



***Corylus avellana* L. EKSTRESİ İLE YEŞİL SENTEZİ
GERÇEKLEŞTİRİLEN BİMETALİK BAKIR-DEMİR
NANOPARTİKÜLLERİNİN GLİOBLASTOMA BEYİN KANSERİ
ÜZERİNDE ANTİKANSER, ANTİMETASTATİK VE
ANTİBAKTERİYEL ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ceren KARAGÖZ

Yüksek Lisans Tezi

Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı

2026

(Her hakkı saklıdır.)

T.C.
ERZURUM TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOLOJİ VE GENETİK ANABİLİM DALI



Corylus avellana L. EKSTRESİ İLE YEŞİL SENTEZİ
GERÇEKLEŞTİRİLEN BİMETALİK BAKIR-DEMİR
NANOPARTİKÜLLERİNİN GLİOBLASTOMA BEYİN KANSERİ ÜZERİNDE
ANTİKANSER, ANTİMETASTATİK VE ANTİBAKTERİYEL ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Ceren KARAGÖZ

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Özge ÇAĞLAR YILDIRIM

ERZURUM, 2026

T.C.
ERZURUM TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEZ KABUL VE ONAY TUTANAĞI

Corylus avellana L. EKSTRESİ İLE YEŞİL SENTEZİ
GERÇEKLEŞTİRİLEN BAKIR-DEMİR NANOPARTİKÜLLERİNİN
GLİOBLASTOMA BEYİN KANSERİ ÜZERİNDE ANTİKANSER,
ANTİMETASTATİK VE ANTİBAKTERİYEL ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Öğr. Üyesi Özge ÇAĞLAR YILDIRIM danışmanlığında Ceren KARAGÖZ tarafından hazırlanan bu çalışma 02.02.2026 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **Oy birliği ile (3/3)** kabul edilmiştir.

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Özge ÇAĞLAR
YILDIRIM *İmza*

Erzurum Teknik Üniversitesi

Üye: Doç. Dr. Mehmet Enes ARSLAN *İmza*

Erzurum Teknik Üniversitesi

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Emine TORAMAN *İmza*

Atatürk Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylıyorum.

Prof. Dr. İlker KAZAZ
Enstitü Müdürü

Bu tez çalışması Erzurum Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi (BAP) tarafından 2025/047 numaralı proje ile desteklenmiştir.

ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ VE ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Erzurum Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez içindeki tüm bilgilerin doğru ve tam olduğunu, bilgilerin üretilmesi aşamasında bilimsel etik ilkelere uygun davrandığımı ve tezin hazırlanması sürecinde üretken yapay zekâ programlarından, içeriğin ve sonuçların özgünlük sorumluluğunun tarafıma ait olması ve çalışmanın bilimsel niteliğini etkilemeyecek düzeyde, yalnızca yardımcı bir araç olarak sınırlı düzeyde destek alındığını beyan ederim.

02.02.2026

İmzası

Ceren KARAGÖZ

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışmasının her aşamasında değerli bilgi ve tecrübeleriyle bana rehberlik eden, yapıcı eleştiri ve önerileriyle çalışmama yön veren tez danışmanım Dr.Öğr.Üyesi Özge ÇAĞLAR YILDIRIM'a içtenlikle teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince aynı laboratuvarı ve çalışma ortamını paylaştığım, her aşamada yanımda olarak destek ve motivasyonunu esirgemeyen kıymetli Sena ÖNER ÇAĞLAR'a bilgi, deneyim ve manevi desteğini her zaman hissettiren sevgili arkadaşım Seher ÖZTÜRK ve Metehan AKKUŞ'a içten teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca sevgi, sabır ve anlayışlarıyla her zaman yanımda olan desteğiyle bana güç veren başta anneannem ve dedem Zeynep, Nusrat Bilen'e, annem Esmâ Taş ve sevgili eşi Ahmet Taş olmak üzere varlıklarıyla her daim yanımda hissettiğim teyzem Esin Bilen'e ve hayatıma neşe ve motivasyon getiren kuzenim Elifnaz Öksüz'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim ve tez sürecim boyunca her aşamada sabrı, anlayışı ve desteğiyle yanımda olan umutsuzluğa düştüğüm anlarda beni yeniden ayağa kaldıran, yapıcı fikirleri ve yol gösterici önerileriyle katkı sunan, motivasyonumu ve inancımı daima canlı tutan sevgili Abdullah Demiralay'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ceren KARAGÖZ

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

***Corylus avellana* L. EKSTRESİ İLE YEŞİL SENTEZİ GERÇEKLEŞTİRİLEN BİMETALİK BAKIR-DEMİR NANOPARTİKÜLLERİNİN GLİOBLASTOMA BEYİN KANSERİ ÜZERİNDE ANTİKANSER, ANTİMETASTATİK VE ANTİBAKTERİYEL ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ceren KARAGÖZ

Erzurum Teknik Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Özge ÇAĞLAR YILDIRIM

Tez çalışması kapsamında *Corylus avellana* L. yaprak ekstraktı kullanılarak yeşil sentezi gerçekleştirilen bakır-demir bimetalik nanopartiküllerinin (BNP) glioblastoma beyin kanseri üzerindeki antikanser ve antimetastatik etkilerinin yanı sıra antibakteriyel potansiyelinin araştırılması amaçlanmıştır. Bitki ekstraktının biyolojik aktif bileşenleri LC-MS/MS analizi ile belirlenmiştir. Yeşil sentez metoduyla sentezlenen BNP'ler UV-Vis, FTIR, XRD ve SEM-EDX gibi karakterizasyon teknikleri ile yapısal ve morfolojik açıdan incelenmiştir.

BNP'lerin biyolojik aktiviteleri sitotoksikite testi olan MTT analizi ile değerlendirilmiştir. İnsan glioblastoma hücre hattı (U87-MG) ve sağlıklı insan dermal fibroblast (HDF) hücreleri üzerinde gerçekleştirilen MTT testinde BNP'lerin doza bağlı olarak belirgin sitotoksik etki oluşturduğunu gözlemlenmiştir. 400, 200 ve 100 µg/mL konsantrasyonlarda ücre canlılık oranları sırasıyla %39,7, %40,9, %44,8 ve %45,4 olarak belirlenmiştir ve IC₅₀ değeri 11,7 µg/mL olarak hesaplanmıştır. HDF hücrelerinde belirlenen yüksek IC₅₀ değeri ile birlikte değerlendirildiğinde seçicilik indeksi (SI) 27,8 olarak hesaplanmıştır. bu sonuç Fe-Cu BNP'lerin kanser hücrelerine karşı seçici ve güçlü bir antikanser aktivite sergilediğini ortaya koymuştur. Hoechst 33258 boyama sonuçları ise hücre ölümünün apoptotik mekanizmalarla ilişkili olduğunu desteklemiştir.

BNP'lerin antimetastatik etkinliği in vitro çizik testi ile değerlendirilmiştir. kontrol grubunda %55,1 olan hücre göçü oranının BNP uygulaması sonrası 100, 200 ve 400 µg/mL dozlarda sırasıyla %31,9, %21,9 ve %10,6'ya düştüğü belirlenmiştir. Bu sonuçlar nanopartiküllerin glioblastoma hücre migrasyonunu anlamlı düzeyde baskıladığını göstermiştir.

Bununla beraber BNP'lerin antibakteriyel aktivite analizi *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* suşlarında 100-400 µg/mL konsantrasyon aralığında inhibitör etkisi incelenmiştir. Her iki bakteri türünde de canlılık oranlarının belirgin şekilde azaldığını göstermiştir. En yüksek dozda *P. aeruginosa*'da %25,3, *S. aureus*'ta ise %27,0 canlılık değerlerine kadar düştüğü gözlenmiştir.

Sonuç olarak yeşil sentezi gerçekleştirilen BNP'lerin glioblastoma hücrelerine karşı seçici sitotoksik, hücre göçünü inhibe edici ve geniş spektrumlu antibakteriyel özellikler sergilediği belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar BNP'lerin kanser araştırmaları ve biyomedikal uygulamalar için potansiyel bir aday olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Yeşil sentez, bimetalik nanopartikül, glioblastoma, antikanser, antibakteriyel

ABSTRACT

MASTER'S THESIS

EVALUATION OF THE ANTICANCER, ANTIMETASTATIC, AND ANTIBACTERIAL EFFECTS OF BIMETALLIC COPPER-IRON NANOPARTICLES SYNTHESIZED WITH *Corylus avellana* L. EXTRACT ON GLIOBLASTOMA BRAIN CANCER

Ceren KARAGÖZ

Erzurum Technical University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Molecular Biology And Genetics

Supervisor: Assist. Prof. Dr. Özge ÇAĞLAR YILDIRIM

Within the scope of this thesis, copper-iron bimetallic nanoparticles (BNPs) were synthesized via a green approach using *Corylus avellana* L. leaf extract, and their anticancer, antimetastatic, and antibacterial properties were systematically investigated, with a particular focus on glioblastoma. The bioactive constituents of the plant extract were characterized by LC-MS/MS analysis. The biosynthesized BNPs were structurally and morphologically characterized using UV-Vis spectroscopy, FTIR, XRD, and SEM-EDX analyses.

The biological activities of the BNPs were evaluated through the MTT assay. Cytotoxic effects were assessed in human glioblastoma (U87-MG) cells and healthy human dermal fibroblast (HDF) cells. The results demonstrated a pronounced dose-dependent cytotoxic response in U87-MG cells. At concentrations of 400, 200, and 100 µg/mL, cell viability rates were determined to be 39,7%, 40,9%, 44,8%, and 45,4%, respectively, and the IC₅₀ value was calculated as 11,7 µg/mL. When considered alongside the substantially higher IC₅₀ value obtained in HDF cells, the selectivity index (SI) was calculated as 27,8. These findings indicate that Fe-Cu BNPs exhibit potent and selective anticancer activity against glioblastoma cells. Furthermore, Hoechst 33258 staining supported that the observed cell death was predominantly associated with apoptotic mechanisms.

The antimetastatic potential of the BNPs was examined using an in vitro scratch (wound healing) assay. While the migration rate in the control group was 55,1%, treatment with BNPs reduced migration to 31,9%, 21,9%, and 10,6% at concentrations of 100, 200, and 400 µg/mL, respectively. These results demonstrate that the nanoparticles significantly suppress glioblastoma cell migration.

In addition, the antibacterial activity of the BNPs was evaluated against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* within the concentration range of 100-400 µg/mL. A marked reduction in bacterial viability was observed for both strains. At the highest tested concentration, viability decreased to 25,3% for *P. aeruginosa* and 27,0% for *S. aureus*.

In conclusion, the green-synthesized BNPs exhibited selective cytotoxicity toward glioblastoma cells, significant inhibition of cell migration, and broad-spectrum antibacterial activity. These findings suggest that the synthesized BNPs may represent a promising candidate for further investigation in cancer research and biomedical applications.

Keywords: Green synthesis, bimetallic nanoparticles, glioblastoma, anticancer activity, antibacterial activity

İÇİNDEKİLER

ÜRETKEN YAPAY ZEKÂ VE ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Kanser Nedir?	1
1.2. Kanserın Etiyolojisi	3
1.3. Kanserın İnsidansı	5
1.4. Kanserın Prevelansı	6
1.5. Kanser Türleri.....	7
1.5.1. Karaciğer Kanserı	7
1.5.2. Kolorektal Kanser	8
1.5.3. Pankreas Kanserı	8
1.5.4. Meme Kanserı.....	8
1.5.5. Mide Kanserı	9
1.5.6. Baş ve Boyun Kanserı	9
1.5.7. Prostat Kanserı.....	9
1.5.8. Tiroid Kanserı.....	10
1.5.9. Rahim (Endometrium) Kanserı.....	10
1.5.10. Beyin Kanserı	10
1.6. Kanserın Tedavisi.....	13
1.6.1. Radyoterapi.....	13
1.6.2. Kemoterapi	13
1.6.3. Cerrahi Yöntemler	14
1.6.4. Kök Hücre Tedavisi.....	15
1.6.5. Hormonal Tedaviler.....	15
1.6.6. Biyolojik Tedaviler.....	15

1.6.7. İmmünoterapi.....	16
1.6.8. Kanser Aşıları (Hücre Bazlı Tedaviler).....	16
1.6.9. Kanser büyüme baskılayıcıları	17
1.6.10. Gen terapi.....	17
1.7. Nanoteknoloji	19
1.8. Uygulama alanları	20
1.8.1 Elektronik ve Bilgi Teknolojileri.....	21
1.8.2 Enerji ve Çevre	21
1.8.3 Nanotıp	21
1.9. Yeşil Sentez Yöntemleri (Biyolojik Sentez)	24
1.9.1. Mikroorganizma Tabanlı Sentez.....	24
1.9.2. Biyopolimer Destekli Sentez	24
1.9.3. Bitki Kaynaklı Sentez (Fito-sentez)	24
1.10. Nanopartiküllerin Sınıflandırılması.....	26
1.10.1. Organik Nanopartiküller	26
1.10.2. Karbon Bazlı Nanopartiküller	26
1.10.3. İnorganik Nanopartiküller	27
1.10.4. Bimetalik Nanopartiküller	28
1.10.5. Cu-Fe Bimetalik Nanopartiküller	28
1.10.6. <i>Corylus avellana</i> L. Ekstraktının Kimyasal İçeriği ve Sentezdeki Rolü ..	29
2. KAYNAK ÖZETLERİ	31
3. MATERYAL VE METOT	38
3.1. Materyaller.....	38
3.1.1. Kimyasallar.....	38
3.1.2. Cihazlar.....	39
3.1.3. Kullanılan Hücre Hatları.....	39
3.2. Yöntem	40
3.2.1. Fındık Ağacı Yaprakların (<i>Corylus avellana</i> L.) Toplanması	40
3.2.2. <i>Corylus avellana</i> L. Ekstraktının Hazırlanması.....	40
3.2.3. <i>Corylus avellana</i> L. Ekstraktı Aracılığıyla Bakır-Demir Bimetalik Nanopartiküllerinin (Cu-Fe BNP) Biyosentezi	41
3.2.4. Cu-Fe BNP'lerin Karakterizasyonu.....	41
3.2.5. LC-MS/MS ile Fenolik Bileşiklerin Kantitatif Analizi	41
3.2.6. Hücre Kültürü Uygulamaları	42

3.2.7. 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazolium Bromür (MTT) Testi	42
3.2.8. Hoechst 33258 Boyama ile Genotoksisite Analizi	43
3.2.9. Anti-Metastatik Aktivite Analizi	43
3.2.10. Real-Time Polimeraz Zincir Reksiyonu	44
3.2.11. Antibakteriyel Aktivite	44
3.2.12. İstatistiksel Analizler	45
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA.....	46
4.1. <i>Corylus avellana</i> L Ekstraktının LC-MS/MS Analizi.....	46
4.2. Cu-Fe BNP'lerin Sentezi.....	48
4.3. Cu-Fe BNP'lerin Karakterizasyonu	49
4.4. Cu-Fe BNP'lerin HDF Kültürlerinde Toksisitesinin Değerlendirilmesi.....	55
4.5. Cu-Fe BNP'lerin in Vitro Anti-Metastatik Aktivitesi.....	58
4.6. Hoechst 33258 Nükleer Boyama Analizi	61
4.7. Real-Time Polimeraz Zincir Reksiyonu	63
4.8. Antibakteriyel Aktivite.....	63
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	66
KAYNAKÇA	67

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1. LC-MS/MS analizi ile <i>Corylus avellana</i> L. ekstraktlarının fitokimyasal bileşenleri.....	46
Tablo 4.2. Cu-Fe BNP'lerin kantitatif elemental içeriği	52
Tablo 4.3 Biyosentezlenmiş Cu-Fe bimetallik nanopartiküller için XRD pik konumları, karşılık gelen Miller indeksleri, atanan kristal fazlar ve JCPDS kart numaraları	54
Tablo 4.4. Hoechst 33258 floresan boyaması ile U87-MG ve HDF hücre kültürlerinde Cu-Fe BNP'lerin 100, 200 ve 400 µg/mL konsantrasyonunun çekirdek yapısında meydana getirdiği değişimler ve NAI değerleri	61
Tablo 4.5. Cu-Fe BNP'nin U87MG Hücrelerinde Bax ve Bcl-2 Gen Ekspresyonuna Etkisi ($2^{-\Delta\Delta C_t}$, F.C. ≥ 2)	63
Tablo 4.6. Bakteri suşlarındaki konsantrasyona bağlı inhibisyon zon çapları	65

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Sağlıklı hücreler ile kanser hücrelerinin morfolojik karşılaştırılması (Normal And Cancer Cells Structure: Image Details - NCI Visuals Online, t.y.)	1
Şekil 1.2. İyi huylu ve kötü huylu tümörleri özetleyen şema	2
Şekil 1.3. Kansere neden olan bazı faktörler (Hanahan & Weinberg, 2011 b).....	4
Şekil 1.4. Kanser tedavisinde kullanılan yöntemler literatürde farklı sınıflandırmalarla ele alınmaktadır (Wang & Wu, 2023)	18
Şekil 1.5. Nanopartiküller ve boyutlarının karşılaştırılması (Baboria & Devi, 2021)....	20
Şekil 1.6. Nanoteknolojinin bazı uygulama alanları (Yadav vd., 2021).....	22
Şekil 1.7. Yukarıdan aşağıya ve aşağıdan yukarıya sentezi özetleyen diyagram (Diester et al., 2015)	23
Şekil 1.8. Bazı nanopartikül türlerinin şematik yapıları (Altammar, 2023)	29
Şekil 3.1. Corylus avellana yaprak görünümü.....	40
Şekil 4.1. Corylus avellana L. sulu ekstraktı ile Cu-Fe bimetalik nanopartiküllerin yeşil sentezi sırasında reaksiyon ortamındaki renk değişimi: (a) metal iyonlarını içeren başlangıç karışımı, (b) 3 saat inkübasyon sonrası reaksiyon ortamı...48	48
Şekil 4.2. Corylus avellana L. ekstraktı aracılı biyosentezi gerçekleştirilen Cu-Fe BNP'lerin 200-800 nm görünür bölgedeki UV-vis spektrumu	49
Şekil 4.3. Cu-Fe BNP'lerin SEM görüntüsü (ölçek çubuğu:200 nm, 50.000x büyütme)	51
Şekil 4.4. Cu-Fe BNP'lerin SEM görüntüsü (ölçek çubuğu:100 nm, 100.000x büyütme)	51
Şekil 4.5. Cu-Fe BNP'lerin EDX analizi	52
Şekil 4.6. Cu-Fe BNP'lerin XRD deseni	54
Şekil 4.7. Cu-Fe BNP'lerin FTIR spektrumları, A. 4.000–400 cm ⁻¹ aralığı genel görünüm B. 1.000–400 cm ⁻¹ aralığı detaylı bölge	55
Şekil 4.8. Cu-Fe bimetalik nanopartiküller ile muamele edilen HDF hücre hattına ait hücre canlılık oranları	57
Şekil 4.9. Cu-Fe bimetalik nanopartiküller ile muamele edilen U87-MG hücre hattına ait hücre canlılık oranları	57
Şekil 4.10. Cu-Fe bimetalik nanopartiküller ile muamele edilen HDF hücrelerinin in vitro yara iyileşme analizi.....	59

Şekil 4.11. Cu-Fe bimetalik nanopartiküller ile muamele edilen u87-MG hücrelerinin in vitro yara iyileşme analizi.....	60
Şekil 4.12. Cu-Fe BNP'lerin HDF ve U87-MG hücrelerinde in vitro yara bölgesinde 24 saatlik uygulama sonrası farklı dozlarının (100–400 µg/mL) yara kapanma yüzdeleri	60
Şekil 4.13. U87-MG hücre kültüründe Cu-Fe BNP'lerin çekirdek nükleer anomalisi A. 400 µg/mL B. 200 µg/mL C. 100 µg/mL D. Negatif kontrol.....	62
Şekil 4.14. HDF hücre kültüründe Cu-Fe BNP'lerin çekirdek nükleer anomalisi A. 400 µg/mL B. 200 µg/mL C. 100 µg/mL D. Negatif kontrol.....	62
Şekil 4.15. Cu-Fe BNP'lerin P. aeruginosa ve S. aureus üzerindeki antimikrobiyal aktivitesi.....	64
Şekil 4.16. Cu-Fe BNP'lerin P. aeruginosa ve S. aureus üzerindeki antimikrobiyal aktivitesinin disk difüzyon yöntemi ile belirlenmesi.....	65

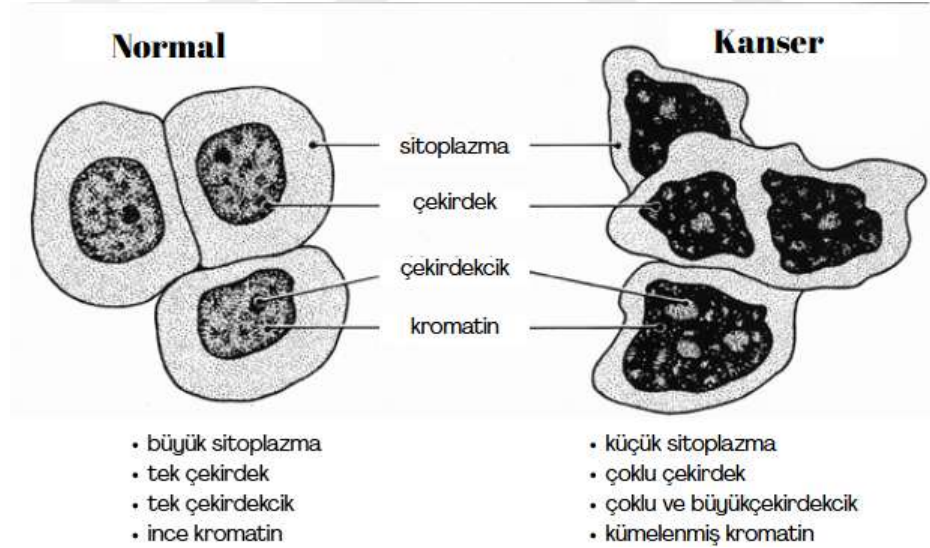
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

BNP	Bimetalik Nanopartikül
cDNA	Complementary Deoksiribonükleik Asit
DMSO	Dimetil Sülfoksit
DNA	Deoksiribonükleik Asit
IARC	Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
mg	Miligram
mM	Milimolar
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RNA	Ribonükleik Asit
RT-PCR	Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SEM	Taramalı Elektron Mikroskobu
SI	Seçicilik İndeksi
UV-Vis	Ultraviyole-Görünür Bölge Spektroskopisi
μg	Mikrogram
μL	Mikrolitre
μM	Mikromolar
°	Derece

1. GİRİŞ

1.1. Kanser Nedir?

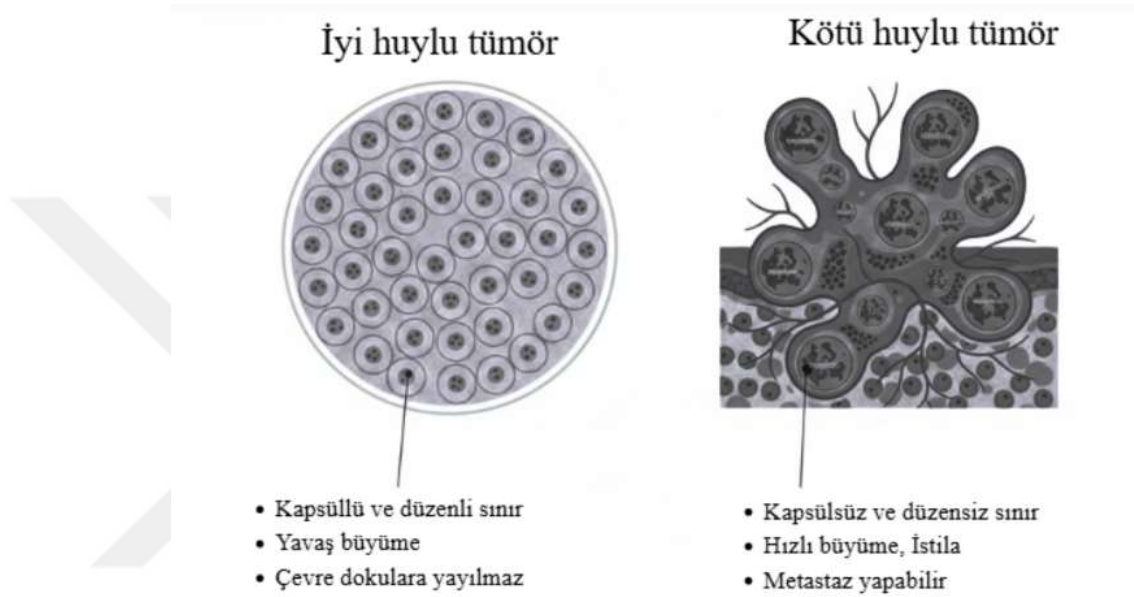
Kanser gen ifadelerinde değişikliklere neden olan hücrenin yaşam dengesini bozan bir hastalıktır. İnsanlık tarihi boyunca üzerinde en çok durulan sağlık problemlerinden biri olan kanser trilyonlarca hücreden oluşan insan vücudunda herhangi bir dokuda başlayabilen kontrolsüz hücre çoğalması ve çevre dokulara yayılma potansiyeliyle tanımlanan, çok yönlü ve karmaşık bir hastalık grubudur (Hanahan & Weinberg, 2000). Normal koşullarda hücreler organizmanın ihtiyaçlarına göre hücre bölünmesi (mitoz) sürecine girer ve görevini tamamlayan, yaşlanan ya da DNA hasarı oluşan hücreler ise programlı hücre ölümü (apoptoz) mekanizmasıyla ortadan kaldırılır. Apoptoz hücrelerin belirli genetik sinyaller aracılığıyla kendi kendini kontrollü biçimde yok ettiği fizyolojik bir süreçtir. Bu mekanizma doku bütünlüğünün ve homeostazın korunması açısından hayati öneme sahiptir. Eğer apoptoz süreci bozulursa hasarlı hücreler yaşamaya devam eder ve bu hücrelerin çoğalması tümör gelişiminin ilk adımını oluşturabilir (Hoadley vd., 2014).



Şekil 1.1. Sağlıklı hücreler ile kanser hücrelerinin morfolojik karşılaştırılması (Normal And Cancer Cells Structure: Image Details - NCI Visuals Online, t.y.)

Hüresel denge bozulduğunda anormal hücreler normal ölüm süreçlerinden kaçarak kontrolsüz biçimde çoğalır. Bu hücreler zamanla birikerek tümör adı verilen kitleleri oluşturur. Tümörler yapı ve davranış özelliklerine göre iyi huylu (benign) veya

kötü huylu (malign) olarak ikiye ayrılır (Torpy vd., 2010). Benign tümörler genellikle çevre dokulara yayılmaz ve cerrahi olarak çıkarıldıklarında yeniden oluşma eğilimleri düşüktür. Buna karşılık malign tümörler çevre dokulara invazyon gösterir ve kan ya da lenf dolaşımı yoluyla uzak organlara taşınarak yeni tümör odakları (metastazlar) oluşturabilir. Metastaz kanserin en tehlikeli evresini temsil eder ve hayati organ fonksiyonlarının bozulmasına yol açarak ölümcül sonuçlar doğurabilir (Brown et al., 2023).



Şekil 1.2. İyi huylu ve kötü huylu tümörleri özetleyen şema

Bazı kanser türleri katı tümör biçiminde gelişirken lösemi gibi bazı türlerde katı kitleler oluşmaz. Bu tür kanserler kemik iliği ve kan hücrelerini etkileyen sıvı formda seyreden malignitelere ve farklı tedavi stratejileri gerektirir (Rashid, 2017). Kanserin sınıflandırılması genellikle köken aldığı hücre tipi ve dokuya dayanır. Epitel hücrelerinden gelişen karsinomlar en yaygın türlerdir. Sarkomlar bağ dokusu, kas veya kemikten, lenfomalar lenfatik sistemden, lösemiler ise kan hücresi üretim mekanizmalarından kaynaklanır. Her kanser tipi farklı klinik seyir ve tedavi yaklaşımı gösterir (How Cancer Arises on JSTOR, n.d.).

Kanserin oluşum süreci uzun yıllara yayılabilir ve birçok içsel ve dışsal faktörün etkileşimiyle şekillenir. Genetik yatkınlık, çevresel maruziyetler (örneğin sigara dumanı, iyonize radyasyon, kimyasal karsinojenler), yaşam tarzı tercihleri, bazı virüsler ve bakteriler (örneğin HPV, Hepatit B) bu sürecin temel nedenleri arasında sayılabilir.

Özellikle tütün kullanımı, obezite, fiziksel aktivite eksikliği, dengesiz beslenme ve alkol tüketimi modern çağda kanser riskini artıran başlıca etmenlerdir.

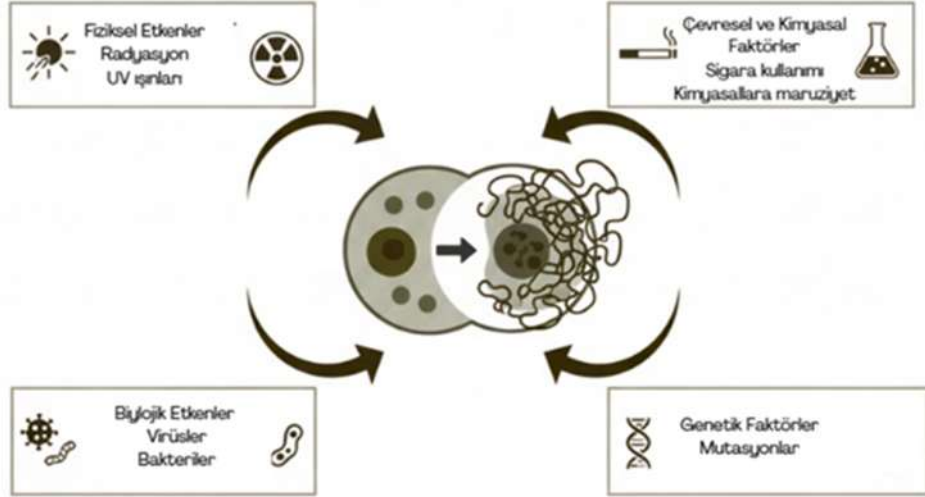
“Kanser” terimi aslında tek bir hastalığı değil benzer biyolojik mekanizmaları paylaşan yüzlerce farklı hastalığı tanımlar. Akciğer, meme, prostat, kolorektal ve cilt kanseri gibi türler en yaygın örneklerdir (Bozzetti vd., 1982). Her bir tür farklı hücre kökenlerinden geliştiği için biyolojik davranışları, semptomları ve tedavi yanıtları da birbirinden farklıdır. Bazı türler hızlı ilerlerken bazıları daha yavaş seyirli olup erken tanıyla tamamen tedavi edilebilir hale gelebilmektedir (Koul, 2019).

Kanserin klinik belirtileri türüne ve bulunduğu organa göre değişiklik gösterir. Açıklanamayan kilo kaybı, sürekli yorgunluk, iyileşmeyen yaralar, kitle oluşumu, anormal kanamalar ve ciltte yapısal değişiklikler en sık gözlenen bulgulardır (Tisdale, 1997). Erken teşhis hastalığın tedavi başarısını önemli ölçüde artırır. Günümüzde bilgisayarlı tomografi , manyetik rezonans , pozitron emisyon tomografisi , biyopsi ve kan testleri gibi gelişmiş yöntemler sayesinde birçok kanser türü erken evrede tespit edilebilmektedir (Sağnak Yılmaz vd., 2022).

Kanser hücrelerinin biyolojik davranışlarını açıklamak için Hanahan ve Weinberg tarafından ortaya konulan “kanserin temel özellikleri (hallmarks of cancer)” kavramı önemli bir çerçeve sunmaktadır. Bu yaklaşıma göre kanser hücreleri normal büyüme sinyallerine ihtiyaç duymadan çoğalma yeteneği kazanır ve büyüme baskılayıcı mekanizmalara karşı direnç geliştirir. Ayrıca apoptozdan kaçma yeteneğiyle programlı hücre ölümünü engelleyerek ölümsüz bir karakter kazanır. Bunun yanında sınırsız bölünme kapasitesi edinir, yeni damar oluşumunu (anjiyogenez) uyararak kendi besin ve oksijen kaynağını sağlar ve çevre dokulara invazyon gösterip metastaz yapabilir. Bu özelliklerin tümü hücrelerin genetik materyalinde biriken mutasyonlar ve epigenetik değişimlerle ilişkilidir. Sonuç olarak kanser hücreleri bağışıklık sisteminin denetiminden kaçarak uzun süre hayatta kalabilen, agresif ve tedaviye dirençli bir fenotip geliştirir (Hanahan & Weinberg, 2011 a).

1.2. Kanserin Etiyolojisi

Kanser hücrelerin kontrolsüz biçimde büyüüp çoğalmasıyla oluşmaktadır. Çevresel ve genetik faktörlerin yanı sıra yaşam tarzına ilişkin birçok etmenin etkileşimi sonucu meydana gelmektedir (Katta vd., 2023).



Şekil 1.3. Kansere neden olan bazı faktörler (Hanahan & Weinberg, 2011 b)

i. Genetik Faktörler

Hastalığın gelişiminde önemli bir yer tutan genetik faktörler kanserin önemli nedenlerinden biridir. bazı bireyler genetik mutasyonlar ile doğar ve bu mutasyonlar genellikle tümör baskılayıcı genlerde (TP53, BRCA1, vs) ya da proto-onkogenlerde (HER2, RAS) bulunur (Domchek vd., 2010). Bu genlerde meydana gelen mutasyonlar hücrenin onarım mekanizmasında bozukluklara ve devam eden süreçte apoptozun engellenmesine, proliferasyonun artmasına neden olabilir (Pennington vd., 2013).

ii. Çevresel ve Kimyasal Faktörler

Çevresel faktörler kanser oluşumunda rol oynayan dışsal faktördür. Çevresel faktörlerin başında tütün ürünleri kullanımı ya da maruziyeti, hava kirliliği, endüstriyel kimyasallara maruziyet ve pestisitler gelir (Hecht, 2003).

iii. Radyasyon

Radyasyon hastalığın gelişiminde önemli bir fiziksel faktördür. Radyasyona maruziyet ile DNA yapısında bozulmalar meydana gelir. Bu bozulmalar tek veya çift zincirli DNA kırıkları, baz değişimleri ve kromozomal anomaliler gibi genetik hasarlar şeklinde ortaya çıkar. Hücrenin DNA onarım mekanizması devreye girmez ve hasarları tamir edemezse mutasyon kalıcı hale gelerek kanserleşme süreci başlar (Mahmood & Srivastava, 2022).

iv. Enfeksiyöz Ajanlar

Kanserin oluşumunda önemli bir yer tutan biyolojik faktörler arasında yer alan enfeksiyöz ajanlar virüsler, peptitler, parazitler gibi mekanizmalarla epigenetik değişikliklere sebep olur. Hücresel düzeyde karmaşık etkileşimlerle hücre döngüsünü bozar, apoptozu ihibe eder DNA onarm mekanizmasını sekteye uğratar ve immün yanıtı baskılar. Bu süreçler DNA üzerinde kalıcı hasara neden olabilir ve kanser gelişimini kolaylaştırır (Vainio & Wilbourn, 1993).

v. Hormonlar ve Endojen Faktörler

Hormonlar ve diğer endojen (vücut içi) biyolojik faktörler kanser gelişiminde önemli rol oynayan içsel etiyolojik unsurlar arasında yer alır(Jota Baptista vd., 2024). Hücre döngüsünde görev alan hormonlar, mekanizmaların dengesini bozarak kanserleşmeye neden olabilir (Henderson & Feigelson, 2000).

vi. Yaşam Tarzı Faktörleri

Günlük beslenme alışkanlıklarımız ve tükettiğimiz gıdalar kanserin başlıca nedenleri arasında yer almaktadır. Çağımızın önemli sağlık sorunlarından biri olan obezite ve sağlıksız beslenme çeşitli kanser türlerinin gelişiminde doğrudan ya da dolaylı olarak etkili olabilmektedir. Hazır ve ayaküstü tüketilen gıdalar ile aşırı protein ağırlıklı diyetlerin özellikle kalın bağırsak kanseri riskini artırdığı bilinmektedir (Isaksen ve Dankel, 2023).

1.3. Kanserin İnsidansı

Dünyada önemli bir halk sağlığı problemi olan kanser artan yaşam süresi, çevresel faktörler, yaşam tarzı değişiklikleri gibi nedenlerle görülme sıklığı artan bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'ne bağlı Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) her yıl güncel veriler yayımlarak bu hastalığın küresel ve bölgesel kanser yükünü açığa çıkarmaktadır (Hulvat, 2020).

2025 yılı verilerine göre, dünya genelinde en sık görülen kanser türleri akciğer, meme ve kolorektal kanser olarak öne çıkmaktadır. Küresel kanser yüküne ilişkin tahminler, akciğer kanserinin yıllık yaklaşık 2,5 milyon yeni vaka ile ilk sırayı koruduğunu, bunu yaklaşık 2,3 milyon yeni vaka ile meme kanserinin ve yaklaşık 1,9

milyon yeni vaka ile kolorektal kanserin izlediğini göstermektedir; bu trend son yıllarda görülmeye devam etmektedir (Bray vd., 2024).

Türkiye'de kanser insidansı ulusal kanser kayıt sistemleri ve uluslararası kuruluşların modellemeleriyle izlenmektedir. Sağlık Bakanlığı açıklamalarına göre Türkiye'de her yıl yaklaşık 250.000 kişiye kanser tanısı konmaktadır (Bray vd., 2024). Bu hastalığın erkeklerde insidansı yüz binde 278, kadınlarda ise yüz binde 188 olarak bildirilmiştir. Türkiye'de en yaygın kanser türleri erkeklerde akciğer, prostat ve kolorektal kanserler olurken, kadınlarda meme, tiroid ve kolorektal kanserler öncelikli olarak görülmektedir (Eser vd., 2022).

Türkiye'de yapılan tahminlere göre erkeklerin yaklaşık %25'i ve kadınların %16'sı hayatları boyunca en az bir kez kanser tanısı alma ihtimaline sahiptir . Bu veriler kanser riskinin toplumda ne kadar yaygın olduğunu ve erken teşhis ile önlemin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir (Etkinliğine vd., 2021).

1.4. Kanserin Prevelansı

Belirli bir zaman diliminde bir popülasyonda belirli bir hastalığa sahip bireylerin oranını ifade eden temel bir epidemiyolojik göstergeye prevalans denir. Kanser bağlamında bu ölçüt yalnızca yeni tanı almış vakaları değil aynı zamanda tedavi sürecinde olan ve hastalıkla yaşamını sürdüren bireyleri de kapsamaktadır. Bu kapsamlı veri sağlık sisteminin hastalık yükünü doğru bir şekilde değerlendirmek, sağlık hizmetlerini planlamak, kaynak tahsisini optimize etmek ve tedavi altyapısını geliştirmek açısından kritik bir öneme sahiptir (Feldman vd., 1986).

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın (IARC) 2022 verilerine bakıldığında dünya genelinde yaklaşık 50 milyon kişi hayatlarının bir döneminde kanser tanısı almış ve hayatta kalmaya devam etmektedir. Bu yüksek prevalans oranı kanser tedavisindeki ilerlemeler sayesinde hastaların yaşam sürelerinin uzamasına bağlı olarak artış göstermektedir. Bu hastalığa sahip bireylerde prevalans oranları önemli ölçüde farklılık gösterir. Örneğin meme ve prostat kanseri gibi uzun süreli takip ve tedavi imkânı sunan kanser türlerinde prevalans oranları yüksekken, daha agresif seyreden ve yaşam süresini kısaltan kanser türlerinde prevalans nispeten düşüktür. Bunun yanı sıra, yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik faktörler de prevalans üzerinde belirleyici bir rol oynamaktadır.

Türkiye’de kanser prevalansı son yıllarda belirgin bir artış göstermeye devam etmektedir. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü’nün 2025 verilerine göre, bu yıl içinde yaklaşık 223 bin kişiye kanser tanısı konulmuştur. Bu durum erken tanı yöntemlerinin yaygınlaşması ve tarama programlarının artmasıyla hastaların daha erken dönemde tanı almasının bir göstergesidir. Erken tanı ve tedavi olanaklarının iyileşmesi, hastaların daha uzun süre yaşamasını sağlarken sağlık sisteminde hasta takibi ve hizmet sunumu açısından önemli bir yük oluşturmaktadır.

Yüksek kanser prevalansı toplumda hastalık bilincinin artırılması, koruyucu sağlık hizmetlerinin güçlendirilmesi ve palyatif bakımın geliştirilmesi gibi stratejik halk sağlığı politikalarının gerekliliğini vurgulamaktadır. Prevalans verileri epidemiyolojik araştırmaların temelini oluşturarak sağlık hizmetleri planlamasında kritik bir rol oynar. Artan prevalans oranları kanser tedavilerindeki başarıların bir yansıması olmakla beraber sağlık sistemleri üzerindeki yükün de artmakta olduğunu göstermektedir. Bu nedenle prevalans hastalığın toplum üzerindeki etkisini anlamak ve kanıta dayalı, etkili sağlık politikaları geliştirmek için vazgeçilmez bir göstergedir.

1.5. Kanser Türleri

Farklı doku ve organlardan köken alan kanser çok sayıda alt türe sahiptir. Kanser türleri çıktıkları dokunun tipine ve hücresel özelliklerine, moleküler profillerine göre sınıflandırılır. Her bir kanser türü kendine özgü özellikler, tanı ve tedavi yöntemleri taşır (Goldzweig vd., 2009).

1.5.1. Karaciğer Kanseri

Karaciğer kanseri en yaygın tipi hepatoselüler karsinom olmak üzere karaciğer dokusundan gelişen malign tümörlerdir. Kronik hepatit B ve C enfeksiyonları, siroz, alkol kullanımı ve metabolik hastalıklar karaciğer kanseri riskini artıran önemli faktörlerdir. Dünya genelinde erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık görülmektedir. 2022 verilerine bakıldığında dünya genelinde yaklaşık 866.000 yeni karaciğer kanseri vakası bildirilmiştir. Karaciğer kanseri genellikle geç evrede teşhis edilir ve tedavi seçenekleri arasında cerrahi rezeksiyon, karaciğer nakli, lokal ablasyon yöntemleri ve sistemik tedavi yer alır. Erken evre tanı konulan hastalarda tedavi başarısı daha yüksektir ancak genel olarak hastalık prognozu zordur (Adams vd., 2023).

1.5.2. Kolorektal Kanser

Kolorektal kanser kalın bağırsak ve rektum kanserlerini kapsayan dünya genelinde en sık teşhis edilen üçüncü ve en ölümcül ikinci kanser türüdür. Kolon kanseri, karaciğer, akciğer, yumurtalıklar ve diğer sindirim sistemi organlarına yayılabilir. Rektal kanser tedavisinde yaşanan anatomik zorluklar ve lokal nüks riski nedeniyle kolon kanserine kıyasla daha karmaşık bir yaklaşıma ihtiyaç duyar. Erkeklerde kadınlara göre %25 daha fazla görülür ve mortalite oranları yüksektir (Gönen vd., 2004).

1.5.3. Pankreas Kanseri

Pankreas kanseri agresif biyolojik yapısı ve sıklıkla ileri evrede teşhis edilmesi nedeniyle onkolojide sağkalım oranları en düşük olan kanser türlerinden biridir. Vakaların yaklaşık %90'ını adenokarsinom oluşturur ve bu sebeple hastalığın kötü seyirli doğasından büyük ölçüde sorumludur. Tanı anında olguların çoğu ileri veya metastatik evrede olduğundan tedavi şansını ciddi şekilde sınırlamaktadır ve genel sağkalımı düşürmektedir. Beş yıllık sağkalım oranı dünya genelinde yalnızca %10'un altındadır. Bu durum hastalığı en ölümcül tümörlerden biri hâline getirmektedir. Vakaların büyük çoğunluğu 60 yaşın üzerindeki bireylerde görülmekte ve en sık 65–75 yaş aralığında teşhis edilmektedir. Erkeklerde kadınlara göre yaklaşık %20–30 daha yüksek görülmektedir. Hastalığın ortaya çıkmasında birçok risk faktörü bulunmaktadır. Bunlar arasında ileri yaş, sigara kullanımı, obezite, tip 2 diyabet, kronik pankreatit ve aile öyküsü öne çıkmaktadır (Park vd., 2021).

1.5.4. Meme Kanseri

Kadınlarda en sık rastlanan tümör tipi olan meme kanseri 2022 verilerine bakıldığında 2,3 milyon yeni vaka ile kanser insidansının %25,8'lik kısmında yer almaktadır. Patogenezinde endojen (genetik, hormonal) ve eksojen (çevresel, yaşam tarzı) faktörlerin karmaşık bir etkileşimi rol oynamaktadır. Literatür bu inflamatuvar süreçlerin meme kanseri etiyojisinde kritik bir rol oynadığını belirtmektedir. Türkiye'de meme kanseri insidansı 100.000'de 43,8'dir. Hastalık özellikle 45-64 yaş grubunda yoğunlaşmaktadır (Açıkgöz vd., 2017).

1.5.5. Mide Kanseri

Mide kanserlerinin büyük bir kısmını adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Bu malignite anatomik yerleşimine göre kardiya tümörler (midenin yemek borusuna yakın kısmı) ve non-kardiya tümörler (midenin alt kısımları) olarak ikiye ayrılır. Mide kanseri dünya genelinde en sık görülen kanser türleri arasında yer almasının yanı sıra yüksek mortalite oranı nedeniyle de önemli bir halk sağlığı sorunudur. Sigara ve alkol kullanımı, *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ve çevresel faktörler, mide kanseri riskini önemli ölçüde artıran başlıca etiyolojik faktörler arasında yer almaktadır. Türkiye’de erkeklerde 12,7/100.000, kadınlarda 6,5/100.000 oranında görülen mide kanseri özellikle 50 yaş üstü erkeklerde daha yaygındır. Tedavi yaklaşımları ise tümörün evresine ve yayılımına bağlı olarak cerrahi rezeksiyon, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi ve hedefe yönelik tedaviler gibi stratejileri içermektedir (Saraçoğlu, 1949).

1.5.6. Baş ve Boyun Kanseri

Baş ve boyun bölgesinde en sık görülen kanser türlerinden biri olan bu hastalık ağız boşluğu, orofarinks, dudaklar ve ilgili yapıları etkileyen malign tümörleri kapsar (Yazar & Karaca, 2018). Erken evrede tanı konulan hastalarda yaşam kalitesi ve sağkalım oranları daha yüksektir. Ne yazık ki erken dönem tümörler genellikle belirti vermediğinden tanı gecikebilir. Bu hastalığın tedavisi konuşma, çiğneme, yutma gibi temel ağız fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler ve hastalıktan müzdarip bireylerin yaşam kalitesi düşer. Genellikle 50-70 yaş aralığındaki erkeklerde daha sık görülmektedir. Son yıllarda 45 yaş altı genç hastalarda da artış gözlenmektedir (Kanserin Risk Faktörleri vd., 2018).

1.5.7. Prostat Kanseri

Prostat kanseri erkek üreme sisteminin önemli bir organı olan prostat bezinde gelişen malign bir hastalıktır. Hastalık yalnızca erkekleri etkiler ve erkeklerde en sık görülen kanser türlerinden biridir. Bu hastalığın gelişiminde rol oynayan başlıca risk faktörleri arasında yaş, genetik yatkınlık, ırk, yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları yer alır. Yüksek yağlı diyet, obezite ve fiziksel aktivitenin düşük olması da hastalık riskini artıran çevresel faktörler arasında sayılmaktadır. Erken evrede belirti vermemesi nedeniyle prostat kanserinin tanısı çoğu zaman geç konur. Bu durum hastalığın kontrolünü zorlaştırır ve mortaliteyi yükseltir. Genellikle orta ve ileri yaşlarda ortaya

çıkar. Vakaların büyük çoğunluğu 50 yaş ve üzerindeki bireylerde görülmektedir ve genellikle 65–75 yaş aralığında teşhis edilmektedir. Ortalama tanı yaşı yaklaşık 66'dır (Cheever ve Higano, 2011).

1.5.8. Tiroid Kanseri

En yaygın endokrin kanser türü tiroid kanseridir. Son yıllarda tanı ve tedavi yaklaşımları hastaların klinik sonuçlarına göre daha iyi uyum sağlayacak şekilde gelişmiş görüntüleme ve moleküler teknolojilerde önemli ilerlemeler kaydedilmiştir (Cooper vd., 2009). Erkeklerle oranla kadınlarda daha sık görülen bu hastalığın yaşa göre insidans oranı kadınlarda 100.000'de 10,1 iken, erkeklerde 3,1 olarak rapor edilmiştir. Tiroid kanserinde birçok değiştirilebilir risk faktörü bilinmekle birlikte artışın hangi faktörlerden kaynaklandığı net değildir. Yaş, cinsiyet, radyasyon maruziyeti, beslenme durumu, çevresel kirlenmeler, etnik köken ve aile öyküsü en önemli risk faktörleri arasında yer alır (Gimm, 2001).

1.5.9. Rahim (Endometrium) Kanseri

Rahmin iç tabakasında yer alan endometrium hücrelerinden kaynaklanan en yaygın jinekolojik kanser türüdür. Genellikle menopoz sonrası kadınlarda görülür ve anormal vajinal kanama en sık rastlanan belirtisidir. Risk faktörleri arasında obezite, östrojen hormonunun uzun süreli kullanımı, polikistik over sendromu ve hipertansiyon bulunur. Tedavi genellikle cerrahi olarak rahmin alınmasıyla başlar. Erken evrelerde cerrahi sonrası radyoterapi veya hormon tedavisi uygulanabilir. Erken teşhis edilen vakalarda prognoz genellikle iyidir (Sorosky, 2012).

1.5.10. Beyin Kanseri

Merkezi sinir sisteminde gelişen malign tümörleri ifade eden beyin kanseri hem primer (beyin dokusundan kaynaklanan) hem de metastatik (vücudun başka bir bölgesinden yayılan) formlarda ortaya çıkabilir. Primer beyin tümörleri genellikle glial hücrelerden köken alır ve bu nedenle "gliom" olarak adlandırılır. Gliomlar arasında en sık görülen tipler astrositomlar, oligodendrogliomlar ve özellikle agresif seyirli olan glioblastomlardır (Ismailov vd., 2025).

Glioblastom primer beyin tümörleri arasında en agresif ve en sık rastlanan formdur. Genellikle 50 yaş ve üzeri yetişkinlerde görülen bu hastalık erkeklerde kadınlara

göre daha yaygındır. Hastalık hızlı ilerler ve çevre dokulara yayılım gösterdiği için cerrahi tedavi, radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu gerektirir. Ne yazık ki glioblastomada prognoz genellikle kötü seyredir. Sağkalım süresi tanı sonrası yaklaşık 12–15 ay arasında değişmektedir. Modern moleküler tanı yöntemleri ve hedefe yönelik tedaviler, hastalığın yönetiminde yeni stratejiler sunmakla birlikte, uzun dönem sağkalım oldukça sınırlıdır (Filho vd., 2025).

Beyin tümörlerinde prognoz hastalığın seyrini ve hasta sağkalımını belirleyen temel bir göstergedir. Günümüzde yalnızca histopatolojik bulgularla (tümör dokusunun mikroskopik özellikleri) değil moleküler belirteçlere de kullanılmaktadır. IDH mutasyonu (izositrat dehidrogenaz genindeki değişiklik) ve MGMT gen metilasyonu (DNA onarım mekanizmasını etkileyen epigenetik değişiklik) tümör biyolojisi ve tedavi yanıtının öngörülmesinde klinik olarak önemli rol oynamaktadır (Pace vd., 2022).

Beyin kanserinin gelişiminde genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi önemli rol oynar. DNA tamir mekanizmalarındaki bozukluklar, tümör baskılayıcı genlerdeki (TP53, PTEN, BAX) mutasyonlar ve hücre proliferasyonu ile apoptozu düzenleyen sinyal yollarındaki (özellikle BCL-2 ailesi) anormallikler tümör oluşumuna zemin hazırlar. Normalde BAX hücrede apoptozu teşvik ederek DNA hasarlı hücrelerin elimine edilmesini sağlar. Buna tepki olarak BCL-2 antiapoptotik etki gösterir. Bu iki gen arasındaki dengenin BCL-2 lehine bozulması hücrelerin ölmemesini ve kontrolsüz şekilde çoğalmasına sebep olur. Böylece beyin tümörlerinin patogenezinde önemli bir mekanizma olarak ortaya çıkar. Ayrıca iyonizan radyasyona maruz kalma, kimyasal ajanlar, viral enfeksiyonlar ve immün sistem bozuklukları da risk faktörleri arasında yer almaktadır (Gökhan vd., 2020)

Klinik olarak beyin tümörleri tümörün yerleşim yerine, büyüklüğüne ve büyüme hızına göre değişen belirtiler gösterir. En sık görülen semptomlar arasında baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, epileptik nöbetler, görme veya konuşma bozuklukları, kişilik değişiklikleri ve motor fonksiyon kayıpları yer alır. Özellikle frontal lob yerleşimli tümörlerde bilişsel ve davranışsal değişiklikler sık görülür. Temporal lob tümörleri epilepsiye daha fazla sebep olmaktadır. Tanı sürecinde manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi ve biyopsi görev almaktadır (Cahill vd., 2012).

Beyin kanseri tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım benimsenmektedir. Cerrahi tedavi tümörün mümkün olduğunca çıkarılmasını amaçlar. Bazı durumlarda tümörün

yerleşimi beyin fonksiyonlarına yakın olduğunda tamamiyle hastalıklı dokunun kesilip çıkarılması çoğu zaman mümkün olamamaktadır. Bu durumda radyoterapi ve kemoterapi devreye girer. Radyoterapi tümör hücrelerinin yok edilmesi için uygulanırken, kemoterapi özellikle temozolomid gibi alkilleyici ajanlarla birlikte kombine şekilde kullanılmaktadır. Temozolomid halen glioblastoma tedavisinde standart kemoterapötik ajan olarak yer almaktadır. FDA onayı bu kapsamda sürmektedir (Fisher & Adamson, 2021).

Klasik tedavilere ek olarak son yıllarda yapılan çalışmalarda hedefe yönelik ajanlar ve yeni nesil moleküler tedaviler geliştirilmektedir. 2024 yılında FDA IDH1 veya IDH2 mutasyonu taşıyan düşük dereceli gliomaların tedavisinde kullanılmak üzere Vorasidenib adlı ilacı onaylamıştır. Bu ilaç kan-beyin bariyerini aşabilen ve tümör hücrelerinin enerji metabolizmasını hedef alarak büyümeyi baskılayan ilk IDH inhibitörüdür. Klinik çalışmalarda progresyonsuz sağkalım süresini belirgin şekilde uzattığı gösterilmiştir. 2025 yılında FDA tarafından onaylanan Dordaviprone özellikle çocuk ve genç yetişkinlerde görülen H3 K27M mutasyonu taşıyan orta hat gliomları tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaç tümör hücrelerindeki epigenetik mekanizmaları hedefleyerek tümör büyümesini baskılar ve mevcut tedaviye dirençli olgularda yeni bir umut oluşturmaktadır (Mullard, 2025).

Farmakolojik tedavilere ek olarak non-invaziv bir yöntem de glioblastoma tedavisinde kullanılmaktadır. Bu yöntemde düşük yoğunluklu alternatif elektrik alanları oluşturarak tümör hücrelerinin bölünmesini engellenmektedir. Temozolomid ile birlikte kullanıldığında genel sağkalım süresini uzattığı klinik olarak kanıtlanmıştır. Ancak cihazın uzun süreli kullanımı kafa derisinde tahriş ve rahatsızlık hissi gibi yan etkilere neden olabilmektedir (Kim vd., 2016).

Beyin kanserinin tedavisinde karşılaşılan en büyük zorluklardan biri kan-beyin bariyerinin ilaç geçişini sınırlaması ve yüksek dereceli tümörlerin genetik çeşitliliğinin tedaviye direnç oluşturmalarıdır. Ayrıca cerrahi sonrası tümörün tekrarlama oranı yüksektir ve uzun dönem sağkalım oranları düşüktür (Arvanitis vd., 2019).

Beyin kanseri karmaşık genetik mekanizmalar, sınırlı tedavi seçenekleri ve yüksek nüks oranı nedeniyle modern onkolojinin en zorlu alanlarından birini temsil etmektedir. Günümüzde yapılan çalışmalar tümör mikroçevresine duyarlı nanoteknolojik ilaç sistemleri, immünoterapötik yaklaşımlar ve kişiselleştirilmiş gen tedavileri üzerinde

yoğunlaşmaktadır. Bu gelişmeler beyin kanseri tedavisinde daha hedefe yönelik, toksisitesi düşük ve etkinliği yüksek stratejilerin geliştirilmesine zemin hazırlamaktadır (Hadjipanayis & Van Meir, 2009)

1.6. Kanserin Tedavisi

Güncel kanser tedavisinde kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi gibi yaklaşımlar en sık başvurulan yöntemlerdir. Bunun yanı sıra hormon terapisi, doğal ve sentetik yeni bileşiklerin kullanımı, nanoteknoloji temelli yaklaşımlar hastalığın tedavisine katkı sağlamaktadır (Debela vd., 2021).

1.6.1. Radyoterapi

Kanser hücrelerini iyonizan ışınlar kullanarak öldüren bir yöntemdir. Tüm vücudu hedef alarak yapılabildiği gibi sadece belirli bir bölgeyi de hedef alabilmektedir. Hastalık türüne ve hastanın durumuna göre farklı radyoterapi teknikleri uygulanmaktadır. Bu yöntemde temel amaç kanser hücrelerine maksimum etki ederken sağlıklı dokulara minimum zarar vermektir (Zugazagoitia vd., 2016). Radyoterapi işlemi genellikle cerrahi müdahale öncesinde uygulanır ve böylece tümörün küçülmesi sağlanır. Ancak ışının yayılımı nedeniyle hedef bölge dışındaki sağlıklı dokular da etkilenebilir. Bu sebeple ciltte kızarıklık, yanık benzeri reaksiyonlar, doku sertleşmesi, saç dökülmesi ve halsizlik gibi yan etkilere yol açabilir. Böylesi geleneksel radyoterapi tekniklerinde tümör yeterince ışınlanamayabilir bu durum ise lokal kontrol oranlarını düşürebilir ve nüks riskini artırabilir. Tüm bu olası yan etkilerden dolayı radyoterapi planlamasında dikkatli olunmalı ve gerektiğinde alternatif veya destekleyici yöntemler değerlendirilmelidir (Schau ve McBride, 2015).

1.6.2. Kemoterapi

Kemoterapi kanserli hücreleri ilaçlarla yok etmeyi amaçlayan sistemik bir tedavi yöntemidir (Nygren, 2001). Radyoterapi gibi cerrahi girişim öncesinde tümörü küçültmek için tek başına uygulanabilir. Özellikle lösemi, lenfoma gibi tümörlerde etkili olduğu gösterilmiştir. Tedavide kullanılan ilaçlar hücre bölünmesini ve DNA sentezini engelleyerek kanserli hücrelerin ölümüne yol açar. Bu ilaçlar arasında DNA hasarı oluşturan ajanlar, mitotik inhibitörler, bağışıklık sistemini baskılayan steroidler, hücre metabolizmayı bozan kimyasallar ve hücre bölünmesini durduran bileşikler yer alır

(Maccormick, 2006). Kemoterapi ilaçları damar yoluyla, ağızdan, omurilikten veya cilt üzerinden uygulanabilir. Kemoterapinin amacı hızlı çoğalan kanser hücrelerini hedef almaktır ama hızlı bölünen sağlıklı hücreler de etkilenir. Bu durum kemik iliği baskılanması sonucu nötropeni, anemi ve trombositopeni gibi hematolojik sorunlara yol açar. Gastrointestinal mukozada hasar meydana gelmesi bulantı, kusma, ishal, kabızlık ve mukozit gibi problemlere yol açabilir (Carr vd., 2008). Saç foliküllerinin etkilenmesi nedeniyle geçici veya kalıcı saç dökülmesi görülebilir. Bazı kemoterapi ajanları kalp, böbrek veya karaciğer gibi organlarda toksik etki yaratabilir. Ayrıca periferik sinirlerde hasar sonucu uyuşma, karıncalanma ve ağrı gibi belirtiler gelişebilir ayrıca bazı kemoterapi ilaçları vücutta direnç gösterebilir. Bu nedenle kemoterapi özellikle metastatik veya heterojen tümörlerde tüm kanser hücrelerini tamamen yok etmek yerine çoğunlukla ilerlemeyi baskılayıcı veya semptomatik iyileştirme amacı taşır. Ayrıca yüksek doz uygulamaları ve sürekli tedavi süreci hastaların tedaviyi tamamlayamamasına doz indirimi veya kesilmesine neden olabilir. Bu gibi olumsuzluklar tedavi etkinliğini azaltmakta ve hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (Zafar vd., 2025).

1.6.3. Cerrahi Yöntemler

Cerrahi tedavi tek başına veya kemoterapi ve radyoterapi ile birlikte yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Kanserli dokunun çıkarılmasında, erken evrede tümörün tamamen ortadan kaldırılmasında ve bazen tedavi öncesi tümör hacmini küçültmek amacıyla uygulanır (Jenkins, 2024). Geleneksel cerrahinin yanı sıra laparoskopik, robotik, kriyo, lazer ve elektro cerrahi gibi daha az cerrahi kesi gerektiren teknikler, müdahaleyi daha hassas ve etkili hâle getirmektedir (Wajekar vd., 2024). Tüm bunlara rağmen cerrahi tedavinin bazı sınırlılıkları vardır. Mikroskopik tümör hücrelerinin tam olarak çıkarılamaması hatalığın tekrar oluşumuna yol açarak nüks riskini artırabilir. Cerrahi sırasında doku, sinir veya organ hasarları meydana gelebilir. Böylesi bir durum fonksiyon kaybı, duyuşsal veya motor beceri azalması ve estetik sorunlara neden olabilir. Ameliyat sonrası iyileşme süreci ise enfeksiyon, kanama, yara açılması veya geç iyileşme gibi komplikasyonlarla uzayabilir. Yüksek riskli veya ileri evre kanserlerde cerrahi tek başına tümör kontrolü sağlamakta yetersiz kalabilir ve ek tedavi yöntemlerinin gerekliliğini ortaya çıkarır (Wajekar vd., 2024).

1.6.4. Kök Hücre Tedavisi

Kök hücreler farklı hücre tiplerine dönüşebilen ve kendini yenileyebilen özel hücrelerdir. Embriyonik, yetişkin ve indüklenmiş pluripotent kök hücreler olarak sınıflandırılırlar. Rejeneratif tıp, ilaç geliştirme ile kanser tedavisinde kullanılabilirler. Tedavi ise allojenik (başka bir vericiden), otolog, (kişinin kendi hücrelerinden) ve sinjeneik (genetik olarak özdeş bireyden) olarak uygulanabilir. Allojenik nakillerde doku uyumu kritik olup bağışıklık baskılayıcı ilaçlara ihtiyaç duyulabilir. Otolog tedavilerde reddetme riski düşüktür ve uygulama daha hızlıdır. Her iki yöntem de lösemi, lenfoma ve miyelom gibi kanser türlerinde başarıyla kullanılmaktadır (Sagar et al., 2007). Ancak allojenik nakillerde graft-versus-host hastalığı gelişebilir. Bu durumda bağışıklık baskılayıcı ilaçlar enfeksiyon riskini artırabilir ve kök hücrelerin yanlış farklılaşması veya teratom gibi nadir komplikasyonlar görülebilir. Ayrıca uygun verici bulma zorluğu ve teknik sınırlamalar, tedavinin yaygın kullanımını kısıtlamaktadır (Haddadin & Sun, 2025).

1.6.5. Hormonal Tedaviler

Vücuttaki hormon üretimini baskılayarak veya hormonların hücrelere etkisini engelleyerek kanser hücrelerinin büyümesini durdurmayı amaçlayan bu tedavi yönteminde özellikle prostat, meme ve endometriyum kanserlerinde yaygın olarak kullanılır. Bu tedavide kullanılan ilaçlar sayesinde hormon sentezi engellenebilir, hormon reseptörlerini bloke edilebilir veya bazı durumlarda dışarıdan hormon takviyesi yoluyla hücre üzerinde sitotoksik etki oluşturulabilir. Bazı vakalarda ise progestin veya sentetik östrojen gibi hormonlar dışarıdan verilerek tedavi sağlanır (Chaput & Sumar, 2022). Diğer tüm tedavilerde olduğu gibi hormonal tedavilerinde bazı olumsuz etkileri vardır. Hormon baskılayıcı ilaçlar sıcak basması, terleme, yorgunluk ve ruh hali değişiklikleri gibi sistemik yan etkilere yol açabilir. Uzun süreli kullanımda osteoporoz, kas ve eklem zayıflığı, kardiyovasküler sorunlar ve metabolik değişiklikler görülebilir. Ayrıca bazı tümör hücreleri zamanla hormonal tedavilere direnç geliştirebilir ve bu durumda tedavinin etkinliği azalır ve tümör ilerlemeye devam edebilir (Abraham vd., 2023).

1.6.6. Biyolojik Tedaviler

Biyolojik tedaviler kanserle mücadelede vücudun doğal savunma mekanizmalarını veya biyolojik maddeleri kullanır. Bu tedaviler arasında monoklonal

antikorlar, kanser aşıları, anti-tümörojenik ve anti-anjiyogenik ajanlar, interferonlar, interlökinler ve gen terapisi yer alır. Bu uygulamadaki amaç tümör büyümesini engellemek ve bağışıklık sistemini kansere karşı güçlendirmektir (Schirmacher, 2018 a). Biyolojik tedavilerin bazı yan etkileri de mevcuttur. Monoklonal antikorlar ve sitokin bazlı tedaviler ateş, titreme, yorgunluk, bulantı, deri döküntüleri ve inflamatuvar reaksiyonlara yol açabilir. Bazı hastalarda otoimmün reaksiyonlar veya ciddi inflamasyon görülebilir. Ayrıca tedavilerin etkinliği tüm hastalarda eşit değildir ve bazı tümörlerde direnç mekanizmaları nedeniyle yetersiz kalabilir. Kanseri aşıları ise genellikle koruyucu veya destekleyici amaçla kullanılır ve tek başına tümörün tamamen ortadan kaldırılmasını sağlayamayabilir (Liu & Ma, 2024).

1.6.7. İmmünoterapi

İmmünoterapi bağışıklık sistemini kanserle mücadele için güçlendiren bir tedavi yöntemidir. Bu yöntemde sitokinler, antikorlar ve hücre bazlı terapiler kullanılmaktadır. Bağışıklığı harekete geçirerek kanser hücrelerini yok etmek hedeflenir. Monoklonal antikorlar kanser hücrelerine bağlanarak doğrudan durdurabilir veya bağışıklık sistemini uyarabilir bazıları ilaç veya radyoaktif madde taşıyarak etkiyi artırır. Ayrıca interferon ve interlökinler gibi ajanlar da bağışıklığı destekleyerek hastanın iyileşmesine katkı sağlar. Bununla birlikte immünoterapi bazı yan etkilere sahiptir. Sitokinler ve immün kontrol noktası inhibitörleri ateş, yorgunluk, deri döküntüleri, kas ağrıları, bulantı ve ishal gibi reaksiyonlara yol açabilir. Daha ciddi durumlarda otoimmün reaksiyonlar gelişebilir ve tiroid, karaciğer veya bağırsak fonksiyonları etkilenebilir. Ayrıca bazı hastalarda tümör mikroçevresindeki direnç mekanizmaları nedeniyle tedaviye yanıt sınırlı kalabilir. Bu nedenle immünoterapi hastaların yakından izlenmesini ve yan etkilerin erken yönetimini gerektirir (Schirmacher, 2018 b).

1.6.8. Kanseri Aşıları (Hücre Bazlı Tedaviler)

Kanseri aşıları bağışıklık sistemini kanser hücrelerine karşı uyarmak için geliştirilmiş tedavilerdir. Geleneksel aşı çalışma mekanizmasına benzerler ve hedefleri kanser hücreleridir (Tiwari vd., 2024). Bazı aşılar B ve T hücrelerini aktive ederek bağışıklık yanıtını güçlendirir. Günümüzde kesin olarak tümörleri tedavi eden bir kanseri aşısı bulunmamaktadır. 2010 yılında FDA metastatik prostat kanseri için ilk kanseri aşısı olan Sipuleucel-T'yi onaylamıştır (Cheever & Higano, 2011). Kanseri aşılarının da bazı

olumsuz etkileri de vardır. Aşı sonrası ateş, yorgunluk, baş ağrısı, enjeksiyon bölgesinde ağrı ve kızarıklık gibi yan etkiler görülebilir. Daha ciddi komplikasyonlarda otoimmün reaksiyonlar veya aşırı inflamatuvar yanıtlar gelişebilir. Ayrıca tümörün bağışıklık sisteminden kaçma mekanizmaları aşının etkinliğini sınırlayabilir. Bu nedenle kanser aşıları genellikle diğer tedavi yöntemleriyle kombine edilir ve tek başına yeterli olmayabilir (Hashemi vd., 2023).

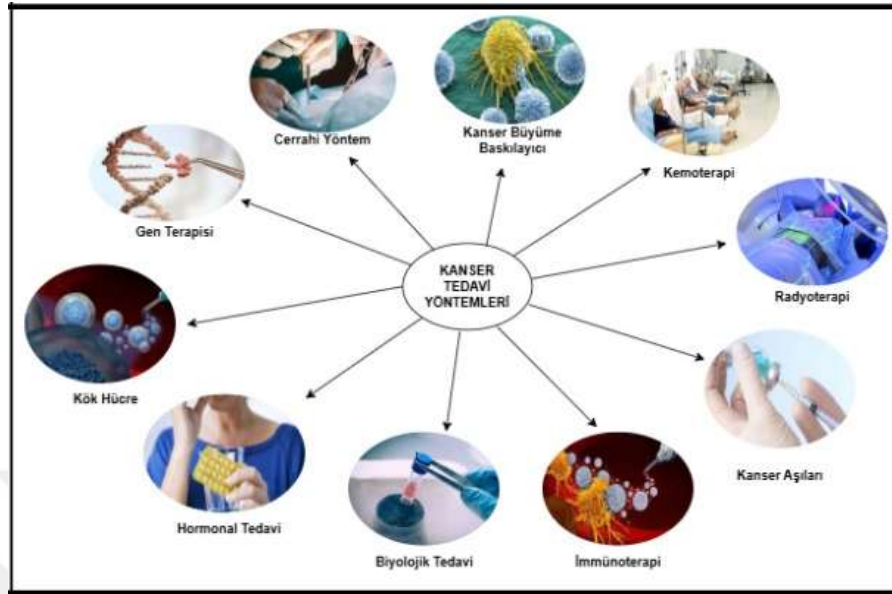
1.6.9. Kanser büyüme baskılayıcıları

Kanser büyüme baskılayıcıları kanser hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasını engelleyen ilaçlardır. Hücre büyümesini düzenleyen büyüme faktörleri ve sinyal yolları hedef alınarak mTOR ve PI3K inhibitörleri hücre çoğalmasını durdurur proteazom inhibitörleri gereksiz protein yıkımını önler ve histon deasetilaz inhibitörleri gen ifadesini düzenler. Ayrıca anti-anjiyogenik ajanlar tümörün beslenmesi için yeni damar oluşumunu engeller (Abah vd., 2025). Bu ilaçların bazı yan etkileri mevcuttur. mTOR ve PI3K inhibitörleri bulantı, ishal ve cilt döküntülerine yol açabilir. Proteazom ve histon deasetilaz inhibitörleri kemik iliği baskılanması ve organ fonksiyon bozukluklarına neden olabilir. Anti-anjiyogenik ajanlar hipertansiyon, tromboz ve kanama riski oluşturabilir. Ayrıca tümör hücrelerinin direnç geliştirme kapasitesi, tedavi etkinliğini sınırlayabilir.

1.6.10. Gen terapi

Gen terapisi hastalıkların tedavisinde genetik materyalin değiştirilmesi veya düzeltilmesi amacıyla uygulanan bir yöntemdir. Böylelikle kanserli hücrelerdeki hatalı genlerin düzeltilmesi tümör baskılayıcı genlerin aktive edilmesi veya kanser hücrelerinin yok edilmesini sağlayan genlerin hedeflenmesi amaçlanır. Bu yöntem doğrudan hücrelerin genetik yapısını değiştirerek kanserin büyümesini durdurmayı veya yok etmeyi amaçlar. Terapide viral vektörler veya nanoteknolojiler kullanılarak hastaya aktarılır ve henüz deneysel aşamada olmasına rağmen gelecekte kanser tedavisinde önemli bir yer tutması beklenmektedir (Cesur-Ergün & Demir-Dora, 2023). Bununla birlikte gen terapisinin bazı olumsuz yönleri de vardır. Viral vektörlerin kullanımı immün yanıtları tetikleyebilir. Bur durum da inflamasyon ve toksisiteye yol açabilir. Ayrıca hedef dışı hücrelere gen aktarımı gerçekleşebilir ve istenmeyen genetik değişikliklere veya mutasyonlara neden olabilir. Tedavi süreci yüksek maliyetli ve teknik olarak karmaşıktır; güvenlik ve uzun dönem etkinlik verileri hâlâ sınırlıdır. Bu nedenlerle gen terapisi halen

deneysel bir aşamada olup, klinik uygulamalarda dikkatli değerlendirme gerektirir (Das vd., 2015).



Şekil 1.4. Kanser tedavisinde kullanılan yöntemler literatürde farklı sınıflandırmalarla ele alınmaktadır (Wang & Wu, 2023)

Klasik kanser tedavilerinin sağlıklı dokulara zarar veren toksik etkileri, tedaviye karşı gelişen direnç mekanizmaları, metastatik yayılımla baş etmedeki yetersizlikleri ve hastaların tedaviyi tamamlayamama riski gibi ciddi sınırlamaları, modern onkoloji biliminin daha hassas ve hedefe yönelik yaklaşımlara yönelmesine yol açmıştır (Zafar vd., 2025). Bu noktada nanoteknoloji, kanser tedavisinde devrim niteliğinde olanaklar sunmaktadır. Özellikle nanopartikül tabanlı ilaç taşıyıcı sistemler sayesinde kemoterapötik ajanlar doğrudan tümör hücrelerine yönlendirilerek ilacın sağlıklı dokular üzerindeki zararlı etkileri azaltılmakta ve tedavi etkinliği artırılmaktadır. Nanoteknolojik sistemler tümör mikroçevresine duyarlı olacak şekilde tasarlanarak ilaçların yalnızca belirli biyokimyasal koşullarda (örneğin düşük pH, hipoksi) aktif hale gelmesini sağlar ve sistemik toksisiteyi önemli ölçüde düşürür. Kişiselleştirilmiş tıpla birlikte kullanılan bu yöntemler her hastanın tümör tipine ve genetik yapısına uygun, daha özgün ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır. Biyoyumlu, penetrasyon yeteneği yüksek, artan biyoyararlanım ve hedefe özgü teslimat sunan yenilikçi tedavi stratejilerine olan ihtiyaç her geçen gün artmaktadır. Böylece klasik tedavilerin olumsuz etkilerinin önüne geçilerek daha güvenli ve başarılı bir kanser yönetimi sağlanabilmektedir (Dong vd., 2019).

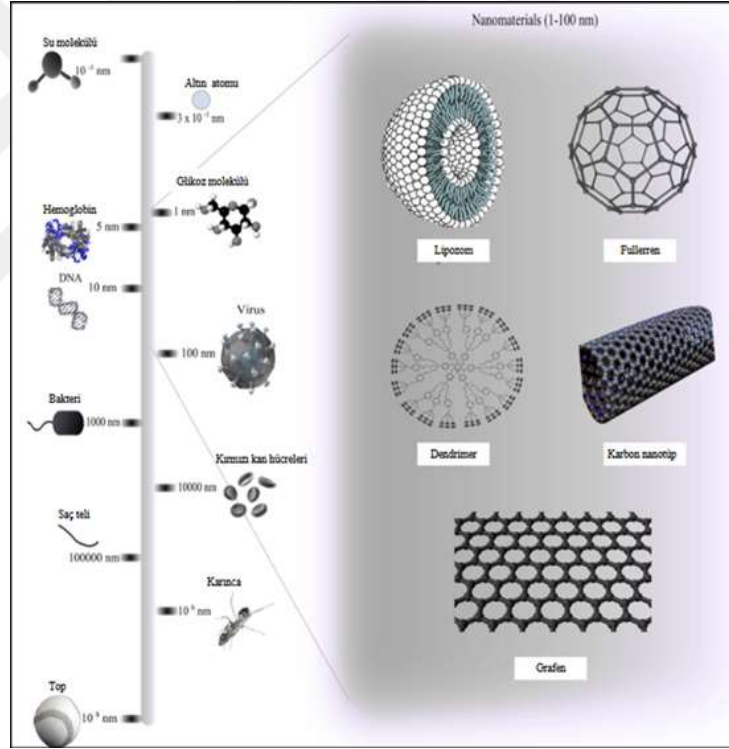
1.7. Nanoteknoloji

Nanoteknoloji bilimin, mühendisliğin ve maddenin temel yapı taşları olan atom ve molekül düzeyinde çalışmayı merkezine alan disiplinler arası bir kesişim noktasıdır (Villaverde, 2011). Bu alan maddelerin yapısal özelliklerinin 1 ila 100 nanometre (nm) ölçeğinde kontrol edilmesi ve manipüle edilmesiyle ortaya çıkan yeni fonksiyonel özellikleri temel alır. Bir nanometre bir metrenin milyarda biri kadar küçük bir uzunluk birimidir. Bu ölçek insan saçının kalınlığının yaklaşık 80.000 kat daha incesine tekabül eder. Bir madde makro veya mikro ölçekten nano boyuta indirildiğinde fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerinde belirgin değişiklikler meydana gelir. Bu farklılaşmanın temelinde iki ana etken yer almaktadır. Bunlar yüzey ve kuantum mekanik etkilerdir. Parçacık boyutu küçüldükçe yüzey atomlarının toplam atom sayısına oranı önemli ölçüde artar. Bu durum malzemenin kimyasal tepkimeye girme hızını ve yüzey enerji yoğunluğunu yükseltir. Böylelikle nano boyuttaki malzemelere yüksek düzeyde kimyasal reaktivite kazandırır. Geniş yüzey alanına sahip bu tür malzemeler kütleli eşdeğerlerine kıyasla çok daha yüksek verimlilik gösterebilirler. Nano ölçeğe inildiğinde elektronların davranışı klasik fizik yasalarından ziyade kuantum mekaniği ilkeleriyle açıklanır. Bu durum malzemelere makro boyutta gözlemlenemeyen özgün özellikler kazandırır (Roduner, 2006).

Nanoteknolojinin kavramsal temelleri 1959 yılında Nobel ödüllü Amerikalı fizikçi Richard P. Feynman tarafından Kaliforniya Teknoloji Enstitüsü'nde düzenlenen Amerikan Fizik Derneği toplantısında sunulan "There's Plenty of Room at the Bottom" (Aşağıda Çok Yer Var) başlıklı konuşmaya dayanmaktadır. Feynman konuşmasında maddenin atom ve molekül düzeyinde denetim altına alınmasının mümkün olabileceğinden bahsetmiştir. Bu durumun ise gelecekte bilimsel ve teknolojik gelişmeleri kökten değiştireceğini ileri sürmüştür. Dönemin teknolojik koşullarıyla açıklanması oldukça güç olan bu öngörü bilim dünyasında yenilikçi bir düşünce biçiminin doğmasına öncülük etmiştir. Atomların bireysel olarak incelenebileceği yerlerinin değiştirilebileceği ve belirli bir düzen içinde birleştirilerek yeni yapılar oluşturulabileceği bir gelecek öngörmüştür. Başlangıçta kuramsal bir fikir olarak ortaya atılmış olan bu kavram günümüzde nanoteknolojinin temel ilkelerinden biri olarak değerlendirilmektedir.

Feynman konuşmasında yalnızca atomik ölçekte manipülasyon olanaklarını tartışmakla kalmamıştır. Bu ölçekte çalışabilecek cihazların gelecekte

geliştirilebileceğini öngörmüştür. Özellikle mikroskopik makinelerin insan vücudunda dolaşarak hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğini ifade etmiştir. Bu vizyon günümüzde nanorobotik sistemler, hedefe yönelik ilaç taşıma teknolojileri ve biyomedikal sensörler gibi uygulamalarla büyük ölçüde gerçeğe dönüşmüştür. Feynman'ın ileri görüşlülüğünü destekleyen somut gelişmeler ise 1980'li yıllarda taramalı tünelleme mikroskobu ve atomik kuvvet mikroskobu gibi cihazların geliştirilmesiyle ortaya çıkmıştır. Bu teknolojiler bireysel atomların doğrudan gözlemlenmesine ve manipüle edilmesine olanak sağlamıştır. Feynman'ın atomların "tek tek yerleştirilebileceği" yönündeki öngörüsü kuramsal bir fikir olmaktan çıkarak deneysel bir gerçeklik hâline gelmiştir. Dile getirdiği bu vizyoner fikirler sonraki yıllarda nanobilim araştırmalarının yönünü belirlemiş ve 21. yüzyılın en stratejik bilim alanlarından birinin temellerini atmıştır (Hulla vd., 2015).



Şekil 1.5. Nanopartiküller ve boyutlarının karşılaştırılması (Baboria & Devi, 2021)

1.8. Uygulama alanları

Geleneksel üretim yöntemlerinin ötesine geçen nanoteknoloji üstün dayanıklılık, gelişmiş iletkenlik ve hedef odaklı işlevsellikleriyle ön plana çıkmaktadır. Tüm bu özellikler nanopartiküllere tıp, enerji, çevre ve malzeme bilimi gibi bir çok alanda uygulanabilirlik sağlamaktadır (Bhushan, 2017).

1.8.1 Elektronik ve Bilgi Teknolojileri

Nanoteknoloji mevcut silikon tabanlı mikroelektronikğin karşılaştığı boyut sınırlarını aşarak bilgi işlemeyi hızlandırır ve enerji verimliliğini artırır. Yeni nesil nanoteknolojik uygulamalarda özellikle karbon ve grafen nanotüpler ön plana çıkmaktadır. Düşük boyuta sahip malzemeler yüksek elektron hareketliliği ve termal iletkenlik gibi üstün özelliklere sahiptirler. Silikon tabanlı sistemlere kıyasla küçük ölçekli ve enerji verimliliği yüksek aygıtların geliştirilmesinde olanak sağlamaktadır. Bununla birlikte manyetik ve ferroelektrik nano ölçekli yapılar ile bellek sistemlerinin önü açılmaktadır. Şeffaf iletken nano-ince filmler ve nanotel ağlarının esnek substratlarla entegrasyonu, giyilebilir sensörler, bükülebilir ekranlar ve elektronik tekstil gibi yenilikçi esnek elektronik uygulamaların geliştirilmesini mümkün kılmaktadır.

1.8.2 Enerji ve Çevre

Enerjinin üretilmesinde, depolanmasında ve çevresel kirliliğin kontrolü alanında da nanoteknoloji temelli yaklaşımlar bulunmakta ve sürdürülebilir çözümler sunmaktadır. Lityum-iyon pillere entegre nanoteller ve iki boyutlu elektrot yapıları geniş yüzey alanları sayesinde iyon taşınımını hızlandırmaktadır. Bu durum özellikle elektrikli araçların menzil ve şarj sürelerinde öne çıkmaktadır. Bir başka kullanımında ise kuantum noktaları ve perovskit nanokristal tabanlı yeni nesil fotovoltaik sistemler güneş spektrumunun geniş bir bölümünü etkin biçimde soğurarak enerji dönüşüm verimliliğini artırmakta ve düşük maliyetli hafif ve esnek güneş panellerinin geliştirilmesini mümkün kılmaktadır. Nano gözenekli membranlar nanofiltreler ve katalitik nanoparçacıklar ise su ve hava arıtımında mikroorganizmalardan ağır metallere kadar farklı kirleticilerin etkin şekilde giderilmesine katkı sağlamaktadır.

1.8.3 Nanotıp

Nano ölçekli cihazları ve malzemeleri kullanarak teşhis, tedavi ve hastalık önleme süreçlerini dönüştürür (Tüylek, 2019).

i. Hedefli İlaç Salımı (Targeted Drug Delivery)

Nanopartiküller (örneğin, lipozomlar, polimerik nanoparçacıklar) terapötik ajanları bir koruyucu kapsül içinde taşır. Bu kapsüller kan dolaşımında stabil kalır ve yüzeylerine bağlanan akıllı moleküller (ligandlar) sayesinde yalnızca spesifik hasta

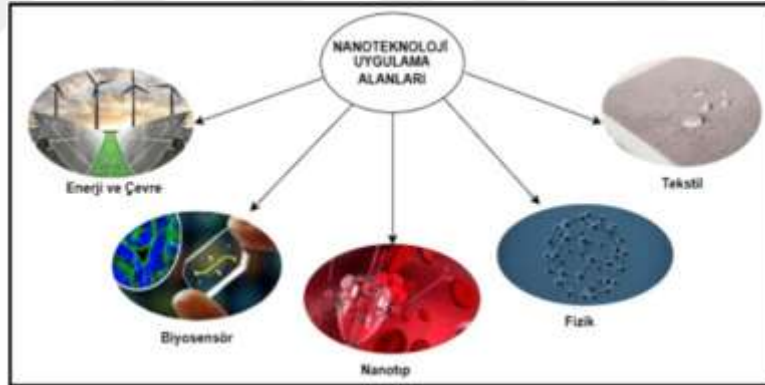
hücrelerine bağlanır. Bu yöntem, ilacın etkin dozunu doğrudan hedef bölgeye ulaştırırken, sağlıklı dokular üzerindeki toksik yan etkileri radikal bir şekilde azaltır.

ii. İleri Görüntüleme ve Tanı

Kuantum noktaları gibi parlak ve foto stabil nanomalzemeler sayesinde geleneksel floresan boyalara göre daha canlı ve uzun süreli görüntüleme sinyalleri sağlanmaktadır. Manyetik nanoparçacıklar ise manyetik rezonans görüntüleme kontrast ajanlarının hassasiyetini artırarak kanser ve nörolojik bozukluklar gibi hastalıkların erken ve hassas teşhisine olanak tanır.

iii. Doku Mühendisliği ve Rejenerasyon

Biyouyumlu nano-fiberler kullanılarak üretilen nano-iskeleler, hücrelerin bağlanması, büyümesi ve farklılaşması için doğal hücre dışı matrisi taklit eden bir yapı sağlar. Bu yapılar hasar görmüş doku, sinir, kemik ve organların içinde yenilenmesini hedefler.



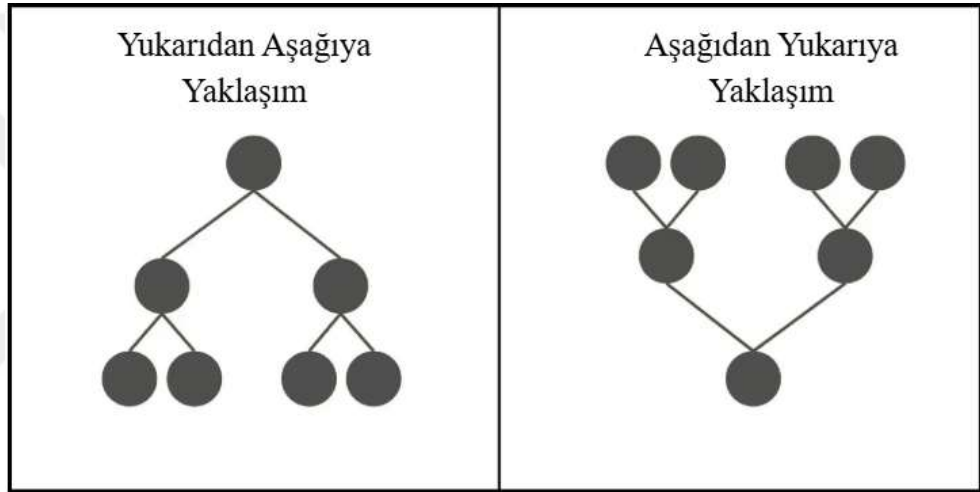
Şekil 1.6. Nanoteknolojinin bazı uygulama alanları (Yadav vd., 2021)

Nanopartikül sentezi malzemenin özelliklerine, uygulama alanına ve üretimin gereksinimlerine göre çeşitlilik göstermektedir. Günümüzde fiziksel, kimyasal ve biyolojik yöntemler kullanılarak başarı ile sentezlenebilmektedir. Sentez yöntemlerinde yukarıdan aşağıya ve aşağıdan yukarıya olmak üzere iki temel prensip takip edilebilir.

Yukarıdan Aşağıya Yaklaşım (Top-Down) yığın malzemeye uygulanan fiziksel veya uygun mekanik işlemler yoluyla kontrollü bir aşındırma ve parçalama ile nano ölçüğe inilmesini tanımlar. Bu yaklaşımda açısından ekonomik ve zaman gibi bazı üstünlükler ön plana çıksa da hazırlanan nanopartiküllerin boyut dağılımı ve

heterojenitesi gibi kritik sınırlamaları mevcuttur (Article vd., 2021). Litografi, mekanik öğütme, lazer ablasyon gibi teknikler yukarıdan aşağı sentez yaklaşımı içinde yer almaktadır.

Aşağıdan yukarıya yaklaşım (Bottom Up) atom ve moleküllerin kimyasal etkileşimler ve kontrollü sentez yöntemleriyle nanoyapılar haline getirilesidir. Bu yöntemler nanoparçacıkların boyutunun, morfolojisinin ve kristal yapısının atomik hassasiyetle daha üstün bir şekilde kontrol edilmesini mümkün kılar. Böylece yüksek saflıkta ve özelleşmiş yüzey kimyasına sahip ürünler elde edilir (Indiarito vd., 2021). Hidrotermal, kimyasal, mikroemülsiyon ve biyolojik sentezler aşağıdan yukarı sentez yaklaşımı içinde yer almaktadır.



Şekil 1.7. Yukarıdan aşağıya ve aşağıdan yukarıya sentezi özetleyen diyagram (Diester et al., 2015)

Geleneksel nanoparçacık üretim yaklaşımları olan aşağıdan yukarı ve yukarıdan aşağı sentez yöntemlerinin bazı dezavantajları bulunmaktadır. Yüksek enerji gereksinimleri ve parçacık boyutlarında heterojenlik önemli teknik sorunlar arasında yer almaktadır. Kullanılan ekipman ve kimyasallara bağlı olarak metal safsızlıkları ve kristal yapı kusurları oluşabilmektedir. Ayrıca toksik ve çevreye zararlı kimyasalların kullanımı ile üretim sonrası uygulanan maliyetli saflaştırma süreçleri yöntemin dezavantajlarını artırmaktadır. Bu dezavantajlar günümüzde çevre dostu, biyoyumlu ve ekonomik bir alternatif olarak öne çıkan yeşil sentez yöntemlerine olan ilgiyi giderek artırmaktadır.

1.9. Yeşil Sentez Yöntemleri (Biyolojik Sentez)

Yeşil sentez yöntemleri nanoparçacık üretiminde çevresel ve biyolojik riskleri en aza indirmeyi amaçlayan sürdürülebilir bir yaklaşımdır. Toksik kimyasalların kullanımını, yüksek sıcaklık ve basınç gereksinimini ortadan kaldırarak çevre dostu ve biyoyumlu nanoparçacıkların üretilmesini sağlar. Dolayısıyla yeşil sentez hem laboratuvar hem de endüstriyel ölçekte güvenli, ekonomik ve çevresel etkileri minimize edilmiş üretim stratejileri geliştirmek için büyük önem taşımaktadır. Bu kapsamda yeşil sentez yaklaşımları kullanılan biyolojik materyale göre üç ana mekanizma altında sınıflandırılmaktadır (Çiftçi vd., 2021).

1.9.1. Mikroorganizma Tabanlı Sentez

Bakteriler, mantarlar ve algler gibi mikroorganizmalar, metal iyonlarını nanoparçacıklara dönüştürme yeteneğine sahiptir. Bu sentez süreci hücre içi ve hücre dışı olmak üzere iki temel yolla gerçekleşir. Hücre içi sentezde metal iyonları hücre içine alınarak, NADH/NADPH bağımlı enzimler aracılığıyla indirgenir. Özellikle mantarların kullanıldığı hücre dışı sentezde, yüksek biyokütle üretim kapasiteleri ve salgıladıkları enzimler sayesinde metal nanoparçacıkların hızlı ve verimli bir şekilde oluşmasını sağlar. Mikroorganizma tabanlı sentez üretilen nanoparçacıkların biyoyumluluğunu ve doğal özelliklerini koruması açısından büyük avantaj sunar (Li vd., 2011).

1.9.2. Biyopolimer Destekli Sentez

Doğal biyopolimerler olarak bilinen kitin, selüloz ve nişasta, nanoparçacık sentezinde çok işlevli ajanlar olarak görev yapar. Bu makromoleküller hem çevre dostu bir çözücü ortam sağlar hem de nanoparçacıkların çekirdeklenme ve büyüme süreçlerini kontrol ederek boyut ve şekil dağılımının homojen olmasını destekler. Ayrıca biyopolimerler nanoparçacıkların yüzeyini doğal olarak kaplayarak stabilizasyon sağlar ve biyoyumluluğunu artırır. Bu özellikleri sayesinde biyopolimerler hedefe yönelik ilaç salımı, biyosensörler ve diğer biyomedikal uygulamalarda güvenle kullanılmasına olanak tanır.

1.9.3. Bitki Kaynaklı Sentez (Fito-sentez)

Fito-sentez, çevre dostu ve biyoyumlu nanomalzeme üretimine odaklanan yeşil sentez yöntemlerinin önde gelen bir stratejisidir (Iravani, 2011 a). Bu yaklaşım bitkisel

dokulardan (yapraklar, kökler, meyveler veya tohumlar) hazırlanan sulu veya alkolik özütlerin temel reaktan ve süreç kontrol ajanı olarak kullanılmasını içerir(Jadoun vd., 2020).

Bitki özütleri doğası gereği polifenoller, flavonoidler, terpenoidler ve vitaminler gibi çeşitli biyoaktif moleküller içerir. Bu organik bileşenler nanoparçacık oluşum sürecinde çift yönlü ve kritik bir rol üstlenir (Gour ve Jain, 2019).

i. İndirgeme Ajanı Olarak İşlev

Biyomoleküllerin yapısındaki hidroksil ve keton grupları metal iyonlarının hızla elektron kazanarak elementel nano atomlara dönüştürülmesini sağlayan güçlü indirgeme ajanları görevi görür. Bu kontrollü kimyasal indirgeme nanoparçacıkların çekirdeklenmesini tetikler.

ii. Stabilizasyon Ajanı Olarak İşlev

İndirgenme tamamlandıktan sonra doğal bileşenler oluşan nanoparçacıkların yüzeyine hemen adsorbe olur. Bu doğal kaplama parçacıkların birbirine yapışmasını (aglomerasyon) etkin bir şekilde önlerken, nanoparçacıkların homojen boyut ve morfolojik dağılım özelliklerini göstermesini sağlar . Yüzeydeki bu biyokaplama aynı zamanda nanoparçacıkların biyoyumluluğunu önemli ölçüde artırır

Fito-sentez süreci geleneksel kimyasal yöntemlere kıyasla birçok avantaja sahiptir. Reaksiyonlar oda sıcaklığında, tek aşamada ve genellikle kısa sürelerde tamamlanmaktadır. Bu da yöntemi hem enerji verimli hem de ekonomik kılmaktadır. Toksik indirgeme ajanlarının kullanılmaması ve yüksek sıcaklık gereksiniminin ortadan kalkması, çevresel ve toksik riskleri önemli ölçüde azaltır. Ayrıca bitki kaynaklı biyomoleküller, nanoparçacıkların yüzeyini doğal olarak kaplayarak biyoyumluluğu artırır. Böylelikle biyomedikal uygulamalarda güvenli kullanım imkânı sağlar (Dikshit vd., 2021).

Tüm bu avantajlara istinaden fito-sentezin bazı sınırlamaları da vardır. Bitki özütlerinin kimyasal bileşimi türden türe değişiklik gösterebilir ve bu durum nanoparçacıkların boyut ve morfolojik özelliklerinde tutarsızlıklara yol açabilir. Reaksiyon verimliliği ve kontrollü kimyasal yöntemlere kıyasla daha düşük olabilir. Bazı

durumlarda büyük ölçekli üretim için standartlaştırılmış ve tekrarlanabilir koşullar sağlamak zor olabilir.

Tüm bu avantaj ve sınırlamalarına rağmen fito-sentez sürdürülebilir ve çevre dostu bir üretim yöntemi olarak modern nanoteknolojinin stratejik ve etik yaklaşımını temsil eder. Bu yöntem sayesinde nanoparçacıklar ilaç taşıma sistemleri, biyosensörler ve tıbbi görüntüleme gibi ileri biyomedikal uygulamalarda güvenli bir şekilde kullanılmasına olanak tanır (Abdussalam-Mohammed vd., 2020).

1.10. Nanopartiküllerin Sınıflandırılması

Nanopartiküller şekilleri, boyutları ve kimyasal özelliklerine göre kategorize edilmektedir.

1.10.1. Organik Nanopartiküller

Karbon temelli oluşan ve biyolojik sistemlerde yüksek derecede uyumlu olan organik nanopartiküller doğada bulunan ya da sentetik olarak üretilen organik birleşiklerin nanometre boyutuyla düzenlenmesi ile elde edilmektedir. biyobozunurluk, düşük toksisite, yüksek ilaç yükleme kapasitesi ve hedeflenebilirlik en belirgin özelliklerindedir. Bu sebeple ilaç taşıma sistemleri, doku mühendisliği, aşı geliştirme ve kanser tedavileri gibi biyomedikal alanlarda geniş bir kullanım yelpazesine sahiptir. Polimerik, lipid temelli, protein temelli ve denrimerik nanopartiküller olarak dört gruba ayrılırlar (Yang vd., 2017).

1.10.2. Karbon Bazlı Nanopartiküller

Karbon atomlarının farklı hibritleşmesiyle oluşan yapılardan meydana gelir. Bu nanopartiküller termal kararlılık, elektriksel iletkenlik ve geniş yüzey alanı gibi benzersiz fiziksel özelliklere sahiptir. Genel olarak karbon bazlı nanopartiküller fullerenler, karbon nanotüpler, grafenler ve karbon kuantum noktaları olmak üzere dört grup altında incelenir. Yapısal ve elektronik özellikleri bakımından farklılıklar gösteren karbon bazlı nanopartiküller biyosensörler, ilaç taşıma, enerji depolama gibi alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Holmannova vd., 2022).

1.10.3. İnorganik Nanopartiküller

Karbon temelli olmayan ve genellikle metal, metal oksit, sülfür veya seramik gibi bileşiklerden meydana gelen nanomalzemelerdir. Bu yapılar yüksek kimyasal kararlılık, özgün optik ve manyetik özelliklerş sayesinde geniş bir uygulama yelpazesi sunar. İnorganik nnaopartiküller yapısal özelliklerine göre sınıflandırılmaktadır (Pandey & Dahiya, 2016).

i. Yarı İletken Nanopartiküller

Boyutlarına bağlı olarak değişen özellikler gösteren özelliklere sahip ve çoğunlukla CdS, CdSe, ZnS, ZnSe, GaAs ve Si bileşiklerinden oluşurlar. Bu yapılar kuantum noktaları olarak bilinmektedir ve görüntüleme sistemleri, led teknolojileri, güneş pilleri ve biyobelirteç gibi alanlarda kullanılmaktadır (Huang vd., 2011).

ii. Seramik Nanopartiküller

Nitrür, karbür, metal oksit veya fosfat yapısında olabilen seramik nanopartiküller yüksek sıcaklık ve aşınma direncine sahiptirler. Biyouyumluluk, mekanik dayanıklılık ve kimyasal stabilite özellikleri ile ön plana çıkarlar. Kemik dokudu mühendisliği, implant kaplamaları gibi alanlarda kullanılmaktadır (Vaiani vd., 2023).

iii. Metal Nanopartiküller

Tek bir metal elementinin atomik düzeyde kümelenmesiyle meydana gelen inorganik nanopartikül grubudur. Altın (Au), gümüş (Ag), bakır (Cu), platin (Pt), demir (Fe), nikel (Ni) ve kobalt (Co) nanopartikülleri en bilinen örneklerdendir. Yüksek yüzey enerjisi, plazmonik davranışları ve elektriksel iletkenlik özellikleriyle ön plana çıkar. Biyosensörlerde, görüntüleme sistemlerinde, hedefe yönelik ilaç taşıma gibi geniş kullanım aralığı barındırır (Sharma vd., 2019).

iv. Metal Oksit Nanopartiküller

Metal atomlarının oksijen ile brleşmesiyle meydana gelir ve kimyasal olarak kararlı yapılardır. En yaygın metal oksit nanopartiküllerine titanyum dioksit (TiO₂), çinko oksit (ZnO), demir oksit (Fe₃O₄ veya Fe₂O₃), bakır oksit (CuO) ve silisyum dioksit (SiO₂) örnek olarak verilebilir. bbu nanopartiküller yüksel fotokatalilik aktivite, UV absorbsiyon

yeteneği, antimikrobiyal özellikleri sayesinde özellikle çevre ve biyomedikal uygulamalarda sıklıkla tercih edilmektedir. Bir çalışmada *Tithonia diversifolia* bitkisinin yaprak özütü kullanılarak CuO nanopartiküllerinin çevreci bir yöntemle sentezlenmiş (Millavithanachchi vd., 2025).

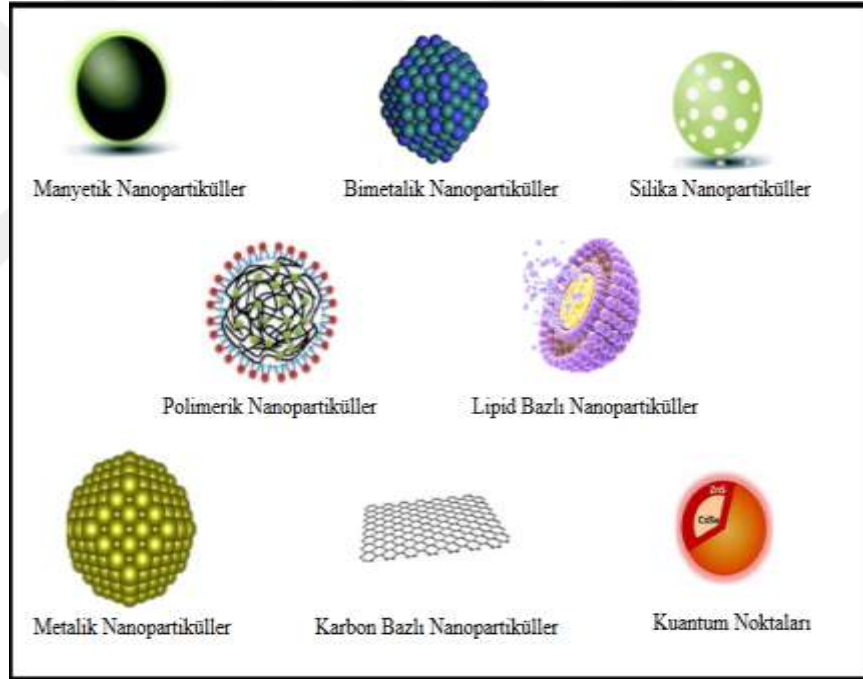
1.10.4. Bimetalik Nanopartiküller

İki farklı metalin atomik düzeyde birleşmesiyle oluşturulan özel bir inorganik metal nanopartikül türüdür. Bu birleşik yapı sayesinde tek metalik nanopartiküllere kıyasla daha üstün katalitik aktivite, optik,elektronik ve manyetik özellikler göstermeleriyle dikkat çekerler. Farklı metal atomlarının bir arda bulunması yüzeyde atomların elektron yoğunluğuna ve bağ yapılarına sinerjik bir etki yaratır ve yüksek yüzey aktivite ve reaktivite kazandırır. Bimetalik nanopartiküller arasında Cu-Fe, Ag-Au, Cu-Zn ve Fe-Ag gibi kombinasyonlar oldukça yaygındır (Idris vd., 2023).

1.10.5. Cu-Fe Bimetalik Nanopartiküller

Bimetalik nanoparçacıklar terimi iki farklı elementin nano boyutta bir araya getirilmiş yapılarını ifade etmektedir. İki metalin nanoboyuttaki eş zamanlı varlığı monometalik nanopartiküllere kıyasla sinerjik özellikler ve modifikasyonlarla geliştirilmiş performans sağlar (Idris vd., 2023). Cu-Fe bimetalik nanopartiküllerde Fe ve Cu atomlarının bir arada bulunması ile uygulama alanlarında genişlik sunar. Cu-Fe birleşik nanopartikülleri demirin manyetik özelliği ve bakırın elektron iletkenliği sayesinde fotokatalitik uygulamalarda ,antibakteriyel malzemelerde ve kanser tedavisi uygulamalarında öne çıkmaktadır. Bu tür bileşik nanopartiküller tek metalik nanopartiküllere kıyasla daha yüksek redoks aktivitesi sergiler (Lin vd., 2025). Cu-Fe bimetalik nanopartiküllerin yeşil sentezi üzerine yapılan çeşitli çalışmalarda bitki ekstraktlarının indirgeme gücü sayesinde homojen boyut ve kararlı nanopartiküller elde edilebildiğini göstermiştir (Arora vd., 2020). Yapılan bir çalışmada *Moringa oleifera* yaprak ekstraktı kullanılarak Cu-Fe nanopartikülleri sentezlenmiş ve bu partiküllerin boyutlarının 20–40 nm aralığında olduğu rapor edilmiştir. Bu nanopartiküller yüksek yüzey alanları ve Cu-Fe sinerjisi sayesinde antibakteriyel aktivitede belirgin bir artış göstermiştir (Perumalsamy vd., 2024). Benzer şekilde *Azadirachta indica* yaprak özütüyle sentezlenen Cu-Fe nanopartiküllerinin metilen mavisi gibi boyar maddelerin fotokatalitik bozunmasında yüksek verim sağladığı belirtilmiştir (Rafique vd., 2018). Ayrıca *Camellia*

sinensis (yeşil çay) özütü ile yapılan sentezlerde flavonoidlerin Cu^{2+} ve Fe^{3+} iyonlarını indirgeme kapasitesi sayesinde çekirdek–kabuk tipi nanopartiküller elde edilmiş ve bu partiküllerin ROS (reaktif oksijen türü) üretiminde etkili olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışmalar yeşil sentez yönteminin yalnızca çevresel açıdan değil aynı zamanda fonksiyonel performans açısından da üstünlük sağladığını göstermektedir (Letchumanan vd., 2025). Cu-Fe bimetallik nanopartiküller biyomedikal uygulamalardan su arıtımına kadar geniş bir yelpazede kullanılmaktadır. Yapılan bir diğer çalışmada ise Cu-Fe nanopartiküllerinin antibakteriyel etkinliği *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* gibi patojenler üzerinde test edilmiş ve geleneksel antibiyotiklere kıyasla daha yüksek inhibisyon oranları elde edilmiştir. Bitki özütleri aracılığıyla yeşil sentezle üretilen Cu-Fe nanopartikülleri hem sürdürülebilirlik hem de uygulama potansiyeli bakımından geleceğin nanoteknolojik materyalleri arasında görülmektedir.



Şekil 1.8. Bazı nanopartikül türlerinin şematik yapıları (Altammar, 2023)

1.10.6. *Corylus avellana* L. Ekstraktının Kimyasal İçeriği ve Sentezdeki Rolü

Corylus avellana L. Yaprak ekstraktları flavinoidler, fenolikler olmak üzere birden fazla biyolojik aktif bileşenler bakımından zengin bitkisel materyaldir. Kafeoilkinik asit türevleri, kuersetin ve mirisetin glikozitleri gibi fenolik bileşikleri yapısında bulundurur. Bu fenolik bileşenler redoks özellikleri sayesinde metal iyonları indirgenmesini sağlar ve ROS oluşumunu düzenleyerek nanopartiküllerin oluşumuna

katkı sağlamaktadır. Reaksiyon ortamında ROS seviyesinin dengeli olması nanopartiküllerin çekirdeklenmesi ve büyümesi aşamasında önem taşımaktadır. Fakat yüksek ROS oluşumu nanopartiküllerde aglomerasyona ve yapısal bozulmalara neden olabilmektedir. Tüm bu sebeplerden ötürü sentezlenen nanopartiküller biyolojik ortamda ROS düzeyini etkiler ve özellikle kanser hücrelerinde oksidatif stress oluşturabilir.



2. KAYNAK ÖZETLERİ

Pan vd. (2020) kırmızı fıstık kabuğu özütü kullanarak demir nanopartiküllerinin yeşil sentezini gerçekleştirmiştir. Çalışmada, tarımsal atık niteliğindeki özütün çevre dostu ve ekonomik bir kaynak olduğu vurgulanmıştır. Hazırlanan Fe nanopartiküllerinin yaklaşık 10 nm boyutunda olduğu ve yüzeylerinin antosiyaninler ile fenolik bileşikler gibi biyomoleküllerle kaplı bir yapı sergilediği belirlenmiştir. Ayrıca nanopartiküller, sulu çözeltilerden Cr (VI) iyonlarını kısa sürede tamamen uzaklaştırabilmiştir. Bu çalışma, yeşil sentezle elde edilen Fe nanopartiküllerinin çevresel uygulamalarda etkili olabileceğini göstermektedir (Pan vd., 2020).

Gevrek vd. (2023) tarafından yürütülen çalışmada, *Corylus colurna* L. (Türk fıncığı) yaprak ekstraktı kullanılarak mikrodalga destekli yeşil sentez yöntemiyle gümüş nanopartiküller (AgNP'ler) üretilmiştir. Araştırmada AgNO₃ konsantrasyonu, ekstrakt/AgNO₃ oranı ve reaksiyon süresi değişkenlerinin sentez verimi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Optimum koşullarda elde edilen AgNP'lerin UV-Vis, FT-IR ve TEM analizleri sonucunda, partiküllerin ortalama 17 nm boyutunda küresel formda ve fenolik ile protein benzeri bileşiklerle kaplı olduğu belirlenmiştir. Sentezlenen nanopartiküller altı farklı *Phytophthora* türüne karşı belirgin antifungal etki göstermiş ve misel gelişimini %60'ın üzerinde engellemiştir. Elde edilen bulgular fıncık yaprak ekstraktı kullanılarak sentezlenen AgNP'lerin çevre dostu, biyolojik olarak aktif ve bitki patojenlerine karşı potansiyel bir biyonanoajan olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymaktadır (Gevrek vd., 2023 a).

Kumar ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, *Curcuma longa* (zerdeçal) özütü kullanılarak yeşil sentez yöntemiyle bakır nanopartikülleri elde edilmiştir. Araştırmacılar bu yöntemin çevreye zararlı kimyasallar kullanılmadan basit ve düşük maliyetli nanopartikül üretimi için uygun bir alternatif sunduğunu vurgulamışlardır. Sentezlenen bakır NP'lerin (Cu-NP) 5–20 nm aralığında değişen boyutlara sahip olduğu ve kristalin yapıda oldukları belirlenmiştir. Elde edilen nanopartiküller hem gram pozitif hem de gram negatif bakterilere karşı test edilmiş ve özellikle gram pozitif türlerde daha yüksek antibakteriyel etki göstermiştir. Çalışma yeşil sentezle üretilen Cu-NP'lerin antimikrobiyal, antifungal ve antikanser uygulamalarda değerlendirilebilecek biyolojik potansiyele sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Jayarambabu vd., 2020).

Corylus avellana L. (findık) bitkisinin yeşil kabuk ve yaprak ekstraktlarının biyolojik aktiviteleri bir çalışmada incelenmiştir. Çalışmada metanol ile elde edilen ekstraktların antiradikalik ve antibakteriyel özellikleri değerlendirilmiş ve sekiz farklı bakteri türüne karşı agar kuyu difüzyon yöntemi uygulanmıştır. DPPH yöntemiyle yapılan analizler hem yeşil kabuk hem de yaprak ekstraktlarının belirgin antiradikalik aktivite gösterdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca DNA koruma testlerinde yeşil kabuk ekstraktının UV-C ve H₂O₂ kaynaklı DNA hasarına karşı koruyucu etki sağladığı ancak yaprak ekstraktının bu yönde etkinlik göstermediği belirlenmiştir. Bu bulgular findık bitkisinin biyolojik olarak aktif bileşenler içerdiğini ve doğal antioksidan ile antimikrobiyal kaynak olarak değerlendirilebileceğini göstermektedir (Makalesi vd., 2016).

Lara-Vásquez vd. (2016) Fe–Cu nanopartikülleri ve mısır kökenli biyosorbent kompozitlerin malakit yeşili boyasının giderimindeki adsorpsiyon özelliklerini incelemiştir. Nanopartiküller BET, FT-IR, XRD, SEM-EDS ve TEM analizleriyle karakterize edilmiştir. Fe–Cu içeren kompozitler doğal adsorbanlara göre daha hızlı ve verimli boya uzaklaştırması sağlamıştır. Adsorpsiyon psödo-ikinci mertebe kinetiğine ve Langmuir–Freundlich izoterm modeline uymuştur. Bazı pH koşulları süreci desteklemiş –OH grupları adsorpsiyon kapasitesiyle ilişkili bulunmuştur. Sonuç olarak Fe–Cu nanopartikülleri, organik boya gideriminde etkili bir adsorban olarak belirlenmiştir (Lara-Vásquez vd., 2016).

Esposito vd. (2017) çalışmalarında findık kabuğu özütünün fenolik bileşimi antioksidan kapasitesi ve kanser hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkilerini incelemiştir. Çalışmada metanolik özüt yüksek oranda polifenol içeriği göstermiş ve neolignanlar diarilheptanoidler ile çeşitli fenolik bileşikler ana bileşenler olarak tanımlanmıştır. Özüt, DPPH radikal süpürme testinde güçlü antioksidan aktivite sergilemiş ve A375, SK-Mel-28 ile HeLa hücre hatlarının büyümesini anlamlı biçimde inhibe etmiştir. Bulgular özütün kaspaz-3 aktivasyonu yoluyla apoptozu indüklediğini ve bileşiminde yer alan bazı neolignan ve fenolik türevlerin bu sitotoksik etkinlikte rol oynadığını göstermektedir. Araştırma findık kabuğu özütlerinin gıda teknolojisi ve ilaç endüstrisinde potansiyel biyolojik ajanlar olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymuştur (Esposito vd., 2017).

Abolhasani vd. (2022) çevre dostu bir yöntemle bakır/çinko bimetallik nanopartiküllerinin sentezini gerçekleştirmiş ve bunların MCF-7 meme kanseri hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkilerini incelemiştir. Çalışmada bitki özleri kullanılarak elde

edilen nanopartiküller TEM, XRD, FESEM ve EDS analizleriyle karakterize edilmiştir. Elde edilen bimetalik nanopartiküllerin kanser ilacı doksorubisin ile birlikte kullanımı sonucunda MTT testi verileri belirgin bir sinerjik sitotoksik etki göstermiştir. Araştırma, yeşil sentezle üretilen bimetalik nanopartiküllerinin biyoyumlu yapıları sayesinde kanser tedavisinde potansiyel yardımcı ajanlar olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymuştur (Zadeh vd., 2022 a).

Falcaria vulgaris yaprak özütü kullanarak bakır nanopartiküllerinin yeşil sentezini gerçekleştirilen bir çalışmada nanopartiküllerin biyolojik aktivitelerini hem in vitro hem de in vivo koşullarda incelemiştir. Sentezlenen nanopartiküller XRD, FT-IR, UV, TEM ve FE-SEM teknikleriyle karakterize edilmiştir. Araştırma sonucunda bu nanopartiküllerin yüksek antioksidan kapasiteye, antibakteriyel ve antifungal etkilere sahip olduğu ayrıca cilt yara iyileşmesini hızlandırdığı belirlenmiştir. Sitotoksikite testleri sentezlenen bakır nanopartiküllerinin insan hücreleri üzerinde düşük toksisite gösterdiğini ortaya koymuştur ve tedavi edilen sıçanlarda fibroblast aktivitesinin artışı yara alanının küçülmesi ve doku onarımının hızlanması gözlenmiştir. Bu sonuçlar *F. vulgaris* temelli yeşil sentez yöntemiyle üretilen bakır nanopartiküllerinin güçlü terapötik potansiyel taşıdığını ve tıbbi uygulamalarda değerlendirilebileceğini göstermektedir (Zangeneh vd., 2019).

Docrat vd. glioblastoma tedavisinde kullanılan metal nanopartiküllerin yeşil sentez yöntemleriyle üretimini ele alarak çevre dostu bir yaklaşım önermektedir. Çalışmada glioblastomanın tedavisinde karşılaşılan kan-beyin bariyerini aşma gücünün yüksek nüks oranı ve mortalite gibi temel sorunlara odaklanılmıştır. Çalışmada yeşil sentezle elde edilen Metalik nanopartiküllerin biyoyumluluk, hedefleme hassasiyeti ve moleküler düzeyde tümör etkileşimi açısından önemli avantajlar sunduğunu belirtmektedir. Bu biyosentez temelli yöntemlerin glioblastomada ilaç taşıyıcı sistemlerin etkinliğini artırarak daha güvenli, sürdürülebilir ve etkili tedavi stratejileri geliştirilmesine katkı sağlayabileceği vurgulanmıştır (Docrat vd., 2024 a).

Lei vd. (2024) yapmış olduğu çalışmada merkezi sinir sisteminin en yaygın malign tümörlerinden biri olan gliomaların yüksek agresiflik ve tekrarlama oranına sahip olduğunu belirtmiştir. Cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gibi mevcut tedavilere rağmen özellikle glioblastoma hastalarının prognozunun zayıf olduğu ve ortalama sağkalım süresinin yalnızca 14,6 ay olduğu vurgulanmıştır. Çalışmada, kan-beyin bariyerinin ilaç geçirgenliğini sınırlaması, terapötik direnç ve tümör-spesifik hedefleme eksikliklerinin

tedavideki temel engeller olduğu ifade edilmiştir. Araştırmacılar nanoteknolojinin sunduğu yeni yaklaşımlarla nanopartiküllerin gen, fotodinamik ve anti-anjiyojenik tedavilerde kullanılmasının glioma tanı ve tedavisinde umut verici bir strateji oluşturduğunu ileri sürmüştür (Lei vd., 2024).

Beta vulgaris L. (pancar) özütü kullanılarak gümüş-demir (Ag-Fe) bimetallik nanopartiküllerinin yeşil sentezini ve bu partiküllerin *Candida auris* adlı çok ilaca dirençli mantar üzerindeki etkilerini araştırmıştır. Çalışmada çevre dostu bir yöntemle üretilen nanopartiküller, FTIR, SEM, TEM, EDX, XRD ve TGA analizleriyle karakterize edilmiştir. Partiküllerin ortalama 15 nm boyutunda küresel ve homojen dağılım gösterdiği belirlenmiştir. Ag-Fe nanopartiküllerinin *Candida auris* hücrelerinde oksidatif stres oluşturarak apoptozu indüklediği, hücre döngüsünü G2/M fazında durdurduğu ve antioksidan savunma sistemini zayıflattığı tespit edilmiştir. Bu nanopartiküllerin düşük konsantrasyonlarda bile yüksek antifungal aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Kamli vd., 2021).

Rangga vd. yaptığı bu çalışma bamyaya baklası ekstresinden elde edilen bileşiklerin kolon kanserine karşı potansiyel etkilerini ve bu bileşiklerin demir nanopartikülleri (FeNP) ile konjugasyonunun terapötik gücünü incelemiştir. *In silico* yöntemlerle yürütülen araştırmada ilaç benzerliği, moleküler yerleştirme ve moleküler dinamik simülasyon teknikleri kullanılmıştır. Çalışma Fe, FeO ve Fe₃O₄ nanopartiküllerinin eklenmesinin bileşiklerin antineoplastik ve antiinflamatuvar aktivitelerini artırdığı belirlenmiştir. Bulgular bamyaya ekstresinden elde edilen FeNP konjugatlı bileşiklerin kolon kanseri tedavisinde etkili doğal inhibitör adayları olabileceğini göstermektedir (Prastika vd., 2025).

Acacia saligna çiçek özütü kullanılarak yeşil sentez yöntemiyle bakır oksit nanopartiküllerinin üretimini ve bu nanopartiküllerin antikanser ve apoptozis indükleyici etkileri bu çalışmada incelemiştir. Çalışmada CuSO₄·5H₂O ve NaOH çözeltileri katalizör olarak kullanılmış, elde edilen CuO NP'ler UV-Vis, FTIR, XRD, SEM, EDS ve TEM analizleriyle karakterize edilmiştir. Sonuçlar sentezlenen CuO NP'lerinin ortalama 8.48 nm boyutunda olduğunu ve MCF-7, PC3, HT-29 ve U-87MG hücre hatlarına karşı yüksek antikanser aktivite sergilediğini göstermiştir. Özellikle HT-29 kolorektal kanser hücre hattında 19,48 µg/mL'lik IC₅₀ değeriyle standart ilaç cisplatin'den daha etkili bulunmuştur. Ayrıca CuO NP'lerinin apoptozis yoluyla programlanmış hücre ölümünü tetiklediği gözlemlenmiştir. Çalışma Acacia saligna tabanlı yeşil sentezlenmiş CuO

NP'lerinin gelecekte biyomedikal ve antikanser uygulamalarında umut verici bir alternatif olabileceğini ortaya koymaktadır (Abdullah, 2025 a).

Bir çalışmada demir oksit nanopartikülleri Prosopis farcta bitki özütü kullanılarak yeşil sentez yöntemiyle üretilmiş ve glioblastoma (U-87MG) hücreleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Çevre dostu sentez yaklaşımı sayesinde toksik kimyasallar kullanılmadan Fe₂O₃ nanopartikülleri elde edilmiştir. PXRD, VSM, FESEM, EDX ve Raman analizleri sonucunda nanopartiküllerin 20–45 nm boyut aralığında, küresel morfolojide ve süperparamanyetik özellikte olduğu belirlenmiştir. MTT testi ile yapılan sitotoksisite analizleri nanopartiküllerin 500 µg/mL konsantrasyona kadar U-87MG hücrelerinde belirgin bir toksik etki göstermediğini ortaya koymuştur. Bu bulgular yeşil sentezle üretilen Fe₂O₃ nanopartiküllerinin biyomedikal uygulamalarda özellikle ilaç salımı gibi alanlarda kullanılabilir umut verici materyaller olduğunu göstermektedir (Akbarizadeh vd., 2022).

Bir araştırma raporunda monometalik yapılarda bulunmayan özgün kimyasal, fiziksel ve optik özellikler sunan bimetalik nanopartiküllerin terapötik ve endüstriyel uygulamadaki önemine dikkat çekilmiştir. Özellikle bakır-çinko temelli bimetalik nanopartiküllerin tıbbi uygulamadaki potansiyeli vurgulanmaktadır. Söz konusu çalışmada bitki özleri kullanılarak CuO/ZnO bimetalik nano yapıları biyosentezlenmiş ve TEM, XRD, FESEM ve EDAX analizleri ile karakterize edilmiştir. Ayrıca bu nanopartiküllerin sitotoksik etkileri ile doksorubisinle kombinasyon halinde MCF-7 meme kanseri hücreleri üzerindeki olası sinerjik etkileri MTT yöntemi aracılığıyla değerlendirilmiştir (Zadeh vd., 2022 b).

Glioblastoma kan-beyin bariyerinin geçilmesindeki güçlük yüksek nüks oranı ve ciddi mortalite düzeyi nedeniyle tedavisi en zor beyin tümörleri arasında yer almaktadır. Taskeen ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada glioblastoma hedefli ilaç taşıma sistemlerinde sürdürülebilir bir alternatif olarak metal nanopartiküllerin (MNP) yeşil sentez yöntemleriyle üretiminin sunduğu olanaklar ele alınmaktadır. Çevre dostu yaklaşımlarla elde edilen MNP'lerin benzersiz fizikokimyasal özellikleri, biyoyararlanım profilleri ve beyin dokusuna yönelik hedefleme kapasiteleri değerlendirilmiştir. Ayrıca bu nanopartiküllerin glioblastoma hücrelerini moleküler düzeyde etkileyebilme potansiyeli tartışılmıştır. Yeşil sentezin kanser tedavilerine entegre edilmesi daha etkili ve çevresel açıdan daha sürdürülebilir terapötik stratejilerin geliştirilmesine katkı

sağlayarak glioblastoma ile mücadelede yeni bir paradigma oluşturma potansiyeli taşımaktadır (Docrat vd., 2024 b).

Yapılan bir çalışmada yeşil sentez yaklaşımıyla Litchi chinesis yaprak ekstresi kullanılarak gümüş ve altın çekirdekli bimetalik nanopartiküller elde edilmiştir. Karakterizasyon analizleri bu nanopartiküllerin farklı morfolojik ve yüzey özelliklerine sahip olduğunu göstermiştir. Her iki yapı da meme kanseri hücrelerinde doz ve zamana bağlı proliferasyon baskılanması G2/M fazında hücre döngüsü durması ve ROS üretimi gibi antiproliferatif etkiler oluşturmuştur. Bu bulgular, bimetalik nanopartiküllerin kanser tedavisinde potansiyel biyomedikal ajanlar olabileceğini ortaya koymaktadır (Kaur vd., 2023).

Acacia saligna çiçek özütü kullanılarak yeşil sentez yöntemiyle bakır oksit nanopartikülleri (CuO NP) üretilmiştir. Bu partiküllerin kanser karşıtı etkileri incelenmiştir. UV-Vis, FTIR, XRD, SEM, EDS ve TEM analizleriyle karakterize edilen CuO NP'lerinin ortalama boyutunun yaklaşık 8 nm olduğu rapor edilmiştir. Sentezlenen nanopartiküller MCF-7, PC3, HT-29 ve U-87MG hücre hatlarında anlamlı düzeyde sitotoksikite göstermiş özellikle HT-29 hattında cisplatin kontrol değerini aşan bir etkinlik sergilemiştir. Ayrıca CuO NP'lerinin apoptotik hücre ölümünü tetiklediği belirtilmiş ve bu yaklaşımın biyomedikal uygulamalar için potansiyel bir alternatif oluşturabileceği vurgulanmıştır (Abdullah, 2025 b).

Literatürde yürütülen bir araştırma raporunda monometalik yapılarda bulunmayan özgün kimyasal, fiziksel ve optik özellikler sunan bimetalik nanopartiküllerin terapötik ve endüstriyel uygulamalardaki önemine dikkat çekilmiştir. Özellikle bakır-çinko temelli bimetalik nanopartiküllerin tıbbi uygulamalardaki potansiyeli vurgulanmaktadır. Söz konusu çalışmada bitki özleri kullanılarak CuO/ZnO bimetalik nanoyapıları biyosentezlenmiş ve TEM, XRD, FESEM ve EDAX analizleri ile karakterize edilmiştir. Ayrıca bu nanopartiküllerin sitotoksik etkileri ile doksorubisinle kombinasyon halinde MCF-7 meme kanseri hücreleri üzerindeki olası sinerjik etkileri MTT yöntemi aracılığıyla değerlendirilmiştir (Zadeh vd., 2022 b).

Başka bir çalışmada Corylus colurna (findık) yaprak ekstresi kullanılarak mikrodalga destekli yeşil yöntemle gümüş nanopartiküller (AgNP'ler) sentezlenmiş ve üretim FCCCD tabanlı Yanıt Yüzey Metodolojisi (RSM) ile optimize edilmiştir. Optimum koşullar altında sentezlenen AgNP'ler UV-Vis, FT-IR ve TEM ile karakterize

edilmiş ortalama boyutları 17,48 nm ve küresel morfolojileri belirlenmiştir. İn vitro antifungal testlerde, altı Phytophthora türüne karşı misel gelişimini %62–82 oranında inhibe ettikleri, EC₅₀ değerlerinin 118,58–292,56 µg/mL aralığında olduğu ve MIC değerlerinin 340 µg/mL üzerinde bulunduğu saptanmıştır. Sonuçlar fındık yaprak ekstresi ile sentezlenen AgNP'lerin Phytophthora kaynaklı hastalıkların kontrolünde potansiyel bir biyolojik ajan olarak kullanılabilceğini göstermektedir (Gevrek vd., 2023 b).

Yeşil sentez yöntemiyle Litchi chinesis yaprak ekstresi kullanılarak gümüş ve altın çekirdekli bimetalik nanopartiküller elde edilmiştir. Karakterizasyon analizleri bu nanopartiküllerin farklı morfolojik ve yüzey özelliklerine sahip olduğunu göstermiştir. Her iki yapı da meme kanseri hücrelerinde doz ve zamana bağlı proliferasyon baskılanması, G2/M fazında hücre döngüsü durması ve ROS üretimi gibi antiproliferatif etkiler oluşturmuştur. Bu bulgular, bimetalik nanopartiküllerin kanser tedavisinde potansiyel biyomedikal ajanlar olabileceğini ortaya koymakta (Kaur vd., 2023).

Dlamini vd. yaptığı bir çalışmada atık su arıtımı artan maliyetler ve çevresel riskler nedeniyle küresel bir sorun olarak önem kazanmaktadır. Geleneksel sentetik flokülantlar çevre ve insan sağlığı açısından risk taşıırken biyoflokülantlar çevre dostu alternatifler sunmaktadır ancak etkinlikleri sınırlıdır. Bu bağlamda, nanoteknoloji çözümler sunmaktadır. Bu çalışmada demir-bakır bimetalik nanopartiküller (FeCu BNP'ler) biyoflokülant ile stabilize edilerek kömür madeni atık suyunun arıtımında kullanılmıştır. Karakterizasyon için FTIR, SEM ve TEM analizleri yapılmıştır. COO⁻, –OH ve –NH₂ fonksiyonel grupları tespit edilmiş morfoloji düzensiz kristal ve zincir benzeri aglomer yapıda belirlenmiştir. FeCu BNP'ler pH 3–11 arasında stabilite göstermiş ve 0,2 mg/mL dozda %99 flokülasyon aktivitesi sergilemiştir. Arıtım sonrası fosfat, sülfat, kalsiyum, KOİ ve BOİ giderimleri sağlanmış, en yüksek verim fosfat (%99) ile elde edilmiştir (Dlamini vd., 2021).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyaller

3.1.1. Kimyasallar

Tez çalışması boyunca kullanılan tüm kimyasallar ve alındığı firmalara ait bilgiler Tablo 3.1’de verilmiştir.

Tablo 3.1. Araştırmada kullanılan kit ve kimyasal listesi

Kimyasallar	Alındığı Firma
Demir Sülfat Heptahidrat	Merck
Bakır Sülfat Pentahidrat	Sigma-Aldrich
NaOH	Merck
Etanol	Sigma-Aldrich®
Gluteraldehit	Sigma-Aldrich®
Tripsin/EDTA	Sigma-Aldrich®
Kloroform	Merck
izopropanol	Merck
DMSO	Sigma-Aldrich®
PBS	Sigma-Aldrich®
Tripan Blue	Sigma-Aldrich®
DMEM-F12	Gibco™
DMEM	Gibco™
FBS	Gibco™
MTT Kiti	Ecotechbiotechnology (Turkey)
Hoechst 33258	Sigma-Aldrich®
Total RNA İzolasyon Kiti	Thermo Fisher Scientific
cDNA Kiti	Applied Biosystems
Sybeer Green Master Mix	Thermo Fisher Scientific

3.1.2. Cihazlar

Tez çalışması boyunca kullanılan tüm cihazların marka ve modeline ait bilgiler Tablo 3.2’de verilmiştir.

Tablo 3.2. Araştırmada kullanılan cihazların marka ve modeline ait bilgiler

Cihaz Adı	Modeli
+4°C Soğutucu	J.P. Selecta
-20°C Soğutucu	J.P. Selecta
Derin dondurucu (-80°C)	Thermo Scientific FDE
İnkübatör (37 C ve %5 CO2)	ESCO Cell Culture
Class II Laminer Kabin	ESCO NordicSafe™
İnvert Mikroskop	Leica DFC450C
Hassas Terazı	OHAUS
Manyetik Karıştırıcı	Daihan, shr
Su Banyosu	Wisd WB-6
Vorteks	WisdWisemix VM-10
Santrifüj	Hettich Zentrifugen Universal 320R
Spektrofotometre	Biotech EPOCH
Ultra Saf Su Cihazı	Milipore, Q-3W
pH Metre	Adwa, AD1000
Otoklav	JSR,JSAC-60
UV-vis Spektrum	Daihan
Taramalı Elektron Mikroskobu	Quanta Feg 250
Real-Time PZR Cihazı	Qiagen Rotor-Gene Q
PZR Cihazı	SensoQuest

3.1.3. Kullanılan Hücre Hatları

Tez çalışması boyunca kullanılan hücre hatları cihazları ve katalog numarasına ait bilgiler Tablo 3.3’de verilmiştir.

Tablo 3.3. Araştırmada kullanılan hücre hatları ve katalog numarası

Kullanılan Hücre Hatları	Katalog Numarası
İnsan Dermal Fibroblast Hücre Hattı (HDFa)	ATCC® PCS-201-012™
İnsan Glioblastoma Kanseri Hücre Hattı (U-87 MG)	ATCC® HTB-14™

3.2. Yöntem

3.2.1. Fındık Ağacı Yaprakların (*Corylus avellana L.*) Toplanması

Bu çalışmada kullanılan fındık yaprakları Giresun ilinin merkez kesiminden mayıs ayında toplanmıştır.

3.2.2. *Corylus avellana L.* Ekstraktının Hazırlanması

Toplanan taze yapraklar dh₂O ile yıkanarak temizlenmiş ve açık havda kuruyuncaya kadar bekletilmiştir. Ardından kuruyan yapraklar bir havan içerisinde toz haline getirildi ve hassas terazi yardımıyla *Corylus avellana L.* yaprakları 5 gram tartıldı. 5 gram tartılan örnek 100 mL distile su içeren bir erlenmayer içine aktarıldı ve 80 C’de 500 rpm’de manyetik karıştırıcı üzerine bırakıldı. Süre sonunda elde edilen ekstrakt szld ve kullanıma hazır hâle gelmesi için +4 C’de muhafaza edilmiştir. Şekil 3.1’de tez çalışmasında kullanılan *Corylus avellana* rneęi verilmiştir.



Şekil 3.1. *Corylus avellana* yaprak görünümü

3.2.3. Corylus avellana L. Ekstraktı Aracılığıyla Bakır-Demir Bimetalik Nanopartiküllerinin (Cu-Fe BNP) Biyosentezi

1 M CuSO₄·5H₂O (Sigma-Aldrich, CAS:7758-99-8) ve 1 M FeSO₄·7H₂O (Merck, CAS:7782-63-0) tartılmış ve 100 mL bitki ekstraktı içeren bir erlenmayer içine eklenmiştir. Numune 60 °C'de manyetik karıştırıcı üzerinde 400 rpm'de 3 saat süreyle karıştırılmıştır. Reaksiyon süresince her saat başı gözlemlenen renk değişimleri fotoğraf ile kayıt altına alınmıştır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışımın oda sıcaklığına gelmesi beklenmiştir. Ardından numune 9.000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiştir ve pellet toplanmıştır. Elde edilen pellet safsızlıklardan arındırmak amacıyla iki kez distile su ile yıkanıp her seferinde santrifüj edilmiştir. Ortamdaki safsızlıklardan ve organik yapıların uzaklaştırılması için elde edilen pellet 180°C'de bir kül fırınında bir saat kurutulmuştur. Kuruyan bimetalik nanopartiküller (BNP'ler) sonraki analizlerde kullanılmak üzere uygun koşullarda saklanmıştır.

3.2.4. Cu-Fe BNP'lerin Karakterizasyonu

Yeşil sentez yöntemiyle elde edilen bimetalik nanopartiküllerin optik özellikleri, UV-Vis spektrofotometresi (Thermo Fisher Scientific Multiskan Go) kullanılarak incelenmiştir. Morfolojik özellikler ve parçacık boyutu dağılımları, taramalı elektron mikroskobu (SEM; Zeiss Sigma 300) ile değerlendirilmiştir. Elementel bileşim analizi ise enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi (EDX; Oxford Instruments) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Nanopartiküllerin kristal yapısı, Cu K α radyasyonu ($\lambda = 1.5406 \text{ \AA}$) ile donatılmış X-ışını kırınımı (XRD; Rigaku SmartLab) cihazı kullanılarak analiz edilmiştir. Ayrıca nanopartiküllerin yüzey yükü ve elektrostatik kararlılığı, zeta potansiyel analizi ile (Malvern Zetasizer Nano ZS) belirlenmiştir.

3.2.5. LC-MS/MS ile Fenolik Bileşiklerin Kantitatif Analizi

Fındık yaprağı sulu ekstraktında bulunan fenolik bileşiklerin kantitatif analizi, sıvı kromatografisi-tandem kütle spektrometrisi (LC-MS/MS) yöntemi kullanılarak Doğu Anadolu Yüksek Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (DAYTAM) laboratuvarlarında hizmet alımı ile gerçekleştirilmiştir. Analizler, üçlü kuadropol LC-MS/MS sistemi (Agilent 6460 Triple Quadrupole LC/MS) kullanılarak yürütülmüştür. Bu yöntemde örnek LC-MS/MS analizinden önce 0,22 μm bir filtreden geçirilmiş ve sistem koşullarına uygun hale getirilmiştir. Kromatografik ayırma işlemi, ters faz C18 kolon

kullanılarak gradient elüsyon programı altında gerçekleştirilmiştir. Mobil faz A %0,1 formik asit ve 5 mM amonyum format içeren su, mobil faz B olarak ise %0,1 formik asit içeren asetonitrildir. Analiz koşulları akış hızı 0,40 mL/dk, kolon sıcaklığı 30 °C ve enjeksiyon hacmi 4 µL şeklindedir. Fenolik bileşiklerin tanımlanması ve miktar tayini, ilgili standartların kalibrasyon eğrileri kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen kantitatif veriler ng/mL cinsinden raporlanmıştır.

3.2.6. Hücre Kültürü Uygulamaları

Çalışmada kullanılan primer dermal fibroblastlar (HDF-a, ATCC® PCS-201-012™) ve U87-MG (ATCC® HTB-14™) glioblastoma hücre hattı, %10 fetal sığır serumu (FBS) ve 100 U/mL penisilin-streptomisin antibiyotik içeren Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) besiyerinde yetiştirildi. Hücreler, %80 yoğunluğa ulaşana kadar 37 °C'de, %5 CO₂ içeren bir kültür inkübatöründe inkübe edildi. Hücreler bu yoğunluğa ulaştıktan sonra eski besiyeri uzaklaştırıldı ve kültür plakası birkaç kez fosfat tamponlu salin (PBS) ile nazikçe yıkandı. Plaka yüzeyine tutunan hücreler, 3 mL tripsin-EDTA çözeltisi ile 37 °C'de 5 dakika süreyle inkübe edildi. Süre sonunda tripsin aktivitesinin sonlanması amacıyla 6 mL DMEM besiyeri eklendi ve plaka yüzeyinden ayrılan hücre süspansiyonu 3.000 rpm'de 5 dk santrifüj edildi. Elde edilen hücreler taze DMEM besiyeri ile süspansiyon edildi ve deneyler için hazır hale getirildi.

3.2.7. 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazolium Bromür (MTT)

Testi

Yeşil sentezi gerçekleştirilen ve detaylı analizler ile karakterize edilen Cu-Fe bimetalik nanopartiküllerin in vitro hücresel toksisitesi HDF ve U87-MG hücre kültürlerinde gerçekleştirilen MTT analizi ile araştırıldı. Bu amaçla daha önceden kültüre edilen ve yeterince geliştirilen HDF ve U87-MG hücreleri tripan mavisi ile bir thoma lamı üzerinde sayıldı. 48 kuyulu bir kültür plakasına her kuyucuğa 5×10^4 hücre gelecek şekilde ekildi. Hücreler 24 saat süreyle inkübe edildi. Daha sonra her kuyucuğa Cu-Fe BNP'lerin geniş bir doz aralığında değişen konsantrasyonları (1,56, 3,12, 6,25, 12,5, 25, 50, 100, 200 ve 400 µg/mL) üç tekrarlı bir şekilde eklendi. Çalışmada negatif kontrol grubundaki hücrelere hiçbir muamale yapılmazken pozitif kontrol grubu hücreleri %10 Triton X-100 ile muamale edildi. 24 saatlik inkübasyonun ardından eski besiyerleri uzaklaştırıldı ve hücreler birkaç kez PBS ile yıkandı. Her kuyucuğa %10 oranında MTT reaktifi eklendi.

Plakalar 37 °C’de 3 saat süreyle inkübe edildi. Oluşan formazan kristalleri 100 µL DMSO ile çözdürüldü ve bir mikroparka okuyucuda absorbans değerleri 570 nm dalga boyunda ölçülerek kayıt altına alındı. Hüresel canlılık oranları hem HDF hem de U87-MG kültürleri için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı (Türkez vd., 2022).

$$\text{Hücre canlılığı (\%)} = \frac{\text{Örneğin absorbansı} - \text{blank absorbansı}}{\text{Negatif kontrol absorbansı} - \text{blank absorbansı}} \times 100 \quad (1)$$

3.2.8. Hoechst 33258 Boyama ile Genotoksisite Analizi

Sentezlenen Cu-Fe BNP’ler genotoksik etkilerinin araştırmak için kullanılan bu testte kültüre edilen ve yeterince gelişmiş HDF ve U87-MG hücreleri 48 kuyulu plakalara her kuyucuğa 5×10^4 hücre gelecek şekilde ekildi. Hücreler 24 saat süreyle inkübe edildi. Ardından Cu-Fe bimetallik nanopartiküllerin 100, 200 ve 400 µg/mL konsantrasyonu üç tekrarlı olacak şekilde kuyulara eklendi ve 24 saat inkübasyona bırakıldı. Negatif kontrol grubu olarak herhangi bir işlem uygulanmayan HDF ve U87-MG hücreleri kullanıldı. İnkübasyon süresinin ardından hücreler birkaç kez PBS ile yıkandı. Ardından %4’lük gluteraldehit çözeltisi ile 4°C’de 30 dakika süreyle fiksasyona bırakıldı. Fikse edilen hücreler birkaç kez nazikçe PBS ile yıkandı. Her bir kuyucuğa 1 µM Hoechst 33258 floresan boya eklendi ve hücreler oda sıcaklığında, karanlık ortamda 5 dakika inkübe edildi. Boyama işleminin ardından hücreler floresan mikroskop (Leica® DM IL LED) altında gözlemlendi ve görüntüleri kaydedildi. Her grupta 1.000 hücre sayıldı ve meydana gelen mikroçekirdek (MN), loblu (LB) ve çentikli (NC) çekirdek morfolojisine sahip hücreler sayıldı. Elde edilen veriler doğrultusunda her grup için ortalama nükleer anomali indeksi (NAi) hesaplandı. Tüm sonuçlar ortalama $NA_i \pm SD$ olarak verildi.

3.2.9. Anti-Metastatik Aktivite Analizi

Corylus avellana L. ekstraktı kullanılarak sentezlenen Cu-Fe BNP’lerin metastatik aktivitesi ve proliferasyon etkisi U87-MG ve HDF hücrelerinde kolay ve maliyet açısından uygun bir yöntem olan in vitro çizik testi ile araştırıldı. U87-MG ve HDF hücreleri 48 kuyulu kültür plakalarına her kuyucuğa 5×10^4 hücre gelecek şekilde ekildi. Hücreler 24 saat süreyle inkübe edilerek plaka yüzeyini tamamen kaplaması sağlandı. İn vitro yara modelinin hazırlanması için steril bir 200 µL hacimli pipet ucu kullanıldı. Pipet ucu kullanılarak çizikler atıldı ve yüzen/ölü hücrelerin ortamdan uzaklaştırılması amacı ile plakala nazik bir şekilde PBS ile yıkandı. Ardından Cu-Fe BNP’lerin belirlenen konsantrasyonları (100, 200 ve 400 µg/mL) üç tekrarlı olacak

şekilde kuyulara eklendi. 0, 12 ve 24.saat noktalarında çizik alanındaki hücre göçü ve çizimin kapanma oranı ışık mikroskobu altında fotoğraflanarak kaydedildi. Her grup için yara bölgesindeki % kapanma oranı hesaplandı (Yıldırım vd., 2025).

3.2.10. Real-Time Polimeraz Zincir Reksiyonu

Cu-Fe bimetalik nanopartiküllerin BAX ve BCL-2 genlerindeki ekspresyon düzeyleri Real-Time PCR(qPCR) analizi ile gerçekleştirildi. Bu bağlamda, belirlenen konsantrasyonlardaki Cu-Fe BNP'ler U87-MG hücrelerine uygulanmış ve 24 saatlik inkübasyon süresi sonunda tedavi edilen ve kontrol gruplarından toplam RNA, üretici firmanın talimatları doğrultusunda Invitrogen™ RNA izolasyon kiti (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, ABD) kullanılarak izole edilmiştir. İzole edilen RNA'ların saflığı ve konsantrasyonu NanoDrop 2000 spektrofotometresi kullanılarak belirlenmiştir ve değerlendirmelerde A260/A280 absorbans oranı esas alındı. Elde edilen RNA örnekleri cDNA'ya kullanılan kit protokolüne uygun olarak (Applied Biosystems, Thermo Fisher Scientific) gerçekleştirildi. Ardından qPCR reaksiyonları toplam 20 µL hacimde hazırlandı. Reaksiyon karışımı 10 µL SYBR Green Master Mix, 1 µL ileri primer, 1 µL geri primer, 2 µL cDNA ve 6 µL nükleaz içermeyen sudan oluşturuldu. Amplifikasyon işlemi 95°C'de 10 dakika başlangıç denatürasyonu ve ardından 40 döngü boyunca 95°C'de 15 saniye denatürasyon, 60°C'de 30 saniye bağlanma ve uzama basamakları şeklinde gerçekleştirildi. Hedef genlerin ekspresyon seviyeleri referans gen olarak kullanılan β-aktin (ACTB) ile normalize edildi. gen ekspresyon analizleri $2^{-\Delta\Delta Ct}$ yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Tüm deneyler üç teknik tekrar halinde yürütülmüştür.

3.2.11. Antibakteriyel Aktivite

Cu-Fe bimetalik nanopartiküllerin antimikrobiyal aktivitesi gram negatif *Pseudomonas aeruginosa* ve gram pozitif *Staphylococcus aureus* bakteri suşları üzerinde in vitro koşullarda değerlendirildi. Bakteriler Mueller–Hinton Agar besiyerinde geliştirildi ve oluşan koloniler sıvı besiyerine aktararak aktifleştirildi. Her iki bakteri türü için hazırlanan süspansiyonların yoğunluğu OD 600 nm'de spektrofotometrik ölçüm ile 0,5 McFarland değerine getirildi. Daha sonra örnekler 12 kuyucuklu hücre kültür plakalarına inoküle edilmiştir. Cu-Fe bimetalik nanopartiküllerin 100, 200 ve 400 µg/mL konsantrasyonları bakteri kültürlerine üç tekrarlı olacak şekilde eklendi Nanopartikül

uygulanmayan bakteriyel süspansiyonlar negatif kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Plakalar, 37 °C'de 24 saat süreyle inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon süresinin sonunda kuyucuklar fosfat tamponlu salin (PBS) ile birkaç kez yıkanarak serbest nanopartikül eski ortam uzaklaştırılmıştır. Bakteri hücrelerinin yüzeyden ayrılması amacıyla tripsin uygulanmış ve elde edilen süspansiyonların optik yoğunluk (OD) değerleri 600 nm dalga boyunda ölçülmüştür (Yıldırım & Türkez, 2025).

3.2.12. İstatistiksel Analizler

Her analiz sonucu istatistiksel analizinde GraphPad Prism® 7.0 programı kullanıldı. Değerlendirmeler ANOVA, Tukey ve Dunnett testi ile sağlandı ve $p < 0.05$ istatistiksel önemli düzey olarak kabul edilmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

Bu tez çalışması kapsamında *Corylus avellana* L. ekstraktı kullanılarak yeşil sentez yöntemiyle başarılı bir şekilde elde edilen Cu-Fe BNP'lerin detaylı karakterizasyon çalışması UV-vis spektroskopisi, SEM-EDX, XRD ve FTIR analizleriyle gerçekleştirilmiştir. Karakterize edilen Cu-Fe BNP'lerin in vitro toksisitesi HDF hücre kültürlerinde MTT analizi ile araştırılmış ve anti kanser aktivitesi U87-MG glioblastoma in vitro beyin kanseri modelinde araştırılmıştır. Ayrıca bu nanopartiküllerin *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* bakteri suşları üzerindeki antibakteriyel aktiviteleri değerlendirilmiştir.

4.1. *Corylus avellana* L Ekstraktının LC-MS/MS Analizi

LC-MS/MS analiz yöntemi ile *Corylus avellana* L. sulu eksteaktının zengin fitokimyasal profili analiz edilmiştir. Tablo 4.1'de belirtilmektedir. Başlıca bileşenler arasında kininik asit (2.402,67 µg/g), klorojenik asit (2.863,81 µg/g), galik asit (883,84 µg/g), kateşin (766,91 µg/g), epikateşin (591,25 µg/g) ve kersetin (162,77 µg/g) yüksek oranlarda bulunmuştur. Mirisetin, naringin ve kaempferol türevleri de orta düzeylerde tespit edilmiştir. LC-MC/MC sonucunda önemli miktarda hidroksibenzoik ve hidroksisinamik asit türevlerinin varlığı gösterilmiştir. Bu polifenolik flavinoidlerin varlığı metal iyonlarının indirgenmesinde rol almaktadır. Tüm bu sonuçlar doğrultusunda *Corylus avellana* L.sulu eksteaktının güçlü flavinoidlerin varlığını doğrulamaktadır.

Tablo 4.1. LC-MS/MS analizi ile *Corylus avellana* L. ekstraktlarının fitokimyasal bileşenleri

Bileşenler	Alınma Zamanı (dk)	Yanıt	Konsantrasyon (µg/g)
Kinik asit	2,30	6.376	2.402,66
Fumarik asit	3,88	121	50,52
Gallik asit	5,49	26.175	883,84
Pirogallol	6,56	3	YOK
Siyanidin-3-O-glukozit	10,49	111	35,96
Kerasyanın klorür	10,59	3	6,66
Klorojenik asit	10,74	76.279	2.863,80
Peonidin-3-O-glukozit	10,97	2	YOK
Epikateşin	11,05	7.111	591,25
Kateşin	11,06	7.001	766,90

Tablo 4.1. (devamı) LC-MS/MS analizi ile *Corylus avellana* L. ekstraktlarının fitokimyasal bileşenleri

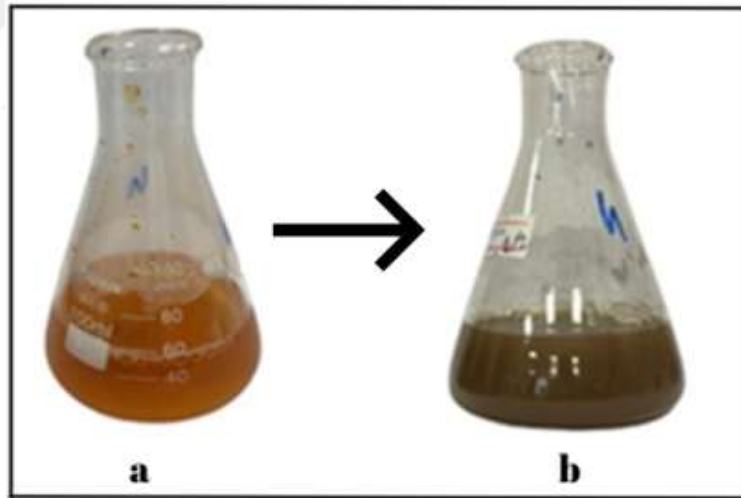
4-Hidroksibenzoik asit	11,36	929	YOK
Epigallokateşin gallat	11,43	4	YOK
Kafeik asit	11,47	4.237	YOK
Vanilik asit	11,66	3	YOK
Viteksin	11,68	4	YOK
Hesperidin	11,82	133	YOK
Siringik asit	11,85	2	YOK
Naringin	12,00	6	YOK
Ellajik asit	12,05	7	YOK
Rosmarinik asit	12,26	3	12,94
p-Kumarik asit	12,27	231	YOK
Ferulik asit	12,47	22	YOK
Sinapik asit	12,51	170	YOK
Taksifolin	12,55	1.631	YOK
Vanilin	12,58	2	43,23
Mirisetin	12,88	7.724	317,19
Resveratrol	13,34	4	YOK
Luteolin	13,50	347	YOK
Kuersetin	13,55	9.036	162,76
Apigenin	13,98	19	YOK
Naringenin	14,15	1.197	YOK
İzoramnetin	14,16	551	YOK
Krisin	14,82	3	YOK
Galangin	15,53	2	YOK
Kurkumin	15,96	2	YOK

Corylus avellana L. ekstraktının nanopartikül sentez süreçlerine katkı sağlayan çok sayıda biyolojik aktif bileşen içerdiği bilinmektedir. Bu çalışmada *Corylus avellana* L. ekstraktının fenolik ve flavonoid içeriği LC-MS/MS analizi ile doğrulandı. Elde edilen sonuçlar klorojenik asit, kinik asit, p-kumarik asit, gallik asit, epikateşin, kateşin, kafeik asit, taksifolin, naringenin, mirisetin ve kuersetin bakımından zengin bir fitokimyasal profile sahip olduğunu ortaya koymuştur. Nitekim daha önceki bilimsel raporlar *Corylus avellana* yaprak ekstraktında mirisetin ve kuersetin türevleri başta olmak üzere flavonoid glikozitler ile birlikte kafeik asit türevleri ve çeşitli diğer bileşiklerin varlığını bildirilmiştir (Balta vd., 2023; Eshghi vd., 2021). Özellikle Giresun-Türkiye’de yetiştirilen *Corylus avellana* L. özütünün aktif biyolojik içeriğinin incelendiği bir başka çalışmada gallik asit, kateşin, epikateşin, kafeik asit, p-kumarik asit ve vanillin varlığı

rapor edilmiştir (Esposito vd., 2017). Tüm bu literatür bulguları bu tez çalışmasında LC-MS/MS analizi ile araştırılan *Corylus avellana* L. ekstraktının zengin bileşenlerini desteklemektedir. Özellikle, gallik, klorojenik, kafeik ve ferulik asitler dahil olmak üzere bu hidroksibenzoik ve hidroksisinamik asit türevlerinin kullanılan ekstraktta yüksek miktarda bulunması, güçlü antioksidan, antiinflamatuvar ve antikanser aktiviteleri nedeniyle diğer çalışmalarda da ön plana çıkmaktadır. Bu ekstrakt, mevcut tez çalışmasında Cu-Fe BNP'lerin biyosentezinde etkin bir indirgeyici ve stabilize edici ajan olarak kritik bir rol oynamıştır.

4.2. Cu-Fe BNP'lerin Sentezi

Bu tez çalışmasında Cu-Fe BNP *Corylus avellana* L. sulu ekstraktı kullanılarak yeşil sentez yöntemi ile başarıyla elde edilmiştir. Şekil 4.1'de gösterilen reaksiyon ortamının sarı-oranjdaki koyu kahveye keskin renk dönüşümü ekstrakt ile nanopartikül öncülü maddelerin etkileşime girdiğini ve metal iyonlarının başarılı bir şekilde indirgenerek Cu-Fe BNP'lerin sentezlendiğine dair ilk ipucunu göstermektedir.



Şekil 4.1. *Corylus avellana* L. sulu ekstraktı ile Cu-Fe bimetallik nanopartiküllerin yeşil sentezi sırasında reaksiyon ortamındaki renk değişimi: (a) metal iyonlarını içeren başlangıç karışımı, (b) 3 saat inkübasyon sonrası reaksiyon ortamı

Yeşil sentez reaksiyonu metal iyonlarının sıfır değerlikli metalik formlarına indirgenmesi sonucu nanopartiküllerin üretimini sağlar (Iravani, 2011 b). İndirgenme reaksiyonuna bağlı olarak ortamdaki renk değişimi yeşil sentezin başarısını gösteren ilk

kanıttır ve bitki aracılı Cu-Fe nanopartiküllerinin sentezini hedefleyen birçok araştırma rengin koyu kahve-siyaha dönüşüğünü vurgulamıştır (Malik vd., 2023).

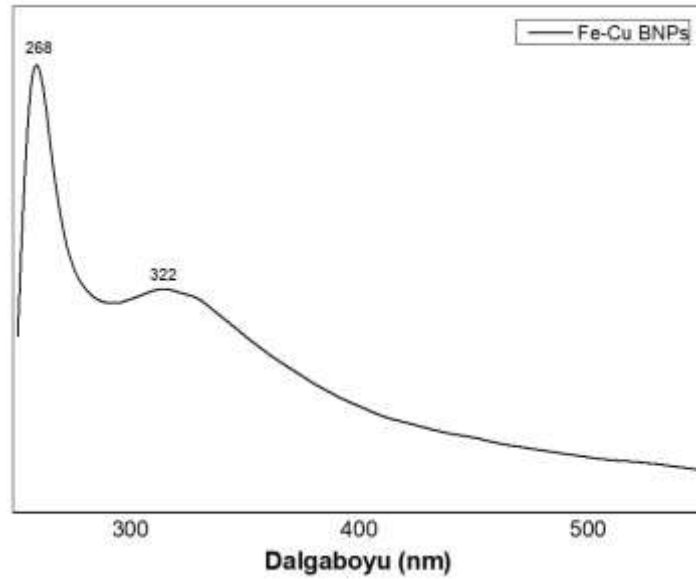
Tez çalışmasında *Corylus avellana* L. ekstaktının başlangıçtaki sarı-oranjdan nanopartikül öncülleri ile inkübasyonu sonunda koyu kahve-siyaha dönen keskin renk değişimi önceki çalışmalar ile uyumludur.

4.3. Cu-Fe BNP'lerin Karakterizasyonu

Corylus avellana L. sulu ekstraktı kullanılarak Cu-Fe BNP biyosentezlenmiş ve nanopartiküllerin UV-vis spektroskopisi, SEM-EDX analizi, XRD ve FTIR gibi ileri karakterizasyon çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Bu tez çalışmasında biyosentezlenen Cu-Fe BNP'lerin optik özellikleri UV-vis spektrofotometrisi ile araştırıldı. Cu-Fe BNP'nin UV-vis spektrumu 268 nm'de maksimum tepe noktası gösterdi. Bu analize ait UV-vis spektrumu Şekil 4.2 'te sunulmuştur. Cu-Fe BNP'lerin tepe noktasına denk gelen foton enerjisi (E), Planck–Einstein enerji bağıntısı kullanılarak 4,63 eV olarak hesaplandı. Bu hesaplamada kullanılan Planck–Einstein enerji bağıntısı aşağıda verildi.

$$E(eV) = \frac{1240}{\lambda_{max}} \quad (2)$$

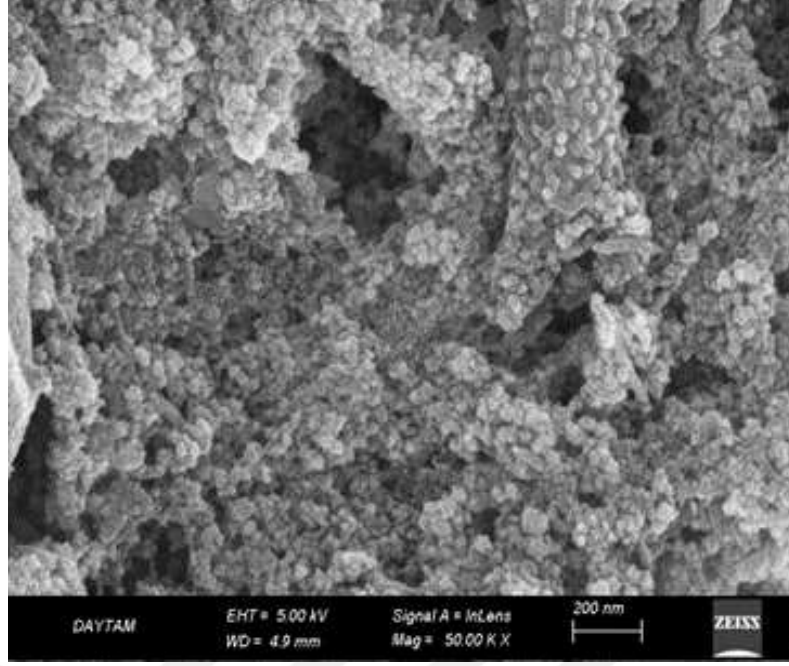


Şekil 4.2. *Corylus avellana* L. ekstraktı aracılı biyosentezi gerçekleştirilen Cu-Fe BNP'lerin 200-800 nm görünür bölgedeki UV-vis spektrumu

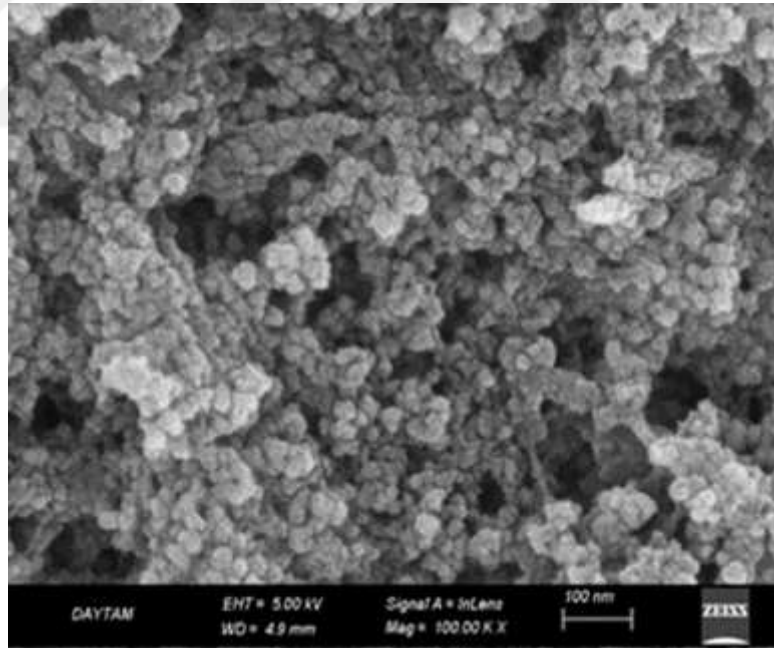
Biyosentezlenen Cu-Fe BNP'ler UV-Vis spektroskopisi ile optik özellikleri açısından değerlendirilmiştir. Bu tez çalışmasında prekürsör Fe ve Cu metal iyonlarının ekstrakt içindeki aktif biyomoleküller tarafından nanoboyutta kararlı yapılara dönüştürülmüş ve bu nedenle Cu-Fe BNP'lerin optik özelliklerinde değişimler meydana gelmiştir. UV-vis spektrumunda gözlemlenen karakteristik yüzey plazman rezonansı (SPR) ile nanopartikül oluşumunu açıkça doğrulamaktadır. Nitekim yeşil sentez reaksiyonun doğası gereği meydana gelen SPR'yi vurgulayan sayısız araştırma mevcuttur (Adrianto vd., 2022). Tez çalışmasında Cu-Fe BNP'lerin absorpsiyon bandı 268nm ve 322nm'de tespit edilmiştir. Literatür taramasında bimetalik nanopartiküllerin genellikle 260-550nm aralığında maksimum tepe noktası sergilemektedir (Silva-Silva vd., 2023). Bu bağlamda 268 nm dalga boyunda çıkan keskin ve şiddetli pik *Corylus avellana* L. ekstraktının yüksek indirgeme potansiyeli sayesinde demir iyonlarının başarılı bir şekilde nanopartikül formuna dönüşümünü kanıtlamaktadır. Spektrumun 322nm bölgesinde gözlenen absorpsiyon bandı metaller arasındaki etkileşimi ifade eder ve metallerin maksimum tepe noktasında meydana gelen kayma ile ilişkili SPR'ye atfedilebilir. Tez çalışmasında Cu-Fe BNP'lere ait UV-vis spektrumu sonuçları ilgili literatür ile oldukça uyumludur.

Tez çalışmasında biyosentezlenen Cu-Fe BNP'lerin yapısal ve morfolojik analizi SEM mikrografları ile detaylı olarak araştırıldı. Şekil 4.3 ve Şekil 4.4'de detaylı olarak gösterilen Cu-Fe BNP'lerin oval-küresel bir morfolojide olduğu, boyut dağılımının uniform olmadığı ve heterojen bir özellik sergilediği görülmektedir. Ayrıca agromelasyon eğiliminde görülen bu nanopartiküllerin ortalama boyutunun 20-40 nm aralığında olduğu da görülmüştür.

Cu-Fe BNP'lerin topolojik özellikleri, yüzey morfolojisi ve boyut dağılımı SEM mikrografları ile ortaya çıkarılmıştır. Nanopartiküllerin küresel bir yapıya ve heterojen görünüme sahip olduğu kanıtlayan bu görseller Cu-Fe BNP'lerin ortalama 50 nm hafif aglomerasyon gösterdiği dikkat çekmektedir. Literatür ile uyum içinde olan SEM görüntülerinde Cu-Fe BNP'lerde demir çekirdeğinin manyetik özelliği ve partiküllerin birbirini çekme eğilimi göstererek kararlı kümeler oluşturmasını sağlamıştır (He vd., 2025; Van Der Hoeven vd., 2021). Ayrıca *Corylus avellana* L. ekstraktındaki biyomoleküller (fenolikler, proteinler vb.) nanopartiküllerin yüzeyini kaplamayarak onları stabilize etmektedir. SEM görüntülerindeki yığılmalar ekstrakt kaynaklı organik ajanların partikül yüzeylerinde oluşturduğu zayıf etkileşimlerden kaynaklanmaktadır.



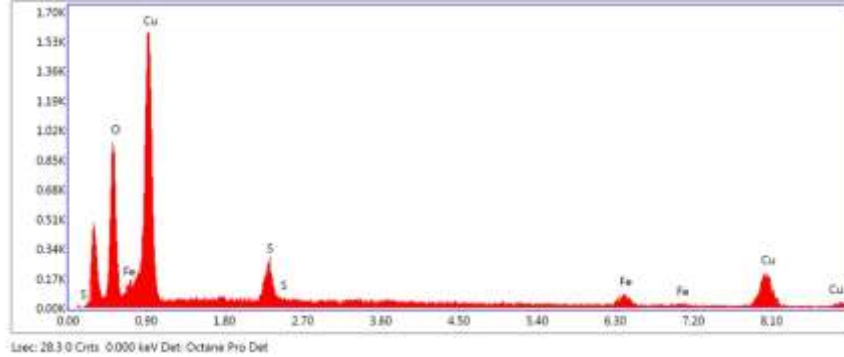
Şekil 4.3. Cu-Fe BNP'lerin SEM görüntüsü (ölçek çubuğu:200 nm, 50.000x büyütme)



Şekil 4.4. Cu-Fe BNP'lerin SEM görüntüsü (ölçek çubuğu:100 nm, 100.000x büyütme)

Biyosentezlenen Cu-Fe BNP'lerin elemental içeriği SEM cihazına entegre bir EDX kullanılarak araştırıldı. Cu-Fe BNP'lerde Cu elementi ağırlıkça %49,08, Fe elementi %10,05 ve O elementinin %30,74 oranında bulunduğu tespit edilmiştir. Cu ve

Fe elementlerine ait karakteristik piklerin varlığı Cu-Fe BNP'lerin başarılı bir şekilde sentezlendiğini vurgulamaktadır. EDX analizine ait elemental içeriği gösteren spektrum Tablo 4.2 'de verildi. Ayrıca ile sentezlenen BNP'lerin elemental içeriği doğrulanmıştır.



Şekil 4.5. Cu-Fe BNP'lerin EDX analizi

Tablo 4.2. Cu-Fe BNP'lerin kantitatif elemental içeriği

Element	Ağırlık	Atomik	Hata %
O K	30,74	60,98	7,68
FeK	10,05	5,71	9,88
CuK	49,08	24,51	7,37

Bu tez çalışmasında Cu-Fe BNP'lerin kimyasal bileşimi ve elementel içeriği EDX ile kantitatif olarak başarıyla analiz edilmiştir. Fe ve Cu elementlerine ait karakteristik $K\alpha$ ve $L\alpha$ enerji piklerinin spektrumda gözlenmesi hedeflenen bimetalik yapının başarıyla oluşturulduğunun kanıtlanmıştır (Nguyen vd., 2024). Ayrıca EDX sepkturmunda Cu'nun ağırlıkça yüzdesinin Fe elementinden yüksek olması indigenme kapasitelerinin farklılığından kaynaklandığını düşündürmektedir (Jiang vd., 2018). Oksijen elementinin ağırlıkça %30,74 oranında varlığı *Corylus avellana* L. ekstraktının içeriğinde organik moleküllerden kaynaklanmaktadır. Labaran vd. (2024) *Alstonia scholaris* yaprakları kullanılarak bakır nanopartiküllerinin biyosentezini başarılı bir şekilde gerçekleştirmiş ve SEM-EDX analizlerinde O elementi varlığını ağırlıkça %21 olarak belirlemiştir (Labaran vd., 2024).

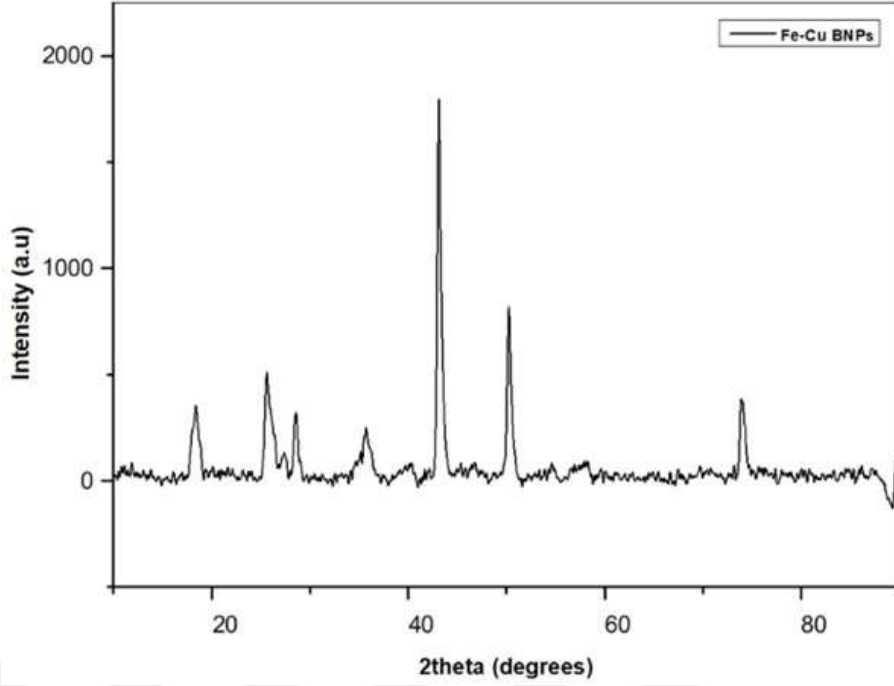
Benzer şekilde *Momordica charantia*'dan elde edilen Cu nanopartiküllerinin sentezini ve karakterizasyonunu tamamlayan bir araştırma grubu EDX spektrumunda ağırlıkça %31,50 olarak kaydettikleri O pikinin varlığını yeşil sentez sürecinin doğal bir

sonucu olduğunun altını çizmektedirler (Qamar vd., 2020). Ayrıca bu tez çalışmasında ve diğer literatür raporlarındaki EDX analizi sonuçları, oksijenin yeşil sentez süreci sonunda elde edilen nanopartiküllerin stabilizasyonundan kritik derecede sorumlu olduğunu da göstermektedir. Biyosentezlenmiş Cu-Fe BNP'lerin yapısal özellikleri XRD analizi kullanılarak incelenmiştir. Şekil 4.6'da 10° – 90° 2θ aralığında kaydedilen difraksiyon desenlerini göstermektedir. Difraksiyon deseni özellikle $18,35^{\circ}$, $35,64^{\circ}$, $43,10^{\circ}$, $50,20^{\circ}$ ve $79,93^{\circ}$ 2θ değerlerinde gözlemlenen karakteristik piklerin varlığını ortaya koymuştur. Ayrıca Tablo 4.3'de bu pikleri karşılayan Miller düzlemlerini (hkl) detaylı olarak sunmaktadır. Keskin ve iyi tanımlanmış difraksiyon piklerinin varlığı, sentezlenen Cu-Fe BNP'lerin yüksek kristal yapısını doğrulamaktadır. Spektrumda $43,10^{\circ}$ ve $50,20^{\circ}$ açılarını karşılayan pikler sırasıyla kübik Cu (111) ve (200) kristal düzlemlerine karşılık gelmektedir. $79,93^{\circ}$ metalik Fe için (202) düzlemini işaret etmektedir. Bunların yanı sıra $35,64^{\circ}$ 'deki pik delafossite yapısının (110) düzlemine de karşılık gelmektedir. Tüm bu bulgular literatür verileriyle karşılaştırıldığında bimetalik yapının güçlü XRD desenini oluşturduğu görülmektedir. Tez çalışmasında Cu-Fe BNP'lerin kristal yapısının detaylandırıldığı bu XRD verileri Fe ve Cu atomlarının sadece fiziksel bir karışım oluşturmadığını aksine birbiri ile etkileşim halinde kararlı yapıyı oluşturan bimetalik metal oksit yapıları kanıtlamaktadır.

XRD analizi ile elde edilen deyalı bilgiler ile Scherrer denklemi kullanılarak Cu-Fe BNP'lerin ortalama partikül çapı hesaplanmıştır (Swati Dubey vd., 2024; Ibrahim vd., 2024).

$$D = \frac{K\lambda}{\beta \cos\theta} \quad (3)$$

Burada D kristalit boyutu, K şekil faktörü (0,9), λ Cu $K\alpha$ radyasyonunun dalga boyu (0,15406 nm), β seçilen kırınım tepe noktasının yarı maksimum genişliği (FWHM) ve θ Bragg açısıdır. Bu hesaplamada Cu/Fe–Cu fazının (111) düzlemine karşılık gelen en yoğun difraksiyon pikini kullanarak gerçekleştirilmiştir. Tahmin edilen kristalit boyutu nanometre aralığında bulunmuş ve bu da nanokristal Cu-Fe bimetalik yapıların oluşumunu doğrulamıştır. Scherrer denklemine göre hesaplanan partikül boyutu ortalama 20-40nm'dir.

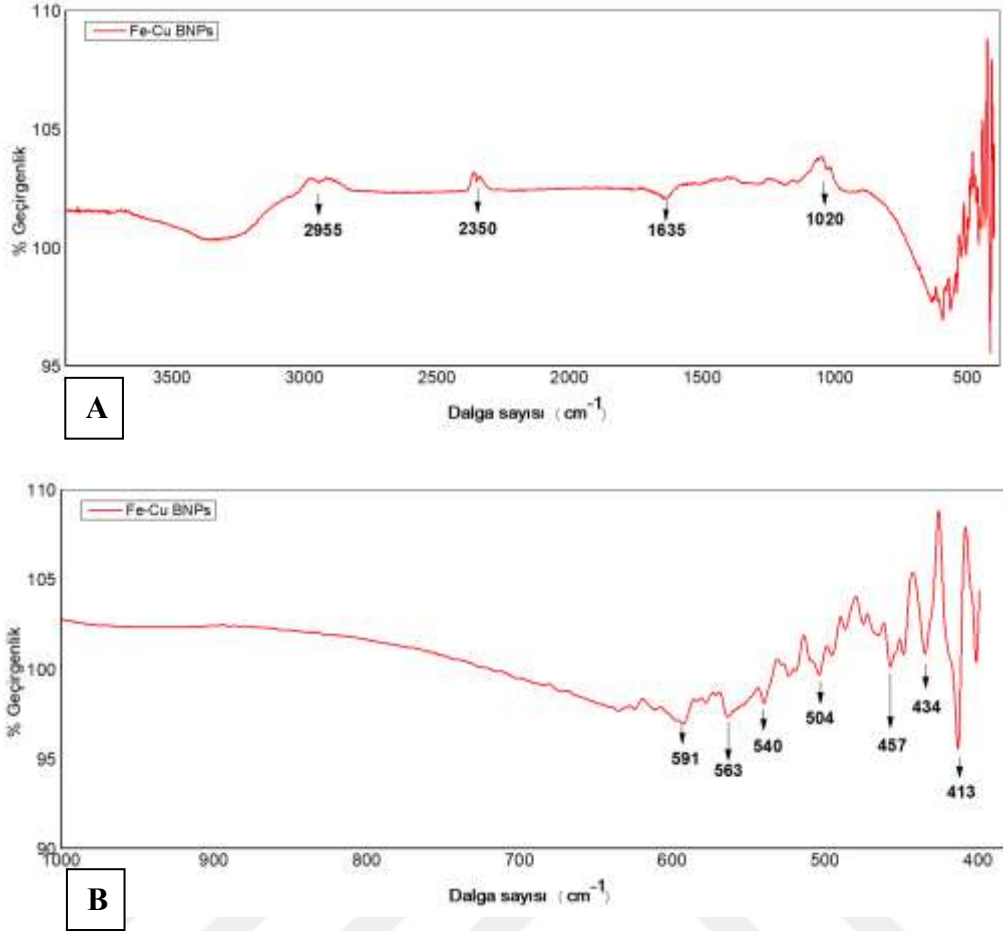


Şekil 4.6. Cu-Fe BNP'lerin XRD deseni

Tablo 4.3. Biyosentezlenmiş Cu-Fe bimetalik nanopartiküller için XRD pik konumları, karşılık gelen Miller indeksleri, atanan kristal fazlar ve JCPDS kart numaraları

2θ	θ	(hkl)	Muhtemel Faz	JCPDS Kart No.
18,35	9,17	111	Fe ₃ O ₄	01-074-1910
35,64	17,82	311	Fe ₃ O ₄	01-074-1911
35,64	17,82	110	CuFeO ₂	00-74-1953
43,10	21,55	111	Cu	00-004-0836
50,20	25,1	200	Cu	00-004-0836
79,93	39,96	202	Fe	96-720-4808

Biyosentezlenen Cu-Fe BNP'lerin FTIR spektrumu yüzey kimyası ve bağ yapısı hakkında detaylı bilgiler sağlamıştır. Özellikle 413 cm⁻¹, 434 cm⁻¹, 457 cm⁻¹, 504 cm⁻¹, 540 cm⁻¹, 563 cm⁻¹ ve 591 cm⁻¹ Fe-O ve Cu-O gerilimlerine karşılık gelmektedir. Özellikle 450-600 cm⁻¹ aralığındaki bu güçlü titreşimler Cu-Fe nanopartiküllerin karakteristik titreşim frekansıdır. Ayrıca FTIR spektrumunda 1.020-1.100 cm⁻¹'deki titreşimler C-O'ya atfedilmektedir. 1.630 cm⁻¹ civarındaki bant O-H bükülme titreşimlerine, 3.300-3.400 cm⁻¹ aralığında gözlenen geniş bant ise yüzey hidroksil gruplarına veya adsorbe olmuş neme ait O-H gerilme titreşimlerine karşılık gelmektedir.



Şekil 4.7. Cu-Fe BNP'lerin FTIR spektrumları, A. 4.000–400 cm⁻¹ aralığı genel görünüm B. 1.000–400 cm⁻¹ aralığı detaylı bölge

4.4. Cu-Fe BNP'lerin HDF Kültürlerinde Toksisitesinin Değerlendirilmesi

Demir, bakır ve bimetallik formlardaki nanopartiküller tıp ve sağlık sektörü başta olmak üzere tekstil, boya, enzimatik reaksiyonlar ya da tarım gibi sayısız alanda büyük ilgi görmektedir. Yaygın kullanım alanlarına rağmen nanopartiküllerin hücreler ile etkileşimi henüz tam olarak aydınlatılmamıştır ve bu durum özellikle yeni sentezlenen nanopartiküllerin canlı doku ve hücrelerde neden olabileceği toksisite endişeye neden olmaktadır.

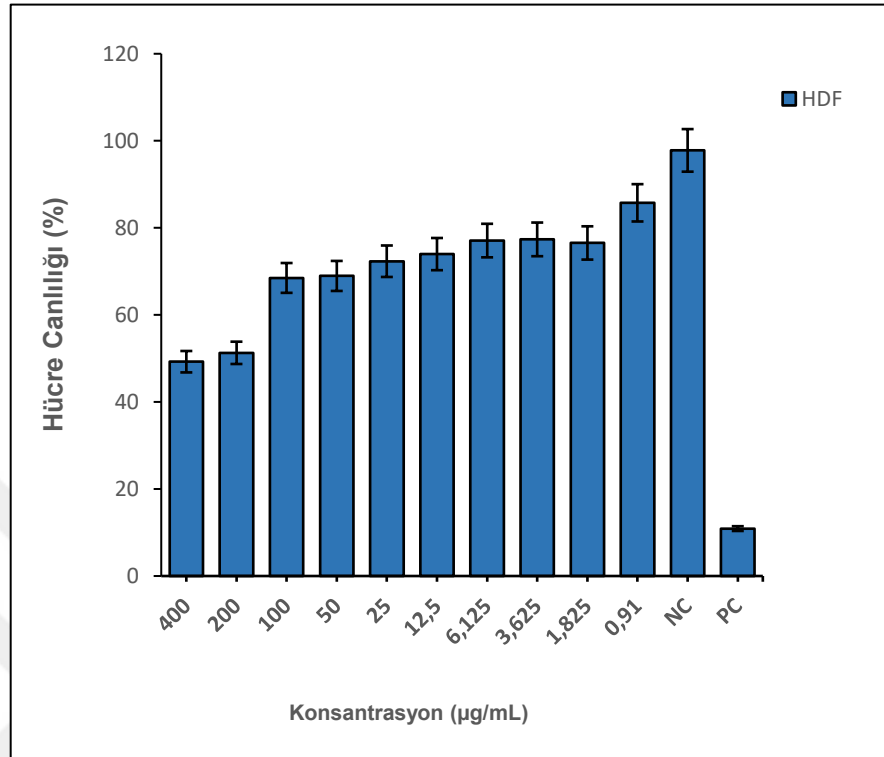
Bu tez çalışmasında *Corylus avellana* L. sulu ekstrakt aracılı biyosentezlenen Cu-Fe BNP'lerin sağlıklı hücreler üzerindeki toksisitesi HDF hücre kültürleri kullanılarak araştırıldı. 24 saat süreyle Cu-Fe BNP'lerin geniş aralıkta değişen dozlarına (0-400 µg/mL) maruz bırakılan kültürlerde canlılık oranları kolorimetrik test olan MTT analizi ile değerlendirildi. En yüksek uygulama dozunda (400 µg/mL) HDF hücreleri 24 saatin

sonunda %49,2 oranında canlı kalabilmiştir. 200 µg/mL Cu-Fe BNP'ye 24 saat maruz bırakılan HDF grubunda ise canlılık oranı %51,3 olarak hesaplandı. 0,91 µg/mL Cu-Fe BNP ile muamele edilen grupta canlılık %85,8 şeklindedir. MTT analizi ile elde edilen *in vitro* sitotoksosite sonuçları Cu-Fe BNP'lerin azalan doza bağlı artan hücresel canlılığı desteklediğini ve özellikle 100 µg/mL ve altındaki tedavi dozlarında HDF hücrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir sitotoksositeye neden olmadığını gösterdi. Ayrıca Cu-Fe BNP'lerin HDF hücreleri üzerindeki %50 inhibisyon konsantrasyonu (IC₅₀) 325 µg/mL olarak hesaplanmıştır. MTT analizine ait hücresel canlılık oranlarını gösteren grafik Şekil 4.8'de sunuldu.

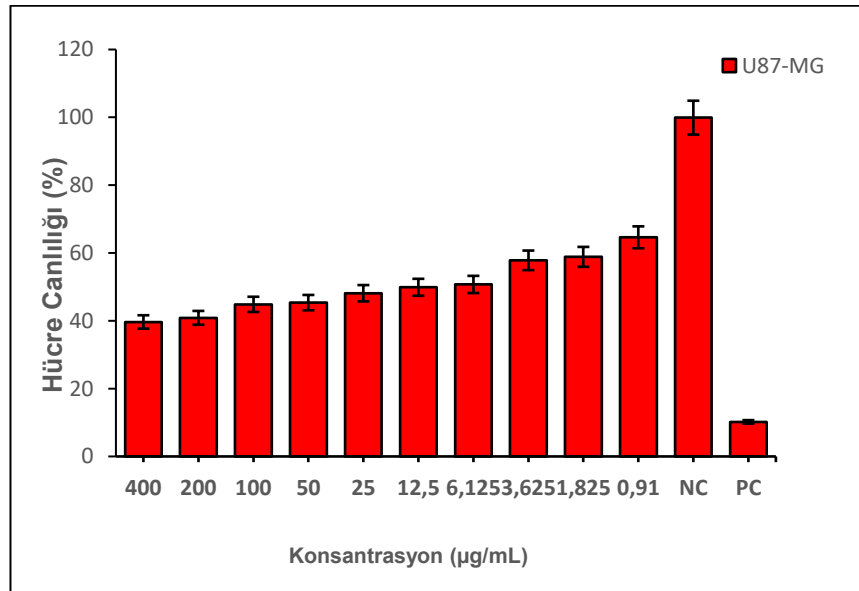
Nanopartiküllerin boyut, yüzey yükü ya da pH gibi fizikokimyasal özellikleri biyolojik ortamdaki davranışlarını etkilemektedir. Bu tez çalışması kapsamında nanotoksikliğin kritik parametresini karşılayan parçacık boyutu Cu-Fe BNP'ler için ortalama 50 nm olarak değerlendirildi. Alili ve ekibi ortalama boyutu 65 nm olan Fe₃O₄ nanopartiküllerinin 50-350 µM aralığındaki konsantrasyonu ile 24 saat tedavinin HDF hücrelerinde toksisiteyi negatif kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde etkilemediğini rapor etmiştir (Alili vd., 2015). Diğer bir araştırma 20, 40 ve 80 nm boyutlardaki CuNP'lerin değişen konsantrasyonları ile (1 µM -10mM) 24 saat boyunca inkübe edilen bazı endotel hücre hatlarında MTS testi ile sitotoksisiteyi raporlamıştır. Özellikle 20 nm boyuttaki CuNP'lerin test edilen tüm konsantrasyonlarda endotel hücre canlılığını anlamlı düzeyde azalttığı rapor edilmiştir. Dahası bu endotel hücre toksisitesinin CuNP'nin artan boyutuna bağlı olarak azaldığı da gösterilmektedir (Ahamed vd., 2013). Tez çalışmasındaki MTT sonuçları Cu-Fe BNP'lerin özellikle artan doza bağlı hücresel toksisitesinin oldukça düşük olan partikül boyutu ile ilgili olduğunu düşündürmektedir.

Corylus avellana L. sulu ekstraktı aracılığıyla biyosentezlenen Cu-Fe BNP'lerin *in vitro* antikanser aktivitesi U87-MG glioblastoma hücrelerinde araştırıldı. Hücreler, 24 saat süreyle Cu-Fe BNP'lerin geniş bir konsantrasyon aralığına (0–400 µg/mL) maruz bırakılan U87-MG glioblastoma hücrelerinin canlılık oranları MTT analizi ile belirlendi. Negatif ve pozitif kontrol grupları ile kıyaslandığında 400 µg/mL konsantrasyonuna 24 saat süreyle maruz bırakılan U87-MG glioblastoma hücrelerindeki canlılık oranı %39,7 olarak hesaplandı. Azalan doza göre 200, 100 ve 50 µg/mL uygulama gruplarında ise U87-MG hücrelerinin canlılık oranları sırasıyla %40,9, %44,8 ve %45,4 şeklindedir. En düşük konsantrasyonda (0,91 µg/mL) canlılık oranı ancak %64,6 ile sınırlıydı. Fe–Cu BNP'lerin U87-MG hücreleri üzerindeki IC₅₀ değeri MTT analizi verileri kullanılarak

11.7 $\mu\text{g/mL}$ olarak hesaplanmıştır MTT analizine ait detaylı hücresel canlılıkların sunulduğu Şekil 4.9’da aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.8. Cu-Fe bimetalik nanopartiküller ile muamele edilen HDF hücre hattına ait hücre canlılık oranları



Şekil 4.9. Cu-Fe bimetalik nanopartiküller ile muamele edilen U87-MG hücre hattına ait hücre canlılık oranları

Seçicilik indeksi (SI) , bir numunenin toksik konsantrasyonunun, etkili biyoaktif konsantrasyonuna oranı olarak tanımlanabilir. İlaç ya da aday moleküllerin aktif konsantrasyonun düşük fakat toksik konsantrasyonunun yüksek olması beklenir (Indrayanto vd., 2021). Ayrıca bir molekülün anti kanser aktivitesinin değerlendirilmesinde ilk parametre SI hesaplanması için maling olmayan hücelere karşı sitotoksitesinin belirlenmesidir.

Cu-Fe BNP'lerin HDF ve U87-MG hücrelerine karşı seçiciliğinin değerlendirilmesi için seçicilik indeksi (SI) hesaplandı. Her iki hücre kültürü üzerindeki IC50 değerleri kullanılarak hesaplanan SI 27,8'dir. Hesaplama kullanılan formül aşağıdaki gibidir:

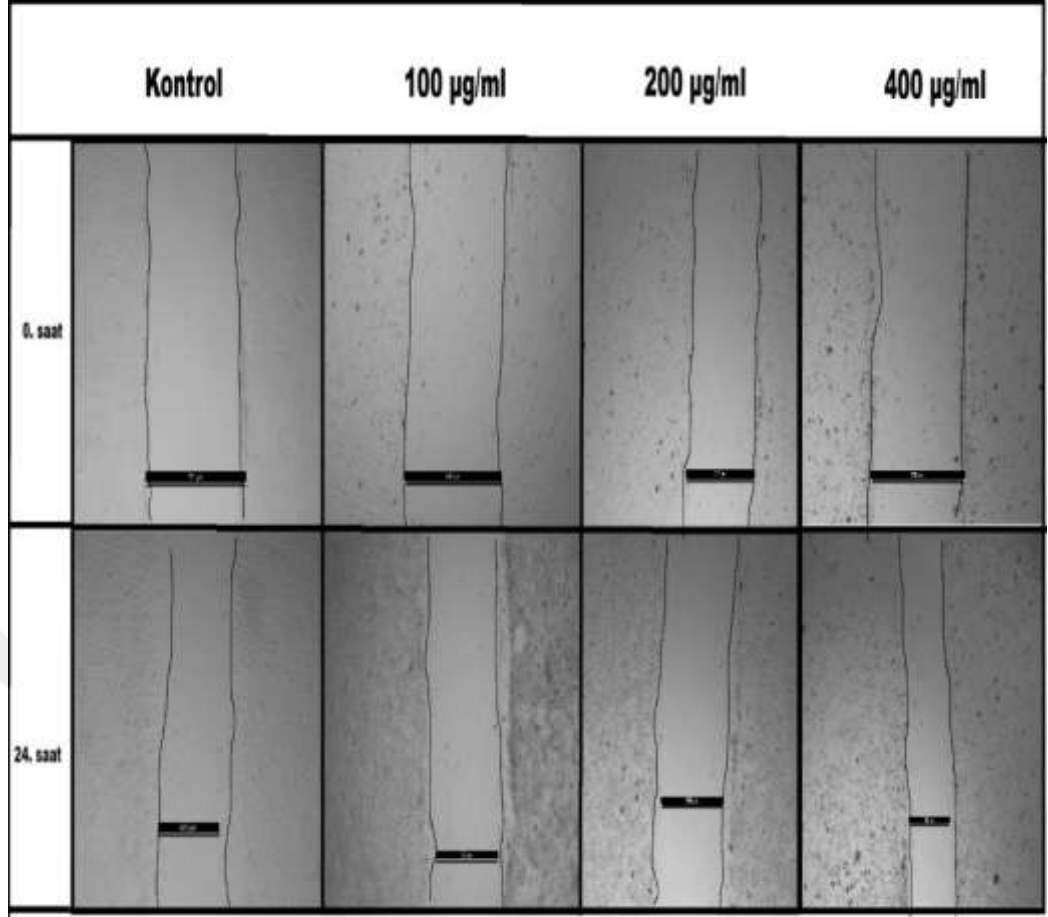
$$SI = \frac{IC_{50,HDF}}{IC_{50,U87-MG}} \quad (4)$$

Bilimsel raporlar $SI \geq 10$ olan moleküllerin antikanser potansiyeli açısından güçlü moleküller olabileceğini önermektedir. Weerapreeyakul vd. $SI \geq 3$ olan moleküllerin de anti kanser aktivitede umut vadeden adaylar olduğunu göstermiştir (Weerapreeyakul vd., 2012). Bu tez çalışması kapsamında hesaplanan SI değeri literatür verileri ile kıyaslandığında sentezlenen Cu-Fe BNP'lerin oldukça güçlü antikanser aktivite sergileyebileceğini düşündürmektedir. Zira elde edilen SI değeri önceki raporlar ile uyum içindedir ve oldukça yüksektir.

4.5. Cu-Fe BNP'lerin in Vitro Anti-Metastatik Aktivitesi

Metastaz kanser hücrelerinin önemli bir özelliğidir. Kanser hastalarının büyük bir çoğunluğu önlenemeyen metastatik aktiviteden ötürü yaşamlarını kaybetmektedir Kanser hücrelerinin göçü metastazın ilk basamağıdır ve tümör invazyonu olarak adlandırılan süreci başlatır (Dillekås vd., 2019).

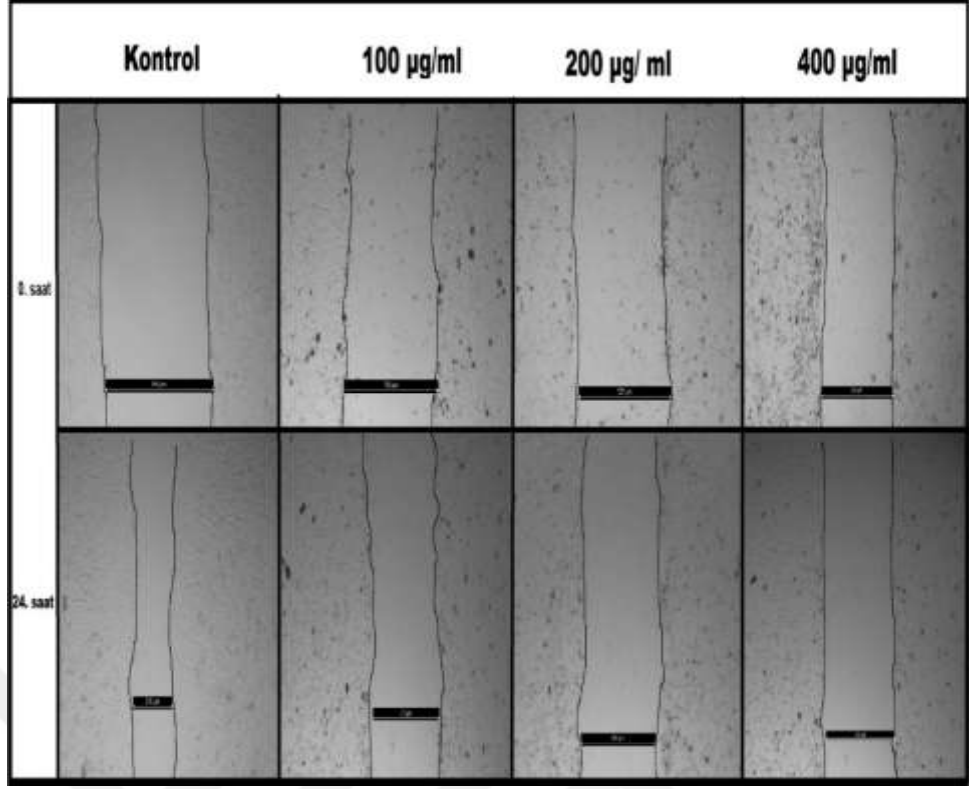
Bu tez çalışmasında kanser hücrelerinin metastatik aktivitesini değerlendirmek için in vitro çizik testi kullanıldı. Sağlıklı hücrelerde aday moleküllerin yara iyileştirme potansiyelini de değerlendirebilen bu teknik basit, hızlı ve maliyet gerektirmeyen bir test olduğu için rutin uygulamalarda sıklıkla kullanılmaktadır (Schei vd., 2000).



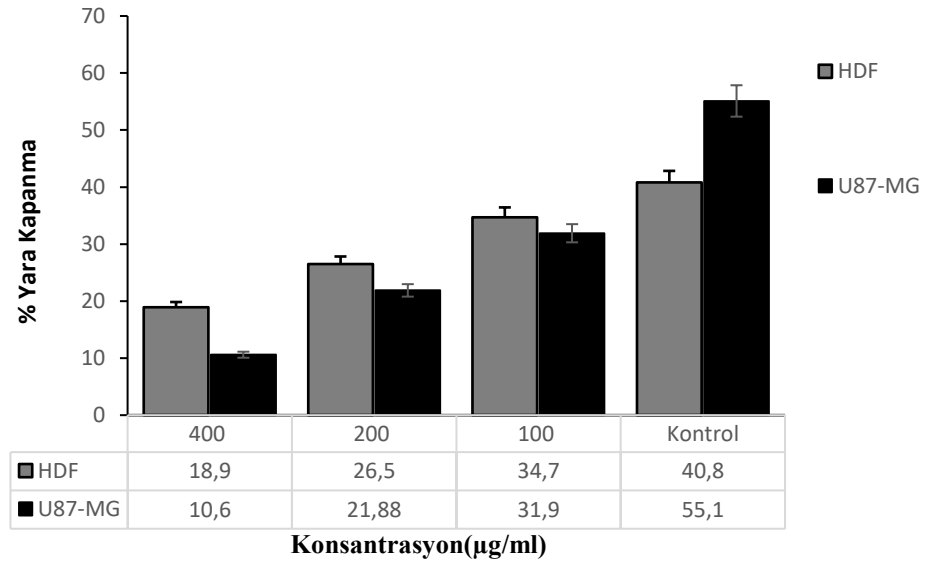
Şekil 4.10. Cu-Fe bimetallik nanopartiküller ile muamele edilen HDF hücrelerinin in vitro yara iyileşme analizi

Cu-Fe BNP'lerin hücre migrasyonu üzerindeki etkisi hem HDF hem de U87-MG kültürlerinde in vitro çizik testi ile değerlendirildi. Biyosentezlenen Cu-Fe BNP'lerin 100, 200 ve 400 µg/mL konsantrasyonunun 24 saat süreyle hücre göçü üzerindeki etkisi izlendi. HDF ve U87-MG ile yapılan çizik testine ait sonuçlar sırasıyla Şekil 4.10 ve Şekil 4.11'de görsel olarak verildi. Tedavi edilmeyen kontrol grupları ile kıyaslandığında HDF hücrelerinde Cu-Fe BNP'ler artan doza bağlı olarak hücre göçünü desteklediği görüldü.

Cu-Fe BNP'nin 400 µg/mL konsantrasyonu ile tedavi edilen grupta yara bölgesinde %18,9 kapanma gerçekleşti ve bu oran 200 ve 100 µg/mL grubu için sırasıyla %26,5 ve %34,7 şeklindedir. U87-MG hücrelerinde ise kontrol grubunda %55,1 olarak ölçülen yara bölgesindeki kapanma, Cu-Fe BNP tedavisi ile belirgin şekilde inhibe edilmiştir. 100, 200 ve 400 µg/mL konsantrasyonlarında sırasıyla %31,9, %21,9 ve %10,6 olarak hesaplanmıştır.



Şekil 4.11. Cu-Fe bimetalik nanopartiküller ile muamele edilen u87-MG hücrelerinin in vitro yara iyileşme analizi



Şekil 4.12. Cu-Fe BNP'lerin HDF ve U87-MG hücrelerinde in vitro yara bölgesinde 24 saatlik uygulama sonrası farklı dozlarının (100–400 µg/mL) yara kapanma yüzdeleri

Cu-Fe BNP'lerin in vitro çizik testinde kanser hücrelerinin metastatik aktivitesine karşı etkisini araştıran herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Fakat birçok

nanopartikülün kanser hücreleri üzerindeki anti metastatik aktivite sergilediğini raporlayan bilimsel araştırmalar mevcuttur (Raju vd., 2022). Tez çalışmasında in vitro çizik testi ile elde edilen veriler Cu-Fe BNP'lerin U87-MG hücre metastazı üzerindeki önemli inhibisyon etkisini ortaya koymaktadır. U87-MG hücre hattında çizik boyunca anti metastatik aktivite doza bağlı gerçekleşmiştir. Literatürde Fe ve Cu nanopartiküllerin doza bağlı sitotoksikite ve kanser hücrelerinde anti metastatik aktiviteleri raporlanmış ve bu etkilerin ROS seviyelerinde artış, mitokondriyal disfonksiyon ve DNA hasarından kaynaklandığı bildirilmiştir (Dang vd., 2025; Tsuboi vd., 2022). Tez çalışmasında elde edilen in vitro antimetastatik aktivite sonuçları ilgili literatürü güçlü bir şekilde desteklemektedir.

4.6. Hoechst 33258 Nükleer Boyama Analizi

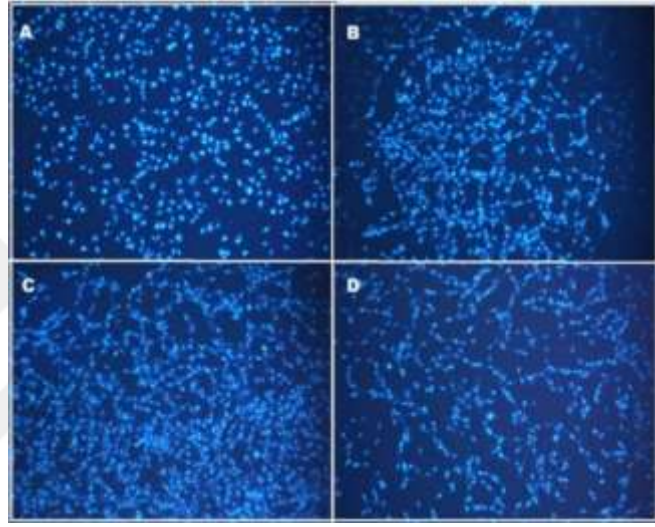
Cu-Fe BNP'lerin genotoksik etkileri, HDF ve U87-MG hücrelerinde nükleer morfolojide meydana gelen değişimlerin belirlenmesi için Hoescht 33258 floresan boyama ile değerlendirilmiştir. Hiçbir tedavi uygulanmayan kontrol gruplarında her iki hücre hattında da çekirdek yapılarının düzgün küresel morfolojisinin korunduğu gözlenmiştir. Özellikle 400 µg/mL Cu-Fe BNP uygulamasının 24 saatlik inkübasyon sonunda mikroçekirdek oluşumu ile loblu ve çentikli çekirdek yapılarının görüldüğü U87-MG grubu dikkat çekicidir. 200 ve 100 µg/mL uygulama dozları ile kıyılanınca en yüksek uygulama dozunda NAI belirgin şekilde yüksektir. U87-MG hücrelerinde gözlenen genotoksik yanıtın HDF hücrelerine kıyasla daha yüksek olması, Cu-Fe BNP'lerin tümör hücrelerinde genetik bütünlüğü daha belirgin şekilde etkilediğini göstermektedir.

Tablo 4.4. Hoechst 33258 floresan boyaması ile U87-MG ve HDF hücre kültürlerinde Cu-Fe BNP'lerin 100, 200 ve 400 µg/mL konsantrasyonunun çekirdek yapısında meydana getirdiği değişimler ve NAI değerleri

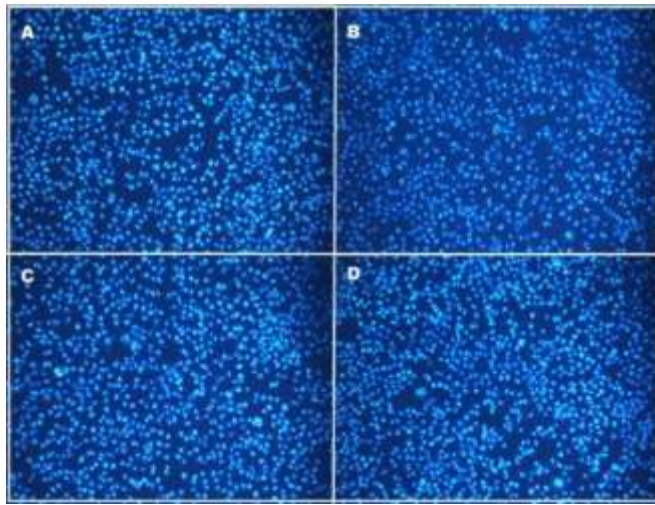
	Konsantrasyon (µg/mL)	MN	Lobb	Notch	Ortalama NA/1000 hücre ±SD
	NK	2	2	2	0.006±0.002
	100	1	2	4	0.007±0.002*
	200	4	2	3	0.009±0.003*
HDF	400	4	2	3	0.009±0.003*

Tablo 4.4. (devamı) Hoechst 33258 floresan boyaması ile U87-MG ve HDF hücre kültürlerinde Cu-Fe BNP'lerin 100, 200 ve 400 µg/mL konsantrasyonunun çekirdek yapısında meydana getirdiği değişimler ve NAI değerleri

	NK	2	2	3	0.007±0.003
	100	2	3	5	0.010±0.004*
	200	6	2	4	0.012±0.004**
U87-MG	400	7	3	4	0.014±0.002**



Şekil 4.13. U87-MG hücre kültüründe Cu-Fe BNP'lerin çekirdek nükleer anomalisi A. 400 µg/mL B. 200 µg/mL C. 100 µg/mL D. Negatif kontrol



Şekil 4.14. HDF hücre kültüründe Cu-Fe BNP'lerin çekirdek nükleer anomalisi A. 400 µg/mL B. 200 µg/mL C. 100 µg/mL D. Negatif kontrol

4.7. Real-Time Polimeraz Zincir Reksiyonu

U87-MG hücrelerinde Cu-Fe BNP tedavisinin apoptotik yanıt üzerindeki etkisi Bax ve Bcl-2 gen ekspresyonları ile moleküler düzeyde değerlendirildi. 200 µg/mL Cu-Fe BNP uygulaması Bax ekspresyonu 2,03 kat artarak yukarı yönde düzenlerken, Bcl-2 ekspresyonu 0.10 kata düşerek belirgin ölçüde düşürdü ve bu grupta Bax/Bcl-2 oranı 20,18 olarak hesaplandı. 100 µg/mL uygulama dozunda Bax ekspresyonu 12,21 kat artış gösterirken Bcl-2 ekspresyonunda anlamlı bir değişiklik gözlenmedi ve Bax/Bcl-2 oranı 11,83 olarak hesaplandı. Öte yandan en yüksek uygulama dozu olan 400 µg/mL hem Bax hem de Bcl-2 ekspresyonunun aşağı yönde düzenlendiği dikkat çekiciydi. Bu bulgular, Cu-Fe BNP'lerin özellikle 200 µg/mL dozunda apoptotik yolu aktive ettiğini ve U87-MG hücrelerinde doz bağımlı apoptotik gen modülasyonu oluşturduğunu göstermektedir. Real-time PCR analiz sonuçları aşağıda sunulmuştur.

Tablo 4.5. Cu-Fe BNP'nin U87MG Hücrelerinde Bax ve Bcl-2 Gen Ekspresyonuna Etkisi ($2^{-\Delta\Delta C_t}$, F.C. ≥ 2)

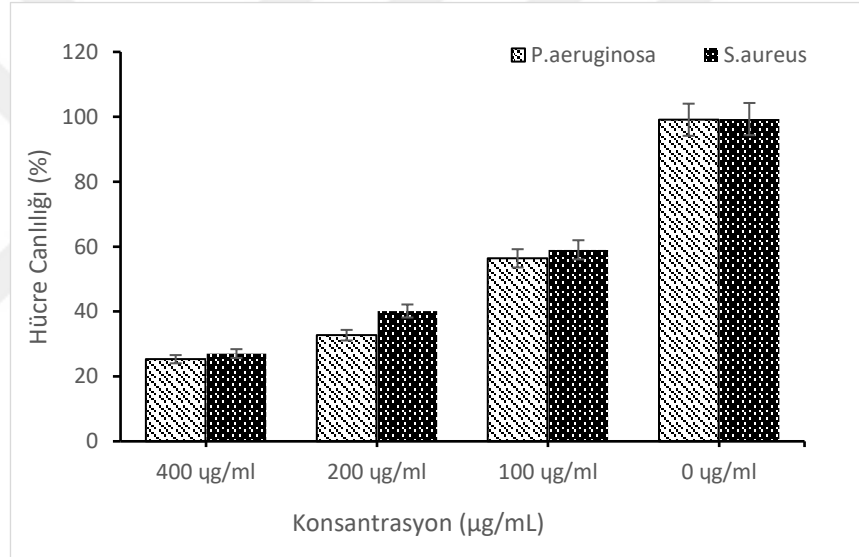
Doz (µg/mL)	Bax	Bcl-2	Bax/Bcl-2
400	0,118	0,349	0,339
200	2,035	0,101	20,182
100	12,21	1,032	11,835

4.8. Antibakteriyel Aktivite

Bu çalışmada sentezlenen BNP'lerin antibakteriyel etkinliği *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* suşları üzerinde farklı konsantrasyonlarda değerlendirilmiştir. Bakteriyel büyüme kültürlerin OD600 absorbans değerleri üzerinden izlenmiştir. Cu-Fe BNP'lerin 100, 200 ve 400 µg/mL konsantrasyonu ile 24 saat inkübe edilen hem gram (-) hem de gram (+) bakterilerde kontrol grubuna kıyasla canlılık oranları anlamlı düzeyde düşmüştür. *Pseudomonas aeruginosa* bakterisinde Cu-Fe BNP'lerin 100, 200 ve 400 µg/mL konsantrasyonları sırasıyla % 56,3, %32,7 ve %25,3 canlılık oranı göstermiştir. Öte yandan *Staphylococcus aureus* suşunda bu oranlar %59,0, %40,1 ve %27,0 olarak hesaplanmıştır. Şekil 4.15'de bakıldığında her iki bakteri grubunda kontrol grubunda yüksek optik yoğunluk gözlemlenirken artan doz

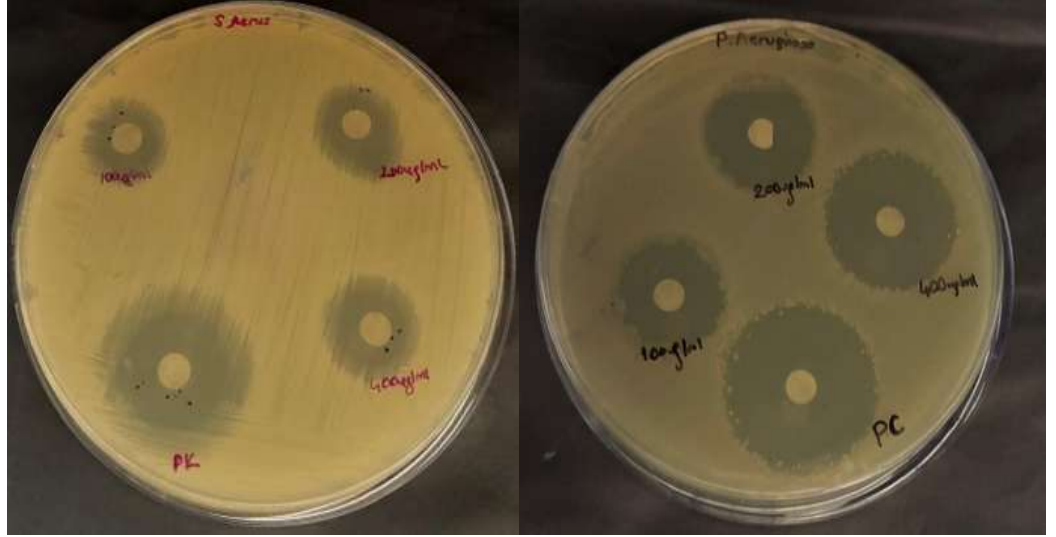
konsantrasyonlarına bağı olarak bakteriyel büyümenin önemli ölçüde sınırlandırdığı tespit edilmiştir.

Mikrobiyal bulaşıcı hastalıklar dünya genelinde başta gelen ölüm nedenleri arasındadır ve özellikle kanser gibi ilaç direnci gösteren hastalıklarda bu enfeksiyonlar kaygı vericidir (Davies, 1996; Magiorakos vd., 2012). Mikroorganizmalar antibiyotiklerin etkisi değiştirebilen, etkisizleştirebilen ya da bozabilen çeşitli enzimleri üreterek antibiyotiklere karşı direnç geliştirmektedirler (Davies, 1996). Yapılan araştırmalar yeni etkin antimikrobiyal ajanların geliştirilememesi halinde bulaş kaynaklı ölümlerin 2050 yılına kadar yaklaşık 10 milyon olacağını bildirmektedir. Bu nedenle *P. aeruginosa* ve *S. aureus* gibi güçlü patojenlere karşı antimikrobiyal aktivite sergileyebilen yeni nesil nanopartiküllerin tasarımı oldukça önemlidir.



Şekil 4.15. Cu-Fe BNP'lerin *P. aeruginosa* ve *S. aureus* üzerindeki antimikrobiyal aktivitesi

Bu tez çalışması kapsamında U87-MG glioblastoma ve HDF hücre kültürlerinde sitotoksitesisi değerlendirilen Cu-Fe BNP'lerin *P. aeruginosa* ve *S. aureus* şuslarına karşı antimikrobiyal aktivitesi hem OD600'deki ölçümler hem de katı besiyerinde yürütülen disk difüzyon testleriyle doğrulanmıştır. Cu-Fe BNP'lerin hem gram(-) hem de gram (+) bakterilere karşı güçlü antibakteriyal özellikleri kanıtlanmıştır. Disk difüzyon testindeki doza bağı olarak artan zon çapları Şekil 4.16'da verilmektedir.



Şekil 4.16. Cu-Fe BNP'lerin *P. aeruginosa* ve *S. aureus* üzerindeki antimikrobiyal aktivitesinin disk difüzyon yöntemi ile belirlenmesi

Deney sonuçlarına göre en yüksek aktivite 400 µg/mL konsantrasyonda elde edilmiştir. *S. aureus* için 1,8 mm, *P. aeruginosa* için ise 2,1 mm olarak kaydedilmiştir. Özellikle Gram-negatif bir bakteri olan *P. aeruginosa* üzerinde Gram-pozitif olan *S. aureus*'a kıyasla daha geniş inhibisyon zonları gözlemlenmiştir. Bu da Cu-Fe BNP'lerin bakterilerdeki koruyucu duvardan daha kolay geçtiğini kanıtlamaktadır. Dahası elde edilen disk difüzyon verileri OD600 ölçümleri ile birebir uyum halindedir ve bu veriler literatürü desteklemektedir.

Tablo 4. 6 Bakteri suşlarındaki konsantrasyona bağlı inhibisyon zon çapları

Bakteri Suşları	Konsantrasyon (µg/mL)	İnhibisyon zon çapı(mm)
<i>Staphylococcus aureus</i>	PK	2,8
	400	1,8
	200	1,6
	100	1,4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PK	3
	400	2,1
	200	2
	100	1,8

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Tez çalışması kapsamında *Corylus avellana* L. yaprak ekstraktı kullanılarak yeşil sentezi gerçekleştirilen Cu-Fe bimetallik nanopartiküller başarı ile sentezlenmiştir. Kullanılan bitki ekstraktının fenolik ve flavonoid içeriği LC-MS/MS analizi ile doğrulandı. Bu ekstrakt mevcut tez çalışmasında Cu-Fe BNP'lerin biyosentezinde etkin bir indirgeyici ve stabilize edici ajan olarak kritik bir rol oynamıştır.

Gerçekleştirilen karakterizasyon çalışmaları Cu-Fe BNP'lerinde oval- yuvarlak morfolojiye ve yüksek yapısal kararlılığa sahip olduğunu doğrulamaktadır. Biyolojik aktivite analizleri sonucunda Cu-Fe BNP'lerin glioblastoma hücrelerinde doza bağlı olarak sitotoksik etki oluşturmuş ve sağlıklı HDF hücrelerine karşı daha düşük toksisite sergilemiştir. Hoechst 33258 nükleer boyama sonuçları gözlenen hücre ölümlerinin apoptotik mekanizmalarla gerçekleştiğini doğrulamıştır. Bununla birlikte Cu-Fe BNP tecaşinin kanser hücrelerinde göçü baskılanması sentezlenen bimetallik nanopartiküllerin kanser yayılımını durdurmaya yönelik antimetastatik özellikler sergilediğini desteklemektedir. Cu-Fe bimetallik nanopartiküllerin gram (-) ve gram (+) bakteri türleri üzerinde etkili olduğunu ve bu yapıların çok yönlü biyomedikal uygulamalara sahip olabileceğini göstermiştir.

Elde edilen tüm bulgular ışığında yeşil sentez yöntemiyle hazırlanan Cu-Fe BNP'lerin glioblastoma tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan aday olabileceği sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte bu nanopartiküllerin klinik uygulamalara aktarılabilmesi için daha ileri ve kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Tüm bu sonuçlar doğrultusunda gelecekte yapılacak çalışmalarda apoptoz mekanizmasını ayrıntılı biçimde aydınlatacak moleküler düzeyde analizlerin gerçekleştirilmesi, *in vivo* hayvan modellerinde etkinlik ve toksisite profillerinin ortaya konulması ve kan-beyin bariyerini geçme kapasitesinin değerlendirilmesi önerilmektedir. Ayrıca mevcut kemoterapötik ajanlarla kombinasyon tedavilerindeki etkilerinin araştırılması bu nanopartiküllerin terapötik etkinliğinin artırılmasına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKÇA

- Abah, M. A., Oladosu, M. A., Nnaemeka, N. J., & Agida, O. D. (2025). Targeted Therapeutics for Cancer Treatment: A Review of Kinase Inhibitors, Angiogenesis Inhibitors, and Other Molecularly targeted Agents. *Biotechnology Frontiers*, 5(1), 9-20. <https://doi.org/10.51470/BF.2025.5.1.09>
- Abdullah, F. O. (2025a). Phytoextract-mediated Cupper nanoparticles via Acacia saligna: synthesis, characterization and in vitro anticancer and apoptosis inducing effects. *Bioresources and Bioprocessing* 2025 12:1, 12(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/S40643-025-00918-0>
- Abdullah, F. O. (2025b). Phytoextract-mediated Cupper nanoparticles via Acacia saligna: synthesis, characterization and in vitro anticancer and apoptosis inducing effects. *Bioresources and Bioprocessing* 2025 12:1, 12(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/S40643-025-00918-0>
- Abdussalam-Mohammed, W., Ali, A. Q., & Errayes, A. O. (2020). Chemical Methodologies Green Chemistry: Principles, Applications, and Disadvantages. *Chemical Methodologies*, 4, 408-423. <https://doi.org/10.33945/SAMI/CHEMM.2020.4.4>
- Abraham, J., Ocen, J., & Staffurth, J. (2023). Hormonal therapy for cancer. *Medicine*, 51(1), 28-31. <https://doi.org/10.1016/J.MPMED.2022.10.017>
- Açıkgöz, A., AKAL yILDIZ, E., Üniversitesi, H., Bilimleri Fakültesi, S., ve Diyetetik Bölümü, B., Sorumlu yazar, A., Açıkgöz, A., & Tarihi, G. (2017). Meme Kanseri Etiyolojisi ve Risk Faktörleri. *Journal of Occupational Therapy and Rehabilitation*, 5(1), 45-56. <https://doi.org/10.30720/ERED.441784>
- Adams, S. J., Stone, E., Baldwin, D. R., Vliegthart, R., Lee, P., & Fintelman, F. J. (2023). Lung cancer screening. *The Lancet*, 401(10374), 390-408. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01694-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01694-4)
- Adrianto, N., Istiqomah, N. I., Panre, A. M., & Suharyadi, E. (2022). Microstructural and Surface Plasmon Resonance Properties of Green-Synthesized Ag Nanoparticles Using Moringa oleifera Extract. *Solid State Phenomena*, 332, 85-90. <https://doi.org/10.4028/p-71gvr6>

- Ahamed, M., Alhadlaq, H. A., Alam, J., Majeed Khan, M. A., Ali, D., & Alarafi, S. (2013). Iron Oxide Nanoparticle-induced Oxidative Stress and Genotoxicity in Human Skin Epithelial and Lung Epithelial Cell Lines. *Current Pharmaceutical Design*, 19(37), 6681-6690. <https://doi.org/10.2174/1381612811319370011>
- Akbarizadeh, M. R., Naderifar, M., Mousazadeh, F., Zafarnia, N., & Sarani, M. (2022). Cytotoxic activity and Magnetic Behavior of green synthesized iron oxide nanoparticles on brain glioblastoma cells. *Nanomedicine Research Journal*, 7(1), 99-106. <https://doi.org/10.22034/NMRJ.2022.01.010>
- Alili, L., Chapiro, S., Marten, G. U., Schmidt, A. M., Zanger, K., & Brenneisen, P. (2015). Effect of Fe₃O₄ Nanoparticles on Skin Tumor Cells and Dermal Fibroblasts. *BioMed research international*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/530957>
- Altammar, K. A. (2023). A review on nanoparticles: characteristics, synthesis, applications, and challenges. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1155622. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2023.1155622/BIBTEX>
- Arora, N., Thangavelu, K., & Karanikolos, G. N. (2020). Bimetallic Nanoparticles for Antimicrobial Applications. *Frontiers in Chemistry*, 8, 412. <https://doi.org/10.3389/FCHEM.2020.00412>
- Article, R., Patil, N., Bhaskar, R., Vyavhare, V., Dhadge, R., Khaire, V., & Patil, Y. (2021). *OVERVIEW ON METHODS OF SYNTHESIS OF NANOPARTICLES*. <https://doi.org/10.22159/ijcpr.2021v13i2.41556>
- Arvanitis, C. D., Ferraro, G. B., & Jain, R. K. (2019). The blood–brain barrier and blood–tumour barrier in brain tumours and metastases. *Nature Reviews Cancer* 2019 20:1, 20(1), 26-41. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0205-x>
- Baboria, M., & Devi, P. (2021). Role of Nanotechnology in Reinforcement of Polymers. *International Journal of Advanced Research in Science, Communication and Technology (IJARSCT)*, 9(1). <https://doi.org/10.48175/IJARSCT-1906>
- Bhushan, B. (Ed.). (2017). *Springer Handbook of Nanotechnology*. Springer Handbooks. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-54357-3>
- Bozzetti, F., Migliavacca, S., Scotti, A., Bonalumi, M. G., Scarpa, D., Baticci, F., Ammatuna, M., Pupa, A., Terno, G., Sequeira, C., Masserini, C., & Emanuelli, H. (1982). Impact of

- cancer, type, site, stage and treatment on the nutritional status of patients. *Annals of Surgery*, 196(2), 170. <https://doi.org/10.1097/00000658-198208000-00009>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229-263. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21834>
- Brown, J. S., Amend, S. R., Austin, R. H., Gatenby, R. A., Hammarlund, E. U., & Pienta, K. J. (2023). Updating the Definition of Cancer. *Molecular Cancer Research*, 21(11), 1142-1147. <https://doi.org/10.1158/1541-7786>
- Cahill, J., Lobiondo-Wood, G., Bergstrom, N., & Armstrong, T. (2012). Brain Tumor Symptoms as Antecedents to Uncertainty: An Integrative Review. *Journal of Nursing Scholarship*, 44(2), 145-155. <https://doi.org/10.1111/J.1547-5069.2012.01445.X>;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:15475069;ISSUE:ISSUE:DOI
- Carr, C., Ng, J., & Wigmore, T. (2008). The side effects of chemotherapeutic agents. *Current Anaesthesia & Critical Care*, 19(2), 70-79. <https://doi.org/10.1016/J.CACC.2008.01.004>
- Cesur-Ergün, B., & Demir-Dora, D. (2023). Gene therapy in cancer. *The journal of gene medicine*, 25(11). <https://doi.org/10.1002/JGM.3550>
- Chaput, G., & Sumar, N. (2022). Endocrine therapies for breast and prostate cancers: Essentials for primary care. *Canadian Family Physician*, 68(4), 271. <https://doi.org/10.46747/CFP.6804271>
- Cheever, M. A., & Higano, C. S. (2011). PROVENGE (Sipuleucel-T) in prostate cancer: the first FDA-approved therapeutic cancer vaccine. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 17(11), 3520-3526. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-3126>
- Cooper, D. S., Doherty, G. M., Haugen, B. R., Kloos, R. T., Lee, S. L., Mandel, S. J., Mazzaferri, E. L., McIver, B., Pacini, F., Schlumberger, M., Sherman, S. I., Steward, D. L., & Tuttle, R. M. (2009). Revised American thyroid association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 19(11), 1167-1214. <https://doi.org/10.1089/THY.2009.0110>

- Çiftçi, H., Çalışkan, Ç. E., Öztürk, K., Yazıcı, B., Ahi Evran Üniversitesi, K., Fakültesi, T., Biyokimya ABD, T., Fakültesi, Z., Bitkileri Bölümü, T., Yönetim Ofisi, P., Bilimleri Enstitüsü, S., & Tıp ABD, M. (2021). Yeşil Yöntemle Sentezlenen Biyoaktif Nanopartiküller. *Black Sea Journal of Engineering and Science*, 4(1), 29-42. <https://doi.org/10.34248/BSENGINEERING.816084>
- Das, S. K., Menezes, M. E., Bhatia, S., Wang, X. Y., Emdad, L., Sarkar, D., & Fisher, P. B. (2015). Gene Therapies for Cancer: Strategies, Challenges and Successes. *Journal of cellular physiology*, 230(2), 259. <https://doi.org/10.1002/JCP.24791>
- Debela, D. T., Muzazu, S. G. Y., Heraro, K. D., Ndalama, M. T., Mesele, B. W., Haile, D. C., Kitui, S. K., & Manyazewal, T. (2021). New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. *SAGE Open Medicine*, 9. <https://doi.org/10.1177/20503121211034366;ISSUE:ISSUE:DOI>
- Diester, I., Hefti, F., Mansuy, I., Pascual-Leone, A., Robbins, T. W., Rubin, L. L., Sawa, A., Wernig, M., Dölen, G., Hyman, S. E., Mucke, L., Nikolic, K., & Sommer, B. (2015). Bridging the Gap between Patients and Models. *Translational Neuroscience: Toward New Therapies*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569696/>
- Dikshit, P. K., Kumar, J., Das, A. K., Sadhu, S., Sharma, S., Singh, S., Gupta, P. K., Kim, B. S., Dikshit, P. K., Kumar, J., Das, A. K., Sadhu, S., Sharma, S., Singh, S., Gupta, P. K., & Kim, B. S. (2021). Green Synthesis of Metallic Nanoparticles: Applications and Limitations. *Catalysts 2021, Vol. 11, 11(8)*. <https://doi.org/10.3390/CATAL11080902>
- Dillekås, H., Rogers, M. S., & Straume, O. (2019). Are 90% of deaths from cancer caused by metastases? *Cancer medicine*, 8(12), 5574-5576. <https://doi.org/10.1002/cam4.2474>
- Dlamini, N. G., Basson, A. K., Pullabhotla, V. S. R., Dlamini, N. G., Basson, A. K., & Pullabhotla, V. S. R. (2021). Synthesis and Application of FeCu Bimetallic Nanoparticles in Coal Mine Wastewater Treatment. *Minerals 2021, Vol. 11, 11(2)*, 1-13. <https://doi.org/10.3390/MIN11020132>
- Docrat, T. F., Eltahir, A. O. E., Hussein, A. A., & Marnewick, J. L. (2024a). Green synthesis of metal nanocarriers: A perspective for targeting glioblastoma. *Drug Discovery Today*, 29(12). <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2024.104219>

- Docrat, T. F., Eltahir, A. O. E., Hussein, A. A., & Marnewick, J. L. (2024b). Green synthesis of metal nanocarriers: A perspective for targeting glioblastoma. *Drug Discovery Today*, 29(12), 104219. <https://doi.org/10.1016/J.DRUDIS.2024.104219>
- Domchek, S. M., Friebel, T. M., Singer, C. F., Gareth Evans, D., Lynch, H. T., Isaacs, C., Garber, J. E., Neuhausen, S. L., Matloff, E., Eeles, R., Pichert, G., Van T'Veer, L., Tung, N., Weitzel, J. N., Couch, F. J., Rubinstein, W. S., Ganz, P. A., Daly, M. B., Olopade, O. I., ... Rebbeck, T. R. (2010). Association of Risk-Reducing Surgery in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers With Cancer Risk and Mortality. *JAMA*, 304(9), 967-975. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2010.1237>
- Dong, P., Rakesh, K. P., Manukumar, H. M., Mohammed, Y. H. E., Karthik, C. S., Sumathi, S., Mallu, P., & Qin, H. L. (2019). Innovative nano-carriers in anticancer drug delivery- a comprehensive review. *Bioorganic Chemistry*, 85, 325-336. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.01.019>
- Editorial: "Plenty of room" revisited. (2009). *Nature Nanotechnology*, 4(12), 781. <https://doi.org/10.1038/NNANO.2009.356;KWRD>
- Eser, S., Örün, H., Hamavioğlu, E., & Lofti, F. (2022). Cancer Incidence, Mortality and Survival in Türkiye as of 2020. *Basic & Clinical Cancer Research*, 14(1), 1-13. <https://doi.org/10.18502/BCCR.V14I1.14383>
- Esposito, T., Sansone, F., Franceschelli, S., Gaudio, P. Del, Picerno, P., Aquino, R. P., Mencherini, T., Esposito, T., Sansone, F., Franceschelli, S., Gaudio, P. Del, Picerno, P., Aquino, R. P., & Mencherini, T. (2017). Hazelnut (*Corylus avellana* L.) Shells Extract: Phenolic Composition, Antioxidant Effect and Cytotoxic Activity on Human Cancer Cell Lines. *International Journal of Molecular Sciences* 2017, Vol. 18, 18(2). <https://doi.org/10.3390/IJMS18020392>
- Etkinliğine, K., Bireylerin, K., İlişkin, K., Belirlenmesi, T., Kuralay, Ç., Ayyıldız, N. İ., & Evcimen, H. (2021). KANSER ETKİNLİĞİNE KATILAN BİREYLERİN KANSERE İLİŞKİN TUTUMLARININ BELİRLENMESİ. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, 24(4), 531-538. <https://doi.org/10.17049/ATAUNIHEM.780825>
- Feldman, A. R., Kessler, L., Myers, M. H., & Naughton, M. D. (1986). The Prevalence of Cancer. *New England Journal of Medicine*, 315(22), 1394-1397. <https://doi.org/10.1056/NEJM198611273152206;WEBSITE:WEBSITE:MMS-SITE;JOURNAL:JOURNAL:NEJMS>

- Filho, A. M., Znaor, A., Sunguc, C., Zahwe, M., Marcos-Gragera, R., Figueroa, J. D., & Bray, F. (2025). Cancers of the brain and central nervous system: global patterns and trends in incidence. *Journal of Neuro-Oncology* 2025 172:3, 172(3), 567-578. <https://doi.org/10.1007/S11060-025-04944-Y>
- Fisher, J. P., & Adamson, D. C. (2021). Current FDA-Approved Therapies for High-Grade Malignant Gliomas. *Biomedicines* 2021, Vol. 9, Page 324, 9(3), 324. <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES9030324>
- Gevrek, C., Yiğit, U., & Türkkan, M. (2023a). *Corylus colurna* L. (Türk Fındığı)'nin yaprak ekstraktı kullanılarak sentezlenen gümüş nanopartiküllerin optimizasyonu ve antifungal aktivitesi. *Akademik Ziraat Dergisi*, 12(Özel Sayı), 159-172. <https://doi.org/10.29278/AZD.1335259>
- Gevrek, C., Yiğit, U., & Türkkan, M. (2023b). *Corylus colurna* L. (Türk Fındığı)'nin yaprak ekstraktı kullanılarak sentezlenen gümüş nanopartiküllerin optimizasyonu ve antifungal aktivitesi. *Akademik Ziraat Dergisi*, 12(Özel Sayı), 159-172. <https://doi.org/10.29278/AZD.1335259>
- Gimm, O. (2001). Thyroid cancer. *Cancer Letters*, 163(2), 143-156. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(00\)00697-2](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(00)00697-2)
- Goldzweig, G., Andritsch, E., Hubert, A., Walach, N., Perry, S., Brenner, B., & Baider, L. (2009). How relevant is marital status and gender variables in coping with colorectal cancer? A sample of middle-aged and older cancer survivors. *Psycho-Oncology*, 18(8), 866-874. <https://doi.org/10.1002/pon.1499>
- Gour, A., & Jain, N. K. (2019). Advances in green synthesis of nanoparticles. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 47(1), 844-851. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1577878>;REQUESTEDJOURNAL:JOURNAL:IANB20;JOURNAL:JOURNAL:IANB16;WGROU:STRING:PUBLICATION
- GÖKHAN, A., KILIÇ, K. D., GÜLLE, K., UYANIKGİL, Y., & ÇAVUŞOĞLU, T. (2020). APOPTOTİK YOLAKLAR VE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER. *Medical Journal of Suleyman Demirel University*, 27(4), 565. <https://doi.org/10.17343/sdutfd.619417>
- GÖNEN, Ö. (2004). Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Surgery*, 9(1), 11-14. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-kolorektal-kanser-epidemiyolojisi-30407.html>

- Haddadin, L., & Sun, X. (2025). Stem Cells in Cancer: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Cells*, *14*(7). <https://doi.org/10.3390/CELLS14070538>
- Hadjipanayis, C. G., & Van Meir, E. G. (2009). Brain cancer propagating cells: biology, genetics and targeted therapies. *Trends in Molecular Medicine*, *15*(11), 519-530. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2009.09.003>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, *100*(1), 57-70. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9)
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011a). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*, *144*(5), 646-674. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2011.02.013>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011b). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, *144*(5), 646-674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Hashemi, F., Razmi, M., Tajik, F., Zöller, M., Dehghan Manshadi, M., Mahdavinezhad, F., Tiyuri, A., Ghods, R., & Madjd, Z. (2023). Efficacy of Whole Cancer Stem Cell-Based Vaccines: A Systematic Review of Preclinical and Clinical Studies. *Stem cells (Dayton, Ohio)*, *41*(3), 207-232. <https://doi.org/10.1093/STMCLS/SXAC089>
- Hecht, S. S. (2003). Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. *Nature Reviews Cancer* *2003 3:10*, *3*(10), 733-744. <https://doi.org/10.1038/NRC1190>
- Henderson, B. E., & Feigelson, H. S. (2000). Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis*, *21*(3), 427-433. <https://doi.org/10.1093/CARCIN/21.3.427>
- Hoadley, K. A., Yau, C., Wolf, D. M., Cherniack, A. D., Tamborero, D., Ng, S., Leiserson, M. D. M., Niu, B., McLellan, M. D., Uzunangelov, V., Zhang, J., Kandoth, C., Akbani, R., Shen, H., Omberg, L., Chu, A., Margolin, A. A., Van't Veer, L. J., Lopez-Bigas, N., ... Zou, L. (2014). Multi-platform analysis of 12 cancer types reveals molecular classification within and across tissues-of-origin. *Cell*, *158*(4), 929. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2014.06.049>
- Holmannova, D., Borsky, P., Svadlakova, T., Borska, L., Fiala, Z., Holmannova, D., Borsky, P., Svadlakova, T., Borska, L., & Fiala, Z. (2022). Carbon Nanoparticles and Their Biomedical Applications. *Applied Sciences* *2022, Vol. 12*, *12*(15). <https://doi.org/10.3390/APP12157865>

- Huang, H. C., Barua, S., Sharma, G., Dey, S. K., & Rege, K. (2011). Inorganic nanoparticles for cancer imaging and therapy. *Journal of Controlled Release*, 155(3), 344-357. <https://doi.org/10.1016/J.JCONREL.2011.06.004>
- Hulla, J. E., Sahu, S. C., & Hayes, A. W. (2015). Nanotechnology: History and future. *Human and Experimental Toxicology*, 34(12), 1318-1321. <https://doi.org/10.1177/0960327115603588>
- Hulvat, M. C. (2020). Cancer Incidence and Trends. *Surgical Clinics of North America*, 100(3), 469-481. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2020.01.002>
- Idris, D. S., Roy, A., Idris, D. S., & Roy, A. (2023). Synthesis of Bimetallic Nanoparticles and Applications—An Updated Review. *Crystals* 2023, Vol. 13, 13(4). <https://doi.org/10.3390/CRYST13040637>
- Indiarto, R., Indriana, L. P. A., Andoyo, R., Subroto, E., & Nurhadi, B. (2021). Bottom-up nanoparticle synthesis: a review of techniques, polyphenol-based core materials, and their properties. *European Food Research and Technology* 2021 248:1, 248(1), 1-24. <https://doi.org/10.1007/S00217-021-03867-Y>
- Indrayanto, G., Putra, G. S., & Suhud, F. (2021). Validation of in-vitro bioassay methods: Application in herbal drug research. *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*, 46, 273-307. <https://doi.org/10.1016/bs.podrm.2020.07.005>
- Iravani, S. (2011a). Green synthesis of metal nanoparticles using plants. *Green Chemistry*, 13(10), 2638-2650. <https://doi.org/10.1039/C1GC15386B>
- Iravani, S. (2011b). Green synthesis of metal nanoparticles using plants. *Green Chemistry*, 13(10), 2638-2650. <https://doi.org/10.1039/c1gc15386b>
- Isaksen, I. M., & Dankel, S. N. (2023). Ultra-processed food consumption and cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*, 42(6), 919-928. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.03.018>
- Ismailov, A., Spallone, A., Belogurov, A., Herbert, A., & Poptsova, M. (2025). Molecular biology of the deadliest cancer – glioblastoma: what do we know? *Frontiers in Immunology*, 16, 1530305. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2025.1530305/FULL>
- Jadoun, S., Arif, R., Jangid, N. K., & Meena, R. K. (2020). Green synthesis of nanoparticles using plant extracts: a review. *Environmental Chemistry Letters* 2020 19:1, 19(1), 355-374. <https://doi.org/10.1007/S10311-020-01074-X>

- Jayarambabu, N., Akshaykranth, A., Venkatappa Rao, T., Venkateswara Rao, K., & Rakesh Kumar, R. (2020). Green synthesis of Cu nanoparticles using *Curcuma longa* extract and their application in antimicrobial activity. *Materials Letters*, 259, 126813. <https://doi.org/10.1016/J.MATLET.2019.126813>
- Jenkins, S. (2024). The Role of Surgery in Oncology: A Vital Component of Cancer Treatment. *Research Journal of Oncology*, 8(2), 1-2. <https://doi.org/10.36648/IPRJO-8.2.16>
- Jiang, D., Huang, D., Lai, C., Xu, P., Zeng, G., Wan, J., Tang, L., Dong, H., Huang, B., & Hu, T. (2018). Difunctional chitosan-stabilized Fe/Cu bimetallic nanoparticles for removal of hexavalent chromium wastewater. *Science of The Total Environment*, 644, 1181-1189. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.06.367>
- Jota Baptista, C. V., Faustino-Rocha, A. I., Seixas, F., & Oliveira, P. A. (2024). Carcinogenesis. *Encyclopedia of Toxicology, Fourth Edition: Volume 1-9, 2*, V2-597-V2-618. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824315-2.00124-X>
- Kamli, M. R., Srivastava, V., Hajrah, N. H., Sabir, J. S. M., Ali, A., Malik, M. A., Ahmad, A., Kamli, M. R., Srivastava, V., Hajrah, N. H., Sabir, J. S. M., Ali, A., Malik, M. A., & Ahmad, A. (2021). Phytogenic Fabrication of Ag-Fe Bimetallic Nanoparticles for Cell Cycle Arrest and Apoptosis Signaling Pathways in *Candida auris* by Generating Oxidative Stress. *Antioxidants* 2021, Vol. 10, 10(2), 1-23. <https://doi.org/10.3390/ANTIOX10020182>
- Kanserinin Risk Faktörleri, O., Yazar, H., & Rana KARACA, İ. (2018). Oral Kanserin Risk Faktörleri. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*, 9(1), 1609-1616. <https://dergipark.org.tr/en/pub/adoklinikbilimler/issue/53970/727804>
- Katta, B., Vijayakumar, C., Dutta, S., Dubashi, B., & Nelamangala Ramakrishnaiah, V. P. (2023). The Incidence and Severity of Patient-Reported Side Effects of Chemotherapy in Routine Clinical Care: A Prospective Observational Study. *Cureus*, 15(4). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.38301>
- Kaur, R., Singh, J., Avti, P. K., Kumar, V., & Kumar, R. (2023). Bimetallic nanoparticles green synthesis from litchi leaf extract: a promising approach for breast cancer treatment. *Nano Express*, 4(4), 045012. <https://doi.org/10.1088/2632-959X/AD106F>

- Kim, M. M., Parolia, A., Dunphy, M. P., & Venneti, S. (2016). Non-invasive metabolic imaging of brain tumours in the era of precision medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2016 13:12, 13(12), 725-739. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.108>
- Koul, B. (2019). Types of Cancer. *Herbs for Cancer Treatment*, 53-150. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9147-8_2
- Labaran, A. N., Zango, Z. U., Tailor, G., Alsadig, A., Usman, F., Mukhtar, M. T., Garba, A. M., Alhathloul, R., Ibnaouf, K. H., & Aldaghri, O. A. (2024). Biosynthesis of copper nanoparticles using *Alstonia scholaris* leaves and its antimicrobial studies. *Scientific Reports*, 14(1), 5589. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56052-y>
- Lara-Vásquez, E. J., Solache-Riós, M., & Gutiérrez-Segura, E. (2016). Malachite green dye behaviors in the presence of biosorbents from maize (*Zea mays* L.), their Fe-Cu nanoparticles composites and Fe-Cu nanoparticles. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 4(2), 1594-1603. <https://doi.org/10.1016/J.JECE.2016.02.008>
- Lei, J., Huang, Y., Zhao, Y., Zhou, Z., Mao, L., & Liu, Y. (2024). Nanotechnology as a new strategy for the diagnosis and treatment of gliomas. *Journal of Cancer*, 15(14), 4643-4655. <https://doi.org/10.7150/JCA.96859>
- Letchumanan, D., Ibrahim, S., Nagoor, N. H., Arshad, N. M., Letchumanan, D., Ibrahim, S., Nagoor, N. H., & Arshad, N. M. (2025). Green Synthesis of Copper Oxide Nanoparticles Using *Camellia sinensis*: Anticancer Potential and Apoptotic Mechanism in HT-29 and MCF-7 Cells. *International Journal of Molecular Sciences* 2025, Vol. 26, 26(15). <https://doi.org/10.3390/IJMS26157267>
- Li, X., Xu, H., Chen, Z. S., & Chen, G. (2011). Biosynthesis of Nanoparticles by Microorganisms and Their Applications. *Journal of Nanomaterials*, 2011(1), 270974. <https://doi.org/10.1155/2011/270974>
- Lin, H., Liu, Y., Deng, J., Jing, L., Wang, Z., Wei, L., Wei, Z., Hou, Z., Tao, J., & Dai, H. (2025). Bimetallic nanoparticles: advances in fundamental investigations and catalytic applications. *Environmental Science: Advances*, 4(1), 33-56. <https://doi.org/10.1039/D4VA00241E>
- Liu, Q., & Ma, H. (2024). Cancer biotherapy: review and prospect. *Clinical and Experimental Medicine*, 24(1), 114. <https://doi.org/10.1007/S10238-024-01376-2>

- Maccormick, R. E. (2006). Possible acceleration of aging by adjuvant chemotherapy: A cause of early onset frailty? *Medical Hypotheses*, 67(2), 212-215. <https://doi.org/10.1016/J.MEHY.2006.01.045>
- Mahmood, A., & Srivastava, R. (2022). Etiology of cancer. *Understanding Cancer: From Basics to Therapeutics*, 37-62. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-99883-3.00008-1>
- Makalesi, A., Bayıl OĞUZKAN, S., Uğraş, S., Can, M., Uzun, A., Ülger, S., Üzmez, Ş., Karagül, B., İbrahim KILIÇ, H., Özaslan, M., İbrahim UĞRAŞ, H., Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, G., Bölümü, B., Üniversitesi Ziraat ve Doğa Bilimleri Fakültesi, D., & Bitkileri Bölümü, T. (2016). Fındık (*Corylus avellana* L.) Yeşil Kabuk ve Yaprak Ekstraktlarında Biyolojik Aktivite Tayini. *KSÜ Doğa Bilimleri Dergisi*, 19(4), 373-378. <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ksudobil/issue/25010/264067>
- Malik, M. A., Albeladi, S. S. R., Al-Maaqar, S. M., Alshehri, A. A., Al-Thabaiti, S. A., Khan, I., & Kamli, M. R. (2023). Biosynthesis of Novel Ag-Cu Bimetallic Nanoparticles from Leaf Extract of *Salvia officinalis* and Their Antibacterial Activity. *Life* 2023, Vol. 13, Page 653, 13(3), 653. <https://doi.org/10.3390/life13030653>
- Millavithanachchi, S. S., Gunasena, M. D. K. M., Galpaya, G. D. C. P., Priyadarshana, H. V. V., Indupama, S. V. A. A., Induranga, D. K. A., Kariyawasam, W. A. C. N., Kaluthanthri, D. V. S., Koswattage, K. R., Millavithanachchi, S. S., Gunasena, M. D. K. M., Galpaya, G. D. C. P., Priyadarshana, H. V. V., Indupama, S. V. A. A., Induranga, D. K. A., Kariyawasam, W. A. C. N., Kaluthanthri, D. V. S., & Koswattage, K. R. (2025). Green Synthesis, Optimization, and Characterization of CuO Nanoparticles Using *Tithonia diversifolia* Leaf Extract. *Nanomaterials* 2025, Vol. 15, 15(15). <https://doi.org/10.3390/NANO15151203>
- Mullard, A. (2025). First protease activator secures FDA approval for rare brain cancer. *Nature Reviews Drug Discovery*, 24(10), 730. <https://doi.org/10.1038/D41573-025-00148-1;KWRD>
- Normal And Cancer Cells Structure: Image Details - NCI Visuals Online*. (t.y.). Geliş tarihi 18 Ocak 2026, gönderen <https://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=2512>
- Nygren, P. (2001). What is cancer chemotherapy? *Acta Oncologica*, 40(2-3), 166-174. <https://doi.org/10.1080/02841860151116204;SUBPAGE:STRING:ABSTRACT;WGR OUP:STRING:PUBLICATION>

- Pace, A., Tanzilli, A., & Benincasa, D. (2022). Prognostication in brain tumors. *Handbook of Clinical Neurology*, 190, 149-161. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85029-2.00001-4>
- Pan, Z., Lin, Y., Sarkar, B., Owens, G., & Chen, Z. (2020). Green synthesis of iron nanoparticles using red peanut skin extract: Synthesis mechanism, characterization and effect of conditions on chromium removal. *Journal of Colloid and Interface Science*, 558, 106-114. <https://doi.org/10.1016/J.JCIS.2019.09.106>
- Pandey, P., & Dahiya, M. (2016). *A BRIEF REVIEW ON INORGANIC NANOPARTICLES*. <https://www.researchgate.net/publication/308111351>
- Park, W., Chawla, A., & O'Reilly, E. M. (2021). Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA*, 326(9), 851-862. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2021.13027>
- Pennington, K. P., Walsh, T., Lee, M., Pennil, C., Novetsky, A. P., Agnew, K. J., Thornton, A., Garcia, R., Mutch, D., King, M. C., Goodfellow, P., & Swisher, E. M. (2013). BRCA1, TP53, and CHEK2 germline mutations in uterine serous carcinoma. *Cancer*, 119(2), 332-338. <https://doi.org/10.1002/CNCR.27720;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER>
- Perumalsamy, H., Balusamy, S. R., Sukweenadhi, J., Nag, S., MubarakAli, D., El-Agamy Farh, M., Vijay, H., & Rahimi, S. (2024). A comprehensive review on Moringa oleifera nanoparticles: importance of polyphenols in nanoparticle synthesis, nanoparticle efficacy and their applications. *Journal of Nanobiotechnology 2024 22:1*, 22(1), 1-27. <https://doi.org/10.1186/S12951-024-02332-8>
- Prastika, R. A., Hayaza, S., Nurrahman, A. M., & Susilo, R. J. K. (2025). In silico Screening of the Potential Colorectal Cancer Inhibitor from Okra Pods Extract and Iron Nanoparticle (FeNP). *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 18(9), 4215-4224. <https://doi.org/10.52711/0974-360X.2025.00606>
- Qamar, H., Rehman, S., Chauhan, D. K., Tiwari, A. K., & Upmanyu, V. (2020). Green Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Copper Oxide Nanomaterial Derived from *Momordica charantia*. *International Journal of Nanomedicine*, 15, 2541-2553. <https://doi.org/10.2147/IJN.S240232>
- Rafique, M., Shaikh, A. J., Rasheed, R., Tahir, M. B., Gillani, S. S. A., Usman, A., Imran, M., Zakir, A., Khan, Z. U. H., & Rabbani, F. (2018). Aquatic Biodegradation of Methylene Blue by Copper Oxide Nanoparticles Synthesized from *Azadirachta indica* Leaves

- Extract. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 28(6), 2455-2462. <https://doi.org/10.1007/S10904-018-0921-9>
- Raju, G. S. R., Pavitra, E., Varaprasad, G. L., Bandaru, S. S., Nagaraju, G. P., Farran, B., Huh, Y. S., & Han, Y. K. (2022). Nanoparticles mediated tumor microenvironment modulation: current advances and applications. *Journal of Nanobiotechnology 2022 20:1*, 20(1), 274-. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01476-9>
- Rashid, S. (2017). Classification of Cancer. *Cancer and Chemoprevention: An Overview*, 15-16. https://doi.org/10.1007/978-981-10-2579-2_3
- Roduner, E. (2006). Size matters: Why nanomaterials are different. *Chemical Society Reviews*, 35(7), 583-592. <https://doi.org/10.1039/B502142C>
- Sağlık, T., & Dergisi, O. (2022). Kanser Epidemiyolojisi. *Turkey Health Literacy Journal* , 3(2), 102-111. <https://doi.org/10.54247/SOYD.2022.49>
- Sağnak Yılmaz, Z., Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, D., & Patoloji Anabilim Dalı, M. (2022). Kolorektal Kanser Metastazının Moleküler Mekanizması ve Organotropizm Molecular Mechanism of Metastasis in Colorectal Cancer and Organotropism. *Kocaeli Med J*, 11(1), 15-25. <https://doi.org/10.5505ktd/2022.64624>
- Saraçoğlu, K. (1949). Mide Kanseri. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 3(3), 17-26. <https://dergipark.org.tr/en/pub/autfm/issue/94168/1763872>
- Schaue, D., & McBride, W. H. (2015). Opportunities and challenges of radiotherapy for treating cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology 2015 12:9*, 12(9), 527-540. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.120>
- Schei, G., Fjaer, E., Detournay, E., Kenter, C. J., Fuh, G. F., Zausa, F., & Agip, E. (2000). Scratch test: an attractive technique for determining strength and elastic properties of sedimentary rocks. *Proceedings - SPE Annual Technical Conference and Exhibition, OMEGA*, 801-807. <https://doi.org/10.2118/63255-ms>
- Schirmacher, V. (2018a). From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). *International Journal of Oncology*, 54(2), 407. <https://doi.org/10.3892/IJO.2018.4661>
- Schirmacher, V. (2018b). From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). *International Journal of Oncology*, 54(2), 407. <https://doi.org/10.3892/IJO.2018.4661>

- Sharma, G., Kumar, A., Sharma, S., Naushad, Mu., Dwivedi, R. P., ALOthman, Z. A., Mola, G. T., Sharma, G., Kumar, A., Sharma, S., Naushad, Mu., Dwivedi, R. P., ALOthman, Z. A., & Mola, G. T. (2019). Novel development of nanoparticles to bimetallic nanoparticles and their composites: A review. *Journal of King Saud University – Science*, 31(2), 257-269. <https://doi.org/10.1016/J.JKSUS.2017.06.012>
- Silva-Silva, T. P., Silva, A. A., Oliveira, M. C. D., Souza, P. R., Silva-Filho, E. C., Garcia, H. A., Costa, J. C. S., & Santos, F. E. P. (2023). Biosynthesis of Ag@Au bimetallic nanoparticles from *Hymenaea courbaril* extract (Jatobá) and nonlinear optics properties. *Journal of Molecular Liquids*, 389, 122641. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.122641>
- Sorosky, J. I. (2012). Endometrial cancer. *Obstetrics and Gynecology*, 120(2 PART 1), 383-397. <https://doi.org/10.1097/AOG.0B013E3182605BF1>
- Tisdale, M. J. (1997). Cancer cachexia: Metabolic alterations and clinical manifestations. *Nutrition*, 13(1), 1-7. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(96\)00313-9](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(96)00313-9)
- Tiwari, A., Alcover, K., Carpenter, E., Thomas, K., Krum, J., Nissen, A., Van Decar, S., Smolinsky, T., Valdera, F., Vreeland, T., Lacher, M., Del Priore, G., Williams, W., Stojadinovic, A., Peoples, G., & Clifton, G. (2024). Utility of cell-based vaccines as cancer therapy: Systematic review and meta-analysis. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 20(1). <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2323256>
- Torpy, J. M., Lynn, C., & Glass, R. M. (2010). Cancer: The Basics. *JAMA*, 303(11), 1108-1108. <https://doi.org/10.1001/JAMA.303.11.1108>
- Tüylek, Z. (2019). Nanotıp Alanında Kullanılan Sistemler. *Archives Medical Review Journal*, 28(2), 119-129. <https://doi.org/10.17827/aktd.412772>
- Vaiani, L., Boccaccio, A., Uva, A. E., Palumbo, G., Piccininni, A., Guglielmi, P., Cantore, S., Santacroce, L., Charitos, I. A., Ballini, A., Vaiani, L., Boccaccio, A., Uva, A. E., Palumbo, G., Piccininni, A., Guglielmi, P., Cantore, S., Santacroce, L., Charitos, I. A., & Ballini, A. (2023). Ceramic Materials for Biomedical Applications: An Overview on Properties and Fabrication Processes. *Journal of Functional Biomaterials 2023, Vol. 14*, 14(3). <https://doi.org/10.3390/JFB14030146>

- Vainio, H., & Wilbourn, J. (1993). Cancer Etiology: Agents Causally Associated with Human Cancer. *Pharmacology & Toxicology*, 72, 4-11. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0773.1993.TB01663.X>
- Villaverde, A. (2011). NANOTEKNOLOJİ NEDİR? *Turkish Medical Journal*, 5(1), 45-49. <https://doi.org/10.1186/1475-2859-9-53>
- Wajekar, A., Solanki, S. L., Cata, J., & Gottumukkala, V. (2024). Postoperative Complications Result in Poor Oncological Outcomes: What Is the Evidence? *Current Oncology 2024*, Vol. 31, Pages 4632-4655, 31(8), 4632-4655. <https://doi.org/10.3390/CURRONCOL31080346>
- Wang, J., & Wu, S. G. (2023). Breast Cancer: An Overview of Current Therapeutic Strategies, Challenge, and Perspectives. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 15, 721. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S432526>
- Weerapreeyakul, N., Nonpunya, A., Barusrux, S., Thitimetharoch, T., & Sripanidkulchai, B. (2012). Evaluation of the anticancer potential of six herbs against a hepatoma cell line. *Chinese Medicine 2012 7:1*, 7(1), 15-. <https://doi.org/10.1186/1749-8546-7-15>
- Yadav, V. K., Malik, P., Khan, A. H., Pandit, P. R., Hasan, M. A., Cabral-Pinto, M. M. S., Islam, S., Suriyaprabha, R., Yadav, K. K., Dinis, P. A., Khan, S. H., & Diniz, L. (2021). Recent Advances on Properties and Utility of Nanomaterials Generated from Industrial and Biological Activities. *Crystals 2021*, Vol. 11, Page 634, 11(6), 634. <https://doi.org/10.3390/CRYST11060634>
- Yang, C., Yuan, Y., Si -, J., Mary Ealias, A., & P, S. M. (2017). A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 263(3), 032019. <https://doi.org/10.1088/1757-899X/263/3/032019>
- Yazar, H., & Karaca, İ. R. (2018). Oral kavitede görülen invaziv kanserler / Invasive cancers of the oral cavity. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 10(4), 523-529. <https://doi.org/10.21601/ORTADOGUTIPDERGISI.334990>
- YÜCE, D., & KILIÇKAP, S. (2018). Epidemiyoloji ve Etiyoloji. *Türkiye Klinikleri Radiation Oncology - Special Topics*, 4(1), 1-7. <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/en-epidemiyoloji-ve-etiyoloji-81227.html>

- Zadeh, F. A., Bokov, D. O., Salahdin, O. D., Abdelbasset, W. K., Jawad, M. A., Kadhim, M. M., Qasim, M. T., Kzar, H. H., Al-Gazally, M. E., Mustafa, Y. F., & Khatami, M. (2022a). Cytotoxicity evaluation of environmentally friendly synthesis Copper/Zinc bimetallic nanoparticles on MCF-7 cancer cells. *Rendiconti Lincei. Scienze Fisiche e Naturali* 2022 33:2, 33(2), 441-447. <https://doi.org/10.1007/S12210-022-01064-X>
- Zadeh, F. A., Bokov, D. O., Salahdin, O. D., Abdelbasset, W. K., Jawad, M. A., Kadhim, M. M., Qasim, M. T., Kzar, H. H., Al-Gazally, M. E., Mustafa, Y. F., & Khatami, M. (2022b). Cytotoxicity evaluation of environmentally friendly synthesis Copper/Zinc bimetallic nanoparticles on MCF-7 cancer cells. *Rendiconti Lincei. Scienze Fisiche e Naturali* 2022 33:2, 33(2), 441-447. <https://doi.org/10.1007/S12210-022-01064-X>
- Zafar, A., Khatoon, S., Khan, M. J., Abu, J., & Naeem, A. (2025). Advancements and limitations in traditional anti-cancer therapies: a comprehensive review of surgery, chemotherapy, radiation therapy, and hormonal therapy. *Discover Oncology*, 16(1), 607. <https://doi.org/10.1007/S12672-025-02198-8>
- Zangeneh, M. M., Ghaneialvar, H., Akbaribazm, M., Ghanimatdan, M., Abbasi, N., Goorani, S., Pirabbasi, E., & Zangeneh, A. (2019). Novel synthesis of Falcaria vulgaris leaf extract conjugated copper nanoparticles with potent cytotoxicity, antioxidant, antifungal, antibacterial, and cutaneous wound healing activities under in vitro and in vivo condition. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 197, 111556. <https://doi.org/10.1016/J.JPHOTOBIOL.2019.111556>
- Zugazagoitia, J., Guedes, C., Ponce, S., Ferrer, I., Molina-Pinelo, S., & Paz-Ares, L. (2016). Current Challenges in Cancer Treatment. *Clinical Therapeutics*, 38(7), 1551-1566. <https://doi.org/10.1016/J.CLINTHERA.2016.03.026>