

Günümüzden Geleceğe **NANO-BİYO-TEKNOLOJİ**

EDİTÖRLER

Doç. Dr. Ekrem BÖLÜKBAŞI
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Sami ATA

yaz
yayınları

Günümüzden Geleceğe NANO-BİYO-TEKNOLOJİ

Editörler

Doç. Dr. Ekrem BÖLÜKBAŞI

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Sami ATA

yaz
yayınları
2025

**GÜNÜMÜZDEN GELECEĞE
NANO-BİYO-TEKNOLOJİ**

Editör: Doç. Dr. Ekrem BÖLÜKBAŞI

ORCID NO: 0000-0003-3828-1226

Editör: Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Sami ATA

ORCID NO: 0000-0003-0944-4276

© YAZ Yayınları

Bu kitabın her türlü yayın hakkı Yaz Yayınları'na aittir, tüm hakları saklıdır. Kitabın tamamı ya da bir kısmı 5846 sayılı Kanun'un hükümlerine göre, kitabı yayınlayan firmanın önceden izni alınmaksızın elektronik, mekanik, fotokopi ya da herhangi bir kayıt sistemiyle çoğaltılamaz, yayınlanamaz, depolanamaz.

E_ISBN 978-625-8508-74-1

Kasım 2025 - Afyonkarahisar

Dizgi/Mizanpaj: YAZ Yayınları

Kapak Tasarım: Ekrem BÖLÜKBAŞI

YAZ Yayınları. Yayıncı Sertifika No: 73086

M. İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3
İscehisar/AFYONKARAHİSAR

www.yazyayinlari.com

yazyayinlari@gmail.com

info@yazyayinlari.com

ÖN SÖZ

Bilim, insanlığın evrimsel serüveninde yalnızca bir bilgi aracı değil, aynı zamanda dönüşümün en güçlü itici gücüdür. Doğanın karmaşık yapısını anlamaya çalışan insan, artık yalnızca gözlemci değil; atomdan hücreye, molekülden canlıya uzanan hiyerarşide doğayı yeniden biçimlendiren bir tasarımcı hâline gelmiştir. Bu dönüşümün merkezinde yer alan nano-biyo-teknoloji, yaşamın en küçük yapıtaşlarıyla teknolojinin en ileri araçlarını birleştirerek yeni bir çağın kapılarını aralamaktadır.

“Günümüzden Geleceğe Nano-Biyo-Teknoloji” bu anlayıştan doğmuştur. Eser, nano-biyo-teknolojinin temellerinden başlayarak biyomalzemeler, biyosensörler, yapay nöronlar, yapay zekâ destekli veri analizleri, doku ve hücresel biyoteknoloji, mikrobiyal uygulamalar, zooteknik yenilikler ve nanogenotoksisite gibi geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. Her bölüm, alanında uzman araştırmacılar tarafından hazırlanmış olup, hem bilimsel temeli hem de geleceğe dönük uygulamaları içeren disiplinler arası bir bütünlük sunmaktadır.

Editörler olarak bu eserin hazırlanmasındaki hedefimiz, yalnızca güncel bilimsel bilgiyi derlemek değil, aynı zamanda geleceğe yön veren bir düşünce alanı inşa etmektir. Çünkü nano-biyo-teknoloji, yalnızca bir araştırma sahası değil; doğanın işleyişine dair yeni sorular sormamızı ve yaşamın en temel düzeyinde yeniden düşünmemizi sağlayan bir bilim felsefesidir. Bu kitap, genç araştırmacılara, bilim insanlarına ve teknoloji üreticilerine bu bakış açısını kazandırmayı, onları geleceğin bilinçli bilim insanları olmaya davet etmeyi amaçlamaktadır.

Bu eserin oluşumuna katkıda bulunan değerli yazar ve araştırmacılara teşekkür ederiz. Her biri, kendi alanında derin bir birikimi, bilimsel disiplini ve yenilikçi vizyonu bu çalışmaya aktararak, bilimin sınırlarını zorlayan çalışmalarıyla bu eseri yalnızca bir bilgi kaynağı değil, aynı zamanda bir vizyon

manifestosuna dönuştörmüştür. Ortaya çıkan eser, bireysel çabaların ötesinde, bilimin kolektif aklıyla şekillenen bir ürün olmuştur.

Dileriz ki “*Günümüzden Geleceğe Nano-Biyo-Teknoloji*”, yalnızca bugünün araştırmacılarına değil, yarının düşünen zihinlerine de ilham versin. Çünkü bilim, doğru ellerde ve doğru amaçlarla yönlendirildiğinde, insanlık için en büyük umut kaynağı olmaya devam edecektir.

Editörler

Doç. Dr. Ekrem BÖLÜKBAŞI

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Sami ATA

Editörler

Ekrem BÖLÜKBAŞI

Mustafa Sami ATA

Bölüm Yazarları

- | | |
|-----------|-------------------------------------|
| 1. Bölüm | Ekrem BÖLÜKBAŞI
Mustafa Sami ATA |
| 2. Bölüm | Hakan KAZAN |
| 3. Bölüm | Mustafa Sami ATA
Hakan KAZAN |
| 4. Bölüm | Mehmet EKİCİ |
| 5. Bölüm | Mehmet EKİCİ |
| 6. Bölüm | Mehmet KARAKAŞ |
| 7. Bölüm | Sevgi ÜNAL KARAKUŞ |
| 8. Bölüm | Rasim HAMUTOĞLU |
| 9. Bölüm | Ahmet KARAKUŞ |
| 10. Bölüm | Emine ÇELİKOĞLU |
| 11. Bölüm | Merve YİĞİT |
| 12. Bölüm | Sinan KOPUZLU
Hamiye AKBULUT |
| 13. Bölüm | Hamiye AKBULUT |
| 14. Bölüm | Ece AVULOĞLU YILMAZ |

Bu kitap, tüm dünyanın gözü önünde, Gazze ve Doğu
Türkistan'da, şehit edilen "masum çocukların" anısına ithaf
edilmiştir.

"Bu kitapta yer alan bölümlerde kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların, sonuçların, tablo, şekil, resim ve her türlü içeriğin sorumluluğu yazar veya yazarlarına ait olup ulusal ve uluslararası telif haklarına konu olabilecek mali ve hukuki sorumluluk da yazarlara aittir."

İÇİNDEKİLER

BİRİNCİ BÖLÜM

NANO-BİYO-TEKNOLOJİNİN TEMELLERİ VE MOLEKÜLER YAKLAŞIMLAR

Ekrem BÖLÜKBAŞI, Mustafa Sami ATA

1. GİRİŞ.....	1
2. NANOBIYOTEKNOLOJİNİN TARİHÇESİ VE GELİŞİM SÜRECİ.....	2
3. NANOTEKNOLOJİNİN BİYOLOJİ İLE KESİŞİMİ.....	4
4. MOLEKÜLER YAKLAŞIMLARIN TEMELLERİ.....	7
5. NANOMALZEMELER VE BİYO-UYUMLULUK.....	9
6. NANOBIYOTEKNOLOJİ UYGULAMALARI.....	10
7. NANOBIYOTEKNOLOJİK SİSTEMLERDE ETİK VE GÜVENLİK BOYUTU.....	16
8. NANOBIYOTEKNOLOJİ İÇİN GELECEK PERSPEKTİFLERİ.....	17
9. SONUÇ ve DEĞERLENDİRME.....	18

İKİNCİ BÖLÜM

GELECEĞİN MALZEMELERİ: BİYOMALZEMELER VE BİYOTEKNOLOJİK UYGULAMALAR

Hakan KAZAN

1. BİYOMALZEMELERE GİRİŞ.....	23
2. BİYOMALZEMELERİN SINIFLANDIRILMASI.....	25

3. BİYOUYUMLULUK VE BİYOÇÖZÜNÜRLÜK.....	27
4. MEDİKAL UYGULAMALARDA BİYOMALZEMELER.....	29
5. BİYOMALZEMELERDE BİYOTEKNOLOJİK İLERLEMELER.....	30
6. BİYOMALZEMELERİN GELECEĞİ.....	32
7. SONUÇ ve DEĞERLENDİRME.....	34

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

BİYOKOMPOZİTLER VE FONKSİYONEL NANOKOMPOZİTLERİN BİYOTEKNOLOJİK UYGULAMALARI

Mustafa Sami ATA, Hakan KAZAN

1. GİRİŞ.....	43
2. BİYO-KOMPOZİTLER VE SINIFLANDIRILMASI.....	45
3. DOĞAL POLİMER TABANLI KOMPOZİTLERDE NANO-TAKVİYE YAKLAŞIMLARI.....	48
4. YENİ NESİL AKILLI BİYO- NANOKOMPOZİTLERİN FONKSİYONEL UYGULAMALARI.....	51
5. SONUÇ ve DEĞERLENDİRME.....	57

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

BİYOSENSÖRLER

Mehmet EKİCİ

1. GİRİŞ.....	65
2. BİYOSENSÖR UYGULAMALARININ TARİHÇESİ.....	67

3. BİYOSENSÖRÜ OLUŞTURAN YAPILAR.....	69
4. BİYOSENSÖRDEN BEKLENİLEN ÖZELLİKLER.....	71
5. BİYOSENSÖR BİLEŞENLERİ.....	73
6. SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRME.....	81

BEŞİNCİ BÖLÜM

BİYOSÜPERKAPASİTÖRLER: TEMEL PRENSİPLER VE UYGULAMA ALANLARI

Mehmet EKİCİ

1. GİRİŞ.....	89
2. BİYOELEKTRONİK İÇİN BİYOSÜPER KAPASİTÖRLER.....	91
3. BİYOSÜPERKONDANSATÖRLERİN İNSAN VÜCUDUNDAKİ UYGULAMALARI.....	94
4. PERSPEKTİFLER ve GÖRÜNÜM.....	100
5. SONUÇLAR.....	102

ALTINCI BÖLÜM

YAPAY SİNİR AĞLARI: BİYOLOJİK VERİDEN BİLGİYE

Mehmet KARAKAŞ

1. GİRİŞ.....	107
2. YAPAY SİNİR AĞININ ÖZELLİKLERİ.....	108
3. YAPAY SİNİR AĞI HÜCRE MODELİ.....	112
4. YAPAY SİNİR AĞI TİPLERİ.....	113
5. ÇOK TABAKALI YAPAY SİNİR AĞINDA ÖĞRENME.....	118

6. YAPAY SİNİR AĞLARININ FARKLI MODELLERİ....	120
7. YAPAY SİNİR AĞLARI DONANIMI.....	123
8. YAPAY SİNİR AĞI UYGULAMALARI.....	124
9. SONUÇLAR.....	126

YEDİNCİ BÖLÜM

KÖK HÜCRE BİYOLOJİSİ VE BİYOTEKNOLOJİDEKİ UYGULAMALARI

Sevgi ÜNAL KARAKUŞ

1. GİRİŞ.....	132
2. KÖK HÜCRE SINIFLANDIRILMASI.....	133
3. KÖK HÜCRE TEMEL FAKTÖRLERİ, NİŞ VE PLASTİSİTE.....	140
4. KÖK HÜCRELERİN BİYOTEKNOLOJİDE KULLANIM ALANLARI.....	142
5. SONUÇLAR.....	150

SEKİZİNCİ BÖLÜM

DOKU TEKNOLOJİSİ: TEMEL İLKELER, BİYOMATERYALLER VE GÜNCEL UYGULAMALAR

Rasim HAMUTOĞLU

1. GİRİŞ.....	156
2. DOĞAL BİYOMATERYALLERİN DOKU MÜHENDİSLİĞİNDE KULLANIMI.....	160
3. DOKU MÜHENDİSLİĞİ İÇİN GELECEK PERSPEKTİFLERİ.....	164
4. SONUÇLAR VE GENEL DEĞERLENDİRME.....	168

DOKUZUNCU BÖLÜM

KANSER TEDAVİSİNDE BİYOTEKNOLOJİ: HEDEFE YÖNELİK İLAÇLARDAN HÜCRESEL TEDAVİLERE

Ahmet KARAKUŞ

1. GİRİŞ.....	178
2. BİYOTEKNOLOJİNİN KANSER TEDAVİSİNDEKİ ROLÜ.....	179
3. HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER.....	182
4. İMMUNOTERAPİLER.....	184
5. GEN VE HÜCRE TEMELLİ TEDAVİLER.....	187
6. NANOTEKNOLOJİ VE AKILLI SİSTEMLER.....	189
7. KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ ONKOLOJİ VE BİYOİNFORMATİK ENTEGRASYONU.....	191
8. GELECEK PERPEKTİFİ VE SONUÇ.....	193

ONUNCU BÖLÜM

MİKROBİYAL NANOBIYOTEKNOLOJİ VE UYGULAMALARI

Emine ÇELİKOĞLU

1. GİRİŞ.....	200
2. YEŞİL SENTEZDE MİKROBİYAL SİSTEMLER.....	202
3. MİKROBİYAL NANOPARÇACIKLARIN BİYOTEKNOLOJİK UYGULAMALARI.....	206
4. SONUÇ ve DEĞERLENDİRME.....	209

ONBİRİNCİ BÖLÜM

MANTARLARIN NANO-BİYOTEKNOLOJİDE YENİLİKÇİ YÜZÜ

Merve YiğİT

1. GİRİŞ.....	219
2. MANTAR TEMELLİ NANO-BİYOTEKNOLOJİNİN KAVRAMSAL ÇERÇEVESİ.....	220
3. MANTARLARIN NANOPARÇACIK SENTEZ MEKANİZMALARI.....	221
4. MANTAR TEMELLİ KAYNAKLARIN ÇEŞİTLİLİĞİ.....	223
5. MANTAR TEMELLİ NANOPARÇACIKLARIN KARAKTERİZASYONU.....	224
6. UYGULAMA ALANLARI.....	225
7. YEŞİL KİMYA VE SÜRDÜLÜLEBİLİRLİK AÇISINDAN MANTAR TEMELLİ NANOTEKNOLOJİ.....	230
8. SONUÇ ve DEĞERLENDİRME.....	231

ONİKİNCİ BÖLÜM

ZOOTEKNİK GENETİK ISLAH ÇALIŞMALARINDA NANO-BİYOTEKNOLOJİK YAKLAŞIMLAR

Hamiye AKBULUT, Sinan KOPUZLU

1. GİRİŞ.....	238
2. NANO-BİYOTEKNOLOJİ VE ZOOTEKNİK UYGULAMALAR	241

3. HAYVAN ÜREME BİYOTEKNOLOJİLERİNDE NANOTEKNOLOJİ UYGULAMALARI.....	245
4. HAYVAN BESLENMESİ VE SAĞLIĞINDA NANOTEKNOLOJİ.....	245
5. NANOPARÇACIKLARIN GENOTOKSİK VE TOKSİKOLOJİK ETKİLERİ.....	248
6. GELECEK PERSPEKTİFLERİ VE UYGULAMA POTANSİYELLERİ.....	250
7. SONUÇ VE DEĞERLENDİRME.....	251

ONÜÇÜNCÜ BÖLÜM

HAYVANSAL ÜRETİMDE BİYOMETRİK VE BİYOSENSÖR DESTEKLİ NANOTEKNOLOJİK YAKLAŞIMLAR

Hamiye AKBULUT

1. GİRİŞ.....	257
2. NANOTEKNOLOJİYE GEÇİŞTE MEVCUT SENSÖR SİSTEMLERİ.....	259
3. SIĞIRLAR İÇİN BİYOMETRİK VE BİYOLOJİK SENSÖRLER.....	264
4. NANOSENSÖR TABANLI HASTALIK TANI SİSTEMLERİ.....	266
5. HAYVAN İZLEME İÇİN NANO ÖLÇEKLİ GİYİLEBİLİR TEKNOLOJİ.....	267
6. BİYOSENSÖRLERİN HAYVANCILIK VE YEM SEKTÖRÜNDEKİ KULLANIMI.....	268
7. SONUÇ VE DEĞERLENDİRME.....	268

ONDÖRDÜNCÜ BÖLÜM
NANOGENOTOKSİSİTE VE HÜCRE KÜLTÜRÜ
MODELLERİ

Ece AVULOĞLU YILMAZ

1. GİRİŞ.....	274
2. HÜCRE KÜLTÜRÜ ÇALIŞMALARINDA NANOMATERYALLERİN GENOTOKSİK POTANSİYELLERİ.....	276
3. <i>IN VITRO</i> GENOTOKSİSİTE TESTLERİ VE NANOMATERYALLERİN GENOTOKSİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ.....	280
4. NANOGENOTOKSİSİTE ÇALIŞMALARINDAN ÖRNEKLER.....	284
5. SONUÇ VE DEĞERLENDİRME.....	288

Bölüm 1

NANO-BİYO-TEKNOLOJİNİN TEMELLERİ VE MOLEKÜLER YAKLAŞIMLAR

Ekrem BÖLÜKBAŞI ¹

Mustafa Sami ATA ²

1. GİRİŞ

Nanobiyoteknoloji, biyolojik sistemlerin moleküler düzeyde anlaşılmasını ve nanoteknolojik araçlarla manipülasyonunu hedefleyen disiplinler arası bir bilim dalıdır. Bu alanın temel çıkış noktası, biyolojik yapıların doğal işlev ölçeğinin nanometre boyutunda olmasıdır. DNA, RNA, proteinler, lipid tabakaları ve hatta ribozom gibi makromoleküler kompleksler nanometre ölçeğinde çalışır. Bu nedenle nanoteknolojik materyallerin ve yöntemlerin biyolojik sistemlere entegrasyonu, boyut uyumu sayesinde yüksek etkinlik göstermektedir. Nanobiyoteknoloji, moleküler biyolojinin sunduğu genetik bilgi ve işlevsel mekanizmaları, nanoteknolojinin sunduğu mühendislik olanaklarıyla birleştirerek, hem temel bilim hem de uygulamalı alanlarda çığır açıcı fırsatlar sunmaktadır (Feynman, 1959).

Bu alanın önemi yalnızca teorik değil, aynı zamanda pratik sonuçlara da dayanmaktadır. Nanobiyoteknoloji, ilaç taşıma sistemlerinden biyosensörlere, tarımsal üretimden enerji dönüşümüne kadar geniş bir uygulama alanı sunar. Özellikle

¹ Doç. Dr., Amasya Üniversitesi, Suluova Meslek Yüksekokulu, Çevre Koruma Teknolojileri, ekrem.bolukbasi@amasya.edu.tr, ORCID: 0000-0003-3828-1226.

² Dr. Öğr. Üyesi, Amasya Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Makine Mühendisliği, mustafa.ata@amasya.edu.tr, ORCID: 0000-0003-0944-4276.

kanser tedavisinde hedefli ilaç taşıma, tarımda nano-gübreler, çevresel biyosensörlerle kirlilik kontrolü ve gıda endüstrisinde akıllı ambalajlama gibi örnekler, bu alanın insan yaşamını doğrudan etkileyen yönlerini ortaya koymaktadır. Bu nedenle nanobiyoteknolojiyi anlamak, yalnızca bilimsel bir merak değil, aynı zamanda stratejik bir ihtiyaçtır.

2. NANOBİYOTEKNOLOJİNİN TARİHÇESİ VE GELİŞİM SÜRECİ

Nanobiyoteknolojinin tarihsel gelişimi, 1959'da Feynman'ın atom ve molekül düzeyinde tasarımın mümkün olduğunu öne sürmesiyle başlamış ve teknolojik ilerlemelerle birlikte tıp, biyosensörler, çevre ve daha pek çok alanda gerçekleştirilen uygulamalar ile hızla ilerlemiştir.

2.1. Kavramsal Temeller

Nanoteknoloji, maddelerin atomik ve moleküler düzeyde incelenmesi ve kontrol edilmesiyle ilgilenen bir bilim dalıdır ve son yıllarda mühendislik ve bilim alanlarında kayda değer ilerlemeler sağlamıştır. Bu alanda, malzemelerin nanometre ölçeğinde analiz edilmesi, geleneksel boyutlardaki malzemelerden farklı ve çoğu zaman beklenmedik özelliklerin ortaya çıkmasına imkân tanır. Bu durum nanoteknolojiyi son derece yenilikçi ve çok yönlü bir disiplin haline getirmektedir (Klaus-Joerger vd., 2001; Ahmad vd., 2003). Nanopartiküllerin performansı genellikle boyutlarına bağlı olmakla birlikte şekil ve diğer fiziksel özellikler de bu partiküllerin davranışını etkileyebilir. Son dönem çalışmalar, yüksek yüzey alanı ve verimliliği sayesinde nanopartiküllerin kullanımının giderek arttığını göstermektedir. Özellikle tıp alanındaki uygulamalarda, nanoteknoloji sayesinde nanopartiküller biyosensörlerden ilaç taşıma sistemlerine ve hedefe yönelik terapötik yaklaşımlara

kadar çeşitli alanlarda etkin bir şekilde kullanılabilmektedir (Shende vd., 2018; Ata vd., 2024).

Biyoteknoloji, canlı organizmaların, hücrelerin ve biyolojik sistemlerin endüstriyel, tıbbi ve tarımsal amaçlarla tasarlanması ve kullanılmasıyla ilgilenen disiplinler arası bir bilim dalıdır. Bu alan, genetik mühendisliği, moleküler biyoloji, mikrobiyoloji ve biyokimya gibi temel bilimlerden beslenerek, biyolojik süreçlerin kontrollü bir şekilde manipülasyonuna olanak tanır. Biyoteknolojinin temel hedeflerinden biri, hastalıkların teşhis ve tedavisinde yenilikçi çözümler geliştirmek, gıda üretiminde verimliliği artırmak ve çevresel sürdürülebilirliği desteklemektir. Genetik olarak modifiye organizmalar, biyolojik sensörler ve biyoinformatik uygulamaları, modern biyoteknolojinin en önemli araçları arasında yer almakta olup, bu alanın hızlı gelişimi sağlık, tarım ve endüstri gibi farklı sektörlerde önemli ilerlemelere yol açmaktadır (American Chemical Society, 2025; Britannica, 2025).

Nanobiyoteknolojinin fikrî temelleri ise 20. yüzyıl ortalarına kadar uzanır. 1959’da Richard Feynman’ın “There’s Plenty of Room at the Bottom” başlıklı konuşması, atom ve molekül düzeyinde manipülasyonun mümkün olabileceğini ileri sürerek bu alana ilham kaynağı olmuştur. Feynman’ın öngörüsü, dönemin teknolojik kapasitesinin çok ötesindeydi; ancak onun vizyonu bilim insanlarına moleküler ölçekli mühendisliğin mümkün olduğunu göstermiştir. Bu fikirler, nanoteknoloji ve biyolojinin ileride kesişeceğini ilk işaretlerini vermiştir (Feynman, 1959).

Yirminci yüzyılın ikinci yarısında moleküler biyolojide DNA’nın yapısının çözülmesi ve proteinlerin kristal yapılarının anlaşılması, biyolojik sistemleri atomik ölçekte anlamaya doğru atılmış adımlardı. Aynı dönemde nanoteknolojideki gelişmeler, biyolojik yapıların manipüle edilebilmesine yönelik teknik

altyapıyı hazırlamaya başlamıştır. Böylece nanoteknoloji ve biyoloji arasındaki etkileşim için uygun bir zemin doğmuştur.

2.2. Teknolojik Gelişmeler

1980’lerde taramalı tünelleme mikroskobu (STM) ve atomik kuvvet mikroskobu (AFM) gibi cihazların icadı, nanoboyutta doğrudan gözlem ve manipülasyon imkânı sunmuştur. STM, 1981 yılında Gerd Binnig ve Heinrich Rohrer tarafından geliştirilmiş ve bu buluşları onlara 1986 Nobel Fizik Ödülü’nü kazandırmıştır (Binnig ve Rohrer, 1982). AFM ise 1986 yılında Binnig, Quate ve Gerber tarafından icat edilmiştir (Binnig vd., 1986). Bu cihazlar, DNA zincirlerinin ve proteinlerin yüzeylerdeki davranışlarını gözlemlemeye olanak tanımış, biyolojik moleküllerin nanoteknolojik yöntemlerle incelenmesini hızlandırmıştır. Aynı dönemde liposomlar gibi biyolojik nanotaşıyıcıların tıbbi uygulamalara girmesi, biyoteknoloji ile nanoteknoloji arasındaki sınırları ortadan kaldırmaya başlamıştır (Gregoriadis, 2016).

1990’larda DNA origami kavramının ortaya çıkması, biyolojik moleküllerin nanoyapı inşasında kullanılabileceğini göstermiştir. Ayrıca, altın ve gümüş nanopartiküllerin biyosensörlerde kullanımı, nanobiyoteknolojinin uygulama alanlarını genişletmiştir (İbrahim, 2021). 2000’li yıllarda kuantum noktaları, karbon nanotüpler ve grafen gibi yeni nanomalzemeler, biyolojik araştırmalara entegre edilerek yeni nesil tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini sağlamıştır (Salvi, 2024).

3. NANOTEKNOLOJİNİN BİYOLOJİ İLE KESİŞİMİ

Biyolojik sistemlerle boyut uyumuna sahip nanopartiküller, hücre zarını geçerek DNA ve proteinlerle etkileşim kurabilmektedir. Farklı giriş mekanizmaları ve sahip

oldukları özellikler sayesinde hedef hücrelere yönlendirilebilen bu nanopartiküller, temel araştırmalarda ve tıp uygulamalarında yenilikçi ve etkili çözümler sunmaktadır.

3.1. Boyut Uyumunun Önemi

Biyolojik sistemlerin işlevsel ölçeği, nanometre düzeyinde olduğu için nanoteknolojik uygulamalarla doğrudan ilişki kurulabilmesi mümkün hale gelmektedir. Örneğin, DNA çift sarmalının çapı yaklaşık 2 nm iken, tipik bir proteinin boyutu 5-10 nm arasında değişmektedir. Hücre zarının kalınlığı ise yaklaşık 7-10 nm olarak ölçülmektedir. Bu boyutsal uyum, nanoteknolojik materyallerin biyolojik yapılarla etkili bir şekilde etkileşime girmesine imkân tanımaktadır. Nanopartiküller, bu özellikleri sayesinde hücre zarından geçebilmekte, belirli proteinlerle yüksek özgüllükle bağlanabilmekte ve DNA gibi nükleik asitlerle doğrudan etkileşim kurabilmektedir. Ayrıca, bu etkileşimler yalnızca hücresel giriş ile sınırlı kalmayıp, hücre içi sinyalizasyon yolları ve moleküler mekanizmalar üzerinde de potansiyel olarak düzenleyici etkiler yaratabilmektedir (Wang vd., 2020).

Nanoteknolojinin biyolojik sistemlerle entegrasyonunun bir diğer kritik boyutu ise, nanopartiküllerin yüksek yüzey/alan oranıdır. Nanopartiküller, boyutlarının küçük olması ve yüzey alanlarının büyük olması nedeniyle biyomoleküllerle daha fazla bağlanma bölgesi sunar. Bu durum, özellikle ilaç taşıma sistemlerinde taşınabilecek molekül sayısını artırmakta ve biyosensörlerde ölçüm hassasiyetini yükseltmektedir. Yüksek yüzey/alan oranı yüzey fonksiyonelleştirme stratejilerinin uygulanmasına olanak tanır. Böylelikle nanopartiküllerin yüzeyine hedefe özgü ligandlar, antikolar veya aptamerler bağlanarak hedeflenen hücre veya moleküllerle seçici etkileşimler sağlanabilmektedir. Bu bağlamda, nanoteknolojik sistemlerin biyolojik uygulamadaki etkinliği, yalnızca boyut

uyumuna değil, aynı zamanda yüzey özelliklerinin biyolojik mikroçevre ile optimize edilmiş etkileşimlerine de bağlıdır (Zhang vd., 2021).

3.2. Hücresel Etkileşim Mekanizmaları

Nanopartiküllerin hücrelerle etkileşimi, biyomedikal uygulamalarda etkinlik ve hedefleme başarısı açısından kritik öneme sahiptir ve genellikle üç ana mekanizma üzerinden gerçekleşmektedir. Birincisi endositozdur; bu süreçte hücre zarındaki invaginasyonlar (çöküntüler), nanopartikülleri veziküller içine alarak hücre içine taşır. Endositoz, hem fagositoz (büyük partiküllerin alınması) hem de pinositoz (sıvı ve küçük partiküllerin alınması) yollarını kapsar ve nanopartiküllerin içeri alınmasında hücresel enerjiye bağımlıdır. Bu mekanizma, özellikle hedef hücrelere ilaç taşıma sistemlerinde yaygın olarak kullanılır ve nanopartiküllerin endozomal yol üzerinden kontrollü salınımı mümkün kılar.

İkincisi membran füzyonudur; lipid kaplı nanotaşıyıcılar, hücre zarındaki lipid çift tabakası ile doğrudan birleşerek içeri giriş sağlar. Bu mekanizma, nanopartiküllerin içeriklerini endozom gibi ara taşıyıcılar olmadan doğrudan sitoplazmaya iletmesini sağlayarak terapötik etkinliği artırır. Membran füzyonu, özellikle liposomlar ve solid lipid nanopartiküller ile yapılan hedefli ilaç taşıma uygulamalarında yaygın olarak gözlemlenir.

Üçüncüsü ise, reseptör aracılı giriş (receptor-mediated endocytosis) mekanizmasıdır. Nanopartiküllerin yüzeyi, hedef hücrelerde bulunan spesifik reseptörlere bağlanan ligandlar ile fonksiyonelleştirildiğinde, yalnızca bu reseptörleri ifade eden hücrelere seçici giriş sağlayabilir. Bu strateji, özellikle kanser hücrelerini veya belirli doku tiplerini hedefleyen nanoterapötiklerde kullanılır ve sağlıklı hücrelere olan yan etkileri minimize eder. Reseptör aracılı giriş, nanopartikül

tasarımında ligand yoğunluğu, bağlanma afinitesi ve nanopartikül boyutu gibi parametrelerin optimize edilmesini gerektirir.

Bu üç mekanizma sayesinde, nanopartiküller hücresel hedeflere yüksek doğrulukla yönlendirilebilir ve terapötik, tanısal veya görüntüleme amaçlı uygulamalarda etkin bir şekilde kullanılabilir. Nanopartikül tasarımında mekanizma seçimi, yüzey kimyası, boyut, şekil ve mekanik özellikler ile doğrudan ilişkilidir; bu faktörler, hem biyoyumluluğu hem de hedef hücrelere spesifik etkileşimi belirler (Sahay vd., 2011).

4. MOLEKÜLER YAKLAŞIMLARIN TEMELLERİ

Nanobiyoteknoloji için geliştirilen moleküler yaklaşımlar, DNA, RNA ve proteinler gibi biyomoleküllerin nanoyapılarla programlanabilir ve kontrollü bir şekilde kullanılmasına dayanır. Bu moleküler stratejiler, nanobiyoteknolojinin temel işlevlerini hücresel ve moleküler düzeyde gerçekleştirmesini sağlar.

4.1. DNA ve RNA Tabanlı Yaklaşımlar

DNA origami, DNA'nın baz eşleşme prensiplerine dayalı olarak programlanabilir ve kontrollü nanoyapılar oluşturabilen bir tekniktir. Tek zincirli DNA parçaları, önceden tasarlanan dizilimlere göre kendiliğinden katlanarak iki ve üç boyutlu iskeleler oluşturabilir. Bu nanoyapılar, biyosensörlerde algılama elemanı olarak, ilaç taşıma sistemlerinde taşıyıcı iskele olarak veya biyolojik nanomakinelerin üretiminde kullanılabilir. DNA origami, yüksek hassasiyeti ve moleküler düzeyde programlanabilirliği sayesinde nanobiyoteknolojik uygulamalarda kritik bir rol üstlenir ve hedefe özgü moleküler yerleşim imkânı sağlar.

RNA tabanlı yaklaşımlar, özellikle terapötik uygulamalarda önemli bir yere sahiptir. RNA aptamerleri, belirli proteinlere veya küçük moleküllere yüksek özgüllükle bağlanan

kısa RNA dizileridir ve bu özellikleri sayesinde ilaçların hedefli olarak yönlendirilmesinde kullanılabilirler. Bunun yanı sıra, küçük girişimci RNA (siRNA) molekülleri, gen susturma stratejilerinde etkin bir araç olarak görev yapar. Nanotaşıyıcılarla hücre içine aktarılması sayesinde siRNA, kanser veya genetik hastalıklarda belirli genlerin ekspresyonunu kontrol altına alabilir. RNA bazlı sistemlerin tasarımında aptamer seçimi, taşıyıcı nanopartikülün boyutu, yüzey kimyası ve hücreye giriş mekanizmaları, terapötik etkinliğin optimize edilmesi açısından kritik öneme sahiptir (Wang vd., 2022).

4.2. Protein ve Enzim Yaklaşımları

Proteinlerin nanoteknolojik sistemlere entegrasyonu, biyosensörlerin ve terapötik platformların geliştirilmesinde kritik bir rol üstlenmektedir. Antikor kaplı nanopartiküller, belirli patojenleri, tümör belirteçlerini veya diğer biyomarkerları yüksek özgüllükle tanıyabilir; bu sayede erken teşhis ve hedefe yönelik tedavi stratejileri mümkün hale gelir. Ayrıca enzimlerin nanoyüzeylere immobilizasyonu, enzimatik reaksiyonların verimliliğini artırmakta ve kararlılığını stabilize etmektedir. Bu yaklaşım, biyoyakıt üretiminden çevresel biyosensörlere, ilaç salınım sistemlerinden gıda analitiğine kadar geniş bir uygulama yelpazesinde kullanılmaktadır.

Protein mühendisliği, nanoyapıların biyolojik işlevlerle daha etkin entegrasyonunu sağlar. Proteinlerin belirli bölgeleri, nanoyapılara bağlanacak şekilde tasarlanarak hem seçiciliği hem de etkinliği artırılabilir. Bu sayede nanoyapı-protein hibritleri, biyosensörlerde sinyal gücünü yükseltmek, hedefe özgü ilaç taşıma sistemlerini optimize etmek veya enzimatik reaksiyonları kontrollü bir şekilde gerçekleştirmek için kullanılabilir. Proteinlerin yüzey kimyası, yük dağılımı ve konformasyonel kararlılığı, hibrit sistemlerin performansını doğrudan etkileyen önemli parametrelerdir (Arakha vd., 2021).

4.3. Hücresel ve Doku Düzeyinde Yaklaşımlar

Hücre ve doku düzeyinde nanoteknolojik yaklaşımlar, genellikle hedefe yönelik tedavi ve doku mühendisliği uygulamalarında kritik bir rol oynamaktadır. Hedefli tedavilerde, nanopartiküller tümör hücrelerine özgü yüzey moleküllerini tanıyacak şekilde fonksiyonelleştirilir. Bu strateji, nanopartiküllerin yalnızca hastalıklı hücrelerle etkileşmesini sağlayarak sağlıklı hücrelere zarar vermeden terapötik etkinliği artırır. Özellikle kanser tedavisinde, bu yöntem kemoterapinin yan etkilerini azaltmak ve tedavi etkinliğini yükseltmek için umut verici bir yaklaşım olarak ön plana çıkmaktadır.

Doku mühendisliği uygulamalarında ise nanoyapılı iskeleler kullanılarak hücrelerin tutunması, proliferasyonu ve diferansiyasyonu desteklenmektedir. Nanoyapılı yüzeyler, hücrelerin doğal mikroçevresini taklit ederek doku rejenerasyonunu hızlandırır ve hücre-hücre ile hücre-matris etkileşimlerini optimize eder. Özellikle kemik ve kıkırdak mühendisliğinde, biyouyumlu nanomalzemeler ve nanokompozit iskeleler, mekanik dayanıklılık ve biyolojik performans açısından avantaj sağlamaktadır. Bu yaklaşımlar, hem hücre davranışlarını yönlendirmek hem de işlevsel doku oluşturmak için tasarım parametrelerinin optimize edilmesini gerektirir (Zhao vd., 2016).

5. NANOMALZEMELER VE BİYO-UYUMLULUK

Nanobiyoteknolojide kullanılan nanomalzemeler, biyomedikal uygulamalarda çeşitli avantajlar sunmaktadır. Metal nanopartiküller (örneğin altın, gümüş, bakır), optik ve elektriksel özellikleri nedeniyle tanı sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Altın nanopartiküller, yüzey plazmon rezonansı sayesinde biyosensörlerde yüksek duyarlılık sağlarken, gümüş nanopartiküller antimikrobiyal özellikleri nedeniyle tıp ve gıda endüstrisinde değerlidir. Karbon temelli nanoyapılar, özellikle

karbon nanotüpler ve grafen, yüksek mekanik dayanıklılık ve elektriksel iletkenlik sunarak biyosensörlerde tercih edilmektedir. Polimerik ve lipid bazlı nanopartiküller ise biyobozunur olmaları nedeniyle ilaç taşıma sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (El-Seedi vd., 2024).

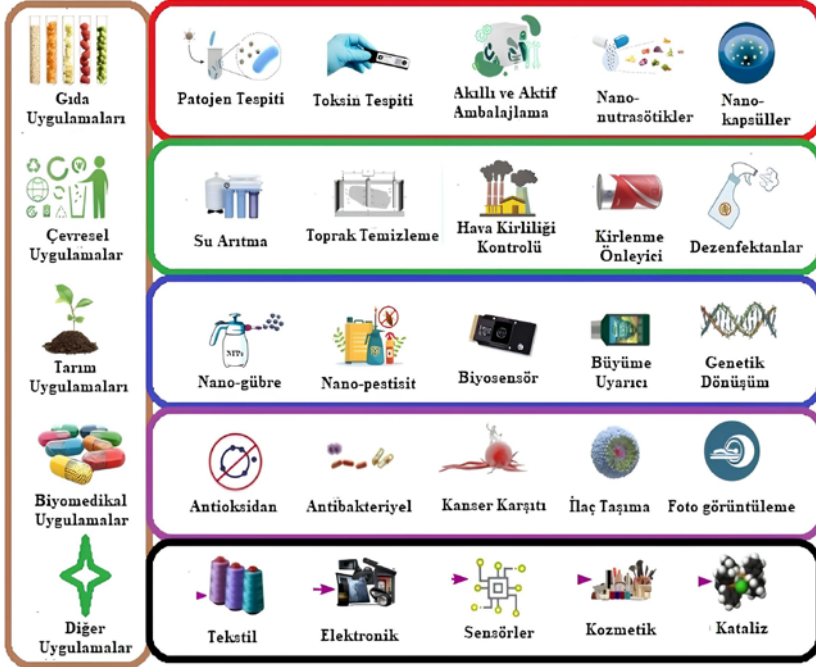
Nanomalzemelerin biyolojik sistemlerde güvenli bir şekilde kullanılabilmesi için biyo-uyumlulukları kritik bir faktördür. Biyo-uyumluluk, nanomalzemelerin vücutta toksik reaksiyonlara yol açmadan işlev görebilme kapasitesini ifade eder. Bir nanomalzemenin boyutu, şekli, yüzey yükü ve fonksiyonelleştirilme durumu, biyoyumluluk üzerinde belirleyici etkilere sahiptir. Toksisite çalışmaları, nanomalzemelerin hücre içi birikimini, DNA ile etkileşimini ve bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerini kapsamaktadır. Özellikle metal nanopartiküller, yüksek konsantrasyonlarda oksidatif stres oluşturabilir. Bu nedenle nanomalzemelerin biyomedikal uygulamalara girmeden önce in vitro ve in vivo testlerle güvenlik profilleri detaylı şekilde değerlendirilmelidir (Kumar vd., 2025).

6. NANOBİYOTEKNOLOJİ UYGULAMALARI

Nanobiyoteknoloji, biyolojik sistemlerin moleküler düzeyde anlaşılması ve nanomalzemeler ile işlevsel entegrasyonu sayesinde sağlık, tarım, çevre ve endüstri alanlarında çok çeşitli uygulamalara olanak tanımaktadır. Bu alan, özellikle hedefe yönelik ilaç taşıma sistemleri, kanser tedavisi, biyosensörler ve tanı araçları gibi tıp uygulamalarında devrim niteliğinde çözümler sunmaktadır. Bunun yanı sıra, tarımda nano-gübreler ve nanopestisitler ile verimlilik ve çevresel sürdürülebilirlik sağlanabilirken, çevresel biyosensörler kirlilik ve toksik madde takibinde hassasiyet artırmaktadır. Endüstride ve enerji sektöründe ise nanoyapılı malzemeler, biyoyakıt üretimi, akıllı ambalajlama ve enerji dönüşüm teknolojilerinde performansı yükseltmektedir. Bu bağlamda nanobiyoteknoloji, disiplinler

arası bir bilim dalı olarak temel bilimlerden mühendisliğe kadar geniş bir yelpazede inovatif çözümler üretmekte ve insan yaşamını doğrudan etkileyen uygulamaları mümkün kılmaktadır (Şekil 1).

Şekil 1. Nanobiyoteknolojinin Uygulama Alanları



Kaynak: (Osman vd., 2024'ten değiştirilerek)

6.1. Biyomedikal Uygulamalar

Nanobiyoteknoloji, biyomedikal bilimlerde teşhis, tedavi ve izleme süreçlerini kökten dönüştüren yenilikçi bir alan olarak öne çıkmaktadır. Özellikle nanoyapıların yüzey özelliklerinin, boyutlarının ve biyoyumluluklarının kontrol edilebilir olması; ilaç taşıma, doku mühendisliği ve biyosensör geliştirme gibi birçok uygulamada önemli avantajlar sağlamaktadır. Nanopartiküller, hedefe yönelik ilaç taşıma sistemlerinde aktif farmasötik bileşenleri doğrudan hedef dokuya ulaştırarak biyoyararlanımı artırmakta ve sistemik yan etkileri önemli ölçüde

azaltmaktadır. Kanser tedavisinde, tümör mikroçevresine özgü akıllı nanopartikül sistemlerinin geliştirilmesi sayesinde, sitotoksik ajanlar yalnızca kanser hücrelerine yönlendirilebilmekte, böylece sağlıklı hücrelerin hasar görmesi minimize edilmektedir (Yao vd., 2020).

Ayrıca manyetik nanopartiküller, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) tekniklerinde kontrast ajanı olarak kullanılarak patolojik dokuların daha erken ve hassas bir şekilde saptanmasına katkı sağlamaktadır. Bu yaklaşım, özellikle tümörlerin erken evre tanısında klinik doğruluk oranını artırmaktadır. Kuantum noktaları ise yüksek fotostabiliteye ve ayarlanabilir emisyon spektrumuna sahip olmaları sayesinde hücre içi biyokimyasal süreçlerin uzun süreli ve yüksek çözünürlüklü olarak izlenmesine olanak tanımaktadır (Abdellatif vd., 2022). Tüm bu gelişmeler, nanobiyoteknolojinin kişiselleştirilmiş tıp ve hedefe yönelik tedavi yaklaşımlarında geleceğin temel bileşenlerinden biri olacağını göstermektedir.

6.2. Tarım Uygulamaları

Nanobiyoteknoloji, tarımsal üretimde verimliliği artırmak, kaynak kullanımını optimize etmek ve çevresel etkileri azaltmak amacıyla hızla gelişen bir uygulama alanı haline gelmiştir. Nano-gübre teknolojileri, bitkilere besin maddelerinin kontrollü ve hedefe yönelik salınımını sağlayarak besin alım verimliliğini artırmakta, aynı zamanda geleneksel gübrelerin yol açtığı toprak ve su kirliliğini azaltmaktadır. Bu kontrollü salınım mekanizması, bitki büyüme döngüsüne uygun olarak besin elementlerinin dengeli biçimde sağlanmasına imkân tanımakta ve böylece tarımsal üretkenliğin sürdürülebilir biçimde artmasına katkı sunmaktadır (Kah vd., 2018).

Benzer şekilde nanopestisitler, patojen ve zararlılara karşı hedefe özgü etki mekanizmalarıyla çalışarak pestisit kullanım miktarını önemli ölçüde azaltmakta ve ekosistem üzerindeki

kimyasal yükü minimize etmektedir. Bu yaklaşım, hem çevresel toksisiteyi düşürmekte hem de direnç gelişimini önlemeye yardımcı olmaktadır. Ayrıca, nanobiyoteknoloji temelli sensör sistemleri, toprak nemi, pH ve besin düzeyleri gibi parametreleri gerçek zamanlı olarak izleyebilmekte; hastalık veya besin eksikliklerinin erken teşhis edilmesine olanak sağlamaktadır (Kamle vd., 2020). Tüm bu teknolojik gelişmeler, tarımda daha akıllı, verimli ve çevre dostu uygulamaların yaygınlaşmasını destekleyerek sürdürülebilir tarımın temel yapı taşlarından birini oluşturmaktadır.

6.3. Çevresel Uygulamalar

Nanobiyoteknoloji, çevresel izleme, kirliliğin giderilmesi ve ekosistem sağlığının korunması konularında yenilikçi ve etkili çözümler sunan bir teknoloji alanıdır. Özellikle nanoyapılı biyosensörlerin geliştirilmesi, çevresel parametrelerin yüksek duyarlılıkla izlenmesine olanak tanımaktadır. Bu sensörler; su, hava ve toprak ortamlarında ağır metaller, pestisitler ve organik kirleticilerin düşük konsantrasyonlarda bile erken dönemde tespit edilmesini sağlayarak çevresel risklerin önceden belirlenmesine katkı sunmaktadır (Kumar vd., 2019). Bu yönüyle nanobiyosensörler, çevre kirliliğinin önlenmesinde reaktif yaklaşımlardan proaktif yaklaşımlara geçişte önemli bir araç olarak değerlendirilmektedir.

Bununla birlikte, nanofiltrasyon sistemleri organik ve inorganik kirleticilerin atık sulardan yüksek verimlilikle uzaklaştırılmasını mümkün kılmakta, böylece su arıtma teknolojilerinde önemli bir ilerleme sağlamaktadır. Bu sistemler, özellikle endüstriyel atık suların geri dönüşümü ve yeniden kullanımı açısından sürdürülebilir çevre yönetimi stratejilerinin merkezinde yer almaktadır. Ayrıca çevre dostu, biyobozunur ve toksik olmayan nanomalzemelerin kullanımı; ekosistem üzerinde kalıcı zarar bırakmadan kirletici maddelerin bertaraf edilmesine

imkân tanımakta ve çevresel sürdürülebilirliğe önemli katkılar sunmaktadır (Kharat vd., 2017).

Sonuç olarak, nanobiyoteknolojinin çevresel uygulamaları yalnızca kirliliğin azaltılmasına değil, aynı zamanda doğal kaynakların korunmasına ve ekolojik dengenin sürdürülebilir biçimde yönetilmesine yönelik yeni fırsatlar yaratmaktadır.

6.4. Gıda Teknolojilerinde Uygulamalar

Nanobiyoteknoloji, gıda güvenliği, kalite kontrolü ve fonksiyonel gıda geliştirme alanlarında yenilikçi çözümler sunarak gıda bilimi ve teknolojisine önemli katkılar sağlamaktadır. Özellikle antimikrobiyal özellik gösteren nanofilm, gıda ambalaj teknolojilerinde aktif bileşen olarak kullanılarak ürünlerin raf ömrünü uzatmakta, mikrobiyal kontaminasyonu azaltmakta ve gıdaların duyu özelliklerini korumaktadır (Nile vd., 2020). Bu filmler, gıda yüzeyinde mikroorganizma gelişimini baskılayan metal oksit veya gümüş nanopartiküller gibi nanoyapılı bileşenler içermekte ve böylece hem biyogüvenlik hem de depolama stabilitesi açısından üstün performans sergilemektedir.

Diğer yandan, nanokapsülleme teknolojisi, vitaminler, esansiyel yağlar ve biyoaktif bileşiklerin kontrollü salınımını sağlayarak fonksiyonel gıdaların biyoyararlanımını artırmakta ve bu bileşenlerin oksidatif bozunmasını önlemektedir. Bu durum, gıdaların besinsel değerinin korunmasına ve tüketiciye ulaştığında maksimum biyolojik etkinliğin sürdürülmesine olanak tanımaktadır. Ek olarak, nanobiyosensörler gıdalarda bulunan toksin, alerjen ve patojenlerin hızlı, duyarlı ve seçici biçimde tespit edilmesini sağlayarak hem üretim hem de dağıtım zincirinde gıda güvenliğinin sürekliliğini desteklemektedir (Ahmad ve Nollet, 2021).

Bu teknolojik yenilikler, gıda endüstrisinde izlenebilirlik, kalite kontrol ve tüketici sağlığının korunması açısından devrim niteliğinde ilerlemeler sunmakta; geleceğin akıllı ve güvenli gıda sistemlerinin temelini oluşturmaktadır.

6.5. Enerji ve Endüstriyel Uygulamalar

Nanobiyoteknoloji, enerji üretimi, depolanması ve endüstriyel süreçlerin verimliliğinin artırılmasında çığır açıcı yenilikler sunmaktadır. Özellikle biyoyakıt üretiminde kullanılan nanoyapılı elektrotlar ve katalizör sistemleri, biyokimyasal enerji dönüşüm reaksiyonlarının hızını ve verimliliğini artırarak enerji üretim maliyetlerini azaltmaktadır. Bu nanokatalizörler, enzimatik süreçlerin etkinliğini artırmakta ve biyoyakıtların (örneğin biyoetanol, biyodizel ve biyohidrojen) daha sürdürülebilir biçimde üretimini mümkün kılmaktadır (Subhan vd., 2021). Ayrıca nanomalzeme temelli elektrotların yüksek yüzey alanı ve elektron iletkenliği, mikrobiyal yakıt hücrelerinde enerji dönüşüm performansını önemli ölçüde iyileştirmektedir.

Endüstriyel üretim süreçlerinde kullanılan akıllı nanomalzemeler, malzeme dayanıklılığını, termal kararlılığı ve aşınma direncini artırarak performans optimizasyonu sağlamaktadır. Bu tür nanoyapılar; sensör teknolojilerinde, otomotiv sektöründe, inşaat malzemelerinde ve ileri üretim sistemlerinde daha güvenilir, uzun ömürlü ve yüksek hassasiyetli uygulamalara olanak tanımaktadır. Ayrıca nanobiyoteknolojinin yenilenebilir enerji sistemlerine entegrasyonu, güneş pilleri, yakıt hücreleri ve enerji depolama aygıtlarında çevresel sürdürülebilirliği destekleyen enerji tasarruflu çözümler sunmaktadır (Goyal vd., 2024).

Genel olarak değerlendirildiğinde, nanobiyoteknolojinin enerji ve endüstri alanlarındaki uygulamaları yalnızca üretim verimliliğini artırmakla kalmamakta, aynı zamanda çevresel ayak

izini azaltarak yeşil ve sürdürülebilir teknolojilerin gelişimine stratejik katkılar sağlamaktadır.

7. NANOBIYOTEKNOLOJİK SİSTEMLERDE ETİK VE GÜVENLİK BOYUTU

7.1. Sağlık Riskleri

Nanopartiküllerin biyolojik sistemlerdeki davranışı henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Bazı nanopartiküller hücre içinde birikerek uzun vadeli toksik etkiler gösterebilir. Özellikle metal nanopartiküller, oksidatif strese yol açarak DNA hasarına neden olabilir. Bu durum, genetik mutasyonlar ve kanser riskleri açısından endişe yaratmaktadır.

Ayrıca nanopartiküllerin bağışıklık sistemi üzerindeki etkileri de tartışmalıdır. Bazı nanopartiküller immün yanıtı tetikleyebilirken, bazıları baskılayabilir. Bu nedenle nanobiyoteknolojik ürünlerin klinik kullanıma girmeden önce güvenlik testlerinden geçirilmesi zorunludur.

7.2. Çevresel Etkiler

Nanopartiküllerin çevreye yayılması, ekosistem üzerinde öngörülmeyen etkiler yaratabilir. Nanopartiküller su döngüsüne karıştığında, planktonik organizmalardan başlayarak tüm besin zincirini etkileyebilir. Toprak ekosisteminde ise mikroorganizmaların işlevlerini bozarak tarımsal verimliliği olumsuz etkileyebilir.

Bu nedenle nanoteknolojik ürünlerin çevreye salınımı düzenlenmeli, biyobozunur ve çevre dostu nanomalzemelerin geliştirilmesine öncelik verilmelidir. Ayrıca çevresel risklerin izlenmesi için nanobiyosensörlerin geliştirilmesi önemlidir.

7.3. Etik Tartışmalar

Nanobiyoteknolojinin etik boyutları da dikkate alınmalıdır. Genetik materyallerin nano-taşıyıcılarla modifikasyonu, biyogüvenlik açısından riskler taşır. İnsan üzerinde yapılacak uygulamalarda etik onay süreçlerinin titizlikle yürütülmesi gerekir. Ayrıca nanoteknolojik çözümlerin toplum yararına kullanılması, adalet ve erişilebilirlik ilkeleri çerçevesinde ele alınmalıdır.

8. NANOBİYOTEKNOLOJİ İÇİN GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Nanobiyoteknolojinin geleceği, disiplinler arası entegrasyonu, biyolojik veri analizi ve teknolojik ilerlemelerle şekillenecektir. Kişiselleştirilmiş tıpta, nanotaşıyıcılar sayesinde bireyin genetik ve moleküler profiline özgü tedavi stratejileri geliştirilebilecektir. Bu sistemler, yalnızca hastalıklı hücreleri hedef alarak terapötik etkinliği artırmakla kalmayacak, aynı zamanda yan etkileri minimize edecektir. Akıllı nanomalzemeler, çevresel ve hücresel sinyallere duyarlı olarak kontrollü ilaç salınımı sağlayacak, böylece tedavi süreçleri dinamik ve hastaya özgü hâle gelecektir.

Yapay organ ve doku mühendisliğinde nanoyapılı iskeleler, hücrelerin tutunması, proliferasyonu ve farklılaşmasını destekleyerek biyouyumlu ve fonksiyonel organların geliştirilmesine imkân tanıyacaktır. Bu nanoyapılı sistemler, doğal doku mikroçevresini taklit ederek rejeneratif tıp alanında etkili çözümler sunacaktır. Ayrıca yapay zekâ ve makine öğrenmesi, nanoyapıların tasarımında ve biyolojik verilerin analizinde kritik bir rol oynayacak; böylece nanobiyoteknolojik sistemlerin optimizasyonu hızlanacak ve daha kompleks biyolojik süreçler için yenilikçi çözümler geliştirilecektir.

Tarım ve çevre alanında ise nanoteknolojik uygulamalar, sürdürülebilir üretim ve ekosistem koruma hedefleri doğrultusunda standart çözümler hâline gelecektir. Nano-gübreler ve nanopestisitler, bitkilerin besin kullanımını optimize ederken çevresel kimyasal yükü azaltacak; nanobiyosensörler ise hava, su ve toprak kalitesinin hassas bir şekilde izlenmesini sağlayacaktır. Böylelikle nanobiyoteknoloji, hem sağlık hem de çevresel sürdürülebilirlik açısından stratejik bir bilimsel araç olarak ön plana çıkacaktır.

Nanoteknoloji tabanlı biyosensörler, kanserin erken teşhisinde gelecekte kritik bir rol oynamaya adaydır. Gelecekte bu sensörlerin, çok daha düşük biyomarker konsantrasyonlarını tespit edebilen ultra hassas ve taşınabilir cihazlar hâline gelmesi beklenmektedir.

Akıllı nanomalzemeler ve kuantum noktalar gibi teknolojiler, optik, elektroanalitik ve manyetik ölçüm yöntemleriyle biyosensörlerin doğruluk ve hızını önemli ölçüde artıracaktır. Yapay zekâ ve makine öğrenmesi algoritmalarının entegrasyonu ile sensörlerden elde edilen büyük veri setleri analiz edilerek, bireysel risk profilleri ve hastalık seyri hakkında öngörüler geliştirilebilecektir. Bu sayede, kişiye özel erken tanı ve tedavi stratejileri mümkün hâle gelecek ve kanser tedavisinde zamanlama kritik bir avantaj sağlayacaktır. Nanoteknolojik biyosensörlerin, özellikle evde kullanım ve klinik uygulamalar için miniaturize edilmiş platformlar hâline gelmesi, kanser gibi pek çok hastalığın erken evrelerinde tespitini yaygınlaştıracak ve sağlık sistemlerinin yükünü azaltacaktır.

9. SONUÇ ve DEĞERLENDİRME

Nanobiyoteknoloji, yaşamın en temel yapı taşlarını, yani biyolojik molekülleri, nanoteknolojik araçlarla birleştirerek, doğayı atomik ve moleküler düzeyde yeniden anlamamıza ve

şekillendirmemize olanak tanıyan çağdaş bilimin en yenilikçi ve dönüştürücü disiplinlerinden biridir. Moleküler karmaşıklığı çözümleyip işlevsel sistemleri nanometre ölçeğinde manipüle etme kapasitesi, hem temel bilimlerde hem de tıp, çevre, tarım ve endüstri gibi uygulamalı alanlarda devrim niteliğinde fırsatlar sunmaktadır. Kişiselleştirilmiş tıpta nanotaşıyıcılar ve akıllı nanomalzemeler, hastalığa özgü tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ve yan etkilerin minimize edilmesine olanak tanırken, yapay organ ve doku mühendisliğinde nanoyapılı iskeleler, hücrelerin tutunması, çoğalması ve farklılaşmasını destekleyerek biyouyumlu ve fonksiyonel organların geliştirilmesini mümkün kılmaktadır.

Tarım ve çevre uygulamalarında nanoteknoloji, sürdürülebilir üretim ve ekosistem koruma hedefleri doğrultusunda yenilikçi çözümler sunacaktır. Nano-gübreler ve nanopestisitler, bitkilerin besin kullanımını optimize ederken çevresel kimyasal yükü azaltacak; nanobiyosensörler ise su, toprak ve hava kalitesinin hassas bir şekilde izlenmesini sağlayacaktır. Ayrıca, kanser gibi ciddi hastalıkların erken teşhisinde kullanılacak ultra hassas ve minyatürize biyosensörler, hem klinik hem de ev ortamında uygulanabilir hâle gelerek sağlık sistemlerine stratejik katkılar sunacaktır. Tüm bu gelişmeler, nanobiyoteknolojiyi insan yaşamını iyileştiren, sürdürülebilir ve akıllı çözümler sunan merkezi bir bilim dalı hâline getirmekte ve gelecekte disiplinler arası entegrasyon ile teknolojik ilerlemeler ışığında daha da güçlenecektir.

KAYNAKÇA

Abdellatif, A.A., Younis, M.A., Alsharidah, M., Al Rugaie, O., (2022). Biomedical applications of quantum dots: overview, challenges, and clinical potential. Int. J. of nanomedicine, 1951-1970.

- Ahmad, A., Mukherjee, P., Senapati, S., Mandal, D., Khan, M.I., (2003). Extracellular biosynthesis of silver nanoparticles using the fungus *Fusarium oxysporum*. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 28 (4), 313-318.
- Ahmad, J., Nollet, L.M., (2021). *Nanoemulsions in Food Technology: Development, Characterization, and Applications*. CRC Press.
- American Chemical Society. (n.d.). *Biotechnology*. Retrieved October 20, 2025, from <https://en.wikipedia.org/wiki/Biotechnology>.
- Arakha, M., Rath, S.K., Pradhan, A.K., Mallick, B.C., (2021). Protein-Nanoparticle Interaction and Its Potential Biological Implications. In *Bioprospecting of Enzymes in Industry*, (pp. 155-173). Singapore: Springer Singapore.
- Ata, M.S., Yılmaz, E.A., Polatçı, Ş., Bölükbaşı, E., (2024). An In Vitro Study: Assessment of Gene Expression Changes Induced by Nanoparticles Synthesized from *Cladonia subulata* Lichen on Colon Cell Lines. *Int. J. of Nature and Life Sciences*, 8(1), 23-35.
- Binnig, G., Quate, C.F., Gerber, C., (1986). Atomic force microscope. *Physical Review Letters*, 56(9), 930-933.
- Binnig, G., Rohrer, H., (1982). Scanning tunneling microscopy. *IBM J. of Research and Development*, 26(6), 314-325.
- Britannica. *Biotechnology - Medicine, agriculture, environment*. <https://www.britannica.com/technology/biotechnology/Applications-of-biotechnology>.
- El-Seedi, H.R., Omara, M.S., Omar, A.H., Elakshar, M.M., Shoukhba, Y.M., (2024). Updated review of metal nanoparticles fabricated by green chemistry using natural extracts: Biosynthesis, mechanisms, and applications. *Bioengineering*, 11(11), 1095.
- Feynman, R.P. (1959, December 29). *There's plenty of room at the bottom* [Conference presentation]. American Physical Society, California Institute of Technology.
- Goyal, M., Singh, K., Bhatnagar, N., (2024). Applications of nanomaterials for enhanced performance, and

- sustainability in energy storage devices: A review. *ChemistrySelect*, 9(22), e202400543.
- Gregoriadis, G., (2016). Liposomes in drug delivery: How it all happened. *J. of Liposome Research*, 26(3), 189-193.
- Ibrahim, N., (2021). A review on the development of gold and silver nanoparticles-based biosensor as a detection strategy of emerging and pathogenic RNA virus. *Int. J. of Health Sciences Research*, 4(3), 109-118.
- Kah, M., Beulke, S., Tiede, K., Hofmann, T., (2013). Nanopesticides: state of knowledge, environmental fate, and exposure modeling. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 43(16), 1823-1867.
- Kamle, M., Mahato, D.K., Devi, S., Soni, R., Tripathi, V., (2020). Nanotechnological interventions for plant health improvement and sustainable agriculture. *3 Biotech*, 10(4), 168.
- Kharat, M.G., Murthy, S., Kamble, S.J., (2017). Environmental applications of nanotechnology: A review. *ADB U J. of Engineering Technology*, 6(3).
- Klaus-Joerger, T., Joerger, R., Olsson, E., Granqvist, C.G., (2001). Bacteria as workers in the living factory: metal-accumulating bacteria and their potential for materials science. *Trends in Biotechnology*, 19(1), 15-20.
- Kumar, L., Ragunathan, V., Chugh, M., Bharadvaja, N., (2021). Nanomaterials for remediation of contaminants: a review. *Environmental Chemistry Letters*, 19(4), 3139-3163.
- Kumar, R., Kumar, A., Bhardwaj, S., Sikarwar, M., Sriwastaw, S., Sharma, G., (2025). Nanotoxicity Unveiled: Evaluating Exposure Risks and Assessing the Impact of Nanoparticles on Human Health. *J. of Trace Elements and Minerals*, 100252.
- Nile, S.H., Baskar, V., Selvaraj, D., Nile, A., (2020). Nanotechnologies in food science: applications, recent

- trends, and future perspectives. Nano-micro letters, 12(1), 45.
- Osman, A.I., Zhang, Y., Farghali, M., Rashwan, A.K., Eltaweil, A. S., (2024). Synthesis of green nanoparticles for energy, biomedical, environmental, agricultural, and food applications: A review. Environmental Chemistry Letters, 22(2), 841-887.
- Sahay, G., Alakhova, D.Y., Kabanov, A.V., (2011). Endocytosis of nanomedicines. J. of Controlled Release, 329, 557-574.
- Salvi, A., (2024). Biomedical application of carbon quantum dots: A review. Materials Today Communications, 35, 104907.
- Shende, P., Kasture, P., Gaud, R.S., (2018). Nanoflowers: The future trend of nanotechnology for multi-applications. Artificial cells, Nanomedicine, and Biotechnology, 46 (sup1): 413-22.
- Subhan, M.A., Choudhury, K.P., Neogi, N., (2021). Advances with molecular nanomaterials in industrial manufacturing applications. Nanomanufacturing, 1(2), 75-97.
- Wang, F., Li, P., Chu, H.C., Lo, P.K., (2022). Nucleic acids and their analogues for biomedical applications. Biosensors, 12(2), 93.
- Wang, W., Zhang, Y., Li, X., (2020). Emerging applications at the interface of DNA nanotechnology and cellular systems. Nature Reviews Materials, 5(12), 1-16.
- Yao, Y., Zhou, Y., Liu, L., Xu, Y., Chen, Q., Wang, Y., (2020). Nanoparticle-based drug delivery in cancer therapy and its role in overcoming drug resistance. Frontiers in molecular biosciences, 7, 193.
- Zhang, X., Li, Y., Wang, Z., (2021). Simulation of nanoparticles interacting with a cell membrane: Insights for biomedical applications. Nature Communications, 12(1), 1-10.
- Zhao, X., Lang, Q., Yildirimer, L., Lin, Z.Y., Cui, W., (2016). Photocrosslinkable gelatin hydrogel for epidermal tissue engineering. Advanced healthcare materials, 5(1), 108-118.

Bölüm 2

**GELECEĞİN MALZEMELERİ:
BİYOMALZEMELER VE BİYOTEKNOLOJİK
UYGULAMALAR**

Hakan KAZAN ¹

1. BİYOMALZEMELERE GİRİŞ

Biyomalzemeler, insan vücudundaki doku ve organların onarılması, değiştirilmesi veya işlevinin desteklenmesi için biyolojik sistemlerle etkileşime girmek üzere tasarlanan doğal veya sentetik maddelerdir (Oleksy vd., 2023). Geleneksel malzemelerden farklı olarak biyomalzemelerin biyoyumluluk, biyofonksiyonellik ve biyointegrasyon açısından yüksek standartları karşılaması gerekir. Avrupa Biyomalzemeler Derneği, biyomalzemeyi “ilaç dışında, sentetik ya da doğal kökenli, bir doku, organ veya işlevin tedavi, destek veya değişiminde kullanılabilen madde” olarak tanımlar (Oleksy vd., 2023).

Antik çağlarda metaller, ahşap ve hayvansal dokular temel tıbbi uygulamalarda kullanılmıştır. Örneğin Mayalar diş replasmanı için metal ve ahşap, Mısırlılar dikiş için keten ve kedi bağırsağı ipliği kullanmıştır (Todros vd., 2021). Ancak biyomalzemelerin sistematik araştırması 20. yüzyılda, özellikle II. Dünya Savaşı sonrası protez ve implant ihtiyacının artmasıyla başlamıştır (Nikalje vd., 2010). Günümüzde bu alan; tıp, biyoloji,

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Amasya Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Makine Mühendisliği, hakan.kazan@amasya.edu.tr, ORCID: 0000-0001-7745-8974.

kimya, malzeme bilimi ve mühendisliği birleştiren disiplinler arası bir yapıya kavuşmuştur (Kalirajan vd., 2021).

Biyomalzemeler; ortopedik implantlar, kardiyovasküler stentler, dental protezler, kontakt lensler, yara örtüleri, doku mühendisliği iskeleleri ve akıllı ilaç salım sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Hoffman, 2012). Örneğin titanyum alaşımları korozyon direnci ve dayanıklılıkları nedeniyle kalça ve diz protezlerinde tercih edilirken; polilaktik asit (PLA) ve polikaprolakton (PCL) gibi biyobozunur polimerler emilebilir dikiş ve iskele üretiminde kullanılır (Rezwan vd., 2006).

Küresel biyomalzeme pazarı hızla büyümektedir ve 2025'e kadar 47,5 milyar ABD dolarını aşması beklenmektedir (Ratner vd., 2020). Başlangıçta pasif değişim malzemeleri olan biyomalzemeler; bugün rejenerasyonu teşvik eden, terapötik ajan salabilen ve biyolojik ortama dinamik yanıt verebilen sistemlere dönüşmüştür (Todros vd., 2021).

Biyomalzeme biliminin merkezinde biyouyumluluk bulunur. Bu kavram, malzemenin zararlı etkilere yol açmadan hedeflenen işlevi yerine getirmesi anlamına gelir (Oleksy vd., 2023). Başlangıçta biyolojik tepkisizlik olarak görülen biyouyumluluk, 1970'lerden itibaren biyolojik sistemlerle aktif etkileşim kurarak iyileşmeyi destekleme anlayışına dönüşmüştür (Hollister, 2005). Ayrıca malzemenin hücre, doku ve bağışıklık sistemiyle uyumu uzun vadeli başarı için kritik öneme sahiptir. Yüzey modifikasyonu, nanoteknoloji ve fonksiyonel kaplamalar bu uyumu geliştirerek hücre tutunması ve doku entegrasyonunu iyileştirmiştir (Kalirajan vd., 2021).

Modern biyomalzemeler yalnızca hasarlı dokuların yerine geçmez, aynı zamanda anjiyogenez (damar oluşumu), osteogenez (kemik oluşumu) ve nöral rejenerasyonu teşvik ederek vücudun kendi kendini onarma kapasitesini destekler. Örneğin; kemik oluşumunu destekleyen biyoaktif camlar, doğal kemiği taklit

eden polimer-seramik kompozitler ve kırıldak rejenerasyonu için kök hücrelerle zenginleştirilmiş hidrojel iskeleler bu alandaki önemli yeniliklerdir (Dorozhkin, 2010). Ayrıca genetik mühendislik, 3D biyoyazdırma ve biyofabrikasyon kişiselleştirilmiş implantlar ve organ-on-chip sistemlerine zemin hazırlamaktadır.

2. BİYOMALZEMELERİN SINIFLANDIRILMASI

Biyoteknoloji ve biyomedikal alanlarda biyomalzemelerin işlevlerini, uygulamalarını ve sınırlılıklarını anlamak için bu malzemelerin sınıflandırılması önemlidir. Biyomalzemeler genel olarak dört ana gruba ayrılır: metaller, seramikler, polimerler ve kompozitler.

Metaller, tıpta ilk kullanılan malzemelerdendir; yüksek mekanik dayanım, süneklik ve yorulma direnci ile öne çıkar. Yaygın metalik biyomalzemeler arasında paslanmaz çelik, kobalt-krom alaşımları, titanyum ve alaşımları (örneğin Ti_6Al_4V) ile şekil-hafızalı alaşımlar (örneğin nikel-titanyum, nitinol) bulunur (Davis vd., 2022). Özellikle titanyum alaşımları, korozyon direnci ve yüksek dayanım/ağırlık oranı sayesinde ortopedik ve dental implantlarda tercih edilir (Rabbitt vd., 2024).

Seramikler, inorganik ve metal içermeyen malzemelerdir; kimyasal inertlik, yüksek basma dayanımı ve biyouyumlulukları ile bilinir. Örnekler arasında alümina, zirkonya, hidroksiapatit (HA), β -trikalsiyum fosfat (β -TCP) ve biyoaktif camlar yer alır (Vaiani vd., 2023). Biyoaktif seramikler, özellikle hidroksiapatit ve biyoaktif camlar, kemikle doğrudan bağlanarak osteointegrasyonu ve rejenerasyonu destekler. Bu özellikleri sayesinde kemik grefti, dental kaplamalar ve ortopedik implantlarda yaygın olarak kullanılır. Zirkonya, kırılma direnci ve estetik özellikleri sayesinde diş kronları ve implantlarda giderek önem kazanmıştır (Vaiani vd., 2023).

Polimerler, en esnek ve çeşitlendirilebilir biyomalzeme sınıfıdır. Doğal polimerler arasında kollajen, kitosan, aljinat, fibrin, ipek fibroin; sentetikler arasında PLA, PCL, PEG, PLGA, PVA, PMMA ve poliüretan bulunur (Jha vd., 2024). Özellikle biyobozunur polimerler (PLA, PGA, PLGA), dikiş iplikleri, ilaç salım sistemleri ve doku iskelelerinde yaygındır; bu malzemeler doku yenilenmesi tamamlanana kadar geçici mekanik destek sağlar (Alaswad vd., 2022). Hidrojeller, yüksek su içeriği ve yumuşak dokuya benzer yapıları sayesinde yara iyileşmesi, ilaç taşıma ve kıkırdak rejenerasyonunda öne çıkar (Karimi vd., 2025).

Kompozitler, iki veya daha fazla malzemenin birleştirilmesiyle sinerjik özellikler elde etmek için tasarlanır. Bu malzemeler metallerin dayanıklılığı, polimerlerin esnekliği ve seramiklerin biyoaktivitesini bir arada sunabilir. Örneğin polimer-seramik ve fiber takviyeli kompozitler, rejeneratif tıpta yaygınlaşmaktadır.

Dört ana sınıfın yanında; biyolojik kaynaklı malzemeler (ör. ekstraselüler matriks bileşenleri, kollajen, elastin), deselülarize edilmiş dokular ve gıda/ tarımsal atıklardan üretilen biyopolimerler de giderek önem kazanmaktadır. Bu malzemeler yüksek biyoyumluluk ve hücre tanıma özelliklerine sahiptir; ancak depolama zorlukları, varyasyon ve kontaminasyon riski gibi sınırlamalara sahiptir (Mahmud vd., 2024).

Bu sınıflandırma, biyomalzemelerin çeşitliliğini ve uygulama alanlarına göre özel çözümler geliştirme gerekliliğini ortaya koyar. Metaller yük taşıyan implantlar için kritik öneme sahipken; seramikler kemik ve diş uygulamalarında biyoaktivite ve basma dayanımı sunar. Polimerler esneklik, biyobozunurluk ve işlevsel uyarlanabilirlik sağlar; kompozitler ise farklı özellikleri bir araya getirerek karmaşık klinik ihtiyaçlara yanıt verir.

3. BİYOUYUMLULUK VE BİYOÇÖZÜNÜRLÜK

Tıbbi ve biyoteknolojik uygulamalarda biyomalzemelerin başarısı, büyük ölçüde biyoyumluluklarına bağlıdır. Biyoyumluluk, bir malzemenin konak organizmada zararlı lokal veya sistemik tepkiler oluşturmada tasarlanan işlevini yerine getirme yeteneğidir (Huzum vd., 2021). Bu özellik malzemenin kendisine özgü değildir; aksine kimyasal bileşim, yüzey enerjisi, topografya, mekanik özellikler ve bozunma ürünleri gibi birçok faktörün biyolojik çevreyle olan karmaşık etkileşimlerinden doğar (Williams, 2019).

Yüzey modifikasyonları, biyomalzemelerin etkinliğini artırmada önemli bir strateji haline gelmiştir. Bir malzemenin kütsel özellikleri uygun olsa bile, iltihaplanma, fibrozis veya tromboz gibi konak yanıtları implant başarısını olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle yüzey kimyası, morfolojisi ve biyolojik aktivitesinin değiştirilmesi; hücrel tepkileri düzenleyerek bağışıklık reddini azaltabilir ve doku entegrasyonunu geliştirebilir (de Mel vd., 2012).

Biyoyumluluk üç temel bileşenden oluşur:

Biyo-inertlik: Malzeme bağışıklık ya da toksik reaksiyona yol açmaz.

Biyoaktivite: Malzeme, örneğin hidroksiapatit veya biyoaktif cam gibi, kemikle kimyasal bağ kurar.

Biyobozunurluk: Malzeme, PLA, PGA veya PCL örneklerinde olduğu gibi, toksik olmayan ve metabolize edilebilen ürünlere ayrışır (Bhattacharjee vd., 2024).

Biyoyumluluk; kimyasal bileşim, yüzey enerjisi ve ıslanabilirlik, topografya, mekanik uyum ve bağışıklık tepkisi gibi birçok faktörün etkileşimine bağlıdır. Örneğin hidrofilik yüzeyler, protein adsorpsiyonunu ve hücre tutunmasını destekler;

nanoyapılı yüzeyler kök hücre farklılaşmasını etkileyebilir ve bakteriyel tutunmayı azaltabilir (Bhattacharjee vd., 2024).

İmplantlar yerleştirildikten hemen sonra biyolojik sıvılarla temas eder ve saniyeler içinde yüzeyde protein adsorpsiyonu başlar. Oluşan “protein korona”, hücre yapışması, makrofaj aktivasyonu ve inflamatuvar yanıtları belirler (Crawford vd., 2021). Özellikle kardiyovasküler implantlarda tromboz riski görülür; heparin içeren veya nitrik oksit salan kaplamalar pıhtı oluşumunu azaltabilir (Devine vd., 2020).

Yüzey modifikasyon teknikleri üç ana grupta toplanır:

Fiziksel yöntemler: plazma işlemi, iyon implantasyonu, lazer yüzey tekstürleme.

Kimyasal yöntemler: silan bağlayıcılar, fonksiyonel grup ekleme, biyoaktif kaplamalar.

Biyolojik yöntemler: biyomolekül immobilizasyonu, antimikrobiyal kaplamalar, ilaç salan yüzeyler.

Bu stratejiler, biyomalzemelerin konak dokularla bütünleşmesini artırarak uzun vadeli başarısını destekler (Williams, 2019).

Buna rağmen, ideal biyoyumluluğa ulaşmada hâlâ zorluklar vardır: uzun süreli stabilite, bağışıklık tepkisinin yönetimi, üretim ölçeklenebilirliği ve hasta bazlı farklılıklar önemli sorunlardandır. Gelecek araştırmalar; kişiselleştirilmiş biyomalzemeler, çok işlevli kaplamalar ve doğal doku ortamını taklit eden biyomimetik tasarımlar üzerine yoğunlaşmaktadır. Ayrıca gen düzenleme, CRISPR ve kök hücre terapileri gibi biyoteknolojik yaklaşımlar, biyomalzemelerin etkinliğini daha da artıracaktır.

4. MEDİKAL UYGULAMALARDA BİYOMALZEMELER

Biyoteknoloji ile biyomalzeme biliminin birleşimi, sağlık alanında büyük bir dönüşüm yaratmıştır. Bu sayede inert malzemelerden biyoinstrüktif ve dinamik platformlara geçiş sağlanmış; malzemeler biyolojik sistemlerle aktif etkileşim kurabilen akıllı çözümler haline gelmiştir. Biyoteknoloji; genetik mühendislik, doku mühendisliği, nanoteknoloji ve biyofabrikasyon gibi araçlarla rejeneratif tıp, hedefe yönelik ilaç salımı, biyosensörler ve kişiye özel implantlar için biyomalzemelerin uyarlanması mümkün kılmaktadır (Langer ve Tirrell, 2004).

Genetik mühendislikteki ilerlemeler, rekombinant proteinlerin sentezini kolaylaştırmıştır. Rekombinant kollajen, elastin benzeri polipeptitler ve ayarlanabilir özelliklere sahip ipek fibroinler, bağışıklık tepkisini azaltır, mekanik esnekliği artırır ve üretim sürecinde tutarlılık sağlar (Xia vd., 2021). Örneğin örümcek ipeği proteinleri, sinir rejenerasyonu için umut vaat eden iskelelerdir (Widhe vd., 2016); elastin benzeri polipeptitler ise sıcaklığa duyarlı özellikleri sayesinde enjeksiyonla uygulanabilir hidrojeller oluşturur (Urry, 1992).

Doku mühendisliği alanında biyomalzemeler; hücreler, büyüme faktörleri ve gen aktarım sistemleriyle zenginleştirilmiş biyoaktif iskeleler olarak kullanılır. Örnekler arasında; BMP-2 içeren hidroksiapatit-polimer kompozitler (kemik rejenerasyonu), kollajen-hiyalüronik asit hidrojelleri (kıkırdak onarımı) ve endotel hücreleri ile kaplı biyobozunur damar greftleri yer alır (Hollister, 2005).

3B biyoyazdırma, karmaşık dokuların üretimini mümkün kılmıştır. Bioink olarak jelatin metakrilat (GelMA), aljinat ve kollajen kullanılmaktadır (Murphy ve Atala, 2014). Uygulamalar; hastaya özel iskeleler (Markstedt vd., 2015), tümör-on-chip

modelleri (Sung vd., 2013) ve akciğer-on-chip sistemlerini içermektedir (Hutmacher, 2000).

Nanobiyoteknoloji, uyarana duyarlı özelliklere sahip akıllı biyomalzemelerin geliştirilmesini sağlamaktadır. Örneğin pH-duyarlı hidrojeller kanser tedavisinde hedefli ilaç salımı için kullanılabilir (Bae ve Park, 2013); nanolifli iskeleler, hücre dışı matrisi taklit ederek sinir rejenerasyonunu destekler (Pham vd., 2006).

CRISPR-Cas9 gen düzenleme teknolojisi, hedefe yönelik tedavilerde biyomalzeme tabanlı taşıma sistemleriyle entegre edilmiştir. Örneğin kas distrofisi mutasyonlarının düzeltilmesi (Nelson vd., 2016) ve bağışıklık yanıtının modülasyonu (Glass vd., 2018) bu yaklaşımın örneklerindendir.

Biyosensörler, tanı ve kişiselleştirilmiş tıpta önemli bir rol oynamaktadır. İletken polimerler ve nanokompozitler, giyilebilir glikoz ve laktat sensörlerinde kullanılmakta (Khan vd., 2022); hidrojel bazlı sensörler ise terdeki metabolitleri analiz edebilmektedir (Bandodkar vd., 2016).

Sürdürülebilirlik, yeni nesil biyomalzeme geliştirme süreçlerinin temelini oluşturmaktadır. Tarımsal atıklardan elde edilen lignin, nişasta ve selüloz gibi biyopolimerler, iskele ve paketleme biyomalzemelerine dönüştürülmektedir. Bu yaklaşım biyoteknoloji ile yeşil kimya ve döngüsel ekonomi ilkelerini birleştirir (Mahmud vd., 2024).

5. BİYOMALZEMELERDE BİYOTEKNOLOJİK İLERLEMELER

Biyomalzemeler, yalnızca implant ve protezlerde pasif elemanlar olmaktan çıkmış; günümüzde tıp, eczacılık ve endüstride geniş bir yelpazede temel yapı taşına dönüşmüştür. Metal, seramik, polimer, kompozit ve biyolojik kaynaklı malzemelerin çeşitliliği; ortopedi, kardiyovasküler cihazlar, diş

hekimliği, yara iyileşmesi, ilaç salım sistemleri, doku mühendisliği, tanı teknolojileri ve endüstriyel alanlar (ör. gıda ambalajı, çevre dostu malzemeler) gibi çok sayıda uygulamayı mümkün kılmaktadır (Dhandayuthapani vd., 2011).

Ortopedide titanyum alaşımları (Ti_6Al_4V) ve kobalt-krom alaşımları, kalça, diz ve omurga implantlarında yüksek dayanım ve korozyon direnci nedeniyle yaygın biçimde kullanılır (Geetha vd., 2009). Hidroksiapatit ve trikalsiyum fosfat bazlı greftler kemik rejenerasyonunu destekler (Dorozhkin, 2010). PLA/PGA biyobozunur vidalar, ikinci bir cerrahiye gerek kalmadan kemik fiksasyonunu sağlar (Böstman & Pihlajamäki, 2000).

Kardiyovasküler alanda paslanmaz çelik ve kobalt-krom stentler, ilaç salınan stentler (sirolimus, paklitaksel), pirolitik karbon kaplı kalp kapakçıkları ve hayvansal dokulardan elde edilen biyoprotez kapaklar kullanılmaktadır (Schoen ve Levy, 2005). Heparin kaplı cihazlar ve doku mühendisliği ile üretilmiş damar greftleri, tromboz riskini azaltmaya ve uzun vadeli başarıya katkı sağlar (Seifu vd., 2013).

Diş hekimliğinde titanyum ve zirkonya implantlar altın standarttır (Piconi ve Maccauro, 1999). Restoratif uygulamalarda cam iyonomer simanlar ve seramik kronlar kullanılır (Ferracane, 2011). Kollajen membranlar kemik rejenerasyonunu destekler (Ferreira vd., 2012).

Yara tedavisinde hidrojeller, köpük pansumanlar ve kitosan bazlı örtüler yaygın kullanılmaktadır (Jayakumar vd., 2011). Apligraf® ve Integra® gibi biyomühendislik ürünü dermal ikameler, yanık tedavisinde kullanılmaktadır (MacNeil, 2007).

Biyomalzemeler; polimerik nanopartiküller (Danhier vd., 2012), liposomlar (Allen ve Cullis, 2013), hidrojeller ve implant edilebilir ilaç depoları (Matsumura vd., 2019) gibi gelişmiş ilaç salım sistemlerinin temelini oluşturur. Bu sistemler; kontrollü, lokalize ve uyarana duyarlı terapötik salımı mümkün kılar.

Kemik, kırıldak ve sinir dokusu onarımı için biyomalzemelerden üretilmiş iskeleler kullanılmaktadır (Hutmacher, 2000). Kardiyak rejenerasyon için kardiyomiyosit içeren hidrojeller (Zimmermann vd., 2006) ve organoid sistemler karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını taklit etmektedir (Huch ve Koo, 2015).

Biyomalzemeler, tanı ve izleme teknolojilerinde de öne çıkmaktadır. Biyosensörler, lab-on-chip cihazları ve giyilebilir sistemler, terdeki glikoz ve laktat gibi biyobelirteçleri ölçebilmektedir (Bandodkar vd., 2016).

Tıbbi alan dışında da biyomalzemeler önemli rol oynamaktadır. PLA, nişasta ve kitosan bazlı biyobozunur filmler gıda ambalajında; biyopolimer bazlı filtreler atık su arıtımında (Crini, 2005); tarımsal malç filmleri (Shah vd., 2008) ve ipek veya selüloz içeren tekstiller sürdürülebilir üretimde kullanılmaktadır (Numata ve Kaplan, 2010).

6. BİYOMALZEMELERİN GELECEĞİ

Biyoteknoloji, malzeme bilimi ve klinik ihtiyaçlardaki hızlı ilerlemeler biyomalzemelerin gelişimini hızlandırmaktadır. İmplantlar, doku mühendisliği ve ilaç salım sistemleri ile tıpta devrim yaratan biyomalzemelerin geleceği; akıllı, kişiselleştirilmiş ve sürdürülebilir çözümler üzerine şekillenmektedir. Ancak bu vizyonun hayata geçebilmesi için ciddi bilimsel, düzenleyici ve etik zorlukların aşılması gerekmektedir (Khalilov, 2023).

6.1. Yapay Zekâ ve Hesaplamalı Tasarım

Yapay zekâ (YZ) ve makine öğrenmesi, biyomalzemelerin biyoyumluluğunu, bozunma hızını ve mekanik özelliklerini öngörmede devrim yaratmaktadır (Gokcekuyu vd., 2024). Hesaplamalı tasarım yaklaşımları,

genetik ve anatomik veriler kullanarak kişiye özel implant üretimini mümkün kılmaktadır (Dunka vd., 2021).

6.2. Nanoteknoloji ve Akıllı Biyomalzemeler

Nanoteknoloji, ilaç salımı ve doku rejenerasyonuna yönelik uyarana duyarlı sistemlerin geliştirilmesini hızlandırmaktadır (Singh vd., 2025). CRISPR-Cas9 ile birleştirilen biyomalzemeler, genetik hastalıklar için hedefli tedavi imkânı sunmaktadır; ancak güvenlik hâlâ önemli bir endişe konusudur (Yin vd., 2017). Bu güvenlik endişeleri, özellikle nanomalzemelerin farklı hücre hatlarındaki (kolon hücreleri gibi) gen ifadesi değişiklikleri gibi hücresel etkilerini değerlendiren in vitro çalışmalarıyla ele alınmaktadır (Ata vd., 2024)

6.3. Sürdürülebilirlik ve Yeşil Kimya

Sürdürülebilir üretim, geleceğin biyomalzemelerinde kilit rol oynamaktadır. Biyobozunur implantlar, cerrahi çıkarma ihtiyacını ortadan kaldırarak hasta konforunu artırmaktadır. Yeşil kimya, çevre dostu üretim süreçlerine olanak tanır (Bhatia, 2011). Ancak klinik kullanıma geçişte düzenleyici onay süreçleri uzun ve maliyetlidir (Song vd., 2022; Bölükbaşı ve Ata, 2024a; Bölükbaşı ve Ata, 2024b).

6.4. Etik ve Sosyal Sorumluluk

Yeni biyomalzemeler, etik tartışmaları da beraberinde getirmektedir. Gen düzenleme, germ hattı modifikasyonu üzerine sorular doğurmakta; sentetik organlar insan kimliğine dair sınırları zorlamaktadır (Brown vd., 2020). Ayrıca, gelişmiş biyomalzeme teknolojilerine erişim eşitsizlikleri, sağlık alanındaki uçurumu derinleştirebilir (Kadokia vd., 2023).

7. SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

Biyomalzemelerin gelişimi, ilk metalik implantlardan günümüzün ileri düzey biyoinstrüktif iskelelerine uzanan devrim niteliğinde bir evrimi temsil etmektedir. Malzeme bilimi, biyoteknoloji ve nanoteknolojinin entegrasyonu ile biyomalzemeler, pasif yapısal destekler olmaktan çıkarak, hücrel davranışları yönlendiren ve biyolojik sistemlerle akıllı etkileşime giren dinamik platformlara dönüşmüştür. Bu dönüşüm; ortopedik implantlar, kardiyovasküler stentler, doku mühendisliği iskeleleri ve akıllı ilaç salım sistemleri gibi tıbbi uygulamaların yanı sıra, gıda ambalajı ve çevre arıtımı gibi endüstriyel alanlarda da sürdürülebilir çözümler sunmaktadır.

Biyoteknoloji, rekombinant proteinler ve genetik olarak düzenlenmiş sistemlerle biyomalzemelerin biyolojik işlevlerini geliştirirken; 3B biyoyazdırma ve organ-on-chip teknolojileri kişiselleştirilmiş tıp için altyapı oluşturmaktadır. Artan biyomalzeme talebi, petrol bazlı polimerlerin çevresel risklerine karşın, tarımsal atıklardan elde edilen biyobazlı ve biyobozunur polimerlere yönelimi zorunlu kılmıştır. Bu da yeşil kimya ve sürdürülebilir üretim ilkelerini sektörün merkezine yerleştirmektedir.

Ancak, bu vizyonun klinik uygulamaya tam olarak geçişinde önemli engeller mevcuttur. Sıkı düzenleyici gereklilikler, yüksek üretim maliyetleri ve nanoteknolojiye dayalı malzemelerin uzun dönemli toksisite ve güvenlik sorunları, ticarileşmeyi yavaşlatmaktadır. Bu zorluklar, küresel standartların, ekonomik üretim tekniklerinin ve sıkı klinik değerlendirme protokollerinin geliştirilmesini gerektirmektedir.

Gelecekte biyomalzemeler, yapay zekâ ve 4B baskı entegrasyonu sayesinde fizyolojik koşullara uyum sağlayan ve gerektiğinde tedavi uygulayan akıllı, kişiselleştirilmiş sağlık platformları olarak konumlanacaktır. Sonuç olarak,

biyomalzemeler hem insan sağlığını geliştiren hem de sürdürülebilirlik hedeflerine katkı sunan iki yönlü bir potansiyele sahiptir.

KAYNAKÇA

- Agarwal, T., Hann, S.Y., Chiesa, I., Cui, H., Celikkin, N., Micalizzi, S., Maiti, T.K., (2021). 4D printing in biomedical applications: emerging trends and technologies. *Journal of Materials Chemistry B*, 9(37), 7608-7632.
- Alaswad, S.O., Mahmoud, A.S., Arunachalam, P., (2022). Recent advances in biodegradable polymers and their biological applications: A brief review. *Polymers*, 14(22), 4924.
- Allen, T.M., Cullis, P.R., (2013). Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 65(1), 36-48.
- Ata, M.S., Avuloğlu Yılmaz, E., Polatçı, Ş., Bölükbaşı, E., (2024). An In Vitro Study: Assessment of Gene Expression Changes Induced by Nanoparticles Synthesized from *Cladonia subulata* Lichen on Colon Cell Lines. *International Journal of Nature and Life Sciences*, 8(1), 23-35.
- Bae, Y.H., Park, K., (2013). Targeted drug delivery to tumors: Myths, reality and possibility. *Journal of Controlled Release*, 173(2), 237-246.
- Bandodkar, A.J., Jeerapan, Wang, J., (2019). Wearable chemical sensors: Present challenges and future prospects. *ACS Sensors*, 4(3), 463-482.
- Bhatia, S.K. (ed.), (2011). *Engineering biomaterials for regenerative medicine: novel technologies for clinical applications*. Springer Science Business Media.

- Bhattacharjee, A., Savargaonkar, A.V., Tahir, M., Sionkowska, A., Popat, K.C., (2024). Surface modification strategies for improved hemocompatibility of polymeric materials: a comprehensive review. *RSC advances*, 14(11), 7440-7458.
- Bölükbaşı, E., Ata, M.S., (2024a). Bitki Gelişiminde Çevresel Faktörlere Karşı Nanopartiküllerin Kullanımı. Bölüm-4, (ss. 70-89). *Biyoloji*. E. Bölükbaşı ve F.G. Koçancı (Eds.). Baskı-1. Yaz Yayınları. ISBN:978-625-6104-44-0.
- Bölükbaşı, E., Ata, M.S., (2024b). Nanoteknolojinin Tarımsal Verimliliğe Etkileri: Nanomalzemelerin Rolü. Bölüm-3, (ss. 51-91). *Malzeme Bilimi Mühendisliğinde Güncel Derlemeler*. İ. Kartal (Eds.). Baskı-1. BİDGE Yayınları. ISBN: 978-625-372-449-8.
- Brown, B.N., Haschak, M.J., Nolfi, A.L., Kulkarni, M., (2020). Moral and ethical issues in the development of biomaterials and medical products. In *Biomaterials Science* (pp. 1509-1517). Academic Press.
- Crawford, L., Wyatt, M., Bryers, J., Ratner, B., (2021). Biocompatibility evolves: phenomenology to toxicology to regeneration. *Advanced healthcare materials*, 10(11), 2002153.
- Crini, G., (2005). Recent developments in polysaccharide-based materials used as adsorbents in wastewater treatment. *Progress in Polymer Science*, 30(1), 38-70.
- Danhier, F., Ansorena, E., Silva, J.M., Coco, R., Préat, V., (2012). PLGA-based nanoparticles: An overview of biomedical applications. *Journal of Controlled Release*, 161(2), 505-522.
- Davis, R., Singh, A., Jackson, M.J., Coelho, R. T., Prakash, D., (2022). A comprehensive review on metallic implant biomaterials and their subtractive manufacturing. *The*

- International Journal of Advanced Manufacturing Technology, 120(3), 1473-1530.
- De Mel, A., Cousins, B.G., Seifalian, A.M., (2012). Surface modification of biomaterials: A quest for blood compatibility. International journal of biomaterials, 2012(1), 707863.
- Devine, R., Goudie, M.J., Singha, P., Schmiedt, C., Douglass, M., Brisbois, E.J., Handa, H., (2020). Mimicking the endothelium: dual action heparinized nitric oxide releasing surface. ACS applied materials interfaces, 12(18), 20158-20171.
- Dhandayuthapani, B., Yoshida, Y., Maekawa, T., Kumar, D.S., (2011). Polymeric scaffolds in tissue engineering application: A review. International Journal of Polymer Science, 2011, 290602.
- Dorozhkin, S.V., (2010). Bioceramics of calcium orthophosphates. Biomaterials, 31(7), 1465-1485.
- Dunka, V., Punukollu, P., Punukollu, M., Burugu, S., Yerneni, R. P., Kodali, S., (2021). AI-Based Biomechanical Modeling for Personalized Orthopedic Implants: Leveraging Machine Learning for Patient-Specific Design, Material Selection, and Post-Surgical Outcome Prediction. Essex Journal of AI Ethics and Responsible Innovation, 1, 358-397.
- Ferracane, J.L., (2011). Resin-based composite performance: Are there some things we can't predict? Dental Materials, 27(1), 29-38.
- Ferreira, A.M., Gentile, P., Chiono, V., Ciardelli, G., (2012). Collagen for bone tissue regeneration. Acta biomaterialia, 8(9), 3191-3200.
- Geetha, M., Singh, A.K., Asokamani, R., Gogia, A.K., (2009). Ti based biomaterials, the ultimate choice for orthopaedic

- implants – A review. *Progress in Materials Science*, 54(3), 397-425.
- Glass, Z., Lee, M., Li, Y., Xu, Q., (2018). Engineering the delivery system for CRISPR-based genome editing. *Trends in Biotechnology*, 36(2), 173-185.
- Gokcekuyu, Y., Ekinci, F., Guzel, M.S., Acici, K., Aydin, S., Asuroglu, T., (2024). Artificial intelligence in biomaterials: a comprehensive review. *Applied Sciences*, 14(15), 6590.
- Hoffman, A.S., (2012). Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(S1), 18-23.
- Hollister, S.J., (2005). Porous scaffold design for tissue engineering. *Nature Materials*, 4(7), 518-524.
- Huch, M., Koo, B.K., (2015). Modeling mouse and human development using organoid cultures. *Development*, 142(18), 3113-3125.
- Huh, D., Matthews, B.D., Mammoto, A., (2010). Reconstituting organ-level lung functions on a chip. *Science*, 328(5986), 1662-1668.
- Huzum, B., Puha, B., Necoara, R. M., Gheorghevici, S., Puha, G., Filip, A., Sirbu, P.D., Alexa, O., (2021). Biocompatibility assessment of biomaterials used in orthopedic devices: An overview. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 22(5), 1315.
- Jha, S., Akula, B., Enyioma, H., Novak, M., Amin, V., Liang, H., (2024). Biodegradable biobased polymers: a review of the state of the art, challenges, and future directions. *Polymers*, 16(16), 2262.
- Jayakumar, R., Prabakaran, M., Sudheesh Kumar, P.T., Nair, S.V., Tamura, H., (2011). Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications. *Biotechnology Advances*, 29(3), 322-337.

- Kadakia, K.T., Rathi, V.K., Ramachandran, R., Johnston, J.L., Ross, J.S., Dhruva, S.S., (2023). Challenges and solutions to advancing health equity with medical devices. *Nature Biotechnology*, 41(5), 607-609.
- Kalirajan, C., Dukle, A., Nathanael, A.J., Oh, T.H., Manivasagam, G., (2021). A critical review on polymeric biomaterials for biomedical applications. *Polymers*, 13(17), 3015.
- Karimi, M., Asefnejad, A., Noshadi, B., Iranmanesh, F., Nasri, P., (2025). An Overview of Biodegradable Polymers: Revolutionizing Biomedical Applications by Increasing Stability and Biocompatibility for Biomaterial Applications from Lumen-Apposing Metal Stents to Dental Implants. *Nanochemistry Research*, 10(2), 187-206.
- Khalilov, R., (2023). A comprehensive review of advanced nano-biomaterials in regenerative medicine and drug delivery. *Advances in Biology Earth Sciences*, 8(1).
- Khan, A., Winder, M., Hossain, G., (2022). Modified graphene-based nanocomposite material for smart textile biosensor to detect lactate from human sweat. *Biosensors and Bioelectronics*: X, 10, 100103.
- Langer, R., Tirrell, D.A., (2004). Designing materials for biology and medicine. *Nature*, 428(6982), 487-492.
- MacNeil, S., (2007). Progress and opportunities for tissue-engineered skin. *Nature*, 445(7130), 874-880.
- Mahmud, M.Z.A., Mobarak, M.H., Hossain, N., (2024). Emerging trends in biomaterials for sustainable food packaging: A comprehensive review. *Heliyon*, 10, e24122.
- Markstedt, K., Mantas, A., Tournier, I., Martínez Ávila, H., Hägg, D., Gatenholm, P., (2015). 3D bioprinting human

- chondrocytes with nanocellulose–alginate bioink. *Biofabrication*, 7(4), 044210.
- Murphy, S.V., Atala, A., (2014). 3D bioprinting of tissues and organs. *Nature Biotechnology*, 32(8), 773-785.
- Nelson, C.E., Hakim, C.H., Ousterout, D.G., Thakore P.I., Moreb E.A., Rivera R.M.C., Madhavan S., (2016). In vivo genome editing improves muscle function in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Science*, 351(6271), 403-407.
- Nikalje, A.P., Tathe, A., Ghodke, M., (2010). A brief review: Biomaterials and their application. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2(4), 19-23.
- Numata, K., Kaplan, D. L. (2010). Silk-based materials for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62(15), 1497-1508.
- Oleksy, M., Dynarowicz, K., Aebisher, D., (2023). Advances in biodegradable polymers and biomaterials for medical applications—A review. *Molecules*, 28(17), 6213.
- Pham, Q.P., Sharma, U., Mikos, A.G., (2006). Electrospinning of polymeric nanofibers for tissue engineering applications. *Tissue Engineering*, 12(5), 1197-1211.
- Piconi, C., Maccauro, G., (1999). Zirconia as a ceramic biomaterial. *Biomaterials*, 20(1), 1-25.
- Rabbitt, D., Villapún, V.M., Carter, L.N., Man, K., Lowther, M., O'Kelly, P., Knowles, A.J., Mottura, A., Tang, Y.T., Luerti, L., Reed, R.C., (2025). Rethinking biomedical titanium alloy design: a review of challenges from biological and manufacturing perspectives. *Advanced Healthcare Materials*, 14(4), 2403129.
- Ratner, B.D., Hoffman, A.S., Schoen, F.J., Lemons, J.E., Wagner, W.R., Sakiyama-Elbert, S.E., Zhang, G., Yaszemski, M.J., (2020). Introduction-biomaterials science: an

- evolving, multidisciplinary endeavor. Biomaterials science: an introduction to materials in medicine, 3-19.
- Rezwan, K., Chen, Q.Z., Blaker, J.J., Boccaccini, A.R., (2006). Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. Biomaterials, 27(18), 3413-3431.
- Schoen, F.J., Levy, R.J., (1999). Tissue heart valves: current challenges and future research perspectives. Journal of Biomedical Materials Research, 47(4), 439-465.
- Seifu, D. G., Purnama, A., Mequanint, K., Mantovani, D. (2013). Small-diameter vascular tissue engineering. Nature Reviews Cardiology, 10(6), 410-421.
- Shah, A.A., Hasan, F., Hameed, A., Ahmed, S., (2008). Biological degradation of plastics: A comprehensive review. Biotechnology Advances, 26(3), 246-265.
- Singh, A.K., Sharma, R., Kujur, V.S., Poddar, M., Kumar, A., Kumar, S., Dhiman, T.K., Kumar, R., (2025). Integration of Nanotechnology and Nanomaterials in Biomaterials Research. Biomaterials Connect, 2(1), 1-10.
- Song, X., Tang, Z., Liu, W., Chen, K., Liang, J., Yuan, B., Lin, H., Zhu, X., Fan, Y., Shi, X., Zhang, P., (2022). Biomaterials and regulatory science. Journal of Materials Science Technology, 128, 221-227.
- Sung, J.H., Esch, M.B., Prot, J.M., Long, C.J., Smith, A., Hickman, J.J., Shuler, M.L., (2019). Microfabricated mammalian organ systems for drug development. Nature Reviews Drug Discovery, 18(4), 263-277.
- Todros, S., Todesco, M., Bagno, A., (2021). Biomaterials and their biomedical applications: From replacement to regeneration. Processes, 9(11), 1949.

- Urry, D.W., (1992). Free energy transduction in polypeptides and proteins based on inverse temperature transitions. *Progress in Biophysics and Mol. Biology*, 57(1), 23-57.
- Vaiani, L., Boccaccio, A., Uva, A. E., Palumbo, G., Piccininni, A., Guglielmi, P., Cantore, S., Santacroce, L., Charitos, I.A., Ballini, A., (2023). Ceramic materials for biomedical applications: an overview on properties and fabrication processes. *Journal of Functional Biomaterials*, 14(3), 146.
- Widhe, M., Johansson, J., Hillborg, H., Hedhammar, M. (2016). Recombinant spider silk as matrices for cell culture and tissue engineering. *Biomacromolecules*, 17(11), 3658–3665.
- Williams, D. F., (2019). Specifications for innovative, enabling biomaterials based on the principles of biocompatibility mechanisms. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 7, 255.
- Xia, X.X., Qian, Z.G., Ki, C.S., Park, Y.H., Kaplan, D.L., Lee, S.Y., (2021). Native-sized recombinant spider silk protein produced in metabolically engineered *E. coli*. *Nature Communications*, 11, 1107.
- Yin, H., Song, C.Q., Dorkin, J.R., Zhu, L.J., Li, Y., (2017). Therapeutic genome editing by combined viral and non-viral delivery of CRISPR system components in vivo. *Nature Biotechnology*, 35(3), 328-336.
- Zimmermann, W.H., Melnychenko, I., Wasmeier, G., Didie, M., Naito, H., (2006). Engineered heart tissue grafts improve systolic and diastolic function in infarcted rat hearts. *Nature Medicine*, 12(4), 45.

Bölüm 3

**BİYOKOMPOZİTLER VE FONKSİYONEL
NANOKOMPOZİTLERİN BİYOTEKNOLOJİK
UYGULAMALARI**

Mustafa Sami ATA ¹

Hakan KAZAN ¹

1. GİRİŞ

Günümüzde hızla artan çevresel sorunlar, fosil kaynaklara olan bağımlılığın azaltılması gerekliliği ve sürdürülebilir üretim teknolojilerine duyulan ihtiyaç, yeni nesil malzeme arayışlarını önemli ölçüde yönlendirmektedir. Bu bağlamda, çevreye duyarlı, biyobozunur ve yüksek performanslı malzemelerin geliştirilmesi, bilimsel araştırmaların ve endüstriyel uygulamaların merkezinde yer almaktadır. Özellikle biyoteknoloji ve nanoteknolojinin kesişim noktasında konumlanan biyokompozitler ve fonksiyonel nanokompozitler, doğadan ilham alan tasarım yaklaşımlarıyla çevre dostu, ekonomik ve yüksek verimli alternatifler sunmaktadır. Biyokompozitler, doğal veya biyobozunur polimerlerin bitkisel lifler, nanokil, karbon nanotüp, grafen oksit ya da metal oksit nanopartikülleri gibi nano boyutlu dolgu maddeleriyle birleştirilmesi sonucunda elde edilen hibrit malzemelerdir (Bölükbaşı ve Ata, 2022). Bu kombinasyon, hem matrisin hem de dolgu fazının avantajlı özelliklerini bir araya

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Amasya Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Makine Mühendisliği, mustafa.ata@amasya.edu.tr, ORCID: 0000-0003-0944-4276.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Amasya Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Makine Mühendisliği, hakan.kazan@amasya.edu.tr, ORCID: 0000-0001-7745-8974.

getirerek, üstün mekanik dayanım, ısı kararlılık, biyouyumluluk ve fonksiyonel özellikler kazandırır.

Son yıllarda yapılan çok sayıda araştırma, biyokompozitlerin yalnızca çevresel sürdürülebilirlik açısından değil, aynı zamanda fonksiyonel uygulamalardaki performansları bakımından da önemli bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Örneğin enerji depolama sistemlerinde, nanokompozitlerin yüksek yüzey alanı ve iletkenlik özellikleri sayesinde elektrot malzemesi olarak kullanılmaları; çevre mühendisliği alanında ağır metal iyonlarının adsorpsiyonunda veya su arıtma membranlarının geliştirilmesinde etkin çözümler sunmaları; biyomedikal uygulamalarda ise doku mühendisliği iskeleleri, ilaç salım sistemleri ve biyosensörlerde biyouyumlu platformlar oluşturmaları bu malzemelerin çok yönlülüğünü kanıtlamaktadır (Bölükbaşı ve Ata, 2022). Ayrıca, biyoteknolojik süreçlerde kullanılan enzimlerin veya mikroorganizmaların bu tür nanoyapılar üzerinde immobilize edilmesi, hem biyokatalitik etkinliği artırmakta hem de tekrar kullanılabilirlik açısından ekonomik avantajlar sağlamaktadır.

Fonksiyonel nanokompozitlerin en önemli üstünlüklerinden biri, bileşenlerin nano boyutta mühendislik edilmesi sayesinde malzeme özelliklerinin atomik veya moleküler düzeyde kontrol edilebilmesidir. Bu durum, hedefe yönelik işlevselleştirme olanağı sunarak malzemelerin belirli biyoteknolojik uygulamalara özgü şekilde tasarlanmasına olanak tanır. Örneğin manyetik nanoparçacık içeren biyokompozitler, hedefe yönlendirilmiş ilaç taşıma veya hipertermi tedavilerinde kullanılırken; fotokatalitik özellik kazandırılmış nanokompozitler, çevresel kirleticilerin ayrıştırılmasında etkili çözümler sunabilmektedir. Dolayısıyla bu malzeme sınıfı, sürdürülebilirlik ve fonksiyonellik kavramlarını bir araya getirerek hem bilimsel hem de endüstriyel anlamda dönüştürücü bir potansiyel taşımaktadır (Bölükbaşı ve Ata, 2024a).

Biyokompozitler ve fonksiyonel nanokompozitler, biyoteknoloji ve nanoteknoloji disiplinlerinin entegrasyonu ile ortaya çıkan yenilikçi malzeme sistemleridir. Bu malzemelerin geliştirilmesi, yalnızca doğaya ve çevreye duyarlı üretim yaklaşımlarının benimsenmesini desteklemekle kalmamakta, aynı zamanda enerji, çevre ve sağlık teknolojilerinde devrim niteliğinde uygulamaların önünü açmaktadır. Bu nedenle, biyokompozitlerin ve fonksiyonel nanokompozitlerin biyoteknolojik uygulamalarının anlaşılması ve optimize edilmesi, sürdürülebilir kalkınma hedefleriyle uyumlu gelecek malzemelerinin tasarımında temel bir araştırma alanı olarak önemini giderek artırmaktadır.

2. BİYO-KOMPOZİTLER VE SİNİFLANDIRILMASI

Biyo-kompozitler, doğal kökenli veya biyolojik olarak parçalanabilir matrislerin, genellikle organik ya da inorganik dolgu maddeleriyle birleştirilmesiyle elde edilen çok fazlı malzemelerdir. Bu malzemeler, çevresel etkileri azaltılmış, yüksek mekanik ve fonksiyonel özelliklere sahip yeni nesil kompozitlerin tasarımını mümkün kılmaktadır. Biyo-kompozitlerin yapısında yer alan polimer faz genellikle selüloz, nişasta, kitin, lignin, polilaktik asit (PLA), poli(hidroksialkanoat) (PHA) veya poli-kaprolakton (PCL) gibi doğal veya biyobozunur polimerlerden oluşur (Ramakrishna vd., 2001; Kalia vd., 2011). Takviye faz ise çoğunlukla doğal lifler, bitkisel kökenli nano-selüloz lifleri, kil veya metal oksit nanoparçacıkları gibi organik veya inorganik nano-malzemelerdir (Li vd., 2008; Liu vd., 2014; Misra ve Seydibeyoglu, 2010).

Biyo-kompozitler, genel olarak biyobozunur matrisli ve biyobozunur olmayan matrisli sistemler olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir. Biyobozunur matrisli kompozitlerde, matris fazı genellikle doğal ya da biyobazlı polimerlerden oluşur;

örneğin polilaktik asit (PLA) ve poli(kaprolakton) (PCL) gibi polyesterler bu sınıfta yer almaktadır. Bu tür sistemlerde hem matris hem de takviye fazının doğada parçalanabilir olması, çevresel sürdürülebilirlik açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır (Mishra, 2018). Buna karşın, biyobozunur olmayan matrisli kompozitlerde kullanılan matris genellikle petrokimyasal kökenlidir (örneğin epoksi, polipropilen veya poliamid). Bu malzemeler doğrudan biyobozunur olmamakla birlikte, doğal lifler veya nano-takviye malzemeleriyle modifiye edilerek geri dönüştürülebilirlikleri ve çevresel performansları iyileştirilmektedir (Gacitua vd., 2005; Uthaman vd., 2006; Bölükbaşı ve Ata, 2022).

Biyo-nanokompozit kavramı, son yıllarda nanoteknolojideki hızlı gelişmelerle birlikte malzeme bilimi alanında önemli bir araştırma konusu hâline gelmiştir. Bu yeni nesil kompozitlerde, nano ölçekli dolgu fazlarının yüksek yüzey alanı ve güçlü etkileşim kabiliyeti, geleneksel mikro boyutlu dolgu maddelerine kıyasla çok daha üstün performans sergilemektedir. Bu durum, malzemelerin mekanik dayanımı, termal kararlılığı, gaz ve nem bariyer özellikleri, elektriksel iletkenliği ve biyouyumluluğu gibi özelliklerinde belirgin iyileşmeler sağlamaktadır (Nichols vd., 2013; Liu vd., 2014; Ramakrishna vd., 2001). Örneğin, selüloz nanofiber takviyeli kompozitlerde mukavemet ve rijitlik değerlerinin saf polimer sistemlerine göre önemli ölçüde arttığı rapor edilmiştir (Helbert vd., 1996; Kalia vd., 2011; Bölükbaşı ve Ata, 2022).

Biyo-kompozitler genel olarak kaynak türlerine göre sınıflandırılmaktadır. Doğal kökenli polimerlerin, örneğin nişasta, kitin veya selüloz türevlerinin, kullanıldığı sistemler doğal polimer temelli biyo-kompozitler olarak adlandırılırken; biyolojik olarak parçalanabilir sentetik polimerlerden (PLA, PCL, PHA gibi) üretilen sistemler biyobozunur polimer temelli biyo-kompozitler sınıfında değerlendirilmektedir. Bunun yanı

sıra, nano kil, grafen oksit, CuO, TiO₂, SiO₂ veya Fe₃O₄ gibi inorganik nano-dolgu maddeleriyle güçlendirilmiş biyopolimer sistemler fonksiyonel biyo-nanokompozitler olarak tanımlanmakta ve bu malzemeler yalnızca mekanik özelliklerin geliştirilmesiyle sınırlı kalmayıp, aynı zamanda antibakteriyel, iletken, manyetik ve fotokatalitik gibi çok yönlü işlevsellikler de kazanmaktadır (Rahman ve Padavettan, 2012; Diez Pascual vd., 2018). Bu çok işlevli yapı sayesinde biyo-nanokompozitler, çevre dostu üretim anlayışıyla yüksek performansın bir arada sağlanabildiği sürdürülebilir malzeme tasarımlarının önünü açmaktadır (Bölükbaşı ve Ata, 2022).

Günümüzde biyo-kompozitlere yönelik ilgi, sürdürülebilir kalkınma hedefleri ve çevresel koruma gereksinimleri doğrultusunda hızla artmaktadır. Geleneksel plastiklerin doğada uzun süre kalması sonucu oluşan çevresel kirlilik, karbon ayak izinin azaltılmasına ve döngüsel ekonomi anlayışının benimsenmesine yönelik çabaları güçlendirmiştir. Bu bağlamda, biyobazlı nanokompozitlerin geliştirilmesi hem ekolojik dengeyi korumak hem de yüksek performanslı malzemeler elde etmek açısından önemli bir çözüm olarak değerlendirilmektedir. Son dönem çalışmalar, sebze yağları veya bitkisel kaynaklı polimer reçinelerden üretilen termoset nanokompozitlerin mekanik dayanım ve elastik modül değerlerinde dikkate değer artışlar sağladığını ortaya koymaktadır (Misra ve Seydibeyoglu, 2010). Ayrıca, bitki özütlerinden sentezlenen “yeşil nanoparçacıkların” biyo-kompozit sistemlerde kullanımı, toksik kimyasalların ortadan kaldırılmasına ve çevre dostu üretim süreçlerinin yaygınlaşmasına katkı sağlamaktadır (Osman vd., 2024). Biyo-kompozitlerin tanımı yalnızca bir malzeme kombinasyonunu değil, aynı zamanda biyoteknoloji ve nanoteknolojinin kesişim noktasında yer alan bir yenilik alanını temsil etmektedir. Doğal veya yenilenebilir kaynaklardan elde edilen matrislerin nano-

ölçekli takviyelerle birleştirilmesi, geleceğin çevre dostu, yüksek performanslı ve çok işlevli malzeme sistemlerinin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır.

3. DOĞAL POLİMER TABANLI KOMPOZİTLERDE NANO-TAKVİYE YAKLAŞIMLARI

Doğal polimer tabanlı kompozitlerde nano-takviye kullanımı, son yıllarda hem mekanik hem de fonksiyonel özelliklerde önemli iyileşmeler sağlaması nedeniyle büyük bir araştırma alanı hâline gelmiştir. Doğal polimerler genellikle düşük yoğunluklu, biyobozunur ve yenilenebilir kaynaklı olmalarına rağmen, saf hâlleriyle sınırlı mekanik dayanım, düşük ısı kararlılık ve nem duyarlılığı gibi bazı dezavantajlara sahiptir. Bu zayıflıklar, nano-boyutlu dolgu malzemelerinin (örneğin SiO_2 , TiO_2 , CuO , ZnO , grafen oksit, nano-kil ve selüloz nanofiberler) uygun şekilde eklenmesiyle önemli ölçüde giderilebilmektedir (Ramakrishna vd., 2001; Fischer, 2003; Liu vd., 2014; Ata vd., 2024).

Nano-takviye yaklaşımı, takviye malzemesinin yüzey alanı/hacim oranının yüksekliği sayesinde, polimer matris ile güçlü ara yüzey etkileşimi oluşturmayı hedefler. Bu etkileşim, yük transferinin etkinliğini artırarak kompozitin sertlik, mukavemet ve tokluk gibi mekanik parametrelerini geliştirir. Örneğin, Kumar ve ark. (Najafi vd., 2012) nano-killer, nanoparçacıklar, nanotüpler ve nanofiberler içeren polimer kompozitleri incelemiş ve dolgu maddesinin matris içinde homojen dağılmasının yüksek performans için kritik olduğunu vurgulamıştır. Uygun dispersiyon sağlanmadığında aglomerasyon meydana gelmekte, bu da gerilme yoğunlaşmasına ve performans düşüşüne neden olmaktadır. Bu sorunun giderilmesi için mekanik karıştırma, yüksek kesme karıştırma ve

ultrasonik karıştırma gibi yöntemlerin kullanılması önerilmektedir (Uthaman vd., 2006).

Nano-takviyeli doğal polimer kompozitlerde kırılma azalırken, kimyasal ve korozyon direnci, çekme ve basma dayanımı, eğilme mukavemeti, kırılma tokluğu, kesme dayanımı ve elektriksel iletkenlik gibi özelliklerde önemli gelişmeler sağlanmaktadır. Ayrıca vakum destekli üretim tekniklerinin kullanılması, gözenek oluşumunu azaltarak malzeme kalitesini artırmaktadır (Uthaman vd., 2006).

Nano-boyutlu dolgu maddeleri, yalnızca mekanik özellikleri iyileştirmekle kalmayıp, aynı zamanda ara yüzey morfolojisini değiştirerek polimer zincirleriyle daha güçlü kimyasal bağlar oluşturur. Bu durum, özellikle nano-kil ve nano-selüloz gibi tabakalı veya lifsi yapıdaki takviyelerde belirgin şekilde gözlemlenmiştir (Marquis vd., 2005). Farklı matris-dolgu kombinasyonları, malzemenin yangına tepkisi, optik özellikleri, ısı iletimi ve elektriksel davranışları üzerinde de doğrudan etkilidir (Erenkov vd., 2010).

Son yıllarda en yaygın incelenen nano-takviyelerden biri karbon nanotüpler (CNTs) olmuştur. CNT'ler yüksek yüzey alanı, mükemmel iletkenlik, düşük yoğunluk ve üstün elastik modül gibi özellikleriyle doğal polimer matrislerin performansını önemli ölçüde artırmaktadır (Li vd., 2008). CNT takviyesi ile üretilen nanokompozitler, yüksek elektriksel iletkenliğe sahip hafif malzemeler olarak özellikle enerji depolama, biyosensör, taşıyıcı iskele ve doku mühendisliği uygulamalarında kullanılmaktadır (Diez Pascual vd., 2018). Ancak CNT'lerin polimer matrislerde homojen dağılması, yüksek eriyik viskozitesi ve yüzey enerjisi farklarından dolayı zordur. Bu nedenle yüzey fonksiyonelleştirme işlemleri (örneğin karboksilasyon, aminasyon) ile CNT yüzeylerinin modifiye edilmesi, dispersiyonun iyileştirilmesinde etkili bir yöntem olarak

kullanılmaktadır (Georgakilas vd., 2016; Li vd., 2008; Nogi ve Yano, 2008).

Bir diğer önemli nano-takviye malzemesi selüloz nanofiberler (CNF)'dir. Oksman ve ark. (Kalia vd., 2011) selüloz nanofiber esaslı malzemelerin mükemmel mekanik özellikleri, düşük toksisiteleri, biyobozunurlukları ve biyoyumlulukları nedeniyle biyomedikal uygulamalar için ideal adaylar olduğunu bildirmiştir. Selüloz nanofiberlerin doğal polimer matrislerde kullanımı, yük taşıma kapasitesini artırırken aynı zamanda çevre dostu üretim olanağı sağlamaktadır (Bölükbaşı ve Ata, 2022).

Ayrıca, yeşil nanoparçacık sentezi yöntemiyle elde edilen metal veya metal oksit nanoparçacıklarının doğal polimerlerle birleştirilmesi, hem çevresel hem de biyolojik açıdan sürdürülebilir bir nano-takviye stratejisi olarak değerlendirilmektedir (Osman vd., 2024). Bitki özütleri, mikroorganizmalar veya biyopolimerler aracılığıyla sentezlenen bu nanoparçacıklar (örneğin Ag, ZnO, TiO₂, Fe₃O₄), biyopolimer matrislerle yüksek etkileşim göstererek antibakteriyel, katalitik veya fotokatalitik özellikler kazandırmaktadır (Moaddeb ve Koros, 1997; Lam vd., 2014).

Doğal polimer tabanlı kompozitlerde nano-takviye kullanımı, yalnızca mekanik dayanım ve dayanıklılık özelliklerini artırmakla kalmayıp, aynı zamanda malzemelere işlevsellik kazandırmaktadır. Bu yaklaşım, biyo-kompozitlerin enerji, çevre, gıda ambalajı ve biyomedikal gibi farklı alanlardaki kullanım potansiyelini genişleterek, sürdürülebilir nano-biyo-malzeme tasarımı için güçlü bir temel oluşturmaktadır.

4. YENİ NESİL AKILLI BİYO-NANOKOMPOZİTLERİN FONKSİYONEL UYGULAMALARI

Biyo-nanokompozitler, yüksek yüzey alanı, mükemmel mekanik dayanım ve çok işlevli karakterleri sayesinde tarım, çevre, gıda ve özellikle biyomedikal alanlarda geniş bir kullanım potansiyeline sahiptir (Tablo 1). Bu tür kompozitlerde nano ölçekteki takviyeler, polimer matrisle güçlü ara yüzey etkileşimleri oluşturarak hem fiziksel hem de kimyasal özelliklerde belirgin iyileşmeler sağlamaktadır (Ramakrishna vd., 2001; Kalia vd., 2011; Diez Pascual vd., 2018; Bölükbaşı ve Ata, 2024b).

Tablo 1. Biyo-Nanokompozitlerin Potansiyel Uygulama Alanları

Biyomedikal	Çevresel	Gıda	Tarım	Diğer
Anti-oksidan	Su Arıtma	Patojen Tespiti	Nano-gübre	Tekstil
Anti-bakteriyel	Toprak Temizleme	Toksin Tespiti	Nano-pestisit	Elektronik
Kanser Karşısı	Hava Kirliliği Kontrolü	Akıllı ve Aktif Ambalajlama	Biyo-sensör	Sensörler
İlaç Salımı	Kirlenme Önleyici	Nano-nutrasötik	Büyüme Uyarıcı	Kozmetik
Foto-görüntüleme	Dezenfektan	Nano-kapsüller	Genetik Dönüşüm	Kataliz

Kaynak: (Hassan vd., 2021'den değiştirilerek)

Karbonsal ve metal oksit nanoparçacıkları ile güçlendirilmiş biyo-kompozitler, enerji dönüşüm ve depolama sistemlerinde iletkenlik ve dayanım açısından önemli avantajlar sunmaktadır. Grafen ve CNT takviyeli polimer kompozitlerin

güneş pilleri, esnek sensörler ve termoelektrik malzemelerde yüksek performans gösterdiği bildirilmektedir (Luo vd., 2016; Yu vd., 2008; Du vd., 2012). Ayrıca, TiO_2 , ZnO ve Fe_3O_4 gibi nanoparçacıkların biyopolimerlerle birleştirilmesi, fotokatalitik aktivite ve gaz bariyer özelliklerini geliştirerek enerji verimliliğini artırmaktadır (Lam vd., 2014).

Çevresel uygulamalarda ise, biyo-nanokompozitler adsorpsiyon ve korozyon önleme süreçlerinde öne çıkmaktadır (Rahman vd., 2017; Ong vd., 2010). Grafen oksit veya nano-kil içeren biyopolimer sistemlerin su emilimini azalttığı (Rahman vd., 2017; Ong vd., 2010), TiO_2 ve CNT katkılı kompozitlerin ise organik kirleticilerin fotokatalitik ayrıştırılmasında etkili olduğu gösterilmiştir (Lam vd., 2014). Bu özellikler, su arıtma, hava temizleme ve çevreye duyarlı kaplama teknolojilerinde biyo-nanokompozitleri sürdürülebilir bir alternatif hâline getirmektedir.

Yeşil nanoteknolojinin en önemli ve hızla gelişen uygulama alanlarından biri de tarım sektörüdür. Bu alanda biyobazlı ve toksik olmayan nanoparçacıkların kullanımı, geleneksel tarım yöntemlerinin neden olduğu kimyasal kirlilik ve sürdürülebilirlik sorunlarını ele almaktadır. Yeşil sentez, enerji tüketiminde % 30 azalma, maliyetlerde % 40'a kadar tasarruf ve üretim çıktısında % 50 artış sağladığı için bu sektör için cazip bir üretim yoludur (Osman vd., 2024). Tarımsal-endüstriyel biyo-atıklar, bitkiler ve mikroorganizmalar gibi biyo-tabanlı malzemeler kullanılarak sentezlenen yeşil nanoparçacıklar, mahsullerin korunmasında, besinlerin iletilmesinde ve bitki büyümesinin desteklenmesinde kritik bir rol oynamaktadır (Rashwan vd., 2023a). Bu uygulamalar, tarımsal faaliyetleri geliştirirken çevresel etkileri en aza indirmekte ve sürdürülebilirliği desteklemektedir (Bölükbaşı ve Ata, 2024a; Osman vd., 2024).

Bu kapsamda, nano-gübreleme ve zararlı kontrolü (nano-pestisitler) temel odak noktalarıdır. Nano-gübreler, titanyum dioksit ve silika gibi nanopartiküller ile bakır, çinko, demir gibi mikrobeyinleri birleştirerek bitkilere temel besinleri sağlamakta ve mahsul verimliliğini artırmaktadır (Osman vd., 2024). Yeşil nanomalzemeler, bitkilerin kuraklık, hastalıklar ve zararlılar gibi çeşitli streslerle daha iyi başa çıkmasına yardımcı olmakta, aynı zamanda bitki bağışıklık kapasitesini artırmakta ve toprağın verimliliğini iyileştirmektedir (El-Ghamry vd., 2018). Zararlı kontrolünde ise, nano-pestisitler pestisitlerin kapsüllenmesini sağlayarak salım dinamiklerini iyileştirmekte, stabiliteyi ve seçiciliği artırarak zararlı bileşenlerin kullanımını azaltmaktadır (Athanassiou vd., 2018). Örneğin, *Pseudomonas fluorescens*'ten elde edilen biyo-üretilmiş bakır nanoparçacıklarının, zararlı *Tribolium castaneum* üzerinde kimyasal olarak sentezlenmiş muadillerine göre daha etkili böcek öldürücü özellikler gösterdiği rapor edilmiştir (El-Saadony vd., 2020). Dolayısıyla, yeşil nanoparçacıkların tarım alanındaki uygulamaları, küresel gıda güvenliği ve ekolojik denge açısından büyük bir potansiyel barındırmaktadır.

Enerji, çevre ve gıda alanlarındaki bu başarılı uygulamalar, biyo-nanokompozitlerin potansiyelinin yalnızca mühendislik çözümleriyle sınırlı olmadığını; aynı zamanda biyoteknoloji ve tıp gibi yüksek katma değerli alanlarda da yenilikçi fırsatlar sunduğunu göstermektedir.

Bu kapsamda, biyo-nanokompozitlerin en önemli ve hızla gelişen kullanım alanlarından biri biyomedikal teknolojilerdir. Biyobozunur polimerler ile nano-takviyelerin bir araya gelmesi, doku mühendisliği, ilaç salım sistemleri, yara örtüleri, implantlar ve biyosensörlerde yenilikçi malzeme çözümleri sunmaktadır. Bu sistemlerin tasarımında temel hedef; biyoyumumluluk, kontrollü bozunma, mekanik dayanım ve fonksiyonel etkinlik gibi

parametrelerin optimize edilmesidir (Mishra, 2018; Tonelli vd., 2012).

Polilaktik asit (PLA) ve poli kaprolakton (PCL) gibi biyobozunur polyesterler, doku mühendisliği uygulamalarında en çok kullanılan polimer matrislerdir. PLA, yüksek elastik modülü ve yavaş bozunma süresi sayesinde uzun süreli implant uygulamalarında (örneğin kemik doku onarımı) kullanılabilirken, düşük molekül ağırlıklı formları yumuşak doku mühendisliği için uygundur (Mishra, 2018). PCL ise elastik yapısı, işlenebilirliği ve biyouyumluluğu nedeniyle uzun süreli doku rejenerasyonu için tercih edilmektedir.

Karbon nanotüp (CNT) veya nano-kil ile güçlendirilmiş PLA nanokompozitleri, hücre adezyonu ve proliferasyonunu artırarak doku mühendisliği iskeleleri (scaffold) için uygun hale gelmiştir (Hule ve Pochan, 2007). CNT'lerin yüksek elektriksel iletkenliği, sinir ve kas dokusu rejenerasyonu için biyolojik sinyal iletimine yardımcı olmaktadır. Ayrıca, CNT'lerin yüzey fonksiyonelleştirilmesiyle (karboksilasyon, aminasyon gibi) biyouyumluluk ve hücre etkileşimi önemli ölçüde artırılmaktadır (Georgakilas vd., 2016; Li vd., 2008).

Selüloz nanofiber (CNF) takviyeli kompozitler, biyomedikal uygulamalarda öne çıkan bir diğer sınıftır. Kalia ve ark. (2011), selüloz nanofiber esaslı malzemelerin düşük toksisite, mükemmel mekanik dayanım, biyobozunurluk ve biyouyumluluk özellikleri nedeniyle biyomedikal alan için ideal adaylar olduğunu belirtmiştir. CNF takviyeli epoksi veya PLA matrisli sistemler, yüksek elastikiyet modülü, gaz bariyer kapasitesi ve yarı saydam yapıları sayesinde yara örtüsü, biyosensör substratı ve doku destek malzemesi olarak kullanılmaktadır (Helbert vd., 1996; Dufresne vd., 1997; Ellis ve D'Angelo, 2003; Kalia vd., 2011). Ayrıca, selüloz nanofiberlerin elektrospinning yöntemiyle üretilen nanolif yapıları, ilaç taşıma

ve kontrollü salım sistemlerinde, ilacın hedef dokuya kontrollü şekilde iletilmesini sağlamaktadır (Matsumura vd., 2000).

Yeşil nanoparçacık senteziyle üretilen biyoyumlu metal nanoparçacıklar (örneğin Ag, Au, Fe₃O₄), toksik kimyasallar kullanılmadan sentezlendikleri için biyomedikal uygulamalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır (Osman vd., 2024). Bu nanoparçacıklarla takviye edilen biyo-kompozitler, antimikrobiyal kaplamalar, ilaç taşıyıcı sistemler ve tanı cihazları için umut verici malzeme platformları oluşturmaktadır (Ramakrishna vd., 2001; Boccaccini vd., 2010; Świątek vd., 2014;). Örneğin, gümüş nanoparçacıklı kitosan veya selüloz bazlı nanokompozitler, bakteriyel enfeksiyonları önleyici yara örtüleri olarak kullanılmaktadır.

Özellikle ilaç taşıma ve hedefe yönelik tedavi sistemlerinde önemli yenilikler ortaya çıkmıştır. Nanokompozit ve nanoparçacık tabanlı sistemler, terapötik ajanların biyoyararlanımını artırmak, hedef dokularda etkinliği yükseltmek ve yan etkileri azaltmak amacıyla geniş bir potansiyel sunmaktadır. Yeşil sentezle elde edilen nanoparçacıklar da bu alanda dikkat çekici bir alternatif oluşturmuştur. Örneğin, liken (*Cladonia subulata* L.) kullanılarak sentezlenen nanoparçacıkların, kolon hücre hatları üzerindeki gen ekspresyonu değişikliklerini inceleyen in vitro çalışmalar, biyo-bazlı nanoparçacıkların potansiyel antimikrobiyal, antikanser ve tanısal uygulamalardaki önemini göstermektedir (Polatçı ve Bölükbaşı, 2024; Ata vd., 2024).

Nanokompozit sistemlerde metal oksit nanoparçacıklar, karbon nanotüpler, grafen türevleri ve biyopolimerler sıkça kullanılmaktadır. Bu bileşenler, ilaç moleküllerinin yüzey adsorpsiyonu veya gömülmesi yoluyla taşıyıcı matrisin bir parçası hâline gelir ve hedef bölgeye ulaştığında kontrollü salım sağlar. Örneğin, biyoyumlu polimerlerle kaplanan manyetik

nanoparçacıklar, dışsal manyetik alan etkisiyle yönlendirilebilir ve belirli dokularda yüksek birikim göstererek sistemik toksisiteyi azaltabilir (Devanesan vd., 2021; Yusefi vd., 2021).

Yeşil sentezle elde edilen nanoparçacıklar da bu alanda dikkat çekici bir alternatif oluşturmıştır. Bitki özleri veya mikroorganizmalar aracılığıyla sentezlenen biyoyumlu nanoparçacıklar, ilaç taşıyıcı sistemlerde toksik kalıntı bırakmadan kullanılabilmektedir. Özellikle gümüş, altın ve demir oksit nanoparçacıkların biyolojik yöntemlerle sentezlenmesi, ilaçların hedef dokuya taşınmasında yüksek stabilite ve kontrollü salım davranışı kazandırmıştır (Bishnoi vd., 2018; Omran 2020; Ata vd., 2024).

Polilaktik asit (PLA) ve polikaprolakton (PCL) gibi biyobozunur polimerler de akıllı ilaç taşıma sistemlerinde sıklıkla tercih edilmektedir. Bu polimerler, biyolojik ortamda zamanla parçalanarak ilacın kontrollü şekilde salınmasını sağlar ve biyoyumluluk özellikleri sayesinde doku mühendisliği, kemoterapi ve yenileyici tıp uygulamalarında kullanılmaktadır. Nitekim PLA ve türevlerinin uzun bozunma süresi, kemik doku yenilenmesinde veya uzun süreli ilaç salımı gerektiren durumlarda avantaj sağlamaktadır (Mishra, 2018; Tonelli vd., 2012).

Ayrıca karbon nanotüpler (CNT'ler) ve grafen oksit gibi karbon bazlı nanoyapılar, yüzey fonksiyonelleştirmeleri sayesinde ilaç moleküllerini hedef hücrelere taşıyabilecek potansiyele sahiptir. CNT'lerin yüksek yüzey alanı ve mekanik dayanımı, hem ilaç yükleme kapasitesini artırmakta hem de taşıyıcı yapının stabilitesini güçlendirmektedir. Bu özellikleriyle CNT tabanlı kompozitler, doku mühendisliği, gen taşınımı, ilaç salımı ve biyosensör uygulamalarında ön plana çıkmıştır (Hule ve Pochan, 2007; Bölükbaşı ve Ata, 2022).

Biyo-nanokompozitlerin bir diğer avantajı, malzemenin fiziksel özelliklerinin uyarlanabilir (tuneable) olmasıdır. Kompozit bileşenlerinin oranı, partikül boyutu veya yüzey fonksiyonelleştirme derecesi değiştirilerek bozunma süresi, sertlik, elastikiyet ve iletkenlik gibi özellikler istenen biyolojik koşullara göre ayarlanabilir (Kalia vd., 2011; Misra ve Seydibeyoglu, 2010; Hule ve Pochan, 2007). Bu durum, kişiye özel tıbbi implant ve akıllı biyomalzeme tasarımları için önemli bir olanak sunmaktadır.

Bu bağlamda biyo-nanokompozitler, biyoyoumlu, dayanıklı ve işlevsel yapıları sayesinde biyomedikal mühendisliği alanında geleneksel polimer veya metal bazlı malzemelere güçlü bir alternatif oluşturmıştır. Bu yeni nesil malzemeler, rejeneratif tıp, ilaç salım sistemleri ve biyosensör teknolojilerinde geleceğin sürdürülebilir ve etkin çözümlerini temsil etmektedir.

5. SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

Biyo-kompozitler ve fonksiyonel nanokompozitler, günümüzde sürdürülebilir ve çok işlevli malzemelerin geliştirilmesinde biyoteknoloji ile nanoteknolojinin kesişiminde yer alan stratejik bir araştırma alanı hâline gelmiştir. Bu malzemeler, doğadan elde edilen biyopolimerlerin nano boyuttaki dolgu malzemeleriyle birleştirilmesi sayesinde yüksek dayanım, hafiflik, biyoyoumluluk ve çevre dostu özellikleri aynı anda sunabilmektedir. Böylece, geleneksel sentetik malzemelere kıyasla hem performans hem de çevresel sürdürülebilirlik açısından önemli avantajlar sağlamaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, bu malzeme sınıfının özellikle biyomedikal mühendisliği, enerji depolama, çevresel koruma ve akıllı ambalajlama gibi alanlarda çığır açıcı uygulamalara sahip olduğunu göstermektedir. Biyo-nanokompozitlerin doku mühendisliği, ilaç salım sistemleri,

implant tasarımı, yara örtüleri ve biyosensörler gibi biyomedikal uygulamalarda kullanımı, hem malzeme bilimi hem de sağlık teknolojileri açısından önemli bir dönüşüm yaratmıştır. Ayrıca enerji ve çevre alanlarında geliştirilen biyobazlı nanokompozit sistemler, fotokatalitik aktivite, adsorpsiyon kapasitesi ve elektriksel iletkenlik gibi özellikleriyle sürdürülebilir teknolojilere katkı sağlamaktadır.

Bununla birlikte, nanomalzemelerin homojen dağılımı, matris ile uyumluluklarının artırılması, üretim maliyetlerinin düşürülmesi ve endüstriyel ölçekli üretim süreçlerinin sürdürülebilir hale getirilmesi hâlen çözülmesi gereken temel konular arasında yer almaktadır. Bu bağlamda, yeşil sentez yaklaşımları, biyopolimer yüzey modifikasyon teknikleri ve biyoteknolojik üretim yöntemleri önümüzdeki dönemde önemli araştırma eksenlerini oluşturacaktır. Bitkisel kaynaklı biyopolimerlerin (örneğin selüloz, kitin, lignin) çevre dostu nanoparçacıklarla (örneğin Ag, Cu, Fe₃O₄) birleştirilmesi, toksik kimyasalların kullanımını azaltarak ekotoksikolojik açıdan güvenli malzeme üretimini mümkün kılacaktır.

Gelecekte biyo-nanokompozitlerin yalnızca pasif yapı elemanları değil, aynı zamanda çevresel uyarılara tepki verebilen akıllı biyomalzemeler hâline dönüşmesi beklenmektedir. Isı, pH, ışık, manyetik alan veya biyokimyasal sinyallere duyarlı bu sistemler; kendini onaran malzemeler, akıllı implantlar, biyosensör ağları ve enerji dönüştürücü cihazlar gibi yeni nesil teknolojilerde önemli roller üstlenecektir. Ayrıca, yapay zekâ destekli malzeme tasarımı, moleküler modelleme ve 3B baskı teknikleri, biyo-nanokompozitlerin kişiselleştirilmiş tıp ve doku mühendisliğiyle bütünleşmesine olanak tanıyacaktır. Bu sayede, biyomalzemelerin yapısal ve fonksiyonel özellikleri istenen biyolojik koşullara göre uyarlanabilir hâle gelecektir.

Sonuç olarak, biyo-kompozitler ve fonksiyonel nanokompozitler yalnızca mevcut mühendislik malzemelerinin yerini almakla kalmayıp, aynı zamanda geleceğin yeşil, akıllı ve biyouyumlu teknolojilerinin temel yapı taşlarını oluşturmaktadır. Disiplinlerarası bir yaklaşımla geliştirilecek bu malzemeler; enerji, çevre, sağlık ve endüstriyel üretim gibi birçok alanda sürdürülebilir çözümler sunarak, hem bilimsel ilerlemenin hem de çevresel sorumluluğun ortak zemininde yer alacaktır.

KAYNAKÇA

- Ata, M.S., Avuloğlu Yılmaz, E., Polatçı, Ş., Bölükbaşı, E., (2024). An In Vitro Study: Assessment of Gene Expression Changes Induced by Nanoparticles Synthesized from *Cladonia subulata* Lichen on Colon Cell Lines. International Journal of Nature and Life Sciences, 8(1), 23-35.
- Athanassiou, C., (2018). Nanoparticles for pest control: current status and future perspectives. Journal of Pest Science, 91, 1-15.
- Boccaccini, A.R., Erol, M., Stark, W.J., Mohn, D., Hong, Z., Mano, J.F., (2010). Polymer/bioactive glass nanocomposites for biomedical applications: A review. Composites Science and Technology, 70(13), 1764-1776.
- Bölükbaşı, E., Ata, M.S., (2022). Elektrokimyasal Kapasitör Uygulamaları İçin Yenilenebilir Biyokütle Kaynaklı Karbon Uygulamaları ve Bitkisel Çözümler. Bölüm-7, (ss. 103-130). *Yenilenebilir Kaynaklardan Elde Edilen Malzemeler ve Uygulamaları*. G. Çaylı (Ed.). Baskı-1. Artikel Akademi. Karadeniz Kitap. ISBN: 978-625-8088-30-4.
- Bölükbaşı, E., Ata, M.S., (2024a). Bitki Gelişiminde Çevresel Faktörlere Karşı Nanopartiküllerin Kullanımı. Bölüm-4,

- (ss. 70-89). Biyoloji. E. Bölükbaşı ve F.G. Koçancı (Eds.). Baskı-1. Yaz Yayınları. ISBN:978-625-6104-44-0.
- Bölükbaşı, E., Ata, M.S., (2024b). Nanoteknolojinin Tarımsal Verimliliğe Etkileri: Nanomalzemelerin Rolü. Bölüm-3, (ss. 51-91). Malzeme Bilimi Mühendisliğinde Güncel Derlemeler. İ. Kartal (Ed.). Baskı-1. BİDGE Yayınları. ISBN: 978-625-372-449-8.
- Diez Pascual, A.M., (2018). Recent Developments in Graphene/Polymer Nanocomposites for Application in Polymer Solar Cells. *Polymers* (Basel), 10(2), 217.
- Du, Y., Shen, S.Z., Cai, K., ve Casey, P.S., (2012). Research progress on polymer-inorganic thermoelectric nanocomposite materials. *Progress in Polymer Science*, 37(6), 820-841.
- Dufresne, A., Cavaillé, J.Y., Helbert, W. (1997). Thermoplastic Nanocomposites Filled with Wheat Straw Cellulose Whisker. Part 11: Effect of Processing and Modeling. *Polymer Composites*, 18(2), 198-210.
- Duncan, T.V., (2011). Applications of nanotechnology in food packaging and food safety: Barrier materials, antimicrobials and sensors. *Journal of Colloid and Interface Science*, 363(1), 1-24.
- Ellis, T.S., D'Angelo, J.S., (2003). Thermal and mechanical properties of a polypropylene nanocomposite. *Journal of Applied Polymer Science*, 90(6), 1639-1647.
- El-Ghamry, A., Mosa, A.A., Alshaal, T., El-Ramady, H., (2018). Nanofertilizers vs. biofertilizers: new insights. *Environmental Biodiversity Soil Security*, 2(2018), 51-72.
- El-Saadony, M.T., (2020). Ecofriendly synthesis and insecticidal application of copper nanoparticles against the storage pest *Tribolium castaneum*. *Nanomaterials*, 10(3), 587.

- Fischer, H., (2003). Polymer nanocomposites: From fundamental research to specific applications. *Materials Science and Engineering: C*, 23(6-8), 763-772.
- Gacitua, W., Ballerini, A., Zhang, J., (2005). Polymer Nanocomposites: Synthetic and Natural Fillers a Review. *Maderas. Ciencia y tecnología*, 7(3), 159-178.
- Georgakilas, V., (2016). Noncovalent Functionalization of Graphene and Graphene Oxide for Energy Materials, Biosensing, Catalytic, and Biomedical Applications. *Chemical Reviews*, 116(9), 5464-5519.
- Hassan, T., Salam, A., Khan, A., Khan, S.U., Khanzada, H., (2021). Functional nanocomposites and their potential applications: A review. *Journal of Polymer Research*, 28(36).
- Helbert, W., Cavaille, J.Y., Dufresne, A., (1996). Thermoplastic Nanocomposites Filled With Wheat Straw Cellulose Whiskers Part I: Processing and Mechanical Behavior. *Polymer Composites*, 17(4), 604-611.
- Hule, R. A., Pochan, D., (2007). Polymer for Biomedical. *MRS Bulletin*, 32(April), 354-358.
- Kalia, S., (2011). Cellulose-based bio- and nanocomposites: A review. *International Journal of Polymer Science*.
- Lam, S.M., Sin, J.C., Abdullah, A.Z., Mohamed, A.R., (2014). Photocatalytic TiO₂/carbon nanotube nanocomposites for environmental applications: an overview and recent developments. *Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures*, 22(5), 471-509.
- Li, C., Thostenson, E.T., Chou, T.W., (2008). Sensors and actuators based on carbon nanotubes and their composites: A review. *Composites Science and Technology*, 68(6), 1227-1249.

- Liu, K., Cao, M., Fujishima, A., Jiang, L., (2014). Bio-inspired titanium dioxide materials with special wettability and their applications. *Chemical Reviews*, 114(19), 10044-10094.
- Luo, J., Krause, B., Pötschke, P., (2016). Melt-mixed thermoplastic composites containing carbon nanotubes for thermoelectric applications. *AIMS Materials Science*, 3(3), 1107-1116.
- Matsumura, H., Sugiyama, J., Glasser, W.G., (2000). Cellulosic nanocomposites. 1. Thermally deformable cellulose hexanoates from heterogeneous reaction. *Journal of Applied Polymer Science*, 78(13), 2242-2253.
- Mishra, R.K., (2018). Efficient In-Situ Reinforced Micro/Nano Fibrillar Polymer-Polymer Composites: A New Class of Materials for Biomedical Application. *Journal of Materials Chemistry Drug Design*. 1, 1-5.
- Misra, A.K.M., Seydibeyoglu, M.O., (2010). Multifunctional Structural Green Nanocomposites: An Overview. In *ICCM International Conferences on Composite Materials*.
- Moaddeb, M., Koros, W.J., (1997). Gas transport properties of thin polymeric membranes in the presence of silicon dioxide particles. *Journal of Membrane Science*, 125(1), 143-163.
- Najafi, A., Kord, B., Abdi, A., Ranaee, S., (2012). The impact of the nature of nanoclay on physical and mechanical properties of polypropylene/reed flour nanocomposites. *Journal of Thermoplastic Composite Materials*, 25(6), 717-727.
- Nichols, S.P., (2013). Biocompatible materials for continuous glucose monitoring devices. *Chemical Reviews*, 113(4), 2528-2549.

- Nogi, M., Yano, H., (2008). Transparent nanocomposites based on cellulose produced by bacteria offer potential innovation in the electronics device industry. *Advanced Materials*, 20(10), 1849-1852.
- Ong, Y.T., Ahmad, A.L., Hussein, S., Zein, S., Tan, S.H., (2010). A review on carbon nanotubes in an environmental protection and green engineering perspective. *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, 27(02), 227-242.
- Osman, A.I., Zhang, Y., Farghali, M., Rashwan, A.K., Eltaweil, A. S., (2024). Synthesis of green nanoparticles for energy, biomedical, environmental, agricultural, and food applications: A review. *Environmental Chemistry Letters*, 22(2), 841-887.
- Polatçı, Ş., Bölükbaşı, E., (2024). Detection of Antimicrobial Effects of Flower-Shaped Hybrid Nanostructures Obtained By Biological Synthesis From Different *Cladonia* (L.) Lichen Species. 10th International "Artemis" Scientific Research Congress. Congress Proceedings Book. ISBN: 978-9952-8541-1-4.
- Rahman, I.A., Padavettan, V., (2012). Synthesis of Silica Nanoparticles by Sol-Gel: Size-Dependent Properties, Surface Modification, and Applications in Silica-Polymer Nanocomposites A Review. *Journal of Nanomaterials*, 2012, 14.
- Rahman, M.M., (2017). Removal of Pollutants from Water by Using Single-Walled Carbon Nanotubes (SWCNTs) and Multi-walled Carbon Nanotubes (MWCNTs). *Arabian Journal for Science and Engineering*, 42(1), 261-269.
- Ramakrishna, S., Mayer, J., Wintermantel, E., Leong, K.W., (2001). Biomedical applications of polymer-composite materials: a review. *Composites Science and Technology*, 61, 1189-1224.

- Rashwan, A.K., (2023a). Recycling food and agriculture by-products to mitigate climate change: a review. *Environmental Chemistry Letters*, 21(6), 3351-3375.
- Świątek, M., Tokarz, W., Tarasiuk, J., Wroński, S., Błazewicz, M., (2014). Magnetic polymer nanocomposite for medical application. *Acta Physica Polonica A*, 125(4), 891-894.
- Tonelli, F.M., Santos, A.K., Gomes, K. N., Lorençon, E., (2012). Carbon nanotube interaction with extracellular matrix proteins producing scaffolds for tissue engineering. *International Journal of Nanomedicine*, 7, 4511-4529.
- Uthaman, N., Majeed, A., (2006). Fabrication and Applications of Cellulose Nanoparticle-Based Polymer Composites. *E-Polymers*, 1-9.
- Yu, C., Kim, Y.S., Kim, D., Grunlan, J.C., (2008). Thermoelectric behavior of segregated-network polymer nanocomposites. *Nano Letters*, 8(12), 4428-4432.

Bölüm 4

BİYOSENSÖRLER: TEMEL PRENSİPLER VE UYGULAMA ALANLARI

Mehmet EKİCİ¹

1. GİRİŞ

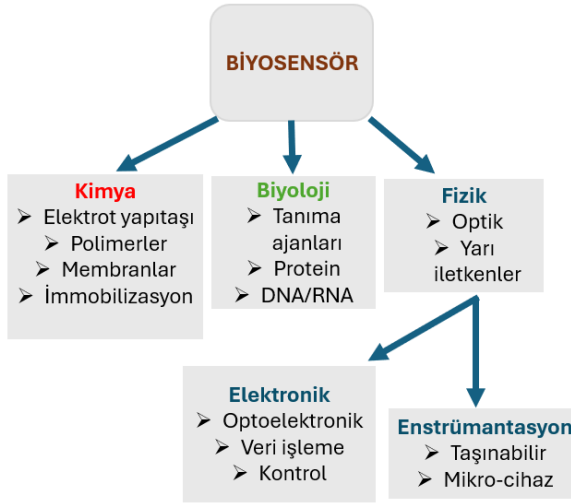
Biyelektronik Terminolojik olarak “sensör” kavramı, “hissetmek” veya “algılamak” anlamına gelen Latince “sentire” fiiline dayanmaktadır (Ali vd., 2017). En genel tanımıyla sensörler, çevresel uyaranları veya sinyalleri tespit edip bu girdilere spesifik bir yanıt üretebilen cihazlar olarak tanımlanır (Buenger vd., 2012). Modern sensör teknolojileri içinde öne çıkan bir sınıf olan biyosensörler ise, fiziksel ve kimyasal algılama prensiplerini bütünleştiren sistemlerdir. Bu analitik araçlar, temelde bir alıcı-dönüştürücü (transdüser) mekanizmasına dayanır ve bir ortamın biyofiziksel ya da biyokimyasal niteliklerini yorumlama kapasitesine sahiptir. Daha spesifik bir ifadeyle biyosensörler, biyolojik süreçlerde meydana gelen değişimleri ölçümleyerek bu değişimleri nicel elektrik sinyallerine dönüştürmek üzere tasarlanmıştır (Haleem vd., 2021). Biyosensörleri geleneksel sensörlerden ayıran temel ve en kritik özellik, yapısal olarak biyolojik veya organik bir tanıma elemanı içermeleridir. Bu bileşen, ortamdaki spesifik biyolojik moleküllerin yüksek seçicilikle tespit edilmesini mümkün kılar (Wang, 2006). Son yıllarda kimyasal sensör teknolojileri, özellikle biyolojik tanıma ajanlarını temel alan “biyosensör” sistemleri, son derece ileri bir seviyeye ulaşmıştır. Biyomedikal,

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Amasya Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik Elektronik Mühendisliği, mehmet.ekici@amasya.edu.tr, ORCID: 0000-0002-4447-5046.

endüstriyel, çevresel ve askeri gibi stratejik alanlarda hızlı ve güvenilir ölçüm yöntemlerine duyulan artan ihtiyaç, bu alandaki araştırmalara ivme kazandırmış ve spesifik problemlere çözüm üreten sensörlerin geliştirilmesini sağlamıştır.

Bu başarının arkasındaki kilit etmenlerden biri, modern biyoteknolojik yaklaşımlar sayesinde hedef analiti yüksek seçicilikle tanıyabilen ve onunla etkileşime girebilen biyomoleküllerin tasarlanması ve üretilmesinin mümkün hale gelmesidir. Benzer şekilde, biyolojik tanıma ajanlarının, aktivitelerini veya fonksiyonlarını kaybetmeden uygun taşıyıcı yüzeylere entegre edilebilmesi ve mikro ya da nano fabrikasyon tekniklerindeki ilerlemeler sayesinde seri üretime geçilebilmesi, biyosensörlerin başarısını pekiştiren en önemli faktörler arasında yer almaktadır.

Şekil 1. Biyosensörlerin dahil olduğu disiplinler



Kaynak: (Mutlu vd., 2019'dan değiştirilerek)

Bir biyosensör, yapısal olarak bir biyolojik tanıma ajanı ve bir çevirici (transdüser) olmak üzere iki temel bileşenden oluşmaktadır. Biyosensörleri diğer sensör türlerinden ayıran en

temel özellik, hedef analiti tespit etmek için biyolojik bir tanıma mekanizması kullanmasıdır. Enzim-substrat, antikor-antijen, DNA-DNA hibridizasyonu ve aptamer-hedef analit etkileşimleri, biyosensör tasarımına öncülük eden en yaygın tanıma prensipleridir. Bu biyolojik etkileşimi sinyale dönüştüren çeviriciler ise temel olarak; elektrokimyasal, optik, termal ve fiziksel olmak üzere sınıflandırılmaktadır (Mutlu vd., 2019).

Biyosensör teknolojisi, doğası gereği interdisipliner bir yapı sergilemekte; mühendislik, fizik, kimya, biyoloji, mikrobiyoloji ve biyoteknoloji gibi çok çeşitli bilimsel alanların kesişiminde yer almaktadır (Hinze, 1994).

Bu kitap bölümü, okuyucuya biyosensörlerin tarihçesi, temel çalışma prensipleri, biyolojik tanıma ajanı ile hedef analit arasındaki etkileşim mekanizmaları ve bu etkileşim sonucu ortaya çıkan değişimler hakkında bilgi aktarmak amacıyla hazırlanmıştır. Ayrıca, bu değişimlerin nasıl algılandığı, bir sinyale nasıl dönüştürüldüğü ve bir biyosensörün performansını etkileyen değişkenler de ele alınacaktır. Bir biyosensörün tasarımı ve geliştirilmesi; biyoloji, kimya, fizik, moleküler genetik ile elektrik-elektronik ve kimya mühendisliği gibi çok farklı dallar arasında yoğun bir disiplinler arası iş birliğini zorunlu kılmaktadır.

2. BİYOSENSÖR UYGULAMALARININ TARİHÇESİ

Biyosensör teknolojisinin kökenleri, bir asırdan daha eskiye dayanmaktadır. Bu alandaki temel ilke, 1906 yılında Cremer tarafından ortaya konulmuştur (Bhalla vd., 2016). Cremer, sulu bir çözeltideki asit konsantrasyonunun, çözeltiyi ayıran bir cam membran üzerinde oluşan elektriksel potansiyel ile ilişkili olduğunu keşfetmiştir. Bu keşif, 1909'da Soren Peder Lauritz Sorensen'in pH kavramını tanımlamasına ve ardından

1922’de Hughes’un bu metriği ölçebilen bir pH elektrodu geliştirmesine zemin hazırlamıştır (Hughes, 1922) . Bu alandaki bir sonraki devrim niteliğindeki gelişme, “biyosensörlerin babası” olarak anılan Leland C. Clark, Jr. tarafından gerçekleştirilmiştir. Clark, 1959’da “gerçek biyosensör” tanımını yapmış ve glikoz oksidaz enzimini kullanarak oksijen ya da hidrojen peroksit varlığını saptayan bir elektrot vasıtasıyla biyolojik numunelerdeki glikozu ölçen bir sensör tasarlamıştır (Clark ve Lyons, 1962). 1962 yılında Clark ve Lyons, glukoz oksidaz enzimini bir membran aracılığıyla oksijen elektrodu üzerine immobilize ederek kandaki glukoz konsantrasyonunu ölçmeyi başarmışlardır. Bunu takiben, 1967’de G.P. Hicks ve S.J. Updike, enzimi bir jel matrisine hapsederek ilk pratik uygulamaya yönelik enzim elektrodunu geliştirmiştir (Ubdike ve Hicks, 1967).

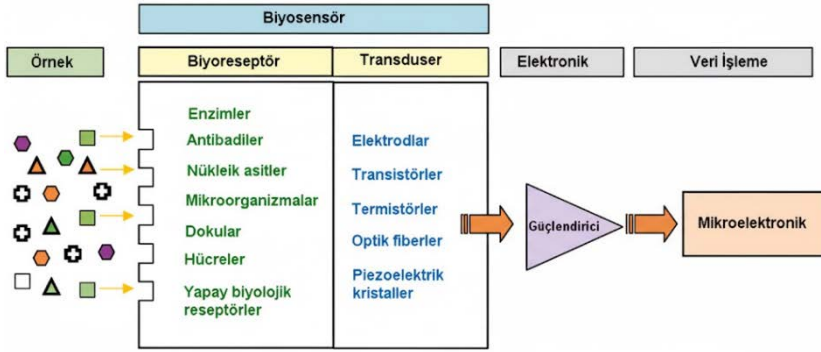
Teknolojinin ticarileşme süreci, 1975 yılında YSI Inc. tarafından piyasaya sürülen ilk ticari glikoz sensör sistemi ile başlamıştır (Wang, 2001). Alandaki diğer önemli kilometre taşları arasında 1983’te geliştirilen ilk yüzey plazmon rezonans (SPR) temelli immünosensör (Liedberg vd., 1983), 1999’da Minimed Inc. tarafından sunulan ilk ticari in vivo glukoz biyosensörü ve 2000’li yıllarda Cygnus Inc. tarafından tanıtılan giyilebilir, invazif olmayan (non-invasive) glikoz sensörü yer almaktadır.

2010’lu yıllara gelindiğinde, doğadan esinlenen ve yapısal değişiklik (structure-switching) prensibine dayalı biyosensör sistemleri literatürde belirgin bir yer tutmaya başlamıştır (Vallee-Belisle ve Plaxco, 2010). Bu tarihsel sürecin ardından, biyosensör sistemleri alanındaki bilimsel çalışmalar kayda değer bir ivme kazanmış olup, bu araştırma ivmesi günümüzde de artarak devam etmektedir.

3. BİYOSENSÖRÜ OLUŞTURAN YAPILAR

Tipik bir biyosensör mimarisi (Şekil 1), temel olarak üç ana bileşenden meydana gelir: spesifik bir analiti tanıyan biyolojik bir algılama elemanı (biyo-reseptör), bu tanımayı fiziksel bir sinyale çeviren bir dönüştürücü (transdüser) ve sinyali son kullanıcı için yorumlayan bir işleme sistemi (Tetyana vd., 2020, Malhotra vd., 2017). Biyo-tanım elemanının (örneğin; enzimler, antikorlar, nükleik asitler, hücreler, organeller veya dokular) temel işlevi, hedeflenen analit ile seçici bir interaksiyon gerçekleştirmektir. Bu etkileşim sonucunda ortaya çıkan biyokimyasal veya biyofiziksel yanıt, dönüştürücü tarafından saptanabilir bir elektrik sinyaline tahvil edilir. Son aşamada, sinyal işleme sistemi bu ham elektrik sinyalini alır, güçlendirir (amplifikasyon) ve bir bilgi işlemcisine iletir. Bu işlemci, sinyali işleyerek dijital bir değer, çıktı veya renk değişimi gibi kantitatif ya da kalitatif bir sonuca dönüştürür (Malik vd., 2013, Grieshaber vd., 2008).

Şekil 2. Biyosensörlerin genel çalışma yapıları



Kaynak: (Umut, A., 2006'dan değiştirilerek)

Biyosensörlerin temel bileşenlerinden olan biyolojik reseptörler (biyoreseptörler), spesifik bir hedef analitin varlığını veya miktarını saptama işlevini üstlenir. Bu yapılar, hedef

molekölü özgül bir şekilde tanıyan biyokimyasal birimler olarak görev yapar (Chaubey vd.,2002). Biyoreseptör ile hedef analit arasındaki bu spesifik etkileşim, sistemde fizikokimyasal bir değişikliğe yol açar; bu değişiklik optik (ışık), termal (ısı), elektrokimyasal (pH veya yük değişimi) veya kütsel bir sinyal olarak ortaya çıkabilir. Biyoreseptörün en kritik özelliği, analiz edilen numune içindeki hedef bileşiğe karşı yüksek seçicilik (selektivite) göstermesidir. Paddle tarafından da belirtildiği üzere, biyolojik tanıma elemanı, transdüser (dönüştürücü) tarafından algılanan fizikokimyasal sinyali üreterek tüm cihazın genel duyarlılığını (hassasiyetini) belirleyen ana faktördür (Paddle, 1996). Biyosensör teknolojisinde en sık başvuru alan biyoreseptörler enzimler olmakla birlikte; antikorlar, nükleik asitler, biyolojik dokular ve çeşitli mikroorganizmalar da bu amaçla yaygın şekilde kullanılmaktadır (Eggins, 2002). Örneğin, glikoz oksidaz enzimi, hedef analit olan glikozu spesifik olarak bağlayarak ve oksijen varlığında glukonik aside oksitleyerek biyoreseptör görevini yerine getirir.

Enerjinin bir formdan diğerine aktarılmasını veya dönüştürülmesini sağlayan bileşenler, genel anlamda dönüştürücü (transdüser) olarak tanımlanmaktadır. Biyosensör sistemleri bağlamında dönüştürücünün temel işlevi, hedef analit ile biyolojik tanıma elemanı (biyoreseptör) arasındaki etkileşimden kaynaklanan biyokimyasal yanıtı almaktır. Dönüştürücü, bu spesifik biyokimyasal sinyali; elektrokimyasal, optik, piezo-elektrik veya benzeri ölçülebilir ve analiz edilebilir bir fiziksel sinyale çevirmekle yükümlüdür (Thevenot vd., 2001). Hangi tip dönüştürücünün kullanılacağı, temel alınan biyokimyasal etkileşimin mekanizmasına ve doğasına bağlı olarak belirlenir.

Örneğin, elektrokimyasal reaksiyonlar temel alındığında, sinyal genellikle elektrotlar arasındaki ortamın iletkenliğindeki (kondüktans) bir değişim, ölçülebilir bir akım (amperometrik)

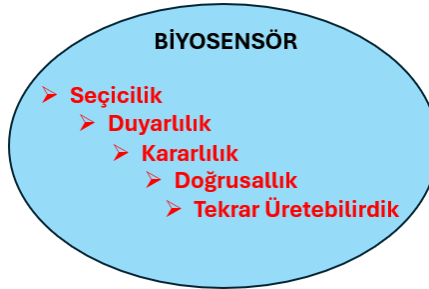
veya bir potansiyel fark (potansiyometrik) olarak ortaya çıkar. Diğer yaygın dönüştürücü prensipleri arasında; optik sistemlerde ışık sinyallerindeki değişimler, piezo-elektrik kristallerde kütle yüklemesinin neden olduğu salınım rezonansındaki kaymalar ve termistörlerde (termal dönüştürücüler) sistemdeki ısı değişimi yer almaktadır (Eggins, 1996).

Bir dönüştürücünün tasarım aşamasında, çeşitli kritik performans parametrelerine öncelik verilmelidir. Bu parametreler; hedef analite yönelik yüksek seçicilik (özgüllük), sistemin yanıt verme süresi, analitin tespit edilebildiği konsantrasyon aralığı (algılama limitleri) ve sistemin pratik uygulamalara elverişliliğidir. İdeal bir dönüştürücünün, hedef moleküle karşı oldukça spesifik olması, çok düşük analit konsantrasyonlarını dahi mümkün olan en kısa sürede (hızlı yanıt süresi) saptayabilmesi beklenmektedir (Sethi, 1994).

4. BİYOSENSÖRDEN BEKLENİLEN ÖZELLİKLER

Biyosensörlerin genel performansı ile analitik özelliklerinin iyileştirilmesi arasında doğrudan bir ilişki mevcuttur. Seçicilik, duyarlılık, kararlılık, doğrusallık ve tekrar üretilebilirlik gibi temel parametrelerin optimize edilmesi, sensörün işlevselliğini ve analitik başarısını doğrudan belirleyen temel faktörlerdir.

Şekil 3. Biyosensörlerin temel parametreleri



Biyolojik tanıma bağlamında seçicilik, bir biyo-tanıma elemanın (reseptör), analit dışındaki diğer bileşenlerin de bulunduğu bir numune ortamında, hedeflenen analite karşı gösterdiği özgülük derecesi olarak tanımlanır. Bu ilke, reseptörün yalnızca spesifik hedefiyle etkileşime girip diğer molekülleri ayırt edebilme yeteneğine dayanır. Yüksek seçiciliğe sahip biyolojik etkileşimlere en tipik örnekler arasında enzimlerin belirli substratları tanınması ve antikorların spesifik antijenlere bağlanması gösterilebilir (Keskin, 2020).

Bir biyosensörün analitik performansı, büyük ölçüde duyarlılığına, yani tespit edebildiği minimum analit miktarına bağlıdır. Bu parametre, cihazın “tespit limiti” (LOD) olarak da bilinir. Analit kalıntılarının varlığını doğrulamaya yönelik çalışmalarda, ng/ml veya daha düşük konsantrasyon seviyelerinin ölçülebilmesi zorunludur (Keskin, 2020). Dolayısıyla, bir biyosensörün duyarlılık seviyesi, o cihazın pratik uygulamalardaki genel performansını ve kullanılabilirliğini önemli ölçüde etkileyen temel bir faktördür.

Biyosensör sisteminin maruz kaldığı çevresel veya içsel olumsuz koşullar, cihazın çıkış sinyallerinde kararsızlığa ve sürüklenmeye sebep olabilir. Bu sinyal kaymaları, biyosensörün ölçüm performansını doğrudan etkileyerek, sistemin genel doğruluğunda ve hassasiyetinde sapmalara yol açar. Sistemin bu bozucu faktörlere karşı direncini veya etkilenme derecesini belirten ölçüt “kararlılık” olarak adlandırılır. Biyosensörün yüksek kararlılıkta bir yanıt vermesini temin etmek için, elektronik aksamın optimum düzeyde ayarlanması ve sistemin düzenli aralıklarla denetlenmesi gerekmektedir (Nikhil vd., 2016)

Biyosensörlerin analitik performansını belirleyen kritik metrikler arasında çözünürlük ve doğrusallık yer almaktadır. Çözünürlük, bir biyosensörün yanıt profilinde fark edilebilir bir değişime sebep olan minimum analit derişim farkını tanımlar.

Yüksek çözünürlük kabiliyeti, analit tayininin yanı sıra sistemin geniş bir çalışma aralığında etkin bir şekilde kullanılabilmesi için de zorunludur. Doğrusallık ise, doğrudan “doğrusal aralık” kavramıyla değerlendirilir. Doğrusal aralık, sensör tepkisinin artan analit derişimiyle matematiksel olarak lineer bir ilişki içinde kaldığı spesifik konsantrasyon aralığına karşılık gelmektedir (Keskin, 2020).

Bir biyosensör sisteminin aynı numuneyi defalarca ölçtüğünde, ortalama bir değerin gerçek değere yakınlığını sağlama yeteneği tekrarlanabilirlik olarak ifade edilir. Bu yetenek, doğrudan biyosensörün dönüştürücü ve elektronik bileşenlerinin hassasiyeti ve doğruluğu ile nitelendirilir. Dolayısıyla, tekrarlanabilir sinyallerin elde edilmesi, sistemin genel ölçüm güvenilirliğini artıran kritik bir faktördür.

5. BİYOSENSÖR BİLEŞENLERİ

Biyosensörlerin sistematik taksonomisi, (Perumal ve Hashim, 2014)’da belirtildiği üzere, cihazın tasarlandığı spesifik uygulama alanı, yapısına entegre edilen biyolojik tanıma elemanın (biyoreseptör) kendine özgü doğası veya sinyal dönüşümü için temel alınan transdüser mekanizmasının türü gibi çeşitli temel kriterlere dayanarak oluşturulabilir. Söz konusu bu ana biyosensör kategorileri Tablo 1’de detaylı olarak özetlenmektedir.

Tablo 1.Biyosensör kategorileri

Biyolojik Reseptörler (Tanıma Elemanları)	Transdüser (Dönüştürücü) Türleri
- Enzim	- Elektrokimyasal
- Antikor	- Piezoelektrik
- DNA	- Kalorimetrik
- Hücre tabanlı	- Optik
- Biyomimikri	

Bir biyosensörün temel tanımlayıcı özelliği, “biyolojik tanıma elemanı” veya “biyoreseptör” olarak bilinen bileşenidir. Biyoreseptörün, spesifik hedef analite karşı yüksek düzeyde seçicilik ve hassasiyet göstermesi kritik bir zorunluluktur. Bu sayede, analiz edilen numune matrisinde bulunan ve potansiyel olarak müdahaleye neden olabilecek diğer maddelerin etkisi elimine edilmiş olur. Biyosensörler, sahip oldukları biyolojik tanıma mekanizmasının tipine göre genel bir yaklaşımla beş ana grupta kategorize edilmektedir.

Enzimler, substratlarını yüksek özgüllükle tanıma ve ilgili dönüşümleri katalizleme yeteneğine sahip, son derece verimli biyokatalizörlerdir. Bu benzersiz nitelikleri, enzimleri analitik cihazların geliştirilmesi için güçlü bileşenler haline getirmiş (Leca-Bouvier vd., 2010) ve bu durum, enzim bazlı biyosensörlerin günümüze dek çok çeşitli uygulamalarda yaygın bir önem kazanmasını sağlamıştır. Bu sensörlerin çalışma prensibi, spesifik tespiti mümkün kılan katalitik aktiviteye ve moleküler bağlanma kapasitelerine. Güncel çalışmalar, bu tip biyosensörlerin kolesterol tayini, gıda güvenliği denetimi, çevresel izleme, ağır metal saptanması ve pestisit analizi gibi alanlarda etkin bir şekilde kullanıldığını göstermektedir. Ayrıca, son dönemdeki araştırmalar, enzim katalitik uygulamalarının DNA tespiti amacıyla nükleik asit biyosensörlerine de entegre edildiğini ortaya koymuştur (He vd., 2011, Lin vd., 2011).

İmmünoteshis alanı, 1950’lerde antikor temelli bir biyosensörün ilk defa uygulanmasıyla yeni bir metodoloji kazanmıştır . Bu gelişmeyi takiben, biyoreseptör olarak antijen/antikor çiftlerini kullanan immünosensörlerin klinik teşhis amacıyla geliştirilmesi yönünde kapsamlı araştırmalar yürütülmüştür (Perumal ve Hashim, 2014). Bu sensörler, bir antikorun antijenine karşı gösterdiği oldukça spesifik, kararlı ve çok yönlü bağlanma yeteneğini temel alır. Bu özgüllük, antikorun amino asit yapısının bir fonksiyonu olarak tanımlanmaktadır.

Klinik kimya gibi hassasiyetin, seçiciliğin ve tespit hızının esas olduğu sahalarda, immünosensörlerin kritik bir rol üstleneceği öngörülmektedir. Özellikle bakteri ve patojenlerin tespiti için geliştirilen immünosensörler, bakım noktası analizlerinde kullanılabilme potansiyelleri nedeniyle yoğun ilgi çekmektedir. Yakın tarihli çalışmalar, bu sensörlerin kanser ve tümörlerin saptanmasında kullanımı için de kapsamlı bir şekilde incelendiğini ortaya koymaktadır. İmmünosensörler kanserin erken evre tespiti için oldukça umut vad ederek öne çıkmaktadır.

Diagnostik uygulamalarda nükleik asit dizilerinin kullanımı 1953 yılına kadar uzanan köklü bir geçmişe sahiptir ve bu alan günümüzde de hızla büyümektedir (Liu vd., 2012). Nükleik asit bazlı biyosensörler, tanıma elemanı olarak nükleik asitleri kullanır. Bu sistemlerin temel çalışma ilkesi, iki tek sarmallı DNA (ssDNA) zincirinin yüksek spesifikliğe sahip afinite reaksiyonu ile hibridize olarak çift sarmallı DNA (dsDNA) oluşturmaktır. Süreç, ssDNA'nın tamamlayıcı zincirini tanıması ve iki zincir arasında kararlı hidrojen bağları kurarak dsDNA yapısını meydana getirmesi esasına dayanır. Bunu sağlamak için, ilgilenilen hedef diziyi tamamlayıcı bir baz dizisine sahip olan ve yüzeye sabitlenmiş bir ssDNA, biyoreseptörde prob olarak kullanılır. Bu yaklaşım, son derece karmaşık karışımlar içinde bile spesifik bir molekülün varlığını ölçebilen, dikkate değer bir özgüllüğe sahip analitik araçlar sunar (Brett, 2005). Bu yüksek özgüllük nedeniyle, DNA bazlı biyosensörler, klinik teşhiste özellikle viral ve diğer hastalıkların tespitinde büyük potansiyele sahiptir.

Hücre tabanlı biyosensörler, biyospesifik tanıma elemanı olarak bizzat canlı hücrenin kullanıldığı bir platformdur. Bu sistemlerin temel çalışma prensibi, hücrenin kendi intraselüler (hücre içi) algılama kapasitesine dayanır; sistem, hücre ile hücre dışı mikroçevre (örneğin, fizyolojik parametreler veya spesifik uyaranlar) arasındaki etkileşim yoluyla ölçülebilir bir yanıt üretir.

Bu sensörlerde, belirli moleküllerin veya ortamın genel durumunun tespiti amacıyla bakteri ya da mantar gibi mikroorganizmalardan faydalanılabilir. Alternatif olarak, hücrelerin kendi yapısında bulunan proteinler de spesifik analitlerin saptanması için biyoreseptör görevi görebilir. Sistemin algılama limiti ise, büyük ölçüde, hücrenin uzun süreli canlılığını sürdürebilmesi için gerekli olan ve kontrol edilmesi gereken doğal çevre koşullarına (fiziksel ve kimyasal parametreler) bağlıdır.

Bununla birlikte, hücre tabanlı biyosensörlerin önünde bazı temel zorluklar bulunmaktadır. Başlıca kısıtlama, sterilizasyon gereksinimleri, sistemin raf ömrü ve biyouyumluluk gibi faktörlerden doğrudan etkilenen hücre kararlılığıdır. Sistemin başarısını etkileyen bir diğer kritik konu ise seçiciliktir. Bozulmamış hücrelerin, birden fazla reseptör türünü barındıran doğası (çoklu alıcı davranışı), bu sensörlerin seçiciliğinin genellikle zayıf olmasına neden olmaktadır.

Bu kısıtlamalara rağmen, hücre tabanlı sistemler, özellikle enzim bazlı biyosensörlere kıyasla önemli avantajlar sunar. Çözünen maddelerin neden olduğu inhibisyona karşı daha az duyarlıdırlar ve optimum olmayan pH ile sıcaklık değerlerine karşı (hücre ölümünü engellemek için dar bir aralıkta kalmaları gerekse de) enzimlere göre daha yüksek tolerans gösterirler. Aktif hücrelerin izolasyonu gibi maliyetli saflaştırma adımlarına ihtiyaç duymamaları nedeniyle daha düşük maliyetlidirler ve genellikle enzimatik sensörlerden daha uzun bir çalışma ömrü sunarlar (Struss, 2010).

Günümüzde hücre tabanlı sensörlerin; tıbbi teşhis, çevresel analiz, gıda kalite kontrolü ve ilaç ve kimya endüstrilerinde kimyasal tespiti gibi çeşitli alanlarda gelecek vadeden ve gelişmekte olan araçlar haline geldiği bilinmektedir.

Doğal biyosensörlerin işlevlerini taklit etmek (öykünmek) üzere tasarlanan yapay veya sentetik sistemler, “biyomimetik biyosensörler” olarak adlandırılır. Bu sınıflandırma, biyotanıma elemanı olarak “aptamer” adı verilen bileşenleri kullanan “aptasensörleri” de içermektedir. Aptamerler; proteinler, peptitler, amino asitler ve oligosakkaritler gibi geniş bir hedef yelpazesini tanımak üzere tasarlanabilen sentetik nükleik asit dizileridir.

İlk kez 1990’ların başında yapay nükleik asit ligandları olarak tanımlanan aptamerler, kimyasal açıdan nükleik asit problemleriyle benzerlik gösterse de, işlevsel olarak daha çok antikorlara benzemektedir ve diğer biyotanıma ajanlarına kıyasla kayda değer bir çok yönlülük sergilemişlerdir. Antikor bazlı sensörlerle karşılaştırıldığında aptamerler; yüksek bağlanma afinitesi, üretim sürecinde hayvan kullanımının elimine edilmesi, daha küçük boyut ve daha az karmaşık yapı gibi belirgin avantajlar sunar.

Aptamerlerin sahip olduğu yüksek özgüllük, modifikasyon ve immobilizasyon süreçlerindeki esneklik, yeniden üretilebilirlik ve hedefe bağlanma sırasında geçirdiği konformasyonel değişiklikler gibi nitelikleri, farklı biyo-algılama formatlarının optimize edilmesinde başarılı bir şekilde değerlendirilmiştir . Son dönemde, biyomimetik sensörler ve aptasensörler alanında klinik uygulamalara yönelik önemli gelişmeler sağlanmıştır.

Biyosensörlerin temel bileşenlerinden biri olan transdüser (dönüştürücü), sinyal deteksiyon mekanizmasında kritik bir role sahiptir. Bu cihaz, numaralı kaynakta da belirtildiği gibi, çeşitli fiziksel, kimyasal veya biyolojik girdileri alıp, ölçülen büyüklükte minimum düzeyde bozulma ile ve yüksek bir hassasiyetle ölçülebilir bir elektriksel yanıtı dönüştürmek üzere tasarlanmıştır. Dönüştürücü mekanizmasına dayalı olarak

sensörler, yaygın bir biçimde dört ana kategoride sınıflandırılmaktadır: elektrokimyasal, piezoelektrik, kalorimetrik ve optik (Lowe, 2007).

Sensör teknolojileri ailesi içinde, sinyal iletim elemanı olarak bir elektrotu temel alan elektrokimyasal sensörler, kritik bir alt kategoriye oluşturmaktadır. Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği tarafından yapılan tanıma göre, bir elektrokimyasal biyosensör, belirli bir analit hakkında kantitatif veya yarı kantitatif analitik bilgi üretmek amacıyla, bir biyolojik tanıma elemanının bir elektrokimyasal transdüser ile doğrudan uzamsal temas halinde bulunduğu, bağımsız ve entegre bir cihazdır.

Bu cihazların temel çalışma prensibi, biyokimyasal bir etkileşim sonucu tetiklenen oksidasyon ve indirgeme (redoks) reaksiyonlarından kaynaklanan elektrik akımının ölçülmesine dayanır. Üretilen bu akımın şiddeti, ortamda bulunan elektroaktif türlerin konsantrasyonu veya bu türlerin üretim ve tüketim hızıyla orantılı bir ilişki sergiler. Dolayısıyla, ortaya çıkan elektriksel sinyal, hedef molekülün biyoreseptör tarafından tanınması işleminin bir yansıması olup, analit konsantrasyonu ile doğrudan ilişkilidir.

Elektrokimyasal immünosensörler, bu alanda üzerine en çok araştırma yapılan konuların başında gelmektedir . Yapılan çalışmalarda elektrokimyasal tabanlı cihazların hasta başı kanser teşhisinde kullanılarak klinik diyagnostiği yeni bir seviyeye taşıdığını bildirmiştir (Wang, 2006). Yine farklı bir çalışmada bu immünosensörlerin klinik analizlerdeki artan popüleritesini, kısmen gelişmiş sensör tasarımlarına bağlamıştır (Wang, 2008). Genel olarak yapılan çalışmalar, elektrokimyasal biyosensörlerin yüksek hassasiyet, hız, basitlik, düşük maliyet ve görece basit enstrümantasyon gereksinimi gibi önemli avantajlara sahip olduğunu doğrulamaktadır.

Piezoelektrik biyosensörler, çalışma prensibi olarak bir kristalin doğal rezonans frekansındaki salınımını temel alır. Bu sistemlerde, dönüştürücü (transdüser) görevi gören piezoelektrik malzeme (örneğin kuvars), aynı zamanda üzerine biyotanıma elemanının kaplandığı yüzeydir. Bu mekanizmanın temelini oluşturan piezoelektrik etki, ilk olarak 1880’de Curie kardeşler tarafından tanımlanan ve merkezi olmayan kristallerdeki mekanik-elektriksel sistemler arası doğrusal etkileşimi ifade eden bir olgudur. Algılama sırasında, harici bir elektrik sinyali tarafından kontrol edilen ve belirli bir akım üreten bir temel frekans mevcuttur. Hedef analit, yüzeydeki biyotanıma malzemesine bağlandığında veya tepkimeye girdiğinde, bu kütle değişimi veya etkileşim, sistemin frekansında bir kaymaya yol açar. Bu frekans değişimi, toplanabilir bir akım değişikliği olarak doğrudan ölçülür (Perumal ve Hashim, 2014, Belluzo vd., 2008).

Bu sensör platformları, hassas, taşınabilir olmaları ve gerçek zamanlı tespit imkanı sunmaları nedeniyle avantajlı görülmektedir (Nicu vd., 2005) ve özellikle immün algılama sahasında geniş kabul görmüştür (Chen vd., 2008). Nitekim, literatürde kolera toksini tanısı, hepatit B ve C tespiti ve gıda kaynaklı patojenlerin belirlenmesi gibi çeşitli alanlarda başarıyla kullanıldıklarına dair raporlar mevcuttur (Skládal vd., 2004, Yao vd., 2008). Piezoelektrik yöntemin ne denli hassas olduğu, hepatit B virüs DNA’sı için 8,6 pg/l ve kolera toksini için 25 ng/ml gibi tespit limitlerinin elde edilmiş olmasıyla da doğrulanmaktadır (Serra vd.,2008, Chen vd.,2010).

Kalorimetrik transdüksiyon mekanizmasının geliştirilmesi, 1962 yılında Clark ve Lyons tarafından tanıtılan öncü enzim tabanlı biyosensörlerden önemli ölçüde ilham almıştır. Bu yaklaşımın temelinde, hemen hemen tüm kimyasal ve biyolojik reaksiyonların doğası gereği ısı üretimi veya emilimi şeklinde bir termal değişim içermesi yatmaktadır. Bu temel olgu, kalorimetrik biyosensör teorisinin doğuşuna zemin hazırlamıştır.

Bu tür sensörlerin çalışma prensibi, biyolojik tanıma elemanı ile hedef analit arasındaki spesifik etkileşim sırasında meydana gelen sıcaklık değişimlerinin (entalpi değişiminin) ölçülmesine dayanır. Tespit edilen bu termal farklılık, reaksiyona giren reaktanların veya oluşan ürünlerin miktarı ile doğrudan ilişkilidir. Kalorimetrik cihazlarda bu ısı değişimi, genellikle metal oksit bazlı bir termistör ya da seramik yarı iletken bir termopil kullanılarak ölçülür. Daha yüksek hassasiyet elde etmek amacıyla kalorimetrik biyosensörlerin minyatürleştirilmesi ve mikroakışkan sistemlerle entegre edilmesi mümkündür. Yakın zamanda bu yöntem, gıda endüstrisi ve çevresel izleme gibi alanlarda da uygulama alanı bulmuştur (Perumal ve Hashim, 2014)

Son yıllarda önemli bir ilerleme kaydeden optik biyosensörler; tıp, güvenlik, gıda güvenliği ve çevresel izleme gibi kritik alanlarda kendilerine yer bulmuştur. Bu transdüksiyon prensipleri, hedef analitin farklı niteliklerinin tespit edilmesini mümkün kılar. Optik tabanlı sistemler, özellikle etiketleme gerektirmeyen (etiketsiz), gerçek zamanlı ve paralel algılama sağlama yetenekleri nedeniyle tercih edilmektedir. Optik temelli biyoalgılamada en yaygın kullanılan yöntemlerin başında, floresans teknikleri ve yüzey plazmon rezonansının (SPR) optik fiberlerle birleştirilmiş konfigürasyonları gelmektedir. Tablo 2’de mekanizmalara ait özellikler görülmektedir.

Tablo 2: Örnek Sinyal Dönüştürme mekanizmalarının Karşılaştırması

Mekanizma	Ölçülen Parametre	Tipik Avantajlar	Kritik Zorluklar	Örnek Uygulama Alanı
Elektrokimyasal	Akım, Potansiyel, İletkenlik	Düşük maliyet, miniaturizasyon, yüksek hassasiyet (POC uyumlu)	Uzun vadeli stabilite/rejenerasyon, matris girişimine hassasiyet	CGM, Ağır Metal Tespiti, Kanser Biyo-belirteçleri
Optik (SPR)	Kırılma İndeksi Değişimi	Etiketleme gerektirmez, yüksek uzamsal çözünürlük (SPRM/SPSM)	Cihaz karmaşıklığı, hacim kırılma indisine hassasiyet, kurulum maliyeti	Moleküler Görüntüleme Etkileşim Kinetiği Analizi
Bioluminesans / Floresan	Işık Şiddeti, Dalgaboyu	Ultra hassasiyet, hızlı yanıt süresi	Foto-ağarma potansiyeli, spesifik reaktif ihtiyacı	Gıda Patojeni (ATP) ve Çevresel İzleme

Kaynak: (Chadha vd., 2022'den değiştirilerek)

6. SONUÇLAR VE DEĞERLENDİRME

Biyosensör teknolojisi, analitik bilimlerin en dinamik ve dönüştürücü alanlarından biri olarak kendini kanıtlamıştır. Biyolojik bir tanıma elemanının (biyoreseptör) benzersiz

seçiciliğini, bir sinyal dönüştürücünün (transdüser) ölçülebilir fizikokimyasal sinyalleriyle birleştirme kabiliyeti, onları modern bilimin ve endüstrinin temel taşlarından biri haline getirmiştir. Bu bölümde incelendiği üzere, biyosensörler artık sadece laboratuvar ortamına özgü karmaşık cihazlar olmaktan çıkmış; tıp, çevre, gıda güvenliği gibi hayatın kritik pek çok alanında pratik uygulamalar bulan vazgeçilmez araçlara dönüşmüştür. Bir biyosensörün başarısı, temelde iki bileşenin sinerjisine dayanmaktadır: hedef analiti spesifik olarak tanıyan biyoreseptör ve bu biyokimyasal etkileşimi kantitatif bir sinyale çeviren transdüser. Enzimler, antikorlar, nükleik asitler ve hatta hücre tabanlı sistemler gibi biyoreseptörlerin çeşitliliği, muazzam bir tasarım esnekliği sunmaktadır. Benzer şekilde, elektrokimyasal, optik (özellikle Yüzey Plazmon Rezonansı), piezoelektrik ve kalorimetrik transdüksiyon mekanizmaları, farklı analit türleri ve numune matrisleri için optimize edilmiş çözümler sağlamaktadır. Bu bileşenlerin rasyonel tasarımı ve entegrasyonu, bir biyosensörün performansını belirleyen “seçicilik”, “duyarlılık” ve “kararlılık” gibi temel metrikleri doğrudan etkilemektedir.

Biyosensörlerin sunduğu hızlı, hassas ve potansiyel olarak yerinde analiz yetenekleri, geleneksel laboratuvar yöntemlerinin (örn. kromatografi, spektroskopi) karmaşıklığı, maliyeti ve zaman alıcılığı göz önüne alındığında, devrim niteliğinde bir alternatif sunmaktadır. Özellikle biyomedikal teşhis alanında, hastalık belirteçlerinin erken tespiti veya glukoz gibi metabolitlerin sürekli izlenmesi, hasta bakım kalitesini ve yaşam beklentisini radikal düzeyde iyileştirme potansiyeline sahiptir.

Ancak, bu muazzam potansiyele rağmen, biyosensör teknolojisinin önünde hala aşılması gereken zorluklar bulunmaktadır. Biyolojik tanıma elemanlarının karmaşık numune matrisleri (örn. kan, atık su) içindeki uzun vadeli stabilitesi, seri üretim maliyetlerinin düşürülmesi, minyatürleştirme ve

standardizasyonun sağlanması, araştırma ve geliştirme faaliyetlerinin odak noktasını oluşturmaya devam etmektedir.

Geleceğe bakıldığında, biyosensör alanının multidisipliner doğası, yenilikler için verimli bir zemin hazırlamaktadır. Nanoteknoloji ve nanomalzemelerin (grafen, karbon nanotüpler, kuantum noktaları, metal nanoparçacıklar) entegrasyonu, sinyal amplifikasyonunda ve sensör yüzey alanının artırılmasında çığır açıcı gelişmeler vaat etmektedir. Mikroakışkan sistemler ve “çip-üstü-laboratuvar” platformları ile entegrasyon, analiz süreçlerini daha da hızlandırıp otomatikleştirecektir. Ayrıca, giyilebilir teknolojilerdeki gelişmelerle birlikte, biyosensörlerin Nesnelerin İnterneti (IoT) ve yapay zekâ (AI) algoritmalarıyla birleştirilmesi; sürekli, non-invaziv sağlık takibini ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarını mümkün kılacaktır.

Sonuç olarak, biyosensörler, biyoloji, kimya, fizik ve mühendislik bilimlerinin kesişim noktasında yer alan, stratejik öneme sahip bir araştırma alanıdır. Mevcut bilimsel ve teknik zorlukların üstesinden gelindikçe, biyosensörlerin analitik bilimlerdeki rolünün daha da merkezî hale geleceği ve insan yaşam kalitesini artıran çözümler sunmaya devam edeceği aşikârdır.

KAYNAKÇA

- Açarı, İ.K., (2023). Biyosensörler. A. Akpınar (Ed.), *Matematik ve Fen Bilimleri Üzerine Araştırmalar* (ss. 171-184). İstanbul: Özgür Yayınları.
- Ali, J., Najeeb, J., Ali, M.A., Aslam, M.F., Raza, A., (2017). Biosensors: Their Fundamentals, Designs, Types and Most Recent Impactful Applications: A Review. *J Biosens Bioelectron*, 8(235).

- Belluzo, M.S., Ribone, M.É., Lagier, C.M., (2008). Assembling amperometric biosensors for clinical diagnostics. *Sensors*, 8(3), 1366-1399.
- Bhalla, N., Jolly, P., Formisano, N., Estrela, P., (2016). Introduction to biosensors. *Essays Biochem*, 60(1), 1-8.
- Brett, A.M.O., (2005). DNA based biosensors. L. Gorton (Ed.), *Comprehensive Analytical Chemistry XLIV: Biosensors and Modern Biospecific Analytical Techniques* (ss. 179-208). Amsterdam: Elsevier.
- Buenger, D., Topuz, F., Groll, J., (2012). Hydrogels in sensing applications. *Prog. Polym. Sci*, 37(12), 1678-1719.
- Chadha, U., Bhardwaj, P., Agarwal, R., Rawat, P., Agarwal, R., Gupta, I., (2022). Recent progress and growth in biosensors technology: A critical review. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 109, 21-51.
- Chaubey, A., Malhotra, B.D., (2002). Mediated biosensors. *Biosensors & Bioelectronics*, 17(6-7), 441-456.
- Chen, H., Hu, Q.Y., Yue-Zheng, J., Shen, G.L., Yu, R.Q., (2010). Construction of supported lipid membrane modified piezoelectric biosensor for sensitive assay of cholera toxin based on surface-agglutination of ganglioside-bearing liposomes. *Anal. Chim. Acta*, 657(2), 204-209.
- Chen, S.H., Wu, V.C.H., Chuang, Y.C., Lin, C.S., (2008). Using oligonucleotide-functionalized Au nanoparticles to rapidly detect foodborne pathogens on a piezoelectric biosensor. *J. Microbiol. Methods*, 73(1), 7-17.
- Clark, L.C., Lyons, C., (1962). Electrode systems for continuous monitoring cardiovascular surgery. *Ann. N. Y. Acad. Sci*, 102, 29-45.
- Donahue, A.C., Albitar, M., (2010). Antibodies in biosensing. M. Zourob (Ed.), *Recognition Receptors in Biosensors* (ss. 221-248). New York: Springer.

- Eggins, B.R., (1996). Biosensors: An Introduction. Batı Sussex: John Wiley and Sons Limited ve Stuttgart: B.G. Teubner.
- Eggins, B.R., (2002). Chemical Sensors and Biosensors. Analytical Techniques in the Sciences. Batı Sussex: John Wiley & Sons Limited.
- Grieshaber, D., MacKenzie, R., Voros, J., Reimihult, E., (2008). Electrochemical Biosensors Sensor Principles and Architectures. Sensors, 8(3), 1400-1458.
- Haleem, A., Javaid, M., Singh, R.P., Suman, R., Rab, S., (2021). Biosensors applications in medical field: A brief review. Sensors International, 2, 100100.
- He, Y., Zhang, S., Zhang, X., Baloda, M., Gurung, A.S., Xu, H., Liu, G., (2011). Ultrasensitive nucleic acid biosensor based on enzyme-gold nanoparticle dual label and lateral flow strip biosensor. Biosens. Bioelectron, 26(5), 2018-2024.
- Hinze, S., (1994). Bibliographical cartography of an emerging interdisciplinary discipline: The case of bioelectronics. Scientometrics, 29(3), 353-376.
- Hughes, W.S., (1922). The potential difference between glass and electrolytes in contact with the glass. J. Am. Chem. Soc, 44, 2860-2867.
- Keskin, M., Arslan, F., (2020). Biyosensörler. Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi, 1-2, 51-60.
- Leca-Bouvier, B.D., Blum, L.J. (2010). Enzyme for biosensing applications. M. Zourob (Ed.), Recognition Receptors in Biosensors (ss. 177-220). New York: Springer.
- Li, Y.C.E., Lee, I.C., (2020). The Current Trends of Biosensors in Tissue Engineering. Biosensors, 10(1), 1-22.
- Liedberg, B., Nylander, C., Lundstrom, I., (1983). Surface-Plasmon Resonance for Gas-Detection and Biosensing. Sensors and Actuators, 4(2), 299-304.

- Lin, L., Liu, Q., Wang, L., Liu, A., Weng, S., Lei, Y., Chen, Y. (2011). Enzyme-amplified electrochemical biosensor for detection of PML-RARa fusion gene based on hairpin LNA probe. *Biosens. Bioelectron*, 28(1), 277-283.
- Liu, A., Wang, K., Weng, S., Lei, Y., Lin, L., (2012). Development of electrochemical DNA biosensors. *Trends Anal. Chem*, 37, 101-111.
- Lowe, R.S., (2007). Overview of biosensor and bioarray technologies. R. S. Marks, C. R. Lowe, D. C. Cullen, H. H. Weetall, & I. Karube (Eds.), *Handbook of Biosensors and Biochips*. Weinheim: Wiley.
- Malhotra, S., Verma, A., Tyagi, N., Kumar, V., (2017). Biosensors: principle, types and applications. *Int. J. Adv. Res. Innov. Ideas Educ*, 3(4), 3639-3644.
- Malik, P., Katyal, V., Malik, V., Asatkar, A., Inwati, G., Mukherjee, T. K., (2013). Nanobiosensors: Concepts and Variations. *ISRN Nanomaterials*, 2013, 1-9.
- Mutlu, M., Kabay, G., Kaleli, C.G., Özgüner, H.F., Kömürcü, P., Özlü, B., Kahriman, S., (2019). Clark'tan Günümüze Biyosensörler. O. Eroğul, O. Koçak (Eds.), *Biyomedikal Mühendisliği ve Uygulamaları* (ss. 69-94). Ankara: Emo Yayınları.
- Nikhil, B., Pawan, J., Nello, F., Pedro, E., (2016). Introduction to biosensors. *Essays in Biochemistry*, 60(1), 1-8.
- Nicu, L., Guirardel, M., Chambosse, F.D.R., Rougerie, P., Hinh, S., Trevisiol, E., Bergaud, C., (2005). Resonating piezoelectric membranes for microelectromechanically based bioassay: detection of streptavidin gold nanoparticles interaction with biotinylated DNA. *Sens. Actuators B: Chem*, 110(1), 125-136.

- Paddle, B.M., (1996). Biosensors for chemical and biological agents of defence interest. *Biosensors & Bioelectronics*, 11(11), 1079-1113.
- Perumal, V., Hashim, U., (2014). Advances in biosensors: Principle, architecture and applications. *J. Appl. Biomed*, 12(1), 1-15.
- Serra, B., Gamella, M., Reviejo, A.J., Pingarrón, J.M., (2008). Lectin-modified piezoelectric biosensors for bacteria recognition and quantification. *Anal. Bioanal. Chem*, 391(5), 1853–1860.
- Sethi, R.S., (1994). Transducer aspects of biosensors. *Biosens. Bioelectron*, 9(3), 243-264.
- Skládal, P., Riccardi, C.D.S., Yamanaka, H., Da Costa, P.I., (2004). Piezoelectric biosensors for real-time monitoring of hybridization and detection of hepatitis C virus. *J. Virol. Methods*, 117(2), 145–151.
- Struss, A.K., Pasini, P., Daunert, S., (2010). Biosensing systems based on genetically engineered whole cells. M. Zourob (Ed.), *Recognition Receptors in Biosensors* (ss. 565-598). New York: Springer.
- Tetyana, P., Shumbula, P.M., Njengele-Tetyana, Z., (2020). Biosensors: Design, Development and Applications (Chapter). S. Ameen, M.S. Akhtar, , H.S. Shin (Ed.), *Nanopores* (ss. 1-19).
- Thevenot, D.R., Toth, K., Durst, R.A., Wilson, G.S., (2001). Electrochemical biosensors: recommended definitions and classification. *Biosens. Bioelectron*, 16(1-2), 121-131.
- Umut, A., Temiz, H., (2006). Biyosensörler ve Gıdalarda Kullanımı. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 3, 51-59.

- Updike, S.J., Hicks, G.P., (1967). Reagentless Substrate Analysis With Immobilized Enzymes. *Science*, 158(3798), 270-272.
- Vallée-Bélisle, A., Plaxco, K.W., (2010). Structure-switching biosensors: inspired by Nature. *Current Opinion in Structural Biology*, 20(4), 518-526.
- Vallet-Regí, M., Arcos, D.A., (2008). *Biomimetic Nanoceramics in Clinical Use: From Materials to Applications*. Cambridge: RSC Publishing.
- Wang, J., (2001). Glucose Biosensors: 40 Years of Advances and Challenges. *Electroanalysis*, 13(12), 983-988.
- Wang, J., (2006). Electrochemical biosensors: towards point-of-care cancer diagnostics. *Biosens. Bioelectron*, 21(10), 1887-1892.
- Wang, J., (2006). Zinc oxide nanocomb biosensor for glucose detection. *Appl. Phys. Lett*, 88(3106).
- Wang, Y., Xu, H., Zhang, J., Li, G., (2008). Electrochemical sensors for clinic analysis. *Sensors*, 8(4), 2043-2081.
- Yao, C., Zhu, T., Tang, J., Wu, R., Chen, Q., Chen, M., Fu, W., (2008). Hybridization assay of hepatitis B virus by QCM peptide nucleic acid biosensor. *Biosens. Bioelectron*, 23(6), 879-885.

BİYOSÜPERKAPASİTÖRLER: TEMEL PRENSİPLER VE UYGULAMA ALANLARI

Mehmet EKİCİ¹

1. GİRİŞ

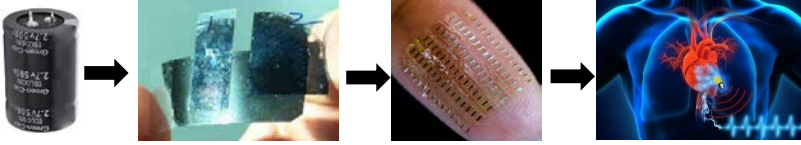
Biyelektronik sistemlerin fizyolojik süreçlerle entegrasyonu, kişiselleştirilmiş tıp ve insan-makine arayüzlerinde devrim yaratmaktadır (Oh vd., 2024; Kim vd., 2023). Ancak, bu teknolojilerin yaygınlaşmasının önündeki en kritik engel, enerji otonomisidir. Geleneksel enerji depolama çözümleri, özellikle lityum-iyon piller, mekanik sertlikleri, potansiyel sitotoksiteleri ve zorunlu hermetik paketlenme ihtiyaçları nedeniyle kronik implantasyon veya esnek giyilebilir uygulamalar için elverişsizdir. Bu açığı kapatma girişimleri, başlangıçta iletken polimerler ve hidrojel bazlı yumuşak materyallere yönelse de, bu yaklaşımlar genellikle enerji yoğunluğu ve elektrokimyasal kararlılık gibi kritik performans metriklerinden ödün vermiştir (Lv vd., 2021a).

Bu zorluklara yanıt olarak, spesifik olarak biyolojik ortamlarda çalışmak üzere tasarlanan “biyosüperkapasitörler (BSC)” kavramı geliştirilmiştir. Geleneksel süperkapasitörlerden farklı olarak BSC’ler, biyouyumlu veya biyo-kaynaklı elektrotları, fizyolojik iyonik koşullara uygun jel elektrolitleri ve mekanik olarak uyumlu substratları entegre eder. Bu cihazlar, salt enerji depolamanın ötesine geçerek, metabolik gradyanlar veya iyonik taşıma gibi biyolojik süreçlerle doğrudan arayüz

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Amasya Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Elektrik Elektronik Mühendisliği, mehmet.ekici@amasya.edu.tr, ORCID: 0000-0002-4447-5046.

oluşturabilme potansiyeline sahiptir. Biyobozunurluğun aksine, BSC kavramı, geçici olmasalar bile, öncelikli olarak fizyolojik entegrasyonu ve işlevselliği vurgular (Chen vd., 2021; Xu vd., 2024).

Şekil 1. BSC'lerin gelişim süreci

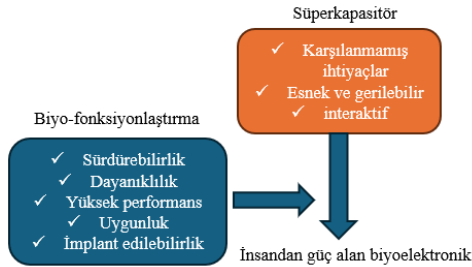


Şekil 1’de gözlemlendiği üzere, BSC teknolojisi, başlangıçtaki silindirik konfigürasyonlardan evrilerek, sırasıyla ince film formlarına ve ultra küçük boyutlara ulaşmıştır. Bu minyatürleşme ve form esnekliği, söz konusu cihazların implant edilebilir biyoelektronik uygulamalarda yaygınlaşmasını sağlamıştır. Karbon nanoyapıların hidrojellere entegrasyonundan başlayan bu sistemler, günümüzde glukoz metabolizmasından enerji hasadı yapabilen veya kendi kendini iyileştirebilen çok işlevli platformlara evrilmiştir (Xiao vd., 2024). Hızlı enerji dağıtımı, mekanik esneklik ve biyoyumluluğun bu benzersiz kombinasyonu, BSC’leri yeni nesil otonom, kapalı döngü biyomedikal sistemler için temel bir kolaylaştırıcı olarak konumlandırmaktadır. BSC’ler, malzeme bilimi ve biyoarayüz mühendisliğindeki yakınsama ile desteklenen, bu ihtiyaca yönelik en umut verici çözümlerden birini temsil etmektedir. Bu çalışma, bu sistemlerin teknolojik ilerlemesini, anatomik rollerini ve yeni nesil insan merkezli elektronikteki potansiyellerini değerlendirmektedir (Shleev vd., 2017; Lim vd., 2023).

2. BİYOELEKTRONİK İÇİN BİYOSÜPER KAPASİTÖRLER

Kapasitörler, geleneksel elektrostatik rollerden, üstün kapasitans ve hızlı şarj-deşarj sunan elektrokimyasal süperkapasitörlere evrilmiştir (Ata vd., 2013; Bölükbaşı ve Ata, 2022). Minyatürleşme eğilimi, mikro-süperkapasitörleri (MEMS için) ortaya çıkarırken, bu cihazların sert yapısı biyoelektronik uygulamaları kısıtlamıştır. Buna yanıt olarak, yumuşak alt tabakalar ve deforme olabilir elektrotlar kullanan esnek, gerilebilir ve tekstil tabanlı sistemler geliştirilmiştir. Ancak, biyolojik entegrasyon için sitotoksisite ve mekanik uyumsuzluk gibi zorluklar devam etmiştir. Bu kritik sorunlara çözüm olarak, biyouyumluluk, mekanik uyum ve elektrokimyasal güvenliği önceleyen BSC kavramı doğmuştur. Biyo-çözünür polimerler ve hidrojeller gibi biyo-uyumlu malzemeler kullanan bu cihazlar, dinamik biyolojik ortamlarla bütünleşmek üzere tasarlanmıştır (Quian vd., 2023). İnsandan güç alan biyoelektronik cihazlar (Şekil 2) için form faktörlerinin rijitten implante edilebilir sistemlere evrimi, alanın insanla tam entegre, enerji otonom biyoelektronik sistemlere yönelik yörüngesini göstermektedir (George vd.,2023).

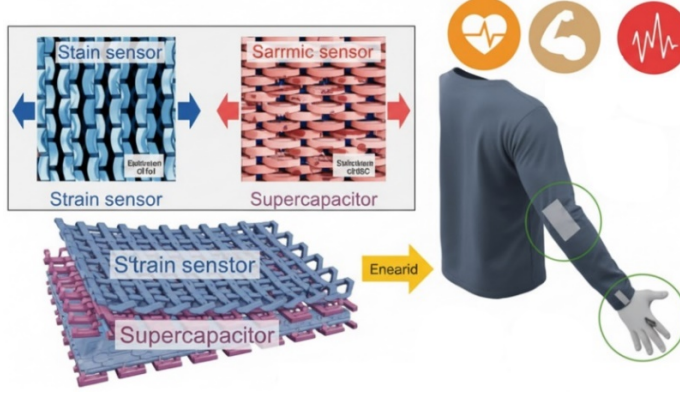
Şekil 2. Biyoelektronik yaklaşımlarının ana hatları



Kaynak: (Kim vd., 2023'ten değiştirilerek)

BSC'ler, hızlı şarj-deşarj dinamikleri, mekanik esneklik ve biyouyumluluk gibi benzersiz nitelikleriyle biyoelektronik alanındaki rollerini hızla genişletmektedir. Bu cihazlar, kapasitif biyosensörler ile fizyolojik parametrelerin sürekli izlenmesinde, biyomekanik veya biyokimyasal enerjiyi depolayan enerji hasat sistemlerinde ve sinir uyarımı ile ilaç dağıtımı gibi terapötik modülasyonlarda önemli rol oynamaktadır. Geleneksel pillere kıyasla, BSC'ler uzun süreli döngü kararlılığı, hızlı şarj ve esneklik sunarak otonom tıbbi sistemler için kritik enerji omurgaları haline gelmiştir (Ding vd., 2024). Bu cihazlar, sensörler, enerji depolama ve sinyal düzenlemeyi birleştiren çok işlevli elemanlar olarak sistem tasarımını basitleştirmekte ve yumuşak dokularla entegrasyonu artırmaktadır. Bu işlevsel genişleme, “nanoarkitektonik” çerçevesinde malzeme tasarımındaki yeniliklerden kaynaklanmaktadır. Yüksek yüzey alanlı karbon kompozitler, metal oksitler ve MXene hibritleri performans odaklı tasarımlara örnek teşkil ederken, çekirdek-kabuk mimarileri yapısal kararlılığı artırır. Biyouyumluluk ise doğal biyopolimerler, enzimatik redoks arayüzleri ve hidrojel tabanlı malzemeler kullanılarak sağlanır (Guan vd., 2023; Gopi vd., 2025). Kendi kendini onaran malzemeler ve 3D baskı ile üretilen mimarili elektrotlar gibi yaklaşımlar da tasarım alanını yeniden şekillendirmektedir. Bu gelişmeler, BSC'lerin sağlık ve insan-makine arayüzleri için son derece uyarlanabilir ve çok işlevli enerji sistemleri potansiyelini vurgulamaktadır. Şekil 3'te esnek giyilebilir süperkondansatör örneği görülmektedir. Bu sistem, kullanıcının hareketlerini (kolun bükülmesi gibi) algılayabilir ve aynı zamanda çalışması için gereken enerjiyi kendi bünyesinde depolayabilir. Şekil 3'te bu teknolojinin sağlık ve spor takibi için kullanılabileceğini göstermektedir.

Şekil 3. Esnek giyilebilir süperkapasitör



Kaynak: (Kim vd., 2023)

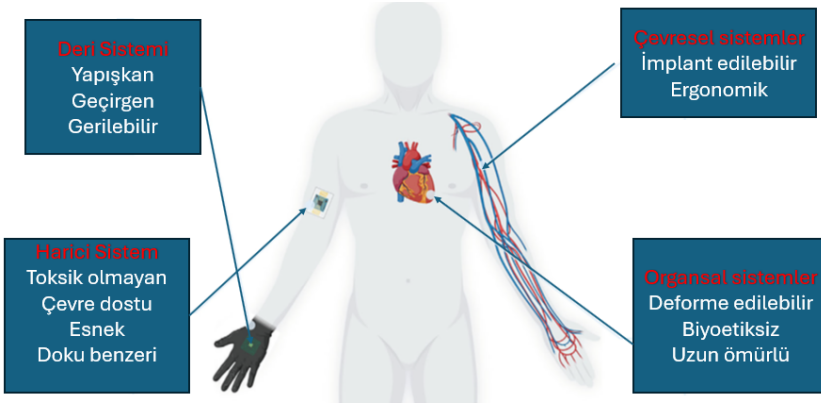
Biyoelektronik sistemlerin enerji otonomisi, insan vücudunun dinamik ve yumuşak doğasıyla uyumlu, güvenli güç kaynakları gerektirmektedir. Bu teknolojik zorunluluk, BSC'leri geleneksel enerji depolama paradigmalarının ötesine taşıyarak, giyilebilir ve implante edilebilir platformlar için merkezi bir araştırma odağı haline getirmiştir. Bu cihazlar için kritik başarı ölçütü, yalnızca elektrokimyasal performansa değil, aynı zamanda mekanik esneklik ve biyoyumumluluğun eş zamanlı optimizasyonuna da bağlıdır (Gopi vd., 2025). Uygulama alanına göre bu gereksinimler farklılaşmaktadır. Giyilebilir sistemlerde (örn. akıllı tekstiller veya cilt yamaları), temel zorluk, yüksek enerji yoğunluğunu korurken gerilebilirliği ve mekanik uyumu dengelemektir. Buna karşılık, implante edilebilir BSC'ler, iç fizyolojik ortamların karmaşıklığıyla yüzleşmek zorundadır. Bu cihazların, potansiyel sitotoksikite, elektrolit sızıntısı ve biyokirlenme gibi riskleri bertaraf ederek uzun vadeli elektrokimyasal kararlılık sergilemesi elzemdir. Gelecek perspektifleri, BSC'lerin enerji hasat edicilerle entegre edilerek tam otonom modüller oluşturmasını öngörmektedir. Dahası, bu sistemlerin elektro aktif doku iskeleleri veya nöro protezler gibi terapötik arayüzlere aktif olarak katılması beklenmektedir. Bu

evrim, BSC'lerin yeni nesil, insan-entegre ve otonom biyoelektronik cihazlar için vazgeçilmez bir teknoloji haline geldiğini göstermektedir (Ghanim vd., 2023).

3. BİYOSÜPERKONDANSATÖRLERİN İNSAN VÜCUDUNDAKİ UYGULAMALARI

BSC'lerin insan fizyolojisine entegrasyonu, anatomik yerleşime bağlı olarak değişkenlik gösterir. Mekanik, biyokimyasal ve immünolojik zorluklar nedeniyle, bu bağlama özgü bir yaklaşımı zorunlu kılmaktadır.

Şekil 4. Biyosüperkapasitör destekli dış, deri, çevresel ve organ sistemleri



Kaynak: (Kim vd., 2023'ten değiştirilerek)

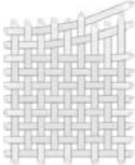
Bu sistemler Şekil 4 deki gibi, dört temel mekânsal alan altında sınıflandırılabilir:

- I. Harici sistemler (giyilebilir tekstiller, aksesuarlar),
- II. Cilde uyumlu sistemler (epidermal yamalar),
- III. Periferik sistemler (subkütanöz/vasküler)
- IV. Organ seviyesi sistemler (kardiyak/nöral implantlar)

Her bir kategori, harici uygulamalarda aranan esneklik ve tekstil uyumluluğundan, organ seviyesindeki implantasyonlar için kritik olan kronik stabilite, dayanıklılık ve immünolojik inertlik gibi özelliklere kadar farklı tasarım zorunlulukları sunar. Bu dört mekânsal sınıflandırmaya ek olarak, beşinci bir paradigma olarak "etkileşimli BSC'ler " ortaya çıkmaktadır. Bu gelişmiş sistemler, algılama, harekete geçirme ve adaptif geri bildirim mekanizmalarını entegre ederek geleneksel enerji depolama fonksiyonlarının ötesine geçmekte ve enerji otonomisi ile fizyolojik arayüz oluşturma'nın kesişim noktasını temsil etmektedir (Ateş vd., 2022). Tekstil tabanlı platformlar, kumaşların doğal esnekliğini, geniş yüzey alanını ve katmanlı yapılarını kullanan, giyilebilir biyoelektroniklerin erişilebilir bir formunu temsil eder. Bu harici sistemler, invaziv olmadıkları için toksik olmama, nefes alabilirlik ve mekanik dayanıklılığa öncelik verir. Alan, sert, yüzeye monte bileşenlerden, iletken ve dielektrik lifler kullanarak tekstillerin kendilerinin biyosüperkapasitör olarak işlev gördüğü tam entegre sistemlere doğru ilerlemektedir. Bu yaklaşım, konforu korur ve sürekli sağlık takibi için hayati önem taşıyan dağıtılmış enerji depolamaya olanak tanır. Bu sistemler, termoregülasyon ve çok modlu algılama gibi uygulamaları mümkün kılan temel malzeme ve insan merkezli (yumuşaklık, esneklik) özellikler (Tablo 1) sergilemektedir. Son yenilikler, performansı artırmak için gelişmiş malzemelere odaklanmaktadır. Örnekler arasında, yüksek enerji yoğunluğu için hiyerarşik karbon elektrotlar (3D-Grafen, 1D-CNT, 2D-Grafen), iletkenliği ve döngü ömrünü iyileştirmek için MOF/polipirrol hibritleri ve yüksek spesifik kapasitans için karbon kumaş üzerinde $\text{CuCo}_2\text{O}_4/\text{MnO}_2$ hibrit elektrotları bulunmaktadır. Toplu olarak bu yenilikler, BSC'lerin sağlık izleme ve insan-makine arayüzleri için kumaşlara entegrasyonunu göstermektedir (Shleev vd., 2017; Yadlapalli vd., 2022). Malzemeler, ölçeklenebilir üretim ve sistem

entegrasyonundaki sürekli ilerleme, bu teknolojilerin ticarileşmesi için kritik öneme sahiptir.

Tablo 1. Dış sistemlerde kullanılan BSC özellikleri

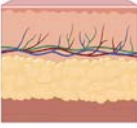
Harici	Malzeme odaklı	İnsan odaklı	Uygulamalar
	➤ Doku benzeri	➤ Toksik olmayan	➤ Isı üretimi
	➤ Sürülebilir	➤ Çevre dostu	➤ Çoklu algılama
	➤ Ağ bağlantılı	➤ Çekme dayanımı	➤ Enerji üretimi
	➤ Eski uyumlu	➤ Esnek	➤ Işık saçma

Kaynak: (Kim vd., 2023'ten değiştirilerek)

En büyük organ olan cilt, biyo-elektronik entegrasyon için birincil arayüz olarak, mekanik uyum ve biyokimyasal inertlik gerektiren cilde uyumlu BSC'ler için geniş bir yüzey sunar. Bu cihazlar, epidermal elektroniklere (sensörler, aktüatörler) güç sağlamak üzere tasarlanmıştır ve sürekli mekanik deformasyon altında güvenilir performans göstermelidir (Dissanayake vd., 2024). Nanomalzemelerdeki ve üretim yöntemlerindeki son gelişmeler, iletken hidrojel, elastomerler ve CNT'ler, grafen veya MXene'ler gibi nano yapıları elektrotlar kullanarak cilt benzeri mekanik özelliklere sahip ultra ince, nefes alabilen cihazlara yol açmıştır. Bu sistemler, yumuşak jel elektrolitler kullanarak binlerce deformasyon döngüsü boyunca stabil kapasitansı koruyabilir. Cilde uyumlu BSC'lerin uygulama alanları, gerçek zamanlı kardiyovasküler izleme için esnek basınç sensörleriyle entegrasyondan, enerji depolamayı görsel geri bildirimle birleştiren esnek elektrokromik süperkapasitörlere kadar uzanmaktadır (Wang vd., 2017). Kendi kendine güç sağlayan biyo-algılama sistemleri, önemli bir gelişen yönelimi temsil etmektedir. Glikoz veya laktat gibi vücut sıvılarındaki biyoyakıtları kullanan bu platformlar, kompakt ve pilsiz sürekli fizyolojik izleme sağlar. Örnekler arasında, mikro iğneli glikoz sensörlerine güç sağlayan kendi kendini şarj eden

süperkapasitörler ve laktat oksidaz bazlı optimize edilmiş biyo anotlar bulunmaktadır (Chordi vd., 2019).

Tablo 2. Cilt sistemlerinde kullanılan BSC özellikleri

Deri	Malzeme odaklı	İnsan odaklı	Uygulamalar
	➤ Geniş kapsamlı ➤ İnce-Film ➤ Kimyasal reaksiyon a giren	➤ Toksik olmayan ➤ Yapışkan ➤ Esnek ➤ Geçirgen	➤ Çoklu sensör ➤ Kimyasal reaktör ➤ Enerji Depolama

Kaynak: (Kim vd., 2023'ten değiştirilerek)

Periferal BSC'ler, epidermal yüzeyler ile iç organlar arasındaki dinamik anatomik bölgelerde (örn. vasküler ve nöral yapılara komşu) çalıştıklarından, özel malzeme ve tasarım kısıtlamalarına tabidir. Bu cihazların, hassas mekanik uyumluluk sergilerken fizyolojik bozulmayı en aza indirmesi beklenir. Tasarım parametreleri, ergonomik entegrasyon, biyobozunurluk ve hedefe yönelik işlevsellik (algılama veya nöromodülasyon) gibi çok yönlü gereksinimleri karşılamalıdır. Başarılı biyo-entegrasyonun temeli, grafen kompozitler veya iletken polimerler gibi elektrokimyasal kararlılığa ve biyolojik inertliğe sahip materyallere dayanır (Rashid vd.,2025). Ayrıca, elektrot-doku arayüzünün, hidrojel kapsülleme yoluyla fibrotik tepkileri baskılayacak şekilde optimize edilmesi zorunludur.

Bu alandaki spesifik ilerlemeler, 3D baskılı biyobozunur mikro-süperkapasitörleri (BB-MS) , implante edilebilir yüksek güçlü fiber BSC'leri ve sinir stimülasyonu için biyoyakıt pili entegreli örgülü sistemleri kapsamaktadır. Diğer yenilikçi yaklaşımlar arasında vücuttan enerji üretilmesi , MoO_x bazlı tam bozunurlu cihazlar, biyosıvılarda (kan, serum) kararlı CNT fiberleri , akıllı kontakt lensler için kablosuz şarjlı sistemler , ıslak ortamlar için PDA/CNT iplikleri ve Zn-iyon hibrit mimarileri yer almaktadır (Xu vd., 2013; Newby vd.,2023). Sonuç olarak, (Tablo 3) periferal BSC'ler, mekanik adaptasyon ile işlevsel

hassasiyeti bütünleştiren, minimal invaziv terapötik teknolojiler için stratejik bir alan teşkil etmektedir.

Tablo 3. Çevresel sistemlerde kullanılan BSC özellikleri

Periferal	Malzeme odaklı	İnsan odaklı	Uygulamalar
	➤ Dar Odaklı ➤ Özel tasarım ➤ Tek işlevli	➤ Birleştirilebilir ➤ Parçalanabilir ➤ Ergonomik	➤ Kan dolaşımı ➤ Çoklu sensör ➤ Stimilasyon ➤ Güç kaynağı

Kaynak: (Kim vd., 2023'ten değiştirilerek)

Organa takılan BSC'ler, kalp ve beyin gibi hayati organlara doğrudan entegre olan, teknolojik olarak en gelişmiş biyo-elektronik sınıfını temsil eder. Bu sistemler, son derece dinamik fizyolojik ortamlarda (Tablo 4) çalışmak zorunda olup, yüksek elektrokimyasal performansın yanı sıra biyomekanik uyurlanabilirlik ve biyolojik etkisizlik gerektirir. Tasarımlar, yumuşak ve yüksek hareketli doku yüzeyleriyle mekanik uyumu sağlamak ve fibrotik kapsüllemeyi en aza indirmek için genellikle nanokompozit elektrotlar ve biyo-çözünür polimerik iskeleler gibi sofistike hibrit malzemeler kullanır. Uygulamalar açısından bu cihazlar, metabolik izleme, organ düzeyinde modülasyon ve kalp pilleri veya nörostimülatörler gibi kritik tıbbi cihazlar için otonom güç sağlama konularında kritik roller üstlenir. Örnekler arasında, ultrasonla etkinleştirilen programlanabilir retina stimülasyonu için 2D piezo-diziler, gastrointestinal (GI) sistem için geliştirilen yüksek enerji yoğunluklu, yutulabilir çinko-iyon bazlı mikro-süperkapasitörler (ZMSC'ler) ve enzimler kullanarak kendi kendini şarj edebilen redoks polimer bazlı sistemler bulunmaktadır (Dissanayake vd., 2024). Diğer önemli gelişmeler arasında, uzun süreli kardiyak hızlandırma ve yerleşik hesaplama yapabilen entegre sistemler, implantları deri altından non-invaziv olarak çalıştıran İyonik Kablosuz Güç Transferi (IWPT),

giyilebilir sağlık takibi için fiber şeklinde çift modlu gerinim sensörleri ve gıda bazlı malzemelerden üretilen yenilebilir mikro-süperkapasitörler (EMSC) yer almaktadır. Ayrıca, solunumla çalışan triboelektrik nano jeneratörler (Bio-TENG) kullanan kendi kendine güç sağlayan derin beyin stimülasyon (si-DBS) platformları, NIR-II ışığı ile derin doku güç üretimi sağlayan PTE dönüştürücüler ve mükemmel biyouyumluluk gösteren tamamen hidrojel yapılar geliştirilmiştir. Bu ilerlemeler, alanın sağlam, akıllı ve minimal invaziv çözümlere doğru hızla yaklaştığını göstermektedir (Ding vd., 2024).

Tablo 4. organ sistemlerinde kullanılan biyo süperkapasitörler

Organ	Malzeme odaklı	İnsan odaklı	Uygulamalar
	➤ Hedefli ➤ Gelişmiş ➤ Uyarlanabilir ➤ Sinerjik	➤ Deforme Edilebilir ➤ Bioinert ➤ Ergonomik ➤ Yuvarlak	➤ Metabolizma ➤ İzleme ➤ Güç kaynağı

Kaynak: (Kim vd., 2023'ten değiştirilerek)

Geleneksel karbon zengini malzemelerin yerini, performansı ve biyouyumluluğu artırmak için metal oksitler, iletken polimerler, biyo-esinli nanomalzemeler (örn. polianilin-kitosan kompozitleri) ve hatta *Rhodobacter sphaeroides* gibi canlı organizmaları içeren hibrit sistemler almıştır. Hidrojeller ve biyobozunur polimerler gibi yumuşak substratlar, esnek ve cilt benzeri BSC platformlarının temelini oluşturmaktadır. Modern BSC tasarımları, çok işlevliliğe odaklanmaktadır. Örneğin, oksim-karbamat bazlı poliüretan (OC-PU) ve organohidrojel elektrolitler kullanan sistemler, yüksek performanslı, esnek ve kendi kendini onarabilen BSC'leri mümkün kılmaktadır. Biyo-esinli stratejiler de öne çıkmaktadır; mercan resiflerinden ilham alan hiyerarşik NiCo katmanlı çift hidroksit (LDH) kompozitleri, iyon difüzyonunu artırarak 1661.6 F g^{-1} gibi yüksek bir spesifik

kapasitans ve 57.2 Wh kg^{-1} enerji yoğunluğu sunmaktadır. Enerji otonomisi, kendi kendini şarj edebilen sistemlerin geliştirilmesiyle ele alınmaktadır (Eskandarian vd., 2020; Yuk vd., 2019). Bazı tasarımlar, fotosistem I (PSI) ve II (PSII) protein komplekslerini veya *Rhodobacter sphaeroides* gibi fotosentetik bakterileri kullanarak ortam ışığını doğrudan elektriksel şarja dönüştürmektedir. Sürdürülebilirlik ve ölçeklenebilir üretim de kritik öneme sahiptir. Hiyerarşik gözenekli karbon (HPC) anot ve nanoselüloz ayırıcı gibi tamamı nanofiber ve biyobozunur bileşenlerden oluşan cihazlar, tek kullanımlık giyilebilir teknolojiler için idealdir. Lazer-kazıma teknikleri, spreycaplamalı kâğıt tabanlı BSC'ler ve güneş enerjisi hasadıyla entegre edilmiş yazdırılabilir magnezyum-iyon süperkapasitörler, seri üretime ve kendi kendine yeten sistemlere giden yolu açmaktadır. Bu entegrasyon, BSC'lerin doğuştan biyo-işlevsellikçe sahip olmasıyla daha da ileri gitmektedir (Rashid vd., 2025). Örneğin, antikoagülan bir madde olan heparin ile katılanmış PEDOT veya PANI bazlı BSC'ler, stabil enerji depolamanın yanı sıra kanla temas eden implantlarda tromboz riskini aktif olarak azaltan terapötik özellikler de sergilemektedir. Toplu olarak bu platformlar, BSC'lerin pasif enerji rezervuarlarından, biyolojik ipuçlarına yanıt veren ve uyum sağlayan duyarlı sistemlere dönüştüğü göstermektedir.

4. PERSPEKTİFLER ve GÖRÜNÜM

BSC'ler, pasif enerji taşıyıcılarından insan fizyolojisiyle dinamik etkileşime giren akıllı, entegre sistemlere doğru bir evrim geçirmektedir. Bu dönüşüm, artan yaşam süresiyle yaygınlaşan kronik hastalıkların yönetiminde kullanılan biyomedikal cihazların (giyilebilir/implante edilebilir) temel güç ve biyo-entegrasyon kısıtlılıklarını çözmeyi vadetmektedir. BSC'ler, hızlı enerji dağıtımını biyouyumlu form faktörleri ile birleştirme potansiyeline sahip olsalar da, klinik translasyonları,

özellikle kronik implantasyon durumunda, ciddi engellerle yüzleşmektedir. Geçici uygulamalardan farklı olarak, sürekli immünolojik maruziyet, fibrotik kapsülleme ve inflamatuvar yanıtlara yol açarak cihazın işlevselliğini tehlikeye atar. Bu nedenle, zwitteriyonik kaplamalar veya immünomodülatör arayüzler gibi gelişmiş stratejiler aracılığıyla bağışıklık sisteminden kaçan veya bağışıklık sistemine uyum sağlayan tasarımların geliştirilmesi zorunludur. Uzun vadeli insan verilerinin eksikliği ve hastaya özgü immünolojik değişkenlik de önemli engeller teşkil etmektedir. Bu zorluklar ve fırsatlar ışığında, bu bölüm, gelecekteki sağlık hizmetlerinde BSC'leri fizyolojik entegrasyonun üç yükselen seviyesi boyunca konumlandıran bir perspektif çerçevesinin ana hatlarını çizmektedir:

- 1) Geleneksel tıp mühendisliğinde sofistike destek,
- 2) Organa özgü biyo-yardımcı güçlendirme
- 3) İçsel fizyolojik rollerin yerini alan veya tamamlayan biyo-alternatif işlevler.

Bu kavramsal değişim, BSC'lerin teknolojik ilerlemesini yansıtmakta ve çeşitli klinik ve anatomik bağlamlarda bunların translasyonel yürümesine rehberlik etmektedir. BSC'ler, geleneksel tek yönlü tıbbi müdahalelerden farklı olarak, interaktif terapötik platformlar sunarak bir paradigma değişimi yaratmaktadır. Biyoelektronik enerji depolama sorununu ele alan ve enerji toplama ile otonomi kazanan bu sistemler, kapalı döngü biyo-algılama ve lokalize tedavi salınımını mümkün kılar. Hidrojeller ve nanoselüloz gibi gelişmiş malzemeler biyouyumluluğu ve mekanik uyumu artırmaktadır. Bu cihazlar, pasif güç kaynaklarından, nöral arayüzler gibi akıllı geri bildirim döngüleriyle çalışan aktif "biyo-yardımcı arayüzlere" dönüşmektedir. BSC'ler uzun vadeli ufku, "biyo-alternatif" uygulamalarla mevcut cihazları güçlendirmenin ötesine geçerek,

fizyolojik sinyalleşme veya metabolik destek gibi biyolojik fonksiyonları tamamlamayı veya değiştirmeyi hedeflemektedir (Lv vd., 2021b). Potansiyel uygulamalar, nöroprotez desteğinden, metabolik bozukluklar veya akut serebral enerji açıkları için lokalize enerji takviyesine kadar uzanmaktadır. Bu vizyoner insan-elektronik simbiyozu, tam biyoentegrasyon, konak dokuyla mekanik ve kimyasal olarak eşleşen malzemeler ve katı düzenleyici onaylar gerektirmektedir. Bu teknolojilerin yakınsaması, BSC'leri pasif enerji kaynaklarından, insan-biyelektronik arayüzünü yeniden tanımlayan etkileşimli fizyolojik modüllere dönüştürmektedir.

5. SONUÇLAR

BSC'ler, hızlı şarj-deşarj kabiliyeti, mekanik esneklik ve gelişen biyouyumlulukları sayesinde insanla bütünleşik elektronikler için en umut verici enerji platformlarından biri olarak öne çıkmaktadır. Bu cihazlar, geleneksel kapasitif sistemlerden evrilerek harici giyilebilir cihazlardan derin organ seviyesindeki sistemlere kadar geniş bir uygulama yelpazesi sunmakta; enerji depolama, biyomedikal izleme ve terapötik fonksiyonlarda çeşitli roller üstlenmektedir. Gelecekte, BSC'ler in statik enerji taşıyıcılarından; ilaç iletimi (konvansiyonel destek), organ arayüzünde stimülasyon (biyo-destekleyici modül) ve protez sinyalleşmesi (biyo-alternatif sistem) gibi dinamik, etkileşimli sistemlere dönüşmesi beklenmektedir. BSC teknolojisinin biyo-elektronik ve nanomalzemelerle yakınlaşması, bu cihazların sentetik sistemler ile biyolojik fonksiyon arasındaki sınırları bulanıklaştırarak insan vücudunun öz bileşenleri haline gelmesi yönünde dönüştürücü bir fırsat sunmaktadır. Ancak bu vizyonun gerçekleşmesi, kritik zorlukların aşılmasını gerektirmektedir. Bunlar arasında; laboratuvar ölçeğinden endüstriyel üretime geçişte ölçeklenebilirlik, uzun vadeli implantasyon için biyouyumluluk

ve biyoentegrasyon, enerji depolamanın algılama ve aktüasyonla birleştirildiği çok işlevlilik ve artan invaziv uygulamalar için güvenlik ve mevzuata uygunluk bulunmaktadır. Ayrıca, redoks-aktif sistemlerdeki kendi kendine deşarj, pH ayarlı elektrolitler ve iyon seçici membranlar gibi çözümlere odaklanmayı gerektiren önemli bir teknik engeldir. Bu engellerin üstesinden gelmek ve teknolojiyi teoriden pratiğe taşımak için malzeme bilimcileri, biyo-mühendisler ve klinisyenler arasında disiplinler arası işbirliği elzemdir. BSC'ler, yalnızca enerji cihazları olmayıp, biyolojik bağlamlarda enerji yönetimi yetenekleriyle sağlık, protezler ve insan artırımının geleceği için temel kolaylaştırıcılar olarak konumlanmakta ve insan merkezli teknolojinin bir sonraki dönemini şekillendirmede merkezi bir rol oynamaya hazırlanmaktadır.

KAYNAKÇA

- Ata, M.S., Zhitomirsky, I., (2013). Preparation of MnO₂ and Composites for Ultracapacitors. Materials and manufacturing processes, 31(1), 67-73.
- Ates, H.C., Nguyen, P.Q., Gonzalez-Macia, L., Morales-Narváez, E., Guder, F., Collins, J.J., Dincer, C., (2022). End-to-end design of wearable sensors. Nature Reviews Materials, 7(12), 887-907.
- Bölükbaşı, E., Ata, M.S., (2022). Elektrokimyasal Kapasitör Uygulamaları İçin Yenilenebilir Biyokütle Kaynaklı Karbon Uygulamaları ve Bitkisel Çözümler. Bölüm-7, 103-130. Yenilenebilir Kaynaklardan Elde Edilen Malzemeler ve Uygulamaları. Baskı-1. Artikel Akademi. Karadeniz Kitap. ISBN: 978-625-8088-30-4.
- Chen, Z.Q., Chao, Y.F., Li, W.H., Wallace, G.G., Bussell, T., Ding, J., Wang, C.Y., (2021). Abuse-tolerant electrolytes

- for lithium-ion batteries. *Advanced Science*, 8(6), 2003694.
- Chorsi, M.T., Curry, E.J., Chorsi, H.T., Das, R., Baroody, J., Purohit, P.K., Nguyen, T.D., (2019). Piezoelectric biomaterials for sensors and actuators. *Advanced Materials*, 31(10), 1802084.
- Ding, J. S., Yang, Y., Poisson, J., He, Y., Zhang, H., Zhang, Y., Zhang, K., (2024). Recent advances in biopolymer-based hydrogel electrolytes for flexible supercapacitors. *ACS Energy Letters*, 9(5), 1803-1829.
- Dissanayake, K., Kularatna-Abeywardana, D., (2024). A review of supercapacitors: Materials, technology, challenges, and renewable energy applications. *Journal of Energy Storage*, 96, 112563.
- Eskandarian, L., Lam, E., Rupnow, C., Meghraz, M. A., Naguib, H. E., (2020). Robust and multifunctional conductive yarns for biomedical textile computing. *ACS Applied Electronic Materials*, 2(6), 1554-1566.
- George, N.S., Nayana, D.A., Jose, L. M., Sreehari, S., Nandakumar, S., Manoj, P.K., (2023). Cellulose-based supercapacitors for sustainable energy storage devices. *Royal Society of Chemistry*, 2(1), 268-303.
- Ghanim, R., Kaushik, A., Park, J., Abramson, A., (2023). Communication protocols integrating wearables, ingestibles, and implantables for closed-loop therapies. *Device*, 1(3), 100092.
- Gopi, C.V.V.M., Alzahmi, S., Narayanaswamy, V., Raghavendra, K.V.G., Issa, B., Obaidat, I.M., (2025). A review on electrode materials of supercapacitors used in wearable bioelectronics and implantable biomedical applications. *Materials Horizons*, 12(12), 4092-4113.

- Guan, S.J., Yang, Y., Wang, Y.Y., Zhu, X., Ye, D.D., Chen, R., Dutta, S., (2023). Recent advances in biodegradable supercapacitors: Materials, fabrications, and applications. *Chemical Engineering Journal*, 47(1), 144101.
- Kim, S., Baek, S., Sluyter, R., Konstantinov, K., Kim, J.H., Kim, S., Kim, Y.H., (2023). Wearable and implantable bioelectronics as eco-friendly and patient-friendly integrated nanoarchitectonics for next-generation smart healthcare technology. *Ecomat*, 5(8), 12356.
- Lim, J.M., Jang, Y., Nguyen, H.V., Kim, J.S., Yoon, Y., Park, B.J., Doo, S.G., (2023). Advances in high-voltage supercapacitors for energy storage systems: materials and electrolyte tailoring to implementation. *Nanoscale Advances*, 5(3), 615-626.
- Lv, J., Chen, J., Lee, P.S., (2021a). Sustainable wearable energy storage devices self-charged by human-body bioenergy. *SusMat*, 1(3), 285-305.
- Lv, J., Yin, L., Chen, X., Jeerapan, I., Silva, C.A., Li, Y., Wang, J., (2021b). Wearable biosupercapacitor: Harvesting and storing energy from sweat. *Advanced Functional Materials*, 31(30), 2102915.
- Newby, S., Mirihanage, W., Fernando, A., (2023). Modern developments for textile-based supercapacitors. *ACS Omega*, 8(14), 12613-12631.
- Oh, S., Jekal, J., Liu, J., Kim, J., Park, J.U., Lee, T.Y., Jang, K.I., (2024). Bioelectronic implantable devices for physiological signal recording and closed-loop neuromodulation. *Advanced Functional Materials*, 34(30), 2403562.
- Qian, Z., Yang, Y., Wang, L., Wang, J., Guo, Y., Liu, Z., Peng, H., (2023). An implantable fiber biosupercapacitor with high power density by multi-strand twisting

- functionalized fibers. *Angewandte Chemie International Edition*, 62(28), e202303268.
- Rashid Khan, H., Ahmad, A.L., (2025). Supercapacitors: Overcoming current limitations and charting the course for next-generation energy storage. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 141, 46-66.
- Shleev, S., González-Arribas, E., Falk, M., (2017). Biosupercapacitors. *Current Opinion in Electrochemistry*, 5(1), 226-231.
- Wang, F., Wu, X., Yuan, X., Liu, Z., Zhang, Y., Fu, L., Huang, W., (2017). Latest advances in supercapacitors: from new electrode materials to novel device designs. *Chemical Society Reviews*, 46(22), 6816-6854.
- Xiao, B. H., Xiao, K., Li, J. X., Xiao, C.F., Cao, S., Liu, Z.Q., (2024). Flexible electrochemical energy storage devices and related applications: recent progress and challenges. *Chemical Science*, 15(31), 11229-11252.
- Xu, M., Liu, Y.H., Yang, K., Li, S.Y., Wang, M.M., Wang, J.A., Zhao, Y.L., (2024). Minimally invasive power sources for implantable electronics. *Exploration*, 4(1), 20220106.
- Xu, S., Zhang, Y., Cho, J., Lee, J., Huang, X., Jia, L., Rogers, J. A., (2013). Stretchable batteries with self-similar serpentine interconnects and integrated wireless recharging systems. *Nature Communications*, 4, 1543.
- Yadlapalli, R.T., Alla, R.R., Kandipati, R., Kotapati, A., (2022). Super capacitors for energy storage: Progress, applications and challenges. *Journal of Energy Storage*, 49, 104194.
- Yuk, H., Lu, B., Zhao, X., (2019). Hydrogel bioelectronics. *Chemical Society Reviews*, 48(6), 1642-1667.

Bölüm 6

YAPAY SİNİR AĞLARI: BİYOLOJİK VERİDEN BİLGİYE

Mehmet KARAKAŞ¹

1. GİRİŞ

Yapay sinir ağlarının ilk modeli 1943 senesinde, bir nörolog olan Warren McCulloch ile bir matematik bilgini olan Walter Pitts tarafından ortaya atılmıştır. Bu iki araştırmacı insan beyninin hesap yapma kabiliyetinden etkilenerek, elektrik devreleri ile oldukça basit olan bir sinir ağı modeli geliştirmişlerdir. Genel anlamada bu model, insan beyninin veya santral sinir sisteminin aktivite gösterme kurallarını kopyalayan bilgi işleme sistemidir (Keskenler ve Keskenler, 2017).

Yapay sinir ağları, insan beyninin en önemli özelliklerinden birisi olan öğrenme yoluyla yeni bilgiler geliştirebilme ve keşfedebilme gibi kabiliyetleri, herhangi bir yardım olmaksızın otomatik olarak gerçekleştirebilme amacı ile geliştirilen bilgisayar sistemleridir (Öztemel, 2003).

Yapay sinir ağları, insan beyninden ilham alınarak, öğrenme aşamasının matematiksel yönden modellenmesi düşüncesi sonucu ortaya atılmıştır. Bu sebeple bu konu ile ilgili araştırmalar başlangıçta beyni oluşturan biyolojik birimler olarak bilinen nöronların yani sinir hücrelerinin modellenmesi ve bilgisayar sistemlerinde kullanılması ile ortaya çıkmış, sonradan

¹ Doç. Dr., Ankara Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji, mkarakas@science.ankara.edu.tr,
ORCID: 0000-0001-7994-1011.

bilgisayar sistemlerinin gelişmesine uyum sağlayarak farklı alanlarda kullanılır duruma gelmiştir (Kabalıcı, 2014).

Biyolojik sinir ağları, ana merkezde devamlı olarak bilgiyi toplayan, yorumlayan ve buna uygun bir karar geliştiren merkezi bir sinir ağının bulunduğu üç tabakalı bir sistem olarak açıklanır. Reseptör olarak adlandırılan alıcı nöronlar, canlı içerisinde veya dış çevreden aldıkları uyarıları, beyine bilgi taşıyan elektriksel sinyallere dönüştürürler. Effektör olarak adlandırılan tepki nöronları ise beynin ürettiği elektriksel uyarıları organizma cevabı olarak uygun tepkilere dönüştürürler. Santral sinir ağında bu bilgiler, alıcı ve tepki nöronları arasında ileri ve geri bildirim doğrultusunda analiz edilerek bunlara uygun cevaplar ya da diğer bir ifadeyle tepkiler oluşturulur. Bu şekliyle biyolojik sinir ağı, kapalı çevrim denetim sisteminin özelliklerini içerir (Aktümsek, 2016; Karakaş ve Bölükbaşı, 2017).

Santral sinir sisteminin ana fonksiyonel birimi nöron olarak da adlandırılan sinir hücresidir. İnsan beyinde ortalama olarak on milyar sinir hücresi olduğu düşünülmektedir. Bir sinir hücresi; soma olarak adlandırılan hücre gövdesi, dendrit olarak adlandırılan kısa uzantılar ve akson olarak adlandırılan tek ve uzun bir uzantıdan meydana gelmiştir. Dendritler, diğer hücrelerden almış oldukları bilgileri hücre gövdesine bir ağ şeklinde ince yollarla aktarır. Akson ise elektriksel uyarılar halinde bilgiyi hücreden dışarıya aktaran daha uzun bir hattır. Aksonların terminal uçları, ince yollara ayrılabilir ve bu hatlar diğer hücreler için dendrit görevi yapar. Bu haliyle akson ve dendrit temas noktaları sinaps olarak adlandırılır (Aktümsek, 2016).

2. YAPAY SİNİR AĞININ ÖZELLİKLERİ

Yapay sinir ağları, genel anlamda birbirine bağlanmış, biyolojik sinir sistemindeki nöronlara karşılık gelen birçok işlem

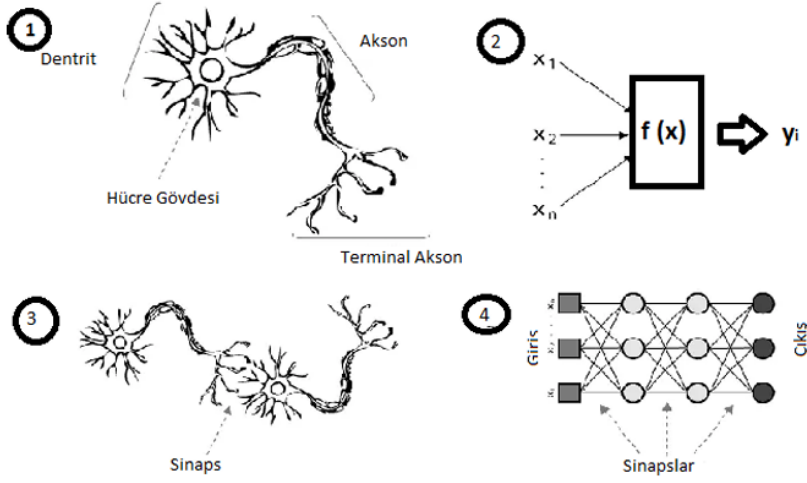
ünitesinden meydana gelen matematiksel sistemlerdir (Tablo 1). Bir işlem ünitesi, diğer nöronlardan sinyalleri toplar, bunları bir araya getirir, dönüştürür ve sayısal bir sonuç doğurur (Sharda, 1994; Öztemel, 2003). Genel olarak işlem birimleri gerçek nöronlara karşılıktır ve bir ağ halinde birbirlerine bağlanırlar (Şekil 1). Bu haliyle de sinir ağlarını meydana getirmektedirler. Yapay sinir ağları, yapay sinir hücrelerinin birbirleriyle farklı şekillerde bağlanmasıyla meydana gelir ve genellikle katmanlar halinde organize olur. Donanım olarak bakıldığında elektronik devrelerle veya bilgisayarlarda yazılım olarak değerlendirilebilir (Wilson ve Sharda, 1992). Beynin bilgi değerlendirme yeteneğine uygun olarak yapay sinir ağları, bir öğrenme sürecinden sonra bilgiyi depolama, hücreler arasındaki bağıntı yoğunlukları ile bu bilgiyi depolama ve genelleme kabiliyetine sahip paralel dağılım gösteren bir işlemci olarak düşünülebilir. Öğrenme süreci, hedeflenen amaca ulaşmak için yapay sinir ağlarının yenilenmesine neden olan öğrenme algoritmalarını içerir (Kuan ve White, 1994; Öztürk ve Şahin, 2018).

Tablo 1. Biyolojik ve Yapay Sinir Ağları Temel Birimlerinin Eşleşme Modeli

Biyolojik Sinir Sistemi	Yapay Sinir Sistemi
Nöron	İşlemci Elemanı
Dentrit	Toplama Fonksiyonu
Hücre Gövdesi	Transfer Fonksiyonu
Aksonlar	Yapay Nöron Çıkışı
Sinapslar	Ağırlıklar

Kaynak: (Öztürk ve Şahin, 2018)

Şekil 1. Biyolojik Sinir Hücresi (Nöron) ve Yapay Sinir Ağı Modeli



Kaynak: (Öztürk ve Şahin, 2018)

Yapay sinir ağları hesap yapma ve bilgi değerlendirme gücünü, paralel dağılım gösteren yapısı ve öğrenebilme-genelleme yapabilme kabiliyetinden aldığını söylemek mümkündür. Genelleme kavramı, eğitim veya öğrenme periyodunda görülmeyen girişler için de yapay sinir ağlarının uygun cevapları meydana getirebilmesi olarak tanımlanabilir. Bu üst düzey yetenekleri, yapay sinir ağlarının kompleks problemleri çözümleyebilme kabiliyetini ortaya koyar. Günümüzde farklı bilim dallarında yapay sinir ağları, aşağıdaki özellikleri sebebiyle dikkat çekmiş ve uygulama alanları bulmuştur (Burke ve Ignizio, 1992; Widrow vd., 1994).

2.1. Doğrusal Olmama

Yapay sinir ağlarının asıl işlem birimi olan hücre doğrusal bir özelliğe sahip değildir. Bu nedenle hücrelerin birleşmesiyle

oluşan yapay sinir ağları da doğrusal değildir ve bu özellik tüm ağı kapsamış durumdadır. Bu bakımdan yapay sinir ağları, doğrusal olmayan kompleks problemlerin çözümünde oldukça etkili bir yöntem olmuştur (Kennedy ve Chua, 1988).

2.2. Öğrenme

Yapay sinir ağlarının istenilen etkiyi gösterebilmesi için bir amaca uygun biçimde düzenlenmesi lazımdır. Bu, hücreler arası doğru bağlantıların yapılması ve bağlantıların uygun olan ağırlıklara sahip olması gerektiği anlamına gelir. Yapay sinir ağlarının kompleks yapısından dolayı bağlantılar ve ağırlıklar daha önceden ayarlanmış biçimde verilemez veya tasarlanamaz. Bu sebeple yapay sinir ağları, arzu edilen davranışı ortaya çıkaracak biçimde ilgilenmiş olduğu problemten almış olduğu eğitim örneklerini değerlendirerek problemi anlamalıdır (Sieger ve Badiru, 1993).

2.3. Genelleme

Yapay sinir ağları dikkate aldığı bir problemi anladıktan sonra eğitim esnasında önüne çıkmayan test örnekleri için de istenen tepkiyi meydana getirebilir. Mesela bir karakterin belirlenmesi için programlanmış olan yapay sinir ağı, uygun olmayan karakter girişlerinde de istenen karakterleri saptayabilir veya bir sistemin programlanmış yapay sinir ağı modeli, işlem esnasında verilmeyen giriş uyarıları için de sistemle birebir aynı fonksiyonu yansıtabilir (Pugh, 1989).

2.4. Uyarılabilirlik

Yapay sinir ağları, üzerinde çalıştığı problemdeki farklılıklara göre ağırlıklarını belirler. Diğer bir deyişle, belirli bir problemi çözmek için programlanan yapay sinir ağları, problemdeki farklılıklara göre tekrar yönlendirilebilir. Şayet farklılıklar sürekli ise gerçek zamanlı olarak programlamaya devam edilebilir. Bu karakteristiği ile yapay sinir ağları,

uyarlamalı örnek belirleme, sinyal değerlendirme, sistem belirleme ve kontrol gibi konularda aktif olarak kullanılır (Maltarollo, 2013).

2.5. Hata Toleransı

Yapay sinir ağları, fazla miktarda hücrenin farklı tiplerde bağlanmasından meydana geldiğinden paralel dağılım gösteren bir yapıya sahiptir. Ağın içerdiği bilgi, ağdaki tüm bağlantılara yayılmış haldedir. Bu sebeple, programlanmış bir yapay sinir ağının bazı bağlantılarının aynı zamanda bazı hücrelerinin fonksiyon dışı kalması, ağın doğru bilgi belirlemesini ciddi boyutta etkilemez. Bu sebeple, bilinen yaygın yöntemlere göre hatayı sindirme kabiliyetleri oldukça fazladır (Coats ve Fant, 1991).

2.6. Donanım ve Hız

Yapay sinir ağları, paralel bir yapıya sahip olması sebebiyle büyük ölçekli bütünleşmiş ağ uygulaması ile bir arada değerlendirilebilir. Bu özellik, yapay sinir ağlarının süratli bilgi değerlendirme kabiliyetini artırır ve gerçek zamanlı uygulamalarda tercih edilebilir kılar (Salchenberger vd., 1992).

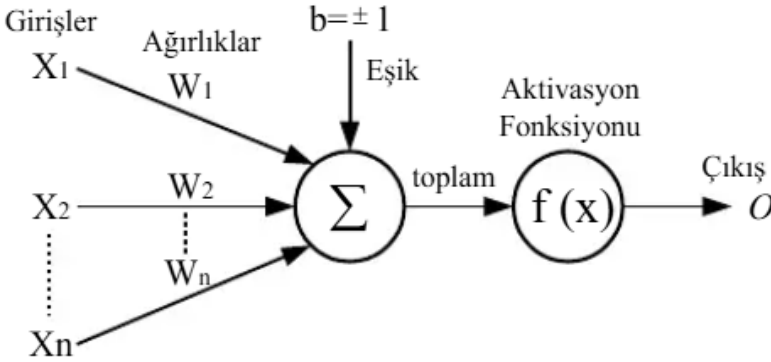
3. YAPAY SİNİR AĞI HÜCRE MODELİ

Yapay sinir ağları, tek bir doğrultudaki işaret hatları ile birbiriyle ilişkiye sahip olan aktif birimlerden meydana gelmiştir (Şekil 2). Bunun çıkış noktası bir tane olup, kopyalanabilir. Önceden algıladığı bir bilgiyi noksan ya da bozuk giriş olduğunda bile tekrar oluşturabilir. Doğrusal olmayan bir özelliğe sahip olmaları sebebiyle farklı problemlere farklı çözümler sağlayabilirler (Collins ve Clark, 1993; Gorr vd., 1994).

En genel haliyle bir yapay sinir ağı hücresi biyolojik sinir ağı hücresi ile karşılaştırıldığında oldukça basit bir yapı gösterir (Kattan vd., 1993). Bunun temel nöron yapı modeli Şekil 2 de

görülmektedir. Bir yapay sinir ağı hücresinde temelde dışarıdan veya diğer sinir hücrelerinden sağlanan bilgiler diğer bir ifadeyle girişler, ağırlıklar, toplama faaliyeti, aktivasyon yeteneği ve çıkışlar yer almaktadır. Çevreden alınan bilgi ağırlıklar sayesinde sinir hücresine aktarılır ve bu ağırlıklar ilgili girişin etkisini saptar. Genel tüm fonksiyonu ise en son girişi hesaplar. Bu son net giriş, tüm girişlerle alakalı ağırlıkların çarpımıyla ortaya çıkar. Aktivasyon faaliyeti işlem boyunca net çıkışı hesaplar ve bu işlem bir arada sinir hücresinin yani nöronun çıkışını belirler. Aktivasyon faaliyeti genel olarak doğrusal olmayan bir faaliyettir (Udo, 1993; Piramuthu vd., 1994).

Şekil 2. Temel Yapay Sinir Ağı Hücresi



Kaynak: (Wilson ve Sharda, 1992)

4. YAPAY SİNİR AĞI TİPLERİ

Yapay sinir ağı tipleri başlıca üç grupta toplanır. Bunlar; ileri beslemeli yapay sinir ağları, geri beslemeli yapay sinir ağları ve çok tabakalı yapay sinir ağlarıdır (Subramanian vd., 1993).

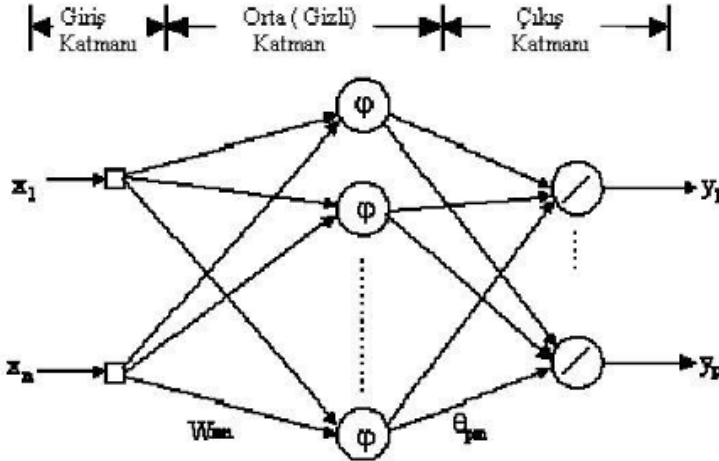
4.1. İleri Beslemeli Yapay Sinir Ağları

Bu tipteki yapay sinir ağlarında, hücreler tabakalar halinde organize olur ve bir tabakadaki hücrelerin çıkışları bir sonraki tabakaya ağırlıklar aracılığıyla giriş olarak aktarılır. Giriş

tabakası dışarıdan temin ettiği bilgilerde herhangi bir değişik yapmadan orta yani gizli tabakadaki hücrelere aktarır. Bilgi, orta ve dış tabakada değerlendirilerek ağ çıkışı saptanır. Bu haliyle ileri beslemeli ağlar doğrusal yani lineer olmayan statik bir faaliyeti meydana getirir. İleri beslemeli üç tabakalı yapay sinir ağının orta tabakasında yeterli miktarda hücre olmak şartıyla herhangi bir daimi faaliyeti ortaya çıkarabileceği saptanmıştır. En yaygın olan geriye dağılım öğrenme algoritması bu tipteki yapay sinir ağlarının eğitiminde faal şekilde kullanılmakta ve bazen bu ağlara geriye yayılım ağları adı da verilmektedir. Şekil 3 de giriş, orta ve çıkış katmanını halinde üç tabakalı ileri beslemeli yapay sinir ağı yapısı görülmektedir (Bigus ve Goolsbey, 1990).

Herhangi bir problemi çözmek için kullanılan yapay sinir ağlarında, tabaka sayısı ve orta tabakadaki hücre sayısı gibi net olarak saptanamamış bilgilere rağmen obje tanıma ve sinyal değerlendirme gibi alanlara ilaveten ileri beslemeli yapay sinir ağlarından, sistemlerin tanımlanması ve kontrolünde de geniş ölçüde faydalanılmaktadır (Culioli ve Protopopescu, 1990).

Şekil 3. Üç Tabakalı İleri Beslemeli Yapay Sinir Ağı

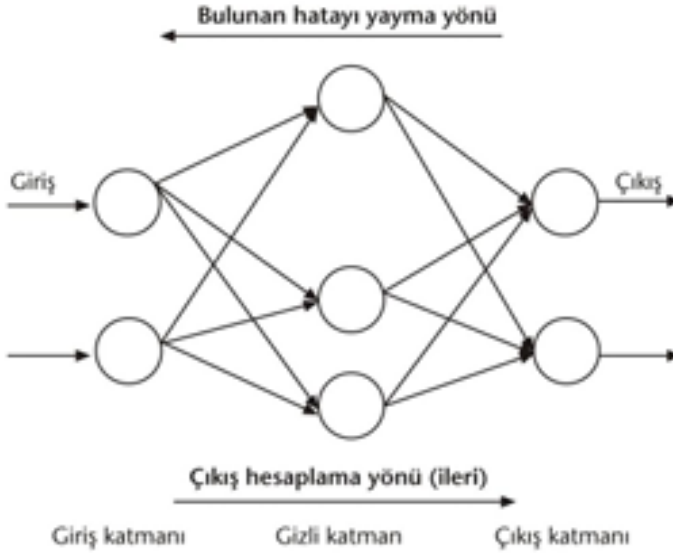


Kaynak: (Ripley, 1993)

4.2. Geri Beslemeli Yapay Sinir Ağları

Geri beslemeli yapay sinir ağlarında, en az bir hücrenin çıkışı kendine veya diğer hücrelere giriş halinde aktarılır ve genellikle geri besleme bir geciktirme elemanı aracılığı ile uygulanır. Geri besleme, bir tabakadaki hücreler arasında meydana geldiği gibi tabakalar arasındaki hücreler arasında da olabilir. Bu haliyle geri beslemeli yapay sinir ağları doğrusal olmayan non-lineer dinamik bir davranış sergiler. Bundan dolayı geri beslemenin uygulanış şekline bağlı olarak farklı özellikte ve aktivitede geri beslemeli yapay sinir ağları oluşturulabilir. Şekil 4 de iki tabakalı ve çıkışlarından giriş tabakasına geri beslemeli bir yapay sinir ağı yapısı görülmektedir (Wang ve Malakooti, 1992).

Şekil 4. İki Katmanlı Geri Beslemeli Yapay Sinir Ağı



Kaynak: (Wilson ve Sharda, 1992)

4.3. Çok Tabakalı Yapay Sinir Ağları

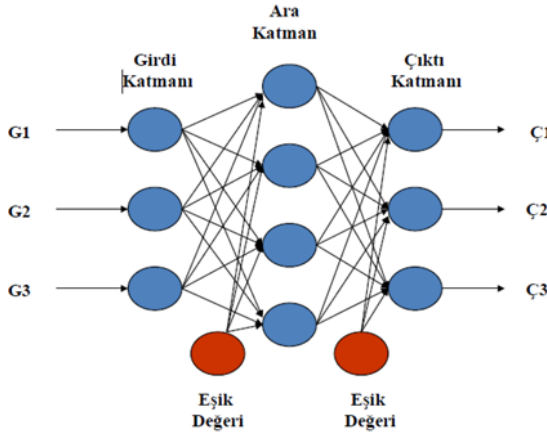
Çok tabakalı yapay sinir ağlarında, girdi tabakası, ara tabaka ve çıkış tabakası olmak üzere üç tabaka veya diğer bir ifadeyle üç katman bulunur.

Girdi tabakası, dış ortamdan gelen uyarıları alarak ara tabakaya taşır. Bu tabakada bilgi değerlendirmesi meydana gelmez. Buraya ulaşan her bilgi hemen öbür tabakaya ulaşır. Her işlem elemanının yalnız tek bir girdisi ve tek bir çıktısı bulunur. Diğer bir ifadeyle, girdi tabakasındaki her işlem elemanı bir sonraki tabakada mevcut olan işlem ya da süreç elemanlarının tümüne bağlanır.

Ara tabakalar, girdi tabakasından gelen bilgileri değerlendirerek bir sonraki tabakaya taşır. Çok tabakalı bir yapay sinir ağında birden çok ara tabaka ve tabakada birden fazla işlem elemanı mevcut olabilir (Şekil 5).

Çıkış tabakası, ara tabakadan gelen bilgileri değerlendirerek, ağı girdi tabakasından verilen bilgilere karşılık olarak ağı oluşturduğu çıkışları tanımlayarak dış çevreye yollar (Vaithyanathan ve Ignizio, 1992).

Şekil 5. Çok Katmanlı Yapay Sinir Ağı Modelinin Yapısı



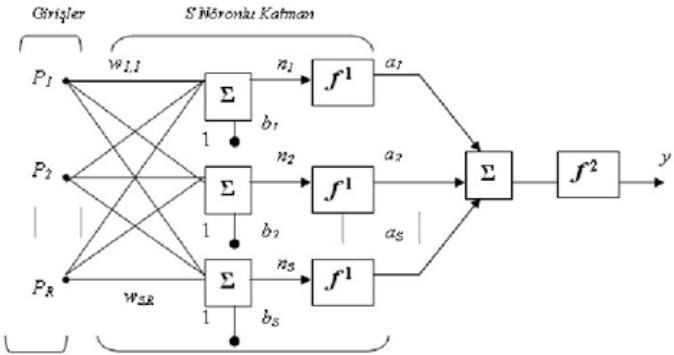
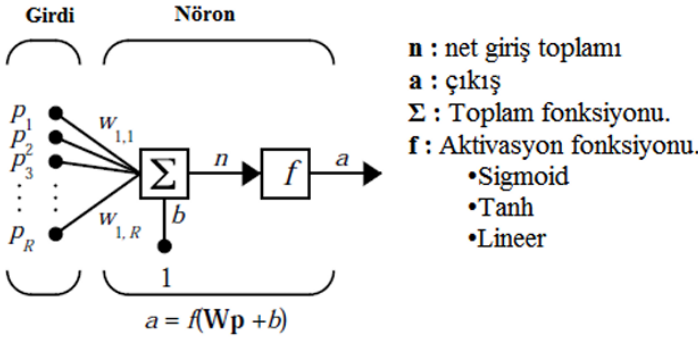
Kaynak: (Kabalıcı, 2014)

Bir çıktı tabakasında birden daha çok işlem elemanı mevcut olabilir. Her bir işlem elemanı bir önceki tabakada mevcut olan tüm işlem elemanlarıyla ilişkilidir. Her bir işlem elemanının bir çıktı verisi mevcuttur (Wang vd., 1993).

Çok tabakalı ağ danışmanlı öğrenme yöntemini kullanır. Ağa hem veriler hem de bu verilerden sağlanması gereken çıktılar sunulmaktadır. Sistem, kendisine sunulan verilerden genellemeler hazırlayarak problem havuzunu belirleyen analitik bir alan oluşturmaktadır. Daha sonradan sunulan benzer örnekler için bu analitik alan çözümler üretebilmekte ve bunu dışarıya sunabilmektedir (Şekil 6).

Birçok giriş için genellikle tek bir sinir hücresi yetersiz kalabilir. Paralel işlevsel fonksiyona sahip olan birden fazla sinir hücresine ihtiyaç duyulduğunda tabaka ya da katman kavramı işlevsel olmaktadır. Birkaç sinir hücresinin (S) tek bir tabakası aşağıdaki şekilde gösterilmiştir. Buradaki her bir girdi bir sinir hücresi ile ilişkilidir (Cheng, 1995; Kabalcı, 2014).

Şekil 6. Çok Tabakalı Yapay Sinir Ağı Hücresi



Kaynak: (Kabalcı, 2014)

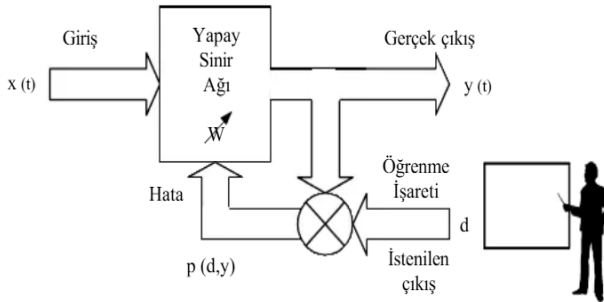
5. ÇOK TABAKALI YAPAY SİNİR AĞINDA ÖĞRENME

Çok tabakalı ağda öğrenme en küçük kareler metoduna göre “Delta Öğrenme Kuralı”nın genelleştirilmiş şeklidir. Bu nedenle “Genelleştirilmiş Delta Kuralı” olarak da adlandırılmaktadır. Bu ağda öğrenme işlevi için eğitim seti olarak bilinen ve örnekler ihtiva eden bir sete gereksinim duyulmaktadır. Bu sette her bir örnek için ağın hem girdiler hem de bu girdiler için ağın oluşturması gereken çıktılar hazırlanmıştır. Öğrenme üç grup altında değerlendirilmektedir. Bunlar; danışmanlı öğrenme, danışmansız öğrenme ve takviyeli öğrenme modelidir (Öztürk ve Şahin, 2018).

5.1. Danışmanlı Öğrenme Modeli

Bu öğrenme tipinde, yapay sinir ağlarına örnek teşkil edecek bir doğru çıkış tanımlanır. Arzu edilen ve gerçek çıktı arasındaki değişime göre sinir hücresiyle arasındaki ilişki ya da bağlantı en iyi veriyi sağlamak için sonradan düzenlenebilir. Bu nedenle bu tip öğrenme modelinin bir danışmana ya da eğitimciye ihtiyacı vardır (Şekil 7). Widrow-Hoff tarafından geliştirilen delta kuralı ve Rumelhart ve McClelland tarafından öne sürülen genelleştirilmiş delta kuralı ya da geri beslemeli öğrenme, en iyi örnektir (Shawe-Taylor ve Cohen, 1990).

Şekil 7. Danışmanlı Öğrenme Modeli

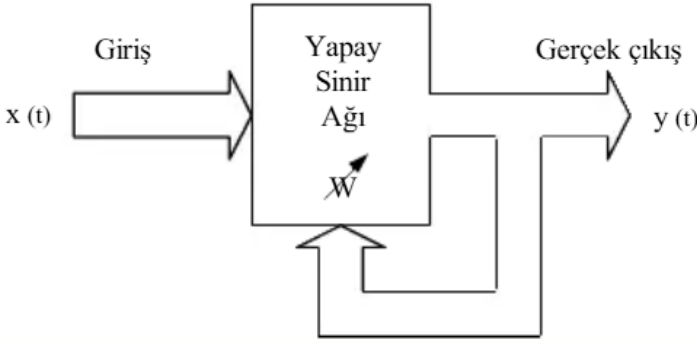


Kaynak: (Öztemel, 2003)

5.2. Danışmansız Öğrenme Modeli

Bu öğrenme tipinde, girişe sunulan örnekten sağlanan çıkış verisine göre ağ sınıflandırma şartlarını kendiliğinden oluşturmaktadır. Bu modelde, arzu edilen çıkış değerinin önceden bilinmesine gerek duyulmaz. Öğrenme anında yalnız giriş bilgileri sunulur. Ağ sonradan bağlantı ağırlıklarını aynı özelliklere sahip olan örnekler meydana getirerek düzenler (Şekil 8). Grossberg tarafından öne sürülen ART (Adaptive Resonance Theory- Uyarlanabilir Rezonans Teorisi) ya da Kohonen tarafından öne sürülen SOM (Self-Organizing Map-Kendi Kendini Organize Eden Harita) öğrenme kuralı, bu model öğrenme tipine örnek olarak gösterilebilir (Kryzanowski vd., 1993).

Şekil 8. Danışmansız Öğrenme Modeli



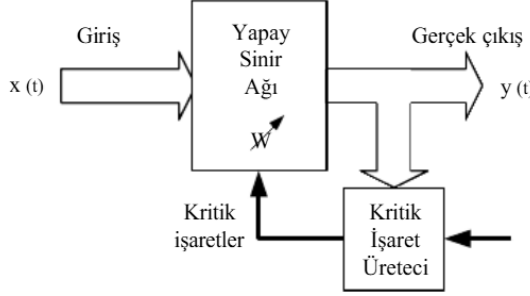
Kaynak: (Kabalıcı, 2014)

5.3. Takviyeli Öğrenme Modeli

Bu öğrenme modeli, danışmanlı öğrenmeye benzer bir modeldir. Danışmansız öğrenme arzu edilen çıkışın önceden bilinmesine ihtiyaç göstermez. Hedef veriyi ortaya çıkarmak için bir danışman yerine bu modelde yapay sinir ağlarına bir çıkış sağlanmamakta fakat sağlanan çıkışın verilen giriş verisine göre olumlu yönünü yorumlayan bir ölçütten yararlanılmaktadır (Şekil 9). Optimizasyon problemlerini çözmek amacıyla Hinton ve Sejnowski tarafından geliştirilen Boltzmann yasası ya da Genetik

Algoritmalar Takviyeli öğrenmeye örnek amacıyla sunulabilir (Hansen vd., 1992).

Şekil 9. Takviyeli Öğrenme Modeli



Kaynak: (Kabalıcı: 2014)

6. YAPAY SİNİR AĞLARININ FARKLI MODELLERİ

Yapay sinir ağları konusuyla ilgili ilk çalışmalar tek katmanlı algılayıcılar ile gündeme gelmiştir. Bu algılayıcıların önemli bir özelliği problem havuzunu bir doğru ya da bir düzlem aracılığıyla gruplara bölmektir. Problemin girdi olarak adlandırılan verileri ağırlıklar ile çarpılıp toplandıktan sonra ele geçen sonucun bir eşik değerinden büyük ya da küçük olmasına göre verinin sınıfı saptanır. Bu sınıflar 1, -1 ya da 0 rakamları ile belirtilir. Öğrenme esnasında ağırlıkların yanında eşik değeri biriminin ağırlık değeri de değiştirilir. Eşik değeri biriminin verisi sabittir ve 1 olarak belirtilir. En önemli tek tabakalı algılayıcılar; basit tek tabakalı algılayıcılar ve ADALINE/MADALINE birimleridir. Bu algılayıcıları birbirinden ayıran özellik öğrenme kuralıdır (Archer ve Wang, 1993).

Basit tek tabakalı algılayıcılarda ağırlıklar farklı şekillerde kullanılabilir fakat girdi verilerinin öğrenme katsayısı λ adı verilen bir sabitle çarpılıp ağırlıklara ilave edilip ya da çıkarılmasıyla saptanır. Ağa verilen girdilere göre elde edilen

çıktı verisinin değerine bağlı olarak ağırlıklar artırılır ya da azaltılır (Chu ve Widjaja, 1994).

ADALINE biriminde ise ağırlıkların değiştirilmesi istenen çıktı verisi ile ortaya konan farka göre değerlendirilir. Aradaki bu değişim hata olarak kabul edilirse, yeni ağırlık verileri bu hatanın bir öğrenme katsayısıyla (α) beraber girdi verilerinin çarpılmasıyla sağlanan değer in önceki ağırlıklara ilave edilmesi ile saptanır (Chu ve Widjaja, 1994).

ADALINE birimleri bir arada MADALINE meydana getirirler. Bu ağı n öğrenme kuralı ADALINE birimiyle benzerdir. MADALINE ağı nda ADALINE birimleri birbirlerine AND ve OR yönlendiricileri aracılığıyla bağlanırlar. Her ADALINE çıktı verisi bu yönlendiriciler aracılığıyla MADALINE ağı nın çıktı verilerine dönüştürülürler. Tek tabakalı algılayıcıların önemli bir problemi doğrusal özelliğe sahip olmayan vakalardaki öğrenme güçlüğüdür. Bu sebeple bunlar zamanla geliştirilmiş ve yukarıda bahsedilin yeni modeller ortaya atılmıştır (Looi, 1992).

Geri dönüşümlü ağı larda işlev elemanlarının çıktı verileri yalnız ileriye yönelik değil aynı zamanda geriye yönelik olarak da taşınmaktadır. Genel anlamda geri dönüşümlü ve kısmi geri dönüşümlü ağı lardan bahsetmek mümkündür. Elman ağı , kısmi geri dönüşümlü ağı lara örnek olarak verilebilir. Bu ağı çok tabakalı ağı lara benzer olarak dizayn edilmiş ve Genelleştirilmiş Delta Kuralına göre eğitilen bir ağı dır. Bu ağı tipinde çok tabakalı ağı lardan farklı olarak çıkarım elemanları adı verilen işlev elemanları mevcuttur. Bu elemanların vazifesi ara tabaka elemanlarının çıktı verilerini ağı ya yeniden girdi verisi olarak yollamaktır. Ara tabaka elemanlarını içerik elemanlarıyla eşleştiren bağlantıların ağı rlık karşılıkları sabit ve 1'e karşılık gelmektedir. Bu sebeple ağı n eğitimi esnasında tahmin edilen çıktı verisi ile ortaya çıkan çıktı verisi arasındaki hatanın ağı dağı lmasında bu bağlantılara dikkat edilmediğinden, çok tabakalı

ağın öğrenmesi aynen burada olduğu gibi yapılabilmektedir (Vaithyanathan ve Ignizio, 1992).

Günümüzde kullanılan diğer ağ tipleri, Hopfield ağı (İlişkisel Bellek), Counter propogation ağı (Karşı Yayılım), Cognitron ve Neocognitron ağı (Hiyerarşik) ve SOM ağıdır (Self-Organizing Map - Özörgütlenmeli Harita).

Hopfield ağı (İlişkisel bellek): Bu ağın en önemli özelliği işlev elemanlarının tümünün birbiriyle bağlantılı bir yapıya sahip olmasıdır. Ağın bağlantı verileri enerji aktivitesi olarak korunmaktadır. Kesikli ve sürekli Hopfield ağları olarak iki tip modelden bahsedilmektedir. Bu ağların en önemli faydası, bilinen geleneksel metotlarda çözülmesi sıkıntılı optimizasyon problemlerinin çözülmesinde faydalanılabilmeleridir (Kaparthi vd., 1993).

Counter propogation ağı (Karşı yayılım): Bu ağ Kohonen ve Grosberg öğrenme yasalarının bir araya getirilmesi ile meydana getirilmiş bir ağ modelidir. Her iki öğrenme kuralının avantajlarını birlikte içermektedir. Bu ağ modeli özellikle şekil ayırt etme problemlerinde oldukça etkili olarak uygulanabilmektedir (Ko vd., 1995).

Cognitron-Neocognitron ağı (Hiyerarşik): Bu tip yapay sinir ağı modeli genellikle insan beyninin görsel yönünün işlevini yerine getirmek amacıyla geliştirilmiş yapay sinir ağı modelidir. Bu ağlarda çift tabakadan meydana gelmektedir. İlk tabaka bağlantı bölgeleri, ikinci tabaka ise rekabet bölgelerine ayrılmıştır. Bu ağlarda uyarıcı edici ve engelleyici olarak iki çeşit işlev elemanı mevcuttur. Bir elemanın çıktı verisi kendisine ulaşan uyarıcı ve engelleyici uyarılara göre saptanmaktadır. Bu model ağlarda genellikle tanıma problemlerinin çözümü için kullanılmaktadır (Hung ve Denton, 1993).

SOM ağı (Self-Organizing Map - Özörgütlenmeli Harita): Danışmansız öğrenme yeteneğine sahip ve daha çok

gruplandırma problemlerinde etkili bir şekilde uygulanan bir modeldir. Ağın girdi ve çıktı tabakaları mevcuttur. Çıktı tabakasındaki işlev elemanları birbirleriyle rekabet içinde olmakta ve bu rekabeti kazanan eleman girdinin sınıfını belirlemektedir. Ağın çıktı tabakası bir düzlem halinde tasavvur edilmekte ve üstün gelen her işlev elemanının bağlantı bölgelerini işaretleyen alanlar meydana getirilmektedir. Bu komşuluk alanları içinde bulunan diğer tüm elemanlar, kazanan elemanın yanında tasavvur edilmektedir (Mangiameli vd., 1996).

7. YAPAY SİNİR AĞLARI DONANIMI

Yapay sinir ağları uygulamalarının birçoğu yazılım teknolojisi olarak geliştirilmektedir. Belli bir modelin yazılımı oluşturulmakta ve seri bilgisayarlara adapte edilerek problemlerin çözümlenmesi arzu edilmektedir. Yapay sinir ağlarının paralellik gibi bir takım yapılarının ortaya çıkarılabilmesi için bazı özel donanım uygulamalarına gereksinim duyulmaktadır. Bu tip donanımlar ticari yönden optik karakter algılama-tanıma, ses tanıma, trafik takip ve veri madenciliği-filtreleme gibi alanlarda ön plana çıkmaktadır. Yapay sinir ağları için özel donanım geliştirilmesinin hız, güvenilirlik, özel çalıştırma koşulları ve güvenlik gibi birçok faydası bulunmaktadır.

Birçok uygulamada sistemin karar verme hızı oldukça önemlidir. Günümüzün en süratli seri işlemcileri bile genellikle çok miktarda girdi verisinin lazım olduğu ve ağın ebatlarının çok büyük olması halinde gerçek zamanlı uygulamaya ve öğrenmeye müsait olmamaktadırlar. Bir sistemin gerçek zamanlı kullanımında özel bir donanıma ve yüksek hıza ihtiyaç duyulabilir. Genellikle paralel bağlı olan işlemciler bu amaca yönelik olarak uygundur.

Özel donanımlar yardımıyla bir sistemin güvenirliliği geliştirilebilir. Özellikle de donanım hatalarının denetiminin

sağlanabilmesiyle sistem daha güvenilir bir şekilde kullanılabilir.

Bir donanımın probleme yönelik olarak geliştirilmesi özellikle sistemin ebatları ve ağırlığı yönünden en uygun durumun tercih edilmesini sağlar.

Özel donanımlar yardımıyla sistem güvenliği ve muhafazası da daha etkili ve kolay bir şekilde kontrol altında tutulmaktadır.

Yapay sinir ağları ile yapılan çalışmalar ve kullanılan modeller genel olarak bir yazılım olarak geliştirilmekte ve seri cihazlarda kullanılmaktadır. İşte bu ağların etkin biçimde uygulanması ve paralel çalışma özelliklerinin gösterilmesi için özel donanımlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaç doğrultusunda yapılan yoğun çalışmalarla ticari sistemler hazırlanmaktadır. Bu donanımlara bakıldığında üç çeşit donanım ortaya çıkarıldığı görülmektedir. Bunlar; dijital yapay sinir ağı donanımları, analog yapay sinir ağı donanımları ve karma donanımlardır. Bunların kendilerine göre etkin ve etkin olmayan yönleri mevcuttur. Dizayn ediciler ve kullanıcılar, zaman, maliyet ve problemin özelliğine bağlı olarak kendilerine en uygun olan donanımı tercih edebilirler (Kryzanowski vd., 1993).

8. YAPAY SİNİR AĞI UYGULAMALARI

Yapay sinir ağları farklı alanlarda uygulamaya yönelik olarak kullanılmaktadır. Bu uygulama alanları aşağıdaki şekilde gruplandırılabilir.

- Endüstriyel uygulamalar
- Finansal uygulamalar
- Askeri ve savunma uygulamaları
- Sağlık uygulamaları
- Robotik ve otonom sistem uygulamaları
- Görüntü işleme ve bilgisayarlı görme uygulamaları

- Doğal dil işleme uygulamaları
- Veri analizi ve tahmin uygulamaları
- Siber güvenlik uygulamaları

Yapay sinir ağları bu alanlarda teşhis, sınıflandırma, tahmin, kontrol, veri ilişkilendirme, veri filtreleme ve yorumlama gibi amaçlarla kullanılmaktadır. Hangi problem çözümünde hangi ağın daha uygun olduğunu değerlendirmek için bu ağların özelliklerinin yanında problemlerin özelliklerinin de bir arada değerlendirilmesi gerekir. Bu ağların her birinin üstün özellikleri mevcuttur. Örneğin çok tabakalı ağların, tahmin problemlerinde oldukça iyi veriler sağladığı bilinmektedir. Ağın sahip olduğu üstün özelliklere göre eldeki problemlerin çözümü için uygun olan ağlar saptanabilmektedir (Ağyar, 2015).

Yapay sinir ağlarının ileriye yönelik olarak desteklenmesi bilinen diğer sistemlere nazaran biraz daha kolaydır. Bu amaç doğrultusunda kullanılan farklı simülatörler mevcuttur. Mevcut olan bu sistemlere sadece örnekler yüklenmekte ve ağın topolojisi saptanmakta ve öğrenme faaliyetini simülatör bizzat kendisi yapmaktadır. Bu uygulamanın aynı zamanda değerlendirme ve test etme yeteneği de mevcut olup ağın gücünü de ortaya koyabilmektedir (Ağyar, 2015).

Avantajlarına rağmen, yapay sinir ağlarının bazı önemli dezavantajları da bulunmaktadır. Eğitim için büyük miktarda veriye ihtiyaç duymaları, parametre ayarlama karmaşıklığı, karar alma sürecinin şeffaf olmaması (yorumlanabilirlik eksikliği) ve yüksek hesaplama kaynakları gereksinimi en belirgin sınırlamalardır. Ayrıca, yapının uygun ayarlanmaması durumunda aşırı öğrenme (overfitting) riski de mevcuttur (Öztemel, 2003).

Yapay sinir ağları, akıllı sistemlerin geliştirilmesinde temel bir araç olarak, karmaşık sorunların çözümünde ve büyük verilerin analizinde yüksek bir potansiyele sahiptir. Yapay zekâ

tabanlı uygulamaların yaygınlaşmasıyla birlikte, etkili kullanım için algoritmaların geliştirilmesi, modellerin yorumlanabilirliğinin artırılması ve büyük veri bağımlılığının azaltılması öncelikli hedefler arasında yer almaktadır (Archer ve Wang, 1993).

Tahmin amaçlı kullanılan yapay sinir ağları girdi verilerinin bir çıktı verisi olarak tahmin edilmesinde kullanılır. Buna örnek olarak, döviz kuru tahminleri verilebilir. Sınıflandırma amacına yönelik olarak kullanılan yapay sinir ağları, girdi verilerini sınıflandırır. Örneğin bir cihazla ilgili hataların sınıflandırılması buna örnek olarak verilebilir. Veri ilişkilendirme amacıyla kullanılan bu ağlar, öğrenmiş olduğu bilgiler yardımıyla eksik bir yap-bozun parçasının tamamlanması gibi eksik olan bilgilerini tamamlar. Veri yorumlamasında girdi verilerini değerlendirir ve elde edilen verilerden bir eğitim sürecinde oluşturulan son verileri kullanarak farklı olayların değerlendirilmesine olanak verir. Veri filtreleme amacıyla eğitilen yapay sinir ağları ise farklı veriler arasından bir problemin çözümü için gerekli olan verileri değerlendirerek sonuca ulaşmayı sağlar (Ripley, 1993; Kabalcı, 2014).

9. SONUÇLAR

Günümüzde bilim ve teknolojiye hızlı gelişmeler sonucu yapay zekâ kullanım alanları oldukça genişlemiştir. Bu alandaki araştırmaların temel amacı, insan zekasına, arandığında gereksinim duyulmayacak sistemlerin geliştirilmesiyle farklı kompleks birçok problemin analizine imkan sağlamaktır. Tüm bu araştırmaların içeriğinde aslında düşünülen en önemli husus doğal zekâ ile yapay zekânın kıyaslanmasıdır. Doğal zekâ ile karşılaştırıldığında, bilgi aktarımı yapay zekâyâ göre daha yavaş olmaktadır. Aynı zamanda Geniş veri ve ileri analitik uygulamalar yardımıyla verileri raporlama, belge haline getirme ve gruplandırma gibi farklı işlemler makinelerde toplandığından

daha kalıcı hele gelmektedir. Bu sebeple yapay zekâ akıllı cihazlar meydana getirme amacıyla geliştirilen birçok uygulamada ön plana çıkmaktadır. Bunlardan en önemli uygulamalardan birisi de yapay sinir ağlarının geliştirilmesi ve farklı uygulamalara yönelik olarak kullanımıdır. Bu teknoloji askeri alanda hedef tayini, endüstride üretim, sağlık ve tıp uygulamaları, robotik uygulamalar, bilgisayar oyunları müşteri davranış ve eğitimleri, finans, güvenlik, uzay ve mühendislik gibi farklı alanlarda kullanılmaktadır.

KAYNAKÇA

- Ağyar, Z., (2015). Yapay sinir ağlarının kullanım alanları ve bir uygulama. Müh. ve Mak. 56(662), 22-23.
- Aktümsek, A., (2016). Anatomi ve Fizyoloji. Nobel Akademik Yay. Eğit. Dan. Tic. Ltd. Şti. Yayın No: 480, Fen Bilimleri No: 42, 10. Basım, 438s.
- Archer, N.P., Wang, S., (1993). Application of the backpropagation neural network algorithm with monotonicity constraints for two-group classification problems. Decis. Sci. 24(1), 60-75.
- Bigus, J.P., Goolsbey, K., (1990). Integrating neural networks and knowledge based systems in a commercial environment. In Proceedings of the IEEE International Joint Conference on Neural Networks, Washington D.C., Vol. 2, pp. 463466.
- Burke, L.L., Ignizio, J.P., (1992). Neural networks and operations research: An overview. Comput. and Op. Res. 19(3/4), 179-189.
- Cheng, C.S., (1995). A multi-layer neural network model for detecting changes in the process mean. Comput. and Indust. Enginee. 28(1), 51-61.

- Chu, C., Widjaja, D., (1994). Neural network system for forecasting method selection. *Decis. Supp. Syst.* 12(1), 13-24.
- Coats, P.K., Fant, L.F., (1991). A neural network approach to forecasting financial distress. *J. of Business Forecast.* 19(4), 9-12.
- Collins, J.M., Clark, M.R., (1993). An application of the theory of neural computation to the prediction of workplace behavior: An illustration and assessment of network analysis. *Personnel Psyc.* 46(3), 503-524.
- Culioli, J., Protopopescu, V., (1990). Neural network models for linear programming. In *Proceedings of the IEEE International Joint Conference on Neural Networks*, Washington D.C., Vol. 1, pp. 293296.
- Gorr, W.L., Nagin, D., Szczypula, J., (1994). Comparative study of artificial neural network and statistical models for predicting student grade point averages. *Int. J. of Forecast.* 10(1), 17-34.
- Hansen, J.V., McDonald, J.B., Stice, J.D., (1992). Artificial intelligence and generalized qualitative-response models: An empirical test on two audit decisionmaking domains. *Decis. Sci.* 23(3), 708-723.
- Hung, M.S., Denton, J.W., (1993). Training neural networks with the GRG2 nonlinear optimizer. *Eur. J. of Operational Res.* 69(1), 83-91.
- Kabalıcı, E., (2014). Yapay sinir ağları. <https://ekblc.files.wordpress.com/2013/09/ysa.pdf>
- Kaparthi, S., Suresh, N.C., Cervaney, R.P., (1993). An improved neural network leader algorithm for part-machine grouping in group technology. *Europ. J. of Operational Res.* 69(3), 342-356.

- Karakaş, M., Bölükbaşı, E., (2017). *Sinaps Fizyolojisi: Hücrelerarası Kimyasal İletişim* (Turkish Edition). Lambert Academic Publishing. ISBN: 978-3-330-03974-2.
- Kattan, M.W., Adams, D.A., Parks, M.S., (1993). A comparison of machine learning with human judgement. J. of Manag. Info. Sys. 9(4), 37-57.
- Kennedy, M. P., Chua, L.O., (1988). Neural networks for nonlinear programming. IEEE Transac. on Circuits and Sys. 35(5), (May), pp. 554562.
- Keskenler, M.F., Keskenler, E.F., (2017). Bulanık mantığın tarihi gelişimi. Takvim-i Vekayi, 5 (1), 1-10.
- Ko, T.J., Cho, D.W., Jung, M.Y., (1995). On-line monitoring of tool breakage in face milling using a self-organized neural network. J of Manufac. Sys. 14(2), 80-90.
- Kuan, C.M., White, H., (1994). Artificial neural networks: An econometric perspective. Econometric Rev. 13(1), 1-91.
- Kryzanowski, L., Galler, M., Wright, D.W., (1993). Using artificial neural networks to pick stocks. Financial Analy.J. 49(4), 21-27.
- Looi, C., (1992). Neural network methods in combinatorial optimization. Comput. and Operations Res. 19(3/4), 191-208.
- Maltarollo, V. G., Honório, K. M., Da Silva, A. B. F., (2013). Applications of artificial neural networks in chemical problems. London: Intechopen.
- Mangiameli, P., Chen, S.K., West, D., (1996). A comparison of SOM neural network and hierarchical clustering methods. Europ. J. of Operational Res. 93(2), 402-417.
- Öztemel, E., (2003). Yapay sinir ağları. İstanbul: Papatya Yayıncılık Eğitim, s.15-18.

- Öztürk, K., Şahin, M.E., (2018). Yapay sinir ağları ve yapay zekâyâ genel bir bakış. Takvim-i Vekayi, 6(2), 25-36.
- Piramuthu, S., Shaw, M.J., Gentry, J.A., (1994). A classification approach using multi-layered neural networks. Dec. Supp. Sys. 11(5), 509-525.
- Pugh, G.A., (1989). Synthetic neural networks for process control. Comput. and Indust. Engin. 17(1-4), 24-26.
- Ripley, B.D., (1993). Statistical aspects of neural networks. Proceedings of Invited Lectures for SemStat, Sandbjerg, Denmark.
- Salchenberger, L.M., Cinar, E.M., Lash, N.A., (1992). "Neural networks: A new tool for predicting thrift failures," Decision Sciences, Vol. 23, No. 4, (July/Aug.), pp. 899-916.
- Sharda, R., (1994). Neural networks for the MS/OR analyst: An application bibliography. Interfaces, 24(2), 116-130.
- Shawe-Taylor, J.S., Cohen, D.A., (1990). Linear programming algorithm for neural networks. Neural Net. 3(5), 575-582.
- Sieger, D.B., Badiru, A.B., (1993). An artificial neural network case study: Prediction versus classification in a manufacturing pplication. Comput. and Indust. Engin. 25(1-4), 381-384.
- Subramanian, V., Hung, M.S., Hu, M.Y., (1993). An experimental evaluation of neural networks for classification. Comput. and Operat. Res. 20(7), 769-782.
- Udo, G., (1993). Neural network performance on the bankruptcy classification problem. Comput. and Indust. Engin. 25(1-4), 377-380.
- Vaithyanathan, S., Ignizio, J.P., (1992). A stochastic neural network for resource constrained scheduling. Comput. and Operations Res. 19(3/4), 241-254.

- Wang, J., Malakooti, B., (1992). A feedforward neural network for multiple criteria decision making. *Comput. and Operations Res.* 19(2), 151-167.
- Wang, Q., Sun, X., Golden B.L., DeSilets, L., (1993). A neural network model for the wire bonding proces. *Comput. and Operations Res.* 20(8), 879-888.
- Widrow, B., Rumelhart, D.E., Lehr, M.A., (1994). Neural networks: Applications in industry, business, and science. *Commun. of the ACM*, 37(3), 93-105.
- Wilson, R.L., Sharda, R., (1992). Neural networks. *OR/MS Today*, 19(4), 36-42.

Bölüm 7

KÖK HÜCRE BİYOLOJİSİ VE BİYOTEKNOLOJİDEKİ UYGULAMALARI

Sevgi ÜNAL KARAKUŞ¹

1. GİRİŞ

Kök hücre biyolojisi, bilimsel araştırmaların ön saflarında yer alan bir konu haline gelmiş ve bu teknolojinin hasta tedavilerinde kullanımı yaşam bilimleri tarafından aktif olarak araştırılmaya başlanmıştır. Bilim insanları ve hekimler, kök hücre teknolojisinin Parkinson veya Alzheimer gibi nörolojik hastalıkların tedavisinden, yüz rekonstrüksiyonu ya da estetik iyileştirme amacı ile biyolojik olarak özdeş dokuların geliştirilmesine kadar uzanan çeşitli potansiyel tıbbi uygulamalarını incelemeye başlamışlardır (HHS, 2025).

Bu teknoloji günümüzde tıbbi tedavinin öncü alanlarından biri olarak görülse de kök hücrelerin ilk keşfi, 1961 yılında Kanada, Toronto Üniversitesi'nden Dr. James A. Till ve Ernest A. McCulloch tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu araştırmacılar, kemik iliğinden elde edilen kök hücrelerin çok sayıda farklı özellik gösterdiğini, yani birden fazla hücre tipine farklılaşma eğilimine sahip olduklarını gözlemlemişlerdir. Bu nedenle, bu hücreler pluripotent kök hücreler (PSCs) olarak adlandırılmıştır. Ardından 1966 yılında, Keith Campbell, Ian Wilmut ve çalışma arkadaşları, İskoçya'daki Edinburgh Üniversitesi Roslin Enstitüsü'nde yürüttükleri çalışmalarla, Dolly adlı koyunu

¹ Doç. Dr., Bartın Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik, sunal@bartin.edu.tr, ORCID: 0000-0002-6409-7783.

klonlayarak, somatik hücre nükleer transferinin (SCNT) etkinliğini deneysel olarak kanıtlamışlardır.

Daha sonra, James Thomson, 1998 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde ilk insan embriyonik kök hücrelerini (hESCs) izole etmeyi başarmıştır. 2006 yılında erişkin hücrelerin yeniden programlanmasıyla, yalnızca yirmi dört önemli mutasyondan dördü kullanılarak indüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPSCs) elde edilmiştir. Bu devrim niteliğindeki bulgular, olgun hücrelerin yeniden pluripotent bir duruma (yani kök hücre benzeri bir hâle) döndürülebileceğini göstermiştir. Bu alandaki öncü çalışmaları nedeniyle John Gurdon (Gurdon Enstitüsü, Cambridge, Birleşik Krallık) ve Shinya Yamanaka (Kyoto Üniversitesi, Japonya; Gladstone Enstitüsü, ABD), 2012 yılında Nobel Ödülü ile onurlandırılmışlardır (Bacakova vd., 2018).

Bu bölümün hazırlanma amacı; kök hücre biyolojisinin geniş kapsamlı alanını incelemek ve kök hücre teknolojisinin biyolojik temelleri ile klinik uygulamaları arasındaki biyoteknolojik ilişkinin daha iyi anlaşılması için bir temel sunmaktır.

2. KÖK HÜCRE SINIFLANDIRILMASI

2.1. Farklılaşma Potansiyeline Göre Kök Hücre Grupları

Kök hücrelerin en önemli özelliklerinden biri, farklı hücre soylarını oluşturabilme kapasiteleridir. Ancak bu yetenek tüm kök hücre tiplerinde aynı düzeyde değildir; kök hücreler arasında farklılaşma potansiyeli açısından belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Tüm embriyoyu ve plasantanın bir kısmını oluşturabilen dölllenmiş bir yumurta hücresi (zigot), totipotent hücreye örnektir. Dev hücrelerin (giant cells) ise pluripotent olduğu kabul edilir; bu hücrelerden, organizmanın üç germ

tabakasına ait pek çok hücre tipi türeyebilir, ancak plasenta ürünleri vücut hücrelerini içermez. Çoğu dokuya özgü kök hücre ise multipotent özelliktedir ve bulundukları dokunun işlevsel özelliklerini yansıtan belirli hücre türlerine farklılaşma eğilimi gösterirler. Bu hücreler genellikle iki, üç veya daha fazla sayıda özel hücre kategorisine dönüşebilirler ve böylece yer aldıkları dokunun fonksiyonel niteliklerini ortaya koyarlar.

Totipotent Kök Hücreler (Totipotent Stem Cells)

Totipotent kök hücreler, hızlı hücre bölünmesi gerçekleştirebilir ve organizmanın tamamında çok çeşitli hücre tiplerine farklılaşabilir. Totipotensi, hücre bölünme kapasitesinin en yüksek düzeyini ifade eder ve bu durum, hücrelerin hem embriyonik hem de belirli ekstraembriyonik yapıları (örneğin plasenta) oluşturabilmesini sağlar. Zigot; yani sperm hücresinin yumurtayı döllemesiyle oluşan hücre, totipotent hücreye en iyi örnektir. Bu hücreler plasentayı ya da üç embriyonik germ tabakasından (ektoderm, mezoderm, endoderm) herhangi birini oluşturabilecek potansiyele sahiptir. Yaklaşık dört gün sonra blastokistin iç hücre kitlesi (inner cell mass) pluripotent özellik kazanır. Bu yapı pluripotent hücrelerin kaynağını oluşturur. İndüklenmiş totipotent kök hücreler (iTSCs) iki farklı alt tipe ayrılabilir (Genet ve Torres-Padilla, 2020; Zhou vd., 2022):

- Genişletilmiş kök hücreler (Expanded Pluripotent Stem Cells-EPSCs)
- İki hücre benzeri hücreler (Two-cell-like cells- 2CLCs)

Pluripotent Kök Hücreler (Pluripotent Stem Cells-PSCs)

Pluripotent kök hücreler (PSCs), tüm doku tabakalarındaki hücreleri oluşturabilir; ancak ekstraembriyonik dokular (örneğin plasenta) bu kapsamın dışındadır. Embriyonik kök hücreler (ESCs), pluripotent hücrelere en iyi örneklerden biridir. Bu hücreler, implantasyon öncesi embriyodaki iç hücre kitlesinden ayrıştırılır. Bir diğer örnek, transplante edilmiş

embriyolardan türetilen ektodermal hücrelerden oluşturulan indüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPSCs)'dir. Pluripotent hücrelerin birden fazla hücre tipine farklılaşabilme yeteneği, aşamalı bir süreçtir: tam pluripotent hücrelerden (örneğin ESCs ve iPSCs) başlayarak, potansiyeli sınırlı (oligopotent, multipotent veya unipotent) hücrelere kadar devam eder. Bu farklılaşma kapasitesi, genellikle teratom oluşturma testi (teratoma assay) ile değerlendirilir. Bu test, hücrelerin biyolojik aktivitesini ve farklılaşma spektrumunu belirlemeye yarar. İndüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPSCs), somatik hücrelerden elde edilen ve doğal pluripotent kök hücrelerle (PSCs) benzer fonksiyonel özellikler sergileyen pluripotent hücrelerdir (Kolios ve Moodley, 2013).

Pluripotent kök hücreler, soy farklılaşması açısından (lineage) daha dar bir potansiyele sahiptir; ancak, belirli hastalıkları ayırt edebilen özel hücre tiplerine dönüşme yetenekleri sayesinde terapötik açıdan önem taşırlar. Hematopoietik kök hücreler (HSCs) buna örnektir; çünkü bu hücreler çeşitli kan hücrelerine farklılaşabilirler.

Oligopotent Kök Hücreler (Oligopotent Stem Cells)

Oligopotent kök hücreler oldukça sınırlı hücre türüne farklılaşma yeteneğine sahiptir. Kemik iliği, oligopotent kök hücrelerin faaliyet gösterdiği en iyi örneklerden biridir. Hematopoietik kök hücreler kemik iliğinde bulunur ve tüm farklı kan hücresi tiplerini oluşturma yeteneğine sahiptir. Ancak hematopoietik soyda daha sınırlı progenitör hücre bulunduğundan bu hücreler beyaz kan hücrelerine (WBCs) farklılaşabilirler; ancak kırmızı kan hücrelerine (RBCs) dönüşemezler. Bu özellik oligopotent kök hücrelerin birden fazla hücre soyuna farklılaşma kapasitesine sahip olduklarını, fakat bu potansiyelin belirli sınırlar içinde kaldığını göstermektedir (Car ve Seeling, 2022).

Unipotent Kök Hücreler (Unipotent Stem Cells)

Unipotent kök hücreler, yalnızca tek bir hücre tipine farklılaşabilme kapasitesine sahip olup, yeniden dağılım (redistribution) özelliği bakımından benzersizdirler. Bu hücreler metabolik kaynaklarını yeniden düzenleme yetenekleri sayesinde rejeneratif tedaviler için umut verici adaylar olarak değerlendirilmektedir. Unipotent hücreler çoğunlukla tek bir tip hücre (örneğin epidermal deri hücreleri) üretebilirler (de Kretser, 2007).

Multipotent Kök Hücreler ve Mezenkimal Kök Hücreler (Multipotent and Mesenchymal Stem Cells-MSCs)

Multipotent kök hücreler (MSCs), diğer kök hücrelerle benzer özelliklere sahiptir. Diğer kök hücrelerde olduğu gibi, uzun süre boyunca kendini yenileme (self-renewal) ve çeşitli uzmanlaşmış hücre tiplerine farklılaşma kapasiteleri vardır. Bu hücreler, her biri kendine özgü işlevsel özellikler taşıyan çok sayıda farklı hücre tipine dönüşebilirler (Worku, 2021). Mezenkimal kök hücreler (MSCs), farklı soy hatlarına farklılaşma ve kendini yenileme özelliklerine sahiptir. Bu hücreler, büyümeyi destekleme, doku onarımını kolaylaştırma ve biyolojik süreçlerde koruyucu rol oynama açısından kritik öneme sahiptir (Attia ve Mashal, 2020). Son yıllarda, nörolojik ve kardiyovasküler hastalıklar da dâhil olmak üzere birçok bozukluğun tanısında ve tedavisinde kök hücre kullanımına yönelik ilgi önemli ölçüde artmıştır. Bu alan, tıp biliminin ilerlemesi açısından son derece büyük bir potansiyele sahiptir. MSCs'ler, geniş bir hücre yelpazesine farklılaşabilirler; ancak özelleşme kapasiteleri sınırlıdır.

Tablo 1. Farklı Kök Hücre Tipleri Arasındaki Temel Farklar

Hücre Tipi	Köken	Temel Özellikler	Uygulama Alanı
Totipotent Kök Hücreler	Üç embriyonik germ tabakasının tamamı ve ekstraembriyonik dokular	Tam bir organizma oluşturabilir; örneğin zigot.	Vücutta büyüme için gerekli 200'den fazla hücre tipine farklılaşabilir.
Pluripotent Kök Hücreler	Üç embriyonik germ tabakasının tamamı	Çoğu hücre tipine farklılaşabilir, ancak tam bir organizma oluşturamaz; örneğin embriyonik kök hücreler (ESCs) ve indüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPSCs).	Vücudun onarım ve yenilenme süreçlerinde ihtiyaç duyulan her türlü doku ve hücreyi oluşturabilir.
Oligopotent Kök Hücreler	Beyaz kan hücreleri (WBCs)	Sadece birkaç hücre tipine farklılaşabilir.	Bağışıklık savunmasında görev alır; bu kök hücrelerden beyaz kan hücreleri üretilir.

Kaynak: (Du ve Wu, 2024)

2.2. Kökenlerine Göre Kök Hücre Grupları

Kök hücreler, embriyonik kök hücreler (Early/Embryonic Stem Cells-ESCs), fetal kök hücreler (Foetal Stem Cells-FSs), erişkin kök hücreler (Adult Stem Cells-ASCs) ve indüklenmiş pluripotent kök hücreler (Induced Pluripotent Stem Cells-iPSCs) olmak üzere dört ana gruba ayrılır. Bu sınıflandırma, kök hücrelerin orijin aldıkları biyolojik kaynağa veya doku bölgesine göre yapılmaktadır. Erişkin kök hücreler (ASCs) genellikle oligopotent (sınırlı sayıda hücre tipine farklılaşabilen) ya da unipotent (yalnızca tek bir hücre tipine dönüşebilen) özellikler sergilerken, embriyonik kök hücreler (ESCs) ve indüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPSCs), birden fazla hücre tipine farklılaşabilme kapasiteleri nedeniyle pluripotent özellik taşırlar.

Somatik Hücre Nükleer Transferi (*Somatic Cell Nuclear Transfer, SCNT*)

Somatik hücre nükleer transferi (SCNT), günümüzde hastalara özgü, biyolojik olarak özdeş (bioidentical) ve pluripotent kök hücrelerin oluşturulması için en umut verici yöntemlerden biridir. Bu teknolojiye ilk adım, döllenmemiş bir oositin veya yeni döllenmiş bir zigotun çekirdeğinin çıkarılmasıdır. Ardından, bu çekirdek, kök hücre hattı oluşturulmak istenen donöre ait bir somatik hücrenin çekirdeğiyle değiştirilir. Çekirdek transferi tamamlandıktan sonra, hücre yeniden programlanmalı ve yeni döllenmiş bir oosit gibi davranacak şekilde uyarılmalıdır; böylece tamamen farklılaşmış hücrelerde hücre döngüsünü durduran kontrol mekanizmaları devre dışı bırakılır ve kromozom replikasyonu ile hücre bölünmesi süreci başlatılır (Gearhart vd., 2007).

Embriyonik Kök Hücreler (*Early/Embryonic Stem Cells-ESCs*)

Embriyonik kök hücreler, belirli transkripsiyon faktörlerinin varlığıyla tanımlanabilir. Bunlar arasında özellikle Nanog ve Oct4 yer alır. Bu faktörlerin varlığı, kök hücrelerin farklılaşmamış durumlarını sürdürmelerini ve kendini yenileme yeteneklerini korumalarını sağlar. Genetik kusur içermeyen, farklılaşmamış ESC'lerin kültüre alınması sonucunda ESC hattı oluşturulur. Bu hücreler kriyoprezervasyon (dondurarak saklama) işlemine tabi tutulabilir ve daha sonra çözülerek yeniden kültürlerde veya araştırmalarda kullanılabilir (Zwaka ve Thomson, 2005).

Erişkin Kök Hücreler (*Adult Stem Cells-ASCs*)

Erişkin kök hücreleri, erişkin dokulardan türeyen hücrelerdir. Bunlara örnek olarak, plasental dokudan elde edilen insan amniyotik epitel hücreleri ve mezenkimal kök hücreler verilebilir. Bu hücrelerin anti-inflamatuvar özelliklere sahip

oldukları ve hayvanlarda oluşturulan doku hasarı modellerinde iyileşmeyi hızlandırdıkları gözlemlenmiştir. Laboratuvar ortamında (*in vitro*) farklı germ tabakalarına ait dokulara kültüre edildiklerinde belirli ölçüde farklılaşma kapasitesi gösterirler; ancak bu yetenekleri sınırlıdır. Erişkin kök hücrelerin kullanımının savunulmasının başlıca nedeni, bu hücrelerin otolog (kişinin kendisine ait) olmalarıdır. Bu özellik, hem etik tartışmaları ortadan kaldırır hem de immünolojik reddedilme riskini azaltır (Dulak vd., 2015).

İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücreler (*Induced Pluripotent Stem Cells-iPSCs*)

İndüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPSCs), somatik erişkin hücrelerden türetilir. Bu hücreler, genetik yeniden programlama işlemine tabi tutulur ve böylece embriyonik kök hücre benzeri (ESC-like) bir duruma getirilirler. Takahashi ve Yamanaka, 2006 yılında, fare fibroblast hücrelerine dört adet transkripsiyon faktörü genini (*SOX2*, *OCT3/4*, *KLF4* ve *c-MYC*) transdüksiyon yöntemiyle aktararak ilk kez fareden elde edilmiş indüklenmiş pluripotent kök hücreleri (iPSCs) üretmeyi başarmışlardır. Ardından, 2007 yılında, Yamanaka ve çalışma arkadaşları, erişkin insan dermal fibroblast hücrelerini kullanarak, Oct3/4, Klf4, Sox2 ve c-Myc faktörleri aracılığıyla ilk insan kaynaklı iPSCs (hiPSCs) hücrelerini oluşturduklarını bildirmişlerdir (Liu vd., 2020).

Bu hücrelerin, vücut dışında (*in vitro*) insan embriyonik kök hücreleri (ESCs) gibi büyüyebildiği; ayrıca yüzey antijen profilleri, morfolojileri, proliferasyon hızları, epigenetik durumları, pluripotent hücrelere özgü gen ekspresyonları ve telomeraz aktivitelerinin ESC'lerle benzer olduğu gösterilmiştir. Günümüzde iPSCs, ilaç araştırmaları, hastalık modelleme ve rejeneratif tıp alanlarında çok değerli bir biyolojik kaynak olarak kabul edilmektedir (Zakrzewski vd., 2019).

3. KÖK HÜCRE TEMEL FAKTÖRLERİ, NİŞ VE PLASTİSİTE

Bir hücrenin “kök hücre” olarak tanımlanabilmesi için üç temel kriterin karşılanması gerekmektedir.

- Kök hücrelerin henüz belirli bir fonksiyona özgünleşmemiş olması gerekir.
- Bir kök hücre daha uzmanlaşmış bir hücre tipine farklılaşabilmesine rağmen kendisini süresiz olarak yenileyebilme özelliğine sahiptir.
- Uygun koşullar altında belirli bir hücre tipine farklılaşabilme kapasitesine sahiptir (Campbell vd., 2008). Bu durum, klonal belirteç (clonal marker) çalışmalarında açıkça gösterilmiştir (Anderson vd., 2007; Baharvand, 2009).

Normal koşullarda, aşırı stres altında olunmadığında, kök hücreler yavaş döngülüdür; örneğin, kemik iliğinde kök hücrelerin yalnızca yaklaşık %10’u herhangi bir zamanda hücre döngüsü içerisinde. Bu durum, DNA sentezi sırasında meydana gelebilecek replikasyon hatalarına karşı bir koruma mekanizması olarak işlev görür. Ayrıca, bağırsak kök hücrelerinde farklı bir koruyucu mekanizmanın varlığı bildirilmiştir: bazı DNA zincirlerinin ölümsüz diziler hâlinde kaldığı, yani ardışık bölünmeler boyunca aynı DNA şablonlarının birlikte korunduğu ve bu sayede kök hücre genomunda biriken replikasyon hatalarının önlendiği ileri sürülmektedir (Akın-Balı vd., 2019).

3.1. Kök Hücre Nişi

Kök hücrelerin soy belirlenmesini (lineage determination) açıklamak için çeşitli teoriler öne sürülmüştür:

- Ekstrinsik (dışsal) faktörlere dayalı (örneğin büyüme faktörleri, stroma ya da çevresel etkiler yoluyla),

- İntrinsik (içsel) faktörlere dayalı (örneğin nükleer faktörler yoluyla), ya da her ikisinin birlikte etkili olduğu modeller.

Günümüzde özellikle kök hücrenin bulunduğu mikroçevreye, yani “niş”e, büyük önem verilmektedir. Niş, in vivo koşullarda kök hücrenin farklılaşmamış durumda kalmasını destekleyen, doku hücrelerinden ve hücre dışı matriks bileşenlerinden oluşan özel bir mikroortamdır. Hücrenin içinde bulunduğu üç boyutlu çevre, hem kök hücrenin kendini yenileme kapasitesini hem de yavru hücre üretimini düzenler (Junker vd., 2010).

3.2. Kök Hücre Plastisitesi

Hücrelerin farklı hücre tiplerine dönüşebilme yetenekleri plastisite olarak ifade edilmekle birlikte yakın zamana kadar, organa özgü kök hücrelerin soy açısından kısıtlı oldukları düşünülmekteydi. Ancak son dönemde yapılan çalışmalar bu görüşü sorgulamış ve erişkin kök hücrelerin çok daha geniş bir farklılaşma potansiyeline sahip olabileceğini ortaya koymuştur.

Bu konuda yapılan ilk çalışmalardan biri, kemik iliği kökenli hücrelerin hedef dokuya yönelerek kas hücrelerine farklılaşabildiğini göstermiştir (Elshinnawy, 2023).

Diğer araştırmalar, kemik iliği hücrelerinin karaciğer, böbrek, kardiyomiyosit (kalp kası), sinir hücre soyları ve bağırsak epitel hücreleri gibi çok sayıda farklı hücre tipine transdiferansiyasyon (soy değişimi) gösterebildiğini bildirmiştir (Burgess vd., 2014; Katagiri ve Watabe, 2016; Slack, 2021; Mannino vd., 2022).

4. KÖK HÜCRELERİN BİYOTEKNOLOJİDE KULLANIM ALANLARI

4.1. Rejeneratif Tıp

Nörodejeneratif hastalıklar, beyin ve sinir sistemini etkileyen ilerleyici bozukluklar grubunu oluşturmakta olup, günümüzde küresel ölçekte artan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Alzheimer, Parkinson ve Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar, bilişsel işlevlerde, hareket kabiliyetinde ve diğer temel sinirsel yetilerde kademeli bir bozulmaya neden olur; bu durum, hem hastaların hem de yakınlarının yaşam kalitesini ciddi biçimde etkiler. Mevcut tedaviler semptomların bir kısmını hafifletebilse de, hastalığın temel patofizyolojik mekanizmalarına müdahale edememekte ve kesin bir tedavi sunamamaktadır. Ancak, kök hücre araştırmalarının hızla gelişen alanı, bu hastalıkların tedavisi için yeni bir umut ışığı oluşturmaktadır. Kök hücrelerin çok sayıda hücre tipine farklılaşabilme ve kendini yenileyebilme (self-renewal) özellikleri, onları nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde yüksek potansiyele sahip terapötik araçlar hâline getirmektedir. Bu potansiyel uygulamalar genel olarak üç ana başlıkta toplanabilir:

4.1.1. Hücre Replasman Tedavisi

Hasarlı Hücrelerin Yerine Konulması

Nörodejeneratif hastalıklarda, belirli nöron popülasyonları dejenerasyona uğrayarak ölür ve bu durum klinik belirtilere yol açar. Kök hücreler, belirli nöronal alt tipler (örneğin dopaminerjik nöronlar) yönünde farklılaştırılıp, etkilenen beyin bölgelerine transplantasyon yoluyla aktarılabilir. Bu strateji, kaybedilen nöronların yerine geçerek bozulan fonksiyonların yeniden kazanılmasını hedefler.

Kök Hücre Kaynaklı Nöral Progenitörler

Kök hücreler, nöral progenitör hücrelerine farklılaştırılabilir. Bu progenitörler, daha sonra farklı nöronal alt tiplere dönüşebilen öncü hücrelerdir. Bu yaklaşım, hücre replasman tedavisi için daha esnek ve ölçeklenebilir bir çözüm sunar.

4.1.2. Nöroproteksiyon ve immünmodülasyon

Nöronal Hayatta Kalımın Desteklenmesi (Supporting Neuronal Survival)

Kök hücreler, var olan nöronların yaşamını destekleyen ve işlevlerini sürdüren çeşitli biyolojik faktörleri (örneğin nörotrofik faktörler, büyüme faktörleri) salgılayabilirler. Bu faktörler, nöronları hasara karşı koruyabilir, onarımı teşvik edebilir ve hastalığın ilerleyişini yavaşlatabilir.

Bağışıklık Sisteminin Düzenlenmesi (Modulating the Immune System)

Nöroinflamasyon, nörodejeneratif hastalıkların ilerlemesinde kritik bir role sahiptir. Kök hücreler, immün yanıtı düzenleyerek inflamasyonu azaltabilir, böylece nöronları immün kaynaklı hasardan koruyabilir (Lindvall ve Kokaia, 2015).

4.1.3. Hastalık Modellemesi ve İlaç Keşfi

Hasta Kaynaklı Hücre Modelleri

Kök hücreler, nörodejeneratif hastalıklardan etkilenen bireylerden elde edilerek, hastalığa özgü hücresel modellerin oluşturulmasını mümkün kılar. Bu hasta kaynaklı hücre modelleri, hastalığın patolojik durumunu taklit eden in vitro sistemler olarak işlev görür. Bu modeller sayesinde araştırmacılar: Hastalığın moleküler ve hücresel mekanizmalarını, Nöronal dejenerasyon süreçlerini, ve potansiyel terapötik ajanların etkilerini ayrıntılı olarak

inceleyebilirler. Bu yaklaşım, nörodejeneratif hastalıkların etyopatogenezinin anlaşılması ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için güçlü bir araştırma aracıdır.

Yüksek Verimli İlaç Taraması

Kök hücre temelli hastalık modelleri, yüksek verimli ilaç tarama (high-throughput screening) çalışmalarında kullanılabilir. Bu yöntem, potansiyel ilaç adaylarının hızlı ve sistematik bir şekilde değerlendirilmesine olanak tanır; böylece yeni tedavi seçeneklerinin keşif süreci önemli ölçüde hızlandırılır.

Klinik Araştırmalardaki Uygulama Alanları

Kök hücre temelli tedaviler, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde hâlen erken aşamalarda olmakla birlikte, birçok umut vadeden klinik çalışma yürütülmektedir. Bazı dikkat çekici örnekler şunlardır:

Alzheimer hastalığında CAR T-hücre tedavisi: Bu tedavi, beyinde hastalığın ilerlemesine katkıda bulunan zararlı proteinleri ortadan kaldırmayı hedeflemektedir. Klasik kanser tedavilerinde kullanılan CAR T-hücre teknolojisi, sinir sistemine özgü antijenleri hedefleyecek biçimde yeniden tasarlanmaktadır.

Parkinson hastalığında mezenkimal kök hücre (MSC) uygulamaları: Bu yaklaşım, hareket kontrolünde temel rol oynayan dopaminerjik nöronların korunmasını ve nöronal kaybın azaltılmasını amaçlamaktadır.

Omurilik yaralanmalarında kök hücre tedavisi: Bu tedavi, hasarlı omurilik dokusunun rejenerasyonunu teşvik etmeyi ve motor fonksiyonun yeniden kazanılmasını hedeflemektedir (Mirahmadi vd., 2016).

Diyabet tedavisinde kök hücre araştırmalarının rolü: Kök hücre araştırmaları, diyabetin mekanizmalarının anlaşılması, yenilikçi tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve hatta kalıcı çözümlerin bulunması açısından büyük bir potansiyele sahiptir.

Bu kapsamda en önemli uygulamalardan biri, kök hücrelerin insülin üreten beta hücrelerine dönüştürülmesidir. Bu yaklaşım, diyabetin karakteristik özelliği olan işlevini yitirmiş veya hasar görmüş pankreatik beta hücrelerinin yerini almayı ya da onların rejenerasyonunu sağlamayı amaçlamaktadır.

ESC'ler ve iPSC'ler, glikoz düzeylerine duyarlı insülin üretimi yapabilen fonksiyonel beta hücrelerinin oluşturulmasında sürdürülebilir bir kaynak olarak araştırılmaktadır (Rezania vd., 2014; Russ, 2021). Bilim insanları, kök hücrelerin doğal beta hücrelerinin aktivitesini taklit eden, glikoza yanıt veren beta-benzeri hücrelere dönüştürülmesi konusunda önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Bu yöntem, hücre replasman tedavisi açısından büyük bir potansiyel taşımaktadır. Üretilen bu beta hücreleri, diyabetli bireylere nakledilerek, normal insülin salınımının yeniden sağlanması ve kan şekeri düzeylerinin düzenlenmesi hedeflenmektedir. Kök hücreler, diyabetin hastalık modellemesi ve ilaç geliştirme süreçlerinde de önemli bir role sahiptir (Pagliuca vd., 2014). Diyabetli bireylerden elde edilen hastaya-özel iPSCs sayesinde araştırmacılar, hastalığın moleküler ve hücresel mekanizmalarını, genetik varyasyonların etkilerini inceleyebilmekte ve potansiyel tedavi stratejilerini kişiye özgü biçimde test edebilmektedir. Bu hastalık modelleri, yalnızca diyabetin ilerleyişinin anlaşılmasına katkı sağlamamakta, aynı zamanda yeni ilaç ve terapötik adayların etkinlik ve güvenlik testlerinde de önemli bir araştırma platformu sunmaktadır. Kök hücre temelli diyabet tedavilerinin klinik uygulamaya geçmesinde hâlen çeşitli zorluklar bulunmaktadır. Bunlar arasında: Bağışıklık reddi riski, transplante edilen hücrelerin uzun vadeli işlevselliği ve güvenliği, Fonksiyonel beta hücrelerinin büyük ölçekli üretimindeki teknik sınırlılıklar, en önemli engeller olarak öne çıkmaktadır (Vegas vd., 2016; Stendahl, 2019). Bu nedenle güncel araştırmalar, kök hücrelerin etkili, güvenli ve tutarlı bir şekilde tam olgun ve fonksiyonel beta hücrelerine

farklılaşmasını sağlayacak yöntemlerin geliştirilmesine odaklanmaktadır.

4.2. Doku Mühendisliği

Kanser tedavilerinde kullanılan radyoterapi ve kemoterapi gibi yöntemler, normal dokular üzerinde ciddi hasarlara yol açabilmektedir. Bu bağlamda, kök hücreler, hasar görmüş dokuların yenilenmesi ve iyileşme sürecinin hızlandırılması açısından ümit vadeden bir biyoteknolojik yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Örneğin, Hematopoietik kök hücreler (HSCs), kemoterapi sonrasında kemik iliği fonksiyonunun yeniden sağlanmasında, adipoz (yağ) dokudan elde edilen kök hücreler ise mastektomi sonrası meme dokusunun yeniden yapılandırılmasında kullanılabilir. Kök hücre nakli, yüksek doz kemoterapi uygulanan hastalarda kemik iliği fonksiyonlarını desteklemek amacıyla kullanılabilir. Bu yöntem sayesinde, daha yoğun tedavi protokollerinin uygulanması mümkün olurken, komplikasyon riski önemli ölçüde azaltılmaktadır. Kök hücre nakli ayrıca hematopoietik sistemin yeniden yapılandırılmasını sağlar ve bağışıklık sisteminin toparlanma sürecini hızlandırır. Kök hücreler, sınırsız bölünme yeteneğine sahip olmaları ve çok sayıda farklı hücre tipine farklılaşabilme potansiyelleri nedeniyle rejeneratif tıbbın temel taşlarından biridir. Transplantasyon öncesinde bu hücreler, in vitro koşullarda belirli doku veya hücre tiplerine farklılaştırılabilir, ardından nekrotik veya dejeneratif hücrelerin yerini almak üzere hastaya nakledilebilir. Buna ek olarak, kök hücreler; sitokinler, eksozomlar, anti-inflamatuvar moleküller üretme yeteneğine sahiptir. Bu biyolojik faktörler, inflamasyonu azaltarak ve hasarlı bölgenin mikroçevresini iyileştirerek, hücre proliferasyonu ve doku onarımını düzenler (Uyar vd., 2024; Wang vd., 2024).

4.3. Gen Tedavisi ve Genom Düzenleme

Gen tedavisi, genetik materyalin hücrelere aktarılması yoluyla kalıtsal hastalıkların tedavi edilmesini amaçlayan dinamik bir alandır. Bu alan, terapötik uygulamalar açısından büyük bir potansiyele sahiptir. Kök hücreler, kendini yenileme ve farklı hücre tiplerine dönüşebilme yetenekleri sayesinde gen tedavisinin gelişiminde kilit bir rol oynamaktadır (Yilmazer vd., 2013).

4.3.1. Gen Taşıyıcı Hücresel Sistemler (Cellular carriers for gene delivery)

Kök hücreler, terapötik genleri taşıyan biyolojik vektörler olarak kullanılabilir ve bu sayede genetik materyalin hedef dokulara özgü olarak taşınması sağlanabilir.

Mezenkimal kök hücreler (MSCs): MSC'ler, farklı dokulara göç etme (homing) yetenekleri ve immünmodülatör özellikleri sayesinde, otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların gen tedavisinde umut verici taşıyıcılar olarak değerlendirilmektedir.

Hematopoietik kök hücreler (HSCs): Bu kan hücre öncüleri, orak hücre anemisi (sickle cell anemia) ve β -talasemi gibi kan hastalıklarının tedavisinde terapötik genleri taşımak üzere genetik olarak modifiye edilebilirler.

4.3.2. Uzun Süreli Gen Ekspresyonu (Long-term expression)

Kök hücrelerin kendini yenileme ve farklılaşma yetenekleri, terapötik genlerin uzun süreli ekspresyonunu mümkün kılar. Bu durum, tedavi etkinliğinin uzun süre korunmasını sağlar ve tekrarlayan tedavi gereksinimini azaltır.

4.3.3. Gen Düzeltme ve Düzenleme (Gene correction and editing)

Kök hücreler, CRISPR-Cas9 gibi gen düzenleme teknolojileri ile birlikte kullanılabilir. Bu sayede belirli genetik mutasyonlar düzeltilebilir ve kalıtsal hastalıklar için kalıcı tedavi seçenekleri geliştirilebilir (Dettmer-Monaco vd., 2024). Kök hücreler, hastaya özgü genetik hastalık modellerinin oluşturulmasında kullanılabilir. Bu modeller, hastalıkların moleküler nedenlerinin anlaşılmasını sağlar, yeni gen tedavisi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sunar. Ayrıca, bu modeller yüksek verimli ilaç tarama (high-throughput screening) sistemlerinde kullanılarak potansiyel tedavi adaylarının belirlenmesine olanak tanır (Beghini vd., 2024).

4.4. İlaç Geliştirme

4.4.1. Kanser İlaç Testleri

Hastaların kendi kök hücrelerinden tümör modelleri oluşturmak mümkündür. Bu modeller, klasik hayvan deney modellerine göre çok daha gerçekçi ve doğru bir platform sunarak yeni kanser ilaçlarının test edilmesini sağlar. Bu yöntem, ilaçların tümör mikroçevresinde nasıl davrandığını doğrudan insan kökenli hücrelerde inceleme imkânı sunduğundan, araştırmacıların daha etkili ve daha az yan etkiye sahip ilaçları belirlemelerine olanak tanır. Kök hücre tabanlı tümör modelleme ayrıca: ilaç direncinin moleküler mekanizmalarının anlaşılmasına, kombinasyon tedavilerinin etkinliğinin değerlendirilmesine, kanser heterojenitesinin in vitro olarak taklit edilmesine katkı sağlar (Kurbanoglu vd., 2018).

4.4.2. Kişiselleştirilmiş Tıp

Kök hücre teknolojisi, kanser hastalarına özgü tedavi planlarının geliştirilmesi için de önemli bir potansiyele sahiptir. Bireysel tümör örneklerinin genetik profillerinin analiz

edilmesiyle, her hastaya özgü mutasyonel değişiklikler belirlenebilir. Bu veriler doğrultusunda, hastaya en uygun hedefe yönelik tedavi stratejileri (targeted therapies) geliştirilebilir (Piskin vd., 2024). Bu kişiselleştirilmiş yaklaşım, tedavi etkinliğini artırırken, gereksiz toksisiteyi ve yan etkileri azaltmakta, hasta yaşam kalitesini yükseltmektedir (Genta vd., 2022).

4.5. Kanser ve Onkolojik Uygulamalar

Kanser, kontrolsüz hücresel proliferasyonla karakterize, karmaşık ve heterojen bir hastalık grubudur ve uzun yıllardır dünya genelinde önde gelen ölüm nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi gibi konvansiyonel tedavi yöntemlerinde önemli ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, bu yöntemler sıklıkla nüks, metastaz ve sistemik toksisite gibi sorunları tamamen ortadan kaldıramamaktadır. Son yıllarda, kök hücre temelli tedavi yaklaşımları, kanserle mücadelede devrim niteliğinde bir potansiyel sunarak bilim dünyasında büyük ilgi uyandırmıştır. Kök hücreler, kendini yenileme (self-renewal) ve farklılaşma (differentiation) yetenekleri sayesinde, kanser tedavisinde yenilikçi biyoterapötik stratejiler için güçlü bir temel oluşturur (Yilmazer vd., 2023). Doku rejenerasyonu, ilaç geliştirme ve tümör hücrelerini hedefleme, kök hücrelerin kanser tedavisindeki uygulamalarını kapsayan üç ana başlığı oluşturmaktadır. Doku rejenerasyonu ve ilaç geliştirme yukarıda bahsedilmiş olmakla birlikte tümör hücrelerini hedefleme de kendi içinde alt başlıklarla değerlendirilmektedir.

Tümör Hücrelerini Hedefleme:

Doğrudan Sitotoksik Etki

Kök hücreler, genetik mühendislik yöntemleri ile belirli tümör hücrelerini seçici biçimde hedefleyen sitotoksik ajanları üretmek üzere modifiye edilebilir. Bu yaklaşımlardan en dikkat

çekici olanı, Kimerik Antijen Reseptör (Chimeric Antigen Receptor, CAR) T-hücre tedavisidir. Bu yöntemde: Hastadan alınan T-lenfositler, kanser hücrelerine özgü antijenleri tanıyabilen CAR molekülleri ile genetik olarak yeniden programlanır, ardından bu modifiye edilmiş hücreler hastaya yeniden aktarılır. CAR T-hücre tedavisi, özellikle hematolojik malignitelerde (örneğin lösemi ve lenfomalar) olağanüstü terapötik başarılar göstermiştir ve klasik tedavi seçeneklerinin yetersiz kaldığı hastalarda umut verici bir alternatif olarak değerlendirilmektedir.

İmmünmodülatör Etkiler

Kök hücreler, bağışıklık sisteminin tümör hücrelerini tanıma ve yok etme kapasitesini güçlendirmek amacıyla da kullanılabilir. Özellikle mezenkimal kök hücreler (MSCs), tümör büyümesini baskılama, antitümör immün yanıtları uyarma, ve tümör mikroçevresindeki inflamatuvar dengeyi yeniden düzenleme potansiyeliyle ön plana çıkmıştır. Bu özellikleri sayesinde MSC'ler, immün sistem aracılı kanser tedavilerinde hem doğrudan hem de destekleyici bir rol oynayabilir (Wang vd., 2024).

5. SONUÇLAR

Kök hücre araştırmaları, hastalık modellemesi ve ilaç keşfi açısından umut verici olanaklar sunmaktadır. Günümüze kadar kaydedilen ilerlemeler oldukça önemli olmakla birlikte, bu potansiyelin tam anlamıyla gerçekleştirilebilmesi için; güvenlik, fonksiyonel süreklilik ve ölçeklenebilir üretim konularındaki bilimsel engellerin aşılması gerekmektedir. Bu doğrultuda süren araştırmalar, gelecekte kök hücre temelli tedavilerinin klinik uygulamaya geçmesi için güçlü bir temel oluşturmaktadır. Kök hücre temelli yaklaşımlar, kanser tedavilerinin neden olduğu doku hasarlarını onarmada, vücut fonksiyonlarının geri

kazandırılmasında ve tedavi sonrası yaşam kalitesinin artırılmasında büyük bir potansiyele sahiptir. Bu strateji, rejeneratif tıp ve biyoteknolojik terapötik yaklaşımların birleştiği noktada, gelecekteki tedavi süreçlerinde sürdürülebilir tamamlayıcı bir sağlık bileşeni oluşturma potansiyeline sahiptir.

KAYNAKÇA

- Akın-Balı, D.F., Aktas, S.H., Unal, M.A., Kankılıç, T., (2019). Identification of novel Nrf2/Keap1 pathway mutations in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 37(1), 58-75.
- Anderson, S., Kiessling, A., (2007). Human Embryonic Stem Cells. 2nd ed. Sudbury, MA: Jones & Bartlett. 3-6, 86-89, 167-171, 199-200, 204.
- Attia, N., Mashal, M., (2020). Mesenchymal stem cells: the past present and future. *Cell Biol Transl Med.* 11, 107-129.
- Bacakova, L., Zarubova, J., Travnickova, M., Musilkova, J., (2018). Stem cells: their source, potency and use in regenerative therapies with focus on adipose-derived stem cells. *Biotechnol Adv.* 36(4), 1111-1126.
- Baharvand, H., (2009). Embryonic stem cells: establishment, maintenance and differentiation. In: Spanning, J. (Ed.), *Frontiers in Stem Cell Research*. New York: Nora Publishers. 55-60.
- Beghini, D.G., Kasai-Brunswick, T.H., Henriques-Pons, A., (2024). Induced pluripotent stem cells in drug discovery and neurodegenerative disease modelling. *Int J Mol Sci.* 25(4), 2392.
- Burgess, R.J., Agathocleous, M., Morrison, S.J., (2014). Metabolic regulation of stem cell function. *J Intern Med.* 276(1), 12-24.

- Campbell, N., Reece, J., Urry, L., (2008). Biology. 8th ed. San Francisco, CA: Pearson Benjamin Cummings. 415-416.
- Car, B.D., Seelig, D.M., (2022). The hematopoietic system. Schalm's Vet Hematol. 27-36.
- de Kretser, D., (2007). Totipotent, pluripotent or unipotent stem cells: a complex regulatory enigma and fascinating biology. J Law Med. 15(2), 212-218.
- Dettmer-Monaco, V., Weißert, K., Ammann, S., Monaco, G., (2024). Gene editing of hematopoietic stem cells restores T-cell response in familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. J Allergy Clin Immunol. 153(1), 243-255.
- Du, P., Wu, J., (2024). Hallmarks of totipotent and pluripotent stem cell states. Cell Stem Cell.
- Dulak, J., Szade, K., Szade, A., Nowak, W., Józkwicz, A., (2015). Adult stem cells: hopes and hypes of regenerative medicine. Acta Biochim Pol. 62(3), 329-337.
- Elshinnawy, R.S., (2023). Assessment of therapeutic potential effect of autologous bone marrow derived mesenchymal stem cell transplantation in patients with knee osteoarthritis. Benha Med J. 40(3), 674-683.
- Gearhart, J., Pashos, E.E., Prasad, M.K., (2007). Pluripotency redux-advances in stem-cell research. N Engl J Med. 357, 1469-1472.
- Genet, M., Torres-Padilla, M.E., (2020). The molecular and cellular features of 2-cell-like cells: a reference guide. Development. 147(16), dev189688.
- Genta, S., Coburn, B., Cescon, D.W., Spreafico, A., (2022). Patient-derived cancer models: valuable platforms for anticancer drug testing. Front Oncol. 12, 976065.

- HHS, (2025). Stem cell basics. Introduction. Bethesda, MD: National Institutes of Health, U.S. Department of Health and Human Services.
- Junker, J.P., Sommar, P., Skog, M., Johnson, H., Kratz, G., (2010). Adipogenic, chondrogenic and osteogenic differentiation of clonally derived human dermal fibroblasts. *Cells Tissues Organs*. 191, 105-118.
- Katagiri, T., Watabe, T., (2016). Bone morphogenetic proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 8(6), a021899.
- Kolios, G., Moodley, Y., (2013). Introduction to stem cells and regenerative medicine. *Respiration*. 85(1), 3-10.
- Kurbanoglu, S., Unal, M.A., Ozkan, S.A., (2018). Recent developments on electrochemical flow injection in pharmaceuticals and biologically important compounds. *Electrochim Acta*. 287, 135-148.
- Lindvall, O., Kokaia, Z., (2015). Stem cells for the treatment of neurological disorders. *Nature*. 522(7555), 171-179.
- Liu, G., David, B.T., Trawczynski, M., Fessler, R.G., (2020). Advances in pluripotent stem cells: history, mechanisms, technologies, and applications. *Stem Cell Rev Rep*. 16(1), 3-32.
- Mannino, G., Russo, C., Maugeri, G., Musumeci, G., Vicario, N., (2022). Adult stem cell niches for tissue homeostasis. *J Cell Physiol*. 237(1), 239-257.
- Mirahmadi, M., Rezanejadbardaji, H., Irfan-Maqsood, M., (2016). Stem cell therapy for neurodegenerative diseases: strategies for regeneration against degeneration. *Cell Ther Regen Med J*. 1(3).
- Pagliuca, F.W., et al., (2014). Generation of functional human pancreatic beta cells in vitro. *Cell*. 159(2), 428-439.
- Piskin, E., Cetinkaya, A., Eryaman, Z., Karadurmus, L., Unal, M.A., Sezginürk, M.K., Ozkan, S.A., (2024).

- Development of ultra-sensitive and selective molecularly imprinted polymer-based electrochemical sensor for L-lactate detection. *Microchem J.* 204, 111163.
- Rezania, A., Bruin, J.E., Arora, P., Rubin, A., (2014). Reversal of diabetes with insulin-producing cells derived in vitro from human pluripotent stem cells. *Nature biotechnology*, 32(11), 1121-1133.
- Russ, H.A., (2021). Insulin-producing organoids engineered from islet and amniotic epithelial cells to treat diabetes. *Nat Commun.* 12(1), 1-15.
- Slack, J., (2021). *Stem cells: A very short introduction*. Oxford: Oxford Univ Press.
- Stendahl, J.C., (2019). Human islet isolation outcomes from pancreata preserved with HTK or University of Wisconsin solution. *Transplant Direct.* 5(1), e416.
- Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., (2007). Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell.* 131(5), 861-872.
- Uyar, R., Özçelikay-Akyıldız, G., Kaya, S.İ., Nergis, S.B., (2024). Early cancer detection based on exosome biosensors in biological samples. *Sens Actuators B Chem.* 400, 134886.
- Vegas, A.J., et al., (2016). Long-term glycemic control using polymer-encapsulated human stem cell-derived beta cells in immune-competent mice. *Nat Med.* 22(3), 306-311.
- Wang, J., Deng, G., Wang, S., Li, S., Song, P., Lin, K., He, Z., (2024). Enhancing regenerative medicine: the crucial role of stem cell therapy. *Front Neurosci.* 18, 1269577.
- Worku, M.G., (2021). Pluripotent and multipotent stem cells and current therapeutic applications. *Stem Cells Cloning Adv Appl.* 3-7.

- Yilmazer, A., de Lázaro, I., Bussy, C., Kostarelos, K., (2013). In vivo cell reprogramming towards pluripotency by virus-free overexpression of defined factors. PLoS One. 8(1), e54754.
- Yilmazer, A., Eroglu, Z., Gurcan, C., Gazzi, A., Ekim, O., Sundu, B., Metin, O., (2023). Synergized photothermal therapy and magnetic field induced hyperthermia via bismuthene for lung cancer combinatorial treatment. Mater Today Bio. 23, 100825.
- Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M., Rybak, Z., (2019). Stem cells: past, present, and future. Stem Cell Res Ther. 10(1), 68.
- Zhou, B., Lin, W., Long, Y., Yang, Y., Zhang, H., Wu, K., Chu, Q., (2022). Notch signaling pathway: architecture, disease, and therapeutics. Signal Transduct Target Ther. 7(1), 95.
- Zwaka, T.P., Thomson, J.A., (2005). A germ cell origin of embryonic stem cells.

Bölüm 8

**DOKU TEKNOLOJİSİ: TEMEL İLKELER,
BİYOMATERYALLER VE GÜNCEL
UYGULAMALAR**

Rasim HAMUTOĞLU ¹

1. GİRİŞ

Doku mühendisliği, hücreler, iskelet yapıları (scaffold), biyomateryaller ve biyolojik olarak aktif bileşenlerin kontrollü bir araya getirilmesiyle işlevsel dokuların geliştirilmesini amaçlayan multidisipliner bir alandır (Wang ve Yeung, 2017; Sadeghinia vd., 2019; Tang vd., 2021). Temel hedefi, hasar görmüş dokuların fonksiyonlarını onarmak, geliştirmek, iyileştirmek ve tamamen yeniden üretmektir (Khademhosseini ve Langer, 2016; Wang vd., 2022). Bu yaklaşım ilk olarak 1980’lerin sonlarında ABD Ulusal Bilim Vakfı konferansında gündeme gelmiş ve 1991 yılında yayımlanan “Functional Organ Replacement: The New Technology of Tissue Engineering” başlıklı makale ile literatürde yerini almıştır (Vacanti, 1991). Bu alandaki ilk tam anlamıyla doku mühendisliği ürünü 2008 yılında, son evre hava yolu hasarı olan bir hastada başarıyla nakledilen yapay trakea olmuştur (Delaere ve van Raemdonck, 2014; Gonfiotti vd., 2014).

Doku mühendisliği yaklaşımları uygulama şekline göre *ex vivo* ve *in situ* olarak ikiye ayrılır (Ding vd., 2021; Blume vd., 2022). *Ex vivo* yöntemde, donörden izole edilen kök hücrelerin uygun bir biyomateryal iskelet üzerinde kültüre edilmesini, hücresel proliferasyonunu ve farklılaşmasının biyoreaktör

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Sivas Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Histoloji-Embriyoloji, rasimhamutoglu@cumhuriyet.edu.tr, ORCID: 0000-0002-2474-5336.

koşullarında yönlendirilmesini içerir. Bu yöntemde üretilen doku, hasarlı bölgeye implante edilir ve kullanılan scaffold zamanla çözünerek yeni dokunun yerini almasına olanak sağlar (Radisic vd., 2008; Chandika vd., 2020; Fu vd., 2019). Bu yöntem mekanik özellikleri iyi olan scaffold'lar kullanmaya ve farklı biyomateryallerin entegrasyonuna olanak tanır; ancak karmaşık biyoreaktör optimizasyon süreçleri, yüksek maliyet ve donör sahasında morbidite gibi sınırlamalara sahiptir (Li vd., 2015; Dhania vd., 2022; Dong vd., 2022). *In situ* yaklaşımında ise önceden hazırlanmış biyoyumlu scaffold'ların doğrudan hasarlı dokuya yerleştirilmesi ve çevredeki hücrelerin doğal rejeneratif süreçler yoluyla dokuyu yenilemesi esas alınır (Cao vd., 2020; Ding vd., 2021; Sun vd., 2021; Blume vd., 2022; Poudel vd., 2022). Bu yöntem bağışıklık uyumluluğu açısından avantaj sağlasa da hücre farklılaşmasının kontrolündeki sınırlılıklar nedeniyle üretilen dokuların mekanik özellikleri zayıf olabilir.

Kemik dokusu mühendisliği, yaşlanan nüfus, kötü beslenme ve sağlıksız yaşam tarzları gibi faktörler nedeniyle giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Osteoporoz, kemik kırıkları ve çeşitli enfeksiyonlar nedeniyle her yıl yalnızca ABD ve Avrupa'da yarım milyon hasta kemik replasmanı gerektirmektedir ve bu durumun yıllık maliyeti 17 milyar USD olarak tahmin edilmektedir (Sallent vd., 2020). Büyük kemik defektlerinin tedavisinde altın standart, otogreft ve allogreft ile metalik implantlardır; ancak otogreftler sınırlı bulunabilirlik ve ikinci cerrahi sahadan kaynaklanan morbidite riski taşıırken, allogreftlerde hastalık bulaşma riski mevcuttur (Wang ve Yeung, 2017; Sadeghinia vd., 2019; Tang vd., 2021). Bu sınırlamaları aşmak için geliştirilen mühendislik kemik replasmanları, hücrelerin büyümesini destekleyen ve geçici olarak ekstraselüler matriks (ECM) rolü oynayan scaffold'lar şeklinde tasarlanmaktadır (Koons vd., 2020; Sahebalzamani vd., 2022). Scaffold'un mekanik dayanımı kemik dokusuna yakın olmalı,

gözenek yapısı ise dokunun periferinden iç kısmına doğru büyümesini destekleyecek şekilde tasarlanmalıdır (Park vd., 2010).

Scaffoldların bozunma kinetiği, kemik ve kıkırdak dokusu yenilenmesinde kritik bir faktördür. Çok hızlı bozunma gözenekli yapının çökmesine ve doku nekrozuna yol açarken, çok yavaş bozunma fibrosis kapsüllerine ve doku entegrasyonunun engellenmesine sebep olabilir (Zhang vd., 2014; Shi vd., 2020). Bozunma hızı, kullanılan malzeme kompozisyonu, çevresel yükler, üretim yöntemi, yapısal ve yüzey özellikleri gibi faktörlerle ayarlanabilir (Sharma vd., 2017).

Doku mühendisliğinin alt alanlarından biri olan eklem kıkırdak mühendisliği, klinik uygulamalara en erken girmesi beklenen alanlardan biri olmasına rağmen hâlâ önemli bilimsel ve düzenleyici engellerle karşı karşıyadır. Kıkırdak dokusunun avasküler yapısı, düşük hücre yoğunluğu ve kendini yenileme kapasitesinin sınırlı oluşu, bu dokunun *in vitro* koşullarda taklit edilmesini güçleştirmektedir (Huey vd., 2012; Muthu vd., 2023). Diz, kalça ve çene eklemleri gibi yük taşıyan eklemlerde, aşırı mekanik stresler ECM'yi bozarak inflamatuvar yanıtı tetikleyebilir (Matthews vd., 1977). Artroplasti ve otolog kondrosit implantasyonu gibi tedaviler uzun süredir kullanılmasına rağmen, bu yöntemler sınırlı mekanik dayanım, iki aşamalı cerrahi ve donör sahasından kaynaklı morbidite sorunları taşır (Anderson vd., 2022). Bu nedenle yeni kıkırdak doku mühendisliği yaklaşımları, hem *ex vivo* hem de *in situ* yöntemleri, hücre kaynakları, scaffold tasarımları ve biyolojik uyarıcıların optimizasyonunu içerir (Gaharwar vd., 2020; Zladravský vd., 2021; Adel vd., 2022; Cruz vd., 2023).

Kıkırdak dokusundaki travmatik veya dejeneratif hasarlar, osteoartrit (OA) ve romatoid artrit (RA) gibi yaygın eklem hastalıklarının gelişimine zemin hazırlar. Dünya genelinde

yaklaşık 600 milyon kişiyi etkileyen bu hastalıklar, bireysel yaşam kalitesinin düşmesine ve ciddi ekonomik kayıplara yol açmaktadır (Almutairi vd., 2021; Long vd., 2022). Özellikle OA'nın tedavisinde doku mühendisliği tabanlı yaklaşımlar, mevcut cerrahi yöntemlere göre daha kalıcı ve biyolojik olarak uyumlu alternatifler sunma potansiyeli taşımaktadır. Ancak bu yenilikçi ürünlerin klinik uygulamaya geçebilmesi için bilimsel gelişmelerin yanı sıra, küresel ölçekte düzenleyici standartların uyumlaştırılması ve üretim-fonlama süreçlerinin optimize edilmesi gerekmektedir.

Son yıllarda, hücre temelli tedaviler, biyolojik olarak aktif uyaranlar, doğal ve sentetik biyomateryallerin kombinasyonları ile üç boyutlu (3B) ve hatta dört boyutlu (4B) biyoyazıcı teknolojilerinde kaydedilen ilerlemeler, doku mühendisliğini yeni bir boyuta taşımıştır. Bu gelişmeler yalnızca kırık dokuların rejenerasyonunda değil, kalp, sinir ve akciğer gibi rejenerasyon kapasitesi sınırlı dokuların onarımında da umut vadetmektedir (Bullock vd., 2019). COVID-19 pandemisi sırasında geliştirilen biyomateryal tabanlı çözümler de, doku mühendisliğinin acil klinik ihtiyaçlara cevap verebilecek esnekliğe sahip olduğunu bir kez daha göstermiştir.

Bu bölümde, son yıllarda kemik ve kırık dokuların doku mühendisliği alanında kaydedilen gelişmeleri; kullanılan hücre kaynaklarını, biyomateryal sistemlerini, biyolojik uyaranları ve üretim stratejilerini bütüncül bir yaklaşımla ele almayı amaçlamaktadır. Ayrıca mevcut tedavi ürünlerinin sınırlılıklarını tartışarak gelecekteki klinik uygulamalara yön verebilecek yenilikçi yaklaşımlara odaklanmaktadır.

2. DOĞAL BİYOMATERYALLERİN DOKU MÜHENDİSLİĞİNDE KULLANIMI

Doğal biyomateryaller, biyoyumlulukları, biyobozunabilirlikleri, düşük toksisiteleri ve hücrel etkileşimleri teşvik eden özellikleri nedeniyle sentetik malzemelere kıyasla doku mühendisliğinde önemli bir rol oynamaktadır. Chitosan, jelatin, kollagen, selüloz ve alginat gibi materyaller, hem biyolojik hem de mekanik olarak doku mühendisliği uygulamalarına uygun özellikler sunar. Ayrıca bitki kaynaklı biyomateryaller, etik ve çevresel kaygılar, maliyet ve üretim süreçleri açısından hayvansal kaynaklı ürünlere göre avantaj sağlar.

2.1. Alginatlar

Alginatlar, kahverengi alglerden elde edilen doğal polisakkaritlerdir ve β -1,4 bağlı D-mannuronik asit (M) ve L-guluronik asit (G) birimlerinden oluşur. Bu birimlerin oranı alginatın fiziksel özelliklerini doğrudan etkiler. Yüksek M içeriği, alginatların yapışkanlığını artırırken immün yanıt oluşturma riskini yükseltebilir; buna karşın G birimlerinin yüksek oranı, kalsiyum iyonları ile etkileşerek “egg-box” konformasyonunda çapraz bağlı hidrojel yapılarının oluşmasını sağlar. Bu mekanizma, alginatları yara iyileştirme ve doku mühendisliği uygulamaları için ideal bir biyomateriyal hâline getirir (Davidovich-Pinhas ve Bianco-Peled, 2011; Krausz vd., 2015; Mahmoud vd., 2018). Kalsiyum iyonları, her iki G bloğu ile etkileşime girerek çapraz bağlı bir ağ yapısı oluşturur. Bu yapı, su tutma kapasitesi yüksek, elastik ve biyoyumlu bir hidrojel sağlar. Hidrojel, doku mühendisliği uygulamalarında hücrelerin yerleşimi, proliferasyonu ve ECM sentezi için uygun bir mikroçevre oluşturur. Alginatın bu özelliği, hem kırıkta hem de kemik dokusu mühendisliği çalışmalarında kritik bir avantajdır.

2.1.1. *In vitro* Çalışmalar

Alginat bazlı hidrojel, nemli bir ortam sağlayarak bakteriyel enfeksiyon riskini azaltır ve granülasyon dokusu ile re-epitelizasyonu destekler (Aderibigbe ve Buyana, 2018). Ma vd. (2022) tarafından geliştirilen Ce^{3+} ile çapraz bağlı alginat-karboksimetil kitosan küreleri, hem *Staphylococcus aureus* hem de *Escherichia coli* üzerinde antibakteriyel etki göstermiş ve 10 gün içinde tam yara iyileşmesini sağlamıştır.

Başka bir çalışmada alginat bazlı iskeletler, biyolojik olarak aktif seramikler veya ilaçlarla kombine edilerek kemik rejenerasyonunu desteklemek için kullanılmıştır. Örneğin, 3D baskı teknikleri kullanılarak üretilen alginat-hidroksiapatit aerogel iskeletler, BALB/c3T3 fare fibroblast hücrelerinde 48 saat sonunda neredeyse %100 hücre canlılığı göstererek kemik doku uygulamaları için non-sitotoksik olduğunu kanıtlamıştır (Iglesias-Mejuto ve García-González, 2021). Bu sonuçlar, alginat bazlı iskeletlerin kemik ve kıkırdak dokusu mühendisliği için güvenli ve fonksiyonel bir platform olduğunu göstermektedir.

Alginat hidrojel, kıkırdak dokusunda da kullanılabilir çünkü nemli bir ortam sağlayarak hücrelerin ECM üretimini destekler. Alginatın biyouyumluluğu, hidrojel oluşturabilme kabiliyeti ve hücre veya biyolojik aktif molekülleri kapsülleme yeteneği, mezenkimal kök hücreler (MSC) veya kondrositler için uygun bir ortam sunar ve kondrogenik farklılaşmayı destekleyebilir (Thorp vd., 2020).

2.1.2. *In Vivo* Çalışmalar

Eldeeb vd. (2022a), köpeklerde yapılan deneylerde pitavastatin yüklü nanovesiküller içeren 3B nanokompozit alginat hidrojel geliştirmiştir. Alginat hidrojel içeriğine pitavastatin nanovesikülleri entegre edilerek kontrollü ilaç salımı, yüksek su absorpsiyonu ve *in vivo* yara iyileşmesini hızlandırmış, bu da osteogenik ortamlar için potansiyel göstermiştir. Karşılaştırmalı

olarak, yalnızca alginat veya serbest ilaç içeren gruplarda iyileşme daha yavaş ve eksik olmuştur.

2.2. Selüloz ve Nanocellulose

Selüloz, β -D-glukoz birimlerinden oluşan lineer bir polisakkarittir ve bitki hücre duvarının temel yapısal bileşeni olup bakteriyel ve alg kaynaklarından da elde edilebilir (Klemm vd., 2009). Lineer yapısı, yüksek mekanik dayanımı, biyobozunabilirliği ve çok yönlülüğü sayesinde doku mühendisliğinde iskelet olarak kullanıma uygundur (Gupta vd., 2019). Nanoselüloz formları (nanokristalin, nanofibrilli, bakteriyel) yüksek su tutma kapasitesi, gözeneklilik ve mekanik destek sağlar (Luo vd., 2019; Kamel vd., 2020a).

2.2.1. Kemik Doku Mühendisliği

Gluconacetobacter xylinus kaynaklı bakteriyel nanoselüloz, vaskülarizasyonu artırarak kemik rejenerasyonuna yardımcı olan yapay adipöz doku konstrüksiyonlarında kullanılmıştır. Yüksek gözenekliliği ve ECM benzeri su tutma kapasitesi, osteogenez için büyüme faktörleri veya biyolojik aktif bileşiklerle kombine edildiğinde destekleyici bir ortam sunar (Volz vd., 2019). Nanofibrilli selüloz ve siklodextrin karışımı ile hazırlanan 3D iskeletler kontrollü ilaç salımı sağlamış ve osteoblastik hücre yapışmasını ve çoğalmasını desteklemiştir (El-Mahrouk vd., 2009; Kamel vd., 2020b). Bu bulgular, nanocellulose'un hem ilaç taşıyıcı hem de doku destekleyici olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

2.2.2. Kıkırdak Doku Mühendisliği

Selüloz bazlı iskeletler kondrojenik farklılaşmayı da destekleyebilir. Selüloz-chitosan hibrit 3D gözenekli iskeletler, 50-200 μ m gözenek boyutu, kontrollü bozulma ve L929 fibroblast hücreleri ile gelişmiş yapışma göstermiştir, bu da kıkırdak doku mühendisliği için uygun olduğunu göstermektedir

(Mahendiran vd., 2021). Bakteriyel selüloz tabanlı hidrojel, kırıkta benzeri viskoelastik özellikler sunarak MSC'lerin kondrojenik farklılaşmasını destekler (Hospodiuk-Karwowski vd., 2022).

2.2.3. 3D Baskı ve Bioinkler

Pozitif ve negatif yüklü selülozların kombinasyonu ile geliştirilen bioinkler, 3D baskı uygulamaları için uygun viskoelastik özellikler sunar ve >80% hücre canlılığı sağlar (Hospodiuk-Karwowski vd., 2022).

2.3. Zein

Zein, mısırdan elde edilen ve 22-27 kDa molekül ağırlığında olan hidrofobik bir bitki proteindir. Biyobozunur, biyouyumlu, membran oluşturabilen ve antioksidan özellikleri sayesinde hem kemik hem de kırıkta doku mühendisliğinde kullanılabilir (Elzoghby vd., 2015; Ghorbani vd., 2020; Ye vd., 2022).

2.3.1. Kemik Doku Mühendisliği

Zein bazlı iskeletler, osteoindüktif ajanlar, antibiyotikler ve biyolojik aktif camlarla kombine edilerek kemik rejenerasyonunu desteklemiştir. Örneğin, pitavastatin ve tedizolid yüklenmiş in situ oluşturulan implantlar, titanyum katkılı bioaktif cam ve gözenek oluşturucu ajanlarla birlikte kontrollü ilaç salımı sağlamış ve in vivo çalışmalarda belirgin osteojenik etki göstermiştir (Rodríguez-Arco vd., 2019; Eldeeb vd., 2022b). Zein nanofiberleri ve bakır katkılı bioaktif cam kombinasyonu, osteosarkom hücrelerinde çoğalmayı artırmış ve antibakteriyel aktivite göstermiştir (Mariotti vd., 2020).

2.3.2. Kırıkta Doku Mühendisliği

Kırıkta için zein, nanofiber ve kompozit filmler şeklinde kullanılmış, hücre yapışmasını, ECM oluşumunu ve antibakteriyel korumayı artırmıştır. Zein/PCL/chitosan veya Aloe

vera ve ZnO nanopartikülleri içeren nanofiberler, fibroblastların tutunmasını desteklemiş, kontrollü ZnO salımı sağlamış ve antibakteriyel etkiler göstermiştir (Ghorbani vd., 2020). Ayrıca Manuka balı içeren zein kompozit filmler, gözeneklilik ve antibakteriyel aktivite göstermiştir ve kıkırdak onarımı için umut vadeden bir uygulama alanı sunar (Arango-Ospina vd., 2021).

3. DOKU MÜHENDİSLİĞİ İÇİN GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Doku mühendisliği, hasar görmüş dokuların ve organların fonksiyonlarını yeniden kazandırmayı, onarmayı ve iyileştirmeyi amaçlayan devrim niteliğinde bir yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır. Kıkırdak, kemik ve yumuşak dokular gibi çeşitli doku tiplerinde, hücreler, iskelet yapılar, biyomalzemeler ve biyolojik aktif moleküllerin bir kombinasyonu, doğal dokuların yapısal ve fonksiyonel özelliklerini yakından taklit eden yapılar geliştirilmesini mümkün kılmıştır. 1980'lerin sonlarından itibaren başlayan çalışmalar ve 2008'de gerçekleştirilen doku mühendisliği ile yapılmış trakea nakli gibi klinik uygulamalar, alanın temel araştırmalardan translasyonel uygulamalara doğru hızlı bir ilerleme kaydettiğini göstermektedir.

3.1. Biyomalzemelerdeki Gelişmeler

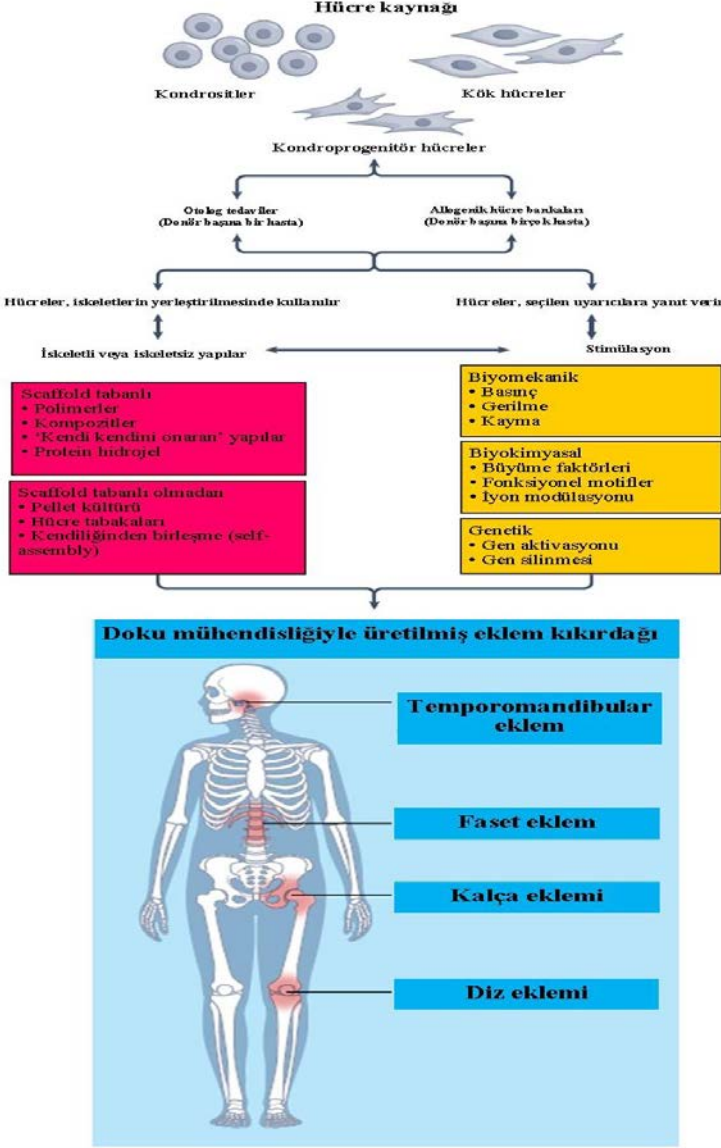
Doku mühendisliğinde en önemli ilerlemelerden biri biyomalzemelerin geliştirilmesi ve optimize edilmesidir. Kollagen, jelatin, selüloz, alginat ve zein gibi doğal polimerler, biyouyumlulukları, biyobozunabilirlikleri ve minimal immün reaksiyon potansiyelleri nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. PLGA, PCL ve poliüretan gibi sentetik polimerler ise mekanik özelliklerin ayarlanabilmesi ve yapısal esneklik sağlaması açısından avantajlıdır. Son yıllarda özellikle bitkisel kaynaklı biyomalzemelerin kullanımı, hayvansal kaynaklı materyallere kıyasla etik sorunları azaltmakta, daha düşük maliyet ve daha

kolay üretim avantajı sunmaktadır. Ayrıca silika, titanyum ve niobyum pentoksit gibi biyolojik aktif dolgu maddelerinin kullanımı, iskelet yapılarının mekanik dayanıklılığını artırmakta, hücre yapışmasını desteklemekte ve doku rejenerasyonunu teşvik etmektedir. 3D ve 4D baskı gibi modern üretim teknikleri, porozite, mimari ve bozunma hızı gibi parametreler üzerinde hassas kontrol sağlayarak hasta özelinde tasarımların yapılmasına olanak tanımaktadır.

3.2. Kıkırdak Doku Mühendisliğinde Hücre Kaynakları

Kıkırdak doku mühendisliği, farklı hücre kaynaklarının kullanımında önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Otolog kondrositler yaygın olarak kullanılmasına rağmen, mezenkimal stromal hücreler (MSCs), kondroprogenitor hücreler ve gençleştirilmiş kondrositler gibi allojenik hücreler, ölçeklenebilir ve erişilebilir alternatifler sunmaktadır (Arzi vd., 2015). Bu hücreler, donör alan morbiditesini azaltmakta ve biyolojik varyasyonu minimize ederek tedavi tutarlılığını artırmaktadır. Özellikle gençleştirilmiş kondrositler sayesinde küçük bir biyopsiden milyonlarca hasta için tedavi materyali elde edilebilmektedir. Mekanik, biyokimyasal ve genetik uyarı yöntemleri ise yeni oluşturulan kıkırdak dokuların mekanik dayanıklılığını, ECM birikimini ve hipertrofi kontrolünü geliştirmektedir. Ancak, kıkırdak terapilerinin diz dışı eklemler ve iltihaplı artrit ortamlarına taşınması hâlen büyük bir zorluktur ve immünomodülatuar stratejiler ve biyomimetik yapılar gerektirmektedir (Vapniarsky vd., 2018). In vitro benchtop araştırmalar ve küçük hayvan modellerinde (fare ve sıçanlarda subkutan implantasyon, sıçan ve tavşanlarda ortotopik implantasyon) yapılan çalışmalar, kıkırdak doku mühendisliğinde hücre kaynakları, hücresel uyarım, scaffold tasarımı ve scaffoldsuz yaklaşımlar alanlarında önemli ilerlemeler sağlamıştır (Şekil 1) (Tablo 1).

Şekil 1. Eklem kıkırdağı doku mühendisliği stratejileri



Kaynak: (Nordberg vd., 2024)

Tablo 1. Kıkırdak doku mühendisliğinde seçilmiş in vitro ve küçük hayvan çalışmaları

Mühendislik yöntemi	Sonuçlar	Yıl, Ülke
Farklı hücre kaynaklarına örnek olarak seçilmiş çalışma		
Geçirilmiş ve gençleştirilmiş insan eklem kondrositlerinden yapılan iskeletsiz, kendi kendine bir araya gelen neokıkırdak yapıları	Genişletilmiş kondrositlerin kondrojenik fenotipi, agregat kültürü ile geri kazanıldı. Neokıkırdak, geçiş sayısı 11'e kadar olan kondrositlerden oluşturuldu ve genişleme faktörü 12,6 milyon oldu.	2021, ABD (Kwon vd., 2021)
Stimülasyon örnekleri olarak seçilmiş çalışma		
CRISPR aktivasyonu ile modifiye edilmiş yağ dokusundan elde edilen kök hücrelerin iskeletsiz pelet kültürleri	Tip II kollajen için yapılan immünohistokimya, CRISPR aktivasyonu uygulanan grupta daha yoğun boyanma gösterdi.	2020, ABD (Farhang vd., 2020)
İskele kullanımına örnek olarak seçilmiş çalışma		
Kemik iliğinden elde edilen kök hücrelerle tohumlanmış, peptid ile fonksiyonelleştirilmiş ekstraselüler matris parçacıkları içeren jelatin metakrilat	Bir tavşan kıkırdak defekti modelinde, peptid ile fonksiyonelleştirilmiş iskelet, boş kontrol gruplarına kıyasla ICRS makroskobik skorlarını 3. ayda 2,2 kat, 6. ayda 1,9 kat artırdı.	2022, Çin (Huang vd., 2022)
İskelet olmadan yapı örnekleri olarak seçilmiş çalışma		
İskelet olmadan kaburga kondrositlerinden yapılan, kendi kendine bir araya gelen neokıkırdak yapıları	Kendi kendine bir araya gelen neokıkırdakın tüm proteomu kantitatif olarak belirlendi	2022, ABD (Bielajew vd., 2022)

Kaynak: (Nordberg vd., 2024)

3.3. Kemik Doku Mühendisliğinde Kompozit İskeletler

Kemik doku mühendisliğinde, doğal kemiğin hiyerarşik yapısını taklit eden kompozit iskeletler öne çıkmaktadır. Kollagen, PLA, PLGA ve PCL gibi polimerler ile hidroksiapatit gibi seramiklerin birleştirilmesi, osteokondüktif ve osteoindüktif özellikler sağlamaktadır. Bununla birlikte, iskeletlerin bozunma hızını, yeni doku oluşum hızı ile uyumlu hâle getirmek hâlen kritik bir sorundur. Kimyasal kompozisyon, porozite, yüzey alanı, pH, mekanik yük ve enzimatik aktivite bozunma sürecini

belirlemektedir. Katmanlı üretim ve biyomimetik tasarımlar, iskelet mimarisinin hassas kontrolünü ve bozunma kinetiklerinin ayarlanmasını mümkün kılmakta, böylece hücrelerin göçü, proliferasyonu ve farklılaşması desteklenmektedir. Nanomalzemeler ve biyolojik aktif moleküllerin entegrasyonu ise mekanik dayanıklılık ve osteogenik potansiyeli daha da artırmaktadır.

3.4. Kök Hücre ve Modern Yaklaşımlar

Kök hücreler, doku mühendisliğinde temel bir araç olmaya devam etmektedir. İndüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPSCs), MSC'ler ve diğer progenitör hücreler, çeşitli doku tiplerine farklılaşabilme kapasiteleri ile hasar gören dokular için yenilenebilir bir kaynak sunmaktadır. Bu hücresel tedaviler, sofistike iskelet tasarımları, biyokimyasal sinyaller ve mekanik kondisyonlama ile birleştirildiğinde fonksiyonel ve klinik uygulanabilir yapılar oluşturulabilmektedir. Ayrıca CRISPR temelli gen modifikasyonları, 4D baskı ile dinamik iskeletler ve immünomodülatör biyomalzemeler, inflamasyonu azaltmak, dokuların bütünleşmesini artırmak ve kişiselleştirilmiş rejeneratif tedaviler sağlamak için gelecek vaat eden araçlardır.

3.5. Klinik Uygulamalar ve Gelecek Zorlukları

Buna rağmen, klinik uygulamalara geçiş hâlen sınırlıdır. Regülasyon süreçleri, üretim tekrarlanabilirliği, *in vivo* bozunma ve mekanik performansın tam olarak anlaşılmaması, önemli engeller olarak öne çıkmaktadır. Gelecek çalışmalarda, üretim protokollerinin standardize edilmesi, iskeletlerin vaskülarizasyonunun iyileştirilmesi ve karmaşık fizyolojik ortamları taklit eden kapsamlı preklinik modellerin geliştirilmesi gerekmektedir. Ayrıca, hastaya özgü scaffold kompozisyonu, hücre kaynağı ve biyomekanik uyarıların optimize edilmesi, bir sonraki nesil doku mühendisliği terapilerini tanımlayacaktır.

4. SONUÇLAR VE GENEL DEĞERLENDİRME

Sonuç olarak doku mühendisliği alanı, biyomalzemeler, iskelet tasarımları, kök hücre teknolojileri ve biyoprinting alanındaki yeniliklerin birleştiği kritik bir döneme girmiştir. Güvenlik, etkinlik ve ölçeklenebilirlik gibi sorunlar devam etse de, disiplinlerarası stratejilerin entegrasyonu ve ileri üretim teknikleri, laboratuvar buluşlarını klinik uygulamalara taşıma potansiyelini artırmaktadır. Önümüzdeki on yıl, kompleks doku hasarlarını onaran, hasta sonuçlarını iyileştiren ve rejeneratif tıpta standartları yeniden tanımlayan terapilerin klinik kullanımına geçişini görmemizi sağlayacaktır.

Ek olarak, kişiye özel tedavi yaklaşımları ve hasta verisine dayalı biyoprinting stratejileri, doku mühendisliğinin klinik uygulanabilirliğini önemli ölçüde artırma potansiyeline sahiptir. Çok hücreli sistemlerin, biyomekanik uyarıların ve immünomodülatör bileşenlerin entegrasyonu, hem kıkırdak hem de kemik dokularında daha fonksiyonel ve uzun ömürlü yapılar oluşturmayı mümkün kılacaktır. Bu yaklaşım, yalnızca hasarlı dokuların onarımını hızlandırmakla kalmayacak, aynı zamanda komplikasyon risklerini azaltarak, kişiselleştirilmiş rejeneratif tedavilerin standart bir klinik uygulama haline gelmesine katkı sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Adel, I.M., ElMeligy, M.F., Elkasabgy, N.A., (2022). Conventional and recent trends of scaffolds fabrication: a superior mode for tissue engineering. *Pharmaceutics* 14, 1-12.
- Aderibigbe, B.A., Buyana, B., (2018). Alginate in wound dressings. *Pharmaceutics* 10, 1-15.

- Almutairi, K., Nossent, J., Preen, D., Keen, H., (2021). The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. *Rheumatol. Int.* 41, 863-877.
- Anderson, D.E., Gridley, A., Crawford, D.C., (2022). Next generation cartilage repair and the pre-arthroplasty patient. *Oper. Tech. Sports Med.* 30, 150956.
- Arango-Ospina, M., Lasch, K., Weidinger, J., (2021). Manuka honey and zein coatings impart bioactive glass bone tissue scaffolds antibacterial properties and superior mechanical properties. *Front. Mater.* 7, 1-12.
- Arzi, B., DuRaine, G.D., Lee, C.A., Huey, D.J., Borjesson, D.L., Murphy, B.G., (2015). Cartilage immunoprivilege depends on donor source and lesion location. *Acta Biomater.* 23, 72-81.
- Bielajew, B.J., Donahue, R.P., Lamkin, E.K., Hu, J.C., (2022). Proteomic, mechanical, and biochemical development of tissue-engineered neocartilage. *Biomater. Res.* 26(1), 34.
- Blume, C., Kraus, X., Heene, S., Loewner, S., Stanislawski, N., (2022). Vascular implants-new aspects for in situ tissue engineering. *Eng. Life Sci.* 22(3-4), 344-360.
- Bullock, J., Rizvi, S.A., Saleh, A.M., Ahmed, S.S., (2019). Rheumatoid arthritis: a brief overview of the treatment. *Med. Princ. Pract.* 27, 501-507.
- Cao, S., Zhao, Y., Hu, Y., Zou, L., Chen, J., (2020). New perspectives: In situ tissue engineering for bone repair scaffold. *Compos. Part B Eng.* 202, 108445.
- Chandika, P., Heo, S.Y., Kim, T.H., Oh, G.W., (2020). Recent advances in biological macromolecule based tissue-engineered composite scaffolds for cardiac tissue regeneration applications. *Int. J. Biol. Macromol.* 164, 2329-2357.

- Cruz, M.A., Gonzalez, Y., Vélez Toro, J.A., (2023). Micronutrient optimization for tissue engineered articular cartilage production of type II collagen. *Front. Bioeng. Biotechnol.* 11, 1179332.
- Davidovich-Pinhas, M., Bianco-Peled, H., (2011). Alginate-PEGAc: a new mucoadhesive polymer. *Acta Biomater.* 7, 625-633.
- Delaere, P.R., van Raemdonck, D., (2014). The trachea: the first tissue-engineered organ? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 147, 1128-1132.
- Dhanias, S., Bernela, M., Rani, R., Parsad, M., (2022). Scaffolds the backbone of tissue engineering: advancements in use of polyhydroxyalkanoates (PHA). *Int. J. Biol. Macromol.* 208, 243-259.
- Ding, T., Kang, W., Li, J., Yu, L., Ge, S., (2021). An in situ tissue engineering scaffold with growth factors combining angiogenesis and osteoimmunomodulatory functions for advanced periodontal bone regeneration. *J. Nanobiotechnol.* 19, 1-16.
- Dong, Q., Wu, D., Li, M., Dong, W., (2022). Polysaccharides, as biological macromolecule-based scaffolding biomaterials in cornea tissue engineering: a review. *Tissue Cell.* 76, 101782.
- Eldeeb, A.E., Salah, S., Amer, M.S., Elkasabgy, N.A., (2022a). 3D nanocomposite alginate hydrogel loaded with pitavastatin nanovesicles as a functional wound dressing with controlled drug release; preparation, in-vitro and in-vivo evaluation. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 71, 103292.
- Eldeeb, A.E., Salah, S., Mabrouk, M., Amer, M.S., (2022b). Dual-drug delivery via zein in situ forming implants augmented with titanium-doped bioactive glass for bone

- regeneration: Preparation, in vitro characterization, and in vivo evaluation. *Pharmaceutics*. 14(2), 274.
- El-Mahrouk, G., Aboul-Einien, M., Adel, N., (2009). Formulation and evaluation of meloxicam orally dispersible capsules. *Asian J. Pharm. Sci.* 4, 8-22.
- Elzoghby, A.O., Elgohary, M.M., Kamel, N.M., (2015). Chapter six–Implications of protein- and peptide-based nanoparticles as potential vehicles for anticancer drugs. In: Donev, R., editor. *Protein and Peptide Nanoparticles for Drug Delivery*. Academic Press, p. 169-221.
- Farhang, N., Davis, B., Weston, J., Ginley-Hidinger, M., (2020). Synergistic CRISPRa-regulated chondrogenic extracellular matrix deposition without exogenous growth factors. *Tissue Eng. Part A*. 26(21-22), 1169-1179.
- Fu, L., Li, P., Li, H., Gao, C., Yang, Z., Zhao, T., (2021). The application of bioreactors for cartilage tissue engineering: advances, limitations, and future perspectives. *Stem Cells Int*. 2021, 6621806.
- Gaharwar, A.K., Singh, I., Khademhosseini, A., (2020). Engineered biomaterials for in situ tissue regeneration. *Nat. Rev. Mater.* 5, 686-705.
- Ghorbani, M., Nezhad-Mokhtari, P., Ramazani, S., (2020). Aloe vera-loaded nanofibrous scaffold based on zein/polycaprolactone/collagen for wound healing. *Int. J. Biol. Macromol.* 153, 921-930.
- Gonfiotti, A., Jaus, M.O., Barale, D., Baiguera, S., Comin, C., (2014). The first tissue-engineered airway transplantation: 5-year follow-up results. *Lancet* 383, 238-244.
- Gupta, P.K., Raghunath, S.S., Prasanna, D.V., Venkat, P., (2019). An update on overview of cellulose, its structure and applications. In: Pascual, A.R., Martín, M.E.E., editors. *Cellulose*. 59.

- Hospodiuk-Karwowski, M., Bokhari, S.M.Q., Chi, K., (2022). Dual-charge bacterial cellulose as a potential 3D printable material for soft tissue engineering. *Compos. Part B Eng.* 231, 109598.
- Huang, B., Li, P., Chen, M., Peng, L., Luo, X., (2022). Hydrogel composite scaffolds achieve recruitment and chondrogenesis in cartilage tissue engineering applications. *J. Nanobiotechnol.* 20(1), 25.
- Huey, D.J., Hu, J.C., Athanasiou, K.A., (2012). Unlike bone, cartilage regeneration remains elusive. *Science* 338, 917-921.
- Iglesias-Mejuto, A., García-González, C.A., (2021). 3D-printed alginate-hydroxyapatite aerogel scaffolds for bone tissue engineering. *Mater. Sci. Eng. C* 131, 112525.
- Kamel, R., El-Wakil, N.A., Abdelkhalek, A.F.A., (2020b). Nanofibrillated cellulose/cyclodextrin based 3D scaffolds loaded with raloxifene hydrochloride for bone regeneration. *Int. J. Biol. Macromol.* 156, 704-716.
- Kamel, R., El-Wakil, N.A., Dufresne, A., Elkasabgy, N.A., (2020a). Nanocellulose: from an agricultural waste to a valuable pharmaceutical ingredient. *Int. J. Biol. Macromol.* 163, 1579-1590.
- Khademhosseini, A., Langer, R., (2016). A decade of progress in tissue engineering. *Nat. Protoc.* 11, 1775-1781.
- Klemm, D.O., Schumann, D., Kramer, F., (2009). Nanocellulose materials-different cellulose, different functionality. *Macromol. Symp.* 280, 60-71.
- Koons, G.L., Diba, M., Mikos, A.G., (2020). Materials design for bone-tissue engineering. *Nat. Rev. Mater.* 5, 584-603.
- Krausz, A.E., Adler, B.L., Cabral, V., Navati, M., Doerner, J., Charafeddine, R.A., (2015). Curcumin-encapsulated nanoparticles as innovative antimicrobial and wound

- healing agent. *Nanomed. Nanotechnol. Biol. Med.* 11, 195-206.
- Kwon, H., Brown, W.E., O'Leary, S.A., Hu, J.C., Athanasiou, K.A., (2021). Rejuvenation of extensively passaged human chondrocytes to engineer functional articular cartilage. *Biofabrication* 13, 035002.
- Li, Q., Ma, L., Gao, C., (2015). Biomaterials for in situ tissue regeneration: development and perspectives. *J. Mater. Chem. B* 3, 8921-8938.
- Long, H., Liu, Q., Yin, H., Wang, K., Diao, N., (2022). Prevalence trends of site-specific osteoarthritis from 1990 to 2019: findings from the Global Burden of Disease study 2019. *Arthritis Rheumatol.* 74, 1172-1183.
- Luo, H., Cha, R., Li, J., Hao, W., Zhang, Y., Zhou, F., (2019). Advances in tissue engineering of nanocellulose-based scaffolds: a review. *Carbohydr. Polym.* 224, 115144.
- Ma, T., Zhai, X., Huang, Y., Zhang, M., Li, P., Du, Y., (2022). Cerium ions crosslinked sodium alginate-carboxymethyl chitosan spheres with antibacterial activity for wound healing. *J. Rare Earths* 40(9), 1407-1416.
- Mahendiran, B., Muthusamy, S., Selvakumar, R., (2021). Decellularized natural 3D cellulose scaffold derived from *Borassus flabellifer* (Linn) as extracellular matrix for tissue engineering applications. *Carbohydr. Polym.* 272, 118494.
- Mahmoud, A.A., Elkasabgy, N.A., Abdelkhalek, A.A., (2018). Design and characterization of emulsified spray dried alginate microparticles as a carrier for the dually acting drug roflumilast. *Eur. J. Pharm. Sci.* 122, 64-76.
- Mariotti, C.E., Ramos-Rivera, L., Conti, B., Boccaccini, A.R., (2020). Zein-based electrospun fibers containing

- bioactive glass with antibacterial capabilities. *Macromol. Biosci.* 20, 2000059.
- Matthews, L.S., Sonstegard, D.A., Henke, J.A., (1977). Load bearing characteristics of the patello-femoral joint. *Acta Orthop. Scand.* 48, 511-516.
- Muthu, S., Korpershoek, J.V., Novais, E.J., Tawy, G.F., Hollander, A.P., Martin, I., (2023). Failure of cartilage regeneration: emerging hypotheses and related therapeutic strategies. *Nat. Rev. Rheumatol.* 19, 403-416.
- Nordberg, R.C., Bielajew, B.J., Takahashi, T., Dai, S., (2024). Recent advancements in cartilage tissue engineering innovation and translation. *Nature Rev. Rheumatology.* 20, 323-346.
- Park, S.H., Gil, E.S., Shi, H., Kim, H.J., Lee, K., (2010). Relationships between degradability of silk scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials* 31, 6162-6172.
- Poudel, B.K., Robert, M.C., Simpson, F.C., Malhotra, K., (2022). In situ tissue regeneration in the cornea from bench to bedside. *Cells Tissues Organs* 211, 104-124.
- Radisic, M., Marsano, A., Maidhof, R., Wang, Y., Vunjak-Novakovic, G., (2008). Cardiac tissue engineering using perfusion bioreactor systems. *Nat. Protoc.* 3(4), 719-738.
- Rodríguez-Arco, L., Poma, A., Ruiz-Pérez, L., (2019). Molecular bionics-engineering biomaterials at the molecular level using biological principles. *Biomaterials* 192, 26-50.
- Sadeghinia, A., Davaran, S., Salehi, R., Jamalpoor, Z., (2019). Nano-hydroxyapatite/chitosan/gelatin scaffolds enriched by a combination of platelet-rich plasma and fibrin glue enhance proliferation and differentiation of seeded human dental pulp stem cells. *Biomed. Pharmacother.* 109, 1924-1931.

- Sahebalzamani, M., Ziminska, M., McCarthy, H.O., Levingstone, T.J., Dunne, N.J., Hamilton, A.R., (2022). Advancing bone tissue engineering one layer at a time: a layer-by-layer assembly approach to 3D bone scaffold materials. *Biomater. Sci.* 10, 2734-2758.
- Sallent, I., Capella-Monsonís, H., Procter, P., (2020). The few who made it: commercially and clinically successful innovative bone grafts. *Front. Bioeng. Biotech.* 8, 952.
- Sharma, A., Molla, M.S., Katti, K.S., Katti, D.R., (2017). Multiscale models of degradation and healing of bone tissue engineering nanocomposite scaffolds. *J. Nanomech. Micromech.* 7, 04017015.
- Shi, Q., Shui, H., Chen, Q., Li, Z.Y., (2020). How does mechanical stimulus affect the coupling process of the scaffold degradation and bone formation: an in silico approach. *Comput. Biol. Med.* 117, 103588.
- Sun, T., Meng, C., Ding, Q., Yu, K., (2021). In situ bone regeneration with sequential delivery of aptamer and BMP2 from an ECM-based scaffold fabricated by cryogenic free-form extrusion. *Bioact. Mater.* 6, 4163-4175.
- Tang, G., Liu, Z., Liu, Y., Yu, J., (2021). Recent trends in the development of bone regenerative biomaterials. *Front. Cell Dev. Biol.* 9, 665813.
- Thorp, H., Kim, K., Kondo, M., Grainger, D.W., Okano, T., (2020). Fabrication of hyaline-like cartilage constructs using mesenchymal stem cell sheets. *Sci. Rep.* 10, 20869.
- Vacanti, C.A., Vacanti, J.P., (1991). Functional organ replacement, the new technology of tissue engineering. *Surg. Technol. Int.* 1, 43-49.
- Vapniarsky, N., Huwe, L.E., Arzi, B., Houghton, M.K., Wong, M.E., Wilson, J.W., (2018). Tissue engineering toward

- temporomandibular joint disc regeneration. Sci. Transl. Med. 10(446), eaaq1802.
- Volz, A.C., Hack, L., Kluger, P.J., (2019). A cellulose-based material for vascularized adipose tissue engineering. J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater. 107, 1431-1439.
- Wang, J., Huang, D., Yu, H., Cheng, Y., (2022). Developing tissue engineering strategies for liver regeneration. Eng. Regen. 3, 80-91.
- Wang, W., Yeung, K.W., (2017). Bone grafts and biomaterial substitutes for bone defect repair: a review. Bioact. Mater. 2, 224-247.
- Ye, L., Huang, W., Deng, Y., Li, Z., Jiang, Y., Xie, Q., (2022). Development of a pluronic-zein-curcumin drug delivery system with effective improvement of hydrophilicity, stability and sustained release. J. Cereal Sci. 103, 103412.
- Zhang, H., Zhou, L., Zhang, W., (2014). Control of scaffold degradation in tissue engineering: a review. Tissue Eng. B Rev. 20, 492-502.
- Ziadlou, R., Rotman, S., Teuschl, A., Salzer, E., (2021). Optimization of hyaluronic acid-tyramine/silk-fibroin composite hydrogels for cartilage tissue engineering and delivery of anti-inflammatory and anabolic drugs. Mater. Sci. Eng. C 120, 111701.

Bölüm 9

KANSER TEDAVİSİNDE BİYOTEKNOLOJİ: HEDEFE YÖNELİK İLAÇLARDAN HÜCRESEL TEDAVİLERE

Ahmet KARAKUŞ¹

1. GİRİŞ

Kanser, kontrolsüz proliferasyon, genomik kararsızlık, metastaz, apoptoz direnci ve anjiyogenez ile karakterize edilen karmaşık bir hastalıktır. Kanserdeki bu biyolojik bozukluklar, genetik mutasyonlara ek olarak epigenetik düzensizliklerden, mikroçevresel etkilerden ve immün sistemdeki bozukluklardan biri veya birkaçı kaynaklı olabilir (Hanahan ve Weinberg, 2011). Dünyada kanser görülme sıklığının artışı, araştırmacıları erken tanı ve etkili tedavilerin geliştirilmesine doğru sürüklemiştir (Bray vd., 2018). Kanser tedavisinde halihazırda kullanılan klasik yöntemler (kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi) kanser hücrelerini hedeflemelerinin yansıra sağlıklı dokular üzerinde de toksik etkiler gösterebilmektedir. Buna bağlı olarak da tedavi başarısı azalmakta ve tedaviye direnç gelişebilmektedir. Bu olumsuz durum, kanserin tedavisinde moleküler düzeyde daha özgün ve kişiselleştirilmiş tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik arayışlarını hızlandırmıştır.

Biyoteknoloji, son yıllarda kanser tedavisinde önemli bir alan haline gelmiştir. Moleküler biyoloji, omik bilimler ve biyoinformatik alanlarındaki gelişmeler, kanserin moleküler profilinin daha iyi anlaşılmasına imkân tanımış ve hedefe yönelik

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Bartın Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoteknoloji, akarakus@bartin.edu.tr, ORCID: 0000-0003-1458-808X.

tedavi yöntemlerinin geliştirilmiştir (Walsh, 2018). Bu yöntemler ile bir kanser türü sadece histopatolojik özellikleri ile değil, barındırdığı mutasyonları, transkriptomik profilleri ve hücre sinyal yollarındaki bozuklukları ile birlikte analiz edilebilmektedir (Vogelstein vd., 2013). Bu gelişmeler ile biyoteknolojinin de entegre olduğu kanser tedavisinde, “her hastaya aynı tedavi” stratejinden “hastalığın moleküler profiline göre tedavi” yaklaşımına geçiş mümkün hale gelmiştir.

Kanser hücrelerinin moleküler biyolojisinin aydınlatılması, tedaviye biyoteknolojik yaklaşımların entegre olmasına ve buna bağlı olarak yenilikçi tedavi stratejilerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Kanser tedavisinde biyoteknolojik yaklaşımlar ile geliştirilen hedefe yönelik inhibitörler, gen tedavileri, immün sistem hücrelerinin yeniden programlanabilmesi ve hücresel tedaviler hem tedavi etkinliğini artırmış hem de klasik tedavi yöntemlerinde oluşan yan etkileri azaltmıştır (Mellman vd., 2011). Ayrıca biyoinformatik alanında artan veri hacmi ve yeni nesil sekanslama teknolojileri, kanserli hücre genomundaki mutasyonların, kopya sayılarının, transkriptomik profillerinin ortaya konulabilmesine yardımcı olarak yeni teröpatiklerin geliştirilmesine ve bu teröpatiklerin hedeflerinin tanımlanmasına imkân vermiştir (Clough ve Barrett, 2016). Kanser tedavisinde, bu gelişmeler göz önüne alındığında biyoteknolojinin stratejik bir alan olduğu anlaşılabilmektedir.

2. BİYOTEKNOLOJİNİN TEDAVİSİNDEKİ ROLÜ

KANSER

Biyoteknolojinin, kanserin hem tanısında hem de tedavisinde iki yönlü bir katkısı olduğunu göstermektedir. Hastalığın karmaşık moleküler biyolojisinin anlaşılmasına olan katkısı, kanserin tanısından tedavisine kadar olan tüm süreçlerde kendisini göstermektedir. Rekombinant DNA teknolojisinin 1970’lerde geliştirilmesi, monoklonal antikörlerin üretimi, insan

proteomunun haritalanması ve sonrasında CRISPR-Cas9 gibi gen düzenleme teknolojilerinin ortaya çıkışı, onkolojide kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının önünü açmıştır (Doudna ve Charpentier, 2014). Bu yenilikler, bir tümörün genetik yapısına göre ilaç seçimi yapılabilmesini ve tedavi yanıtının biyomarker temelli olarak izlenebilmesini mümkün kılmıştır.

Moleküler biyoteknoloji, hedefe yönelik ilaç geliştirme süreçlerinde de merkezi bir konuma sahiptir. Örneğin, BCR-ABL füzyon geninin tanımlanması sonucunda geliştirilen imatinib, kronik myeloid lösemide devrim yaratmış ve biyoteknolojik temelli ilk hedefe yönelik kanser ilacı olarak tarihe geçmiştir (Druker vd., 2001). Bu gelişme, kanser tedavisinde moleküler düzeyde spesifik hedeflerin tanımlanmasıyla elde edilen klinik başarının en somut örneklerinden biridir. Günümüzde epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi hedefler için geliştirilen biyoteknolojik ilaçlar, akciğer, meme ve kolon kanseri gibi birçok tümör tipinde kullanılmaktadır (Ciardiello ve Tortora, 2008) (Tablo 1).

Tablo 1. Kanser Tedavisi için Bazı Güncel Doğrulanmış Hedefler

Hedef	İnhibitör/İlaç	Mekanizma	Kullanım
EGFR	Cetuximab	Anti-EGFR	EGFR eksprese eden metastatik kolorektal kanser
	Gefitinib	EGFR kinaz inhibitörü	Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri
	Erlotinib	Anti-EGFR	Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri
HER2	Trastuzumab	Anti-HER2	Aşırı HER2 eksprese eden meme kanseri
	Lapatinib	Dual EGFR/HER2 kinaz inhibitörü	Aşırı HER2 eksprese eden meme kanseri ve metastatik meme kanseri
VEGF	Bevacizumab	Anti-VEGF	Metastatik kolorektal kanser

Kaynak: (Press vd., 2007)

Biyoteknolojik gelişmelerin kanserde kullanımı sadece hedefe yönelik ilaç geliştirmeye sınırlı kalmamış, aynı zamanda immün sistemin kanserle mücadelesinde de önemli çalışmalar yapılmıştır. İmmünoterapiler, özellikle monoklonal antikorlar ve immün sistem kontrol noktası inhibitörleri, immün sistemin tümör hücrelerini tespit ve yok etme kapasitesini artırarak kanser tedavisine yenilikçi bir boyut kazandırmıştır (Pardoll, 2012). Programlanmış hücre ölümü ligandı-1 (PD-L1) ve sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen-4 (CTLA-4) inhibitörleri gibi biyoteknolojik ilaçlar, özellikle melanoma ve akciğer kanserlerinde yaşam süresini uzatmıştır (Tablo 2) (Postow vd., 2015).

Tablo 2. Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) Tarafından Onaylanan İmmün Kontrol Noktalarını Bloke Edici Antikorlar

Hedef	İnhibitör/İlaç	Kullanım
CTLA-4	İplimumab	Melanoma
PDL-1	Atezolizumab	Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri
	Avelumab	Ürotelyal karsinoma
	Durvalumab	Ürotelyal karsinoma
PD-1	Nivolumab	Melanoma
		Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri
		Hepatoselüler karsinoma
		Kolorektal kanser
	Pembrolizumab	Melanoma
		Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri
		Hepatoselüler karsinoma
		Kolorektal kanser

Kaynak: (Postow vd., 2018)

Genetik mühendisliği ve biyoinformatik araçların entegrasyonu ile kanser genomu hakkında daha fazla bilgi elde etmek mümkün hale gelmiştir. Kanser genomundaki mutasyon yükünün ve neoantijen profillerinin belirlenmesi elde edilen bilgilere örnektir. Bu bilgiler kullanılarak ve yorumlanarak kanser aşıları, CAR-T hücre tedavileri ve RNA temelli tedaviler gibi yeni nesil biyoteknolojik yaklaşımlar geliştirilmektedir (June

vd., 2018). Biyoteknolojik uygulamalar ile, bireyin tümör profili yorumlanarak kişiye özgü tedavi stratejilerinin geliştirilmesi de mümkün hale getirmiştir. Bu gelişmeler, onkolojik uygulamalarda biyoteknolojinin önemli bir konumda olduğunu açıkça göstermektedir.

3. HEDEFE YÖNELİK TEDAVİLER

Hedefe yönelik tedaviler, stabil genoma sahip olmayan kanser hücrelerinde genetik veya moleküler bozuklukları hedefleyerek, sağlıklı hücelere verilen zararı en düşük seviyeye indirmeyi amaçlayan biyoteknolojik yaklaşımlardır. Bu strateji, tümör hücrelerinin büyüme ve hayatta kalma mekanizmalarını yönlendiren moleküler yolların hedeflenmesi temeline dayanır (Alves vd., 2023). Geleneksel kemoterapilerden farklı olarak, bu tedaviler hücre içi sinyal iletimi, reseptör tirozin kinaz (RTK) aktivitesi veya DNA tamir mekanizmaları üzerinden kanser hücrelerini hedefler (Ebrahimi vd., 2023).

En yaygın kullanılan hedefe yönelik tedaviler arasında tirozin kinaz inhibitörleri (TKI'lar), monoklonal antikorlar (mAb'lar) ve antikor-ilaç konjugatları (ADC'ler) yer almaktadır. Özellikle epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi reseptörlerin keşfi, hedefe yönelik tedavilerin ortaya çıkmasında önem arz etmektedir (Santos vd., 2024). Örneğin, HER2 pozitif meme kanserinde trastuzumab tedavisi, sağkalımı anlamlı düzeyde artırmış ve modern onkolojinin simge tedavilerinden biri haline gelmiştir (Li vd., 2022).

Hedefe yönelik tedavilerde direnç gelişimi önemli bir klinik sorundur. Kanser hücreleri, oluşturdukları alternatif sinyal yolları üzerinden ilaç bağlanma bölgelerinde mutasyon geliştirerek tedaviye karşı gelebilmektedir (Lee vd., 2020). Bu

nedenle yeni nesil inhibitörlerin geliştirilmesi, biyoteknolojik araştırmaların odağında yer almaktadır. Özellikle kombinasyon tedavileri, örneğin PI3K/AKT/mTOR inhibitörlerinin TKI'larla birlikte kullanılması, direnç mekanizmalarının üstesinden gelmede umut vaat etmektedir (Burris, 2013).

Son zamanlarda, biyoinformatik ve yapay zekanın entegre bir şekilde kullanımı, yeni sinyal yollarının belirlenmesi ve ilaç-hedef etkileşimlerinin tahmin edilebilir olması kanser tedavisinde ciddi bir katkı sunmaktadır. Farklı disiplinlerin kanserin üstesinden gelmek üzere bir araya gelmesi ile, ilaç-hedef etkileşimleri sanal taramalarla önceden tahmin edilmektedir (Singh vd., 2025). Bu gelişmeler biyoteknolojinin, kanserde hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde hem bilimsel hem de klinik anlamda önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

Hedefe yönelik tedaviler, kanser hücrelerinde spesifik genetik veya moleküler değişiklikleri hedef alarak sağlıklı hücrelere verilen zararı minimize etmeyi amaçlayan biyoteknolojik yaklaşımlardır. Bu stratejinin temeli, tümör hücrelerinin büyüme ve hayatta kalma mekanizmalarını yönlendiren spesifik moleküler yolların tanımlanmasına dayanır (Alves vd., 2023). Geleneksel kemoterapilerden farklı olarak, bu tedaviler hücre içi sinyal iletimini, reseptör tirozin kinaz aktivitesini veya DNA tamir mekanizmalarını hedef alarak kanser hücrelerini hedefler (Ebrahimi vd., 2023).

En yaygın kullanılan hedefe yönelik tedaviler arasında tirozin kinaz inhibitörleri (TKI'lar), monoklonal antikorlar (mAb'lar) ve antikor-ilaç konjugatları (ADC'ler) yer almaktadır. Özellikle epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi reseptörlerin keşfi, hedefe yönelik tedavilerin gelişiminde dönüm noktası olmuştur (Santos vd., 2024). Örneğin, HER2 pozitif meme kanserinde

trastuzumab tedavisi, sağkalımı anlamlı düzeyde artırmış ve modern onkolojinin simge tedavilerinden biri haline gelmiştir (Li vd., 2022).

Bununla birlikte, hedefe yönelik tedavilerde direnç gelişimi önemli bir klinik sorundur. Kanser hücreleri, alternatif sinyal yollarını aktive ederek veya ilaç bağlanma bölgelerinde mutasyon geliştirerek tedaviye karşı koyabilmektedir (Lee vd., 2020). Bu nedenle yeni nesil inhibitörlerin geliştirilmesi, biyoteknolojik araştırmaların odağında yer almaktadır. Özellikle kombinasyon tedavileri, örneğin PI3K/AKT/mTOR inhibitörlerinin TKI'larla birlikte kullanılması, direnç mekanizmalarının üstesinden gelmede umut vaat etmektedir (Burris, 2013).

Son yıllarda, yapay zekâ ve biyoinformatik algoritmalar, yeni hedeflerin tanımlanmasında ve ilaç etkileşimlerinin öngörülmesinde önemli katkılar sunmaktadır. Bu teknolojiler sayesinde, ilaç-hedef etkileşimleri sanal taramalarla önceden tahmin edilmekte ve klinik öncesi süreçler hızlanmaktadır (Singh vd., 2025). Bu gelişmeler biyoteknolojinin, hedefe yönelik tedavilerde hem bilimsel hem de klinik boyutlarında önemli bir rol oynadığını göstermektedir.

4. İMMUNOTERAPİLER

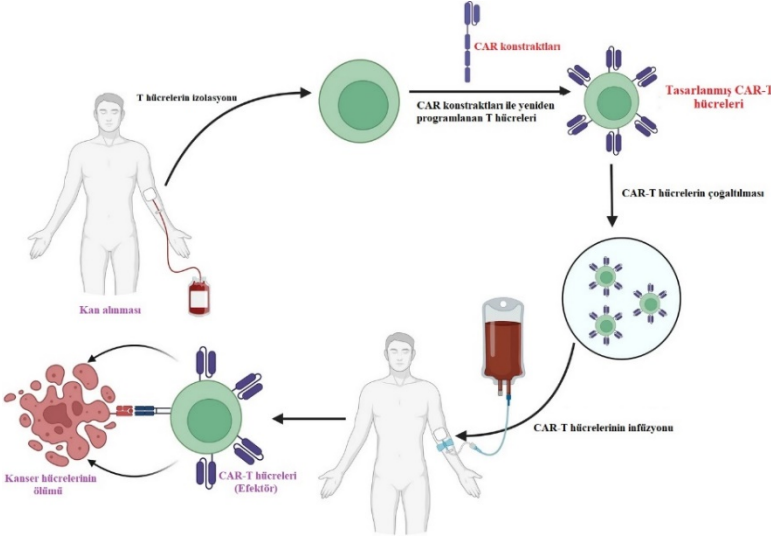
İmmünoterapi, kanser tedavisinde bağışıklık sisteminin doğal savunma mekanizmalarını yeniden etkinleştirerek tümör hücrelerini tanıma ve yok etme kapasitesini artırmayı amaçlayan bir biyoteknolojik tedavi yaklaşımıdır. Bu yaklaşım, bağışıklık sisteminin tümör antijenlerini tanıma yeteneğini güçlendirmek için çeşitli stratejiler kullanır; bunlar arasında kontrol noktası inhibitörleri (immune checkpoint inhibitors), tümör aşılı, monoklonal antikorlar ve adaptif T hücre tedavileri bulunmaktadır (Tang vd., 2023).

İmmün sistem kontrol noktası inhibitörleri (örneğin anti-PD-1, anti-PD-L1 ve anti-CTLA-4 antikoru), immün yanıtı baskılayan moleküler sinyalleri engellemek suretiyle T hücre aktivasyonunu artırır. Anti-PD-1 antikoru nivolumab ve pembrolizumab, birçok solid tümörde kullanılmaktadır (Queirolo ve Spagnolo, 2017). İmmünoterapi, özellikle metastatik melanoma, akciğer kanseri ve böbrek hücreli karsinom gibi kanserlerde etkili sonuçlar vermiştir (Grywalska vd., 2018).

Tümör mikroçevresinde bulunan immün baskılayıcı hücrelerin (örneğin Treg'ler ve M2 makrofajlar) hedeflenerek kaldırılması, immünoterapilerin etkinliğini artırmaktadır (Lv vd., 2022). Ayrıca biyoteknolojik mühendislik teknikleriyle üretilen bispesifik antikolar, hem tümör antijenine hem de T hücre reseptörüne bağlanarak hedefe özgü sitotoksik etkiyi artırmaktadır (Lin vd., 2025).

İmmünoterapide kullanılan en yenilikçi tedavilerden bir tanesi de adaptif T hücre tedavileridir (CAR-T ve TCR-T). Bu tedaviler, hastadan alınan T hücrelerinin genetik olarak modifiye edilmesiyle oluşturulan CAR-T hücrelerinin, tümör antijenlerini yüksek özgüllükle tanıyarak hedefe yönelik sitotoksik etki oluşturması prensibe dayanır. (Wang vd., 2025). CAR-T tedavileri ilk olarak hematolojik kanserlerde (örneğin akut lenfoblastik lösemi) başarıyla uygulanmış olsa da, son zamanlarda solid tümörlerde de etkili olabilecek yeni tasarımlar geliştirilmektedir (Khan vd., 2025) (Şekil 1).

Şekil 1. CAR-T Hücre Tedavisinin Şematik Gösterimi



Kaynak: (Chaturvedi vd., 2023)

İmmünoterapinin en önemli avantajlarından biri, kalıcı immün hafıza oluşturabilmesidir. Bu durum, tedavi sonrası nüks riskinin azalmasına katkı sağlar (Ceserta ve Pera, 2023). Ancak immünoterapilerde de immün ilişkili yan etkiler (örneğin sitokin salınım sendromu ve otoimmün reaksiyonlar) klinikte önemli bir sorundur (Chen vd., 2024). Bu nedenle biyoteknolojik optimizasyon çalışmaları, tedavi etkinliği ile yan etkiler arasındaki dengeyi geliştirmeye odaklanmaktadır.

Sonuç olarak, immünoterapiler biyoteknolojinin kanser tedavisinde ulaştığı en ileri aşamalardan biridir. Günümüzde kombine immünoterapi protokolleri, hem tedavi etkinliğini artırmak hem de toksisiteyi azaltmak amacıyla yoğun şekilde araştırılmaktadır.

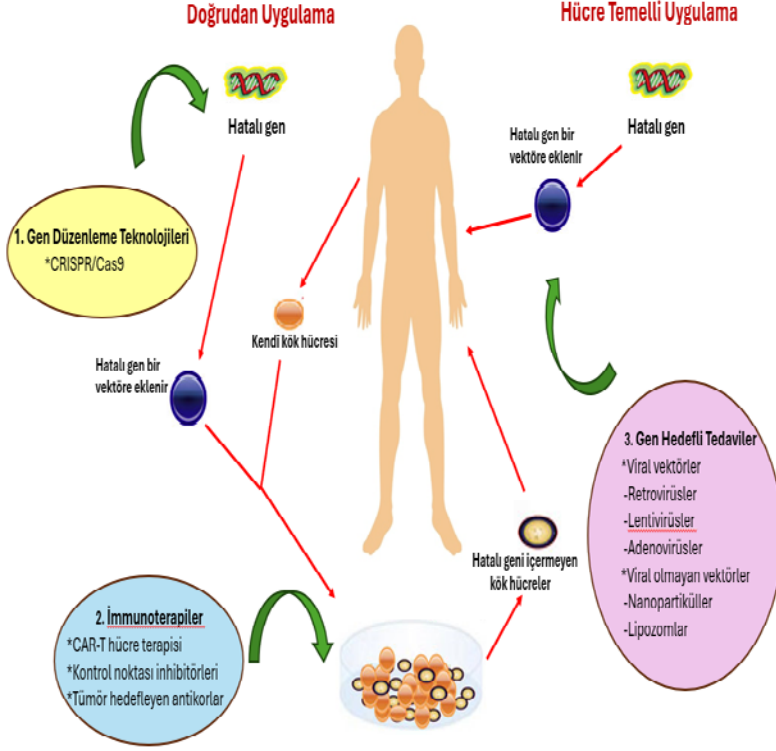
5. GEN VE HÜCRE TEMELLİ TEDAVİLER

Gen ve hücre temelli tedaviler, kanser hücrelerinin genomunun hedeflenmesini sağlayan biyoteknolojik yaklaşımlardır. Bu tedaviler, kanser hücrelerinde aktive olan onkogenlerin susturulması, susturulmuş olan tümör baskılayıcı genlerin yeniden aktive edilmesi veya immün sistem hücrelerinin genetik olarak yeniden programlanarak aktive edilmesi gibi stratejileri içerir (Kimbrel ve Lanza, 2020; Youssef vd., 2025). Gen tedavisinde genellikle viral veya non-viral vektörler kullanılarak terapötik genler kanser hücrelerine taşınır (Taghdiri ve Mussolino, 2024).

En yaygın kullanılan viral vektörler, adenovirüsler, lentivirüsler ve adeno-ilişkili virüslerdir (AAV). Özellikle CRISPR-Cas9 tabanlı genom düzenleme teknolojisi, son yıllarda kanser tedavisinde önemi bir potansiyele ulaşmıştır (Zhou ve Wang, 2024). CRISPR teknolojisi ile, onkogenlerde hedefe yönelik mutasyonlara müdahale edilerek, metastaza, anjiyogeneze veya ilaç direncine yol açan genetik bozukluklar düzeltilebilmektedir (Saber vd., 2020). Bu teknoloji aynı zamanda immün hücrelerin genetik olarak yeniden programlanmasında da kullanılmaktadır.

Hücre temelli tedavilerde ise, hastadan ya da bir donörden alınan hücrelere laboratuvar ortamında genetik olarak müdahale edildikten sonra hastaya geri verilmektedir. Bu tedavilerin en önemlilerden biri, Kimerik Antijen Reseptör T hücre (CAR-T) tedavisidir (Feins vd., 2019). CAR-T hücreleri, tümör hücrelerindeki spesifik antijenleri tanıyabilen reseptörler içermektedir. Bu yöntem hematolojik malignitelerde başarılı sonuçlar göstermiş, lösemi ve lenfomalarda yüksek yanıt oranlarına ulaşılmıştır (Wang vd., 2023) (Şekil 2).

Şekil 2. Gen ve Hücre Temelli Tedavi Yöntemlerinin Şematik Gösterimi



Kaynak: (Moaveni vd., 2024)

Yeni nesil araştırmalar, CAR-NK ve TCR-T hücre terapileri gibi alternatif hücre temelli sistemleri de gündeme getirmiştir. Bu tedaviler, özellikle solid tümörlerde karşılaşılan mikroçevresel baskılayıcı faktörlerin aşılmasında umut verici olarak görülmektedir (Smolarska vd., 2025). Aynı zamanda gen düzenleme tekniklerinin kullanımıyla daha güvenli ve kontrol edilebilir hücre tedavileri geliştirilmektedir. Örneğin, sitokin salınım sendromu riskini azaltmak için "suicide gene" stratejileri uygulanmaktadır (Greco vd., 2015).

Gen ve hücre temelli tedavilerin en önemli avantajı, tümörün moleküler düzeyde hedeflenmesi ve kalıcı terapötik etki

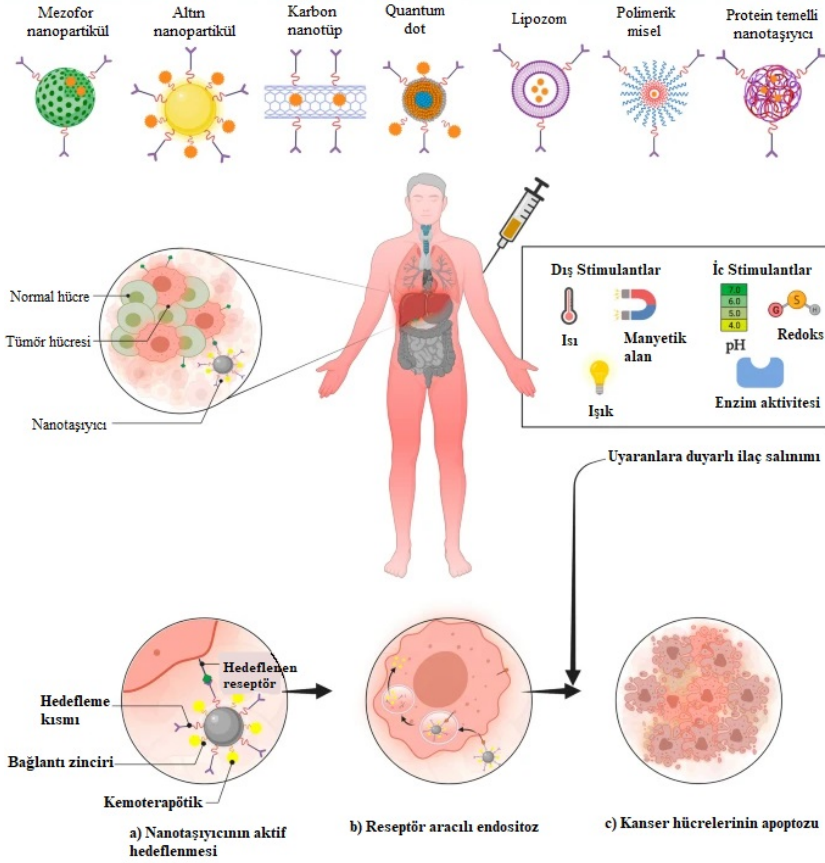
sağlama potansiyelidir. Bununla birlikte, immünojenite, gen aktarım etkinliği ve yüksek maliyet gibi konuların çözüme kavuşturulması gerekmektedir (Youssef vd., 2025). Buna rağmen, biyoteknoloji destekli genetik mühendislik yaklaşımları, gelecekte kanserin kalıcı olarak ortadan kaldırılmasına yönelik en güçlü adaylardan biri olarak değerlendirilmektedir (Waaga-Gasser ve Böldicke, 2024).

6. NANOTEKNOLOJİ VE AKILLI SİSTEMLER

Kanser tedavisinde nanoteknoloji, ilaçların biyolojik hedeflerine hassas biçimde iletilmesini sağlayan ve biyoteknolojik uygulamaların merkezinde yer alan bir yaklaşımdır. Nanopartiküller, lipozomlar, dendrimerler, altın nanotanecikler ve polimerik taşıyıcılar gibi sistemler, terapötik ajanların tümör dokularına seçici olarak taşınmasını sağlar (Ghafari vd., 2024). Bu yaklaşım, hem hedefe yönelik tedavilerin hem de kemoterapötik ilaçların etkinliğini artırmakta ve toksisiteyi azaltmaktadır (Chattopadhyay vd., 2025).

Akıllı ilaç salım sistemleri, nanoteknolojinin en yenilikçi uygulamalarındandır. Bu sistemler pH, sıcaklık, redoks potansiyeli veya enzim varlığı gibi hücrenin mikroçevresel faktörlere yanıt vererek, ilacın yalnızca tümör bölgesinde serbest bırakılmasını sağlar (Alavi vd., 2024). Böylece tedavi sırasında sağlıklı hücreler korunur ve terapötik etki artar. Özellikle pH-duyarlı polimer sistemleri ve manyetik nanopartiküller, akıllı ilaç salım teknolojilerinin klinik aşamalarda başarıyla test edildiği örneklerdendir (Seyedhamzeh vd., 2025) (Şekil 3).

Şekil 3. Tümör Dokusuna Nanotaşıyıcılar ile İlaç Salınımı



Kaynak: (Kaushik vd., 2022)

Nanoteknolojinin kanser tedavisine sunduğu katkının yanı sıra bir diğer önemli katkısı da, görüntüleme ve erken tanı alanındadır. Nanopartiküller ile etiketlenmiş kontrast ajanlar, tümör dokularının yüksek çözünürlükte görüntülenmesini mümkün kılmakta ve tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılmaktadır (Habeeb vd., 2024). Teranostik olarak bilinen bu yaklaşım, aynı sistem içinde hem tanı hem tedavi fonksiyonlarını birleştiren yenilikçi bir bakış açısı sunmaktadır.

Günümüzde nanoteknoloji, yalnızca ilaç taşıma değil, aynı zamanda gen terapisi, immünoterapi ve RNA bazlı ilaçların uygulanmasında da rol oynamaktadır (Croitoru vd., 2024). Özellikle mRNA ve siRNA taşıyıcı sistemlerinin geliştirilmesi, kanserin genetik düzenleyici mekanizmalarına doğrudan müdahale edilmesini sağlamaktadır (Malakondaiah vd., 2024). Bu alanda geliştirilen lipid nanopartikül (LNP) sistemleri, mRNA aşı teknolojilerinden elde edilen deneyimle büyük ilerleme kaydetmiştir.

Sonuç olarak, nanoteknoloji ve akıllı sistemler kanser tedavisinde biyoteknolojinin dâhil olduğu yenilikçi teknolojilerdir. Bu teknolojiler, ilacın etkinliğini artırarak, tedavinin kişiye özgü bir hale getirilmesine de katkıda bulunur.

7. KİŞİSELLEŞTİRİLMİŞ ONKOLOJİ VE BİYOİNFORMATİK ENTEGRASYONU

Kişiselleştirilmiş onkoloji, her hastanın tümörünün genetik, epigenetik ve moleküler profiline göre en uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesini amaçlayan modern bir biyoteknolojik yaklaşımı temsil eder (Imran, 2023). Bu paradigmada, genom dizileme, RNA-seq, proteomik ve metabolomik analizler hastanın tümörüne özgü moleküler haritaların çıkarılmasını sağlar (Lu ve Zhan, 2018). Böylece tümörün moleküler imzasına uygun hedefe yönelik tedaviler, immünoterapiler veya gen/hücre temelli yaklaşımlar seçilebilmektedir.

Biyoinformatik veri tabanlarında bulunan omik verilerin kliniğe dönüştürülmesi onkoloji alanında tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli noktalardan bir tanesidir. Bu bağlamda ham verilerin anlamlı bilgilere dönüştürülmesi gerekmektedir (Oliver vd., 2015). Bu bilgi dönüşümü ise moleküler yolların çözümlenmesi, genlerin fonksiyonel etki mekanizmalarının

anlaşılması, somatik mutasyonların belirlenmesi ve bu mutasyonlarının hedeflenebilirliği gibi tümör biyolojisinin karmaşıklığına ışık tutabilmekte ve tedavi için teröpatik hedefler net olarak ortaya konulabilmektedir (Chakraborty vd., 2018).

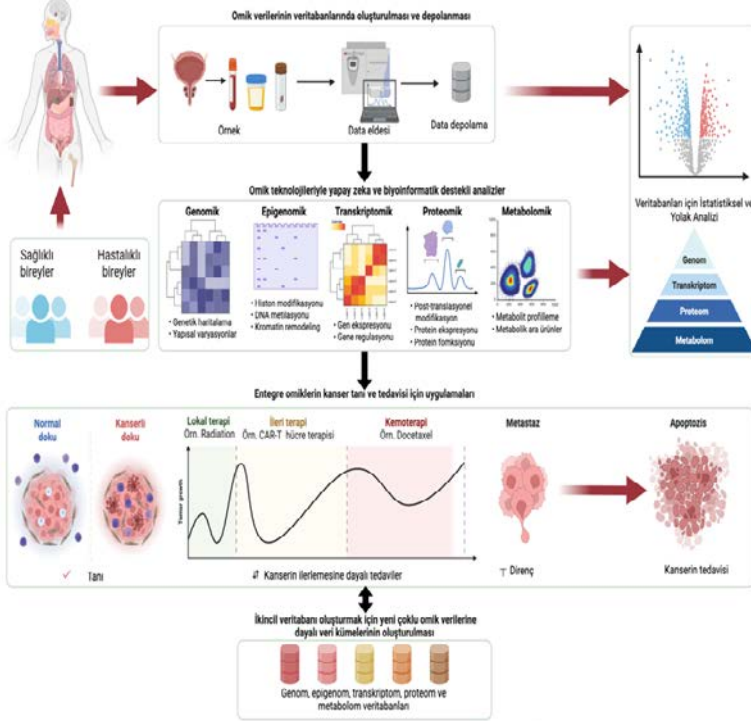
Onkoloji alanında genomik ve transkriptomik verilerin artan hacmi, bu verilerin kliniğe dönüştürülmesini zorunlu kılmıştır. Bu noktada biyoinformatik; varyant çağırma, anotasyon, fonksiyonel etki tahmini ve biyolojik yolların çözümlemesi gibi adımlar aracılığıyla, ham veriden anlamlı bilgi üretimini üstlenmiştir (Oliver vd., 2015). Örneğin, tümör genomundaki somatik mutasyonların tanımlanması, bu mutasyonların hedeflenebilirliğinin değerlendirilmesi ve terapötik stratejilerin buna göre belirlenmesi süreçleri biyoinformatik altyapılar olmadan sürdürülemez hale gelmiştir. Bu süreç sayesinde, tümör biyolojisine ilişkin karmaşık bilgiler anlam kazanmakta ve terapötik hedefler netleşmektedir (Chakraborty vd., 2018).

Tek bir omik verinin (genomik) kullanılması çoğu durumda kanserin karmaşık mekanizmalarını anlamak için yeterli olamayabilir. Bunun için, çoklu omik verilerin (genomik, transkriptomik, epigenomik, proteomik, tümör DNA'sı (ctDNA) ve metabolomik) birlikte değerlendirilmesi kanserin alt tiplerinin net olarak belirlenebilmesi, ilaç direncine yol açan moleküler yolların anlaşılabilmesi ve kişiye özgü tedavi protokollerinin geliştirilebilmesi açısından önem arz etmektedir (Chakraborty vd., 2018).

Biyoinformatik analizler, yapay zeka ve makine öğrenmesi ile entegre olarak klinikte tanı ve tedavi süreçlerinde birlikte kullanılması, hastaların uygulanacak bir ilaca veya tedaviye verebileceği yanıtı tahmin eden modellerin geliştirilmesine katkı sağlayarak hem tedavi etkinliğinin artmasına hem de tedavi başarısızlığının olası risklerinin

önlenmesine katkı sunabilir (Chang vd., 2025). Bu entegrasyon kişiselleştirilmiş onkoloji alanında hastaya özgü en etkili tedavi protokolünün belirlenmesine imkan verebilir (Şekil 4).

Şekil 4. Kanser-Omik Analizinde Yapay Zeka ve Biyoinformatik Uygulamaları



Kaynak: (Sanmukh, 2025)

8. GELECEK PERPEKTİFİ VE SONUÇ

Biyoteknolojinin, kansere entegre olması ile tedavi süreçlerine bakış kökten değişmiştir. Genetik mühendisliği, hücrelerin ve immün sistemin yeniden programlanması, nanopartiküllerin geliştirilmesi gibi biyoteknolojik süreçler ile kanser tedavisi için daha etkili tedavilerin geliştirilmesi umut vaat etmektedir. Buna ilave olarak ilaç direnci, immunojenite, etik

tartışmalar ve yüksek maliyetler gibi olumsuz durumlar için de yeni çözüm yollarının aranması gerekmektedir.

Gelecekte kanser tedavisinde, gelişmekte olan biyoteknolojik süreçlerin daha fazla entegre olduğu CRISPR gen düzenleme teknolojileri, kanser aşılı, hücrel sensörler ve entegre yapay zeka destekli tedavi modelleri ile bir dönüşüm yaşanması ve tıbbın en karmaşık hastalıklardan birisi olan kanserin tedavisinin farmakolojik ve biyoteknolojik olarak ele alınması tedavinin daha etkili olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKÇA

- Alavi, S.E., Alharthi, S., Alavi, S.Z., Raza, A., Shahmabadi, H.E., (2024). Bioresponsive drug delivery systems. Drug Discov Today. 29(1), 103849.
- Alves, R., Chen, J., Li, Y., (2023). Targeted therapeutic approaches in cancer treatment. Front Oncol. 13, 12345.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., Jemal, A., (2018). Global cancer statistics 2018. CA Cancer J Clin. 68(6), 394-424.
- Burris, H.A., (2013). Overcoming acquired resistance to anticancer therapy: Focus on the PI3K/AKT/mTOR pathway. Cancer Chemother Pharmacol. 71, 829-842.
- Caserta, S., Pera, A., (2021). Immune responses to persistent or recurrent antigens: Implications for immunological memory and immunotherapy. Front Immunol. 12, 643989.
- Chakraborty, S., Hosen, M.I., Ahmed, M., Shekhar, H.U., (2018). Onco-multi-OMICS approach: a new frontier in cancer research. Biomed Res Int. 2018(1), 9836256.
- Chang, T.G., Park, S., Schäffer, A.A., Jiang, P., Rupp, E., (2025). Hallmarks of artificial intelligence contributions to precision oncology. Nat Cancer. 1-15.

- Chattopadhyay, S., Goswami, A., Sil, M., (2025). Nanobiotechnology: traditional re-interpreting personalized medicine through targeted therapies and regenerative solutions. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1-24.
- Chaturvedi, S., Biswas, M., Sadhukhan, S., (2023). Role of EGFR and FASN in breast cancer progression. J Cell Commun Signal. 17, 1249-1282.
- Chen, Y., Wang, L., Zhang, Q., (2024). Advances in adoptive T cell therapy for solid tumors. Nat Rev Clin Oncol. 21, 89-105.
- Clough, E., Barrett, T., (2016). The Gene Expression Omnibus database. Methods Mol Biol. 1418, 93-110.
- Croitoru, G.A., Niculescu, A.G., Epistatu, D., Mihaiescu, D.E., (2024). Nanostructured drug delivery systems in immunotherapy: an updated overview of nanotechnology-based therapeutic innovations. Appl Sci. 14(19), 8948.
- Doudna, J.A., Charpentier, E., (2014). The new frontier of genome engineering with CRISPR-Cas9. Science. 346(6213), 1258096.
- Druker, B.J., Talpaz, M., Resta, D.J., Peng, B., Buchdunger, E., (2001). Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 344(14), 1031-1037.
- Ebrahimi, N., Fardi, E., Ghaderi, H., (2023). Receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer. Cell Mol Life Sci. 80, 104.
- Feins, S., Kong, W., Williams, E.F., Milone, M.C., Fraietta, J.A., (2019). An introduction to chimeric antigen receptor (CAR) T-cell immunotherapy for human cancer. Am J Hematol. 94(S1), S3-S9.
- Ghafari, Y., Asefnejad, A., Ogbemudia, D.O., (2024). Gold nanoparticles in biomedicine: advancements in cancer

- therapy, drug delivery, diagnostics, and tissue regeneration. *Sci Hypotheses*. 1, 21-35.
- Greco, R., Oliveira, G., Stanghellini, M.T.L., Vago, L., (2015). Improving the safety of cell therapy with the TK-suicide gene. *Front Pharmacol*. 6, 95.
- Grywalska, E., Pasiarski, M., Gózdź, S., Roliński, J., (2018). Immune-checkpoint inhibitors for combating T-cell dysfunction in cancer. *OncoTargets Ther*. 11, 6505-6524.
- Habeeb, M., Vengateswaran, H.T., Tripathi, A.K., Kumbhar, (2024). Enhancing biomedical imaging: the role of nanoparticle-based contrast agents. *Biomed Microdevices*. 26(4), 42.
- Hanahan, D., Weinberg, R.A., (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 144(5), 646-674.
- Imran, M., (2024). The role of biotechnology in personalized medicine: current trends and future directions. *Front Biotechnol Genet*. 1(1), 18-36.
- June, C.H., O'Connor, R.S., Kawalekar, O.U., Ghassemi, S., Milone, M.C., (2018). CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*. 359(6382), 1361-1365.
- Kaushik, N., Borkar, S.B., Nandanwar, S.K., (2022). Nanocarrier cancer therapeutics with functional stimuli-responsive mechanisms. *J Nanobiotechnol*. 20, 152.
- Khan, S.H., Choi, Y., Veena, M., Lee, J.K., Shin, D.S., (2025). Advances in CAR T cell therapy: Antigen selection, modifications, and current trials for solid tumors. *Front Immunol*. 15, 1489827.
- Kimbrel, E.A., Lanza, R., (2020). Next-generation stem cells-ushering in a new era of cell-based therapies. *Nat Rev Drug Discov*. 19(7), 463-479.

- Lee, S., Rauch, J., Kolch, W., (2020). Targeting MAPK signaling in cancer: Mechanisms of drug resistance and sensitivity. *Int J Mol Sci*, 21(3). 1102.
- Li, J., Wang, X., Wang, S., Wang, S., Wang, T., Liu, Y., Jiang, Z., (2022). Expert consensus on the clinical diagnosis and targeted therapy of HER2 breast cancer (2023 edition). *Transl Breast Cancer Res*. 3, 30.
- Lin, P., Lin, Y., Mai, Z., Zheng, Y., Zheng, J., Zhou, Z., Cui, L., (2025). Targeting cancer with precision: Strategical insights into TCR-engineered T cell therapies. *Theranostics*. 15(1), 300-323.
- Lu, M., Zhan, X., (2018). The crucial role of multiomic approach in cancer research and clinically relevant outcome. *EPMA J*. 9(1), 77-102.
- Lv, B., Wang, Y., Ma, D., Cheng, W., Liu, J., Yong, T., Chen, H., Wang, C., (2022). Immunotherapy: Reshape the tumor immune microenvironment. *Front Immunol*. 13, 844142.
- Malakondaiah, S., Julius, A., Ponnambalam, D., (2024). Gene silencing by RNA interference: a review. *Genome Instab Dis*. 5(5), 225-241.
- Mellman, I., Coukos, G., Dranoff, G., (2011). Cancer immunotherapy comes of age. *Nature*. 480(7378), 480-489.
- Moaveni, A.K., Amiri, M., Shademan, B., Farhadi, A., (2024). Advances and challenges in gene therapy strategies for pediatric cancer: A comprehensive update. *Front Mol Biosci*. 11, 1382190.
- Oliver, G.R., Hart, S.N., Klee, E.W., (2015). Bioinformatics for clinical next generation sequencing. *Clin Chem*. 61(1), 124-135.

- Postow, M.A., Sidlow, R., Hellmann, M.D., (2018). Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 378(2), 158-168.
- Press, M.F., Lenz, H.J., (2007). EGFR, HER2 and VEGF pathways. *Drugs.* 67, 2045-2075.
- Queirolo, P., Spagnolo, F., (2017). Atypical responses in patients with advanced melanoma, lung cancer, renal-cell carcinoma and other solid tumors treated with anti-PD-1 drugs: A systematic review. *Cancer Treat Rev.* 59, 71-78.
- Saber, A., Liu, B., Ebrahimi, P., Haisma, H.J., (2020). CRISPR/Cas9 for overcoming drug resistance in solid tumors. *DARU J Pharm Sci.* 28(1), 295-304.
- Sanmukh, S., (2025). Applications of artificial intelligence (AI) in cancer-omics analysis. Retrieved from: <https://www.biorender.com/template/applications-of-artificial-intelligence-ai-in-cancer-omics-analysis>
- Santos, J.P., Figueiredo, J., Machado, J.C., (2024). Gastric cancer genetics and its implications for diagnosis, prognosis, and treatment of the disease. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res.* 24(2), 103.
- Seyedhamzeh, M., Houshmandyar, S., Hamidi, M., (2025). Smart Drug Delivery Systems: Technological Advancements, Clinical Challenges, and Future Perspectives. *Nanoscale Adv Mater.* 2(2), 121-136.
- Singh, A., Kumar, P., Yao, M., (2025). AI-assisted treatment planning in personalized oncology. *J Precis Med.* 12(2), 75-90.
- Smolarska, A., Kokoszka, Z., Naliwajko, M., Strupczewska, J., (2025). Cell-based therapies for solid tumors: Challenges and advances. *Int J Mol Sci,* 26(5), 2178.

- Taghdiri, M., Mussolino, C., (2024). Viral and non-viral systems to deliver gene therapeutics to clinical targets. *Int J Mol Sci.* 25(13), 7333.
- Tang, X., Zhang, R., Xu, Y., (2023). Nanoparticle-mediated siRNA delivery for cancer gene therapy. *Adv Ther.* 6(5), 2200150.
- Vogelstein, B., Papadopoulos, N., Velculescu, V.E., (2013). Cancer genome landscapes. *Science*, 339(6127). 1546-1558.
- Waaga-Gasser, A.M., Böldicke, T., (2024). Genetically Engineered T Cells and recombinant antibodies to target intracellular neoantigens: Current Status and Future Directions. *Int J Mol Sci.* 25(24), 13504.
- Walsh, G., (2018). Biopharmaceutical benchmarks 2018. *Nat Biotechnol.* 36(12), 1136-1145.
- Wang, C., Wang, J., Che, S., Zhao, H., (2023). CAR-T cell therapy for hematological malignancies: History, status and promise. *Heliyon.* 9(11), e21776.
- Wang, M., Wang, Z., Zhang, G., Fan, J., (2025). Interleukin-enhanced CAR-engineered immune cells in tumor immunotherapy: Current insights and future perspectives. *Cytokine.* 192, 156973.
- Youssef, E., Fletcher, B., Palmer, D., (2025). Enhancing precision in cancer treatment: The role of gene therapy and immune modulation in oncology. *Front Med.* 11, 1527600.
- Zhou, X., Wang, Q., (2024). Gene therapy vectors: Advances and clinical applications. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 28, 540-555.

Bölüm 10

MİKROBİYAL NANOBİYOTEKNOLOJİ VE UYGULAMALARI

Emine ÇELİKOĞLU ^{1,2}

1. GİRİŞ

Nanoteknolojinin disiplinler arası bir alan olarak ortaya çıkışı, 20. yüzyılın ikinci yarısına, özellikle de 1970'ler sonrasına denk gelir. Bu dönemde nanomalzeme mühendisliği, malzemelerin 1-100 nm ölçeğinde sergilediği benzersiz özelliklerle tanımlandı ve aslında fizik, kimya ile malzeme bilimi arasındaki geleneksel disiplin sınırlarını belirgin şekilde ortadan kaldıran bir köprü vazifesi gördü (Bayda vd., 2019). Ancak şunu vurgulamak gerekir ki, erken dönemde hâkim olan fiziksel ve kimyasal sentez yöntemleri, çevresel etkiler, güvenlik endişeleri ve ölçeklenebilirlik açısından önemli kısıtlar barındırıyordu. İşte tam da bu sınırlamalar, kaçınılmaz olarak daha sürdürülebilir alternatif arayışlarının önünü açmıştır.

Bu arayışın en umut verici çıktılarından biri, "yeşil nanoteknoloji" yaklaşımıdır. Bu yaklaşım, bitkiler, mikroorganizmalar ve biyoatıklar gibi biyolojik kaynakları hem hammadde hem de fonksiyonelleştirici ajanlar olarak kullanarak, yenilenebilir, düşük riskli ve çevre dostu süreçlerle nanomalzeme üretimini hedefler (Çelikoğlu vd., 2024; Hou vd., 2024;). Bu geniş yelpazenin içinde, mikroorganizma kaynaklı biyosentez, öne çıkan bir alt dal olarak karşımıza çıkar. Bu yöntemde, mikroorganizmalar veya onların biyomolekülleri, metal, metal

^{1,2} Dr. Öğr. Üyesi, Emine ÇELİKOĞLU, Amasya Üniversitesi, Fen Edebiyat/Eğitim Fakültesi, Biyoloji/Matematik ve Fen Eğitimi, emine.turk@amasya.edu.tr, ORCID: 0000-0002-5956-0008.

oksit ve hibrit nanomalzemeler için indirgeyici, kaplayıcı/dengeleyici ve hatta şablon görevi gören doğal ajanlara dönüşür (Nadaf ve Kanase, 2019). Nitekim, bakteri, mantar, maya ve mikroalg gibi çeşitli mikroorganizmaların, metal iyonlarını kontrollü bir şekilde nanoparçacıklara indirgeyen biyomoleküler mekanizmalara sahip olduğu keşfedilmiştir. Bu keşfin pratikteki karşılığı ise oldukça etkileyicidir: minimal kültür sürelerinde ve ayarlanabilir boyut-şekil özelliklerinde nanoparçacık üretiminin önü açılmıştır (Solís-Sandí vd., 2023). Yöntemin temel ekolojik gerekçesi ise iki yönlüdür: bir yandan tehlikeli reaktiflerin ve enerji tüketiminin en aza indirilmesini vurgularken, diğer yandan kataliz, temizleme, tedavi ve tarım gibi uygulamalarda nanoparçacık işlevselliğini artırabilen biyojenik fonksiyonel gruplardan stratejik bir şekilde yararlanılır (Ghosh vd., 2021; Gupta vd., 2023).

Mikrobiyal nanoteknolojinin uygulama yelpazesi gerçekten geniştir. Tıp alanında, biyojenik nanoparçacıkların terapötik etkileri artırdığı ve geleneksel tedavilerin yan etkilerini azalttığı gözlemlenmektedir (Banu vd., 2011; Sunkar ve Nachiyar, 2012). Buradan hareketle, hedefe yönelik ilaç taşıma sistemleri için yeni nesil platformların geliştirilmektedir. Hatta, mikrobiyal süreçlerle elde edilen nanoparçacıkların biyosensörlerde ve nanokatalitik sistemlerde kullanımı, tedavi yöntemlerinde yepyeni ufuklar açmaktadır (Dinesh vd., 2023). Tarım alanına baktığımızda ise, mikrobiyal nanomalzemelerin bitki büyümesini teşvik etme ve fotosentetik verimliliği artırma potansiyeli üzerine yapılan çalışmalar, sürdürülebilir tarım adına umut vaat etmektedir (Abd Alamer vd., 2021). Sonuç olarak, bu tür yenilikler kimyasal girdi ihtiyacını azaltırken, aynı zamanda çevre sağlığını koruyan tarım modellerinin geliştirilmesine olanak tanımaktadır.

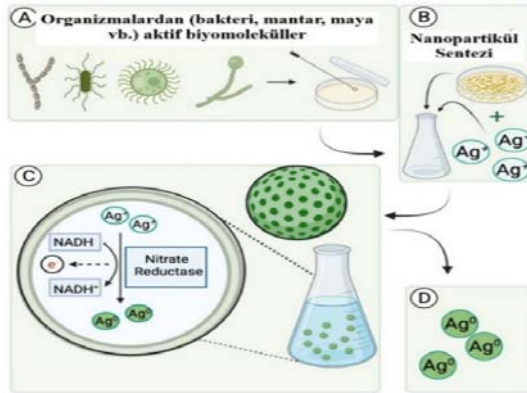
Ancak, bu umut verici tabloya rağmen, mikrobiyal nanoteknolojinin önündeki engeller de göz ardı edilmemelidir.

Özellikle, nanoparçacık üretim süreçlerindeki değişkenlik ve tekrarlanabilirlik sorunu, alanın öncelikli zorlukları arasında yer almaktadır (Koul vd., 2021). Araştırmalar, nanomalzeme üretim protokollerinin standardizasyonuna ve bunların biyolojik sistemlerle olan etkileşimlerinin anlaşılmasına odaklanarak, farklı uygulamalardaki güvenlik ve etkinlik profilini garanti altına almayı hedeflemektedir (Zielińska vd., 2020; Arathi vd., 2023).

2. YEŞİL SENTEZDE MİKROBİYAL SİSTEMLER

Mikrobiyal sistemler, yeşil sentez yaklaşımının en umut verici ve sürdürülebilir araçlarından biri olarak öne çıkmaktadır. Bakteri, mantar, maya, alg ve aktinomisetler gibi mikroorganizmalar, sahip oldukları hücre içi veya hücre dışı biyoredüksiyon mekanizmaları aracılığıyla metal iyonlarını indirgeme kapasitesine sahiptir (Şekil 1). Bu biyolojik yetenek, çevre dostu, düşük maliyetli ve toksik olmayan koşullarda metal ve metal oksit nanoparçacıklarının (NP) sentezine olanak tanımaktadır.

Şekil 1. Yeşil metalik nanoparçacık sentezinde aktif moleküllerin rolünün gösterimi



Kaynak: (Huston vd., 2021)

Literatürde, biyosentez mekanizmaları temel olarak hücre dışı ve hücre içi yollar olarak sınıflandırılmaktadır. Hücre dışı sentezde, mikroorganizmaların salgıladığı biyomoleküller (proteinler, polisakkaritler, pigmentler, ekzopolimerler) veya hücre yüzeyindeki fonksiyonel gruplar, ortamdaki metal iyonlarını bağlayarak indirger ve oluşan nanoparçacıkları stabilize eder (Wang vd., 2010; Lahiri vd., 2021). Bu bağlamda, Wang ve arkadaşları (2010) yaptıkları çalışmada, selenit iyonlarının (SeO_3^{2-}) öncelikle bakteriyel proteinlere elektrostatik olarak bağlandığını ve ardından hücre dışı ortamda elementel selenyuma (Se^0) indirgendini deneysel olarak göstermişlerdir.

Moleküler düzeyde, metal iyonlarının indirgenmesi hem enzimatik hem de enzimatik olmayan indirgeyiciler tarafından gerçekleştirilir. Hücre içi sentezde ise metal iyonları hücre içine alınır ve sitoplazmik indirgeyici enzimler veya elektron transfer zincirleri tarafından indirgenir; bu süreç, daha sonra salınabilen veya geri kazanılabilen hücre içi nanoparçacık birikimlerine yol açar (Schlüter vd., 2014).

NADH/NADPH-bağımlı redüktazlar, oksijen veya nitrat redüktazları gibi spesifik enzimlerin yanı sıra, fenolik bileşikler, flavonoidler, tiyoller ve pigmentler gibi küçük moleküllü metabolitler elektron donörleri olarak görev yapar (Murillo Rábago vd., 2022). Organizma türü ve çevresel koşullara bağlı olarak değişkenlik gösteren bu süreç, nihayetinde farklı NP bileşimleri ve lokalizasyon paternlerinin ortaya çıkmasına neden olur (Medina-Cruz vd., 2023; Ruiz-Fresneda vd., 2023).

Biyojenik nanoparçacık oluşumu, tipik olarak nükleasyon-büyüme eğrilerini izler. Organik matris, mineral oluşumu sırasında pozitif iyonları çekerek nükleasyonu başlatır, serbest enerjiyi düşürür ve kristal büyümesi için kararlı nano parçacıklar oluşturur. Mikrobiyal indirgeyiciler nükleasyon kinetiğini belirlerken, proteinler, polisakkaritler, pigmentler ve

fenolik bileşikler gibi biyomoleküler ligandlar büyüyen çekirdeklerin yüzeyine adsorbe olur. Bu adsorpsiyon, büyümeyi sınırlandırarak agregasyonu engeller ve partikül yüzeyine özgü kimyasal özellikler kazandırır (Ghosh vd., 2021). Özellikle mantar sekretomları ve salgılanan proteinler, nanoparçacık yüzeyiyle özgül etkileşimlere girerek anizotropik büyümeyi veya partikül birleşmesini kontrol edebilir; bu durum, mikojenik sentezlerde sıklıkla gözlemlenen boyut ve şekil çeşitliliğini açıklamaktadır (Gallo vd., 2025). Kalkojenit nanoparçacıklarının oluşumuna yönelik mekanistik çalışmalar ise, nükleasyon ve çözünme/yeniden kristalleşme kinetiklerindeki farklılıkların (örneğin selenyumda) tübüler ya da küresel morfolojileri belirleyebildiğini ortaya koymaktadır (Loshchinina vd., 2023). Bu bulgular, çözelti kimyası ile biyomoleküler mikroçevre arasındaki dinamik ilişkiyi net bir şekilde gözler önüne sermektedir.

Bakteriler, hızlı büyüme hızları, genetik manipülasyona uygunlukları ve sahip oldukları çeşitli metabolitleri ile metal iyonlarını indirgeme kapasiteleri nedeniyle biyosentez çalışmalarında merkezi bir role sahiptir. Örneğin, *Enterobacter cloacae* gümüş (Elbaghdady vd., 2018), paladyum (You vd., 2019), selenyum (Song vd., 2017) ve altın (Contreras vd., 2018) gibi birçok metali indirgeyerek nanoparçacık oluşumuna katkı sağlamaktadır. Denitrifikasyon yeteneğine sahip olan *Pseudomonas stutzeri*'nin hücre dışında gümüş nanoparçacıklar (AgNP) sentezleyebildiği rapor edilmiştir (Wu vd., 2020).

Çevresel ve ekstremofilik izolatlar, mikrobiyal çeşitliliğin malzeme sentezine ne denli yansıtılabileceğinin kanıtıdır (Nagda vd., 2024). Örneğin, halofilik bakterilerden *Halomonas elongata* ve *Salinicoccus iranensis*'in selenyum nanoparçacık sentezleyebildiği gösterilmiştir (Tabibi vd., 2023). Metal indirgeme potansiyeli, özellikle demir ve kükürt döngüsünde rol oynayan mikroorganizmalarda belirgindir. Asidofilik demir ve

kükürt oksitleyiciler ile demir indirgeyici bakteriler, sahip oldukları redoks metabolizmaları sayesinde metal iyonlarını mobilize edebilir ve indirgeme süreçlerinde aktif rol alabilir. Bu mikrobiyal gruplar, bioleaching (Narayanan ve Sakthivel, 2010) ve altın nanoparçacıklarının üretiminde kullanılmaktadır (Daramola vd., 2025). *Shewanella oneidensis* MR-1 gibi bakteriler ön plana çıkmakta olup, Pd(II)'yi oldukça etkili bir şekilde biyosorbe edip Pd(0) nanoparçacıklarına dönüştürme yetenekleri bulunmaktadır. Elde edilen biyo-Pd ürünlerinin, Cr(VI) indirgenmesi gibi katalitik arıtım süreçlerinde ve iletken destekler üzerinde mikrobiyal indirgeme yoluyla hazırlanan Pd-Ag tipi bimetalik katalizörlerde kullanıldığı görülmüştür (Zhang vd., 2022).

Siyanobakteriler ve algler, fotosentez ve redoks metabolizmalarını kullanarak metal iyonlarını hücre içi veya hücre dışı ortamlarda indirgeyebilmekte ve böylece metabolik olarak entegre nanoparçacık oluşumuna katkıda bulunmaktadır (Nitnavare vd., 2022). Bu nedenle, mikro ve makroalgler ile siyanobakteriler, metal ve metal oksit nanoparçacıkları için birer biyoreaktör olarak değerlendirilmektedir. *Plectonema boryanum* ve *Calothrix* spp. gibi siyanobakterilerin Au, Ag, Pd ve Pt-tabanlı metalleri biyolojik olarak sentezleyebildiği gösterilmiştir (Brayner vd., 2007). Yeşil mikroalgler metalik nanoparçacıkların biyosentezinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Arteaga-Castrejón vd., 2024). Ek olarak, kurutulmuş biyokütlenin de indirgeme ve stabilizasyon süreçlerinde etkili olduğu belirtilmiş olup, bu etkinin hücre duvarı ve hücre içerisindeki fonksiyonel gruplardan kaynaklandığı düşünülmektedir (Priyadarshini vd., 2023).

Aktinomisetler, biyosentez süreçlerinde oldukça önemli bir mikrobiyal grup olarak kabul edilebilir. *Streptomyces* türlerinin antimikrobiyal özelliklere sahip gümüş nanoparçacıkları ürettiği belirtilmiştir (Hamed vd., 2020).

Filamentöz yapıdaki Gram-pozitif aktinomisetlerin, sahip oldukları indirgeme kabiliyetleri sayesinde kararlı ve biyolojik açıdan aktif nanoparçacıklar meydana getirdiği de rapor edilmiştir (Sharma vd., 2022).

3. MİKROBİYAL NANOPARÇACIKLARIN BİYOTEKNOLOJİK UYGULAMALARI

Nanoparçacıklar, boyut, şekil ve yapısal özellikleri sayesinde biyolojik, fiziksel ve kimyasal açıdan çeşitli uygulamalara uygun adaylardır (Tablo 1).

Tablo 1. Mikrobiyal Nanoparçacıkların Uygulama Alanları

Mikroorganizma	NP Türü	Uygulama Alanı	Kaynak
<i>Rhizoctonia solani</i> <i>Cladosporium cladosporioides</i>	Ag	Antifungal aktivite	Malik vd., 2024
<i>Candida utilis</i>	Ag	Antimikrobiyal aktivite	Waghmare vd., 2015
<i>Komagataeibacter hansenii</i> (ATCC 53582)	GO/ Ag	Fibroblast hücrelerinde yara iyileşme modeli	Luz vd., 2024
<i>A.niger</i> <i>A.terrus</i> <i>P.aeruginosa</i>	ZnO	Atık sulardan florid uzaklaştırılması	Shaikh vd., 2017
<i>Spirulina platensis</i>	FeO	Kristal viyolenin degredasyonu	Bhukal vd., 2022
<i>P. aeruginosa</i> , <i>B. cereus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>E. coli</i> , <i>B. lactis</i> , <i>L. acidophilus</i>	Au	Antimikrobiyal, antioksidan, fotokatalitik, antitirozinaz ve sitotoksik aktivite, melanin inhibitörü	Chen vd., 2021

Mikrobiyal yollarla sentezlenen yeşil nanoparçacıklar, membran hasarı, eflüks pompa inhibisyonu, DNA replikasyonunun engellenmesi, enzim fonksiyon bozukluğu, ribozom parçalanması, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi, virülans faktörlerinin baskılanması ve biyofilm oluşumunun engellenmesi gibi çoklu mekanizmalarla geniş spektrumlu

antimikrobiyal aktivite göstermektedir (Chaudhary vd., 2020; Negi vd., 2024). Biyomedikal alanda en çok tercih gümüş ve altın tercih edilmektedir. *Bacillus cereus*'tan sentezlenen gümüş nanoparçacıkların (AgNP) çeşitli patojen bakterilere karşı standart antibiyotiklere kıyasla daha yüksek antibakteriyel etkinlik sergilediği bildirilmiştir (Sunkar ve Nachiyar, 2012). Benzer şekilde *Nocardiosis* sp. MBRC-48'dan ekstraselüler olarak sentezlenen altın nanoparçacıklarının (AuNP'ler), *C. albicans* ve *S. aureus*'a karşı güçlü bir antibakteriyel aktivite sergilediği bildirilmiştir (Manivasagan vd., 2015). Ayrıca, antibiyotikler ile nanoparçacıkların kombinasyonun patojenik bakterilere karşı sinerjistik bir etki göstererek tedavi etkinliğini artırabileceği belirtilmektedir (Fayaz vd., 2010). Bunun yanı sıra fungus aracılığıyla sentezlenen ZnO (Kalpana vd., 2018) ve Ag-Cu bimetalik (Ameen, 2022) nanoparçacıkların antimikrobiyal aktiviteleri bildirilmiştir.

Mikrobiyal aracılı metal ve metal oksit nanoparçacıklar, antikanser ajan ve ilaç taşıyıcı sistemler olarak da potansiyel göstermektedir (Kundu vd., 2014; Kouhkan vd., 2020). Bu nanoparçacıkların sitotoksik etkileri, ROS üretimi, mitokondriyal disfonksiyon, apoptoz ve otofaji gibi programlı hücre ölüm mekanizmaları üzerinden gerçekleşmektedir (Wypij vd., 2021). Bir deniz bakterisi olan *Vibrio alginolyticus* aracılığıyla sentezlenen altın nanoparçacıkların kolon kanser hücreleri üzerine sitotoksik etkileri bildirilmiştir (Shunmugam vd., 2021). Ayrıca kanser tedavilerinde kullanılan ilaçlar ile nanoparçacıkların kombinasyonu ile hedeflendirilmiş ilaç taşıma sistemleri geliştirilmektedir (Syed vd., 2013). Bakteri aracılı selenyum nanoparçacıkların in vitro deri kanser hattında reaktif oksijen türlerini arttırarak sitotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir (Medina-Cruz vd., 2023). Alpin toprak örneklerinden izole edilen *Stenotrophomonas* sp. BS95 aracılı sentezlenen bakır oksit nanoparçacıkların insan kolon ve mide adenokarsinom

hücrelerine sitotoksik etki gösterirken, dermal fibroblast hücreleri üzerinde sitotoksitesi olmadığı bildirilmiştir (Talebian vd., 2023). Mikrobiyal nanoparçacıklar sahip oldukları antimikrobiyal özellikleri ile yara örtülerinde ve kremlerde enfeksiyonun önlenmesi için önemli bir aktivite sergilemektedir (Li vd., 2019). *Gluconacetobacter xylinus*'dan elde edilen bakteriyel selüloz kullanılarak sentezlenen farlı nanoparçacıkların NIH 3T3 hücrelerine sitotoksitesinin olmadığı, yara modelinde ise hücre göçünü artırarak yara iyileşmesini hızlandırdığı bildirilmiştir (Sorourian vd., 2024).

Bunların yanı sıra mikrobiyal nanoparçacıklar çevre remediasyonu alanında, toprak ve su sistemlerindeki kirleticilerin parçalanmasında ve tarımda etkin rol oynamaktadır. Mikrobiyal yolla sentezlenen gümüş ve bakır nanoparçacıklar, bitki patojenlerine karşı güçlü antimikrobiyal aktivite göstererek kimyasal pestisit kullanımını azaltan etkili bir bitki koruma stratejisi sunmaktadır (Sanguineto vd., 2019). Bu nanoparçacıkların uygulanması, toprak sağlığının restorasyonuna katkıda bulunmakta ve mikrobiyal komünite yapısını iyileştirerek besin döngüsünü güçlendirmekte ve toprak verimliliğini artırmaktadır (Ahir vd., 2025). Toprak biyoremediasyonunda TiO_2 , Fe, bimetalik, manyetik nanoparçacıklar, nanokiller, nanotüpler ve nanosüngerler kullanılmaktadır (Koul vd., 2021). Mikrobiyal nanoparçacıklar azo boyalarının adsorpsiyon, çökelme, elektrostatik çekim, redoks reaksiyonları ve biyosorbsiyon aracılığıyla giderebilmektedir (Malik vd., 2022). Sharma vd. (2015), gümüş nanoparçacıkların organik boyaların dekolorizasyonunda etkin katalizör olarak endüstriyel uygulama potansiyelini doğrulamıştır. *A. niger* aracılı ZnO nanoparçacıkların da boya gideriminde aktif olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Kalpana vd., 2018).

4. SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

Mikrobiyal nanoparçacıkların çevresel etkileri ve sürdürülebilirlik potansiyeli, özellikle tarım ve endüstriyel uygulamalar bağlamında giderek daha fazla önem kazanan bir araştırma alanıdır. Biyojenik nanoparçacıkların tarımsal verimliliği artırma ve çevresel kirliliği azaltma kapasitesi, sürdürülebilir kalkınma hedefleri doğrultusunda oldukça umut vericidir. Ancak, bu malzemelerin toprak ve su ekosistemlerindeki hareketliliği, biyolojik kullanılabilirliği ve uzun vadeli etkileşimleri, ekosistem sağlığı ve güvenliği açısından kritik öneme sahiptir. Güncel literatür, biyojenik nanoparçacıkların çevre kalitesinin iyileştirilmesinde ve çeşitli kirleticilerin tespitinde etkili bir araç olabileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, bazı nanoparçacık türlerinin çevresel kompartmanlarda beklenmedik toksik etkiler gösterebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Ancak, mikrobiyal nanobiyoteknolojinin gelecek vaadini tam olarak gerçekleştirebilmesi için önündeki temel zorlukların aşılması gerekmektedir. Bu zorlukların başında, laboratuvar ölçeğindeki başarılı sentez protokollerinin endüstriyel üretime aktarılmasındaki güçlükler (ölçeklendirme problemi) ve mikrobiyal proseslerin doğası gereği nanoparçacık boyut/şekil dağılımında yol açtığı varyasyonlar (tekrarlanabilirlik) gelmektedir (Gupta vd., 2023). Ayrıca, bu "yeşil" süreçlerin gerçek çevresel ayak izinin anlaşılması için kapsamlı yaşam döngüsü analizleri (LCA) büyük önem taşımaktadır (Rodríguez-Rojas vd., 2024).

Sonuç olarak, mikroorganizma temelli nanoparçacıkların gelecek vadede potansiyeli, multidisipliner ve sistematik bir araştırma yaklaşımını zorunlu kılmaktadır. Geleceğe yönelik araştırma gündemi, sentetik biyoloji ile genetiği tasarlanmış mikrobiyal "fabrikaların" geliştirilmesi, sentez süreçlerinin

optimizasyonu ile yeni nesil biyo-katalizörler, gelişmiş sensörler ve enerji depolama sistemleri gibi daha karmaşık uygulamalara odaklanmalıdır. Biyomedikal uygulamalardan çevresel remediasyon çözümlerine kadar uzanan geniş bir yelpazede, bu biyomalzemelerin çeşitli endüstriyel sektörlerde yenilikçi uygulamalara öncülük etme potansiyeli bulunmaktadır. Bu nedenle, biyojenik nanoparçacık sistemlerinin geliştirilmesi, performanslarının optimize edilmesi ve yeni uygulama alanlarının keşfedilmesi, nanoteknolojinin sürdürülebilir geleceği için stratejik bir öneme sahiptir.

KAYNAKÇA

- Abd Alamer, I.S., Tomah, A.A., Ahmed, T., Li, B., Zhang, J., (2021). Biosynthesis of silver chloride nanoparticles by rhizospheric bacteria and their antibacterial activity against phytopathogenic bacterium *Ralstonia solanacearum*. *Molecules*, 27(1), 224.
- Ahir, S., Mehta, V.N., Raval, J.B., Kagdi, J.H., Kailasa, S.K., Jha, S., (2025). Microbe-Assisted Synthesis of Nanomaterials: Insights and Applications. *ChemistrySelect*, 10(30), e02966.
- Ameen, F., (2022). Optimization of the synthesis of fungus-mediated bi-metallic Ag-Cu nanoparticles. *Appl. Sci.*, 12(3), 1384.
- Arathi, Megha, K.B., Joseph, X., Mohanan, P.V., (2023). Biological safety and cellular interactions of nanoparticles. In *Biomedical Applications and Toxicity of Nanomaterials* (559-587). Singapore: Springer Nature Singapore.
- Arteaga-Castrejón, A.A., Agarwal, V., Khandual, S., (2024). Microalgae as a potential natural source for the green

- synthesis of nanoparticles. Chem. Commun., 60(29), 3874-3890.
- Banu, A., Rathod, V., Ranganath, E., (2011). Silver nanoparticle production by *Rhizopus stolonifer* and its antibacterial activity against extended spectrum β -lactamase producing (ESBL) strains of Enterobacteriaceae. Mater. Res. Bull., 46(9), 1417-1423.
- Bayda, S., Adeel, M., Tuccinardi, T., Cordani, M., Rizzolio, F., (2019). The history of nanoscience and nanotechnology: from chemical-physical applications to nanomedicine. Molecules, 25(1), 112.
- Bhukal, S., Sharma, A., Rishi, D., Kumar, S., Deepak, B., Mona, S., (2022). Spirulina based iron oxide nanoparticles for adsorptive removal of crystal violet dye. Top. Catal., 65(19), 1675-1685.
- Brayner, R., Barberousse, H., Hemadi, M., Djedjat, C., (2007). Cyanobacteria as bioreactors for the synthesis of Au, Ag, Pd, and Pt nanoparticles via an enzyme-mediated route. J. Nanosci. Nanotechnol., 7(8), 2696-2708.
- Chen, C. Y., Chang, Y.C., Tsai, T.H., Liu, M.H., Chung, Y.C., (2021). Multifunctional activities of gold nanoparticles biosynthesized using bacteria isolated from mining areas. Appl. Sci., 11(8), 3670.
- Chen, J., Gan, L., Han, Y., Owens, G., Chen, Z., (2024). Ferrous sulfide nanoparticles can be biosynthesized by sulfate-reducing bacteria: Synthesis, characterization and removal of heavy metals from acid mine drainage. J. Hazard. Mater., 466, 133622.
- Contreras, F., Vargas, E., Jiménez, K., Muñoz-Villagrán, C., (2018). Reduction of gold (III) and tellurium (IV) by *Enterobacter cloacae* MF01 results in nanostructure

- formation both in aerobic and anaerobic conditions. *Front. Microbiol.*, 9, 3118.
- Çelikoğlu, U., Çelikoğlu, E., Khan, M.N., Kaplan, A., (2024). Eco-benevolent synthesis of ZnO-NPs and ZnO-MFs from *Inula oculus-christi* L. (Asteraceae) with effective antioxidant, antimicrobial, DNA cleavage, and decolorization efficiencies. *Bioprocess Biosyst. Eng.*, 47(11), 1875-1901.
- Daramola, O.B., Torimiro, N., George, R.C., (2025). An investigation into the additional potential of iron-reducing bacteria harnessed for gold nanoparticle synthesis. *Curr. Nanomater.*, 10(2), 209-216.
- Dinesh, R.A., Raja, S., Kishanlal, N., Nachiyar, V.C., Sunkar, S., (2023). Microbe-Based Synthesis of Gold Nanoparticles and its Catalytic Applications. *Biosci. Biotechnol. Res. Asia*, 20(2), 511–527.
- Elbaghdady, K., El-Shatoury, E.I.N.A.S., Abdallah, O., Khalil, M., (2018). Biogenic production of silver nanoparticles by *Enterobacter cloacae* Ism26. *Turk. J. Biol.*, 42(4), 319-328.
- Fayaz, A. M., Balaji, K., Girilal, M., Yadav, R., (2010). Biogenic synthesis of silver nanoparticles and their synergistic effect with antibiotics: a study against gram-positive and gram-negative bacteria. *Nanomedicine: Nanotechnol. Biol. Med.*, 6(1), 103-109.
- Gallo, M.B., Bader, A.N., Torres-Nicolini, A., Alvarez, V.A., Consolo, V.F., (2025). Proteomic analysis of *Trichoderma harzianum* secretome and their role in the biosynthesis of zinc/iron oxide nanoparticles. *Sci. Rep.*, 15(1), 3252.
- Ghosh, S., Ahmad, R., Zeyauallah, M., Khare, S.K., (2021). Microbial nano-factories: synthesis and biomedical applications. *Front. Chem.*, 9, 626834.

- Gupta, D., Boora, A., Thakur, A., Gupta, T.K. (2023). Green and sustainable synthesis of nanomaterials: recent advancements and limitations. *Environ. Res.*, 231, 116316.
- Hamed, A.A., Kabary, H., Khedr, M., Emam, A.N., (2020). Antibiofilm, antimicrobial and cytotoxic activity of extracellular green-synthesized silver nanoparticles by two marine-derived actinomycete. *RSC Adv.*, 10(17), 10361-10367.
- Hou, D., Cui, X., Liu, M., Qie, H., Tang, Y., Xu, R., Zheng, T., (2024). The effects of iron-based nanomaterials (Fe NMs) on plants under stressful environments: Machine learning-assisted meta-analysis. *J. Environ. Manage.*, 354, 120406.
- Huston, M., DeBella, M., DiBella, M., Gupta, A., (2021). Green synthesis of nanomaterials. *Nanomaterials*, 11(8), 2130.
- Kalpana, V.N., Kataru, B.A.S., Sravani, N., Vigneshwari, T., (2018). Biosynthesis of zinc oxide nanoparticles using culture filtrates of *Aspergillus niger*: Antimicrobial textiles and dye degradation studies. *OpenNano*, 3, 48-55.
- Kouhkan, M., Ahangar, P., Babaganjeh, L.A., Allahyari-Devin, M., (2020). Biosynthesis of copper oxide nanoparticles using *Lactobacillus casei* subsp. *casei* and its anticancer and antibacterial activities. *Curr. Nanosci.*, 16(1), 101-111.
- Koul, B., Poonia, A.K., Yadav, D., Jin, J.O., (2021). Microbe-mediated biosynthesis of nanoparticles: Applications and future prospects. *Biomolecules*, 11(6), 886.
- Kundu, D., Hazra, C., Chatterjee, A., Chaudhari, A., Mishra, S., (2014). Extracellular biosynthesis of zinc oxide nanoparticles using *Rhodococcus pyridinivorans* NT2: multifunctional textile finishing, biosafety evaluation and

- in vitro drug delivery in colon carcinoma. J. Photochem. Photobiol. B, 140, 194-204.
- Lahiri, D., Nag, M., Sheikh, H.I., Sarkar, T., Edinur, H.A., Pati, S., Ray, R.R., (2021). Microbiologically-synthesized nanoparticles and their role in silencing the biofilm signaling cascade. Front. Microbiol., 12, 636588.
- Li, R., Chen, Z., Ren, N., Wang, Y., Wang, Y., Yu, F., (2019). Biosynthesis of silver oxide nanoparticles and their photocatalytic and antimicrobial activity evaluation for wound healing applications in nursing care. J. Photochem. Photobiol. B, 199, 111593.
- Loshchinina, E.A., Vetchinkina, E.P., Kupryashina, M.A., (2023). Diversity of Mycogenic oxide and chalcogenide nanoparticles: a review. Biomimetics, 8(2), 224.
- Luz, E.P.C.G., da Silva, T.F., Marques, L.S.M., Andrade, A., (2024). Bacteria-derived cellulose membranes modified with graphene oxide-silver nanoparticles for accelerating wound healing. ACS Appl. Bio Mater., 7(8), 5530-5540.
- Malik, S., Dhasmana, A., Preetam, S., Mishra, Y.K., Chaudhary, V., Bera, S.P., Rajput, V.D., (2022). Exploring microbial-based green nanobiotechnology for wastewater remediation: a sustainable strategy. Nanomaterials, 12(23), 4187.
- Malik, M.A., Wani, A.H., Bhat, M.Y., Siddiqui, S., Alamri, S.A., Alrumman, S.A., (2024). Fungal-mediated synthesis of silver nanoparticles: a novel strategy for plant disease management. Front. Microbiol., 15, 1399331.
- Manivasagan, P., Alam, M.S., Kang, K.H., Kwak, M., (2015). Extracellular synthesis of gold bionanoparticles by *Nocardia* sp. and evaluation of its antimicrobial, antioxidant and cytotoxic activities. Bioprocess Biosyst. Eng., 38(6), 1167-1177.

- Medina-Cruz, D., Truong, L.B., Sotelo, E., Martínez, L., (2023). Bacterial-mediated selenium nanoparticles as highly selective antimicrobial agents with anticancer properties. *RSC Sustain.*, 1(6), 1436-1448.
- Murillo-Rábago, E.I., Vilchis-Nestor, A.R., Juarez-Moreno, K., (2022). Optimized synthesis of small and stable silver nanoparticles using intracellular and extracellular components of fungi: An alternative for bacterial inhibition. *Antibiotics*, 11(6), 800.
- Nadaf, N.Y., Kanase, S.S., (2019). Biosynthesis of gold nanoparticles by *Bacillus marisflavi* and its potential in catalytic dye degradation. *Arab. J. Chem.*, 12(8), 4806-4814.
- Nagda, G., Rai, N., Jaya, Shakshi, Bhalothia, C., Singh, N.A., (2024). Nanoparticles Synthesis Using Extremophilic Microbes and their Potential Agricultural Applications. In *Extremophiles for Sustainable Agriculture and Soil Health Improvement* (pp. 455-483). Cham: Springer Nature Switzerland.
- Narayanan, K.B., Sakthivel, N., (2010). Biological synthesis of metal nanoparticles by microbes. *Adv. Colloid Interface Sci.*, 156(1-2), 1-13.
- Negi, P., Chadha, J., Harjai, K., Gondil, V.S., Kumari, S., Raj, K., (2024). Antimicrobial and antibiofilm potential of green-synthesized graphene–silver nanocomposite against multidrug-resistant nosocomial pathogens. *Biomedicines*, 12(5), 1104.
- Nitnavare, R., Bhattacharya, J., Thongmee, S., Ghosh, S., (2022). Photosynthetic microbes in nanobiotechnology: Applications and perspectives. *Sci. Total Environ.*, 841, 156457.

- Priyadarshini, S.S., Sethi, S., Rout, S., Mishra, P.M., Pradhan, N., (2023). Green synthesis of microalgal biomass-silver nanoparticle composite showing antimicrobial activity and heterogenous catalysis of nitrophenol reduction. *Biomass Convers. Biorefin.*, 13(9), 7783-7795.
- Rodríguez-Rojas, M.D.P., Bustos-Terrones, V., (2024). Life cycle assessment of green synthesis of tio2 nanoparticles vs. chemical synthesis. *Sustainability*, 16(17), 7751.
- Ruiz-Fresneda, M.A., Fernández-Cantos, M.V., (2023). Combined bioreduction and volatilization of SeVI by *Stenotrophomonas bentonitica*: Formation of trigonal selenium nanorods and methylated species. *Sci. Total Environ.*, 858, 160030.
- Sanguiñedo, P., Estevez, M.B., Faccio, R., Alborés, S., (2019). Nanopartículas de plata biogénicas a partir del hongo *Punctularia atropurpurascens* para el control de microorganismos. *Mundo nano. Rev. interdiscip. nanocienc. nanotecnol.*, 12(22), 0-0.
- Schlüter, M., Hentzel, T., Suarez, C., Koch, M., (2014). Synthesis of novel palladium (0) nanocatalysts by microorganisms from heavy-metal-influenced high-alpine sites for dehalogenation of polychlorinated dioxins. *Chemosphere*, 117, 462-470.
- Shaikh, S.S., Saraf, M.S., Agrawal, Y.K., (2017). Green synthesis, characterization of metal antibacterial nanoparticles and removal of fluoride from waste water. *Adv. Biotech Micro*, 2(3), 555590.
- Sharma, K., Singh, G., Kumar, M., Bhalla, V., (2015). Silver nanoparticles: facile synthesis and their catalytic application for the degradation of dyes. *RSC Adv.*, 5(33), 25781-25788.

- Sharma, R.A., Jagtap, P.K., (2022). Scrutinizing the applications of mangrove actinomycetes mediated biosynthesized copper nanoparticles. *J. Water Environ. Nanotechnol.*, 7(4), 407-427.
- Shunmugam, R., Balusamy, S.R., Kumar, V., (2021). Biosynthesis of gold nanoparticles using marine microbe (*Vibrio alginolyticus*) and its anticancer and antioxidant analysis. *J. King Saud Univ. Sci.*, 33(1), 101260.
- Solís-Sandí, I., Cordero-Fuentes, S., Pereira-Reyes, R., Vega-Baudrit, J.R., Batista-Menezes, D., (2023). Optimization of the biosynthesis of silver nanoparticles using bacterial extracts and their antimicrobial potential. *Biotechnol. Rep.*, 40, e00816.
- Song, D., Li, X., Cheng, Y., Xiao, X., Lu, Z., (2017). Aerobic biogenesis of selenium nanoparticles by *Enterobacter cloacae* Z0206 as a consequence of fumarate reductase mediated selenite reduction. *Sci. Rep.*, 7(1), 3239.
- Sorourian, M., Pourmadadi, M., Yazdian, F., Rashedi, H., (2024). Engineered bacterial cellulose-based Ag nanoparticles/g-C₃N₄/Eucalyptus extract nanocomposites for wound dressing: in vitro evaluation. *Eur. J. Med. Chem. Rep.*, 12, 100190.
- Sunkar, S., Nachiyar, C.V., (2012). Biogenesis of antibacterial silver nanoparticles using the endophytic bacterium *Bacillus cereus* isolated from *Garcinia xanthochymus*. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, 2(12), 953-959.
- Tabibi, M., Aghaei, S., Amoozegar, M.A., Nazari, R., Zolfaghari, M.R., (2023). Characterization of green synthesized selenium nanoparticles (SeNPs) in two different indigenous halophilic bacteria. *BMC Chem.*, 17(1), 115.
- Talebian, S., Shahnavaz, B., Nejabat, M., Abolhassani, Y., Rassouli, F.B., (2023). Bacterial-mediated synthesis and

- characterization of copper oxide nanoparticles with antibacterial, antioxidant, and anticancer potentials. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, 11, 1140010.
- Waghmare, S.R., Mulla, M.N., Marathe, S.R., Sonawane, K.D., (2015). Ecofriendly production of silver nanoparticles using *Candida utilis* and its mechanistic action against pathogenic microorganisms. *3 Biotech*, 5(1), 33-38.
- Wang, T., Yang, L., Zhang, B., Liu, J., (2010). Extracellular biosynthesis and transformation of selenium nanoparticles and application in H_2O_2 biosensor. *Colloids Surf. B Biointerfaces*, 80(1), 94-102.
- Wu, L., Zhu, G., Zhang, X., Si, Y., (2020). Silver nanoparticles inhibit denitrification by altering the viability and metabolic activity of *Pseudomonas stutzeri*. *Sci. Total Environ.*, 706, 135711.
- Wypij, M., Jędrzejewski, T., Trzcińska-Wencel, J., (2021). Green synthesized silver nanoparticles: antibacterial and anticancer activities, biocompatibility, and analyses of surface-attached proteins. *Front. Microbiol.*, 12, 632505.
- You, L. X., Pan, D. M., Chen, N.J., Lin, W.F., (2019). Extracellular electron transfer of *Enterobacter cloacae* SgZ-5T via bi-mediators for the biorecovery of palladium as nanorods. *Environ. Int.*, 123, 1-9.
- Zhang, Y., Zhao, Q., Chen, B., (2022). Reduction and removal of Cr (VI) in water using biosynthesized palladium nanoparticles loaded *Shewanella oneidensis* MR-1. *Sci. Total Environ.*, 805, 150336.
- Zielińska, A., Costa, B., Ferreira, M.V., Miguéis, D., (2020). Nanotoxicology and nanosafety: Safety-by-design and testing at a glance. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 17(13), 4657.

MANTARLARIN NANOBIYOTEKNOLOJİDEKİ YENİLİKÇİ YÜZÜ

Merve YİĞİT ¹

1. GİRİŞ

Nanoteknolojinin biyosistemlerle kesiştiği noktada, canlı organizmaların biyosentetik potansiyelinden yararlanmayı hedefleyen biyonanoteknoloji, son yıllarda hızla gelişen disiplinlerarası bir araştırma alanı haline gelmiştir. Bu bağlamda, mantarların (Fungi) zengin metabolit profili, geniş enzim çeşitliliği ve yüksek biyokatalitik yetenekleri, onları nanomalzeme sentezi için önemli biyolojik sistemler arasında ön plana çıkarmıştır. Mantarların nanoteknolojik süreçlerde kullanımını ifade eden “mikonanoteknoloji” kavramı ilk kez Rai, Yadav ve Gade (2009) tarafından ortaya atılmıştır. Mikonanoteknoloji, mantarların biyolojik sistem olarak kullanıldığı 1-100 nm boyut aralığındaki nanoparçacıkların sentezi, karakterizasyonu ve farklı alanlardaki uygulamalarını kapsayan yenilikçi bir araştırma alanıdır (Rai vd., 2009; Rai ve Golińska, 2023).

Mantar kökenli nanoparçacıklar, hem yeşil kimya ilkeleriyle uyumlu olmaları hem de enzimatik çeşitliliklerinin sunduğu ölçeklenebilir biyosentez olanakları sayesinde dikkat çekmektedir. Mantarlar, metal iyonlarının indirgenmesi ve şekillendirilmesinde etkili rol oynayan çeşitli biyomoleküller özellikle proteinler, polisakkaritler, organik asitler ve redüktaz

¹ Arş. Gör. Dr., Erciyes Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji, merveyigit@erciyes.edu.tr, ORCID: 0000-0002-8082-8574.

enzimleri üretebilme yetenekleriyle öne çıkmaktadır (Silva vd., 2016; Ata vd., 2024). Bu biyomoleküller, hem nanoparçacıkların boyut ve morfolojisinin kontrolünde hem de stabilizasyonunda önemli işlev görmektedir.

Mikonanoteknoloji, yalnızca çevre dostu ve sürdürülebilir nanomalzeme üretimi açısından değil, aynı zamanda biyomedikal, tarımsal, çevresel ve endüstriyel uygulamalara yönelik yüksek potansiyeliyle de öne çıkmaktadır. Tekstil, gıda güvenliği, veterinerlik, ilaç taşıma sistemleri, antimikrobiyal kaplamalar ve ağır metal giderimi gibi çok sayıda alanda kullanılabilirliği gösterilmiştir (Bölükbaşı ve Ata, 2024). Bu yönüyle mikonanoteknoloji, hem nanoteknolojinin çevresel etkilerini azaltan hem de biyolojik sistemlerin evrimsel avantajlarını mühendislik çözümlerine entegre eden yenilikçi bir yaklaşım sunmaktadır.

2. MANTAR TEMELLİ NANOBİYOTEKNOLOJİNİN KAVRAMSAL ÇERÇEVESİ

Mantar temelli nanobiyoteknoloji nanoteknoloji ve mikoloji alanlarının kesişiminde yer alan ve “mikonanoteknoloji” olarak adlandırılan özgün bir alandır. Bu terim, mantarların nanometre ölçeğinde (1-100 nm) materyallerin sentezinde ve uygulamalarındaki biyolojik rolünü belirtmek amacıyla ortaya atılmıştır (Rai ve Golińska, 2023).

Mikonanoteknoloji biyokimyasal sistemler aracılığıyla canlı organizmalardan nanomalzeme sentezlenmesini sağlayan nanobiyoteknoloji alt dalıdır. Mantar hücreleri nanoparçacık morfolojisini kontrol etme, metal iyonlarını indirgeme ve stabilize etme yetenekleriyle ön plana çıkmaktadır (Adebayo vd., 2021).

Mantarlar sadece biyosentetik ajanlar olarak değil, ayrıca toksik olmayan ve sürdürülebilir “biyolojik reaktörler” olarak da değerlendirilmektedir. Bu süreçler sekonder metabolitler, elektron taşıyıcı proteinler ve NADH bağımlı redüktazlar gibi indirgeme aracı bileşiklerin üretimine dayanmaktadır (Silva vd., 2016).

Mikrobiyal nanoteknoloji kapsamında mantarlar metal iyon toleransları, dayanıklı hücre duvarı yapısı ve yüksek biyokütle üretimleri ile öne çıkmaktadır (Lateef vd., 2021). Hem hücre dışı hem de hücre içi nanoparçacık sentezine elverişli oldukları için endüstriyel ölçekte avantajlı organizmalardır. Özellikle hücre dışı sentez, salgılanan enzim ve metabolitler sebebiyle daha kolay saflaştırma ve hasat sağlamaktadır (Silva vd., 2016).

Sonuç olarak, mantar temelli nanobiyoteknoloji mikrobiyal sistemler içerisinde en geniş uygulama yelpazesine sahip olan ve en yüksek metabolik esnekliği olan alt dallardan birisini oluşturmaktadır. Hem makromantar ve endofitik türler hem de denizel türler, yeşil kimya ilkelerine dayalı çevre dostu üretim modelleriyle endüstriyel ölçeklenebilirliği bir araya getirmektedir.

3. MANTARLARIN NANOPARÇACIK SENTEZ MEKANİZMALARI

Mantarların nanoparçacık sentezleme kapasitesi stabilizasyon süreçleri ve biyoparçacık indirgeme durumlarından köken almaktadır. Bu biyosentez hücre içi ya da hücre dışı yollarla gerçekleşmektedir (Silva vd., 2016).

Hücre dışı (ekstraselüler) sentezde mantarların salgıladığı protein, polisakkarit ve enzimler metal iyonları NADH bağımlı redüktaz enzimleri tarafından indirgenmektedir (Silva vd., 2016). Hücre duvarındaki protein, glukon ve kitin yapılar ise

çekirdeklenme ve iyon bağlama merkezleri oluşturarak parçacık morfolojisini belirlemektedir (Prasad, 2016, 2017).

Hücre içi (intraselüler) sentezde ise metal iyonları hücre içine alınmakta, sitoplazmada indirgenmekte ve nanoparçacıklar genellikle hücre duvarı boyunca birirmektedir. Bu süreç özellikle *Trichoderma*, *Penicillium* ve *Aspergillus* türlerinde yaygın görülmektedir (Dorcheh ve Vahabi, 2016).

Nanoparçacık sentezinde etkili biyokimyasal bileşenlerden başlıcaları polisakkaritler, protein ve peptidler, redüktaz enzimleri ve sekonder metabolitlerdir. Polisakkaritler aglomerasyonu engelleyerek doğal stabilizör işlevi görmektedir. Terpenoidler, flavonoidler ve fenolik bileşenler ise indirgeme sürecinde rol oynamaktadır (Prasad, 2016; Silva vd., 2016).

Sentez verimi çevresel şartlardan da doğrudan etkilenmektedir. Karıştırma hızı, metal iyonu derişimi, sıcaklık ve pH, parçacığın şekli ve büyüklüğünü belirlemektedir. Örneğin nötr pH'da genellikle küresel parçacıklar oluşurken, daha asidik ortamlarda daha düzensiz ve küçük parçacıklar meydana gelmektedir (Silva vd., 2016).

Bu parametrelerin optimizasyonu “precision microbial nanobiosynthesis-hassas mikrobiyal nanobiyosentez” olarak adlandırılan ölçeklenebilir biyosentez stratejisinin temelini oluşturmaktadır (Grasso vd., 2021). Mantarların farklı metallere uyum gösterebilmesi, çeşitli metal nanoparçacık sentezini mümkün kılmaktadır (Prasad, 2017).

Bu mekanizmaların hepsi toksik kimyasalların kullanımını ortadan kaldırmakta ve yeşil kimya ilkelerine tam uyum sağlamaktadır. Dolayısıyla mantar temelli nanoparçacık sentezi, çevresel sürdürülebilirliği yüksek, endüstriyel düzeyde uygulanabilir ve ekonomik bir sistem oluşturmaktadır (Dhillon vd., 2012).

4. MANTAR TEMELLİ KAYNAKLARIN ÇEŞİTLİLİĞİ

Mantar temelli nanobiyoteknolojide yararlanılan türler, ekolojik kökenlerine göre dört ana grupta incelenmektedir: toprak kökenli, denizel, endofitik ve makromantarlar. Bu gruplar, içeriklerindeki sekonder metabolitler, metal iyon toleransları ve biyokimyasal sistemleriyle birbirinden farklı biyosentetik avantajlar sunar.

4.1. Toprak Kökenli Mantarlar

Aspergillus, *Penicillium*, *Trichoderma* ve *Fusarium* türleri yüksek büyüme hızları ve güçlü enzim üretimleriyle nanobiyoteknolojide en çok çalışılan mantar gruplarından. Gümüş, bakır ve altın iyonlarını indirgeme kapasiteleri sayesinde çeşitli metal nanoparçacıkların biyosentezinde kullanılmaktadırlar. Örneğin *Trichoderma harzianum* ve *Aspergillus niger* kökenli gümüş nanoparçacıklar, tarımda insektisit ve biyofungisit olarak değerlendirilmektedir. Bu sistemler, doğal biyolojik kaplamaları sayesinde çevreyle uyumlu ve uzun süre stabil kalan yapılar oluşturur (Youssef vd., 2017; Hnamte vd., 2017; Prasad, 2017).

4.2. Denizel Mantarlar

Deniz ekosistemine uyum sağlamış bu mantarlar, yüksek tuzluluk ve basınç koşullarında dahi aktif biyosentetik kapasite gösterebilmeleriyle dikkat çeker. *Aspergillus sydowii*, *Penicillium citrinum* ve *Cladosporium cladosporioides* gibi türlerden üretilen nanoparçacıklar, özellikle optik ve fotonik uygulamalarda üstün performans göstermektedir. Denizel *Aspergillus* türlerinden elde edilen nanoparçacıkların ışık saçılma verimliliği laboratuvar koşullarında üretilenlere kıyasla daha yüksektir (Vala vd., 2016).

4.3. Endofitik Mantarlar

Bitki dokularında simbiyotik olarak yaşayan endofitik mantarlar, zengin sekonder metabolit içerikleriyle dikkat çeker. *Phoma glomerata* ve *Guignardia mangiferae* gibi türlerde bulunan redüktaz enzimleri, altın ve gümüş nanoparçacık sentezinde etkilidir. Bu organizmalar hem çevresel kirliliğin biyolojik gideriminde hem de endüstriyel ölçekte sürdürülebilir biyosentezde kullanılmaktadır (Silva vd., 2016).

4.4. Makromantarlar

Pleurotus, *Ganoderma*, *Lentinus* ve *Trametes* türleri, lakkaz, peroksidaz ve ligninaz gibi oksidatif enzim sistemleriyle nanoparçacık üretiminde güçlü biyoreaktörlerdir. Bu mantarlardan sentezlenen nanoparçacıklar, antimikrobiyal ve antikanser aktivite potansiyelleriyle biyomedikal uygulamalarda değerlendirilmektedir (Adebayo vd., 2021; Rai ve Golińska, 2023; Lateef vd., 2021).

Ekolojik kökenlerine göre her mantar grubu nanobiyoteknolojiye özgün katkılar sağlamaktadır. Toprak kökenli ve endofitik türler yüksek enzimatik aktiviteleriyle endüstriyel biyosentez süreçlerinde öne çıkarken; makromantarlar ve denizel türler, biyoaktif bileşik üretimi ve fotonik özellikleriyle çevresel arıtım ve medikal teknolojilerde kullanılmaktadır.

5. MANTAR TEMELLİ NANOPARÇACIKLARIN KARAKTERİZASYONU

Mantar temelli nanoparçacıkların karakterizasyonu, biyolojik olarak sentezlenen bu yapıların biyolojik, kimyasal ve fiziksel özelliklerini anlamak açısından oldukça önemlidir. Silva vd. (2016) mantar temelli nanoparçacıkların çok yönlü analizini önermiş; yüzey kimyası, kristal yapı, morfoloji ve boyutunun birlikte değerlendirilmesi gerektiğini belirtmiştir.

Mantar temelli nanoparçacıkların karakterizasyonunda kullanılan başlıca teknikler Ultraviyole görünür (UV-Vis) spektroskopisi, Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) ve X ışını kırınımı (XRD), Taramalı elektron mikroskobu (SEM)/Geçirimli elektron mikroskobu (TEM) ve Dinamik ışık saçılımı (DLS) şeklindedir. Bu analizler genellikle UV-Vis spektroskopisiyle başlamakta, ardından FTIR ve XRD ile kimyasal yapı belirlenmektedir. Son aşamada SEM/TEM görüntüleri morfolojiyi, DLS ölçümleri ise hidrodinamik boyutu ve zeta potansiyelini belirlemektedir (Mathur ve Pilai, 2025).

Mantar temelli nanoparçacıkların karakterizasyonu analitik doğrulamanın yanı sıra biyolojik kalite kontrol süreci olarak değerlendirilmektedir. Parçacıkların boyutu, fonksiyonel grup yapısı ve yüzey enerjileri doğrudan endüstri, tıp ve tarım gibi alanlarda kullanım performanslarını belirlemektedir. Bu nedenle uygulama öncesinde çoklu tekniklerle detaylı karakterizasyon, biyosentezin güvenliği açısından zorunludur.

6. UYGULAMA ALANLARI

Mantar temelli nanoparçacıklar, biyoteknolojik üretimin hemen hemen her alanında kullanılmaktadır. Bu sistemler tarım, tıp, çevre, endüstri, gıda, kozmetik, tekstil ve enerji teknolojilerinde sürdürülebilir çözümler sunmaktadır.

6.1. Tarımda Kullanım Alanları

Mantar temelli nanobiyoteknoloji tarımsal üretim, bitki koruma, gübreleme, hastalık teşhisi ve ürün verimliliği gibi birçok alanda önemli potansiyele sahiptir ve tarımsal uygulamalarda çevre dostu alternatif sunmaktadır. Anjum, Vyas ve Sofi (2023) mantar temelli nanoparçacıkların tarımda kullanım alanlarını şöyle özetlemektedir:

Biyokontrol ve antimikrobiyal etkiler: Fitopatojenlerin kontrolünde *Penicillium*, *Aspergillus* ve *Fusarium* gibi

mantarlardan sentezlenen gümüş ve altın nanoparçacıklar kullanılmaktadır (Ribeiro vd., 2023). *Fusarium solani*, *Guignardia mangiferae* ve *Epicoccum nigrum* gibi mantarlardan üretilen nanoparçacıklar *Sclerotinia sclerotiorum*, *Botrytis cinerea*, *Rhizoctonia solani*, *Colletotrichum* sp. gibi hastalık etmenlerine karşı etkili olmaktadır (Balakumaran vd., 2015).

Gıda üretimi ve nanogübreler: Nanogübreler besin emilimini artırmakta ve protein sentezini desteklemektedir. Kontrollü salınım yapan polimer kaplı nanogübreler çevreye zararı azaltmakta, besin kaybı ve ötrofikasyonu engellemektedir (Oliveira vd., 2015).

Nano-biyosensörler: Mantar temelli nanomalzemeler toprak pH'ı, nem, pestisit kalıntısı, besin düzeyi ve patojen varlığı gibi faktörleri ölçen sensörlerin üretiminde kullanılmaktadır. Bu sensörler akıllı tarım sistemlerinde erken uyarı sağlamakta; gıda sektöründe soğuk zincir kontrolü ve bozulma tespitinde kullanılmaktadır (Prasad vd., 2014; Mishra vd., 2014).

Bitki gelişimi ve verim artışı: Nano-SiO₂, ZnO, CuO, Fe₂O₃, AuNP gibi malzemeler bitki dayanıklılığını artırmaktadır. Örneğin, SiO₂ nanoparçacıkları, yulaf ve salatalık gibi bitkilerde tuz stresine dayanıklılığı artırmaktadır (Sun vd., 2022; Bölükbaşı ve Ata, 2024).

Nanopestisit ve fungusitler: Klasik pestisitler çevresel kirliliğe neden olmakta ve direnç sorunları ortaya çıkarmaktadır. Buna çözüm olarak mantarlardan sentezlenen nanoparçacıklardan nanopestisit ve fungusitler üretilmektedir. Örneğin; *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *Fusarium oxysporum* gibi mantarlardan sentezlenen ZnO nanoparçacıkları bakteriyel ve fungal patojenlere karşı yüksek etkililik göstermiştir (Dimkpa vd., 2013).

Hastalık teşhisi ve akıllı teslim sistemleri: Mantar temelli nanoteknoloji ile bitki hastalıklarının erken belirlenmesi ve hızlı

tedavi edilmesi için sensör ve iletim sistemleri geliştirilmektedir. Yüzey fonksiyonelleştirilmiş nanoparçacıklar belli patojenleri tanıyacak şekilde tasarlanabilmektedir. Ayrıca gümüş nanoparçacık AgNP, CuNP, nano-silika ve kuantum noktacıkları (QD) tabanlı sistemlerin, mantar ve bakteri kaynaklı hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanıldığı görülmektedir (Anjum vd., 2023).

Diğer tarımsal uygulamalar: Bu uygulamaların yanı sıra mitotik aktiviteyi artırma, depolama süresini uzatma, verimi artırma ve zararlılara dayanıklı bitki hatlarının geliştirilmesi gibi çeşitli kullanımları da mevcuttur (Anjum vd., 2023; Bölükbaşı ve Ata, 2024).

Özetle mantar temelli nanobiyoteknoloji sensör ve tanı teknolojilerinde, ürün verimliliğinde, çevre dostu gübre ve pestisit geliştirmede ve tarımsal hastalık yönetiminde önemli bir biyoteknolojik araç olarak ön plana çıkmaktadır.

6.2. Tıpta ve Biyomedikal Alanında Kullanımı

Mantar temelli nanoparçacıklar tıp ve biyomedikal alanında geniş uygulama potansiyeline sahiptir. Bu nanoparçacıklar ilaç ve gen taşınımı, biyosensör ve doku mühendisliği uygulamaları, hipertermi ile tümörlerin yok edilmesi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kontrastının artırılması, antimikrobiyal ajan geliştirilmesi gibi çok çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Özellikle Fe_3O_4 , Fe_2O_3 gibi manyetik nanoparçacıklar hedefe yönelik ilaç taşımada ve kanser tedavisinde umut vaat eden uygulamalar olarak ön plana çıkmaktadır. Altın nanoparçacıklar yine ilaç ve gen iletiminde ön plana çıkarken: gümüş nanoparçacıklar ise antiinflamatuvar, antifungal ve antibakteriyel özellikleriyle öne çıkmaktadır (Moghaddam vd., 2015).

Nanoteknoloji temelli hedefe yönelik ilaç salınımı ile antikanser ilaç dozları azaltılmakta ve toksisite düşürülebilmektedir (Chertok vd., 2008). Ayrıca gümüş ve altın

nanoparçacıklar tümör beslenmesi için gereken yeni damar oluşumunu baskılamakta ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) gibi büyüme faktörlerini inhibe etmektedir (Nishida vd., 2006). Bunların yanı sıra mantar temelli gümüş nanoparçacıklar antibiyotiklerle sinerjik etki göstermekte ve *Fusarium oxysporum* ve *Rhizopus oryzae* gibi türlerden sentezlenen nanoparçacıklar hem bakteri hem maya kökenli patojenlere karşı etkili olmaktadır (Gajbhiye vd., 2005). Öte yandan bazı çalışmalarda *Trichoderma viride* ve *Saccharomyces cerevisiae* temelli nanoparçacıkların optik özellikleri ile kanser hücresi işaretleme ve biyolojik görüntüleme çalışmalarında kullanıldığını göstermektedir (Bao vd., 2010).

6.3. Endüstriyel ve Çevresel Uygulamalar

Mantar temelli nanoteknoloji endüstriyel biyokataliz, metal geri kazanımı, boya, sensör, enerji ve tekstil teknolojilerinde geniş uygulama alanına sahiptir. Mantar sistemleri, metal iyonlarını indirgeme ve kristal yapıyı kontrol etme yetenekleri sayesinde endüstriyel düzeyde nanoparçacık üretiminde kullanılmaktadır (Raliya vd., 2016).

Mantar kökenli lakkaz enzimleri toksik boyar maddelerin parçalanmasında etkilidir ve çevre dostu katalizörlerdir (Varjani vd., 2016). Makromantarlardaki peroksidaz ve ligninaz enzimleri biyosensör üretiminde kullanılmakta ve gıda güvenliği analizleri ve toksin tespitinde yüksek hassasiyet sunmalarıyla bilinmektedir (Lateef vd., 2021). Öte yandan mantarların metal iyonlarını biyolojik olarak indirgeme yetenekleri atık geri kazanımında sürdürülebilir bir yöntem sunmaktadır (Adebayo vd., 2021).

Öte yandan mantar temelli gümüş nanoparçacıklar kumaşlara uygulanabilmekte ve antibakteriyel özellik kazandırmakta; polimer-inorganik nanokompozit biçiminde tekstil liflerine entegre edilerek kalıcı etki sağlayabilmektedir (Hashim vd., 2017).

6.4. Veterinerlik ve Su Ürünleri Uygulamaları

Mantar temelli nanoparçacıklar veterinerlik ve su ürünleri uygulamalarında da umut verici sonuçlar sunmaktadır. Veterinerlik alanında mantar temelli nanoparçacıklar tanı, tedavi, ilaç taşıma, hastalık kontrolü, üreme ve beslenme gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Manyetik ve metal nanoparçacıklar veteriner ilaçlarının hedefe yönelik gönderilmesini ve hastalık etkenlerinin erken teşhisini mümkün kılmaktadır. Altın ve gümüş nanoparçacıklar ise özellikle hayvanlarda görülen enfeksiyonlara karşı güçlü antikanser ve antimikrobiyal etki göstermektedir. QD ve manyetik demir oksit nanoparçacıkları ile tümör hücreleri hedeflenip kontrollü ilaç salınımı yapılabilir. Ayrıca polimerik ve liposomal nanoparçacık sistemleri sığır mastiti gibi enfeksiyonlarda normal antibiyotiklerden daha etkili olabilmektedir. Üreme biyoteknolojisi kapsamında spermanın saflaştırılmasında, etiketlenmesinde ve seçilmesinde ve mikro-nano akışkan sistemler ile in vitro döllemenin verimliliğini artırmada kullanılmaktadır. Evcil hayvan bakımında ise şampuan ve dezenfektanlara gümüş nanoparçacık eklendiği görülmektedir (Ingole vd., 2023).

Su ürünleri uygulamalarında balık yetiştiriciliğinde bazı mantarlardan elde edilen bakır ve gümüş nanoparçacıkların patojenleri baskıladığı ve su kalitesini artırdığı bildirilmiştir (Prasad, 2017). Ayrıca yem takviyesi olarak bağışıklık sistemini güçlendirdikleri de görülmüştür. Diğer bir çalışmada ise ZnO nanoparçacıklarının dermatofit enfeksiyonlarının tedavisinde topikal veteriner preparatlarda kullanılabileceği belirlenmiştir (Rai ve Golińska, 2023).

7. YEŞİL KİMYA VE SÜRDÜLEBİLİRLİK AÇISINDAN MANTAR TEMELLİ NANOTEKNOLOJİ

Mantar temelli nanobiyoteknoloji, yeşil kimya ve sürdürülebilirlik ilkeleriyle doğrudan uyumlu bir yaklaşımdır. Toksik kimyasalların ortadan kaldırıldığı, yüksek enerji verimliliğine sahip, minimum çevresel etkisi olan biyolojik sentez süreçlerine dayanmaktadır. Bu sistemler, düşük enerji gereksinimiyle çalışan, yenilenebilir hammaddeleri olan ve atık üretimini önleyen biyokatalitik platformlar olarak tanımlanabilmektedir. Mantarların salgıladığı fenolik bileşikler, polisakkaritler, proteinler ve enzimler hem stabilizör hem de indirgeme ajanı olarak çalıştığı için kimyasal indirgeyici kullanımını ortadan kaldırmaktadır. Böylece yeşil mühendislik anlayışının biyoteknolojik karşılığı haline gelmektedir (Silva vd., 2016).

Mantar temelli sistemlerin sürdürülebilirliği toksik yan ürün oluşturmada metal iyonlarının indirgenmesi, oda sıcaklığı ve nötr pH'da enerji etkin sentez yapabilmesi ve biyobozunur nanoparçacıkların çevrede kolayca parçalanabilir olmasıyla desteklenmektedir (Prasad, 2016). Mikromantar türleri, lignoselülozik atıkları karbon kaynağı olarak kullanabilme yetenekleri ile atıktan katma değerli ürün elde edilmesini sağlayarak çevresel açıdan sürdürülebilir üretim olanağı sunmaktadır (Lateef vd., 2021). Deniz kökenli mantarların aşırı tuzluluk durumlarında bile sentezi verimli şekilde gerçekleştirebilmesi, düşük enerjiyle sürdürülebilir üretim sağlamaktadır (Vala vd., 2016).

Bu sistemlerin endüstriyel ölçekte uygulanabilirlikleri, düşük karbon ayak izi ve kısa üretim döngüsü onları çevre dostu “yeşil fabrika” modelleri yapmaktadır. Ekolojik bakımdan doğal biyoindirgeme süreçleri çevresel toksisiteyi azaltmakta;

ekonomik açıdan basit kültür şartları maliyetleri azaltmakta ve toplumsal bakımdan ise biyolojik kökenli üretim sistemleri düşük bütçeli teknolojik gelişimi desteklemektedir.

Genel olarak mantar temelli nanoteknoloji, döngüsel ekonomi, enerji verimliliği ve çevre dostu üretimi bir araya getirerek yeşil kimyanın biyolojik karşılığı haline gelmiştir. Bu yaklaşımlar hem sürdürülebilir sanayi hedefleri ile tam uyum göstermekte hem de çevresel riskleri azaltmaktadır.

8. SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

Mantar temelli nanobiyoteknoloji, geleneksel nanobiyoteknolojiye biyolojik bir alternatif sunmaktadır. Ölçeklenebilir, çevre dostu ve ekonomik bir üretim sisteminin temelini oluşturmaktadır. Mantarların yüksek biyosentetik kapasitesi, metal indirgeme yetenekleri ve enzimatik çeşitliliği, onları sürdürülebilir nanoparçacık üretiminde benzersiz biyofabrikalar haline getirmektedir.

Günümüzde makro ve mikromantar türlerinden elde edilen nanoparçacıklar tarımda akıllı sensör teknolojileri, gübreleme ve hastalık kontrolünde; tıpta biyogörüntüleme, kanser tedavisi ve ilaç taşımada; endüstride sensör, boya ve katalizör üretimine; çevresel uygulamalarda toksin giderimi ve atık geri kazanımında yaygın şekilde kullanılmaktadır.

Sonuç olarak mantar temelli nanoteknoloji bilimsel bir yenilik alanı olmasının yanı sıra, geleceğin eko verimli biyoteknolojik üretim modellerinin de prototipidir. Bu alanın derinlemesine araştırılmasıyla sanayi, çevre ve sağlık uygulamalarında geleneksel üretim sistemlerinin yerini alabilecek biyolojik çözümler hızla yaygınlaşacaktır.

KAYNAKÇA

- Adebayo, E.A., Azeez, M.A., Alao, M.B., Oke, A.M., Aina, D.A., (2021). Fungi as veritable tool in current advances in nanobiotechnology. *Heliyon*, 7(11), e08346.
- Anjum, S., Vyas, A., Sofi, T., (2023). Fungi-mediated synthesis of nanoparticles: Characterization process and agricultural applications. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 103(10), 4727-4741.
- Ata, M.S., Avuloğlu Yılmaz, E., Polatçı, Ş., Bölükbaşı, E., (2024). An In Vitro Study: Assessment of Gene Expression Changes Induced by Nanoparticles Synthesized from *Cladonia subulata* Lichen on Colon Cell Lines. *International Journal of Nature and Life Sciences*, 8(1), 23-35.
- Balakumaran, M.D., Ramachandran, R., Kalaichelvan, P.T., (2015). Exploitation of endophytic fungus, *Guignardia mangiferae* for extracellular synthesis of silver nanoparticles and their in vitro biological activities. *Microbiological research*, 178, 9-17.
- Bao, H., Lu, Z., Cui, X., Qiao, Y., Guo, J., (2010). Extracellular microbial synthesis of biocompatible CdTe quantum dots. *Acta biomaterialia*, 6(9), 3534-3541.
- Bhandari, G., Pant, D., Patanjali, P.K., Raza, S.K., (2017). Advances in bio-botanicals formulations with incorporation of nanotechnology in intensive crop management. In R. Prasad (Ed.), *Fungal nanotechnology: Applications in agriculture, industry, and medicine* (189-210). Cham: Springer International Publishing.
- Bhattacharyya, A., Duraisamy, R., Govindarajan, R., (2017). Nano-biofungicides: Emerging trend in insect pest control. In R. Prasad (Ed.), *Fungal nanotechnology:*

- Applications in agriculture, industry, and medicine (211-229). Cham: Springer International Publishing.
- Bölükbaşı, E., Ata, M.S., (2024). Bitki Gelişiminde Çevresel Faktörlere Karşı Nanopartiküllerin Kullanımı. Bölüm-4, (70-89). *Biyoloji*. E. Bölükbaşı ve F.G. Koçancı (Eds.). Baskı-1. Yaz Yayınları. ISBN:978-625-6104-44-0.
- Chertok, B., Moffat, B.A., David, A.E., Yu, F., (2008). Iron oxide nanoparticles as a drug delivery vehicle for MRI monitored magnetic targeting of brain tumors. *Biomaterials*, 29(4), 487-496.
- Dhillon, G.S., Brar, S.K., Kaur, S., Verma, M., (2012). Green approach for nanoparticle biosynthesis by fungi: current trends and applications. *Critical reviews in biotechnology*, 32(1), 49-73
- Dimkpa, C.O., McLean, J.E., Britt, D.W., Anderson, A.J., (2013). Antifungal activity of ZnO nanoparticles and their interactive effect with a biocontrol bacterium on growth antagonism of the plant pathogen *Fusarium graminearum*. *Biometals*, 26(6), 913-924.
- Dorcheh, S.K., Vahabi, K., (2016). Biosynthesis of nanoparticles by fungi: Large-scale production. In R. Prasad (Ed.), *Advances and applications through fungal nanobiotechnology* (35-46). Cham: Springer International Publishing.
- Gajbhiye, M., Kesharwani, J., Ingle, A., Gade, A., Rai, M., (2009). Fungus-mediated synthesis of silver nanoparticles and their activity against pathogenic fungi in combination with fluconazole. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 5(4), 382-386.
- Grasso, G., Zane, D., Dragone, R., (2021). Precision microbial nanobiosynthesis: knowledge, issues, and potentiality for the in vivo tuning of microbial nanomaterials.

- In Microbial Nanobiotechnology: Principles and Applications (75-112). Singapore: Springer Singapore.
- Hashim, A.F., Alghuthaymi, M.A., Vasil'kov, A.Y., Abd-Elsalam, K.A., (2017). Polymer-inorganic nanocomposites: A sustainable antimicrobial agents. In R. Prasad (Ed.), Fungal nanotechnology: Applications in agriculture, industry, and medicine (279-296). Cham: Springer.
- Hnamte, R., Siddhardha, B., Sarma, P., (2017). Myconanotechnology in agriculture. In R. Prasad (Ed.), Fungal nanotechnology: Applications in agriculture, industry, and medicine (171-188). Cham: Springer International Publishing.
- Ingle, R., Ingle, P., Gade, A., (2023). Application of Mycosynthesized Nanoparticles in Veterinary Sciences. In Myconanotechnology (276-298). CRC Press.
- Kumar, A., Dubey, A., Tripathi, A., (2017). Nano-characterization of fungal-derived nanoparticles for agricultural and biomedical applications. In R. Prasad (Ed.), Fungal nanotechnology: Applications in agriculture, industry, and medicine (135-154). Cham: Springer International Publishing.
- Lateef, A., Guegim-Kana, E.B., Dasgupta, N., Ranjan, S., (2021). Microbial nanobiotechnology: Principles and applications. Cham: Springer.
- Mathur, P., Pillai, S., (2025). Fungi-mediated nanomaterials: Advances, synthesis pathways, and limitations. Fungal Biology Reviews, 54, 100445.
- Mishra, A., Kumari, M., Pandey, S., Chaudhry, V., Gupta, K.C., Nautiyal, C.S., (2014). Biocatalytic and antimicrobial activities of gold nanoparticles synthesized by *Trichoderma* sp. Bioresource technology, 166, 235-242.

- Moghaddam, A., Namvar, F., Moniri, M., Tahir, P., Azizi, S., Mohamad, R., (2015). Nanoparticles biosynthesized by fungi and yeast: a review of their preparation, properties, and medical applications. *Molecules*, 20(9), 16540-16565.
- Nishida, N., Yano, H., Nishida, T., Kamura, T., Kojiro, M., (2006). Angiogenesis in cancer. *Vascular health and risk management*, 2(3), 213-219.
- Oliveira, H. C., Stolf-Moreira, R., Martinez, C.B.R., (2015). Nanoencapsulation enhances the post-emergence herbicidal activity of atrazine against mustard plants. *PLoS One*, 10(7), e0132971.
- Pandey, S., Jain, A., (2016). Toxicological aspects of fungal nanoparticles. In R. Prasad (Ed.), *Advances and applications through fungal nanobiotechnology* (317-334). Cham: Springer International Publishing.
- Pérez Álvarez, M., Leyva López, N.E., Méndez Lozano, J., Rodríguez Negrete, E., Santos Cervantes, M.E., (2016). Plant fungal disease management using nanobiotechnology as a tool. In R. Prasad (Ed.), *Advances and applications through fungal nanobiotechnology* (273-288). Cham: Springer International Publishing.
- Prasad, R., (Ed.). (2016). *Advances and applications through fungal nanobiotechnology*. Cham: Springer International Publishing.
- Prasad, R., (Ed.). (2017). *Fungal nanotechnology: Applications in agriculture, industry, and medicine*. Cham: Springer International Publishing.
- Prasad, R., Kumar, V., Prasad, K.S., (2014). Nanotechnology in sustainable agriculture: present concerns and future aspects. *African journal of Biotechnology*, 13(6), 705-713.

- Rai, M., Golińska, P., (2023). Myconanotechnology: Emerging trends and applications. Boca Raton, FL: CRC Press.
- Rai, M., Yadav, A., Gade, A., (2009). Myconanotechnology: A new and emerging science. Mycological Research, 113(6), 507-513.
- Raliya, R., Saharan, V., Saran, R., Choudhary, K.K., (2016). Intervention of fungi in nanoparticle technology and applications. In R. Prasad (Ed.), Advances and applications through fungal nanobiotechnology (133-152). Cham: Springer International Publishing.
- Ribeiro, L.G., Roque, G.S.C., Conrado, R., De Souza, A.O., (2023). Antifungal activity of mycogenic silver nanoparticles on clinical yeasts and phytopathogens. Antibiotics, 12(1), 91.
- Sağlam, N., Yeşilada, Ö., Çabuk, A., Sam, M., Sağlam, A., İlk, S., Emul, S., Aytar, P., Gürel, E., (2016). Innovation of strategies and challenges for fungal nanobiotechnology. In R. Prasad (Ed.), Advances and applications through fungal nanobiotechnology (289-315). Cham: Springer International Publishing.
- Silva, L. P., Bonatto, C. C., Polez, V.L.P., (2016). Green synthesis of metal nanoparticles by fungi: Current trends and challenges. In R. Prasad (Ed.), Advances and applications through fungal nanobiotechnology (71-89). Cham: Springer International Publishing.
- Sun, S., Yang, Z., Song, Z., Wang, N., Guo, N., Niu, J., Chen, S., (2022). Silicon enhances plant resistance to Fusarium wilt by promoting antioxidant potential and photosynthetic capacity in cucumber (*Cucumis sativus* L.). Frontiers in plant science, 13, 1011859.
- Vala, A.K., Trivedi, H.B., Dave, B.P., (2016). Marine-derived fungi: Potential candidates for fungal nanobiotechnology.

In R. Prasad (Ed.), *Advances and applications through fungal nanobiotechnology* (47-69). Cham: Springer International Publishing.

Varjani, S., (2016). Microbial laccases and nanobiotechnology: Environmental perspective. In R. Prasad (Ed.), *Advances and applications through fungal nanobiotechnology* (207-222). Cham: Springer International Publishing.

Yadav, S., Verma, A., Yadav, K.D.S., (2016). Fungal nanoparticles: An emerging tool in medical biology. In R. Prasad (Ed.), *Advances and applications through fungal nanobiotechnology* (251-271). Cham: Springer International Publishing.

Youssef, A.M., Hashim, A.F., Hussien, A., Abd-Elsalam, K.A., (2017). Fungi as ecosynthesizers for nanoparticles and their application in agriculture. In R. Prasad (Ed.), *Fungal nanotechnology: Applications in agriculture, industry, and medicine* (155-170). Cham: Springer International Publishing.

Bölüm 12

**ZOOTEKNİK GENETİK ISLAH
UYGULAMALARINDA NANOTEKNOLOJİNİN
ROLÜ**

Hamiye AKBULUT¹

Sinan KOPUZLU²

1. GİRİŞ

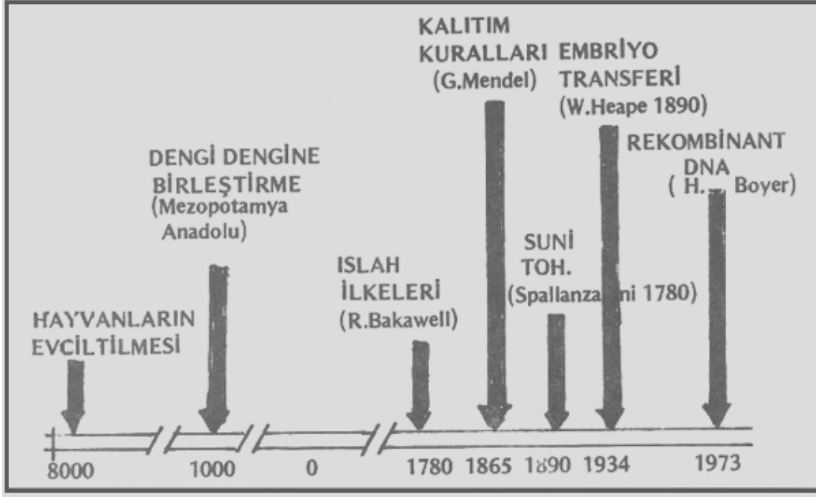
Biyoteknoloji, biyolojik sistemler ile teknolojik olanakların entegrasyonu yoluyla insanlık yararına çözümler geliştirmeyi amaçlayan disiplinler arası bir alandır. Bu yaklaşım, özellikle hayvan ıslahı gibi tarımsal biyoteknoloji uygulamalarında uzun bir geçmişe sahiptir. Her ne kadar “biyoteknoloji” kavramı modern bir terim olarak ortaya çıkmış olsa da, bu alandaki pratik uygulamaların kökeni tarih öncesi dönemlere, özellikle hayvanların evcilleştirilme süreçlerine kadar uzanmaktadır. Dolayısıyla, günümüzdeki ileri biyoteknolojik teknikler, aslında insanlığın binlerce yıl öncesine dayanan ıslah ve seçim bilgi birikiminin modern araçlarla sürdürülmesidir (Şekil 1). Anadolu ve Mezopotamya coğrafyasında, özellikle Hititler döneminde hayvan ıslahına yönelik yapılan uygulamalar, erken dönem biyoteknolojik yaklaşımların örneği olarak değerlendirilebilir. Bu dönemde hayvanların fenotipik özelliklerine (dış görünüş) göre seleksiyona tabi tutulmaları ve benzer özellikler taşıyan bireylerin çiftleştirilmesi (dengi dengine eşleştirme) gibi yöntemlerin kullanılması, geleneksel olmasına

¹ Öğretim Görevlisi, Amasya Üniversitesi, Suluova Meslek Yüksekokulu, Gıda İşleme, hamiy.e.unal@amasya.edu.tr, ORCID: 0000-0003-3099-8142.

² Prof. Dr., Atatürk Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Zootečni, skopuzlu@atauni.edu.tr, ORCID: 0000-0002-1582-3929.

rağmen sistematik bir ıslah stratejisini yansıtmaktadır. Bu uygulamalar, modern biyoteknolojinin temellerini oluşturan seçim ve eşleştirme prensiplerinin tarihsel bağlamda erken örnekleri arasında yer almaktadır (Alpan, 1989).

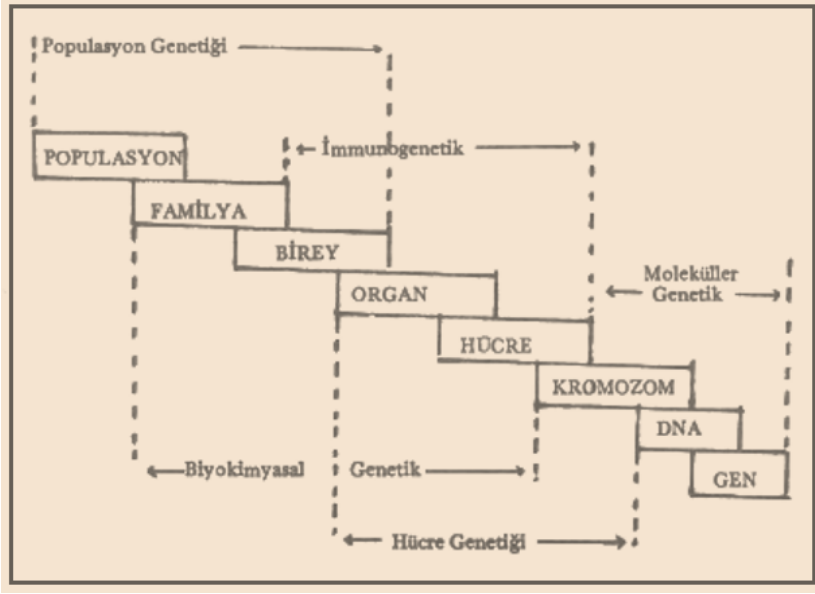
Şekil 1. Hayvan Islahında Dönüm Noktaları



Kaynak: (Alpan, 1989)

Çiftlik hayvanlarının ıslahı ve hayvansal üretimin artırılmasında etkili olan genetik mekanizmalar, Şekil 2'de şematik olarak sunulmuştur. Bu sınıflama, genelden özele doğru bir dizilim izlemekte ve genetik alt disiplinleri kapsamaktadır. Populasyon genetiği; populasyon, familya ve birey düzeyinde incelenirken, biyokimyasal genetik ise familyadan başlayarak birey, organ ve hücre düzeyinde etkili olmaktadır. İmmunogenetik, birey, organ ve hücre düzeyinde işlev gösterirken; hücre genetiği, organ, hücre ve kromozom yapıları üzerinde yoğunlaşır. Moleküler genetik ise en temel düzeyde kromozom, DNA ve gen düzeyindeki mekanizmaları ele almaktadır (Alpan, 1989).

Şekil 2. Hayvan Islahında Genetik Alt Bölümler ve İlgili Alanları



Kaynak: (Alpan, 1989)

Son yüzyılda hayvan ıslahı alanında kayda değer gelişmeler sağlanmış; bu gelişmeler, hayvancılığın farklı sektörlerinde verimlilik artışlarıyla kendini göstermiştir. Bu doğrultuda yürütülen ıslah çalışmaları, temel olarak dört ana başlık altında sınıflandırılabilir (Alpan, 1989).

- 1- Fenotipin belirlenmesi ve parametrelerin tespiti,
- 2- Populasyonlar içi veya arası birleştirmeler,
- 3- Karakterlere göre seleksiyon metotlarının uygulanması.
- 4- Döl verimi gücünün artırılması (Alpan, 1989).

Hayvancılık sektöründe verimliliğin artırılması, yalnızca temel besin maddelerinin karşılanmasıyla sınırlı kalmayıp; canlı ağırlık artışı, yemden yararlanma etkinliğinin yükseltilmesi, istenilen ürün kalitesine ulaşılması, hayvan sağlığının korunması ve hastalıkların önlenmesi ile tedavi süreçlerinde biyoteknolojik

uygulamalardan geniş ölçüde faydalanılmaktadır. Öte yandan, son yıllarda maddelerin atomik ve moleküler düzeyde kullanımını mümkün kılan nanoteknoloji de hayvancılık alanında dikkat çeken bir gelişme alanı olmuştur.

Nanoteknolojinin; yeni ekipmanların geliştirilmesi, hastalıkların erken tanı ve tedavisinde yenilikçi çözümlerin sunulması, patojenlerin tespiti için ileri düzey materyallerin tasarımı ve hastalıklardan korunmaya yönelik sistemlerin oluşturulmasında önemli bir potansiyele sahip olduğu belirtilmektedir (Büyükkılıç ve Konca, 2010). Hayvansal üretimde, geleneksel ıslah yöntemlerinde sağlanan bazı gelişmeler, üretim verimliliği üzerinde sınırlı düzeyde iyileşmeler sağlamıştır. Ancak bu iyileştirmeler istenilen düzeye ulaşmada yetersiz kalmıştır. Son yıllarda biyoteknolojik uygulamaların hayvansal üretime entegre edilmesi, sektöre yeni bir yön kazandırarak önemli bir ivme yaratmıştır. Bununla birlikte, hayvancılık açısından kritik bir diğer gelişme ise, hayvanların genetik yapısında genetik modifikasyon uygulamalarının gündeme gelmiş olmasıdır (Mehta, 2004).

Tüm bu gelişmeler, nanoteknolojinin biyoteknolojik uygulamalarla birleştğinde hayvansal üretimde daha verimli, güvenli ve sürdürülebilir çözümler sunabileceğini göstermektedir. Bu bağlamda, diğer başlıklarda uygulama alanları ve hayvancılık sektöründeki potansiyeli ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

2. NANO-BİYOTEKNOLOJİ VE ZOOTEKNİK UYGULAMALAR

Nanoteknoloji, modern bilim ve teknolojide devrim niteliğinde ilerlemelere yol açan, çok yönlü bir araştırma ve uygulama alanıdır. Günümüzde birçok disiplin üzerinde dönüştürücü etkiler yaratmakta olup, bazı uzmanlar tarafından 21.

yüzyılın sanayi devrimi olarak değerlendirilmektedir. “Nano” terimi, bir ölçüm birimi olarak bir metrenin milyarda birini (10^{-9} m) ifade ederken; nanoteknoloji, maddelerin 1 ila 100 nanometre aralığındaki fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerinin anlaşılması ve kontrol edilmesini konu alan bilim dalıdır (Turgut vd., 2011).

Nanometre ölçeğindeki nanopartiküller, konvansiyonel boyuttaki parçacıklara kıyasla daha geniş spesifik yüzey alanı, artmış yüzey aktivitesi, yüksek katalitik etki ve güçlü adsorpsiyon kapasitesi gibi özellikler sergilemektedir. Bu özellikler, boyut küçüklüğünden kaynaklanan yüzey reaktivitesinin artışıyla ilişkilidir. Bu bağlamda, nanopartiküller biyoyararlanımı artırmak amacıyla çeşitli biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak tercih edilmektedir (Chen vd., 2006). Nanoteknoloji, maddelerin atomik, moleküler ve supramoleküler düzeylerde gözlemlenmesi, ölçülmesi ve manipüle edilmesi yoluyla yapı ve işlevlerinin anlaşılmasını ve bu bilgilerin çeşitli uygulamalarda kullanılmasını amaçlayan disiplinler arası bir araştırma ve geliştirme olması sebebiyle özellikle tarım ve hayvancılık bilimlerinde önemli potansiyel sunmaktadır. Örneğin, nanoteknoloji; hayvan üreme bilimi ve yönetiminde iyileştirmeler, hastalıkların erken teşhisi, önlenmesi ve tedavisine katkı sağlayabilir. Bu bağlamda, nanoteknolojinin hayvancılık sektöründeki potansiyel uygulamaları oldukça geniş ve yenilikçidir (Patil ve Kore, 2009).

2.1. Tarım ve Hayvancılıkta Nanoteknolojinin Uygulama Alanları

Tarım sektöründe nanoteknolojinin uygulama alanları oldukça geniştir. Bitki ve hayvan ıslahı, bitki hastalıklarının erken teşhisi ve önlenmesi, pestisit kullanımının azaltılması, çevre dostu gübre ve pestisit üretimi ile toksik tarımsal kimyasalların izlenmesi gibi birçok alanda bu teknolojiyen yararlanılmaktadır.

Böylece, hem tarımsal verimlilik artırılmakta hem de çevresel sürdürülebilirlik desteklenmektedir (Joseph ve Morrison, 2006; Nuruzzaman vd., 2016).

Genetik değişikliklerin ve biyolojik moleküllerin takibi, hastalıkların oluşum sürecinin izlenmesi, erken tanı konulması ve hastalıkların başlangıç evresinde etkin bir şekilde tedavi edilmesi açısından büyük önem taşımamasından dolayı bu tür analizlerin hızlı ve doğru bir biçimde gerçekleştirilmesi, birçok bilinmeyenin aydınlatılmasına olanak sağlayarak hem hastalıklardan korunmayı hem de hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesini mümkün kılar. Biyolojik moleküllerin tanısına yönelik en duyarlı ve özgül yaklaşımlardan biri, bu moleküllere özgü tamamlayıcı yapılar kullanılarak geliştirilen biyoafinite temelli sistemlerdir. Örneğin, tek sarmallı DNA dizilerinin eşleniği olan oligonükleotidler veya protein hedeflerine özgü antikorlar gibi tanıyıcı moleküllerin kullanıldığı tanı kitleri, biyoçipler ve biyosensörler, bu alandaki önemli uygulamalardır (Anonim, 2023).

2.2. Hayvansal Üretimde Nanoteknoloji ve Biyoteknolojinin Entegrasyonu

Nanoteknoloji, hayvan sağlığı, verimlilik, üreme biyolojisi, gıda amaçlı hayvanların yetiştirilmesi ve bakımı ile hijyen uygulamaları gibi pek çok alandaki mevcut sorunların çözümüne yönelik önemli fırsatlar sunmaktadır. Özellikle çiftlik hayvanları üzerinde uygulanabilirliği yüksek olan bu teknoloji, artık yalnızca teorik bir kavram olmaktan çıkmış; tarım ve hayvancılık sektörlerinde küresel ölçekte dönüşüm yaratma potansiyeline sahip yenilikçi bir araç haline gelmiştir. Nanoteknolojik uygulamalar, moleküler ve hücre biyolojisi, biyoteknoloji ve üreme biyolojisi gibi disiplinlerde yeni tanı, tedavi ve izleme yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlayarak, hayvan sağlığı ve üretim süreçlerinde önemli katkılar

sunabilir (Patil ve Kore 2009; Scott ve Chen, 2012). Hayvancılık üretiminde kullanılan güncel nanoteknoloji ürünlerinin büyük bir kısmı, biyoteknoloji ile nanoteknolojinin entegrasyonunu gerektirmekte olup, bu iki disiplin çoğu uygulama ve ürün bazında birbirinden ayrı düşünülemez bir bütün oluşturmaktadır. Özellikle belirli hedeflere yönelik geliştirilen inovatif çözümlerde, biyoteknolojik yaklaşımlar nanoteknolojik platformlarla bir araya gelerek sinerjik etkiler ortaya koymaktadır (Kuzma, 2010). Nanoteknoloji, biyoteknoloji uygulamalarına benzerlik gösterse de, besin maddelerinin verimliliğini atomik ve moleküler seviyede artırma potansiyeline sahip yeni bir teknolojik yaklaşımdır. Özellikle hayvan besleme alanında, nanoteknoloji “nanobiyoteknoloji” olarak adlandırılmaktadır. Nanobiyoteknoloji, biyolojik ve biyolojik olmayan malzemelerin bir araya getirilmesiyle, canlı organizmaların nanoteknolojik yöntemlerle yönetilmesini ifade etmektedir (Scrinis ve Lyons, 2007).

DNA nanoteknolojisi, DNA molekülünün yapısının tasarlanması ve programlanmasını ifade eder. Nanoteknoloji, hayvansal üretim sistemlerinde geniş uygulama alanlarına sahiptir; örneğin, çiftlik hayvanlarının bulunduğu ortamların izlenmesi amacıyla geliştirilmiş sensör teknolojileri bu alandaki önemli uygulamalardandır (Büyükkılıç ve Konca, 2010).

Nanoteknoloji, henüz gelişmekte olan bir alan olmakla birlikte, özellikle hayvancılık sektöründe yeni ekipmanların tasarımı, patojenlerin hızlı ve hassas şekilde tespiti ile yenilikçi materyallerin geliştirilmesi gibi uygulamalarda önemli bir potansiyele sahiptir. Hayvan besleme açısından da nanoteknoloji, besin maddelerinin biyoyararlanımını artırmak, hayvanların üretim performansını iyileştirmek ve bağışıklık sistemini desteklemek amacıyla yeni ve etkili bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (Budak, 2018).

3. HAYVAN ÜREME BİYOTEKNOLOJİLERİNDE NANOTEKNOLOJİ UYGULAMALARI

Hayvansal üretim sistemi büyük ölçüde kesim amaçlı yetiştirilen hayvanlar etrafında şekillenmektedir. Besicilikte kullanılan hayvanlar, yüksek genetik kapasiteye (genotip) ve üstün dış özelliklere (fenotip) sahip damızlık bireylerin yavrularıdır. Bu hayvanların taşıdığı üstün üreme yetenekleri, onlara ekonomik açıdan yüksek bir değer kazandırmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalar, belirli nanopartiküllerin üzerlerindeki fonksiyonel gruplar aracılığıyla doğurganlığı artırabildiğini ve sperm hücrelerini çeşitli olumsuz çevresel koşullardan koruyabildiğini ortaya koymuştur. Suni tohumlama, hem hayvan sağlığı hem de üretici açısından daha düşük risk taşıması nedeniyle, doğal çiftleştirme yöntemlerine alternatif olarak yaygın biçimde tercih edilmektedir. Bu yöntem, genetik çeşitliliğin artırılması ve istenilen hayvansal özelliklerin seçilmesi açısından da önemli avantajlar sunar. Yapay tohumlama teknolojisi; gametlerin (sperm ve yumurta hücrelerinin) invaziv olmayan biyogörüntüleme teknikleriyle izlenmesi, nanoteknolojik yöntemlerle saflaştırılması ve dondurarak saklama (kriyoprezervasyon) sürecinde koruyucu ajanların kullanılması gibi yenilikçi uygulamalarla geliştirilebilir. Bu tekniklerin etkinliğinin artırılabilmesi için, öncelikle hayvancılıkta gamet biyolojisinin detaylı şekilde incelenmesi ve döllenme sürecine engel olan biyolojik faktörlerin açıklığa kavuşturulması gerekmektedir (Hill ve Lii, 2017).

Dölün nano saflaştırılması (nanopürifikasyonu), hasarlı veya düşük kaliteli sperm hücrelerini sağlıklı olanlardan ayırmak amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Bu işlemlerden biri, kusurlu spermelerin yüzeyinde bulunan belirli bir proteine karşı geliştirilmiş antikorlarla kaplı manyetik nanopartiküller kullanılarak gerçekleştirilir. Bu teknik, problemli sperm

hücrelerinin manyetik özellik taşıyan nanopartiküller aracılığıyla seçilerek uzaklaştırılmasına olanak tanır. Yapılan çalışmalarda, nano saflaştırma uygulanan sığır spermleri (*Bos taurus*), saflaştırma yapılmamış spermlerle benzer düzeyde gebelik oranlarına ulaşmıştır. Ayrıca, bu yöntemle tohumlanan ineklerde ya da doğan buzağılarda herhangi bir olumsuz etki gözlemlenmemiştir (Odhiambo vd., 2014). Bu sayede, nano saflaştırma ve seyreltilme işlemlerinden geçmiş tek bir ejakülat (meni) örneğiyle daha fazla sayıda dişi hayvan tohumlanabilir. Sperm yüzey belirteçlerinin daha ayrıntılı şekilde tanımlanması, antikorlar veya lektinler kullanılarak yapılan hedefe yönelik seçim stratejilerinin etkinliğini artırabilir. Bu da hem sperm kalitesinin iyileştirilmesini hem de doğurganlık oranlarının yükselmesini sağlayacaktır. Sperm hücrelerinin dondurularak saklanması (kriyoprezervasyon), sulandırıcılara (dilüent) nano-koruyucu maddelerin eklenmesiyle geliştirilebilir. Bu sulandırıcılar, spermin canlılığını ve işlevselliğini korumak için tamponlama özelliğine sahip olup, aynı zamanda gerekli besin maddelerini sağlar. Ayrıca, içerdikleri antibiyotikler sayesinde bakteri üremesini kontrol altında tutarak hem sperm kalitesinin düşmesini hem de tohumlama sonrası dişi hayvanlarda enfeksiyon oluşmasını önlerler (Bryla ve Trzcinska, 2015).

Bazı antibiyotiklerin, kullanılan doza bağlı olarak sperm hareketliliğini ve canlılığını olumsuz etkilediği gösterilmiştir. Bu nedenle, gelecekte antimikrobiyal (mikrop öldürücü) özelliklere sahip nanopartiküller, sperm sulandırıcılarda kullanılan uzun etkili antibiyotiklerin yerine geçebilir. Bu yaklaşım, hem bakteri kontrolünü sağlarken hem de sperm kalitesini koruma açısından avantaj sağlayabilir (Hargreaves vd., 1998).

İnsan genomunun haritalanmasının ardından, genetik araştırmalar çiftlik hayvanlarına da yönelmiş ve sığır, koyun, domuz, kümes hayvanları gibi türlerin genom dizilimleri hızla ortaya konmaya başlanmıştır. Araştırmacılar, et kalitesi, yağ

oranı ve hastalıklara karşı direnç gibi ekonomik öneme sahip fenotiplerle ilişkili genetik bölgeleri tanımlamayı hedeflemektedir. Bu genetik belirteçlere yönelik problemlerin biyoçip teknolojilerine entegre edilmesiyle, yetiştiriciler üstün genetik özelliklere sahip bireyleri erken dönemde tespit edebilecek ve kalıtsal hastalık risklerini daha etkin bir şekilde tarayabilecek duruma gelmektedir (Patil ve Kore, 2009).

4. HAYVAN BESLENMESİ VE SAĞLIĞINDA NANOTEKNOLOJİ

Nanoteknoloji, hayvan beslenmesi ve sağlığı alanında verimlilik, biyoyararlanım ve hastalık direncini artırmaya yönelik yenilikçi yaklaşımlar sunmaktadır. Nano boyuttaki mineraller, vitaminler ve biyolojik aktif bileşikler, sindirim sistemi boyunca daha etkin emilim sağlayarak yemden yararlanmayı artırmakta ve metabolik kayıpları azaltmaktadır. Ayrıca, nanokapsülleme ve nanoemülsiyon teknikleriyle hazırlanan yem katkıları, besinlerin kontrollü salınımını ve hedefli etki mekanizmalarını mümkün kılmaktadır. Bunun yanında, nanopartikül bazlı antimikrobiyal ajanlar ve sensör sistemleri, enfeksiyonların erken tespiti ve tedavisinde önemli avantajlar sunarak hayvan refahını ve üretim sürdürülebilirliğini desteklemektedir.

4.1. Nanomineral Uygulamaları

Nanomineral ve nanoemülsiyon temelli teknolojiler, sığır hayvan yemlerinde kullanım potansiyeli yüksek olan yenilikçi yaklaşımlar sunmaktadır. Bu teknolojiler, yem formülasyonunda katkı maddesi kullanımını azaltırken, üretim maliyetlerinin düşürülmesine katkı sağlar. Ayrıca, hayvanlarda büyüme performansının artırılması ve bağışıklık sisteminin modülasyonu gibi önemli biyolojik faydalar da sağlamaktadır (El-Sayed ve Kamel, 2020). Nanomineraller, yem içerisindeki patojen mikroorganizmaların kontrol altına alınmasında etkili

olabilmekte; ayrıca rumen fermantasyon dinamiklerini optimize ederek sindirim etkinliğini artırabilmektedir. Bununla birlikte, bu bileşiklerin sığır sürülerinde karşılaşılan bazı üreme problemlerinin yönetiminde de potansiyel faydalar sağladığı bildirilmektedir (Laurent vd., 2008).

4.2. Nanoemülsiyon ve Mikrokapsülleme Teknolojileri

Nanoçinko uygulamasının, subklinik mastitisli süt ineklerinde süt verimini artırdığı ve somatik hücre sayısını azalttığı belirlenmiştir. Ayrıca, bu formülasyonlar yem içerisindeki besin maddelerinin biyoyararlanımını ve dağılılabilirliğini artırarak, yem stabilitesine olumlu katkılar sağlayabilmektedir. Yem katkı maddeleri; ılık, oksidasyon, proteolitik enzimler ve mide-bağırsak sistemindeki değişken pH koşulları gibi dış etkenlere karşı korunmak amacıyla mikrokapsülleme teknolojisiyle formüle edilebilmektedir. Mikrokapsüllenmiş nano katkılar, üstün dağılılabilirlik özellikleri sayesinde yem içerisinde yağda çözünen maddelerin homojen karışımını kolaylaştırmakta ve raf ömrünü uzatmaktadır (Wang vd., 2022).

5. NANOPARÇACIKLARIN GENOTOKSİK VE TOKSİKOLOJİK ETKİLERİ

Nanoparçacıklar, küçük boyutları ve yüksek reaktivitesi nedeniyle hücrelerle kolay etkileşime girer ve DNA üzerinde genotoksik etkiler oluşturabilir. Ayrıca, ROS üretimi ve organ birikimi yoluyla toksik etkiler yaratabilir. Bu nedenle, nanopartiküllerin güvenli kullanımı, biyogüvenlik ve toksisite değerlendirmeleri ile yakından takip edilmelidir.

5.1. Nanoparçacıkların Hücresel ve Moleküler Düzeyde Genotoksik Etkileri

Yapılan literatür taramaları, nanopartiküllerin hücrelerde sitotoksik ve genotoksik etkilere yol açabileceğini ortaya

koymaktadır. Nanopartiküllerin doğrudan genotoksositeye neden olan mekanizmaları, bu yapıların difüzyon veya endositoz aracılığıyla hücre ve çekirdek zarını geçmelerinin ardından DNA ile fiziksel ya da kimyasal etkileşime girmesiyle ilişkilidir. Bu etkileşimler; DNA bazları arasındaki bağlanma özelliklerini değiştirme, fosforilasyon süreçlerini etkileme, DNA’da (eklenti) oluşumuna neden olma ya da gen ekspresyonu ve regülasyon mekanizmalarını bozma şeklinde gerçekleşebilir (Barnes vd., 2008; Ata vd., 2024). Nanopartiküller, hücre döngüsünün interfaz evresinde çekirdeğe ulaşp DNA ile etkileşime girdiklerinde, DNA replikasyonu veya transkripsiyonu üzerinde değişimlere yol açabilir; ayrıca DNA’nın yapısında mekanik ya da kimyasal bozulmalar meydana getirebilirler. Eğer nanopartiküller mitoz evresi sırasında hücreye girerse, kromozomlarla fiziksel ya da kimyasal olarak etkileşime geçerek, klastojenik (kromozom kırıkları) veya iç iplikleri aracılığıyla kromozom kaybı etkiler oluşturabilirler (Barillet, 2010).

Dolaylı genotoksik mekanizmalar kapsamında, nanopartiküller doğrudan DNA ya da genetik materyalle etkileşime girmeksizin, çekirdek proteinleri ile mekanik veya kimyasal yollarla etkileşime geçerek hücre döngüsünün kontrol noktalarında işlev bozukluklarına neden olabilir. Ayrıca antioksidan enzimlerle etkileşime girerek reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu tetikleyebilirler. Bu süreç, hücre döngüsünü düzenleyen proteinlerin aktivitesinin engellenmesine ve dolayısıyla hücre döngüsünün aksamasına yol açabilir. Nanopartikül kaynaklı reaktif oksijen türlerinin birikimi; DNA onarım mekanizmalarının zayıflaması veya işlevini yitirmesi, oksidatif stresin artması, mitokondriyal hasar, hücre membranının bütünlüğünde bozulma, antioksidan savunma sistemlerinde azalma ve gen ekspresyonlarında değişiklikler gibi bir dizi olumsuz biyolojik etkiyle sonuçlanabilir (Halıcı vd., 2021).

5.2. Nanopartiküllerin Toksikolojik Riskleri

Nanopartiküllerin toksik etkileri üzerinde tanecik boyutu ve yoğunluğu belirleyici bir rol oynamaktadır. Gözle görülemeyecek kadar küçük ölçeklerde bulunan bu partiküller, sahip oldukları boyutsal özellikler nedeniyle özgün fiziksel ve kimyasal davranışlar sergilemektedir. Nano boyuttaki malzemelerde momentum, enerji ve kütle taşınımı gibi iletim süreçleri sürekli bir yapı göstermemekte, bunun yerine kesikli bir şekilde tanımlanmaktadır. Benzer biçimde, bu tür materyallerin optik, elektronik, manyetik ve kimyasal özellikleri klasik fizik kurallarıyla açıklanmakta yetersiz kalmakta; bu davranışlar daha çok kuantum mekaniği çerçevesinde değerlendirilmektedir (Qian ve Hinestroza 2004; Xin, 2006; Bera vd., 2010). Yeni geliştirilen nanomalzemelerin canlı organizmalarla teması sonucu ortaya çıkabilecek riskler ve potansiyel zararlar hakkında literatürde sınırlı sayıda bilimsel veri bulunmaktadır. Bununla birlikte, nanopartiküllerin toksisite mekanizmasının büyük ölçüde reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi yoluyla gerçekleştiği ve bu durumun hücresel düzeyde oksidatif stresin artmasına neden olduğu anlaşılmaktadır. Genel olarak, nanopartiküllerin biyolojik sistemler üzerindeki etkilerinin; partikül boyutu, kütlesi, kimyasal bileşimi, yüzey özellikleri ile bir araya gelme durumuna bağlı olarak değişkenlik gösterdiği bildirilmektedir (Kouhi vd., 2012).

6. GELECEK PERSPEKTİFLERİ VE UYGULAMA POTANSİYELLERİ

Nanoteknoloji alanındaki ilerlemeler ve artan ilgi, bu teknolojinin hayvansal üretim sektöründeki uygulama alanlarının giderek genişlemesini mümkün kılmaktadır. Özellikle hayvan yemlerinin besin değerini artırmak amacıyla nano-takviyelerin düzenli olarak kullanılması, yakın gelecekte yaygın bir uygulama haline gelebilir. Ancak, nanopartiküllerin yemlerde kullanılan

antibiyotiklerin yerini tamamen alması, daha uzun vadeli bir hedef olarak değerlendirilmektedir. Her ne kadar nanoteknolojinin hayvansal üretimdeki kullanımı hâlen erken aşamalarda olsa da; hayvan besleme, antimikrobiyal uygulamalar, tedavi edici müdahaleler ve üreme teknolojileri gibi alanlarda elde edilen olumlu sonuçlar, bu alanda yapılacak daha kapsamlı araştırmaları teşvik etmektedir (Hill ve Lii, 2017).

7. SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

Nanoteknoloji, hayvan sağlığını ilgilendiren hemen her alanda etkili olmakta ve giderek artan bir öneme sahip olmaktadır. Yüksek biyoyararlanım, biyolojik olarak parçalanabilirlik, hızlı etki başlangıcı ve hedefe özgü etki gibi özellikleri sayesinde nanoteknolojik uygulamalar, bilimsel ve klinik açıdan önemli avantajlar sunmaktadır. Bu teknolojik gelişmeler, özellikle çiftlik hayvanlarında sağlık yönetimi, büyüme performansı verimlilik artışı ve hastalıkların önlenmesi gibi alanlarda üretim kayıplarının azaltılmasına ve ekonomik verimliliğin artırılmasına katkı sağlamaktadır. Dolayısıyla, nanoteknolojinin hayvancılık sektöründeki uygulamaları, daha sağlıklı hayvan üretimine yönelik sürdürülebilir ve yenilikçi çözümler sunmaktadır (Tatlı-Seven vd., 2018).

Artan dünya nüfusunun gıda ihtiyacının sürdürülebilir biçimde karşılanabilmesi için yenilikçi ve bilim temelli yöntemlerin uygulanması zorunlu hâle gelmiştir. Bu doğrultuda, tarım ve hayvancılık başta olmak üzere çeşitli biyolojik üretim süreçlerinde biyoteknolojiden geniş ölçüde yararlanılmaktadır. Son dönemlerde ise, canlı organizmaların büyüme, gelişme ve metabolik aktivitelerinin daha hassas düzeyde izlenebilmesi ve yönlendirilebilmesi amacıyla nanobiyoteknoloji alanı ön plana çıkmaktadır. Nanobiyoteknoloji, biyolojik sistemler ile sentetik nanoyapılar arasında işlevsel bir entegrasyon sağlamayı hedeflemektedir. Ancak, bu tür teknolojilerin ürüne dönüşmesi ve

tüketicie sunulması sürecinde, söz konusu bileşenlerin uzun vadeli etkilerine dair yeterli deneyim ve bilimsel veri bulunmaması, özellikle hayvanlar üzerindeki potansiyel etkiler konusunda kamuoyunda bazı endişelerin oluşmasına neden olabilmektedir (Büyükkılıç ve Konca, 2010). Hayvan üreme biyoteknolojilerinde nanoteknoloji uygulamaları, çevresel sürdürülebilirlik ve halk sağlığı açısından sunduğu düşük maliyet, yüksek verimlilik ve potansiyel biyogüvenlik avantajları nedeniyle gelecekte önemli bir rol oynamaya adaydır. Nanoteknolojik yaklaşımlar; sperma ve embriyo kalitesinin iyileştirilmesi, hedefe yönelik ilaç salınımı ve üreme süreçlerinin izlenmesi gibi çeşitli alanlarda umut verici sonuçlar ortaya koymuştur. Ancak bu teknolojilerin hayvan sağlığına ve ekosistem üzerindeki olası etkilerine dair kapsamlı değerlendirmelerin yapılması, uygulamaya geçilmeden önce daha fazla deneysel çalışma ve bilimsel doğrulama gerektirmektedir (Hashem ve Bulnes, 2020).

Nanokatalizörler ve nanofiltrasyon sistemleri, hayvansal atık yönetiminde önemli yenilikler sunarak metan ve amonyak gibi çevreye zararlı bileşiklerin daha sürdürülebilir ve ekonomik yöntemlerle kontrol altına alınmasını mümkün kılmıştır. Nanoteknoloji tabanlı çözümler; rumen fermentasyonunun modülasyonu, biyogaz üretim verimliliğinin artırılması ve sera gazı emisyonlarının azaltılması gibi alanlarda önemli katkılar sağlamakta, böylece tarım-hayvancılık sistemlerinin iklim değişikliği ile mücadelesinde stratejik bir rol üstlenmektedir. Araştırmalardaki metodolojik sınırlamaların aşılması ve mevzuat altyapısının olgunlaştırılmasıyla birlikte, bu teknolojilerin daha geniş ölçekli uygulamaları gelecekte mümkün hale gelebilecektir.

Hayvansal üretim sistemlerine entegre edilen nanoteknolojik yaklaşımlar, artan küresel hayvansal protein talebine çevresel etkileri minimize ederek yanıt verebilme kapasitesine sahiptir; bu da önümüzdeki on yıllarda gıda

güvenliğinin temininde kritik bir fırsat alanı oluşturmaktadır (Wang, vd., 2022; Küçükersan vd., 2025). Ayrıca, biyomedikal alandaki nanoteknolojik ilerlemeler göz önüne alındığında, gelecekte hayvancılıkta daha fazla nanoformülasyon ve nanomalzeme türünün kullanımına yönelik potansiyel artış beklenmektedir.

Hayvan sağlığı ve hayvansal üretim alanlarında nanoteknoloji tabanlı uygulamalar önemli bir potansiyel taşımaktadır. Ancak, bu teknolojilerin ticari ölçekte sürdürülebilir ve güvenli bir şekilde uygulanabilirliğinin net bir biçimde ortaya konulabilmesi için daha fazla sayıda endüstri ölçekli çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Laboratuvar ve pilot düzeyde elde edilen olumlu sonuçların, geniş çaplı üretim sistemlerine entegre edilebilmesi; etkinlik, güvenlik, maliyet-etkinlik ve düzenleyici uygunluk gibi çok boyutlu kriterlerin titizlikle değerlendirilmesini gerektirmektedir. Bu kapsamda, nanoteknolojik çözümlerin endüstriyel hayvancılık sistemlerine entegrasyonuna yönelik kapsamlı saha araştırmaları büyük önem arz etmektedir.

KAYNAKÇA

- Alpan, O., (1989). Biyoteknoloji ve hayvan ıslahı. Lalahan Hay. Araşt. Enst. Derg. 29 (1-4) 107-114.
- Anonim, (2023). Tubitak Nanoteknoloji Strateji Grubu. Nanobilim ve nanoteknoloji stratejileri. Tubitak Vizyon 2023.
- Ata, M.S., Yılmaz, E.A., Polatçı, Ş., Bölükbaşı, E., (2024). An In Vitro Study: Assessment of Gene Expression Changes Induced by Nanoparticles Synthesized from *Cladonia subulata* Lichen on Colon Cell Lines. Int. J. of Nature and Life Sciences, 8(1), 23-35.

- Barillet, S., Jugan, M.L., Laye, M., Leconte, Y., Herlin-Boime, N., Reynaud, C., Carrière, M., (2010). In vitro evaluation of SiO nanoparticles impact on A549 pulmonary cells: Cyto-genotoxicity and oxidative stress. Toxicology Letters, 198(3), 324-330.
- Barnes, C.A., Elsaesser, A., Arkusz, J., Smok, A., Palus, J., (2008). Reproducible comet assay of amorphous silica nanoparticles detects no genotoxicity. Nano Letters, 8(9), 3069-3074.
- Bera, D., Qian, L., Tseng, T.K., Holloway, P.H., 2010. Quantum Dots and Their Multimodal Applications: A Review. Materials, 3(4): 2260-2345.
- Bryla, M., Trzcinska, M., (2015). Quality and fertilizing capacity of boar spermatozoa during liquid storage in extender supplemented with different antibiotics. Anim Reprod Sci. 163:157-63.
- Budak, D., (2018). Hayvan beslemede nanoteknoloji. Journal of Advances in VetBio Science and Techniques. VetBio, 2018, 3(3), 90-97.
- Büyükkılıç, S., Konca, Y., (2010). Hayvan Beslemede Biyoteknoloji ve Hayvancılıkta Nanobiyoteknoloji. VI. Ulusal Zootečni Öğrenci Kongresi, 274.
- Chen, H., Weiss, J., Shahidi, F., (2006). Nanotechnology in nutraceuticals and functional foods. Food Technol. 3: 30.
- El-Sayed, A., Kamel, M., (2020). Advanced Applications of Nanotechnology in Veterinary Medicine. Environ. Sci. Pollut. Res. 27, 19073-19086.
- Halıcı, A., Seyrek, A., Aykan, K., Ünal, F., (2021). Nanopartiküllerin Genotoksik Etkileri. Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi, 2(2), 19-38.
- Hargreaves, C.A., Rogers, S., Hills, F., (1998). Effects of co-trimoxazole, erythromycin, amoxycillin, tetracycline and

- chloroquine on sperm function in vitro. Hum Reprod.13:1878-86
- Hashem, N.M., Gonzalez-Bulnes, A., (2020). State-of-the-art and prospective of nanotechnologies for smart reproductive management of farm animals. Animals, 10(5):840.
- Hill, K.E., Li, J., (2017). Current and future prospects for nanotechnology in animal production. Journal of Animal Science and Biotechnology. (2)-13.
- Joseph, T., Morrison, M., (2006). Nanotechnology in agriculture and food, Nanoforum Report, 2, 2-3.
- Kouhi, M., Akbarzadeh, A., Davaran, S., (2012). Quantum dots: synthesis, bioapplications and toxicity. Nanoscale Research Letters, 7:480.
- Kuzma, J., (2010). Hayvan üretiminde nanoteknoloji Uygulamaların yukarı akış değerlendirmesi. Hayvancılık Bilimi. 130: 14-24.
- Küçükersan, M.K., Eren, M.A., Küçükersan, S., (2025). Hayvansal Üretimde Nanoteknolojik Uygulamalar. In *Küresel Sağlıkta Nanoteknoloji* (pp. 167-184). Akademisyen Kitabevi.
- Laurent, S., Forge, D., Port, M., Roch, A., Robic, C., (2008). Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications. Chem. Rev. 108, 2064-2110.
- Mehta, M.D., (2004). From biotechnology to nanotechnology: what can we learn from earlier technologies? Bulletin of Science, Technology & Society, 24 (1): 34-39.
- Nuruzzaman, M., Rahman, M.M., Liu, Y., Naidu, R., (2016). Nanoencapsulation, nano-guard for pesticides: a new window for safe application, Journal of Agricultural and Food Chemistry, 64 (7), 1447-1483.

- Odhiambo, J.F., DeJarnette, J.M., Geary, T.W., (2014). Increased conception rates in beef cattle inseminated with nanopurified bull semen. *Biol Reprod.*, 91:1-10.
- Patil, S.S., Kore, K.B., (2009). Nanotechnology and its applications in Veterinary and Animal Science. *Veterinary World*, 2(12): 475-477.
- Qian, L., Hinestroza, J.P., (2004). Application of nanotechnology for high performance textiles. *J. Text. App., Techn. Management*, 4: 1-7.
- Scott, N., Chen, H., (2012). Tarım ve gıda sistemleri için nano ölçekli bilim ve mühendislik. *Ind Biotechnol.* 8: 340-343.
- Scrinis, G., Lyons, K., (2007). The emerging nanocorporate paradigm: nanotechnology and the transformation of nature, food and agri-food systems. *I. J. Sociol. Food Agric.* 15(2): 22-44.
- Tatlı-Seven, P., Seven, I., Gül-Baykalır, B., (2018). Hayvansal üretim ve sağlıkta nanoteknoloji ve nano-propolis: genel bir bakış. *İtalyan Hayvan Bilimleri Dergisi*, 17 (4), 921-930.
- Turgut, O., Keskin, H.L., Avşar, A.F., (2010). Nanoteknoloji nedir? *Turkish Medical Journal* 2011: 5(1).
- Xin, J.H., (2006). Nanotechnology for textiles and apparel. The Hong Kong Polytechnic University, Institute of Textiles-Clothing.
- Wang, K., Lu, X., Lu, Y., Wang, J., Lu, Q., Cao, X., (2022). Nanomaterials in Animal Husbandry: Research and Prospects. *Nanomaterials in Animal Husbandry: Research and Prospects. Front. Genet.*, 13: 915911.

Bölüm 13

HAYVANSAL ÜRETİMDE BİYOMETRİK VE BİYOSENSÖR DESTEKLİ NANOTEKNOLOJİK YAKLAŞIMLAR

Hamiye AKBULUT ¹

1. GİRİŞ

2050 yılına kadar küresel insan nüfusunun 10 milyarı aşarak günümüz nüfusuna kıyasla yaklaşık 2 milyar kişi artması öngörülmektedir. Bu artışın ağırlıklı olarak gelişmekte olan bölgelerde, özellikle de Sahra Altı Afrika’da yoğunlaşması beklenmektedir. Söz konusu bölgelerdeki demografik büyüme ve ekonomik kalkınma süreçleri, hayvansal kökenli gıdalara olan talebi önemli ölçüde artıracaktır. Su ve toprak kaynakları giderek artan ölçüde rekabet unsuru hâline gelmektedir. Bu durum, hayvancılık üreticilerinin mevcut sınırlı kaynakları verimli ve sürdürülebilir biçimde kullanarak üretim düzeylerini en üst seviyeye çıkarmalarını zorunlu kılmaktadır (Baldi ve Gottardo, 2017). Hayvancılık sektörü, bu ülkelerde gıda güvencesinin sağlanması, istihdam yaratılması ve gelir düzeyinin yükseltilmesi açısından stratejik bir rol oynamaktadır. Artan talebin büyük bir bölümünün yerel üretimle karşılanacağı öngörülse de, nüfus artışı ve hayvansal protein gereksiniminin yükselmesi, tüketicilerin hayvancılığın çevresel etkileri, halk sağlığına yönelik riskleri ve hayvan refahı konusundaki kaygılarını da artırmaktadır (Neethirajan ve Kemp, 2021).

¹ Öğretim Görevlisi, Amasya Üniversitesi, Suluova Meslek Yüksekokulu, Gıda İşleme, hamiye.unal@amasya.edu.tr, ORCID: 0000-0003-3099-8142.

Sığırcılık sektöründe biyometrik ve biyolojik sensörlerin kullanımı, başlıca hayvan refahı sorunlarının daha hassas ve sürekli olarak izlenmesine imkân tanımanın yanı sıra, rutin hayvancılık uygulamalarını kolaylaştırmakta ve verimlilik parametreleri hakkında değerli veriler sağlamaktadır. Biyometrik sensörlerin uygulanmasıyla izlenmesi ve yönetilmesi mümkün olan başlıca refah sorunları arasında mastitis, kistik over sendromu, topallık, abomasum deplasmanı ve ketozis yer almaktadır. Bunun yanı sıra, otomasyon süreçleri kapsamında araştırılan verimlilik ölçümleri arasında hayvanların genel aktivite düzeyleri, duygusal durumları, kızgınlık tespiti ve sağım davranışları bulunmaktadır (Neethirajan ve Kemp, 2021).

Süt sığırlarında optimal süt veriminin sürdürülebilmesi için dengeli beslenme ve uygun enerji metabolizması büyük önem taşımaktadır. Dolaşımdaki esterleşmemiş yağ asitleri düzeyleri, negatif enerji dengesinin biyokimyasal bir göstergesi olarak kabul edilir ve metabolik stresin erken belirteçlerinden biridir. Kandaki esterleşmemiş yağ asitleri konsantrasyonlarının yükselmesi, enerji açığının yanı sıra ketozis ve yağlı karaciğer gibi metabolik bozuklukların gelişme riskini de artırmaktadır. Bu durum, iştah azalması, süt veriminde düşüş, üreme performansında bozulma, mastitis gibi meme enfeksiyonlarına yatkınlık ve bağışıklık sistemi fonksiyonlarında zayıflama ile sonuçlanabilir. Günümüzde, esterleşmemiş yağ asitleri düzeylerinin gerçek zamanlı olarak izlenmesini sağlayacak biyosensör teknolojileri geliştirme aşamasındadır ve bu sistemlerin süt sığırcılığı işletmelerinde erken tanı, sağlık yönetimi ve verim optimizasyonu açısından önemli bir potansiyel taşıdığı değerlendirilmektedir (Tuteja ve Neethirajan, 2017). Her ne kadar mevcut biyosensör teknolojilerinin büyük bir kısmı henüz süt çiftçileri tarafından yaygın biçimde benimsenmemiş olsa da, hayvancılık sektöründe ticari kullanıma sunulmuş çeşitli biyometrik sensörler bulunmaktadır. Bu sensörler arasında,

sektörde başarıyla uygulanan en yaygın türler termometreler, ivme ölçerlerdir (Helwatkar vd., 2014). Daha yenilikçi yöntemler arasında, sığırlarda stresi noninvaziv biçimde izlemek için kullanılan ve daha önce bahsedilen termal kızılötesi görüntüleme tabanlı oküler görüntüleme sisteminin yanı sıra, dikkat çeken birkaç yeni yaklaşım bulunmaktadır. Bu yaklaşımlardan biri olan MooMonitor, süt ineklerinin otlama davranışını ölçmek amacıyla özel olarak geliştirilmiş giyilebilir bir biyometrik sensördür. Yapılan çalışmalar, MooMonitor'un elde ettiği verilerin geleneksel gözlem yöntemleriyle yüksek düzeyde korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur (Werner vd., 2019). Williams vd., (2020) tarafından yapılan bir çalışmada biyometrik sensörlerin sığırların su tüketimini izlediği gösterilmiştir (Williams vd., 2020).

Bu bağlamda, biyometrik sensörler ve gelişmiş izleme teknolojileri, yalnızca hayvan refahını ve üretim verimliliğini artırmakla kalmayıp, aynı zamanda hayvansal üretimde veriye dayalı karar alma süreçlerini mümkün kılmaktadır. Günümüzde nanoteknolojik yöntemlerin biyometrik ve genetik araştırmalarla entegrasyonu, veri toplama hassasiyetini ve analiz kapasitesini önemli ölçüde artırmakta; böylece hayvanların sağlık durumu, üreme performansı ve genetik potansiyeli daha detaylı ve erken evrede izlenebilmektedir.

2. NANOTEKNOLOJİYE GEÇİŞTE MEVCUT SENSÖR SİSTEMLERİ

Günümüzde hayvancılık sektörü, artan küresel nüfus ve değişen tüketici beklentileri doğrultusunda daha verimli, sürdürülebilir ve hayvan refahına duyarlı üretim sistemleri geliştirme ihtiyacıyla karşı karşıyadır. Bu bağlamda, dijitalleşme ve nanoteknolojik uygulamalar, çiftlik yönetiminde devrim niteliğinde değişiklikler sağlayarak hem üretim verimliliğini artırmakta hem de çevresel ve ekonomik sürdürülebilirliği

desteklemektedir. Hayvan sağlığı ve refahının izlenmesi, geleneksel yöntemlerle sınırlı kalırken; biyometrik ve biyosensör teknolojileri, davranışsal ve fizyolojik verilerin doğru, güvenilir ve sürekli olarak toplanmasını mümkün kılmaktadır. Ayrıca elde edilen verilerin analizi, erken teşhis ve müdahale olanaklarını güçlendirerek hayvan refahının korunmasına ve üretim süreçlerinin optimize edilmesine katkı sağlamaktadır. Bu çerçevede, dijitalleşme, biyometrik sensör teknolojileri ve veri analitiği, modern hayvancılığın temel yapı taşları olarak öne çıkmaktadır.

2.1. Dijitalleşme ve Sürdürülebilir Hayvancılık

Sensörler, deneklerde meydana gelen fizyolojik ve davranışsal değişikliklerin ölçülmesinde kullanılan önemli araçlardır. Son 20-30 yıl içerisinde araştırmacılar, sensörlerin farklı ve yenilikçi uygulama alanlarını geliştirmiştir. Her ne kadar hayvan sağlığında sensör kullanımı hâlen sınırlı olsa da, bu alandaki potansiyel, araştırmacıları yenilikçi sensör teknolojileri geliştirmeye yönlendirmiştir. Günümüzde hayvan sağlığının izlenmesi amacıyla, davranışsal değişikliklerin, hastalık durumlarının ve tedavi süreçlerinin ölçümü için çeşitli teknolojiler kullanılmaktadır. Bu sensörler başlıca iki kategoriye ayrılmaktadır: vücuda takılı (biyometrik) sensörler ve vücut dışı (temassız) sensörler. Vücuda takılı sensörler, hayvanın vücudunun içine veya dışına yerleştirilerek ölçüm gerçekleştirirken, vücut dışı sensörler hayvanın vücudunun dışında konumlandırılarak ilgili işlevleri yerine getirir. Sensör uygulamalarında önemli gelişmeler kaydedilmiş olup, bu gelişmeler arasında ineklerin aktivite düzeylerinin daha doğru ölçülmesi, hayvanların durumu hakkında veri oluşturulması, ürün tanıtımı için öneriler geliştirilmesi ve çiftçilerin sensör kullanımı konusunda bilgilendirilmesi yer almaktadır (Helwatkar vd., 2014).

Avrupa Birliği ülkeleri, 2050 yılına kadar iklim açısından karbon nötr olmayı hedeflemektedir. Ayrıca toplumdaki, özellikle tüketici tutumlarındaki hızlı değişimler, hayvancılıkla ilgili acil sorunların kaynakların yeniden kullanıldığı ve sürdürülebilir yöntemlerle çözülmesini teşvik eden sorumlu araştırma ve yeniliği destekleyen bir ortam oluşturmaktadır. Bu bağlamda dijitalleşme, hedeflere ulaşmada kritik bir rol oynamaktadır. Artan hayvansal protein talebini karşılamak ve çevresel sürdürülebilirlik, halk sağlığı ile hayvan refahına dair endişeleri azaltmak amacıyla, çiftçiler ve hayvan bilimciler giderek daha fazla hassas hayvancılık teknolojilerini kullanmaya başlamaktadır. Bu teknolojiler arasında biyometrik sensörler, büyük veri ve blok zinciri uygulamaları yer almakta olup, hem üretimi artırmaya hem de tüketicilerin kaygılarını azaltmaya katkı sağlamaktadır. Ayrıca, hayvan sağlığı ve refahını iyileştirme bağlamında bu teknolojilerin hayvancılık üzerindeki etkileri de kapsamlı bir biçimde değerlendirilmektedir (Neethirajan ve Kemp, 2021).

Gelişmiş dijitalleşme ve nanoteknolojik uygulamalar, modern çiftliklerde hayvan başına verimliliği artırmak, tekrarlayan işleri azaltmak ve dağınık veya etkisiz çözümlerin yerine daha bütüncül yönetim sistemlerinin uygulanmasına imkân tanımaktadır. Hayvan refahını iyileştirmek ve bulaşıcı hastalıkların yayılmasını önlemek amacıyla hayvan deneylerinin ve doğrudan fiziksel teması azaltmaya yönelik güçlü bir eğilim gözlemlenmektedir. Bu eğilim, üreticiler, tüketiciler ve çiftlik hayvanları açısından ortak fayda sağlayacak şekilde biyometrik ve nanoteknolojik sensörler, büyük veri ve blok zinciri gibi teknolojilerin araştırılmasını teşvik etmektedir. Ancak dijitalleşme ve nanoteknolojik çözümlerin çiftliklerde yaygın biçimde uygulanabilmesi için, çiftçilerin özerkliği, veri temelli tarım yaklaşımları ve deneyime dayalı hayvan yönetimi gibi

alanlarda hâlâ aşılması gereken çeşitli zorluklar bulunmaktadır (Neethirajan ve Kemp, 2021).

2.2. Biyometrik Sensörlerin Sınıflandırılması ve İşlevleri

Biyometrik sensörler, çiftlik hayvanlarının davranışsal ve fizyolojik parametrelerini izleyerek çiftçilerin bir hayvanın sağlık ve refah durumunu zaman içinde değerlendirmelerine olanak tanımaktadır (Neethirajan, 2017). Günümüzde kullanılan biyometrik sensörler, invaziv (vücuda yerleştirilen) ve invaziv olmayan (vücut dışına takılan veya çevreye yerleştirilen) olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır.

İnvaziv olmayan sensörler, ahır çevresine yerleştirilen gözetleme kameraları ve yemleme sistemlerindeki sensörler aracılığıyla hayvanların ağırlık ve yem tüketimlerini takip edebilir. Ayrıca, hayvanlara kolayca takılabilen pedometreler, GPS cihazları ve MEMS (mikroelektromekanik sistem) tabanlı hareket sensörleri, davranışsal izlemelerde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Öte yandan, çiftlik hayvanlarında daha sınırlı kullanılan invaziv sensörler, genellikle hayvanın vücuduna yerleştirilen veya yutturulan cihazlardır ve özellikle süt sığırlarında rumen fizyolojisinin izlenmesi, vücut ısısının takip edilmesi ve vajinal basınç ölçümü gibi içsel (fizyolojik) parametrelerin sürekli olarak izlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır. Bu sistemler, hayvan sağlığı ve üreme performansının erken teşhisi açısından değerli veri sağlayarak hassas hayvancılık uygulamalarına bilimsel bir temel oluşturmaktadır (Helwatkar vd., 2014).

2.3. Veri Analitiği ve Erken Teşhis Uygulamaları

Hayvancılık sektörü, biyometrik sensör teknolojilerini benimseyerek artan temas süresi veya ek personel gereksinimi olmaksızın daha fazla hayvanın izlenebilmesini ve hayvan sağlığı

ile refahına ilişkin güvenilir, nesnel ölçümler elde edilmesini sağlamaktadır (Neethirajan ve Kemp, 2021). Sensörler tarafından toplanan veriler, veritabanlarında depolanmakta ve özel algoritmalar aracılığıyla işlenmektedir. Bu algoritmalar, ham sensör verilerini biyolojik olarak anlamlı bilgiye dönüştürmekte; örneğin hayvanların belirli davranışlarının toplam süresi veya aktivite seviyelerinin zaman içerisindeki değişimi belirlenebilmektedir (Benjamin ve Yik, 2019).

Elde edilen veriler, anormal davranış tespit edildiğinde çiftçileri bilgilendirerek hayvanın kontrol edilmesine ve sağlık ile refahının iyileştirilmesi için uygun müdahalelerin yapılmasına olanak tanımaktadır (Neethirajan, 2017). Ayrıca, biyometrik sensörlerden elde edilen verilerin büyük veri analitiği, yapay zeka ve genomik çalışmalarda kullanılan biyoenformatik teknolojilerle entegrasyonu, istenen fenotipik özelliklere sahip hayvanların belirlenmesini ve bu hayvanların üreme programları için seçilmesini mümkün kılmaktadır. Bu bağlamda, biyometrik sensörlerin hayvancılık ve diğer hayvan sağlığı alanlarındaki kullanımının önümüzdeki on yıl içerisinde önemli ölçüde artması beklenmektedir (Neethirajan ve Kemp, 2021). Bu beklentinin temel nedeni, sensörlerin gerçek zamanlı veri sağlama kapasitesi, yüksek doğrulukları ve büyük hacimli veri elde etme yetenekleridir.

Hayvan refahına ilişkin bilgilerin mümkün olan en erken dönemde elde edilmesi, erken müdahaleyi mümkün kılmakta ve genellikle daha kapsamlı müdahalelerin gerekliliğini azaltmaktadır. Örneğin, termal kızılötesi görüntüleme teknolojisi, hayvanların tutulmasını ve elle ölçüm yapılmasını gerektiren invaziv termometrelerin yerine, vücut sıcaklıklarının izlenmesinde etkin bir şekilde kullanılabilmektedir. Özellikle göz bölgesi ve genel cilt sıcaklığının kızılötesi ölçümleri, stres durumlarının izlenmesine imkân sağlamakta ve bazı hastalıkların geleneksel yöntemlere kıyasla 4-6 gün daha erken tespit

edilmesine olanak tanımaktadır (Koltes vd., 2018; Martinez vd., 2020). Böylece hızlı tedavi sağlanmakta ve hastalıkların sürüler veya sürüler arasında yayılma olasılığı azaltılmaktadır.

3. SİĞİRLAR İÇİN BİYOMETRİK VE BİYOLOJİK SENSÖRLER

Sensör sistemlerindeki gelişmeler, çiftçilerin bu sistemleri tanıma ve kullanma bilgisi açısından önemli soruları gündeme getirmekte; ayrıca ekonomik değerler ve hastalık yönetimi üzerinde de etkili olmaktadır. Bu sorunu çözmek amacıyla, hayvanların fizyolojik durumunu otomatik olarak ölçebilen sensörler geliştirilmiştir. Günümüzde bu amaçla iki farklı sensör tabanlı yaklaşım kullanılmaktadır. İnvaziv olmayan sensörler, sabit veya mobil olabilir. Sabit sensörler, ineklerin sık geçtiği belirli noktalara yerleştirilir; çünkü ineklerin geçiş rutinleri genellikle tekrarlıdır. Örneğin, meme sıcaklığı veya nefes bileşimi ölçen cihazlar sabit sensörlerdendir. Ayrıca gözetim kameraları da, sürüdeki hayvanların aktivitelerini eksiksiz olarak takip edebilen sabit sensörler arasında yer almaktadır. Sabit sensörlerin avantajı, tüm sürüde yalnızca bir veya birkaç sensör kullanılarak veri toplanabilmesidir; dezavantajı ise ineklerin yalnızca sensörün kapsadığı alanlardaki aktivitelerinin ölçülebilesidir (Majeed vd., 2020).

Mobil sensörler ise ineğin vücuduna (boyun, ayak bileği vb.) takılarak hayvanın genel aktivite profilini izlemeye olanak tanır. Bu sensörler arasında ivmeölçerler, titreşim sensörleri, termometreler, nem ölçerler ve adımsayarlar bulunmaktadır. Özellikle adımsayarlar, hayvanların yatma, östrus dönemi ve yürüme gibi tüm spektrum aktivitelerini ölçebilen, doğru ve maliyet açısından uygun cihazlardır. Son dönemde, ineğin tasmaına GPS tabanlı konumlandırma sensörleri yerleştirilerek yürüyüş, yatma, ayakta durma ve diğer aktiviteleri izlenmektedir. Günümüzde en gelişmiş ve yaygın kullanılan sensörler ise,

yüksek veri doğruluğu sağlayan ve düşük enerji tüketimi ile öne çıkan MESM (Mikro Elektro-Mekanik Sistem) tabanlı ivme ölçerlerdir (Majeed vd., 2021).

İnvaziv sensörler, ineğin vücuduna, özellikle rumenine yerleştirilen cihazlardır. Bu sensörler, çeşitli fizyolojik süreçleri yüksek doğrulukla ölçmek amacıyla kullanılmaktadır. Örneğin, iç vücut sıcaklığı, doğum sırasında vajinal basınç ve rumen sıvısının pH değeri bu sensörler aracılığıyla takip edilebilir. Dış etkenlerden etkilenmedikleri için sonuçları oldukça güvenilirdir. Ancak yerleştirme süreci, enerji ihtiyacı ve yeniden kullanım imkanlarının sınırlı olması gibi faktörler, invaziv sensörlerin kullanım potansiyelini kısıtlamaktadır (Zain vd., 2024).

Genel olarak, biyometrik ve biyolojik sensörler, sığırlarda sağlık ve refahın izlenmesi ile üretim verimliliğinin artırılmasında kritik bir rol oynamaktadır. İnvaziv ve invaziv olmayan sensörlerin her biri, kullanım amaçlarına ve çiftlik koşullarına bağlı olarak farklı avantajlar ve sınırlılıklar sunmaktadır. Sabit sensörler sürü genelinde veri toplamada etkinlik sağlarken, mobil sensörler bireysel davranış ve aktivite izlemeye olanak tanımaktadır. Öte yandan, invaziv sensörler fizyolojik parametreleri yüksek doğrulukla ölçebilmekte, ancak uygulama ve bakım açısından sınırlamalara sahiptir. Bu nedenle, modern sığırcılıkta sensör teknolojilerinin etkin kullanımı, sensör tipinin seçimi, yerleştirilmesi ve veri entegrasyonu ile doğrudan ilişkilidir. Etkili bir sensör uygulaması, hayvan refahını iyileştirirken aynı zamanda üretim süreçlerini optimize ederek, sürdürülebilir hayvancılık hedeflerine katkı sağlamaktadır.

4. NANOSENSÖR TABANLI HASTALIK TANI SİSTEMLERİ

Biyosensörler alanı hızla gelişmekte olup, farklı uygulamaların yanı sıra özellikle hastalık tespiti alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Biyosensörler, biyokimyasal bilgileri ölçülebilir sinyallere dönüştürmek amacıyla tasarlanmış analitik cihazlar olarak tanımlanmaktadır (Basha, 2019). Üretilen sinyaller, optik, manyetik, termal veya elektriksel formatlarda kaydedilebilir. Bu cihazlar genellikle iki ana bileşenden oluşmaktadır: biyolojik bileşen ve transdüser. Biyolojik bileşen, hedef analit ile spesifik etkileşimi algımlarken, transdüser bu etkileşimi ölçülebilir bir sinyale dönüştürür. Kullanım kolaylığı, hızlı yanıt süresi ve düşük maliyet, farklı biyosensör türlerinin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca nanomalzemelerin biyosensörlerde kullanımı, cihazların seçiciliğini, hassasiyetini ve yanıt hızını artırarak uygulama alanlarının genişlemesine katkıda bulunmaktadır (Al-Sahli vd., 2024).

Nanomalzemelerin boyutları genellikle 1–100 nm arasında değişmekte olup, bu küçük boyut onlara kendine özgü özellikler kazandırmakta ve farklı biyolojik işlevler için uyarlanabilmelerine imkân tanımaktadır. Örneğin, altın nanopartiküller standart boyalara kıyasla daha yüksek sönümlenme oranına sahiptir ve bu özellik tespit hassasiyetini artırmaktadır. Nanomalzemelerin biyosensörlerle birleştirilmesiyle oluşturulan nanosensörler, tanı potansiyelini önemli ölçüde yükseltmektedir. Özellikle bulaşıcı hastalıkların tespitinde, nanosensörlerin kullanım kolaylığı, yüksek hassasiyeti, seçiciliği ve hızlı yanıt süreleri, tanı performansını artıran temel faktörler olarak öne çıkmaktadır (Deng vd., 2021; Nastasijevic vd., 2021).

Biyosensörlerin hayvan sağlığında kullanımı, üreme döngüsü takibi ve refah durumunun izlenmesi konusunda değerli

bilgiler sağlamaktadır. Teknolojideki ilerlemeler sayesinde, çiftçilerin hayvan verimliliğini artırmalarına olanak tanıyan gelişmiş izleme ve algılama sistemleri geliştirilmiştir (Kumar, 2010). Bu bağlamda, nanosensör tabanlı biyosensörler, hayvan sağlığı ve refahının yönetiminde kritik bir rol üstlenmekte ve hastalıkların erken teşhisi ile sürü yönetimi süreçlerine doğrudan katkı sağlamaktadır.

5. HAYVAN İZLEME İÇİN NANO ÖLÇEKLİ GİYİLEBİLİR TEKNOLOJİ

Hayvan sağlığı ve refahının izlenmesinde, teknolojideki hızlı ilerlemeler araştırmacıları, hayvanların fizyolojik ve davranışsal parametrelerini sürekli ve hassas bir şekilde takip edebilen giyilebilir izleme sistemleri geliştirmeye yönlendirmektedir. Bu sistemlerin çoğu, hayvanların vücut sıcaklığı, kalp atım hızı, hareket düzeyi ve davranış örüntüleri gibi parametreleri ölçmek için mikro basınç sensörleri ve diğer ileri algılama teknolojilerine dayanmaktadır. Giyilebilir elektronik cihazlar, bu sensörler aracılığıyla gerçek zamanlı veri toplayarak sürü yönetimini optimize etmekte ve hayvan refahını artırmada önemli bir potansiyel sunmaktadır.

Günümüzde giyilebilir basınç ve hareket sensörleri, yapay zeka algoritmaları ve esnek malzeme teknolojileri ile bütünleştirilerek işlevsellik ve mekanik konfor açısından sürekli geliştirilmektedir. Bu sensörler, hayvanlara konforlu bir şekilde takılabilmekte ve uzun süre kesintisiz olarak fizyolojik sinyalleri izleyebilmektedir. Esnek giyilebilir sensörlerin bu özellikleri, sürü sağlığının sürekli izlenmesi, hastalıkların erken tespiti ve hayvansal üretim süreçlerinin verimli yönetimi açısından önemli bir potansiyel sunmaktadır (Hu vd., 2023).

6. BİYOSENSÖRLERİN HAYVANCILIK VE YEM SEKTÖRÜNDEKİ KULLANIMI

Biyosensörler, hayvancılık sektöründe kullanım alanları, veri toplama yöntemleri ve geliştirme yaklaşımları açısından önemli avantajlar sunmaktadır. Bu teknolojiler, hayvanların davranışlarını ve çevresel değişikliklere verdikleri tepkileri hassas biçimde gözlemlemeye olanak tanır; böylece araştırmacılar, hayvan tepkilerini daha doğru bir şekilde anlamak ve yönetmek için yeni yöntemler geliştirebilmektedir (Pandey vd., 2023). Biyosensörler, hayvanların sağlık ve refah durumunun izlenmesinde değerli bilgiler sağlayarak, sürü yönetimi ve performans takibi açısından da kritik bir rol oynamaktadır.

Öte yandan biyosensörler, hayvan yemlerinin kalitesinin değerlendirilmesi ve süt, et, yumurta gibi hayvansal ürünlerin karakterizasyonunda da önemli bir araçtır. Hayvancılıkta biyosensörlerin en kritik uygulama alanlarından biri, hayvanlar için uygun yem seçimini destekleyerek beslenme yönetimini optimize etmektir. Bu sayede hem hayvan sağlığı ve performansı artırılmakta hem de üretim verimliliği ve ekonomik sürdürülebilirlik sağlanmaktadır (Singh vd., 2023).

7. SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

Nanoteknoloji, hayvancılıkta verimliliği artırmak, hastalıkları erken tespit etmek ve hayvan sağlığını korumak için kritik bir araçtır. Biyometrik ve biyolojik sensörlerle birleştiğinde, sürdürülebilir ve hassas hayvancılık uygulamalarının geliştirilmesini sağlar. Elde edilen verilerin analizi, tüketicilerin ürün kalitesi, güvenliği ve çevresel etkiler konusundaki kaygılarını azaltarak modern hayvancılığa önemli katkılar sunar.

Günümüzde nanoteknoloji, modern bilim ve teknoloji alanında öncü konuma sahip olup geniş bir uygulama yelpazesine

sahiptir. Nanobilim olarak da adlandırılan bu alan, sunduğu potansiyel nedeniyle "bir sonraki sanayi devrimi" olarak nitelendirilmektedir. Nanoteknolojinin gelişimi, yalnızca küresel politikaları değil, aynı zamanda toplum, çevre ve hayvan yaşamını da önemli ölçüde etkileme kapasitesine sahiptir. Gelecekte terapötik nanopartiküller, hızlı ve maliyet etkin ilaç dağıtım sistemleri ile nanomalzemelere dayalı teşhis cihazlarının geliştirilmesi mümkün olacak; bu nanopartiküller, hastalıkların izlenmesi, görüntülenmesi ve erken tespiti süreçlerinde kritik bir rol oynayacaktır. Nanomalzemeler, hastalıkların hem moleküler hem de tek hücre düzeyinde tespit edilmesinde etkin bir şekilde kullanılabilir ve hayvan sağlığının iyileştirilmesi ile üretim ve ekonomik kayıpların azaltılması açısından önemli katkılar sağlayabilir. Ayrıca nanoteknoloji, süt ve et gibi hayvansal ürünlerin kalitesinin artırılmasında ve güvenliğinin sağlanmasında kritik bir rol üstlenmektedir.

Nanoteknolojik yaklaşımlar, hayvansal ürün performansını artırmak, tazelik ve raf ömrünü uzatmak ve ürün güvenliğini yükseltmek için yeni prosedürlerin ve ürünlerin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Düşük yağlı ve düşük kolesterolü hayvansal ürünlerin üretimini artırmak için hayvan bilimleri alanında nanobiyoteknoloji ve nanoteknoloji üzerine sürekli araştırmalar yapılması gerekmektedir. Hayvan hastalıklarının teşhis ve tedavisinde nanopartiküller, nanomalzemeler ve nanomedikal teknolojilerin etkinliği artırılmalı; hükümetler, bu alandaki çalışmalara öncelik vererek bilim insanları ve araştırmacılara destek sağlamalıdır. Günümüzde, artan nüfus ve pazar talebine bağlı olarak hayvancılık üretimi küresel ölçekte önemli ölçüde artmıştır. Bu durum, minimum işgücü ve maliyetle hayvancılığı yönetmeyi amaçlayan çiftlik otomasyonu yaklaşımlarının benimsenmesini ve dolayısıyla yeni teknolojilerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır.

Verimlilikle doğrudan ilişkili olan hayvan sağlığının korunması, modern çiftlik yönetiminin temel unsurlarından biridir. Bu bağlamda, hayvan izleme sistemleri, nanoteknoloji de dahil olmak üzere çeşitli ileri sensör teknolojilerinin geliştirilmesine ve uygulanmasına öncülük etmiştir (Hussain, 2024). Tüketiciler, özellikle sığırlar söz konusu olduğunda, hayvancılık üretiminin çevresel sürdürülebilirliği konusunda giderek daha fazla endişe duymaktadır. Bu kaygıları azaltmak amacıyla, metan emisyonlarının izlenmesi gibi biyometrik sensör uygulamaları araştırılmaktadır (Munoz-Tamayo vd., 2019). Böylelikle, çiftçiler üretimi artırırken, tüketici kaygıları da dikkate alınmış olur. Hassas hayvancılık teknolojileri arasında biyometrik ve biyolojik sensörler, büyük veri analitiği ve blok zinciri uygulamaları yer almakta; dijitalleşme sayesinde hayvan refahı, çevresel sürdürülebilirlik ve halk sağlığı gibi konularda tüketici kaygıları azaltılabilmektedir. Bunun yanında, artan dünya nüfusu nedeniyle yükselen hayvansal ürün talebinin karşılanmasına da katkı sağlamaktadır.

Sonuç olarak, hayvansal üretimde biyometrik ve biyosensör destekli nanoteknolojik yaklaşımlar, modern hayvancılığın verimlilik, sağlık ve sürdürülebilirlik hedeflerini gerçekleştirmede kritik bir rol oynamaktadır. Bu teknolojiler, hayvan sağlığının izlenmesinden hastalıkların erken teşhisine, üretim süreçlerinin optimizasyonundan tüketici güveninin artırılmasına kadar geniş bir yelpazede uygulanabilir. Gelecekte nanoteknoloji ile hassas hayvancılık çözümlerinin entegrasyonu, hayvansal üretimi daha güvenli, verimli ve çevresel açıdan sürdürülebilir hâle getirerek, hem üreticilere hem de tüketicilere somut ve kalıcı faydalar sağlayacaktır. Bu bağlamda, biyometrik ve biyosensör tabanlı yaklaşımlar, modern hayvancılıkta standartları yükselten ve geleceğin üretim modellerine öncülük eden temel teknolojiler olarak öne çıkmaktadır.

KAYNAKÇA

- Al-Sahli, S.A., Al-Otibi, F., Alharbi, R.I., Amina, M., Al Musayeib, N.M., (2024). Silver nanoparticles improve the fungicidal properties of *Rhazya stricta* decne aqueous extract against plant pathogens. *Scientific Reports*, 14(1), 1297.
- Baldi, A., Gottardo, D., (2017). Livestock Production to Feed the Planet: Animal Protein: A Forecast of Global Demand over the Next Years, *Rel.: Beyond Anthropocentrism* 5, 65.
- Basha, S., (2019). Future Prospects of Nanotechnology Innovations in Animal Production. *Egyptian Journal of Animal Production*, 57(1), 67-71.
- Benjamin, M., Yik, S., (2019). Precision livestock farming in swine welfare: a review for swine practitioners, *Animals* 9 (4), 133.
- Budak, D., (2018). Hayvan beslemede nanoteknoloji. *Journal of Advances in VetBio Science and Techniques*. VetBio, 2018, 3(3), 90-97.
- Büyükkılıç, S., Konca, Y., (2010). Hayvan Beslemede Biyoteknoloji ve Hayvancılıkta Nanobiyoteknoloji. VI. Ulusal Zootečni Öğrenci Kongresi, 274.
- Deng, J., Zhao, S., Liu, Y., Liu, C., Sun, J., (2021). Nanosensors for Diagnosis of Infectious Diseases. *ACS Applied Bio Materials*, 4(5), 3863-3879.
- Helwatkar, A., Riordan, D., Walsh, J., (2014), September. Sensor technology for animal health monitoring 8th international conference on sensing technology, Liverpool, 266-271.
- Hu, J., Dun, G., Geng, X., Chen, J., Wu, X., Ren, T.L., (2023). Recent progress in flexible micropressure sensors for

- wearable health monitoring. *Nanoscale Advances*, 5(12), 3131-3145.
- Koltes, J.E., Koltes, D.A., Mote, B.E., Tucker, J., Hubbell, D.S., (2018). III, Automated collection of heat stress data in livestock: new technologies and opportunities, *Transl. Anim. Sci.* 2(3) 319-323.
- Kumar, S., (2010). Nanotechnology and animal health. *Veterinary World*, 3(12), 567-569.
- Majeed, M., Bhatti, K.H., Amjad, M.S., (2021). Impact of climatic variations on the flowering phenology of plant species in jhelum district, punjab, pakistan. *Applied Ecology and Environmental Research*, 19(5), 3343-3376.
- Majeed, M., Bhatti, K.H., Amjad, M.S., Abbasi, A.M., Bussmann, R.W., Nawaz, F., (2020). Ethno-veterinary uses of poaceae in Punjab, Pakistan. *PLoS ONE*, 15(11).
- Martinez, B., Reaser, J.K., Dehgan, A., Zamft, B., Baisch, D., McCormick, C., Giordano, A.J., (2020). Technology innovation: advancing capacities for the early detection of and rapid response to invasive species, *Biol. Invasions* 22 (1), 75-100.
- Munoz-Tamayo, R., Agudelo, J.R., Dewhurst, R.J., Miller, G., Vernon, T., Kettle, H., (2019). A parsimonious software sensor for estimating the individual dynamic pattern of methane emissions from cattle, *animal*. 13 (6) 1180-1187.
- Nastasijevic, I., Mitrovic, R., Jankovic, S., (2021). Biosensors for animal health and meat safety monitoring: Farm-to-slaughterhouse continuum. *IOP Conference Series. Earth and Environmental Science*, 854(1), 012063.
- Neethirajan, S., (2017). Recent advances in wearable sensors for animal health management, *Sens Biosensing Res.* 12, 15-29.

- Neethirajan, S., Kemp, B., (2021). Dijital Hayvancılık. Sensing and Bio-Sensing Research, 32 (2021) 100408.
- Pandey, P., Tripathi, A., Dwivedi, S., Lal, K., Jhang, T., (2023). Deciphering the mechanisms, hormonal signaling, and potential applications of endophytic microbes to mediate stress tolerance in medicinal plants. In Frontiers in Plant Science (Vol. 14). Frontiers Media SA.
- Singh, A., Rajput, V.D., Varshney, A., Ghazaryan, K., Minkina, T., (2023). Small Tech, Big Impact: Agri-nanotechnology Journey to Optimize Crop Protection and Production for Sustainable Agriculture. Plant Stress, 10, 100253.
- Tuteja, S.K. Neethirajan, S., (2017). A highly efficient 2D exfoliated metal dichalcogenide for the on-farm rapid monitoring of non-esterified fatty acids, Chem. Commun. 53, 100002.
- Werner, J., Umstatter, C., Leso, L., Kennedy, E., Geoghegan, A., Shalloo, L., Schick, M., O'Brien, B., (2019). Evaluation and application potential of an accelerometer-based collar device for measuring grazing behavior of dairy cows, Animal 13 (9), 2070-2079.
- Williams, L.R., Moore, S.T., Bishop-Hurley, G.J., Swain, D.L., (2020). A sensor-based solution to monitor grazing cattle drinking behaviour and water intake, Comput. Electron. Agric. 168, 105141.
- Zain, M., Ma, H., Ur Rahman, S., Nuruzzaman, M., Chaudhary, S., Azeem, I., Mehmood, F., Duan, A., Sun, C., (2024). Nanotechnology in precision agriculture: Advancing towards sustainable crop production. In Plant Physiology and Biochemistry (Vol. 206). Elsevier Masson.

NANOGENOTOKSİSİTE VE HÜCRE KÜLTÜRÜ MODELLERİ

Ece AVULOĞLU YILMAZ ¹

1. GİRİŞ

Nanomateriyaller, boyutu 100 nm'den küçük olan parçacıklar, lifler, tüpler, kompozit malzemeler ve nanoyapılı yüzeyler olarak tanımlanır. Son yıllarda, üretilen belirli fiziko-kimyasal özelliklere sahip nanomalzemeler olan ilgi büyük ölçüde artmıştır. Bu durum, geliştirilmekte olan çok sayıda uygulama ve hali hazırda pazarlanan ürünlerin sayısındaki artışla da kanıtlanmaktadır. Nanopartiküller, biyoteknoloji, tıp, biyomedikal uygulamalardan kozmetik gibi çevresel kullanımlara kadar çok geniş bir yelpazede uygulama alanı bulmaktadır. Nanomateriyal örnekleri arasında nikel ve bakır gibi geçiş metalleri ile silika, metal oksitler, nanotüpler ve nanokristaller sayılabilir (Murray vd., 2000; Dreher, 2004; Demir, 2021).

Büyük hacimli malzemeler, boyutlarından bağımsız olarak belirli fiziksel özelliklere sahip olabilir, ancak bu özellikler genellikle nano ölçekte boyut ve şekle bağlıdır. Bu nedenle, nano ölçekli malzemeler fiziksel özellikleri, kimyasal özellikleri ve yüzey alanlarının hacimlerine oranı açısından önemli farklılıklar gösterme eğilimindedir (Golbamaki vd., 2015).

¹ Doç. Dr., Amasya Üniversitesi, Teknik Bilimler Meslek Yüksekokulu, Bilgisayar Teknolojileri, ece.yilmaz@amasya.edu.tr, ORCID: 0000-0002-5164-3431.

Küçük boyutları ve yapıları nedeniyle nanomalzemelerin özel fizikokimyasal özellikleri, bu malzemelere çok çeşitli uygulamalar için uygun yeni yetenekler kazandırmaktadır (Barreto vd., 2011; Guo ve Wang, 2011). Nanomalzemelerin geliştirilmesi, bu kimyasalların daha iyi performans ve yeni işlevler sunacağı, örneğin akıllı ilaçların geliştirilmesine, enerji ve malzeme tüketiminin azaltılması ve çevre kirliliğinin azaltılması gibi sürdürülebilir kalkınmanın sağlanmasına yardımcı olacağı umuduyla da desteklenmektedir (Karlsson, 2010). Aynı zamanda, nanoteknolojinin büyük faydalarına rağmen, nanomalzemelerin biyolojik sistemler üzerinde potansiyel olarak tehlikeli etkileri konusunda endişeler bulunmaktadır (Velumani vd., 2025). Üretimdeki bu ilerleme, nanomalzemelerin sahip olduğu birçok değerli ve benzersiz özellikten kaynaklanmaktadır. Buna karşılık, bu özellikler, çevreye potansiyel olarak kontrolsüz bir şekilde salınması düşünüldüğünde endişe konusu haline gelebilir. Yeni nanomalzemelerin hızlı gelişimi, çevre ve insan sağlığı üzerindeki etkileri hakkında sorular ortaya çıkarmaktadır (Gonzales vd., 2008; Golbamaki vd., 2015). Söz konusu bu etkiler arasında genotoksisite de sayılmaktadır. Genotoksisite, bir maddenin somatik ve/veya germ hücrelerinde genetik materyale zarar verme yeteneğini ifade eder. Biriken DNA hasarı, kanser, kronik ve kalıtsal bozukluklar gibi olumsuz sağlık etkileriyle ilişkilidir (Carbone vd., 2020; Gutleb vd., 2025). Nanomateryaller de dahil olmak üzere kimyasalların genotoksik özelliklerinin değerlendirilmesi, düzenleyici otoritelerin güvenlik değerlendirmelerinin önemli bir bileşenidir (Kohl vd., 2020). Çeşitli DNA hasarları arasında gen mutasyonları, yapısal kromozom bozuklukları (klastojenite) ve sayısal kromozom bozuklukları (aneuploidi) bulunur. Özellikle, genotoksik etkiler düşük maruz kalma seviyelerinde bile ortaya çıkabilir.

Genotoksisiteyi belirlemek, nanomateriyaller ve ileri malzemeler, nano ve mikroplastikler, ilaçlar, tüketim ürünleri ve tarım kimyasalları dâhil olmak üzere çeşitli alanlarda kimyasalların güvenlik değerlendirmesi için çok önemlidir. Bu nedenle nanomateriyallerin olası genotoksik etkilerini araştırmak için büyük çaba sarf edilmiştir (Gutleb vd., 2025). *In vivo* genotoksisite değerlendirmeleri büyük ölçüde hayvanlar, özellikle de kemirgenler üzerinde yapılan testlere dayanmaktadır. Ancak, etik kaygılar, düzenleyici otoritelerin kuralları ve bilimsel gelişmeler, bilinen alternatif *in vitro* yaklaşımlara olan ilgiyi artırmıştır. Bu yaklaşımlar insan risk değerlendirmesi için güvenilir ve ilgili veriler sağlarken, tehlike değerlendirmesinde hayvan kullanımını azaltmak veya değiştirmek için tasarlanmış yenilikçi teknikleri veya mevcut testlerin yeni gelişmelerini ve modelleri kapsamaktadır. Söz konusu *in vitro* yöntemlerde hücre kültürleri önemli bir yer kaplamaktadır. Hücre kültürleri, genotoksisite araştırmalarında sıkça kullanılan hücrelerin kontrollü koşullar altında büyütülmesini sağlayan deneysel araçlardır (Polat, 2020).

2. HÜCRE KÜLTÜRÜ ÇALIŞMALARINDA NANOMATERİYALLERİN GENOTOKSİK POTANSİYELLERİ

Nanomateriyaller, sahip oldukları benzersiz fizikokimyasal özellikler sayesinde biyoteknoloji ve tıp alanında geniş uygulama potansiyeline sahiptir. Ancak bu materiyallerin hücrelerle etkileşimi, olası genotoksik etkiler açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Hücre kültürü çalışmaları, nanomateriyallerin DNA hasarı, kromozomal bozulmalar ve mutasyon oluşumu gibi genetik düzeyde oluşturabileceği riskleri incelemek için önemli bir model sistem sunar. Bu nedenle, nanomateriyallerin biyogüvenliğinin belirlenmesi, ileri

biyomedikal uygulamalarda güvenli kullanımının sağlanması açısından kritik öneme sahiptir.

2.1. Nanomateriyallerin Toksikolojik Potansiyeli

Nanomateriyalleri teknolojik araştırma ve geliştirme açısından heyecan verici kılan özellikler, aynı zamanda toksikolojik açıdan da sorunlu hale getirebilir. Nanomateriyaller uzun vadeli, düşük dozda maruz kalma açısından nispeten araştırılmamışlardır (Hubbs vd., 2013). Aynı temel kimyasal bileşime sahip nanomateriyaller bile toksikolojik özellikleri bakımından farklılık gösterir; toksisitedeki farklılıklar nanomateriyallerin boyutu, şekli ve yüzey yükü, kaplama malzemesinin türü ve reaktivitesine bağlıdır (Karlsson, vd., 2009; Kumar vd., 2012). Nanomateriyallerin potansiyel toksisitesi ve toksik etki mekanizmaları, yeterli toksisite verisi ve mekaniksel anlayışın bulunmaması nedeniyle hala özel ilgi konusu olmaya devam etmektedir. Nitekim nanomateriyallerin güvenli kullanımı konusundaki belirsizlikler, nanoteknoloji alanındaki yenilikler ve yatırımlar için büyük bir engel olarak görülmektedir.

2.2. Nanomateriyal Kaynaklı DNA Hasarı ve Genotoksisite Mekanizmaları

DNA ile etkileşimin mekanizmalarıyla ilişkili farklı DNA hasarı türleri vardır; bunlar oksidasyon, bazların alkilasyonu, baz kaybı, büyük adduct oluşumu, DNA çapraz bağlanması ve tek ya da çift sarmal DNA kırıklarıdır. Nanomateriyallerin neden olduğu DNA hasarı, genel olarak birincil (doğrudan ve/veya dolaylı) veya ikincil genotoksisite olarak sınıflandırılan çeşitli mekanizmalar yoluyla meydana gelebilir (Magdolenova vd., 2015; El Yamani vd., 2017; Ata vd., 2024).

Birincil, doğrudan genotoksisite mekanizmaları, nanomateriyallerin DNA ile doğrudan etkileşimini içerir; burada nanomateriyaller genetik materyalle karşılaşır ve DNA iplik kırılmaları veya diğer lezyonlar gibi yapısal veya baz hasarına yol

açar. Bu nedenle, doğrudan genotoksisite ancak nanomateriyal çekirdeğe alınır ve DNA veya kromozomlarla etkileşime girerse meydana gelebilir. Nanomateriyallerin çekirdeğe nüfuz etmesinin kesin mekanizması bilinmemektedir. Bir olasılık, nanomateriyallerin nükleer membran gözeneklerinden girmesi (nanomateriyal yeterince küçükse) veya mitoz sırasında nükleer membranın çözünmesinden sonra DNA'ya ulaşmasıdır. Nanomateriyal alımının mekanizmasının endositoza benzer olabileceği de düşünülmektedir. Birincil dolaylı genotoksisite, oksidatif stres yoluyla veya DNA lezyonlarını indükleyebilen, DNA replikasyonunu engelleyebilen veya onarım enzimlerine zarar verebilen sinyal molekülleri yoluyla ortaya çıkabilir. Ancak, oksidatif stres ana mekanizma olarak kabul edilir. Oksidatif stres, reaktif oksijen türleri (ROS) üretiminin hücrenin antioksidan savunma kapasitesini aştığında ortaya çıkar ve DNA bazlarının oksidasyonuna, iplik kopmalarına ve diğer lezyonlara yol açar (Magdolenova vd., 2015; El Yamani vd., 2017; Evans vd., 2017; Kohl vd., 2020).

İkincil genotoksisite mekanizmaları, enflamatuar süreçlerin ürettiği oksidatif stres ve ROS tarafından tetiklenir. Fagositik makrofajlarda oksidatif süreçlerin aktivasyonu, aşırı ROS üretilmesine neden olabilir. Fagositlerin daha büyük veya agregasyona eğilimli nanomateriyalleri yutmaya ve temizlemeye çalıştığı ancak başarısız olduğu bir süreç olan başarısız fagositoz sırasında, bağışıklık hücrelerinin uzun süreli aktivasyonu, proinflamatuar sitokinlerin salınmasına ve oksidatif stres yanıtının şiddetlenmesine yol açabilir. Sonuçta ortaya çıkan kronik inflamasyon ve yüksek ROS seviyeleri, baz modifikasyonları, DNA iplik kopmaları ve genotoksik sinyal yollarının aktivasyonu dahil olmak üzere dolaylı olarak DNA hasarına neden olabilir (Magdolenova vd., 2015; El Yamani vd., 2017; Evans vd., 2017; Kohl vd., 2020; Gutleb vd., 2025). Bu ikincil mekanizmalar, bağışıklık tepkisi, oksidatif stres ve

nanomateryallerle ilişkili genotoksisite arasındaki karmaşık etkileşimi vurgulamaktadır.

2.3. Maruz Kalma ve Risk Değerlendirmesi

Tehlike değerlendirmelerinin yanı sıra, maruz kalma da nanomateryal kullanımına bağlı olarak çevre ve insan sağlığı üzerindeki riski etkileyen kritik bir faktördür. Geleneksel kimyasallarda olduğu gibi, kapsamlı bir risk değerlendirmesi için toksikoloji çalışmasında “etki değerlendirmesi” (yani belirli bir doz, maruz kalma süresi ve maruz kalma yolu ile ilişkili toksisitenin belirlenmesi) yapılması ve ardından çevre ve insan popülasyonları için gerçekçi maruz kalma tahminlerinin dikkate alınması gerekir (Llewellyn vd., 2021). Çevresel/insan maruziyet tahminiyle ilgili zorluklara ek olarak (Elje vd., 2020) “etki değerlendirmesi” geleneksel küçük molekülü kimyasallara kıyasla nanomateryaller için toksisite verileriyle ilgili sorunlar ve uygun doz ölçütlerini belirleme zorluğu nedeniyle daha karmaşıktır. Nanomateryallerin genotoksisite değerlendirmesi zordur, çünkü çoğu durumda, bunların davranışları yalnızca türetildikleri kimyasalların davranışlarından hareketle tahmin edilemez. Parçacık boyutu, şekli ve yüzey özellikleri açısından farklılık gösterebilirler ve yüksek yüzey hacim oranları, geleneksel kimyasal formlara kıyasla daha reaktif veya farklı reaktif olmalarını sağlayabilir. Bu reaktivite, çevreleriyle etkileşime girebilecekleri anlamına gelir ve bu da parçacık yüzeyinde bir korona (örneğin proteinler) oluşumuna yol açabilir, bu durumda da kimyasal davranışlarını daha da değiştirebilir. Nanopartiküller ayrıca daha büyük boyutlu partiküllere göre daha fazla birikme ve topaklanma eğilimindedir. Bu nedenle, test materyalinin fizikokimyasal özelliklerini toksikolojik tepkilerle ilişkilendirebilmek için, nanomalzemeleri saf hallerinde ve maruz kalma ortamında dağıldıktan sonra karakterize etmek çok önemlidir (Elespuru vd., 2022) ancak dozimetri konusu daha fazla araştırma gerektirmektedir (Doak vd., 2023).

3. *IN VITRO* GENOTOKSİSİTE TESTLERİ VE NANOMATERYALLERİN GENOTOKSİK ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Nanomateryallerin neden olduğu genotoksitenin farklı mekanizmalar içerebileceği ve bu nedenle birden fazla testin kullanılması gerektiği açıktır. *In vitro* testlerle ilgili olarak, comet (tek hücreli jel elektroforez testi) testi erken DNA hasarı için çok hassas bir test olduğundan bir ön test olarak kullanılabilir. Memeli hücrelerinde mikronükleus testi veya kromozomal aberasyon testinin, bir memeli gen mutasyonu testi (tercihen fare lenfoma testi (MLA) veya HPRT testi) ile birlikte değerlendirilmesi nanomateryallerin *in vitro* genotoksiste testleri dizisinin bir parçası olarak önerilebilir (Landsiedel vd., 2022).

3.1. Comet Testi

Tek hücreli jel elektroforez testi olarak da adlandırılan comet testi, nanomateryaller için en sık kullanılan genotoksiste testidir (Azqueta ve Dusinska, 2015). Temel olarak, agaroz jel elektroforezi ile bozulmamış DNA'yı parçalanmış DNA'dan ayırmaktan oluşur. Hasar görmemiş süper sarmal DNA başlangıç noktasında kalırken, kırılmış veya gevşemiş DNA anoda doğru göç eder ve böylece kuyruklu yıldız benzeri (comet) bir kuyruk oluşur. Görselleştirme genellikle floresan boyalar kullanılarak gerçekleştirilir, ancak gümüş nitrat ile floresan olmayan boyama işleminin hassasiyeti ve tekrarlanabilirliği artırdığı bildirilmiştir. Kuyruk uzunluğu ve yoğunluğu, hasarın neden olduğu DNA hasarının düzeyinin göstergeleridir. Göreceli kuyruk yoğunluğu (kuyruk ve başa göre), DNA kırılmalarıyla doğrusal bir korelasyon sağlar (Collins, 2004). Comet testi, yüksek hassasiyet, düşük hücre sayısı gereksinimi, çeşitli hücre tiplerinde gerçekleştirilebilme olasılığı, hız ve kolaylık gibi birçok avantaja sahiptir (Cardoso vd., 2021).

3.2. Mikronükleus Testi

Mikronükleuslar (MN), hücre döngüsünün anafaz aşamasında, kromozom lezyonları (yapısal değişiklik, klastojenite) veya kromozom yanlış ayrılması (sayısal değişiklik, aneugenite) sonrasında ortaya çıkan geri kalmış kromozomlardan veya kromozom fragmanlarından oluşur. Kısaca, *in vitro* mikronükleus testi, hücre kültürlerini, ekzojenik bir ksenobiyotik metabolizma kaynağı olan ve olmayan test materyaline maruz bırakarak gerçekleştirilebilir. Maruz kalma, kromozom hasarının meydana gelmesine izin verecek şekilde bir süre sürdürülür ve bu da interfaz hücrelerinde mikronükleus oluşumuna yol açar; bu oluşum, boyama sonrasında mikroskopla görüntülenir. Mikronükleuslar, maruz kalma sonrasında nükleer bölünmeyi tamamlayan hücrelerde değerlendirilmelidir. Hücre proliferasyonu gösterilmeli ve sitotoksosite belirlenmelidir (Landsiedel vd., 2022).

3.3. Kromozomal Aberasyon Testi

Kromozomal aberasyon testi, kromozom ve kromatid kırılmalarını ve translokasyonlar (klastojenite) gibi diğer kromozom hasarlarını ve kromozom sayısındaki değişiklikleri (poliploidi) tespit eder (poliploidi tek başına aneugeniteyi kanıtlamaz, ancak hücre döngüsü bozukluğu veya sitotoksiteden de kaynaklanabilir; bu nedenle, aneugenite mikronükleus testi ile daha iyi kanıtlanır). Bu aberasyonlar, kolcemid veya kolşisin gibi metafaz durdurucu bir madde ile, hücrelerin metafazda birikmesine yol açtıktan sonra, hücre döngüsünün metafazında mikroskopik olarak incelenir (Aoshima vd., 2010).

3.4. Memeli Hücrelerinde Gen Mutasyonu Testleri

Timidin kinaz (Tk) genini kullanan *in vitro* memeli gen mutasyonu testi otozomal *Tk* geninin mutasyonuna dayanır, hem gen ve kromozom mutasyonlarını hem de promotör

hipermetilasyonu nedeniyle fonksiyonel Tk alelinin epigenetik gen sessizleşmesini tespit eder (Cheng vd., 2013). Standart Tk testi, mutasyona uğramış *p53* genine sahip fare lenfoma L5178Y/Tk+/ hücrelerinde (MLA testi) gerçekleştirilir. Büyük ve küçük koloniler ayırt edilebilir. Büyük koloniler, küçük genetik hasarlardan (baz çifti değişimleri, küçük delesyonlar) kaynaklanır ve bu nedenle nispeten hızlı büyür. Bunlar gen mutasyonlarını gösterir. Küçük koloniler, büyük delesyonlar, kromozom yeniden düzenlemeleri ve mitotik rekombinasyonun yanı sıra, *Tk* genini barındıran kromozom 11b'ye verilen büyük hasardan kaynaklanır. Bunlar ise klastojeniteyi gösterir (Landsiedel vd., 2022).

HPRT testi hücre başına yalnızca bir aktif kopyası bulunan ve fenotipik ekspresyon için yalnızca bir mutasyon gerektiren X kromozomuna bağlı *hipoksantin guanin fosforibosiltransferaz* geninin mutasyonuna dayanmaktadır. MLA'ya benzer şekilde, gen mutasyonlarını ve delesyonlarını tespit edebilir. Ancak, MLA delesyonları daha yüksek verimlilikle tespit eder (Johnson, 2012). Standart HPRT testi, Çin hamster V79 hücrelerinde gerçekleştirilir. Testin prensibi, yukarıda fare lenfoma testi için açıklanan prensibe benzerdir.

3.5. 2D/3D Hücre Kültürü Sistemleri

Hücre bazlı testler, büyük ölçekli ve maliyetli hayvan testlerinden kaçınmak için basit, hızlı ve uygun maliyetli bir araçtır. Sonuçlar, nanomateriyaller dâhil test edilen bileşiklere karşı hücresel tepkilere dayandığından, bu tekniğin en önemli unsuru kültürlenmiş hücrelerdir. Geçmişten günümüze, hücre bazlı testlerin çoğunda düz ve sert alt tabakalar üzerinde kültürlenmiş geleneksel iki boyutlu (2D) tek tabakalı hücreler kullanılmaktadır. Geleneksel 2D hücre kültürü, hücre bazlı çalışmalar için değerli bir yöntem olduğunu kanıtlamış olsa da sınırlamaları giderek daha fazla fark edilmektedir. *In vivo*

ortamdaki neredeyse tüm hücreler, üç boyutlu (3D) bir şekilde diğer hücreler ve hücre dışı matriks ile çevrili olduğundan, 2D hücre kültürü hücrelerin doğal 3D ortamını yeterince dikkate almamaktadır. Sonuç olarak, 2D hücre kültürü testleri bazen *in vivo* yanıtlar için yeterli öngörü sağlamayan veriler oluşturabilir (Bhadriraju ve Chen, 2002; Edmondson vd., 2014).

Son zamanlarda, 2D hücre kültür sisteminin aksine, 3D hücre kültür sistemlerinin hücrelerin dokularda bulunduğu gerçek mikro ortamı daha doğru bir şekilde temsil ettiğini gösteren kanıtlar artmaktadır. Bu nedenle 3D kültürlenmiş hücrelerin davranışı, *in vivo* hücresel tepkileri daha iyi yansıtmaktadır. Aslında, araştırmalar 3D kültür ortamındaki hücrelerin 2D kültür ortamındaki hücrelerden morfolojik ve fizyolojik olarak farklı olduğunu ortaya koymuştur (Edmondson vd., 2014). Hücre tepkilerindeki farklılıklara yol açan en önemli özellik, 3D kültürlerin ek boyutluluk özelliğidir, çünkü bu özellik sadece çevredeki hücrelerle etkileşime giren hücre yüzeyi reseptörlerinin uzamsal organizasyonunu etkilemekle kalmaz, aynı zamanda hücrelere fiziksel kısıtlamalar da getirir. 3D hücre kültürü, doğal hücresel mikroortamı *in vitro* olarak doğru bir şekilde taklit etme ihtiyacından dolayı, birçok araştırmanın odak noktası olmuştur (Duval vd., 2017; Yoo ve Lee, 2025). Başarılı bir 3D hücre kültürünün, hücre davranışı, hastalık mekanizmaları, tedavi stratejileri, ilaç taraması ve doku mühendisliği konusundaki anlayışımızı kökten değiştirebileceği potansiyeli yaygın olarak kabul edilmektedir. Geleneksel iki boyutlu (2D) kültür sistemleri, *in vivo* koşulların karmaşıklığını yeniden üretmede sınırlılıklar göstermiştir, bu da çeşitli 3D kültür yöntemlerinin geliştirilmesine yol açmıştır (Lee vd., 2023). Bu 3D modeller, gelişmiş hücre-hücre ve hücre-matris etkileşimleri, daha doğru gen ekspresyon profilleri ve uyaranlara daha iyi yanıtlar göstererek, biyolojik araştırmalar için daha güvenilir platformlar sağlamaktadır (Jun vd., 2023; Park vd., 2023; Yoo ve Lee, 2025).

4. NANOGENOTOKSİSİTE ÇALIŞMALARINDAN ÖRNEKLER

Çeşitli nanomalzemelerin farklı *in vitro* yöntemlerle ve hücre gruplarıyla genotoksik etkisinin belirlenmesi için birçok çalışma yapılmıştır. 3-8 nm boyutundaki Au nanopartiküllerin, makrofaj hücrelerinde zamana (4 saat) ve doza bağlı (100 mM) sitotoksik ve immünojenik olmadığı ve ROS ve reaktif nitrojen türlerini (RNS) azalttığı gösterilmiştir (Shukla vd., 2005). Bu antioksidan aktivitenin, Au bileşiklerinin AP-1 ve NFkB transkripsiyon faktörlerinin DNA bağlanma aktivitesini inhibe etme ve böylece ROS ve RNS oluşumunda rol oynayan proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu aşağı regüle etme kabiliyetinden kaynaklanabileceğini gösteren kanıtlar vardır (Kataoka vd., 2001). Bununla birlikte, embriyonik akciğer fibroblastlarında 20 nm Au nanopartikülleri kullanan bir çalışmada, 25 µg/mL Au nanopartikülü gibi düşük konsantrasyonlarda 8-hidroksidoksiguanosin (8OHdG) adductları şeklinde oluşan önemli oksidatif DNA hasarı gösterilmiştir (Li vd., 2008).

Yüzey kaplamalı Ag nanopartiküllerin ve kaplamasız Ag nanopartiküllerin fare embriyonik kök hücreleri ve embriyonik fibroblastlar üzerindeki etkisini karşılaştıran bir çalışma, kaplamalı nanopartiküllerin kaplamasız Ag nanopartiküllere göre onarım proteinlerinin ve H2AX fosforilasyonunun artmış ekspresyonu ile gösterilen daha yüksek bir DNA hasarı oluşturduğunu ortaya koymuştur (Ahamed vd., 2008). Aynı araştırmanın yazarları, kaplanmamış parçacıkların aglomerasyonuna kıyasla kaplanmış parçacıkların daha düzgün ve daha iyi dağılımının yüzey alanını artırdığını ve hücresele bileşenlere daha fazla erişim sağladığını öne sürmüştür. Bununla birlikte, her iki Ag nanopartikül türü de p53 ekspresyonunu ve p53 fosforilasyonunu artırmış, DNA hasarı onarım proteini

Rad51'i yukarı regüle etmiş ve ayrıca 50 µg/mL'de H2AX fosforilasyonunu yükseltmiştir, bu da Ag nanopartiküllerine maruz kalmanın genetik anormalliklere neden olabileceğini göstermektedir.

Yeşil sentezle elde edilen nanoparçacıklar, genotoksisite araştırmalarında da çevre dostu ve biyoyumlu özellikleri sayesinde dikkat çekici bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Özellikle liken (*Cladonia subulata* L.) kullanılarak sentezlenen nanoparçacıklar üzerinde yapılan in vitro çalışmalar, bu biyobazlı yapıların hücrelerde gen ekspresyonu düzeyinde değişikliklere neden olabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, yeşil sentezli nanoparçacıkların yalnızca terapötik veya tanısal potansiyelleri açısından değil, aynı zamanda olası genotoksik etkilerinin de değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır (Ata vd., 2024).

Lobaria pulmonaria (L.) likeninden yeşil sentez yöntemiyle elde edilen bakır bazlı çiçek şekilli nanopartiküller üzerine yapılan çalışmalar, bu biyolojik kökenli nanoyapıların hücre düzeyindeki etkilerini anlamada önemli veriler sunmaktadır. Özellikle DLD-1 kolon kanseri ve CCD18-Co normal kolon hücre hatlarında gerçekleştirilen in vitro analizlerde, nanopartiküllerin doz bağımlı bir şekilde hücre canlılığını azalttığı ve belirgin bir sitotoksik etki gösterdiği bildirilmiştir. Bu bulgular, yeşil sentezli nanopartiküllerin genotoksik potansiyellerinin de araştırılması gerektiğine işaret etmektedir. Zira hücre canlılığı üzerindeki bu etkiler, gen ekspresyonu, DNA hasarı veya hücrel stres yanıtları gibi genotoksisiteyle ilişkili mekanizmaların tetiklendiğini düşündürmektedir. Dolayısıyla, çevre dostu sentez yöntemleriyle üretilen bu nanoparçacıkların biyolojik güvenlik profillerinin belirlenmesi, nanobiyoteknolojik uygulamalarda güvenli kullanım açısından büyük önem taşımaktadır (Bölükbaşı ve Avuloğlu-Yılmaz, 2024).

Diğer bir araştırmada; *Cladonia rangiferina* likeninden biyolojik yöntemle sentezlenen Cu^{+2} bazlı nanopartiküller, son yıllarda genotoksisite araştırmalarında ilgi çeken nanomateriyaller arasında yer almaktadır. DLD-1 kolon kanseri hücre hattı üzerinde yürütülen in vitro çalışmalarda, bu nanopartiküllerin özellikle yüksek konsantrasyonlarda hücre canlılığını azaltarak belirgin bir sitotoksik etki oluşturduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, nanopartiküllerin hücre zar bütünlüğünü bozma, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırma ve mitokondriyal enzim aktivitelerini baskılama gibi mekanizmalar üzerinden DNA yapısında oksidatif hasara yol açabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, bu tür nanopartiküllerin hücre döngüsünü düzenleyen genlerin ekspresyonunda değişikliklere neden olabileceği ve böylece genotoksik yanıtın biyomoleküler düzeyde ortaya çıkabileceği öngörülmektedir. Dolayısıyla, bu nanopartiküller, antikanser potansiyellerinin yanı sıra genom bütünlüğü üzerindeki olası etkiler açısından da ileri düzey genotoksik incelemelere ihtiyaç duymaktadır (Bölükbaşı vd., 2024).

Co nanopartiküllerinin (100-500 nm) insan periferik kan lökositlerinde genotoksisiteye neden olabileceği gösterilmiştir. Mikronükleuslu lenfositlerin sıklığında doza bağlı bir artış olduğu tespit edilmiş, istatistiksel olarak anlamlı artış 40 μM kobalt nanopartiküllerde (48 saat inkübasyon) ortaya çıkmış ve buna hücre canlılığının azalması eşlik etmiştir (Colognato vd., 2008). Co nanopartiküllerin hücrelere girdikten sonra ne olacağı bilinmediğinden, zamanla aşınarak Co^{2+} iyonları salma olasılığı vardır ve bu nedenle, nanopartiküllerin kendilerinin yanı sıra bu iyonların biyolojik etkilerini de dikkate almak önemlidir, bu da ek uzun süreli deneylerin yapılmasını gerektirir. Nitekim, kobalt iyonlarının, oksidatif stres ve DNA onarımının inhibisyonu ile ilişkili mekanizmalar yoluyla DNA tek iplik kırılmaları, kromozomal aberasyonlar, kardeş kromatid değişimleri ve

kovalent DNA-protein çapraz bağları ile karakterize edilen genotoksik yanıtlar üretebileceği gösterilmiştir (Baldwin vd., 2004; Kopera vd., 2004).

Yapılan çalışmalar, Co-Cr kalça protezi olan hastaların periferik kan lenfositlerinde yapısal ve sayısal kromozom anomalilerinin arttığını göstermektedir (Daley vd., 2004; Ladon vd., 2004). Ayrıca, *in vitro* çalışmalar, revize kalça protezi ameliyatı geçiren hastalardan alınan sinovyal sıvı ve aşınma kalıntılarının fibroblast hücrelerinde çift sarmal kırılmalara (Davies vd., 2005) ve birincil amniyon hücrelerinde kromozom hasarına (Daley vd., 2004) neden olduğunu göstermiştir.

Oksidatif stres ve inflamasyonun, ROS'un zararlı aktivitesi yoluyla genotoksisiteyi tetiklediği göz önüne alındığında, TiO₂ nanopartiküllerine maruz kalmanın dolaylı olarak DNA anormalliklerine yol açabileceği düşünülmektedir ve birçok çalışma bu durumu doğrulamıştır. TiO₂ nanopartiküllerin mikronükleus testi kullanılarak periferik kan lenfositlerinde, Suriye hamster embriyo (SHE) fibroblastlarında ve WIL2-NS'de (bir insan B hücresi lenfoblastoid hücre hattı) kromozomal hasara yol açtığı gösterilmiştir (Rahman vd., 2002; Wang vd., 2007; Kang vd., 2008). Rahman vd. (2002), SHE fibroblastlarında test edilen tüm konsantrasyonlarda (0,5-5,0 mg/cm²) mikronükleus sıklığında bir artış olduğunu göstermiştir. 12 ila 24 saat arasında mikronükleuslarda zamana bağlı bir artış gözlemlenmiş, 48 ve 72 saatte ise doygunluğa işaret eden daha fazla artış gözlemlenmemiştir. Mikronükleusların klastojenik (kromozomal fragmantasyon) veya aneugenik (tüm kromozom kaybı) etki mekanizmasının sonucu olup olmadığını belirlemek için kinetokor boyama kullanılmıştır ve sonuçlar, TiO₂ nanopartiküllerin ROS ile ilişkili hasarla tutarlı olarak klastojeniteye neden olduğunu göstermektedir. Wang vd. (2007) tarafından yapılan çalışmada da, HPRT ileri mutasyon testi ve comet testi kullanılarak 65 µg/mL'de mikronükleus sıklığında

artış olduğu bulunmuş ve TiO₂ nanopartiküllerinin nokta mutasyonları ve DNA zincir kırılmalarına da neden olabileceği gösterilmiştir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, nanogenotoksisite alanında yapılan çalışmalar, nanopartiküllerin biyolojik sistemlerle etkileşiminde hem umut verici biyoteknolojik fırsatlar hem de potansiyel genetik riskler barındırdığını göstermektedir. Nanopartiküllerin boyut, şekil, yüzey kimyası ve sentez yöntemi gibi özellikleri, hücresel düzeyde oluşturabilecekleri genetik hasar mekanizmalarını doğrudan etkilemektedir. Özellikle yeşil sentezle elde edilen biyobazlı nanoparçacıklar, toksik kimyasallar kullanılmadan üretilmeleri nedeniyle daha güvenli alternatifler olarak görülse de, bu yapılar da hücre canlılığı, DNA bütünlüğü ve gen ekspresyonu üzerinde değişiklikler yaratabilmektedir. Bu nedenle, nanomalzemelerin terapötik, tanısal ve endüstriyel uygulamalarda güvenli biçimde kullanılabilmesi için genotoksik potansiyellerinin kapsamlı şekilde değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır.

5. SONUÇ VE DEĞERLENDİRME

Herhangi bir nanomalzemenin genotoksikolojik çalışmasında, ayrıntılı fiziko-kimyasal karakterizasyon (özellikle deney koşulları altında) yapılması, sonuçların yorumlanabilmesi açısından çok önemlidir. Bunlar arasında boyut, dağılım, morfoloji, yüzey alanı, yük, yüzey modifikasyonları, kimyasal bileşim (saflık), kristallik ve aglomerasyon bulunmalıdır. Çünkü söz konusu parametreler nanomalzemelerin toksisitesinin değerlendirilmesi açısından gereklidir.

Nanomateriyallerle ilişkili riskleri belirlemek ve gelecekteki tahminleri mümkün kılacak benzerlikleri tanımlamak için, tutarlı yaklaşımlara sahip, iyi tasarlanmış deneylerin yapılması gerektiği açıktır. Gözlemlenen maruz kalmanın

sonuçlarından sorumlu olan temel biyolojik mekanizmaların anlaşılması da, gelecekteki nanomalzemelerin bilinçli bir şekilde tasarlanmasını sağlayacak, biyouyumluluklarını garanti edecek ve potansiyel olumsuz sağlık risklerini en aza indirecek bilgileri sağlamak için gereklidir. Bu bilgiler, nanoteknoloji endüstrisinin ilerlemesine yardımcı olmak ve böylece vaat ettiği büyük faydaları gerçekleştirebilmek için kritik öneme sahip olabilir.

Ayrıca; gelecekteki çalışmaların, nanopartikül-hücre etkileşimlerinin ayrıntılı olarak açıklığa kavuşturulmasına ve biyogüvenlik temelli standartların geliştirilmesine odaklanması, nanobiyoteknolojinin sürdürülebilir ve güvenli bir şekilde ilerlemesini sağlayacaktır.

KAYNAKÇA

- Ahamed, M., Karns, M., Goodson, M., Rowe, J., Hussain, S.M., Schlager, J.J., Hong, Y., (2008). DNA damage response to different surface chemistry of silver nanoparticles in mammalian cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 233(3), 404-410.
- Aoshima, H., Yamana, S., Nakamura, S., Mashino, T., (2010). Biological safety of water-soluble fullerenes evaluated using tests for genotoxicity, phototoxicity, and pro-oxidant activity. *J. Toxicol. Sci.*, 35(3), 401-409.
- Ata, M.S., Avuloğlu Yılmaz, E., Polatçı, Ş., Bölükbaşı, E., (2024). An In Vitro Study: Assessment of Gene Expression Changes Induced by Nanoparticles Synthesized from *Cladonia subulata* Lichen on Colon Cell Lines. *International Journal of Nature and Life Sciences*, 8(1), 23-35.
- Azqueta, A., Dusinska, M., (2015). The use of the comet assay for the evaluation of the genotoxicity of nanomaterials. *Front. Genet.*, 6, 239.

- Baldwin, E.L., Byl, J.A.W., Osheroff, N., (2004). Cobalt enhances DNA cleavage mediated by human topoisomerase II α in vitro and in cultured cells. *Biochemistry*, 43(3), 728-735.
- Barreto, J.A., O'Malley, W., Kubeil, M., Graham, B., Stephan, H., Spiccia, L., (2011). Nanomaterials: applications in cancer imaging and therapy. *Adv. Mater.*, 23(12), 18-40.
- Bhadiraju, K., Chen, C.S., (2002). Engineering cellular microenvironments to improve cell-based drug testing. *Drug. Discov. Today*, 7(11), 612-620.
- Bölükbaşı, E., Avuloğlu-Yılmaz, E., Halıcı, M.G., (2023). *Cladonia rangiferina* likeninden biyolojik yolla elde edilen bakır bazlı nanoyapıların DLD-1 hücrelerinde sitotoksik aktivitesinin belirlenmesi. 11. International Summit Scientific Research Congress, Türkiye. Congress Proceedings Book, 53-59. ISBN: 978-1-955094-78-8
- Bölükbaşı, E., Avuloğlu-Yılmaz, E., (2024). Biyolojik sentez yöntemiyle *Lobaria pulmonaria* likeninden elde edilen nanopartiküllerin kolon hücre hatlarındaki sitotoksik aktivitesinin tespiti. In IV. Bilsel Uluslararası Korykos Bilimsel Araştırmalar ve İnovasyon Kongresi, Türkiye. Congress Proceedings Book, 683-696. ISBN: 978-625-95275-9-8.
- Carbone, M., Arron, S.T., Beutler, B., Bononi, A., Cavenee, W., Cleaver, J.E., Yang, H., (2020). Tumour predisposition and cancer syndromes as models to study gene-environment interactions. *Nat. Rev. Cancer*, 20(9), 533-549.
- Cardoso, S., da Silva, C.F., Severino, P., Silva, A.M., Souto, S. B., Zielinska, A., Karczewski, J., Souto, E.B., (2021).

- Genotoxicity assessment of metal-based nanocomposites applied in drug delivery. *Materials*, 14, 6551.
- Cheng, T.F., Patton, G.W., Muldoon-Jacobs, K., (2013). Can the L5178Y Tk+/- mouse lymphoma assay detect epigenetic silencing? *Food Chem.Toxicol.*, 59, 187-190.
- Collins, A.R. (2004). The comet assay for DNA damage and repair: Principles, applications, and limitations. *Mol. Biotechnol.*, 26, 249-261.
- Colognato, R., Bonelli, A., Ponti, J., Farina, M., Bergamaschi, E., Sabbioni, E., Migliore, L., (2008). Comparative genotoxicity of cobalt nanoparticles and ions on human peripheral leukocytes in vitro. *Mutagenesis*, 23(5), 377-382.
- Daley, B., Doherty, A.T., Fairman, B., Case, C.P., (2004). Wear debris from hip or knee replacements causes chromosomal damage in human cells in tissue culture. *J. Bone Joint. Surg. Br.*, 86(4), 598-606.
- Davies, A.P., Sood, A., Lewis, A.C., Newson, R., Learmonth, I. D., Case, C.P., (2005). Metal-specific differences in levels of DNA damage caused by synovial fluid recovered at revision arthroplasty. *J. Bone Joint. Surg. Br.*, 87(10), 1439-1444.
- Demir, E., (2021). A review on nanotoxicity and nanogenotoxicity of different shapes of nanomaterials. *J. Appl. Toxicol.*, 41(1), 118-147.
- Dreher, K.L., (2004). Health and environmental impact of nanotechnology: toxicological assessment of manufactured nanoparticles. *Toxicol. Sci.*, 77(1), 3-5.
- Duval, K., Grover, H., Han, L.H., Mou, Y., Pegoraro, A.F., Fredberg, J., Chen, Z., (2017). Modeling physiological events in 2D vs. 3D cell culture. *Physiology*, 32(4), 266-277.

- Edmondson, R., Broglie, J.J., Adcock, A.F., Yang, L., (2014). Three-dimensional cell culture systems and their applications in drug discovery and cell-based biosensors. *Assay Drug Dev. Technol.*, 12(4), 207-218.
- Elespuru, R.K., Doak, S.H., Collins, A.R., Dusinska, M., Pfuhler, S., Manjanatha, M., Chen, C.L., (2022). Common considerations for genotoxicity assessment of nanomaterials. *Front. Toxicol.*, 4, 859122.
- Elje, E., Mariussen, E., Moriones, O.H., Bastús, N.G., Puentes, V., Kohl, Y., Rundén-Pran, E., (2020). Hepato (geno) toxicity assessment of nanoparticles in a HepG2 liver spheroid model. *Nanomaterials*, 10(3), 545.
- El Yamani, N., Collins, A.R., Rundén-Pran, E., Fjellsbø, L.M., Shaposhnikov, S., Zienolddiny, S., Dusinska, M., (2017). In vitro genotoxicity testing of four reference metal nanomaterials, titanium dioxide, zinc oxide, cerium oxide and silver: towards reliable hazard assessment. *Mutagenesis*, 32(1), 117-126.
- Evans, S.J., Clift, M.J., Singh, N., de Oliveira Mallia, J., Burgum, M., Wills, J.W., Doak, S.H., (2017). Critical review of the current and future challenges associated with advanced in vitro systems towards the study of nanoparticle (secondary) genotoxicity. *Mutagenesis*, 32(1), 233-241.
- Golbamaki, N., Rasulev, B., Cassano, A., (2015). Genotoxicity of metal oxide nanomaterials: review of recent data and discussion of possible mechanisms. *Nanoscale*, 7(6), 2154-2198.
- Gonzalez, L., Lison, D., Kirsch-Volders, M., (2008). Genotoxicity of engineered nanomaterials: a critical review. *Nanotoxicology*, 2(4), 252-273.

- Guo, S., Wang, E., (2011). Noble metal nanomaterials: controllable synthesis and application in fuel cells and analytical sensors. *Nano Today*, 6(3), 240-264.
- Hubbs, A.F., Sargent, L.M., Porter, D.W., Sager, T.M., Chen, B.T., Frazer, D.G., Mercer, R.R., (2013). Nanotechnology: toxicologic pathology. *Toxicol. Pathol.*, 41(2), 395-409.
- Johnson, G.E., (2012). Mammalian cell HPRT gene mutation assay: test methods. *Methods Mol. Biol.*, 817, 55-67.
- Jun, H.R., Kang, H.J., Ju, S.H., Kim, J.E., (2023). High-throughput organo-on-pillar (high-top) array system for three-dimensional ex vivo drug testing. *Biomaterials*, 296, 122087.
- Kang, S.J., Kim, B.M., Lee, Y.J., Chung, H.W., (2008). Titanium dioxide nanoparticles trigger p53-mediated damage response in peripheral blood lymphocytes. *Environ. Mol. Mutagen.*, 49(5), 399-405.
- Karlsson, H.L., (2010). The comet assay in nanotoxicology research. *Anal. Bioanal. Chem.*, 398(2), 651-666.
- Karlsson, H.L., Gustafsson, J., Cronholm, P., Möller, L., (2009). Size-dependent toxicity of metal oxide particles-a comparison between nano-and micrometer size. *Toxicol. Lett.*, 188(2), 112-118.
- Kataoka, K., Handa, H., Nishizawa, M., (2001). Induction of cellular antioxidative stress genes through heterodimeric transcription factor Nrf2/small Maf by antirheumatic gold (I) compounds. *J. Biol. Chem.*, 276(36), 34074-34081.
- Kohl, Y., Rundén-Pran, E., Mariussen, E., Hesler, M., El Yamani, N., Longhin, E. M., Dusinska, M., (2020). Genotoxicity of nanomaterials: advanced in vitro models and high throughput methods for human hazard assessment-a review. *Nanomaterials*, 10(10), 1911.

- Kopera, E., Schwerdtle, T., Hartwig, A., Bal, W., (2004). Co (II) and Cd (II) substitute for Zn (II) in the zinc finger derived from the DNA repair protein XPA, demonstrating a variety of potential mechanisms of toxicity. *Chem. Res. Toxicol.*, 17(11), 1452-1458.
- Ladon, D., Doherty, A., Newson, R., Turner, J., Bhamra, M., Case, C.P., (2004). Changes in metal levels and chromosome aberrations in the peripheral blood of patients after metal-on-metal hip arthroplasty. *J. Arthroplasty*, 19(8), 78-83.
- Landsiedel, R., Honarvar, N., Seiffert, S.B., Oesch, B., Oesch, F., (2022). Genotoxicity testing of nanomaterials. *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.*, 14(6), e1833.
- Lee, S.Y., Koo, I.S., Hwang, H.J., Lee, D.W., (2023). In Vitro three-dimensional (3D) cell culture tools for spheroid and organoid models. *SLAS Discov.*, 28(4), 119-137.
- Li, J.J., Zou, L.I., Hartono, D., Ong, C.N., (2008). Gold nanoparticles induce oxidative damage in lung fibroblasts in vitro. *Adv. Mater.*, 20(1), 138-142.
- Llewellyn, S.V., Conway, G.E., Zanoni, I., (2021). Understanding the impact of more realistic low-dose, prolonged engineered nanomaterial exposure on genotoxicity using 3D models of the human liver. *J. Nanobiotechnol.*, 19(1), 193.
- Magdolenova, Z., Drlickova, M., Henjum, K., Rundén-Pran, E., Tulinska, J., Bilanicova, D., Dusinska, M., (2015). Coating-dependent induction of cytotoxicity and genotoxicity of iron oxide nanoparticles. *Nanotoxicology*, 9(1), 44-56.
- Murray, C.B., Kagan, C.R., Bawendi, M.G., (2000). Synthesis and characterization of monodisperse nanocrystals and

- close-packed nanocrystalassemblies. *Annu. Rev. Mater.*, 30(1), 545-610.
- Park, S.Y., Hong, H.J., Lee, H.J., (2023). Fabrication of cell spheroids for 3D cell culture and biomedical applications. *BioChip J.*, 17(1), 24-43.
- Polat, E., (2020). Üç boyutlu hücre kültürü sistemlerine güncel yaklaşımlar. *Namık Kemal Tıp Dergisi*, 8(1), 84-92.
- Rahman, Q., Lohani, M., Dopp, E., Pemsel, H., Jonas, L., Weiss, D.G., Schiffmann, D. (2002). Evidence that ultrafine titanium dioxide induces micronuclei and apoptosis in Syrian hamster embryo fibroblasts. *Environ. Health Perspect.*, 110(8), 797-800.
- Shukla, R., Bansal, V., Chaudhary, M., Basu, A., (2005). Biocompatibility of gold nanoparticles and their endocytotic fate inside the cellular compartment: a microscopic overview. *Langmuir*, 21(23), 10644-10654.
- Velumani, P., Palani, N., Casmie, A.A., (2025). Cellular and chromosomal interaction of bio-synthesized copper oxide nanoparticles-Induced nano-cytotoxicity and genotoxicity. *Toxicol. In Vitro*, 104, 106000.
- Wang, J.J., Sanderson, B.J., Wang, H., (2007). Cyto-and genotoxicity of ultrafine TiO₂ particles in cultured human lymphoblastoid cells. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.*, 628(2), 99-106.
- Yoo, S., Lee, H.J., (2025). Spheroid-hydrogel-integrated biomimetic system: a new frontier in advanced three-dimensional cell culture technology. *Cells Tissues Organs*, 214(2), 128-147.

Günümüzden Geleceğe Nano-Biyo-Teknoloji

Bilim, yalnızca bilgi değil; dönüşümün en güçlü aracıdır. “Günümüzden Geleceğe Nano-Biyo-Teknoloji” doğayı yeniden şekillendiren insanın bu dönüşüm yolculuğunu anlatmaktadır. Nano-biyo-teknolojinin temel kavramlarından yapay zekâ destekli biyoteknolojik uygulamalara kadar geniş bir yelpazeyi kapsayan bu eser, geleceğin bilimine yön verecek vizyoner bir bakış sunmaktadır. Her sayfasında, bilimin sınırlarını zorlayan yenilikçi fikirlerle dolu bu kitap; genç araştırmacılara, bilim insanlarına ve teknoloji üreticilerine ilham kaynağı olmayı amaçlamaktadır. Çünkü geleceği yazacak olanlar, bilimi sadece öğrenenler değil; onu yeniden tanımlayanlardır.

Editörler

Doç. Dr. Ekrem BÖLÜKBAŞI
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Sami ATA

yaz
yayınları

YAZ Yayınları

M.İhtisas OSB Mah. 4A Cad. No:3/3

İscehisar / AFYONKARAHİSAR

Tel : (0 531) 880 92 99

yazyayinlari@gmail.com • www.yazyayinlari.com

ISBN: 978-625-8508-74-1



9 786258 508741