023-06644-0>
- Azmat, M. A., Shahzad, A., Shaban, M., Khan, A. A., ve Shakoor, S., 2025, Exploring the Multifaceted Potential of *Elaeagnus angustifolia* L.: A Comprehensive Review of Its Nutritional, Pharmacological, and Environmental Significance. İçinde *Food Science and Nutrition* (C. 13, Sayı 7). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/fsn3.70486>
- Babae, M., Garavand, F., Rehman, A., Jafarazadeh, S., Amini, E., ve Cacciotti, I., 2022, Biodegradability, physical, mechanical and antimicrobial attributes of starch nanocomposites containing chitosan nanoparticles. *International Journal of Biological Macromolecules*, 195, 49-58. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.11.162>
- Bao, X., Yuan, Y., Chen, J., Zhang, B., Li, D., Zhou, D., Jing, P., Xu, G., Wang, Y., Holá, K., Shen, D., Wu, C., Song, L., Liu, C., Zbořil, R., ve Qu, S., 2018, In vivo theranostics with near-infrared-emitting carbon dots—highly efficient photothermal therapy based on passive targeting after intravenous administration. *Light: Science and Applications*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41377-018-0090-1>
- Barbagniovanni, E. G., Lockwood, D. J., Simpson, P. J., ve Goncharova, L. V., 2014, Quantum confinement in Si and Ge nanostructures: Theory and experiment. *Applied Physics Reviews*, 1(1), 011302. <https://doi.org/10.1063/1.4835095>
- Bauer, J. A., Sysel, A. M., Heston, A. J., ve Dunphy, M. J., 2025, Standardized sulforhodamine b colorimetric cell proliferation assay for anticancer activity screening in educational and research laboratories. *MethodsX*, 15, 103469. <https://doi.org/10.1016/j.mex.2025.103469>
- Bauer, M., Duerkop, A., ve Baeumner, A. J., 2023, Critical review of polymer and hydrogel deposition methods for optical and electrochemical bioanalytical sensors correlated to the sensor's applicability in real samples. İçinde *Analytical and Bioanalytical Chemistry* (C. 415, Sayı 1, ss. 83-95). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s00216-022-04363-2>
- Bera, D., Qian, L., Tseng, T.-K., ve Holloway, P. H., 2010, Quantum Dots and Their Multimodal Applications: A Review. *Materials*, 3(4), 2260-2345. <https://doi.org/10.3390/ma3042260>

- Bergman, Å., Becher, G., Blumberg, B., Bjerregaard, P., Bornman, R., Brandt, I., Casey, S. C., Frouin, H., Giudice, L. C., Heindel, J. J., Iguchi, T., Jobling, S., Kidd, K. A., Kortenkamp, A., Lind, P. M., Muir, D., Ochieng, R., Ropstad, E., Ross, P. S., ... Zoeller, R. T., 2015, Manufacturing doubt about endocrine disrupter science - A rebuttal of industry-sponsored critical comments on the UNEP/WHO report "State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012". İçinde *Regulatory Toxicology and Pharmacology* (C. 73, Sayı 3, ss. 1007-1017). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.07.026>
- Bhavikatti, S. K., Zainuddin, S. L. A., Ramli, R. B., Nadaf, S. J., Dandge, P. B., Khalate, M., ve Karobari, M. I., 2024, Green-synthesized carbon dots from ginger: Multifunctional agents against oral pathogens with biocompatibility in human gingival fibroblast cells. *Current Plant Biology*, 40, 100392. <https://doi.org/10.1016/j.cpb.2024.100392>
- Bingül, S., Önal, Y., ve Gökbulut, İ., 2022, Geleceğin Malzemesi Olarak Doğal Biyokütlelerden Üretilen Karbon Kuantum Noktacık ve Uygulama Alanları. *European Journal of Science and Technology*. <https://doi.org/10.31590/ejosat.1175104>
- Bodele, V. G., Lade, S. N., Undirwade, D. S., Umekar, M. J., Burle, S. S., Hanmante, P. S., ve Lohiya, R. T., 2025, Transforming oncology with carbon quantum dots: Synthesis, properties, and therapeutic potential. İçinde *Next Nanotechnology* (C. 7). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.nxnano.2025.100181>
- Borandeh, S., Alimardani, V., Abolmaali, S. S., ve Seppälä, J., 2021, Graphene Family Nanomaterials in Ocular Applications: Physicochemical Properties and Toxicity. İçinde *Chemical Research in Toxicology* (C. 34, Sayı 6, ss. 1386-1402). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00340>
- Bordet, A., ve Leitner, W., 2021, Metal Nanoparticles Immobilized on Molecularly Modified Surfaces: Versatile Catalytic Systems for Controlled Hydrogenation and Hydrogenolysis. *Accounts of Chemical Research*, 54(9), 2144-2157. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.1c00013>
- Cardoso, M. A., Martins-Lopes, P., ve Gonçalves, H. M. R., 2025, Challenges of Carbon Dots Immobilization – a review. *Talanta*, 128477. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2025.128477>
- Castiglione, H., Madrange, L., Lemonnier, T., Deslys, J. P., Yates, F., ve Vigneron, P. A., 2024, Development and Optimization of a Lactate Dehydrogenase Assay Adapted to 3D Cell Cultures. *Organoids*, 3(2), 113-125. <https://doi.org/10.3390/organoids3020008>
- Chatzimitakos, T., Kasouni, A., Sygellou, L., Avgeropoulos, A., Troganis, A., ve Stalikas, C., 2017, Two of a kind but different: Luminescent carbon quantum dots from Citrus peels for iron and tartrazine sensing and cell imaging. *Talanta*, 175, 305-312. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.07.053>

- Chaves-Campos, F. A., Valle Bourrouet, L., Malespín-Bendaña, W., ve Ramírez-Mayorga, V. 2021, Ensayo de micronúcleos con bloqueo de la citocinesis como biomarcador de daño genético en poblaciones sobreexpuestas a radiaciones ionizantes. *Población y Salud en Mesoamérica*. <https://doi.org/10.15517/psm.v19i2.48078>
- Chen, Z., Wakabayashi, H., Kuroda, R., Mori, H., Hiromasa, T., Kayano, D., ve Kinuya, S., 2024, Radiation exposure lymphocyte damage assessed by γ -H2AX level using flow cytometry. *Scientific Reports*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54986-x>
- Choi, J. H., Ha, T., Shin, M., Lee, S. N., ve Choi, J. W., 2021, Nanomaterial-based fluorescence resonance energy transfer (FRET) and metal-enhanced fluorescence (mef) to detect nucleic acid in cancer diagnosis. İçinde *Biomedicines* (C. 9, Sayı 8). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080928>
- Clapp, A., 2008, Potential clinical applications of quantum dots. *International Journal of Nanomedicine*, 151. <https://doi.org/10.2147/IJN.S614>
- Çömlekçioğlu, N., 2019, Bioactive Compounds and Antioxidant Activity in Leaves of Endemic and Native *Isatis* spp in Turkey. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 62. <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2019180330>
- Çömlekçioğlu, N., Dağlı, F., Çömlekçioğlu, U., ve Aygan, A., 2022, *Cornus mas* ve *Rosa canina* Meyvelerinin Antioksidan Kapasitesi ve Bazı Fitokimyasal Özellikleri. *Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology*, 10(9), 1724-1731. <https://doi.org/10.24925/turjaf.v10i9.1724-1731.5434>
- Copello, G. J., Teves, S., Degrossi, J., D'Aquino, M., Desimone, M. F., ve Diaz, L. E., 2006, Antimicrobial activity on glass materials subject to disinfectant xerogel coating. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 33(5), 343-348. <https://doi.org/10.1007/s10295-005-0066-z>
- Daby, T. P. M., Modi, U., Yadav, A. K., Bhatia, D., ve Solanki, R., 2025, Bioimaging and therapeutic applications of multifunctional carbon quantum dots: Recent progress and challenges. İçinde *Next Nanotechnology* (C. 8). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.nxnano.2025.100158>
- Das, P., Ganguly, S., Margel, S., ve Gedanken, A., 2021, Immobilization of Heteroatom-Doped Carbon Dots onto Nonpolar Plastics for Antifogging, Antioxidant, and Food Monitoring Applications. *Langmuir*, 37(11), 3508-3520. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.1c00471>
- Das, S., Mondal, S., ve Ghosh, D., 2024, Carbon quantum dots in bioimaging and biomedicines. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1333752>
- De Conti, M. C. M. D., Dey, S., Pottker, W. E., ve Porta, F. A. La., 2022, *An overview into advantages and applications of conventional and unconventional hydro(solvo)thermal approaches for novel advanced materials design*.

- Doğan, S., Meşe, A., Baran, M. F., Baran, A., Aktepe, N., Ahmadian, E., Mohamed, A. J., Eftekhari, A., ve Aktaş, H., 2025, Anticancer, Antioxidant and Antimicrobial Activity of *Elaeagnus angustifolia* L. Leaf Extract. *Drug Design, Development and Therapy*, 19, 7719-7734. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S509705>
- Dua, S., Kumar, P., Pani, B., Kaur, A., Khanna, M., ve Bhatt, G., 2023, Stability of carbon quantum dots: a critical review. *RSC Advances*, 13(20), 13845-13861. <https://doi.org/10.1039/D2RA07180K>
- Dua, S., Kumar, P., Pani, B., Kaur, A., Khanna, M., ve Bhatt, G., 2023, Stability of carbon quantum dots: a critical review. *RSC Advances*, 13(20), 13845-13861. <https://doi.org/10.1039/D2RA07180K>
- El-Chaghaby, G. A., Mohammed, F. S., Rashad, S., Uysal, I., Koçer, O., Lekeşiz, Ö., Doğan, M., Şabik, A. E., ve Sevindik, M., 2023, Genus *Hypericum*: General Properties, Chemical Contents and Biological Activities. *Egyptian Journal of Botany*, 0(0), 0-0. <https://doi.org/10.21608/ejbo.2023.217116.2378>
- Eliuz, E. E., Yabalak, E., ve Ayas, D., 2025, Novel formulation of oleaster bark (*Elaeagnus angustifolia*) extract-oil-emulsion gel immobilized into coconut shell hydrochar. *Biomass Conversion and Biorefinery*. <https://doi.org/10.1007/s13399-025-06682-7>
- Elkun, S., Ghali, M., Sharshar, T., ve Mosaad, M. M., 2024, Green synthesis of fluorescent N-doped carbon quantum dots from castor seeds and their applications in cell imaging and pH sensing. *Scientific Reports*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-78745-0>
- Engkagul, V., Klaharn, I., Sereemasapun, A., ve Chirachanchai, S., 2017, Chitosan whisker grafted with oligo(lactic acid) nanoparticles via a green synthesis pathway: Potential as a transdermal drug delivery system. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 13(8), 2523-2531. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.07.001>
- Erdoğan, Ö., Paşa, S., ve Cevik, O., 2021, Green Synthesis and Characterization of Anticancer Effectuated Silver Nanoparticles with Silverberry (*Elaeagnus angustifolia*) Fruit Aqueous Extract. *International Journal of Pure and Applied Sciences*, 7(3), 391-400. <https://doi.org/10.29132/ijpas.915005>
- Fadeel, B., ve Garcia-Bennett, A. E., 2010, Better safe than sorry: Understanding the toxicological properties of inorganic nanoparticles manufactured for biomedical applications. İçinde *Advanced Drug Delivery Reviews* (C. 62, Sayı 3, ss. 362-374). <https://doi.org/10.1016/j.addr.2009.11.008>
- Fakı, R., Canbay, H. S., Gursoy, O., ve Yilmaz, Y., 2022, Antioxidant Activity, Physico-Chemical and Fatty Acid Composition of Oleaster (*Elaeagnus angustifolia* L.) Varieties Naturally Grown in Western Mediterranean Region of Turkey. *Akademik Gıda*, 20(4), 329-335. <https://doi.org/10.24323/akademik-gida.1224295>

- Farmand, M., Jahanpeyma, F., Gholaminejad, A., Azimzadeh, M., Malaei, F., ve Shoaie, N., 2022, Carbon nanostructures: a comprehensive review of potential applications and toxic effects. *3 Biotech*, 12(8), 159. <https://doi.org/10.1007/s13205-022-03175-6>
- Farzaei, M. H., Bahramsoltani, R., Abbasabadi, Z., ve Rahimi, R., 2015, A comprehensive review on phytochemical and pharmacological aspects of *Elaeagnus angustifolia* L. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 67(11), 1467-1480. <https://doi.org/10.1111/jphp.12442>
- Fawaz, W., Hanano, A., Murad, H., Yousfan, A., Alghoraibi, I., ve Hasian, J., 2024, Polymeric nanoparticles loaded with vincristine and carbon dots for hepatocellular carcinoma therapy and imaging. *Scientific Reports*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75332-1>
- Fouzat, A., Hussein, O. J., Gupta, I., Al-Farsi, H. F., Khalil, A., ve Al Moustafa, A.-E., 2022, *Elaeagnus angustifolia* Plant Extract Induces Apoptosis via P53 and Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Signaling Pathways in Triple-Negative Breast Cancer Cells. *Frontiers in Nutrition*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.871667>
- Furukawa, H., Cordova, K. E., O’Keeffe, M., ve Yaghi, O. M., 2013, The chemistry and applications of metal-organic frameworks. İçinde *Science* (C. 341, Sayı 6149). American Association for the Advancement of Science. <https://doi.org/10.1126/science.1230444>
- Gaddis, M., ve Sher, A., 2012, Russian Olive (*Elaeagnus angustifolia*) Removal in the Western United States: Multi-Site Findings and Considerations for Future Research. *Sustainability*, 4(12), 3346-3361. <https://doi.org/10.3390/su4123346>
- Gan, Z., Xu, H., ve Hao, Y., 2016, Mechanism for excitation-dependent photoluminescence from graphene quantum dots and other graphene oxide derivatives: consensus, debates and challenges. *Nanoscale*, 8(15), 7794-7807. <https://doi.org/10.1039/C6NR00605A>
- Gatou, M. A., Kontoliou, K., Volla, E., Karachalios, K., Raptopoulos, G., Paraskevopoulou, P., Lagopati, N., ve Pavlatou, E. A., 2023, Optimization of ZnO Nanoparticles’ Synthesis via Precipitation Method Applying Taguchi Robust Design. *Catalysts*, 13(10). <https://doi.org/10.3390/catal13101367>
- Ge, G., Li, L., Chen, M., Wu, X., Yang, Y., Wang, D., Zuo, S., Zeng, Z., Xiong, W., ve Guo, C., 2022, Green Synthesis of Nitrogen–Doped Carbon Dots from Fresh Tea Leaves for Selective Fe³⁺ Ions Detection and Cellular Imaging. *Nanomaterials*, 12(6), 986. <https://doi.org/10.3390/nano12060986>
- Gerayesh-Nejad, S., Natanzi, M. M., Pasalar, P., Kamalinejad, M., Dehpour, A. R., Tavangar, S. M., Sharifi, R., Ghanadian, N., ve Rahimi-Balaei, M., 2012, ORIGINAL REPORT Effect of Aqueous Extract of *Elaeagnus angustifolia* Fruit on Experimental Cutaneous Wound Healing in Rats. İçinde *Acta Medica Iranica* (C. 50, Sayı 9).

- Ghaffarian, R., Pérez-Herrero, E., Oh, H., Raghavan, S. R., ve Muro, S., 2016, Chitosan–Alginate Microcapsules Provide Gastric Protection and Intestinal Release of ICAM-1-Targeting Nanocarriers, Enabling GI Targeting In Vivo. *Advanced Functional Materials*, 26(20), 3382-3393. <https://doi.org/10.1002/adfm.201600084>
- Ghanghareh, M., ve Zare, M., 2020, Cytotoxic Effects of Hydro-Alcoholic Extract of the Leaf of *Elaeagnus angustifolia* in Hepatocellular Carcinoma Cell Line (HepG2). *Jentashapir Journal of Cellular and Molecular Biology*, 11(3). <https://doi.org/10.5812/jjcmb.108505>
- Ghereghlou, M., Esmaeili, A. A., ve Darroudi, M., 2021, Green Synthesis of Fluorescent Carbon Dots from *Elaeagnus angustifolia* and its Application as Tartrazine Sensor. *Journal of Fluorescence*, 31(1), 185-193. <https://doi.org/10.1007/s10895-020-02645-5>
- González, M., ve Romero, M. P., 2025, Surface-Modified Carbon Dots for Cancer Therapy: Integrating Diagnostic and Therapeutic Applications. İçinde *International Journal of Nanomedicine* (C. 20, ss. 7715-7741). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/IJN.S508181>
- Guo, L., Zhao, Y., Huang, Q., Huang, J., Tao, Y., Chen, J., Li, H. Y., ve Liu, H., 2024, Electrochemical protein biosensors for disease marker detection: progress and opportunities. İçinde *Microsystems and Nanoengineering* (C. 10, Sayı 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41378-024-00700-w>
- Guo, X., Zhu, Y., Zhou, L., Zhang, L., You, Y., Zhang, H., ve Hao, J., 2018, A facile and green approach to prepare carbon dots with pH-dependent fluorescence for patterning and bioimaging. *RSC Advances*, 8(66), 38091-38099. <https://doi.org/10.1039/C8RA07584K>
- Hamidpour, R. , H. S. , ve D. P., 2019, *Chemistry, pharmacology and medicinal property of Russian olive (Elaeagnus angustifolia L.)*. *Cancer Sci Res*, 6, 1-7.
- Hamidpour, R., Hamidpour, S., Hamidpour, M., Shahlari, M., Sohraby, M., Shahlari, N., ve Hamidpour, R., 2017, Russian olive (*Elaeagnus angustifolia* L.): From a variety of traditional medicinal applications to its novel roles as active antioxidant, anti-inflammatory, anti-mutagenic and analgesic agent. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7(1), 24-29. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2015.09.004>
- Hamidu, A., Pitt, W. G., ve Hussein, G. A., 2023, Recent Breakthroughs in Using Quantum Dots for Cancer Imaging and Drug Delivery Purposes. *Nanomaterials*, 13(18), 2566. <https://doi.org/10.3390/nano13182566>
- Han, L., Guo, Y., Zhang, H., Wang, Z., Zhang, F., Wang, Y., Li, X., Wang, Y., ve Ye, J., 2024, Preparation of carbon quantum dot fluorescent probe from waste fruit peel and its use for the detection of dopamine. *RSC Advances*, 14(3), 1813-1821. <https://doi.org/10.1039/D3RA06799H>

- Handy, R. D., Cornelis, G., Fernandes, T., Tsyusko, O., Decho, A., Sabo-Attwood, T., Metcalfe, C., Steevens, J. A., Klaine, S. J., Koelmans, A. A., ve Horne, N., 2012, Ecotoxicity test methods for engineered nanomaterials: Practical experiences and recommendations from the bench. İçinde *Environmental Toxicology and Chemistry* (C. 31, Sayı 1, ss. 15-31). <https://doi.org/10.1002/etc.706>
- Harte, D. S. G., Lynch, A. M., Verma, J., Rees, P., Filby, A., Wills, J. W., ve Johnson, G. E., 2024, A multi-biomarker micronucleus assay using imaging flow cytometry. *Archives of Toxicology*, 98(9), 3137-3153. <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03801-7>
- Heise, T., Sawyer, A. Y., Hirai, T., Schaible, S., Sy, H., ve Wickramasekara, S., 2022, Report on investigation of ISO 10993–12 extraction conditions. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 131. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2022.105164>
- Hoan, B. T., Tam, P. D., ve Pham, V.-H., 2019, Green Synthesis of Highly Luminescent Carbon Quantum Dots from Lemon Juice. *Journal of Nanotechnology*, 2019, 1-9. <https://doi.org/10.1155/2019/2852816>
- Holmannova, D., Borsky, P., Svadlakova, T., Borska, L., ve Fiala, Z., 2022, Carbon Nanoparticles and Their Biomedical Applications. *Applied Sciences*, 12(15), 7865. <https://doi.org/10.3390/app12157865>
- Hong, S., Choi, D. W., Kim, H. N., Park, C. G., Lee, W., ve Park, H. H., 2020, Protein-based nanoparticles as drug delivery systems. İçinde *Pharmaceutics* (C. 12, Sayı 7, ss. 1-28). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12070604>
- Horcajada, P., Gref, R., Baati, T., Allan, P. K., Maurin, G., Couvreur, P., Férey, G., Morris, R. E., ve Serre, C., 2012, Metal-organic frameworks in biomedicine. İçinde *Chemical Reviews* (C. 112, Sayı 2, ss. 1232-1268). <https://doi.org/10.1021/cr200256v>
- Hossain, K. M. Z., Patel, U., ve Ahmed, I., 2015, Development of microspheres for biomedical applications: a review. *Progress in Biomaterials*, 4(1), 1-19. <https://doi.org/10.1007/s40204-014-0033-8>
- Hossain, M. Z., Nayem, S. M. A., Alam, M. S., Islam, M. I., Seong, G., ve Chowdhury, A. N., 2025, Hydrothermal ZnO Nanomaterials: Tailored Properties and Infinite Possibilities. İçinde *Nanomaterials* (C. 15, Sayı 8). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/nano15080609>
- Hosseinzadeh, H., Ramezani, M., ve Namjo, N., 2003, Muscle relaxant activity of *Elaeagnus angustifolia* L. fruit seeds in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 84(2-3), 275-278. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(02\)00331-8](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(02)00331-8)
- Hu, X.-M., Li, Z.-X., Lin, R.-H., Shan, J.-Q., Yu, Q.-W., Wang, R.-X., Liao, L.-S., Yan, W.-T., Wang, Z., Shang, L., Huang, Y., Zhang, Q., ve Xiong, K., 2021, Guidelines for Regulated Cell Death Assays: A Systematic Summary, A Categorical Comparison, A Prospective. *Frontiers in cell and developmental biology*, 9, 634690. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.634690>

- Huang, W. L., Vietanti, F., Wu, M. H., ve Chou, Y. J., 2025, Mesoporous bioactive glass microspheres via aerosol-assisted spray drying method: structural and biological insights through P123 modulation. *Journal of Asian Ceramic Societies*. <https://doi.org/10.1080/21870764.2025.2536912>
- Jin, H., Gui, R., Wang, Y., ve Sun, J., 2017, Carrot-derived carbon dots modified with polyethyleneimine and nile blue for ratiometric two-photon fluorescence turn-on sensing of sulfide anion in biological fluids. *Talanta*, 169, 141-148. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.03.083>
- Jing, H., Bardakci, F., Akgöl, S., Kusat, K., Adnan, M., Alam, M., Gupta, R., Sahreen, S., Chen, Y., Gopinath, S., ve Sasidharan, S., 2023, Green Carbon Dots: Synthesis, Characterization, Properties and Biomedical Applications. *Journal of Functional Biomaterials*, 14(1), 27. <https://doi.org/10.3390/jfb14010027>
- Kand'árová, H., ve Pôbiš, P., 2023, The “Big Three” in biocompatibility testing of medical devices: implementation of alternatives to animal experimentation—are we there yet? İçinde *Frontiers in Toxicology* (C. 5). Frontiers Media SA. <https://doi.org/10.3389/ftox.2023.1337468>
- Kang, J. W., Kim, J. Y., ve Kang, D. H., 2024, Synthesis of carbon quantum dot synthesized using spent coffee ground as a biomass exhibiting visible-light-driven antimicrobial activity against foodborne pathogens. *Journal of Food Engineering*, 365. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2023.111820>
- Kangmenna, A., Forkuo, R. B., ve Agorku, E. S., 2024, Carbon-based electrode materials for sensor application: a review. *Sensing Technology*, 2(1). <https://doi.org/10.1080/28361466.2024.2350174>
- Karimi, M., Homayoonfal, M., Zahedifar, M., Ostadian, A., Adibi, R., Mohammadzadeh, B., Raisi, A., Ravaei, F., Rashki, S., Khakbraghi, M., Hamblin, M., Kheirkhah, Z., Sadeghi, E., Nejati, M., ve Mirzaei, H., 2024, Development of a novel nanoformulation based on aloe vera-derived carbon quantum dot and chromium-doped alumina nanoparticle (Al₂O₃:Cr@Cdot NPs): evaluating the anticancer and antimicrobial activities of nanoparticles in photodynamic therapy. *Cancer Nanotechnology*, 15(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s12645-024-00260-8>
- Kasirga Y., 2011, *Kitosan/Montmorillonite Nanokompazitlerinin Hazırlanması ve Karakterizasyonu*.
- Katz, G. L., ve Shafroth, P. B., 2003, *Biology, Ecology And Management Of Elaeagnus Angustifolia L. (Russian Olive) In Western North America* (C. 23, Sayı 4).
- Kaya, M., Bilican, I., Mujtaba, M., Sargin, I., Erginer Haskoçlu, M., Toksoy Oner, E., Zheng, K., Boccaccini, A. R., Cansaran-Duman, D., Onses, M. S., Torun, I., Akyuz, L., Elbukun, C., ve Sørensen, M. V., 2021, Sponge-derived natural bioactive glass microspheres with self-assembled surface channel arrays opening into a hollow core for bone tissue and controlled drug release applications. *Chemical Engineering Journal*, 407. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.126667>

- Klich, M. G., 2000, Leaf variations in *Elaeagnus angustifolia* related to environmental heterogeneity. İçinde *Environmental and Experimental Botany* (C. 44). www.elsevier.com/locate/envexpbot
- Kong, J., Wei, Y., Zhou, F., Shi, L., Zhao, S., Wan, M., ve Zhang, X., 2024, Carbon Quantum Dots: Properties, Preparation, and Applications. *Molecules*, 29(9), 2002. <https://doi.org/10.3390/molecules29092002>
- Kong, J., Wei, Y., Zhou, F., Shi, L., Zhao, S., Wan, M., ve Zhang, X., 2024, Carbon Quantum Dots: Properties, Preparation, and Applications. İçinde *Molecules* (C. 29, Sayı 9). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/molecules29092002>
- Korram, J., Anbalagan, A. C., Banerjee, A., ve Sawant, S. N., 2023, Bio-conjugated carbon dots for the bimodal detection of prostate cancer biomarkers via sandwich fluorescence and electrochemical immunoassays. *Journal of Materials Chemistry B*, 12(3), 742-751. <https://doi.org/10.1039/d3tb02090h>
- Kumaravel, T. S., Sathya, T. N., Balaje, R., Pradeepa, P., Yogaraj, D., Murali, M. R., Navaneethakrishnan, K. R., Murugan, S., ve Jha, A. N., 2022, Genotoxicity evaluation of medical devices: A regulatory perspective. İçinde *Mutation Research - Reviews in Mutation Research* (C. 789). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2021.108407>
- Kunachowicz, D., Kłosowska, K., Sobczak, N., ve Kepinska, M., 2024, Applicability of Quantum Dots in Breast Cancer Diagnostic and Therapeutic Modalities—A State-of-the-Art Review. *Nanomaterials*, 14(17), 1424. <https://doi.org/10.3390/nano14171424>
- Kundu, A., Basu, S., ve Maity, B., 2023, Upcycling Waste: Citrus limon Peel-Derived Carbon Quantum Dots for Sensitive Detection of Tetracycline in the Nanomolar Range. *ACS Omega*, 8(39), 36449-36459. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c05424>
- Lesica ve Miles., 2001, *Natural history and invasion of Russian olive along eastern Montana*.
- Lewinski, N., Colvin, V., ve Drezek, R., 2008, Cytotoxicity of nanoparticles. İçinde *Small* (C. 4, Sayı 1, ss. 26-49). <https://doi.org/10.1002/sml.200700595>
- Lin, D., ve Zhao, Y., 2007, Innovations in the Development and Application of Edible Coatings for Fresh and Minimally Processed Fruits and Vegetables. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 6(3), 60-75. <https://doi.org/10.1111/j.1541-4337.2007.00018.x>
- Lin, J., Li, Y., Li, Y., Wu, H., Yu, F., Zhou, S., Xie, L., Luo, F., Lin, C., ve Hou, Z., 2015, Drug/Dye-Loaded, Multifunctional PEG–Chitosan–Iron Oxide Nanocomposites for Methotrexate Synergistically Self-Targeted Cancer Therapy and Dual Model Imaging. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 7(22), 11908-11920. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b01685>

- Liu, M., Ye, Y., Ye, J., Gao, T., Wang, D., Chen, G., ve Song, Z., 2023, Recent Advances of Magnetite (Fe₃O₄)-Based Magnetic Materials in Catalytic Applications. İçinde *Magnetochemistry* (C. 9, Sayı 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/magnetochemistry9040110>
- Liu, Y., Liu, C., ve Zhang, Z., 2013, Graphitized carbon dots emitting strong green photoluminescence. *Journal of Materials Chemistry C*, 1(32), 4902. <https://doi.org/10.1039/c3tc30670d>
- Lorente-Leal, V., Gomez-Buendia, A., Gutiérrez-Tobaruela, A., de Juan, L., Bezos, J., ve Romero, B., 2024, Shaken, not stirred: magnetic bead DNA extraction as a rapid and effective method for the scaling up of bovine tuberculosis diagnosis. *BMC Veterinary Research*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12917-024-04427-8>
- Luederwald, S., Davies, J., Fernandes, T. F., Praetorius, A., Sergent, J. A., Tatsi, K., Tell, J., Timmer, N., ve Wagner, S., 2024, Practical considerations to optimize aquatic testing of particulate material, with focus on nanomaterials. İçinde *Environmental Science: Nano* (C. 11, Sayı 6, ss. 2352-2371). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/d4en00056k>
- Luo, C., Urgard, E., Vooder, T., ve Metspalu, A., 2011, The role of COX-2 and Nrf2/ARE in anti-inflammation and antioxidative stress: Aging and anti-aging. *Medical Hypotheses*, 77(2), 174-178. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.04.002>
- Lv, J., Li, L., Liang, Z., Wu, W., Zhang, N., ve Jia, Q., 2025, Extraction of Bound Polyphenols from *Elaeagnus angustifolia* L. by Ultrasonic-Assisted Enzymatic Hydrolysis and Evaluation of Its Antioxidant Activity In Vitro. *Foods*, 14(9). <https://doi.org/10.3390/foods14091567>
- Maiti, D., Tong, X., Mou, X., ve Yang, K., 2019, Carbon-Based Nanomaterials for Biomedical Applications: A Recent Study. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01401>
- Michalet, X., Pinaud, F. F., Bentolila, L. A., Tsay, J. M., Doose, S., Li, J. J., Sundaresan, G., Wu, A. M., Gambhir, S. S., ve Weiss, S., 2005, Quantum Dots for Live Cells, in Vivo Imaging, and Diagnostics. *Science*, 307(5709), 538-544. <https://doi.org/10.1126/science.1104274>
- Mohammed, F. S., Sevindik, M., ve Uysal, I., 2023, Total phenolic, flavonoid, protein contents and biological activities of wild mustard. *Acta Alimentaria*, 52(3), 449-457. <https://doi.org/10.1556/066.2023.00082>
- Mokhtarzadeh, D., Barzegari, A., ve Jebeli, A., 2025, Investigating the synergistic cytotoxic effect of *Elaeagnus angustifolia* (Russian olive) extract and doxorubicin on human breast cancer cell line (MCF₇). 23. <https://doi.org/10.48047/nq.2025.23.7>

- Murphy, M. P., Bayir, H., Belousov, V., Chang, C. J., Davies, K. J. A., Davies, M. J., Dick, T. P., Finkel, T., Forman, H. J., Janssen-Heininger, Y., Gems, D., Kagan, V. E., Kalyanaraman, B., Larsson, N. G., Milne, G. L., Nyström, T., Poulsen, H. E., Radi, R., Van Remmen, H., ... Halliwell, B., 2022, Guidelines for measuring reactive oxygen species and oxidative damage in cells and in vivo. *Nature Metabolism*, 4(6), 651-662. <https://doi.org/10.1038/s42255-022-00591-z>
- Nair, A., Haponiuk, J. T., Thomas, S., ve Gopi, S., 2020, Natural carbon-based quantum dots and their applications in drug delivery: A review. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 132, 110834. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110834>
- Najmalden Ghaibullah Ghaibullah, Y., Foto, E., Ozdemir, N., Zilifdar Foto, F., Arslan, G., ve Sargin, I., 2024, Antibacterial potentials of carbon dots immobilized on chitosan and glass surfaces. *International Journal of Biological Macromolecules*, 257. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.128586>
- Nguyen, H. A., Srivastava, I., Pan, D., ve Gruebele, M., 2020, Unraveling the Fluorescence Mechanism of Carbon Dots with *Sub* -Single-Particle Resolution. *ACS Nano*, 14(5), 6127-6137. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c01924>
- Ni, C., Zhou, Z., Cao, J., Pan, J., Li, C., ve Zheng, Y., 2025, Carbon dot (CD)-based fluorescent probes for rapid and real-time tracking lysosomes movement and ATP monitoring in live cell. *Microchimica Acta*, 192(10), 658. <https://doi.org/10.1007/s00604-025-07537-8>
- Noel, K. J., Umashankar, M. S., ve Narayanasamy, D., 2024, Exploring Research on the Drug Loading Capacity of Quantum Dots. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.67869>
- OECD/OCDE 473 OECD Guideline For The Testing Of Chemicals., 2016, <http://www.oecd.org/termsandconditions/>.
- OECD/OCDE 476 OECD Guideline For The Testing Of Chemicals., 2016, <http://www.oecd.org/termsandconditions/>.
- Ökmen, G., ve Turkan, O., 2013, A study on antimicrobial, antioxidant and antimutagenic activities of *Elaeagnus Angustifolia L.* Leaves. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 11(1). <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v11i1.17>
- Ou, L., Song, B., Liang, H., Liu, J., Feng, X., Deng, B., Sun, T., ve Shao, L., 2016, Toxicity of graphene-family nanoparticles: A general review of the origins and mechanisms. İçinde *Particle and Fibre Toxicology* (C. 13, Sayı 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12989-016-0168-y>
- Önder, S., ve Erşan, Y., 2020, Kitosan Esaslı İlaç Taşıyıcı Sistem Üretimi ve In vitro Performansının Belirlenmesi. *European Journal of Science and Technology*. <https://doi.org/10.31590/ejosat.770863>

- Özer, Z., Kiliç, T., Selvi, S., ve Pasa, C., 2018, Effect of Different Drying Methods and Development Stages on the Essential Oil Chemical Composition of Aerial Parts of *Origanum vulgare* L. subsp. *hirtum* (link) Letsw. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 21(5), 1403-1409. <https://doi.org/10.1080/0972060X.2018.1439774>
- Pahnila, M., Koskela, A., Sulasalmi, P., ve Fabritius, T., 2023, A Review of Pyrolysis Technologies and the Effect of Process Parameters on Biocarbon Properties. İçinde *Energies* (C. 16, Sayı 19). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/en16196936>
- Pan, M., Xie, X., Liu, K., Yang, J., Hong, L., ve Wang, S., 2020, Fluorescent carbon quantum dots-synthesis, functionalization and sensing application in food analysis. *Nanomaterials*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/nano10050930>
- Pandiyan, S., Arumugam, L., Srirengan, S. P., Pitchan, R., Sevugan, P., Kannan, K., Pitchan, G., Hegde, T. A., ve Gandhirajan, V., 2020, Biocompatible Carbon Quantum Dots Derived from Sugarcane Industrial Wastes for Effective Nonlinear Optical Behavior and Antimicrobial Activity Applications. *ACS Omega*, 5(47), 30363-30372. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c03290>
- Pascucci, B., Moccia, M., D'Errico, M., Vetica, F., Saviano, M., Leonelli, F., ve Masi, A., 2025, Carbon Dots for Nucleic Acid-Based Diagnostics and Therapeutics: Focus on Oxidative DNA Damage. İçinde *International Journal of Molecular Sciences* (C. 26, Sayı 16). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms26168077>
- Paveethra, S., Manisekaran, H., ve Sasidharan, S., 2024, Medicinal Plants Derived Green Carbon Dots: Synthesis, Characterization and Their Potential Applications in Cancer Therapy. İçinde *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* (C. 25, Sayı 10, ss. 3393-3411). Asian Pacific Organization for Cancer Prevention. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2024.25.10.3393>
- Pechnikova, N. A., Domvri, K., Porpodis, K., Istomina, M. S., Iarenenko, A. V., ve Yarenenko, A. V., 2025, Carbon Quantum Dots in Biomedical Applications: Advances, Challenges, and Future Prospects. İçinde *Aggregate* (C. 6, Sayı 3). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/agt2.707>
- Pellevoisin, C., Coleman, K. P., ve Hoffmann, S., 2022, ISO 10993-23 In vitro irritation testing for medical devices: Substantiating applicability to mild irritants and non-extractables. *Toxicology in Vitro*, 82. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2022.105371>
- Pelley, J. L., Daar, A. S., ve Saner, M. A., 2009, State of academic knowledge on toxicity and biological fate of quantum dots. İçinde *Toxicological Sciences* (C. 112, Sayı 2, ss. 276-296). <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp188>
- Praneerad, J., Thongsai, N., Suphocksoonthorn, P., Kladsomboon, S., ve Paoprasert, P., 2019, Multipurpose sensing applications of biocompatible radish-derived carbon dots as Cu²⁺ and acetic acid vapor sensors. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 211, 59-70. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2018.11.049>

- Praseetha, P. K., Chandran, P., Devi, V. A., Alexander, P., ve Vijayakumar, S., 2022, Biocompatible and nuclear penetrating carbon quantum dots for photoresistive bioimaging applications in animal cell lines. *Gene Reports*, 26, 101519. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2022.101519>
- Raimondo, T. M., ve McCalla, S. E., 2019, Adsorption and desorption of DNA-functionalized beads in glass microfluidic channels. *Biomicrofluidics*, 13(5). <https://doi.org/10.1063/1.5115160>
- Rasmussen, K., Rauscher, H., Kearns, P., González, M., ve Riego Sintes, J., 2019, Developing OECD test guidelines for regulatory testing of nanomaterials to ensure mutual acceptance of test data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 104, 74-83. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.02.008>
- Ratre, P., Nazeer, N., Kumari, R., Thareja, S., Jain, B., Tiwari, R., Kamthan, A., Srivastava, R. K., ve Mishra, P. K., 2023, Carbon-Based Fluorescent Nano-Biosensors for the Detection of Cell-Free Circulating MicroRNAs. İçinde *Biosensors* (C. 13, Sayı 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/bios13020226>
- Ravindran, S., Radha, R., Terro, T., Diab, R., Khodja, A., ve Al-Sayah, M. H., 2025, Photoactivated carbon dots immobilized on cellulose for antibacterial activity and biofilm inhibition. *Scientific Reports*, 15(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-12317-8>
- Sahan, Y., Neslihan Dunder, A., Aydın, E., Kilci, A., Dulger, D., Betül Kaplan, F., Gocmen, D., ve Celik, G., 2013, Characteristics of Cookies Supplemented with Oleaster (*Elaeagnus angustifolia* L.) Flour. I Physicochemical, Sensorial and Textural Properties. *Journal of Agricultural Science*, 5(2). <https://doi.org/10.5539/jas.v5n2p160>
- Salim, F. S., Sargin, İ., ve Arslan, G., 2023, Carbon quantum dots and chitosan-based heterogeneous silver catalyst for reduction of nitroaromatic compounds. *Turkish Journal of Chemistry*, 47(1), 148-163. <https://doi.org/10.55730/1300-0527.3525>
- Salvi, A., Kharbanda, S., Thakur, P., Shandilya, M., ve Thakur, A., 2024, Biomedical application of carbon quantum dots: A review. *Carbon Trends*, 17, 100407. <https://doi.org/10.1016/j.cartre.2024.100407>
- Sarath Babu, V. R., Kumar, M. A., Karanth, N. G., ve Thakur, M. S., 2004, Stabilization of immobilized glucose oxidase against thermal inactivation by silanization for biosensor applications. *Biosensors and Bioelectronics*, 19(10), 1337-1341. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2003.11.024>
- Serhan, M., Sprowls, M., Jackemeyer, D., Long, M., Perez, I. D., Maret, W., Tao, N., ve Forzani, E., 2019, Total iron measurement in human serum with a smartphone. *AIChE Annual Meeting, Conference Proceedings, 2019-November*. <https://doi.org/10.1039/x0xx00000x>

- Sevindik, M., Krupodorova, T., Sevindik, E., Koçer, O., Uysal, I., ve Ünal, O., 2025, *Elaeagnus angustifolia* L.: A Comprehensive Review of Its Biological Activities, Phenolic and Chemical Constituents, and Applications. İçinde *Applied Fruit Science* (C. 67, Sayı 2). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s10341-025-01294-x>
- Shakeri, A., Jarad, N. A., Leung, A., Soleymani, L., ve Didar, T. F., 2019, Biofunctionalization of Glass- and Paper-Based Microfluidic Devices: A Review. İçinde *Advanced Materials Interfaces* (C. 6, Sayı 19). Wiley-VCH Verlag. <https://doi.org/10.1002/admi.201900940>
- Sheldon, R. A., ve van Pelt, S., 2013, Enzyme immobilisation in biocatalysis: Why, what and how. *Chemical Society Reviews*, 42(15), 6223-6235. <https://doi.org/10.1039/c3cs60075k>
- Shriver-Lake, L. C., Charles, P. T., ve Taitt, C. R., 2009, Immobilization of biomolecules onto silica and silica-based surfaces for use in planar array biosensors. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 504, 419-440. https://doi.org/10.1007/978-1-60327-569-9_23
- Siavashy, S., Soltani, M., Rahimi, S., Hosseinali, M., Guilandokht, Z., ve Raahemifar, K., 2024, Recent advancements in microfluidic-based biosensors for detection of genes and proteins: Applications and techniques. İçinde *Biosensors and Bioelectronics: X* (C. 19). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.biosx.2024.100489>
- Slowing, I. I., Viviero-Escoto, J. L., Wu, C. W., ve Lin, V. S. Y., 2008, Mesoporous silica nanoparticles as controlled release drug delivery and gene transfection carriers. İçinde *Advanced Drug Delivery Reviews* (C. 60, Sayı 11, ss. 1278-1288). <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.03.012>
- Street, S. M., Bader, R. A., ve Christian, W. V., 2025, Unknown confidence in chemical characterization identification levels: When tentative identifications are adequate for toxicological risk assessment of medical devices. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 162. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2025.105862>
- Tegafaw, T., Mulugeta, E., Zhao, D., Liu, Y., Chen, X., Baek, A., Kim, J., Chang, Y., ve Lee, G. H., 2025, Surface Modification, Toxicity, and Applications of Carbon Dots to Cancer Theranosis: A Review. *Nanomaterials*, 15(11), 781. <https://doi.org/10.3390/nano15110781>
- Terzapulo, X., Kassenova, A., Loskutova, A., ve Bukasov, R., 2025, Carbon dots: Review of recent applications and perspectives in bio-sensing and biomarker detection. İçinde *Sensing and Bio-Sensing Research* (C. 47). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.sbsr.2025.100771>
- Test Guideline No. 471 Bacterial Reverse Mutation Test Section 4 Health effects OECD/OCDE 471 OECD Guideline For Testing Of Chemicals Bacterial Reverse Mutation Test.*,2020, <http://www.oecd.org/termsandconditions/>.

- Tüylek, Z., 2017 İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Nanoteknolojik Etkileşim. *Bozok Tıp Dergisi*.
- Ullal, N., Muthamma, K., ve Sunil, D., 2022, Carbon dots from eco-friendly precursors for optical sensing application: an up-to-date review. İçinde *Chemical Papers* (C. 76, Sayı 10, ss. 6097-6127). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s11696-022-02353-3>
- Vallet-Regí, M., Balas, F., ve Arcos, D., 2007 Mesoporous materials for drug delivery. İçinde *Angewandte Chemie - International Edition* (C. 46, Sayı 40, ss. 7548-7558). <https://doi.org/10.1002/anie.200604488>
- Vighnesh, K., Wang, S., Liu, H., ve Rogach, A. L., 2022, Hot-Injection Synthesis Protocol for Green-Emitting Cesium Lead Bromide Perovskite Nanocrystals. *ACS Nano*, 16(12), 19618-19625. <https://doi.org/10.1021/acsnano.2c11689>
- Wang, A., Walden, M., Ettliger, R., Kiessling, F., Gassensmith, J. J., Lammers, T., Wuttke, S., ve Peña, Q., 2024, Biomedical Metal–Organic Framework Materials: Perspectives and Challenges. İçinde *Advanced Functional Materials* (C. 34, Sayı 43). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/adfm.202308589>
- Wang, H., Mukherjee, S., Yi, J., Banerjee, P., Chen, Q., ve Zhou, S., 2017, Biocompatible Chitosan–Carbon Dot Hybrid Nanogels for NIR-Imaging-Guided Synergistic Photothermal–Chemo Therapy. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 9(22), 18639-18649. <https://doi.org/10.1021/acsmi.7b06062>
- Wang, R., Lu, K. Q., Tang, Z. R., ve Xu, Y. J., 2017, Recent progress in carbon quantum dots: synthesis, properties and applications in photocatalysis. İçinde *Journal of Materials Chemistry A* (C. 5, Sayı 8, ss. 3717-3734). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/c6ta08660h>
- Wang, W., Cheng, L., ve Liu, W., 2014. Biological applications of carbon dots. İçinde *Science China Chemistry* (C. 57, Sayı 4, ss. 522-539). Science in China Press. <https://doi.org/10.1007/s11426-014-5064-4>
- Williams, D. F., 2008. On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials*, 29(20), 2941-2953. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.04.023>
- Xu, J., Cui, K., Gong, T., Zhang, J., Zhai, Z., Hou, L., Zaman, F. U., ve Yuan, C., 2022. Ultrasonic-Assisted Synthesis of N-Doped, Multicolor Carbon Dots toward Fluorescent Inks, Fluorescence Sensors, and Logic Gate Operations. *Nanomaterials*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/nano12030312>
- Xu, Y., ve Xia, Y., 2024. Unit-Emitting Carbon Dots for Cell Imaging and Lipid Droplet Quantification. *Targets*, 2(2), 126-136. <https://doi.org/10.3390/targets2020008>
- Xuedi Y., Lucian L., Shiyu F., ve Altaf H. B., 2024, *A True Biomass Standout: Preparation and Application of Biomass-Derived Carbon Quantum Dots*.
- Yan, H., Miao, H., Hu, J., Pan, J., Ge, M., Yao, J., Du, Y., Li, X., Li, L., Dong, W. F., ve Zhang, L., 2025. Oxidative stress induced paclitaxel-derived carbon dots inhibit

- glioblastoma proliferation and EMT process. *Journal of Nanobiotechnology*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s12951-025-03406-x>
- Yoffe, A. D., 2001. Semiconductor quantum dots and related systems: Electronic, optical, luminescence and related properties of low dimensional systems. *Advances in Physics*, 50(1), 1-208. <https://doi.org/10.1080/00018730010006608>
- Yoshioka, Y., Higashisaka, K., ve Tsutsumi, Y., 2016, *Biocompatibility of Nanomaterials* (ss. 185-199). https://doi.org/10.1007/978-1-4939-3121-7_9
- Yu, Y., Zhang, L., Gao, X., Feng, Y., Wang, H., Lei, C., Yan, Y., ve Liu, S., 2022, Research Progress in the Synthesis of Carbon Dots and Their Application in Food Analysis. *Biosensors*, 12(12), 1158. <https://doi.org/10.3390/bios12121158>
- Yu, Z., Deng, C., Ma, W., Liu, Y., Liu, C., Zhang, T., ve Xiao, H., 2024, Microwave-Assisted Synthesis of N, S Co-Doped Carbon Quantum Dots for Fluorescent Sensing of Fe(III) and Hydroquinone in Water and Cell Imaging. *Nanomaterials*, 14(22). <https://doi.org/10.3390/nano14221827>
- Zakaria, Z. Z., Ahen, Y., Haj Ahmed, N., Sokary, S., Bawadi, H., ve Al-Asmakh, M., 2023, *Exploring Elaeagnus Angustifolia: A Comprehensive Review of its Potential in Cancer Treatment and Management*. <https://doi.org/10.20944/preprints202311.0243.v1>
- Zarban, A., Azaryan, E., Binabaj, M. M., Karbasi, S., ve Naseri, M., 2023, Green synthesis of nanohydroxyapatite trough *Elaeagnus angustifolia* L. extract and evaluating its anti-tumor properties in MCF7 breast cancer cell line. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 23(1), 338. <https://doi.org/10.1186/s12906-023-04116-3>
- Zavareh, H. S., Pourmadadi, M., Moradi, A., Yazdian, F., ve Omidi, M., 2020, Chitosan/carbon quantum dot/aptamer complex as a potential anticancer drug delivery system towards the release of 5-fluorouracil. *International Journal of Biological Macromolecules*, 165, 1422-1430. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.09.166>
- Zhang, C., Zhou, X., Wang, X., Ge, J., ve Cai, B., 2022. *Elaeagnus angustifolia* can improve salt-alkali soil and the health level of soil: Emphasizing the driving role of core microbial communities. *Journal of Environmental Management*, 305, 114401. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2021.114401>
- Zhang, J., Shen, W., Pan, D., Zhang, Z., Fang, Y., ve Wu, M., 2010, Controlled synthesis of green and blue luminescent carbon nanoparticles with high yields by the carbonization of sucrose. *New Journal of Chemistry*, 34(4), 591. <https://doi.org/10.1039/b9nj00662a>
- Zhang, R., Lan, S., Jia, M., Liu, F., Wang, M., Jin, Q., Su, L., ve Liu, G., 2025, Theranostic Applications of Taurine-Derived Carbon Dots in Colorectal Cancer: Ferroptosis Induction and Multifaceted Antitumor Mechanisms. *International Journal of Nanomedicine*, 20, 7613-7635. <https://doi.org/10.2147/IJN.S516926>

- Zhang, X., Li, X. X., Liu, Y., ve Wang, Y., 2017, Suicide inhibition of cytochrome P450 enzymes by cyclopropylamines via a ring-opening mechanism: Proton-coupled electron transfer makes a difference. *Frontiers in Chemistry*, 5(JAN). <https://doi.org/10.3389/fchem.2017.00003>
- Zhao, X., Zhou, L., Li, Q., Zou, Q., ve Du, C., 2018, Biomimetic mineralization of carboxymethyl chitosan nanofibers with improved osteogenic activity in vitro and in vivo. *Carbohydrate Polymers*, 195, 225-234. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.04.090>
- Zhao, Z., Chen, Z., Crommen, J., Huang, S., Wang, Q., ve Jiang, Z., 2025, Next-generation clinically relevant antibody detection: Unlocking electrochemical biosensors for critical disease management. *Çinde Acta Pharmaceutica Sinica B. Chinese Academy of Medical Sciences*, <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2025.08.016>
- Zheng, K., Sui, B., Ilyas, K., ve Boccaccini, A. R., 2021, Porous bioactive glass micro-And nanospheres with controlled morphology: Developments, properties and emerging biomedical applications. *Materials Horizons*, 8(2), 300-335. <https://doi.org/10.1039/d0mh01498b>
- Zhou, Y., Kong, Y., Kundu, S., Cirillo, J. D., ve Liang, H., 2012, *Antibacterial activities of gold and silver nanoparticles against Escherichia coli and bacillus Calmette-Guérin*. <http://www.biomedcentral.com/10/1/19>
- Zulfajri, M., Abdelhamid, H. N., Sudewi, S., Dayalan, S., Rasool, A., Habib, A., ve Huang, G. G., 2020, Plant Part-Derived Carbon Dots for Biosensing. *Biosensors*, 10(6), 68. <https://doi.org/10.3390/bios10060068>
- Zwijnenburg, M. A. 2022. The effect of particle size and composition on the optical and electronic properties of CdO and CdS rocksalt nanoparticles. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 24(36), 21954-21965. <https://doi.org/10.1039/D2CP01342H>