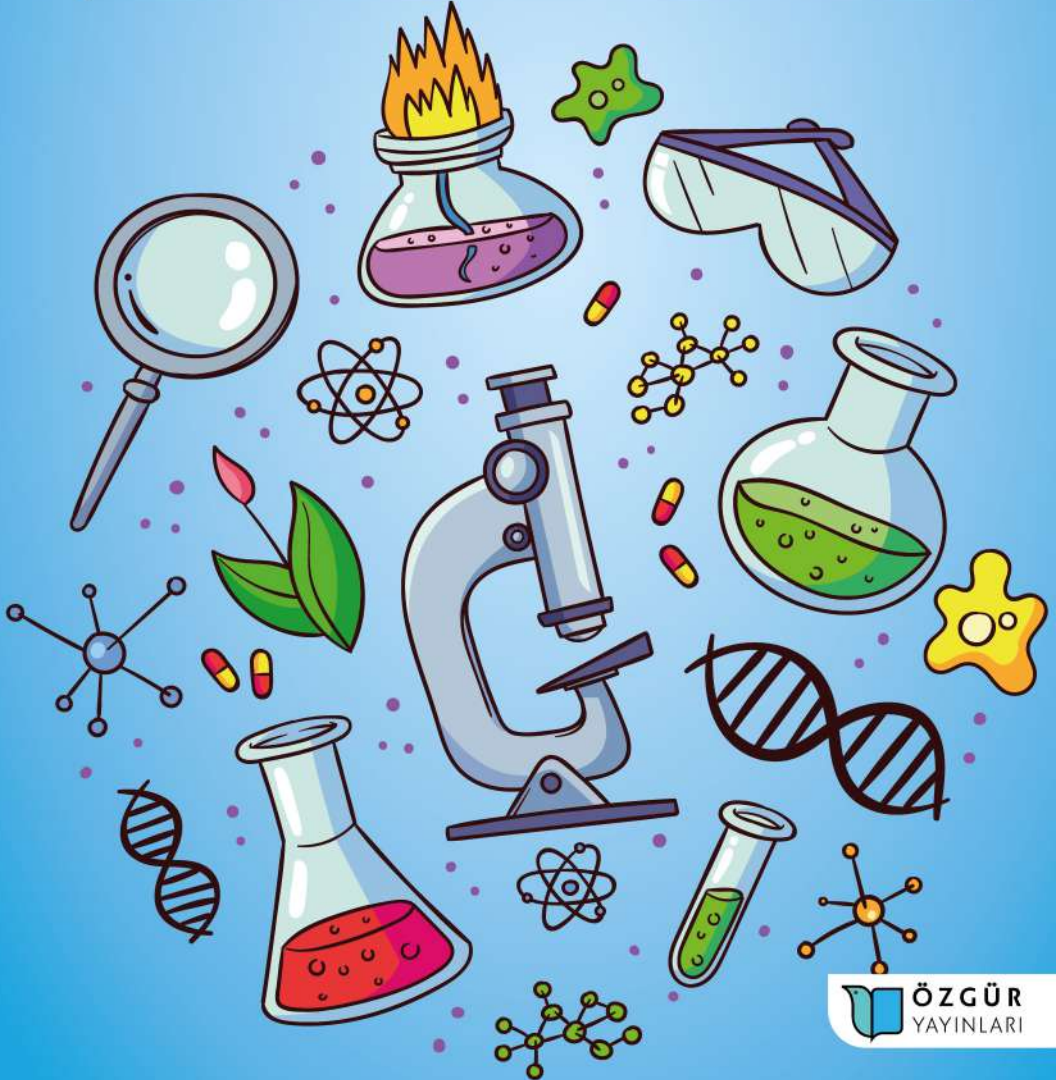


Nanoteknoloji ve Organik Kimya

Nanotechnology and Organic Chemistry

Editör: Dr. Öğr. Üyesi Aybek Yiğit



Nanoteknoloji ve Organik Kimya

Editör:

Dr. Öğr. Üyesi Aybek Yiğit



Published by

Özgür Yayın-Dağıtım Co. Ltd.

Certificate Number: 45503

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

☎ +90.850 260 09 97

📞 +90.532 289 82 15

🌐 www.ozgurayinlari.com

✉ info@ozgurayinlari.com

Nanoteknoloji ve Organik Kimya

Nanotechnology and Organic Chemistry

Editor: Dr. Öğr. Üyesi Aybek Yiğit

Language: Turkish-English

Publication Date: 2023

Cover design by Mehmet Çakır

Cover design and image licensed under CC BY-NC 4.0

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

ISBN (PDF): 978-975-447-842-6

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub393>



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

This license allows for copying any part of the work for personal use, not commercial use, providing author attribution is clearly stated.

Suggested citation:

Yiğit, A. (ed) (2023). *Nanoteknoloji ve Organik Kimya*. Özgür Publications.

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub393>. License: CC-BY-NC 4.0

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



Ön Söz

Kitap özgün kaynaklardan alınan bilgiler ve referanslar ışığında oluşturulmuştur. Güvenilir veri ve bilgilerin yer alması için azami gayret gösterilmiştir. ‘Nanoteknoloji ve Organik Kimya’ başlıklı kitabın hazırlanmasındaki temel amaç nano teknoloji ve organik kimyadaki güncel bilgileri veya araştırma bulgularını bir araya getirmektir. Kitapta sunulan bölümler daha sonra yapılması planlanan çalışmalara kaynak oluşturacak, yeni araştırma ve fikirlere olanak sağlayacağı kanaati taşımaktayız. Farklı bilim insanlarını bir araya getiren bu kitap, başta lisans öğrencileri olmak üzere akademisyenlerin ve araştırmacıların çalışmalarına önemli katkılar sağlayacaktır. Kitabın hazırlanmasında emeği geçen tüm bölüm yazarlarına ve kitabın okurlarıyla buluşturulmasına olanak sağlayan Özgür Yayınları’nın tüm bireylerine teşekkür ediyorum.

Preface

The book was created in the light of information and references taken from original sources. Maximum effort has been made to include reliable data and information. The main purpose of preparing the book titled 'Nanotechnology and Organic Chemistry' is to bring together current information or research findings in nanotechnology and organic chemistry. We believe that the chapters presented in the book will provide resources for future studies and will enable new research and ideas. This book, which brings together different scientists, will make significant contributions to the work of academics and researchers, especially undergraduate students. I would like to thank all the chapter authors who contributed to the preparation of the book and all individuals of Özgür Publishing who made it possible to bring the book to its readers.

İçindekiler

Ön Söz	iii
Preface	iv

Bölüm 1

Recent Developments in Benzimidazole Derivatives (2023)	1
<i>Gönül Yıldız</i>	
<i>Rabmi Kasımoğulları</i>	

Bölüm 2

Nanotechnology and Current Applications in Biotechnology	15
<i>Pınar Bozbeyoğlu</i>	
<i>Pelin Keçeci</i>	

Bölüm 3

Yeşil Sentez: Nano Partiküller ve Potansiyel Uygulama Alanları	33
<i>Aybek Yiğit</i>	
<i>Necdet Karakoyun</i>	
<i>Zeynep Şilan Turhan</i>	

Bölüm 4

Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı ve Tasarımın Ticari Ürün Örneklerine Kısa Bir Bakış	39
<i>Yasemin Keşkek Karabulut</i>	
<i>Zeynep Şilan Turhan</i>	

Bölüm 5

β -Sülfonil Ketonların Sentez Yöntemleri	55
<i>Abdullah Biçer</i>	

Bölüm 6

Nanobiyoteknoloji ile Sürdürülebilir Bitki Sağlığı ve Çevre Yönetimi	87
<i>Nazlı Demirel</i>	

Bölüm 7

Nanoteknoloji ve Organik Kimya	103
<i>Mehmet Ali Demirci</i>	

Bölüm 8

Biyoaktif Bileşiklerin Elektrospinning Yöntemi ile Nanoenkapsülasyonu	119
<i>Saadet Çeliközlü</i>	

Bölüm 9

Astım ve Lökotrien Reseptör Antagonistleri	139
<i>Gülay Dilek</i>	

Recent Developments in Benzimidazole Derivatives (2023)

Gönül Yıldız¹

Rahmi Kasımoğulları²

Abstract

Because of their peculiar properties, heterocyclic compounds have become important in the design of pharmaceuticals. It's superior quality. Specifically, because nitrogen-based heterocyclic group atoms are beneficial in multiple ways, these compounds are the pharmaceutical industry is finding new treatments for diseases. Numerous studies have been conducted on creating and utilizing novel bioactive compounds. Even though many types of active compounds have been identified, it is still important to know that benzimidazole stents are still popular. Conversely, research on hybridization has a significant role in the literature and contributes to the diversification of pharmaceutical activity. After the investigation, studying the structure-activity relationships (SAR) of recently created molecules is useful for further research. Based on the information listed above, this chapter discusses the recent accomplishments in synthesizing benzimidazoles and their pharmacological properties. Synthesis methods, structural studies, and significant findings in the pharmaceutical field of research and the analysis of new compounds synthesized by humans show how these methods are different from one another. As a result, it's significant in the literature as a source for researchers who want to acquire the latest information on this topic quickly.

-
- 1 Responsible Author, Research Assistant, Faculty of Arts and Sciences/Department of Chemistry, Kütahya Dumlupınar University, Kütahya, Turkey, e-mail: gonul.yildiz@dpu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-1886-5964
 - 2 Professor Dr., Faculty of Arts and Sciences/Department of Chemistry, Kütahya Dumlupınar University, Kütahya, Turkey, e-mail: rahmi.kasimogullari@dpu.edu.tr, ORCID ID: 0000-0001-6391-7121

1. INTRODUCTION

Nitrogen-containing heterocycles have been described for their medical importance. An important class of heterocyclic benzimidazoles or benzoclolines consists of fused benzene and imidazole. Benzimidazoles, also known as cyclic analogs of amidines; exist in two equivalent tautomeric forms in which the hydrogen atom can be placed on either of the two nitrogen atoms (**Figure 1**) [1-4].

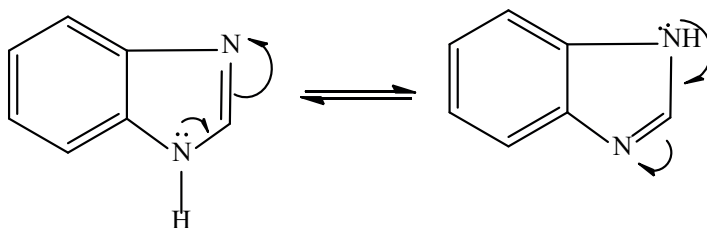
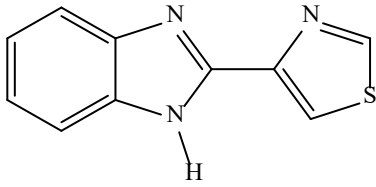
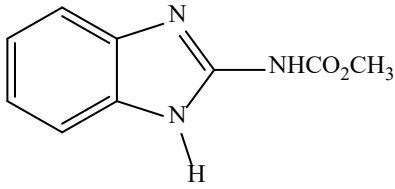
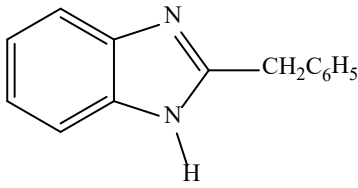
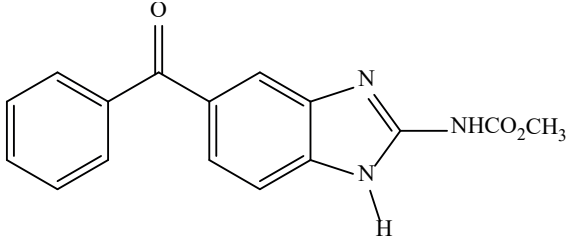
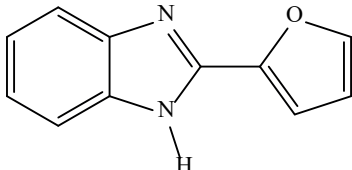
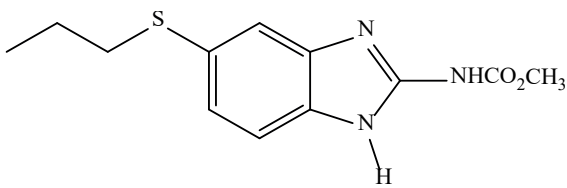
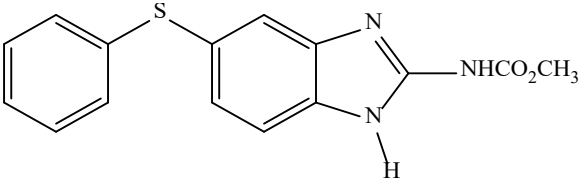
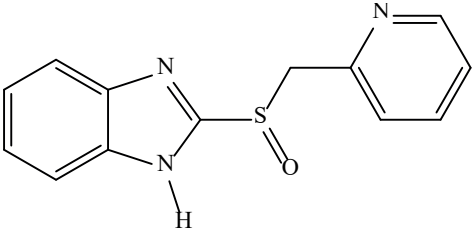


Figure 1: Structure of Benzimidazole.

Benzimidazole is a fundamental structure for medicinal chemists because its derivatives have antioxidant [5], anti-hepatitis [6], antimicrobial [7], antihypertensive [8], antiulcer [9], anti-inflammatory [10], anticonvulsant [11], analgesic [12], antiprotozoal [13], antifungal [14], and anticancer activity [15]. Benzimidazole with a wide range of pharmacological activity; it is one of the oldest and best-studied nitrogen heterocycles. In addition, several benzimidazole derivatives have also been used in sunburns as a means to protect the skin by absorbing ultraviolet radiation. Clinically approved benzimidazole drugs include dibazole, mebendazole, timoprazol, fuberidazole, albendazole, fenbendazole, thiabendazole, and, carbendazim (**Table 1**) [16].

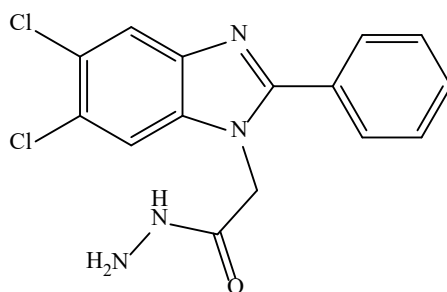
Table 1. Some benzimidazole drugs.

Compound	Structure	Ref.
Thiabendazole		[17]
Carbendazim		[18]
Dibazole		[19]
Mebendazole		[20]
Fuberidazole		[21]
Albendazole		[22]

Fenbendazole		[23]
Timoprazol		[24]

2. PHARMACOLOGICAL ACTIVITIES

In the study conducted by Albay *et al.* (2023), new benzimidazole derivatives were synthesized, and their enzyme inhibition and antioxidant activities were investigated. Methods such as DPPH free radical scavenging and iron-reducing power activities were used to determine elastase inhibition capacities in enzyme inhibition tests and two different antioxidant capacities in antioxidant tests. One of the synthesized compounds showed the highest elastase inhibition and antioxidant activity with iron reduction power. Another of the synthesized compounds showed the highest antioxidant activity with DPPH. These two compounds are shown below [25].



2-(5,6-dichloro-2-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)acetohydrazide

Antielastase IC_{50} (μM): 0.007 ± 0.0430

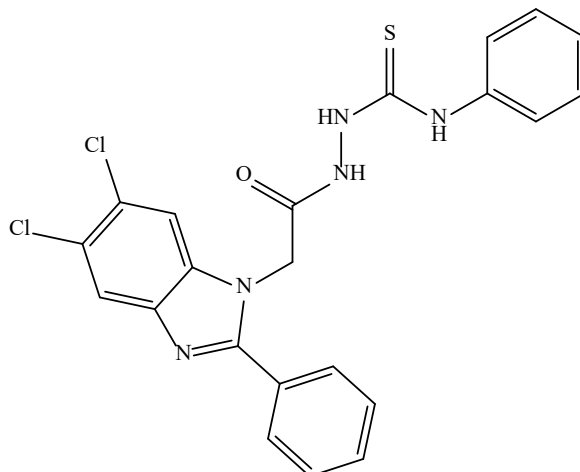
Reducing power absorbance:

0.249 ± 0.0573

0.249 ± 0.0707

0.395 ± 0.0339

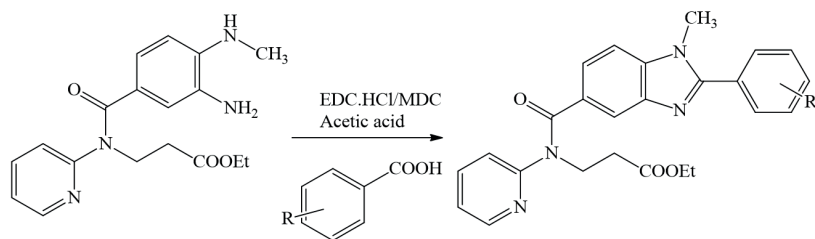
0.517 ± 0.0297



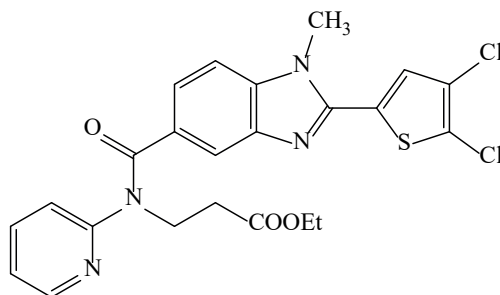
2-(2-(5,6-dichloro-2-phenyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)acetyl)-N-phenylhydrazinecarbothioamide

DPPH SC_{50} (μM): 407.21 ± 33.998

Shinde *et al.* (2023) synthesized a number of novel benzimidazole compounds with high yields. The reaction with various aromatic carboxylic acids was initiated with compound ethyl 3-(3-amino-4-(methylamino)-N-(pyridin-2-yl)benzamido)propanoate, EDC.HCl, a starting agent, and a small amount of DMAP. The compounds obtained as a result of this process were evaluated for cancer prevention *in vitro*. This study revealed that the benzimidazole compound, to which the 2-chloro thiophene-5-carboxylic acid group is attached, has the strongest *in vivo* anti-cancer capacity [26].



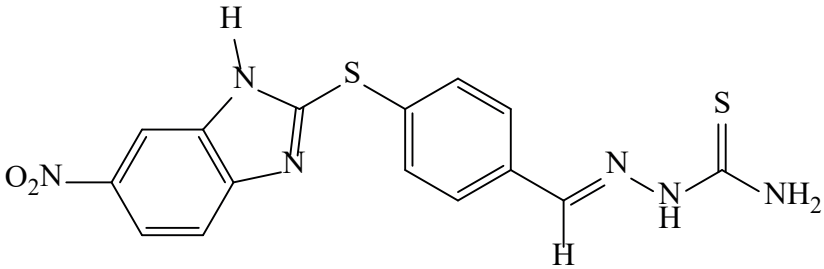
R: Benzoic Acid, 2-(4-cyanophenyl) amino acetic acid, 3-Bromo Benzoic acid, Phenyl acetic acid, Thiophene-2-Carboxylic acid, *o*-Toluic acid, 3,5-Dichloro Benzoic acid, and 3-Nitro Benzoic acid



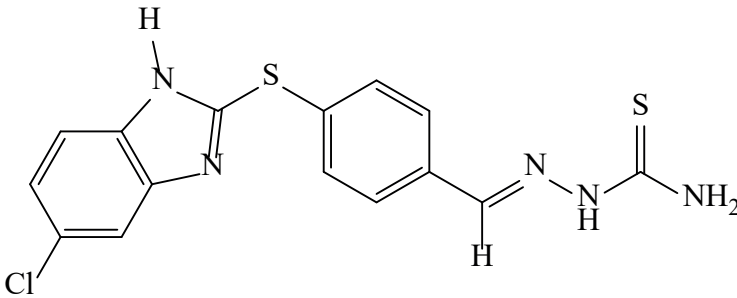
ethyl 3-(2-(4,5-dichlorothiophen-2-yl)-1-methyl-N-(pyridin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxamido)propanoate

Anticancer IC_{50} (μM): HepG2 (12.02 ± 0.11), MCF-7 (9.14 ± 0.09), HCT116 (4.96 ± 0.06)

Champa *et al.* (2023) synthesized six benzimidazole derivatives and considered the quantum chemical properties of compounds to understand the concept of structural activity. To evaluate all synthesized compounds in terms of antioxidant activity, cytotoxicity, and DPPH scavenging activity using MTT test and Ferrous-Ion Chelating Assay were used. All of the tested compounds showed anti-inflammatory, antioxidant, and toxic potential. Of all the compounds, only two compounds were found to have the highest potency. These compounds are shown below. The agar diffusion method was used to perform antibacterial and antifungal tests with bacteria and fungi. Although there are no compounds that are effective against isolated fungal species, some have been found to have a weak antibacterial effect. Furthermore, the benzimidazole compound at the 5-chloro position was found to have a significantly greater effect on all bacterial species (*E. coli*, *S. aureus*, *Bacillus cereus*, and *Acetobacter sp.*). In addition, the *in vitro* anticancer properties of the designed compounds have been documented using *in silico* molecular placement simulation studies [27].

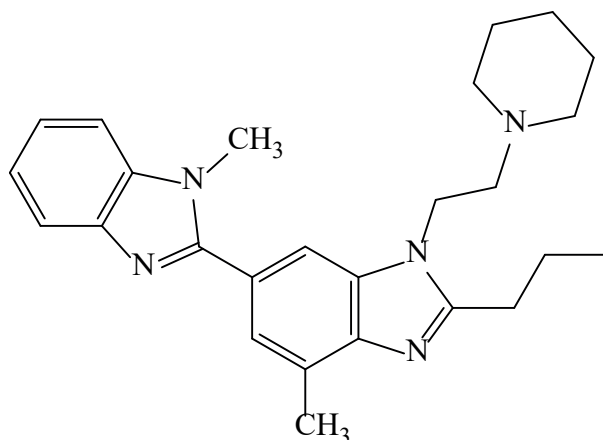


(E)-2-(4-((6-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)benzylidene)hydrazinecarbothioamide



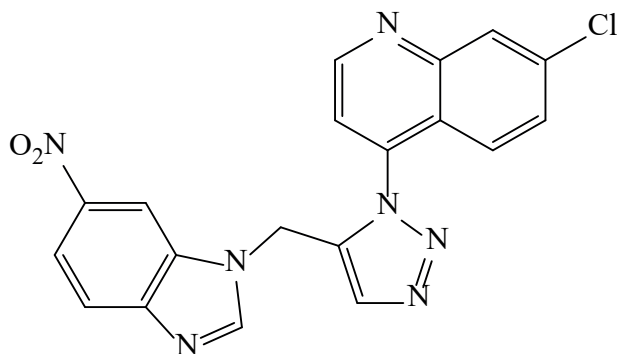
(E)-2-(4-((5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)benzylidene)hydrazinecarbothioamide

Rajagopal *et al.* (2023) were synthesized using bis-benzimidazole using simple and environmentally friendly reactions. The antibacterial activities of bis-benzimidazole oils of all synthesized images were tested against Gram-positive properties (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*), Gram-negative properties (*Escherichia coli*, *Serratia sp.*) and fungal pathogen *Candida albicans*. According to the natural substances obtained, 1,7'-dimethyl-3'-(2-(piperidin-1-yl)ethyl)-2'-propyl-1H,3'H-2,5'-bibenzo[d]imidazole had strong activity against *C. albicans* [28].



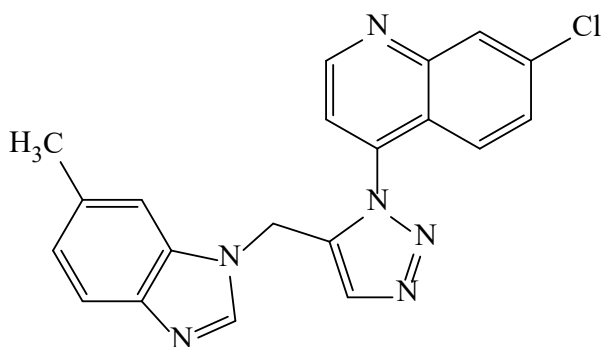
Minimum inhibitory concentration (MIC): 16 $\mu\text{g/ml}$

Novel benzimidazole-1,2,3-triazole-quinoline derivatives were synthesized by Nyoni *et al.* (2023) with high yield. An *in vitro* assessment of antimycobacterial activity against the H37Rv strain of *Mycobacterium tuberculosis* was performed on all synthesized compounds. The hybrid compounds showed potent MIC₉₀ activities ranging from 1.07 to 8.66 μM , showing more effective than the first-line reference drug ethambutol (MIC₉₀=9.54 μM). Three of the synthesized compounds showed excellent MIC₉₀ activities (between 1.49 and 2.08 μM) compared to the other compounds [29].

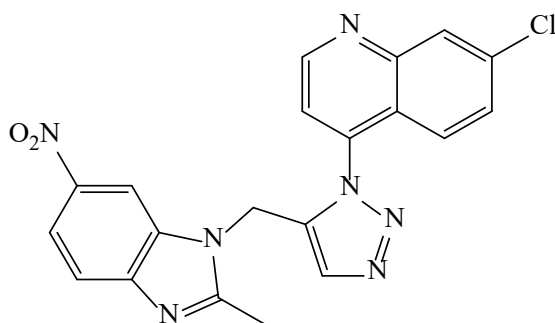


7-chloro-4-(5-((6-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)quinoline

(H37Rv) MIC₉₀ (μM): 1.54



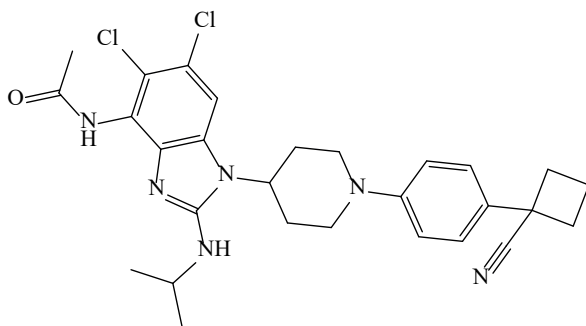
7-chloro-4-(5-((6-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)quinoline

(H37Rv) MIC₉₀ (μM): 2.08

7-chloro-4-(5-(2-methyl-6-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)quinoline

(H37Rv) MIC₉₀ (μM): 1.49

Ai *et al.* (2023) synthesized novel derivatives of benzimidazole and found that the compounds showed significant inhibition activity against TRPV4 current. According to the findings, the group of compounds containing cyanocyclobutyl was found to be a new and highly potent TRPV4 antagonist. In addition, evaluations of this compound for drug-like properties are ongoing [30].



N-(5,6-dichloro-1-(1-(4-(1-cyanocyclobutyl)phenyl)piperidin-4-yl)-2-(isopropylamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-4-yl)acetamide

IC₅₀: 22.65 nM and IR at 1 μM: 79.85%

References

- [1] N. Jeelan. Basha, and N. M. Goudgaon, "A Comprehensive Review on Pyrimidine Analogs-Versatile Scaffold with Medicinal and Biological Potential," *Journal of Molecular Structure* 1246 (2021): 131168.
- [2] B. S. Mathada, N. G. Yernale, J. N. Basha, and J. Badiger, "An Insight into the Advanced Synthetic Recipes to Access Ubiquitous Indole Heterocycles," *Tetrahedron Letters* 85 (2021): 153458.
- [3] M. S. Vasava, M. N. Bhoi, S. K. Rathwa, D. J. Jethava, P. T. Acharya, D. B. Patel, and H. D. Patel, "Benzimidazole: A Milestone in the Field of Medicinal Chemistry," *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* 20, no. 7 (2020): 532–65.
- [4] J. B. Wright, "The Chemistry of the Benzimidazoles," *Chemical Reviews* 48, no. 3 (1951): 397–541.
- [5] Gurer-Orhan, H., Orhan, H., Suzen, S., Orhan Püsküllü, M., & Buyukbingol, E. (2006). Synthesis and evaluation of in vitro antioxidant capacities of some benzimidazole derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 21(2), 241-247.
- [6] Li, Y. F., Wang, G. F., He, P. L., Huang, W. G., Zhu, F. H., Gao, H. Y., ... & Zuo, J. P. (2006). Synthesis and anti-hepatitis B virus activity of novel benzimidazole derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(15), 4790-4794.
- [7] Özkay, Y., Tunalı, Y., Karaca, H., & Işıkdag, İ. (2010). Antimicrobial activity and a SAR study of some novel benzimidazole derivatives bearing hydrazone moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(8), 3293-3298.
- [8] Kumar, J. R., Jawahar L, J., & Pathak, D. P. (2006). Synthesis of benzimidazole derivatives: as anti-hypertensive agents. *Journal of Chemistry*, 3(4), 278-285.
- [9] Cho, S. Y., Kang, S. K., Kim, S. S., Cheon, H. G., Choi, J. K., & Yum, E. K. (2001). Synthesis and SAR of Benzimidazole Derivatives Containing Oxycyclic Pyridine as a Gastric ATPase Inhibitors. *Bulletin-Korean Chemical Society*, 22(11), 1217-1223.
- [10] Lazer, E. S., Matteo, M. R., & Possanza, G. J. (1987). Benzimidazole derivatives with atypical antiinflammatory activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 30(4), 726-729.
- [11] Shingalapur, R. V., Hosamani, K. M., Keri, R. S., & Hugar, M. H. (2010). Derivatives of benzimidazole pharmacophore: Synthesis, anticonvulsant, antidiabetic and DNA cleavage studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(5), 1753-1759.
- [12] Rathore, A., Sudhakar, R., Ahsan, M. J., Ali, A., Subbarao, N., Jadav, S. S., ... & Yar, M. S. (2017). In vivo anti-inflammatory activity and docking

- study of newly synthesized benzimidazole derivatives bearing oxadiazole and morpholine rings. *Bioorganic Chemistry*, 70, 107-117.
- [13] Katiyar, S. K., Gordon, V. R., McLaughlin, G. L., & Edlind, T. D. (1994). Antiprotozoal activities of benzimidazoles and correlations with beta-tubulin sequence. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 38(9), 2086-2090.
- [14] Podunavac-Kuzmanović, S. O., Barna, D. J., & Cvetković, D. D. (2007). Quantitative structure-activity relationship of some 1-benzylbenzimidazole derivatives as antifungal agents. *Acta Periodica Technologica*, (38), 139-147.
- [15] Nofal, Z. M., Soliman, E. A., Abd El-Karim, S. S., El Zahar, M. I., Srour, A. M., Sethumadhavan, S., & Maher, T. J. (2011). Novel benzimidazole derivatives as expected anticancer agents. *Acta Pol Pharm*, 68, 519-534.
- [16] Ebenezer, O., Oyetunde-Joshua, F., Omotoso, O. D., & Shapi, M. (2023). Benzimidazole and its derivatives: Recent Advances (2020-2022). *Results in Chemistry*, 100925.
- [17] Martin, F., Dube, F., Karlsson Lindsjö, O., Eydal, M., Höglund, J., Bergström, T. F., & Tydén, E. (2020). Transcriptional responses in *Parascaris univalens* after in vitro exposure to ivermectin, pyrantel citrate, and thia-bendazole. *Parasites & Vectors*, 13, 1-14.
- [18] Goyal, K., Sharma, A., Arya, R., Sharma, R., Gupta, G. K., & Sharma, A. K. (2018). Double edge sword behavior of carbendazim: a potent fungicide with anticancer therapeutic properties. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*, 18(1), 38-45.
- [19] Boggu, P., Venkateswararao, E., Manickam, M., Kim, Y., & Jung, S. H. (2017). Exploration of SAR for novel 2-benzylbenzimidazole analogs as inhibitor of transcription factor NF- κ B. *Archives of pharmacal research*, 40, 469-479.
- [20] Elayapillai, S., Ramraj, S., Benbrook, D. M., Bieniasz, M., Wang, L., Pathuri, G., ... & Gunderson, C. C. (2021). Potential and mechanism of mebendazole for treatment and maintenance of ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 160(1), 302-311.
- [21] K. N. Wei, G. X. Song, S. Z. Huang, Q. Tang, J. H. Hu, Z. Tao, and Y. Huang, "Lab-on-a-Molecule Probe: Multitarget Detection of Five Aromatic Pesticides Using a Supramolecular Probe under Single Wavelength Excitation," *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 70, no. 19 (2022): 5784-93.
- [22] Alavi, S. E., & Shahmabadi, H. E. (2021). Anthelmintics for drug repurposing: Opportunities and challenges. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 29(5), 434-445.

- [23] De Oliveira, H. C., Joffe, L. S., Simon, K. S., Castelli, R. F., Reis, F. C., Bryan, A. M., ... & Rodrigues, M. L. (2020). Fenbendazole controls *in vitro* growth, virulence potential, and animal infection in the *Cryptococcus* model. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(6), 10-1128.
- [24] Jana, K., Bandyopadhyay, T., & Ganguly, B. (2016). Revealing the mechanistic pathway of acid activation of proton pump inhibitors to inhibit the gastric proton pump: A DFT study. *The Journal of Physical Chemistry B*, 120(51), 13031-13038.
- [25] Albay, C., & Tekbaş, G. (2023). Desing, synthesis, and characterization of some 5, 6-dichloro benzimidazole derivatives with investigation of their antioxidant and elastase inhibitory activities. *Journal of Heterocyclic Chemistry*.
- [26] Shinde, R. B., Pansare, D. N., Shelke, R. N., Sarkate, A. P., Tiwari, S. V., Bangal, M. N., ... & Zine, A. M. (2023). A facile Synthesis and characterization of some novel benzimidazole derivatives. *Results in Chemistry*, 101134.
- [27] Champa, R., Vishnumurthy, K. A., Bodke, Y. D., Naik, H. B., Pushpavathi, I., Meghana, P., & Kadam, P. R. (2023). Synthesis, characterization, and biological investigations of potentially bioactive heterocyclic compounds containing benzimidazole nucleus. *Results in Chemistry*, 101018.
- [28] Rajagopal, K., Dhandayutham, S., Nandhagopal, M., & Narayanasamy, M. (2023). Study on new series of bis-benzimidazole derivatives synthesis, characterization, single crystal XRD, biological activity, and molecular docking. *Journal of Molecular Structure*, 1283, 135253.
- [29] Nyoni, N. T., Ncube, N. B., Kubheka, M. X., Mkhwanazi, N. P., Senzani, S., Singh, T., & Tukulula, M. (2023). Synthesis, characterization, *in vitro* antimycobacterial and cytotoxicity evaluation, DFT calculations, molecular docking and ADME studies of new isomeric benzimidazole-1,2,3-triazole-quinoline hybrid mixtures. *Bioorganic Chemistry*, 141, 106904.
- [30] Ai, C., Wang, Z., Li, P., Wang, M., Zhang, W., Song, H., ... & Zheng, Z. (2023). Discovery and pharmacological characterization of a novel benzimidazole TRPV4 antagonist with cyanocyclobutyl moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 249, 115137.

Nanotechnology and Current Applications in Biotechnology

Pınar Bozbeyođlu¹

Pelin Keçeci²

Abstract

The properties of nano-sized structures are crucial for the use of materials. By applying different surface modification methods, materials can become functional and increase their biocompatibility. Today, biocompatible nanomaterials, nanodevices, and nanosystems boast popular and innovative approaches for medical applications. Due to the growing interest in future biotechnological applications of nanotechnology, this multidisciplinary branch of science has expanded into medical and biomedical applications, environmental pollution control, cosmetics, optics, textiles, electronics, and more. The most popular and innovative approaches for medical applications are nanomaterials, nanostructures, and nanosystems. Agricultural biotechnology provides researchers with the opportunity to understand and manipulate agriculture and the genetics of all organisms. Similarly, biotechnology offers the opportunity to change different properties of nutrients, such as quantity, strength, and taste. While plant biotechnology aims to improve the productivity and quality of plants and make them resistant to biotic and abiotic stress, animal biotechnology focuses on animal organic genetics, artificial fertilization, embryo transfer, and the development of cheaper and easier diagnosis and treatment methods for animal diseases. This study examines nano-biotechnological applications that contribute to many fields.

1 Assistant Professor, Gümüşhane University, pinarbozbeyoglu@gumushane.edu.tr, ORCID ID: 0000-0002-3704-2701

2 Chemistry Teacher, Ministry of National Education, Hatay, plnkececi@hotmail.com, ORCID ID:0009-0004-7124-3701

1. INTRODUCTION

1.1. “Nanoscience”, “Nanoscale” and “Nanotechnology”

Before going into the details of Nanotechnology and Nanoscale science, it is necessary to clarify the subject by defining terms such as “Nanoscience”, “Nanoscale” and “Nanotechnology”. The Greek prefix “Nano” derives from the word *nannos*, meaning “very short man”. The origins of most of the measurement prefixes we currently use come from Greek and Latin words. For example, *hecto* comes from the Greek word *hekatón*, meaning *face*, and *senti* comes from the Latin word *centum*, meaning *face* (Allhoff, Lin, & Moore, 2017).

“When we talk about nanotechnology, it is about a size or length scale; we’re talking about an order of magnitude. When we speak of a nanometer (nm), we refer to objects whose dimensions are on the relevant scale” (Allhoff et al., 2017, p. 5). Thus, it becomes easier to talk about the size of atoms with nanotechnology. If we were to define the dimensions of atoms and molecules in meters, we would say that a hydrogen atom is 2.4×10^{-10} meters. However, when we use a nanometer instead of a meter, we can state that a hydrogen atom is 0.24 nm (Allhoff et al., 2017).

Nanoscale is defined as the size scale on which nanotechnology focuses. Although there is a limit value smaller than these scale sizes, it is very difficult to determine the upper limit. According to one view, “for something to exist at the nanoscale, at least one of its dimensions (length, width or depth) must be smaller than approximately 100 nanometers” (Allhoff et al., 2017, p. 5). The National Nanotechnology Initiative (NNI) also determined the limits of the nanoscale while defining nanotechnology. “Nanotechnology is the technology in which unique phenomena enable new applications and in which matter is understood and controlled when it is roughly 1 to 100 nm in size” (Anonymous, 2022).

After explaining that the expression “nano” in the word nanotechnology defines a certain scale, we can explain what the nanoscale is by comparing the size of the nanometer with better-known quantities to determine its relationship with our daily life (Allhoff et al., 2017). When materials are reduced to nanometer scales, quantum behaviors replace classical behaviors and their physical properties change intermittently. Since electrons in nanostructures are squeezed into an area of a few nanometers, they can greatly change the known mechanical and electronic properties of the structure by adapting to new quantumizations according to the geometry of the structure. For example, if a different atom is bonded to a nanostructure,

it can change its electronic property (electrical conductivity). This different atomic transition element can add magnetic properties to the nanostructure it is attached to. In summary, the physical and chemical properties of the nanostructure show significant changes depending on the size and dimensions of the nanostructure (Çıracı, 2007).

Çıracı (2007) briefly defines nanoscience and nanotechnology as “Nanoscience enables us to understand these new behaviors that occur at very small sizes with the help of quantum theory. Nanotechnology aims either to design and synthesize new materials and nanostructures, or to functionalize existing nanostructures or molecules and use their extraordinary properties in new applications.”

1.2. History of Nanotechnology

Chronological development of nanoscience and nanotechnology (Baykara, 2016; Erkoç, 2012).

- It is estimated that the first living cell appeared 3.5 billion years ago. A living cell can be defined as a machine that operates at the nanoscale.

- In 400 BC, Democritus, one of the ancient Greek thinkers, used the word “atom” for the first time. He is famous for his theory of the atom or indivisible essence.

- Lycurgus Cup in the 4th century AD, colour additives (nano-pigments) added by glass masters in nanoscale.

- 15-16. centuries - Iznik Tiles, colouring additives (nano-pigments) used by tile masters to obtain vibrant motifs and colours in production.

- 1905: Einstein published his paper stating that a sugar molecule is 1 nanometer.

- 1931: Max Knoll and Ernst Ruska built the first example of the transmission electron microscope.

- 1959: Richard Feynman’s famous speech titled “There’s more room below”

- 1974: Aviram and Seiden patented the first molecular electronic device.

- 1981: H. Rohrer and G.K. They invented the Binnig scanning tunnelling microscope (STM), allowing atoms to be imaged one by one.

- 1985: A new carbon compound C60 with a diameter of 1 nanometer is discovered.

- 1986: C.F. Quate, G.K. Binnig and C. Gerber invented the atomic force microscope (AFM).
- 1987: The quantum property of conductivity was observed for the first time.
- 1987: G. J. Dolan and T. A. Fulton manufactured the single electron transistor for the first time.
- 1988: W. De Grado and his team produced artificial protein for the first time.
- 1989: IBM script was written from the ^{35}Xe atom in Zurich, IBM.
- 1991: Iijima discovered multi-walled carbon nanotubes.
- 1993: The first Nanotechnology Laboratory was established at Rice University, USA.
- 1997: N. Seeman manufactured a nanomechanical device for the first time using the DNA molecule.
- 1997: Electric current was measured using nanotubes for the first time.
- 1999: M. Reed and J. M. Tour made an electronic key with a single organic molecule for the first time.
- 2000: For the first time in the USA, \$422 Million was allocated for nanotechnology research.
- 2001: Transistors and logic circuits were made from nanotubes for the first time.
- 2001: ZnO nanowire laser was made.
- 2002: Superlattice nanowires were made.
- 2005: The first four-wheeled nanocar model was moved.

Green Nanotechnology

Nanoparticles can be synthesized using a variety of methods, including physical, chemical, biological and hybrid techniques (Mohanpuria et al., 2008; Tiwari et al., 2008; Luechinger et al., 2010). Production of nanoparticles by traditional physical and chemical methods results in toxic byproducts that are environmental hazards. Additionally, these particles cannot be used in medicine, especially in clinical areas, due to health-related issues (Parashar et al., 2009). Conventional methods can be used to produce large quantities of nanoparticles with defined sizes and shapes in less time; however, these techniques are complex, costly, inefficient and outdated. In recent years,

there has been increasing interest in the synthesis of environmentally friendly nanoparticles that do not produce toxic waste products during the production process (Daniel and Astruc, 2004; Li et al., 2011; Chauhan et al., 2012). As an alternative to traditional physical and chemical methods, nanoparticle synthesis can be carried out using biotechnological tools that are considered safe and ecologically sound for nanomaterial production. The most striking use of nanotechnology; nanoparticle (NP) synthesis can be made using natural resources (Ahmed et al., 2021). Since green plants are mostly used when synthesizing nanoparticles (green synthesis), this new field of science is; It is called “green nanobiotechnology” (Narayanan and Sakthivel, 2011). Green synthesis provides the biological synthesis of metallic nanoparticles using plants or plant extracts, which are more environmentally friendly and provide a more controlled synthesis in terms of size and shape (Kumar and Yadav, 2009). In general, green nano biotechnology, various biotechnological synthesis of nanoparticles or nanomaterials using microorganisms, plants and viruses or their by-products such as proteins and lipids. Nanoparticles produced by green synthesis have much superior properties than those produced by physical and chemical methods in various aspects. The most important advantage of this green synthesis method is that it does not require the use of expensive chemicals and consumes less energy. In this way, it produces products and by-products that do not harm the environment (Humbal and Pathak, 2023). Three main steps are followed for the synthesis of nanoparticles using a biological system: the selection of the solvent medium used, the selection of an environmentally friendly and environmentally benign reducing agent, and the selection of a non-toxic material as a capping agent to stabilize the synthesized nanoparticles (Almutairi and Alharbi, 2015; Ambrosone et al., 2016).

Nanomaterials

Hett (2004) divided Nanomaterials (as cited in Ansari, Shahzadi and Ahmed, 2020) into three groups dimensionally.

One Dimensional

Nanomaterials with a dimension smaller than 100 nm are included in this group. Nanowires and nanorods are examples of one-dimensional nanoparticles used in the creation of various chemical and biological sensors, solar cells, IT systems, and optical devices (Ansari et al., 2020).

Two Dimensional

Nanomaterials with a size of less than 100 nm along at least two dimensions are known as 2D nanoparticles; carbon nanotube fibers and platelets (Ansari et al., 2020).

Three dimensional

Metallic nanomaterials with all dimensions, i.e., quantum dots, dendrimers, and hollow spheres <100 nm, are three-dimensional nanoparticles (Ansari et al., 2020).

Nanomaterials are also classified according to their structural form (Ansari et al., 2020) ;

- Polymeric micelles
- Metallic nanoparticles
- Dendrimer
- Nanocrystals quantum dots
- Carbon Nanotubes
- Liposome
- Polymeric nanoparticles

1.3. Nano Manufacturing Technologies

The advantages of nanoscale materials such as being lighter, more durable, using less material and less energy during the production phase, and error-free production without the production of waste materials are important features of nanomanufacturing (Erkoç, 2012).

There are two different approaches to obtaining very small materials and devices. The first is to cut, trim, crush, forge and shape a block of material to obtain a desired small structure, which is called the “top-down” approach. The second approach is to design atoms or molecules by lining them up side by side to form larger objects. This is called the “bottom-up” approach (Allhoff et al., 2017).

1.3.1. Top-Down Production Technique

The top-down approach is the process of separating a block of material into pieces that can be reduced down to nano size by mechanical or chemical processes. This approach is widely used in the electronics industry today. In the conditions of relentless competition based on information technologies, the race to place a large number of transistors on a circuit by constantly reducing the dimensions has reached undeniable dimensions. One of the techniques generally used in the top-down formation of nanoscale structures and in obtaining small structures from large ones is a technique called photolithography. It is a technique used to create patterns in semiconductors,

and patterns can be made in sizes between 100 nm and 30 nm. In this technique, processing around 30 nm size is difficult and costly (Allhoff et al., 2017).

1.3.2. Bottom-Up Production Technique

The bottom-up approach is the process by which larger objects are formed by arranging molecules or atomic building blocks. Natural nanoscale processes in nature always occur in this way. For this reason, bottom-up production processes are encountered in organic materials and are known as activities related to the fields of chemistry and biology (Ateş and Bahçeci, 2015).

Chemical Synthesis

Mitra et al. (2015); Yuvakkumar et al. (2015) stated in their study (as cited in Ansari et al., 2020) that nanoparticles were synthesized by several chemical methods. Elghanian et al. (1997); and Hurst et al. (2006) , (Ansari et al., 2020) state that the most commonly used method among these chemical methods is the chemical reduction method. Tran and Le (2013); and Iravani et al. (2014) stated in their study (as cited in Ansari et al., 2020) that various organic and inorganic compounds were used as reductants for the production of nanoparticles. Sastry et al. (2003) studies (Ansari et al., 2020) Nanoparticles can be synthesized in bulk quantities using the reducing ability of different chemicals, and the reaction takes much less time to complete. However, they stated that they are also harmful due to the use of synthetic chemicals that are toxic and pose a risk to the environment and living things. For this reason, it becomes necessary to develop non-toxic, environmentally friendly and economically beneficial methods for the development of nanoparticles using methods other than chemical methods.

Biological Synthesis

Reddy et al. (2012) in a study (as cited in Ansari et al., 2020) defined the biological synthesis of nanoparticles (Biological entities; viruses, bacteria, fungi, microorganisms in the form of plant extracts or biomass) as an environmentally friendly alternative way for the production of nanoparticles rather than physical and chemical methods.

1.4. Tools Used in Nanotechnology

The development of new technologies accelerates with the development of new tools and theories that allow us to see the future. Nanotechnology is not much different from this perspective. While these tools in nanotechnology

are still in the process of development today, most of the tools and theories in use are intertwined with the developments in the field of physics over the last 100 years (Allhoff et al., 2017).

The light microscope has played an important role in scientific and technological research, examination and studies for many years. However, due to its maximum magnification capacity of x2000, it could not achieve the desired image quality, so its use was limited to objects smaller than 1 mm. It is widely used in metallurgical and material science studies. Electron microscopes are used for nanotechnological studies (Baykara, 2016).

1.4.1. Electron Microscopes (EM)

In the electron microscope, electrons are used instead of light to obtain images. Instead of a lamp or daylight, an accelerated electron beam in a vacuum tube is used as the illumination source (Kapakin, 2007). The human eye has the power to distinguish 0.1 mm, the light microscope 0.2 μm , and the electron microscope 0.1 nm. For this reason, electron microscopy allows examination with a resolution far beyond the human eye and light microscopy (Karakoç, Ketani, and Ketani, 2016). There are three types of electron microscope: Transmission Electron Microscopy (TEM), Scanning Electron Microscopy (SEM) and Scanning Transmission Electron Microscopy (STEM). As a field of use, STEM is more limited than others. (Kapakin, 2007).

Transmission Electron Microscope (TEM)

It was discovered in the 1930s. It is preferred in nanotechnological applications. Magnifications of 400,000 can be achieved for many materials, and magnifications greater than 15 million times are possible for atoms. TEM works like a projection device. It passes the light beam over a thin leaf-like object and conveys information about the properties of the object it passes through. In TEM, electrons are used instead of light. The materials used in TEM must be thin enough for electrons to pass through. Otherwise, it becomes very difficult to get a good TEM image. This difficulty in sample preparation is a disadvantage of TEM versus SEM (Wilson, Kannangara, Smith, Simmons, & Raguse, 2002).

Scanning Electron Microscope (SEM)

The Scanning Electron Microscope (SEM) was developed in 1942 and was commercially released in 1965. The fact that SEM provides clearer, three-dimensional image quality and requires less preparation work before taking the spectrum of the sample has made it more popular than TEM.

Transmission electron microscopy (TEM) has a higher magnification. Scanning electron microscope (SEM), on the other hand, has a larger depth of field and allows the focused image to be further magnified, in the range of 10 to 100,000 times magnification. In addition, providing a three-dimensional and clear image of the sample provides researchers with detailed information about the shape and structure of the examined piece (Wilson et al., 2002).

Scanning Probe Microscopes (SPM)

Scanning probe microscope; It includes scanning tunneling microscopy, atomic force microscopy and several newly developed microscope technologies (Wilson et al., 2002).

Scanning Tunneling Microscope (STM)

Scanning tunnelling microscopy (STM) was discovered in 1981 by Heinrich Rohrer and Gerd Karl Binnig. Five years after the discovery, the scientists who discovered the electron microscope, Heinrich Rohrer and Gerd Karl Binnig, were awarded the Nobel Prize in physics for their discoveries. The scanning tunnelling microscope was the first microscope to provide real-space images of surfaces at atomic resolution. STMs are similar to AFM except for the use of a sharp and conductive tip where a positive voltage is applied between the sample and the tip. When the tip in the STM is brought close to the sample until it remains 1 nm, the electrons coming from the sample try to reach the tip by passing through this 1 nm gap or vice versa (depending on the phase of the applied voltage) to move from the tip towards the sample. Just as a wave in the sea passes over rocks and reaches the other side, electrons can reach the sample by bypassing the energy barrier. In other words, by activating the wave feature of the electron, it is made to behave like a particle and overcome the energy barrier that it cannot jump over. This movement is called tunnelling. The tunnelling current can vary depending on the tip-sample distance and is used as a signal in creating an STM image. For tunnelling to occur, the sample and tip must be semiconductor or conductive. STMs cannot take images from insulating samples. However, if a tunnel current is created using a water layer, observations can also be made in insulating materials. This feature is important for biological materials (Wilson et al., 2002).

Atomic Force Microscope (AFM)

The AFM technique is used for obtaining the 3D profile of a nanoscale surface. It is a powerful tool, frequently used in nanotechnology-related research. AFM is capable of examining the surfaces of a wide range of

materials and objects, including but not limited to biological samples, metals, glasses, plastics, semiconductors, bacteria and cell walls. In AFM, the surface doesn't necessarily have to be conductive. However, accessing atomic resolution has some limitations. Even if an AFM probe tip is produced with high precision, it's impossible to achieve ideal sharpness. Therefore, the topographic images won't provide the exact real image, which is commonly referred to as "Twisting" (Baykara, 2016).

Applications of Nanotechnology In nano-biotechnology

The world population is projected to reach 9.1 billion by 2050, according to the Food and Agriculture Organization of the United Nations. However, the end of fertile agricultural lands and population growth are leading to a decrease in agricultural areas per capita, leading to problems such as soil erosion, salinization, pH, compaction, pollution, organic matter loss, and mineral nutrient deficiency. Additionally, an estimated 38% of the 1.47 billion hectares of land used for crop production is in the degradation phase. Burning forests to gain agricultural land and polluting water resources exacerbate these issues. Therefore, the use of new technologies in agricultural production is becoming increasingly necessary. Nanotechnology has the potential to improve environmental conditions, design new systems for animal and plant food production and pesticide production, increase efficiency and quality in production, and obtain products with high added value. In agriculture, nanotechnology can be applied in various areas such as rapid diagnosis and treatment of diseases, nano drugs, parasitology and vaccine research, animal nutrition, plant production and growth, abiotic stress, nano phytopathology, plant pest management, post-harvest preservation and storage of agricultural products, detection and diagnosis of harmful and toxic substances in the environment, and reducing pollution in soils.

2.1. Rapid Diagnosis and Treatment of Diseases

Nanodiagnostic technologies are becoming increasingly important in the field of diagnosis. Since cell components are typically in nanoscale sizes, diagnostic devices that can monitor and diagnose these molecules must also be in nanoscale sizes. Some examples of nanodiagnostic technologies include nanoscale imaging, biochips, microarrays, nanoparticle-based nucleic acid diagnostics, nanoproteomic diagnostics, biobarcode testing, DNA nanomachines, nanoparticle-based immune tests, nanobiosensors, quantum dots, and nanoshells.

2.2. Biochip and Microarray Devices

Biochips and microarray devices are also commonly used in diagnosis. Examples of these devices include nanofluidic arrays and protein nanobiochips. Nanofluidic devices are particularly useful for the analysis and isolation of diagnostically relevant biomolecules such as DNA and protein sensing, which have created new detection schemes for cancer. Biochips can also be used in the early diagnosis of animal diseases. They can detect the source of pathogens such as mad cow and bird flu, and monitor the source of food and feed.

2.3. Biosensors

Biosensors are devices that use a combination of a biological element and a physicochemical transducer to detect a chemical substance. The biological element interacts with the substance to be analyzed, resulting in changes that are then converted into measurable electrical signals by the physicochemical transducer. Most biosensors are amperometric enzyme biosensors. Amperometric biosensors applies a constant potential to the reference electrode and measures the current on the electrode surface used during the process (Budak, 2022). Amperometric biosensors are redox enzyme based. Preference The biggest reason for their consumption is fatty acids, sugars, amino acids, aldehydes and phenols. The oxidoreductase enzyme that can interact with it is easily available. Potentiometric biosensors analyze the potential difference across the membrane. It is used to carry information about water and concentration. Nowadays, biosensors have different area of use. Biosensors are sensitive to biological or chemical active substances. It must bind and react selectively, rapidly and continuously. In order to achieve this it must have the following features;

- Bioactive and biosensing material must be available.
- These materials must be able to recognize the elements or analytes of interest.
- The biosensing material must be in close contact with the transducer.

In general, a biosensor measures a biological, chemical or biochemical signal and

converts it into a processable electrical signal. The electrical signal is then chemically or physically combined with the converter. For this reason, the properties of biosensors and the environment in which they are used conditions are important. Biosensors can be classified based on the type of bioreceptor and transducer used, as well as the relationship between the transmission

and measurement systems. The types of bioreceptor interactions include nucleic acid, biomimetic material, antibody-antigen, enzymatic, and cellular interactions. The types of transducer measurements include electrochemical, thermal, magnetic, optical, and mass sensitivity-based measurements. Table 1 shows the classification based on the relationship between transmission and measurement systems. (Tüylek, 2017 b).

Table 1. “Classification of Biosensors According to Transmission and Measurement Systems” (Tüylek, 2017 b).

Biosensors	Classification
Electrochemical Based Biosensors	-Amperometry Based Biosensors (Electrodes) -Potentiometry Based Biosensors (Electrodes) -Semiconductor (conductometry) Based Biosensors (Transistors)
Optical Based Biosensors	-Photometry Based Biosensors (Optical Fibers) -Fluorometry Based Biosensors (Optical Fibers) -Bioluminescence Based Biosensors
Calorimetry Based Biosensors	-Thermistors (Heat, Isothermal, Isoperibol)
Piezoelectric Based Biosensors	- Piezoelectric Crystals

Biosensors are widely used in various fields like medicine, engineering, chemistry, and biology due to their miniature size, low-cost, and convenience. They are also used in agriculture to measure artificial fertilizers, bad odours, pesticides, and plant and animal diseases. Biosensors can measure heavy metal and pesticide levels in soil and groundwater and predict soil diseases that cannot be detected with today’s technology. Early prevention and disinfection of soil diseases can also be achieved by using biosensors. Another use of biosensors in agriculture is the rapid detection of plant pathogens, bacteria, and viruses. Plant pathogens such as bacteria, fungi, viruses, viroids, phytoplasma, and nematodes cause significant crop losses worldwide. Detecting plant pathogens is the prerequisite for treating a plant disease in fields and greenhouses. ELISA and PCR are time-consuming and not suitable for on-site analysis. As a result, biosensors are preferred for detecting plant pathogens because they are fast, easy to use, inexpensive, and suitable for on-site analysis. In a study conducted in the agricultural field, a surface plasmon resonance (SPR)-based biosensor was used to rapidly diagnose maize chlorotic mosaic virus.

Biosensors have various applications in dairy technology, including detecting the different components of milk such as water, non-fat dry matter,

fat, lactose, protein, casein, fat in dry matter, minerals and organic acids. They are also used to detect milk contaminants such as veterinary drugs, heavy metals, radioactive substances, pesticides, mycotoxins, products with genetically modified organisms, and nitrate contamination. Additionally, biosensors are useful in identifying microorganisms. Moreover, they are used for monitoring biological warfare agents and environmental pollutants. For instance, they can detect bacillus anthracis (anthrax bacteria).

2.4.Nanobiosensors

Nanobiosensors have been in use since the late 1990s. These devices are capable of measuring biochemical or biological events using a compact probe and various optical, electronic or magnetic technologies. They are made with nanoparticles, nanowires, quantum dots, field-effect transistors, and sensors based on electronic detection. Nanobiosensors are highly sensitive measuring devices that can provide dozens of pieces of information at micro and nano scales in a short time with very small samples taken from body fluids like blood, sweat, tears, saliva, urine and sperm. They are capable of detecting and measuring biological substances found in living organisms at nmol/L or pmol/L level, which means that changes in the organism can be detected and measured immediately, and necessary interventions can be made without delay. Early diagnosis of diseases can lead to prompt treatment, which is why nano biosensor applications are highly needed today.

Blood shows that many organs are healthy or diseased. For this reason, blood tests performed with today's technologies are the most common clinical diagnostic applications. Blood fluid provides the opportunity to evaluate health and disease through molecular fingerprint detection (Tüylek, 2021). "Molecular electronics and nanoscale chemical sensors are microscopic sensors that can detect chemicals in a liquid" (Tüylek, 2021, p.23). These devices, which provide a large amount of information from blood, also reveal the properties of small chemicals in the macroscopic tissue volume. Long-term use of nano biosensors is promising for monitoring changes and diagnosing the disease. Shortly, biosensors developed with nanotechnology will play an important role not only in diagnosis but also in the treatment and development of personalized medicine. Another application area will be early diagnosis of cancer. When cancer is diagnosed using current methods, it is often too late for treatment. Nanobiosensors will provide sensitivity in detecting biomarkers that can be used in the early diagnosis and treatment of cancer in the future (Tüylek, 2021). Application areas of nano biosensors in agriculture: Detection of agricultural chemical residues, GMOs, pathogens, gases, cancer and biotoxins can be demonstrated.

2.5. Nanoshells

Nanoshells are small spheres that have been developed for use in drug delivery, cancer diagnosis, and treatment. They consist of a silicon core at the center, which is covered with a layer of gold. The thickness of the gold layer can be adjusted to absorb light at specific wavelengths. Antibodies and drugs used in cancer treatment are placed on the surface of the nanoshells and directed towards cancer cells. These cells engulf the nanoshells through a process called phagocytosis. The nanoshells are intended to be metabolized by the enzymes inside the cell and then eliminated. However, they cannot be metabolized, so instead, they enable the cancerous cells to emit heat with infrared light at a suitable wavelength. The heat emitted by the nanoshells destroys the tumour cells, which are then cleared from the body without damaging the surrounding healthy cells. This method is highly effective in treating cancer while minimizing harm to the rest of the body (Oylar and Tekin, 2011).

REFERENCES

- Ahmed, B., Rizvi, A., Ali, K., Lee, J., Zaidi, A., Khan, M. S. and Musarrat, J., (2021). Nanoparticles in the soil-plant system: a review, *Environmental Chemistry Letters*, 19, 1545- 1609
- Allhoff, F., Lin, P. and Moore, D. (2017). Nanoteknoloji Nedir Ve Neden Önemlidir? Bilimden Etiğe (1 b.). (Ö. Özgür, Çev.) Ankara: Gökçe Ofset Matbaacılık Yay.San.Ltd.Şti.
- Almutairi, Z. M. and Alharbi, A. (2015). Effect of silver nanoparticles on seed germination of crop plants, *International Journal of Nuclear and Quantum Engineering*, 9 (6), 689-693.
- Anonymus (2022). Ulusal Nanoteknoloji Girişimi, 23.09.2022. What Is Nanotechnology: <https://www.nano.gov/about-nanotechnology>
- Ansari M, Shahzadi K. and Ahmed S. (2020). Nanotechnology: A Breakthrough in Agronomy, *Nanoagronomy*, 1-21
- Baykara, T. (2016). Nanoteknolojiler Dünyasına Doğru , Ankara: Nobel Akademik Yayıncılık Eğitim Danışmanlık Tic. Ltd. Şti.
- Budak, B. and Dinçkaya E. (2022). L-Askorbik asit (C vitamini) tayinine yönelik Kalem Grafit Elektrot-Askorbik Oksidaz Temelli Yeni bir Biyosensör Geliştirilmesi, *International Journal of Life Sciences and Biotechnology*, 5 (3), 611-626.
- Chauhan, R. P., Gupta, C. And Prakash, D. (2012). Methodological advancements in green nanotechnology and their applications in biological synthesis of herbal nanoparticles, *International Journal of Bioassays (IJB)*
- Çıracı, S. (2007). 21. yüzyılda yeni bir sanayi devrimi: Nanoteknoloji. *Bilim ve Ütopya*(152), 4-11.
- Daniel, M.-C. and Astruc, D., (2004). Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology, *Chemical reviews*, 104 (1), 293-346.
- Elghanian R, Storhoff JJ, Mucic RC, Letsinger RL, Mirkin CA (1997). Selective colorimetric detection of polynucleotides based on the distance-dependent optical properties of gold nanoparticles. *Science* 277(5329):1078-1081
- Erkoç, Ş. (2012). Nanobilim ve Nanoteknoloji (6 b.). Ankara: ODTÜ Yayıncılık.
- Hett A (2004). Nanotechnology: small matter, many unknowns. Swiss Reinsurance Company, Zurich.
- Humbal, A. and Pathak, B., (2023). Application of Nanotechnology in Plant Growth and Diseases Management: Tool for Sustainable Agriculture, In: *Agricultural and Environmental Nanotechnology: Novel Technologies and their Ecological Impact*, Eds: Springer, p. 145-168.

- Hurst SJ, Lytton-Jean AK, Mirkin CA (2006). Maximizing DNA loading on a range of gold nanoparticle sizes. *Anal Chem* 78(24):8313–8318
- Iravani S, Korbekandi H, Mirmohammadi SV, Zolfaghari B (2014). Synthesis of silver nanoparticles: chemical, physical and biological methods. *Res Pharm Sci* 9(6):385–406
- Kapakin, K. A. (2007). Transmission elektron mikroskobu. *Yüziüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi*, 18(1), 105-110.
- Karakoç, Z., Ketani, M. A. and Ketani, Ş. (2016). Mikroskopların çalışma mekanizması ve çeşitleri. *Dicle Üniv Vet Fak Derg*, 1(1), 1-6.
- Kumar, V. and Yadav, S. K., (2009). Plant-mediated synthesis of silver and gold nanoparticles and their applications, *Journal of Chemical Technology & Biotechnology: International Research in Process, Environmental & Clean Technology*, 84 (2), 151-157.
- Li, X., Xu, H., Chen, Z.-S. and Chen, G., (2011). Biosynthesis of nanoparticles by microorganisms and their applications, *Journal of nanomaterials*, 2011, 1-1.
- Luechinger, N. A., Grass, R. N., Athanassiou, E. K. and Stark, W. J., (2010). Bottom-up fabrication of metal/metal nanocomposites from nanoparticles of immiscible metals, *Chemistry of Materials*, 22 (1), 155-160.
- Mitra S, Patra P, Pradhan S, Debnath N, Dey KK, Sarkar S et al (2015). Microwave synthesis of ZnO@mSiO₂ for detailed antifungal mode of action study: understanding the insights into oxidative stress. *J Coll Interf Sci* 444:97–108
- Mohanpuria, P., Rana, N. K. and Yadav, S. K. (2008). Biosynthesis of nanoparticles: technological concepts and future applications, *Journal of nanoparticle research*, 10, 507- 517.
- Narayanan, K. B. and Sakthivel, N. (2011) Green synthesis of biogenic metal nanoparticles by terrestrial and aquatic phototrophic and heterotrophic eukaryotes and biocompatible agents, *Advances in colloid and interface science*, 169 (2), 59-79.
- Oylar, Ö. and Tekin, İ. (2011). Kanserin teşhis ve tedavisinde nanoteknolojinin önemi. *Uludağ Üniversitesi Mühendislik-Mimarlık Fakültesi Dergisi*, 16(1), 147-154
- Parashar, V., Parashar, R., Sharma, B. and Pandey, A. C. (2009). Parthenium leaf extract mediated synthesis of silver nanoparticles: a novel approach towards weed utilization, *Digest Journal of Nanomaterials & Biostructures (DJNB)*, 4 (1).
- Sastry M, Ahmad A, Khan MI, Kumar R. (2003). Biosynthesis of metal nanoparticles using fungi and actinomycete. *Curr Sci* 85(2):162–170

- Tiwari, D. K., Behari, J. and Sen, P. (2008). Time and dosedependent antimicrobial potential of Ag nanoparticles synthesized by top-down approach, *Current Science*, 647- 655.
- Tüylek, Z. (2017). Biyosensörler ve nanoteknolojik etkileşim. Bitlis Eren Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi, 6(2), 71-80.
- Tüylek, Z. (2021). Biyolojik sistemlerde gelecekteki nano / biyosensör ürünlerine hazırlık. *Biyosistem Mühendisliği Dergisi*, 2(1), 17-39
- Wilson, M., Kannangara, K., Smith, G., Simmons, M. and Raguse, B. (2002). nanoteknolojiye giriş. *Değişim Yayınları*
- Yuvakkumar R, Suresh J, Saravanakumar B, Nathanael AJ, Hong SI, Rajendran V. (2015). Rambutan peels promoted biomimetic synthesis of bioinspired zinc oxide nanochains for biomedical applications. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc* 137:250–258

Yeşil Sentez: Nano Partiküller ve Potansiyel Uygulama Alanları

Aybek Yiğit¹

Necdet Karakoyun²

Zeynep Şilan Turhan³

Özet

Nanoteknoloji, oldukça fazla uygulama alanını içinde barındıran yeni ve gelişmeye müsait bir uygulama alanıdır. 1-100 nm aralığında ebatlara sahip malzemelerin üretim ve uygulama alanına uygulanmasını, entegre edilmesini kapsamaktadır. Nano partiküllerin farklı boyutlarda sentezlenmesinde farklı yöntemler tercih edilmektedir. Çevreye duyarlı yeşil sentezle nano partikül üretimi oldukça fazla tercih edilen bir sentez yöntemidir. Bu bağlamda yeşil sentez yöntemiyle elde edilen metalik nano partiküllerin sentezi, uygulama alanına entegre edilmesi kadar sentez boyunca kullanılan kimyasalların çevrede toksik etki bırakmaması ve ekonomik olması da önem taşımaktadır. Bu çalışma yeşil sentezle nano partiküllerin sentezi ve uygulama alanları üzerinde durmaktadır.

1. Nano Teknolojinin Tarihsel Gelişimi

Maddenin nano boyutta ilk defa ortaya çıkışı araştırmacılar arasında oldukça büyük heyecan yaratmıştır. Bu yeni boyuttaki çalışma alanı 21. yüzyıl ve sonrasında malzeme biliminin birçok yönünü geliştirmeyi ve değiştirmeyi vaat etmiştir. “Nano” kelimesi Yunanca da “milyarınca” olarak tanımlanan “Cüce” kelimesinden türetilmiştir. Nanometre, metrenin milyarda biri

- 1 Dr. Öğr. Üyesi, Iğdır Üniversitesi Tuzluca Meslek Yüksekokulu Eczane Hizmetleri Bölümü, aybek.yigit@igdir.edu.tr, 0000-0001-8279-5908
- 2 Dr. Öğr. Üyesi, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Muradiye Meslek Yüksek Okulu, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, Van, Türkiye, necdetkarakoyun@yyu.edu.tr, 0000-0002-6083-6921
- 3 Doç. Dr., Iğdır Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyokimya Bölümü, zeynepsilanturhan@hotmail.com, 0000-0002-3587-2576

yani aslında bir inçin 250 milyonda biri yani insan saç çapının neredeyse 1/80.000'i ya da hidrojen atomunun çapının 10 katı olarak nitelendirilir. 'Nanoteknoloji' kavramı ise, 1974'de Tokyodaki bir üniversiteden Prof. Norio Taniguchi(Tokyo Bilim Üniversitesi'nden) tarafından nanometre toleranslı malzemelerin hassas sentezini tanımlamak ya da daha iyi anlatmak için ortaya çıkarılmış olup Drexler tarafından 1986 tarihli 'Engines of Creations' kaynağında: 'The Coming Era of Nanoteknoloji' adlı moleküller nano teknoloji kitabında farkında olmadan kabul edildi (Shinde., 2012).

Nanoteknoloji, genel olarak (1-100) nm arasında boyutlara sahip malzemelerin sentezi, karakterizasyonlarını ve uygulama alanlarının incelenmesiyle ilgilenen bilim dalıdır. Nano boyutlarda çalışan dış hekimliği, eczacılık ve mühendislik gibi teknolojinin pek çok dalına çeşitli odak alanları sunan bilim dalıdır (Rafique.,2017). Nano malzemelerin sentezinde yeşil senteze verilen önem bu malzemelerin gelecekteki sentezi açısından oldukça önem taşımaktadır (Varma, 2012).

1.1. Nano Partiküllerin Sentez Yöntemleri

Yeşil sentezde kullanılan etkin yöntemler aşağıda sıralanmıştır;

1.1.1.Polisakkarit:

Bu yöntemde; Ag NPs'ler, çevresel zarar oluşturmamak için solvent olarak su ve kapatma maddesi olarak polisakkaritler kullanılırken bazı durumlarda polisakkaritler indirgeyici ve kapatma maddesi görevi üstlenebilirler (Raveendran ve ark.,2003).

1.1.2.Tollens yöntemi:

Tollens sentez yönteminde; tek adımlı bir süreçte kontrollü boyutta Ag NPs'lerin sentezi gerçekleşir (Yin ve ark.,2002; Saito ve ark.,2003; Kvitek ve ark.,2005; He ve ark.2006).

1.1.3.Işınlama yöntemi:

AgNPs'ler birbirinden farklı ışınlama mekanizmaları üzerinden başarıyla sentezlenebilir. Örneğin; gümüş tuzu ve yüzey aktif maddelerin sulu çözeltisinin lazer ışınlanması, iyi tanımlanmış şekil ve boyut dağılımına sahip Ag NP'lerin üretimi sağlanabilir (Abid ve ark.,2002).

1.1.4. Biyolojik yöntem:

Biyo-organizmaların yardımıyla elde edilen bitki ekstraktları, Ag NPs sentezinde indirgeyici ve kapatıcı ajanlar birarada görev yapabilir. [Ag]⁺

iyonlarının bitki ekstraktlarında mevcut enzimler-proteinler, amino asitler, polisakkaritler ve vitaminler gibi moleküllerin kombinasyonlarının yardımıyla indirgenmesi (Collera-Zúñiga ve ark.,2005;Jagadeesh ve ark.,2004) çevresel olarak zararsızdır ancak kimyasal açıdan karmaşık bir durumdur.

2.Yeşil Sentezden Sentezlenen Metaller

Bakır (Cu) ve bakır oksit (CuO), Çinko oksit (ZnO), Seryum oksit (CeO₂), Kadmiyum sülfür (CdS), Gümüş ve altın gibi metallerden nano parçacıkların sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu sentez yöntemlerinden bazılarında aşağıda değinilmiştir.

2.1.Bakır (Cu) ve bakır oksit (CuO):

CuO nano yapıların sentezinde koloidal ısı birleştirme işleminden yararlanır. Birleştirilen CuO, CuO NP'lerin farklı boyutlarını elde etmek için dekontamine edildikten sonra kurutma işlemi gerçekleştirilir (Padil ve ark., 2013).Manoj ve ark., ortamdaki nitrit iyonlarının tespit edebilmek için biyo-sensör geliştirme yöntemi raporlamıştır. Bu yöntemde, bakırın oldukça kararlı ve hassas nanokompozitini geliştirmek elde edebilmek için CMC'nin substrat olarak kullanılmasını içerir (Manoj ve ark.,2018).

2.2.Çinko oksit (ZnO):

Cassia auriculata çiçeğine ait ekstrakt, 110-280nm normal boyuttaki daha dayanıklı ZnO NP's'leri bir araya getirmek adına Zn(NO₃)₂'nin sıvı ayarlanmasında kullanılır (Ramesh ve ark.,2014). Alijan ve ark., ZnS NP's'lerin normal boyutunun 8.35 nm olduğunu gözlemladiler ve son derece istikrarlı ve büyük ölçüde küresel olan ZnS NP's'leri, Stevia rebaudiana'nın sulu kaba konsantrisindeki karakteristik bir tatlandırıcı glikozit (sakkarozdan 250-300 kat daha tatlı) biyo-indirgeyici kullanılarak düzenlendi (Alijani ve ark.,2019). Yeşil sentez yoluyla elde edilen ZnO ve Ag/ZnO NP'ler aynı zamanda klinik antimikrobiyal yara iyileştirici bandajlarda da faydalanıldı(Khatami ve ark.,2018).

3.Uygulama Alanları:

Metal, metal oksitler ve nanopartiküllerin metal kompozitlerinin biyosentezi, fiziksel ve kimyasal yöntemlere mukayese edildiğinde daha temiz, toksik etki göstermeyen ve çevreye zarar vermeyen bir yöntemdir. Günümüzde bitkinin yaprak, kök, çiçek, tohum gibi pek çok yerinden alınan kısımlarıyla birden fazla sayıda uygulama alanı için metal bazlı nanopartiküller sentezlenmektedir. Örneğin, Silybum marianum L. Tohum ekstraktından Cu/Fe₃O₄ nanopartikülleri (Sajadi ve ark.,2016), Euphorbia

wallichii yaprak ekstraktından (Atarod ve ark.,2015) Cu/indirgenmiş grafen oksit/Fe₃O₄ nanokompozit sentezi gerçekleştirilmiştir. Nanoteknolojilerin malzemelerinin gelişmesi ve geniş alana yayılmasındaki büyük evrim, bir seri uygulama adına yeni temel yeniliklerin yolunu açmıştır. Bu, nano ölçekli malzemelerin üretilmesi fizikokimyasal ve optoelektronik gibi pekçok özelliği içinde barındırır (Parisi ve ark., 2015;Gogos ve ark.,2012;Taraftar ve ark.,2013). Nanoteknoloji çalışmalarında etkin ve etkili şekilde kullanılan nanoyapılar; burada NPs'lerin şekli ve ebatı, kendine has özelliklerini tanımlamak için kullanılır. NP sentezinde ekonomik olması ve bunun yanında çevre dostu olmasından ötürü pekçok alanda farklı amaçlar için kullanıldığı (Shankar ve ark., 2005; Sharma ve ark.,2015) tarafından bildirildiği üzere, nano taneciklerin fiziksel ve kimyasal üretimi, antimikrobiyal aktivite için kullanım esnasında toksik ve çevre için tehlikeli maddelerin ortaya çıkmasına olanak sağlamıştır. Ayrıca, bitki ekstraksiyonu eldesinde gerçekleştirilen biyolojik yöntemler fiziksel ve kimyasal yöntemlerden daha etkili olduğu ortaya çıkmıştır. Bunun en büyük nedeni, NP'ler için tercih edilen kimyasal ve fiziksel yöntemlerin nanoparçacıkların şekli ve boyutunun fizikokimyasal yöntemlere uymamasıdır.

Kaynaklar

- 1-Shinde, N., Jagtap, A., Undale, V., Kakade, S., Kotwal, S., & Patil, R. (2012). Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. *Nanoparticles: Advances in Drug Delivery Systems*.
- 2- Rafique M, Sadaf I, Rafique MS, et al. A review on green synthesis of silver nanoparticles and their applications. *Artif Cells Nanomedicine Biotechnol.* 2017;45:1272–1291.
- 3- Chandran, S. P., Chaudhary, M., Pasricha, R., Ahmad, A., & Sastry, M. (2006). Synthesis of gold nanotriangles and silver nanoparticles using Aloe vera plant extract. *Biotechnology progress*, 22(2), 577-583.
- 4-Raveendran, P., Fu, J., & Wallen, S. L. (2003). Completely “green” synthesis and stabilization of metal nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society*, 125(46), 13940-13941.
- 5-Yin, Y., Li, Z. Y., Zhong, Z., Gates, B., Xia, Y., & Venkateswaran, S. (2002). Synthesis and characterization of stable aqueous dispersions of silver nanoparticles through the Tollens process. *Journal of Materials Chemistry*, 12(3), 522-527.
- 6-Saito, Y., Wang, J. J., Batchelder, D. N., & Smith, D. A. (2003). Simple chemical method for forming silver surfaces with controlled grain sizes for surface plasmon experiments. *Langmuir*, 19(17), 6857-6861.
- 7-Kvítek, L., Prucek, R., Panáček, A., Novotný, R., Hrbáč, J., & Zbořil, R. (2005). The influence of complexing agent concentration on particle size in the process of SERS active silver colloid synthesis. *Journal of Materials Chemistry*, 15(10), 1099-1105.
- 8-Abid, J. P., Wark, A. W., Brevet, P. F., & Girault, H. H. (2002). Preparation of silver nanoparticles in solution from a silver salt by laser irradiation. *Chemical Communications*, (7), 792-793.
- 9- Collera-Zúñiga, O., Jiménez, F. G., & Gordillo, R. M. (2005). Comparative study of carotenoid composition in three mexican varieties of *Capsicum annuum* L. *Food Chemistry*, 90(1-2), 109-114.
- 10- Jagadeesh, B. H., Prabha, T. N., & Srinivasan, K. (2004). Activities of β -hexosaminidase and α -mannosidase during development and ripening of bell capsicum (*Capsicum annuum* var. *variata*). *Plant Science*, 167(6), 1263-1271.
- 11-Sajadi, S. M., Nasrollahzadeh, M., & Maham, M. (2016). Aqueous extract from seeds of *Silybum marianum* L. as a green material for preparation of the Cu/Fe₃O₄ nanoparticles: a magnetically recoverable and reusable catalyst for the reduction of nitroarenes. *Journal of colloid and interface science*, 469, 93-98.
- 12- Atarod, M., Nasrollahzadeh, M., & Sajadi, S. M. (2015). Green synthesis of a Cu/reduced graphene oxide/Fe₃O₄ nanocomposite using *Euphorbia*

- wallichii leaf extract and its application as a recyclable and heterogeneous catalyst for the reduction of 4-nitrophenol and rhodamine B. *RSC advances*, 5(111), 91532-91543.
- 13- Parisi, C., Vigani, M., & Rodríguez-Cerezo, E. (2015). Agricultural nanotechnologies: what are the current possibilities?. *Nano Today*, 10(2), 124-127.
 - 14-Gogos, A., Knauer, K., & Bucheli, T. D. (2012). Nanomaterials in plant protection and fertilization: current state, foreseen applications, and research priorities. *Journal of agricultural and food chemistry*, 60(39), 9781-9792.
 - 15-Tarafdar, J. C., Sharma, S., & Raliya, R. (2013). Nanotechnology: Interdisciplinary science of applications. *African Journal of Biotechnology*, 12(3).
 - 16-Shankar, S. S., Rai, A., Ahmad, A., & Sastry, M. (2005). Controlling the optical properties of lemongrass extract synthesized gold nanotriangles and potential application in infrared-absorbing optical coatings. *Chemistry of Materials*, 17(3), 566-572.
 - 17- Padil, V. V. T., & Černík, M. (2013). Green synthesis of copper oxide nanoparticles using gum karaya as a biotemplate and their antibacterial application. *International journal of nanomedicine*, 889-898.
 - 18- Manoj, D., Saravanan, R., Santhanalakshmi, J., Agarwal, S., Gupta, V. K., & Boukherroub, R. (2018). Towards green synthesis of monodisperse Cu nanoparticles: An efficient and high sensitive electrochemical nitrite sensor. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 266, 873-882.
 - 19- Ramesh, P., Rajendran, A., & Meenakshisundaram, M. (2014). Green synthesis of zinc oxide nanoparticles using flower extract cassia auriculata. *Journal of NanoScience and NanoTechnology*, 2(1), 41-45.
 - 20- Alijani, H. Q., Pourseyedi, S., Mahani, M. T., & Khatami, M. (2019). Green synthesis of zinc sulfide (ZnS) nanoparticles using Stevia rebaudiana Bertoni and evaluation of its cytotoxic properties. *Journal of Molecular Structure*, 1175, 214-218.
 - 21- Khatami, M., Varma, R. S., Zafarnia, N., Yaghoobi, H., Sarani, M., & Kumar, V. G. (2018). Applications of green synthesized Ag, ZnO and Ag/ZnO nanoparticles for making clinical antimicrobial wound-healing bandages. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 10, 9-15.
 - 22- Sharma, G., Jasuja, N. D., Kumar, M., & Ali, M. I. (2015). Biological Synthesis of Silver Nanoparticles by Cell-Free Extract of *Spirulina platensis*. *Journal of nanotechnology*, 2015, 1-6.
 - 23- He, Y., Wu, X., Lu, G., & Shi, G. (2006). A facile route to silver nanosheets. *Materials chemistry and physics*, 98(1), 178-182.

Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı ve Tasarımın Ticari Ürün Örneklerine Kısa Bir Bakış

Yasemin Keşkek Karabulut¹

Zeynep Şilan Turhan²

Özet

Son yıllarda moleküler modellemede, ilerleyen bilgisayar altyapıları ve biyoenformatik teknolojiler ile birlikte baş döndürücü gelişmeler yaşanmaktadır. Bir kimyasalın potansiyel bir ilaca dönüştürülmesi için gerekli zaman ve gerekli maliyetleri göz önüne alındığında moleküler modelleme yöntemlerinde kullanılan Bilgisayar destekli İlaç Tasarımı (CADD) en ön sırada yerini almaktadır. Bu durumun en önemli örneği, ülkemizde ve dünyada yaşanan Covid 19 pandemisidir. Hastalığın hızla yayılması ve hastalığın kendisi ve semptomları için hızla geliştirilmesi gereken ilaç etken maddeleri ihtiyacı en kısa zamanda ilaçların piyasaya sürülmesi gerekliliğini doğurmuştur. CADD yöntemleri ise bu pandemi de daha çok önem kazanmış ve adeta duruma çare olarak yetişmiştir. Bu bölümde, moleküler modelleme ve CADD yöntemleri kısa bilgilerle anlatılmaya çalışılmıştır. Ayrıca, moleküler doking yöntemlerinde sıklıkla kullanılan ücretsiz kullanılabilen Autodock Vina programı incelenmiş ve kullanımındaki ana aşamalar belirtilmiştir. Ek olarak, ilaç pazarında bu yöntemlerle geliştirilmiş hangi ilaçların olduğu paylaşılmıştır.

1. Moleküler Modelleme

Moleküler modelleme yöntemi, moleküllerin davranışını tasarlamak veya etki/davranışlarını taklit etmek amacıyla güden tüm teorik ve hesaplamalı teknikleri kapsamaktadır. Teorik ve hesaplamalı olarak tanımlanan bu teknikler, hesaplamalı kimya, ilaç tasarımı, hesaplamalı biyoloji ve malzeme bilimi alanlarını, küçük kimyasal sistemlerden büyük biyolojik moleküllere /malzeme düzeneklerini kapsayan moleküler sistemleri incelemek için son

1 Öğr. Gör. Dr., Kırklareli Üniversitesi, ykeskekcarabulut@klu.edu.tr, 0000-0002-6742-783X

2 Doç.Dr., Iğdır Üniversitesi, zeynepsilanturhan@hotmail.com, 0000-0002-3587-2576

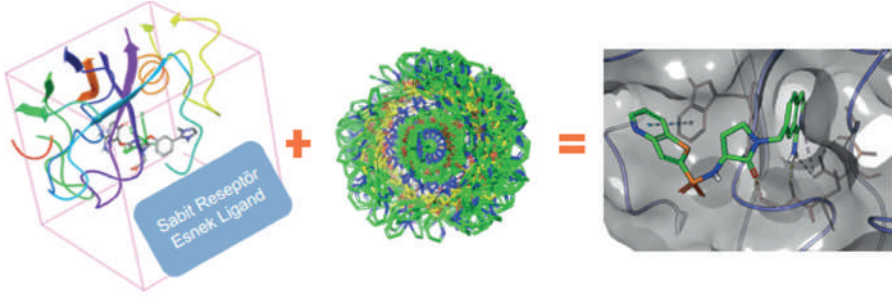
yıllarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bu tip hesaplamalar, moleküler sistemler büyüdükçe kaçınılmaz bir durum olarak bilgisayarların desteklerinden yararlanmaktadır. Moleküler modelleme tekniklerinin ortak özelliği moleküler sistemleri atomik düzeye indirgeyerek tanımlanmasıdır. Genellikle moleküler modelleme çalışmaları üç aşamayı içerir:

- İlk aşama, sistemdeki molekül içi ve moleküller arası etkileşimleri tanımlayacak bir model seçilmesidir. Kuantum mekaniği ve moleküler mekanik en yaygın kullanılan iki modeldir. Bu modeller, sistemdeki atom ve moleküllerin olası bir düzenlemesindeki enerjinin hesaplanmasını sağlar ve modelleyicinin, atom ve moleküllerin konumları değiştikçe sistem enerjisinin nasıl değiştiğini belirlemesine olanak tanır.
- İkinci aşama, enerji minimizasyonu, moleküler dinamik veya Monte Carlo simülasyonu veya konformasyonel arama gibi hesaplamalardan oluşur.
- Son aşamada ise, yapılan hesaplamaların düzgün bir şekilde gerçekleştirilip gerçekleştirilmediğini kontrol etmek için de analiz yapılması gerekmektedir (Eweas ve ark., 2014)

Moleküler modelleme, son yıllarda ilaç tasarım sürecinde kimyagerler için değerli ve temel bir araç haline gelmiştir. Moleküllerin üç boyutlu yapılarının ve ilgili fiziko-kimyasal özelliklerinin oluşturulmasını, manipülasyonunu veya temsilini açıklar. Moleküler modelleme yöntemi, moleküllerin ve biyolojik özelliklerini tahmini için teorik kimya yöntemlerine ve deneysel verilere dayanan bir dizi bilgisayarlı tekniği içermektedir (Keşkek, 2016).

2. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı (CADD)

Modern ilaç keşfi, çok miktarda bileşiğin üretilmesi ve sanal olarak oluşturulan devasa kütüphanelerin kısa sürede incelenmesi ihtiyacı oluşturmuştur. Hızla artan bu kaynakların depolanması, yönetilmesi ve analiz edilmesi ihtiyacı, bilgisayar destekli ilaç tasarımı olarak tanımlanan alanın ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bilgisayar destekli ilaç tasarımı, yeni terapötik çözümlerin tasarımını ve keşfini kolaylaştırmak için kullanılan hesaplamalı yöntemleri ve ilgili bilgileri içeren kaynakları temsil eder.



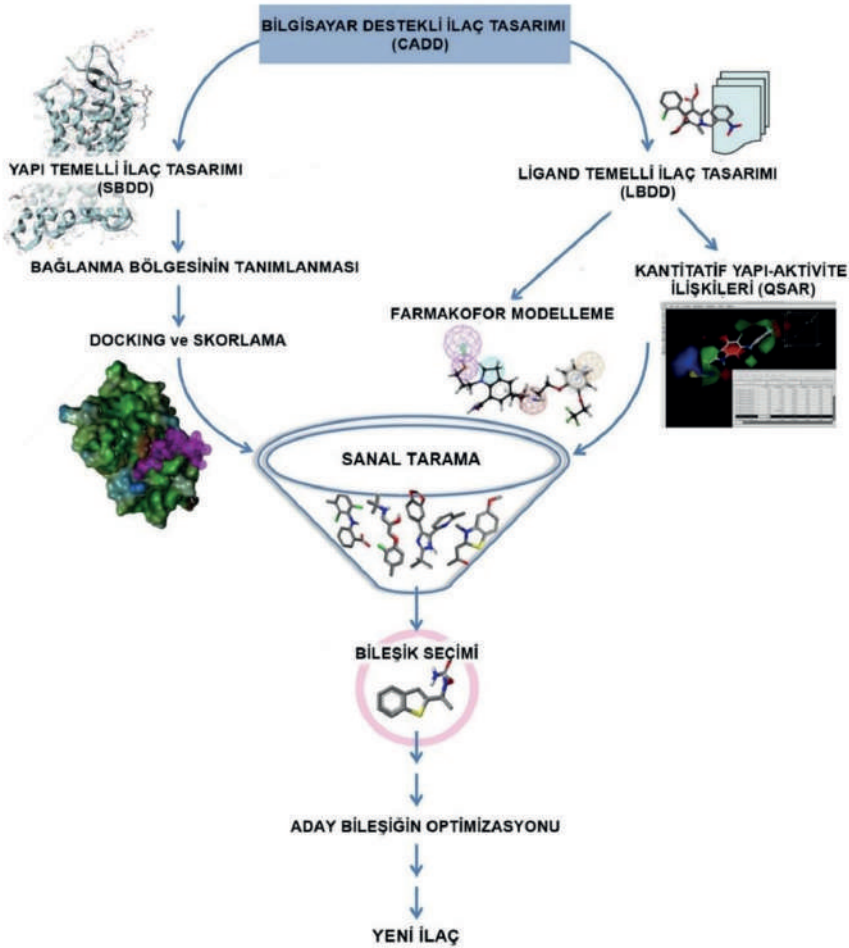
Şekil 1. Moleküler Dokimg İş Akışı

İlaçlar ve diğer yararlı bileşikler hakkında ayrıntılı bilgi içeren dijital depolar, kimyasal reaksiyon mekanizmalarının ve farmakolojik etkilerinin araştırılması için kıymetli madenlerdir. Tamamen moleküler varyantlar üretme potansiyeline sahip tasarım kütüphaneleri, farklı özelliklere sahip kimyasal bileşiklerin seçilmesine ve örneklenmesine olanak tanır. Protein dizileri ve yapıları arasındaki dizi-yapı homolojisini incelemek için katlama tanıma, bağlanma bölgeleri ve moleküler fonksiyonların anlaşılmasında faydalıdır. Yüksek verimli taramanın *in silico* analogu olan sanal tarama , sentezlenip test edilebilecek potansiyel lider adaylarını belirlemek amacıyla büyük kimyasal kitaplıkların sistematik olarak değerlendirilmesi için kolaylık sağlamaktadır ve devamlı gelişmektedir (Song ve ark., 2009).

Yeni bir ilacın pazara sunulması oldukça maliyetli bir süreçtir. İlaç keşfi ve geliştirilmesi ortalama 10-15 yıl sürer. Bilgisayar destekli ilaç keşfi (CADD) tekniklerinin önde gelen ilaç şirketleri ve diğer araştırma grupları tarafından kullanılması, ilaç geliştirme sürecini daha uygun maliyetli bir şekilde hızlandırmak ve başarısızlıkları en aza indirmek için ilaç keşfinin ön aşaması için gerekli hale gelmiştir ve başarı oranları da kayda değer seviyede yüksektir. Bilgisayar destekli ilaç tasarımının kullanılması, protein ve ligand (kompleks) arasındaki etkileşim modelinin yanı sıra bağlanma afinitesi hakkında değerli bilgiler sağlayabilen, bilgi odaklı bir yaklaşım sağlar. Ayrıca süper bilgisayarların, paralel işlemenin ve gelişmiş yazılımların mevcudiyeti, farmasötik araştırmaları büyük oranda kolaylaştırmıştır. CADD yaklaşımlarının kullanımıyla ilaç keşif ve geliştirme maliyetini %50'ye kadar azaltabildiğimiz görülmüştür. CADD, aktiviteyi yapıyla ilişkilendirmek için bir standart oluşturmak için herhangi bir yazılım programı tabanlı sürecin kullanılmasından oluşur (Surabhi ve ark., 2018).

Bilgisayar destekli ilaç tasarımı, yeni ilaç moleküllerinin geliştirilmesinde çok önemli bir rol oynayan güçlü bir teknik olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapı

bazlı ilaç tasarımı ve ligand bazlı ilaç tasarımı, bilgisayar destekli ilaç tasarımında yaygın olarak kullanılan iki yöntemdir (Baig ve ark., 2016).



Şekil 2. Bilgisayar destekli ilaç tasarımı için temsili iş akışı (Macalino ve ark., 2015)

2.1. Yapı Bazlı Yöntemler

Yapı bazlı yaklaşımda, potansiyel ligandların üretimi veya taranması için hedefin (enzim/reseptör) 3 boyutlu yapısının bilinmesine dayanır. Ardından NMR, X-Ray kristalografisi, kriyoelektron mikroskopisi (EM), homoloji modellemesi ve moleküler dinamik (MD) simülasyonları yöntemleriyle 3 boyutlu yapı aydınlatılır. Yapı bazlı yaklaşımda temel olarak protein yapısı önemlidir ve yeni ligandlar tasarlamada ilk adımı oluşturur. Yöntemin temeli, ligandın protein yapısındaki aktif bölge olarak adlandırılan hedefe

kuvvetli bir şekilde bağlanması varsayımına dayanır (Eren ve ark., 2020). Hedef proteinin ve bağlanma bölgesinin saptanmasından sonra veritabanları taranmakta ve hedef proteindeki aktif bölgeye potansiyel ilaç adayı ligand yerleştirilmektedir. Son olarak, sanal tarama ve yerleştirme sonucunda elde edilen en yüksek potansiyel bileşikler sentezlenmekte ve in vitro testleri yapılmaktadır (Batool ve ark., 2019).

Yapı bazlı yöntemler tekrarlamalı bir süreçtir ve ilaç adaylarını çoklu döngülerden geçirerek klinik çalışmalara götürür. Ayrıca bu yöntemler, COVID-19 tedavisi için yeni ilaç benzeri moleküllerin keşfedilmesine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Mevcut antivirallerde elde edilen deneyimler, bu yaklaşımı kullanarak potansiyel ilaç moleküllerinin tanımlanmasında başarı oranının yüksek olduğunu göstermiştir. Ligand-protein kompleksinin yapısı, farklı bağlanma doğrulamalarının, bağlanma cebinin tanımlanmasının ve ligand-protein etkileşiminin analizine yardımcı olmaktadır. Aynı zamanda ligandın bağlanmasından kaynaklanan konformasyonel değişikliklerin aydınlatılmasına ve mekanik çalışmalara da katkı sağlamaktadır (Bajad ve ark., 2021).

2.2. Ligand Bazlı Yöntemler

Ligand bazlı ilaç tasarımı, genellikle 3 boyutlu reseptör bilgisinin yokluğunda kullanılan bir yaklaşımdır ve ilgilenilen biyolojik hedefe bağlanan moleküllerin bilgisine dayanır. Bu yöntemde, hedef proteinin bilinen ligandlarının üzerinde durulur ve başlangıç noktası olarak bilinen ligandların incelenmesi seçilir. Moleküler benzerlik yaklaşımları, kantitatif yapı-aktivite ilişkileri (QSAR) ve farmakofor modelleri, ligand bazlı ilaç tasarım sürecinde sıklıkla kullanılan yöntemlerdir. Bilinen ligandların moleküler parmak izlerinden yola çıkarak benzer parmak izlerine sahip molekülleri bulmak için veri tabanları taranmaktadır. Potansiyel ligandların ortak yapısal özellikleri, farmakofor modellemesi kullanılarak tanımlanabilir ve bu şekilde elde edilen bilgiler aranan ortak özelliklere sahip yeni moleküllerinde taranması için kullanılabilir. Yeni bir molekülün ligand aktivitesini tahmin etmek için QSAR yardımıyla yeni modeller oluşturulabilir. Farmakofor modeli sadece aktif bir ligandın kendisine aktivite kazandıran özelliklerini belirlemede kullanılırken QSAR modeli bir ilgili ligandın kimyasal veya fiziksel özellikleri ile biyolojik aktivitesi arasındaki ilişkiyi kapsamlı şekilde açıklamak için kullanılmaktadır (Aparoy ve ark.,2012; Lee ve ark., 2011).

3. Moleküler Doking

Moleküler doking, moleküler etkileşimi simüle eden ve reseptörler ile ligandlar arasındaki bağlanma modunu ve afiniteyi tahmin eden, yapıya

dayalı bir ilaç tasarım yöntemidir. Son yıllarda bu teknoloji ilaç tasarımı araştırma alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Potansiyel farmakoforları taramak için bileşiklerin veri tabanını kullanarak araştırmacıların sentez prosesini kısaltmakla kalmaz, aynı zamanda verimliliği büyük ölçüde artırır ve araştırma maliyetini azaltır (Fan ve ark., 2019).

Moleküler doking, ligand ve reseptör arasındaki bağlanma afinitesini ve etkileşimli modu tahmin etmede ve en iyi konformasyonu belirlemede kullanılmaktadır. Proteinler, nükleik asitler, karbonhidratlar ve lipitler gibi biyolojik olarak ilgili moleküller arasındaki ilişkiler ilaç tasarımında merkezi bir rol oynar. Moleküler doking, küçük molekülün afinitesini ve aktivitesini tahmin etmek amacıyla küçük moleküllü ilaç adaylarının protein hedeflerine bağlanma yönelimini tahmin etmek için son zamanlarda oldukça sık kullanılır. Ayrıca docking yöntemi, ilaçların akılcı tasarımında önemli bir rol oynar. Bimoleküler komplekslerin, bileşenlerinin bilinen yapıları kullanılarak hesaplamalı yerleştirme yoluyla modellenmesi, yapısal biyolojide hızla gelişen güçlü bir araçtır (Tikhonova ve ark., 2008).

Moleküler doking, moleküler hedefin (enzim/reseptör) aktif bölgesi içindeki ligand (küçük molekül) konformasyonunun ve yöneliminin tahminini yapar. Moleküler yerleştirmeye dayalı sanal tarama, birçok modern yapıya dayalı ilaç keşif çabasının ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir (Lengauer ve ark., 1996). Bununla birlikte, gerçek kenetlenme süreci o kadar esnek değildir ki, reseptörlerin ve ligandların birbirlerine iyi uyum sağlamak için konformasyonlarını değiştirmeleri gerekir. Moleküler dockingin geometrik tamamlayıcılığa dayanan enerji tamamlayıcılığı, reseptörlerin ve ligandların serbest enerjisi en aza indirecek şekilde en kararlı yapıyı elde etmesini garanti eder (Audie ve ark., 2007).

Moleküler doking; poz tahmini, sanal tarama ve bağlanma afinitesini tahminini içeren üç ana hedeften oluşur. Başarılı bir doking çalışması, reseptör bağlanma bölgesi içindeki doğal ligand pozunu ve ilgili fizikokimyasal moleküler etkileşimleri doğru bir şekilde tahmin edebilmelidir. Ayrıca büyük bileşik kütüphanelerini kullanırken yöntemin bağlanmayı başarılı bir şekilde ayırt edebilmesi ve bu ligandları veri tabanındaki en iyi bileşikler arasında doğru bir şekilde sıralayabilmesi gerekmektedir (Kolb ve ark., 2009).

Son yirmi yılda, DOCK (Venkatachalam ve ark., 2003), AutoDock (Österberg ve ark., 2002), FlexX (Rarey ve ark., 1996), Surflex (Jain, 2003), GOLD (Jones ve ark., 1997), ICM (Schapira ve ark., 2003), Glide (Friesner ve ark., 2004), Cdocker, LigandFit (Venkatachalam ve ark., 2003), MCDock, FRED (McGann ve ark., 2003), MOE-Dock (Corbeil ve ark., 2012), LeDock (Zhao ve Caflisch, 2013), AutoDock

Vina (Trott ve Olson, 2010), rDock (Ruiz-Carmona ve ark., 2014) gibi hem akademik hem de ticari kullanım için 60'tan fazla farklı yerleştirme aracı ve programı geliştirilmiştir.

3.1. Autodock Vina

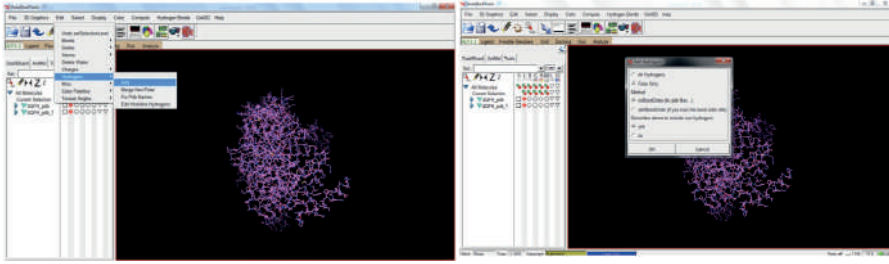
AutoDock Vina (Scripps Araştırma Enstitüsü), moleküler modelleme simülasyonları için en yaygın kullanılan, ücretsiz, açık kaynaklı araçlardan biridir (Trott ve Olson, 2010). AutoDock, küçük esnek bir ligandın, yapısı bilinen bir makromoleküler hedefe bağlanma konformasyonlarını tahmin etmek için kullanılan bir komut satırı programları birleşimidir. AutoDock Vina, önceki versiyonlarına kıyasla hızı yaklaşık 2 kat artırabilen daha doğru bir bağlama algoritmasına sahiptir. AutoDock Vina, sonuçları kullanıcı için şeffaf bir şekilde kümeler ve grid haritalarını otomatik olarak hesaplar.

Autodock Vina yapı bazlı yöntemle dayanarak hesaplamalar yapar. Küçük moleküler bileşikler (ligandlar), reseptörün bağlanma bölgesine yerleştirilir ve ardından kompleksin bağlanma afinitesi tahmin edilir. Bu, yapıya dayalı ilaç tasarım sürecinin önemli bir bölümünü oluşturur. Ligand/protein kompleksinin kapsamlı bir şekilde anlaşılması ve tahmin edilmesi için, hızlı ve doğru bir yerleştirme protokolü kullanılmaktadır. Bağlanma etkileşimlerini ve geometrilerini görselleştirme yeteneğinde ara yüzü ile sağlanmaktadır (Popo ve ark., 2020). Autodock Vina, eğişen konformasyonlara sahip ligandları hesaplamak ve enerjisine atfedilen puanlama fonksiyonunu en aza indirmek için Lamarck tipi genetik algoritmayı kullanan bir kenetlenme yazılımıdır. Yazılımın sanal taramada kullanımı, özellikleri hesaplanabilen kimyasal bileşiklerle sınırlıdır (Rauf ve ark., 2015).

Autodock Vina kullanılarak yapılan kenetleme işleminin ana aşamaları aşağıdaki gibidir:

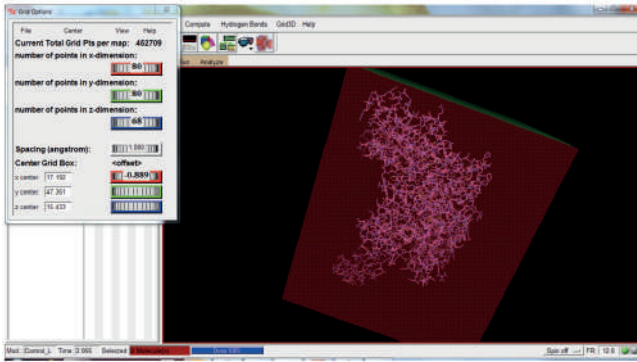
1. Hedef (reseptör) ve ligandı .pdbqt formatında hazırlamak;

Veritabanlarından indirilen reseptör .pdb dosyasını masaüstünde reseptör_1.pdb olarak açmak için dosya alanına tıklayın. Atomun seviyesini seçin. Sadece polar hidrojenleri seçin ve hidrojenleri düzenleyin. Kollmann yüklerini seçmek amacıyla yükleri hesaplamak için tekrar düzenleyin.



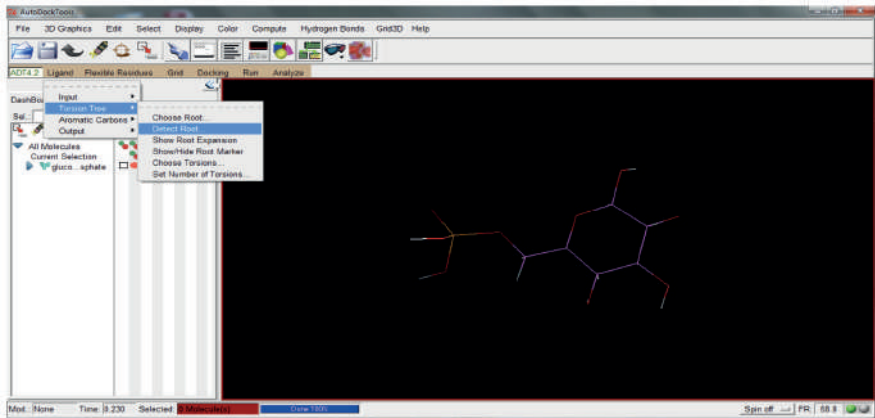
Şekil 3.H eklenmesi ve yalnızca polar H atomlarının düzenlenmesi

Makromolekül seçmek için grid dosyası hazırlanır ve reseptörün ligand bağlanmasına hazırlanması için tüm molekülü alanı kaplanarak oluşturulur.



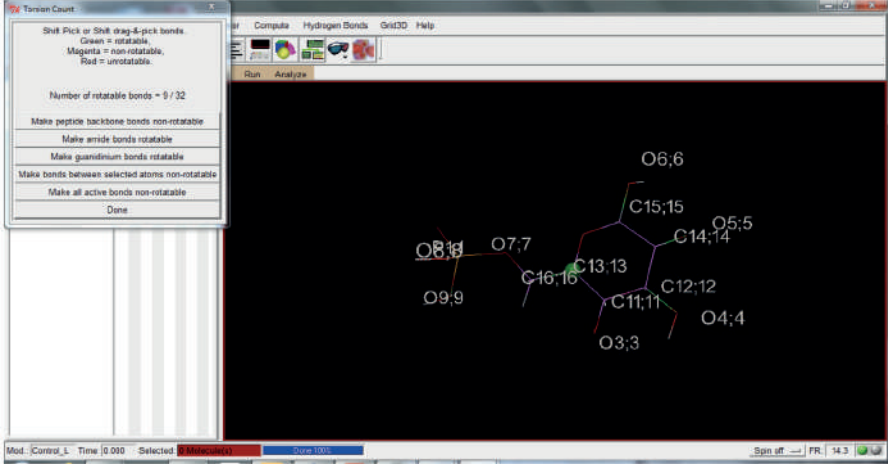
Şekil 4. Dokinge hazırlık için grid dosyasının oluşturulması

Seçilmiş Ligand dosyası açılır ve ardından ligand kökü tespit edilir.



Şekil 5. Ligand kökünün belirlenmesi

Torsiyon tespit edilir ve torsiyon sayısı seçilerek dosya ligand.pdbqt olarak kaydedilir.



Şekil 6. Torsiyon sayısının belirlenmesi

2. Docking işleminin yapılması:

Bilgisayara komut verip yönetici olarak çalıştırılır ve hazırladığınız dosyaları koyduğunuz klasörün yolunu vererek hesaplama başlatılır.

```

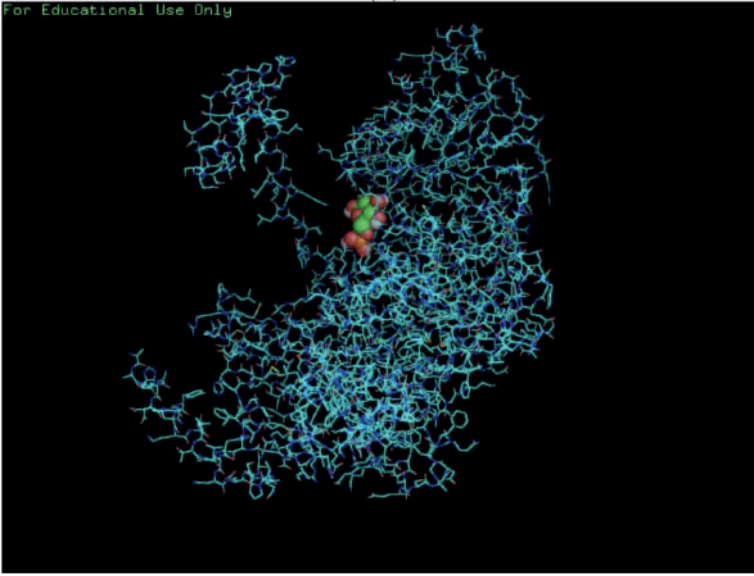
Administrator: C:\Windows\System32\cmd.exe
C:\Program Files (x86)\The Scripps Research Institute\Uina>vina.exe --config con
f.txt --log log.txt
#####
## If you used AutoDock Vina in your work, please cite: ##
##
## O. Trott, A. J. Olson,
## AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking
## with a new scoring function, efficient optimization and
## multithreading. Journal of Computational Chemistry 31 (2010)
## 455-461
##
## DOI 10.1002/jcc.21334
##
## Please see http://vina.scripps.edu for more information.
##
#####
WARNING: The search space volume > 27000 Angstrom^3 (See FAQ)
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 1237271664
Performing search ...
0%: 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
done.
Refining results ... done.
mode | affinity | dist from best mode
| (kcal/mol) | rnsd l.b. | rnsd u.b.
-----|-----|-----|-----|-----|
1 | -6.7 | 0.000 | 0.000
2 | -6.5 | 2.343 | 5.489
3 | -6.4 | 0.913 | 2.894
4 | -6.3 | 3.047 | 5.819
5 | -6.3 | 2.458 | 5.785
6 | -6.2 | 30.622 | 32.461
7 | -6.2 | 1.920 | 2.465
8 | -5.9 | 3.298 | 5.530
9 | -5.9 | 2.634 | 3.800
Writing output ... done.
C:\Program Files (x86)\The Scripps Research Institute\Uina>_

```

Şekil 7. Komut istemi kullanılarak docking işleminin yapılması

3. Doking sonucunun Analiz edilmesi:

Doking işlemi tamamlandıktan sonra, Autodock Vina arayüzü kullanılarak ligand ve reseptörün etkileşimleri detaylı olarak incelenir. H bağı var ise tespit edilir.



Şekil 8. Doking sonrası görüntü

4. CADD yöntemiyle piyasaya sürülen ilaçlar

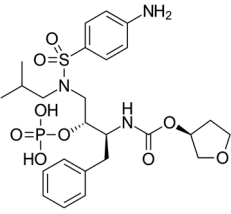
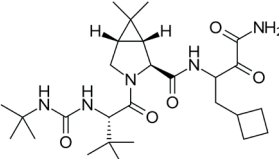
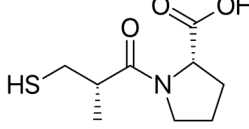
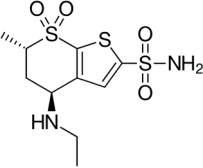
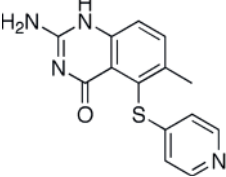
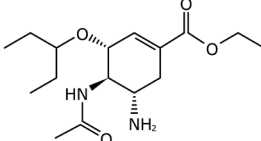
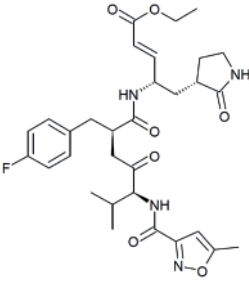
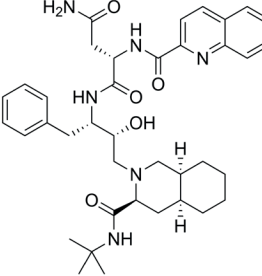
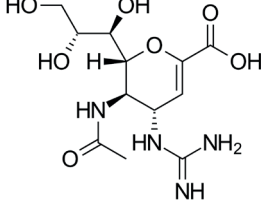
Yapay zekanın da son zamanlarda CADD yöntemlerinde de aktif olarak kullanılması ile birlikte yüksek performanslı bilgi işlemlerinin ilerlemesinden kaynaklanan karmaşık sorunların çözümü kolaylaşmıştır. Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımı yöntemlerinde, küçük moleküllerin ve makromoleküllerin yapılarını ve konformasyonlarını hesaplamak için farklı algoritmalar kullanılır. Çoğu durumda, çeşitli tekniklerin bir kombinasyonunun kullanılması gerekir ve yöntemler sıklıkla farklı ilaç tasarım projelerine göre ayarlanır (Ece, 2023).

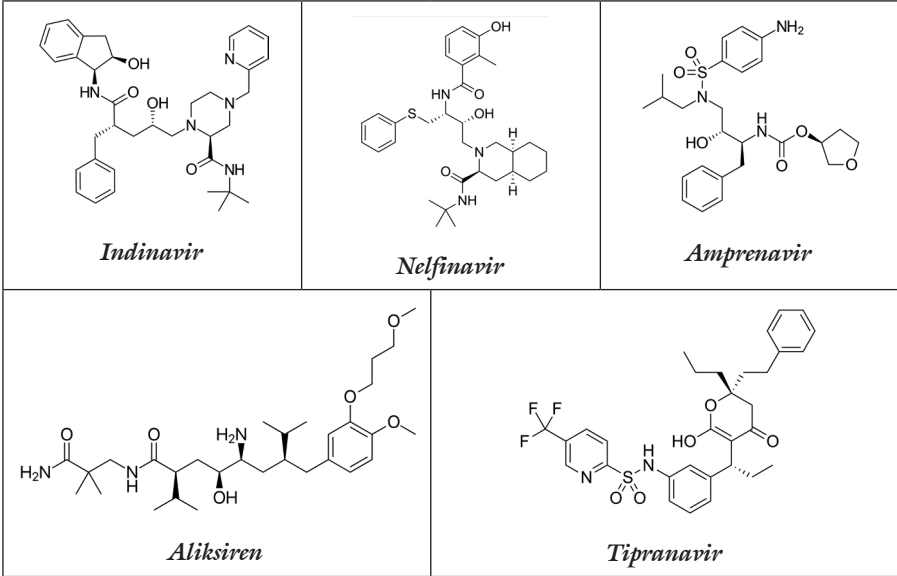
Tüm verilen metotlar ışığında, Bilgisayar Destekli İlaç Tasarım modelleri ilaçların geliştirilmesine önemli katkıları ile ilaç keşfinin vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Akademik çalışmaların yanı sıra büyük ve küçük ölçekli ilaç şirketleri de biyoaktif bileşiklerin keşfine veya optimizasyonuna yardımcı olmak için Bilgisayar Destekli İlaç Tasarımlarında kullanılan yazılımları çalışmalarına dahil etmişlerdir ve aktif olarak kullanılmaktadırlar. CADD

teknolojileri kullanılarak bugüne kadar birçok ilaç keşfedilmiş farklı aşamalarda ve revize edilip, geliştirilmiştir.

En bilindikleri örneklere bakacak olursak, Aliskiren, Boceprevir, Captopril, Dorzolamide, Nolatrexed, Oseltamivir, Rupintrivir, Saquinavir ve Zanamivir gibi ilaçlar CADD yöntemlerinin başarılarına örnek verilebilir (Talel eve ark., 2010). Ayrıca, Indinavir (Çevik ve ark, 2020), Nelfinavir (Sohrabi ve ark., 2020), Amprenavir (McCoy ve ark., 2020), Fosamprenavir (Murray ve ark., 2020) ve Tipranavir (Ovsyannikova ve ark., 2020) FDA tarafından onaylanan bilgisayar destekli ilaç tasarım metotları ile geliştirilen ilaçlardır (Tablo 1).

Tablo 1. Piyasada bulunan CADD teknikleri kullanılarak geliştirilmiş ticari ilaçlar

 <p><i>Fosamprenavir</i></p>	 <p><i>Boceprevir</i></p>	 <p><i>Captopril</i></p>
 <p><i>Dorzolamide</i></p>	 <p><i>Nolatrexed</i></p>	 <p><i>Oseltamivir</i></p>
 <p><i>Rupintrivir</i></p>	 <p><i>Saquinavir</i></p>	 <p><i>Zanamivir</i></p>



Kaynaklar

- Eweas, Ahmad F., Maghrabi, Ibrahim A., Namarneh ,Ali I. (2014). Advances in molecular modeling and docking as a tool for modern drug discovery, *Der Pharma Chemica*, 6(6):211-228.
- Keşkek, Y. (2016). Kantaron flavonoidlerinin moleküler modelleme ve deneysel çalışmalar ile depresyon tedavisinde kullanılacak yeni MAO-A inhibitörlerinin tasarlanması. Master Thesis, Institute of Science, Hacettepe University, Ankara, Türkiye.
- Song, C. M., Lim, S.J., Tong, J.C. (2009). Recent advances in computer-aided drug design, *Briefings In Bioinformatics*, 10(5), 579-591. <https://doi.org/10.1093/bib/bbp023>
- Surabhi, Singh, B.K. (2018). Computer Aided Drug Design: An Overview, *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 8(5), 504-509. <http://dx.doi.org/10.22270/jddt.v8i5.1894>
- Baig, M.H., Ahmad, K., Roy, S., Ashraf, J.M., Adil, M., Siddiqui, M.H., Khan, S., Kamal, M.A., Provaznik, I., Choi, I. (2016). Computer Aided Drug Design: Success and Limitations, *Curr. Pharm. Des.*, 22(5), 572-581. DOI: 10.2174/1381612822666151125000550
- Macalino, S.J.Y., Gosu, V., Hong, S., Choi, S. (2015). Role of computer-aided drug design in modern drug discovery, *Arch. Pharm. Res.*, 38, 1686-1701. DOI 10.1007/s12272-015-0640-5
- Eren, D., Yalçın, İ. (2020). Rasyonel İlaç Tasarımında Moleküler Mekanik Ve Moleküler Dinamik Yöntemlerin Kullanılma Amacı, *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 44(2), 334-355. <https://doi.org/10.33483/jfpau.688351>
- Batool, M., Ahmad, B., Choi, S. (2019). A Structure-Based Drug Discovery Paradigm, *Int. J. Mol. Sci.*, 20(11), 2783. <https://doi.org/10.3390/ijms20112783>
- Bajad, N.G., Rayala, S., Gutti, G., Sharma, A., Singh, M., Kumar, A., Singh, S.K. (2021). Systematic review on role of structure based drug design (SBDD) in the identification of anti-viral leads against SARS-Cov-2, *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery*, 2, 100026. <https://doi.org/10.1016/j.crphar.2021.100026>
- Aparoy, P., Reddy, K.K., Reddanna, P. (2012). Structure and Ligand Based Drug Design Strategies in the Development of Novel 5- LOX Inhibitors, *Current Medicinal Chemistry*, 19(22), 3763 - 3778. DOI: 10.2174/092986712801661112
- Lee, C., Huang, H., Juan, H. (2011). Reviewing Ligand-Based Rational Drug Design: The Search for an ATP Synthase Inhibitor, *Int. J. Mol. Sci.*, 12(8), 5304-5318. <https://doi.org/10.3390/ijms12085304>

- Fan, J., Fu, A., Zhang, L. (2019). Progress in molecular docking, *Quantitative Biology*, 7, 83–89. DOI: 10.1007/s40484-019-0172-y
- Tikhonova, I.G., Sum, C.S., Neumann, S., Engel, S., Raaka, B.M., Costanzi, S., Gershengorn, M.C. (2008). Discovery of novel agonists and antagonists of the free fatty acid receptor one (FFAR1) using virtual screening, *Journal of medicinal chemistry*, 51, 625-633. doi: 10.1021/jm7012425
- Lengauer, T. Rarey, M. (1996). Computational methods for biomolecular docking, *Current opinion in structural biology*, 6, 402-406. DOI: 10.1016/s0959-440x(96)80061-3
- Audie, J., Scarlata, S. (2007). A novel empirical free energy function that explains and predicts protein–protein binding affinities, *Biophysical Chemistry*, 129(2), 198-211. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2007.05.021>
- Kolb, P., Irwin, J.J. (2009). Docking screens: right for the right reasons?, *Curr. Top. Med. Chem.*, 9(9), 755-770. doi: 10.2174/156802609789207091.
- Venkatraman, V., Ritchie, D.W. (2012) Flexible protein docking refinement using pose-dependent normal mode analysis. *Proteins*, 80, 2262–2274. doi:10.1002/prot.24115
- Österberg, F., Morris, G.M., Sanner, M.F, Olson, A.J., Goodsell, D.S. (2002) Automated docking to multiple target structures: incorporation of protein mobility and structural water heterogeneity in AutoDock, *Proteins*, 46, 34–40.
- Rarey, M., Kramer, B., Lengauer, T., Klebe, G. (1996) A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm, *J Mol Biol*, 261, 470–489. doi:10.1006/jmbi.1996.0477
- Jain, A.N. (2003) Surflex: fully automatic flexible molecular docking using a molecular similarity-based search engine, *J Med Chem*, 46, 499–511. doi:10.1021/jm020406h
- Jones, G., Willett, P., Glen, R.C., Leach, A.R., Taylor, R. (1997) Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking, *J Mol Biol*, 267, 727–748. doi:10.1006/jmbi.1996.0897
- Schapira, M., Abagyan, R., Totrov, M. (2003) Nuclear hormone receptor targeted virtual screening, *J Med Chem*, 46, 3045–3059. doi:10.1021/jm0300173
- Friesner, R.A., Banks, J.L., Murphy, R.B. (2004). Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy, *J Med Chem*, 47, 1739–1749. doi:10.1021/jm0306430
- Venkatachalam, C.M., Jiang, X., Oldfield, T., Waldman, M. (2003) LigandFit: a novel method for the shape-directed rapid docking of ligands to protein active sites, *J Mol Graph Model*, 21, 289–307.

- McGann, M.R., Almond, H.R., Nicholls, A., Grant, J.A., Brown, F.K. (2003) Gaussian docking functions, *Biopolymers*, 68, 76–90. doi:10.1002/bip.10207
- Corbeil, C.R., Williams, C.I., Labute, P. (2012) Variability in docking success rates due to dataset preparation, *J Comput Aided Mol Des*, 26, 775–786. doi:10.1007/s10822-012-9570-1
- Zhao, H., Caflisch, A. (2013) Discovery of ZAP70 inhibitors by high-throughput docking into a conformation of its kinase domain generated by molecular dynamics, *Bioorg Med Chem Lett*, 23, 5721–5726. doi:10.1016/j.bmcl.2013.08.009
- Trott, O., Olson, A.J. (2010) AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading, *J Comput Chem*, 31, 455–461. doi:10.1002/jcc.21334
- Ruiz-Carmona, S., Alvarez-Garcia, D., Foloppe, N. (2014) rDock: a fast, versatile and open source program for docking ligands to proteins and nucleic acids, *PLoS Comput Biol*, 10, e1003571. doi:10.1371/journal.pcbi.1003571
- Ece, A. (2023). Computer-aided drug design, *BMC Chemistry*, 17, 26. DOI: 10.1186/s13065-023-00939-w
- Talele, T.T., Khedkar, S.A., Rigby, A.C. (2010). Successful applications of computer aided drug discovery: moving drugs from concept to the clinic, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 10(1), 127-141. doi: 10.2174/156802610790232251
- Çevik, M., Bamford, C.G.G., Ho, A. (2020). COVID-19 pandemic—a focused review for clinicians, *Clinical Microbiology and Infection*, 26(7), 842-847. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.023>
- Sohrabi, C., Alsafi, Z., O'Neill, L, Khan, M., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Iosifidis, C., Agha, R. (2020). World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19), *International Journal of Surgery*, 76, 71-76. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.02.034>
- McCoy, J., Wambier, C.G., Vano-Galvan, S., Shapiro, J., Sinclair, R., Ramos, P.M., Washenik, K., Andrade, M., Herrera, S., Goren, A. (2020). Racial variations in COVID-19 deaths may be due to androgen receptor genetic variants associated with prostate cancer and androgenetic alopecia. Are anti-androgens a potential treatment for COVID-19?, *J Cosmet Dermatol.*, 19(7), 1542–1543. doi: 10.1111/jocd.13455
- Murray, M.F, Kenny, E.E., Ritchie, M.D., Rader, D.J., Bale, A.E., Giovanni, M.A., Abul-Husn, N.S. (2020). COVID-19 outcomes and the human genome, *Genetics in Medicine*, 22, 1175–1177.

Ovsyannikova, I.G., Haralambieva, I.H., Crooke, S.N., Poland, G.A., Kennedy, R.B.J.I.R. (2020). The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity, *Immunological Reviews*, 296(1), 205-219.

<https://doi.org/10.1111/imr.12897>

Trott, O., Olson, A.J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading, *J Comput Chem*, 31(2), 455-461.

Popo, S.S., Badshah, Y., Shabbir, M., Rafiq, M. (2020). Molecular Docking Using Chimera and Autodock Vina Software for Nonbioinformaticians, *JMIR Bioinformatics and Biotechnology*, 1(1), e14232. doi: 10.2196/14232

Rauf, M.A., Zubair, S., Azhar, A. (2015). Ligand docking and binding site analysis with pymol and autodock/vina, *International Journal of Basic and Applied Sciences*, 4 (2), 168-177. doi: 10.14419/ijbas.v4i2.4123

β -Sülfonil Ketonların Sentez Yöntemleri

Abdullah Biçer¹

Özet

Bu derleme çalışmasında literatürde β -sülfonil ketonların sentez yöntemleri incelenmiş olup 120 yıllık süreci kapsamaktadır. İlk β -Aril- β -sülfonil ketonlar ve β -Alkil- β -sülfonil ketonlar güçlü asit ve bazlar kullanılarak yapılmış olup zamanla bu katalizör şartlarında yan ürünlerin oluşmasından dolayı farklı lewis asitleri, organometalik kompleksler ve makromoleküller kullanılmıştır. Bu derlemede önce β -sülfonil ketonların organik kimyadaki önemi ve sentez yolları genel olarak ele alınmıştır. Sentez yolları [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonlarıyla, Grignard, Pulmerer/aldol kondenzasyonu üzerinden gerçekleşen sentez çalışmaları başta olmak üzere farklı sentez yolları incelenmiştir. Sentez çalışmalarında önerilen reaksiyon mekanizmaları da verilerek katılma reaksiyonlarında karbanyon karbotkatyon yada radikalik mekanizma üzerinden gittiği ayrıca belirtilmiştir. Son bölümde ise asimetric sentez çalışmaları ile ilgili literatüre yer verilmiştir. Bu derleme çalışmasında sentez ve mekanizma çeşitliliği açısından literatüre önemli bir katkı sunmaktadır.

1. β -Sülfonil Ketonların Önemi ve Sentez Yolları

β -sülfonil ketonlar C-S bağ oluşum reaksiyonları ile elde edilen, organik kimya ve medisinal kimyada önemli bir yere sahip olan bileşiklerdendir. C-S bağ oluşum reaksiyonları: incelendiğinde literatürde en sık karşılaşılan yöntem tiyollerin/merkaptanların α,β -doymamış ketonlara veya aldehitlere 1,4-katılmasıyla β -aril- β -merkapt ketonlar ve β -aril- β -merkapt aldehitlerin sentezidir (Chu vd. 2005). Bu reaksiyonlar [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonları olarak da bilinir. β -Aril- β -merkapt ketonlar tiyokromanlar, benzotiazapinler, 4,5-dihidroizoksazoller gibi biyoaktif bileşiklerin sentezinde öncül moleküllerdendir (Kumar ve Akanksha 2007). Ayrıca, elektron çekici özelliğe sahip olan sülfid grubu reaksiyon ortamında oluşan radikal ve

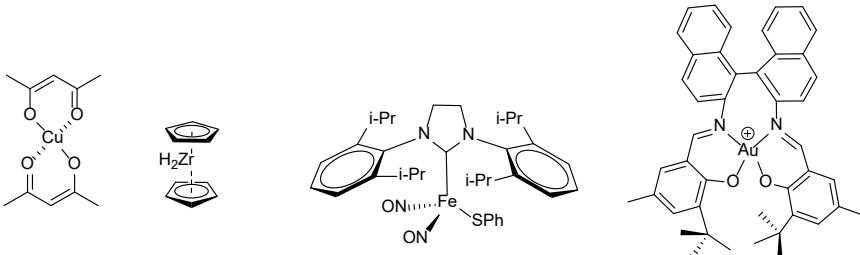
1 Öğr. Gör. Dr Abdullah Biçer, Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü, abdullah.bicer@bilecik.edu.tr, <http://orcid.org/0000-0003-4648-1834>

karbokasyon ara ürünlerinin kararlı kalmasına katkıda bulunur (Chinchilla ve Najera 1997; Najera ve Sansano 1998; Paquette 2001).

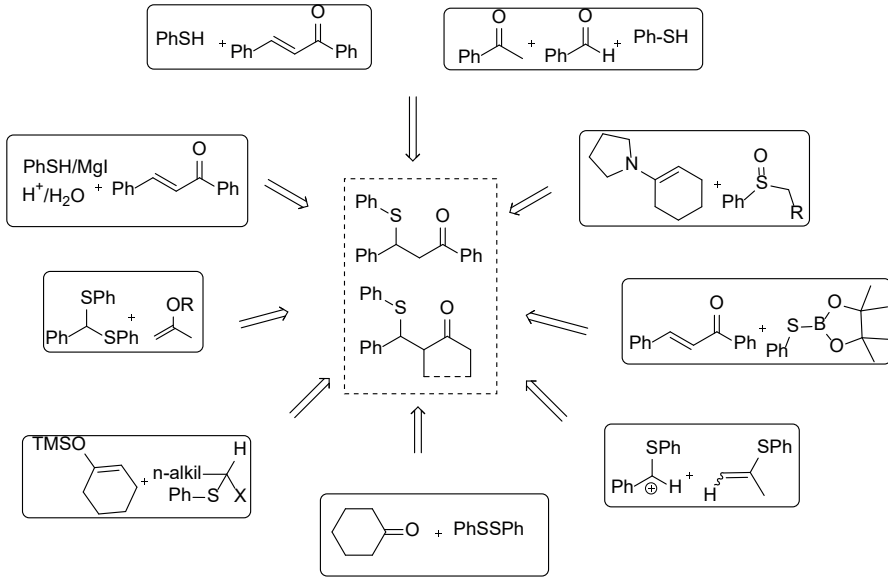
β -sülfonil ketonlar ketonların sentezi için literatürde hidrosülfenilasyon, β -tiyolasyon, tiyoalkilasyon terimi de kullanılmaktadır. Bu bileşiklerin isimlendirmelerinde, β -sülfido karbonil, 2-merkaptto karbonil, β -aril- β -merkaptto ketonlar ve β -alkil- β -merkaptto ketonlar gibi farklı isimlendirmeler literatürde yapılmıştır. (Alt vd. 2013; Garst vd. 2013; Guo vd. 2010). Ayrıca konuyla ilgili ilk literatürlerde merkaptan ifadesi daha sık kullanılmakla birlikte günümüzde hem merkaptan hemde tiyol ifadeleri kullanılmaktadır. Tiyol ve merkaptan kelimeleri birbiri yerine kullanılabilir (Bilge ve Gürkan 1975). Tiyoller endüstride merkaptanlar olarak bilinir (Tözendimir 2020). Merkaptan kelimesi latine civa yakalayan anlamındaki “mercurum captans” kelimesinden türemiştir. IUPAC adlandırmasında ise tiyol olarak belirtilirler. Bunların yanı sıra SH grubu “sülfidril” grubu olarakta bilinir (Tözendimir 2020).

Tiyollerin [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonlarında katalizör olarak güçlü asit ve bazlar, lewis asitleri ve metal kompleksleri kullanılabilir (Bicer 2019). Ancak katalizör olarak güçlü asit ve bazlar kullanıldığında self-kondenzasyon, polimerizasyon ve düzenlenme gibi reaksiyonlardan oluşan yan ürünler oluşabilmektedir (Bicer 2019; Chu vd. 2007; Prabhakar vd. 2007). Bu reaksiyonlarında alternatif olarak lewis asitleri, iyonik sıvılar, zeolitler, organometalik katalizörler ve PEG gibi çok sayıda makromoleküller kullanılabilir. Tiyol/merkaptan katılma reaksiyonlarında kullanılan bazı katalizörler Tablo 1’de verilmiştir (Alt vd. 2013; Chen ve Shi 2011; Chu vd. 2005, 2006, 2007; Corma vd. 2010; Davey ve Gwilt 1957; Hussain vd. 2007; Prabhakar vd. 2007; Garg vd. 2005; Khatik vd. 2006, ruheman vd. 2004; Yadav vd, 2003; Ye vd. 2023).

Tablo 1. Tiyol/merkaptan katılma reaksiyonlarında kullanılan bazı katalizörler

Kuvvetli Asitler
HCl, HClO ₄ -SiO ₂
Kuvvetli Bazlar
NaOMe, Piperidin, Piridin, <i>t</i> -BuOK
Levis Asitleri
FeCl ₃ , ZrCl ₄ , ZrCl ₄ -SiO ₂ , InCl ₃ , InI, InBr ₃ , CdI ₂ , I ₂ , I ₂ -Al ₂ O ₃ , Bi(NO ₃) ₃ , Bi(OTf) ₃ , La(NO ₃) ₃ ·6H ₂ O, Hf(OTf) ₃ , CAN, NH ₄ Cl-H ₂ O, H ₂ O, Zn(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O, CeCl ₃ ·7H ₂ O, Cu(BF ₄) ₂ , Pd, H ₃ BO ₃ , H ₂ O, AlCl ₃ , Al ₂ O ₃ -ZnCl ₂ , Al ₂ O ₃ -KF, Al ₂ O ₃ -DMF, SiO ₂ , Na ₂ CaP ₂ O ₇ , Yb(OTf) ₃ , NbCl ₅
Organometalik Kompleksler

Diğer Reaktifler
Mg-Al hidrotalsitler, doğal fosfat-KF, BSA, PEG, <i>n</i> -Bu ₄ NBr, [Pmim]Br, [Bmim]PF ₆ /H ₂ O, [Bmim]BF ₄ /H ₂ O, siklodekstrin-H ₂ O, Naftion®, SAC-13, misel çözeltisi içinde SDS, zeolitler, kil, montmorilonit, montmorilonit- NiBr ₂

Michael katılma reaksiyonlarında en ucuz, en etkili ve en yüksek verimi elde etmek için katalizörler üzerine olan çalışmalar günümüzde de devam etmektedir (Hussain vd. 2007; Ye vd. 2023). β-tiyokarbonil bileşikleri [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonları dışında farklı çıkış bileşiklerinden yola çıkılarak Grignard, Pulmerer/aldol kondenzasyonu gibi yöntemlerle sentezlenebilmektedir. Şekil 1'de kullanılan farklı sentez yöntemleri özetlenmiştir.



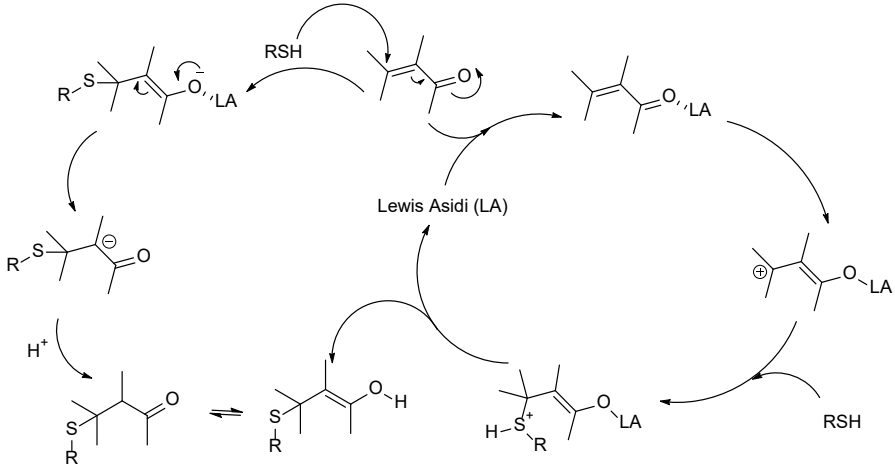
Şekil 1. β -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezinde kullanılan bazı reaksiyonlar

1.2. [1,4]-Michael katılma reaksiyonları ile β -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi

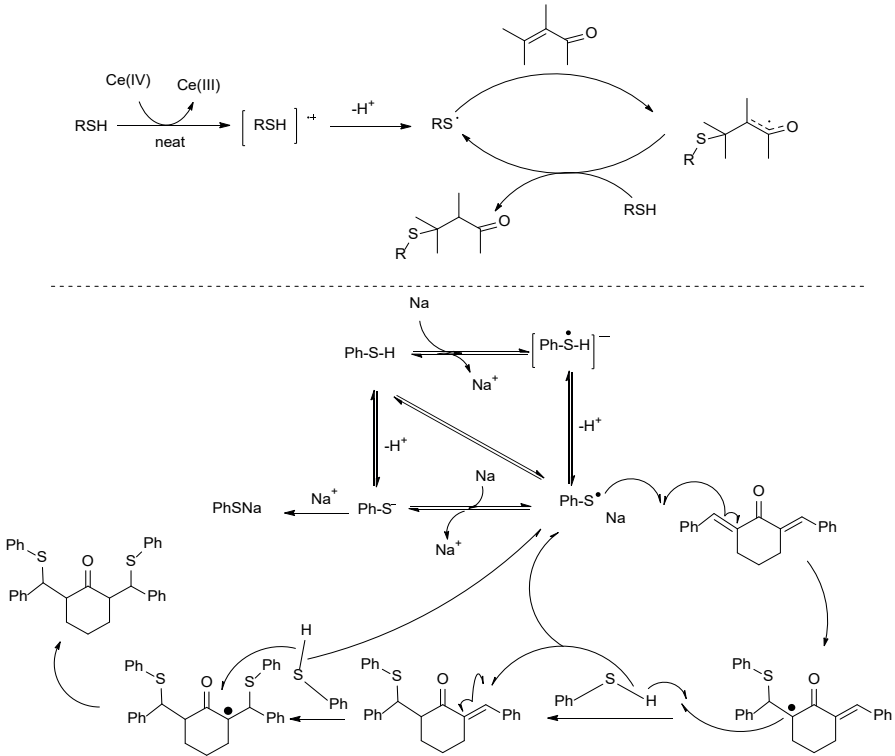
[1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonları β -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezinde en yaygın kullanılan reaksiyondur. Bu reaksiyonda genellikle lewis asitleri katalizör olarak kullanılmaktadır. Lewis asidi ile yapılan reaksiyonlar için önerilen mekanizmaların biri karbokasyon ara ürünü üzerinden diğeri karbanyon ara ürünü üzerinden gidilecek şekilde ürün oluşumu gösterilmiştir (Chu vd. 2006; Garg vd. 2005; Prabhakar vd. 2007)(Şekil 2). Literatürde radikalik mekanizma ile yürüten reaksiyonlarda katalizör olarak CAN (seryum amonyum nitrat) ve Na metali kullanılmaktadır. Reaksiyon mekanizmasında fenilsülfid (PhS \cdot) araürünü oluşmakta ve bu radikalın α,β -doymamış karbonil bileşiklerine radikalik katılması Şekil 3'de gösterilmiştir (Chu vd., 2007; Biçer 2019).

α,β -Doymamış karbonil bileşiklerine tiyollerin [1,4]-Michael katılma reaksiyonları ile ilgili ilk çalışma Posner tarafından yapılmıştır (Posner 1901 a,b; Posner 1902; Ruhemann 1904). Posner (1901) etanol içerisinde HCl katalizörlüğünde (1) nolu benzalasetofenona pentantiyolün katılma reaksiyonunda (2) nolu bileşiğin yanı sıra tiyol grubunun karbonil grubuna bağlanarak (3) nolu ditiyoasetal yapısının da oluşturduğunu rapor etmiştir.

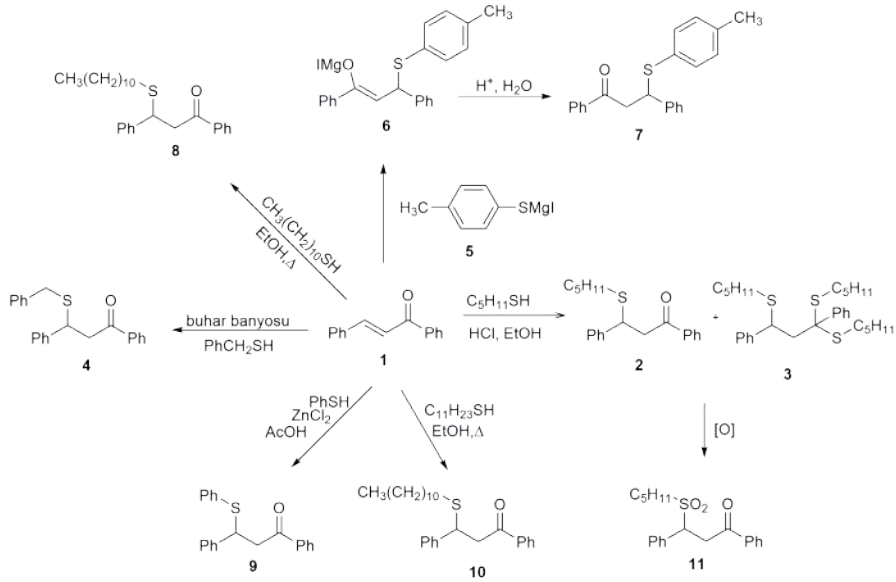
Oluşan ürünler yükseltgendiginde (3) nolu bileşikteki tiyol grupları yapıdan ayrılarak (11) nolu yükseltgenme ürününün vermektedir (Gilman ve Cason 1950) (Şekil 4).



Şekil 2. Lewis asit katalize [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyon mekanizmaları



Şekil 3. Radikalik yolla [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyon mekanizması

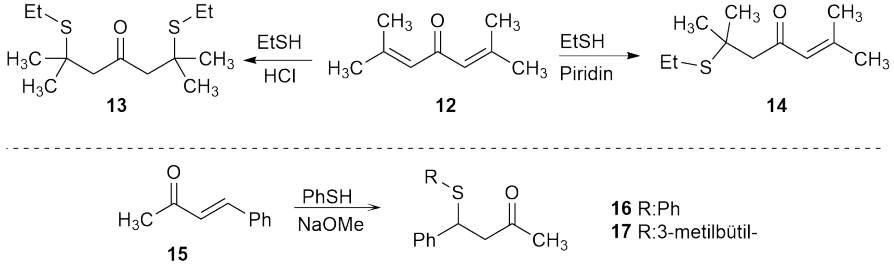


Şekil 4. Benzalasetofenona (1) tiyol türevlerinin katılma reaksiyonu

Posner (1902) α,β -doymamış karbonil bileşiklerine aromatik tiyollerin katılma reaksiyonunda sadece [1,4]-Michael katılma ürününün oluştuğunu gözlemlemiştir. Benzalasetofenona (1) asetik asit içerisinde ZnCl_2 katalizörlüğünde tiyofenolün katılması (9) nolu ürünü elde etmiştir (Gilman ve Cason 1950). Gilman ve King (1925) grignard reaksiyonuyla β -sülfido karbonil bileşiklerinin sentezini incelemiştir. Grignard reaktifi (5) nolu *p*-toliltiyomagnezyum iyodürün benzalasetofenona katılmasıyla elde edilen araürünü (6) ve araürün hidroliz edince (7) nolu bileşiği sentezlemişlerdir. Nicolet (1931, 1935) benzalasetofenon ve benziltiyolün katalizör ve çözücü kullanmadan buhar banyosu sıcaklığında ısıtarak katılma ürünü olan (4) nolu bileşiği sentezlemiştir. Frank ve Smith (1946) etanol içinde benzalasetofenon (1) ile uzun alkil zincirine sahip *n*-dodesiltiyolün reaksiyonundan yüksek verimde (8) nolu β -tiyokarbonil bileşiğini elde etmişlerdir (Şekil 4).

Ruheman (1905a, b) kuvvetli baz olarak piperidin veya sodyum metoksit kullanarak gerçekleştirdiği reaksiyonlarda benzilidenaseton (15) bileşiğine tiyofenolün ve 3-metilbütil merkaptanın katılma reaksiyonunda (16) ve (17) nolu bileşiklerin oluştuğunu gözlemlemiştir. Thompson (1951) (12) nolu bileşiğin HCl katalizörlüğünde tiyoetanol ile reaksiyonundan bis-sülfid katıldığı ürünü (13), pridin katalizörlüğünde yapılan reaksiyondan ise mono-sülfid ürünü (14) nolu bileşikler elde etmiştir (Şekil 5). Thompson

(1949, 1951) elde ettiği mono-sülfit ve bis-sülfit bileşiklerinin antioksidan özelliklerini incelemiştir.

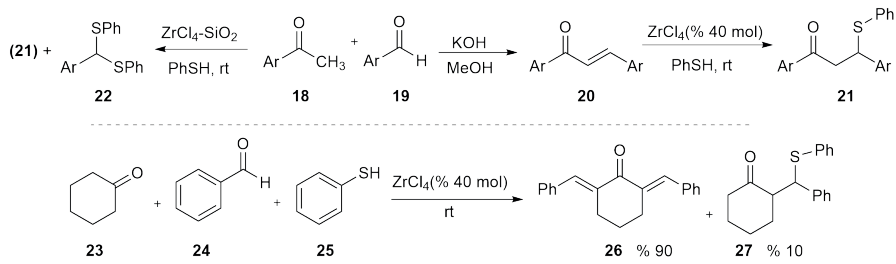


Şekil 5. (12) ve (15) Nolu moleküllere tiyol bileşiklerinin katılma reaksiyonları

Kumar ve Akanksha (2007) ZrCl_4 katalizörlüğünde hem multi komponent reaksiyon ile hem de kalkonlara [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonlarıyla ilgili β -tiyokarbonil bileşiklerini sentezlemişlerdir. $\text{ZrCl}_4\text{-SiO}_2$ katalizörüyle gerçekleştirdiği reaksiyonda istenilen ürünün yanı sıra çıkış bileşiği olan keton türevinin 1,1-katılma reaksiyon ürünü (**22**) nolu bileşiğini de elde etmişlerdir. Sikloheksanon bileşiğiyle yaptıkları tepkimede yan ürün olarak (**27**) nolu bileşiği ve (**26**) nolu bis-kalkon bileşiğini elde etmişlerdir. Bu reaksiyonlarda katalizör miktarı artırıldığında (% 80 mol oranında) ve reaksiyon süresi uzatıldığında ürün veriminin değişmediği, ancak tiyofenol miktarı artırıldığında yan ürünlerin oluştuğu gözlemlemişlerdir (Bicer 2019) (Şekil 6).

Kumar vd. (2011) (**20**) nolu bileşiği ZrCl_4 (%25 mol) katalizörüyle kuru DCM ya da çözücüsüz ortamda reaksiyon tabii tutuklarında (**21**) nolu β -sülfido karbonil bileşiklerini elde etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin anti-proliferatif, anti-osteoporotik ve anti-implantasyon aktivitelerini incelenmiştir.

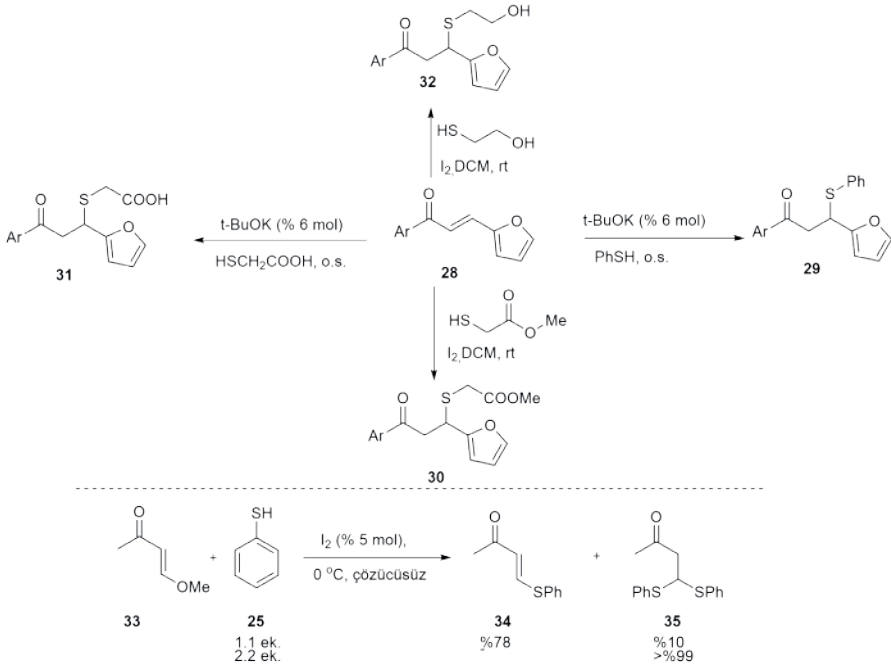
Movassagh ve Rakhshani (2011) *t*-BuOK katalizörlüğünde multi komponent reaksiyon ile reaksiyon ortamında (**18**) ve (**19**) nolu bileşiklerden önce kalkon türevi (**20**) elde edilmiş ve reaksiyon ortamında tiyofenolün (**20**) nolu bileşiğe katılmasıyla (**21**) nolu β -tiyokarbonil bileşiğini sentezlenmiştir (Şekil 6).



Şekil 6. $ZrCl_4$ ve $ZrCl_4-SiO_2$ katalizörleri ile [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonları

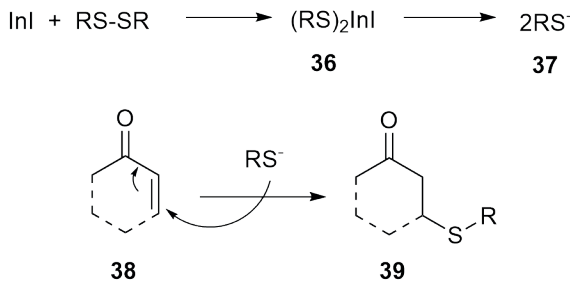
Ceylan vd. (2010) (**28**) nolu furan halkası içeren kalkon türevleri ile tiyofenol ve merkapto asetik asidi çözücüsüz ortamda *t*-BuOK (% 6 mol) katalizörlüğünde gerçekleştirdikleri reaksiyonda yüksek verimlerde (**31**) nolu β -merkapto karbonil türevlerini elde etmişlerdir. β -Merkapto karbonil türevlerinin insan patojeni bakterilere karşı antimikrobiyal özelliklerini incelemişlerdir. Gürdere vd. (2008) ise metiltiyoglikolatın kalkonlara iyot katalizörlüğünde yaptıkları reaksiyonlarda (**30**) nolu β -merkapto karbonil türevlerini elde etmişlerdir. Yerli vd. (2012) furan halkası içeren kalkon türevlerine iyot katalizörlüğünde yaptıkları reaksiyonlarda 2-mercaptoethanol kullanarak (**32**) nolu β -tiyo karbonil türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 7).

Chu vd. (2005) 4-metoksi-3-büten-2-on bileşiğinin iyot katalize reaksiyonlarını incelediklerinde 1.1 ekivalent (ek.) tiyofenol kullanıldığında tiyofenol grubunun metoksi grubuyla yer değiştirme ürünü olan (**34**) nolu bileşiği ve (**34**) nolu bileşiğe 1,4 katılma ürünü olarak (**35**) nolu bileşiği elde etmişlerdir. Aynı reaksiyonu 2.2 ek. tiyofenol ile yaptıklarında %99 verimle (**35**) nolu bileşiği sentezlemişlerdir.



Şekil 7. *t*-BuOK ve I₂ katalizörleriyle kalkonlara [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonları

Ranu ve Mandal (2004, 2006) InI katalizörlüğünde farklı bir tiyol kaynağı olarak dialkilsüfit (RSSR) kullanarak reaksiyon ortamında (37) nolu tiyolat iyonu elde etmişlerdir. (38) nolu araürün α,β -doymamış ketonlar, aldehitler ve karboksilik esterlere katılarak ilgili β -ketosulfit (39) ve β -siyanosulfit bileşiklerini elde etmişleridir (Şekil 8).

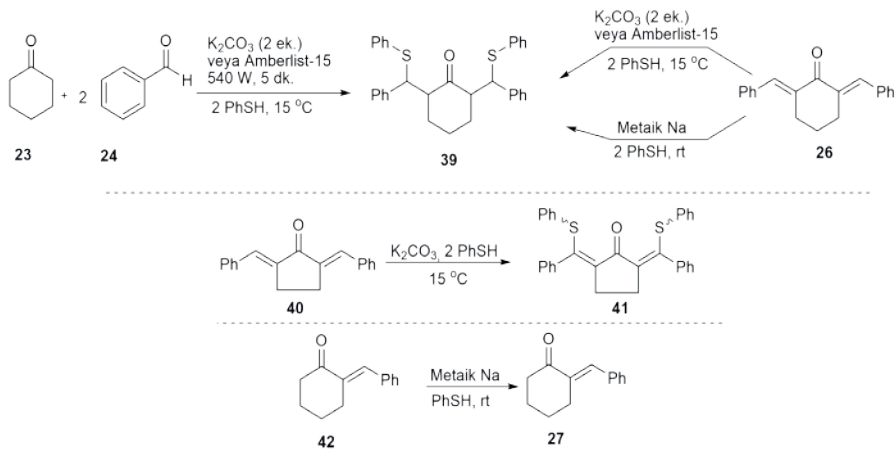


Şekil 8. InI (36) katalizörüyle β -ketosulfit (41) türevlerinin sentezi

Biçer vd. (2019) bisbenziliden sikloheksanon türü bis-kalkonlara (26) metalik sodyum katalizörlüğünde tiyofenolun katılma reaksiyonları ile

(42) nolu bis-sülfid türevlerini sentezlemişlerdir. Elde edilen bis-sülfid bileşiklerinin hCAI, hCAII, AChE, BChE ve ALR2 enzimlerine karşı inhibisyon özelliklerini incelemişlerdir (Biçer vd. 2019; Türkeş vd. 2023). Ayrıca bazı bis-sülfid türevlerinin elektrokromizm özellikleri incelenmiştir (Cin vd. 2019) (Şekil 9). Metalik sodyumla yapılan reaksiyonlarda Şekil 3'de belirtilen mekanizmadaki PhSNa tuzu yan ürün olarak oluşmaktadır (Biçer 2019).

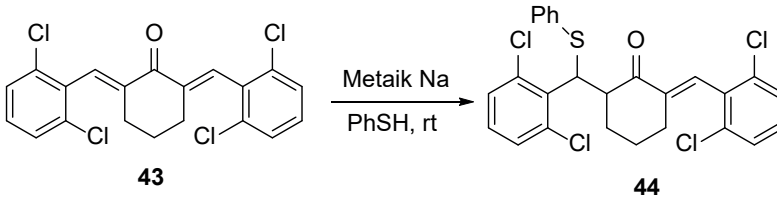
Aynı yıl içerisinde Guha vd. (2018) K_2CO_3 ve Amberlist-15 katalizörlerini kullanarak bis-sülfid bileşiklerin sentezlemişlerdir. Ayrıca sikloheksanon (23), aromatik aldehit (24) ve tiyol bileşiğinden yola çıkarak mikrodalga şartlarında (42) nolu bis-sülfid bileşiklerini sentezlemişlerdir. Guha vd. (2018) K_2CO_3 ile (40) nolu siklopentanondan elde edilen bis-kalkon bileşiğine tiyofenolun katılma reaksiyonunda diastreomer karışımı elde etmiştir. Aynı reaksiyon metalik sodyum katalizörlüğünde denendiğinde benzer sonuç elde edilmektedir. Şekil 6'da yan ürün olarak oluşan (27) nolu bileşik (42) nolu kalkon bileşiğinin metalik sodyum ve tiyofenol ile reaksiyonundan % 48 verimle elde edilmektedir. (27) nolu bileşik beyaz katı olup, E.N: 145-147 °C olarak tespit edilmiştir (Şekil 9).



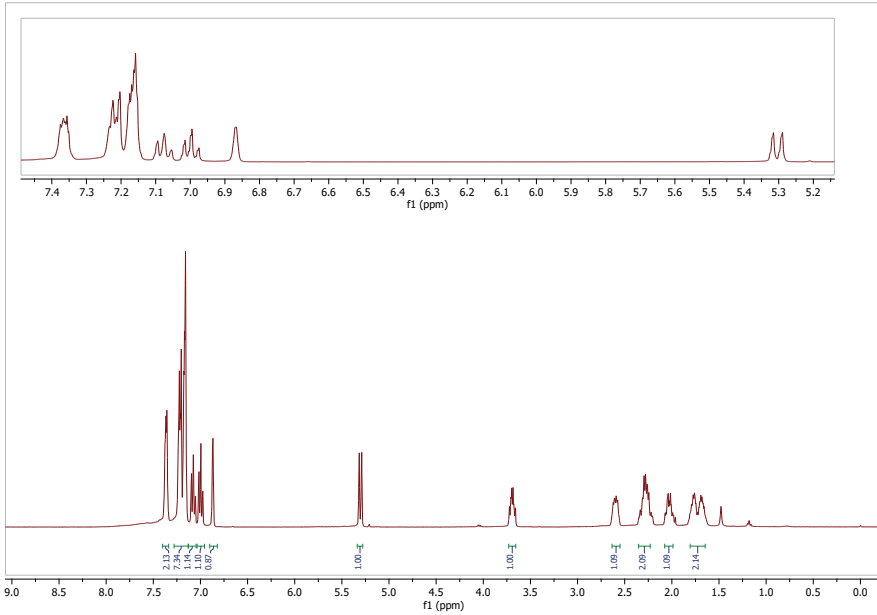
Şekil 9. Bis-kalkonlara [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonları

Bis kalkon bileşiklerine çift taraflı tiyol katılması literatürde bulunurken tek yönden katılma ürünü bulunmamaktadır. Bu katılma reaksiyonuyla ilgili yaptığım reaksiyonda (43) nolu bis-kalkon bileşiğine 1 ek. tiyofenol ve metalik Na ile (44) nolu mono-sülfid türevi elde edildi (Şekil 10) .

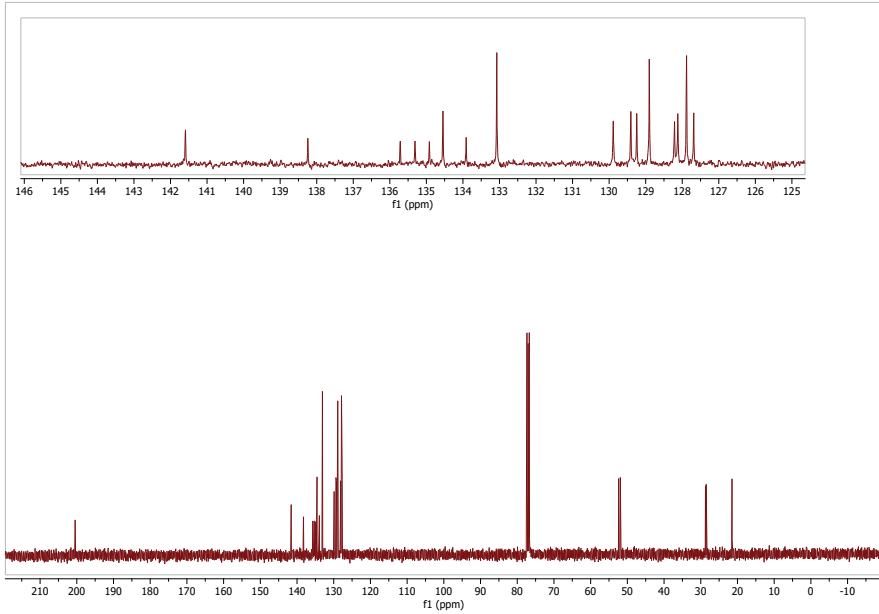
(E)-2-(2,6-diklorobenziliden)-6-((2,6-diklorofenil)(feniltiyometil)sikloheksanon (**44**): $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.37-7.35 (m, 2H), 7.23- 7.16 (m, 7H), 7.08 (td, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 4 \text{ Hz}$, 1H), 7.00(td, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 4 \text{ Hz}$, 1H), 6.87 (brs, 1H), 5.30 (d, $J = 12 \text{ Hz}$, 1H), 3.72- 3.66 (m, 1H), 2.62-2.58 (m, 1H), 2.33- 2.21 (m, 2H), 2.07-1.96 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 2H) (Şekil 11). $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 200.45, 141.59, 138.24, 135.72, 135.31, 134.92, 134.55, 133.91, 133.08, 129.89, 129.41, 129.24, 128.90, 128.21, 128.12, 127.88, 127.69, 52.37, 51.91, 28.71, 28.52, 21.48. (Şekil 12).



Şekil 10. Bis-kalkondan mono-sülfit türevinin sentezi



Şekil 11. (44) Nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

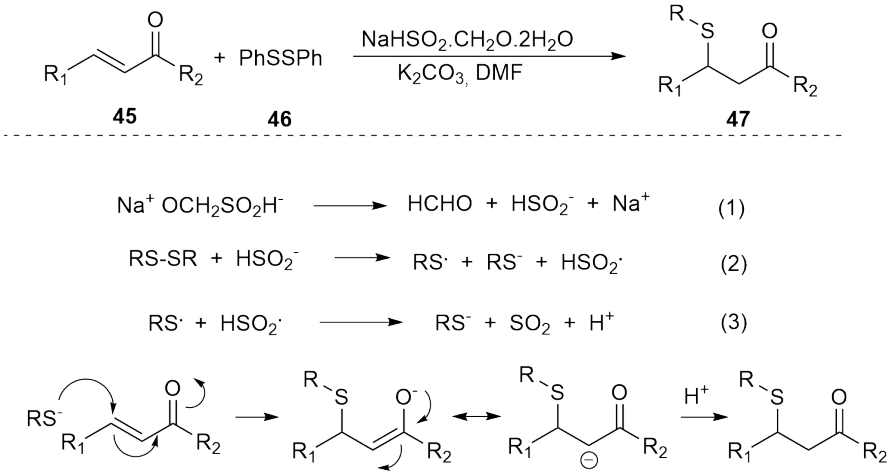


Şekil 12. (44) Nolu bileşiğin ^{13}C -NMR spektrumu

Mamouni vd. (2010) hayvan kemik unu (Animal Bone Meal (ABM)) katalizörlüğünde alifatik ve aromatik tiyollerin kalkonlara selektif Michael katılma reaksiyonlarını rapor etmişlerdir. Khatik vd. (2006) yılında katalizör kullanmaksızın su ortamında α,β -doymamış karbonil bileşiklerine tiyollerin %80-95 verimle konjuge katılmasını rapor etmiştir. Chu vd. (2006) yaptıkları çalışmada Khatik grubunun prosedüründeki gibi çözücü olarak su kullanarak birebir aynı reaksiyonu yaptıklarında NMR analiz sonucuna göre reaksiyon verimini %15 olarak bulmuşlardır. Bu durumu ilgili çalışmalarında referanslarda not olarak belirtmişlerdir.

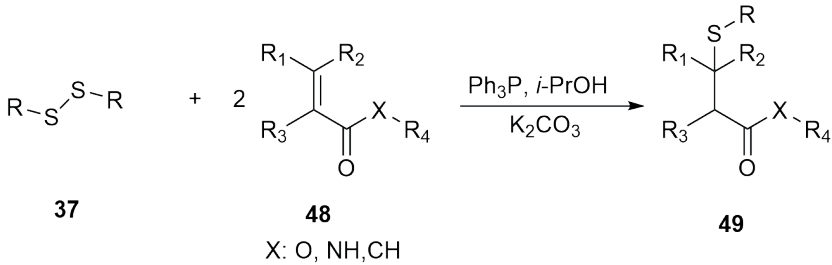
Azizi vd. (2011) skuarik asit (5mg) katalizörlüğünde su içerisinde oda sıcaklığında α,β -doymamış karbonil bileşiklerine aromatik amin ve tiyol bileşikleriyle olan reaksiyonlarından ilgili β -amino karbonil ve β -sülfido karbonil bileşiklerini sentezlediklerini rapor etmişlerdir.

Guo vd. (2010) rongalitin ($\text{Na}^+\text{HOCH}_2\text{SO}_2^-$) bazik ortamda 1,2-difenildisülfid (46) bileşiğiyle reaksiyonundan tiyolat anyonu elde ederek α,β -doymamış ketonlara (45) ve esterlere [1,4]-Michael katılma reaksiyonu (47) nolu β -sülfido karbonil bileşiklerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Bu sentez yoluyla tiyofenol doğrudan kullanılmadığından pis kokusunun önüne geçilmiştir (Şekil 13)



Şekil 13. Rongalitin katalizörlüğünde β-sülfido karbonil türevlerinin sentezi ve mekanizması

Bartolozzi vd. (2008) indirgeyici reaktif olarak Ph_3P ortamında K_2CO_3 bazı ile (37) nolu disülfid bileşiği ve (48) nolu α,β -doymamış karbonil bileşiğinden (49) nolu [1,4]-tiya-Michael katılma ürünlerinin sentezini rapor etmişlerdir (Şekil 14)

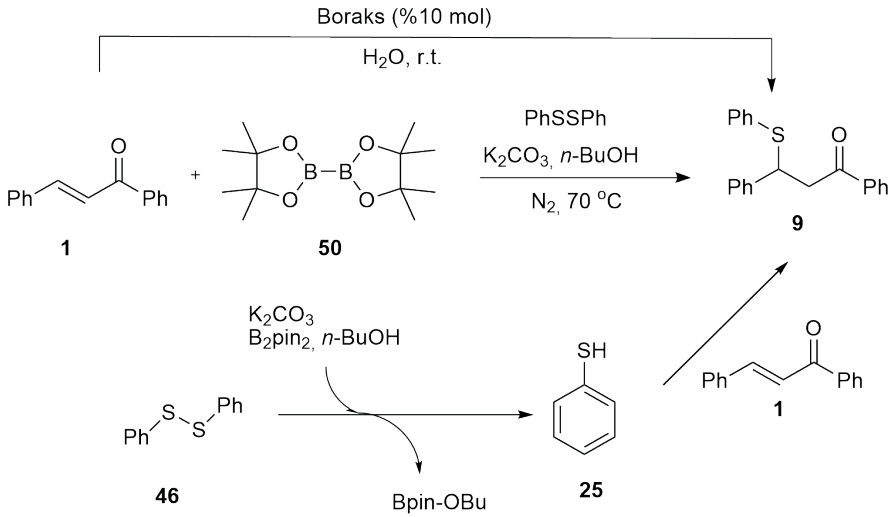


Şekil 14. Ph_3P ortamında K_2CO_3 bazı ile β-sülfido karbonil türevlerinin sentezi

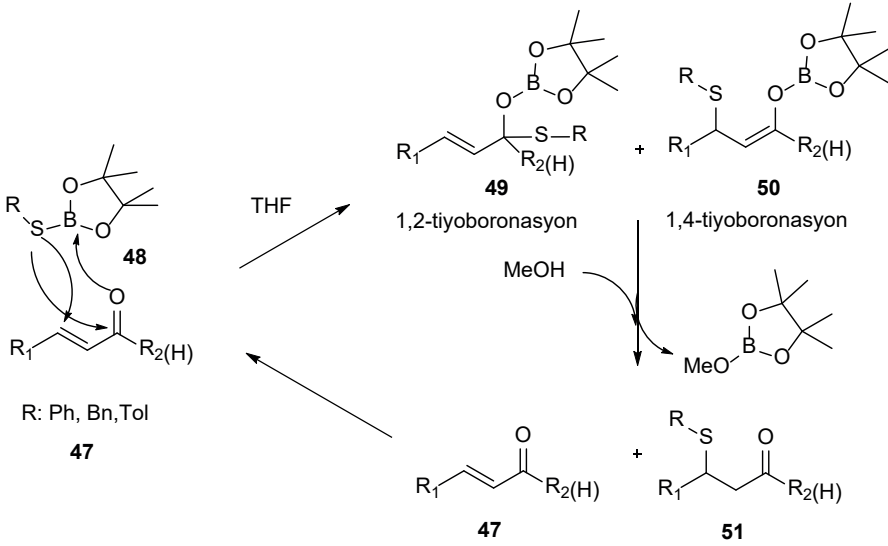
Hussain vd. (2007) boraks katalizli oda sıcaklığında su içerisinde α,β -doymamış ketonlar, nitriller ve esterler içeren tiyoller ve aminlerin Michael katılma reaksiyonlarını incelemişleridir. Bu reaksiyonda katalizörün bazik olması tiyol katılmasını katalizlemektedir. Metil akrilat ile tiyofenolün katılma reaksiyonlarını incelediklerinde sadece su ortamında %5 verimle ürün elde edilirken, %10 mol boraks ile verim %95'e kadar çıktığını rapor etmişlerdir (Şekil 15). Huang vd. (2019) (50) nolu bis(pinokolato)diboran (B_2pin_2) reaktifiyle, K_2CO_3 katalizörü ve 1,2-difenildisülfid (PhSSPh) (46) bileşikleri

kullanılarak kemoselektif olarak α,β -doymamış karbonil bileşiklerinin β -tiyolasyonunu geliştirmişlerdir (Şekil 15).

Civit vd. (2015) katalizör olarak (48) nolu RS-Bpin reaktifini kullanarak α,β -doymamış ketonlar ve aldehitlerden ilgili β -tiyokarbonil bileşiklerini sentezlemişlerdir. Reaksiyon mekanizması incelendiğinde karbonil grubunu RS-Bpin reaktifi üzerindeki bor atomu bağlanarak aktive ettiği bu sayede bor bile Lewis asit özelliği sayesinde karbonil grubunun oksijeniyle etkileşime girmekte ve RS-Bpin reaktifindeki tiyol grubunun [1,4] katılmasıyla ilgili β -tiyokarbonil bileşikleri elde edilmiştir (Bicer 2019) (Şekil 16).

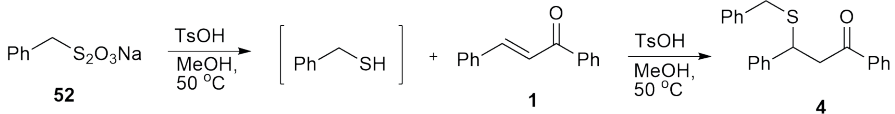


Şekil 15. Katalizör olarak bor bileşikleriyle β -sülfido karbonil türevlerinin sentezi



Şekil 16. β -tiyokarbonil bileşikleri için 1,4- ve 1,2-tiyoborasyon reaksiyonu

Tiyol kaynağı olarak organik halojenürler ve sodyumtiyosülfatdan üretilen (52) nolu Bunte tuzundan MeOH içerisinde TsOH varlığında reaksiyon ortamında benziltiyol oluşmakta ve benziltiyolün (1) nolu bileşiğine [1,4]-tiya-Michael katılmasıyla (4) nolu β -sülfido karbonil türevleri sentezlenmiştir (Lin vd. 2015)(Şekil 17).

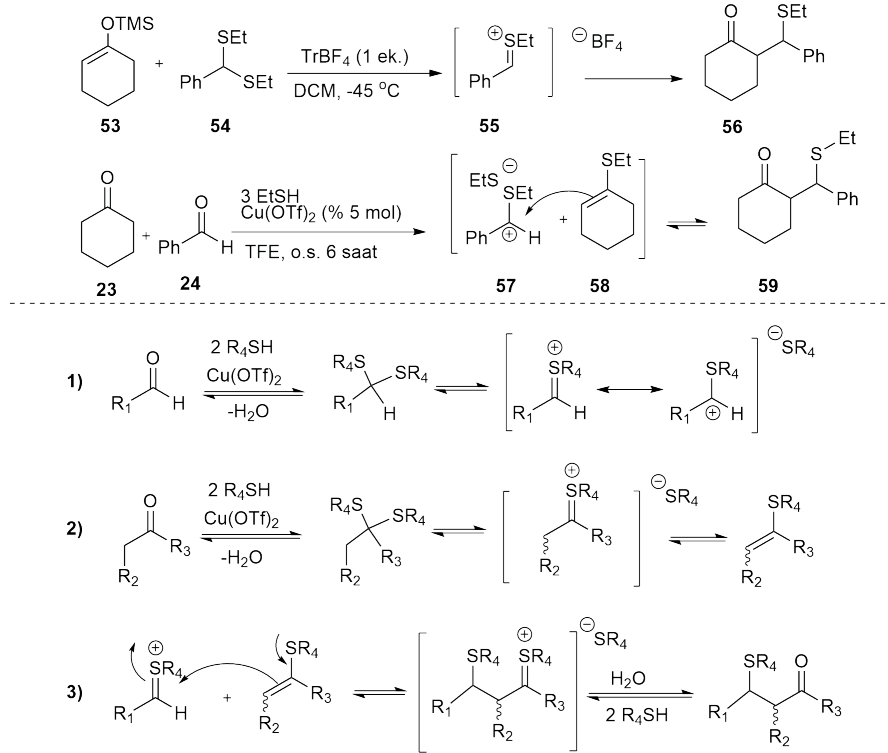


Şekil 17. Bunte tuzuyla β -sülfido karbonil türevlerinin sentezi

1.3. Pummerer/Mukaiyama aldol reaksiyonuyla β -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi

Bu tür reaksiyonlarda genellikle silil enol eterler ve bisalkil sülfan (54) ya da alkil sülfan (60) bileşikleri kullanılmaktadır. Ohshima vd. (1985) sikloheksanonun silil enoletleri (53) ile (54) nolu benzalditioasetalin tritilyum tetrafloroborat (TrBF_4) katalizörlüğünde, Pummerer/Mukaiyama aldol reaksiyonuyla (56) nolu β -tiyokarbonil bileşiğini sentezlemişlerdir (Bicer 2019) (Şekil 18).

Parnes vd. (2014) TFE (2,2,2-trifloroetanol) çözücüsünde $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ katalizöründe aromatik ve alifatik aldehytlar, ketonlar ve tiyol bileşiklerinin multikomponent reaksiyonundan β -tiyokarbonil bileşiklerini sentezlemişlerdir (Şekil 18).

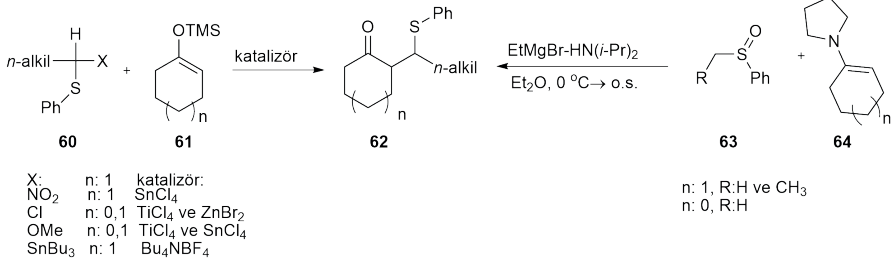


Şekil 18. Pummerer/Mukaiyama reaksiyonuyla β -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi

Bu termodinamik kontrollü Pummerer/aldol reaksiyonunda aldehyt ile tiyol bileşiğinden oluşan (57) nolu elektrofilik tiyonyum iyonuna (58) nolu vinil sülfid bileşiğinin nükleofilik katılma reaksiyonuyla (59) nolu β -tiyokarbonil bileşiği sentezlemişlerdir. Sentez için ön görülen reaksiyon mekanizması ilgili reaksiyonun altında verilmiştir

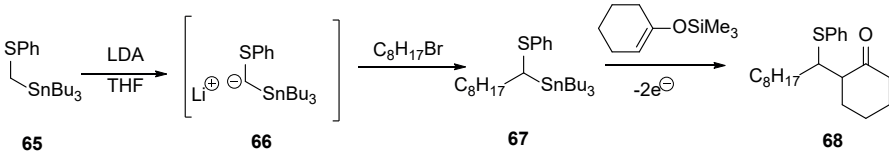
Literatürde alifatik yan zincire sahip bazı mono-sülfid (62) türevleri mevcut iken, alifatik yan zincir içeren bis-sülfid türevlerine rastlanılmamıştır. Mono-sülfid türevlerinin genellikle silil enol eter (61) ve 1-pirolidonsikloalkanon (64) türevleri kullanılarak sentezlendiği görülmektedir. Sililenoleter (61) ile alkil sülfan (60) bileşikleriyle ve alkilsülfon (63) ile 1-pirolidonsikloalkanon (64) türevleri kullanılarak mono-sülfid bileşikleri sentezlenebilmektedir

(Şekil 19). (Braga vd. 1999; Ono vd. 1981; Ono vd. 1987; Katritzky vd. 1996; Khan ve Paterson 1982; Kobayashi vd. 1998; Paterson ve Fleming 1979; Yoshida vd. 1993).



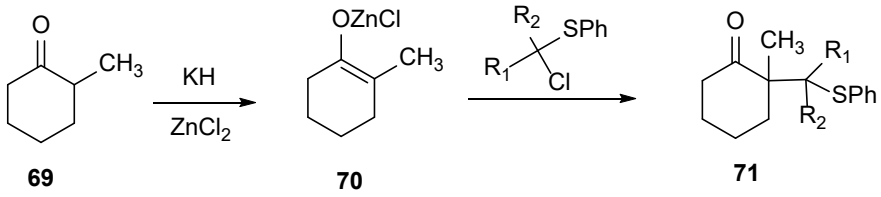
Şekil 19. Sililenoleter ve 1-pirolidonsikloalkanon türevleri ile mono-sülfit bileşiklerinin eldesi

Yoshida vd. (1993) silil enol eter ve allil silan gibi organosilisyum bileşikleri ile alfa konumunda heteroatom taşıyan organokalay bileşiğinin (65) anodik oksidasyonu ile yapılan reaksiyonda alkil yan zincir içeren (68) nolu β -tiyo karbonil bileşiklerini elde etmişlerdir (Şekil 20).



Şekil 20. Organokalay bileşikleriyle mono-sülfit bileşiklerinin eldesi

Groth vd. (1993) çinko enolatların α -klorosülfitler ile tiyoalkilasyonu ile ilgili β -tiyokarbonil bileşiklerini elde etmişlerdir. Elde edilen ürün β -tiyokarbonil ürünü olmasına karşın makalede α -tiyoalkilasyon terimi kullanılmıştır. Bu reaksiyonda potasyum hidrür (KH) (69) nolu bileşikte karbonil bileşiğinin alfa konumundan proton koparmakta ve oluşan enol yapısına ZnCl₂ bağlanarak (70) nolu çinko enolat oluşur ardından α -klorosülfit bileşiğine bağlanarak (71) nolu mono-sülfit ürününü vermektedir (Şekil 21).

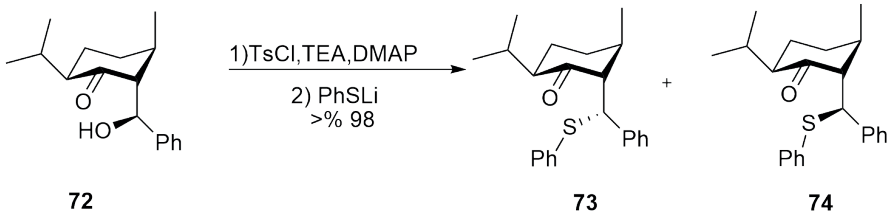


Şekil 21. Çinkoenolat bileşikleriyle mono-sülfid bileşiklerinin eldesi

1.4. Diğer reaksiyon yolları β -tiyokarbonil bileşiğinin sentezi

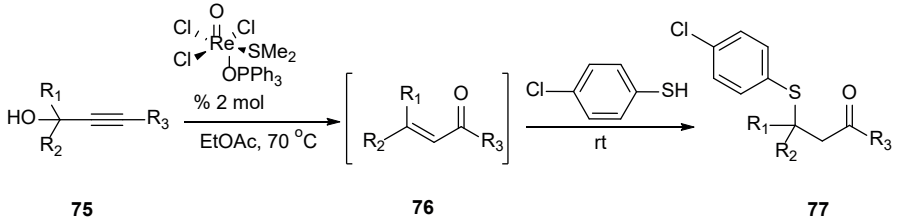
[1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonları ve Pummerer/Mukaiyama aldol reaksiyonları dışında β -hidroksi keton türevlerinin tiyol türevleriyle yerdeğiştirme reaksiyonlarıyla, propargil alkollerin renyum katalizörüyle Meyer-Schuster düzenlenme reaksiyonuyla, elementel kükürt ve aril halojenür bileşiklerinin reaksiyonu gibi farklı çıkış bileşiklerinden yola çıkılarak β -tiyokarbonil bileşiğinin sentezi yapılabilmektedir.

Gardiner vd. (2002) β -hidroksi keton (72) bileşiğini önce tosilat türevine dönüştürüp ardından lityum tiyofenoksit ile yer değiştirme reaksiyonuna tabi tutarak iki tiyoeter ürünü (73) ve (74) nolu ürünü (minor ürün) elde etmişlerdir (Şekil 22).



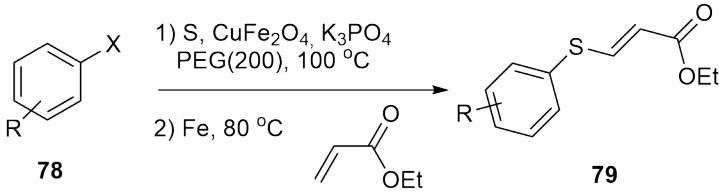
Şekil 22. Yer değiştirme reaksiyonu üzerinden β -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi

Garst vd. (2013) propargil alkollerin (75) renyum katalizörü eşliğinde Meyer-Schuster düzenlenme reaksiyonuyla ilgili kalkon (76) bileşiklerini elde etmişlerdir. Ardından kalkon bileşiğine 4-klorotiyofenol bileşiğinin [1,4] Michael katılmasıyla (77) nolu β -sülfido karbonil bileşiklerini sentezlemişlerdir (Şekil 23).



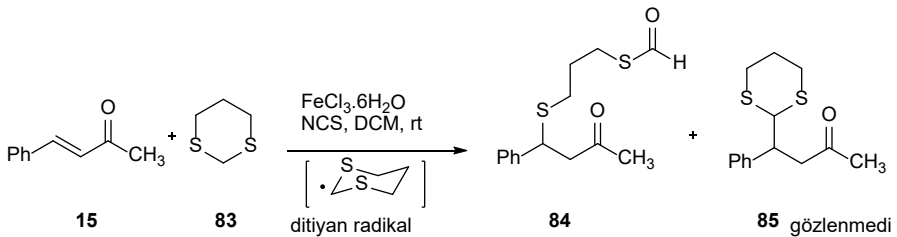
Şekil 23. Propargil alkoller üzerinden β -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi

Gholinejad ve Firouzabadi (2015) CuFe_2O_4 katalizörlüğünde elementel kükürt ve (78) nolu aril halojenür bileşiklerinin etilakrilat gibi elektron çekici grupları bulunan alkenlere katılmasıyla (79) nolu β -sülfido karbonil bileşiklerini elde etmişlerdir (Şekil 24).



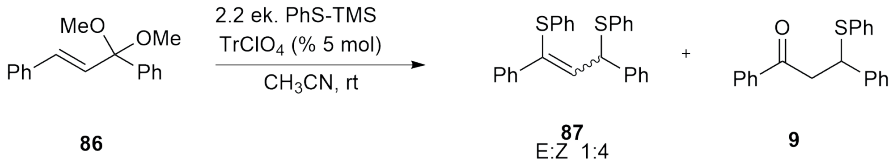
Şekil 24. CuFe_2O_4 katalizörlüğünde “S” kullanarak β -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi

Min vd. (2018) 1,3-ditiyanın (83) FeCl_3 katalizörü ile kalkonlara (15) katılma reaksiyonuyla (84) nolu tiyoeter-tiyoformatların doğrudan sentezini gerçekleştirmişlerdir. Reaksiyon ortamında (83) nolu 1,3-ditiyanın [1,4] katılma reaksiyon ürünü olan (83) nolu bileşik oluşmamıştır. Reaksiyon ortamında hiçbir ditanilil çapraz eşleşme ürünü gözlenmemiştir (Şekil 25).



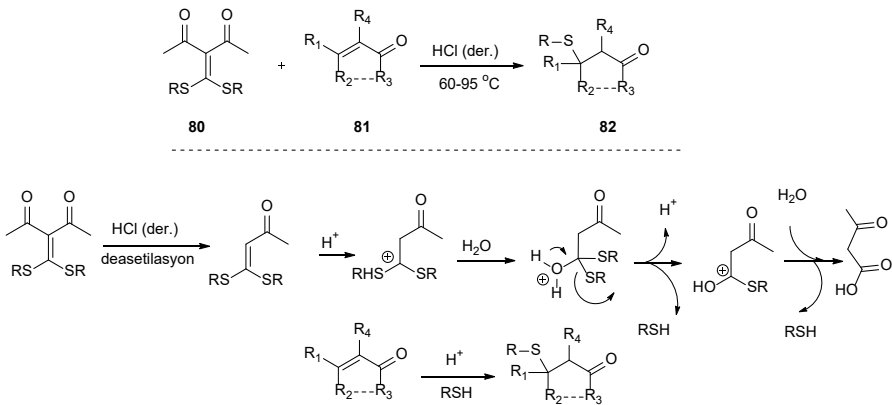
Şekil 25. 1,3-ditiyanın (83) FeCl_3 katalizörlüğünde kalkonlara katılması

Soga vd. (1990) Asetonitril içerisinde TrClO_4 katalizörlüğünde feniltiyotrimetilsilanın (Ph-S-TMS) dimetilasetal kalkonun (**86**) reaksiyonundan (**87**) (E ve Z karışımı 1:4) nolu tiyol türevleri ve (**9**) nolu β -tiyokarbonil ürününü elde etmişlerdir (Şekil 26).



Şekil 26. Dimetilasetal kalkon (**86**) bileşiklerinden Michael katılma ürünlerinin eldesi

Lin vd. (2008) derişik HCl katalizörü ve farklı sıcaklıklarda (**80**) nolu tiyol kaynağı bileşiklerle kalkonların (**81**) reaksiyonunda (**82**) nolu β -tiyokarbonil bileşiklerini sentezlemişlerdir (Şekil 27). (**80**) Nolu tiyol kaynağının asidik ortamda RSH eldesine ait önerilen mekanizma Şekil 27'de verilmiştir.



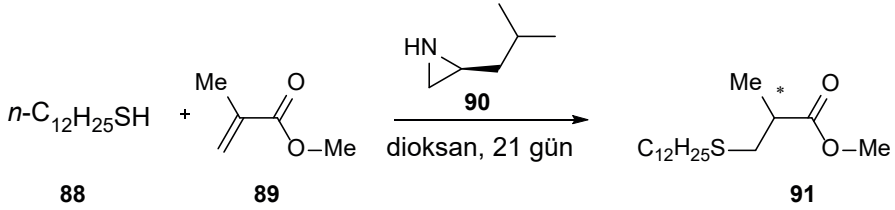
Şekil 27. (**80**) nolu tiyol kaynağı ile HCl katalizörlüğünde β -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi

1.5. Asimetrik Michael katılma reaksiyonlarıyla β -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi

Katalitik asimetrik sentez kiral yapıların eldesinde kullanılan oldukça kullanışlı bir yöntemdir. Katalitik reaksiyonlar arasında α - β -doymamış karbonil bileşiklere kükürtün enantiyoselektif konjuge katılması ile β -konumunda sterogenik karbon merkezi oluşturmaktadır (Skarzeswski vd. 2001). Tiyollerin enantiyomerik [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonlarında

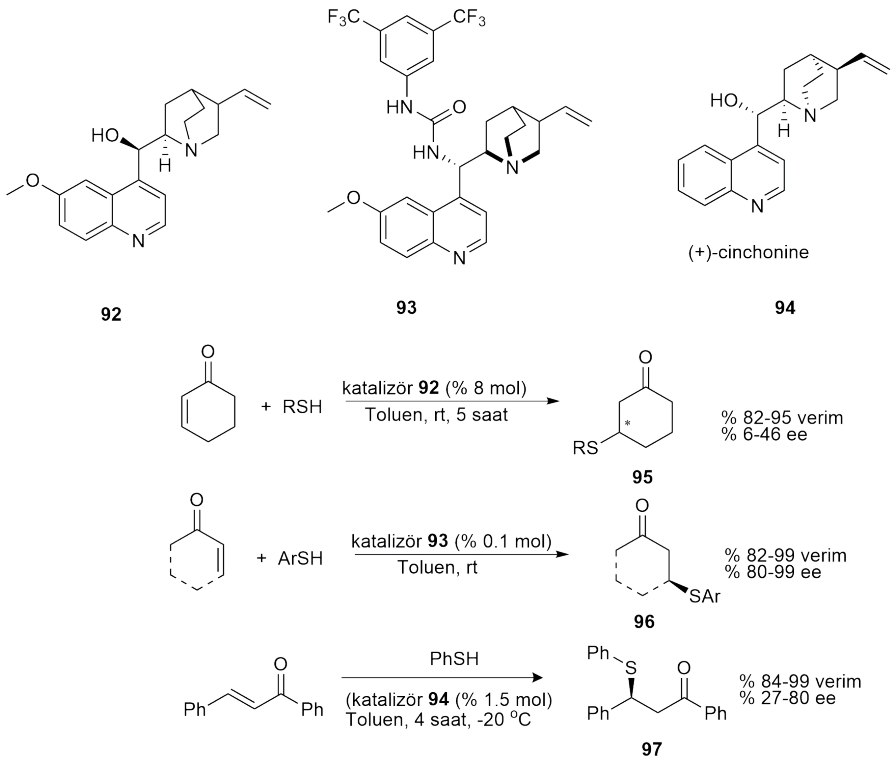
pek çok kiral ligant kullanılmaktadır (Tözendemir ve Tanyeli 2020, 2021; Yang vd. 2017).

Asimetrik [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonları (sulfa-Michael katılma) ile ilgili ilk çalışma (90) nolu katalizör ile (88) nolulauril merkaptanın ve (89) nolu metil metakrilata katılma reaksiyonundan (91) nolu bileşiğin eldesiyle başlamıştır (Inoue vd. 1968; Tözendemir 2020)(Şekil 28).

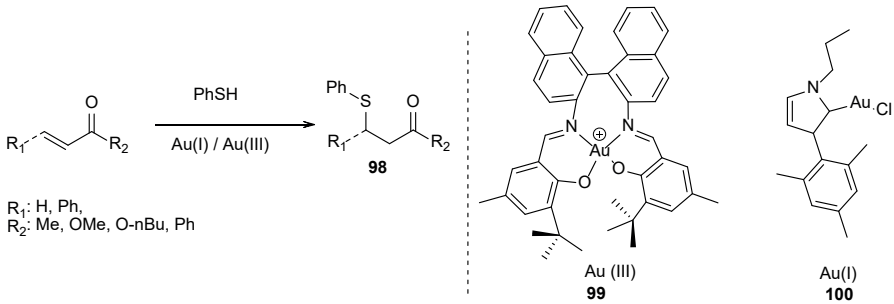


Şekil 28. Metil metakrilat ve lauril merkaptanın [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonu

Corma vd. (2010) altın (I) ve altın (III) komplekslerini ((99) ve (100)) kullanarak yüksek verim ve enantiyoseçicilikte alkinlerin ve elektron eksikliği olan olefinlerin hidrotiyalasyonu ile bir dizi vinil sülfid ve alkil sülfür bileşiğini sentezlemişlerdir. Ayrıca altının oksidasyon durumunun etkisi ve ligandın altın ve substratlar etrafındaki hacminin hidrotiyalasyon reaksiyonlarının aktivitesi ve seçiciliği üzerindeki etkisi incelenmiştir (Şekil 30).

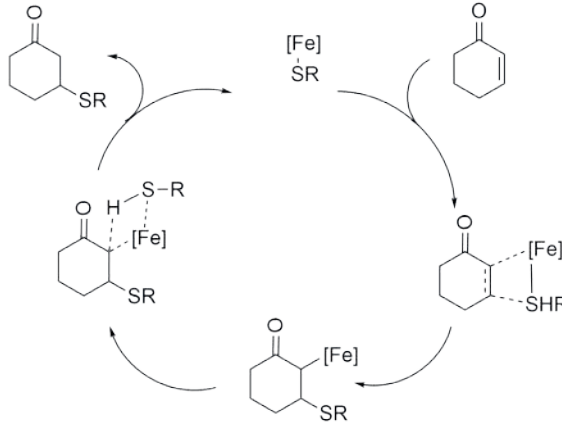
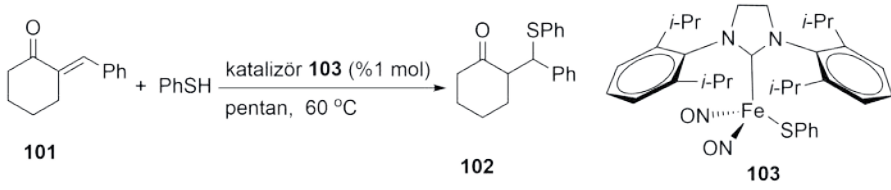


Şekil 29. Cinchona alkaloid türevleri ile asimetric β -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi



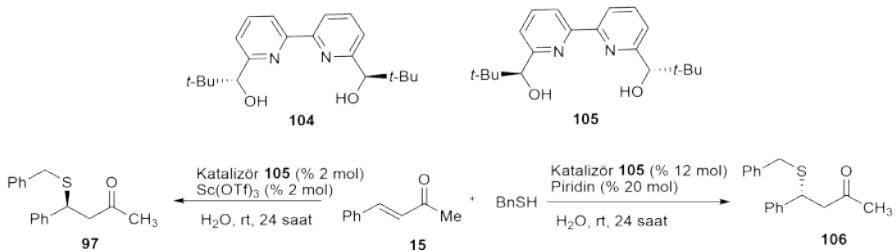
Şekil 30. Altın içeren komplekslerle asimetric β -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi

Alt vd. (2013) (**103**) nolu organometalik katalizörle olefinlere ve α,β -doymamış ketonlara alifatik ve aromatik tiyollerin [1,4]-Michael katılma reaksiyonlarından (**102**) nolu β -tiyokarbonil bileşiklerini sentezlemişlerdir (Şekil 31). Bu çalışmada gerçekleşen bu reaksiyonu hidrosülfenilasyon olarak tanımlanmıştır. Reaksiyon mekanizmasında kalkona katılan PhS grubu organometalik demir kompleksi üzerinden bağlandığı Şekil 31'de göstermiştir.



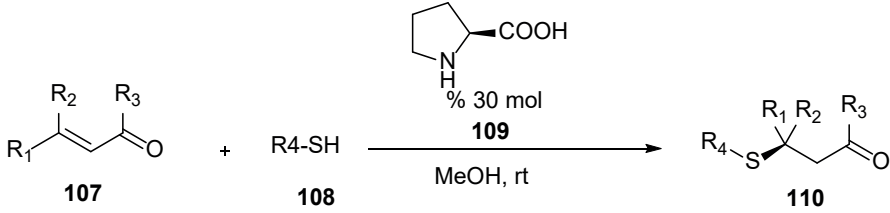
Şekil 31. Demir içeren komplekslerle asimetrik β -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi ve reaksiyon mekanizması

Kitanosono vd. (2012) sulu ortamda kiral 2,2'-bipiridin (**105**) (%12 mmol) ve $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (%0.5 mmol) ve piridin (%20 mmol) katalizörler sistemiyle kalkon bileşiklerine ve tiyollerin asimetrik [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonlarıyla (**106**) nolu sülfid bileşiklerini % 92 verim % 91 ee ile sentezlemişlerdir. Bonollo vd. (2011) sulu ortamda (**104**) nolu bileşik ve $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (%2 mmol) lewis asidi ile kalkonlara tiyollerin asimetrik [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonlarıyla %97 verim %88 ee ile (**97**) nolu ürünü elde etmişlerdir (Şekil 32).



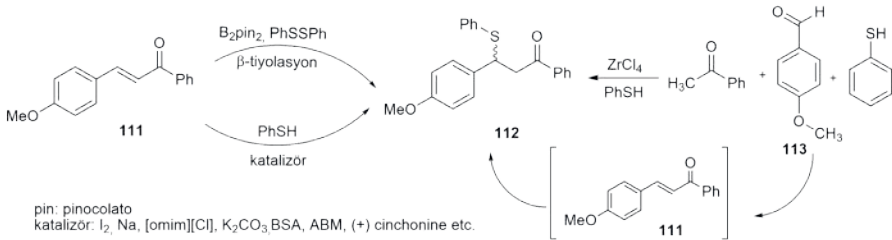
Şekil 32. Kiral 2,2'-bipiridin katalizörleriyle asimetrik β -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi

Kumar ve Akanksha (2007) ılıman ve nötral koşullar altında aminokatalizörler kullanarak (ör. L-prolin (**109**)) [1,4]-tiya-Michael katılma reaksiyonlarında %39 ee ile (**110**) nolu ürünü elde etmişlerdir. Aynı reaksiyonu S-prolinle yapıldığında, %45 ee ile sentezlemişlerdir (Şekil 33).



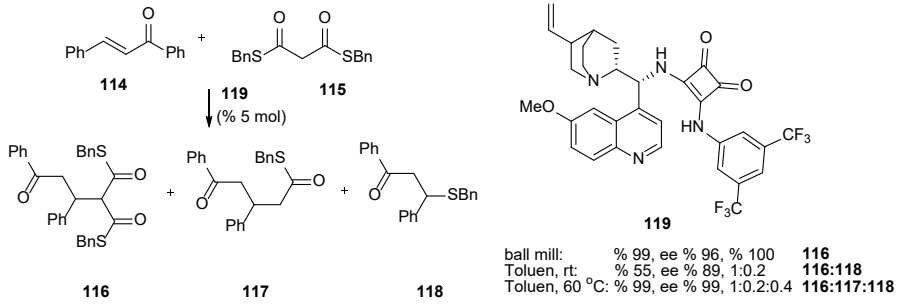
Şekil 33. L-prolin (**109**) ile asimetrik β -tiyokarbonil bileşiklerinin sentezi

(**112**) nolu β -aril- β -merkaptto keton bileşiği için üç farklı reaksiyon yolu Şekil 34'de gösterilmiştir. (**112**) nolu bileşiğin R izomeri BSA katalizörüyle %40 verim (%2 ee), (+)-cinchonine katalizörüyle %72 verim (%93 ee) ve metalik sodyum katalizörüyle %64 verim (%97.1 ee) oranlarında elde edilmiştir (Yakalı 2020) (Şekil 34).



Şekil 34. (**113**) nolu β -aril- β -merkaptto keton türevlerinin sentez yöntemleri

Mala vd. (2023) kalkonlara (**119**) nolu katalizör ile (**115**) nolu ditiyomanolatın “ball mill” yöntemi ve toluen içerisinde reaksiyona tabi tutmuş ve bu reaksiyonlarda değişen oranlarda (**116**), (**117**) ve (**118**) ürünlerini elde etmişlerdir. Aynı reaksiyonları dibenzilmalonat ile yaptıklarında reaksiyonda ürün elde edememiştir (Şekil 35).



Şekil 35. β -aril- β -merkpto keton türevleri (118)'in sentezi

REFERANSLAR

- Alt, I., Rohse, P., & Plietker, B. (2013). Mild Hydrosulfenylation of Olefins under Neutral Conditions Using a Defined NHC-Ligated Iron–Sulfur Catalyst. *ACS Catalysis*, 3(12), 3002-3005.
- Azizi, N., Saki, E., & Edrisi, M. (2011). Squaric acid as an impressive organo-catalyst for Michael addition in water. *Comptes Rendus Chimie*, 14(11), 973-977.
- Bartolozzi, A., Foudoulakis, H. M., & Cole, B. M. (2008). Development of a tandem base-catalyzed, triphenylphosphine-mediated disulfide reduction-Michael addition. *Synthesis*, 2008(13), 2023-2032.
- Biçer, A., Taslimi, P., Yakalı, G., Gülçin, I., Gültekin, M. S., & Cin, G. T. (2019). Synthesis, characterization, crystal structure of novel bis-thiomethylcyclohexanone derivatives and their inhibitory properties against some metabolic enzymes. *Bioorganic chemistry*, 82, 393-404.
- Biçer, A. (2019). Sikloheksanon Yapısı İçeren Bis-sülfid, Bis-sülfon ve β -amino Karbonil Bileşiklerinin Sentezi ve Enzim İnhibisyon (hCA I, hCA II, AChE ve BChE) Çalışmaları, Doktora Tezi, Akdeniz Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- Bilge, A. N., & Gürkan, E. (1975). Çağlayan Kimya Sözlüğü (Türkçe-İngilizce)
- Bonollo, S., Lanari, D., Pizzo, F., & Vaccaro, L. (2011). Sc (III)-catalyzed enantioselective addition of thiols to α , β -unsaturated ketones in neutral water. *Organic Letters*, 13(9), 2150-2152.
- Braga, A. L., Dornelles, L., Silveira, C. C., & Wessjohann, L. A. (1999). Lewis Acid Mediated Selective Chalcogenalkylation of Silyl Enol Ethers with [O, S]-Acetals. *Synthesis*, 1999(04), 562-564.
- Braga, A. L., Dornelles, L., Silveira, C. C., & Wessjohann, L. A. (1999). Lewis Acid Mediated Selective Chalcogenalkylation of Silyl Enol Ethers with [O,S]-Acetals. *Synthesis*, 1999(04), 562-564.
- Ceylan, M., Gürdere, M. B., Gezegen, H., & Budak, Y. (2010). Potassium-Tertiary Butoxide-Assisted Addition of Thioglicolic Acid to Chalcone Derivatives Under Solvent-Free Conditions. *Synthetic Communications®*, 40(17), 2598-2606.
- Chen, W., Shi, L. (2008). Ammonium chloride-catalyzed carbon–sulfur bond formation in water, *Catal. Commun.*, 9: 1079-1081.
- Chinchilla, R., Najera, C., (1997). Synthetic applications of sulfones as cationic reagents. *Recent Res. Dev. Org. Chem.*, 1: 437-467.
- Chu, C. M., Gao, S., Sastry, M. N. V., Yao, C.F. (2005). Iodine-catalyzed Michael addition of mercaptans to α - β -unsaturated ketones under solvent-free conditions, *Tetrahedron Lett.*, 46: 4971-4974.

- Chu, C. M., Huang, W. J., Lu, C., Wu, P., Liu, J. T., Yao, C. F. (2006). The iron(III) chloride-mediated 1,4-addition of mercaptans to α - β -unsaturated ketones and esters under solvent free conditions, *Tetrahedron Lett.*, 47: 7375-7380.
- Chu, C. M., Gao, S., Sastry, M. N. V., Kuo, C.W., Lu, C., Liu, J. T., Yao, C. F. (2007). Ceric ammonium nitrate (CAN) as a green and highly efficient promoter for the 1,4-addition of thiols and benzeneselenol to α - β -unsaturated ketones, *Tetrahedron*, 63: 1863-1871.
- Civit, M. G., Sanz, X., Vogels, C. M., Webb, J. D., Geier, S. J., Decken, A. Bo, C., Westcott, S.A., Fernandez, E. (2015). Thioboration of α , β -Unsaturated Ketones and Aldehydes toward the Synthesis of β -Sulfido Carbonyl Compounds, *J. Org. Chem.*, 80: 2148-2154.
- Corma, A., González-Arellano, C., Iglesias, M., & Sánchez, F. (2010). Efficient synthesis of vinyl and alkyl sulfides via hydrothiolation of alkynes and electron-deficient olefins using soluble and heterogenized gold complexes catalysts. *Applied Catalysis A: General*, 375(1), 49-54.
- Davey, W., & Gwilt, J. R. (1957). 197. Chalcones and related compounds. Part II. Addition of thiols and esters to the chalcone system. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1015-1017.
- Frank, R. L., Smith, P. V. (1946). The Preparation of Mercaptans from Alcohols 1, *J. Am. Chem. Soc.*, 68 (10): 2103-2104.
- Gardiner, J. M., Crewe, P. D., Smith, G. E., Veal, K. T., Pritchard, R. G., & Warren, J. E. (2003). Synthesis, stereostructure, and conformations of novel Bi- and trifunctional (+)-isomenthone derivatives. *Organic Letters*, 5(4), 467-470.
- Garg, S. K., Kumar, R., & Chakraborti, A. K. (2005). Copper (II) tetrafluoroborate as a novel and highly efficient catalyst for Michael addition of mercaptans to α , β -unsaturated carbonyl compounds. *Tetrahedron letters*, 46(10), 1721-1724.
- Garst, A. E., Badiceanu, A. D., & Nolin, K. A. (2013). Synthesis of β -sulfanyl ketones via a tandem rearrangement-conjugate addition reaction catalyzed by a Re(V)-oxo complex. *Tetrahedron Letters*, 54(6), 459-461.
- Gholinejad, M., & Firouzabadi, H. (2015). One-pot odorless thia-Michael reaction by copper ferrite nanoparticle-catalyzed reaction of elemental sulfur, aryl halides and electron-deficient alkenes. *New Journal of Chemistry*, 39(8), 5953-5959.
- Gilman, H., Cason L. F. (1950). Some Addition Reactions of Chalcones. I, The Preparation of Some γ -Ketosulfones. *J. Am. Chem. Soc.*, 72 (8): 3469-3472.
- Gilman, H., King, W. B. (1925). Some Reactions of Substituted Mercaptomagnesium Halides. *J. Am. Chem. Soc.*, 47 (4): 1136-1143.

- Groth, U., Huhn, T., & Richter, N. (1993). Thioalkylation of enolates, II.— α -Thioalkylation of Zinc Enolates to α,α -Disubstituted Ketones. *Liebigs Annalen der Chemie*, 1993(1), 49-54.
- Guha, C., Pal, R., & Mallik, A. K. (2012). A facile and highly diastereoselective synthesis of cis-2,4-diarylthiochromans. *Arkivoc*, 9, 85-94.
- Guha, C., Sepay, N., Halder, T., & Mallik, A. K. (2018). Remarkable diastereoselectivity of the thia-michael reaction on α , α' -di [(E)-benzylidene] alkanones: exclusive formation of a meso product. *Synlett*, 29(09), 1161-1166.
- Guo, W., Lv, G., Chen, J., Gao, W., Ding, J., & Wu, H. (2010). Rongalite® and base-promoted cleavage of disulfides and subsequent Michael addition to α,β -unsaturated ketones/esters: an odorless synthesis of β -sulfido carbonyl compounds. *Tetrahedron*, 66(13), 2297-2300.
- Gürdere, M. B., Gezegen, H., Budak, Y., & Ceylan, M. (2012). Iodine-catalyzed addition of methyl thioglycolate to chalcones. *Phosphorus, sulfur, and silicon and the related elements*, 187(8), 889-898.
- Helder, R., Bolt, W., & Wynberg, H. (1977). Alkaloid catalyzed asymmetric synthesis. 3. Addition of mercaptans to 2-cyclohexene-1-one-determination of enantiomeric excess using C-13 NMR. *Tetrahedron Letters*, (25), 2181-2182.
- Hiemstra, H., & Wynberg, H. (1981). Addition of aromatic thiols to conjugated cycloalkenones, catalyzed by chiral. β -hydroxy amines. A mechanistic study of homogeneous catalytic asymmetric synthesis. *Journal of the American Chemical Society*, 103(2), 417-430.
- Huang, X., Li, J., Li, X., Wang, J., Peng, Y., & Song, G. (2019). Catalyst-free chemoselective α -sulfenylation/ β -thiolation for α , β -unsaturated carbonyl compounds. *RSC advances*, 9(45), 26419-26424.
- Hussain, S., Bharadwaj, S. K., Chaudhuri, M. K., & Kalita, H. (2007). Borax as an Efficient Metal-Free Catalyst for Hetero-Michael Reactions in an Aqueous Medium.
- Inoue, S., Ohashi, S. I., Tabata, A., & Tsuruta, T. (1968). Synthesis of optically active polymers by asymmetric catalysts. VIII. Asymmetric polyaddition of dimercaptan to dimethacrylate by optically active amine as catalyst. *Die Makromolekulare Chemie: Macromolecular Chemistry and Physics*, 112(1), 66-72.
- Katritzky, A. R., Chen, J., & Belyakov, S. A. (1996). α -(Benzotriazolyl) methyl phenyl thioethers: Convenient reagents for α -phenylthioalkylation of silylated nucleophiles. *Tetrahedron letters*, 37(37), 6631-6634.
- Khan, H. A., & Paterson, I. (1982). O-silylated enolate phenylthioalkylation: a new synthesis of unsaturated 1, 5-dicarbonyl compounds. *Tetrahedron Letters*, 23(23), 2399-2402.

- Khatik, G. L., Kumar, R., & Chakraborti, A. K. (2006). Catalyst-free conjugated addition of thiols to α , β -unsaturated carbonyl compounds in water. *Organic letters*, 8(11), 2433-2436.
- Kitanosono, T., Sakai, M., Ueno, M., & Kobayashi, S. (2012). Chiral-Sc catalyzed asymmetric Michael addition/protonation of thiols with enones in water. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 10(35), 7134-7147.
- Kobayashi, K., Kawakita, M., Irisawa, S., Akamatsu, H., Sakashita, K., Morikawa, O., & Konishi, H. (1998). α -Sulfenylation of carbonyl compounds at the α -position via magnesium amide-induced enamine sulfenylation with sulfoxides. *Tetrahedron*, 54(12), 2691-2696.
- Kumar, A., Tripathi, V. D., Kumar, P., Gupta, L. P., Trivedi, R., Bid, H., & Chattopadhyay, N. (2011). Design and synthesis of 1, 3-biarylsulfanyl derivatives as new anti-breast cancer agents. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 19(18), 5409-5419.
- Kumar, A., Akanksha, A (2007). Amino acid catalyzed thio-Michael addition reactions. *Tetrahedron*, 63(45), 11086-11092.
- Kumar, A., Akanksha, A. (2007). Multicomponent, solvent-free synthesis of β -aryl- β -mercapto ketones using zirconium chloride as a catalyst, *Tetrahedron Lett.*, 48: 873-8734.
- Xu, L. W., Li, L., Xia, C. G., & Zhao, P. Q. (2004). Efficient coupling reactions of arylalkynes and aldehydes leading to the synthesis of enones. *Helvetica chimica acta*, 87(12), 3080-3084.
- Lin, C., Zhao, X. L., Ouyang, Y., Yu, H. F., & Dong, D. W. (2008). Solvent-free Thia-Michael Addition Reactions Using 3-[Bis(alkylthio)methylene]pentane-2,4-diones as Efficient and Odorless Thiol Equivalents. *Chinese Journal of Chemistry*, 26(8), 1431-1434.
- Lin, Y. M., Lu, G. P., Cai, C., & Yi, W. B. (2015). An odorless thia-Michael addition using Bunte salts as thiol surrogates. *RSC Advances*, 5(34), 27107-27111.
- Mała, Ź. A., Janicki, M. J., Góra, R. W., Konieczny, K. A., & Kowalczyk, R. (2023). Mechanochemical Assisted Chemoselective and Stereoselective Hydrogen-Bonding Catalyzed Addition of Dithiomalonates to Enones. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 365(19), 3342-3352.
- Mamouni, R., Abrouki, Y., El Haddad, M., Saffaj, N., El Antri, S., Routier, S., & Lazar, S. (2010). Animal bone meal (ABM): A novel natural catalyst for thia-michael addition. *Letters in Organic Chemistry*, 7(3), 269-271.
- Min, D., Yuan, X., Liu, T., Liu, J., & Tang, S. (2018). Fe-catalyzed dithiane radical induced C-S bond activation-addition to α , β -unsaturated ketones. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 360(9), 1795-1799.

- Movassagh, B., & Rakhshani, A. (2011). A mild and highly efficient one-pot three-component reaction for carbon-sulfur bond formation catalyzed by potassium tert-butoxide. *Chinese Chemical Letters*, 22(10), 1179-1182.
- Najera, C., Sansano, J. M., (1998). Synthetic applications of functionalized sulfones as carbanionic reagents. *Recent Res. Dev. Org. Chem.*, 2: 637-683.
- Nicolet, B. H. (1931). The Mechanism of Sulfur Labiliy in Cysteine and Its Derivatives. I. Some Thio Ethers Readily Split By Alkali. *J. Am. Chem. Soc.*, 53 (8): 3066-3072.
- Nicolet, B. H. (1935). The Addition of Mercaptans to Certain Double Bonds. *J. Am. Chem. Soc.*, 1935, 57 (6): 1098-1099.
- Ohshima, M., Murakami, M., Mukaiyama, T. (1985). A Convenient Method for The Preparation of γ -ketosulfides from Thioacetals, *Chem. Lett.*, 14: 1871-1874.
- Ono, N., Jun, T. X., Hashimoto, T., & Kaji, A. (1987). Lewis acid-induced nucleophilic substitution reactions of α -nitro sulphides. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (12), 947-948.
- Ono, N., Miyake, H. ve Kaji, A. (1981). A New Synhtesis of 2-Alkilyclopentanones, *Synthesis*, 12, 1003-1004.
- Paquette, L.A., (2001). The electrophilic and radical behavior of α -halosulfonyl Systems, *Synlett*, (1): 0001-0012.
- Parnes, R., Narute, S., Pappo, D. (2014). Thiol-Promoted Selective Addition of Ketones to Aldehydes, *Org. Lett.*, 16: 5922-5925.
- Paterson, I., & Fleming, I. (1979). α -Alkylation and α -alkylidenation of carbonyl compounds: Lewis acid-promoted phenylthioalkylation of o-silylated enolates. *Tetrahedron Letters*, 20(23), 2179-2182.
- Posner, T. (1901). Zur Kenntniss der Disulfone. VI. Ueber Sulfonalderivate ungesättigter Ketone, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 34 (2): 1395-1405.
- Posner, T. (1902). Zur Kenntniss der Disulfone. IX. Weitere Mittheilungen über schwefelhaltige Derivate ungesättigter Ketone. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 35 (1): 799-816.
- Prabhakar, P., Suryakiran, N., Narasimhulu, M., & Venkateswarlu, Y. (2007). A mild and efficient 1,4-addition of thiols and phenols to α,β -unsaturated carbonyl compounds using $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ as a catalyst under solvent-free conditions. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 274(1-2), 72-77.
- Rana, N. K., Selvakumar, S., & Singh, V. K. (2010). Highly enantioselective organocatalytic sulfa-Michael addition to α, β -unsaturated ketones. *The Journal of Organic Chemistry*, 75(6), 2089-2091.

- Ranu, B. C., & Mandal, T. (2004). Indium (I) iodide-promoted cleavage of dialkyl disulfides and subsequent Michael addition of thiolate anions to conjugated carbonyl compounds. *Synlett*, 2004(07), 1239-1242.
- Ranu, B. C., & Mandal, T. (2006). Indium (I) iodide promoted cleavage of dialkyl disulfides Application of the Michael addition of thiolate anions to conjugated carbonyl compounds and regioselective ring opening of epoxides. *Canadian journal of chemistry*, 84(5), 762-770.
- Ruhemann, S. (1904). The combination of mercaptans with olefinic ketonic compounds, *Proceedings of the Chemical Society*, 20 (3): No 287.
- Ruhemann, S. (1905). The combination of mercaptans with unsaturated ketonic compounds. *J. Chem. Soc., Trans.*, 87: 461-468.
- Ruhemann, S. (1905). The combination of mercaptans with olefinic ketonic compounds. *J. Chem. Soc., Trans.*, 87: 17-25.
- Skarżewski, J., Zielińska-Błajet, M., & Turowska-Tyrk, I. (2001). Simple preparation of enantiomeric Michael adducts of thiophenol to chalcones: easily available new chiral building blocks. *Tetrahedron: Asymmetry*, 12(13), 1923-1928.
- Soga, T., Takenoshita, H., Yamada, M., Han, J. S., & Mukaiyama, T. (1991). Reactions of α,β -unsaturated ketone acetals with trimethylsilyl cyanide and trimethylsilyl sulfides. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 64(4), 1108-1117.
- Thompson, R. B. (1949). Stabilization of Organic Compounds, U. S. Patent 2,492,334.
- Thompson, R. B. (1951). Sulfur Compounds as Antioxidants Beta-Alkylmercaptoketones, *Ind. Eng. Chem.*, 43 (7): 1638-1641.
- Tözendemiş, D. (2020). Enantioselective sulfa-michael addition to trans-chalcone derivatives with quinine derived bifunctional organocatalysts, Doktora tezi, ODTÜ, Fen Bilimleri Enstitüsü
- Tözendemiş, D., & Tanyeli, C. (2020). The Synthesis of Chiral β -Naphthyl- β -Sulfanyl Ketones via Enantioselective Sulfa-Michael Reaction in the Presence of a Bifunctional Cinchona/Sulfonamide Organocatalyst. *Beilstein Archives*, 2020(1), 129.
- Tözendemiş, D., & Tanyeli, C. (2021). The synthesis of chiral β -naphthyl- β -sulfanyl ketones via enantioselective sulfa-Michael reaction in the presence of a bifunctional cinchona/sulfonamide organocatalyst. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 17(1), 494-503.
- Türkeş, C., Demir, Y., Biçer, A., Cin, G. T., Gültekin, M. S., & Beydemir, ř. (2023). Exploration of Some Bis-Sulfide and Bis-Sulfone Derivatives as Non-Classical Aldose Reductase İnhibitors. *ChemistrySelect*, 8(5), e202204350.

- Yadav, J. S., Reddy, B. V. S., Gakul B. (2003). Green Protocol for Conjugate Addition of Thiols to α,β -Unsaturated Ketones Using a [Bmim]PF₆/H₂O System, *J. Org. Chem.*, 68 (18): 7098-7100.
- Yakalı, G. (2021). Examination of aggregation-induced enhanced emission in a propeller-shaped chiral nonconjugated blue emitter from restricted intramolecular rotation and J-type $\pi \cdots \pi$ stacking interactions. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 23(19), 11388-11399.
- Yang, J., Farley, A. J., & Dixon, D. J. (2017). Enantioselective bifunctional iminophosphorane catalyzed sulfa-Michael addition of alkyl thiols to unactivated β -substituted- α , β -unsaturated esters. *Chemical Science*, 8(1), 606-610.
- Ye, M., Xu, Y., Song, T., & Gao, Z. (2023). NbCl₅-catalyzed sulfa-Michael addition for constructing quaternary centers in enones. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 21(35), 7100-7105.
- Yerli, G., Gezegen, H., Ceylan, M. (2012). Iodine-catalyzed addition of 2-mercaptoethanol to chalcone derivatives: Synthesis of the novel β -mercapto carbonyl compounds, *Org. Commun.*, 5 (2): 70-76.
- Yoshida, J. I., Itoh, M., & Isoe, S. (1993). Electrooxidative coupling of α -heteroatom-substituted organostannanes and organosilanes. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (6), 547-549.

Nanobiyoteknoloji ile Sürdürülebilir Bitki Sağlığı ve Çevre Yönetimi

Nazlı Demirel¹

Özet

Bu çalışma, nanobiyoteknolojinin bitkilerle entegrasyonunun tarım, sağlık ve çevre yönetimi üzerindeki etkilerini ele almaktadır. Nanopartiküller ve bitkisel bileşenler arasındaki etkileşimler, bitki sağlığını iyileştiren yenilikçi uygulamalar sunarken, CRISPR gibi gen düzenleme teknolojileri bitki özelliklerini geliştirmede önemli bir role sahiptir. Çalışma, nanobiyoteknolojinin çevresel etkilerini, güvenlik ve etik boyutlarını detaylı bir şekilde incelemekte ve gelecekteki araştırma alanları için öneriler sunmaktadır. Ayrıca, sürdürülebilir tarım ve gıda güvenliği üzerindeki potansiyel etkilerini de değerlendirmektedir.

1. GİRİŞ

1.1. Bitkiler ve Nanobiyoteknolojinin Önemi

Nanoteknoloji son yıllarda hızla gelişen bir teknoloji alanıdır ve günlük yaşamımıza birçok teknolojik ürünü getirmiştir. Bu alandaki en yaygın tanım Ulusal Nanoteknoloji İnsiyatifi (National Nanotechnology initiative-NNI) tarafından geliştirilmiştir. Nanoteknoloji malzemelerin 1-100 nm aralığındaki özelliklerinin anlaşılmasını ve kontrol edilmesini sağlayan bir teknoloji olarak tanımlanır (Denkbaş, 2015). Nanoteknolojiye ilk adım, Amerikalı fizikçi Richard Feynman'ın 1959'da yaptığı ünlü "There's plenty of room at the bottom" konuşmasıyla atıldı. Feynman bu konuşmasında nanoteknoloji alanının potansiyelini vurgulayarak büyük ilgi uyandırdı. ABD ve dünya piyasalarında birçok tıbbi ürün nanoteknolojiyi içerir (Weissig, et al., 2014). Nanoteknoloji aynı zamanda nükleik asitlerle de ilgilidir. Örneğin, DNA Origami, küçük enjeksiyon hacimlerinde yüksek ilaç yüklemesine izin veren bir depo uygulamasıdır (Omolo, et al., 2018).

¹ Dr, Kafkas Üniversitesi, ORCID; 0000-0003-4364-6111, vural91@windowslive.com

Nanoteknolojinin önemli bir bilim dalı olan nanobiyoteknoloji, nanoskala yapıları ve teknolojileri biyoloji ile birleştirir. Bu alan teşhis, ilaç dağıtımı, moleküler görüntüleme gibi tıbbi uygulamalar için son yıllarda önemli bir yere sahip olmuştur. Özellikle, bitkilerin nanoteknolojiyle bütünleşmesi, tarımdan sağlığa, çevre korumadan enerji üretimine kadar geniş bir alanda büyük gelişmelere kapı aralamaktadır (Dhawan, et al., 2018).

Nanobiyoteknolojiyi kullanarak fotosentez yoluyla güneş ışığını enerjiye çeviren ve karbondioksiti oksijene dönüştüren bitkiler, sürdürülebilir ve yeşil nanoteknoloji uygulamalarının temelini oluşturur. Örneğin, nanopartikül sentezi konusunda bitkiler, çevre dostu ve düşük maliyetli bir alternatif sunar. Bitki ekstraktları, çeşitli metallerin nanopartiküllerine indirgenmesinde etkili birer redüktan olarak kullanılmakta, bu sayede kimyasal redüktanların yol açabileceği çevresel ve sağlık riskleri önemli ölçüde azaltılmaktadır. Bununla birlikte, nanobiyoteknoloji, bitki biliminde de yenilikçi yöntemlerin geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Nanopartiküllerin bitki büyümesi ve gelişimi üzerindeki etkileri, tarım sektöründe verimliliği artırmak ve hastalıklara karşı daha dirençli bitki türleri geliştirmek için kullanılmaktadır. Ayrıca, nanoteknoloji temelli algılama ve dağıtım mekanizmaları (nanosensörler) sayesinde bitkilerin beslenme ve su gereksinimlerinin daha etkin bir şekilde yönetilmesi mümkündür (Husen, & Siddiqi, 2014).

Nanobiyoteknolojinin bitkilere uygulanması, aynı zamanda çevreyi koruma çabalarını büyük oranda desteklemektedir. Nanopartiküllerin kirliliği algılama ve temizleme kapasitesi, çevresel takipte ve remediasyon (iyileştirme) çalışmalarında yeni yollar sunmaktadır. Bitkisel nanopartiküller, ağır metallerin ve toksik maddelerin temizlenmesinde etkili birer araç olarak değerlendirilmektedir (Prasad, et al., 2014).

1.2. Nanobiyoteknolojinin Temel Kavramları

Nanobiyoteknoloji, biyoloji ve nanoteknolojinin kesişim noktasında yer alan, hızla gelişen dinamik bir bilim dalıdır. Bu alanda, nanometre ölçeğindeki yapılar, biyolojik sistemler ve süreçlerle bütünleşerek hücre düzeyinde tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine ve moleküllerin etkileşimiyle detaylı anlaşılmasına olanak sağlamaktadır (Tomar, et al., 2020). İlaçların belirli hedeflere (örneğin belirli bir hastalığın etkilediği dokulara veya hücrelere) yönlendirilmesini sağlayan ilaç dağıtım sistemleri ve biyolojik süreçlerin izlenmesi gibi yenilikçi teknikler bu alanda öne çıkmaktadır. Nanobiyoteknoloji, biyolojik ve nanoteknolojik özelliklerin entegrasyonu sayesinde, biyomedikal ve çevresel uygulamalar için benzersiz çözümler sunma potansiyeline sahiptir (Tomar, et al., 2020).

1.2.1. Nanopartiküller ve Biyolojik Sistemlerle Etkileşimi

Nanobiyoteknolojide kullanılan nanopartiküller, genellikle 1 ila 100 nanometre arasında değişen boyutlarda olup, hedefe yönelik tedavi yöntemleri, biyosensörler ve görüntüleme teknikleri gibi uygulamalarda kullanılır (Liaw, et al., 2019). Bu nanopartiküllerin üretiminde, kolay ulaşılabilir ve yaygın olan bitkiler önemli bir rol oynamaktadır. Bitkilerden sentezlenen nanopartiküller hızlı, kararlı ve ekonomik olarak nitelendirilmekte ve bu özellikleriyle öne çıkmaktadır. Özellikle bitki ekstraktlarının metal iyonlarını indirgeyebilme kabiliyeti, 20. yy başından beri bilinmesine rağmen, bu indirgeme mekanizmaları tam anlamıyla çözümlenmemiştir. *Acalypha indica*, *Allium savitum*, *Boswellia ovalifoliolata*, *Calotropis procera*, *Camelia sinensis* gibi tıbbi bitkiler gümüş nanopartikül sentezinde kullanılmakta ve bu bitkilerden elde edilen gümüş nanopartiküllerin, kinonlar ve protein gibi fitokimyasallar açısından zengin içeriği sayesinde daha kararlı yapıda olduğu gözlemlenmiştir (Beykaya & Çağlar, 2016).

İranda endemik olan *Salvia limbata* bitkisinin ekstresiyle sentezlenen gümüş nanopartiküller (AgNP), toksik etkileri azaltma ve çevreyi koruma potansiyeline sahip olduğu ifade edilmektedir. Biyolojik sentezleme yöntemleriyle hızlı ve pratik bir şekilde elde edilen bu nanopartiküller, aynı zamanda çevre dostu olmalarıyla da dikkat çekmektedir. Biyomedikal alanlarında çeşitli kullanım şekilleri, ekonomik oluşları ve tıbbi uygulamalara uygunluklarıyla bu nanopartiküller, ticari ürünler için de büyük bir potansiyel taşımaktadır. Ayrıca *Argyria nervosa* tohum ekstreleri ile üretilen nanopartiküllerin, funguslar ve bakterilere karşı güçlü bir antagonistik etki gösterdiği belirlenmiştir (Beykaya & Çağlar, 2016). Bu bulgular, nanopartiküllerin biyoteknolojideki kullanımının yanı sıra biyolojik ve tıbbi araştırmalarda da geniş bir potansiyele sahip olduğunu gösterir.

1.2.2. Nanoskala Araştırmaları ve Biyolojik Algılama

“Nano” terimi, bir metrenin milyarda biri olan son derece küçük bir ölçü birimini ifade eder. Bir nanometre, metrenin milyarda birine eşit bir uzunluk birimidir. Bu boyuttaki nesnelere sadece 2-3 atom içerecek kadar küçüktür ve yaklaşık olarak 100-1000 atomun bir araya gelmesiyle nano ölçek boyutunda bir nesne oluşturabilir (Çıracı, 2005).

Nanoteknoloji, biyolojik moleküllerin ve hücrelerin nanoskala (nanometre bir ölçü birimi olarak kullanılırken, nanoskala bir boyut aralığını veya bu aralıktaki özellikleri tanımlamak için kullanılır) seviyesinde incelenmesini sağlar. Bu sayede moleküler düzeydeki etkileşimler daha iyi anlaşılır ve

hastalıkların erken teşhisi gibi alanlarda önemli ilerlemeler kaydedilir (Zhang & Xi, 2019).

1.2.3. Nanoteknoloji ve Hücresel Tedaviler

Nanobiyoteknoloji, hücre tabanlı tedaviler ve rejeneratif tıpta önemli bir role sahiptir ve bu etkisi özellikle doku mühendisliği alanında kritik bir öneme sahiptir. Liaw ve arkadaşları (2019) tarafından belirtildiği gibi, nanomateryallerin hücre büyümesi ve farklılaşmasına yönelik etkileşim kapasitesi, biyomedikal araştırmalar ve klinik uygulamalarda yeni fırsatlar sunar. Böylece sinir sistemi hasarlarının tedavisinde ve büyümeyi engelleyen programlı hücre ölümü, oksidatif stres, yara izi oluşumu gibi biyolojik süreçleri baskılayarak hücrelerin yenilenmesini sağlamaktadır.

Doku mühendislerinin temel hedefi, biyolojik fonksiyonları geri getirebilen ve hücreleri ilaçlar ve aktif moleküllerle bir araya getiren biyoyumlu materyaller geliştirmektir. Bu alandaki çalışmalar, Webber ve ekibinin (2016) vurguladığı gibi, hücre biyolojisi, kimya, malzeme bilimi, nanoteknoloji ve biyomühendislik gibi bir dizi disiplini bir araya getirerek her gün genişlemektedir.

Zhu ve arkadaşlarının (2014) belirttiği gibi son yıllarda, doku mühendisleri tarafından kullanılan nanomalzemelerin, kütle ve yüzey özelliklerinin avantajları nedeniyle nanoteknoloji bilimi giderek daha önemli hale gelmiştir. Nanomalzemeler, yüksek reaktivite, korozyona karşı direnç ve biyoyumluluk gibi benzersiz kimyasal ve biyolojik özelliklere sahiptir. Ayrıca, farklı boyutlarda (0 boyutlu nanoparçacıklar, tek boyutlu nanoteller, 2 boyutlu nanokatmanlar) bulunabilme yetenekleri, Mauro ve ekibinin (2013) vurguladığı gibi hücre dışı matriks bileşenlerini daha iyi taklit etmelerine ve biyolojik olarak aktif molekülleri daha etkili bir şekilde iletmelerine olanak tanır.

Jeevanandam ve arkadaşlarının (2018) belirttiği gibi doku mühendisliği için kullanılan malzemelerin seçimi, orijinal dokuya mümkün olduğunca yakın olmalıdır. Bu malzemeler, basit metal-karbon polimerlerden, polimer-metal kompozitlerine ve çekirdek-kabuk yapılarına kadar farklı formlarda olabilirler.

Sonuç olarak, nanoteknoloji ve hücresel tedaviler, biyomedikal alanında büyük potansiyel taşıyan ve hücre büyümesini ve doku yenilenmesini destekleyen önemli bir rol oynamaktadır. Keratitayan (2015) tarafından belirtildiği gibi hücre dışı matriks (ekstraselüler matriks) bileşenleri ile hücre yüzeyindeki reseptörler arasındaki etkileşim, hücre davranışını ve gelişimini düzenler. Nanomalzemeler, bu etkileşimi destekleyerek doğal

biyolojik sistemleri yakından taklit edebilme avantajı kazanır. Bu alandaki araştırmaların, gelecekte tıp alanındaki yenilikleri şekillendirmeye devam edeceğini gormek umut vericidir.

1.2.4. Çevresel Uygulamalar ve Nanobiyoteknoloji

Nanobiyoteknoloji, evre biliminde de kullanılmakta olup, su arıtımı, hava temizleme ve toprak remediasyonunda da fayda sağlamaktadır. Bu nanopartiküller, kirleticileri etkili bir şekilde algılayabilir ve temizleyebilir.

Su arıtımı: Nanopartiküller, su arıtma teknolojilerinde özellikle ağır metalleri, organik kirleticileri ve mikroorganizmaları etkili bir şekilde temizlemek için kullanılmaktadır. Bu teknoloji, kirleticilere yüksek yüzey alanı ve reaktivite sağlayarak suyun arındırılmasını kolaylaştırır (Theron, et. al. 2008).

Hava temizleme: Bu sistemde nanopartiküller, havadaki zararlı maddeleri, partikülleri ve kirleticileri filtreleyebilir. Nano lekli filtreler, daha küçük partikülleri yakalayabilme yeteneğinden dolayı geleneksel hava filtrelerinden daha etkilidir.

Toprak remediasyonu: Nanopartiküller toprak remediasyonunda, özellikle zehirli maddeleri ve ağır metalleri topraktan çıkarmak veya nötralize etmek için kullanılır. Bu, kirletici maddelerin daha fazla yayılmasını önlemek ve çevresel zararı azaltmak için önemlidir (Raliya, et . al., 2017).

Bu uygulamalar, nanopartiküllerin boyutlarından ve özel yüzey özelliklerinden yararlanarak çevresel sorunlara yenilikçi ve etkili çözümler sunar.

2. Bileşenler ve Nanopartiküller

2.1. Bitkisel Bileşenlerin Tanımı ve nemi

Bitkisel bileşenler, genellikle bitkilerin çeşitli kısımlarından (yaprak, kök, tohum, iek vb.) elde edilen doğal maddelerdir (Mukherjee, et al., 2014). Bu bileşenler, esansiyel yağlar, flavonoidler, alkaloidler ve diğer birçok fitokimyasalı içerebilir. Bitkisel bileşenlerin önemi, bunların gıda, tıp ve kozmetik sanayilerindeki çeşitli uygulamalarından kaynaklanır. Örneğin, bu bileşenlerin bazıları antioksidan, antimikrobiyal veya anti-inflamatuar özellikler gösterebilir (Goldberg, 2019). Bitkisel bileşenlerin nanopartiküllerle birleştirilmesi, bu maddelerin daha etkin kullanılmasını ve hedeflenen tedavi edici etkilerinin elde edilmesini sağlayabilir.

2.2. Nanopartiküllerin Bitkisel Bileşenlerle Etkileşimi

Bitkisel bileşenler ile nanopartiküller arasındaki etkileşim, bu bileşenlerin nanopartiküller ile birleştirilmesi veya nanopartiküllerin bitkisel bileşenlerle kaplanması yoluyla gerçekleşir. Bu etkileşim, bitkisel bileşenlerin özelliklerini geliştirirken, aynı zamanda nanopartiküllerin biyolojik uyumluluğunu ve etkinliğini artırabilir. Nanopartiküller, bitkisel bileşenleri hedeflenen alanlara daha etkin bir şekilde taşıyabilir, bu sayede ilaç teslimatı ve tedavi süreçlerinde önemli rol oynar. Nanopartiküllerle kaplanmış bitkisel bileşenler, sağlık, kozmetik ve gıda endüstrisinde kullanılmak üzere yenilikçi uygulamalara olanak tanır (Jassby, et. al., 2018).

3. Bitki Sağlığının Geliştirilmesi ve Hastalıklarının Kontrolünde Nanoteknoloji ve Nanopartiküllerin Rolü

Nanoteknoloji tarım sektöründe, hastalıkları kontrol etmede geleneksel yöntemlere göre daha yenilikçi uygulamalar sunarak çevresel etkiyi minimize eder ve bitki sağlığını korur (Kah, et al., 2019). Ayrıca, bitki büyüme ve gelişimini desteklemek için nanopartiküller kullanılmaktadır. Bu, besin maddelerinin verimli kullanımını artırarak bitkilerin su stresine karşı daha dayanıklı olmalarını sağlar ve fotosentez kapasitesi artırır (Ananda ve ark., 2019).

Hasat sonrası işlemlerde ise nanoteknoloji, tarım ürünlerinin raf ömrünü uzatmada etkili bir rol oynar. Nanofilm ve nanokaplama yöntemleri, mikroorganizma gelişimini kontrol ederek ürünlerin kalitesini korur ve zararlı etkileri engeller (Yadolhi et al., 2009). Bu gelişmelerin ötesinde, tarım sektöründe kullanılan nanoformülasyonlar, çevre dostu ve düşük maliyetli malzemelerin kullanımını teşvik ederek sürdürülebilir tarım uygulamalarına katkı sağlar (Chowdappa & Shivakumar, 2013).

Sonuç olarak, nanoteknoloji tarım sektöründe hastalık kontrolünden hasat sonrası işlemlere kadar birçok alanda önemli bir rol oynamaktadır. Bu teknolojiler, tarım ürünlerinin kalitesini artırma, hastalıklarla mücadele etme ve verimliliği artırma konularında büyük bir potansiyele sahiptir.

4. Bitkisel Ürünlerin Geliştirilmesi ve Nanoteknoloji

4.1. Nanobiyoteknolojinin Bitkisel İlaç Üretimindeki Rolü

Nanobiyoteknoloji, biyolojik süreçlerle nanoteknolojinin kesiştiği önemli bir alandır ve özellikle bitkisel ilaçların geliştirilmesinde önemli bir rol oynar. Özellikle, nanopartiküllerin kullanımı sayesinde, bitkisel bileşenlerin vücutta daha etkin biçimde taşınması ve hedeflenen dokulara ulaştırılması

mümkün olur. Bu durum ilaçların etkinliğini artırırken yan etkilerini azalttığı gibi nanopartiküllerin biyolojik çözünürlüğü ve ilaç salım oranı üzerindeki kontrolü, bitkisel ilaçların etkinliğini ve güvenliğini de olumlu yönde değiştirebilir (Giraldo, et al., 2014).

4.2. Bitkisel Gıda ve İçeceklerde Nanoteknoloji Kullanımı

Nanobiyoteknoloji, nanoteknolojinin bir alt dalı olarak bitkisel gıda ve içeceklerin üretiminde, paketlenmesinde ve korunmasında kullanılır. Nanopartiküller, gıda maddelerinin raf ömrünü uzatabilir, besin değerini artırabilir ve gıda güvenliğini iyileştirebilir. Nano ambalaj materyalleri, gıda bozulmasını önleyici özelliklere sahip olabilir ve bu da gıda israfını azaltmaya yardımcı olur. Ayrıca, nanosensörler gıda güvenliği izlemede kullanılarak, gıda maddelerinin tazeliğini ve güvenliğini denetlemek için etkili bir yol sunar (Shawon, et al., 2020).

5. Çevre ve Tarım Üzerindeki Etkileri

5.1. Nanobiyoteknolojinin Sürdürülebilir Tarımda Kullanımı

Nanobiyoteknoloji, sürdürülebilir tarımda verimliliği artırmak, hastalık ve zararlı kontrolünü iyileştirmek ve bitki besin maddesi yönetimini optimize etmek için kullanılır. Örneğin, nanopartiküllerin bitki besin maddesi dağıtımında kullanımı, gübre kullanımını daha verimli hale getirebilir ve çevresel etkiyi azaltabilir. Ayrıca, nano-pestisitler ve nano-herbisitler, hedef odaklı uygulamalarla zararlıların kontrolünde etkin bir yol sunar ([FAO], 2018).

5.2. Çevresel Etkiler ve Sürdürülebilirlik

Nanoteknolojinin çevresel etkileri, hem olumlu hem de olumsuz sonuçlar doğurabilir. Nanopartiküllerin çevresel yayılımı ve biyolojik sistemlerle etkileşimi, ekosistemler üzerinde potansiyel etkileri nedeniyle araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Bununla birlikte, doğru kullanıldığında, nanoteknoloji çevre kirliliğinin azaltılmasına, su ve enerji kaynaklarının daha verimli kullanılmasına katkıda bulunabilir. Sürdürülebilirlik açısından, nanoteknolojinin çevresel etki değerlendirmesi ve risk yönetimi önemlidir. Sürdürülebilirlik, doğal kaynakların gelecek nesiller için korunması gereken bir miras olarak değerlendirilmesi anlamına gelir (Ouda, et al., 2023).

Nanoteknolojinin çevresel etkilerinin olumsuz yönlerini azaltmak için;

- Nanoteknolojinin çevresel etkilerinin araştırılması ve değerlendirilmesi

- Nanoteknolojinin güvenli ve sorumlu bir şekilde kullanılması, üretim ve kullanımı sırasında çevresel risklerin azaltılması ve nanoteknoloji ürünlerinin insan sağlığı ve çevre üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi gerekir.

6. Güvenlik ve Etik Konular

6.1. Nanobiyoteknoloji Uygulamalarının Güvenlik Yönleri

Nanobiyoteknolojinin tıp ve biyoloji alanlarındaki uygulamaları etkileyici ve faydalı olmasına rağmen, yanlış kullanım durumunda zararlı olabileceği konusunda endişeler bulunmaktadır. Araştırmacılar, nanoteknolojinin biyoloji uygulamalarındaki geniş ve aktif alanını özetleyerek, düzenleyici boşluklara dikkat çekmiş ve daha fazla düşünülmesi gereken alanları önermişlerdir (Bhattacharya, et al., 2023).

- *Tıp alanındaki uygulamalar*; Nanobiyoteknoloji, özellikle ilaç dağıtım sistemleri, teşhis ve tedavi yöntemleri, hücre ve doku mühendisliği gibi alanlardaki uygulamalara olanak tanımıştır (Batasheva, et al., 2020).
- *Potansiyel riskler ve düzenleyici boşluklar*; Nanopartiküllerin insan vücudu ve çevre üzerindeki etkilerinin tam olarak anlaşılmamış olması ve biyolojik sistemlerle etkileşimi beklenmedik toksikolojik etkilere yol açabilir (Pala, et al., 2020).

6.2. Etik ve Hukuki Düzenlemeler

Global düzeyde nanobiyoteknolojiye yönelik pek çok düzenleme bulunmamaktadır. Bu nedenle, etik sınırları belirlemek için ortak bir kurallar seti oluşturulması gerekliliği vurgulanmaktadır. Bu, nanobiyoteknolojinin güvenli ve etik kullanımını sağlamak için kritik bir adımdır. Araştırmacılar, nanobiyoteknolojinin etik sınırlarını belirlemek için küresel düzeyde düzenlemelerin henüz yeterli olmadığını ve bu alanda ilerleme kaydedilmesi gerektiğini ifade etmektedir. Örneğin, nanobiyoteknoloji uygulamalarının insan ve çevre üzerindeki etkilerini tam olarak anlamak için malzeme bilimi, biyoloji, tıp, çevre bilimi ve teknoloji gibi farklı araştırma ve düzenleyici disiplinlerin bir araya gelmesinin gerektiği vurgulanmaktadır (Ahmadi & Ahmadi, 2013).

7. Gelecek Vizyonu ve Araştırma Alanları

7.1. Gelecekteki Potansiyel Uygulamalar

Nanobiyoteknoloji, bitki sağlığı ve gelişimini izlemek için nanosensörler ve biyosensörler geliştirmede büyük potansiyel taşımaktadır. Bu teknolojiler, bitkilerin besin, su ve hastalık durumunu gerçek zamanlı olarak izleyebilir. Örneğin, Massachusetts Institute of Technology (MIT) araştırmacıları, bitkilerin su stresini algılayabilen nanosensörler geliştirmişlerdir (Hsu, et al., 2014).

Nanopestisitler ve Nanogübreler

Nanopestisitler ve nanogübreler, kimyasalların hedeflenen bitki veya zararlılara daha doğrudan ve kontrollü bir şekilde ulaştırılmasını sağlar (Ananda, et al., 2019). Bu, çevresel etkiyi azaltırken etkinliği artırabilir. Avrupa Birliği'nin Horizon 2020 programı altında, nanoteknoloji temelli gübreler üzerine araştırmalar desteklenmektedir.

Gen Düzenleme ve CRISPR

Gen düzenleme teknolojileri, özellikle CRISPR, bitki özelliklerini iyileştirmede ve hastalıklara karşı direnci artırmada kullanılabilir. CRISPR teknolojisi, bitki genetikinde hassas değişiklikler yaparak verimliliği ve besin değerini artırma potansiyeline sahiptir.

CRISPR" (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats), mikroorganizmaların (bakteri ve arkelerin) DNA'sında bulunan ve viral enfeksiyonlara karşı doğal bir savunma mekanizması olarak işlev gören tekrarlayan DNA dizileridir. CRISPR-Cas9 ise, bu tekrarlayan dizilerin keşfiyle geliştirilen bir gen düzenleme teknolojisidir. Bu teknoloji, hedeflenen genetik materyalin kesilip değiştirilmesine olanak tanır, bu sayede genetik araştırmalar ve tedavilerde devrim yaratan bir araç haline gelmiştir.

Bu teknoloji, ilk olarak 2012 yılında Emmanuelle Charpentier ve Jennifer Doudna tarafından tanımlanmıştır. CRISPR-Cas9, genetik mühendisliğinde yüksek düzeyde hassasiyet, verimlilik ve kolaylık sunar. Sistem, özellikle rehber RNA (gRNA) ve Cas9 enzimi olmak üzere iki ana bileşenden oluşur. Rehber RNA, hedeflenen DNA dizisine Cas9 enzimini yönlendirir. Cas9 enzimi ise, DNA'yı belirli bir noktadan keser. Bu kesintiden sonra, hücrenin doğal DNA tamir mekanizmaları devreye girerek, genetik değişiklikleri gerçekleştirir. CRISPR-Cas9 teknolojisi, genetik hastalıkların tedavisi, tarımsal ürünlerin geliştirilmesi, biyomedikal araştırmalar ve biyoteknolojide geniş çaplı uygulamalar sunmaktadır (Jinek, et al., 2012; Keasling, 2012)..

7.2. Güncel Araştırma Trendleri

Sentetik Biyoloji

Sentetik biyoloji, bitkilerde istenilen özellikleri geliştirmek için genetik mühendisliği ve biyolojik sistemlerin yeniden tasarımını kapsar. Bu alandaki araştırmalar, bitkilerin fotosentez verimliliğini artırmak ve yeni biyolojik yollar yaratmak üzerine odaklanmaktadır (Keasling, 2012).

Nano-İlaç Taşıyıcı Sistemler

Bitkilerde hastalık tedavisinde kullanılmak üzere nano-ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi, araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Bu sistemler, hastalıklara karşı mücadelede daha hedef odaklı ve etkili bir yaklaşım sunar (Omolo, et al., 2018).

Çevresel Stres Toleransı

Küresel iklim değişikliğiyle mücadelede, çevresel streslere karşı toleranslı bitki türlerinin geliştirilmesi önem kazanmaktadır. Nanoteknolojinin, bitkilerin tuzluluk, kuraklık ve aşırı sıcaklık gibi stres faktörlerine karşı direncini artırmada rol oynayabileceği düşünülmektedir (Prasad, et al., 2014).

Akıllı Tarım ve Sürdürülebilirlik

Nanobiyoteknoloji, akıllı tarım uygulamalarını destekleyerek sürdürülebilir gıda üretimine katkıda bulunabilir. Nanoteknoloji, bitki büyümesini optimize etmek, su kullanımını verimli hale getirmek ve toprak sağlığını iyileştirmek için kullanılabilir (Bhattacharya, et al., 2023)..

8. Sonuç

8.1. Bitkiler ve Nanobiyoteknolojinin Entegrasyonunun Toplumsal ve Bilimsel Etkisi

- **Sürdürülebilir tarım ve gıda güvenliği**

Bitkisel ürünlerin geliştirilmesi ve bitki sağlığının nanobiyoteknoloji ile iyileştirilmesi, tarımsal verimliliği artırarak küresel gıda güvenliğine katkıda bulunabilir. Nanoteknolojinin kullanımı, bitkilerin hastalık ve zararlılara karşı direncini artırırken, tarımsal girdilerin (gübre, su, pestisitler) daha verimli kullanımını sağlayabilir.

- **Çevresel etki azaltımı**

Nanobiyoteknoloji, çevreye zararlı kimyasalların kullanımını azaltarak ekolojik denge üzerinde olumlu etkiler yaratabilir. Örneğin, nanopestisitler

ve nanogübreler, geleneksel tarımsal kimyasallara göre daha az toksik ve çevre dostu alternatifler sunabilir.

- **İnovasyon ve ekonomik kalkınma**

Nanobiyoteknoloji, tarım ve biyoteknoloji sektörlerinde yeni iş alanları ve ekonomik fırsatlar yaratabilir. Bu, teknolojik yenilik ve bilimsel araştırmanın teşvik edilmesiyle birlikte ülkelerin ekonomik kalkınmasına katkı sağlayabilir.

- **Toplumsal bilim ve etik yaklaşımlar**

Nanobiyoteknoloji uygulamalarının etik ve güvenlik boyutları, toplumda bilinçli tüketim ve teknoloji kullanımı konusunda farkındalık yaratmaktadır. Güvenlik ve etik konuların bu kitapta ele alınması, bu teknolojilerin sorumlu bir şekilde kullanılmasının önemini vurgular.

8.2. Gelecek Araştırmalar için Öneriler ve Beklentiler

- **Yenilikçi ve teknolojik çözümler**

Gelecekteki araştırmalar, nanoteknolojiyi kullanarak bitkilerin genetik yapısını iyileştirmeye, hastalık ve zararlılara karşı daha dirençli bitki türleri geliştirmeye odaklanabilir. Ayrıca, nanosensörler ve nanoteknoloji temelli izleme sistemlerinin geliştirilmesi, tarımın daha verimli ve sürdürülebilir hale gelmesine yardımcı olabilir.

- **Çevresel sürdürülebilirlik**

Araştırmalar, nanobiyoteknolojinin çevresel etkilerini minimize etmeye yönelik olmalıdır. Bu, ekosistemlerin korunması ve biyolojik çeşitliliğin sürdürülmesine katkıda bulunacaktır.

- **Politika ve düzenlemeler**

Gelecek çalışmalar, nanobiyoteknoloji uygulamalarının düzenlenmesi ve yönetilmesi için gerekli politika ve yasal çerçeveleri de geliştirmelidir. Bu, teknolojinin güvenli ve etik kullanımını sağlamak için kritik öneme sahiptir.

- **Kapsamlı eğitim ve farkındalık programları**

Nanobiyoteknolojinin potansiyelini tam olarak anlamak ve kullanmak için, bu alanda eğitim ve kamuoyu farkındalığının artırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Ahmadi, M., & Ahmadi, L. (2013). Ethical Considerations of Nanobiotechnology. *Journal of Biomaterials and Tissue Engineering*, 3(3), 335-352. <https://doi.org/10.1166/jbt.2013.1090>
- Ananda,S., Shobha, G., Shashidhara, K., & Mahadimane, V. (2019). Nano-Cuprous Oxide Enhanced Seed Germination and Seedling Growth in *Lycopersicum Esculentum* Plants. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 9(2), 296-302.
- Batasheva, S., Kryuchkova, M., Fakhrulin, R., Cavallaro, G., Lazzara, G., Akhatova, F., ... et al. (2020). Facile Fabrication of Natural Polyelectrolyte-Nanoclay Composites: Halloysite Nanotubes, Nucleotides and DNA Study. *Molecules*, 25(15), 3557. <https://doi.org/10.3390/molecules25153557>
- Beykaya, Ç., & Çağlar, A. (2016). Bitkisel Özütlere Kullanılarak Gümüş-Nanopartikül (AgNP) Sentezlenmesi ve Antimikrobiyal Etkinlikleri Üzerine Bir Araştırma. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, (3), 631-641.
- Bhattacharya, B., Roy, P., Bhattacharya, S., Prasad, B., & Mandal, A. K. (2023). Nanotechnology and Sustainable Development: Overcoming the Obstacles by Adopting Ethical Practices for Future Farming. In *Nanotechnology for Sustainable Development*. (s.19). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91933-3.00020-9>
- Chowdappa, P., & Shivakumar, G. (2013). Nanotechnology in Crop Protection: Status and Scope. *Pest Management in Horticultural Ecosystems*, 19(2): 131-151. https://www.researchgate.net/publication/348233108_Nanotechnology_in_crop_protection_Status_and_scope
- Çıracı, S. (2005). Nanoteknolojinin Doğuşu. *Türkiye’de Nanoteknoloji. Yeni Ufuklara. Bilim ve Teknik*, 6-10.
- Denkbaş, E. B. (2015). Nanotechnology in Turkey. *The Informatics Association of Turkey Informatics Magazine*, 172. 78-87. <http://www.bilisim-dergisi.org.tr/bilisim-dergisi-sayilari/s172.pdf>.
- Dhawan, A., Singh, S., Kumar, A., & Shanker, R. (Eds.). (2018). “Nanobiotechnology: Human Health and the Environment.” CRC Press.
- European Commission, Horizon 2020. (s.d.). *Horizon 2020 - The EU Framework Programme for Research and Innovation*.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). (2018). *The future of food and agriculture – Trends and challenges*.
- Gardea-Torresdey, J. L., Peralta-Videa, J. R., De la Rosa, G., & Parsons, J.G. (2005). Phytoremediation of Heavy Metals and Study of the Metal Coordination by X-Ray Absorption Spectroscopy. *Coordination Chemistry Reviews*.

- Giraldo, J. P., Landry, M. P., Faltermier, S. M., McNicholas, T. P., Iverson, N. M., Boghossian, A. A., ...et al. (2014). Corrigendum: Plant nanobionics approach to augment photosynthesis and biochemical sensing. *Nature Materials*, 13, 400-408. DOI: 10.1038/nmat3947
<https://www.proquest.com/docview/1557626284/D0B349C037A4AB9PQ/1>
- Goldberg, M. S. (2019). Improving Cancer Immunotherapy Through Nanotechnology. *Nature Reviews Cancer*, 19, 587–602.
- Husen, A., & Siddiqi, K. S. (2014). Phytosynthesis of Nanoparticles: Concept, Controversy and Application. 9(229), 1-24. <http://doi.org/10.1186/1556-276X-9-229>
- Hsu, P. D., Lander, E. S., & Zhang, F. (2014). Development and Applications of CRISPR-Cas9 for Genome Engineering. *Cell*, 157(6), 1262-1278. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.05.010>
- Jassby, D., Cath, T. Y., & Buisson, H. (2018). The Role of Nanotechnology in Industrial Water Treatment. *Nature Nanotechnology*, 13, 670–672.
- Jeevanandam, J., Barhoum, A., Chan, Y. S., Dufrense, A., & Danquah, M. K. (2018). Review on Nanoparticles and Nanostructures Materials: History, Sources, Toxicity and Regulations. *Belistein Journal of Nanotechnology*, 9, 1050-1074.
- Jinek, M., Chylinski, K., Fonfara, I., Hauer, M., Doudna, J. A., Charpentier, E. (2012). A Programmable Dual-RNA-Guided DNA Endonuclease in Adaptive Bacterial Immunity. *Science*, 337(6096), 816-821. <https://doi.org/10.1126/science.1225829>
- Kah, M., Tufenkji, N., & White, J. C. (2019). Nano-Enabled Improvements in Crop Nutrition and Protection. *Nature Nanotechnology*, 14, 532-540. doi:10.1038/nnano.2015.320. <https://www.nature.com/articles/s41565-019-0439-5>
- Keasling, J. D. (2012). Synthetic Biology and the Development of Tools for Metabolic Engineering. *Metabolic Engineering*, 14(3), 189-195. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2012.01.004>
- Kerativitayanan, P., Carrow, J. K., & Gaharwar, A. K. (2015). Nanomaterials for Engineering Stem Cell Responses. *Advanced Healthcare Materials*, 4(18), 2715-2731. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adhm.201500272>
- Liaw, K., Zhang, Z., & Kannan, S. (2019). Neuronanotechnology for Brain Regeneration. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 148, 2-26. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.04.004>
- Mauro, N., Manfredi, A., Ranucci, E. et al., (2013). Degradable Poly (Amidoamine) Hydrogels as Scaffolds for in Vitro Culturing of Peripheral Nervous System Cells. *Macromol Biosci*, 13(3), 332-347.

- Mukherjee, A., Fabialo, D., Wang, D., Kim, Y., & Patra, S. (2014). Biosynthesis, Mechanism of Action, and Applications of Silver Nanoparticles: An Overview. *Nanoscale Research Letters*, 9(1), 1-11.
- Nair, R., Varghese, S. H., Nair, B. G., Maekawa, T., Yoshida, Y., & Kumar, D. S. (2010). Nanoparticulate Material Delivery to Plants. *Plant Science*, 179(3), 154-163. <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2010.04.012>
- Omolo, C. A., Kalhapure, R. S., Agrawal, N. ... et al. (2018). Formulation and Molecular Dynamics Simulations of a Fusidic Acid Nanosuspension for Simultaneously Enhancing Solubility and Antibacterial Activity. *Mol Pharm*, 15:3512-26. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.8b00505>
- Ouda, M., Banat, F., Hasan, S. W., & Karanikolos, G. N. (2023). Recent Advances on Nanotechnology-Driven Strategies for Remediation of Microplastics and Nanoplastics From Aqueous Environments. *Journal of Water Process Engineering*, 52, 103543. <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2023.103543>
- Pala, R., Anju, V. T., Dyavaiah, M., Busi, S., & Nauli, S. M. (2020). Nanoparticle-Mediated Drug Delivery for the Treatment of Cardiovascular Diseases. *International Journal of Nanomedicine*, 15, 3741-3769. <https://doi.org/10.2147/IJN.S250872>
- Prasad, R., Kumar, V., & Prasad, K. S. (2014). Nanotechnology in Sustainable Agriculture: Present Concerns and Future Aspects. *African Journal of Biotechnology*. 13(6). <https://doi.org/10.5897/AJBX2013.13554>
- Raliya, R., Saharan, V., Dimkpa, C., Biswas, P. (2017). Nanofertilizer for Precision and Sustainable Agriculture: Current State and Future Perspectives. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b02178>
- Shawon, Z. B. Z., Hoque, M. E., & Chowdhury, S. R. (2020). Nanosensors and Nanobiosensors: Agricultural and Food Technology Aspect. *Nanofabrication For Smart Nanosensor Applications*, 135-161. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820702-4.00006-4>
- Theron, J., Walker, J.A., & Cloete, T. E. (2008). Nanotechnology and Water Treatment: Applications and Emerging Opportunities. Department of Microbiology and plant pathology, University of Pretoria, South Africa. DOI: 10.1080/10408410701710442. <https://sci-hub.ru/10.1080/10408410701710442>
- Tomar, R. S., Jyoti, A., & Kaushik, S. (Eds.). (2020). *Nanobiotechnology: Concepts and Applications in Health, Agriculture, and Environment*. Routledge.
- <https://www.proquest.com/docview/2385834299/1507E2F8B1E04DA5PQ/1>
- Webber, M. J., Appel, E. A., Meijer, E. W., & Langer, R. (2016). Supramolecular Biomaterials. *Nature Materials*, 15(1), 13-26.

- Weissig, V., Pettinger, T. K., & Murdock, N. (2014). Nanopharmaceuticals (part I): Product on the Market. *International Journal of Nanomedicine*, 9, 4357-4373. <http://doi.org/10.2147/IJN.S46900>
- Yadollahi, A., Arzani, K., & Khoshghalb, H. (2009). The Role of Nanotechnology in Horticultural Crops Postharvest Management. *Southeast Asia Symposium on Quality and Safety of Fresh and Fresh-Cut Produce, Bangkok*.49-56p. <http://doi.org/10.17660/ActaHortic.2010.875.4>
- Zhang, M., & Xi, N., (Eds.). (2019). *Nanomedicine: A Systems Engineering Approach*. <https://doi.org/10.1201/9780429065767>
- Zhu, W., O'Brien, C., O'Brien, J. R., & Zhang, L. G. (2014). 3D Nano/Micro-fabrication Techniques and Nanobiomaterials for Neural Tissue Regeneration. *Nanomedicine*, 9(6), 859-875.

Nanoteknoloji ve Organik Kimya

Mehmet Ali Demirci¹

Özet

Bu makale, nanoteknoloji ve organik kimyanın birleşiminin bilim ve teknoloji alanındaki önemine odaklanmaktadır. Nanoteknoloji, nano boyuttaki parçacıkların bilimi olarak tanımlanır ve özellikle sağlık sektöründe hastalıkların erken teşhisi, önlenmesi ve takibi gibi avantajlar sunar. Ancak, nano-ilacın küçük boyutları nedeniyle toksik etkilere yol açabileceği için güvenlik, toksisite çalışmalarının önemli bir yönüdür. Organik kimya, nanoteknoloji ile birleşerek nanomateryal sentezlerinde, nanoilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesinde ve organik nanoelektronik uygulamalarında kilit bir rol oynar. Bu işbirliği, malzeme bilimi, tıp, enerji ve elektronik alanlarında çeşitli inovasyonlara öncülük etmektedir. Organik kimyanın tasarladığı biyolojik uyumlu moleküller, nanoteknolojinin imkanlarıyla birleşerek nanotıbbi uygulamalarda önemli bir rol oynar. Sonuç olarak, nanoteknoloji ve organik kimyanın bir araya gelmesi, insan sağlığını iyileştiren, enerji verimliliğini artıran, çevresel sürdürülebilirliği destekleyen ve daha geniş bir teknolojik vizyonu mümkün kılan çözümler sunma potansiyeline sahiptir.

1. GİRİŞ

Nanoteknolojinin 1960'ların başından itibaren bilim ve teknoloji alanındaki rolü, nano boyuttaki parçacıkların bilimi olarak tanımlanır. Nanoteknoloji, organik kimya, moleküler biyoloji, endüstri, elektronik ve tıp gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Sağlık sektöründe nanoteknolojinin kullanımı sayesinde, hastalıkların erken teşhisi, önlenmesi ve daha iyi takibi mümkün olabilir. İnsan ve veteriner tıbbında istenilen konsantrasyonlardan daha düşük aktif madde erişimi ve toksik seviyelerden daha yüksek birikimleri, yaygın yan etkilerdir. Bu nedenle, dünya genelinde aktif maddelerin hedef yerlere yüksek konsantrasyonlarda transferi ve mümkün olan en aza indirilmesi için ilaç teslim sistemleri üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Nano-ilacın teslim sistemleri sayesinde, aktif maddeler etki noktasına taşınabilir,

1 Öğr. Gör., mali.demirci@igdir.edu.tr, 0000-0001-5243-970X

sadece hedef organ, doku ve hücrelerde etkili olabilir, doz ve doz aralıkları azaltılabilir ve yan etkiler azaltılabilir. Ancak, nano-ilacın komplekslerinin küçük boyutlarından dolayı, insanlar ve evcil hayvanların bu materyallere maruz kalma riski artmış ve bunların toksik etkileri çatışmalı hale gelmiştir. Bu nedenle, nano-ilacın teslim sistemlerinin güvenliğinin belirlenmesi için toksisite çalışmaları oldukça önemlidir. Nanomalzemelerin hücreler üzerinde apoptoz, otofaji, mitotik felaket gibi advers etkilere neden olduğu rapor edilmiştir. Ancak, toksikolojik araştırmalar genellikle in vitro deneylere dayanmaktadır ve yeterli in vivo çalışmaların eksikliği nedeniyle nano-ilacın teslim sistemlerinin canlı organizmalar üzerindeki tam etkileri net değildir. Bu nedenle, nano-ilacın toksisitesi ile ilgili detaylı, sistemli ve uzun vadeli in vivo çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu derlemede, önemli nano-ilac ve nano-ilac teslim sistemleri ile bunların toksisiteleri değerlendirilmiştir (Marangoz, O. ve ark., 2020).

Nanoteknoloji ve organik kimya, günümüzde bilim ve teknolojinin önemli alanlarını oluşturan iki disiplindir. Bu alanlar, temelde maddenin nanoskala boyutlarda manipülasyonunu ve moleküler düzeyde tasarımını içerir. Nanoteknoloji, nanometre ölçeğinde yapıların üretilmesi ve kontrol edilmesi üzerine odaklanırken, organik kimya, karbon temelli bileşiklerin yapıları ve reaksiyonlarıyla ilgilenir. Bu iki alandaki işbirliği, nano boyutlu malzemelerin organik kaplamalarla kaplanması, nanoilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi, organik nanomaterial sentezleri gibi birçok önemli buluşa imkan tanımaktadır (Shciek, M. ve ark., 2008).

1.1. Organik Nanomaterial Sentezleri

Organik kimyada geliştirilen yeni organik moleküller, nanoteknolojide kullanılan nanomalzemelerin sentezinde kilit bir rol oynar. Organik kimyanın sentez yöntemleri, belirli özelliklere sahip nanomateriyallerin üretilmesinde önemli bir etkidir. Nanomateriyaller, özellikle metal, karbon ve polimer tabanlı olarak sentezlenir ve bu malzemelerin özel özelliklere sahip olması, geniş bir uygulama yelpazesi sunar (Rodygin, K. ve ark., 2016).

1.2. Nanoilaç Taşıyıcı Sistemler

Organik kimyanın tasarladığı organik moleküller, nanoteknolojinin ürettiği nanomateriyel yüzeylerine entegre edilerek nanoilaç taşıyıcı sistemler oluşturulur. Bu sistemler, özellikle kanser tedavisinde, ilaçların hedeflenmiş bir şekilde teslim edilmesini sağlayarak tedavi etkinliğini artırabilir. Bu bağlamda, organik kimyanın sağladığı özel moleküler tasarımlar, nanoteknoloji ile birleşerek yeni nesil ilaç taşıma sistemlerinin ortaya çıkmasına öncülük eder.

1.3. Organik Nanoelektronik

Organik nanoelektronik, organik elektronik bileşenlerin nanoteknoloji ile entegrasyonunu içerir. Bu, daha küçük, daha hafif ve esnek elektronik cihazların geliştirilmesine olanak sağlar. Organik nanoelektronik cihazlar, organik kimyanın tasarladığı özel organik moleküllerin elektronik özelliklerini kullanarak, günümüzün karmaşık teknolojik ihtiyaçlarına çözümler sunar (Chen, Y. ve ark., 2016, Grimsdale, A. C. ve ark., 2005).

1.4. Nanotıbbi Uygulamalar

Organik kimyanın tasarladığı biyolojik uyumlu moleküller, nanoteknolojinin imkanlarıyla birleşerek nanotıbbi uygulamalarda önemli rol oynar. Nanotıbbi sensörler, organik nanomaterial tabanlı ilaç taşıyıcı sistemler, nanotıbbi görüntüleme ajanları ve nanotıbbi robotlar gibi birçok yenilikçi uygulama, nanoteknoloji ve organik kimyanın güçlü işbirliğinin bir ürünüdür (Whitesides, G. M. ve ark., 2005).

1.5. Nanoteknoloji ve Organik Kimya ile ilgili bazı örnekler şu şekildedir;

1.5.1. Organik Nanoyapılı Biyolojik Yakıtlar:

Organik nanoyapılı biyolojik yakıtlar, nanoteknoloji ve biyolojik enerji üretimi alanlarının birleşimini içerir. Bu yakıtlar, biyolojik organizmaların enerji üretim süreçlerini optimize ederek enerji verimliliğini artırabilir.

1.5.2. Nanoağ Temelli İletişim Sistemleri:

Nanoağ temelli iletişim sistemleri, nanoteknoloji ve iletişim teknolojisinin birleşimini içerir. Bu sistemler, mikro ve nano boyutlu cihazların birbiriyle iletişim kurmasını sağlayarak özellikle nesnelerin interneti (IoT) uygulamalarında kullanılabilir.

1.5.3. Nanotıbbi Nöromodülasyon:

Nanotıbbi nöromodülasyon, nanoteknoloji ve nörolojik tedavi alanlarının birleşimini içerir. Bu alandaki çalışmalar, nano boyutlu cihazların sinir sistemini modüle etmesini sağlayarak nörolojik bozuklukların tedavisinde potansiyel bir rol oynayabilir.

1.5.4. Organik Nanoyapılı Su Arıtma Sistemleri:

Organik nanoyapılı su arıtma sistemleri, nanoteknoloji ve su arıtma teknolojisinin birleşimini içerir. Bu sistemler, nano boyutlu filtreleme ve absorpsiyon yöntemleri kullanarak suyun temizlenmesini sağlar.

1.5.5. Nanotıbbi RNA İlaç Teslimatı:

Nanotıbbi RNA ilaç teslimatı, nanoteknoloji ve genetik tedavi alanlarının birleşimini içerir. Bu yöntem, nano boyutlu taşıyıcılar aracılığıyla genetik materyalin hedeflenmiş bir şekilde hücrelere ulaştırılmasını sağlar.

1.5.6. Organik Nanoyapılı Biyogübreler:

Organik nanoyapılı biyogübreler, nanoteknoloji ve tarım alanının birleşimini içerir. Bu gübreler, nano boyutlu partiküller içeren özel formülasyonlarla bitki besin maddelerini optimize ederek bitki büyümesini destekler.

1.5.7. Nanotıbbi Görsel İzleme:

Nanotıbbi görsel izleme, nanoteknoloji ve tıbbi görüntüleme alanlarının birleşimini içerir. Bu teknik, nano boyutlu kontrast maddeleri kullanarak hücresel düzeyde görüntüleme yapmayı amaçlar.

1.5.8. Organik Nanoyapılı Elektrokatalizörler:

Organik nanoyapılı elektrokatalizörler, nanoteknoloji ve elektrokimya alanlarının birleşimini içerir. Bu elektrokatalizörler, özellikle enerji depolama ve dönüşüm uygulamalarında kullanılan nano boyutlu malzemelerdir.

1.5.9. Nanoağlar ve Çevresel İzleme:

Nanoağlar ve çevresel izleme, nanoteknoloji ve çevre bilimleri alanlarının birleşimini içerir. Bu sistemler, nano boyutlu sensörler aracılığıyla çevresel değişkenleri izleyerek çevre sağlığını değerlendirir.

1.5.10. Organik Nanoyapılı Ses Yalıtım Malzemeleri:

Organik nanoyapılı ses yalıtım malzemeleri, nanoteknoloji ve akustik malzeme mühendisliği alanlarının birleşimini içerir. Bu malzemeler, nano boyutlu yapıları sayesinde daha etkili ses yalıtımı sağlar.

1.5.11. Nanotıbbi Kalp Pili:

Nanotıbbi kalp pili, nanoteknoloji ve tıbbi cihaz teknolojisinin birleşimini içerir. Bu cihazlar, nano boyutlu pil teknolojileri kullanarak implant edilebilir tıbbi cihazları besler.

1.5.12. Organik Nanoyapılı Biyosensör Şeritleri:

Organik nanoyapılı biyosensör şeritleri, nanoteknoloji ve biyosensör teknolojisinin birleşimini içerir. Bu şeritler, özellikle tıbbi testlerde kullanılan nano boyutlu sensörleri içerir.

1.5.13. Nanoağlar ve Havalandırma Sistemleri:

Nanoağlar ve havalandırma sistemleri, nanoteknoloji ve havalandırma mühendisliği alanlarının birleşimini içerir. Bu sistemler, mikro ve nano boyutlu filtreler kullanarak hava kalitesini iyileştirir.

1.5.14. Nanotıbbi Hücre İmplantları:

Nanotıbbi hücre implantları, nanoteknoloji ve biyomedikal mühendislik alanlarının birleşimini içerir. Bu implantlar, hücre tabanlı tedavi ve rejeneratif tıp uygulamalarında kullanılır.

1.5.15. Organik Nanoyapılı Akıllı Tekstil Malzemeleri:

Organik nanoyapılı akıllı tekstil malzemeleri, nanoteknoloji ve tekstil mühendisliği alanlarının birleşimini içerir. Bu malzemeler, nano boyutlu sensör ve aktüatörleri içererek giyilebilir teknolojilerin geliştirilmesine katkı sağlar.

1.5.16. Nanoağlar ve Yangın İzleme Sistemleri:

Nanoağlar ve yangın izleme sistemleri, nanoteknoloji ve güvenlik sistemleri alanlarının birleşimini içerir. Bu sistemler, yangın durumlarını nano boyutlu sensörlerle izleyerek yangın güvenliği sağlar.

1.5.17. Nanotıbbi Üreme Yardımcı Teknolojiler:

Nanotıbbi üreme yardımcı teknolojiler, nanoteknoloji ve üreme tıbbi alanlarının birleşimini içerir. Bu teknolojiler, üreme konusundaki sorunları çözmek ve yardımcı üreme yöntemlerini optimize etmek amacıyla kullanılır.

1.5.18. Organik Nanoyapılı Elektrikli Araç Bataryaları:

Organik nanoyapılı elektrikli araç bataryaları, nanoteknoloji ve enerji depolama teknolojisinin birleşimini içerir. Bu bataryalar, nano boyutlu malzemeleri kullanarak elektrikli araçlarda daha yüksek enerji depolama kapasitesi sağlar.

1.5.19. Nanoağlar ve Tarım İzleme Sistemleri:

Nanoağlar ve tarım izleme sistemleri, nanoteknoloji ve tarım teknolojisinin birleşimini içerir. Bu sistemler, tarım alanlarında nano boyutlu sensörler kullanarak bitki sağlığını ve verimliliğini izler.

1.5.20. Nanotıbbi Kanser Hücresi Ayırma Cihazları:

Nanotıbbi kanser hücresi ayırma cihazları, nanoteknoloji ve kanser tanı teknolojisinin birleşimini içerir. Bu cihazlar, kan dolaşımındaki kanser hücrelerini tespit ederek erken teşhis ve takip imkanı sağlar.

1.5.21. Organik Nanoyapılı Biyosensör Chip'leri:

Organik nanoyapılı biyosensör chip'leri, nanoteknoloji ve biyosensör teknolojisinin birleşimini içerir. Bu chip'ler, özellikle tıbbi teşhis ve izleme uygulamalarında kullanılan nano boyutlu biyosensörleri içerir.

1.5.22. Nanoağlar ve Deprem İzleme Sistemleri:

Nanoağlar ve deprem izleme sistemleri, nanoteknoloji ve deprem mühendisliği alanlarının birleşimini içerir. Bu sistemler, nano boyutlu sensörlerle depremleri izleyerek deprem güvenliği sağlar.

1.5.23. Nanotıbbi Antibakteriyel Yüzey Kaplamaları:

Nanotıbbi antibakteriyel yüzey kaplamaları, nanoteknoloji ve tıbbi malzeme mühendisliği alanlarının birleşimini içerir. Bu kaplamalar, nano boyutlu antibakteriyel malzemelerle yüzeyleri kaplayarak enfeksiyon riskini azaltır.

1.5.24. Organik Nanoyapılı Biyosensör Dövmeler:

Organik nanoyapılı biyosensör dövmeler, nanoteknoloji ve biyosensör teknolojisinin birleşimini içerir. Bu dövmeler, cilt üzerine uygulanan nano boyutlu sensörlerle vücut fonksiyonlarını izler.

1.5.25. Nanoağlar ve Güneş Enerjisi İzleme Sistemleri:

Nanoağlar ve güneş enerjisi izleme sistemleri, nanoteknoloji ve güneş enerjisi teknolojisinin birleşimini içerir. Bu sistemler, nano boyutlu sensörlerle güneş panellerini izleyerek enerji verimliliğini artırır.

1.5.26. Nanotıbbi Nöral Arabirim Cihazları:

Nanotıbbi nöral arabirim cihazları, nanoteknoloji ve nörobilim alanlarının birleşimini içerir. Bu cihazlar, nano boyutlu elektrotlar ve sensörler kullanarak sinir sistemi ile etkileşim sağlar.

1.5.27. Organik Nanoyapılı DNA Tespit Sensörleri:

Organik nanoyapılı DNA tespit sensörleri, nanoteknoloji ve genetik analiz teknolojisinin birleşimini içerir. Bu sensörler, nano boyutlu özel prob ve sensörlerle DNA tespiti yapar.

1.5.28. Nanoağlar ve Hava Kirliliği İzleme Sistemleri:

Nanoağlar ve hava kirliliği izleme sistemleri, nanoteknoloji ve çevre mühendisliği alanlarının birleşimini içerir. Bu sistemler, nano boyutlu sensörlerle hava kirliliğini izleyerek çevre sağlığını değerlendirir.

1.5.29. Nanotıbbi Lensler:

Nanotıbbi lensler, nanoteknoloji ve tıbbi görüntüleme alanlarının birleşimini içerir. Bu lensler, nano boyutlu özel lens tasarımlarıyla hücresel düzeyde detaylı görüntüleme sağlar.

1.5.30. Organik Nanoyapılı Su Deterjanları:

Organik nanoyapılı su deterjanları, nanoteknoloji ve temizlik teknolojisinin birleşimini içerir. Bu deterjanlar, nano boyutlu temizlik partikülleri içerir ve suyu etkili bir şekilde temizler.

1.5.31. Nano Biyosensörler:

Nano biyosensörler, nanoteknoloji ve biyosensör teknolojisinin birleşimini içerir. Bu sensörler, biyolojik moleküllerin algılanmasında ve analizinde kullanılarak tıp ve biyoteknoloji alanında önemli uygulamalara sahiptir.

1.5.32. Organik Nanoplatformlar ve Görüntüleme Ajanları:

Organik nanoplatformlar ve görüntüleme ajanları, nanoteknoloji ile tasarlanmış ve organik moleküler yapılarla kaplanmış platformları içerir. Bu sistemler, tıbbi görüntüleme tekniklerinde kullanılarak hastalıkların teşhisi ve takibi için kullanılabilir.

1.5.33. Nanotıbbi Robotlar:

Nanotıbbi robotlar, nanoteknoloji ve organik moleküler yapıların birleşimini içerir. Bu robotlar, insan vücudu içinde belirli görevleri yerine getirmek üzere tasarlanmış mikro ve nano boyutlu makinelerdir. Bu alandaki çalışmalar, tıbbi müdahalelerin daha hassas ve etkili olmasını amaçlar.

1.5.34. Organik Nanoyapılı Yarıiletkenler:

Organik nanoyapılı yarıiletkenler, organik moleküler yapıların yarıiletken özelliklerle birleştirildiği nano boyutlu malzemeleri ifade eder. Bu malzemeler, elektronik cihazlarda kullanılarak daha esnek ve hafif ürünlerin üretilmesine olanak tanır.

1.5.35. Nanotıbbi Teşhis Cihazları:

Nanotıbbi teşhis cihazları, nanoteknoloji ve organik moleküler yapıların entegrasyonunu içerir. Bu cihazlar, hastalıkların erken teşhisi ve takibi için kullanılan duyarlı ve hızlı teşhis araçlarını ifade eder.

1.5.36. Organik Nanoyapılı Biyomateryaller:

Organik nanoyapılı biyomateryaller, nanoteknoloji ve organik kimyanın birleşimini içerir. Bu biyomateryaller, tıbbi implantlardan doku mühendisliğine kadar çeşitli uygulamalarda kullanılarak biyolojik uyumlulukları artırır.

1.5.37. Nanotıbbi Işınlama Tedavisi:

Nanotıbbi ışınlama tedavisi, nanoteknoloji ve organik moleküler yapıların birleşimiyle gerçekleşen bir tedavi yöntemini içerir. Bu yöntem, özellikle kanser hücrelerine yönelik hedefli ışın tedavilerini içerir.

1.5.38. Organik Nanoyapılı Antimikrobiyal Kaplamalar:

Organik nanoyapılı antimikrobiyal kaplamalar, nanoteknoloji ve organik moleküler yapıların birleşimini içerir. Bu kaplamalar, çeşitli yüzeylere uygulandığında mikroorganizmaların büyümesini engelleyerek hijyenik ortamların oluşturulmasına katkı sağlar.

1.5.39. Nanotıbbi Hücre Geliştirme:

Nanotıbbi hücre geliştirme, nanoteknoloji ve biyomedikal mühendislik alanlarının birleşimini içerir. Bu alandaki çalışmalar, hücrelerin daha etkili bir şekilde geliştirilmesini sağlayarak doku mühendisliği uygulamalarında kullanılabilir.

1.5.40. Organik Nanokompozit Gıda Ambalajı:

Organik nanokompozit gıda ambalajı, nanoteknoloji ve organik moleküler yapıların birleşimini içerir. Bu ambalajlar, gıdaların daha uzun süre taze kalmasını sağlayan özel kaplamalar içerir.

1.5.41. Nanoağlar ve Duyarga Ağları:

Nanoağlar ve duyarga ağları, nanoteknoloji ve ağ teknolojisinin birleşimini içerir. Bu sistemler, çevresel izleme, güvenlik ve endüstriyel uygulamalarda kullanılan özelleştirilebilir duyarga ağlarını ifade eder.

1.5.42. Nanotıbbi Doku Mühendisliği:

Nanotıbbi doku mühendisliği, nanoteknoloji ve biyomedikal mühendisliğin birleşimini içerir. Bu alandaki çalışmalar, yapay dokuların ve organların üretilmesini sağlayarak tıbbi tedavi ve replasman alanlarında önemli gelişmelere yol açabilir.

1.5.43. Organik Nanoyapılı Termal İzolasyon Malzemeleri:

Organik nanoyapılı termal izolasyon malzemeleri, organik moleküler yapıların nano boyutlu izolasyon malzemeleriyle birleştirilmesini içerir. Bu malzemeler, ısı yalıtımında kullanılarak enerji verimliliğini artırabilir.

1.5.44. Nanotıbbi Aşılar:

Nanotıbbi aşılar, nanoteknoloji ve aşı geliştirme alanlarının birleşimini içerir. Bu aşılar, özellikle mikroorganizmalara karşı daha etkili bağışıklık tepkileri oluşturmak için nano boyutlu taşıyıcı sistemleri içerir.

1.5.45. Organik Nanofotonik Devreler:

Organik nanofotonik devreler, organik moleküler yapıların nano boyutlu fotonik devrelerle entegrasyonunu içerir. Bu devreler, hızlı ve etkili veri iletimi için optik iletişim sistemlerinde kullanılabilir.

1.5.46. Nanotıbbi Robotik Protezler:

Nanotıbbi robotik protezler, nanoteknoloji ve protez teknolojisinin birleşimini içerir. Bu protezler, biyonik organlar ve protezlerin tasarımında kullanılarak vücut fonksiyonlarını geri kazandırmayı amaçlar.

1.5.47. Organik Nanoyapılı Biyosorbentler:

Organik nanoyapılı biyosorbentler, organik moleküler yapıların nano boyutlu absorbent malzemelerle birleştirilmesini içerir. Bu malzemeler, su arıtımında, ilaç temizliğinde ve çevresel uygulamalarda kullanılabilir.

1.5.48. Nano Tarım Gübrelere:

Nano tarım gübrelere, nanoteknoloji ve tarım alanlarının birleşimini içerir. Bu gübrelere, bitkilerin beslenmesini optimize ederek tarım verimliliğini artırabilir.

1.5.49. Organik Nanopartikül Tabanlı Gıda Zenginleştirme:

Organik nanopartikül tabanlı gıda zenginleştirme, organik moleküler yapıların nano boyutlu partiküllerle gıda ürünlerine entegrasyonunu içerir. Bu yöntem, gıdalara özel besin maddeleri ekleyerek besin değerini artırabilir.

1.5.50. Nanotıbbi Veri Depolama:

Nanotıbbi veri depolama, nanoteknoloji ve bilgi depolama teknolojisinin birleşimini içerir. Bu alandaki çalışmalar, biyomedikal verilerin depolanması ve yönetilmesinde kullanılan özel sistemleri içerir.

1.5.51. Organik Nanosensörler ve Diagnostik Cihazlar:

Organik nanosensörler ve diagnostik cihazlar, organik moleküler yapıların nano boyutlu sensörlerle entegrasyonunu içerir. Bu sistemler, çeşitli biyolojik analizler için kullanılacak duyarlı ve hızlı tanı cihazlarının geliştirilmesine olanak sağlar.

1.5.52. Nanoözellikli İlaç Taşıyıcı Sistemler:

Nanoözellikli ilaç taşıyıcı sistemler, nanoteknoloji ile tasarlanmış ve organik moleküler yapılarla kaplanmış taşıyıcı sistemleri içerir. Bu sistemler, ilaçların hedefli ve etkili bir şekilde taşınmasını sağlar, bu da tedavi süreçlerini optimize eder.

1.5.53. Organik Fotovoltaik Hücreler (OPV):

Organik fotovoltaik hücreler, organik moleküler yapıların kullanıldığı güneş hücrelerini ifade eder. Bu hücreler, organik malzemelerin güneş ışığını elektriğe dönüştürme yeteneklerini kullanarak enerji üretimini sağlar.

1.5.54. Nanoemülsiyonlar ve Kozmetik Uygulamalar:

Nanoemülsiyonlar, organik ve nano boyutlu yağ damlacıklarının sıvı içinde homojen dispersiyonunu ifade eder. Bu sistemler, kozmetik ürünlerde kullanılarak ürünlerin daha etkili ve kullanıcı dostu olmasını sağlar.

1.5.55. Organik Nanokatalitik Reaksiyonlar:

Organik nanokatalitik reaksiyonlar, organik kimyanın prensiplerini kullanarak nano boyutlu katalizörlerin etkileşimiyle gerçekleşen kimyasal reaksiyonları içerir. Bu, çeşitli endüstrilerde kullanılan organik sentezlerin hızlandırılmasına yöneliktir.

1.5.56. Nanotıbbi Sensörler ve İzleme Cihazları:

Nanotıbbi sensörler ve izleme cihazları, nanoteknoloji ve organik kimyanın birleşimini kullanarak biyomedikal uygulamalarda kullanılan sensör ve izleme sistemlerini içerir. Bu sistemler, hastalıkların teşhis ve tedavisi için kullanılabilir.

1.5.57. Nanotıbbi Terapötik Ajanlar:

Nanotıbbi terapötik ajanlar, nanoteknolojinin kullanıldığı ve organik moleküler yapıların terapötik amaçlar için entegre edildiği uygulamaları içerir. Bu ajanlar, özellikle kanser tedavisi gibi alanlarda kullanılabilir.

1.5.57. Organik Nanoelektronik Devreler:

Organik nanoelektronik devreler, organik moleküler yapıların entegrasyonu ile oluşturulan nano boyutlu elektronik devreleri ifade eder. Bu devreler, geleneksel silikon tabanlı devrelere alternatif olarak daha esnek ve hafif elektronik sistemlerin geliştirilmesine olanak tanır.

1.5.58. Organik Nanoelektronik:

Organik nanoelektronik, organik moleküler yapıların kullanıldığı nanoelektronik cihazları içerir. Bu cihazlar, geleneksel silikon tabanlı elektroniklere alternatif olarak daha esnek ve hafif elektronik bileşenlerin geliştirilmesini sağlar. Organik nanoelektronik, organik yarıiletkenler, transistörler ve diğer elektronik bileşenleri içerir.

1.5.59. Nano-ilaç Taşıyıcı Sistemler:

Nano-ilaç taşıyıcı sistemler, nanoteknoloji ve organik kimyanın birleşiminin sağlık sektöründeki uygulamalarını içerir. Bu sistemler, nano boyutlu taşıyıcılar aracılığıyla ilaçların hedeflenmiş ve etkili bir şekilde

teslimini sağlar. Bu sayede ilaçların yan etkileri azalır ve tedavi daha etkili hale gelir.

1.5.60. Organik Nanomaterial Sentezleri:

Organik nanomaterial sentezleri, organik kimyanın prensiplerini kullanarak nano boyutlu malzemelerin üretimini içerir. Organik sentez yöntemleri, belirli özelliklere sahip nanomalzemelerin üretilmesini sağlar. Bu malzemeler çeşitli endüstrilerde, özellikle nanotıp ve nanoelektronikte kullanılabilir.

1.5.61. Biyolojik Uygulamalarda Nanosensörler:

Biyolojik uygulamalarda nanosensörler, organik kimyanın tasarladığı özel sensör moleküllerinin nanoteknoloji tarafından üretilen yüzeylere entegre edilmesiyle oluşturulan sensör sistemlerini içerir. Bu sensörler, biyolojik analizlerde kullanılmak üzere tasarlanmıştır ve çeşitli hastalıkların teşhisinde etkili olabilir.

1.5.62. Nanobiyoteknoloji:

Nanobiyoteknoloji, nanoteknoloji ve biyoteknolojinin birleşimini ifade eder. Bu alan, nano boyutlu malzemelerin biyolojik sistemlerle etkileşimini inceleyerek yeni tedavi yöntemleri ve biyomedikal uygulamaların geliştirilmesine odaklanır. Nanobiyoteknoloji, genetik mühendislikten tıbbi görüntüleme teknolojilerine kadar geniş bir yelpazede çalışmalar içerir.

1.5.63. Nanolitografi ve Nanopatentler:

Nanolitografi, nano boyutlu desenlerin oluşturulmasında kullanılan bir tekniktir. Bu, organik moleküler yapıların belirli desenlere göre düzenlenmesini içerir. Nanopatentler, bu alanda yapılan buluşları ve gelişmeleri korumak amacıyla alınan patentleri ifade eder.

1.5.64. Nanoenerji Depolama ve Dönüşüm:

Nanoenerji depolama ve dönüşüm, nanoteknoloji ve organik kimyanın enerji depolama ve dönüşüm alanındaki uygulamalarını içerir. Nano boyutlu malzemeler, daha etkili enerji depolama sistemlerinin geliştirilmesine ve enerjinin farklı formlara dönüştürülmesine olanak tanır.

1.5.65. Nanotıbbi Uygulamalar:

Nanotıbbi uygulamalar, nanoteknolojinin tıp alanında kullanımını ifade eder. Bu uygulamalar, hastalıkların teşhisi, tedavisi ve izlenmesi için nano

boyutlu malzemelerin kullanımını içerir. Nano boyutlu ilaç taşıyıcıları, görüntüleme ajanları ve tedavi yöntemleri bu kapsamda yer alır.

1.5.66. Organik Nanoelektronik Cihazlar:

Organik nanoelektronik cihazlar, organik moleküler yapıların kullanıldığı nano boyutlu elektronik cihazları ifade eder. Bu cihazlar, daha esnek ve hafif elektronik bileşenlerin geliştirilmesine olanak sağlar.

1.5.67. Nanokataliz ve Organik Reaksiyonlar:

Nanokataliz, nano boyutlu katalizörlerin kullanıldığı organik reaksiyonları hızlandırmayı amaçlar. Bu, belirli kimyasal sentezlerin daha verimli ve seçici bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlar.

1.5.68. Organik Nanokompozit Malzemeler:

Organik nanokompozit malzemeler, organik moleküler yapıların nano boyutlu inorganik malzemelerle birleştirilmesiyle elde edilir. Bu malzemeler, özel özelliklere sahip dayanıklı ve hafif malzemelerin üretilmesini sağlar.

1.5.69. Nanolifler ve Tekstil Uygulamaları:

Nanolifler, nano boyutlu malzemelerin tekstil endüstrisinde kullanılmasını ifade eder. Bu malzemeler, tekstil ürünlerine özel özellikler ekleyerek daha dayanıklı ve işlevsel ürünlerin ortaya çıkmasına katkı sağlar.

2. SONUÇ

Nanoteknoloji ve organik kimyanın kucaklayıcı kollarında, bilim dünyası her geçen gün yeni ufuklara yürümekte ve bu iki disiplinin muazzam potansiyeli, birçok alanda devrim niteliğinde buluşlara öncülük etmektedir. Bu işbirliği, malzeme bilimi, tıp, enerji, elektronik ve daha pek çok alanda çeşitli yeniliklerin kapısını aralamıştır. Nanoteknoloji, malzemelerin nanometre ölçeğinde tasarlanması ve manipüle edilmesiyle, bir dizi uygulama alanında çığır açan gelişmelere imkan tanımaktadır. Karbon nanotüpler, grafen ve nano altın gibi nanomalzemeler, özellikle tıp alanında ilaç taşıyıcıları, görüntüleme cihazları ve hedefe yönlendirilebilen terapötik ajanlar gibi inovatif ürünlerin ortaya çıkmasına öncülük etmektedir.

Organik kimya ise karbon içeren bileşikler anlamak ve sentezlemek konusundaki derin bilgisiyle öne çıkar. Biyoorganik kimya, biyolojik sistemlerdeki organik moleküllerin karmaşıklığını çözümlenmekte ve bu moleküllerin sağlık alanında nasıl kullanılabileceğini keşfetmektedir. Sentetik organik kimya, ilaç endüstrisi ve malzeme bilimi gibi birçok sektörde kullanılan yeni bileşiklerin yaratılmasına öncülük eder. Bu disiplinlerin birleşimi, örneğin nanomalzemelerin biyolojik sistemlerle etkileşimini anlama ve biyotıp uygulamalarında kullanma konusunda önemli bir sinerji yaratmaktadır.

Bu alandaki çalışmalar, gelecekte insan sağlığını iyileştiren, enerji verimliliğini artıran, çevresel sürdürülebilirliği destekleyen ve daha geniş bir teknolojik vizyonu mümkün kılan çözümler sunma potansiyeline sahiptir. Nanoteknoloji ve organik kimyanın birlikte ilerlemesi, bilim ve teknoloji dünyasını daha güçlü, daha etkili ve daha sorumlu bir geleceğe taşıyacak büyük bir adımdır.

3. KAYNAKLAR

- Marangoz, O., & Yavuz, O. Nano-drug delivery systems and their toxicological assessment. *Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology*, 77(4), 509-526.
- Schiek, M., Balzer, F., Al-Shamery, K., Brewer, J. R., Lützen, A., & Rubahn, H. G. (2008). Organic molecular nanotechnology. *small*, 4(2), 176-181.
- Rodygin, K. S., Werner, G., Kucherov, F. A., & Ananikov, V. P. (2016). Calcium carbide: A unique reagent for organic synthesis and nanotechnology. *Chemistry—An Asian Journal*, 11(7), 965-976.
- Chen, Y., & Shi, J. (2016). Chemistry of mesoporous organosilica in nanotechnology: molecularly organic–inorganic hybridization into frameworks. *Advanced Materials*, 28(17), 3235-3272.
- Grimsdale, A. C., & Müllen, K. (2005). The chemistry of organic nanomaterials. *Angewandte Chemie International Edition*, 44(35), 5592-5629.
- Whitesides, G. M. (2005). Nanoscience, nanotechnology, and chemistry. *Small*, 1(2), 172-179.

Biyoaktif Bileşiklerin Elektrospinning Yöntemi ile Nanoenkapsülasyonu

Saadet Çeliközlü¹

Özet

Elektrospinning, yüksek voltajlı bir güç kaynağı kullanarak mikrometrenin altından nanometreye kadar çaplara sahip sürekli nano ölçekli fiberler üretmek için kullanılan bir işlemdir. Elektrospun nanofiberler yüksek gözeneklilik, küçük çap, mükemmel gözenek ara bağlantısı ve yüksek yüzey/hacim oranı gibi olağanüstü özelliklerinden dolayı büyük ilgi görmüştür. Nanofiberlerin yararlı özellikleri nedeniyle, pek çok sentetik ve doğal polimer, filtreleme ve ısı yalıtımı, koruyucu giysiler, sensörler, iletken cihazlar, yara örtüleri, doku iskeleleri gibi çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır.

Enkapsülasyon teknolojisi ise gıda, ilaç ve kozmetik endüstrilerinde biyoaktif bileşenlerin (aromatik yağlar, vitaminler, bitkisel sekonder metabolitler, nutrasetikler, probiyotikler) uygun duvar malzemeleri kullanılarak kaplanmasına yönelik etkili bir stratejidir.

Bu çalışma, farklı biyoaktif bileşenlerin nanokapsülasyonu için nanotaşıyıcıların elektrospinning bazlı imalatındaki son gelişmelere genel bir bakış sunacaktır. Elektrospinning yaklaşımının ana ilkeleri, enstrümantal kurulumu, fiber özelliklerini etkileyen önemli proses parametreleri ele alınmaktadır. Ayrıca, çeşitli polimerler/biyopolimerler tarafından ve farklı elektroçğirme teknikleri kullanılarak üretilen biyoaktif yüklü elektroçğirme nanolifleri üzerine yapılan son çalışmalardan örnekler sunulmuştur.

1. Giriş

Nanoteknoloji, 100 nm altındaki atomik ya da moleküler seviyedeki olayların kontrolünü sağlayan uygulamalı bilim ve teknolojidir. Nanoteknolojideki son gelişmeler, malzemelerin ve cihazların nano ölçekte üretilmesine olanak sağladı. Nano boyutlu malzemeler, dökme malzemelerle karşılaştı-

1 Dr. Öğr., Kütahya Dumlupınar Üniversitesi, Altıntaş Meslek Yüksekokulu, Gıda İşleme Bölümü, Altıntaş, Kütahya, Türkiye. saadet.celikozlu@dpu.edu.tr ORCID ID: 0000-0001-9825-6458

rıldığında çok üstün mekanik özelliklere sahiptirler. Özellikler nanofiberler, geleneksel liflerle karşılaştırıldığında son derece yüksek yüzey alanı/hacim oranı, düşük yoğunluk, yüksek gözenek hacmi, küçük gözenek boyutu, üstün sertlik ve çekme mukavemeti gibi benzersiz özellikler göstermektedirler. Nanofiberler doku mühendisliği, filtre ortamı, kompozitlerde takviye, mikro/nano-elektro-mekanik sistemler, çevre bilimleri ve koruyucu giysi üretimi gibi çok çeşitli uygulamalarda kullanılmaktadır (Sahoo, vd, 2021).

Elektrospinning, bir polimer çözeltisinin bir elektrik alanının etkisi altında ince bir jet halinde dağıtıldığı ve birkaç mikrometreden birkaç yüz nanometreye kadar çaplara sahip ultra ince fiberlerin üretildiği basit ve düşük maliyetli bir yöntemdir. Nanofiberlerin yararlı özellikleri nedeniyle, pek çok sentetik ve doğal polimer, filtreleme, koruyucu giysiler, sensörler, iletken cihazlar, yara örtüleri, doku iskeleleri ve ısı yalıtımı gibi çeşitli uygulamalarda kullanılmak üzere elektrospinning yöntemi ile eğirilmektedir (SalehHudin, vd., 2018)

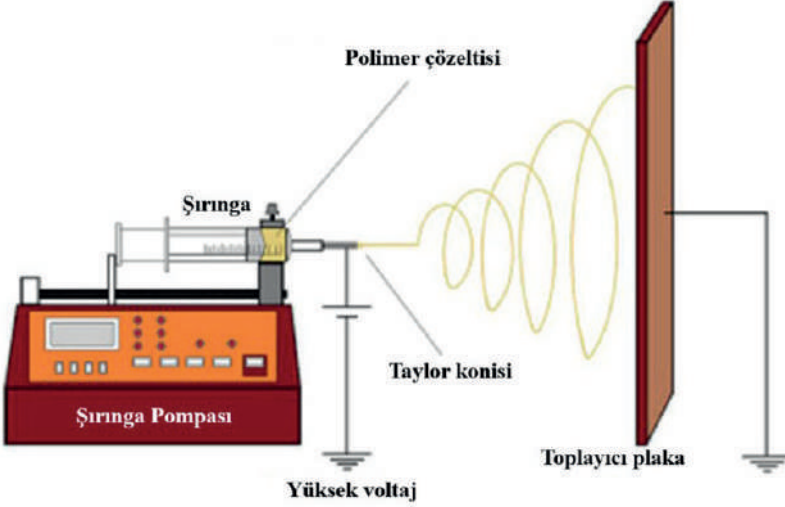
2. Elektrospinning Metodu

Elektrospinning prosesinde, yüksek voltajlı bir güç kaynağı kullanılarak bir polimer çözeltisi şarj edilir ve hacim besleme hızı bir kılcal pompa kullanılarak kontrol edilir. Elektrik alanı, itici elektrik kuvvetinin polimer çözeltisinin yüzey gerilimini yendiği kritik bir değere ulaştığında, polimer çözeltisi bir toplayıcıya püskürtülür. Çözelti jeti, toplayıcıya doğru giderken çözücünün hızlı buharlaşması nedeniyle katılaştır ve bir toplayıcının üzerinde biriktirilir (Rieger, Birch ve Schiffman, 2016; Zhao ve diğerleri, 2018).

Basit bir sıradan elektrospinning düzeni dört ana unsurdan oluşur (Tampau, González-Martínez & Chiralt, 2018).

1. Güçlü bir elektrik alanı; Elektrotun biri polimer çözeltisini içeren şırınganın iğnesine, diğeri topraklanmış toplayıcıya bağlanır.
2. Polimer solüsyonunu beslemek için bir şırınga pompası (akış kontrol pompası)
3. Polimer solüsyonunu depolamak için düz uçlu metal iğneye sahip bir şırınga
4. Farklı geometrilerde sunulan elektrikli olarak iletken bir toplayıcı (hedef)

Şekil 1’de elektrospinning yönteminin şematik tasarımı verilmiştir.



Şekil 1. Elektrospinning yönteminin şematik gösterimi (Islam, vd., 2019)

Elektrospun lifli yapılar üretilirken, polimer çözeltisi veya eriyik ilk önce güçlü bir elektrik potansiyeline ($\sim 1\text{--}30\text{ kV}$) maruz bırakılır ve bu, polimer çözeltisinin yüksek düzeyde elektrikleşmiş damlalarının oluşmasına yol açar. Bu damlalar, elektrik yükleri yoluyla “Taylor konisi” olarak adlandırılan konik bir düzen halinde yeniden şekillendirilir (Hemamalini & Dev, 2017). Yüksek voltaj uygulanmış polimer jeti, elektrik kuvvetinin polimer çözeltisinin yüzey gerilimini aştığı kritik voltajda ortaya çıkar (Soleimanifar, Jafari ve Assadpour, 2020). Daha sonra yüklü jetin bir karşı elektrota (toplayıcı) doğru hareket ettirilmesiyle çözücü buharlaşır ve kalan nanolifler toplayıcıda toplanır. (Garg & Bowlin, 2011).

Elektroğirmenin temel avantajları arasında (i) çeşitli polimerleri işleyebilme yeteneği; (ii) mikron altı çaplara sahip fiber üretimi; (iii) taşınabilir sistemlerin mevcut olması ve; (iv) 3 boyutlu bir lifli yapının oluşturulması sayılabilir (Zare, vd., 2021).

Elektrospinning tekniği ile nanofiber üretimini etkileyen birçok parametre bulunmaktadır. Bu parametreler Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Elektrospinning etkinliğini ve fiber morfolojisini etkileyen parametreler:

Parametre	Elektrospun fiber morfolojisine etkisi	Kaynak
Çözelti Parametreleri	Polimer konsantrasyonu	Greiner & Wendorff 2007
	1- Düşük konsantrasyonda, yüklü jetler moleküller arası çekimlerini kaybeder ve böylece Taylor konisinden damlacıklara ayrılır. Boncuklanma artar. 2-Yüksek konsantrasyonda, çözeltinin viskozitesi artar, elektroegirme güçleşir. Lif çapı artar.	
	Çözücü tipi/ uçuculuğu	Nair & Mathew, 2017
	1- Polimerin tamamen çözünmesi için genellikle iyi bir çözücü gerekir. 2- Yüksek derecede uçucu solventler (örn. aseton) iğnenin tıkanmasına yol açabilir.	
	Moleküler ağırlık	Neo, vd., 2013
	1- Çözeltinin molekül ağırlığının azalması daha fazla boncuk oluşumuna yol açar. 2- Molekül ağırlığının artması, pürüzsüz lif oluşumunu sağlar.	
	Viskozite	Neo, Ray & Perera, 2018
	1- Viskozite düşükse, jet yörüngesi sırasında yüzey gerilimi nedeniyle lifler parçalanır, boncuklu yapı oluşur. 2- Viskozite yüksekse daha büyük viskoelastik kuvvetler, kırılma mekanizmasını engeller. Böylece çözelti, sürekli bir jet şeklinde topraklanmış hedefe doğru ilerler ve nanofiberler oluşur. 3- Çok yüksek viskozite elektroegirme güçleşir.	
	Yüzey gerilimi	Islam, vd., 2019
	1- Düşük yüzey geriliminde, polimerler ve çözücü molekülleri arasında daha büyük bir etkileşim vardır, boncuksuz fiber oluşur. 2- Yüksek yüzey geriliminde çözücü molekülleri, tek bir yapıda bir araya gelme eğilimi gösterir, boncuklu yapı oluşur.	
	Elektriksel iletkenlik	Li, vd., 2018
	1- Yüksek elektrik iletkenliğine sahip çözelti ile daha yüksek yük taşıma kabiliyetine sahip bir jet oluşur. Bu da daha güçlü elektrostatik kuvvetlere yol açar ve küçük çaplı boncuksuz nanofiberler üretilir.	

İşlem Parametreleri	Volтаж	1- Yüksek voltaj ile, çözelti jetinde daha yüksek elektrostatik itici kuvvetler oluşur, küçük çaplı nanofiberler üretilir. 2- Çok yüksek elektrik voltaj ile daha fazla polimer püskürmesi veya daha büyük kütle akışı nedeniyle büyük çaplı nanofiberler oluşur.	Tang, vd., 2016
	İğne ucu ile toplayıcı arasındaki mesafe	1- Uzun mesafe ile daha yüksek gerilme ve uzama süresi sebebiyle ince çaplı ve boncuksuz nanofiberler oluşur. 2- Kısa mesafe ile daha güçlü bir elektrostatik alan oluşur ve jet kararsızlığı sonucu boncuklu lifler oluşur.	Alehosseini, vd., 2018
	İğne deliğinin çapı	1- İğne deliğinin çapı azaldıkça, üretilen nanofiberlerin çapı da düşer. İğne deliğinin çapı, dışarı çıkan polimer çözeltisinin miktarını, dolayısıyla oluşan damlanın boyutunu ve pompanın çözeltiyi dışarıya itmek için ihtiyaç duyduğu basınç veya kuvvet miktarını etkiler.	SalehHudin, vd., 2018
	Çözelti akış hızı	1- Çok düşük akış hızında elektroçürme işlemi gerçekleşemez. 2- Çok yüksek akış hızında çözelti tam olarak buharlaşamaz, boncuklu ve büyük çaplı lifler oluşur.	Rodoplu & Mutlu, 2012
	Toplayıcı türü	Toplayıcı yeterince iletken değilse, yüklü jetler hızlı bir şekilde toplayıcıda toplanır, biriken lif miktarı azalır ve boncuklu lifler oluşur.	Ibrahim & Klingner, 2020
Ortam Parametreleri	Sıcaklık	Düşük sıcaklıkta çözücünün yavaş buharlaşması ve jet katılaşmasının yavaş olması ile, elektrospinning jetinde daha uzun bir gerilme ve uzama prosesi gerçekleşir. Yüksek sıcaklıkta çözelti viskozitesi azalır ve ince lif oluşur.	Van-Pham, vd., 2020
	Bağıl Nem	Yüksek nem, lif çapını artırır ve liflerde gözenekler oluşmasına neden olur. Çok düşük nem, Çözücünün buharlaşma oranını artırarak kararsızlığa neden olur.	Ibrahim & Klingner, 2020

3. Elektrospon Nanofiberlerin Karakterizasyonu

Elektrosponning yöntemi ile elde edilen nanofiberlerin karakterizasyonu farklı açılardan yapılmaktadır. Karakterizasyon için kullanılan yöntemler Tablo 2' de verilmiştir.

Tablo 2. Elektrospon nanofiberlerin karakterizasyonunda kullanılan yöntemler

	Parametreler	Yöntem-Cihaz
Fizikokimyasal karakterizasyon	- Nanofiberlerin lif çapı	Taramalı elektron mikroskobu (SEM)
	- Çap dağılımı	Geçirimli elektron mikroskobu (TEM)
	- Lif yönelimi	Alan emisyonlu taramalı elektron mikroskobu (FE-SEM)
	- Lif morfolojisi	Atomik kuvvet mikroskobu (AFM)
	- Kristallik	X-ışını kırınımı (XRD)
	- Yüzeysel Özellikleri	Temas açısı ölçümleri
Mekanik özellikler	- Çekme mukavemeti	Doku analiz cihazı
	- Kopma uzaması	Optik gerilim ölçer.
	- Tokluk	
	- Sertlik	
	- Elastisite modülü	
Biyoaktivite ve etkileşimler	- Moleküler yapı	Fourier dönüşümü kızılötesi (FTIR) spektroskopisi
	- Moleküller arası etkileşimler	Raman spektroskopisi
	- Molekül içi etkileşimler	Nükleer manyetik rezonans (NMR) spektroskopisi
	- Kristal durumu	X-ışını kırınımı (XRD)
	- Termal özellikler (erime noktası, kriyatleşme noktası, camsı geçiş)	Diferansiyel taramalı kalorimetre (DSG)
	- Termal stabilite	Termo gravimetrik analiz cihazı (TGA)
	- Nanofiber ağlarının hava ve buhar taşıma özellikleri	Dinamik nem buharı geçirgenlik hücresi (DMPC)
Diğer karakterizasyon yöntemleri	- Naofiberlerdeki aktif farmasötik bileşen miktarı	UV spektrofotometri
	- Aktif farmasötik bileşenlerin nanofiberlerden salınma mekanizmaları	Yüksek Performans sıvı kromatografisi (HPLC)
	- Stabilite çalışmaları	Sıvı kromatografisi-kütle spektroskopisi (LC-MS)

4. Enkapsülasyon

Enkapsülasyon teknolojisi gıda, ilaç ve kozmetik endüstrilerinde biyoaktif bileşenlerin (aromatik yağlar, vitaminler, bitkisel sekonder metabolitler,

nutrasetikler, probiyotikler) uygun duvar malzemeleri kullanılarak kaplanmasına yönelik etkili bir stratejidir. Bu teknik, yüklü biyoaktif bileşenlerin işlem ve depolama sırasında çözünürlüğünü, işlevselliğini ve biyoyararlanımını artırır (Rostamabadi, vd., 2020).

Biyoaktif bileşikler pH'a, ışığa, oksijene ve ısıya duyarlıdır ve bu da düşük biyoyararlanım ve biyoaktiviteye neden olur. Ancak polimerik bariyer, biyoaktif bileşikleri sırasıyla midede ve ince bağırsakta asidik ve alkali koşullar altında oksidasyona karşı korur (Naji-Tabasi, Razavi & Mehdiatabar, 2017). Kapsülleme sistemleri özellikle oksijen, ışık ve sıcaklık gibi zorlu çevre koşullarına karşı polimerik bir bariyer sağlar (Rezaei, Fathi & Jafari, 2019). Parçacıkların boyutunun küçültülmesi, yüzey/hacim oranında önemli bir artışa yol açar; bu da daha yüksek çözünürlük ve biyoaktivite, artan stabilite ve hücresel alım, gelişmiş biyoyararlanım, kimyasal reaktivite ve aktif bileşiğin kontrollü salınımı gibi farklı fiziksel-kimyasal ve biyolojik özellikleri sağlar (Mozafari, vd., 2006).

Birçok biyoaktif bileşiğin, özellikle de sulu ortamdaki aroma verici maddelerin düşük çözünürlüğü ve biyoyararlanımının az olması nedeniyle, bu gibi hassas bileşikler hapsedmek ve korumak için kullanılan en etkili kapsülleme yöntemlerinden biri elektrospinning işlemidir (Rezaeina, Emadzadeh & Ghorani, 2020). Biyoaktif bileşen, uygun polimer ve çözücü ile bir çözelti oluşturulur. Bu çözelti elektrospinning işlemine tabi tutulur. Elektroçirgeme esnasında oluşan fiberlere biyoaktif bileşenler hapsedilmiş olur. Çalışmaların çoğunda polimer matrislere katılan biyoaktif bileşiklerin işlevselliğini koruduğu gözlenmiştir (Fonseca, vd., 2019).

Biyoaktif dağıtımda kullanılan geleneksel tekniklerle karşılaştırıldığında, elektrospinning yaklaşımı yüksek esneklik, kullanım kolaylığı, maliyet etkinliği, yüksek yükleme kapasitesi, yüksek kapsülleme verimliliği, oda sıcaklığında uygulanabilirliği ve farklı biyoaktiflerin aynı anda yüklenebilmesi gibi avantajlar taşır. (Ding ve diğerleri, 2019; Bahrami, vd., 2019; Garavand, vd., 2019). Ayrıca, elektrospinning yaklaşımıyla üretilen nanofiberler, yüksek yüzey/hacim oranı, büyük gözeneklilik, kontrol edilebilir mekanik özellikler ve ayrıca değiştirilebilir morfolojiler gibi benzersiz özellikler göstermektedir (Taheri & Jafari , 2019).

Enkapsülasyonda, duvar malzemesi olarak doğal veya sentetik polimerlerden yararlanılmaktadır. Sentetik polimerlerin elektroçirmesi üzerine yapılan çalışmaların çoğu, bunların ilaç ve gıda endüstrilerindeki uygulamalarını araştırmak için yapılmıştır. Polyester gibi sentetik polimerler zayıf mekanik özelliklere sahiptir. Günümüzde hem bu nedenlerden hem de biyouyumluluk, biyolojik olarak parçalanabilirlik ve düşük maliyet özellikleri

nedeniyle polisakkaritler ve proteinler gibi biyopolimerler üzerine geniş araştırmalar yapılmaktadır (Zhong, vd., 2018).

Bitkisel sakızlar ve müsilaj gibi doğal hidrofilik biyopolimerler, bulunabilirlik, biyolojik olarak parçalanma potansiyeli ve yüksek hidrasyon kapasitesi gibi özelliklere sahip olmaları nedeniyle nanofiberlerin üretiminde kullanılmaktadır. Esas olarak bitkilerde bulunan bu polimerler, suda yüksek oranda çözünür polisakkaritlere sahiptir. Sentetik polimerlerle rekabet eden doğal hidrofilik polimerler, düşük maliyetleri, toksik olmamaları ve kimyasal olarak değiştirilebilmeleri nedeniyle ideal malzemeler olarak kabul edilir (de Campo, vd., 2017).

5. Biyoaktif Bileşenlerin Elektrosinning Yöntemi ile Enkapsülasyonuna Dair Yapılan Çalışmalardan Örnekler

Son yıllarda, biyoaktif bileşenlerin elektrosinning yöntemi ile kapsüllenmesine dair yapılmış çalışmalar ve bu çalışmalarda kullanılan polimerler, çözücüler, elektrosinning parametreleri, biyoaktif özellikleri tablo halinde sunulmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Biyoaktif bileşenlerin elektrospinning yöntemi ile kapsüllemesine dair yapılmış çalışmalar

Kapsüllenen Biyoaktif Bileşen	Polimer	Çözücü	Nanofiber karakterizasyonu	Sonuçlar	Kaynak
Yeşil kakule esansiyel yağı (16, 32, 64 mg/ml polimer çözeltisi)	Chia tohumu müsiliği/ Polivinil alkol (PVA) (40:60)	Su/aseton (7:3)	- Nanofiber morfolojisi-SEM - Moleküler yapı-FTIR-NMR - Antioksidan aktivite-DPPH - Antibakteriyel aktivite (<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i>)	Chia tohumu müsiliği/PVA polimerlerinden elde edilen nanofiberler antibakteriyel ve antioksidan özellikler göstermezken, yeşil kakule esansiyel yağ eklenmesiyle bu özellikleri gösterir hale gelmişlerdir.	Denghani, vd., 2020
Karvakrol (%20, 30 veya 40, v/v)	Çözünür patates nişastası	Formik asit/su (3:1)	- Nanofiber morfolojisi-SEM - Termal stabilite-TGA - Moleküler yapı- FTIR - Kristallik-XRD - Mekanik özellikler - Antioksidan aktivite-ABTS - Antibakteriyel aktivite (<i>L. monocytogenes</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i>)	Karvakrol yüklü nişasta nanofiberleri, raf ömrünü uzatmak ve gıda ürünlerinin güvenliğini sağlamak için aktif gıda paketeleme sistemleri gibi uygulamalarda faydalı olabilecek mükemmel antioksidan ve antimikrobiyal aktivite sergilemiştir.	Fonseca, vd., 2019
Bergamot esansiyel yağı (%3, v/v) (Tween 20 (%1) ile emülsifiye edildi.)	<i>Lallemantia royleana</i> tohumu sakızı (%5) / PVA (%10) (5:5, 6:4, 7:3, 8:2 ve 9:1 h/h)	Su	- Nanofiber morfolojisi-FESEM - Nanofiber matların yüzey topografyası-AFM - Kimyasal etkileşimler-FTIR - Termal stabilite-DSC - İslama testi - Kapsülleme verimliliği ve yüklenme kapasitesi - In vitro salım çalışması	Çalışmada bergamot esansiyel yağı ile yüklü <i>Lallemantia royleana</i> tohumu sakızı ile hızlı çözünen nanofiber matlar üretilmiştir. Aroma maddelerinin hızlı salınımı sağlayan bu sistem, gıda sistemlerinde lezzetin artırılmasına yönelik yeni bir strateji olarak düşünülmüştür. Ayrıca aroma bileşiklerini koruyacak ve suda çözünürlüğü zayıf olan bileşenlerin, özellikle uçucu bileşiklerin ve aroma maddelerinin kullanımındaki sınırlamanın üstesinden gelecektir.	Rezaeinia, Emadzadeh & Ghorani, 2020
A vitamini (%10, %20 ve %30 w:w) (Tween 80 (%1w/v) ile emülsifiye edildi.)	Tere tohumu müsiliği (%30) / PVA (%5) (60:40)	Su/aseton (70:30)	- Nanofiber morfolojisi-SEM - Kapsülleme verimliliği ve yüklenme kapasitesi - Kimyasal etkileşimler-FTIR - Kristallik-XRD - Termal stabilite-TGA - In vitro salım çalışması	A vitamini simüle edilmiş mide sıvılarında düşük salınım oranı göstermiştir. Çalışmada üretilen A vitamini taşıyan nanofiberin, gıda biyoaktiflerinin asidik koşullarda stabilitesini arttırmak için uygun taşıyıcılar olduğu belirlenmiştir.	Fahami & Fathi, 2018

Tablo 3. Devam

Kapsüllenen Biyoaktif Bileşen	Polimer	Çözücü	Nanofiber karakterizasyonu	Sonuçlar	Kaynak
α -tokoferol (E vitamini) / β -siklodekstrin kompleksi	Polikaprolakton (PCL)	Formik asit:asetik asit (1:3, h/h)	<ul style="list-style-type: none"> - Nanofiber morfolojisi-SEM - Fiber çap dağılımı-AFD - Termal analiz-TGA - Antioksidan aktivite-DPPH - Fotostabilite-in vitro salım testi 	Çalışmada ilaçların siklodekstrinlerini elektrospun nanofiberlerle birleştirerek, ilaç taşıyıcı sistemler için bir alternatif oluşturmak için yapılmıştır. PCL/ α -tokoferol/ β -siklodekstrin kompleksi nanofiberler, daha yüksek oksidatif stabilitesi ve daha güçlü fotostabilitesi sağlayan siklodekstrin kompleksinin varlığı nedeniyle PCL/ α -tokoferol nanofiberlerden üstündür. Sonuç olarak bu nanofiberlerin az çözünen ilaçların topikal uygulaması için alternatif bir materyal olduğu belirtilmiştir.	Aytrac & Uyar 2016
Sinamik aldehit (%10, 20, 30 ve 40)	Zein (%13)	Etanol (%80)	<ul style="list-style-type: none"> - Nanofiber morfolojisi-SEM - Kapsülleme verimliliği ve yüklenme kapasitesi - Kimyasal etkileşimler-FTIR - Termal stabilite-TGA, DSC - Antioksidan aktivite-DPPH - İlaç salınım çalışması ve kinetik modelleme - Antibakteriyel aktivite (<i>E. coli</i>, <i>S. aureus</i>) 	Nanofiberler için Zein nanofiberleri, sosislerdeki nitrin azaltılması için kullanılmış ve 120 ppm nitrin içeriği numuneye karşılaştırıldığında sosislerin rengi, doku profili ve duyuşsal özellikleri üzerinde olumsuz bir etki göstermemiştir. Bu makalenin sonuçları, zein nanofiberlerindeki kapsüllemiş sinamik aldehitin sosislerdeki nitrinle alternatif olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur.	Karim, Fathi & Soleimani-Zad, 2021
<i>Lepidium sativum</i> L. tohumu etanol ekstraktı (%0,3, 0,6 ve 1, a/h (PVA))	PVA (%10)		<ul style="list-style-type: none"> - Nanofiber morfolojisi-SEM - Kimyasal etkileşimler-FTIR - Nanofiber şişme oranı - In vitro hidrolitik bozunma - In vitro biyo değerlendirme testleri (Yara tedavisi için) 	Çalışmada <i>Lepidium sativum</i> L. tohum ekstraktı yüklü PVA nanofiberlerin yara iyileştirici etkisi araştırılmıştır. <i>Lepidium sativum</i> L. tohum ekstraktı nanofibröz yara pansumanları için ideal adaylardır. <i>Lepidium sativum</i> L. tohum ekstraktının potansiyel antioksidan aktiviteye sahip fenolik asit ve flavonoid içerikleri, üretilen nanofiberleri yara iyileştirici pansuman için uygun hale getirmiştir.	Amer, vd., 2022
Gallik asit (%10)	Mercimek unu / PEO (%3,5) (Emülsiyon için %2 oranında Tween 80 ilave edildi.)	Distile su	<ul style="list-style-type: none"> - Nanofiber morfolojisi-FESEM - Toplam fenolik madde içeriği-Uv spektrofotometre - Antioksidan aktivite-DPPH - Çözelti reolojik özellikleri ve elektriksel iletkenlik 	Çalışmada, gallik asit yüklü mercimek unu bazlı elektrospun nanofibrin aktif ambalaj malzemesi olarak kullanılmasıyla cevazın oksidatif stabilitesinin artırılması amaçlanmıştır. Sonuçta, oksidasyona hassas gıdaların ambalajlanmasında güvenle kullanılabilir bir nanofiber malzeme elde edilmiştir.	Aydoğdu, vd., 2019

Tablo 3. Devam

Kapsüllenen Biyoaktif Bileşen	Polimer	Çözücü	Nanofiber karakterizasyonu	Sonuçlar	Kaynak
<i>Ziziphora clinopodioides</i> esansiyel yağı (0,25 ve 0,75 ml/100 ml polimer) ve susam yağı (0,75 ml/100 ml polimer) (ayrı nanofiberlerde)	Kitosan (4 g/100 ml) / kerten tohumu müsilajı (12 g/100 ml, %2,5'lik)	Etanol (%50), asetik asit (%45), deiyonize su (%5)	<ul style="list-style-type: none"> - Fiziksel-mekanik özellikler (Nanofiberlerin çekme mukavemeti, delinme kuvveti, delinme deformasyonu, su buharı iletim hızı, su buharı geçirgenliği, şişme indeksi) - Kimyasal etkileşimler-FTIR - Kapsülleme verimliliği - İn vitro salınım çalışması - Antioksidan aktivite-DPPH - Antibakteriyel aktivite (<i>S. aureus</i>, <i>L. monocytogenes</i>, <i>S. typhimurium</i>, <i>E. coli</i>) 	Mevcut çalışmanın amacı, <i>Ziziphora clinopodioides</i> esansiyel yağı ile susam yağı ve kerten tohumu müsilajı nanofiberlerinin fiziksel, mekanik, yapısal, morfolojik, antioksidan ve antimikrobiyal özelliklerini değerlendirmektir. Çalışma sonuçları, elektrospünme yöntemi kullanılarak hazırlanan kitosan/kerten tohumu müsilajı nanofiberlerinin, gıda paketlenme alanında <i>Ziziphora clinopodioides</i> esansiyel yağı ve susam yağının kapsüllemesi ve ayrıca bunların sürekliliğini için potansiyel uygulamalara sahip olduğunu göstermektedir.	Karami, vd., 2021
<i>Mentha longifolia</i> L. esansiyel yağı (%0.5, %1 ve %2)	Karboksümetil selüloz (%2) / jelatin (%10)	Etanol (%50), asetik asit (%45), deiyonize su (%5)	<ul style="list-style-type: none"> - Antioksidan aktivite-DPPH - Antibakteriyel aktivite (<i>S. aureus</i>, <i>L. monocytogenes</i>, <i>S. typhimurium</i>, <i>E. coli</i>, <i>B. cereus</i>, <i>B. subtilis</i>) - Kapsülleme verimliliği - İn vitro salınım çalışması - Fiziksel-mekanik özellikler (Nanofiberlerin çekme mukavemeti, delinme kuvveti, delinme deformasyonu, su buharı iletim hızı, su buharı geçirgenliği, şişme indeksi) - Renk parametreleri (<i>L. a, b</i>) - Nanofiber morfolojisi-SEM - Yüzey pürüzlülüğü-AFM - Termal stabilite-TGA 	Çalışmada, soyulmuş dev tatlı su karidesinin aktif ambalajlanması için <i>Mentha longifolia</i> L. esansiyel yağı içeren elektrospon karboksümetil selüloz-jelatin nanofiberli filmler üretilmiştir. Özellikler %2 <i>Mentha longifolia</i> L. esansiyel yağı içeren nanofiberli filmler ile paketlenmiş karidesler, 12 ve 14 günlük çalışma süresi boyunca koku, renk, doku, tat ve toplam kabul açısından önemli ölçüde en yüksek duyuşsal puanlara sahip olmuştur.	Shahbazi, vd., 2021
Kekik esansiyel yağı (%1, %2, %3 v/w)	Patates nişastası (%50)	Formik asit (%75)	<ul style="list-style-type: none"> - Nanofiber morfolojisi-SEM - Fonksiyonel gruplar-FTIR - Termal özellikler-TGA - Kapsülleme verimliliği - Antioksidan aktivitesi-DPPH 	Nişasta nanofiberleri, FTIR spektrumu ve TGA analiziyle birlikte, kekik yağının fenolik bileşiklerinin güçlü bir şekilde korunduğunu gösteren yüksek kapsülleme verimliliği göstermiştir. Üretilen elektrospon nanofiberler yüksek antioksidan aktiviteye sahiptir. Nişasta/kekik yağı nanofiberleri gıda ürünleri veya gıda ambalajlarında uygulanabilir.	Fonseca, vd., 2020

Tablo 3. Devamı

Kapsüllenen Biyoaktif Bileşen	Polimer	Çözücü	Nanofiber karakterizasyonu	Sonuçlar	Kaynak
Gallik asit/siklodekstrin (1:1)	Poli laktik asit (PLA)	Diklorometan/dimetilformamid (7:3)	<ul style="list-style-type: none"> - Termal özellikler-TGA - Molar oranın değerlendirilmesi-NMR - Nanofiber morfolojisi-SEM - Çözelti viskozitesi ve elektriksel iletkenlik - Antioksidan aktivite-DPPH 	Çalışmada, gallik asitin PLA/gallik asit/siklodekstrin kompleksi içeren nanofiberleri ve PLA/gallik asit nanofiberlerinden salınım çalışmaları su, %10 etanol ve %95 etanol içerisinde gerçekleştirilmiştir. Gallik asitin PLA nanofiberine dahil edilmesi durumunda elektrosponning işleminin gallik asitin antioksidan aktivitesi üzerinde olumsuz bir etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir.	Aytaç, vd., 2016
Üzüm çekirdeği ekstraktı (%20)	Çavdar unu ve peynir altı suyu protein konsantrisi (%4) / Polietilen oksit (PEO) (%2) (Emülsiyon için %2 oranında Tween 80 ilave edildi.)	Distile su	<ul style="list-style-type: none"> - Nanofiber morfolojisi-SEM - Su buharı geçirgenliği - X ışını kırınımı-XRD - Termal analiz-DSC, TGA - FTIR - Toplam fenolik madde içeriği-UV spektrofotometre - Antioksidan aktivite-DPPH 	Bu çalışma, çavdar unu ve üzüm çekirdeği ekstraktının elektrosponning uygulaması için iyi adaylar olduğunu ve bunların nanofiber filmlerinin, çok katmanlı ambalajlama olarak diğer malzemelerle kombinasyon halinde kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Çavdar unu ve peynir altı suyu proteininden üretilen üzüm çekirdeği ekstresi katkılı nanofiberler, yüksek antioksidan aktiviteye ve gelişmiş termal stabiliteye sahip biyolojik olarak parçalanabilir filmler için umut verici bir malzeme olarak önerilebilir.	Aslaner, Sumnu, & Sahin, 2021
Keten tohumu yağı (%10, %20, %40)	Keten tohumu müsiliği / PVA (60:40)	Deiyonize su / etanol (80:20)	<ul style="list-style-type: none"> - Kapsülleme verimliliği ve yüklenme kapasitesi - Nanofiber morfolojisi-SEM - Moleküler etkileşimler-FTIR - Oksidatif stabilite 	Bu çalışmada, keten tohumu yağının (FO) kapsüllenmesinde duvar malzemesi olarak keten tohumu müsiliği nanofiberinin potansiyeli araştırılmıştır. Oksidasyon testinin sonuçları, nanofiberin keten tohumu yağının oksidatif stabilitesini arttırmada başarılı olduğunu gösterdi.	Hadad & Goli, 2019
<i>Althea officinalis</i> ekstraktı (ağırlıkça %0, %5, %10, %15, %20)	Poli (ε-kaprolakton) (%10) /jelatin (%4)	Formik asit/asetik asit (2:1)	<ul style="list-style-type: none"> - Nanofiber morfolojisi-SEM - Gözeneklilik yüzdesi - Kimyasal yapı-FTIR - Mekanik özellikler (Young modülü, mukavemet ve kopma gerilimi) - Hücre kültürü ve toksisite değerlendirmesi 	v	Ghasemi-nezhad, vd., 2020

Tablo 3. Devam

Kapsüllenen Biyoaktif Bileşen	Polimer	Çözücü	Nanofiber karakterizasyonu	Sonuçlar	Kaynak
<i>Tannacetum balsamita</i> L. esansiyel yağı	Salep (%3) / PVA (%10) (40:60 v/v)	Distile su	<ul style="list-style-type: none"> - Nanofiber morfolojisi-SEM - Kapsülleme verimliliği ve yüklenme kapasitesi - Moleküler etkileşimler-FTIR - Termal davranışlar-DSC - Kristal yapı-XRD - Renk ölçümü (<i>L</i>, <i>a</i>, <i>b</i>) - Su temas açısı - Antioksidan aktivite-DPPH - İn vitro salınım çalışması 	Çalışmada, gıda uygulamalarında aroma verici ve biyoaktif bileşik olarak kullanımını geliştirmek için hızlı çözünen <i>Tannacetum balsamita</i> L. esansiyel yağı yüklü salep elektropun nanolifli mat üretilmiştir. Bu matlar, aroma maddelerine hızlı salınım verme özelliğindedir ve yüksek antioksidan kapasitesine sahiptir. Gıda endüstrisinde farklı uygulamalarda kullanılabilir.	Ebadi, vd., 2023
Kateşin (500, 1000, 2000, 3000 mg/L)	<i>Corchorus olitorius</i> L sakızı (%0,2) / PVA (%8) (70:30)	Deiyonize distile su	<ul style="list-style-type: none"> - Çözelti viskozitesi ve elektriksel iletkenlik - Kapsülleme verimliliği ve yüklenme - Nanofiber morfolojisi-SEM - Termal stabilite-TGA 	Bu çalışmada kateşinin <i>Corchorus olitorius</i> L sakızı-polivinil alkol nanolifleri içerisine nanoenkapsülasyonu elektropunleme yoluyla gerçekleştirildi. Kateşin, hidrojen bağlan yoluyla polimer çözeltisiyle etkileşime girmiş ve moleküller zincirler arasındaki yapışmanın artması nedeniyle nano liflerin termal direncini geliştirmiştir. Bu çalışmanın sonuçları dayanarak, aktif gıda ambalajlarının tasarımı ve farmasötik uygulamalar için fenolik bileşikler gibi biyoaktif bileşiklerin nanoenkapsülasyonu için elektropunming prosesinin zararlı etkileri minimum olan tek adlı bir yöntem olduğu belirlenmiştir.	Hoseyni, vd., 2020
Tere tohumu müslajı	PVA (%8) / nişasta (%2,5) (40:60)	Distile su	<ul style="list-style-type: none"> - Nanofiber morfolojisi-FESEM - Moleküler etkileşimler-FTIR - Termal davranışlar-DSC 	Çalışmada doğal biyolojik olarak parçalanabilen bir polimer olarak nişasta kullanılmış ve bu polimerin elektroçiribirliğini arttırmak için endüstriyel bir polimer olarak çeşitli oranlarda polivinil alkol polimeri ile karışımları yapılmış ve nanofiber matların suya karşı davranışını geliştirmek için tere tohumu sakızı kullanılmıştır. Çalışma bulguları, tere tohumu müslajı/PVA/nişasta kompleksinin gıda ambalajı da dahil olmak üzere çeşitli uygulamalarda kullanılabilen elektrospun nanoliflerin üretimi için yeni bir biyopolimer kaynağı olarak kullanılabileceğini göstermektedir.	Alradha, Hanaa & Al-Zubiedy, 2023

6. Sonuç

Son zamanlarda, elektrospun nano yapılar, ilaç kapsüllenmesi ve salınımında, gıdalar için ambalaj materyalleri olarak doğal yüksek yüzey alanı/hacim oranı, ayarlanabilir morfolojiler ve mekanik özellikler, salım performansı ve maliyet etkinliği gibi cazip faydalı özellikleri ortaya çıkarmıştır. Çok çeşitli doğal ve sentetik malzemeler, bunların kombinasyonlarıyla birlikte, elektrospun bazlı nanofiberler halinde iyi bir şekilde tasarlanmıştır.

Kaynaklar

- Alehosseini, A., Ghorani, B., Sarabi-Jamab, M., & Tucker, N. (2018). Principles of electrospraying: A new approach in protection of bioactive compounds in foods. *Critical reviews in food science and nutrition*, 58(14), 2346-2363.
- Alradha, R. M., Hanaa, J., & Al-Zubiedy, A. A. (2023). Preparation and characterization of Polyvinyl Alcohol/Starch/Bio Oil Extraction Blends Coating for Food Packaging Using Electrospraying Technique. *Egyptian Journal of Chemistry*, 66(2), 141-149.
- Amer, A. A., Mohammed, R. S., Hussein, Y., Ali, A. S., & Khalil, A. A. (2022). Development of lepidium sativum extracts/PVA electrospun nanofibers as wound healing dressing. *ACS omega*, 7(24), 20683-20695.
- Aslaner, G., Sumnu, G., & Sahin, S. (2021). Encapsulation of grape seed extract in rye flour and whey protein-based electrospun nanofibers. *Food and Bioprocess Technology*, 14(6), 1118-1131.
- Aydogdu, A., Yildiz, E., Aydogdu, Y., Sumnu, G., Sahin, S., & Ayhan, Z. (2019). Enhancing oxidative stability of walnuts by using gallic acid loaded lentil flour based electrospun nanofibers as active packaging material. *Food Hydrocolloids*, 95, 245-255.
- Aytac, Z., & Uyar, T. (2016). Antioxidant activity and photostability of α -tocopherol/ β -cyclodextrin inclusion complex encapsulated electrospun polycaprolactone nanofibers. *European Polymer Journal*, 79, 140-149.
- Aytac, Z., Kusku, S. I., Durgun, E., & Uyar, T. (2016). Encapsulation of gallic acid/cyclodextrin inclusion complex in electrospun polylactic acid nanofibers: Release behavior and antioxidant activity of gallic acid. *Materials Science and Engineering: C*, 63, 231-239.
- Bahrami, A., Delshadi, R., Jafari, S. M., & Williams, L. (2019). Nanoencapsulated nisin: An engineered natural antimicrobial system for the food industry. *Trends in Food Science & Technology*, 94, 20-31.
- de Campo, C., Dos Santos, P. P., Costa, T. M. H., Paese, K., Guterres, S. S., de Oliveira Rios, A., & Flôres, S. H. (2017). Nanoencapsulation of chia seed oil with chia mucilage (*Salvia hispanica* L.) as wall material: Characterization and stability evaluation. *Food chemistry*, 234, 1-9.
- Dehghani, S., Noshad, M., Rastegarzadeh, S., Hojjati, M., & Fazlara, A. (2020). Electrospun chia seed mucilage/PVA encapsulated with green cardamom essential oils: Antioxidant and antibacterial property. *International Journal of Biological Macromolecules*, 161, 1-9.
- Ding, Y., Li, W., Zhang, F., Liu, Z., Zanzanjadeh Ezazi, N., Liu, D., & Santos, H. A. (2019). Electrospun fibrous architectures for drug delivery, tissue engineering and cancer therapy. *Advanced Functional Materials*, 29(2), 1802852.

- Ebadi Ghareh Koureh, L., Ganjloo, A., Hamishehkar, H., & Bimakr, M. (2023). Fabrication and characterization of costmary essential oil loaded salep-polyvinyl alcohol fast-dissolving electrospun nanofibrous mats. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 1-18.
- Fahami, A., & Fathi, M. (2018). Development of cress seed mucilage/PVA nanofibers as a novel carrier for vitamin A delivery. *Food Hydrocolloids*, 81, 31-38.
- Fonseca, L. M., dos Santos Cruxen, C. E., Bruni, G. P., Fiorentini, Â. M., da Rosa Zavareze, E., Lim, L. T., & Dias, A. R. G. (2019). Development of antimicrobial and antioxidant electrospun soluble potato starch nanofibers loaded with carvacrol. *International journal of biological macromolecules*, 139, 1182-1190.
- Fonseca, L. M., Radünz, M., dos Santos Hackbart, H. C., da Silva, F. T., Camargo, T. M., Bruni, G. P., ... & Dias, A. R. (2020). Electrospun potato starch nanofibers for thyme essential oil encapsulation: Antioxidant activity and thermal resistance. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 100(11), 4263-4271.
- Garavand, F., Rahae, S., Vahedikia, N., & Jafari, S. M. (2019). Different techniques for extraction and micro/nanoencapsulation of saffron bioactive ingredients. *Trends in Food Science & Technology*, 89, 26-44.
- Garg, K., & Bowlin, G. L. (2011). Electrospinning jets and nanofibrous structures. *Biomicrofluidics*, 5(1).
- Ghaseminezhad, K., Zare, M., Lashkarara, S., Yousefzadeh, M., & Aghazadeh Mohandesi, J. (2020). Fabrication of althea officinalis loaded electrospun nanofibrous scaffold for potential application of skin tissue engineering. *Journal of Applied Polymer Science*, 137(16), 48587.
- Greiner, A., & Wendorff, J. H. (2007). Electrospinning: a fascinating method for the preparation of ultrathin fibers. *Angewandte Chemie International Edition*, 46(30), 5670-5703.
- Hadad, S., & Goli, S. A. H. (2019). Improving oxidative stability of flaxseed oil by encapsulation in electrospun flaxseed mucilage nanofiber. *Food and Bioprocess Technology*, 12, 829-838.
- Hemamalini, T., & Dev, V. R. G. (2018). Comprehensive review on electrospinning of starch polymer for biomedical applications. *International journal of biological macromolecules*, 106, 712-718.
- Hoseyni, S. Z., Jafari, S. M., Tabarestani, H. S., Ghorbani, M., Assadpour, E., & Sabaghi, M. (2020). Production and characterization of catechin-loaded electrospun nanofibers from Azivash gum-polyvinyl alcohol. *Carbohydrate polymers*, 235, 115979.
- Ibrahim, H. M., & Klingner, A. (2020). A review on electrospun polymeric nanofibers: Production parameters and potential applications. *Polymer*

- Testing*, 90, 106647. Islam, M. S., Ang, B. C., Andriyana, A., & Afifi, A. M. (2019). A review on fabrication of nanofibers via electrospinning and their applications. *SN Applied Sciences*, 1, 1-16.
- Karami, N., Kamkar, A., Shahbazi, Y., & Misaghi, A. (2021). Electrospinning of double-layer chitosan-flaxseed mucilage nanofibers for sustained release of *Ziziphora clinopodioides* essential oil and sesame oil. *Lwt*, 140, 110812.
- Karim, M., Fathi, M., & Soleimani-Zad, S. (2021). Nanoencapsulation of cinnamic aldehyde using zein nanofibers by novel needle-less electrospinning: Production, characterization and their application to reduce nitrite in sausages. *Journal of Food Engineering*, 288, 110140.
- Li, L., Wang, H., Chen, M., Jiang, S., Jiang, S., Li, X., & Wang, Q. (2018). Butylated hydroxyanisole encapsulated in gelatin fiber mats: Volatile release kinetics, functional effectiveness and application to strawberry preservation. *Food Chemistry*, 269, 142-149.
- Mozafari, M.R.; Flanagan, J.; Matia-Merino, L.; Awati, A.; Omri, A.; Sunter, E.Z.; Singh, H. Recent trends in the lipid-based nanoencapsulation of antioxidants and their role in foods. *J. Sci. Food Agric.* 2006, 86, 2038–2045
- Nair, S. S., & Mathew, A. P. (2017). Porous composite membranes based on cellulose acetate and cellulose nanocrystals via electrospinning and electrospraying. *Carbohydrate polymers*, 175, 149-157.
- Naji-Tabasi, S., Razavi, S. M. A., & Mehditabar, H. (2017). Fabrication of basil seed gum nanoparticles as a novel oral delivery system of glutathione. *Carbohydrate polymers*, 157, 1703-1713.
- Neo, Y. P., Ray, S., & Perera, C. O. (2018). Fabrication of functional electrospun nanostructures for food applications. *Role of materials science in food bioengineering*, 109-146.
- Neo, Y. P., Ray, S., Jin, J., Gizdavic-Nikolaidis, M., Nieuwoudt, M. K., Liu, D., & Quek, S. Y. (2013). Encapsulation of food grade antioxidant in natural biopolymer by electrospinning technique: A physicochemical study based on zein-gallic acid system. *Food chemistry*, 136(2), 1013-1021.
- Rezaei, A., Fathi, M., & Jafari, S. M. (2019). Nanoencapsulation of hydrophobic and low-soluble food bioactive compounds within different nanocarriers. *Food hydrocolloids*, 88, 146-162.
- Rezaeina, H., Emadzadeh, B., & Ghorani, B. (2020). Electrospun balangu (*Lallemantia royleana*) hydrocolloid nanofiber mat as a fast-dissolving carrier for bergamot essential oil. *Food Hydrocolloids*, 100, 105312.
- Rieger, K. A., Birch, N. P., & Schifman, J. D. (2016). Electrospinning chitosan/poly (ethylene oxide) solutions with essential oils: Correlating solution rheology to nanofiber formation. *Carbohydrate polymers*, 139, 131-138.

- Rodoplu, D., & Mutlu, M. (2012). Effects of electrospinning setup and process parameters on nanofiber morphology intended for the modification of quartz crystal microbalance surfaces. *Journal of Engineered Fibers and Fabrics*, 7(2), 155892501200700217.
- Rostamabadi, H., Assadpour, E., Tabarestani, H. S., Falsafi, S. R., & Jafari, S. M. (2020). Electrospinning approach for nanoencapsulation of bioactive compounds; recent advances and innovations. *Trends in Food Science & Technology*, 100, 190-209.
- Sahoo, M., Vishwakarma, S., Panigrahi, C., & Kumar, J. (2021). Nanotechnology: Current applications and future scope in food. *Food Frontiers*, 2(1), 3-22.
- SalehHudin, H. S., Mohamad, E. N., Mahadi, W. N. L., & Muhammad Afifi, A. (2018). Multiple-jet electrospinning methods for nanofiber processing: A review. *Materials and Manufacturing Processes*, 33(5), 479-498.
- Shahbazi, Y., Shavisi, N., Karami, N., Lorestani, R., & Dabirian, F. (2021). Electrospun carboxymethyl cellulose-gelatin nanofibrous films encapsulated with *Mentha longifolia* L. essential oil for active packaging of peeled giant freshwater prawn. *Lwt*, 152, 112322.
- Soleimanifar, M., Jafari, S. M., & Assadpour, E. (2020). Encapsulation of olive leaf phenolics within electrospayed whey protein nanoparticles; production and characterization. *Food Hydrocolloids*, 101, 105572.
- Taheri, A., & Jafari, S. M. (2019). Gum-based nanocarriers for the protection and delivery of food bioactive compounds. *Advances in colloid and interface science*, 269, 277-295.
- Tampau, A., González-Martínez, C., & Chiralt, A. (2018). Release kinetics and antimicrobial properties of carvacrol encapsulated in electrospun poly-(ϵ -caprolactone) nanofibres. Application in starch multilayer films. *Food Hydrocolloids*, 79, 158-169.
- Tang, S., Zhao, Z., Chen, G., Su, Y., Lu, L., Li, B., ... & Jin, R. (2016). Fabrication of ampicillin/starch/polymer composite nanofibers with controlled drug release properties by electrospinning. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 77, 594-603.
- Van-Pham, D. T., Thi Bich Quyen, T., Van Toan, P., Nguyen, C. N., Ho, M. H., & Van Hong Thien, D. (2020). Temperature effects on electrospun chitosan nanofibers. *Green Processing and Synthesis*, 9(1), 488-495.
- Zare, M., Dziemidowicz, K., Williams, G. R., & Ramakrishna, S. (2021). Encapsulation of pharmaceutical and nutraceutical active ingredients using electrospinning processes. *Nanomaterials*, 11(8), 1968.
- Zhao, D., Li, J. S., Suen, W., Chang, M. W., & Huang, J. (2016). Preparation and characterization of *Ganoderma lucidum* spores-loaded alginate mic-

rospheres by electrospaying. *Materials Science and Engineering: C*, 62, 835-842.

Zhong, J., Mohan, S. D., Bell, A., Terry, A., Mitchell, G. R., & Davis, F. J. (2018). Electrospinning of food-grade nanofibres from whey protein. *International journal of biological macromolecules*, 113, 764-773.

Astım ve Lökotrien Reseptör Antagonistleri

Gülay Dilek¹

Özet

Nefes darlığı, göğüste tıkanıklık, hırıltılı solunum ve öksürük semptomları ile karşımıza çıkan bir kronik enflamatuvar solunum yolu hastalığı olan astım, ilaç ve sağlık hizmetleri gibi doğrudan giderler ile verim kaybından doğan dolaylı giderler de düşünüldüğünde sadece hastaya değil, topluma da mali bir yük getirmektedir. Bu nedenle yeni ilaç moleküllerinin geliştirilmesi astım tedavisinde süregelen bir meydan okumadır. Radikal bir tedavisi henüz olmasa da astım uygun bir tedavi ile kontrol altına alınabilmektedir. Tedavide amaç semptomları kontrol altına almak, solunum fonksiyonlarını düzeltmek ve atakları önlemektir. Bu amaçla astım tedavisinde kullanılan ilaçlar “rahatlatıcı ilaçlar” ve “kontrol edici ilaçlar” olarak gruplandırılır. Bunlardan ilkinde hızlı etki ederek semptomların giderilmesini sağlayan, gerektiği zaman kullanılan bronkodilatörler yer almaktadır. Diğer grupta ise astımın kontrol altında tutulmasını sağlayan, düzenli ve uzun süreli kullanılan antiinflamatuvar etkili ilaçlar bulunmaktadır. İnhaler steroidler en etkili kontrol edici ilaçlardır. Ancak bazı hastaların kortikosteroid tedavisine yanıt vermemesi, inhaler ilaçlara uyumdaki zorluklar ve steroidlerin istenmeyen yan etkileri astımın antiinflamatuvar tedavisinde yeni yaklaşımlara ihtiyaç duyulduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu amaçla geliştirilen yeni ilaçlar arasında lökotrien reseptör antagonistleri en çok fayda umulan grup olmuştur. Montelukast, zafirlukast ve pranlukast kullanıma sunulan lökotrien reseptör antagonistleridir. Henüz sadece üç ilaç onay almış olsa da yapılan çalışmalar yeni lökotrien reseptör antagonistlerinin yakın gelecekte astım tedavisinde kullanıma girebileceğini göstermektedir.

1. Astım

Astım dünyada yaklaşık her on insandan birinin yaşamını olumsuz etkileyen, çok sayıda inflamatuvar hücre ve mediyatörün rol oynadığı, bronkospazmın eşlik ettiği, kronik hava yolu inflamasyonu ile karakterize

1 Dr Öğr. Üyesi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
ORCID: 0000-0001-6562-2554

heterojen bir hastalıktır. Havayollarındaki duyarlılığın artmasına bağlı olarak kişiye özgü klinik tablolarla ataklar halinde seyrederek. Atakların spesifik semptomları ise nefes darlığı, göğüste sıkışma hissi, hırıltılı solunum ve öksürüktür. Henüz radikal bir tedavisi olmayan bu hastalığı uygun bir tedavi ile kontrol altına almak mümkündür ancak kontrol altına alındığında bile daha az sayıda olmakla birlikte atak ve alevlenmeler yaşanmaktadır (Murdoch ve Lloyd, 2010).

Küresel ölçekte astımın insidans ve prevalansını tahmin etmek zor olsa dünya üzerinde yaklaşık olarak 334 milyon astım hastası bulunduğu tahmin edilmektedir. Kronik hastalıklarla karşılaştırıldığında bu hastalıktan ölüm oranı düşüktür (dünya çapında %1). Ancak artan prevalansı göz önüne alındığında astım hala yılda 250 000 potansiyel olarak önlenemez ölümden sorumludur (Enilari ve Sinha, 2019).

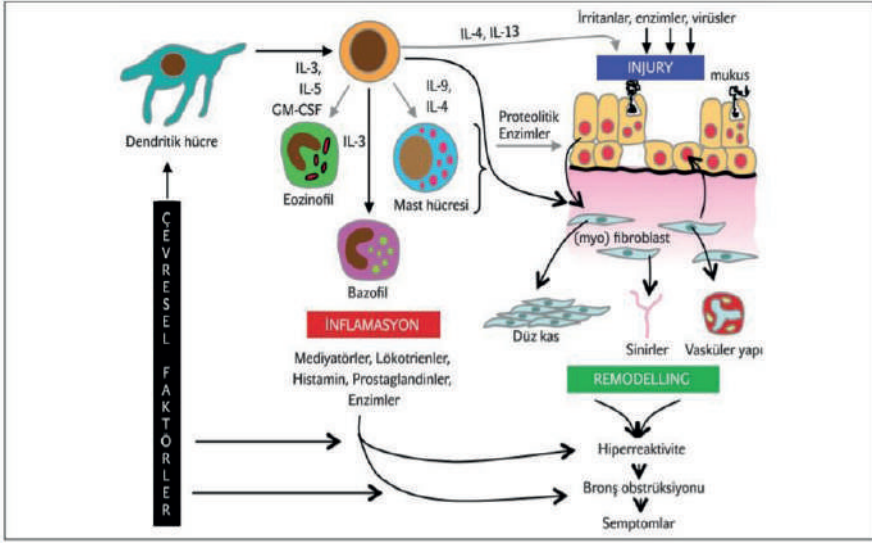
Astımın sosyoekonomik etkileri de hastalığın dünya için yadsınamaz bir problem olduğunu ispatlar niteliktedir. Öncelikle hastane ve ilaç masrafları gibi doğrudan giderler ve işle ilgili kayıplardan doğan dolaylı giderler düşünüldüğünde; astım tedavisi hasta ve devlet bazında da yüksek maliyetli bir hastalıktır. Ülkeden ülkeye farklılıklar göstermekle birlikte hastalığın topluma maliyeti istikrarlı şekilde artmaktadır. Örneğin astımın ABD ekonomisine 2013 yılındaki maliyeti 81.9 milyar dolardır (Yaghoubi vd., 2019). Astım, maliyetinin yanı sıra, hastalara yaşam kalitesinin düşmesi ve fiziksel aktivitenin kısıtlanması gibi külfetler de getirmektedir (Nunes vd., 2017). Önlenemez ve tedavi edilebilir bu hastalıkla daha etkin mücadele etmek için yeni ilaç moleküllerinin sentezi ve uygulama çalışmaları devam etmektedir.

1.1. Astım Patogenezi

Astımın basit bir sınıflandırması pek mümkün değildir. Astım ve inflamasyon arasındaki bağlantı açıktır, ancak daha az net olan heterojenitedir. Astıma neden olan etmenler kesin olarak bilinmemekle birlikte, tetikleyicileri kişiden kişiye değişmektedir. Astım kendisini farklı kişilerde, farklı ortamlarda, farklı klinik görünümde sergileyebilen bir hastalıktır.

En önemli mekanizması hava yolu inflamasyonu olan astımda inflamasyon basamağında makrofajlar, eozinofiller, mast hücreleri, nötrofiller ve dendrik hücreler gibi çok sayıda hücre ile sisteinil lökotrienler, kemokinler, sitokinler (GM-CSF, TNF- α , IL1 β , IL4, IL5, IL13), nitrik oksit, histamin ve prostaglandin D2 gibi mediyatörler yer almaktadır. İnflamasyon başladıktan sonra havayollarında duyarlılıkta artış meydana gelmektedir. Bununla birlikte havayolu daralması, mukozal ödem ve mukus hipersekresyonu da

oluşmaktadır. İnflamasyon sürecinin uzaması ise havayolu epitel hücrelerinde hasar meydana getirmektedir ve buna bağlı olarak “remodelling” adı verilen yeniden yapılanma süreci başlamaktadır. Böylece hava yollarında yeniden yapılanmaya bağlı duvar kalınlaşması gibi karakteristik yapısal değişiklikler meydana gelmektedir (Peebles ve Aronica, 2019; Aşçı vd., 2012).



Şekil 1. İnflamasyon ve hava yolunun yeniden yapılanması

1.2. Astımda Tedavi

Astım tedavisinde ana amaç semptomları kontrol altına alarak normal yaşam kalitesini sağlamak, astım ataklarını önlemek ve ilerleyen dönemde oluşabilecek akciğer fonksiyon kaybının önüne geçmektir. Tedavide kullanılan ilaçlar rahatlatıcı ve kontrol edici ilaçlar olarak iki grupta toplanmaktadır (Yorgancıoğlu, 2000):

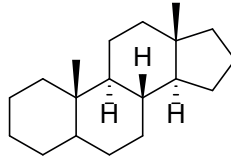
Rahatlatıcı ilaçlar hızlı etki ederek bronkokonstrüksiyonun önüne geçen ve böylece semptomları gideren ilaçlardır; gerektiğinde kullanılır. Kısa etki süreli antikolinerjikler, kısa etkili teofilin, oral beta-adrenerjik agonistler ve inhaler beta-adrenerjik agonistler bu grupta yer almaktadır (Kılınç, 2016, Kayaalp, 2012).

Kontrol edici ilaçlar ise düzenli kullanılır; antiinflamatuvar etkileri nedeniyle astımın kontrol altında tutulmasını sağlar. Böylece akut tedavide kullanılan ilaç gereksinimi de azaltılmış olur. Sistemik veya inhaler kullanılabilen kortikosteroidler, uzun etkili inhaler beta-adrenerjik agonistler,

yavaş salınımlı teofilin ve lökotrien reseptör antagonistleri bu grupta yer alan ilaçlardan bazılarıdır (Kılınç, 2016, Kayaalp, 2012).

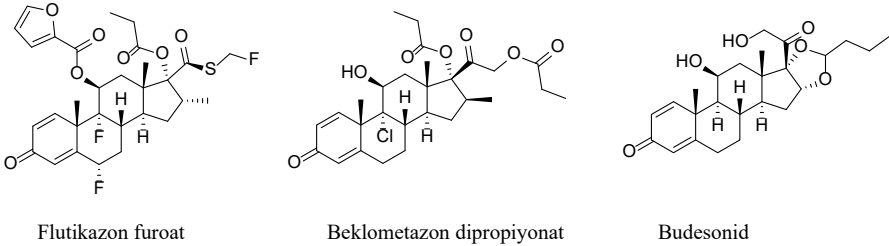
1.2.1. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler böbrek üstü bezlerinden salgılanan kortizol hormonuna benzer steroid yapıdaki ilaçlardır. Bronşlar dahil birçok dokunun hücre sitoplazmasında bulunan glukokortikoid reseptörlerine bağlanarak antiinflamatuvar etkilerini gerçekleştirirler. Günümüzde astım tedavisinde kullanılan en etkili kontrol edici ilaçlardır (Barnes ve Adcock, 2003). Kortikosteroidler 17 karbonlu androstan (Şekil 2) halkasının türevleridir.



Şekil 2. Androstan halkası

Klinikte onay almış sekiz adet inhale kortikosteroid kullanılmaktadır. Bunlar flutikazon furoat, mometazon furoat, flutikazon propiyonat, beklometazon dipropiyonat, siklesonid, budesonid ve triamsinolon asetoniddir (Şekil 3) (Daley-Yates, 2015).



Şekil 3. Klinikte kullanılan kortikosteroidlerden bazılarının moleküler yapıları

Önceleri güçlü etkinlikleri ile tedavinin her basamağında artan dozlarla kullanılan oral formdaki kortikosteroidler, yüksek dozlarda gözlenen ciddi yan etkileri nedeniyle zamanla yerini inhale formlara bırakmıştır. İnhalen kortikosteroidler hastalığın kontrolü, alevlenmelerin azaltılması ve astımlı hastaların yaşam kalitesinin artırılmasında çok etkilidir. Birçok

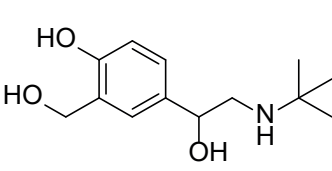
uluslararası tedavi kılavuzunda birinci basamak olarak önerilen astımın temel antiinflamatuvar tedavisidir (Barnes ve Adcock, 1993; Barnes, 2006).

Kortikosteroidlerin, astımın kompleks hava yolu iltihabının hemen hemen her yolağında üstlendiği baskılayıcı rollerle tedavide dayanak noktası olduğu ve hastaneye yatış ile mortalite oranlarında önemli düşüşler sağladığı bir gerçektir. Ancak kortikosteroidlerle oral tedaviden inhale tedaviye geçişin de nedeni olan ve yaygın inhale tedavide dahi devam eden sistemik yan etkiler, bu grup ilaçların kullanımında uzun yıllardır çözümlenemeyen önemli problemlerdir. (Barnes, 1998; Gupta vd., 2004; Marandi vd., 2013). Kortikosteroidlerin yüksek dozda glokom, osteoporoz, katarakt, çocuklarda büyümenin baskılanması gibi ciddi sistemik yan etkiler oluşturmalarının yanı sıra; tedaviye uyum problemleriyle sonuçlanabilecek kandidiyazis, faranjit, refleks öksürük gibi lokal yan etkileri de olabilmektedir (Wong vd., 2000; Roland vd., 2004; Dahl, 2006; Heffler vd., 2018).

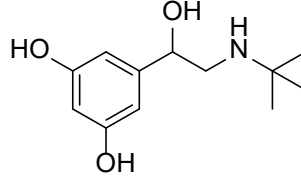
Astımın uzun süreli tedavisinin hafiften ağıra kadar her basamağının merkezinde bulunan kortikosteroidlerin artan dozlarda kullanımının, hastalarda düz bir doz yanıt eğrisi çizmesi ile birlikte ciddi yan etkiler getirdiğinin çalışmalarla ispatlanması (Zhang vd., 2019), odak noktasını inhale kortikosteroidlerin dozunun azaltılmasına imkan verebilecek ve aynı zamanda sinerjistik etki ile optimum remisyona katkıda bulunabilecek kombine tedavilere çevirmiştir. Inhale kortikosteroid ile uzun etki süreli beta agonist kombinasyonları astım tedavisinin temel yapıtaşlarından birini oluşturmaktadır. Ayrıca kombinasyon şeklinde kullanıma uygun olan lökotrien modifiye edici ilaçlar da gösterdikleri etkinlik ve yüksek güvenilirlik profilleriyle bu doğrultuda uluslararası tedavi protokollerine dahil edilmiştir (Nathan, 1996; Tamm vd., 2012).

1.2.2. Beta-adrenerjik Reseptör Agonistleri

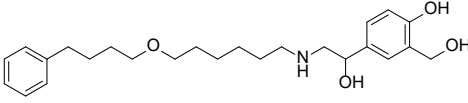
Beta-adrenerjik reseptör agonistleri bronş düz kas membranında bulunan beta-2 reseptörler aracılığıyla bronkodilatasyona neden olan ilaçlardır. Ayrıca bronş mukozasından inflamatuvar mediyatörlerin salınımını azaltıcı etkileri de vardır (Kayaalp, 2012). Beta-adrenerjik reseptör agonistleri, kısa etkili beta agonistler (SABA) (Şekil 4) ve uzun etkili beta agonistler (LABA) (Şekil 5) olarak iki gruba ayrılmaktadır. (Bai, 1992).



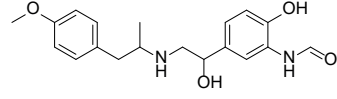
Salbutamol



Terbütalın

Şekil 4. Kısa etkili beta agonistlerden salbutamol ve terbütalın

Salmeterol



Formoterol

Şekil 5. Uzun etkili beta agonistlerden salmeterol ve formoterol

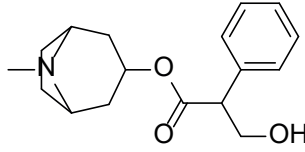
SABA ve LABA gruplarına ait ilaçların oral, parenteral veya inhale kullanımları mevcut olmasına karşın daha yüksek terapötik yarar sebebiyle inhale kullanımı tercih edilmektedir. Bu gruplara ait ilaçların klinik kullanımlarını isimlerinden de anlaşılacağı üzere etki süreleri belirlemektedir. Tedavi amacıyla vücuda alınan beta agonistlerden kısa etkililerin 3-6 saat, uzun etkililerin ise yaklaşık 12 saatlik etki süresine sahiptir. SABA'lar inhaler şekilde akut hava yolu daralması ve alevlenmelerin önlenmesinde birinci basamak olarak kullanılmaktadır. Astımın sürekli kullanılan kontrolör tedavisinin aksine semptomların giderilmesi adına gerektiği zaman kullanılmak için protokollere dahil edilmişlerdir. LABA'lar ise steroid ile kombine kullanılan fakat buna rağmen astım kontrolü zayıf hastalarda başlangıç ek tedavisi olarak önerilen önemli ilaçlardır. (Donohue, 2008).

1.2.3. Antikolinergikler

Antikolinergikler merkezi ve periferik sinir sistemindeki sinapslarda asetilkolin adı verilen nörotransmitterin etkisini bloke eden ilaçlardır. Pek çok hastalıkta kullanılmaktadır.

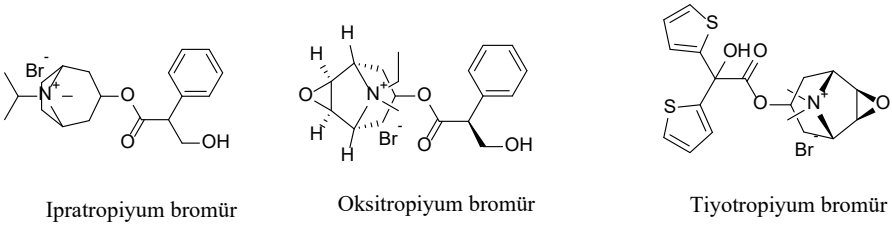
Kolinergik sistemin ana mediyatörü asetil kolinin bronş duvarından salınımını takiben oluşan hava yolu düz kas innervasyonu ve proinflatuvar maddelerin salınımının aydınlatılması astım patolojisinde bu yolağın aktivitesini gözler önüne sermiştir. Ayrıca bu sistemin mukus sekresyonu ve patolojinin ağırlaşmasından sorumlu hava yolunun yeniden şekillenmesi üzerinde etkili olduğuna dair bulgular da mevcuttur. Asetilkolinin astımdaki

bu rolünden sorumlu hava yolu düz kas hücrelerindeki muskarinik reseptörler, bu grubu oluşturan antikolinergik ajanların yarışmalı inhibisyonu ile bloke edilmekte, potansiyel parasempatik etkiler bu şekilde engellenmektedir. Bitkilerde alkaloid olarak bulunan tersiyer amonyum bileşiği atropin doğal bir antikolinergik ajandır (Şekil 6), yıllarca bronkodilatör olarak kullanılmıştır. İnhaler kullanımdaki sistemik emilim ve yaygın yan etkiler, 1970'lerden sonra bu grupta daha az sistemik dolaşıma geçen ve dolayısıyla daha az yan etki profiline sahip kuarterner amonyum bileşiklerinin keşfini sağlamıştır (D'Amato vd., 2017).



Şekil 6. Atropinin yapısı

Atropin gibi nonspesifik muskarin reseptör antagonistleri olan ve kısa etki sürelerine sahip ipratropiyum bromür ve oksitropiyum bromür (Şekil 7), atropinden farklı olarak düşük lipit çözünürlüğüne sahiptir; kan beyin bariyerini geçemezler. Tiyotropiyum bromür (Şekil 7) ise astım tedavisinde onay alan uzun etki süreli antimuskarinik ajandır. İpratropiyum bromüre göre altı ila yirmi kat daha yüksek reseptör seçiciliği bulunan bu bileşiğin etki süresi 24 saatten fazladır. Atropinin sıklıkla neden olduğu ağız kuruluğu, idrar retansiyonu, taşikardi gibi antikolinergik yan etkileri, sentetik analoglarında nadiren gözlenmektedir (Beakes, 1997).



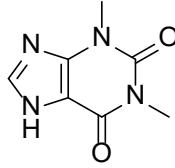
Şekil 7. Antikolinergikler

Kısa etki süreli antimuskarinik ilaçlar, genelde akut astım ataklarında rahatlatıcı olarak kullanılmaktadır. Beta adrenerjik agonist ilaçlara kıyasla daha az etkili oldukları yönündeki kanıtlar, kronik astımın rutin tedavisinde

kombinasyon alternatifleri olarak kullanımlarını sınırlandırmaktadır. Ancak inhale kortikosteroidler ve kombinasyonlarıyla kontrol edilemeyen şiddetli astımın tedavisinde, uzun etki süreli antimuskarinik ajanların etkinliği kanıtlanmıştır (Novelli vd., 2012).

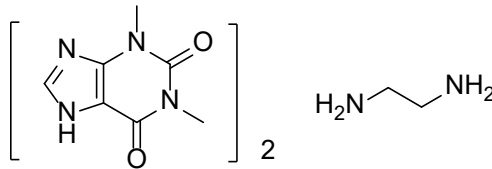
1.2.4. Teofilin

Teofilin, antienflamatuvar ve immünomodülatör etkinlik gösteren, bu nedenle astım tedavisinde kullanılan, ksantin türevi bir bronkodilatördür (Şekil 8).



Şekil 8. *Teofilin*

Bronkodilatör aktivitenin sağlanması amacıyla kullanımı sırasında yüksek dozlardaki advers etkileri nedeniyle teofilinin kullanımı başlarda kısıtlansa da, daha sonra ortaya konan nispeten düşük dozlardaki antienflamatuvar etkinliği, kontrolör tedavide yer almasına olanak sağlamıştır. Teofilin, çevresel kaynaklı immün sistem mediyatörlerinin salınımını baskılayıcı bir etkinliğe sahiptir. Non-spesifik fosfodiesteraz enzim inhibitörü ve adenozin reseptör antagonistidir. Astım tedavisinde genellikle yavaş salınımlı oral veya intravenöz formları kullanılan teofilinin, çözünürlüğü yüksek etilendiamin tuzu olan aminofilin (Şekil 9) gibi formları da bulunmaktadır (Weinberger ve Hendeles, 1996).



Şekil 9. *Aminofilin*

Bronkodilatör ve antienflamatuvar olarak teofilinin astımda klinik yarar sağlamaktadır. Maliyeti ucuz, ulaşılabilirliği de kolaydır. Ancak terapötik indeksinin dar olması ve ilaç etkileşimi nedeniyle tedavi sırasında hastaların plazma konsantrasyonlarının düzenli olarak izlenmesi gerekmektedir. Artan

dozlarda ortaya çıkan gastrointestinal ve kardiyak yan etkiler de ilacın kullanımını kısıtlamaktadır; ancak çoklu ilaç gerektiren astım hastalarında, tedavinin temelini oluşturan ilaçlarla birlikte kontrollü dozlarda teofilin hala kullanılmaktadır (Barnes ve Pauwels, 1994).

1.2.5. Omalizumab (Monoklonal anti-IgE)

İmmüoglobülin E (IgE), yalnızca memelilerde bulunan bir antikor türüdür. Plazma hücreleri tarafından sentezlenir. IgE alerjik astım, sinüzit türlerinin çoğu, alerjik rinit, gıda alerjileri, kronik ürtiker ve atopik dermatitin spesifik türleri gibi çeşitli alerjik hastalıklarda ortaya çıkan tip I aşırı duyarlılıkta önemli bir role sahiptir. IgE ayrıca alerjenlere verilen yanıtlarda da önemli bir rol oynar.

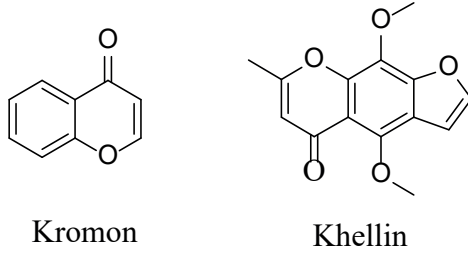
Genetik olarak yatkınlığı bulunan kişilerin solunum yolu ile alerjene maruziyeti, savunma sistemi hücrelerinde alerjene özgü IgE üretimi ile başlayan bir immünojenik yanıt ortaya çıkarmaktadır. Serbest IgE moleküllerinin mast ve bazofil hücrelerindeki yüzey reseptörlerine (FcεRI) bağlanması, astım gibi alerjik hastalıkların patolojik ve semptomal sonuçlarını meydana getiren mediyatörler ve sitokinlerin salınımını indüklemektedir. Alerjik yolağın ilk tetikleyicisi olan IgE'nin yüzey reseptörlerine bağlanmasını engellemek ve ortaya çıkan reaksiyonun önüne bu şekilde geçmek amacıyla bazı monoklonal anti-IgE antikorları üretilmiştir (Kopp, 2011).

Serum IgE'nin aracılık ettiği alerjik yanıtı baskılamak amacıyla üretilen anti-IgE'lerin alerjik rinit ve alerjik astımı olan hastaların tedavisinde etkili olduğunun gösterilmesiyle, kullanımları ve denemeleri hız kazanmıştır. Bu amaçlarla geliştirilen antikorlar, gerek alerjen kaynaklı histamin salınımını gerekse de serbest IgE miktarını önemli derecede baskılamıştır. Kortikosteroidlere yanıt vermeyen alerjik astım için FDA tarafından onaylanan tek ilaç omalizumabdır. Astımlılarda erken ve geç alerjik yanıtı önlediği, serbest IgE miktarını önemli ölçüde düşürdüğü ortaya konan omalizumab özellikle orta ve şiddetli alerjik astımın tedavisinde etkinliği bildirilmiş, şiddetli astımda kullanımı ruhsatlanmıştır. Henüz çok yeni ve birçok noktada soru işareti taşıyan monoklonal anti-IgE'ler bahsedilen faydalı yönleriyle, ilerleyen dönemde özellikle alternatif tedaviye önemli katkılarda bulunacağı düşünülen ilaçlardır (Kopp, 2011).

1.2.6. Kromonlar

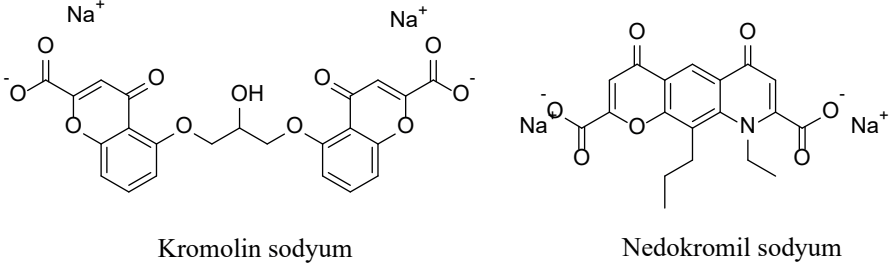
Moleküler yapısında 4H-kromen-4-on (Şekil 10) iskeleti taşıyan yapılardır. Mast hücrelerinden proinflamatuvar mediyatörlerin salınımını engelleyici aktivitelelerinden dolayı, mast hücre stabilizatörleri olarak anılmaktadır.

Bitkilerin yapısında bulunan kromon türevi bileşiklerin kullanımı yüzyıllar öncesine dayanmaktadır. Bu bileşiklerden en önemlisi khellin (Şekil 10), uzun yıllar diüretik ve düz kas gevşetici aktivitesiyle kullanılmıştır. Bronşiyal astımda denenip etkinliğinin gösterilmesiyle khellin astım tedavisine de girmiştir (Edwards, 2014).



Şekil 10. Kromon ve türevi khellin

Daha sonra geliştirilen kromon türevi kromolin sodyum ve nedokromil sodyum (Şekil 11) alerjik ve egzersize bağlı astımın tedavisinde inhaler şekilde kullanılmaktadırlar. Bu grup ilaçların kullanımında yan etkiler haricinde ciddi semptomlar nadiren görülmüştür. Astım tedavisinde zayıf bir grup olmaları nedeniyle sık tercih edilmeyen kromonlar, zamanla başka patolojik olgularda kullanımı denenilen ilaçlar haline gelmektedirler (Peachell, 2005).



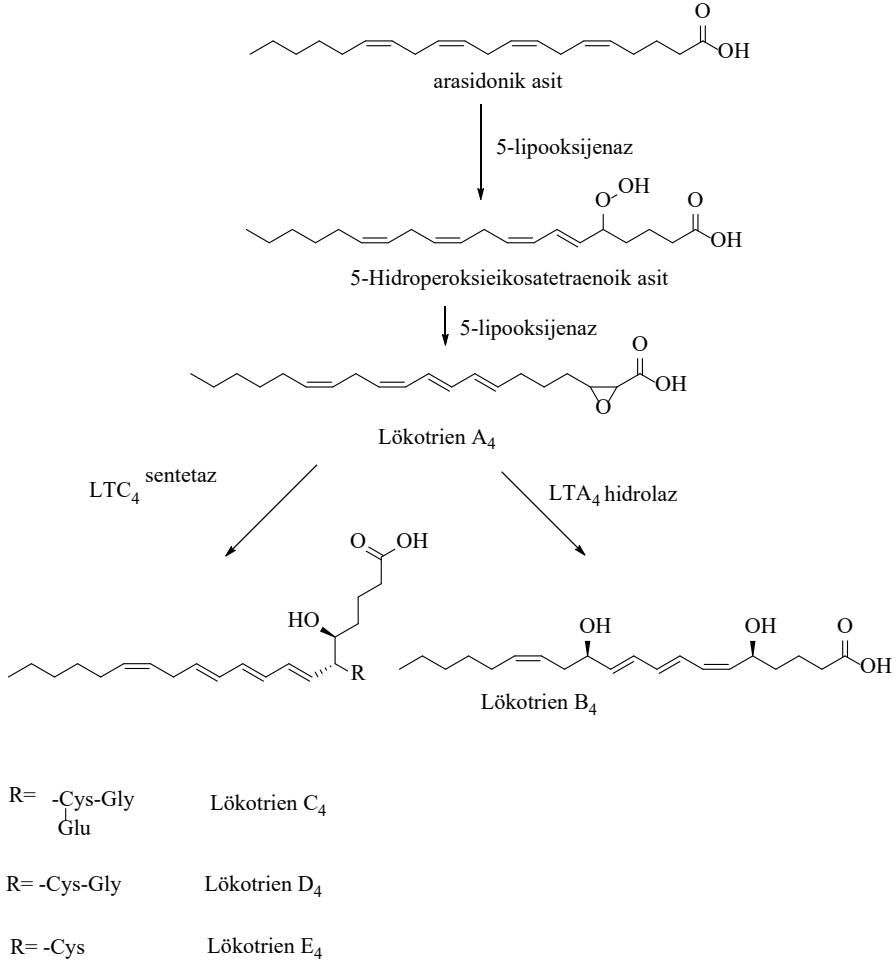
Şekil 11. Kromolin sodyum ve nedokromil sodyum

1.2.7. Lökotrien Reseptör Antagonistleri

Lökotrienler immün tepkisini aktive eden endojen moleküllerdir. Lökosit hücrelerinden üretilmeleri ve konjuge trien yapılarında olmaları nedeniyle lökotrienler olarak adlandırılır. Lökotrienler 5-lipooksijenaz enzimi yardımıyla çoklu doymamış yağ asidi olan araşidonik asidin

parçalanması sonucu oluşur. Genel olarak inflamatuvar yanıtta rol oynar ve bazı kronik inflamatuvar hastalıkların gelişiminden sorumlu mediyatörlerdir. İnflamasyon ve alerjik reaksiyonlarda immün sistem hücrelerinin reaksiyon bölgesine toplanmasını kolaylaştıran lökotrienler, makrofaj ve lenfositlerden sitokinlerin salınımını da sağlarlar. Sisteinil lökotrienler (lökotrien C₄, D₄ ve E₄) olarak bilinen alt tiplerin bilinen aktivitesi ise hava yollarındaki düz kasların kontraksiyonudur. Lökotrienler ayrıca mukus sekresyonunu da stimüle eder. Kısacası lökotrienler astımın klinik belirtilerinin oluşumunda etkilidir. Lökotrienlerin aşırı üretimi astım krizlerine yol açar (Peters-Golden ve Henderson, 2007).

Araşidonik asit metabolizmasında iki ana yol vardır. Bunlardan birisinde siklooksijenaz (COX) ile çeşitli tromboksanlar, prostasiklinler ve prostaglandinler oluşurken diğerinde 5-lipooksijenaz (LOX) ile lökotrienler oluşur. LOX lökotrienlerin sentezindeki ilk iki basamağı katalizleyen enzimdir. İlk basamakta araşidonik asitin C-5 konumunun oksidasyonu sonucu 5-hidroperoksieikosatetraenoik asit (5-HPETE) oluşmaktadır. İkinci basamakta ise 5-HPETE, dehidrasyon ile epoksit grubu içeren LTA₄'e dönüşür. LTA₄ diğer lökotrienlerin oluşumunda ayırım noktasıdır çünkü oluşan LTA₄ hidrolaz enzimi vasıtasıyla LTB₄'e ya da LTC₄ sentetaz enzimi yardımıyla glutatyon grubu içeren LTC₄'e dönüşür. Oluşan LTC₄ perinükleer membrana yerleşir ve burada spesifik bir transmembran transporteri ile ayrılarak ekstrasellüler ortamda γ -glutamil transferaz tarafından glutamat grubunun uzaklaştırılması sonucu LTD₄'e dönüştürülür. LTD₄'teki peptit zincirinden glisin grubunun uzaklaştırılmasıyla da LTE₄ oluşur (Şekil 12). Lökotrien C₄, D₄ ve E₄ (LTC₄, LTD₄, LTE₄), sistenil lökotrienler (ya da peptidölökotrienler) olarak bilinmektedir (Gökşen ve Kelekçi, 2010; Yamamoto, 2019).

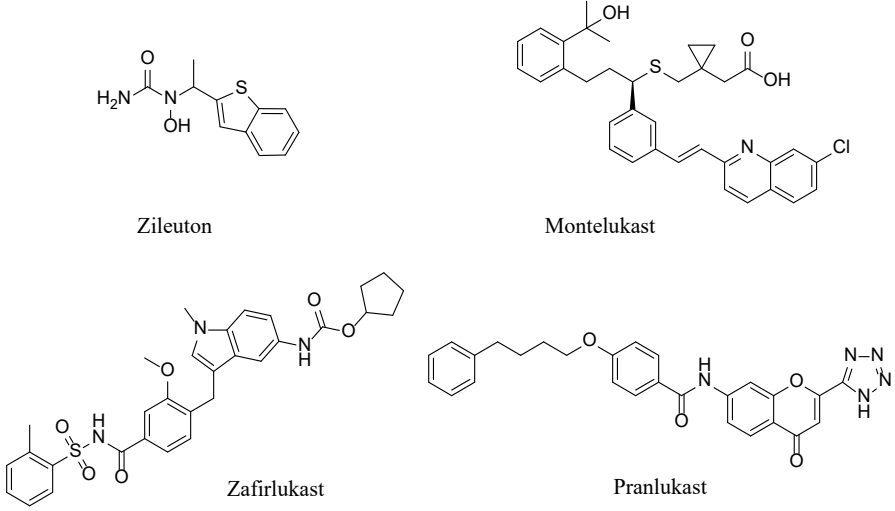


Şekil 12. Araşidonik asitten lökotrienlerin sentezi (Gökşen ve Keleşçi, 2010)

Lökotrienlerin inflamasyondaki ve bronkokonstriksiyondaki etkilerinin anlaşılması ile araştırmalar lökotrienlerin selektif olarak engellenmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Bununla ilgili yüzlerce bileşik sentezlenmiştir. Astıma yönelik yeni ilaçlar geliştirilirken iki strateji uygulanmıştır. Bunlardan birisi lökotrien sentezinin engellenmesi, diğeri ise lökotrienlerin reseptörlerine bağlanmasının bloke edilmesidir. Lökotrien sentezini engelleyerek etki gösteren lökotrien sentez inhibitörleri, enzimin aktif kısmına bağlanarak doğrudan ya da 5-lipooksijenaz aktive edici proteine (FLAP) bağlanarak dolaylı yoldan LOX aktivitesini engellemektedir. Bu yolla hem LTB₄ hem de sisteinil lökotrienlerin sentezinin engellenmesi mümkün olabilmektedir. Lökotrien reseptör antagonistleri ise sisteinil lökotrienlerin ya da LTB₄'ün

spesifik reseptörlerine, sistenil lökotrien tip 1 (CysLT1) ve sistenil lökotrien tip 2 (CysLT2)'ye, yarışmalı bir şekilde bağlanarak lökotrienlerin biyolojik aktivitelerinin ortaya çıkışını engellemektedirler (Yorgancıoğlu, 2000).

Çok çeşitli antilökotrien moleküller üzerinde çalışılmakla birlikte bugüne kadar sentez inhibitörü olarak zileuton, sistenil lökotrien reseptör antagonisti olarak da montelukast, zafirlukast ve pranlukast kullanıma sunulmuştur (Şekil 13) (Mullane, 2011).

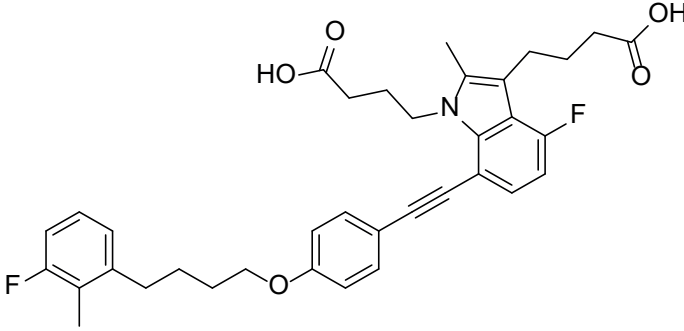


Şekil 13. Antilökotrienler

Lökotrien reseptör antagonistleri (LTRA), hafif ve orta şiddetli astım başta olmak üzere, astımın birçok tipinde etkinlikleri ispatlanmış, rutinde kullanılan, çoğu ilaca kıyasla güvenli oldukları çalışmalarla ortaya konmuş, hem bronkodilatör hem de antiinflamatuvar etkinlik gösteren kontrol edici sınıf grubunda ilaçlardır (Riccioni vd., 2007). Astım ataklarını tetikleyen, hastalığın kontrol edilmesini güçleştiren, alerjene, egzersize bağlı ve aspirin kaynaklı astım gibi çeşitli klinik olgularda etkinlik gösteren lökotrien reseptör antagonistleri astımın ilerlemesinden ve patolojinin ağırlaşmasından sorumlu havayolu yeniden şekillenmesini de engelleyerek uzun vadeli tedaviye önemli katkılar sunmaktadırlar (Kemp vd, 1998; Hamilton vd., 1998; Sousa vd, 2002). Oral kullanıma imkan vermeleri nedeniyle LTRA'larda, genellikle inhaler astım ilaçlarında gözlenen uyum problemi bulunmamakta, bu nitelikleriyle de tedaviye bir alternatif sağlamaktadırlar (Cochrane, 1999).

Birçok yeni LTRA'nın keşfinde, onay almış bileşikler olan montelukast, zafirlukast ve pranlukastta olduğu gibi, CysLT1 reseptörü hedef alınmış ve

astım tedavisinde kullanılmaya aday bileşikler ortaya çıkarılmıştır. Zamanla, tıpkı CysLT1 reseptörü gibi, CysLT2 reseptörünün de vücutta sistenil lökotrienlerin etkilerinden sorumlu olduğunun ve inflamatuvar süreçlerde yer aldığı ispatlanması, gerek astım için gerekse diğer inflamatuvar temelli hastalıklar için CysLT2 reseptörünü hedef haline getirmiştir. Bu bağlamda artık her iki reseptörün birden blokajı ile daha yüksek antiinflamatuvar aktiviteye sahip yeni lökotrien reseptör antagonistlerinin sentezlenmesi hedeflenmiştir. İlk dönemlerde, her iki reseptör üzerinde yeterli antagonizmaya sahip oral olarak kullanılabilir kararlılıkta ve farmakokinetik yeterlilikte bileşikler sentezlenemese de ilerleyen yıllarda, özellikle astım tedavisi için umut vadeden bir bileşik olan gemilukast keşfedilmiştir (Şekil 14) (Itadani vd., 2015).



Şekil 14. Gemilukast

Sonuç olarak günümüz astım tedavisinde en etkili antiinflamatuvar ilaçlar kortikosteroidler olsa da bazı hastaların kortikosteroid tedavisine yanıt vermemesi, inhaler ilaçlara uyumdaki zorluklar ve steroidlerin istenmeyen etkileri astımın antiinflamatuvar tedavisinde, gelecekte kortikosteroidlere alternatif olarak, en çok fayda umulan grubun lökotrien reseptör antagonistleri olabileceğini göstermektedir. Lökotrien reseptör antagonistleri; etkinlikleri ve güvenilirlikleri ispatlanarak onaylanmış, onlarca ülkenin tedavi protokolüne dahil edilmiş ve küresel düzeyde milyonlarca insan tarafından kullanılan ilaçlardır. Birbirinden farklı birden fazla yaklaşımla, son 30 yılda yüzlerce lökotrien reseptör antagonisti sentezlenmiştir. Bu bileşiklerden henüz üçü onay alarak kullanılıyor olsa da güncel ilaç sentezi çalışmaları ve bu çalışmaları takiben elde edilen prelinik ve klinik veriler, yakın gelecekte daha birçok yeni lökotrien reseptör antagonistin astım tedavisinde kullanıma girebileceğini göstermektedir. Lökotrien reseptör antagonist molekül tasarımında yaklaşım, son on yılda farklılaşmış ve çeşitlenmiştir. İkili sistenil lökotrien reseptör antagonisti gemilukastın keşfiyle başlayan bu değişim, her

geçen gün lökotrienlerin fizyolojik etkilerinden sorumlu yeni reseptörlerin aydınlatılması ve bu reseptörlere özgü moleküllerin keşfedilmesiyle sürmektedir. Görünen o ki yakın gelecekte, CysLT1 reseptörlerini hedef alan, klasik lökotrien reseptör antagonistlerinin yanı sıra, birçok farklı reseptöre özgü yeni lökotrien reseptör antagonisti bileşik sentezlenecektir. Astımın güncel tedavisinde gerçekleşecek gelişmeler de LTRA grubu bileşiklerin geleceğini etkileyecektir. Astımın heterojen oluşu günümüzde bu olgunun tek bir hastalıkmiş gibi algılanmasını olanaksız kılmaktadır. Bu durum ilerde astımın birden farklı alt tipe ayrılarak tedavi edilebileceğini düşündürmektedir. Bu doğrultuda ilerde gerçekleştirilebilecek astım fenotipine veya endotipine özgü tedavi yaklaşımları, yeni sentezlenecek lökotrien reseptör antagonisti bileşiklerin önemini de arttıracığa benzemektedir.

Kaynaklar

- Aşçı H, Cankara FN, Özer MK. Astımda analjezik (NSAİİ) kullanımı. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 19(3):111-119, 2012.
- Bai TR. Beta 2 adrenergic receptors in asthma: a current perspective. *Lung*, 170(3):125-141, 1992.
- Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *American Review of Respiratory Disease*, 148(4.2):1-26, 1993.
- Barnes PJ, Pauwels RA. Theophylline in the management of asthma: Time for reappraisal?. *European Respiratory Journal*, 7(3):579-591, 1994.
- Barnes PJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 102(4):531-538, 1998.
- Barnes PJ, Adcock IM. How do corticosteroids work in asthma? *Annals of Internal Medicine*, 139(5.1):359-370, 2003.
- Barnes PJ. Corticosteroids: the drugs to beat. *European Journal of Pharmacology*, 533(1-3):2-14, 2006.
- Beakes DE. The use of anticholinergics in asthma. *Journal of Asthma*, 34(5):357-368, 1997.
- Cochrane GM, Horne R, & Chanez P. Compliance in asthma. *Respiratory Medicine*, 93(11):763-769, 1999.
- Dahl R. Systemic side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Respiratory Medicine*, 100(8):1307-1317, 2006.
- Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 80(3):372-380, 2015.
- D'Amato M, Vitale C, Molino A, Lanza M, D'Amato G. Anticholinergic drugs in asthma therapy. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 23(1):103-108, 2017.
- Donohue JE. Safety and Efficacy of β Agonists. *Respiratory care*, 53(5):618-624, 2008.
- Edwards AM. Chromones. Ed: Ring J, Blaser K, Capron M, Denburg A, Holgate ST, Marone G, Saito H. *In History of Allergy*. pp. 317-322. Karger Publishers. Berlin, Germany, 2014
- Enilari O, Sinha S. The global impact on asthma in adult population. *Annals of Global Health*, 85(1):2, 2019.
- Gökşen US, Kelekçi NG. Antiinflatuar tedavide yebi bir yaklaşım: siklooksijenaz ve 5-lipooksijenazın dual inhibitörleri. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 30(1):81-118, 2010.
- Gupta R, Jindal DP, Kumar G. Corticosteroids: the mainstay in asthma therapy. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 12(24):6331-6342, 2004.

- Hamilton A, Faiferman I, Stober P, Watson RM, O'Byrne PM. Pranlukast, a cysteinyl leukotriene receptor antagonist, attenuates allergen-induced early-and late-phase bronchoconstriction and airway hyperresponsiveness in asthmatic subjects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 102(2):177-183, 1998.
- Heffler E, Madeira LNG, Ferrando M, Puggioni F, Racca F, Malvezzi L, Canonica GW. Inhaled corticosteroids safety and adverse effects in patients with asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 6(3):776-781, 2018.
- Itadani S, Yashiro K, Aratani Y, Sekiguchi T, Kinoshita A, Moriguchi H, Ohta N, Takahashi S, Ishida A, Tajima Y, Hisaichi K, Ima M, Ueda J, Egashira H, Sekioka T, Kadode M, Yonetomi Y, Nakao T, Inoue A, Nomura H, Kitamine T, Fujita M, Nabe T, Yamaura Y, Matsumura N, Imagawa A, Nakayama Y, Takeuchi J, Ohmoto K. Discovery of gemilukast (ONO-6950), a Dual CysLT1 and CysLT2 antagonist as a therapeutic agent for asthma. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(15):6093-6113.
- Kayaalp O. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 1. Cilt, 13. Basım, s.619-640, Pelikan Kitabevi, Ankara, 2012.
- Kemp JP, Dockhorn RJ, Shapiro GG, Nguyen HH, Reiss TF, Seidenberg BC, Knorr B. Montelukast once daily inhibits exercise-induced bronchoconstriction in 6-to 14-year-old children with asthma. *The Journal of Pediatrics*, 133(3):424-428, 1998.
- Kılınc O, Akgün M. Astım ilaçları. Official Journal of the Turkish Thoracic Society 17 (3):23-31, 2016.
- Kopp MV. Omalizumab: Anti-IgE therapy in allergy, *Current Allergy and Asthma Reports*, 11(2):101-106, 2011
- Marandi Y, Farahi N, Hashjin GS. Asthma: beyond corticosteroid treatment. *Archives of Medical Science*, 9(3):521, 2013.
- Montuschi P. Role of leukotrienes and leukotriene modifiers in asthma. *Pharmaceuticals*, 3(6):1792-1811, 2010.
- Mullane K. The increasing challenge of discovering asthma drugs. *Biochemical Pharmacology*, 82(6):586-599, 2011.
- Murdoch JR, Lloyd CM. Chronic inflammation and asthma. *Mutation Research/ Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 690(1-2):24-39, 2010.
- Nathan RA. Anti-leukotriene agents: a new direction in asthma therapy. *Journal of Asthma*, 33(6):353-366, 1996.
- Novelli F, Malagrino L, Dente FL, Paggiaro P. Efficacy of anticholinergic drugs in asthma. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 6(3):309-319, 2012.
- Nunes C, Pereira AM, Morais-Almeida M. Asthma costs and social impact. *Asthma Research and Practice*, 3(1):1, 2017

- Peachell P. Targeting the mast cell in asthma. *Current Opinion in Pharmacology*, 5(3):251-256, 2005.
- Peebles RS, Aronica MA. Proinflammatory Pathways in the Pathogenesis of Asthma. *Clinics in Chest Medicine*, 40(1):29-50, 2019.
- Peters-Golden M, Henderson Jr WR. Leukotrienes. *New England Journal of Medicine*, 357(18):1841-1854, 2007.
- Riccioni G, Bucciarelli T, Mancini B, Di Ilio C, D’Orazio N. Antileukotriene drugs: clinical application, effectiveness and safety. *Current Medicinal Chemistry*, 14(18):1966-1977, 2007.
- Roland NJ, Bhalla RK, Earis J. The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. *Chest*, 126(1):213-219, 2004.
- Sousa, AR, Parikh A, Scadding G, Corrigan CJ, Lee TH. Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *New England Journal of Medicine*, 347(19):1493-1499, 2002.
- Tamm M, Richards DH., Beghé B, Fabbri L. Inhaled corticosteroid and long-acting β_2 -agonist pharmacological profiles: effective asthma therapy in practice. *Respiratory Medicine*, 106:9-19, 2012.
- Türk Toraks Derneği Astım Tanı Ve Tedavi Rehberi, 2016. Available from: https://toraks.org.tr/site/sf/books/pre_migration/87ab658960b7350fb95e8d-7b759a4a8d341593dc025cf464366565c36a346289.pdf
- Weinberger M, Hendeles L. Theophylline in asthma. *New England Journal of Medicine*, 334(21):1380-1388, 1996.
- Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ, Wisniewski AF, Lewis SA, Hubbard R, Tattersfield AE. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *The Lancet*, 355(9213):1399-1403, 2000.
- Yaghoubi M, Adibi A, Safari A, FitzGerald JM, Sadatsafavi M. The projected economic and health burden of uncontrolled asthma in the United States. *Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 200(9):1102-1112, 2019.
- Yamamoto T, Miyata J, Arita M, Fukunaga K, Kawana A. Current state and future prospect of the therapeutic strategy targeting cysteinyl leukotriene metabolism in asthma. *Respiratory Investigation*, 57(6):534-543, 2019.
- Yorgancıoğlu A. Astım tedavisinde yenilikler ve lökotrien antagonistleri. *Toraks Dergisi*, 1(2):58-68, 2000.
- Zhang Y, He J, Yuan Y, Faramand A, Fang F, Ji H. Increased versus stable dose of inhaled corticosteroids for asthma exacerbations: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Allergy*, 49(10):1283-1290, 2019.

Nanoteknoloji ve Organik Kimya

Editör

Dr. Öğr. Üyesi Aybek Yiğit

 ÖZGÜR
YAYINLARI

ISBN 978-975-447-842-6

9 789754 478426