



**T.C.
GÜMÜŞHANE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**YEŞİL SENTEZ YÖNTEMİYLE ÇİNKO NANOPARTİKÜLLERİN
MİKROSİSTEMLERDE ÜRETİMİ ve KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Melike SEFAOĞLU

HAZİRAN 2020

GÜMÜŞHANE

**T.C.
GÜMÜŞHANE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

BİYOTEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

**YEŞİL SENTEZ YÖNTEMİYLE ÇİNKO NANOPARTİKÜLLERİN
MİKROSİSTEMLERDE ÜRETİMİ ve KARAKTERİZASYONU**

Yüksek Lisans Tezi

Melike SEFAOĞLU

**Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoteknoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Programında Kabul Edilen Tezdir.**

**Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 29.06.2020
Tezin Sözlü Savunma Tarihi : 16.07.2020**

HAZİRAN 2020

TEZ BEYANNAMESİ

Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilim Dalı'nda, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlamış olduğum “**Yeşil Sentez Yöntemiyle Çinko Nanopartiküllerin Mikrosistemlerde Üretimi ve Karakterizasyonu**” isimli tez çalışmasında; bütün bilgi ve belgeleri genel akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel ve yazılı bütün bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğumu, başka kaynaklardan yararlandığım bilgileri metin ve kaynaklarda eksiksiz olarak gösterdiğimi, çalışma süresince bilimsel araştırma ve etik kurallara uygun olarak davrandığımı ve aksi durumda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim. 29/06/2020.

Melike SEFAOĞLU

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YEŞİL SENTEZ YÖNTEMİYLE ÇİNKO NANOPARTİKÜLLERİN MİKROSİSTEMLERDE ÜRETİMİ ve KARAKTERİZASYONU

Melike SEFAOĞLU

Gümüşhane Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoteknoloji Anabilim Dalı

Danışman: Dr.Öğr.ÜyesiŞeref AKAY
2020, 61 sayfa

Nanoteknoloji son zamanlarda hızla gelişen bir araştırma alanıdır ve nanopartiküllerin üretimi için biyolojik malzemelerin kullanımını sağlayan yeni bir yöntem olarak görülmektedir. Birçok farklı alan ve amaç için üretilebilen nanopartiküller (NP); nanometreden milimetrenin binde biri kadar değişen boyutlara sahiptirler. Bu küçük partiküller, temas halinde olduğu herhangi bir malzemenin performansını küçük boyutu, yönü, fiziksel özellikleri nedeniyle değiştirebilmektedir. Bu partiküller farklı kimyasal, fiziksel ve biyolojik yaklaşımlarla kolayca hazırlanabilir. Ancak yöntemler arasında biyolojik yaklaşım, basit olması ve çevre dostu koşulları nedeniyle en umut verici yaklaşımdır. Biyolojik yaklaşım ile nanoparçacık üretimi, yüksek sıcaklık, asidik / bazik koşullar ve tehlikeli kimyasallar gerektirmez. Bu nedenle, bu yöntemler “yeşil sentez” olarak adlandırılmaktadır.

Bu çalışmada temel amaç mikrosistemler ve yeşil sentez yöntemlerini birleştirilerek metal nanopartiküllerin üretimi ve karakterizasyonu gerçekleştirmektir. Bu amaçla ilk adımda mikrosistemlerin tasarımı ve fabrikasyonu 3B yazıcı destekli soft litografi teknikleri kullanılmıştır. İkinci adımda kırmızı lahana (*Brassica oleracea var. capitata f. rubra*) ekstralarında bulunan flavonoidler ve terpenoidler gibi moleküllerin indirgeyici özellikleri ile çinko nanopartikülleri sentezi gerçekleştirilmiştir.

Bitki ekstraktı, Çinko oranı, Çinko çözeltisi derişimi, mikroplatform akış hızları ve akış hızları oranı ve sıcaklık gibi farklı parametreler denenerek en uygun üretim koşulları belirlenmiştir. Elde edilen nanopartiküllerin boyutsal karakterizasyonu sonunda dağıtma fazı olarak Çinko nitratın kullanıldığı ve akış hızları oranının 1:2 olduğu koşullarda en düşük (718 nm) boyutlu ve nispeten homojen partiküller üretilmiştir. Bu koşullar altında üretilen nanopartiküllerin aynı zamanda antimikrobiyal aktivitesine bakılmıştır. Sonuçlar, bitkisel kara lahana bileşenlerin metal nanopartiküllerin yeşil sentez yoluyla üretilbileceğini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: Çinko, Kırmızı lahana, Nanopartikül, Nanoteknoloji, Yeşil sentez

ABSTRACT

MS THESIS

PRODUCTION AND CHARACTERIZATION OF ZINC NANOPARTICLES IN MICROSYSTEMS BY GREEN SYNTHESIS METHOD

Melike SEFAOĞLU

Gümüşhane University
The Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biotechnology

Supervisor: Assistant Prof. Şeref AKAY
2020, 61 pages

Nanotechnology is a rapidly developing field of research recently and has been seen a new method that enables the use of biological materials for the production of nanoparticles. Nanoparticles (NP), which can be produced for many different fields and purposes; are at the size vary from nanometers to a thousandth of a milimeters. These tiny particles can change the performance of any material which they are contacted because of their small size, direction, and physical properties. These particles can be simply prepared by different approaches such as chemical, physical and biological methods. However, the biological approach is the most promising approach among other methods due to simplicity and environmentally friendly conditions. The production of nanoparticle by means of biological approach does not require any high temperature, asidic/basic conditions and hazardous chemicals. Therefore, this method named as “green synthesis”.

The main purpose of this study is to produce and characterize metal nanoparticles by combining microsystems and green synthesis methods. For this purpose, in the first step, 3D printer supported soft lithography techniques were used for the design and fabrication of microsystems. In the second step, zinc nanoparticles synthesis was carried out by the reducing effects of molecules such as flavonoids and terpenoids in red cabbage (*Brassica oleracea var. capitata f. Rubra*) extracts.

The synthesis of nanoparticles achieved by trying different parameters such as; extract, Zinc ratio, Zinc solution concentration, flow rates and flow rates ratio in the microplatform and, temperature. At the end of the particle size characterization of the produced nanoparticles, the lowest (718 nm) sized and relatively homogeneous particles were produced under the conditions where Zinc nitrate was used as the dispersing phase and the flow rate ratio was 1:2. The antimicrobial activity of produced nanoparticles under these conditions was also investigated. The results showed that the herbal red cabbage components can be used for by green synthesis of metal nanoparticles.

In this study, it was aimed to synthesize zinc nanoparticles by reducing effects of metabolites such as flavonoids and terpenoids found in the extract of the red cabbage (*Brassica oleracea var. capitata f. Rubra*), which is an endemic medicinal plant. The synthesis of nanoparticles was carried out by trying different parameters such as extract, Zinc ratio, Zinc solution concentration and flow rates and flow rates ratio in the microplatform and temperature. The most suitable production conditions were determined after the structural characterization of obtained nanoparticles. The antimicrobial activity of nanoparticles which is produced at optimized conditions was also investigated.

Keywords: Zinc, Red cabbage, Nano particle, Nano technology, Green synthesis

TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi olarak hazırlanmıştır. Çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Sayın danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Şeref AKAY'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yardımlarından ve katkılarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Azer ÖZAD DÜZGÜN ve Dr. Öğr. Üyesi Oğuz Yunus SARIBIYIK 'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma kapsamında maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme, tezimde yazım şekilleri ve düzenleme konusunda yardımlarını eksik etmeyen kıymetli arkadaşlarım Zübeyde ŞAHİN ve Hasret ÖZDİLEK'e teşekkür ederim.

Melike SEFAOĞLU
Gümüşhane, 2020

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
TEŞEKKÜR	VIII
İÇİNDEKİLER	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	XI
TABLolar DİZİNİ	XII
SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	XIII
1. GİRİŞ	1
2. NANOPARTİKÜLLER.....	4
2.1. Nanopartikül Tipleri.....	4
2.1.1. Metalik Nanopartiküller	4
2.1.2. Polimerik Nanopartiküller	7
2.1.3. Quantum Noktalar (Quantum Dots)	9
2.2. Nanopartiküllerin Uygulama Alanları	10
2.2.1. İlaç Endüstrisi	10
2.2.2. Nanopartiküllerin Biyomedikal Uygulamaları	11
2.3. Nanopartiküllerin Üretim Yöntemleri.....	14
2.3.1. Yukarıdan Aşağıya Yaklaşım.....	14
2.3.2. Aşağıdan Yukarıya (bottom-up) Yaklaşımı	15
2.3.3. Kimyasal Buhar Yoğunlaştırma Yöntemi	16
2.3.4. Hidrojen Redüksiyonu Yöntemi	16
2.3.5. Yeşil Sentez	17
3. MİKROSİSTEMLER	19
3.1. Geleneksel Mikroakışkan Cihazların İmalatı	20
3.1.1. 3B Yazıcı Teknolojileri.....	22
3.2. Mikrosistemlerde Nanopartikül Üretimi	23
4. BİTKİSEL EKSTRAKTLAR	25
4.1. Kırmızı Lahana	25
4.2. Kırmızı Lahananın Antimikrobiyal Etkisi	26
5. MATERYAL VE METOD	27

5.1.	Kimyasalar ve Materyaller	27
5.2.	Bitkisel Materyallerin Hazırlanması ve Ekstraksiyonu	27
5.3.	Mikroakışkan Çiplerin Tasarımı.....	28
5.3.1.	Mikroakışkan Çiplerin Üretimi	29
5.3.2.	Mikroçiplerin Kullanılması İçin Housing Geliştirilmesi	29
5.3.3.	Ev Yapımı MikroAkış Sistemi Tasarımı	30
5.4.	Çinko Nanopartiküllerin Sentezi	31
5.5.	Çinko Nanopartiküllerin Boyut Dağılım Analizi	33
5.6.	Çinko Nanopartiküllerin Yapısal Karakterizasyonu	34
5.7.	Çinko Nanopartiküllerin Anmikrobiyal aktivitelerini test edilmesi	34
6.	BULGULAR VE TARTIŞMA.....	35
6.1.	Mikroçiplerin Tasarımı, Üretimi ve Test Edilmesi.....	35
6.2.	Mikroçiplerde Nanopartiküllerin Sentezi ve Boyut Analizi	36
6.3.	Ev yapımı Mikroakış sisteminde nanopartiküllerin sentezi ve Boyut analizi	39
6.4.	Çinko Nanopartiküllerin Yapısal Karakterizasyonu	46
6.5.	Çinko Nanopartiküllerin Antimikrobiyal Aktivitesinin Belirlenmesi	48
7.	SONUÇ VE ÖNERİLER	50
8.	KAYNAKLAR	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Kararlı ve yüksek verimli biyolojik nanopartiküllerin üretim şeması.....	6
Şekil 2.2. Biyobozunur nanoparçacık türleri... ..	9
Şekil 3.1. Mikroakışkan ekipmanın üretiminde kullanılan litografi ve yumuşak litografi işlemleri.....	21
Şekil 5.1. Mikroçiplerin CAD tasarımı; A; 2 giriş ve 1 çıkışlı Mikroçip; B; 3 giriş ve 1 çıkıştan oluşan T ; C; 3 giriş ve 1 çıkıştan oluşan Y; D; 3 giriş ve 1 çıkıştan oluşan L.....	28
Şekil 5.2. Pleksiglass levhaları ile sıkıştırılarak çalıştırılan mikroçip	30
Şekil 5.3. Ev yapımı Mikroakış Sistemi.....	31
Şekil 6.1. Geçici olarak yapıştırılan mikroçiplerin test edilmesi.....	36
Şekil 6.2. M15 örneğine ait boyut analizi sonuçları	38
Şekil 6.3. M16 örneğine ait boyut dağılım analizi sonuçları.....	38
Şekil 6.4. M17 örneğine ait boyut dağılım analiz sonuçları.....	39
Şekil 6.5. IS1 örneğine ait boyut dağılım analizi sonuçları.....	40
Şekil 6.6. IS2 örneğine ait boyut dağılım analizi sonuçları.....	41
Şekil 6.7. IS3 örneğine ait boyut dağılım analizi sonuçları.....	41
Şekil 6.8. IS4 örneğine ait boyut dağılım analizi sonuçları.....	42
Şekil 6.9. IS27 örneğine ait boyut dağılım analizi sonuçları.....	43
Şekil 6.10. IS28 örneğine ait boyut dağılım analizi sonuçları.....	44
Şekil 6.11. IS1 örneğine ait dalga boyu spektrumu	45
Şekil 6.12. IS2 örneğine ait dalga boyu spektrumu	45
Şekil 6.13. IS4 örneğine ait dalga boyu spektrumu	46
Şekil 6.14. Mikroçiplerde (A) ve” mikroakış sisteminde (B) elde edilen partiküllerin boyut dağılımı.....	46
Şekil 6.15. Çinko nanopartiküllerin SEM-EDX görüntüleri.....	47
Şekil 6.16. Kırmızılahana Çinko nanopartiküllerin antimikrobiyal aktivitesi. A; S. Aureus, B; P.aeruginosa, C; E.coli, D; B.Subtilis	48

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1. Gümüş nanopartikül sentezi için kullanılan çeşitli bitki türleri	18
Tablo 5.1. 3B ile üretilen mikroçiplerde yapılan deneme koşulları	32
Tablo 5.2. Ev yapımı Mikroakış sistemi ile gerçekleştirilen deneme koşulları	33

SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ

3D	: Üç boyutlu baskı
ACN	: Antosiyanin
CAD	: Bilgisayar destekli çizim
CVC	: Kimyasal buhar konsantrasyon
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EG	: Etilen glikol
KL	: Kırmızı lahana
LOC	: Lab-on-chip
MEMS	: Mikro elektro mekanik sistem
NaOH	: Sodyum Hidroksit
NP	: Nanopartikül
PDMS	: Polidimetilsiloksan
PGA	: Poliglikolik asit
PLA	: Polilaktik asit
PLGA	: Poli(d,l-laktik-ko-glikolik asit
PVA	: Polivinil alkol
QD	: Kuantum noktalar
SEM	: Taramalı elektron mikroskobu
TEM	: Transmisyon Elektron Mikroskobu
UV	: Ultra viyole ışını
XRD	: X-ışığı kırınım yöntemi
Zn(NO ₃) ₂	: Çinko Nitrat
ZnO NP	: Çinko nanopartikül
Zno	: Çinko oksit

1. GİRİŞ

Nanoteknoloji, 1 ila 100 nanometre arasında değişen malzemelerin işlenmesini, ölçülmesini, tasarlanmasını, modellenmesini ve düzenlenmesini sağlayan bir disiplindir. Teknik olarak, bu, maddeyi atomik ve moleküler düzeyde veya tamamen yeni fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerde geliştirmeyi amaçlayan ve hızla gelişen bir alandır. Nano atomlar oluşturmak için 1000 atom bir araya gelmektedir (Çıracı, 2005). Nanoteknoloji, 100 nm'den az biyolojik ve biyolojik olmayan yapıların karakterize edilmesine, yapılandırılmasına ve işlenmesine odaklanmış bir teknolojidir. "Nano" kelimesi, fiziksel boyutun milyarda biri anlamına gelir. Nanometre, metrenin milyarda birine eşit bir uzunluk birimidir. Nanoda sadece 2-3 atom yan yana dizilebilir. Nano ölçekte nesneler oluşturmak için yaklaşık 100-1000 atom bir araya gelmektedir (Çıracı, 2005).

1959'da Nobel Ödülü sahibi Richard Feynman "En altta yeterli alan var" konuşması nanoteknoloji hareketinin başlangıcı sayılmaktadır. Nanoteknolojiye artan ilginin ana nedeni, nanoteknoloji araştırmalarının fizik, elektronik, iletişim, enerji üretimi, tekstil, ilaç, gıda vb. tüm disiplinlerde en popüler araştırma disiplinlerinden biri olmasıdır. Malzemelerin tamamlanması hakkında temel bilgi eksikliği, nanoteknolojinin yeni uygulamalarının beklentilerinin geniş olması ve endüstriyel prototiplerin ticari ölçeğini elde ederek elde edilen yüksek karlılık olarak değerlendirilmesidir (Beykaya ve Çağlar, 2015). Nanoteknoloji ilk kez 1974 yılında Norio Taniguchi tarafından "hassasiyeti artırmak için mevcut teknolojinin azaltılmasına dayanan bir teknoloji" olarak tanımlanmıştır (Ramsden, 2005).

Nanoteknolojinin diğer disiplinlerden farklı olan en önemli özelliği, nano boyutlu malzemelerin yüzey / hacim oranındaki artıştır (tüm malzemelere kıyasla, yüzeydeki atom oranındaki artış). Bu şekilde, malzeme özelliklerinde büyük değişiklikler elde edilebilir. Örneğin, genellikle sarı olan altın, nano ölçekli kırmızı ve mavi olarak görünebilir. 1981 ve 1985 yılında nanoölçekli atom ve molekülleri ve atomik kuvvet mikroskopunu incelemek için "taramalı tünel mikroskoplarının" geliştirilmesi ile nanoteknoloji hızla gelişmeye başlamıştır (Drexler, 1986).

1999'da ABD' Bill Clinton hükümeti, nanoteknoloji alanındaki araştırma, geliştirme ve ticarileştirme faaliyetlerinin hızını artıran ilk resmi plan olan 'Ulusal Nanoteknoloji Planı'nı başlatmıştır. 2001 yılında Avrupa Birliği nanoteknoloji araştırmalarını Çerçeve

Planın öncelikli bir alanı olarak listelemiştir. Japonya, Tayvan, Singapur, Çin, İsrail ve İsviçre benzer planları başlatmış ve 21. yüzyılda ilk küresel teknoloji yarışmasında lider konumlarını koruma çabalarını artırmışlardır.

Nanoteknoloji araştırmaları sayesinde, önümüzdeki birkaç yıl içinde süper bilgisayarlı bir mikroskop altında gözlemlenebilen nanopartiküller etrafımızdaki birçok aygıtta kullanılabilir. DVD'ler milyonlarca film çekebilir, Nanorobotlar, insan vücudundaki hastalıklı dokuları keşfedip iyileştirebilir ve ek nanohafıza yoluyla insan beyninin yeteneklerini artırabilir (Prasanna, 2007). Hali hazırda piyasada bulunan nanoteknoloji ürünlerine örnek olarak, antibakteriyel ve kokusuz tekstil ürünleri, çizilmez otomotiv kaplamaları, şeffaf koruyucu güneş kremleri ve kendi kendini temizleyen camlargoisterilebilir (Miller, 2008). Bu gelişmeler nanoteknoloji ürünlerinin hayatımızda daha fazla yer kaplayacağını göstermektedir.

Nanoteknoloji ve görüntüleme yetenekleri ile elektronik nanoçipler geliştirilmiştir.İlaç endüstrisini, antibakteriyel ajanları, kozmetik ürünlerini ve diğer birçok alanı güçlendirmek için araştırmalar devam etmektedir. Nanoteknolojide en çok çalışılan konulardan biri nanoparçacıklardır.

Nanoparçacıklar genellikle 100 nm'nin altındaki tozlardır ve nanometre boyutunda çok ince parçacıklar halinde düzenlenmiştir. Nanoparçacıkların tanımı alan, malzeme ve uygulamaya göre değişir. Fiziksel özellikleri büyük ölçüde değişen katı malzemeler için, 10-20 nm'den küçük parçacıklar olarak kabul edilir. Benzer şekilde, 1 nm ila 1 mikron arasındaki parçacıklara da nanopartiküller denir. Çeşitli durumlarda, aynı zamanda 1-100 nm aralığında parçacıklar olarak da adlandırılırlar, ancak burada bahsedilen parçacıklar mikron altı seviyesinin altındadır (Aslani, 2012). Temel malzeme biliminden biyomedikal uygulamalara kadar nanopartiküllerin birçok alanda kullanıldığı bilinmektedir. Analitik amaçlar için sensör uygulamaları, özellikle optik özelliklerinden faydalanılarak sıkça kullanılmaktadır. Protein, metal, DNA ve virüs analizi, nanopartiküller kullanılarak sensör üretimi gerçekleştirilmektedir. Gıda ve deniz ürünlerinde bakteri tespiti, nanoparçacıklardan ve fonksiyonel yüzeylerden Raman sinyalleri alınması gibi uygulamalarda da nanopartiküller kullanılmıştır.

Nanoparçacıklar, metal, metal oksitler, silikatlar, oksit olmayan seramikler, polimerler, organikler, karbon ve biyomoleküller gibi çeşitli yaygın kimyasal yapılardan üretilmektedir (Xu vd., 2006).

Nanoteknolojideki en hızlı ve en heyecan verici gelişmelerden biri, biyoloji araştırmalarında kuantum noktalarının kullanılmasıdır. Kuantum noktaları (QD'ler) yapıda serbest elektron bulunduran küçük damlacıklar olarak kabul edilir. Boyutları nanometre ile milimetrenin binde biri arasında değişebilen yarı iletken malzemelerdir. Şekil, boyut ve elektron sayıları büyük bir dikkatle oluşturulabilir. Bir elektronla başlayan ve binlerce elektron taşıyan kuantum noktaları oluşturulabilmektedir. Hassas lazer teknolojisi, biyolojik analiz ve kuantum seçilmiş dalga boylarında çalışan bilgisayarlar için kullanılabileceği ve uzun vadede gelecekteki teknoloji haline gelmesi beklenmektedir (Katırcıoğlu, 2012).

Son yıllarda ucuz, verimli ve çevreye duyarlı “yeşil” üretim olarak bilinen biyosentez diğer yöntemlere bir alternatif haline gelmiştir (Makarov vd., 2014). Özellikleri; basit, uygun maliyetli, yüksek verimlilik ve çevre dostu olmasıdır. Nanoparçacık sentez stratejisi, toksik kimyasalların kullanımını ve istenmeyen toksik veya toksik ürünlerin oluşumunu ortadan kaldırmak için yeşil kimya yöntemlerini ön plana çıkarmaktadır (Chintamani vd., 2018). Yeşil sentez hem ekonomik hem de çevre dostu olmasının yanında ölçek büyütmelelere de uygulanabilen bir yöntemdir. Kimyasal ve fiziksel yöntemlerde başvuru alan yüksek basınç, yüksek sıcaklık ve toksik kimyasalların Yeşil sentez yöntemlerinde kullanılması da bir avantajdır (Panigrahi, 2013). Yeşil sentez yöntemleri ile sentezlenen nanoparçacıklar, kimyasal olarak sentezlenmiş nanoparçacıklara göre daha etkili biyomedikal aktivite göstermektedir. Son on yılda, inorganik metal oksitler yaygın olarak antioksidanlar, antibakteriyel ajanlar, antifungal ajanlar ve antikanser ajanlar olarak ortaya çıkmıştır. Ayrıca, özel hedefleme ve toksisitesi nedeniyle, metal oksit nanoparçacıkları kişiselleştirilmiş tıp alanında kullanılabilmektedir. Nano ölçekli metal oksitlerin uygulama alanında Çinko Oksit (ZnO) nanopartiküller, benzersiz optik, elektronik ve tıbbi özellikleri nedeniyle biyotıp alanında umut verici bir malzeme olarak gösterilmektedir.

2. NANOPARTİKÜLLER

Nanoparçacıklar genellikle 100 nm'nin altındaki tozlardır ve nanometre boyutunda çok ince parçacıklar halinde düzenlenmiştir. Nanoparçacıkların tanımı alan, malzeme ve uygulamaya göre değişir. Fiziksel özellikleri büyük ölçüde değişen katı malzemeler için, 10-20 nm'den küçük parçacıklar olarak kabul edilmekle beraber farklı uygulamalarda 1nm-1 um aralığında parçacıklarda nanopartikül olarak değerlendirilmektedir (Aslani, 2012). Temel malzeme biliminden biyomedikal uygulamalara kadar nanopartiküllerin birçok alanda kullanıldığı bulunmuştur. Analitik amaçlar için sensör uygulamalarında, özellikle optik özellikleri nedeniyle sıkça kullanılmaktadır. Protein, metal, DNA ve virüs analizlerinde kullanılan nanopartikül temelli sensörler geliştirilmektedir.

Bu parçacıkların sentezi için farklı kimyasal ve fiziksel yöntemler kullanır. Bu yöntemlerle elde edilen birçok partikülde toksik kimyasallar kullanılmaktadır. Bu nedenle, elde edilen parçacıklar toksiktir. Kimyasal ve fiziksel yöntemlerin beraberinde getirdiği toksik etkileri azaltmak için parçacıkların biyolojik yöntemler kullanılarak sentezlenmesi son yıllarda ilgi çeken bir yöntemdir (Derman, 2012). Bu yeni yöntem bitki, bakteri, mantar, maya, alg, virüs vb. canlı organizmaların nanopartikül sentezine dahil edilmesini kapsamaktadır. Yeşil kimyaya ve diğer biyolojik süreçlere artan ilgi bilim adamlarını basit, maliyeti az ve çevre dostu nanopartikül sentez yöntemleri geliştirmeye teşvik etmiştir.

2.1. Nanopartikül Tipleri

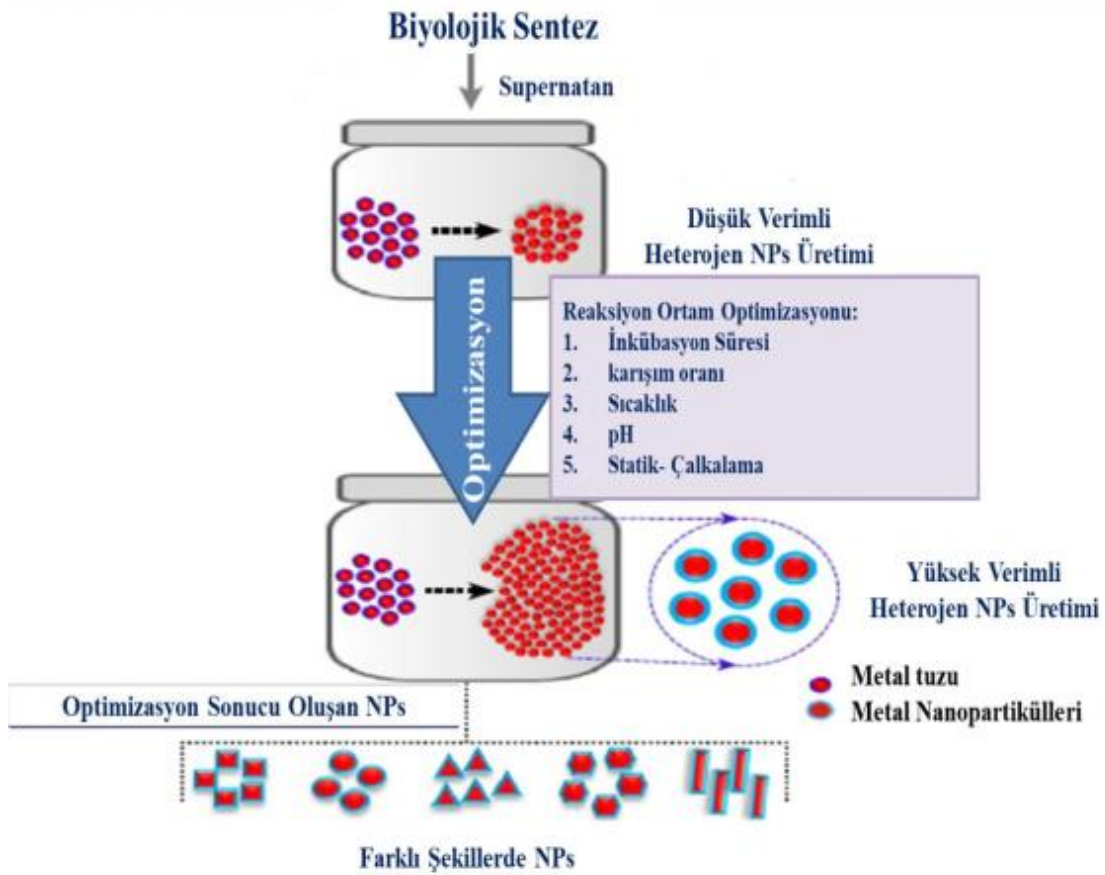
2.1.1. Metalik Nanopartiküller

Metal oksitler, mikroelektronik devreler, sensörler, piezoelektrik cihazlar, yakıt hücreleri, yüzey pasifleştirme kaplamaları ve korozyon katalizörleri gibi malzemelerin biliminde çok önemli bir rol oynamaktadır. Metal oksitler çevresel kirleticiler için emici olarak da kullanılır. Nispeten kısa sürede büyük miktarlarda metal nanopartiküllerin sentezlenmesi için çeşitli fiziksel ve kimyasal prosedürler kullanılmaktadır. Kimyasal yöntemler, toksik kimyasalların yüksek miktarda kullanımı nedeniyle tıbbi uygulamalarda olumsuz bir etkiye sahip olabilmektedir (Jain vd., 2009). Günümüzde, basit olması, çevre dostu olması ve geniş biyoaktiviteleri nedeniyle, bitki aracılı nanoparçacık biyosentezi giderek önem kazanmaktadır (Saxenavd., 2010).

Nanokristal boyutunda (100 nm'den küçük) kontrol edilen nanomalzemeler, geniş yüzey alanları ve atomik boyutlara ayrıldıklarında değerlikleri ve iletim bantları nedeniyle daha yüksek atom benzeri davranışlar gösterebilirler (Dijken vd., 2000).

Örneğin, su nanoteknolojisi çevresel uygulamalarında, ucuz ortak doğal öncülerden türetilen demir nanoparçacıkları, ağır metal tedavisi veya dezenfeksiyon için bir seçenek olabilir. Bazı reaksiyon mekanizmalarını ortaya çıkarmak ve daha doğru sonuçlar elde etmek için sistematik araştırmalara da ihtiyaç vardır. Örneğin, Ag^+ 'nın Ag^0 ve gümüş nanopartiküllerine indirgenmesinin dezenfeksiyon etkisi ile ilgili çeşitli teoriler vardır. (Kharissova, 2013). Gümüş nanoparçacıkların uygulama alanları tarım, tekstil endüstrisi, kozmetik, gıda endüstrisinin yanı sıra biyosensörler, kimyasal reaksiyonlardaki katalizörler, optik reseptörler, antibakteriyel ajanlar, koruyucular ve tıbbi cihazların su dezenfeksiyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır (Umaz, 2019).

Son zamanlarda, yara pansumanları ve biyosidal özelliklere sahip uygulamaları nedeniyle bakır nanoparçacıkları (Cu-NP'ler), bilim adamlarından büyük ilgi gören modern kullanımlar (gaz sensörleri, katalitik süreçler, yüksek sıcaklık süper iletkenleri ve güneş pilleri gibi) potansiyeline sahiptir. Metal nanopartiküller en cesaret verici ve olağanüstü biyomedikal operatörleridir. Metal NP'ler arasında gümüş, alüminyum, altın, çinko, platin, titanyum, paladyum, demir ve bakır yaygın olarak kullanılmaktadır. 16. yüzyılda bile, altın nanoparçacıkları tedavi ve yeniden renklendirme için kullanıldığından, çevre dostu prosedürlerin diğer organik yöntemlerle genişletilmesi gerekmektedir (Rafique vd., 2017).



Şekil 2.1. Kararlı ve yüksek verimli biyolojik nanopartiküllerin üretim şeması (Pereiravd., 2015).

ZnO nanoparçacıkları, güneş pilleri, ultraviyole ışık yayan cihazlar, gaz sensörleri, fotokatalizörler, ilaç ve kozmetik endüstrileri gibi birçok endüstriyel alanda yaygın olarak kullanılmaktadır (Deng vd., 2008). Ek olarak, metal nanoparçacıklar, ultraviyole görünür bölgede yüzey plazmon rezonans emilimine sahiptir. Biyomedikal uygulamalarda güneş kremi ve birçok cilt ile toksik olmayan ve kendi kendini temizleyen (Yadav vd., 2006) antibakteriyel ajan, dermatoloji ve UV uyumluluğu ile bloke edici ajan olarak kullanılmaktadır (Deepti ve Pradeep, 2009).

2.1.2. Polimerik Nanopartiküller

Popartiküller, nanosferler veya nanokapsüller olarak adlandırılan hazırlama yöntemine bağlı olarak boyutu 10-1000 nm arasında değişen doğal veya sentetik polimerlerle yapılan matris sistemleridir (Şekil 2.2) (Özcan, 2008; Rao ve Geckler 2011). Biyobozunur ve biyouyumlu polimerlerden (polilaktik asit (PLA), poliglikolik asit (PGA) veya bunların kopolimerlerinden, poli (d, l-laktik asit-glikolik asit) (PLGA) yapılmış nanoparçacıklar bir ilaç dağıtım sistemleri olarak kullanılmaktadır (Cohen-Sela vd.,2009). Son yıllarda nanoparçacık sistemlerinin nanoteknoloji, tıp ve biyoteknoloji alanındaki araştırma ve uygulama sayısı önemli ölçüde artmıştır (Chan, 2006; Çırpanlı, 2009). Tıbbi uygulamalarda, ilaçlar, genler ve antijenler için taşıyıcı olarak kullanılması, in vitro / in vivo teşhis uygulamaları, diyet takviyeleri, iyileştirilmiş biyouyumlu maddelerin üretimi gibi konuları kapsamaktadır (Kreuter, 2004; Çırpanlı, 2009; Kunzmann vd., 2011).

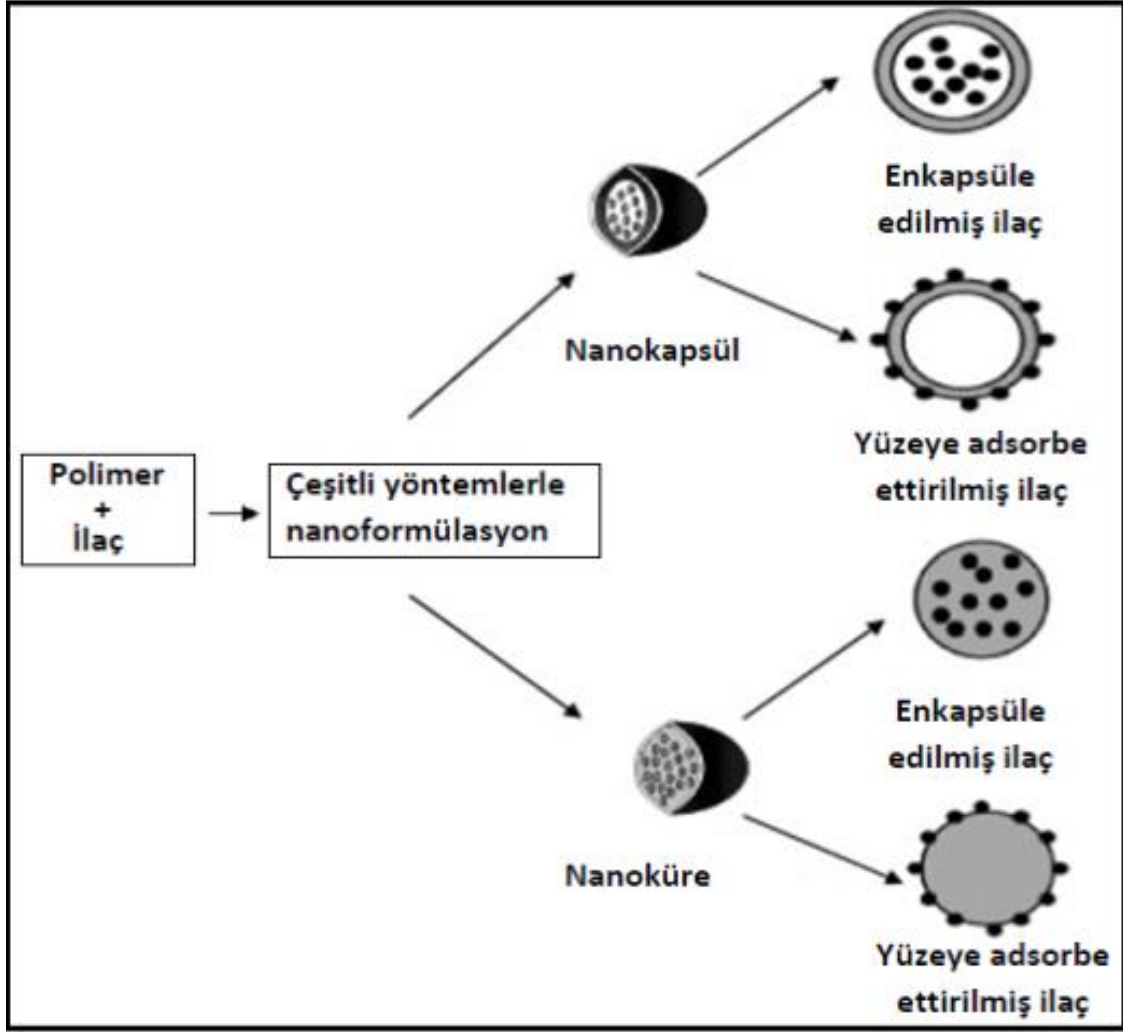
Doğal veya sentetik polimerler kullanılarak elde edilen nanoparçacıkların proteinleri, peptitleri, genleri ve ilaçları hedeflemede temel iki avantajı vardır. Bu özelliklerin ilki, nanoparçacıkların daha küçük bir parçacık boyutuna sahip olmasıdır. Bu nedenle, küçük kılcal damarlardan hücrelere girerler ve hedef bölgedeaktif maddenin birikimini sağlarlar (Öztürk, 2010; Desai vd., 2011; Derma, 2012). İkincisi, nanoparçacıkların hazırlanmasında biyobozunur maddelerin kullanılmasıdır.Biyobozunur malzemeler, hedef dokularda günler hatta haftalar içinde kontrollü aktif madde salımı sağlayabilirler. Ek olarak, nanoparçacıklar; ilaçların / proteinlerin veya peptitlerin stabilitesini arttırırlar (Soppimath vd., 2001).

Polimerik Nanopartiküllerin Diğer Avantajları

- Dezenfekte edilmesi kolaydır,
- Fizyolojik bir ortamda ayrışabilirler ve ayrışma ürünleri toksik değildir,
- Aktif madde yükleme kapasitesi yüksektir, böylece aktif maddenin hücre içindeki dağılımını arttırır,
- Oral uygulamada, nanopartiküller şeklinde uygulanan ilaçlar salımlarını ve biyoyararlanımlarını arttırır,
- Nanopartiküllerin polimer yapısı aktif maddeleri hedefleyebilir, kontrol edebilir ve koruyabilir. Hedef bölgeye enjeksiyondan sonra, aktif maddeyi günlerce hatta haftalarca serbest bırakabilirler. Ek olarak, aktif maddeler nanopartiküllerin

yüzeyine, hedef bölgedeki spesifik moleküler yapıyı tanıyabilen özel ligandlar eklenerek lokalize edilebilir,

- Diğer kolloidal taşıyıcı sistemlerle karşılaştırıldığında, polimer nanoparçacıklar biyolojik sıvılarda daha yüksek stabiliteye sahiptir. Polimer parçacık yapısı katı matriste hapsolmuş aktif maddenin ayrışmasını önler. Bu nedenle, aktif maddenin istenen alana ulaşması olasılığı artar,
- Küçük parçacık boyutu nanopartiküllerin küçük kılcal damarlara nüfuz etmesine ve hücreler tarafından tutulmalarına izin verir. Bu nedenle, istenen aktif madde vücudun hedef bölgesine salınır. Mikropartiküller ile karşılaştırıldığında, hücrelere alımı çok yüksektir,
- Hedef bölgedeki aktif maddelerin salınmasını sağladıklarından, diğer organ ve dokulara karşı sistemik toksisiteyi azaltabilirler,
- Nanoparçacık dispersiyonu; ilacın taşıyıcılarda veya diğer zararlı çözücülerde çözülmeden parenteral olarak uygulanmasına izin verir,
- Üretim teknolojisi genellikle basit ve kolaydır ve nanoparçacıklar, başka saklama koşulları olmadan uzun süre katı dozaj formlarında depolanabilme kabiliyeti gösterirler (Şengel-Türk vd., 2007; Özcan, 2008; Çırpanlı, 2009).



Şekil 2.1. Biyobozunur nanoparçacık türleri (Öztürk, 2010; Kumari vd., 2010; Derman, 2012).

2.1.3. Quantum Noktalar (Quantum Dots)

Nanomalzemeler insan yaşamını ve çevreyi iyileştirmede geniş uygulanabilirliğe sahiptir. Modern bilim 21. yüzyılda kuantum noktalarını keşfetmeye başlamıştır. Kuantum noktalar (QD'ler) inorganik yarı iletkenlerin nanokristalleridir. Boyutlarına bağlı olarak, tüm spektral renklerin ışığını yayabilirler (Drbohlavova vd., 2009; Zhai vd., 2011).

Kuantum noktalar, tek bir elektrondan binlerce elektrona kadar her şeyi içerebilen yapay yük damlalarıdır. Tipik boyutlar nanometreden birkaç mikrona kadar değişir ve boyutları, şekli ve etkileşimi gelişmiş nanofabrikasyon teknikleri kullanılarak hassas bir şekilde kontrol edilebilir. Kuantum noktalarının fiziği, atomik ve nükleer fizikte doğal

olarak bulunan kuantum sistemlerinin davranışıyla birçok benzerliğe sahiptir. Gerçekten de, kuantum noktaları yapay nesneler değil, insanların gerçek atomları veya çekirdekleri incelediği yoğun madde fiziğinde önemli bir eğilim gösterir. Atomlar gibi, kuantum noktalarının enerji seviyeleri elektronların sıkışmasına bağlı olarak ölçülür (Kouwenhoven ve Marcus, 1998).

QD boyutu, spektrumun mavi ucuna yaklaştıkça azalır ve kırmızı uca doğru ilerledikçe artar. Görünür ışığa ek olarak, benzersiz işlevlere de sahiptirler, örneğin, kızılötesi veya ultraviyole spektrumunda bile ayarlanabilirler. Kuantum noktaları biyoteknolojide, özellikle hücre görüntülemeye (Ghasemi vd., 2009) ve etiketlemeye değerli araçlardır. Görüntülemeye kullanılan geleneksel floresan boyalara mükemmel bir alternatif olduğuna inanılmaktadır (Chomoucka vd., 2011; Kumar vd., 2012).

2.2. Nanopartiküllerin Uygulama Alanları

2.2.1. İlaç Endüstrisi

Nanopartiküller, ilaç tasarımı, ilaç dağıtımı, genler ve antijenler, teşhis ve biyoyumlu maddelerin üretimi, tıp alanında küçük bir alanda kullanılabilen ve büyük avantajlara sahip olan küçük parçacıklardır. Nanopartiküllerin uygulama alanlarından biri ilaç dağıtım sistemleri olarak kullanılabilirliği (Kalin, 2014). Bir ilaç verme sistemi olarak, nanoparçacıkları, 10-1000 nm'lik bir partikül büyüklüğü aralığına sahip enkapsüle edilmiş, tutuklanmış veya yüzeyde modifiye edilmiş aktif maddeleri serbest bırakan partiküller olarak tanımlayabiliriz. Nanoparçacıklar uzun süredir çeşitli molekülleri insan vücudunun çeşitli bölgelerine aktarmak için kullanılmaktadır. Nanoparçacık iletim sistemleri için, anahtar hedefler en yüksek verimi sağlamak için parçacık boyutu, yüzey özellikleri ve ilaçların veya aktif bileşenlerin salınmasıdır (Mu ve Feng, 2003).

Son zamanlarda, metal nanoparçacıkların biyomedikal, tarımsal, çevresel ve fizyokimyasal alanlarda çeşitli uygulamaları araştırılmıştır. Örneğin, paklitaksel, metotreksat ve doksorubisin gibi ilaçların spesifik verilmesi için altın nanopartiküller uygulanmıştır (Singh vd., 2016).

Özellikle tıbbi bitkilerde, farmakolojik aktiviteye sahip birçok metabolit vardır. Birçok çalışma bu metabolitlerin sentezlenmiş nanoparçacıklara bağlanarak ve

nanoparçacıklara daha fazla özellik ekleyerek daha etkili hale geldiğini göstermiştir (Sintubin vd., 2012).

Kullanılan malzemelere ve üretim yöntemine bağlı olarak, farklı şekil ve boyutlardaki parçacıklar farklı özelliklere sahiptir. Lipozomlar, katı lipit partikülleri, miseller, dendrimerler, hidrojeller, konjugatlar, vb. bu bağlamda incelenen sistemlerdir (Biswas ve Torchilin, 2013).

İlaç dağıtımının kanser gibi farklı hastalıkların tedavisi için güçlü bir araç olarak ortaya çıkması, nanoteknolojinin getirdiği en büyük gelişmelerden biridir. Nanoparçacık ilaç dağıtımında ana bileşenlerden biridir. Bazı çalışmalar ZnO'yu çeşitli hastalıklarda ilaç dağıtımı için kullanmıştır. Bir çalışmada ZnO kuantum noktalarını, Doksorubisin ile HeLa hücrelerini tanımak amacıyla bir ilaç verme sistemi olarak kullanmışlardır (Özçelik, 2014). ZnO nanopartiküllerinin kitosan ile kapsüllenmesinin nedeni, nanomalzemelerin stabilitesini arttırmaktır. Sonuçları, ilaç verme sisteminin kanser hücrelerini tanımlamak için etkili bir yapı olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

2.2.2. Nanopartiküllerin Biyomedikal Uygulamaları

Nanoparçacıkların ve nanomalzemelerin yeni uygulamaları, boyut, dağılım ve morfolojiye dayanan yeni veya geliştirilmiş özellikler nedeniyle hızla gelişmektedir. Sağlık, kozmetik, biyotıp, gıda ve yem, ilaç genlerinin dağıtımı, çevre, sağlık, makine, optik, kimya endüstrisi, elektronik, havacılık ve uzay endüstrisi, enerji bilimi, kataliz, lüminofor, tek elektron transistörler, doğrusal olmayan optik cihazlar ve fotoelektrokimyasal uygulamalar gibi birçok alanda giderek daha fazla etkin hale gelmiştir (Kaviya vd., 2011).

Bahsedilen bu uygulama alanlarında kullanılan nanopartiküller arasında, metalik nanopartiküller umut vaad etmektedir. Çünkü metal iyonları geniş yüzey alanlarından dolayı önemli antibakteriyel özelliklere sahiptir. Bu nedenle, mikroorganizmaların antibiyotiklere karşı artan direnci ve bu dirençli suşların gelişmesi nedeniyle, araştırmacıların dikkatini çekmiştir (Khalil ve Fouad, 2011). Bu yapılar antiseptik yaralara, topikal kremlere, antiseptik spreylere ve biyotıpta kullanılan kumaşlara koruyucu olarak eklenir ve hücre zarlarını parçalayarak mikroorganizmalar üzerinde geniş bir bakterisidal etkiye sahiptir, böylece enzimatik aktivitelerini inhibe ederler (Ahmad vd., 2003).

Nanoparçacıklar (NP'ler), kimyasal olarak sentezlenmiş ürünlerden veya yan ürünlerden biri olan doğal kaynaklardan elde edilebilir (Kaur ve Luthra, 2016). Yüksek yüzey alanı-hacim oranı ve antibakteriyel özellikleri nedeniyle tıp uygulamalarında yer alabilmektedirler (Kaur, 2012).

Nanopartiküllerin benzersiz özellikleri onları elektrokimyasal sensörlerin ve biyosensörlerin tasarımı için çok uygun hale getirir. Örneğin, içme suyunda alg toksinlerini, mikobakterileri ve cıvaları tespit etmek için nanosensörler geliştirilmiştir. Araştırmacılar ayrıca hormonal regülasyonu ve bitki zararlılarını, virüsleri, toprak besin seviyelerini ve stres faktörlerini tespit etmek için nanomalzemeleri kullanan nanosensörler geliştirdiler. Örneğin, oksijen ve oksijen dağılımını tespit etmek için nanosensörler geliştirilmiştir. Ayrıca, piller, polimerler, plastik plazma dalga kılavuzları ve optik hapsedme cihazlarında bakır ve paladyum nanoparçacıkları kullanılmıştır (Singh vd., 2016).

Mikroorganizmaların küçük nano fabrikalar olduğu kanıtlanmıştır ve nanopartiküllerin mikrobiyal sentezi, yeni nanobiyoteknoloji alanında biyoteknoloji, mikrobiyoloji ve nanoteknolojiyi birleştirmiştir. Metal-mikrop etkileşimi, biyo-mineralizasyon ve biyo-ekstraksiyondayaygın olarak kullanılmaktadır, ancak nanobiyoteknoloji hala gelişimin ilk aşamasındadır (Narayanan ve Sakthivel, 2011). Mikrobiyal sentez, sağlık ve nanoteknoloji alanlarında potansiyel uygulamalarında beklentileri geniştir (Fariq vd., 2017). Boyutları, stabilite ve geometrileri gibi birçok faktör biyomedikaldeki nanomalzemelerin potansiyelini etkilemektedir. Küçük NP, emilim mekanizması yoluyla plazma zarına kolayca girer ve biyomedikal alanda kullanışlı olmasını sağlar. Ortam konsantrasyonu, pH, sıcaklık, zaman, basınç, vb. sentez prosedüründe yer alan fiziksel ve kimyasal parametreleri ayarlayarak, örneğin nanoparçacıkların geometrisi ve stabilitesi kontrol edilebilir (Barabadi vd., 2014).

Nanoteknolojideki son gelişmeler, farklı alanlarda kullanılabilen nanoparçacıkların, tellerin ve tüplerin genişlemesine yol açmıştır. Yarı iletkenlerde kuantum boyutu etkisi ve manyetik malzemelerdeki nanopartiküller üzerindeki süpermanyetizma, yeni nesil fotoelektrik, elektronik ve çeşitli kimyasal ve biyokimyasal sensörlerin temeli olarak kabul edilir (Narayanan ve Sakthivel, 2011).

Bununla birlikte, canlı organizmalar ile etkileşimleri normal aktiviteleri bozarak rahatsızlığa ve hastalığa neden olur. Ana soru, mühendislikle yapılmış nanoparçacıkların

(NP) bilinmeyen risklerinin, özellikle sağlık ve evre üzerindeki etkilerinin toplum için yarattıkları faydalardan daha ciddi olup olmadığıdır (Colvin, 2003).

Nanomalzemeler büyük ilgi uyandırıyor, bunun nedeni biyolojik sistemlerle potansiyel etkileşimlerinin olabilmesidir (Alivisatos, 2001). Bu, fizik ve kimya alanındaki en son gelişmelerinden kaynaklanmaktadır. Optik sistemlerin, elektriksel ve manyetik yöntemlerin biyolojik sistemlerin ve organizmaların durumunu saptama yeteneği, biyoloji ve tıpta potansiyel uygulamalara yol açmıştır (Alivisatos, 2004). Bu nedenle NP, floresan veya manyetik moment gibi farklı özelliklere sahip olacak şekilde tasarlanabilir ve bu işlevler biyolojik ve tıbbi uygulamalarda yerel nanopartiküller olarak kullanılabilir. Son yıllarda NP'nin biyomoleküllerle birleştirlmesi, malzeme bilimi ve biyolojik araştırmalara başarıyla uygulanmıştır (Penn vd., 2003).

Nano lekli malzemeler endüstriyel ve biyomedikal uygulamalar için büyük umut vaat etmektedir. Toksikolojik alışmalar nanoparçacıkların sağlık üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceğini göstermiştir, ancak ana neden ve sonuç ilişkisi henüz net değildir. Bu nedenle, nanoparçacıkların canlı hücreler de dahil olmak üzere biyolojik sistemlerle etkileşimi, malzeme bilimi ve biyolojisi alanlarında en acil işbirliği araştırma alanlarından biri haline gelmiştir. Örneğin, altın nanoparçacıkları izleyici olarak kullanılmıştır ve hücre yörüngesi, dökme malzemeye eklenen biyolojik sinyale göre değişir, bu da yine altın parçacıklarının kendilerinin toksik olmadığını göstermektedir. Ek olarak, hücre içi gen regülasyonu için oligonkleotidlerle modifiye edilmiş 13 nm altın partikülleri kullanılmıştır. Yakın tarihli bir raporda, romatoid artrit yanıtı, altın (III) tuzlarının antijen sunumunu azalttığı ve böylece altın ilaçları Otoimmün artrit aktivitesini azalttığı bir anti-enflamatuar / romatizmal romatoid moleküler mekanizma önermiştir (Pan vd., 2007).

Farklı kaynaklardan elde edilen nanopartiküllerin çeşitli fizikokimyasal özellikleri nedeniyle sitotoksisite potansiyelleri incelenmiştir. Journeay ve ark. (2008), suda çözünür rozet nanotüp yapılarının biyolojik olarak esinlenen tasarımları ve kendi kendine birleştirilmiş yapıları nedeniyle düşük pulmoner toksisite sergilediğini göstermiştir. Yaygın olarak kullanılan metal oksit ve karbon nanomalzemeleri üzerine bir incelemede, Landsiedel ve ark. (2010), nanomalzemelerin fiziko-kimyasal karakterizasyonunun ve biyolojik ortamla etkileşimlerinin güvenilir çalışmalar için gerekli olduğunu vurgulamıştır (Arora vd., 2012).

Nanoparçacıkların daha derin nüfuzunu gösteren birçok rapor vardır. Lademann ve diğ. (1999), TiO₂ partiküllerinin insan stratum corneum'dan geçebileceğini ve epidermise

ve hatta dermise ulaşabileceğini göstermiştir. Normal cildin bükülme hareketinin mikrometre boyutundaki floresan boncukların dermise nüfuz etmesini kolaylaştırdığı gösterilmiştir (Tinkle vd., 2003). Oberdorster ve ark. (2005) dermiste çeşitli nanoparçacıkların penetrasyonunu ve lenfatik sistem ve bölgesel lenf yoluyla sistemik vaskülatüre translokasyon olduğunu gösterdiler (Arora vd., 2012).

Son zamanlarda Huang ve ark. (2008), *S.agalactiae* ve *S.aureus*'a karşı olası etkileşimleri araştırmışlardır. Buarştırmalarda , 60-100 nm polivinil alkol (PVA)-ZnO nanopartiküllerinin düşük konsantrasyonlarının, herhangi bir hücre hasarına neden olmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, nanopartiküllerinin konsantrasyonunun 0.016 M'den yüksek olduğunda hücrelerin hasar gördüğünü rapor etmişlerdir (Huang vd., 2008). Heinlaan ve ark. (2008), ZnO nanoparçacıklarının *Vibrio fischeri* ve *Daphnia magna* ve *Thamnocephalus platyurus* üzerindeki toksisitesini incelemişler ve metal oksit nanoparçacıklarının hücreye girmeden hücre zarı hasarına neden olabileceğini göstermişlerdir (Heinlaan vd., 2008).

Gerçek iyonların etkisi altında, çözünmenin neden olduğu ZnO NP'de metal iyonlarının salınmasının, akciğer hücre hattı toksisitesinin nedeni olduğu da gösterilmiştir (Brunner vd., 2006).

2.3. Nanopartiküllerin Üretim Yöntemleri

2.3.1. Yukarıdan Aşağıya Yaklaşım

Yukarıdan aşağıya yönteme dahil edilen yöntemde dökme malzeme, dış mekanik veya kimyasal işlemlerin uyarılması nedeniyle nano ölçeğe indirilen küçük parçalara bölünmesi ilkesine dayanmaktadır. Yukarıdan aşağıya yöntem için kullanılabilecek yöntemlerin en yaygın örnekleri şunlardır: mekanik taşlama ve dağlama. Bu teknolojiler, geleneksel taşlama işlemlerinden daha fazla enerji tükettikleri için yüksek enerjili öğütücüler veya yüksek hızlı öğütücüler olarak da bilinir.

Bu şekilde üretim, mikroskopik seviyeye ulaşmaya kadar daha büyük malzemelerden başlar. Buğdayın kuru toz öğütme yöntemi ve bu nedenle iyileştirilmiş su tutma kapasitesi bu yöntemin iyi bir örneği olabilir (Shibata, 2009). Bir çalışmada, yeşil çay partiküllerinin 1000 nm'ye düşürülmesinin yeşil çayın sindirimini ve emilimini

arttırdığı ve bunun sonucunda oksijeni uzaklaştıran enzimlerin arttığı ve daha bilimsel ifadeyle antioksidan etkisinin arttığı bildirilmiştir (Machado vd., 2013).

2.3.2. Aşağıdan Yukarıya (bottom-up) Yaklaşımı

Bu yöntem, organik veya inorganik yapılar oluşturmak için atomların veya moleküllerin kullanımına dayanır. Karbon nanotüpleri, nanoyapıları bağlamak için biyolojik kuvvetlerin (DNA gibi) kendi kendini birleştirme özellikleri kullanılarak kontrol edilebilmektedir. Bu yöntemin uygulanması, atomik veya moleküler yapıları büyütmek için kimyasal reaksiyonlar kullanılarak parçacıkların oluşumu olarak tanımlanmaktadır. Gaz yoğunlaştırma teknolojisi, aşağıdan yukarıya bir yaklaşım kullanarak nano metalleri ve alaşımlarını üretmek için ilk yöntemdir. Kimyasal buhar kaplama, kimyasal buhar yoğunlaşması, sol jel ve sprej piroliz yöntemleri, yöntemin iyi bilinen diğer üyeleridir (Beykaya ve Çağlar, 2015).

Çözelti ortamında nanopartikülleri sentezlemek için birçok klasik fiziksel ve kimyasal yöntem kullanılmıştır. Günümüzde, ucuz, çevre dostu ve toksik olmayan biyolojik yöntemleri içeren "yeşil nanoteknoloji" ortaya çıkmıştır (Bar vd., 2009). Ayrıca, klasik yöntem içinde çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları elektrokimyasal sentez, ters misel / mikroemülsiyon yöntemi, hidrotermal sentez, sonokimyasal çökeltme ve kimyasal indirgeme gibi tekniklerdir. Bu çalışmaların çoğunda elde edilen nanoyapıların belirli bir boyut ve morfolojiye sahip olması amaçlanmıştır.

Her ne kadar klasik sentez yöntemleri nanoparçacıkları istenen boyut ve morfoloji ile sentezlemek için kullanılabilse de, bu yöntemlerin eksikliklerinden dolayı yeşil nanoteknoloji daha ekonomik, daha basit ve toksik olmayan malzemeleri incelemek için kullanılmıştır.

2.3.3. Kimyasal Buhar Yoğunlaştırma Yöntemi

Kimyasal buhar konsantrasyon yöntemi (CVC) ilk olarak 1994 yılında Almanya'da geliştirilmiştir ve büyük miktarda nanopartikül üretmek için ideal bir yöntemdir (Wang vd., 2003; Beykaya ve Çağlar, 2015). Bu yöntemde, metal oksitler, karbonil bileşikler, klorürler ve hidritler gibi gaz fazına kolayca geçen bileşikler, başlangıç malzemesi olarak kullanılır (Ebin, 2008). CVC yönteminin en büyük avantajı, piyasada bulunan ve farklı kimyasal içerikli hammaddeler nedeniyle, geniş bir kimyasal bileşime sahip hemen hemen her tür malzemenin üretilebilmesidir (Wang vd., 2003). Bu yöntem esas olarak, gaz halinde maddelerin termal ayrışma yoluyla parçacıklara dönüştürülmesine dayanmaktadır. Proses akışı; kısacası gaz akışı, başlangıç malzemelerinin gaz fazına girdiği alana verilir ve buhar, termal ayrışmanın sağlandığı bir reaktör olarak da adlandırılan bir fırına verilir. Taşıyıcı gaz olarak He, Ar veya N₂ gibi inert bir gaz kullanılmasına rağmen, taşıyıcı gaza ek olarak, bileşiği azaltmak için H₂, CO veya CH₄ gibi bir gaz kullanılabilir.

Termal ayrışma nedeniyle oluşan atomik kümeler veya nanopartiküller, fırın çıkışında farklı toz toplama yöntemleri ile toplanabilir. Bunlardan en yaygın olanı, sıvı azotun geçtiği çubuğun kapalı odasında parçacıkların çökmesidir.

2.3.4. Hidrojen Redüksiyonu Yöntemi

Bu, gaz fazını azaltarak metal nanoparçacıkların üretimine ulaşmak için bir yöntemdir. Araştırmada demir grubu metal (Fe, Ni ve Co) nanoparçacıkların özellikle laboratuvar ölçekli sentezde kullanıldığı görülmektedir. Yöntem; parçacık oluşumu, parçacık toplama ve gaz yıkama aşamalarını içerir. Yöntemin birinci aşamasında kullanılan ilk çözelti buharlaştırılır ve taşıyıcı ve / veya indirgeyici gaz ile birlikte önceden ısıtılmış alana ve daha sonra parçacıklar oluşturmak için indirgenmiş sıcak bölgeye taşınır.






Bu işlemde, hidrojen hem indirgeyici ajan hem de taşıyıcı olarak kullanılabilir, fakat azot ve argon gibi inert gazlarda taşıyıcı olarak da kullanılabilir. Reaktanların konsantrasyonu, reaksiyon sıcaklığı, ön ısıtma bölgesinin sıcaklığı ve buhar / partiküllerin fırında kalma süresi, partikül boyutunu, boyut dağılımını ve kristallliği kontrol eden ana faktörlerdir (Suh vd., 2006).

2.3.5. Yeşil Sentez

Nanoparçacıkların üretiminde uzun süre kullanılan geleneksel fiziksel ve kimyasal yöntemlerin istenmeyen özellikleri nedeniyle yeni teknolojilere ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde nanopartikül üretiminde başvurulmuş en yeşil yaklaşımdır. Uygun substratların varlığında bitki ve mantar gibi biyolojik organizmalar tarafından çevre koşullarında istenilen özelliklere sahip olarak üretilebilen son bitki / mikroorganizma aracılı biyosentezdir. Bitkilerde ve mikroorganizmalarda yüksek konsantrasyonda ağır metal ile karşılaşmaları, morfolojilerini, zarlarını, enzimlerini ve DNA'larını etkileyen hasarlar hücrel ölümüne neden olur. Bu olumsuz etkilere rağmen, ağır metallerin toksik konsantrasyonlarına maruz kalan biyolojik organizmalar, enzimatik oksidasyon veya ağır metallerin daha az toksik formlara veya kovalent modifikasyonlara indirgenmesi yoluyla tolerans mekanizması geliştirilmiştir (Bonilla ve Kouznetsov, 2015).

Doğada var olan bu olgu, bilim adamlarına ilham vermiş ve mükemmel tasarlanmış nano ölçekli malzemeler üretmek için doğada var olan materyaller ve biyolojik yapıları kullanmaya başlamışlardır. Nanopartiküllerin sentezinde en çevre dostu teknolojilerden biri olan yeşil sentezdir. Genellikle bitkiler ve mikroorganizmalardan elde edilen organik bileşikler kullanılmaktadır. Bu doğal kaynakların genellikle elde edilmesikolaydır ve doğada bol miktarda bulunuyor olması, büyük miktarda nanoparçacık biyosentezi gerçekleştirilmesini mümkün hale getirmektedir. Nanoparçacık sentezi içinkullanılan çeşitli doğal malzemeler arasında, bitki özlerien iyi adaylar olarak görülmektedir. Bitki özleri kullanılarak elde edilen nanoparçacıklardaha kararlıdır, çeşitli boyutlara ve şekillere sahiptir ve mikroorganizmaların kullanıldığı üretim prosesleri ile kıyaslandığında üretimleri daha hızlıdır (Igwe ve Ejiako, 2018). Bu anlamda literatürde farklı bakır, gümüş ve çinko başta olmak üzere çeşitli metal nanopartiküllerin üretiminde kullanılan çok sayıda bitki ve özütü rapor edilmiştir. Bu bitkilerden bazıları Tablo 2.1'de özetlenmektedir (Mittal vd., 2013).

Tablo 2.1. Gümüş nanopartikül sentezi için kullanılan çeşitli bitki türleri (Mittal vd., 2013).

Bitki Adı	Bitki Resmi
Aleo vera	
Azadirachta indica (ıhlamur)	
Camellia sinensis (çay)	
Jatropha curcas (hint fıstığı)	
Acalypha indica (hint ısırganı)	

Nematollahi (2015) tarafından yapılan bir araştırma, bitkilerin ve bitkisel ürünlerin nanomalzemelerin üretimi için ucuz ve yenilenebilir kaynaklar olduğunu, son yıllarda, bitki ekstraktlarının kullanılmasının fiziksel ve kimyasal yöntemlere bir alternatif haline geldiğini ve sağlık alanında yaygın olarak kullanıldığını göstermektedir (Nematollahi, 2015). Aynı zamanda, biyoyumluluk ve ticari düzeyde üretim kapasiteleri nedeniyle ilaç ve tıbbi uygulamalar başta olmak üzere birçok potansiyel kullanım alanı vardır (Beykaya ve Çağlar, 2015).

3. MİKROSİSTEMLER

Minyatürize edilmiş aygıtların kullanımına, 1970'lerin sonlarında silikon malzeme teknolojisinin ortaya çıkmasıyla üretilen ve mikroeletromekanik sistemler (MEMS) olarak adlandırılan aygıtlar yol açmıştır. Ancak MEMS terimi günümüz mikro teknolojisinin ulaştığı seviyeyi tanımlamak için yetersiz kalmaktadır. Özellikle mikro aygıtların farklı disiplinlerle birleştirilmesi ve çok geniş uygulama alanlarına ulaşması göz önüne alındığında Mikrosistem Teknolojisi (MST) terimi daha uygun bir tanım olmaktadır.

1980'lerin sonunda mikro düzeyde akışkan sensörleri, pompalar ve valflerinde geliştirilerek sisteme entegre edilmesi mikrosistemlerin hızlı ve kayda değer bir şekilde ilerlemesini sağlamıştır. Mikrosistemlerin en bariz avantajı daha iyi performans elde etmek için boyutlandırma faktörünün kullanılmasıdır. Bu faktör, mikrosistemin hacmi ile sınırlandırılan mikro düzeydeki akışkan miktarıyla ilişkilidir. Diğer bileşenlerin büyüklüğü ve aygıt üretiminde kullanılan malzemeden ayrı olarak, örneğin çalışılacağı hacmin minyatürize edilmesi istenen etkiyi oluşturmak için yeterlidir. Bütün sistemin boyutunun minyatürize edilmesi, mikrosistemler için zorunlu olmamakla beraber bazı durumlarda yararlı olmaktadır. Mikrosistemler genellikle minyatürize reaksiyon sistemleri olarak da tanımlanmaktadır. Mikrosistemler çalışma hacminin çok küçük olması verim ve tekrarlanabilirliğin yüksek olmasını sağlamaktadır. Bu nedenle mikrosistemler özellikle kimya ve biyoteknoloji alanları için potansiyel olarak gösterilmektedir. Geleneksel yöntemlerle gerçekleştirilen uygulamalar ile karşılaştırıldığında, yüksek ısı ve kütle değişimlerine olanak tanınması en büyük avantajı olarak ön plana çıkmaktadır. Nanolitre ile mikrolitre aralığında örneklerle çalışılabilmesi, difüzyon kısıtlarını ortadan kaldırarak reaksiyonların daha hızlı bir şekilde gerçekleşmesini sağlar. Yanı sıra, çalışmalarda kullanılan örnek hacimlerini ve atık miktarının azaltılması, başta sıcaklık olmak üzere parametrelerin hassas ve hızlı bir şekilde kontrol altında tutulabilmesi mikrosistemlere fazla odaklanılmasını sağlamıştır. Mikrosistemlerde akış rejiminin laminar akış olması nedeniyle, koşulların kontrol edilmesi ve modellenebilmesi nispeten kolaydır (Akay, 2018).

Bu sistemler, gerekli boyut ve ilaç içeriğine sahip karmaşık ilaç taşıyıcıları üretmeyi mümkün kılarak salım profilini tahmin etmeyi kolaylaştırır. Mikroakışkan sistemler, analitik kimya, farmasötik araştırma, teşhis, kimyasal sentez ve biyolojik test gibi farmasötik ve tıbbi endüstrilerin birçok alanında yaygın olarak kullanılmaktadır

(Matosevic vd., 2011). Mikroakışkan sistemler biyokimyasal analizler başta olmak üzere birçok uygulama alanında kendine yer bulmuştur (Burns vd., 1998; Bernard vd., 2001; Mitchell vd., 2001); (Fu vd., 1999).

Bu cihazlar aynı zamanda küçük toplam / mikro toplam analiz sistemleri (μ TAS) ve çip üstü laboratuvar teknolojisi (LOC) olarak da bilinir (Ho vd., 2015; Lee vd., 2016). Makro ölçekle karşılaştırıldığında, mikro ölçek düşük örnek ve reaktif miktarlarıyla maksimum bilgi elde etmek için karmaşık şemalar kullanmak ve hücrenin mikro çevresini taklit etmek gibi birkaç avantaj sağlar (O'Neill vd., 2014; Ho vd., 2015). Biyomedikal araştırmalarda, mikroakışkanların kullanımı biyokimya, kimya, fizik, biyoloji, immünoassayler, hücre analizi, proteomik ve metabolomikler, ilaç keşfi, patojen tespiti, kanser taraması tanısında, klinik, adli tıp, özellikle doku mühendisliği ve hemşirelik noktalarında yaygın olarak kullanılmaktadır (O'Neill vd., 2014; Rogers vd., 2015).

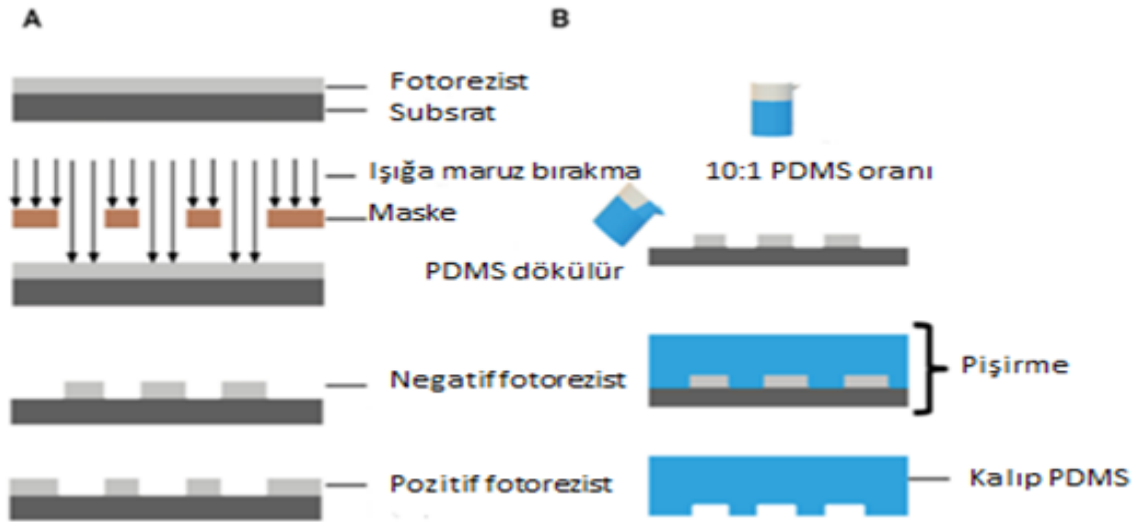
3.1. Geleneksel Mikroakışkan Cihazların İmalatı

Mikroakışkan cihazların fabrikasyonunda birçok temel teknolojiye dayanılarak birlikte sıcak kabartma, mikroişleme ve yumuşak litografi ile hızlı prototipleme gibi geleneksel teknikler kullanılmaktadır (Bhattacharjee vd., 2018). Sıcaklık ve basınç yardımı ile, sıcak kabartma, mikro yapıya sahip bir kalıptan polimer bir substrata dönüştürülür. Bu üretim teknolojisi ısıtma, kabartma, soğutma ve kalıptan çıkarma olmak üzere dört aşamadan oluşur (Peng vd., 2013). Mikroişlem, ince film biriktirme, litografi, dağlama ve yapıştırma aşamalarının temelidir ve ayrı yığınlar, yüzey ve yüksek en boy oranlı mikroişleme ve yumuşak mikroişleme ile sert mikroişlemeye bölünür (Ziaie vd., 2004).

Bununla birlikte, genel olarak, mikroakışkan cihazlar yumuşak litografi ile üretilmektedir. Soft litografi teknikleri, malzeme üzerindeki tasarımın bir kalıptan elde edildiği yöntemdir. Baskı yoluyla elde edilmiş kalıp, fotomaskenin yerine mikrodelenleri oluşturmak için kullanılır. Bu yöntemin en büyük avantajı üretim süresinin çok kısa olmasıdır. Bunun yanı sıra geleneksel litografi tekniklerinin aksine çeşitli polimerler uygulanabilir düşük maliyetli bir yöntemdir. Soft litografi ile mikro aygıtların üretiminde en çok kullanılan polimer Polidimetilsiloksan (PDMS)'dir (Zaouk vd., 2006). Yumuşak litografi için, desen bilgisayar destekli bir tasarım (CAD) programı ile tasarlanır ve bir master elde etmek için kullanılan şeffaf bir polimer kağıda basılır. Master bir mühür veya

desen olarak kullanılır (Xia vd., 1998). Polidimetilsiloksan (PDMS) silikon, elastomer mikroakışkan cihazların prototip tasarımında yaygın olarak kullanılmaktadır, çünkü polimer ucuz, nefes alabilir, optik olarak şeffaf, biyouyumlu ve esnektir (Saggiomo vd., 2015); (Ho vd., 2015).

PDMS tarafından çoğaltılarak kalıplanan mikroakışkan cihazların imalatı Şekil 3.1’de gösterilmiştir. Temiz bir odada, silikon tabaka üzerine bir substrat olarak negatif veya pozitif bir fotorezist kaplanır. Kaplama işleminden sonra ve maskeyi kaplanmış substrat ile hizalamak için mikroyapı deseninin hizalanmasından sonra UV ışığına maruz bırakılır. Maruz kalma süresinin sonunda maske kaplanmış substrattan çıkarılır ve kurlenmiş / kurlenmemiş bir fotorezist geliştirme çözeltisi kullanılarak ayrıştırılır. Son olarak, mikroyapı modeline sahip bir kalıp veya master üretilir (Şekil 3.1.A). Genellikle, 10:1 oranında PDMS bir kalıba dökülür ve sertleştirmek için yüksek sıcaklıkta pişirilir. PDMS sertleştikten sonra kanal, PDMS kopyasının cam yüzeye yapıştırılmasıyla elde edilir.



Şekil 3.1. Mikroakışkan ekipmanın üretiminde kullanılan litografi ve yumuşak litografi işlemleri (Keçili, 2019).

3.1.1. 3B Yazıcı Teknolojileri

İlk olarak, fotopolimerlerden plastik cihazlar üretmek için 1980'lerin başında 3B baskı teknolojisi geliştirilmiştir (Gross vd., 2014). Katmanlı üretim (Additive Manufacturing), (hızlı prototipleme (RP) ve katı serbest form teknolojisi (SFF) olarak da bilinen 3B baskı teknolojisi dijital tasarımları doğrudan fiziksel modellere dönüştürmek için tek adımlı bir süreç olarak tanımlanan karmaşık bir teknolojidir (Gross vd., 2014; O'Neill vd., 2014; Amin vd., 2016; Sochol vd., 2016). Bu teknolojilerde bilgisayar destekli çizim (CAD) programları (AutoCAD, AutoDesk, SolidWorks, Ceno Parametric, vb.) ile tasarlanan yapıların doğrudan üretilmesi yada basılması söz konusudur. 3B baskı teknolojisindeki önemli ilerlemeler, sensör üretiminde optik bileşenlerin (lensler, fiber demetleri) kullanılmasına izin vermiştir (Vaidya ve Solgaard, 2018; Shemelya vd., 2018). Mikrofabrikasyon teknolojisi benzeri görülmemiş bir çözünürlük sağlasa da, mikro cihazların üretimi genellikle pahalı ve çok sayıda ekipman (temiz oda, maske hizalayıcı, litografi vb.) gerektirir. Buna karşılık, 3B baskı teknolojisi çok düşük üretim maliyetleri sağlar, her yönden hızlı bir şekilde üretim yapabilmektedir (Shemelya vd., 2018).

Son zamanlarda, geleneksel üretim teknolojisinin sınırlamaları nedeniyle, mikroakışkan cihazların üretiminde 3B baskı teknolojisi kullanılmaktadır. 3B baskı teknolojisi nedeniyle, karmaşık geometrik şekillere sahip 3B modeller, karmaşık laboratuvar altyapısı olmadan kolayca ve hızlı bir şekilde oluşturulabilmektedir (Zhang vd., 2016). Temel olarak, Stereolitografi (SLA) , Kaynaşmış biriktirme modellemesi (FDM) ve Çok jetli modelleme (MJM) baskı teknolojileri ile mikroakışkan cihazlar üretilmektedir. Diğer teknolojilerle karşılaştırıldığında, SLA teknolojisi işleme sırasında yüksek çözünürlük sağlayabilir ve baskı maliyetini düşürebilir (Waheed vd., 2016). FDM, farklı biyouyumlu yapı malzemeleri polikaprolakton (PCL), polilaktik asit (PLA) ve poliglikolik asit (PGA) kullanabilen ucuz bir sistemdir (Amin vd., 2016). Buna ek olarak, MJM baskı teknolojisi aynı anda birden fazla malzeme kullanarak 3B modeller yapabilir (Bhattacharjee vd., 2016). SLA teknolojisi, mikroakışkan ekipmanın üretimi için daha etkili bir seçim sağlar. Bu teknolojiyi kullanarak PDMS tabanlı mikroakışkan cihazlar için kalıplar veya doğrudan üretilen mikroakışkanlar yazdırmak mümkündür (Waheed vd., 2016). Cihazın deseni veya şablonu kısa sürede maske olmadan yazdırılabilir (Ho vd., 2015). Boyutları 10 µm ila 500 µm arasında olan şablonlar, temiz bir odaya ihtiyaç duyulmadan çok kısa sürede basılabilmektedir (Comina vd., 2014). Başka bir

çalışmada, 3B yazıcılar PDMS tabanlı mikroakışkan aygıtlardakı kalıp üretmek için kullanılmıştır, ancak PDMS 3B baskılı masterlardaki artık bileşenler nedeniyle gelişmemiştir.

3.2. Mikrosistemlerde Nanopartikül Üretimi

Biyobozunur, ilaçla kapsüllenmiş polimerik nanopartiküller, nanopresipitasyon gibi yerleşik yöntemler kullanılarak sentezlenebilir (Schubert vd., 2010). Nanopresipitasyon teknikleri, hücresel özgülük gibi biyolojik özelliklerin yanı sıra ilaç yükleme ve nanopartikül stabilitesi gibi fizikokimyasal özellikleri ayarlamak için nanoparçacık tasarım parametrelerini değiştirir (Kamaly vd., 2012). Bununla birlikte, su bazlı bir çözeltiye organik bir çözelti içinde polimerlerin damla damla eklenmesini içeren geleneksel dökme teknikler, nanoparçacık fizikokimyasal özelliklerinde zayıf tekrarlanabilirlik, çoklu dağılım boyutu dağılımı ve parti-parti varyasyonları gibi kritik zorluklarla karşılaşmıştır (Rondeau vd., 2008). Bu problemler temel olarak nanoparçacık sentezleri için gerekli karıştırma işlemlerini kontrol edememesinden kaynaklanır çünkü toplu yöntemler öncü çözeltilerin makroskopik olarak karıştırılmasını içerir, ancak mikro ölçekli etkileşimleri nanoparçacık oluşumunu ve özelliklerini belirler, fizikokimyasal özelliklerde ihtiyaç vardır.

Mikroakışkanlarda sürekli odaklanmış laminar akışlar (örn., İki boyutlu (2D) hidrokinamik odaklama¹²), çeşitli nanopartiküllerin sentezlenmesi için kullanılmıştır (Kolishetti vd., 2010). Bu yaklaşımlarda, mikroakışkanlarda akan paralel akışların ara yüzünde yanal difüzyon dağılımı geleneksel dökme yöntemlerine kıyasla nanoparçacık öncüllerinin nispeten kontrollü bir şekilde karıştırılmasını sağlar. Örneğin, tek adımlı düzenleme yeteneğine sahip PLGA-PEG polimerik nanoparçacıkların kontrollü sentezine bir yaklaşım nanopresipitasyon, nanoparçacık ile kolaylaştırılmış ilaç dağıtımını için geliştirilmiştir (Karnik vd., 2008). Bu yaklaşım, polidimetilsiloksan (PDMS) mikroakışkan kanal duvarlarının yakınında lokal PLGA agregasyonunu önlemek için üç boyutlu (3D) odaklama akış paternleri kullanılarak geliştirilmiştir (Rhee vd., 2011).

Reaksiyon ve karıştırma koşulları tam olarak kontrol edilebildiğinden, mikro reaktör sentez işlemi ilgi çekicidir. Sıradan ısı değişimi ve malzeme değişimi arasındaki küçük mesafe, mikro-reaksiyon teknolojisinin en önemli avantajlarından biridir. Bu nedenle, mikrokanallardaki yüksek yüzey alanı / hacim oranının tüm zorluklarına rağmen, heterojen süreçler için bile mikroakışkan süreçler gerçekleştirilmiştir. Emülsiyonlar çok katmanlı

karıştırıcılar veya ayırık karıştırıcı kullanılarak kolayca oluşturulabileceği gösterilmiştir (Herweck vd., 2001). Bir mikro reaktör düzenlemesinde, metal nanoparçacıklar, yarıiletken nanoparçacıklar ve polimer nano boncuklar üretilebilir (Köhler vd., 2005). Ek olarak, nanoparçacıklar / moleküler üretilebilir ve mikro-sıvı cihazlarda kullanılabilir (Fritzsche, 2001).

4. BİTKİSEL EKSTRAKTLAR

Yüzyıllar boyunca, bitkiler farklı yerel tıbbi sistemlerde ve halk arasında kullanılmıştır. şıfalı bitkiler, modern ilaçlara kıyasla güvenli oldukları için bitkisel ilaçların hazırlanmasında da kullanılmaktadır (Ahmad vd., 2013). Geçtiğimiz son yıllarda bitkilerden türetilen doğal bileşenler, terapötik amaçlı ajanların ana kaynağı olarak görülmüş ve birçok tedavi de kullanılabilen sayısız ilaç bitkilerden elde edilmiştir. Bu bileşiklerin, dirençli patojenler için alternative tedaviler olarak kullanılmalarına izin verir. Bitkiler kendilerini mikroorganizma, otçul ve böcek zararlılarına karşı korumak için benzersiz özelliklere sahip ketonlar, fenoller, flavonoidler, polifenoller, terpenoidler, alkaloidler ve uçucu yağlar gibi aromatik bileşikleri sınırsız üretme kapasitesine sahiptir. Fotokimyasallar olarak adlandırılan birçok terapötik biyoaktiviteye sahip birçok bileşik bitkilerden izole edilmiştir ve sentetik alternatiflerine göre daha güvenli bulunmuştur (Shin vd., 2018). Flavonoidler, kinonlar, tanenler ve kumarinler gibi fenolik bileşikler, bitkilerde savunmadan sorumlu çeşitli aromatik sekonder metabolitlerdir. Bu grup biyoaktif bileşikler hemen hemen bütün bitkilerde bulunmaktadır. Yapılan alışmalar bitkilerdeki bu bileşenlerin antibakteriyel, antifungal, antidiyareik ve antihelmintik aktiviteler dahil olmak üzere farklı biyoaktiviteler sergilediğini ortaya koymuştur (Gupta ve Birdi, 2017). Flavonoidlerin antibakteriyel, antiviral, antienflamatuvar, anti-trombosit, antioksidan, serbest radikalleri temizleme, vazodilatör etkiler ve coroner kalp hastalığı riskini azaltma yeteneği gibi birçok biyolojik etki ile ilişkili olduğunu belirtmek önemlidir (Simonetti, Gardana ve Pietta, 2001). Bu nedenle, bazı bitki fenolleri potansiyel antibakteriyel ajan olarak geliştirilmiştir ve insan patojenlerine karşı kullanılmıştır (Nychas, Skandamis ve Tassou, 2003).

Son yıllarda şıfalı bitkiler olarak adlandırılan bitkiler yaygın olarak yeşil sentez yöntemleriyle nanoparçacıkların sentezinde ilgi çekmiştir (Makarov vd., 2014). Bitkisel kaynak aracılı sentezlenen nanoparçacıklar; basitlik, hızlı sentez, güvenlik ve ekoloji açısından daha iyidirler (Mittal vd., 2013).

4.1. Kırmızı Lahana

Kırmızı lahana, *Brassicaceae* ailesinin bir sebzesidir, tüm dünyada yetişmesine rağmen, Akdeniz bölgesinde ve güneybatı Avrupa'da bulunur (Arapitsas ve Turner 2008).

Kırmızı lahananın insan sağığı üzerindeki etkisi üzerine yapılan araştırmalarda, kırmızı lahananın belirli kanser türlerini önlediğı ve kalp hastalıklarını önlemede aktif olduğunu göstermiştir (Dyrby vd., 2001; Charron vd., 2007). Kırmızı lahana, glukosinolatlar (Poppel vd., 1999), polifenoller (Cooke vd., 2005; Singh vd., 2006; Charron vd., 2007) ve antosiyaninler bakımından zengin bitkilerdir (Dyrby vd., 2001; Wu, 2005; Charron vd., 2007). Antosiyaninler, meyve ve sebzelerde görülen kırmızı, turuncu, mavi veya mor suda çözünür pigmentlerdir. Bitkisel gıdalarda bir madde olarak insan antosiyanin tüketimi önemli fizyolojik öneme sahip olabilmektedir. Şimdiye kadar, kırmızı lahanada yaklaşık 36 antosiyanin tanımlanmıştır (Charron vd., 2007). Kırmızı lahanadaki toplam antioksidan kapasitesinin toplam antosiyanin miktarıyla doğrudan ilişkili olduğu ve kırmızı lahanaların sağık için potansiyelini ortaya çıkardığı bulunmuştur.

Birçok besinsel faydaya ek olarak, kırmızı lahana tüketiciler tarafından koyu kırmızı rengi nedeniyle de beğenilmektedir. Buna ek olarak, kırmızı lahana yüksek raf ömrü özelliklerine sahiptir, bu nedenle yıl boyunca kolayca saklanabilir ve taze formda kullanılabilir (Clifford, 2000; Wu ve Prior, 2005; Wu vd., 2006) .

4.2. Kırmızı Lahananın Antimikrobiyal Etkisi

Fenolik bileşikler antioksidan kapasite ve antibakteriyel etkiler gibi diğer faydalı biyolojik özelliklere sahiptirler (Khalifa vd., 2015). Çalışmalar, antosiyaninlerin antibakteriyel özelliklere sahip olduğunu göstermiştir. Demirdöven ve ark. (2015), kırmızı lahana antosiyanin özütlerinin gıda kaynaklı patojenler ve antioksidan özellikler üzerindeki önleyici etkileri araştırılmış ve *E. coli*, *S.aureus*, *L.monocytogenes*, *S.typhimurium* ve *B.cereus* gibi yaygın gıda kaynaklı patojenlere antibakteriyel etkileri olduğunu bulmuşlardır (Demirdöven vd., 2015). Sonuçlar kırmızı lahana ekstraktının test edilen patojene bağılı gıda kaynaklı salgınları önlemek için doğal bir antibakteriyel ajan olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bu, gıda endüstrisi için önemlidir, çünkü antosiyaninler gibi doğal koruyucu ve renklendiriciler antibakteriyel ajanların yerini alabilirler.

5. MATERYAL VE METOD

5.1. Kimyasalar ve Materyaller

Bu çalışma kapsamında kullanılan kırmızı lahana (*Brassica oleracea var. capitata f. rubra*) yerel marketlerden temin edilmiştir. Çinko Nitrat ($Zn(NO_3)_2$), Sodyum Hidroksit (NaOH), Sigma Aldrich (Almanya) firmasından temin edilmiştir. Asetik Asit, Etanol, İsopropil alkol ve Aseton Merck (Almanya) firmasından temin edilmiştir. Polidimetilsiloksan (PDMS, SYLGARD™ 184 SILICONE ELASTOMER) ve onun çapraz bağlayıcısı (SYLGARD 184 CURING AGENT) Dow (ABD) firmasından temin edilmiştir.

Çalışma kapsamında Gümüşhane Üniversitesi Mühendislik ve Doğa bilimleri Fakültesi Genetik ve Biyomühendislik bölümü altyapısındaki cihazlar kullanılmıştır.

Hassas terazi (Kem ABJ 220, Almanya)

Ultrasonik banyo (Wisd WUCD10H, Kore)

Manyetik karıştırıcı (İka RH Basic 2, Almanya)

Etüv (Daihan Scientific, Kore)

Soğutmalı santrifüj (Beckman Coulter Allegra X-30R, ABD)

Saf su cihazı

Öğütücü

3B yazıcı, Gümüşhane Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Enerji Sistemleri Mühendisliği bölümü altyapısındaki Creality marka 3B yazıcı kullanılmıştır. 3B yazıcı filament olarak PLA filament kullanılmıştır.

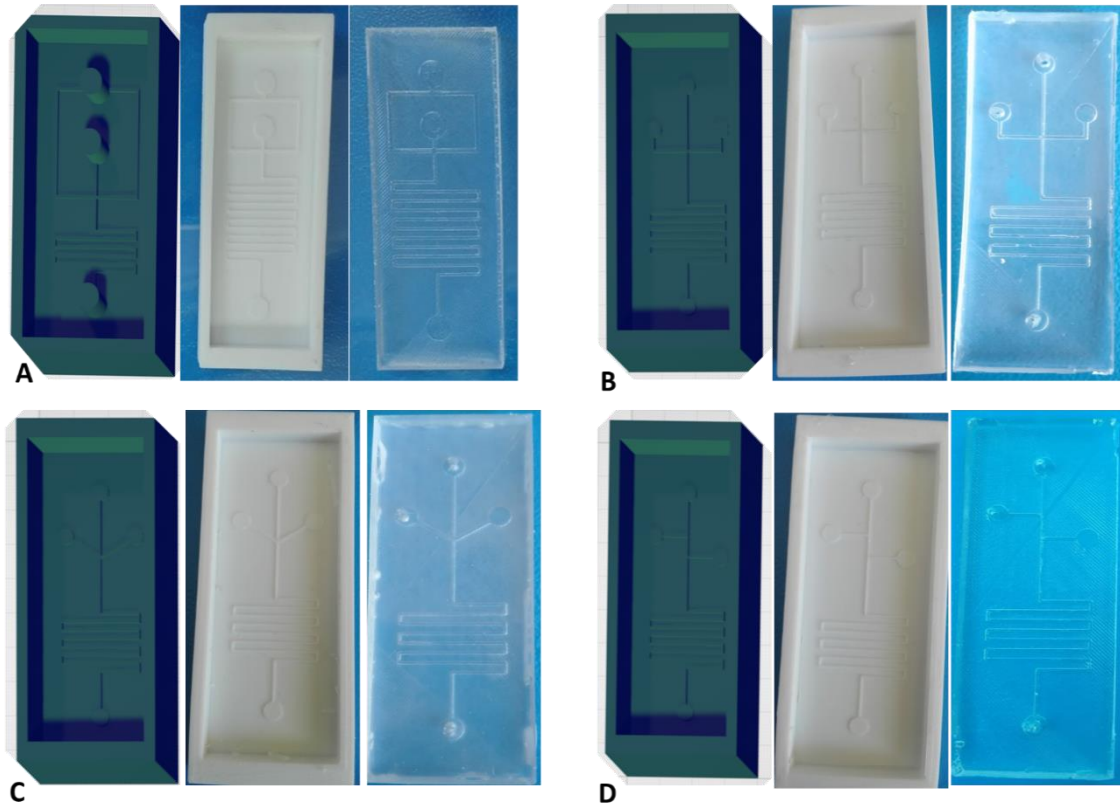
5.2. Bitkisel Materyallerin Hazırlanması ve Ekstraksiyonu

Yerel marketlerden elde edilen kırmızı lahana önce yapraklarına daha sonra daha küçük parçalara ayrılarak 40 °C'de kurumaya bırakılmıştır (2-7 gün). Kurutulan kırmızı lahana örnekleri laboratuvar tipi blender yardımıyla öğütülerek toz haline getirilmiştir. Toz haline getirilen kırmızı lahana 1 gr alınarak 50 ml saf su ile 20 dakika oda sıcaklığında ultrasonikatör yardımıyla ekstraksiyonu gerçekleştirilmiştir. Ekstraksiyonu takiben örnekler kaba filtre kağıdı yardımıyla süzülerek bitki posası ekstreden ayrılmıştır. Elde edilen ekstre daha sonra santrifüje tabi tutularak (4500 rpm 5 dakika) olası kalıntıların

uzaklaştırılması sağlanmıştır. Elde edilen supernatant nanopartikül üretiminde kullanılmıştır.

5.3. Mikroakışkan Çiplerin Tasarımı

Mikroakışkan cihazı tasarlamak için, bilgisayar destekli çizim (CAD) programı yardımıyla, 3 boyutlu tasarım ve geometrik figürler uygun görülmüştür. T, Y ve L geometrileri olan bir mikroçip içinde tasarlanmıştır ve 2 giriş ve 1 çıkış geometrisi ile 3 giriş ve 1 çıkıştan oluşur (Şekil 5.1.). Tüm geometrik şekillerde, kanal boyutu aynıdır, kanal genişliği ve derinliği 250 μm 'dir ve kanal uzunluğu yaklaşık 12 cm'dir. Mikroçip tasarımı, 3B yazıcının izin verdiği boyutta gerçekleştirilmiştir (maksimum boyut 250 μm , nozzle başı 0.2 mm).



Şekil 5.1. Mikroçiplerin CAD tasarımı; A; 2 giriş ve 1 çıkışlı Mikroçip; B; 3 giriş ve 1 çıkıştan oluşan T ; C; 3 giriş ve 1 çıkıştan oluşan Y; D; 3 giriş ve 1 çıkıştan oluşan L

5.3.1. Mikroakışkan Çiplerin Üretimi

Mikro platformun bilgisayar destekli çizimlerini yaptıktan sonra (Şekil 5.1.), bu çizimlerin kalıpları bir 3B yazıcı ile üretilmiştir. 3B baskılama 0.2 mm nozzle ucu ile 1.75 mm PLA filament kullanılarak yapılmıştır. Nozzle sıcaklığı 220 °C tabla sıcaklığı ise 50 °C olarak seçilmiştir. 3B yazıcıdan alınan baskı ürünü (Şekil 5.2) kalıp olarak kullanılarak Soft litografi tekniği ile polidimetilsiloksan (PDMS) mikroaygıtların üretimi gerçekleştirilmiştir. PDMS mikroaygıtların üretimi için açık kaynak SketchUp (Sketchup 2019.lnk) yazılımı kullanılmıştır. SketchUp, mimarlar, mühendisler, film yapımcıları, oyun geliştiricileri ve 3 boyutlu modelleme gerektiren hemen her alandaki kullanıcılar için tasarlanmış bir 3B Modelleme yazılımıdır. Arayüzü diğer çizim programları kadar karmaşık olmayan, sade bir arayüze sahiptir. PDMS polimeri silikon elastomer viskoz sıvısı (SYLGARD™ 184 SILICONE ELASTOMER) ve onun çapraz bağlayıcısı (SYLGARD 184 CURING AGENT) ile sırasıyla 10:1 oranında petri içerisinde karıştırılarak homojen hale getirilmiş ve polimer karışımındaki hava kabarcıkları, vakum yardımıyla uzaklaştırılmıştır. Ardından PDMS karışımı kalıba dökülüp tekrar desikatör içerisine yerleştirilip ve hava kabarcıkları uzaklaştırılmıştır. Kalıp içerisindeki PDMS karışımının katılaşması için 80 °C’de 1 saat 30 dk boyunca etüvde bekletilmesi gerekmektedir. Ancak 3B yazıcıdan elde edilen kalıbın 60 °C’nin üzerindeki sıcaklıklarda deforme olduğu ve dolayısıyla PDMS mikroçiplerin istenen hassasiyette elde edilemediği tespit edilmiştir. Bu nedenle katılaşma işlemi 55 °C’de 1 gece olarak gerçekleştirilmiştir. Ardından katılaşan PDMS (negatif kalıp) kesilip kalıptan çıkartılır. Bu şekilde kanal yapılarına sahip bir yüzey elde edilir (Şekil 5.1.). Bu yüzey daha sonra cam bir lam yüzeyine yapıştırılarak kapalı bir sistem elde edilmesi amaçlanmıştır.

5.3.2. Mikroçiplerin Kullanılması İçin Housing Geliştirilmesi

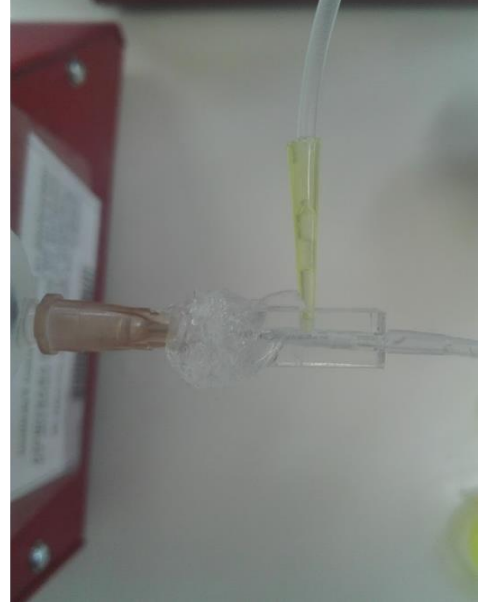
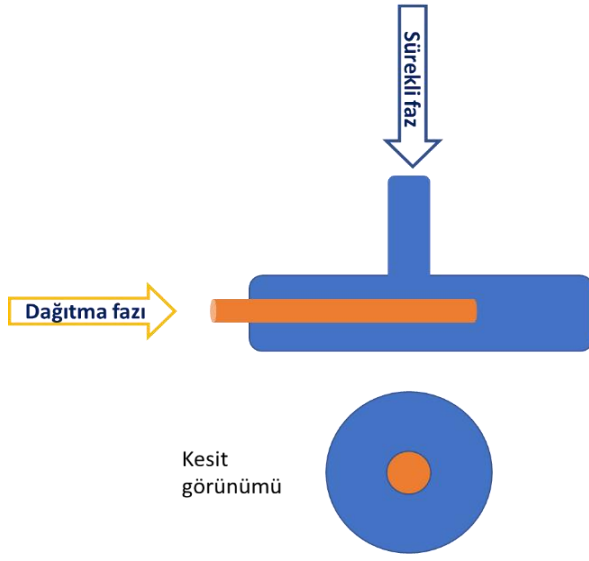
Elde edilen PDMS mikro cihazı, plazma muamelesi ile cam yüzeye yapıştırılarak kullanılmalıdır. Plazma kaynağı olmadığından, mikroçipin bir pleksiglass tabaka yardımıyla bir soket oluşturması uygun olarak kabul edilir ve bu şekilde kullanılır. Bu nedenle, Şekil 5.2.’te gösterilen sistem tasarlanmıştır.



Şekil 5.2. Pleksiglass levhaları ile sıkıştırılarak çalıştırılan mikroçip

5.3.3. Ev Yapımı MikroAkış Sistemi Tasarımı

3B yazıcı kullanılarak tasarlanan ve üretilen daha büyük mikroçipler, daha büyük erişilebilir çip boyutu ve test sırasında karşılaşılan akış, sızıntı ve basınç sorunları nedeniyle alternatif akış odaklama platformları tasarlandı. Bu pleksiglas levha için, 1.5 mm çapında T şeklinde bir çapraz delik delinmiş ve iç çapı 120 μm olan bir insülin şırınga iğnesi yatay bir deliğe yerleştirilmiştir (Şekil 5.3.).



Şekil 5.3. Ev yapımı Mikroakış Sistemi

5.4. Çinko Nanopartiküllerin Sentezi

Çinko nanopartiküllerin sentezi için kırmızı lahanadan elde edilen bitkisel ekstre farklı konsantrasyonlarda Çinko Nitrat $Zn(NO_3)_2$ ile mikroçiplerde karıştırılarak Çinko oksit (ZnO) nanopartiküllerin üretimi sağlanması amaçlanmıştır. Mikroçipin bir girişinden bitki ekstraktı şırınga pompa yardımıyla beslenirken diğer kanaldan Çinko Nitrat beslemesi yapılmış ve iki çözeltinin mikroçipin kanalları boyunca karışması ve eksterenin içindeki doğal indirgeyici bileşiklerin Çinko Nitrat içindeki çinko metalinin nanopartiküle dönüşmesi beklenmiştir.

Mikroçiplerden elde edilen örnekler santrifüjlenerek (14000 rpm 10 dak.) ekstrenin kalan kısmı ve nanopartiküllerin birbirinden ayrılması sağlanmıştır. Bu işlem 2 defa saf su eklenerek tekrarlanmış ve bitkisel kalıntılar tamamen uzaklaştırılmıştır. Elde edilen örnekler saf su içerisinde süspansiyon haline getirilerek karakterizasyona gönderilmiştir. Nanopartiküllerin sentezi sırasında; kanallardaki akış hızı, ekstre, Çinko Nitrat oranı, Çinko Nitrat derişimi ve sıcaklık gibi parametreler için farklı koşullar altında denemeler yapılmıştır. Yapılan deneme koşulları Tablo 5.1.'de özetlenmiştir. Ev yapımı Mikroakış sistemi ile yapılan deneme ve koşulları da Tablo 5.2.'de verilmiştir.

Tablo 5.1. 3B ile üretilen mikroçiplerde yapılan deneme koşulları

<i>Örnek</i>	Platform	Dağıtma faz	Sürekli faz	Sürekli faz akış hızı $\mu\text{l}/\text{dak}$	Dağıtma faz akış hızı $\mu\text{l}/\text{dak}$	Akış hızları oranı	Sıcaklık $^{\circ}\text{C}$
M7	3 giriş L	KL ekstresi	5mMZn(NO ₃) ₂	20	40	1:2	Oda
M8	3 giriş L	KL ekstresi	5mM Zn(NO ₃) ₂	20	100	1:5	Oda
M9	3 giriş L	KL ekstresi	5mM Zn(NO ₃) ₂	100	100	1:1	Oda
M15	3 giriş T	KL ekstresi	2.5 mM Zn(NO ₃) ₂	5	10	1:2	40
M16	3 giriş T	KL ekstresi	2.5 mM Zn(NO ₃) ₂	5	20	1:4	40
M17	3 giriş T	KL ekstresi	5mMZn(NO ₃) ₂	10	20	1:2	40

Tablo 5.2. Ev yapımı Mikroakış sistemi ile gerçekleştirilen deneme koşulları

Örnek	Platform	Dağıtma faz	Sürekli (faz	Dağıtma faz akış hızı $\mu\text{l}/\text{dak}$	Sürekli faz akış hızı $\mu\text{l}/\text{dak}$	Akış hızları oranı	Sıcaklık $^{\circ}\text{C}$
IS1	mikroakış sistemi	KL ekstresi	10 $\text{mMZn}(\text{NO}_3)_2$	25	50	1:2	50
IS2	mikroakış sistemi	KL ekstresi	10 mM $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$	50	10	1:2	50
IS3	mikroakış sistemi	KL ekstresi	10 mM $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$	2	10	1:5	50
IS4	mikroakış sistemi	KL ekstresi	10 mM $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$	75	75	1:1	50
IS27	mikroakış sistemi	KL ekstresi	10 $\text{mMZn}(\text{NO}_3)_2$	2	4	1:2	50
IS28	mikroakış sistemi	10 $\text{mMZn}(\text{NO}_3)_2$	KL ekstresi	25	50	1:2	50

5.5. Çinko Nanopartiküllerin Boyut Dağılım Analizi

Çalışma kapsamında üretilen mikropartiküllerin boyut dağılım analizi Atatürk Üniversitesi Doğu Anadolu Yüksek Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (DAYTAM) bünyesindeki Zetasizer ve Bayburt Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi (BUMER) bünyesindeki Mastersizer 3000 cihazları ile gerçekleştirilmiştir.

5.6. Çinko Nanopartiküllerin Yapısal Karakterizasyonu

Çalışma kapsamında üretilen partiküllerin yüzey özelliklerini belirlemek amacıyla taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) görüntüleri alınmıştır. Bu analiz için Bayburt Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarı Uygulama ve Araştırma Merkezi bünyesinde gerçekleştirilmiştir. Elde edilen çinko nanopartiküller santrifüj edilerek üretim ortamından ayrılmış ve alüminyum folyoya yayılarak kurutmaya bırakılmıştır. Kurutulan nanopartikül örnekleri SEM analizine gönderilmiştir.

5.7. Çinko Nanopartiküllerin Anmikrobiyal aktivitelerini test edilmesi

Hazırlanan nanopartiküller, iki Gram negatif *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* ve iki Gram pozitif *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* bakterilere karşı antimikrobiyal aktiviteyi değerlendirmek için kullanıldı. Bu metotta, içinde 48-50 °C'ye kadar soğutulmuş Mueller-Hinton Agar petrilere dökülerek soğumaya bırakıldı. Daha sonra seçilen bakteriler yayma plaka yöntemiyle petrilere ekildi. Anmikrobiyal aktiviteyi değerlendirmek için agar kuyucuk yöntemi kullanıldı. Ekim yapılan petrilere her bir örnek için 6 mm çapında kuyucuklar açıldı. Kuyucuklara test edilecek örneklerden 80 uL eklendi. (IS1 konsantrasyonu 0.2 mg/ ml, IS28 konsantrasyonu 1 mg/mL olarak ayarlanmıştır). 37°C' de 24 saat inkübasyondan sonra, petrilere gözlemlendi. Ampisilin (AMP) (50 mg/mL), kırmızı lahana ekstresi, Çinko Nitrat (5 mM) ve partiküllerden elde edilen süpernatant kontrol olarak kullanıldı.

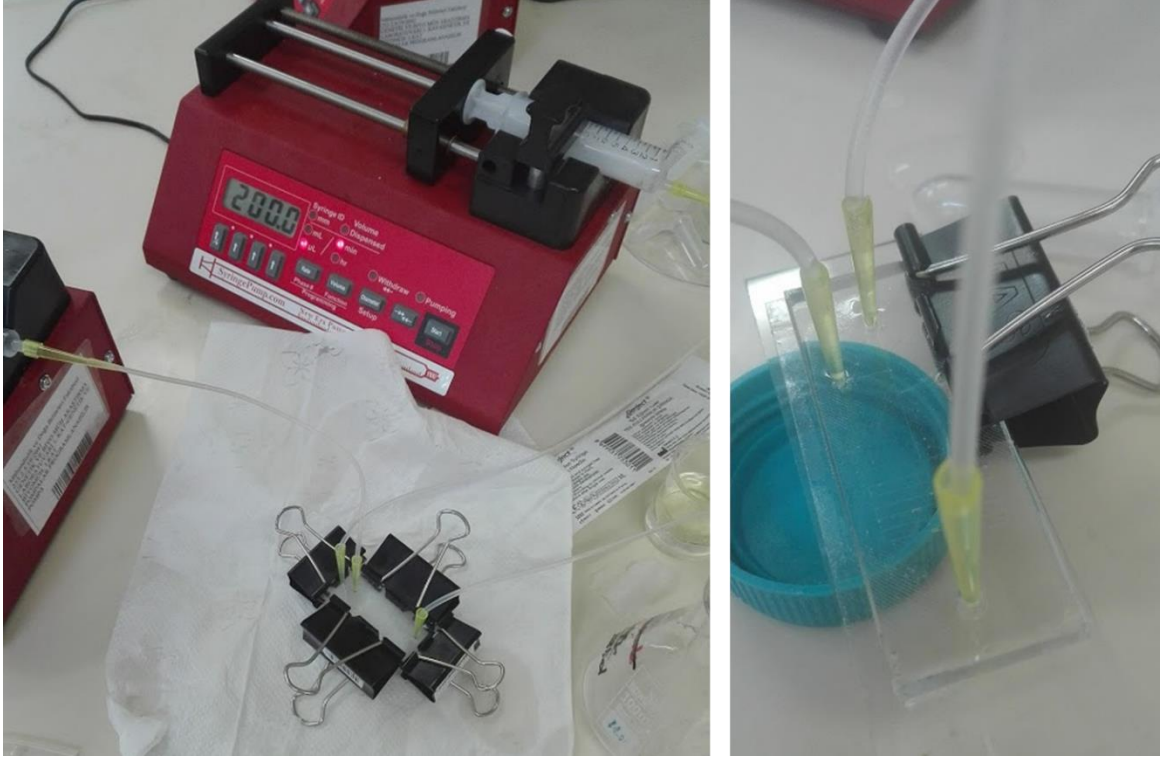
6. BULGULAR VE TARTIŞMA

6.1. Mikroçiplerin Tasarımı, Üretimi ve Test Edilmesi

3B yazıcılar vasıtasıyla üretilen kalıplardan elde edilen PDMS mikroçiplerinin üretiminin, gerekli desenleri mikroçiplere başarıyla aktardığı kanıtlanmıştır. Bununla birlikte katılma sıcaklığı 80 °C olan 3B baskılama filamentlerinin dayanıksız olması ve deforme olması PDMS için üretim işlemlerinin daha düşük sıcaklıklarda ve daha uzun sürede gerçekleştirilmesine neden olmuştur. Öte yandan, üretilen 3B kalıbın yüzey özelliklerinin çok iyi olmadığı ve çok pürüzlü olduğu belirlenmiştir. Bu yüzey pürüzlülüğünün (çözünürlük), PDMS mikroçipleri bu kalıplara döküldüğünde veya kalıplardan çıkarıldığında sorunlara neden olduğu görülmüştür. Ayrıca, bu kalıplardan elde edilen PDMS mikroçiplerini birleştirirken, yüzey pürüzlülüğünün sızıntı problemlerine neden olduğu gözlenmiştir. Hem 3B yazıcının hem de Slicer programının donanım işlevleri, ilgili ayarlarla baskı çözünürlüğünü artırmaya çalışmış ve aynı zamanda belirli bir ölçüde iyileştirilmiştir. Çözünürlüğü artırmak yazdırma süresini artırmıştır.

Rodrique ve ark. (2014) 3B baskı teknolojisi ve soft litografi tekniklerini birleştirerek, ısı ile işlenebilen polimerlerin kullanıldığı 3B soft litografi (3DSL) yöntemini geliştirmişlerdir. Solvent ile çözünebilen polimerler ile oluşturulan tasarım, kullanıcının istediği sıcaklıklarda katılaşabilen polimerler için kalıp olarak kullanılmış ve istenen desen çözünürlüklerinin elde edildiği vurgulanmıştır (Rodrique vd., 2014).

Özellikle, PDMS çipini yüzeye kalıcı olarak bağlamanın plazma olasılığı olmadığından, çift taraflı bant gibi geçici uygulamalar kullanılmıştır (Şekil 6.1.). Bu geçici yapıştırma uygulamalarının, özellikle yüksek akış hızlarında çalışırken artan basınç nedeniyle sızıntıyı veya tıkanmayı önleyebildiği ve mikroçiplerin uzun süreli kullanımını sağladığı bulunmuştur.



Şekil 6.1. Geçici olarak yapıştırılan mikroçiplerin test edilmesi

Muhtemel sızıntı problemlerini en aza indirmek için, Şekil 5.2.'de gösterildiği gibi pleksiglass plakalara sahip bir muhafaza sistemi tasarlanmıştır ve plakalar arasında mikroçip kullanılması öngörülmüştür. Ek olarak, kalıbın yüksekliğinin arttırılması ve giriş-çıkış deliklerinin kapatılması, PDMS mikroçipinin pleksiglass levhalar arasında daha iyi sıkıştırılabileceğini, sızdırmazlığın daha iyi olduğunu ve kalıp tasarımının buna göre güncellendiği tespit edilmiştir. Sistem nispeten iyi sonuçlar vermesine rağmen, eşit olmayan sıkıştırma ve yüzey pürüzlülüğü nedeniyle bir süre sonra sızıntılar ve tıkanmalar gözlenmiştir. Bu nedenle, 3B tabanlı mikroçiplerin yerine, ev yapımı bir mikroakışkan sistem tasarlandı ve araştırmada kullanıldı.

6.2. Mikroçiplerde Nanopartiküllerin Sentezi ve Boyut Analizi

Yukarıda belirtilen mikroçiplerdeki akış problemlerine rağmen sadece 3 giriş ve 1 çıkıştan oluşan T ve L geometriye sahip mikroçiplerde başarılı denemeler gerçekleştirilebilmiştir. Analizlerde 3 giriş ve 1 çıkıştan oluşan L mikroçiplerde (Şekil 5.1.-

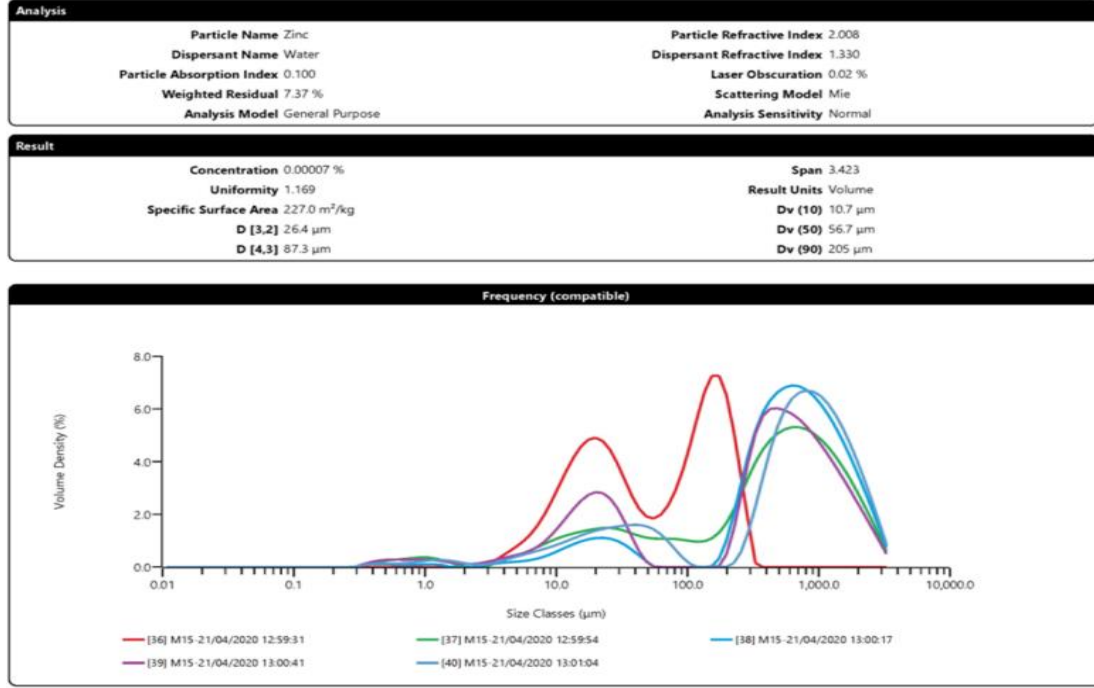
D) ile yapılan denemelerde (Tablo 5.1.; M7, M8, M9) kırmızı lahana (KL) ekstresi farklı akış hızları oranında 5 mM Çinko Nitrat ile muamele edilmiştir. Bu çalışmalarda herhangi bir partikül oluşumu gözlenmemiştir. Bunun olası nedeni bu sistemin uzun süre sürekli çalıştırılmaması nedeniyle yeterli miktarda partikül elde edilemediği için analiz sonuç vermemiş olması olarak gösterilebilir. Bunun yanı sıra mikroçiplerde yüksek basınç ve tıkanmalar sonucu sürekli fazın dağıtma fazının akışını engelleyebileceği tahmin edilmektedir. 3 giriş ve 1 çıkıştan oluşan T mikroçiplerde (Şekil 5.1.- B) ile yapılan denemelerde (Tablo 5.1.; M15, M16, M17) kırmızı lahana ekstresi farklı akış hızları oranında ve farklı konsantrasyonlarda Çinko Nitrat ile muamele edilmiştir.

Kırmızı lahana ekstresinin 2.5 mM Çinko Nitrat ile dağıtma fazı akış hızı; sürekli faz akış hızı oranı 1:2 olarak 40 °C'de gerçekleştirilen (Tablo 5.1.; M15), partikül oluşumu gözlenmiş olmakla beraber, oluşan mikropartiküllerin çok farklı boyut aralıklarına sahip olduğu ve istenen homojeniteye sahip olmadığı görülmüştür (Şekil 6.2.). Akış hızı oranı 1:4 olarak değiştirildiğinde, başka bir deyişle KL ekstresinin akış hızı sabit tutularak Çinko Nitrat akış hızının 2 kat arttırıldığı denemede (Tablo 5.1; M16), partikül boyutları daha küçülmüş olmasına ve boyut dağılımı önceki denemeye göre daha homojen olmasına karşın yine de istenen düzeyde olmadığı görülmüştür (Şekil 6.3.). Akış hızı oranı 1:2, çinko nitrat konsantrasyonunun 5 mM olarak arttırıldığı denemede (Tablo 5.1.; M17) hem monodispersite hem de boyutlarda iyileşme görülmekle beraber, boyut bakımından beklenen nanopartikül aralığına ulaşılamamıştır (Şekil 6.4.).

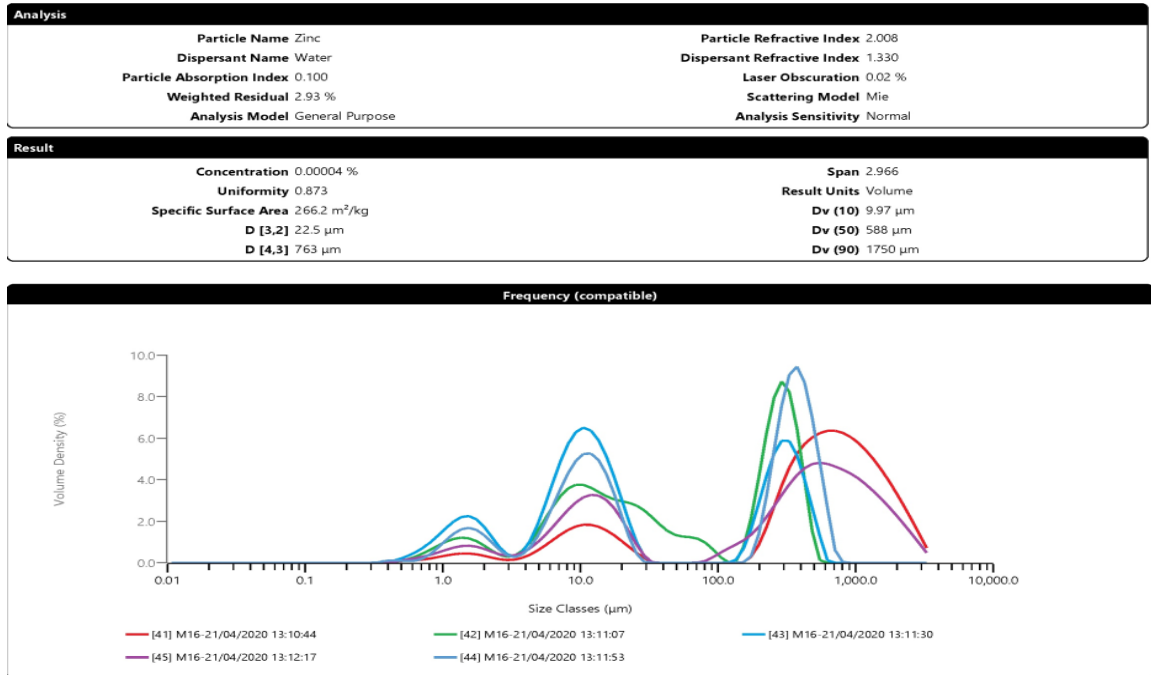
Bu sonuçlar ışığında akış hızları oranının arttırılması başka bir deyişle sürekli faz akış hızının yükseltilmesinin boyut üzerinde bir etkisi olduğu ve daha küçük boyutlu partiküllerin daha homojen bir aralıkta elde edilebildiği söylenebilir. Bununla birlikte Çinko nitrat konsantrasyonunun da yüksek tutulmasının hem boyut hem de boyut dağılımı üzerinde olumlu etki gösterdiği tespit edilmiştir.

Yapılan literatür çalışmasında, değişken konsantrasyonunun (% 5-50) 6 saat boyunca ZnO nanopartiküllerinin sentezi üzerindeki etkisini göstermiştir. Sentez oranı yaprak suyu konsantrasyonunun artmasıyla artmıştır. % 5'lik bir yaprak su konsantrasyonu ile, 7 saat sonra elde edilen nanoparçacıkların dönüşüm oranı sadece yaklaşık % 35'tir. Yapraklardaki su konsantrasyonunun % 25'in üzerine çıkarılması, 6-7 saat sonra neredeyse % 100'lük bir dönüşüm oranıyla sonuçlanacaktır. Altın veya gümüş nanoparçacıkları sentezlerken, yaprak suyu konsantrasyonu % 5 olduğunda, dönüşüm oranı % 100'e yakındır (Song, 2009). Bu nedenle, altın ve gümüş ile çinko oksit karşılaştırılabilir, sadece nanoparçacık

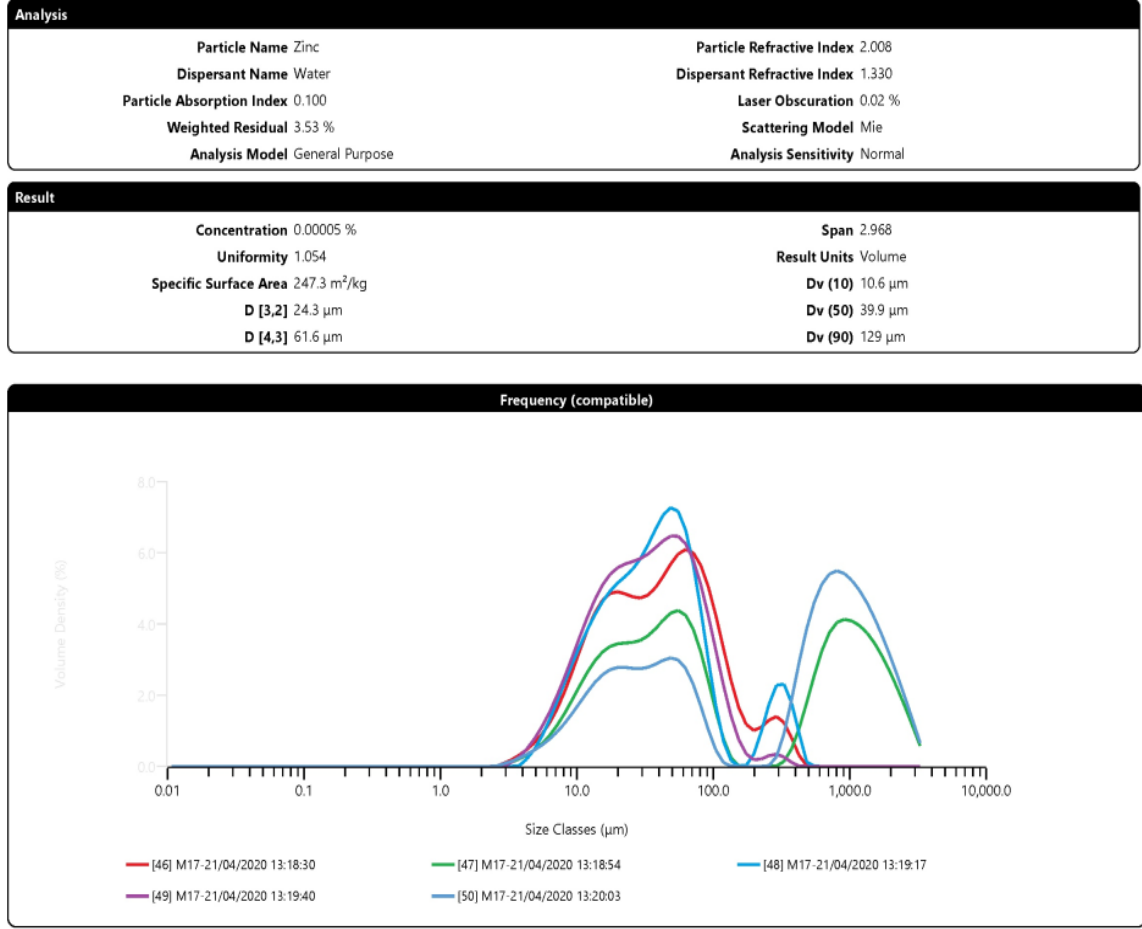
sentezi seviyesine ulaşmak için gereken süre değil, aynı zamanda daha yüksek yaprak suyu konsantrasyonudur.



Şekil 6.2. M15 örneğine ait boyut analizi sonuçları



Şekil 6.3. M16 örneğine ait boyut dağılım analizi sonuçları



Şekil 6.4. M17 örneğine ait boyut dağılım analiz sonuçları

6.3. Ev yapımı Mikroakış sisteminde nanopartiküllerin sentezi ve Boyut analizi

Mikroçiplerin kullanımındaki sıkıntılar ve stabilite problemleri nedeniyle çok fazla çalışma yapılamamış ve diğer denemeler ev yapımı mikroakış sisteminde gerçekleştirilmiştir. 3B temelli mikroçiplere alternatif olarak mikroakış sisteminde Tablo 5.2’de verilen koşullarda denemeler gerçekleştirilmiştir. Bu sistemde 1.5 mm çapa sahip girişten sürekli faz (Çinko Nitrat) akışı sağlanırken, 120 µm iç çapa sahip insülin şırıngası iğnesi yardımıyla da dağıtma fazı (KL ekstresi) verilmiştir. Bütün denemelerde daha önce elde edilen sonuçlar ışığında 10 mM konsantrasyonunda Çinko Nitrat ile 50 °C’de gerçekleştirilmiştir. Sadece akış hızları ve akış hızları oranı değiştirilmiştir.

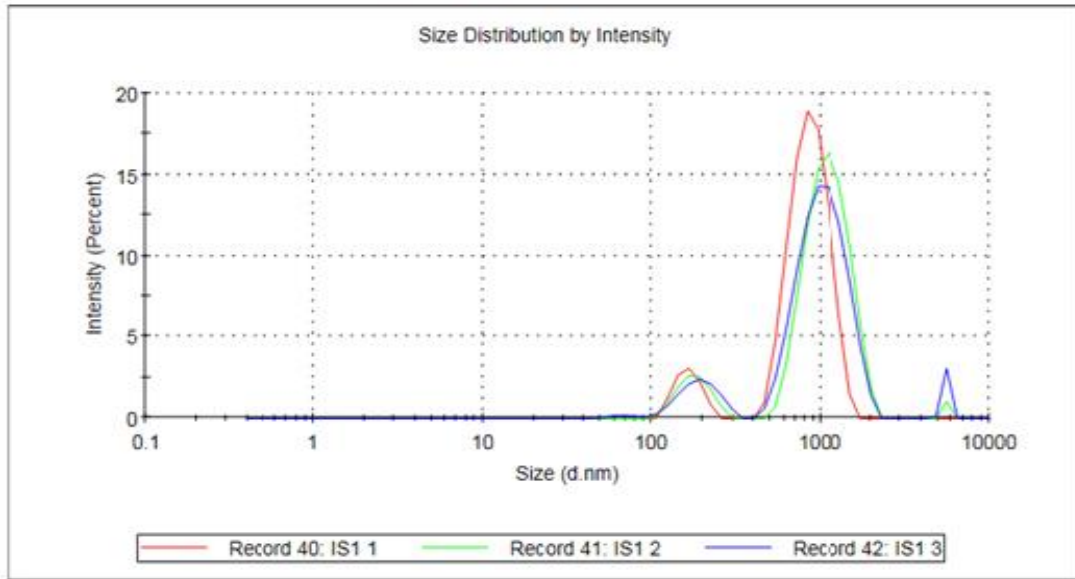
Kırmızı lahana ekstresinin akış hızının 25 µl/dak Çinko Nitrat akış hızının 50 µl /dak (akış hızı oranı 1:2) olarak gerçekleştirilen denemede (Tablo 5.2.; IS1) partikül oluşumu gözlenmiş olmakla beraber, oluşan partiküllerin mikroçiplerde üretilen partiküllere kıyasla

daha küçük ve daha homojen olduğu tespit edilmiştir (Şekil 6.5.). Akış hızı oranının 1:2 olarak sabit tutulup her iki fazın akış hızlarının 2 kat artırıldığı durumda ise (Tablo 5.2.; IS2), partikül boyutlarının düşük akış hızlarına göre nispeten biraz arttığı, bunların birlikte partikül boyut dağılımının daha homojen olduğu gözlenmiştir (Şekil 6.6.). Akış hızlarının 1:5 olarak değiştirildiği ve her iki fazın daha düşük hızlarda beslendiği denemede ise (Tablo 5.2.; IS3), hem partikül boyutlarının hem de homojenitenin olumsuz yönde etkilendiği belirlenmiştir (Şekil 6.7.). KL ekstresi akış hızı ve Çinko nitrat akış hızlarının aynı (75 µl /dak) alındığı (akış hızı oranı 1:1) denemede ise (Tablo 5.2.; IS4) elde edilen partiküllerin boyutlarının belirgin bir şekilde düştüğü tespit edilmiştir (Şekil 6.8.). Buna karşın partikül monodispersitesinin istenen düzeyde olmadığı gözlenmiştir.

KL ekstresi ve Çinko nitrat akış hızları oranının 1:2 olduğu ancak akış hızlarının çok düşük olduğu (KL ekstresi; 2 µl /dak, Çinko nitrat; 4µl /dak) denemede ise (Tablo 5.2.;IS27) elde edilen partiküllerin boyutlarının çok değişmediği ancak partikül kararlılığının ve homojenitesini etkilendiği tespit edilmiştir (Şekil 6.6.).

Results

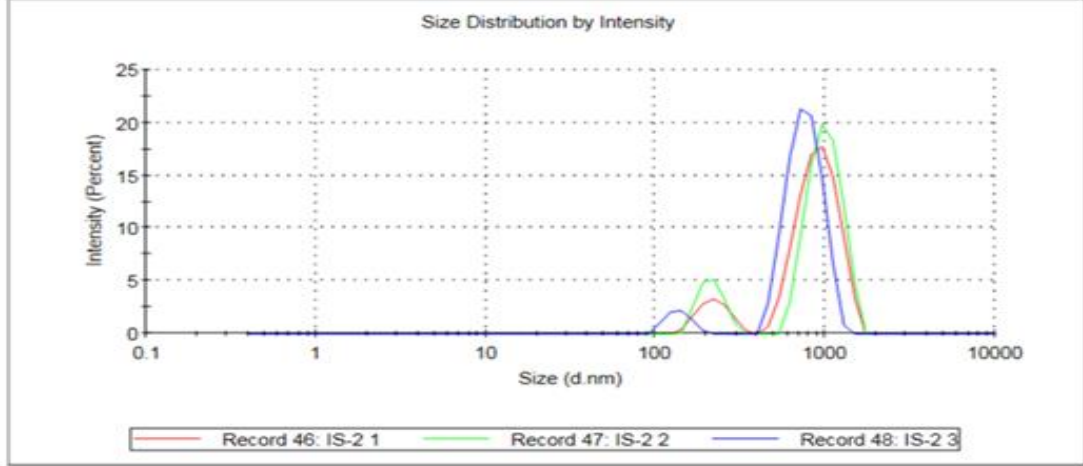
	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 1044	Peak 1: 870,1	89,9	220,1
Pdl: 0,534	Peak 2: 163,5	10,1	27,82
Intercept: 0,926	Peak 3: 0,000	0,0	0,000
Result quality Refer to quality report			



Şekil 6.5. IS1 örneğine ait boyut dağılım analizi sonuçları

Results

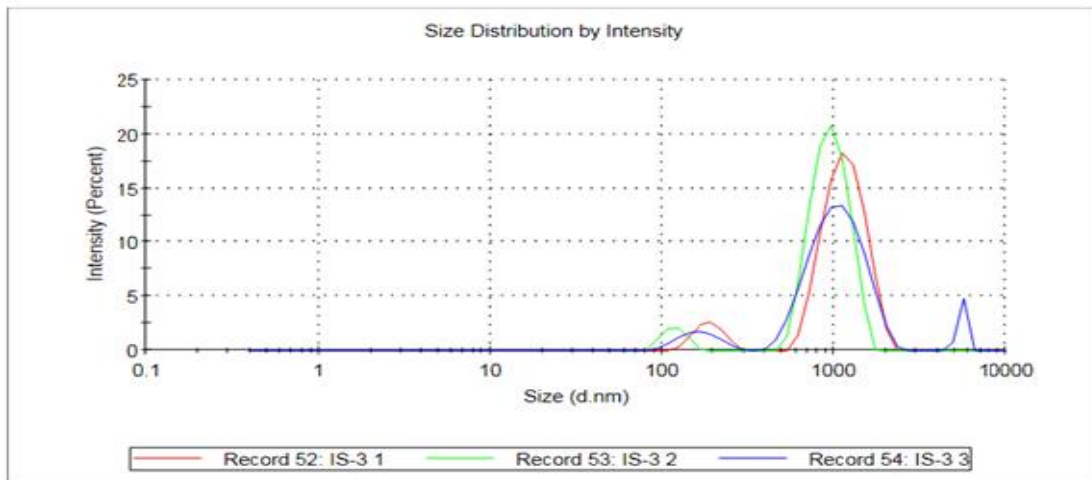
	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 1153	Peak 1: 921,6	87,3	237,4
Pdl: 0,650	Peak 2: 222,1	12,7	45,26
Intercept: 0,951	Peak 3: 0,000	0,0	0,000
Result quality	Refer to quality report		



Şekil 6.6. IS2 örneğine ait boyut dağılım analizi sonuçları

Results

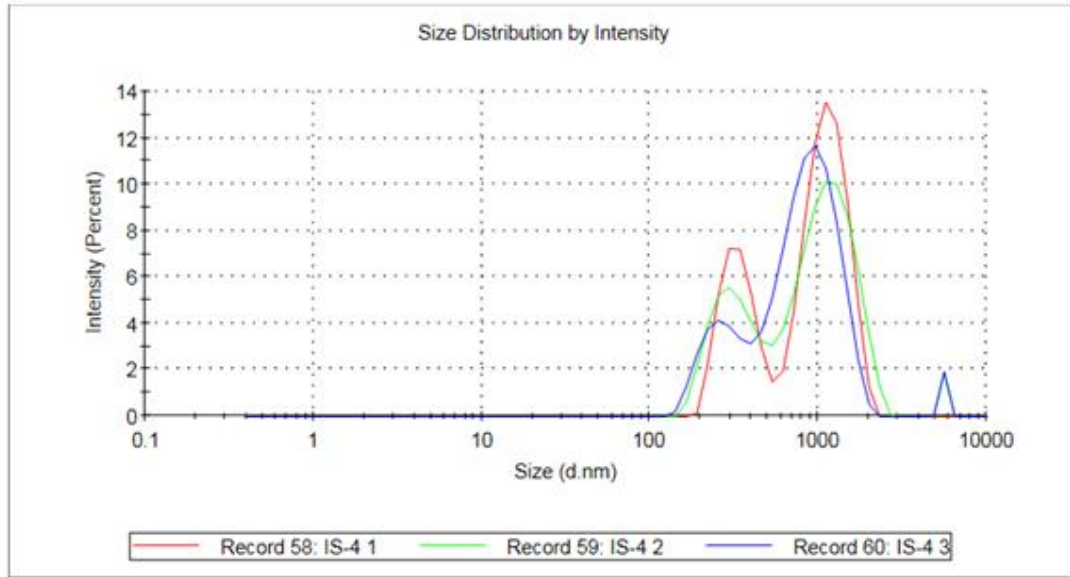
	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 1354	Peak 1: 1167	90,3	307,1
Pdl: 0,670	Peak 2: 187,8	9,7	36,21
Intercept: 0,695	Peak 3: 0,000	0,0	0,000
Result quality	Refer to quality report		



Şekil 6.7. IS3 örneğine ait boyut dağılım analizi sonuçları

Results

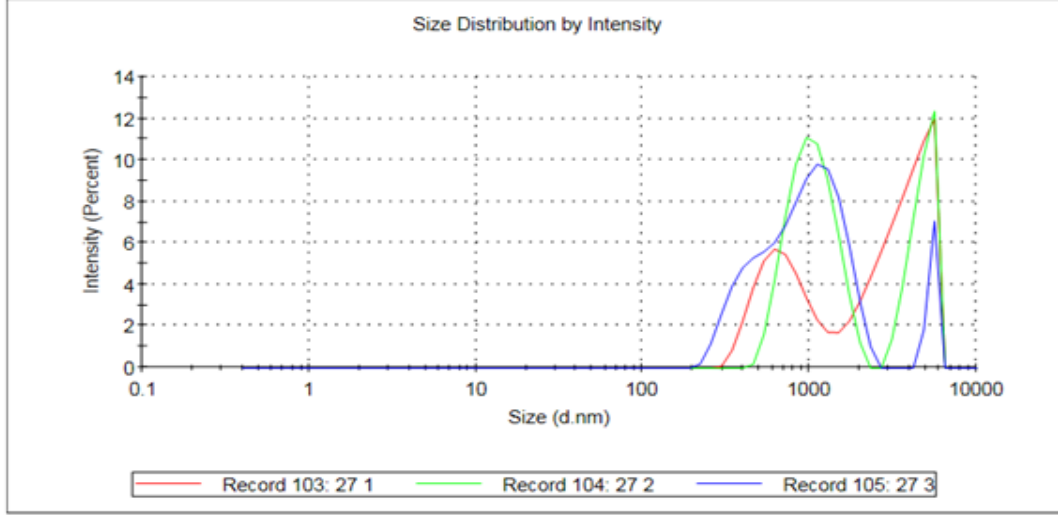
	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 980,8	Peak 1: 1136	68,5	318,3
Pdl: 0,588	Peak 2: 336,6	31,5	79,53
Intercept: 0,906	Peak 3: 0,000	0,0	0,000
Result quality	Refer to quality report		



Şekil 6.8. IS4 örneğine ait boyut dağılım analizi sonuçları

Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 1798	Peak 1: 3819	63,6	1239
Pdl: 0,633	Peak 2: 739,6	36,4	284,2
Intercept: 0,885	Peak 3: 0,000	0,0	0,000
Result quality	Refer to quality report		

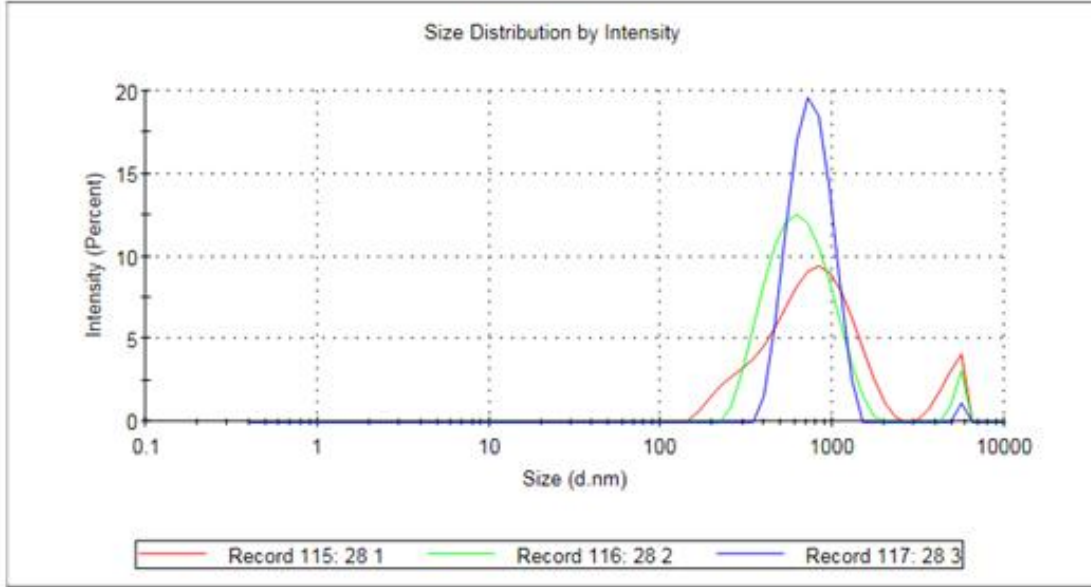


Şekil 6. 9. IS27 örneğine ait boyut dağılım analizi sonuçları

Dağıtma ve sürekli faz etkilerini görmek için Çinko nitrat ve KL ekstresi yer değiştirilmiş ve akış hızları 1:2 olacak şekilde bir deneme yapılmıştır (Tablo 5.2.; IS28). Boyut analizi sonuçlarına göre en düşük (718 nm) boyutlu ve nispeten kakarlı partikül bu şartlar altında elde edilmiştir (Şekil 6. 10).

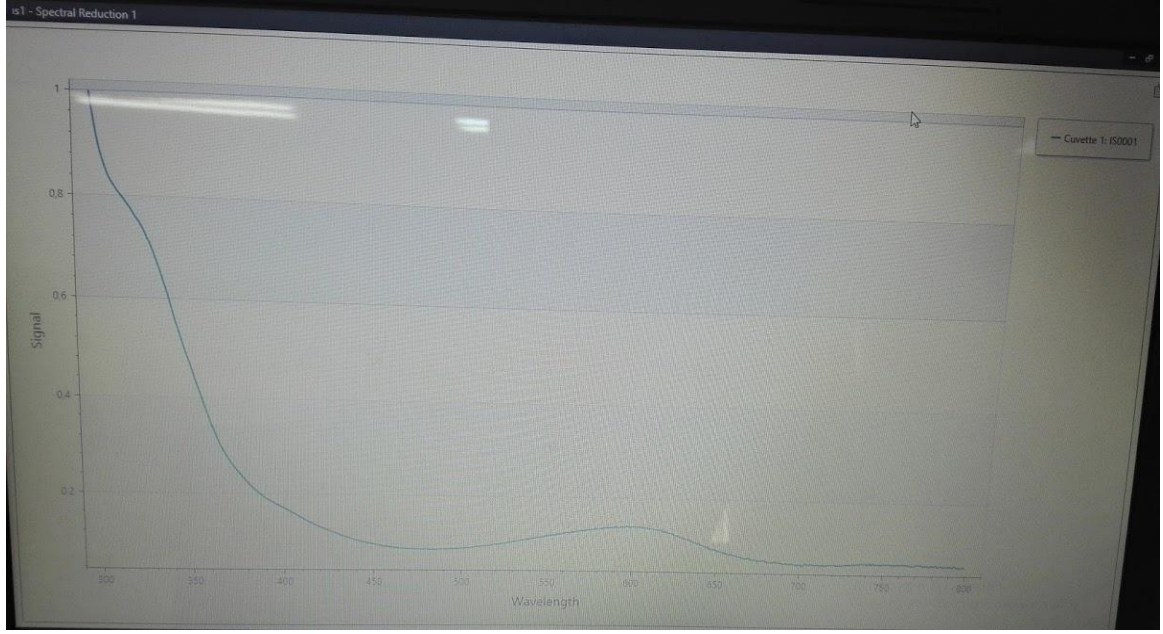
Results

	Size (d.n...	% Intensity:	St Dev (d.n...
Z-Average (d.nm): 718,2	Peak 1: 788,5	90,0	412,8
Pdl: 0,437	Peak 2: 4870	10,0	686,3
Intercept: 0,938	Peak 3: 0,000	0,0	0,000
Result quality Good			



Şekil 6.10. IS28 örneğine ait boyut dağılım analizi sonuçları

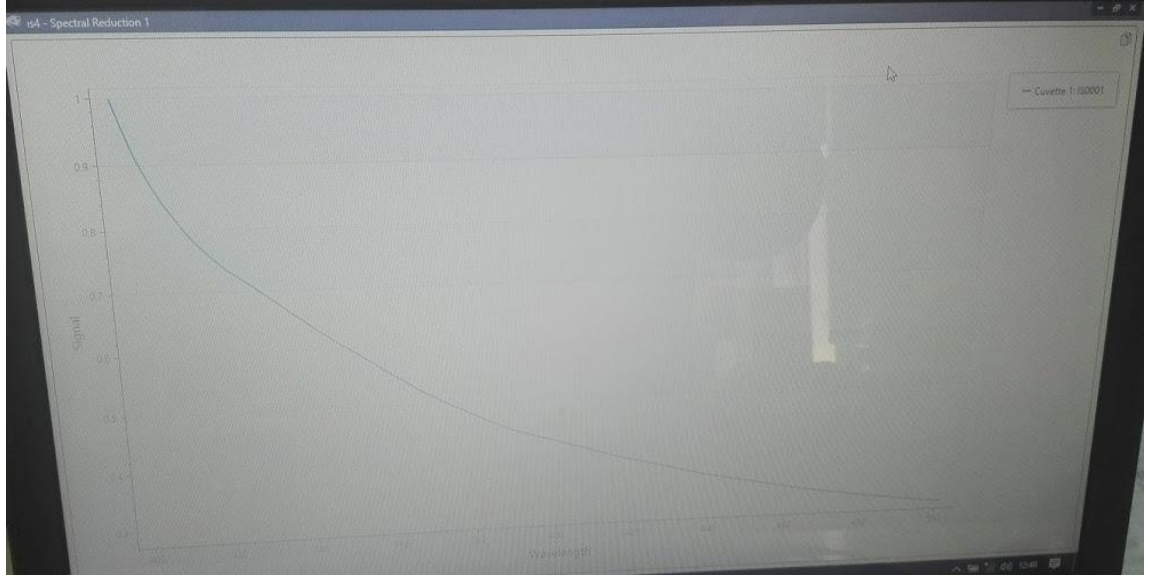
Elde edilen sonuçlar ışığında akış hızları oranı ve paritkül boyutu ve dağılımı arasında net bir ilişkiden bahsetmenin mümkün olmadığı, ancak bunun birlikte fazların birbirine yakın akış hızlarında ve nispeten daha yüksek akış hızında beslenmesinin daha küçük boyutlu partiküllerin elde edilmesine işe yarayabileceği öngörülmüştür. Çinko nanaopartiküllerin oluşumuna dair analizlerden biri de elden edilen örneklerin UV taraması yapılarak maksimum dalga boyunun belirlenmesidir. Sentezlenen ZnO ürününün nano ölçekli doğrulaması onaylanmıştır ve 325 nm civarında yüksek bir mavi absorpsiyon maksimumu ortaya çıkmıştır (Wang, 2007). Bu doğrultuda elde edilen örneklerde dalga boyu taraması yapılmış ancak belirgin bir şekilde maksimum dalga boyu belirlenememiştir (Şekil 6.11., 6.12., 6.13.).



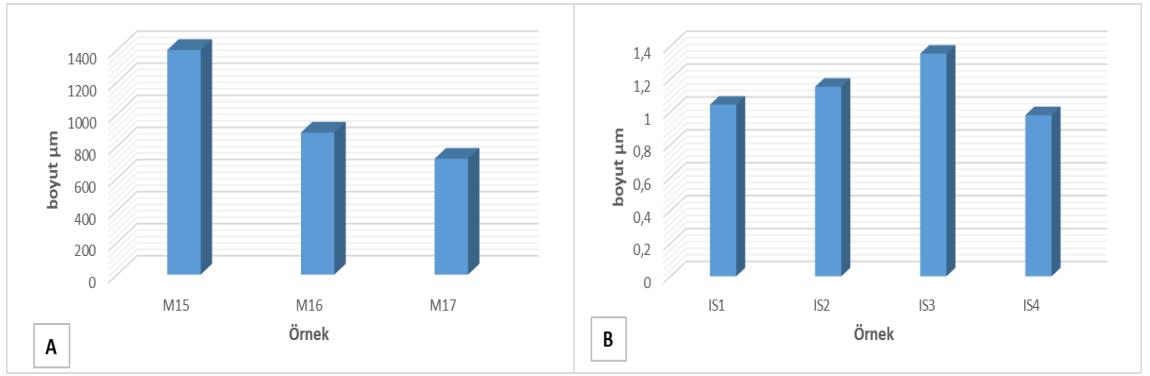
Şekil 6.11. IS1 örneğine ait dalga boyu spektrumu



Şekil 6.12. IS2 örneğine ait dalga boyu spektrumu



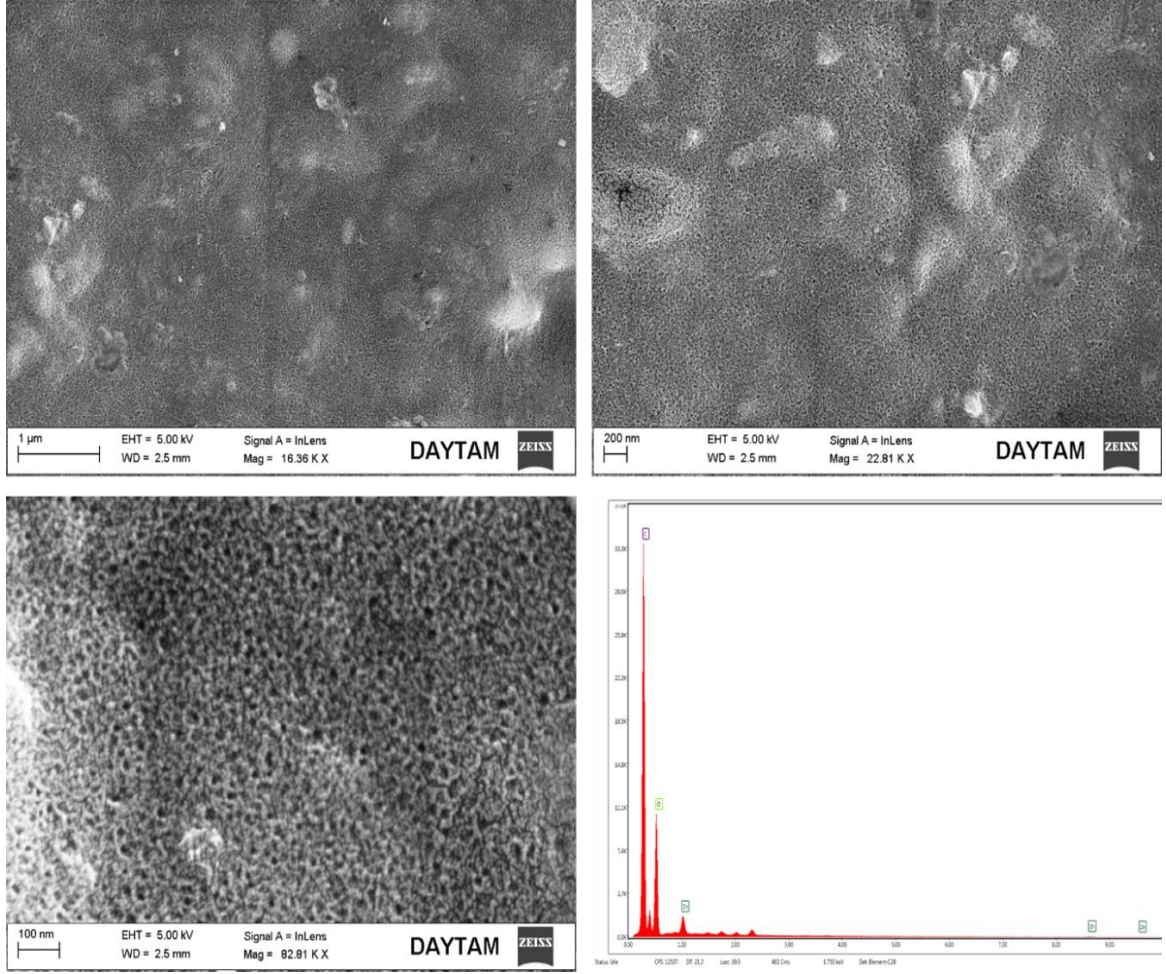
Şekil 6.13. IS4 örneğine ait dalga boyu spektrumu



Şekil 6.14. Mikroçiplerde (A) ve” mikroakış sisteminde (B) elde edilen partiküllerin boyut dağılımı

6.4. Çinko Nanopartiküllerin Yapısal Karakterizasyonu

Sentezlenen çinko nanopartiküllerin yüzey özellikleri ve yapısal karakterizasyonlarını belirlemek için SEM görüntüleri alınmıştır. Taramalı elektron mikroskobu ile alınan görüntüler Şekil 6.15’ de verilmiştir.

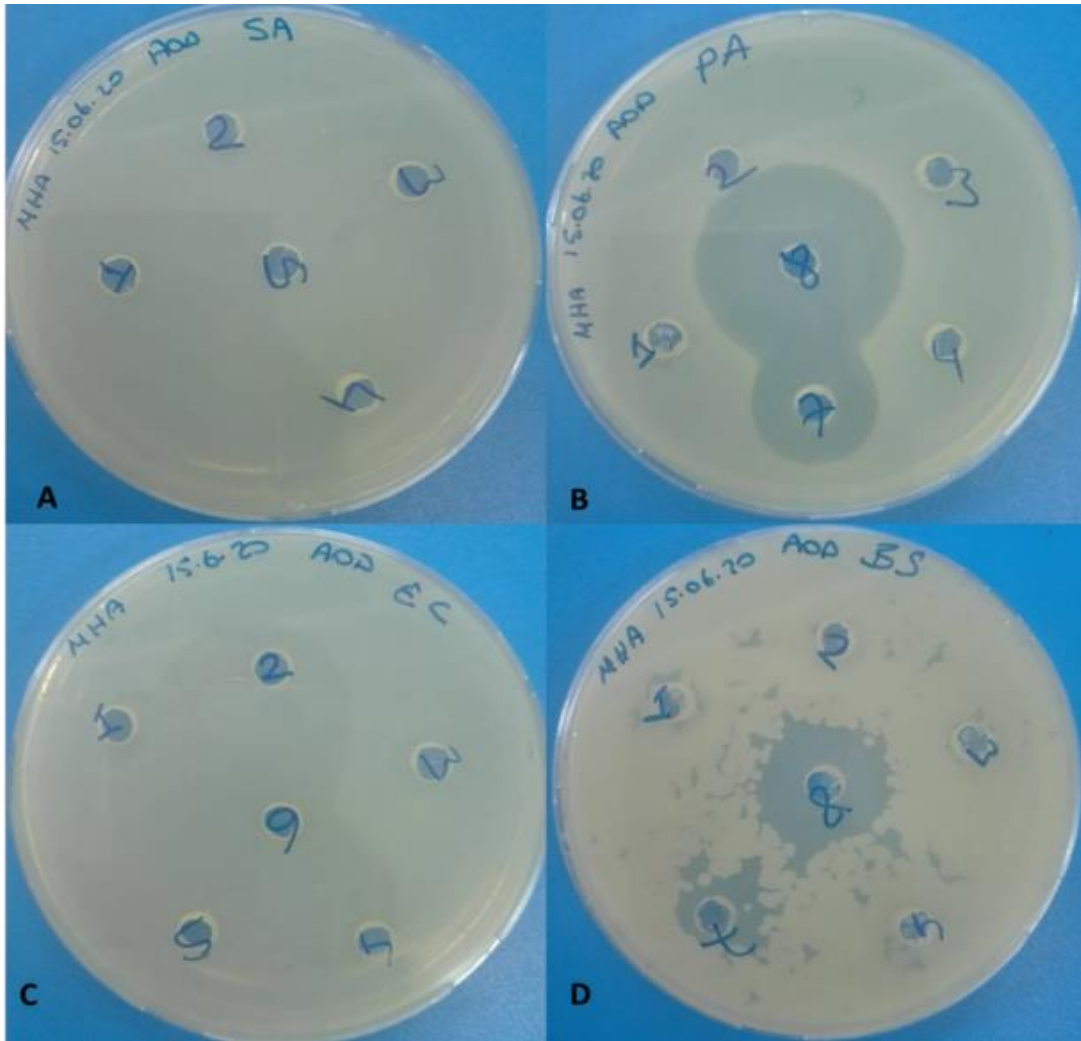


Şekil 6.15. Çinko nanopartiküllerin SEM-EDX görüntüleri

Şekil 6.15’ de sunulan çinko nanopartiküllerin SEM görüntülerinde partiküllerin, boyut analizi ile belirlenen boyutların altında olduğu tespit edilmiştir. Boyut analizinde örnekler ıslak olarak süspanse halde ölçümlenirken SEM örnekleri kurutulmuştur. Aradaki farkın bundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bununla birlikte, elde edilen nanopartiküllerin dağılımının oldukça homojen olduğu gözlenmiştir. EDX analizlerinde ise beklendiği gibi 3 farklı pik gözlenmiştir. Bu pikler yeşil sentezde kullanılan bitkisel ekstraktlardaki organik bileşiklerden ileri gelen C ve O pikleri ile metal bileşeni temsil eden Zn pikleridir. Bu durum göz önüne alındığında elde edilen nanopartiküllerin, bitkisel ekstraktlardaki indirgeyici organik bileşiklerin, Zn ile kompleks oluşturması sonucu nanopartiküllerin oluştuğu ve uygulanan yöntemin başarılı olduğu sonucu çıkarılabilir.

6.5. Çinko Nanopartiküllerin Antimikrobiyal Aktivitesinin Belirlenmesi

Hazırlanan nanopartiküllerin antimikrobiyal aktiviteleri, iki Gram negatif (*P.aeruginosa* ve *E.coli*) ve iki Gram pozitif (*S. Aureus* ve *B. Subtilis*) bakterilerine karşı test edildi. Yapılan gözlemlerde hem nanopartikül örneklerinde hem de kontrol grubuna ait örneklerin her iki grup bakteriye karşı aktivite göstermediği rapor edilmiştir (Şekil 6.16).



Şekil 6.16. Kırmızılahana Çinko nanopartiküllerin antimikrobiyal aktivitesi. A; *S. Aureus*, B; *P.aeruginosa*, C; *E.coli*, D; *B.Subtilis*

Kırmızı lahana esktrelerinin içerdiği fenol ve flavonoid bileşikleri nedeniyle antimikrobiyal potansiyeli yüksek görülmektedir. Yapılan literatür çalışmalarında

(Ayshwarya ve Rameshwari, 2015; Seham vd., 2019) kırmızı lahananın çeşitli yöntemlerle hazırlanan özütlerinin hem gram negatif hem de gram pozitif bakterilerde aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Bu çalışmada herhangi bir aktivite gözlenmemesinin olası nedeni olarak hazırlanan örnek miktarlarının az olması ve konsantrasyonun aktivite için düşük kalmış olması gösterilebilir. Yukarıda belirtilen çalışmalarda da en düşük konsantrasyon 100 mg / ml olarak uygulanmıştır. Bu durum göz önüne alındığında bu çalışmada test edilen en yüksek konsantrasyonun (1 mg/ml) aktivite için yeterli olmadığı söylenebilir.

Aktivite görülmesinin olası diğer bir nedeni ise oluşan partiküllerin hem agardan ortama difüzyon için hem de bakteri hücre duvarından geçebilmek için uygun boyutlarda olmaması olabilir. Boyut analizleri göz önüne alındığında IS1 örneği yaklaşık 1 μm , IS28 ise 0.7 μm boyuta sahiptir. Bu boyutlarda partiküllerin diffüzenmesi ve hücre membranından geçmesi zor olabilir.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Nanoteknoloji, hastalık belirleme, temiz su ve sürdürülebilir enerji ihtiyaçları gibi toplumu her düzeyde etkileyen küresel sorunları çözmek için çözümler sunmaktadır. Nanobilim ve nanoteknolojinin derinlemesine anlaşılması ve araştırılmasıyla birlikte, yaşamdaki sorunlar ve süreçler yavaş yavaş ortaya çıkmaktadır.

Nanomalzemeler, kimyasal, biyoloji ve fiziksel benzersiz özellikleri nedeniyle farklı kullanım alanlarına uygulanmaktadır. Biyoteknoloji, fotonik, nanoteknoloji, toksikoloji, fizik, mühendislik vb. çeşitli disiplinler arasında süregelen verimli işbirliği nanomalzemelerin gelişimini hızlandırmaktadır.

Son zamanlarda çok fazla kullanılan metotlarda alternatif olarak ucuz, verimli ve çevresel olarak güvenli “yeşil sentez” üretim olarak da isimlendirilen biyolojik sentez ön plana çıkmaktadır. Yeşil sentez, ekonomik ve çevre dostu, büyük ölçekli sentezler için kolayca ölçeklendirilebildiği için kimyasal ve fiziksel yöntemlere üstünlük sağlamaktadır. Bu yeni yöntemde yüksek basınç, sıcaklık ve toksik kimyasallar kullanımına ihtiyaç duyulmadığı için daha çok tercih edilmektedir.

Bu tez çalışmasında yeşil sentez yöntemleri kullanılarak Çinko nanopartiküllerin üretimi, karakterizasyonu ve biyoaktivitelerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca mikrosistemlerin özellikle küçük hacimlerde sağladığı yüksek ısı ve kütle transferi avantajlarının, nanopartikül sentezi üzerinde olumlu etkileri olacağı öngörülerek, sentez mikroaygıtlarda gerçekleştirilmiştir.

Çalışma boyunca 3B baskı ile üretilmiş mikroplatformlar ve laboratuvar ortamında tasarlanmış alternatif bir mikroaygıt kullanılarak, akış hızları, sıcaklık, metal konsantrasyonu gibi farklı parametreler içeren denemeler gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre 3B baskı ile üretilmiş mikroplatformlarda sentezlenen partiküllerin istenen boyutlarda olmadığı ve aynı zamanda homojenite ve kararlılığının iyi olmadığı tespit edilmiştir. Bunun nedeni olarak bu mikroaygıtların özellikle akış problemleri gösterdiği ve fazların akışının stabil ve düzgün olmaması gösterilebilir. Mikroakış sistemi ile gerçekleştirilen denemelerde ise boyutların mikron altı olduğu ve partikül boyut dağılımının daha düzgün olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte dağıtma fazı ve sürekli akış hızları oranının partikül boyutu ve dağılımı üzerinde belirgin bir etkisi gözlenmemiştir. Ancak, fazların birbirine yakın akış hızlarında ve nispeten daha yüksek

akış hızında beslenmesinin daha küçük boyutlu partiküllerin elde edilmesinde işe yarayabileceği tespit edilmiştir.

Biyoaktivite testlerinde herhangi bir inhibisyon gözlenmemiştir. Bunun olası nedenleri, elde edilen partiküllerin boyutları nedeniyle bakteri içine diffüze olamaması ve partikül konsantrasyonunun düşük kalması gösterilebilir.

Nanoparçacık ilaç sistemlerinin geliştirilmesi için ülkemizde de ve dünya çapında gerçekleştirilecek projelerde artış olması beklenmektedir. Nanoterapi teknolojisi ilaç geliştirme sürecinde devrim yaratma ve ilaç endüstrisini değiştirme konusunda büyük bir potansiyele sahiptir. Günümüzde, U.S. Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanan nanoparçacık ilaçlar artmaktadır ve birçok uygulamada, onay almak için aşamalı araştırmalar yapmaya devam etmektedir.

Gümüş, bakır, çinko gibi metal nano tozların biyoaktif bileşiklerle birleştirilerek yeni ilaç sistemlerinin geliştirilmesi hem de mevcut ilaç formülasyonlarının iyileştirilmesi açısından büyük potansiyele sahiptir. Yeni ilaç geliştirme çalışmalarının çok maliyetli ve zaman alan bir süreç olduğu göz önüne alındığında, mevcut ilaçların etkinliğini arttırmak için nanoteknolojik yöntemlere başvurulması kaçınılmazdır. Özellikle antibiyotik direnci gibi mevcut ilaçların yetersiz kaldığı tedavi süreçlerinde, direnç geliştirilen antibiyotiklerin metal nanoparçacık ile konjüge edilerek kullanılması direnç problemlerini azaltabilir. Bunun yanı sıra yine ilaç hedefleme ve bölgesel etki için yine nanapartikül destekli sistemler geliştirilmektedir.

İlaç araştırmaları dışında, biyoelektronik, biyosensörlere, tanı ve görüntüleme, biyokataliz gibi farklı araştırma alanlarında metal nanopartiküllerin kullanımı mevcuttur.

8. KAYNAKLAR

- Ahmad, A., Husain, A., Mujeeb, M., Khan, S.A., Najmi, A.K., Siddique, N.A., Damanhour, Z.A. ve Anwar, F., 2013. A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb, Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, 3, 5, 337–352.
- Ahmad, A., Mukherjee, P., Senapati, S., Mandal, D. ve Kumar, R., 2003. Extracellular biosynthesis of silver nanoparticles using the fungus *Fusarium oxysporum*, Colloids Surf B: Biointerfaces, 28, 313–318.
- Akay, Ş., 2018. Mikroakışkan Sistemlerde Enzimatik Tepkimeler. Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 119s.
- Alivisatos P., 2004. The Use of Nanocrystals in Biological Detection, Nature Biotechnology, 22, 47–52.
- Alivisatos, A.P., 2001. Less is More in Medicine, Scientific American, 285, 3, 66-285.
- Amin, R., Knowlton, S., Hart, A., Yenilmez, B., Ghaderinezhad, F., Katebifar, S., Messina, M., Khademhosseini, A. ve Tasoglu, S., 2016. 3D-Printed Microfluidic Devices, Biofabrication, 8, 2 , 1758-5090.
- Arapitsas, P., Sjöberg, P.J.R. ve Turner, C., 2008. Characterization of Anthocyanins in Red Cabbage Using High Resolution Liquid Chromatography Coupled With Photodiode Array Detection and Electrospray Ionization-Linear Ion Trap Mass Spectrometry, Food Chemistry, 109,1, 219–226.
- Arora, S., Rajwade, J.M. ve Paknikar, K.M. 2012. Nanotoxicology and in Vitro Studies: the Need of the Hour, Toxicol Application Pharmacol, 258, 65-151.
- Aslani, A., 2004. Organic materials in nanochemistry, In Polypropylene, IntechOpen, 219-260s.
- Ayshwarya, M. ve Rameshwari, S.K., 2015. Antimicrobial Activity of the Plant Extracts of *Brassica Oleracea* var. *Capitata Rubra*, Journal of International Academic Research for Multidisciplinary Impact Factor, 2, 417, 2320-5083.
- Bar, H., Bhui, D.K., Sahoo, G.P., Sarkar, P., De, S.P. ve Misra, A., 2009. Green Synthesis of Silver Nanoparticles Using Latex of *Jatropha Curas* Colloids Surfaces A, Physicochemical Engineering Aspects, 339,134-139.
- Barabadi, H., Honary, S., Ebrahimi, P., Mohammadi, M.A., Alizadeh, A. ve Naghibi, F., 2014. Microbial mediated preparation, characterization and optimization of gold nanoparticles, Brazilian Journal of Microbiology, 45, 4,1493–1501.
- Bernard, A., Michel, B. ve Delemarche, E., 2001. Microfluidic Networks Made of Poly(Dimethylsiloxane), Si, and Au Coated With Polyethylene Glycol for Patterning Proteins Onto Surfaces, Langmuir, 17, 13, 4090–4095.

- Beykaya, M. ve Çağlar, A., 2015. Bitkisel Özütlere Kullanılarak Gümüş-Nanopartikül (AgNP) Sentezlenmesi ve Antimikrobiyal Etkinlikleri Üzerine Bir Araştırma, Journal Science and Engineering, 16, 035403, 631-641.
- Bhattacharjee, N., Parra-Cabrera, C., Kim, Y.T., Kuo, A.P. ve Folch, A., 2018. Desktop-Stereolithography 3D- Printing of a Poly (dimethylsiloxane)- Based Material with Sylgard-184 Properties, Advanced Materials, 30, 2, 1-7.
- Bhattacharjee, N., Urrios, A., Kang, S. ve Folch, A., 2016. The Upcoming 3D-Printing Revolution In Microfluidics, Lab on a Chip, 16, 10, 1720-1742.
- Biswas, S. ve Torchilin, V.P., 2013. Current Trends in the Use of Liposomes for Tumor Targeting, Nanomedicine, 8, 9, 1509-28.
- Bonilla, C.A.M. ve Kouznetsov, V.V., 2016. Green Quantum Dots: Basics, Green Synthesis, and Nanotechnological Applications, Overview and Further Prospects, 19, 174-187.
- Brunner, T.J., Manser, P., Spohn, P., Grass, R.N., Limbach, L.K. ve Bruinink, A., 2006. In Vitro Cytotoxicity of Oxide Nanoparticles: Comparison to Asbestos, Silica, and the Effect of Particle Solubility, Environmental Science Technology, 40, 14, 4374–4381.
- Burns, M.A., Johnson, B.N., Brahmasandra, S.N., Handique, K., Webster, J.R., Krishnan, M., Sammarco, T.S., Man, P.M, Jones, D., Heldsinger, D., Mastrangelo, C.H. ve Burke, D.T., 1998. An Integrated Nanoliter DNA Analysis Device, Science, 282, 5388, 484-487.
- Chakraborty, C. 2013. Nanoparticles as Smart Pharmaceutical Delivery, Frontiers in Bioscience, 18, 1030-1050.
- Chan, W.C., 2006. Bionanotechnology progress and advances, Biol Blood Marrow Transplant, 12, 87-91.
- Charron, C.S., Clevidence, B.A., Britz, S.J. ve Novotny, J.A., 2007. Effect of Dose Size on Bioavailability of Acylated and Nonacylated Anthocyanins From Red Cabbage (Brassica Oleracea L. Var. Capitata), Journal of Agricultura and Food Chemical, 55, 5354-5362.
- Chintamani, R.B., Salunkhe, K.S. ve Chavan, M.J., 2018. Emerging Use of Green Synthesis Silver Nanoparticle: An Updated Review, International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research, 9, 10, 4029-4055.
- Chomoucka, J., Ryvolova, M., Drbohlavova, J., Janu, L., Adam, V., Prasek, J., Kizek, R. ve Hubalek, J., 2011. Synthesis and Modification of Quantum Dots for Medical Applications, Nanocon, 21, 1-6.
- Clifford, M.N., 2000. Anthocyanins — Nature, Occurrence and Dietary Burden, Journal of the Science of Food and Agriculture, 80, 1063–1072.
- Cohen-Sela, E., Chorny, M., Koroukhov, N., Danenberg, H.D. ve Golomb, G., 2009. A New Double Emulsion Solvent Diffusion Technique for Encapsulating Hydrophilic Molecules in PLGA Nanoparticles, Journal Control Release, 133, 90-95.

- Colvin, V.L., 2003. The Potential Environmental Impact of Engineered Nanomaterials, Nature Biotechnology, 21, 1166-1170.
- Comina, G., Suska, A. ve Filippini, D., 2014. PDMS Lab-On-A-Chip Fabrication Using 3D Printed Templates, Lab on a Chip, 14, 2, 424-430.
- Çıracı, S., Özbay, E., Gülseren, O., Demir, H. V., Bayındır, M., Oral, A., Senger, T., Aydın, A. ve Dana, A., 2005. Türkiye’de Nanoteknoloji, TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi, Ağustos sayısı.
- Çırpanlı, Y., 2009. Kamptotesin İçeren Polimerik Ve Oligosakkarit Bazlı Nanopartiküler Formülasyonların Geliştirilmesi ve İn Vitro-İn Vivo Değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 165s.
- Dakhlaoui, A., Jendoubi, M., Leila, S.S., Andrei, K. ve Nouredine, J., 2009. Synthesis, Characterization and Optical Properties of ZnO Nanoparticles With Controlled Size and Morphology, Journal of Crystal Growth, 311, 3989-3996.
- Deepti, K. ve Pradeep, T., 2009. Precursor-Controlled Synthesis of Hierarchical ZnO Nanostructures, Using Oligoaniline-Coated Au Nanoparticle Seeds, Journal Crystal Growth, 311, 3889-3897.
- Demirdoven, J. ve Karacar, P., 2013. Yeşil binalarda nano teknoloji uygulamaları ve mimari tasarım üzerindeki etkileri, 8th International Symposium on Architect Sinan, April.
- Deng, Z., Chen, M., Gu, G. ve Wu, L., 2008. A Facile Method to Fabricate ZnO Hollow Spheres and Their Photocatalytic Property, Journal of Physical Chemistry, 112, 16-22.
- Derman, S., Kızılbey, K. ve Akdeste, Z.M., 2013. Polymeric Nanoparticles, Journal of Engineering and Natural Sciences, 31, 107-120.
- Desai, M.P., Labhasetwar, V., Walter, E., Levy, R.J. ve Amidon, G.L., 1997. The Mechanism of Uptake of Biodegradable Microparticles in Caco-2 Cells is Size Dependent, Pharmaceutical Research, 14, 1568-1573.
- Dijken, A.V., Meulenkamp, E.A., Vanmaekelbergh, D. ve Meijerink, A., 2000. Identification of the Transition Responsible for the Visible Emission in ZnO Using Quantum Size Effects, Journal of Luminescence, 90, 123-128.
- Drbohlavova, J., Adam, V., Kizek, R. ve Hubalek, J., 2009. Quantum Dots- Characterization, Preparation and Usage in Biological Systems, International Journal of Molecular Sciences, 10, 656-673.
- Drexler, K.E., 1986. Engines of Creation: The Coming Era Of Nanotechnology, 78, 5275-5278.
- Dyrby, M., Westergaard, N. ve Stapelfeldt, H., 2001. Light and Heat Sensitivity of Red Cabbage Extract in Soft Drink Model Systems, Food Chemistry, 72, 431-437.

- Ebin, B., 2008. Demir Nano-Partiküllerinin Ultrasonik Sprey Piroliz ve Hidrojen Redüksiyonu Yöntemi İle Üretimi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 92s.
- Fariq, A., Khan, T. ve Yasmin, A., 2017. Microbial synthesis of nanoparticles and their potential applications in biomedicine, Journal of Applied Biomedicine, 15, 4, 241- 248.
- Fritzsche, W., 2001. DNA-Gold Conjugates for the Detection of Specific Molecular Interactions, Reviews in Molecular Biotechnology, 82, 37–46.
- Fu, A.Y., Spence, C., Scherer, A., Arnold, F.H. ve Quake, S.R., 1999. A Microfabricated Fluorescence-Activated Cell Sorter, Nature Biotechnology, 17, 1109-1111.
- Ghasemi, Y., Peymani, P. ve Afifi, S., 2009. Quantum Dot: Magic Nanoparticle for Imaging, Detection and Targeting, Acta Biomedica, 80, 156-165.
- Gross, B.C., Erkal, J.L., Lockwood, S.Y., Chen, C. ve Spence, D.M., 2014. Evaluation of 3D printing and its potential impact on biotechnology and the chemical sciences, Analytical Chemistry, 86, 7, 3240-3253.
- Gupta P.D ve Birdi T.J., 2017. Development of botanicals to combat antibiotic resistance, Journal of Ayurveda Integrative Medicine, 8, 4, 266-275.
- Heinlaan, M., Ivask, A., Blinova, I., Dubourguier, H.C. ve Kahru, A., 2008. Toxicity of Nanosized and Bulk ZnO, CuO and TiO₂ to Bacteria *Vibrio Fischeri* and Crustaceans *Daphnia Magna* and *Thamnocephalus Platyrus*, Chemosphere, 71, 16-1308.
- Herweck, T., Hardt, S., Hessel, V., Lowe, H., Hofmann, C., Weise, F., Diet, T. ve Freitag, A., 2001. Visualization of flow patterns and chemical synthesis in transparent micromixers, in: Proceedings of the IMRET, 5, 215-229.
- Ho, C.M.B., Ng, S.H., Li, K.H.H. ve Yoon, Y.J., 2015. 3D Printed Microfluidics for Biological Applications, Lab on a Chip, 15, 18, 3627-3637.
- Huang, M.H., Mao, S., Feick, H., Yan, H., Wu, Y., Kind, H., Weber, E., Russo, R. ve Yang, P., 2001. Room-Temperature Ultraviolet Nanowire Nanolasers, Science, 292, 5523, 1897-1899.
- Igwe, O.U. ve Ejiako, C.M., 2018. Bioconstruction of copper nanoparticles using stem bark extract of *Onitida* and their antibacterial potency, Research Journal of Chemical Sciences, 8, 2, 10-15.
- Jain, D., Daima, H.K., Kachhwaha, S. ve Kothari, S.L., 2009. Synthesis of Plant-Mediated Silver Nanoparticles Using Papaya Fruit Extract and Evaluation of Their Anti Microbial Activities, Digest Journal Nanomaterials Biostructures, 4, 3, 557-563.
- Kalin, N.S., 2014. Nanomaterials in combating cancer: Therapeutic applications and developments. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 10, 19-34.

- Kamaly, N., Xiao, Z., Valencia, P.M., Radovic-Moreno, A.F. ve Farokhzad, O.C., 2012. Targeted Polymeric Therapeutic Nanoparticles: Design, Development and Clinical Translation, The Royal Society of Chemistry, 41, 7, 2971–3010.
- Karnik, R., Gu, F., Basto, P., Cannizzaro, C., Dean, L., KyeiManu, W., Langer, R. ve Farokhzad, O.C., 2008. Microfluidic Assembly of Lipid-Based Oligonucleotide Nanoparticles, Nano Letter, 8, 9, 12-2906.
- Katırcıoğlu, Z., 2012. Kolay ve tek seferde sulu ortamda çevreci altın, gümüş ve palladyum nano parçacıklarının sentezlenmesi. Doktora Tezi, Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Konya, 69s.
- Kaur, P. ve Luthra, R., 2016. Silver nanoparticles in dentistry: An emerging trend, SRM Journal of Research in Dental Sciences, 7, 3, 162-165.
- Kaur, P., 2012. Silver nanoparticles: mechanism of antimicrobial action, synthesis, medical applications, and toxicity effects, International Nano Letters, 2, 32, 1-12.
- Kaviya, S., Santhanalakshmi, J. ve Viswanathan, B., 2011. Green synthesis of silver nanoparticles using Polyalthia longifolia leaf extract along with D-sorbitol: Study of antibacterial activity, Journal Nanotechnology, 1, 5, 152-975.
- Keçili, S., 2019. Fabrication of Microfluidic Devices Via 3d Printer. Yüksek Lisans Tezi, Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 57s.
- Khalifa, H., Kamimoto, M. ve Shimamoto, T., 2015. Antimicrobial Effects of Blueberry, Raspberry and Strawberry Aqueous Extract and Their Effects on Virulence Gene Expression in Vibrio Cholerae, Phytotherapy Research, 29, 1791-1797.
- Khalil, A.K. ve Fouad, H., 2013. Preparation and characterization of electrospun PLGA/silver composite nanofibers for biomedical applications, International Journal of Electrochemistry, 8, 3483–3493.
- Kharissova, O.V., Dias, H.V.R., Kharisov, B.I., Perez, B.O. ve Perez, V.M.J., 2013. The greener synthesis of nanoparticles, Trends in Biotechnology, 31, 4, 240-248.
- Kolishetti, N., Dhar, S., Valencia, P.M., Lin, L.Q., Karnik, R., Lippard, S.J., Langer, R. ve Farokhzad, O.C., 2010. Engineering of self-assembled nanoparticle platform for precisely controlled combination drug therapy, Proceeding of the National Academy Sciences USA, 107, 42, 17939-17944.
- Kouwenhoven, L. ve Marcus, C., 1998. Quantum dots, Physic World, 11, 6-35.
- Köhler, J.M., Wagner, J., Albert, J. ve Mater, J., 2005. Formation of Isolated and Clustered Au Nanoparticles in the Presence of Polyelectrolyte Molecules Using a Flow-Through Si Chip Reactor, Chemistry, 15, 1924-1930.

- Kreuter, J., 2004. Influence of The Surface Properties on Nanoparticle-Mediated Transport of Drugs to the Brain, Journal of Nanoscience and Nanotechnology, 4, 484-488.
- Kumar, P., Kukkar, D., Deep, A., Sharma, S.C. ve Bharadwaj, L.M., 2012. Synthesis of Mercaptopropionic Acid Stabilized CDS Quantum Dots for Bioimaging in Breast Cancer, Advanced Materials Letters, 3, 6, 471-475.
- Kumari, A., Yadav, S.K. ve Yadav, S.C., 2010. Biodegradable polymeric nanoparticles based drug delivery systems, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 75, 1-18.
- Kunzmann, A., Andersson, B., Thurnherr, T., Krug, H., Scheynius, A., Fadeel, B., Lam C.W., James J.T., McCluskey R. ve Hunter R.L., 2004. Pulmonary Toxicity of Single-Wall Carbon Nanotubes in Mice 7 and 90 Days After Intratracheal Instillation, Toxicology Sciences, 77, 126-134.
- Lee, J.M., Zhang, M. ve Yeong, W.Y., 2016. Characterization and Evaluation of 3D Printed Microfluidic Chip for Cell Processing, Microfluidics and Nanofluidics, 20, 1-5.
- Machado, S., Pinto, S.L., Grosso, J.P., Albergaria, J.T. ve Delerue-Matos, C., 2013. Green Production of Zero-Valent Iron Nanoparticles Using Tree Leaf Extracts, The Science of the Total Environment, 1, 8, 445-446.
- Makarov, V.V., Love, A.J., Sinitsyna, O.V., Makarova, S.S., Yaminsky, I.V., Taliansky, M.E. ve Kalinina, N.O., 2014. Green Nanotechnologies: Synthesis of Metal Nanoparticles Using Plants, Acta Naturae, 6, 1, 35-44.
- Matosevic, S., Szita, N. ve Baganz, F.J., 2011. Fundamentals and applications of immobilized microfluidic enzymatic reactors, Chemical Technology Biotechnology, 86, 3, 325-334.
- Miller, G. ve Senjen, R., 2008. Out of the Laboratory and on to Our Plates-Nanotechnology in, Food And Agriculture, 68,2, 158-163.
- Mitchell, M.C., Spikmans, V., Manz, A. ve De Mello, A.J., 2001. Microchip-based synthesis and total analysis systems (μ SYNTAS): csaxenahemical microprocessing for generation and analysis of compound libraries, Journal of Chemical Society, 1, 514-518.
- Mittal, A.K., Chisti, Y. ve Banerjee, U.C., 2013. Synthesis of metallic nanoparticles using plant extracts, Biotechnology Advances, 31,2 346-353.
- Mu, L. ve Feng, SS., 2003. A novel controlled release formulation for the anticancer drug paclitaxel (Taxol(R)): PLGA nanoparticles containing vitamin E TPGS, The Journal of Controlled Release, 86, 33-48.
- Narayanan, K.B. ve Sakthivel, N., 2011. Green synthesis of biogenic metal nanoparticles by terrestrial and aquatic phototrophic and heterotrophic eukaryotes and biocompatible agents, Advances in Colloid and Interface Science, 169, 2, 59-79.

- Nematollahi, F., 2015. Silver nanoparticles green synthesis using aqueous extract of *Salvia limbata* C.A. Mey, International Journal of Biosciences, 2220-6655, 6, 2, 30-35.
- Nychas, G.J., Skandamis, P.N., Tassou, C.C., 2003. Antimicrobials from herbs and spices. In: Roller S (ed) *Natural antimicrobials for the minimal processing of foods* Woodhead Publishing in food science and technology, ISSN: 9781855736696, 320s.
- O'Neill, P.F., Ben Azouz, A., Vazquez, M., Liu, J., Marczak, S., Slouka, Z., Chang, H.C., Diamond, D. ve Brabazon, D., 2014. Advances in three-dimensional rapid prototyping of microfluidic devices for biological applications, Biomicrofluidics, 8, 5, 52-112.
- Özcan, İ., 2008. Kemiğe Hedeflemek İçin Sentezlenen Biyolojik Parçalanabilen Polimerler Kullanılarak Hazırlanan Nanopartiküler İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Tasarımı Ve In Vitro – In Vivo Değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 185s.
- Özçelik, B., 2014. Sprey Piroliz Yöntemi İle Zn, Fe ve B Esaslı Oksit ve Oksit Dışı Nano Partikül Üretimi. Doktora Tezi, İstanbul Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 154s.
- Öztürk, K., 2010. Serbest Radikal Temizleyici Madde İçeren Nanopartiküler Taşıyıcı Sistemlerin Tasarımı ve Değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 148s.
- Pan, Y., Neuss, S., Leifert, A., Fischler, M., Wen, F., Simon, U., Schmid, G., Brandau W. ve Jahnen-Dechent, W., 2007. Size-dependent cytotoxicity of gold nanoparticles, Small, 3, 1941-1949.
- Panigrahi, T., 2013. Synthesis and characterization of silver nanoparticles using leaf extract of *Azadirachta indica*, Doctoral dissertation, 70s.
- Parashar, U.K., Saxena, P.S. ve Srivastava, A., 2009. Bioinspired synthesis of silver nanoparticles, Digest Journal of Nanomaterials & Biostructures (DJNB), 4,1, 159-166.
- Peng, L., Deng, Y., Yi, P. ve Lai, X., 2013. Micro hot embossing of thermoplastic polymers: a review, Journal of Micromechanics and Microengineering, 24, 1, 960-1317.
- Penn, S.G., He, L. ve Natan, M.J., 2003. Nanoparticles for bioanalysis, Current Opinion in Chemical Biology, 7, 609-615.
- Pereira, L., Mehboob, F., Stams, A.J.M., Mota, M.M., Rijnaarts, H.H.M. ve Alves, M.M., 2015. Metallic nanoparticles: Microbial synthesis and unique properties for biotechnological applications, bioavailability and biotransformation, Critical Reviews in Biotechnology, 35, 1, 114-128.
- Prasanna, B.M., 2007. Nanotechnology in Agriculture. ICAR National Fellow, Division of Genetics, I.A.R.I., Publishing Associates, 110012, 893-898.

- Rafique, M., Shaikh, A. J., Rasheed, R., Tahir, M. B., Bakhat, H. F., Rafique, M. S. ve Rabbani, F., 2017. A review on synthesis, characterization and applications of copper nanoparticles using green method, Nano, 12, 4, 28-43.
- Ramsden, J.J., 2005. What is Nanotechnology? Department of Advanced Materials, Nanotechnology Perceptions, 1, 3-17.
- Rao, J.P. ve Geckeler, K.E., 2001. Polymer nanoparticles: Preparation techniques and sizecontrol parameters, Progress in Polymer Science, 36, 7, 887-913.
- Rhee, M., Valencia, P.M., Rodriguez, M.I., Langer, R., Farokhzad, O.C. ve Karnik, R., 2011. Synthesis of Size-Tunable Polymeric Nanoparticles Enabled by 3D Hydrodynamic Flow Focusing in Single-Layer Microchannels, Advanced Materials, 23, 12, 79-83.
- Rodrigue, H., Bhandari, B., Wang, W. ve Ahn, S.H., 2014. 3D Soft Lithography: A Fabrication Process for Thermocurable Polymers, Journal of Materials Processing Technology, 1, 18, 5-11.
- Rogers, C.I., Qaderi, K., Woolley, A.T. ve Nordin, G.P., 2015. 3D printed microfluidic devices with integrated valves, Biomicrofluidics, 9, 1, 16-50.
- Rondeau, E. ve Cooper-White, J., 2008. Biopolymer Microparticle and Nanoparticle Formation within a Microfluidic Device, Journal Langmuir, 24, 13, 6937-6945.
- Saggiomo, V. ve Velders, A.H., 2015. Simple 3D printed scaffold-removal method for the fabrication of intricate microfluidic devices, Advanced Science, 2, 9, 125-150.
- Schubert, S., Delaney, J.T. ve Schubert, U.S., 2011. Nanoprecipitation and nanoformulation of polymers: from history to powerful possibilities beyond poly(lactic acid), Soft Matter, 7, 5, 1581-1588.
- Seham, A.S., Al-Mohammadi, A.R., Sitohy, M., Mosa, B., Ismaiel, A., Enan, G. ve Ali Osman., 2019. Antimicrobial Activity and Chemical Constitution of the Crude, Phenolic-Rich Extracts of Hibiscus sabdariffa, Brassica oleracea and Beta vulgaris, Molecules, 24, 23, 42-80.
- Shanko, E.S., Burgt, Y., Anderson, P.D. ve Toonder, J.M.J., 2019. Microfluidic Magnetic Mixing At Low Reynolds Numbers and in Stagnant Fluids, Micromachines, 10, 11, 731-753.
- Shemelya, C., Cedillos, F., Aguilera, E., Maestas, E., Ramos, J., Espalin, D., Muse, D., Wicker, R., ve MacDonald, E., 2013. 3D printed capacitive sensors in IEEE Sensors- Proceedings, 1, 4, 4642-4673.
- Shibata, N., 2009. The cell wall galactomannan antigen from Malassezia furfur and Malassezia pachydermatis contains β -1,6-linked linear galactofuranosyl residues and its detection has diagnostic potential, Microbiology (Reading), 155, 3420-3429.

- Shin, J., Prabhakaran, V. ve Kim, K., 2018. The multi-faceted potential of plant-derived metabolites as antimicrobial agents against multidrug-resistant pathogens, Microb Pathog, 116, 209-214.
- Simonetti, P., Gardana, C. ve Pietta, P., 2001. Plasma levels of caffeic acid and antioxidant status after red wine intake, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 49, 5964-5968.
- Singh, P., Kim, Y.J., Zhang, D. ve Yang, D.C., 2016. Biological Synthesis of Nanoparticles from Plants and Microorganisms, Trends Biotechnology, 34, 7, 588–599.
- Sintubin, L., Verstraete, W. ve Boon, N., 2012. Biologically produced nanosilver: Current state and future perspectives, Biotechnology Bioengineering, 109, 10, 2422–2436.
- Sochol, R., Sweet, E., Glick, C., Venkatesh, S., Avetisyan, A., Ekman, K., Raulinaitis, A., Tsai, A., Wienkers, A. ve Korner, K., 2016. 3D printed microfluidic circuitry via multijet-based additive manufacturing, Lab on a Chip, 16, 4, 668-678.
- Song, J.Y. ve Kim, B.S., 2009. Rapid biological synthesis of silver nanoparticles using plant leaf extracts, Bioprocess and Biosystems Engineering, 32, 1, 79-84.
- Soppimath, K.S., Aminabhavi, T.M., Kulkarni, A.R., Rudzinski, W.E., Stansbury, J.W. ve Idacavage, M.J., 2016. 3D printing with polymers: Challenges among expanding options and opportunities, Dental Materials, 32, 1, 54-64.
- Suh, H.J., Jang, H.D., Chang, H., Kim, W.B., ve Kim, H.C., 2006. Size-controlled synthesis of Fe-Ni alloy nanoparticles by hydrogen reduction of metal chlorides, Powder Technology, 161, 196-201.
- Şengel-Türk, C.T., Haşcelik, C. ve Gönül, N., 2007. Nanoparticulate Drug Delivery Systems For Targeting The Drugs To The Brain, Journal of Neurological Sciences, 24, 254-263.
- Taniguchi, N., Arakawa, C., ve Kobayashi, T., 1974. Nano teknoloji temel kavramında Üretim Mühendisliği Uluslararası Konferansı Tutanakları, Transplant, 12, 87-91.
- TÜBİTAK Vizyon 2023., 2003. İlaç Taşıma Sistemi Olarak Nanopartiküller: Boyut Küçük, Avantaj Büyük. Sağlık ve İlaç Paneli Sonuç Raporu.
- Umaz, A. ve Koç, A., 2019. Yeşil Yolla Sentezlenmiş Metal Nanopartiküllerinin Biyomedikal Uygulamaları, Fen Bilimleri ve Matematik Alanında Araştırma ve Derlemeler, 1, 15, 77-90.
- Vaidya, N., ve Solgaard, O., 2018. 3D printed optics with nanometer scale surface roughness, Microsystems Nanoeng, 4, 1, 4-18.
- Van Reenen, A., De Jong, A.M. ve Den Toonder, M.J., 2014. Integrated lab-on-chip biosensing systems based on magnetic particle actuation—A comprehensive review, Lab on a Chip, 15, 9-15.

- Waheed, S., Cabot, J.M., Macdonald, N.P., Lewis, T., Guijt, R.M., Paull, B. ve Breadmore, M. C., 2016. 3D printed microfluidic devices: enablers and barriers, Lab on a Chip, 16, 11, 1993-2013.
- Wang, Z., Zhang, H., Zhang, L., Yuan, J., Yan, S. ve Wang, C., 2003. Low-temperature synthesis of ZnO nanoparticles by solid-state pyrolytic reaction, Nanotechnology, 14, 1, 11-15.
- Wang, Z.H., Choi, C.J. Kim, B.K., Kim, J.C., ve Zhang Z.D., 2003. Microstructure and magnetic property of Fe-Co nanoparticles prepared by chemical vapor condensation process, Journal of Alloys and Compounds, 351, 319-323.
- Wang, Z.H., Choi, C.J., Kim, B.K., Kim J.C. ve Zhang Z.D., 2003. Characterization of Fe-Co alloyed nanoparticles synthesized by chemical vapor condensation, Materials Letters, 57, 3560-3564.
- Wu, X., Beecher, G.R., Holden, J.M., Haytowitz, D.B., Gebhardt, S.F. ve Prior, R.L., 2006. Concentrations of anthocyanins in common foods in the United States and estimation of normal consumption, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 54, 4069-4075.
- Xia, Y. ve Whitesides, G.M., 1998. Soft lithography, Angewandte Chemie International Edition, 37, 5, 550-575.
- Xia, Y., Rogers, J.A., Paul, K.E. ve Whitesides, G.M., 1999. Unconventional methods for fabricating and patterning nanostructures, Chemical reviews, 99, 7, 1823-1848.
- Xu, Z.P., Zeng, Q.H., Lu, G.Q. ve Yu, A.B., 2006. Inorganic nanoparticles as carriers for efficient cellular delivery, Chemical Engineering Science, 61, 3, 1027-1040.
- Yadav, A., Prasad, V., Kathe, A.A., Sheela, R., Deepti, Y., Sundaramoorthy, C., Vigneshwaran., 2006. Functional finishing in cotton fabrics using zinc oxide nanoparticles, Bulletin of Materials Science, 29, 6, 641-645.
- Zaouk, R., Park, B.Y., Madou, M.J., 2006, Introduction to microfabrication techniques., in: Microfluidic Techniques Reviews and Protocols, Methods in Molecular Biology, 321, 5-15.
- Zhai, C., Zhang, H., Du, N., Chen, B., Huang, H., Wu, Y. ve Yang, D., 2011. One-Pot synthesis of biocompatible CdSe/CdS quantum dots and their applications as fluorescent biological labels, Nanoscale Research Letters, 6, 31, 1-5.
- Zhang, Y., Ge, S. ve Yu, J., 2016. Chemical and biochemical analysis on lab-on-a-chip devices fabricated using three-dimensional printing, TrAC Trends in Analytical Chemistry, 85, 166-180.
- Ziaie, B., Baldi, A., Lei, M., Gu, Y. ve Siegel, R.A., 2004. Hard and soft micromachining for BioMEMS: review of techniques and examples of applications in microfluidics and drug delivery, Advanced drug delivery reviews, 56, 2, 145-172.

ÖZGEÇMİŞ

Melike SEFAOĞLU 15 Mayıs 1992 yılında Erzurum’da doğdu. İlköğretimini 2008 yılında Erzurum ilinde Ömer Duygun İlköğretim Okulu’nda tamamladı. Ortaöğretimini 2012 yılında Erzurum ilinde Nene Hatun Kız Lisesi’nde tamamladı. 2013 yılında Gümüşhane Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi Genetik ve Biyomühendis Bölümü’nde lisans eğitimine başlayıp 2017 yılında mezun oldu. Aynı yıl Gümüşhane Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoteknoloji Anabilim Dalı’nda Yüksek lisans öğrenimine başladı. Orta seviyede İngilizce bilmektedir.

Katıldığı Kongreler;

Özdilek, H., Sefaoğlu, M. ve Akay, Ş., 2019. Microparticle Production with Combination of Microfluidics and 3D Printing Technology (Oral Presentation). World Conference on Sustainable Life Sciences (WOCOLS 2019), June 30- July 07, Budapest, Hungary.

