



T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YEŞİL SENTEZLE *MALVA SYLVESTRİS*'TEN KARBON KUANTUM NOKTALARIN ELDESİ, VANKOMİSİN YÜKLÜ KALSİYUM ALJİNAT FİLMLERİNİN HAZIRLANMASI VE *İN VİTRO* İLAÇ SALINIM ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Layth Shakir Mahmood MAHMOOD

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimya Anabilim Dalı

Aralık-2019
KONYA
Her Hakkı Saklıdır

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YEŞİL SENTEZLE *MALVA SYLVESTRİS*'TEN KARBON KUANTUM NOKTALARIN ELDESİ, VANKOMİSİN YÜKLÜ KALSİYUM ALJİNAT FİLMLERİNİN HAZIRLANMASI VE *İN VİTRO* İLAÇ SALINIM ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Layth Shakir Mahmood MAHMOOD

Selçuk Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof.Dr. Gülşin ARSLAN

2019, 88 Sayfa

Jüri
Prof. Dr. Gülşin ARSLAN
Prof.Dr. İ. Hilal GÜBBÜK
Doç.Dr. Serpil EDEBALİ

Bu çalışmada, doğal olarak yetişen yabani bitki olarak *Malva Sylvestris*'ten ilk kez Karbon Kuantum Noktalar (CQDs) sentezlenmiştir. CQDs sentezi; çevre dostu, etkili, kolay uygulanabilir ve ekonomik bir yöntem olan mikrodalga yöntemi ile su ortamında yeşil sentezle yapılmıştır. Sentezlenen CQDs'ın floresans özelliklerinin optimizasyonu için su/madde miktarı oranı, uygulanan enerji ve temas süresi çalışılmıştır. CQDs'ın Floresans, UV-vis, FT-IR, TEM, XRD, XPS ve kuantum verim analizleri yapılarak; yapısal, morfolojik, floresans, yüzey kimyasal özellikleri karakterize edilmiştir. Sentezlenen CQDs'ın biyouyumlu, suda çözünebilen, fotolüminesans özelliği olan düşük toksisiteye sahip nanomalzemeler olduğu insan epitel hücreleri üzerine sitotoksik etkileri "Alamar Mavisi" yöntemiyle kolorimetrik olarak çalışılarak IC_{50} değerleri belirlenmiştir. Hücre membranından geçebilen, sitoplazmada biriken, bazı organellere veya hücre çekirdeğine seçici olarak bağlanabilen CQDs'ın ilaç salınımında kullanılabilir olup olmadığını belirlemek için Vankomisin yüklü CQDs'la kalsiyum aljinat filmleri hazırlanmış ve *in vitro* ilaç salınım özellikleri incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Aljinat Film, İlaç Salınım, *in vitro,* Karbon Kuantum Nokta, *Malva Sylvestris*, Vankomisin,

ABSTRACT

MS THESIS

GREEN SYNTHESIS OF CARBON QUANTUM DOTS FROM *MALVA SYLVESTRIS*, PREPARATION OF VANCOMYCIN-LOADED CALCIUM ALGINATE FILMS AND INVESTIGATION OF THEIR *IN VITRO* DRUG RELEASE PROPERTIES

Layth Shakir Mahmood MAHMOOD

THE GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCE OF SELÇUK UNIVERSITY
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE
IN CHEMISTRY

Advisor: Prof.Dr. Gülşin ARSLAN

2019, 88 Pages

Jury
Prof.Dr. Gülşin ARSLAN
Prof.Dr. İ. Hilal GÜBBÜK
Assoc.Dr. Serpil EDEBALİ

In this study, Carbon Quantum Dots (CQDs) were synthesized for the first time from *Malva Sylvestris* as a naturally grown wild plant. Synthesis of CQDs; Environmentally friendly, effective, easy to apply and economical method with microwave method is made with green synthesis in the water medium. In order to optimize the fluorescence properties of the synthesized CQDs, water / matter ratio, applied energy and contact time were studied. Fluorescence, UV-vis, FT-IR, TEM, XRD, XPS and quantum yield analyzes of CQDs were performed; structural, morphological, fluorescence, surface chemical properties were characterized. The cytotoxic effects of synthesized CQDs on human epithelial cells, which are biocompatible, water soluble, low toxicity nanomaterials with photoluminescence properties, were studied by "Alamar Blue" method to determine IC_{50} values. To determine whether CQDs that can pass through the cell membrane, accumulate in the cytoplasm, selectively bind to certain organelles or cell nuclei can be used in drug release, calcium alginate films were prepared with vancomycin-loaded CQDs and their drug release properties were examined in vitro.

Keywords: Alginate Film, Drug Release, *In vitro*, Carbon Quantum Dot, *Malva Sylvestris*, Vancomycin,

ÖNSÖZ

Yüksek lisans tez çalışmalarım süresince yaptığı rehberlik, değerli önerileri ve destekleri için kıymetli danışmanım sayın Prof.Dr. Gülşin ARSLAN'a çok teşekkür ederim. *Malva Sylvestris* olarak bilinen ebegümecinin toplanması ve tür tayininde yardımlarını gördüğüm Prof.Dr. Yavuz BAĞCI'ya teşekkür ederim. Beni tez süresince destekleyen, cesaretlendiren Dr.Öğr.Üyesi İdris SARGIN'a ve daima yanımda hissettiğim sevgi ve ilgisini esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

Ayrıca, yüksek lisans tez çalışmalarımda destek sağlayan Selçuk Üniversitesi Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne (BAP-19201057) teşekkür ederim.

Layth Shakir Mahmood MAHMOOD
KONYA-2019

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **iv**

ABSTRACT ..... **v**

ÖNSÖZ ..... **vi**

İÇİNDEKİLER ..... **vii**

KISALTMALAR ..... **ix**

1. GİRİŞ **1**

1.1. Ebegümeci, *Malva Sylvestris* 2
1.1.1. Botanik özellikleri 2
1.1.2. Geleneksel tıptaki kullanımı 3
1.1.3. Tarımsal, ekonomik ve ekolojik özellikleri 3
1.1.4. Fitokimyasal bileşenler; amino asitler ve protein türevleri 4
1.1.5. Flavonoidler 5
1.1.6. Müsilaj 7
1.1.7. Terpenoidler 7
1.1.8. Fenol türevleri 8
1.1.9. Enzimler 8
1.1.10. Kumarinler 8
1.1.11. Vitaminler 9
1.1.12. Yağ asitleri ve steroller 9
1.2. Karbon Kuantum Noktalar (CQDs) 10
1.2.1. CQDs genel özellikleri 10
1.2.2. Karbon kuantum noktaların sentez yöntemleri 11
1.2.3. Karbon kuantum noktaların fizikokimyasal, optik, biyolojik özellikleri ve lüminesans mekanizması 12
1.2.4. Karbon kuantum noktaların uygulamaları 14
1.3. Kalsiyum Aljinat Film 16
1.3.1. Polisakkaritler 16
1.3.2. Aljinik asit kaynağı 17
1.3.3. Aljinik asit ve sodyum aljinatın (NaAlg) kimyasal yapısı 18
1.3.4. Aljinatın fiziksel özellikleri 19
1.3.5. Aljinatın endüstriyel üretimi 21
1.3.6. Aljinatın uygulamaları 21
1.3.7. Sodyum aljinat (NaAlg) 23
1.3.8. İlaç iletimi ve biyomedikal cihazlar için aljinat modifikasyonu 23
1.3.9. Aljinat hidrojeller 24
1.4. Vankomisin 25
1.4.1. Etki mekanizması 26
1.4.2. Antimikrobiyal aktivitesi 26
1.4.3. Vankomisinin bazı farmakokinetik özellikleri 27

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI 28

3. MATERYAL VE YÖNTEM 31

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kullanım Amaçları 31
3.2. Kullanılan Sarf malzemeler 32
3.3. *Malva Sylvestris* Temini 32
3.4. *Malva Sylvestris*'den Yeşil Sentezle CQDs'ın Hazırlanması ve Optimizasyonu 33
3.5. CQDs'ın Karakterizasyonu 34
3.6. CQDs'ın Hücre Canlılık Oranının ve Sitotoksik Etkilerinin Belirlenmesi 35
3.7. Aljinat Filmlerin Hazırlanması 36
3.8. Aljinat Filmlerin Karakterizasyonu 37
3.9. CQD-CA Filmlerine Vankomisin Yüklenmesi ve *in vitro* İlaç Salınım Çalışmaları 37

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA 38

4.1. *Malva Sylvestris*'den Yeşil Sentezle CQDs'ın Hazırlanması ve Optimizasyonu 38
4.2. CQDs'ın Karakterizasyonu 42
4.3. CQDs'ın Hücre Canlılık Oranının ve Sitotoksik Etkilerinin Belirlenmesi 49
4.4. Aljinat Filmlerin Hazırlanması 51
4.5. Aljinat Filmlerin Karakterizasyonu 53
4.6. CQD-CA Filmlerine Vankomisin Yüklenmesi ve *in vitro* İlaç Salınım Çalışmaları 58

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER 63

5.1 Sonuçlar 63
5.2 Öneriler 63

KAYNAKLAR 64

ÖZGEÇMİŞ 79

KISALTMALAR

CQDs	: Karbon kuantum noktalar
CA	: Ca-aljinat
UV-vis	: Ultraviyole Görünür Alan Spektrofotometresi
FT-IR	: Fourier Transform İnfrared Spektroskopi
TEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
XPS	: X-Işını Fotoelektron Spektroskopi
IC_{50}	: Maksimum inhibisyonu sağlayacak madde miktarının yarı değeri
VA	: Vankomisin
MIC	: Minimal İnhibitör Konsantrasyon

1. GİRİŞ

Son zamanlarda, nano yapı malzemelerinin çeşitli kombinasyonu ve materyal içindeki mükemmel dağılım performansları ile yeni tip ilaç salınım sistemlerini geliştirmek amacıyla biyomateryaller araştırmanın odağı haline gelmiştir. Karbon kuantum noktalar (CQDs); biyouyumlu, suda çözünebilen, fotolüminesans özelliği olan düşük toksisiteye sahip nanomalzemelerdir. Hücre membranından geçebilen, sitoplazmada biriken, bazı organellere veya hücre çekirdeğine seçici olarak bağlanabilen CQDs'ın ilaç salınımında kullanılabilir olduğu literatürde verilmiştir (Li ve ark., 2010b; da Silva ve Gonçalves, 2011). Ayrıca, aljinat içeren gümüş ve altın nanoparçacıkların, yara iyileşmesi ve ilaç salınımında kullanım performansları literatürde rapor edilmiştir (Varaprasad ve ark., 2011).

Vankomisin, *Staphylococcus aureus* gibi Gram pozitif bakterilerin neden olduğu ciddi önemli enfeksiyonların tedavisinde kullanılan, bakteri hücre duvarını bozucu etkisi olduğundan enfeksiyon tedavisinde kullanılabilen bir antibiyotiktir. Vankomisinin gastrointestinal sistem içine kontrollü salımı ile, etkinliğinin arttırılması için daha iyi bir seçenek olabilir. Bu çalışmada son yıllarda biyolojik uygulamaları oldukça ilgi çeken, biyouyumlu olan karbon nanomateryallerden CQDs ülkemizde doğal olarak yetişen yabani bitki olarak halk arasında ebegümeci adıyla bilinen *Malva Sylvestris*'ten ilk kez CQDs'ın sentezlenmesi, Vankomisin yüklü kalsiyum aljinat filmlerinin hazırlanması ve *in vitro* ilaç salınım özelliklerinin incelenmesi hedeflenmektedir. Çalışmada; çevre dostu, etkili, kolay uygulanabilir ve ekonomik bir yöntem olan mikrodalga yöntemi ile su ortamında yeşil sentezle CQD elde edilmiştir. CQDs'ın floresans özelliklerinin optimizasyonu için su/madde miktarı oranı, uygulanan enerji ve temas süresi çalışılmıştır. CQDs'ın Floresans, UV-vis, FT-IR, TEM, XPS ve kuantum verim analizleri yapılmış; yapısal, morfolojik, floresans, yüzey kimyasal özelliklerinin karakterizasyonu yapılmıştır. CQDs'ın insan epitel hücreleri üzerine sitotoksik etkileri "Alamar Mavisi" yöntemiyle kolorimetrik olarak IC_{50} değerleri belirlenmiştir. CQD'ler fonksiyonel nanomalzemeler olduklarından, bunlar fiziksel özelliklerini iyileştirmek için basit bir çözüm döküm tekniği olmasına rağmen Ca-aljinatın jelleşme ağına etkili bir şekilde gömülürler. CA / CQD nano-hibrid ince filmin yapısal karakterizasyonu TEM analizleri ile gerçekleştirilmiştir. Hazırlanan CA / CQD nano hibrid ince film, vankomisin zayıf bir şekilde emilmesinden kaynaklanan komplikasyonun giderilmesi

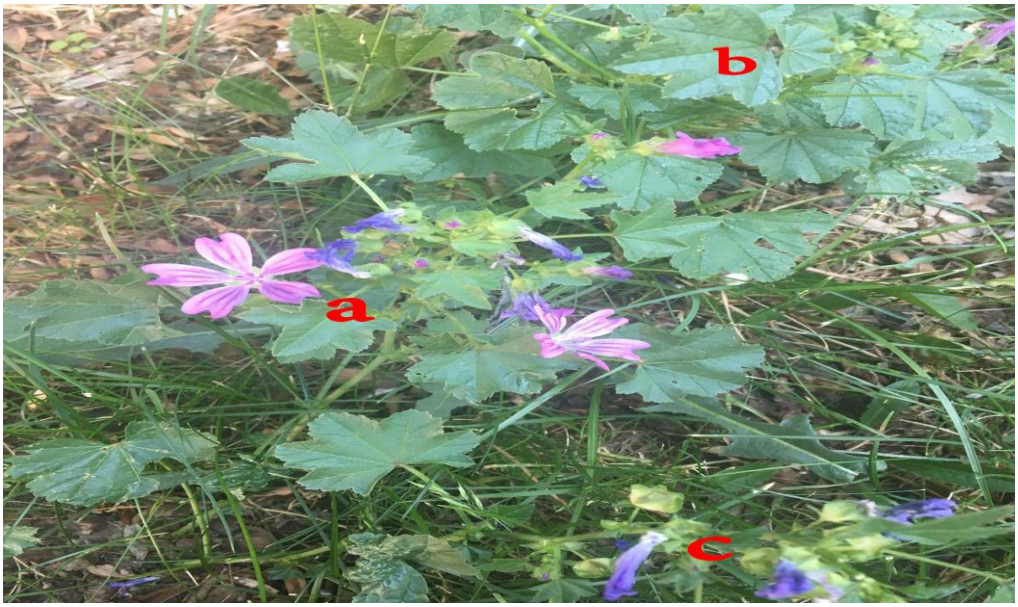
amacıyla vankomisin, CA / CQD veya içermeyen vankomisin verme uygulanabilirliği *in vitro* ortamda ilaç salınımı incelenmiştir.

1.1. Ebegümeci, *Malva Sylvestris*

Türkiye'de ebegümeci olarak bilinen *Malva sylvestris* L., Avrupa, Kuzey Afrika ve Asya'ya özgü tek ya da çok yıllık bir bitkidir. Akdeniz bölgesinde, bu türün gıda olarak uzun bir kullanım tarihi vardır ve terapötik özellikleri nedeniyle, bu bitkinin bazı kısımları geleneksel tıp uygulamalarında kullanılmaktadır (Gasparetto ve ark., 2012).

1.1.1. Botanik özellikleri

M. Sylvestris L. (Şekil 1) Avrupa, Asya ve Kuzey Afrika'da yaygın olarak bulunan bir bitkidir (class: Equisetopsida, subclass: Magnoliidae, superorder: Rosanae, order: Malvales, family: Malvaleae ve cins: Malva). *M. sylvestris*'in çiçekleri neredeyse kokusuzdur ve çiğnendiğinde çok iyi bir tadı vardır. *M. sylvestris*'in çiçeği, 3-5 cm genişliğindedir ve epikaliksi vardır; sapın geri kalanının uzunluğunu 20 mm'in altındadır. Yapraklar, her iki taraftan da basit, membranlı, tüylüdür. Kurudukları zaman bile yeşil halde olurlar (Quave ve ark., 2008).



Şekil 1.1. *Malva sylvestris L.* (a) Yapraklı çiçekli gövdeler; (b) Genç yapraklar; (c) Olgunlaşmamış meyveler görselde açık bir şekilde görülmektedir.

1.1.2. Geleneksel tıptaki kullanımı

Tıbbi bitkilerin kullanımını içeren çok sayıda çalışma, *M. Sylvestris*'in geleneksel tıptaki önemini göstermiştir. Gıda olarak tüketilen *M. sylvestris*, aynı zamanda müshil ilacı, karaciğer temizleyici, mide yanmasına karşı tonik olarak tüketilmektedir (Guarrera, 2003; Ishtiaq ve ark., 2007). Çorba olarak hazırlanabilir ancak en çok salatalarda tercih edilir (Ishtiaq ve ark., 2007). Farmasötik preparatlarda ve mide-bağırsak hastalıklarında, karın ağrısı, ishal ve solunum yolu hastalıklarının tedavisinde kullanılabilir (Leporatti ve Corradi, 2001; Hanlidou ve ark., 2004; Pieroni ve ark., 2004; Passalacqua ve ark., 2007; Cornara ve ark., 2009; Idolo ve ark., 2010). *M. sylvestris*'in yaprakları, çiçekleri ve toprak üstü bölümlerinin, özellikle dişeti iltihabı, apseler ve diş ağrılarına karşı, iltihapları önleyici özellikleri dünya genelinde bilinmektedir (Scherrer ve ark., 2005; Conforti ve ark., 2008b; Nelly ve ark., 2008; Pollio ve ark., 2008; Idolo ve ark., 2010). Yapraklar ve çiçekler ürolojik problemlerin, böcek ısırıklarının, yanıkların, kan çıbanı ve ülser yaralarının tedavisinde kullanır.

1.1.3. Tarımsal, ekonomik ve ekolojik özellikleri

M. sylvestris, kayalık alanlarda, farklı pH seviyelerinde ve farklı miktarlarda fosfor, azot ve organik karbon içeren toprak ve ortamlarda dâhil farklı toprak tiplerinde yetişebilir (Godefroid ve ark., 2007; Bretzel ve ark., 2009). Türler birlikte yetiştirildiğinde, *M. sylvestris* köklerinde domates ve fasulyeden daha fazla besin maddesi (P, K, N ve Mg) biriktirebilir (Qasem, 1992). Farklı böcekler tarafından tozlaşma, *M. sylvestris*'in canlılığını devam ettirmesi ve çoğalması için son derece önemlidir, ancak fazla sayıda tohum üretme çimlenmeyi garanti etmenin en etkili yolu olduğu görülmüştür (Comba ve ark., 1999; Carreck ve Williams, 2002). *M. sylvestris*, konakçı özelliklere sahiptir ve diğer organizmalar ile yararlı olduğu yaygın olarak bilinmektedir. Bu bitki, *Aphis gossypii* için pamuk ve bamyadan daha iyi bir ev sahibi olarak kabul edilir ve salatalık mozaik virüsü, *Cercospola malvícola*, *Malvapion malvae*, *Haritalodes derogatus*, *Meloidogyne* spp. ve tospovirüs gibi mikroorganizmalar için bir konak olarak tanımlanmıştır. Çiçekler, ziyaret eden böceklerin korunmasında önemli bir rol oynamaktadır, çünkü bunlar, arılar, kelebekler ve yaban hayvanları için hayati bir nektar kaynağıdır (Wilson, 1998; Satar ve ark., 1999; Classen ve ark., 2000; Ercan ve ELEKCİOĞLU, 2009; Pappu ve ark., 2009). *M. sylvestris*, herbisitler

kullanılarak kolayca elimine edilebilir, ancak varlıkları ekolojik ve ekonomik öneme sahip olabilir (Lavina ve ark., 1996; Qasem, 1996; Jansen ve ark., 2000; Zand ve ark., 2010). Örneğin metanolik ekstraktlar, fasulye antraknozuna neden olan *Colletotrichum lindemuthianum*'a karşı fungisit olarak kullanılabilir (Pinto ve ark., 2010). *M. sylvestris* ayrıca bozulmuş toprakların ve bakır bakımından zengin toprakların geri kazanılmasında da önemli bir role sahiptir, çünkü kökleri bu metalin dışlanması yoluyla bakır toksisitesinin etkilerini azaltarak toprağı dengeler (Madejón ve ark., 2006; Boojar ve Goodarzi, 2007).

M. sylvestris'in bir başka önemli yönü, ozona karşı yüksek duyarlılığıdır. *M. sylvestris* yapraklarında, ozon, hücreleri çevreleyen apoplastik sıvıya geçer reaktif oksijene (O^{2-}) dönüştürülür. Reaktif oksijen, damarların etrafında birikerek, yaprakların yüzeyi boyunca heterojen şekilde dağılmış gözle görülür yaralanmalar oluşturur. Bu özellik *M. Sylvestris*'i farklı seviyelerinde ozon kirliliğine için potansiyel biyo-indikatör yapar. Öte yandan, *M. sylvestris*'in ozona duyarlılığı zararlı olabilir, çünkü ozon seviyelerine bağlı olarak, mahsulün zarar görmesi mümkündür. Zedelenmelere ek olarak, ozon, erken yaprak yaşlanmasının yanı sıra yaprak büyümesinde, tohum kütlesinde, çiçeklenmede ve çimlenme oranında önemli azalmalara neden olabilir ve dolayısıyla bitki gelişimi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (Bergmann ve ark., 1995; Langebartels ve ark., 2002; Wohlgemuth ve ark., 2002; Bender ve ark., 2006; Dohrmann ve Tebbe, 2006). Bununla birlikte, rizosferdeki baskın bakteri topluluğunun yapısal çeşitliliği ozon maruziyetinden etkilenmez (Bender ve ark., 2006).

1.1.4. Fitokimyasal bileşenler; amino asitler ve protein türevleri

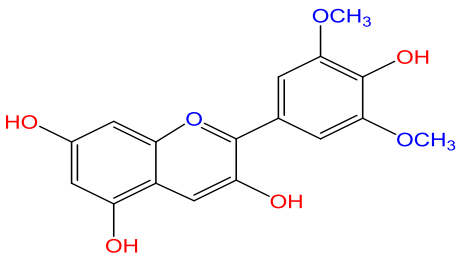
Kallus hücrelerinin kültürlerinde (%12.8 kuru ağırlık) yüksek arabinogalaktan proteini (AGP) içeriği bulunmuştur (Classen ve Blaschek, 2002). AGP'nin en bol bulunan bileşenleri galaktoz (%57.6 mol), arabinoz (%31.0 mol), mannoz (% 3.5 mol), glukuronik asit (%3.2 mol), glukoz (%2.5 mol), ksiloz (%1.8 mol) ve rhamnozdur (%0.4 mol). Yüksek Performans İnce Tabaka Kromatografisi (HPTLC) kullanılarak, alanin, treonin, hidroksiprolin, serin, glutamin, asparagin ve arginin amino asitlerinin varlığı tespit edilmiştir. Bunlardan sadece toplam aminoasit bileşiminin % 0.8'ini temsil eden hidroksiprolin, kantitatif olarak belirlendi (Classen ve Blaschek, 2002). Ek olarak, yapraklar, çiçekler ve köklerde, trigonellinin (%1.9, %1.0 ve %0.05, kuru ağırlık) ve

glisin betain (%0.07, %0.002 ve %0.002, kuru ağırlık) mevcudiyeti tespit edilmiştir (Blunden ve ark., 2001).

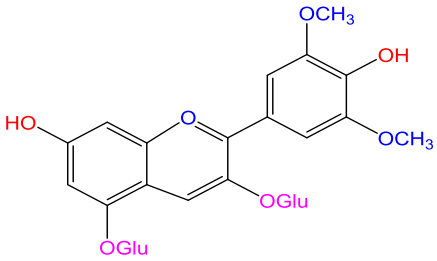
1.1.5. Flavonoidler

Malvaceae familyasında flavonoid oluşumunu içeren bilgiler sınırlıdır. Bununla birlikte, C- 8 A halkasında ve/veya C- 5′ B halka pozisyonlarında ilave OH gruplarına sahip flavonoller ve flavonlar bu ailenin karakteristiği olup, bu da kemotaksonomiğin önemini göstermektedir (Sikorska ve Matławska, 2004). *M. sylvestris*, bu maddelerin önemli miktarlarına sahiptir. Ekstraktlarının nutrasötik potansiyeli üzerine yapılan bir çalışmada, toplam flavonoidler yapraklarda, çiçeklerde, olgunlaşmamış meyvelerde ve çiçek saplarında sırasıyla 210.8, 46.6, 25.4 ve 143.4 mg/g olarak bulunmuştur (Barros ve ark., 2010). Yapraklarda, gosipetin 3- sülfat- 8- O- β- D- glukozit (gossipin) ve hipolaetin 3′- sülfat ana bileşenler olarak belirlendi, ardından 3- O- β-D-glikopiranosil- 8- O- β-D-glucuronopyranoside, hypolaetin 4'-metil eter 8-O-β-D-glucuronopyranoside, hypolaetin 8-O-β-D-glucuronopyranoside ve isoscutellarein 8-O-β-D-glucuronopyranoside (Nawar ve ark., 1977; Nawwar ve Buddrus, 1981; Billeter ve ark., 1991).

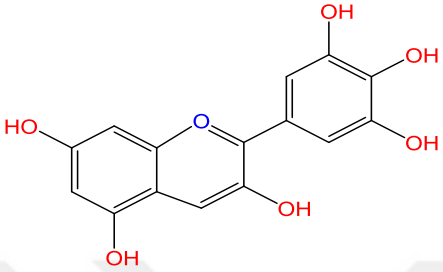
Flavonoidler çoğunlukla çiçeklerde, özellikle sadece flavylium katyonik formunda meydana gelen malvidin 3,5 - diglukozit (malvin) gibi antosiyaninler olarak bulunur (Brouillard, 1983; Farina ve ark., 1995; Schulz ve Baranska, 2007). Malvidin 3- O- glukozit (oenin); malvidin; delphinidin 3- O- glukozit; malvidin 3- O- (6 ″- O- malonylglucoside)- 5- O- glukozit; delphinidin; malvidin klorür; genistein; mirisetin; çiçeklerde apigenin, kersetin ve kaempferol türevleri de bulunurken, toplam antosiyanin içeriği% 0.42 ila 7.3 arasında değişmektedir (Farina ve ark., 1995; Sikorska ve Matławska, 2004) (Takeda ve ark., 1989; Daniela ve ark., 2007). Aynı şekilde, lökoantosiyaninler, siyanidin ve petunidin de bulundu, fakat çok düşük konsantrasyonlarda. Şekil 1.2'de *M. sylvestris*'te bulunan bazı flavonoidlerin kimyasal yapıları gösterilmiştir.



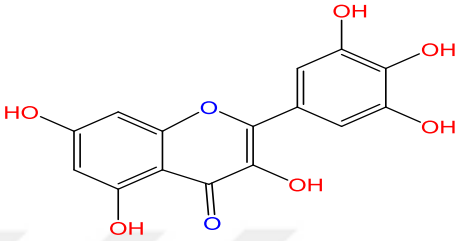
Malvidin



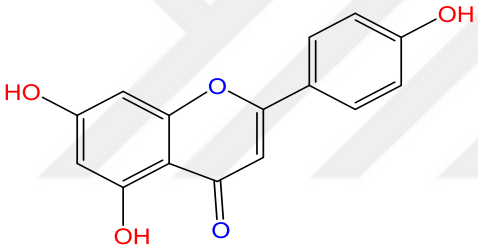
Malvin



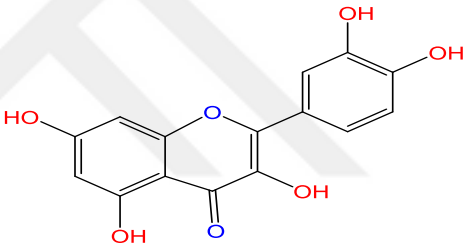
Delphinidin



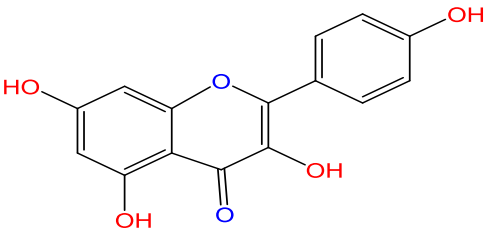
Myricetin



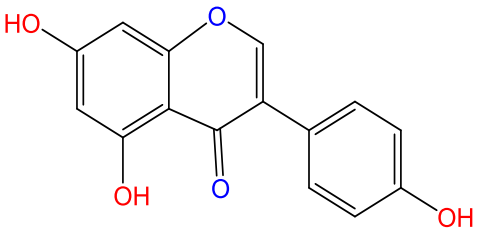
Apigenin



Quercetin



Kaempferol



Genistein

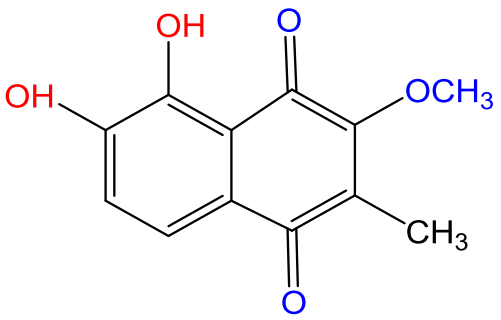
Şekil 1.2. Malva sylvestris'de bulunan bazı flavonoidler

1.1.6. Müsilaj

Çift çenekli bitkiler arasında, Malvales takımı, en bol miktarda müsilaja sahiptir. Malvaceae familyasından, özellikle de 50 yıldan uzun süredir polisakkaritlerin varlığının belirtildiği *M. sylvestris* türü için geçerlidir (Franz, 1966). Müsilajlar, temelde tamamlayıcı ve öksürük önleyici aktivitelerinden dolayı Malva'nın terapötik etkilerinden sorumlu ana bileşenlerden biridir (TOMODA ve ark., 1989; Franova ve ark., 2006). Bu maddeler müsilaj kanallarında, boşluklarda ve özel epidermal hücrelerde bulunur. İçerik bitki kısmına göre değişebilir, ancak genel olarak yapraklarda (% 6.0–7.2), çiçeklerde (% 3.8-7.3) ve köklerde (% 7.5) yüksek oranda ham müsilaj bulunabilir (Karawya ve ark., 1971; Classen ve Blaschek, 1998; Hiçsönmez ve ark., 2009). Müsilajlar, esas olarak glukuronik asit, galakturonik asit, rhamnoz, galaktoz, fruktoz, glukoz, sukroz ve trehalozdan oluşur, ancak üronik asit, arabinoz, mannoz, ksiloz, fukoz, rafinoz ve 2″-O-α-(4-O-metil-α-D-glukuronosil)- ksilotriozun da varlığı tespit edilmiştir (Karawya ve ark., 1971; Classen ve Blaschek, 1998) (Katapodis ve ark., 2002; Barros ve ark., 2010).

1.1.7. Terpenoidler

M. sylvestris'de monoterpen, diterpen, seskiterpen ve norpenpen gibi çeşitli terpenoid sınıfları bulunmuştur. Taze yapraklardan elde edilen sulu ekstraktlar, linalool, linalool- 1- oik asit, (6R, 7E, 9S)- 9- hidroksi- 4,7- megastigmadien- 3- on, (3S, 5R, 6S, 7E, 9R)-5,6- epoksi- 3,9- dihidroksi- 7- megastigmen, blumenol A, (3R, 7E)- 3- hidroksi- 5,7- megastigmadien- 9- on, (+)-dehidroboomoliol, (3S, 5R, 6R, 7E, 9R)-3,5,6,9- tetrahidroksi- 7- megastigmen ve (6E, 8S, 10E, 14R)-3-7-11-15-tetrametilheksadeka- 1,6,10- trien-3,8,14,15-tetraol içermektedirler (Cutillo ve ark., 2006). Tohum yağında mevcut ana terpen terpineol olup, yapraklarda, çiçekler ve olgunlaşmamış meyvelerde, tetraterpenoitler olan karotenoidler mevcuttur (Emets ve ark., 1994; Barros ve ark., 2010). Bu maddeler arasında, malvone A (2- metil- 3- metoksi- 5,6- dihidroksi- 1,4- naftokinon), patojen *Verticillium dahliae*'ye karşı direnci nedeniyle göze çarpmaktadır; bu nedenle önemli bir antimikrobiyal ajan olarak kabul edilir (Veshkurova ve ark., 2006). Malvone A'nın yapısı, Şekil 1.3'te gösterilmiştir.



Şekil 1.3. *Malva sylvestris*'te bulunan bir fitoaleksin olan Malvone A'nın kimyasal yapısı.

1.1.8. Fenol türevleri

Birçok fenolik bileşik, *M. sylvestris*'in farklı kısımlarından elde edilen ekstraktlarda bulunmuştur. Toplam fenolik bileşikler, yapraklarda 386.5 mg/g, çiçekli saplarda 317.0 mg/g, çiçeklerde 258.7 mg/g ve olgunlaşmamış meyvelerde 56.8 mg/g olduğu bulunmuştur (Barros ve ark., 2010). Bu maddelerin yoğunluğuna rağmen, izolasyon ve tanımlamalarını içeren tek bir çalışma literatürde bildirilmiştir (Cutillo ve ark., 2006). Söz konusu çalışmada, 4- hidroksibenzoik asit, 4- metoksibenzoik asit, 4- hidroksi- 3- metoksibenzoik asit, 2- hidroksibenzoik asit, 4- hidroksi- 2- metoksibenzoik asit, 4- hidroksibenzil alkol, 4- hidroksidihidrosinamik asit, 4-hidroksi- 3- metoksidihidrosinamik asit, 4- hidroksisinamik asit, ferulik asit ve tirozol'ün varlığından söz edilmiştir.

1.1.9. Enzimler

Sülfit oksidaz, sülfür amino içeren amino asitlerin oksidatif degradasyonundaki son reaksiyondan sorumlu olan enzimdir. Bu enzim fizyolojik olarak önemlidir çünkü yokluğu ölüme neden olabilir. Sülfit oksidaz, çeşitli hayvanlarda ve bakterilerde bulunur ve ayrıca *M. sylvestris*'in yapraklarında da bulunur (Ganai ve ark., 1970; Ganai ve ark., 1997).

1.1.10. Kumarinler

M. sylvestris'in yapraklarında iki kumarin bileşeğinin varlığı bildirilmiştir; 7- hidroksi- 6- metoksikumarin (scopoletin) ve 5,7- dimetoksikumarin.

Sonuncusunun, olası antikanser aktivitesine sahip bir fototoksik kumarin olduğu rapor edilmiştir (Tosi ve ark., 1995; Daniela ve ark., 2007).

1.1.11. Vitaminler

M. sylvestris'in biyolojik aktivitelerinden biri, tokoferollerin (E vitamini) ve askorbik asidin (C vitamini) varlığına atfedilen antioksidan etkidir. Dört tokoferol formunun (α, β, δ ve δ) varlığı tanımlanmıştır, ancak α- tokoferol yeşil bitki dokularında bulunan ana formdur. α- tokoferol, muhtemelen insan vücudundaki tercihli emilimi ve dağılımı nedeniyle tokoferollerin en güçlü antioksidanıdır (Barros ve ark., 2010). Kantitatif analizler, bu maddelerin yapraklarda (% 106.5 mg) yüksek konsantrasyonlarının yanı sıra, çiçek saplarında (% 34.9 mg), çiçeklerde (% 17.4 mg) ve olgunlaşmamış meyvelerde (% 2.6 mg) yüksek miktarlarda olduğunu göstermiştir (Barros ve ark., 2010). Aynı bitki kısımlarında askorbik asit, çiçeklerde 1.11 mg/g, olgunlaşmamış meyvelerde 0.27 mg/g, çiçekli saplarda 0.20 mg/g ve yapraklarda 0.17 mg/g seviyelerinde tespit edilmiştir (Barros ve ark., 2010). Bu sonuçlar *M. sylvestris*'in reaktif oksijen türlerine karşı bir antioksidan madde olarak önemini vurgulamaktadır.

1.1.12. Yağ asitleri ve steroller

M. sylvestris'in yapraklarında, steroid kampesterol, stigmasterol ve γ-sitosterol varlığı bildirilmiştir (Conforti ve ark., 2008a). Yağ asitleri ile ilgili olarak, tohum yağının esas olarak palmitik asit (%26.6), oleik asit (%23), malvalik asit (%11), laurik asit (%15.6), miristik asit (%6.6) sterkulik asit (%5.6), palmitoleik asit (%5.6), linoleik asit (%4), vernolik asit (%1.6) ve eser miktarda stearik asit içerdiği bulunmuştur (Mukarram ve ark., 1984; Emets ve ark., 1994). Bu maddelerin kantitatif ve kalitatif bileşimi doğrudan bitki yetiştirme koşullarına bağlıdır (Emets ve ark., 1994).

Tohumların yanı sıra yapraklarda, çiçeklerde, olgunlaşmamış meyvelerde ve çiçekli saplarında da lipitler bulunur (Barros ve ark., 2010). Bunlar arasında kaproik asit, kaprilik asit, kaprik asit, laurik asit, miristik asit, miristoleik asit, pentadekanoik asit, palmitik asit, palmitoleik asit, heptadekanoik asit, stearik asit, oleik asit, linoleik asit, α-linolenik asit, arakidik asit, eikosenik asit, cis- 11,14 - eiksadienoik asit, behenik asit, trikosanoik asit, lignoserik asit ve cis- 11,14,17- eikosatrienoik asit ve heneikosanoik asit (C20:3n3 + C21:0) vardır. Asetil klorür ve metanol ile hazırlanan

yaprak ham ekstraktının %0.47 lipid içerdiği ve lipitler içerisinde en fazla α- linolenik asit (%42.2) olduğu bulunmuştur (Guil ve ark., 1996). Bu nedenle, *M. sylvestris*, özellikle omega- 3 ve omega- 6 gibi esansiyel yağ asitlerinin varlığından dolayı nutrasötik bir gıda olarak önemli bir role sahiptir. Omega- 3 yağ asitlerinin tüketiminin önemi, bu bileşiklerin kanser, diyabet ve koroner arter hastalığı dâhil olmak üzere çeşitli hastalıkların önlenmesine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir (Barros ve ark., 2010).

1.2. Karbon Kuantum Noktalar (CQDs)

1.2.1. CQDs genel özellikleri

CQDs veya floresan karbon nanoparçacıkları olarak bilinen, yakın zamanda ortaya çıkan ve geleneksel yarı iletken kuantum noktalarına alternatif olabilecek yeni bir karbon nanomalzeme sınıfıdır. CQDs, çapları 10 ila 100 atom arasında olan floresan özelliğe sahip karbon tabanlı nanoparçacıklardır. Bu nanopartiküller harici bir UV ışık kaynağıyla uyarıldığında, enerjiyi soğurur ve partikülün boyutuna bağlı olarak farklı renklerde yeniden yayarlar. Bu nedenle, partiküllerin boyutlarını ayarlayarak, spektrumdaki herhangi bir renkte emisyon yapmasını kontrol etmek mümkündür. Eşsiz optik özelliklerine ek olarak, CQD'lar düşük toksisite sahip, çevre dostu, düşük maliyetli ve basit sentetik yöntemlerde üretilme gibi avantajları da vardır. Ayrıca, yüzey pasivasyonu, CQDs fonksiyonelleştirilmesine ve fizikokimyasal özelliklerinin kontrolüne imkân verir. Keşiflerinden bu yana, CQDs kimyasal algılama, biyo-algılama, biyo-görüntüleme, nanotıp, fotokataliz ve elektroliz gibi alanlarında birçok uygulama bulmuşlardır (Das ve ark., 2018).

İlk olarak 2004 yılında tek cidarlı karbon nanotüplerin elektroforez yoluyla saflaştırılması sırasında (Wang ve Hu, 2014) ve daha sonra 2006'da grafit tozu ve çimentonun lazer ablasyon yöntemiyle CQDs elde edilmiştir (da Silva ve Gonçalves, 2011). Etkileyici özelliklere sahip olan CQDs, birçok yararlı alanda kullanabilir olması, bol ve ucuz elde edilmeleri nedeniyle nanopartiküller arasında yeni bir nanokarbon üyesi olarak yerini almıştır (Shen ve ark., 2013). Karbon çoğunlukla siyah bir materyaldir ve genel olarak suda düşük çözünürlüğe ve zayıf floresansa sahiptir. Buna karşın, CQDs suda çözünmesi ve karbon nanolitleri olarak adlandırılan güçlü floresans parlaklıklara sahiptir. Yüzeylerinde kemiluminesans ve elektrokimyasal ışıldamaya

neden olan elektron verici ve alıcı grupları sayesinde CQDs'ın olağanüstü elektronik özellikleri vardır ve bunlar optik, kataliz ve sensör uygulamalarında ciddi avantajlar sağlamaktadır. Bazı CQDs'ın düşük toksisite ve biyouyumluluk gibi üstün biyolojik özellikleri, bu nanopartiküllerin biyo-görüntüleme, biyosensör ve biyomolekül / ilaç taşıma ve salınımında kullanılmasını sağlamaktadır (da Silva ve Gonçalves, 2011).

1.2.2. Karbon kuantum noktaların sentez yöntemleri

CQDs'ın sentezi için "aşağıdan yukarı" ve "yukarıdan aşağı" yaklaşımlar olarak sınıflandırılabilen birçok yöntem önerilmiştir. Bunlar;

Kimyasal ablasyon: Güçlü oksitleyici asitler (HNO_3 veya H_2SO_4 gibi) varlığında organik moleküllerin karbonlaştırılması esasına dayanır. Bu yöntemde CQD sentezi yüksek sıcaklık gerektirebilen çetin şartlarda gerçekleştirilir (Shen ve ark., 2013).

Elektrokimyasal karbonizasyon: Elektrokimyasal karbonizasyon, öncül olarak çeşitli karbon malzemeleri kullanarak CQD hazırlamak için güçlü bir yöntemdir (Li ve ark., 2010a). Bu yöntemle yapılan bir çalışmada düşük moleküler ağırlıklı alkollerin elektrokimyasal karbonizasyonu yoluyla CQDs'ın hazırlanması, Deng ve ark. tarafından yapılmıştır (Deng ve ark., 2014). Çalışma ve yardımcı elektrot olarak iki Pt levha ve referans elektrot olarak da serbestçe ayarlanabilen bir kılcal üzerine monte edilen bir kalomel elektrot kullanılmıştır. Başka bir çalışmada bazik koşullar altında elektrokimyasal karbonizasyondan sonra alkoller CQDs'a dönüştürülmüştür (Li ve ark., 2010a). Sentezlenen CQDs'ın boyutları ve grafitleşme dereceleri, uygulanan potansiyelin artmasıyla artmıştır. Amorf çekirdeğe sahip CQDs, karışık saflaştırma ve pasivasyon prosedürleri olmadan mükemmel uyarma ve boyuta bağlı fotolüminesans özellikleri sergilemiştir.

Lazer ablasyon: Hu ve ark., 900°C ve 75 kPa'da bir taşıyıcı gaz olarak argonlu su buharı varlığında bir karbon içeren malzemenin lazerle ablasyonu yoluyla CQDs ürettiler (Hu ve ark., 2009). HNO_3 içinde 12 saat boyunca geri akıtıldıktan ve PEG1500N (amin-terminal polietilen glikol) ve poli (propiyoniletilenimin-ko-etilenimin) (PPEI-EI) gibi basit organik türler eklenerek yüzeyin pasifleştirilmesinden sonra, asitle muamele edilmiş CQDs, parlak fotolüminesans emisyonu vermiştir.

Mikrodalga ışıma: Organik bileşiklerin mikrodalga ışıması, CQDs'ın sentezlenmesi için hızlı ve düşük maliyetli bir yöntemdir. Bu yöntemle karbon kaynağı

olarak kullanılan malzemeye bağlı olarak CQDs mikrodalga ışıması altında bir dakika içinde elde edilebilir. Çözücü olarak toksik organik çözücülerden başka suyun da kullanılabilmesi, uygulama kolaylığı, düşük enerji sarfiyatı ve işlem süresi göz önüne alındığında çevreci ve ekonomik bir yöntem olarak öne çıkmaktadır (Liu ve ark., 2014a).

Hidrotermal/solvothermal yöntem: Hidrotermal veya solvothermal karbonizasyon, karbon içeren çeşitli öncüllerden CQDs üretmek için düşük maliyetli, çevre dostu ve toksik olmayan bir yoldur. Genel olarak, bir organik öncül çözeltisi bir hidrotermal reaktörde yüksek sıcaklıkta reaksiyona sokulur, filtrasyon, diyaliz, santrifüj, kolon kromatografisi ve jel elektroforezi gibi ayırma ve saflaştırma basamakları ardından CQDs ortamdan alınıp kullanılabilir. Bu yöntemle glikoz (Yang ve ark., 2011b), sitrik asit (Zhu ve ark., 2013c), kitosan (Yang ve ark., 2012), muz suyu (De ve Karak, 2013) ve protein (Zhang ve ark., 2012b) gibi farklı organik malzemelerden CQDs üretilmiştir.

1.2.3. Karbon kuantum noktaların fizikokimyasal, optik, biyolojik özellikleri ve lüminesans mekanizması

Absorpsiyon: CQDs tipik olarak UV bölgesinde görünür bölgeye kadar yayılan optik bir absorpsiyon sergilerler. CQDs'ın absorpsiyon spektrumunda C=C bağlarının π–π^* ve C=O bağlarının n–π^* geçişlerine atfedilen omuzlar gözlenebilir (Sun ve ark., 2006b).

Floresans: CQDs'ın hem temel hem de uygulamaya yönelik en etkileyici özelliklerinden biri fotolüminesans özellikleridir. CQDs'ın fotolüminesans özellikleri, uyarılma dalga boyu ve yoğunluğuna bağlıdır. Farklı boyutlardaki nanoparçacıkların kuantum etkisi; CQD yüzey karakteristikleriyle açıklanamamıştır. Yüzey pasivasyonu için gereksinim sadece kısmen anlaşılmıştır, ancak sentetik yönteme bağlı görünmektedir (Zhao ve ark., 2008).

Fosforesans: CQDs'ın fosforesans özellikleri yakın zamanlarda keşfedilmiştir. Suda çözünür CQDs'dan oda sıcaklığında fosforlu organik malzeme elde edilir ve fosforesans ömrü, ~380 milisaniyeye kadar uzatılmıştır. UV ışığı ile uyarıldığında oda sıcaklığında fosforesans olduğu görülebilir. Fosfor özelliğinin CQDs'ın yüzeyindeki aromatik karbonillerin triplet uyarılması halinden kaynaklandığını göstermiştir (Deng ve ark., 2013).

Kemilüminesans: CQDs'ın kemilüminesans özellikleri ilk olarak, potasyum permanganat ($KMnO_4$) ve seryum (IV) gibi bazı oksidanlarla bir arada bulunduğunda keşfedilmiştir (Lin ve ark., 2012). Elektron paramanyetik rezonans (EPR), $KMnO_4$ ve seryum (IV) gibi oksidanların CQDs da holler oluşturabileceğini ortaya koymuştur. Bu işlem, CQDs'daki hollerin sayısını arttırır, elektron-hol yok etmesini hızlandırır ve kemilüminesans şeklinde enerji salınımına neden olur. Ayrıca, kemilüminesans yoğunluğu, CQDs'ın belirli bir aralıktaki konsantrasyonuna da bağlı olabilir. Sıcaklığın arttırılmasının, CQDs'daki elektron dağılımının termal dengesi nedeniyle kemilüminesans üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur. Hazırlanan CQDs için güçlü bir alkali çözeltide (NaOH veya KOH) içinde süperoksit anyon radikalini ($O_2^{\cdot -}$) oluşturmak için çözünmüş oksijene doğru mükemmel elektron donör kabiliyeti sergilemiştir. Sonuçta doğrudan CQDs'ın mükemmel elektron verici kabiliyetine sahip olduğu kanıtlamıştır (Dou ve ark., 2013; Zhao ve ark., 2013). CQDs'ın "kimyasal indirgenmesi" ile enjekte edilen elektronların ışınımlı rekombinasyonu ve termal olarak uyarılmış hollerin güçlü alkali çözeltilerdeki kemilüminesans davranışı açıklanabilmektedir (Zhao ve ark., 2013).

Up-konversiyon fotolüminesans: CQDs'ın Up-konversiyon fotolüminesans özellikleri, iki veya daha fazla fotonun aynı anda absorpsiyonunun, uyarma dalga boyundan (anti-Stokes tip emisyonu) daha kısa bir dalga boyunda ışık yayılmasına yol açtığı çoklu foton aktivasyon işlemiyle açıklanabilir. CQDs'ın Up-konversiyon fotolüminesans özellikleri, iki-foton lüminesans mikroskobu ile hücre görüntülemesi için biyofilim ve enerji teknolojisindeki uygulamalar için yüksek verimli katalizör tasarımı için yeni fırsatlar sunmaktadır. NIR bölgesinde uyarma üzerine, fotolüminesans spektrumu, 540 nm'de, uyarma dalga boyunda bir değişiklikğe uğramadan sabit bir emisyon göstermiştir (Jia ve ark., 2012).

CQDs'ın Up-konversiyon fotolüminesans özellikleri büyüleyici bir niteliktir, ancak yakın zamanda, beş farklı şekilde sentezlenmiş CQD ve grafen kuantum noktalar (GQD) üzerine yapılan bir Up-konversiyon fotolüminesans çalışması, CQDs'ın ve GQD'ların gözlenebilir, Up-konversiyon fotolüminesans özellikleri göstermediğini açıklanmıştır (Wen ve ark., 2014). Bu çalışmalar, CQD ve GQD'ların çoğunun saptanabilir Up-konversiyon fotolüminesansa sahip olmayabileceğini göstermiştir.

Fotoindüklenmiş elektron transferi (PET) özelliği: PL bileşiklerinin ışık-enerji dönüşümü ve ilgili alanlarda kullanımı için, onların foto tepkisi, foto-kaynaklı yük ayrımı ve elektron transfer süreçleri üzerine geniş araştırmalar yapılmıştır. Yapılan

bir çalışmada CQD çözeltisinde oluşan fotolüminesansın, 4-nitrotoluen ve 2,4-dinitrotoluen gibi elektron alıcıları veya *N*,*N*-dietilanilin gibi elektron donörlerinin varlığında etkili bir şekilde söndürülebileceğini gösterilmiştir (Wang ve ark., 2009). Yani, uyarılmış CQDs hem elektron donörleri hem de elektron alıcıları olarak davranış gösterdiler. CQDs'ın bir elektron verici/alıcı olarak bu ilginç PET özellikleri, ışık enerjisi dönüşümü, kataliz ve ilgili uygulamalar için önem kazanmıştır.

Fotolüminesans mekanizması: CQDs'ın fizikokimyasal özelliklerine odaklanmış çok sayıda çalışma olsada, gözlenen optoelektronik davranışların kökeni bugüne kadar bir tartışma konusudur. CQDs'ın fotolüminesansın kökeni için literatürde çeşitli nedenler verilmiştir: farklı büyüklükteki nanoparçacıkların optik seçimi (kuantum etkisi) (Baker ve Baker, 2010a), yüzey defektleri ve yüzey durumları (Hu ve ark., 2009), yüzey fonksiyonel grupları (Fang ve ark., 2012), yüzey pasivasyonu (Baker ve Baker, 2010a), farklı derecelerde π –konjugasyonuna sahip floroforlar (Mao ve ark., 2010; Bourlinos ve ark., 2012) ve bir sp^3 matrisi içine gömülmüş küçük sp^2 karbon kümeleri içinde yer alan elektron-hol çiftlerinin rekombinasyonu şeklinde açıklanabilir (Srivastava ve Gajbhiye, 2011).

Biyolojik özellikleri: CQDs'ın biyoproplarının kararlı stabiliteye sahip olmaları bir avantaj gibi görülmesine rağmen, biyouyumluluğu, canlı hücrelerdeki, dokulardaki ve hayvanlardaki diğer uygulamalar için hala kritik bir konudur. Son birkaç yıl boyunca hem ham CQDs hem de pasifleştirilmiş CQDs'ın sistematik sitotoksisite değerlendirmeleri yapılmış, genel olarak konsantrasyonları yeterince düşük tutulursa ve inkübasyon süresi yeterince kısa tutulursa, *in vivo* olarak kullanılabilir olduğu kanıtlanmıştır (Wang ve ark., 2011b).

1.2.4. Karbon kuantum noktaların uygulamaları

Biyogörüntüleme: Biyouyumluluk ve düşük biyotoksisiteye sahip floresan nanomalzemeler olarak CQDs, floresan biyo-görüntülemede (Cao ve ark., 2007b; Yang ve ark., 2009; Bhunia ve ark., 2013; Chen ve ark., 2013) ve hücrelerin ve dokuların multimodal biyo-görüntülemesinde *in vitro* (Sun ve ark., 2006b) ve *in vivo* (Yang ve ark., 2009) olarak görüntülemesinde kullanılabilmektedirler.

Biyoalgılayıcılar: CQDs sudaki yüksek çözünürlükleri, yüzey modifikasyonundaki esneklikleri, toksik olmayan, uyarılmaya dalga boyuna bağlı çok renkli emisyonları, mükemmel biyouyumlulukları, iyi hücre geçirgenliklerini ve yüksek

fotostabilitelerinden dolayı biyosensör olarak kullanılabilir. CQD tabanlı biyosensörler, glikoz (Shi ve ark., 2011), hücresel bakır (Zhu ve ark., 2012b), fosfat (Zhao ve ark., 2011), demir (Zhu ve ark., 2013c), potasyum (Wei ve ark., 2012), pH (Shi ve ark., 2012) ve nükleik asidin (Li ve ark., 2010a) görsel olarak izlenmesinde kullanılabilir.

İlaç taşıma sistemleri: CQDs, ilaç iletimi ve etkilerinin görsel olarak izlenmesi için tıbbi tedavi ve biyogörüntüleme işlemlerinde kullanılabilmektedir. Literatürdeki bir çalışmada amin grubu içeren CQDs'ın yüzeyine bir antikanser ajanın (okside oksaliplatin, oksa (IV) -COOH) konjügasyonu ile çok fonksiyonlu bir teranostik ajan (CD-Oksa) hazırlanmıştır (Li ve ark., 2010a). CD-Oxa, CQDs'ın optik özelliklerini ve Oxa'nın terapötik performansını başarıyla bütünleştirmiştir. *İn vitro* sonuçlar, CD-Oxa'nın iyi biyouyumluluk, biyo-görüntüleme işlevi ve antikanser etkilere sahip olduğunu göstermiştir. *İn vivo* sonuçlar, enjeksiyon zamanını ve ilacın dozajını belirlemeye yardımcı olan CD-Oxa'nın floresan sinyalini izleyerek ilacın izini veya dağılımını takip etmenin mümkün olduğunu göstermiştir (Cheng ve ark., 2012).

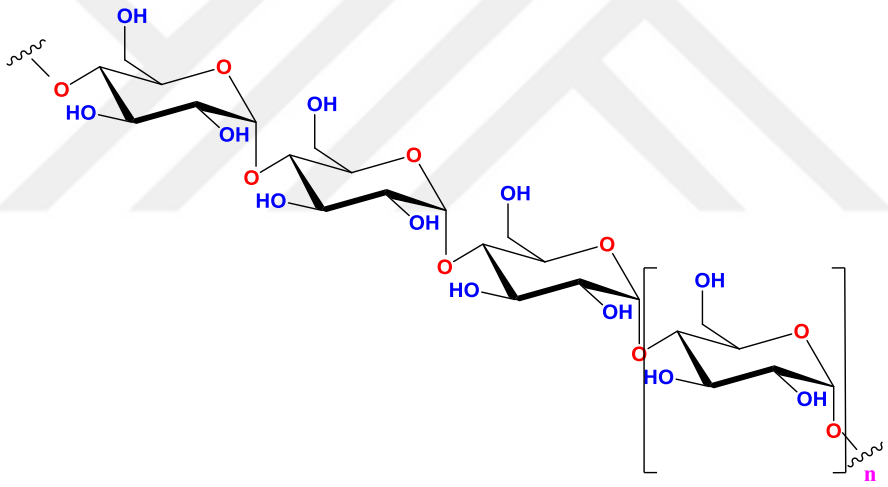
Optronik: CQDs, optik ve elektronik özelliklerinden dolayı boyaya duyarlılaştırılmış güneş pillerinde (Mirtchev ve ark., 2012), organik güneş hücrelerinde (Huang ve ark., 2014), süperkapasitörlerde (Zhu ve ark., 2013d) ve ışık yayan diyotlarda (Guo ve ark., 2012) kullanılmıştır. CQDs'ın, fotokatalitik performansları elektrokatalitik ve fotoelektrokimyasal hidrojen üretimi çalışmalarında da araştırılmıştır (Sargin ve ark., 2019). Heteroatom katkılı CQDs oksijen indirgenme reaksiyonları için iyi bir elektrokimyasal aktivite sergilemekle kalmayıp, aynı zamanda metal bazlı katalizörlerin karşılaştığı ana zorluklardan biri olan pratik uygulamalarda metanol ve karbon monoksite karşı mükemmel kararlılık sergilemişlerdir (Zhu ve ark., 2012c).

Kimyasal sensörler: Fiziksel veya kimyasal uyarıcılar altında floresans yoğunluğundaki değişimlerin izlenmesiyle, CQDs, DNA , PO_4^{3-} (Zhao ve ark., 2011), trombin (Liu ve ark., 2011), nitrit (Lin ve ark., 2011), glikoz (Shi ve ark., 2011), biyotiyol (Zhou ve ark., 2012), Fe^{3+} (Qu ve ark., 2013b), Ag^{+} (Li ve ark., 2011a), Hg^{2+} (Li ve ark., 2011b; Zhou ve ark., 2012) ve Cu^{2+} (Liu ve ark., 2012c) gibi türlerin tespitinde ve miktarlarının saptanmasında kullanılmıştır. Bu çalışmalarda CQDs algılan türlere karşı yüksek hassasiyet ve seçicilik göstermiştir.

1.3. Kalsiyum Aljinat Film

1.3.1. Polisakkaritler

Sürdürülebilir kalkınma, çevre ile dost olmayı gerektirir. Biyobozunur olmayan atıklardan kaçınılması gerekmektedir. Biyolojik olarak çözünebilir ürünlerin ekolojik ve ekonomik koşullar altında kullanılması gerektiği herkes tarafından bilinen bir gerçektir. Bu nedenle, son yıllarda polimer üretiminde çevresel yararları nedeniyle biyolojik olarak parçalanabilir polimerlerin sentezi önem kazanmıştır. Biyopolimerler arasında, karbonhidratlar ve karbonhidrat bazlı ürünlerin geliştirilmesi için ilgi artmıştır. Karbonhidratlar doğada bol miktarda bulunur, çünkü tüm biyokütlenin kuru kütlesinin %90'ından fazlasını oluştururlar ve karbonhidrat kütlesinin %90'ından fazlası karbonhidrat polimerleri şeklindedir (Şekil 1.4) (polisakkaritler) (Zohuriaan ve Shokrolahi, 2004).



Şekil 1.4. Polisakkaritlerin yapısı

Monosakkaritlerin polimerleri olan polisakkaritler, kendilerine özgü özellikleri olan hammaddelerdir. Polisakkaritlerin benzersizliği, doğal biyopolimerler olmaları, ekonomik olmaları ve birçok yerde yaygın olarak bulunmaları gerçeğine dayanmaktadır. Polisakkaritlerin; hidrofilik ve kararlı olmaları hem kimyasal hem de biyokimyasal modifikasyonlarını mümkün kılmaktadır (Crini, 2005). Polisakkaritler yenilenebilir kaynaklardan elde edilebilir ve üstün biyolojik ve kimyasal özelliklere sahiptirler. Polisakkaritlerin; biyobozunurluk, çok işlevlilik, toksik olmamaları, yüksek kimyasal reaktiviteleri, biyouyumluluk, kiralite, şelat oluşturma ve yüksek adsorpsiyon kapasitelerinin olması üstün özellikleri arasında sayılabilir. Polisakkaritlerin olağanüstü

adsorpsiyon davranışına katkıda bulunan faktörler arasında, glikoz ünitelerinin hidroksil grupları, çok sayıda fonksiyonel grubun (asetamido, primer amino ve/veya hidroksil gruplarının) varlığı, yüksek kimyasal reaktivite ve polimerin yüksek hidrofilik özelliğidir (Crini, 2005).

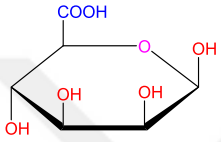
1.3.2. Aljinik asit kaynağı

Aljinik asit, genel olarak kahverengi alglerden (*Phaeophyta*) ekstrakte edilmiş doğal olarak oluşan bir asidik polisakkarittir. Kahverengi alglerde en fazla bulunan polisakkarit olup kuru maddenin %40'ını oluşturur (Draget, 2009). Deniz makroalglerinden (Yunanca deniz yosunu, "phykos") elde edilen polisakkaritlerin ekstraktları genellikle hidrokolloidler veya fikokolloidler olarak adlandırılır, çünkü suda çözüldüklerinde koloidal özellikler gösterirler ve deniz yosunundan çıkarılırlar (Lewis ve ark., 1988).

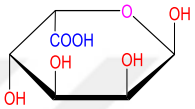
Jelleşen bu polisakkarit bütün kahverengi deniz yosunu türlerinde bulunsa da, ticari öneme sahip başlıca türler, *Laminaria hyperborea*, *Laminaria digitata*, *Laminaria japonica*, *Macrocystis pyrifera*, *Ascophyllum nodosum*, *Eclonia maxima*, *Lessonia nigrescens*, *Durvillaea antarctica* ve *Sargassum* spp'dir (Chandia ve ark., 2005). Aljinik asit ayrıca kırmızı alglerin (*Rhodophyta*) Corallinaceae familyasında da bulunur (Davis ve ark., 2003). Aljinat, hücre duvarı matrisinin iç tabakası içinde ve sodyum, kalsiyum, magnezyum, stronsiyum ve baryum iyonları içeren bir jel olan müsilaj veya hücreler arası matriks içinde bulunmaktadır (Davis ve ark., 2003; Draget, 2009). Kahverengi deniz yosununun ana yapısal polisakkariti olan aljinat, hücre duvarının kuvvetine katkıda bulunmasının yanı sıra esneklik de sağlar. Aljinik asidin bolluğu, mevsimsel değişikliklere ve alglerin suda büyüdüğü derinliğe bağlı olarak alglerin kuru ağırlığının %10 ila % 40'ı arasında değişmektedir (Davis ve ark., 2003; Sabra ve Deckwer, 2005). Ilıman bölgelerin sığ sularında yaşayan doğal deniz yosunlarında bulunmasının yanı sıra, aljinik asit ayrıca iki tip toprak bakterisi, (*Pseudomonas aeruginosa* ve *Azotobacter vinelandii*) tarafından kapsüler polisakaritler halinde sentezlenir (Draget ve ark., 2005; Robyt, 2012). Yine de, tüm ticari aljinatlar alg kaynaklarından elde edilmektedir (Draget, 2009).

1.3.3. Aljinik asit ve sodyum aljinatın (NaAlg) kimyasal yapısı

Aljinik asit, iki ayrı monosakkarit, (1,4)-β-D-mannopiranuronik asit (M) ve (1,4)-α-L-gulopiranuronik asit (G)'den (Şekil 1.5) oluşan dallanmamış bir blok kopolimerdir (Robyt, 2012). Çoğu aljinik asit için M ve G miktarlarının 2:1 oranında olduğu, üronik asitlerin oranının veya bileşiminin alg türlerine, mevsime, dokunun tipine göre büyük ölçüde farklılık gösterebilir (Chandia ve ark., 2005; Leal ve ark., 2008; Robyt, 2012).



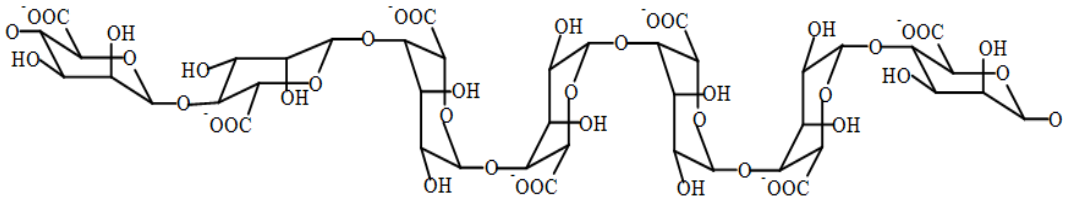
(1,4) -β-D-mannopiranuronik asit (M)



(1,4) -α-L-gulopiranuronik asit (G)

Şekil 1.5. Aljinik asit içeriğindeki monosakkaritler

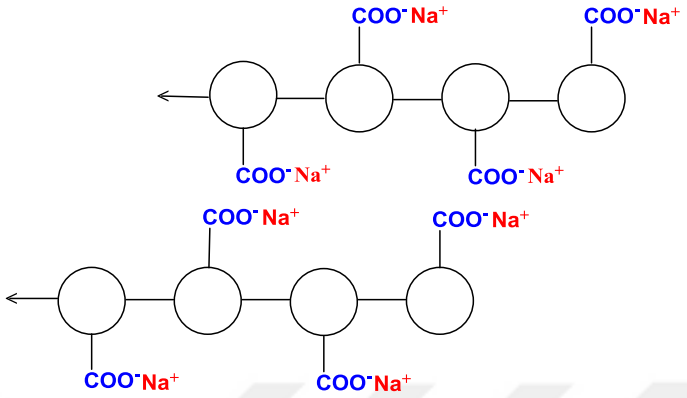
Polimer kısmi asit hidrolizi ile üç ayrı bölüme ayrılabilir (Draget ve ark., 2005). M ve G moleküllerinin tekrar eden birimleri, homopolimerik M- ve G- bloklarını oluşturur. M ve G bloklarının bu homopolimerik bölgeleri sırayla MG blokları olarak adlandırılan M ve G değişken birimleri ile kesin olarak ayrılır (Şekil 1.6).



Şekil 1.6. MG bloğunun sandalye konformasyonu.

Algal ve bakteriyel aljinatlar arasındaki moleküler seviyedeki temel ayrım, bakteri aljinatlarında C2 ve/veya C3'te bulunan *O*-asetil gruplarının varlığıdır (Skj ve ark., 1986). Algin kaynağı, alginatın çıkarıldığı alg kısmı ve ayrıca toplama yeri ve mevsimi, üç bloğun sekanslarını ve uzunluklarını belirler (Cui ve Wang, 2005). Aljinatlar, aljinik asidin tuzları ve türevleridir. Asit grupları asit formundaysa (-COOH), polisakkarit alginik asit olarak adlandırılır ve bu formdayken suda çözünmez. Diğer taraftan, asit grupları karboksilat formunda ($-COO^-$) ise, suda çözünür olan aljinat veya

sodyum aljinat (Şekil 1.7) olarak adlandırılır. Aljinik asit suda çözünmez olduğu için, endüstriyel ve gıda amaçlı kullanımında için suda çözünür hale; sodyum, potasyum veya amonyum tuzlarına getirilir. Bunlar arasında, sodyum aljinat en yaygın kullanılan bileşiktir (Glicksman, 1963).



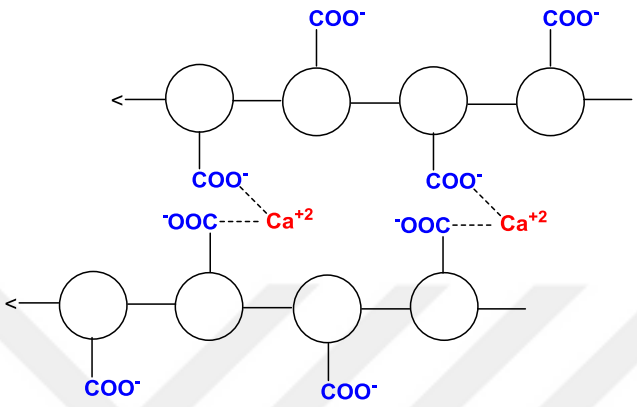
Şekil 1.7. Suda çözünen sodyum aljinat'ın model gösterimi

1.3.4. Aljinatın fiziksel özellikleri

Genel olarak, aljinatların moleküler kütleleri 500 ila 1000 kDa arasında değişmektedir. Soğuk veya sıcak suda kolayca çözünürler - çözünürlükleri pH, konsantrasyon, çözeltideki iyonlar, iki değerli iyonların varlığı ve iyonik şiddet gibi faktörlerden etkilenir (Rioux ve ark., 2007). Aljinatların viskoziteleri, % 1'lik bir çözelti için 5000 mPa.s'ye ulaşabilir. Aljinat çözeltilerinin psödoplastik olduğu bilindiğinden, daha yüksek basınç uygulandığında viskozitede bir düşüş beklenir. Sıcaklık, konsantrasyon ve polimer büyüklüğü aljinat çözeltilerinin akış özelliklerini etkileyen bazı fiziksel değişkenler arasında yer alırken, kimyasal değişkenler arasında pH, monovalent tuzlar ve polivalent katyonlar sayılabilr (Lewis ve ark., 1988). Diğer jelleşen polisakkaritlerle karşılaştırıldığında, aljinat jellerinin soğuk ortamlarda iyi jelleştiği bilinmektedir. Bu da aljinat jellerinin az veya çok sıcaklıktan bağımsız olabileceğini gösterir. Bununla birlikte, jelleşme işleminin kinetiği, sıcaklıktaki bir değişmeye bağlı olarak değiştirilebilir. Dengede olmayan jel olduklarından aljinatlar jelleşmesi oluşum sürecine bağlıdır. Bu nedenle, jelleşme farklı sıcaklıklarda meydana gelirse, son jelin özellikleri değişecektir (Draget, 2009).

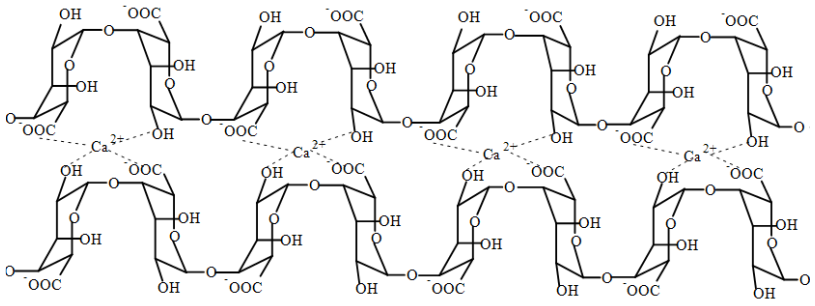
Aljinatın fiziksel özelliklerinin belki de en dikkat çekici özelliği, polivalent katyonların seçici bağlanmasıdır (Draget ve ark., 2005). İki değerli metal iyonlarıyla

muamele edildiğinde, sodyum aljinattaki sodyum iyonları iyonlarla değiştirilir ve polisakkarit jel oluşturmak için metal iyonlarıyla çapraz bağlanır. Jel oluşturmak genelde kalsiyum, baryum, stronsiyum, kadmiyum, bakır, kobalt, kurşun, nikel veya çinko divalent metal iyonları kullanılabilir. Bu iyonlar arasında, kalsiyum, aljinat jel oluşturmak için en sık kullanılan katyondur (Şekil 1.8) (Robyt, 2012).



Şekil 1.8. Kalsiyum aljinat model gösterimi

Aljinatlarda jel oluşumu ve iki değerli katyonlara olan ilgi ve büyük ölçüde G kalıntılarının varlığından kaynaklanmaktadır. Kalsiyum iyonları için bağlanma yerlerinin boyunca bağlanmış iki G birimi tarafından oluşturulduğuna inanılmaktadır ve iki veya daha fazla aljinat molekülü arasındaki G dizisinin aljinat moleküllerini çapraz bağlayan bir kalsiyum jel ağı oluşturduğu düşünülmektedir. Bu tanım "yumurta kutusu" modeli olarak bilinir, çünkü kalsiyum iyonları aljinat zincirleri tarafından yapılan bir kutuya oturan yumurtaları andırır (Şekil 1.9) (Robyt, 2012).



Şekil 1.9. "Yumurta kutusu" modeli

Bununla birlikte, aljinik asit moleküllerinin kimyasal ve fiziksel özelliklerinin M-, G- ve MG-bloklarının dağılımı, oranı ve uzunluğu ile belirlendiğini akılda tutmakta fayda vardır.

1.3.5. Aljinatın endüstriyel üretimi

Yosunlar aljinatın çıkarılması için fabrikaya teslim edildikten sonra öğütülür ve yıkanır. Aljinat, deniz suyunda yosunun gelişimi sırasında oluşan tuz türevleri nedeniyle çözünmez olduğu için, çözünmeyen katyonları protonlara dönüştürmek için bir ön özütleme işlemine ihtiyaç duyulur. Bu nedenle, yosun üretiminde ilk adım, öğütülmüş alg dokusunu saflaştırılmış aljinatın geri kazanılması için 0.1–0.2 M mineral asit ile özütleyerek protonlarla iyon değişimidir (Draget, 2009).

İkinci adım, suda çözünmeyen aljinik asidi, sodyum karbonat veya sodyum hidroksit gibi alkalilerle nötrleştirerek suda çözünür sodyum tuzuna dönüştürmektir (Cui ve Wang, 2005). Algal hücre yapısı, karışımın taze su ile seyreltilmesi üzerine çözülmüş, sodyum aljinat çözeltisine alınmıştır. Çözünmeyen deniz yosunu parçacıklarının sodyum aljinat çözeltisinden ayrılması, eleme, yüzdürme, çökeltme, süzme ve santrifüjleme gibi standart katı-sıvı temizleme teknikleriyle gerçekleştirilir (Lewis ve ark., 1988). Bu kapsamlı ayırma prosedürlerinden sonra, aljinat, alkol, kalsiyum klorür veya sülfürik asit gibi mineral asitlerle doğrudan çökeltilerek berraklaştırılmış sodyum aljinat çözeltisinden geri kazanılır. Aljinat, uygun bazlarla nötralizasyon yoluyla istenen forma dönüştürülür, daha sonra kurutulur ve nihai ürünü üretmek için öğütülür (Lewis ve ark., 1988). Aljinik aside ek olarak, sodyum, potasyum, amonyum ve kalsiyum tuzları ticari olarak hazırlanabilen diğer aljinatlardır.

1.3.6. Aljinatın uygulamaları

Üretilen aljinatın yaklaşık % 50'si gıda endüstrisinde kullanılması, aljinatların ticari talebine sebebidir. Gıda endüstrisinde kullanılan aljinatlar kahverengi alglerden üretilmektedir ve bu polisakarit için küresel pazar yaklaşık 30.000 tondur (Sabra ve Deckwer, 2005). Aljinatların herhangi bir besin değeri yoktur, bununla birlikte, gıdaların dokusunu değiştirmek ve stabilize etmek için sıklıkla katkı maddesi olarak kullanılırlar. Aljinatın en önemli özellikleri; jel oluşturma, sulu karışımları ve emülsiyonları stabilize etme kabiliyetidir (Torres ve ark., 2007). Aljinatlar, sulu

çözeltileri viskoz haline getirme, dengeleme, emülsifiye etme ve jelleştirme yeteneğine sahip katkı maddeleri olarak yaygın şekilde kullanılır. Ekmek yapım ürünleri, tatlı jeller, salata sosları, süt ürünleri, meşrubatlar, hazır gıdalar ve dondurulmuş tatlılar gibi gıdalarda yaygın olarak kullanılırlar (Lewis ve ark., 1988). Dondurma üretimi, kristalleşmeyi ve büzülmeyi önlemek için kullanıldığı aljinatın en önemli uygulamasına alanıdır, böylece daha homojen bir ürün elde edilir (Sabra ve Deckwer, 2005). Aljinatların gıda kullanımındaki yüksek güvenlik seviyesi, çeşitli toksikolojik çalışmalarla kanıtlanmıştır. 1982 yılında, ABD Amerikan Deneysel Biyoloji Dernekleri Federasyonu (FASEB), aljinatların statüsünü "genellikle güvenli olarak kabul edilir" olarak doğrulamıştır. Avrupa ortak pazarı (EC) düzenlemeleri ve Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü/Dünya Sağlık Örgütü'nün Codex Alimentarius Komisyonu da aljinatların gıdalarda kullanılmasına izin verilmektedir (Lewis ve ark., 1988).

Yıllardır aljinatlar, insan sağlığı uygulamalarında yardımcı ajanlar olarak bilinir. Aljinik asit tuzları, yaraların tedavisinde uzun bir geçmişe sahiptir ve her yıl bacak yaraları, baskıyla oluşan yaralar ve enfekte olmuş cerrahi yaralar gibi sızma yaralarının tedavisi için çok miktarda aljinat kullanılır (Balakrishnan ve ark., 2005). Geleneksel yara örtüleri olarak kullanılmasının dışında, aljinatlar ayrıca dental baskı materyalinde ve mide geri akışını önleyen bazı formülasyonlarda da kullanılır (Draget ve ark., 2005). Tıbbi uygulamalarda aljinat kullanımındaki artış, nakledilen hücrelerin kapsüllenmesi ve immünoproteksiyonu için bir iskele olarak kullanılmasının benimsenmesiyle başlamıştır. Çeşitli biyoteknolojik işlemlerde, aljinatlar immobilizasyon matrisi olarak bilinir (Hollander ve Hatton, 2004). Kalsiyum aljinat jeli bakteri, yosun, maya ve bitki ve hayvan hücreleri gibi canlı hücrelerin immobilizasyonunda en yaygın kullanılan araç haline gelmiştir (Sabra ve Deckwer, 2005). Canlı hücrelerin kalsiyum aljinat jel küreleri içinde immobilize edilmesi, ılıman koşullar altında tek adımlı bir prosedürde gerçekleştirilir ve bu nedenle çoğu hücreye uyumludur (Draget ve ark., 2005). Benzer şekilde, aljinat, tümör baskılayıcı ajanlar ve büyüme hormonu sağlayan rekombinant hücrelerin immüno-korumasını sağlamak için kullanılmıştır. Kondrositler, kemik iliği stromal hücreleri, miyoblastlar, fibroblastlar, böbrek hücreleri ve epitel hücreleri aljinat tanelerinde stabil kültürler olarak elde edilen hücre tipleridir (Hollander ve Hatton, 2004).

Aljinatların teknik uygulamaları kısıtlı olarak tanımlanabilir. Kantitatif olarak, aljinatların tekstil baskıdaki rolü aljinatların en önemli teknik uygulamasıdır. Aljinat, renk verimi, parlaklık ve baskı seviyesinden dolayı kumaş bir inceltici olarak tekstil

baskısında yüksek bir popülerlik kazanmıştır. Kâğıt endüstrisinde, aljinatlar kâğıtlarda yüzey homojenliği elde etmek için "boyutlayıcı" olarak kullanılır. Bu, baskıdan önce boyaların ve mürekkep maddelerinin biriktirilmesini ve yapışmasını sağlamaktır (Sabra ve Deckwer, 2005). Ayrıca aljinatlar kaynak çubukları üretiminde bağlayıcı maddeler olarak da kullanılır. Islak aşamada, aljinat stabilite verir; ekstrüzyon işlemi sırasında, bir plastikleştirici olarak işlev görür (Draget ve ark., 2005). Bunların dışında aljinatlar su arıtma işlemlerinde de kullanılırlar çünkü topaklanma işlemlerinde toplam boyutların arttırılmasına yardımcı olurlar (Sabra ve Deckwer, 2005).

1.3.7. Sodyum aljinat (NaAlg)

1–4 bağlantıyla değişen oranlarda poli-β-l,4-D-mannuronik asit (M birimleri) ve α-l,4-L-glukuronik asit (G birimleri) ile oluşan anyonik bir polisakarittir. NaAlg kahverengi alglerden elde edilebilir. Bol, yenilenebilir, toksik olmayan, suda çözünür, biyolojik olarak çözünebilir ve biyolojik olarak uyumludur (Ghosal ve ark., 2018)

Sodyum aljinat, dağıtıcı, kıvam artırıcı, parçalayıcı ajan olarak gıda ve farmasötik ürünlerde yaygın olarak kullanılır (Badwan ve ark., 1985; Lee ve ark., 2018). İlaç, protein ve hücre immobilizasyonu için matriks olarak kullanılır (Abou-Okeil ve ark., 2018; Ubaid ve Murtaza, 2018). Biyomedikal alanda kontrollü ilaç salımı, hücre kapsüllenmesi ve iskele hazırlanmasında ve doku mühendisliği ve diş alanındaki kalıpların üretilmesinde için aljinat kullanılmaktadır (Lee ve Mooney, 2012; Tong ve ark., 2018). Sodyum aljinat, sulu ortamdaki kalsiyum iyonları gibi çok değerlikli katyonların varlığında çapraz bağlanma özelliğine sahiptir (Pereira ve ark., 2011). Küçük ilaç molekülü veya proteinler aljinat jellerinden düzenli bir şekilde salınabilir. İlaç, çapraz bağlama ajanının yapısına ve çapraz bağlama için kullanılan prosedürlere bağlı olarak salınabilir (Lee ve Mooney, 2012).

1.3.8. İlaç iletimi ve biyomedikal cihazlar için aljinat modifikasyonu

Aljinat hidrojeller, kimyasal veya fiziksel çapraz bağlanma yoluyla kolayca çapraz bağlanabilir ve bu şekilde fizikokimyasal özellikleri ve biyolojik aktiviteleri değiştirilebilir. Literatürde, iyonik çapraz bağlama, kovalent çapraz bağlama, hücre çapraz bağlama, faz geçişi (termal jelasyon), "klik" reaksiyonu ve serbest radikal polimerizasyonu gibi birçok alternatif çapraz bağlama metodu vardır (Sun ve Tan,

2013). Aljinatın enzimatik modifikasyon çalışmaları da vardır. Toprak bakterisi *Azotobacter vinelandii*'den izole edilen *ve Escherichia coli*'de eksprese edilen mannuron C-5 epimeraz enzimi ile glikozidik bağın kırılmadan mannuronik asit rezidülerini polimer iskeletinde guluronik asit rezidülerine dönüştürür (Tønnesen ve Karlsen, 2002; Nyvall ve ark., 2003; Campa ve ark., 2004). Ayrıca, aljinat polimer zincirlerinden, üç ile on polimer fragmanları içeren oligosakkaritler ve basit monosakkaritler izole edilebilir. Aljinat oligosakkaritler hazırlamak için kullanılabilecek iki yöntem vardır: enzimatik depolimerizasyon ve asit hidrolizi (Falkeborg ve ark., 2014). Aljinat hidroksil gruplarının kimyasal modifikasyonu, oksidasyon, sülfatlama, graft polimerizasyonu, asetilasyon ve fosforilasyon proseslerini içerir. Karboksil gruplarının modifikasyonu esterifikasyon ve amidasyon ile sağlanabilir (Yang ve ark., 2011a; Pawar ve Edgar, 2012; Sun ve Tan, 2013).

1.3.9. Aljinat hidrojeller

Araştırmacılar, yıllar içinde hidrojelleri birçok farklı şekilde tanımlamışlardır. Bunlardan en yaygın olanı, hidrojelin, bir veya daha fazla monomerin basit reaksiyonu ile üretilen, suyla şişen ve çapraz bağlı bir polimerik ağ olmasıdır. Başka bir tanım, yapısında suyun önemli bir kısmını şişirme ve tutma kabiliyeti sergileyen, fakat suda çözülmeyecek olan polimerik bir malzeme olmasıdır. Hidrojeller, son yıllarda, geniş uygulama alanlarındaki istisnai özellikleri nedeniyle büyük ilgi görmüştür (Li ve ark., 2013). 1954'te Wichterle ve Lim tarafından ilk sentetik hidrojellerin kurulmasıyla, hidrojel teknolojileri hijyenik ürünlere uygulanmıştır. Tarım, ilaç salınım sistemleri, sızdırmazlık, kömür kurutma, yapay kar, besin katkı maddesi, eczacılık, biyomedikal uygulamalarda, doku mühendisliği, rejeneratif ilaç, teşhis, yara pansumanı, biyomoleküllerin veya hücrelerin ayrılması ve biyosensör olarak kullanılmıştır. Hidrojeller, hidrofilik yapısı olan ve üç boyutlu ağlarında büyük miktarda su tutma kabiliyetine sahip polimerik malzemelerdir. Ayrıca geniş su içeriğinden dolayı doğal dokuya çok benzer bir esnekliğe sahiptir. Hidrojellerin su emme kabiliyeti polimerik omurgaya tutturulmuş hidrofilik fonksiyonel gruplardan kaynaklanırken, çözünmeye karşı dirençleri ağ zincirleri arasındaki çapraz bağlardan kaynaklanır. Hem doğal olarak oluşan hem de sentetik olan birçok malzeme hidrojellerin tanımına uygundur .

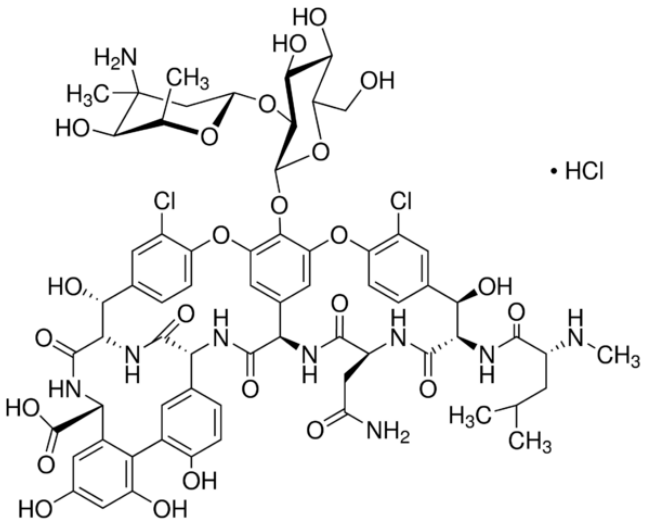
Bu ürünlerin bir dizi sınai ve çevresel uygulamalarda yaygın olarak kullanımı vardır. Doğal hidrojeller, su emme kapasiteleri yüksek ve uzun ömürlü olmaları

nedeniyle sentetik polimerlerin yerine tercih edilmelidir. Genellikle hidrojeller olarak adlandırılan hidrofilik jeller, bazen su ortamında koloidal jeller olarak da bulunan polimerik ağlarıdır (Ahmed ve ark., 2013).

Hidrojeller, bir dizi "klasik" kimyasal yolla sentezlenebilir. Bunlar, çok işlevli monomerlerin polimerizasyonu ve paralel çapraz bağlanması gibi tek adımlı prosedürlerin yanı sıra, reaktif gruplara sahip olan polimer moleküllerinin sentezini ve daha sonra çapraz bağlanma gibi çoklu adım prosedürlerini içerir. Polimer mühendisliği ile çapraz bağlanma yoğunluğu gibi yapı üzerinde moleküler ölçekli kontrole sahip ve biyolojik parçalanma, mekanik mukavemet ve uyaranlara kimyasal ve biyolojik tepki verme gibi özel özelliklere sahip polimer ağları tasarlayabilir ve sentezleyebilir (Burkert ve ark., 2007).

1.4. Vankomisin

Vankomisin, 1956 yılında *Streptomyces orientalis*'ten izole edilmiş bir glikopeptid antibiyotiktir (Şekil 1.10). Yedi üyeli bir peptid zinciri ve iki şeker birimi, vacosamine ve glikozdan oluşur (Pfeiffer, 1981). Vankomisin, *Staphylococcus aureus* gibi Gram-pozitif bakterilerin neden olduğu osteomiyeliteler dahil ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılan en önemli amfoterik, trisiklik glikopeptid antibiyotiktir (Lee ve ark., 2004).



Şekil 1.10. Vankomisin hidroklürür'ün kimyasal formülü

1.4.1. Etki mekanizması

Vankomisin, bakteri hücresinin hücre duvarı sentezi inhibe ederek bakterinin ölümüne yol açar. Vankomisinin antibakteriyel aktivitesi, bakterinin hücre çeperi ana bir bileşeni olan 5′-N-asetilmuramil-pentapeptidin terminal D-alanil-D-alanin (D-Ala-D-Ala) kısımları ile beş nokta hidrojen bağı oluşturma yeteneğinden kaynaklanmaktadır. Spesifik olarak, bu gruplarla kompleksleşerek, peptidoglikan polimeraz ve transpeptidasyon reaksiyonlarını inhibe eder (Gu ve ark., 2003).

Bu, hücre duvarı sentezinin ikinci aşamasında meydana gelen hücre duvarı peptidoglikanının çapraz bağlanmasını engeller. β-laktamlar, üçüncü fazda hücre duvarı biyosentezini inhibe ettiği için, ilaçlar arasında çapraz-direnç oluşmaz ve bağlanma için rekabet yoktur. Penisilin gibi, vankomisin de etkinliğini göstermesi için aktif olarak büyüyen bakteri gerektirir. Ayrıca vankomisin, sitoplazmik membranlarının geçirgenliğini değiştirerek ve RNA sentezini seçici olarak inhibe ederek protoplastlara zarar verebilir (Jordan ve Inniss, 1959; Jordan ve Mallory, 1964).

1.4.2. Antimikrobiyal aktivitesi

Hemen hemen tüm *S. aureus* suşları vankomisine duyarlıdır. Ayrıca, çoğu koagülaz-negatif stafilokoklar da vankomisine karşı hassastır. Enterokok direnci hastane konumuna ve hastane içindeki hastanın bulunduğu servise bağlı olarak nozokomiyal enterokok izolatlarının % 0.6 ila % 13.9'unda vardır ve en yüksek direnç yüzdesine sahip izolatlar, gastrointestinal, cilt, yumuşak doku ve kan dolaşımı izolatlarıdır (Lundstrom ve Sobel, 2004). Vankomisin, çeşitli diğer gram-pozitif aerobik ve anaerobik organizmalara karşı öldürücü etkisi vardır. *Corynebacterium* spp *Bacillus* spp; pnömokok; viridans streptokokları ve *Clostridium difficile* dahil olmak üzere birçok bakteride etkilidir. Çoğu *Listeria monocytogenes,* lactobacilli, actinomyces ve anaerobik streptokoklar da vankomisine hassastır. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ciddi enfeksiyonlara neden olan *Leuconostoc* spp ve *Pediococcus* spp, vankomisine dirençlidir. Vankomisinin gram negatif organizmalara karşı etkinliği yoktur.

1.4.3. Vankomisinin bazı farmakokinetik özellikleri

MIC testi (Minimal İnhibitör Konsantrasyon) eğrisi altındaki 24 saatlik alan muhtemelen vankomisinin etkinliği ile ilişkili en önemli farmakokinetik, farmakodinamik parametredir (Craig, 2003). Vankomisin, perikardiyal, plevral ve sinovyal sıvılarda terapötik seviyelere ulaşabilecek geniş bir dağılım hacmine sahiptir. Vankomisin, aköz hümor (göz ön ve arka odalarını dolduran saydam sıvı) ve safraya zayıf bir şekilde nüfuz eder. Beyin omurilik sıvısına penetrasyon, beyni ve omuriliği çevreleyen zarların iltihaplanması dışında zayıftır (Hawley ve Gump, 1973). Vankomisin konsantrasyonunun kemik/serum oranı % 10'dur ki bu da enfekte olmuş kemikte % 20 ile % 30'a kadar yükselir. Vankomisinin solunum sekresyonlarına nispeten zayıf penetrasyonu vardır. Vankomisin pH 6.5 ile 8 arasında aktivitesini korur. Vankomisin, glomerüler filtrasyon ile elimine edilir ve 24 saat içinde verilen dozun % 80 ile % 90'ı idrarla atılır. Normal böbrek fonksiyonu olan yetişkinlerde, intravenöz enjeksiyondan sonra vankomisinin serum yarı ömrü 4-8 saattir (Matzke ve ark., 1986; Graziani ve ark., 1988).

Normal böbrek fonksiyonu olan bir hastada her 12 saatte bir intravenöz olarak tipik yetişkin dozu 1 g'dır. Pediatrik hastalar için önerilen intravenöz doz programları, yaşa ve enfeksiyon bölgesine göre değişir. Yeni doğanlarda vankomisin, yaşamın ilk haftası için her 12 saatte bir veya her 8 saatte bir, 8 ile 30 günlük yeni doğanlarda 15 mg/kg dozunda verilir; daha büyük bebekler ve çocuklar için 6 saatte bir 10 mg/kg tavsiye edilir. Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları için 6 saatte bir 15 mg/kg tavsiye edilir. Vankomisin, enjeksiyon bölgesindeki şiddetli ağrıya sebep olduğundan intramüsküler olarak uygulanamaz. Oral olarak verilen vankomisin, gastrointestinal sistemden zayıf bir şekilde emilir (Lietman ve ark., 1980; Craig, 2003).

2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

Kimyasal olarak çapraz bağlanmış üç boyutlu (3-D) polimerik hidrojel ağları, doku mühendisliği (Khademhosseini ve Langer, 2007), hücre kültürü (Bhattacharya ve ark., 2012), ilaç salınımı (Bhattarai ve ark., 2010), su arıtma ve su yumuşatma (Gao ve ark., 2013) gibi uygulama alanları mevcuttur. Biyomedikal uygulamalarda doğal kaynaklardan duyarlı-uyarıcı hidrojeller üretilebilmektedir (Prabaharan ve Mano, 2006). Sodyum aljinat, aljinik asitin sodyum tuzu, Ca^{2+} gibi iki değerli katyonlarla hidrojel oluşturmak için en yaygın kullanılan aljinattır. Aljinik asitler, kahverengi alglerin hücre duvarlarında bulunmaktadır ve kendi ağırlığının 200-300 katı suyu emebilir. 1,4 bağlantılı α-L-guluronik (G) ve β-D-mannuronik (M) asit kalıntılarının alternatif bloklarının bir kopolimeridir (Kuo ve Ma, 2008). Ca-aljinat bazlı hidrojeller, ilaç salınım sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Agarwal ve ark., 2015; Jana ve ark., 2016), çünkü bunlar biyo-uyumlu, biyolojik olarak çözünebilir ve uygulama üzerinde immünojenik toksisite sağlamazlar (Becker ve ark., 2001).

Son zamanlarda, nano yapı malzemelerinin polimer ile ilgi çekici kombinasyonu, gelişmiş dağıtım performansları ile yeni tip ilaç salınım sistemlerini geliştirmek amacıyla biyomateryal araştırmanın odağı haline gelmiştir. Aljinat içeren gümüş ve altın nanoparçacıkların, yara iyileşmesi (Varaprasad ve ark., 2011) ve ilaç salınımında (Kim ve Randall Lee, 2006; Yadollahi ve ark., 2015) son zamanlarda artan performansları rapor edilmiştir. Au, Ag gibi metal nanoparçacıkları sitotoksisiteden tamamen arındırılmamasına rağmen (Prabhu ve Poulose, 2012), diğer taraftan, çok düşük boyutta (<10 nm) karbon kuantum nokta (CQD) adı verilen yeni bir floresan karbon nanoyapısı nano-karbon ailesinde (Xu ve ark., 2004; Sun ve ark., 2006a) yerini almıştır (Baker ve Baker, 2010b). Neredeyse toksik olmayan, farklı emisyon dalga boylarına sahip CQD'ler ayrıca biyomedikal uygulama alanında CdSe, CdS, Ag_2S ve PbSe gibi toksik yarı iletken QD'lerin en iyi alternatifi olarak kabul edilir. Ayarlanabilir fotolüminesans (Kang ve ark., 2009), fotostabilite, düşük sitotoksisite, sağlam kimyasal etkisizlik ve mükemmel biyouyumluluk gibi benzersiz özelliklerden dolayı, bu fonksiyonel nanoparçacıklar, biyo-görüntülemede umut verici bir florofor boya olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır (Huang ve ark., 2013; Liang ve ark., 2013; Hu ve ark., 2014), sensörler (Qin ve ark., 2013; Sun ve ark., 2013; Nie ve ark., 2014), ilaç salınımı

(Lai ve ark., 2012; Wang ve ark., 2013), florofor boya (Wang ve ark., 2012; Zhu ve ark., 2012c; Zhu ve ark., 2013a), fokataliz (Ma ve ark., 2012; Zhang ve ark., 2012a; Zhang ve ark., 2012b; Yu ve ark., 2014) ve optik elektronik (Li ve ark., 2011c; Tang ve ark., 2012). CQD'lerin üretilmesi için en basit ve çevre dostu stratejiyi bulmak için çalışmalar giderek artmaktadır. Lazer ablasyon (Li ve ark., 2010c), asidik oksidasyon (Liu ve ark., 2012a; Liu ve ark., 2012b; Liu ve ark., 2012d), piroliz gibi farklı sentetik metodolojiler arasında (Lai ve ark., 2012; Wang ve ark., 2012), oksidasyon (Liu ve ark., 2007), hidrotermal (Dong ve ark., 2013; Qu ve ark., 2013a), ark plazma (Gokus ve ark., 2009) ve mikrodalga / ultrasonik banyo (Liu ve ark., 2012a; Liu ve ark., 2012b; Liu ve ark., 2012d; Zhu ve ark., 2012a) vs., karbonizasyon tekniği, CQD'leri düşük maliyetle sağlamanın en kolay ve en iyi yolu olarak kabul edilir. Sadece üretim yolu değil, aynı zamanda karbon kaynağı seçimi de teknolojik uygulamaları için önemli bir faktördür.

Son zamanlarda, doğal kaynak olarak, mum kurumu (Liu ve ark., 2007), kâğıt kül (Wei ve ark., 2013), doğal gaz kurumları (Tian ve ark., 2009), grafen gibi farklı sentetik kaynaklardan (Peng ve ark., 2012), tris (hidroksimetil) aminometan (Zhang ve ark., 2013), gliseroller (Wang ve ark., 2011a), poli etilen glikol (PEG) (Fan ve ark., 2014), soya sütü (Zhu ve ark., 2012c), muz suyu (De ve Karak, 2013), kahve çekirdekleri (Jiang ve ark., 2014), sakaritler (Sevilla ve Fuertes, 2009), amino asitlerdir fokataliz (Zhang ve ark., 2012a; Zhang ve ark., 2012b), çimen (Liu ve ark., 2012a; Liu ve ark., 2012b; Liu ve ark., 2012d), portakal suyu (Sahu ve ark., 2012), bal (Yang ve ark., 2014), *Trapa bispinosa* kabuğu ekstresi (Mewada ve ark., 2013), yumurta (Wang ve ark., 2012), lauril gallat (Hola ve ark., 2014), bitki yaprakları (Zhu ve ark., 2013a; Zhu ve ark., 2013b), bambu yaprakları (Liu ve ark., 2014b) vb. Doğal kaynaklardan hazırlanan CQD'ler, analitik algılamada kullanılır (Hu ve ark., 2003; Yu ve ark., 2015), enerji nanomalzemeleri hazırlanır (Li ve ark., 2014) ve diğer fonksiyonel nanomalzemeler hazırlanır (Xue ve ark., 2015). Bununla birlikte, C-kaynağı olarak farklı doğal biyokütlenin kullanımı zaten araştırılmıştır, ancak literatürde CQD hazırlığı için ebegümeci yaprağından karbonizasyon yolu ile üretilmesi yapılmamıştır.

Karbon kuantum dotlar (CQDs); boyutları 10 nm'nin altında, floresans özelliği olan yeni nesil karbon tabanlı nanomateryallerdir (Wang ve Hu, 2014; Lim ve ark., 2015; Venkateswarlu ve ark., 2018). CQDs, 2004 yılında tek duvarlı karbon nanotüplerin saflaştırılmaları sırasında ilk kez keşfedilmişlerdir. Kolay sentezlenmeleri, mükemmel fotokatalitik özelliğe sahip olmaları, uygun biyouyumlulukları, suda kolay çözünmeleri, uyarım dalga boyuna bağlı floresansları, maliyetlerinin düşük olması ve

birçok biyolojik materyalin karbon kaynağı olarak kullanılabilmesi, kimya, mühendislik ve biyomedikal gibi birçok farklı alandaki uygulamalar için CQDs'ı cazip hale getirmiştir. CQDs özellikle son yıllarda farklı disiplinlerden araştırmacılarda giderek artan bir ilgi, merak ve heyecan uyandırmış ve CQDs'ın sentezine ve uygulamalarına dünya genelinde ciddi kaynaklar ayrılmıştır (Peng ve ark., 2017). CQDs, geleneksel floresan organik boyalara ve yarı iletken kuantum dotlara alternatif olarak yeni nesil floresan boyar malzemeler olarak uygulanabilmektedir. Çeşitli CQDs sentezlenmiş ve kimyasal algılama, biyo-tanıma, biyo-görüntüleme, nanotıp, fotokataliz ve elektrokataliz amaçlı kullanılmıştır (Cheng ve ark., 2017; Song ve ark., 2017). Yarıiletken tabanlı kuantum dotların yapılarında yer alan ağır metallerden (Cd, Se) kaynaklanan toksisiteleri (Kirchner ve ark., 2005) biyolojik uygulamalarda kullanımını sınırlarken, CQDs düşük maliyetleri, yenilenebilir kaynaklardan kimyasal kullanmadan elde ediliyor olabilmeleri ve suda yüksek çözünürlüklerinden dolayı yeşil kimya uygulamaları için önemli bir alternatif nanomateryal haline gelmiştir.

CQDs organik ve polimerik moleküller ile karbon nanopartiküllerin yüzey fonksiyonelleştirilmesi ile hazırlanmaktadır (Sun ve ark., 2006a; Cao ve ark., 2007a). Hazırlama yöntemlerinin çoğu karbon içeren öncü maddelerin karbonizasyonudur. Çeşitli meyve sularının, karpuz veya pomelo kabukları, birçok gıda maddesi, nişasta, tatlı patates, pirinç unu, sukroz, sığır serum albümin, aljinik asit, sitrik asit, çim ve bitki yapraklarının karbonlaşması ile CQDs üretilebilmektedir (Das ve ark., 2018). CQDs'ın sentezi için doğal kaynakların kullanılmasının avantajları uygun maliyetli ve çevre dostu olmalarıdır. Fiziksel ve kimyasal süreçlere kıyasla yeşil sentez yöntemleri oldukça kabul edilebilir yöntemlerdir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Cihazlar ve Kullanım Amaçları

Tez çalışması süresince kullanılan cihazlar ve kullanım amaçları Çizelge 3.1'de verilmiştir.

Çizelge 3.1. Kullanılan cihazlar ve kullanım amacı

Adı / Modeli	Kullanım Amacı
Manyetik karıştırıcı / WiseStir	Çözelti hazırlama ve karıştırma amaçlı kullanılmıştır.
pH metre / Thermo Orion 420A+ marka cam elektrot	Çözeltilerin pH ölçümleri için kullanılmıştır.
Deiyonize ultra-saf su cihazı / ELGA Purelab Option-Q	Saf su elde etmek için kullanılmıştır.
Analitik terazi / ANT marka	Tartımlar 0,0001 g duyarlıktaki analitik terazide yapılmıştır.
Mikropipet / Brand marka	100-1000 µL ve 10-100 µL ayarlanabilen mikropipetler, çözelti hazırlama ve aktarma işlemlerinde kullanılmıştır.
Çalkalayıcı / Nüve EN 500 Model	CQD'lara Vankomisin ilaç yükleme amacıyla kullanılmıştır.
Taramalı Elektron Mikroskobu: SEM / ZEISS EVO-LS10 (ZEISS)	SEM ile aljinat filmlerin yüzey yapıları görüntülenmesinde kullanılmıştır.
ATR Fourier Transform İnfrared Spektroskopi / Perkin Elmer 100 FT-IR	CQD ve aljinat filmlerin IR spektrumları alınarak fonksiyonlu grup tanımlanması ile yüzey yapıları belirlenmiştir.
Ultraviyole Görünür Alan Spektrofotometresi / Schimadzu UV 1800	CQD-aljinat filmlerinin ilaç yükleme ve salınım uygulamalarının analizi yapılmıştır.
Floresans Spektrofotometresi / Perkin Elmer LS 55	CQDs'ın floresans emisyon ölçümleri yapılmıştır.
X-Işını Fotoelektron Spektroskopi: XPS / PHI 5000 VersaProbe Thermo Scientific K-Alpha	Sentezlenen CQD'ın yüzey karakterizasyonunda kullanılmıştır.
Taramalı Elektron Mikroskobu: TEM / JEOL JEM-2100 (UHR - Ultra High Resolution)	CQD'ın morfolojik yapısının karakterizasyonunda kullanılmıştır.
Atomik Kuvvet Mikroskobu: AFM / Park Systems Model Park XE7	Aljinat filmlerin yüzey yapıları görüntülenmiştir.
Zeta potansiyel ölçer /	Sentezlenen CQD zeta potansiyel ve mobilite ölçümünde kullanılmıştır.
Yüzey temas açısı ölçer / CAM 200 (KSV Instrument)	Aljinat filmlerin yüzey hidrofilikliğini belirlemede kullanılmıştır.
Mikrodalga fırın / MARS CEM, Xtraction	CQDs sentezinde kullanılmıştır.
Santrifüj / ISOLAB	Mikrodalga yapılan bitki kalıntılarını çözelti ortamından ayırmak için kullanılmıştır.
Blender / ISOLAB	Bitki öğütmede kullanılmıştır.
Etüv / Memmert	Bitki kurutma, film hazırlamada kullanılmıştır.
Liyofilizatör / Labronco	Diyaliz membrandan saflaştırılan CQDs kurutmak için kullanılmıştır.

3.2. Kullanılan Sarf malzemeler

Tez çalışması süresince kullanılan sarf malzemeler Çizelge 3.2'de verilmiştir.

Çizelge 3.2. Kullanılan Sarf Malzemeler

Kullanılan Sarf Malzemeler	Temin Edildiği Firma	Kullanım Amacı
Sodyum aljinat	Sigma-Aldrich	Aljinat filmler hazırlanmıştır.
Kalsiyum klorür, $CaCl_2$	Merck	Aljinat filmlerin kalsiyumlu hali hazırlanmıştır.
Vankomisin	Sigma-Aldrich	İlaç salınımı için CQDs'a yükleme yapılmıştır.
Fosforik asit, H_3PO_4	Sigma-Aldrich	Ortam pH'sı ayarlamada, tampon hazırlamada kullanılmıştır.
Gliserol, $C_3H_8O_3$	Sigma	Aljinat filmler hazırlanması
$AgNO_3$	Merck	Ca-Aljinat filmlerin hazırlanması aşamasında yıkama suyunda klor iyonlarının tesbiti için kullanılmıştır.
Sodyum dihidrojen fosfat, NaH_2PO_4	Sigma-Aldrich	Ortam pH'sı ayarlamada, tampon hazırlamada kullanılmıştır.
Disodyum hidrojen fosfat, Na_2HPO_4	Sigma-Aldrich	Ortam pH'sı ayarlamada, tampon hazırlamada kullanılmıştır.
Diyaliz membran	Viskase Sales Crop, Seamless Cellulose Tubing, Size: 16/32, 100ft, Lot: 208001	CQDs'ın saflaştırılması için kullanılmıştır.
Mikrofiltre	Minisart Synringe Filter, Sartorius stedim	Santrifüj çözeltisinden sonra CQDs'ın filtrasyonu için yapılmıştır.
Kinin sülfat, $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot 0.5H_2SO_4 \cdot H_2O$	Sigma-Aldrich	CQDs kuantum verim hesabı yapılmıştır.

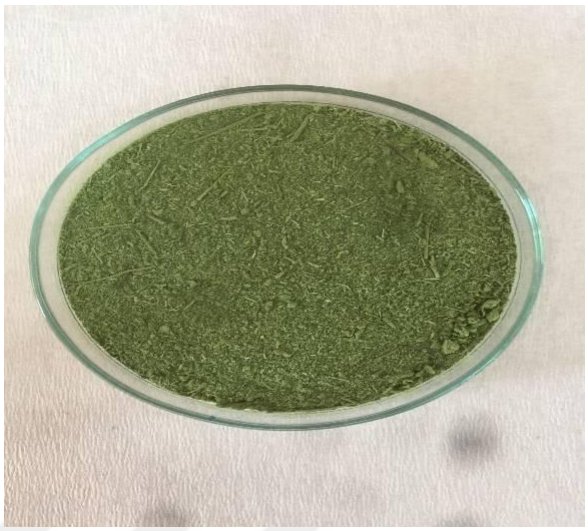
3.3. *Malva Sylvestris* Temini

Çalışmada ekonomik karbon kaynağı olarak kullanılacak olan latince adı *Malva Sylvestris* olarak bilinen ebegümeci, Konya'nın Sızma Mahallesinden toplanmıştır. Tür tayini Selçuk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Botanik Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Yavuz Bağcı tarafından yapılmıştır. Yıkanıp, oda sıcaklığında kurutulan bitki numunelerinin kök kısmı ayrıldıktan sonra gövde, yaprak ve çiçek kısımları metal bıçaklı öğütücü kullanılarak öğütülüp, toz halinde kapalı cam şişelerde +4°C'de muhafaza edilmiştir (şekil 3.1).

***Malva Sylvestris* (Ebegümeci)**



Kurutulup, öğütülen *Malva Sylvestris* (Ebegümeci)



Şekil 3.1. *Malva Sylvestris* ve kurutulup öğütülmüş toz halinin fotoğraf görüntüsü

3.4. *Malva Sylvestris*'den Yeşil Sentezle CQDs'ın Hazırlanması ve Optimizasyonu

CQDs'ın sentezinde kuru toz haline getirilmiş *Malva Sylvestris* bitki numuneleri kullanılmıştır. Ucuz karbon kaynağı olan yenilebilir ebegümecinden floresans emisyon verebilen CQDs'ın yüksek verimle yeşil sentezi için mikrodalga yöntemi kullanılmıştır. Farklı karbon kaynakları kullanılarak sentezlenen CQDs'ın 365 nm dalga boyunda uyarılan floresans emisyon verdiği literatürde belirtilmiştir (Lim ve ark., 2015). Literatür incelendiğinde mikrodalga yöntemiyle farklı karbon kaynakları kullanılarak CQDs sentezlenmiş, fakat sentez şartlarının verilmesinde optimizasyon yapılmadığı görülmüştür. Sentezlenen CQDs'ın floresans özelliklerinin optimizasyonunda; uygulama enerji seviyesi, madde miktarı ve temas süresi çalışılmıştır.

Uygulanan enerji: 0.25 g ebegümecine 10 mL su ilave edilerek mikrodalgada farklı enerji seviyelerinde: 400, 800 ve 1600 W, 20 dakika sürede uygulanmıştır. Değişiminin etkisi floresans emisyonu ölçülerek incelenmiştir. Maksimum floresans emisyon gösteren enerji seviyesinde çalışmalar devam edilecektir.

Madde miktarı: Toz haline getirilmiş ebegümeci örnekleri farklı miktarlarda tartılarak 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 ve 1.0 g yeşil sentezle 10 mL su ortamında mikrodalgada 800 W, 20 dakikada sentez yapılmıştır. Maksimum floresans emisyon gösteren ebegümecinin miktarı tespit edilmiştir.

Temas süresi: Uygulanan enerji ve madde miktarı belirlendikten sonra mikrodalganın uygulama süresi 0.1 g ebegümeci 10 mL suda 800 W mikrodalgada farklı sürelerde 1, 5, 10, 15, 20 ve 30 dakika floresans emisyonu ölçülerek maksimum floresans emisyon gösteren temas süresi belirlenmiştir.

Optimum şartlarda 1.0 g ebegümeci, 100 mL suda, 800 W, 20 dakika mikrodalgada sentezlenen CQDs 4000 rpm'de 10 dakika santrifüjlenerek, katısından ayrılan çözeltiler 50°C etüvde çözeltinin fazlası buharlaştırılır. 0.2 μm filtreden geçirilerek, suya karşı selüloz diyaliz membrana (MWCO 3.5 kDa) 1 L su içerisinde 1 gün boyunca diyalize alınmıştır (Venkateswarlu ve ark., 2018). 3 kez diyaliz suyu değiştirilmiştir. Diyaliz işlemi sonrasında 50°C etüvde 1 gün boyunca çözeltinin fazlası buharlaştırılmıştır. Su içerisindeki CQDs liyofilizatöre alınarak katı toz halinde getirilmiştir. Tüm çalışmalarda optimum şartlarda hazırlanan CQDs kullanılmıştır.

3.5. CQDs'ın Karakterizasyonu

CQDs'ın Floresans, UV-vis, FT-IR, TEM, XPS ve kuantum verim analizleri yapılarak; yapısal, morfolojik, floresans, yüzey kimyasal özellikleri karakterize edilmiştir. Yapılması planlanan karakterizasyon teknikleri:

Floresans Spektroskopisi: Mikrodalga sentez sonrası hazırlanan CQDs'ın 365 nm dalga boyundaki floresans özelliklerinin belirlenmesi ve sentez parametrelerine göre floresans emisyon piklerinin takip edilmiştir.

UV-Görünür Alan Spektroskopisi: Sentezlenen CQDs'ın elektronik bant aralığına etkilerinin incelenmiştir.

FT-IR Spektroskopisi: Sentezlenen CQDs'ın yüzey fonksiyonel gruplarının tanımlanması yapılmıştır.

Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM): Sentezlenen CQDs'ın yüzey morfolojilerinin belirlenme ve CQDs'ın yüzeydeki dağılımının inceleme, ortalama kuantum nokta boyutunun belirlenme yapılmıştır.

X-ışını difraksiyon spektroskopisi (XRD): Sentezlenen CQDs'ın yapısının kristal ve amorf oranını ve karbon bağ uzunlukları belirlenmiştir.

X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS): Sentezlenen CQDs'ın kantitatif element bileşiminin ölçülmüştür.

Kuantum veriminin hesaplanması: Optik özellikleri (uyarma ve ışıma dalga boyları) belirlenen CQDs'ın hedef analitlere yönelik sensör özelliklerinin belirlenmesinden önce kuantum verimleri hesaplanmıştır. Bu amaçla, standart bir madde olan kinin sülfat kullanılarak deneysel olarak hesaplama yapılmıştır (Thota ve ark., 2017).

3.6. CQDs'ın Hücre Canlılık Oranının ve Sitotoksik Etkilerinin Belirlenmesi

Sentezlenen CQDs'ın biyouyumlu, suda çözünebilen, fotolüminesans özelliği olan düşük toksisiteye sahip nanomalzemeler olduğu insan epitel hücreleri üzerine sitotoksik etkileri "Alamar Mavisi" yöntemiyle kolorimetrik olarak çalışılmış ve IC_{50} değerleri belirlenmiştir.

Sentezlenen CQDs'ın öncelikle canlı hücreler üzerine sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla insan epitel hücresi olan PNT1A kullanılacaktır. PNT1A hücreleri %10 FBS (Fötal Sığır Serumu) ve 2 mM L-Glutamin içeren RPMI-1640 büyüme ortamında büyütülecektir. Bu ortam aynı zamanda kullanılacak CQDs'ın seyreltilmesinde de kullanılacaktır. Hücreler 37°C ve %5 CO_2'de inkübatör içerisinde büyütüldükten sonra 10 mM fosfat tamponu ile yıkanarak tripsin-EDTA solüsyonu yardımıyla büyüme ortamlarından kaldırılarak CQDs ile muamele işlemlerinin yapılacağı 96 ve 24 kuyucuklu büyüme plakalarına aktarılarak 37°C ve %5 CO_2'de 24 saat inkübe edilecektir.

Hücre canlılık oranlarının belirlenmesi amacıyla kolorimetrik bir yöntem olan "Alamar Mavisi" yöntemi kullanılacaktır (Karakurt ve Adali, 2016). Mavi renkli zayıf bir floresans madde olan resasurinin pembe renkli kuvvetli bir fluoresans madde olan resorufine hücresel indirgenmesiyle oluşan resorufine miktarına bağlı absorbans değerleri mikroplaka okuyucu spektrofotometrede ölçülmüştür. Hücre canlılığı, % olarak hesaplanmıştır. Canlılık oranının sigmoidal grafiğinden CQDs'ın sitotoksik etkisi hesaplanmış IC_{50} değerleri belirlenmiştir.

3.7. Aljinat Filmlerin Hazırlanması

Hücre membranından geçebilen, sitoplazmada biriken, bazı organellere veya hücre çekirdeğine seçici olarak bağlanabilen CQDs'ın ilaç salınımında kullanılabilir olup olmadığını belirlemek için Vankomisin yüklü CQDs'la kalsiyum aljinat (CA) filmleri hazırlanmış ve *in vitro* ilaç salınım özellikleri incelenmiştir.

Sodyum aljinat film hazırlama: 3 g sodyum aljinat 60 mL suda 12 saat karıştırılarak homojen bir çözelti (%5) hazırlandı ve 12 damla gliserol ilave edilerek 3 saat karıştırılmıştır. Bu çözeltiden petri kaplarına 15 mL dökülerek çözücüsü 60°C etüvde 1 saat buharlaştırdıktan sonra, oda şartlarında 2-3 günde kurutularak aljinat filmler hazırlanmıştır.

Kalsiyum aljinat film hazırlama: CA filmler, %5'lik suda taze hazırlanmış sodyum aljinat çözeltisi rengi sarı oluncaya kadar çözelti 12 saat karıştırıldı. Sonra 12 damla gliserol ilave edilerek 3 saat daha karıştırıldı ve büyük petri kaplarına 15 mL dökülerek çözücüsü 60°C etüvde 1 saat buharlaştırıldı ve oda şartlarında kurutuldu. Hızlı bir şekilde % 0.3'lük (kütle/hacim) 25 mL $CaCl_2$ çözeltisi ilave edilerek, 1 saat bekletildikten sonra çapraz bağlı kalsiyum aljinat filminin oluşması sağlanmıştır. CA jelleştirici bir yapı oluşturmak için; Ca^{+2} iyonlarının Na^{+} iyonları ile yer değişmesi sağlanmıştır. Film süzülerek, klorür iyonlarını gidermek için damıtılmış suyla yıkanmalıdır. 60°C etüvde 1 saat tutulan filmler, oda şartlarında 5-6 gün kurutularak CA filmleri hazırlanmıştır (Russo ve ark., 2007; Sarkar ve ark., 2017).

CQD içeren CA (CQD-CA) film hazırlama: Farklı miktarlarda 2, 4, 8 ve 16 mg CQD ilave edilerek aynı şekilde CA filmi hazırlanmıştır. CQDs'ın homojen bir şekilde filimde dağılması için 24 saat karıştırılmıştır. Sonra petri kaplarına alınan homojen çözeltiler, etüvde 1 saat 60°C de tutuldu. Petri kaplarındaki filmler oda koşullarında 4-5 günde kurutuldu. Kıurutulmuş filmlere 0.3'lük (kütle/hacim) 25 mL $CaCl_2$ çözeltisi ilave edildi ve 1 saat bekletildi. $CaCl_2$ çözeltisinin fazlası alındı, filmler etüvde 1 saat 60°C de tutularak suyun uzaklaştırıldı. Tam kuruma sağlamak için filmler oda koşullarında 4-5 gün bekletildi. Kuruyan filmler serbest haldeki Ca^{+2} ve Cl^{-} iyonlarını uzaklaştırmak için saf su ile yıkandı. Yıkama, yıkama atık suyunda klor iyonları kalmayıncaya kadar sürdürüldü. Atık suda klor iyonlarının varlığı gümüş nitrat çözeltisiyle kontrol edildi (yıkama atık suyunda beyaz renkli $AgCl_2$ çökeltisinin oluşumu klor iyonlarının varlığını gösterir). Yıkama işleminden sonra filmler etüvde 1 saat 60°C de tutulduktan sonra 4-5 gün oda koşullarında kurutuldu.

3.8. Aljinat Filmlerin Karakterizasyonu

Filmler FT-IR, AFM, SEM kullanılarak ve yüzey temas açı ölçümü yapılarak karakterize edilmiştir. Filmlerin yüzey morfolojileri; Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM) Park Systems Model Park XE7 cihazı ile tapping modda 2 kHz tarama hızında silikon nitril uçlarla, Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ZEISS EVO/ LS10 model cihaz ile filmlerin yüzey morfolojisi belirlenmiştir. Infraread Spektroskopisi ölçümleri Perkin Elmer 100 FT-IR, ATR cihazı ile yapılmıştır. Filmlerin hidrofilik bir yüzeye sahip olup olmadıkları su ile temas açılarının ölçümleri, mikro-damla metodu kullanılarak 2 µL'lik su damlası şırınga yardımı ile film yüzeyine bırakılmış ve temas açısı Krüss FM40Mk2 Easy Drop model cihazı ile belirlenmiştir.

3.9. CQD-CA Filmlerine Vankomisin Yüklenmesi ve *in vitro* İlaç Salınım Çalışmaları

CA ve CQD-CA filmlerinin *in vitro* ilaç salınım davranışını incelemek adına amfoterik antibiyotik olan Vankomisin (VA) ham maddesinin 5 mg/L içeren çözeltinin 10 mL'si, falkon tüp içerisine yerleştirilen 1.5 cm x 1.5 cm olarak kesilen filmlere eklenmiş ve 37ºC'da çalkalamalı inkübatörde karıştırılarak ilaç yüklemesi yapılmıştır (Sarkar ve ark., 2017). Çözeltide kalan filme yüklenmeyen ilaç miktarı UV-Görünür Alan Spektrofotometresi ile belirlenerek, filme yüklenen ilaç miktarı tespit edilmiştir (Koo ve ark., 2011).

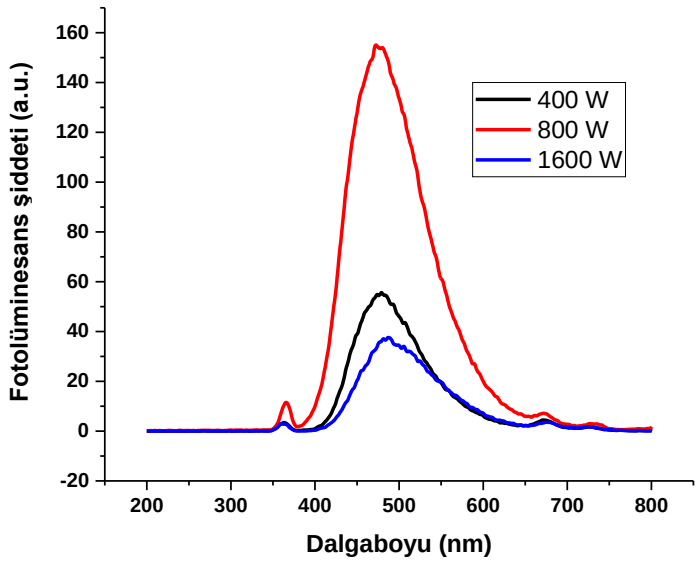
Vankomisin antibiyotik ilaç yüklemesi yapılan CQD-CA filmleri oda sıcaklığında kurutulmuştur. Kurutulmuş filmlerin ilaç salma profillerini belirlemek için farklı pH ortamlarında (pH 1.5, 3.0, 5.0 ve 7.2) 50 mL'lik çözeltiler filmlerin üzerine eklenmiş ve pH duyarlı davranışları salınım ilaç miktarları araştırılmıştır. UV-Görünür Alan Spektroskopik ölçümler için, salım ortamından periyodik olarak her 24 saatte bir 5 mL'lik alınan örneklerle 5 gün boyunca yapılmıştır (salım ortamının sabit hacmini korumak için her bir spektroskopik ölçümden sonra orijinal salım ortamına geri eklenmiştir). Vankomisin (VA)'nın CA ve CQD-CA filmlerden kümülatif ilaç salınımının, her bir örnekleme için ~ 281nm dalga boyunda UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde Absorpsiyonu ölçülerek tespit edilmiştir (Li ve ark., 2010a).

4. ARAŞTIRMA SONUÇLARI VE TARTIŞMA

4.1. *Malva Sylvestris*'den Yeşil Sentezle CQDs'ın Hazırlanması ve Optimizasyonu

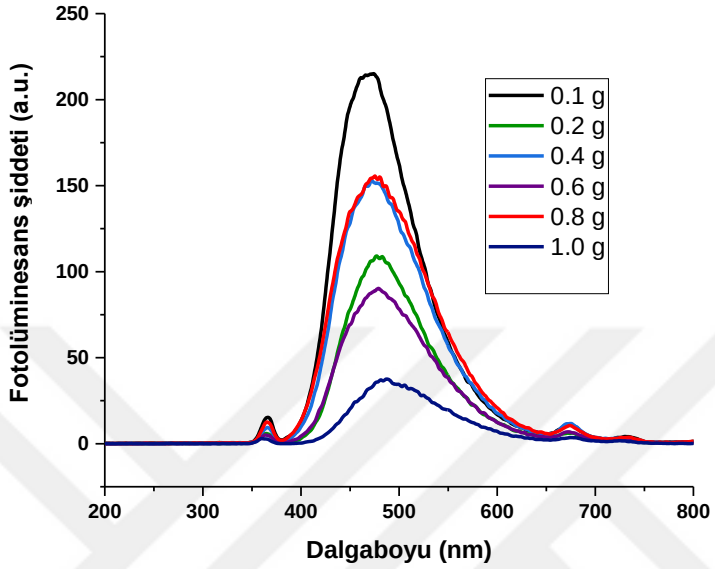
Kurutulup toz haline getirilmiş *Malva Sylvestris* bitki numunelerinden yeşil sentezle mikrodalga yöntemi kullanılarak floresans emisyon verebilen CQDs sentezlenmiştir. Karbon kaynağı farklı malzemeler kullanılarak sentezlenen CQDs 365 nm dalga boyunda uyarılan floresans emisyon verdiği bilinmektedir. CQDs sentez şartlarının optimizasyonu için uygulama enerji seviyesi, madde miktarı ve temas süresi çalışılmıştır.

Uygulanan enerji: Farklı enerji seviyeleri uygulayarak (400, 800 ve 1600 W) yeşil sentezle mikrodalga yöntemi kullanılarak maksimum floresans emisyon verebilen CQDs'ın sentezlenebilmesi için; 0.25 g kurutulup toz haline getirilmiş *Malva Sylvestris* bitki örneği üzerine 10 mL su ilave edilerek mikrodalgada üç farklı enerji seviyesinde 20 dakika sürede uygulanmıştır (Şekil 4.1). Değişiminin etkisi floresans emisyonu ölçülerek incelenmiştir. Maksimum floresans emisyon gösteren 800 W olarak belirlenmiştir.



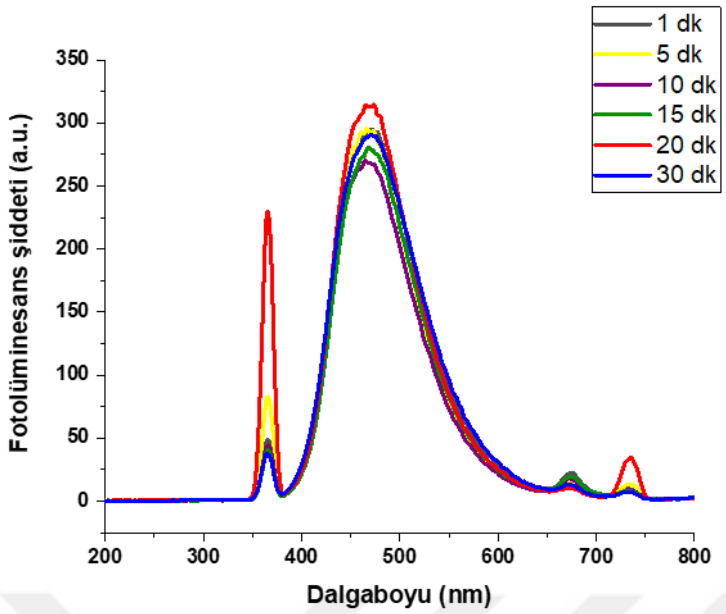
Şekil 4.1. CQDs'ın uyarılan floresans emisyonuna uygulanan enerji seviyesinin etkisi

Madde miktarı: *Malva Sylvestris* bitki örneğinden farklı miktarlarda 0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 ve 1.0 g tartılarak 10 mL su ortamında mikrodalgada 800 W, 20 dakikada sentez yapılmıştır (Şekil 4.2). Maksimum floresans emisyon gösteren miktar 0.1 g olarak tespit edilmiştir.



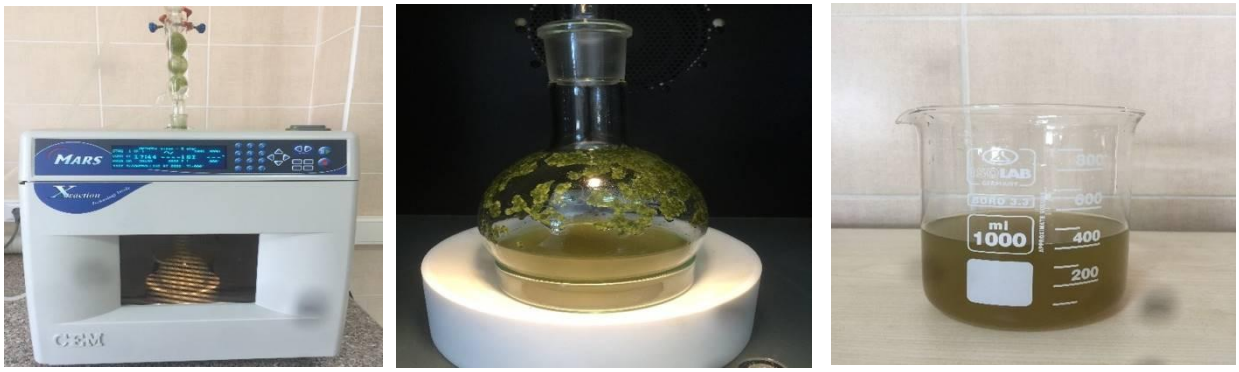
Şekil 4.2. CQDs'ın uyarılan floresans emisyonuna madde miktarının etkisi

Temas süresi: Uygulanan enerji ve madde miktarı belirlendikten sonra mikrodalganın uygulama süresi 0.1 g *Malva Sylvestris* bitki örneğinden tartılarak 10 mL suda 800 W mikrodalgada farklı sürelerde 1, 5, 10, 15, 20 ve 30 dakika uygulanarak; maksimum floresans emisyon gösteren temas süresi 20 dakika olarak belirlenmiştir (Şekil 4.3).

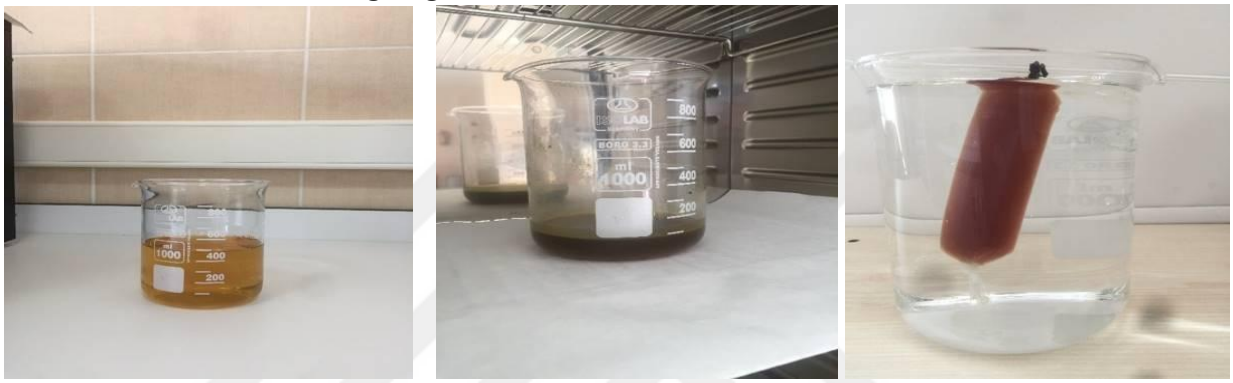


Şekil 4.3. CQDs'ın uyarılan floresans emisyonuna temas süresinin etkisi

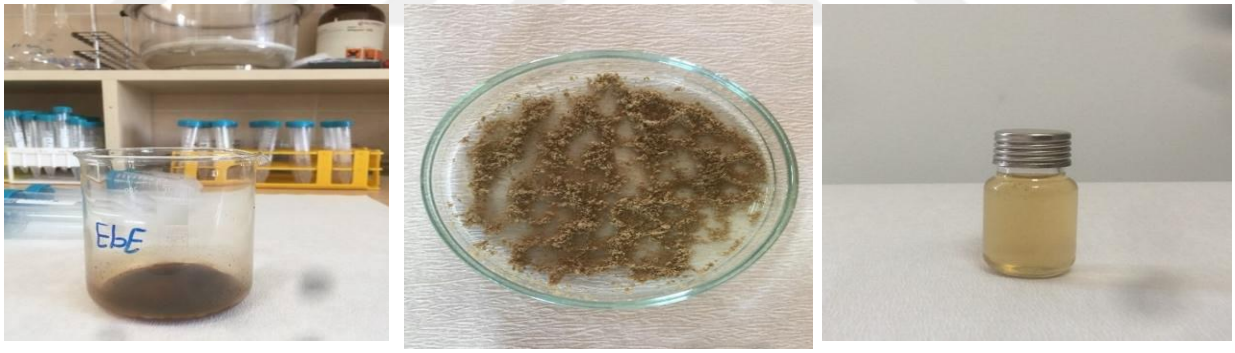
Optimum şartlarda 0.1 g *Malva Sylvestris*, 10 mL suda, 800 W, 20 dakika mikrodalgada sentezlenen CQDs 4000 rpm'de 10 dakika santrifüjlenerek, katısından ayrılan çözeltiler 50°C etüvde çözeltinin fazlası buharlaştırılır. 0.2 µm filtreden geçirilerek, suya karşı selüloz diyaliz membrana (MWCO 3.5 kDa) 1 L su içerisinde 1 gün boyunca diyalize alınmıştır (Venkateswarlu ve ark., 2018), 3 kez diyaliz suyu değiştirilmiştir. Diyaliz işlemi sonrasında 50°C etüvde 1 gün boyunca çözeltinin fazlası buharlaştırılmıştır. Su içerisindeki CQDs liyofilizatöre alınarak katı toz halinde getirilmiştir (Venkateswarlu ve ark., 2018). Sentez sırasında yapılan tüm işlemlerin fotoğraf görüntüleri Şekil 4.4.'deki gibi özetlenebilir. Tüm çalışmalarda optimum şartlarda hazırlanan CQDs kullanılmıştır.



CQDs'ın yeşil sentezle mikrodalga yöntemi ile sentezi:
0.1 g ebegümeci, 10 mL suda, 800 W, 20 dk



10 dak. 4000 rpm santrifüj | **50 C° etüv'de su uzaklaştırma** | **0,2 µm disk filtreden geçirme ve 24 saat 3,5 kDa membran diyaliz**



Liyofilizatörde kurutma | **Toz halde CQDs** | **Suda çözülmüş CQDs**

Şekil 4.4. CQDs'ın yeşil sentezle hazırlanma basamaklarının fotoğraf görüntüleri

Malva Sylvestris bitkisinden sentezlenen suda çözünen CQDs ve UV ışığı altındaki floresans emisyon yapan CQDs'ın fotoğraf görüntüsü Şekil 4.5.'de verilmiştir. CQDs'ın gün ışığı içindeki sulu dispersiyonları şeffaf olarak görünürken, karanlıkta UV lambasıyla (360 nm) sentezlenen CQDs oldukça parlak olduğu ve güçlü mavi floresans yaydığı görülmektedir (Russo ve ark., 2007; Sarkar ve ark., 2017).

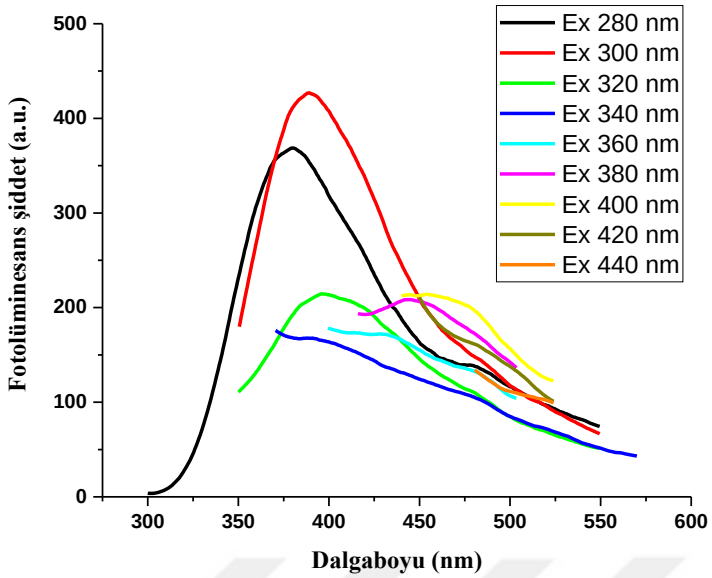


Şekil 4.5. Suda çözülmüş CQDs (sol taraf) ve UV ışığı altındaki CQDs'ın (sağ taraf) fotoğraf görüntüsü

4.2. CQDs'ın Karakterizasyonu

CQDs'ın Floresans, UV-vis, FT-IR, TEM, XRD, XPS ve kuantum verim analizleri yapılarak; yapısal, morfolojik, floresans, yüzey kimyasal özellikleri karakterize edilmiştir (Chandra ve Singh, 2017; Das ve ark., 2018). Yapılması planlanan karakterizasyon teknikleri:

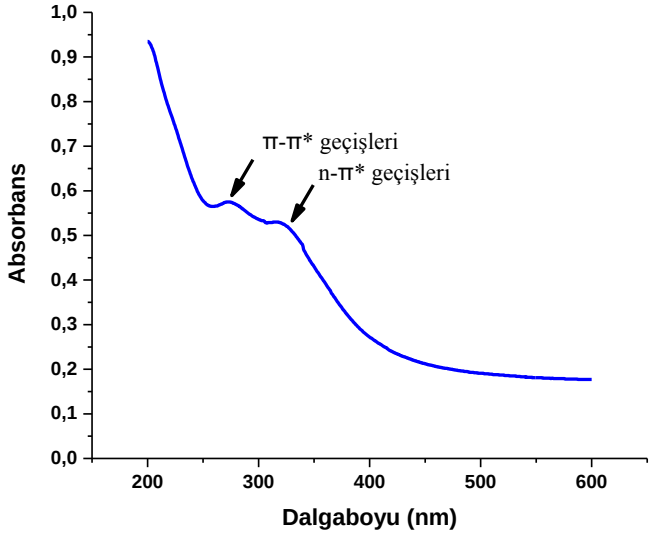
Floresans Spektroskopisi: Mikrodalga sentez sonrası hazırlanan CQDs'ın 365 nm dalga boyundaki floresans özelliklerinin belirlenmesi ve sentez parametrelerine göre floresans emisyon piklerinin takip edilmiştir (Şekil 4.6.). 365 nm'de farklı uyarma dalga boyları üzerine maksimum floresan emisyonu 472 nm olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.6. CQDs'ın floresans spekrumu

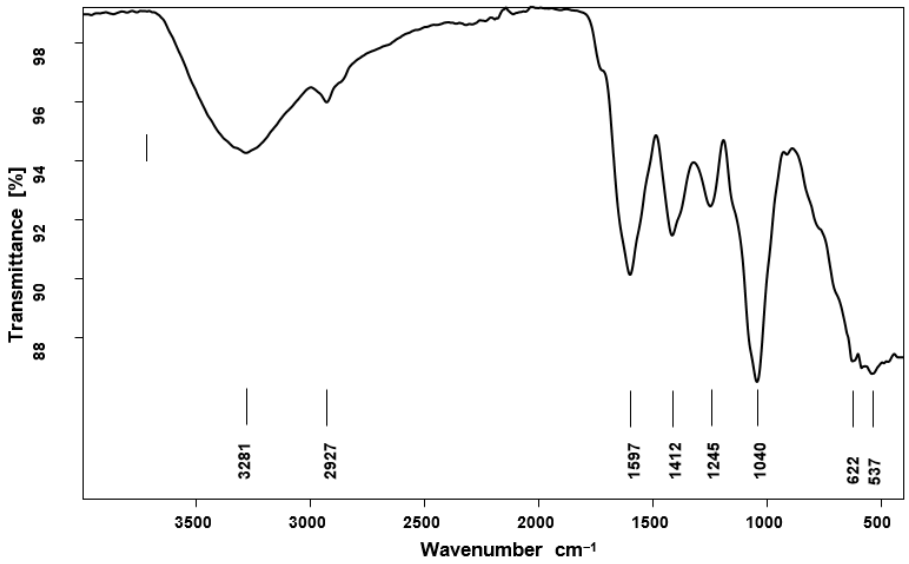
UV-Görünür Alan Spektroskopisi: Sentezlenen CQDs'ın elektronik bant aralığına etkileri incelenmiştir. UV-Görünür alan absorbans spektrumunda CQDs'ın yüzeyinde çoklu enerji emici kalıntıların varlığına atfedilen geniş bir absorbans bandını Şekil 4.7.'de gösterdiği tespit edilmiştir.

CQDs'ın floresans özelliklerinin belirlenmesi, sp^2 karbon kümelerinin varlığından ve karbon matrisinin yüzey kusurlarından kaynaklanabilir. sp^2 kümesi içindeki konjuge çift bağların varlığı UV-görünür bölgedeki CQDs'ın bant boşluğunu ve optik özelliğini güçlü bir şekilde etkiler. sp^3 karbon atomlarının yüksek oranı ve oksijen ve azot içeren grupların varlığı, sentezlenen CQDs'ın floresans özelliğini arttırmaktadır. CQDs'ın sulu çözeltisinin şeffaf görünümü, sentezlenmiş CQDs'ın mükemmel suda dağılabilirliğini gösterir ve CQDs'ın yüzeyinde çok sayıda hidrofilik fonksiyonel grup bulunduğundan dolayı oluşabilir. CQDs'ın absorpsiyon spektrumu (Şekil 4.7), 330 nm ve 282 nm'de bir tepe noktası gösterir; C=O bandının n-π* geçişine ve konjuge C=C bandının π-π* geçişine aittir (Li ve ark., 2010a; Li ve ark., 2010b; Li ve ark., 2010d). Sentezlenen CQDs'ın floresans emisyon spektrumunun, 365 nm'de uyarıldığında 472 nm'de güçlü bir emisyon tepe noktası göstermiştir (Şekil 4.7). Uyarılmaya bağımlı emisyon, karbon nanopartiküllerin kendine özgü bir özelliğidir.



Şekil 4.7. CQDs'ın UV-vis spekrumu

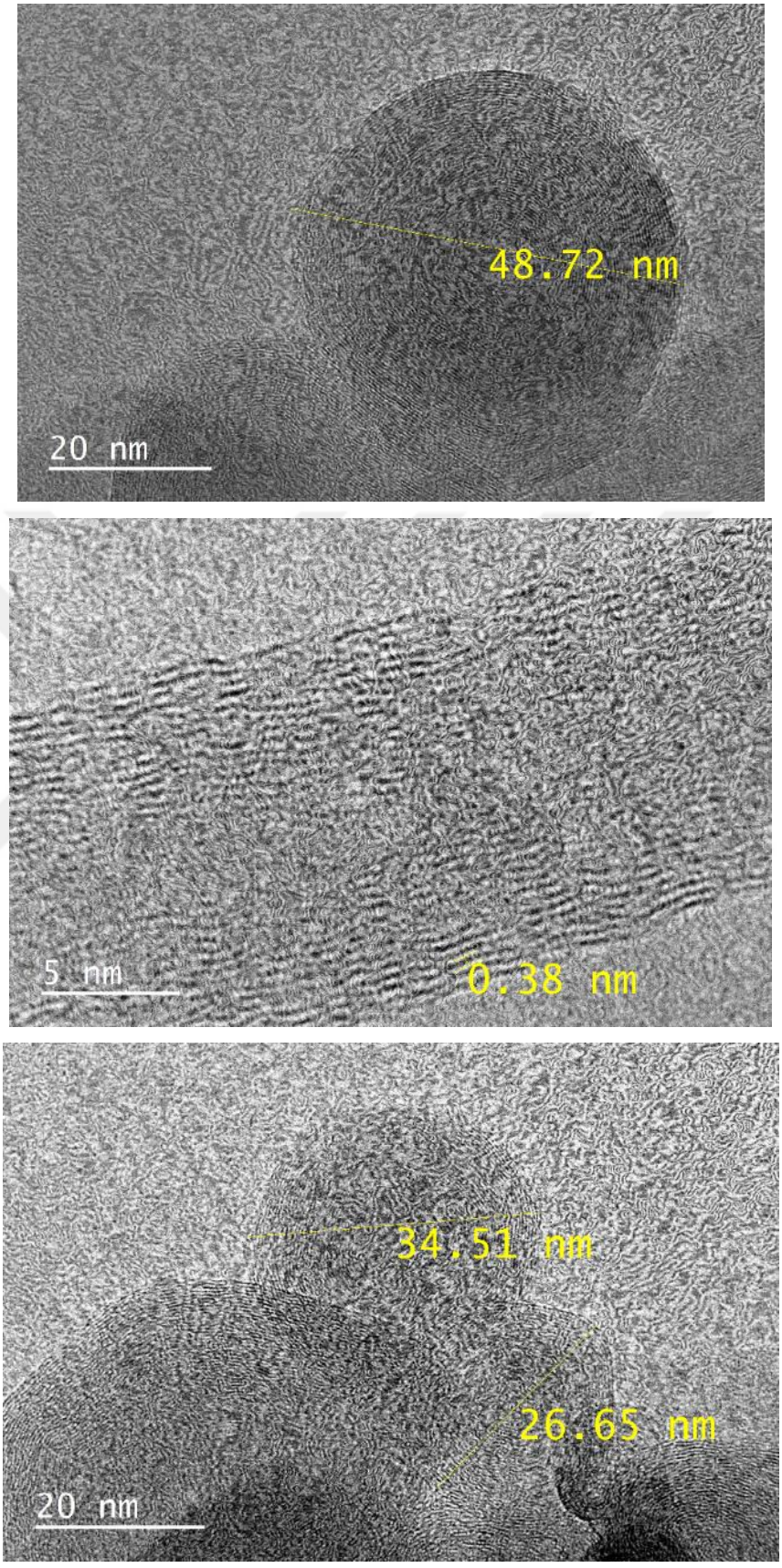
FT-IR Spektroskopisi: Sentezlenen CQDs'ın yüzey fonksiyonel gruplarının tanımlanması yapılmıştır. Şekil 4.8'de FT-IR spektrumda, CQDs'ın –OH / -NH gerilme titreşimleri 3281 cm^{-1}'deki piki; 2927 cm^{-1} –C-H gerilme piki gözlemlenmiştir. 1597 cm^{-1}'deki bantlar, polisiklik aromatik hidrokarbonların C=C gerilme pikinden kaynaklanmaktadır (Fan ve ark., 2014). CQDs'da sp^2 hibritleştirilmiş C-H ve C-O bağının varlığı sırasıyla 1412 cm^{-1} ve 1040 cm^{-1}'de piklerle yapı doğrulanır. -COOH ve $-NH_2$ gibi fonksiyonel grupların hidrofilik varlığı biyomedikal uygulamalar için uygulanabilirliğini kanıtlamaktadır (Russo ve ark., 2007; Sarkar ve ark., 2017).



Şekil 4.8. CQDs'ın FT-IR spekrumu

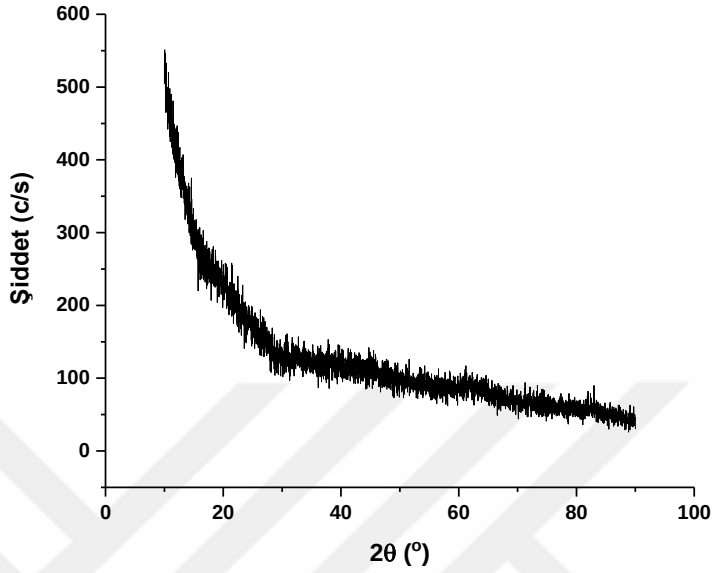
Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM): Sentezlenen CQDs'ın yüzey morfolojilerinin belirlenmesi ve CQDs'ın yüzeydeki dağılımının incelemesi ve ortalama kuantum nokta boyutunun belirlenmesi yapılmıştır.

M. Sylvestris'den sentezlenen CQDs'ın yüksek çözünürlüklü TEM görüntüsünde Şekil 4.9.'da grafit karbon çekirdeğinin kristal düzlemleri açıkça görülmektedir. Sentezlenen CQDs'ın partikül şekilleri küresel ve tubüler olduğu görülmektedir. CQDs'ın yüzeydeki dağılımının ortalama kuantum nokta boyutunun 27-49 nm arasında değiştiğini TEM'de yapılan ölçümlerle belirlenmiştir. Ayrıca yapıda tubüler grafitlerede rastlanılmış ve iki grit arasında 0.38 nm olarak gözlemlenmiştir.



Şekil 4.9. CQDs'ın TEM ve HR-TEM görüntüleri

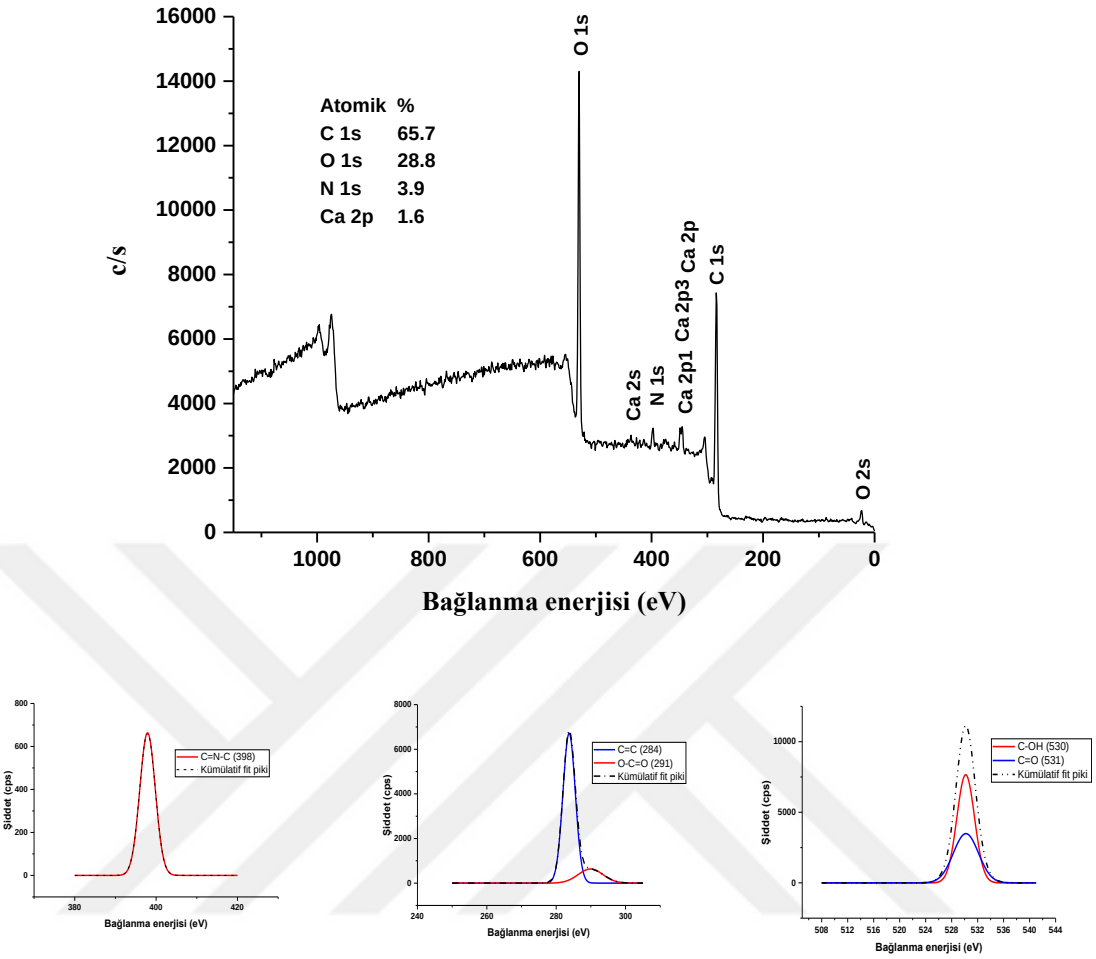
X-ışını difraksiyon spektroskopisi (XRD): Sentezlenen CQDs'ın yapısının kristal (19º pik), amorf (26º pik) oranını ve karbon bağ uzunlukları belirlenmiştir (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. CQDs'ın XRD spektrumu

X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS): Sentezlenen CQDs'ın kantitatif element bileşimi ölçülmüştür (Şekil 4.11).

CQDs'ın kristal düzlemlerine karşılık gelen 22.8 ° 2θ değerinde bir kırılma piki gösterir. Bu CQD'lerin aralarındaki boşluk (d) Bragg denklemi kullanılarak hesaplanır, $n\lambda = 2d\sin\theta$, burada n = 1, λ = 1.54 and ve θ Bragg'ın açısıdır. Hesaplama, bu CQDs'ın d aralığının, grafitin ara tabaka aralığında (0.38 nm) olduğunu göstermektedir. Bu gerçek, karbon noktaların TEM sonucu ile uyum içindedir.



Şekil 4.11. CQDs'ın XPS spektrumu

XPS spektrumunda CQDs'ın yüzeyinde mevcut olan farklı fonksiyonel grupları ortaya koymaktadır, sırasıyla C (1s), N (1s) ve O (1s) atfedilen 284, 398 ve 531 eV'da üç güçlü pik göstermektedir. Bu sonuçlar, sentezlenen CQDs'ın temel olarak karbon (% 65.7), azot (% 3.9), oksijen (% 28.8) ve kalsiyum (% 1.6) içerdiğini gösterir. Spesifik olarak, C (1s) spektrumunun dekonvolüsyonu, sırasıyla C=C, O-C=O'nun varlığını doğrulayan 284, 291 eV'de iki ayrı XPS pik göstermektedir sensörler (Qin ve ark., 2013). O (1s) spektrumunun dekonvolüsyonu, sırasıyla C-OH ve C=O gruplarının varlığını gösteren 530 eV ve 531 eV'de iki pik gözlenmiştir. N (1s) spektrumunun büyütülmüş versiyonu, C=N-C gruplarının varlığından dolayı 398 eV'de bir pik gösterir (Russo ve ark., 2007; Sarkar ve ark., 2017).

Kuantum veriminin hesaplanması: Optik özellikleri (uyarma ve ışıma dalga boyları) belirlenen CQDs'ın hedef analitlere yönelik sensör özelliklerinin belirlenmesinden önce kuantum verimleri hesaplanmıştır. Bu amaçla, standart bir madde olan kinin sülfat kullanılarak deneysel olarak hesaplama yapılmıştır (Thota ve ark., 2017).

Floresan CQDs'ın nispi kuantum verimi (kuantum verimi, Φ) literatürde verilen prosedür izlenerek belirlendi (Du ve ark., 2014). Referans olarak kinin sülfat (Φ = 0.54), kullanıldı. Kinin sülfat 0.1 M H_2SO_4 içerisinde (kırılma indisi, η, 1.33), CQD numuneleri ise saf su içinde çözüldü (η = 1.33). Floresans spektrumları, (λ_{ex}) 316 nm dalga boyunda uyarılarak kaydedildi. Numunelerin floresans yoğunluğunun integrali, 340-595 nm dalga boyu aralığında floresans eğrilerin altındaki alanın hesaplanmasıyla belirlendi. Karbon kuantum nokta numunelerin ve kinin sülfat standardının floresans yoğunluğunun integrali, Uv-vis absorbans değerlerine karşı grafiği çizilmiş ve orijinden geçecek şekilde çizilen doğruların denkleminden doğruların eğimleri belirlendi. Kuantum verimi denklemi kullanılarak karbon kuantum noktaların kuantum verimleri hesaplandı.

$$\Phi_x = \Phi_R \left(\frac{Grad_x}{Grad_R}\right)\left(\frac{\eta^2{}_x}{\eta^2{}_R}\right) \qquad (1)$$

Denklemde; Φ, kuantum verimidir, Grad, floresans yoğunluğuun integralinin ve absorbans grafiğinin eğimidir, η, çözücünün kırılma indisidir ve R, referans (standart) ve X, numuneyi gösterir. Kuantum verimi 0.40 olarak bulunmuştur.

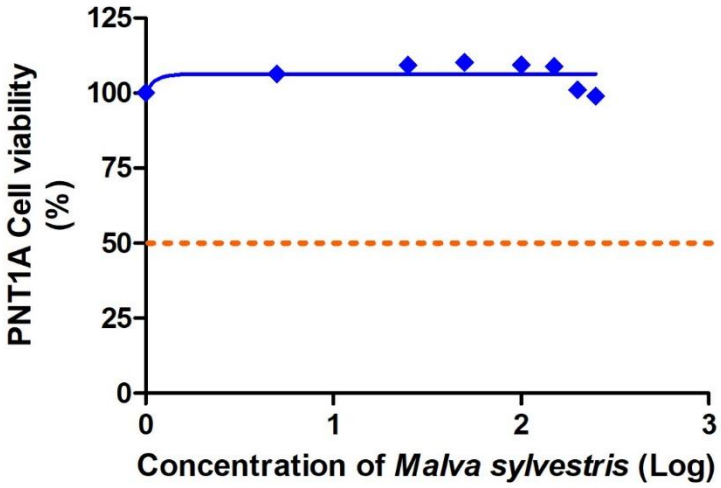
4.3. CQDs'ın Hücre Canlılık Oranının ve Sitotoksik Etkilerinin Belirlenmesi

Sentezlenen CQDs'ın biyouyumlu, suda çözünebilen, fotolüminesans özelliği olan düşük toksisiteye sahip nanomalzemeler olduğu insan epitel hücreleri üzerine sitotoksik etkileri "Alamar Mavisi" yöntemiyle kolorimetrik olarak çalışılmış ve IC_{50} değerleri belirlenmiştir.

Sentezlenen CQDs'ın öncelikle canlı hücreler üzerine sitotoksik etkileri araştırılmıştır. Bu amaçla insan epitel hücresi olan PNT1A kullanılacaktır. PNT1A

hücreleri %10 FBS (Fötal Sığır Serumu) ve 2 mM L-Glutamin içeren RPMI-1640 büyüme ortamında büyütülecektir. Bu ortam aynı zamanda kullanılacak CQDs'ın seyreltilmesinde de kullanılacaktır. Hücreler 37°C ve %5 CO_2'de inkübatör içerisinde büyütüldükten sonra 10 mM fosfat tamponu ile yıkanarak tripsin-EDTA solüsyonu yardımıyla büyüme ortamlarından kaldırılarak CQDs ile muamele işlemlerinin yapılacağı 96 ve 24 kuyucuklu büyüme plakalarına aktarılarak 37°C ve %5 CO_2'de 24 saat inkübe edilecektir.

Hücre canlılık oranlarının belirlenmesi amacıyla kolorimetrik bir yöntem olan "Alamar Mavisi" yöntemi kullanılacaktır (Karakurt ve Adali, 2016). Mavi renkli zayıf bir floresans madde olan resasurinin pembe renkli kuvvetli bir fluoresans madde olan resorufine hücresel indirgenmesiyle oluşan resorufine miktarına bağlı absorbans değerleri mikroplaka okuyucu spektrofotometrede ölçülmüştür. Hücre canlılığı, % olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.12). Canlılık oranının sigmoidal grafiğinden CQDs'ın sitotoksik etkisi hesaplanmış IC_{50} değerleri belirlenmiştir.



Şekil 4.12. Artan CQDs'ın konsantrasyonuyla hücre canlılık oranları

PNT1A hücre dizisi, RPMI 1640 ortamında (2 mM L-glutamin ve% 1 penisilin ile desteklenmiştir) kültürlendi ve inkübe edildi (37 ° C, % 5 $C0_2$). Hücreler daha sonra CQDs'la (0-1000 µg / mL) işlemden geçirildi. 48 saatlik inkübasyonun ardından, hücre çoğalma deneyleri Alamar Mavi Metodu kullanılarak yapıldı ve CQD'lerin IC_{50}'si 600 µg / mL olarak hesaplanmıştır.

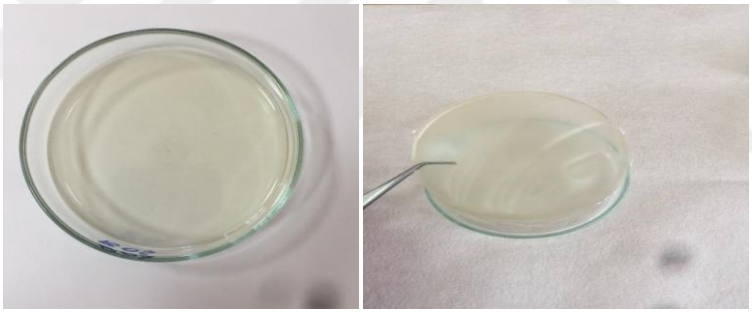
Çalışma, CQDs'ın herhangi bir organik çözücü kullanmadan kolayca sentezlenebileceğini göstermiştir. CQDs, insan prostat epitel hücrelerine karşı

sitotoksisite göstermemiştir. Dahası, CQDs, PNT1A hücrelerinin biyo-görüntüleme için olası kullanımını gösteren mükemmel floresans özellikleri göstermiştir.

4.4. Aljinat Filmlerin Hazırlanması

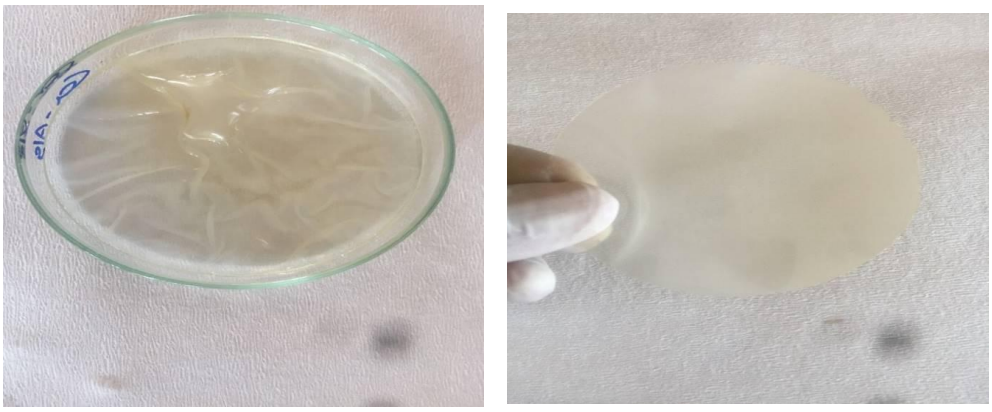
Hücre membranından geçebilen, sitoplazmada biriken, bazı organellere veya hücre çekirdeğine seçici olarak bağlanabilen CQDs'ın ilaç salınımında kullanılabilir olup olmadığını belirlemek için Vankomisin yüklü CQDs'la kalsiyum aljinat (CA) filmleri hazırlanmış ve *in vitro* ilaç salınım özellikleri incelenmiştir.

Sodyum aljinat film hazırlama: 3 g sodyum aljinat 60 mL suda 12 saat karıştırılarak homojen bir çözelti (%5) hazırlandı ve 12 damla gliserol ilave edilerek 3 saat karıştırılmıştır. Bu çözeltiden petri kaplarına 15 mL dökülerek çözücüsü 60°C etüvde 1 saat buharlaştırdıktan sonra, oda şartlarında 2-3 günde kurutularak aljinat filmler hazırlanmıştır (Şekil 4.13.).



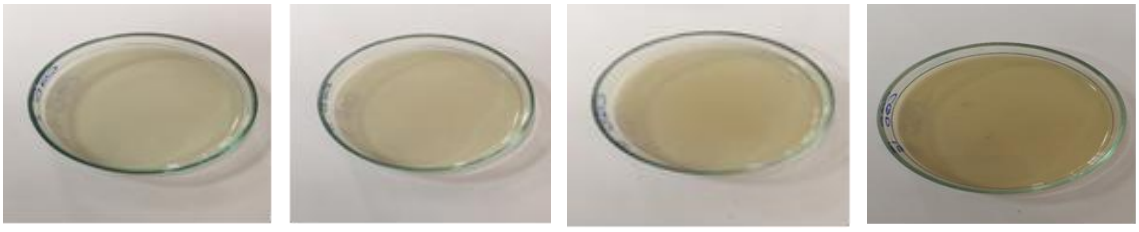
Şekil 4.13. Sodyum aljinat filmin fotoğraf görüntüsü

Kalsiyum aljinat film hazırlama: CA filmler, %5'lik suda taze hazırlanmış sodyum aljinat çözeltisi (3 g sodyum aljinat 60 mL suda çözülerek) rengi sarı oluncaya kadar çözelti 12 saat karıştırıldı. Sonra 12 damla gliserol ilave edilerek 3 saat daha karıştırıldı ve büyük petri kaplarına 15 mL dökülerek çözücüsü 60°C etüvde 1 saat buharlaştırıldı ve oda şartlarında kurutuldu. Hızlı bir şekilde % 0.3'lük (kütle/hacim) 25 mL $CaCl_2$ çözeltisi ilave edilerek, 1 saat bekletildikten sonra çapraz bağlı kalsiyum aljinat filminin oluşması sağlanmıştır (Şekil 4.14). CA jelleştirici bir yapı oluşturmak için; Ca^{+2} iyonlarının Na^{+} iyonları ile yer değişmesi sağlanmıştır. Film süzülerek, klorür iyonlarını gidermek için damıtılmış suyla yıkanmalıdır. 60°C etüvde 1 saat tutulan filmler, oda şartlarında 5-6 gün kurutularak CA filmleri hazırlanmıştır (Russo ve ark., 2007; Sarkar ve ark., 2017).



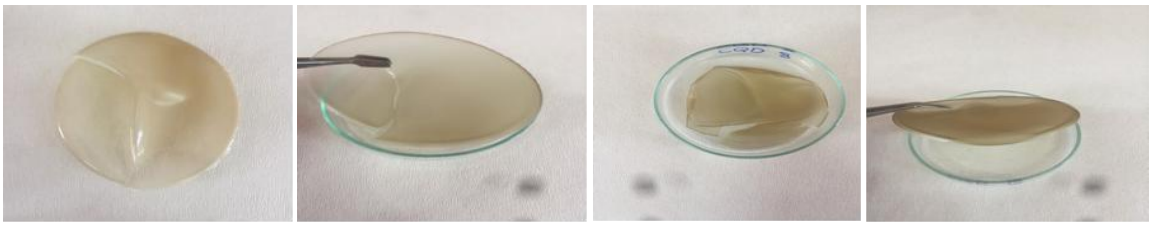
Şekil 4.14. CA filmin fotoğraf görüntüsü

CQD içeren CA (CQD-CA) film hazırlama: Farklı miktarlarda CQD ilave edilerek aynı şekilde CA filmi hazırlanmıştır (Şekil 4.15). İlave edilen CQD miktarı sırasıyla 2, 4, 8 ve 16 mg'dır. CQDs'ın homojen bir şekilde filimde dağılması için 24 saat karıştırılmıştır. Sonra petri kaplarına alınan homojen çözeltiler, etüvde 1 saat 60°C de tutuldu. Petri kaplarındaki filmler oda koşullarında 4-5 günde kurutuldu. Kurutulmuş filmlere 0.3'lük (kütle/hacim) 25 mL $CaCl_2$ çözeltisi ilave edildi ve 1 saat bekletildi. $CaCl_2$ çözeltisinin fazlası alındı, filmler etüvde 1 saat 60°C de tutularak suyun uzaklaştırıldı. Tam kuruma sağlamak için filmler oda koşullarında 4-5 gün bekletildi (Şekil 4.16). Kuruyan filmler serbest haldeki Ca^{2+} ve Cl^- iyonlarını uzaklaştırmak için saf su ile yıkandı. Yıkama, yıkama atık suyunda klor iyonları kalmayıncaya kadar sürdürüldü. Atık suda klor iyonlarının varlığı gümüş nitrat çözeltisiyle kontrol edildi (yıkama atık suyunda beyaz renkli $AgCl_2$ çökeltisinin oluşumu klor iyonlarının varlığını gösterir). Yıkama işleminden sonra filmler etüvde 1 saat 60°C de tutulduktan sonra 4-5 gün oda koşullarında kurutuldu.



2 mg CQDs içeren **4 mg CQDs içeren** **8 mg CQDs içeren** **16 mg CQDs içeren**

Şekil 4.15. CQD-CA filmin fotoğraf görüntüsü



2 mg CQDs içeren **4 mg CQDs içeren** **8 mg CQDs içeren** **16 mg CQDs içeren**

Şekil 4.16. Oda sıcaklığında kurutulan CQD-CA filmlerin fotoğraf görüntüsü

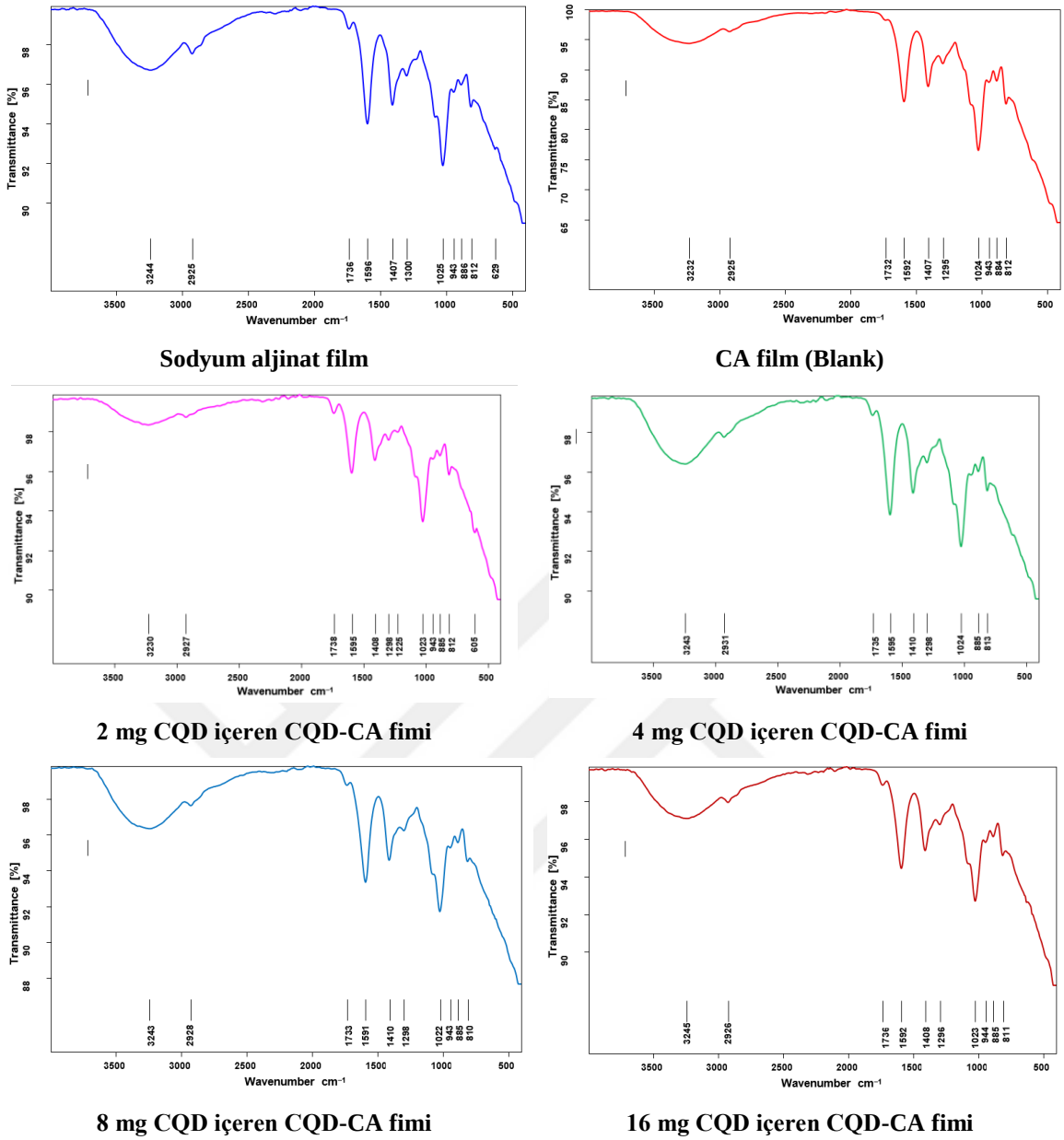
4.5. Aljinat Filmlerin Karakterizasyonu

Filmler FT-IR, AFM, SEM kullanılarak ve yüzey temas açı ölçümü yapılarak karakterize edilmiştir. Filmlerin yüzey morfolojileri; Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM) cihazı ile tapping modda 2 kHz tarama hızında silikon nitril uçlarla, Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ve Taramalı Elektron Mikroskobu (TEM) ile filmlerin yüzey morfolojisi belirlenmiştir. Infraread Spektroskopisi ölçümleri FT-IR, ATR cihazı ile yapılmıştır. Filmlerin hidrofilik bir yüzeye sahip olup olmadıkları su ile temas açılarının ölçümleri, mikro-damla metodu kullanılarak 2 µL'lik su damlası şırınga yardımı ile film yüzeyine bırakılmış ve temas açısı belirlenmiştir.

FT-IR Spektroskopisi:

Na aljinat filminde –OH grupları 3244 cm^{-1}, 2925 cm^{-1} alifatik C-H gerilmesi, 1407 cm^{-1} $–COO^-$ ve 1596 cm^{-1} –C=O grupları tespit edilmiştir (Ghosal ve ark., 2018). CA filminde pik değerlerinin pek değişmediği gözlemlenmiştir (Şekil 4.17).

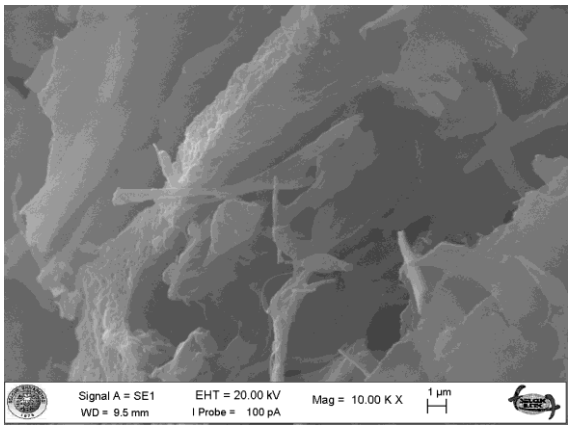
CA filmlerine CQD ilave edilince CQD-CA filmlerin FT-IR spektrumlarına bakıldığında (Şekil 4.17) CA filmine göre CQD eklenen miktarı arttıkça –OH, $-NH_2$ ve –COOH grupları ait spektrumdaki pik şiddetleri ~3443 ve 1733 cm^{-1} artmaktadır. Bu gruplar arasında hidrojen bağının artması sebebiyle ilaç salınımı için istenilen gözenekli yapı oluştuğu spektrumda gözlenmiştir (Russo ve ark., 2007; Sarkar ve ark., 2017).



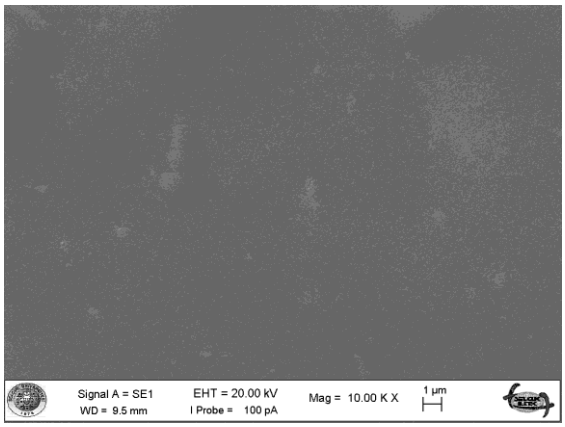
Şekil 4.17. Farklı miktarlarda CQD içeren CQD-CA filimlerin FT-IR spektrumu

Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM):

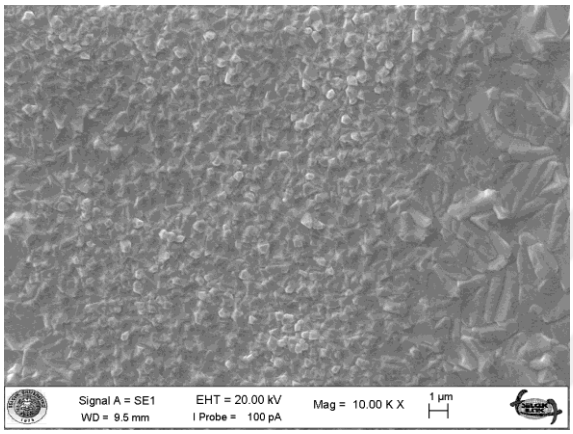
Hazırlanan blank filmin (CA) yüzey yapısına ait SEM görüntüsü ile 2, 4, 8 ve 16 mg içeren CQD-CA'ın yüzey yapısına ait SEM görüntüsü Şekil 4.18.'de verilmiştir. CA filmin yüzeyindeki boşlukların CQD ile kaplanması sonucu dolduğu ve CQD-CA filminin daha kompakt bir yüzeye sahip olduğu SEM görüntülerinden anlaşılmaktadır (Şekil 4.18.). Yüzeyde artan CQD miktarı yığın oluşturduğu ve gözeneklerin kapandığı söylenebilir.



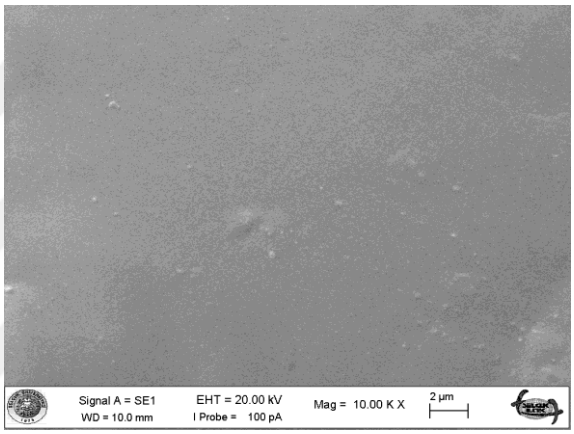
CQD



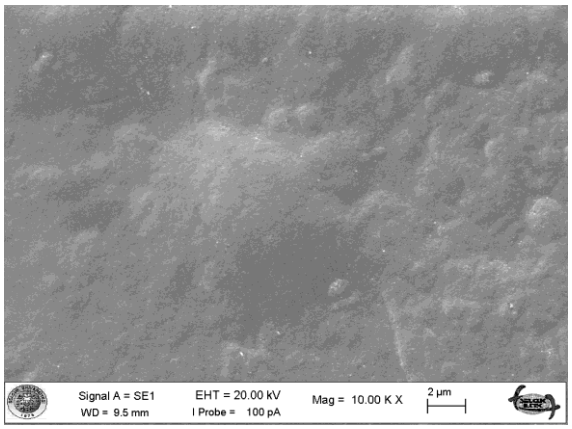
CA film (Blank)



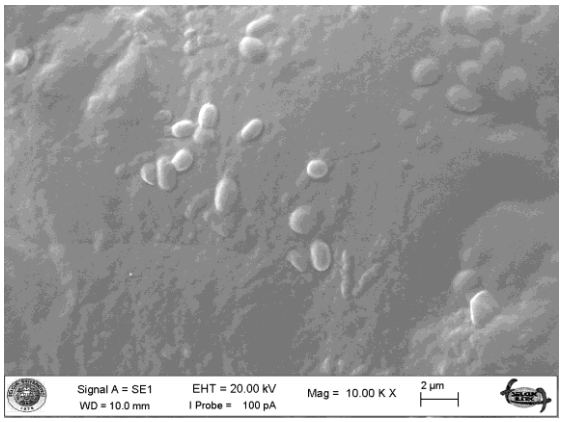
2 mg CQD içeren CQD-CA fimi



4 mg CQD içeren CQD-CA fimi

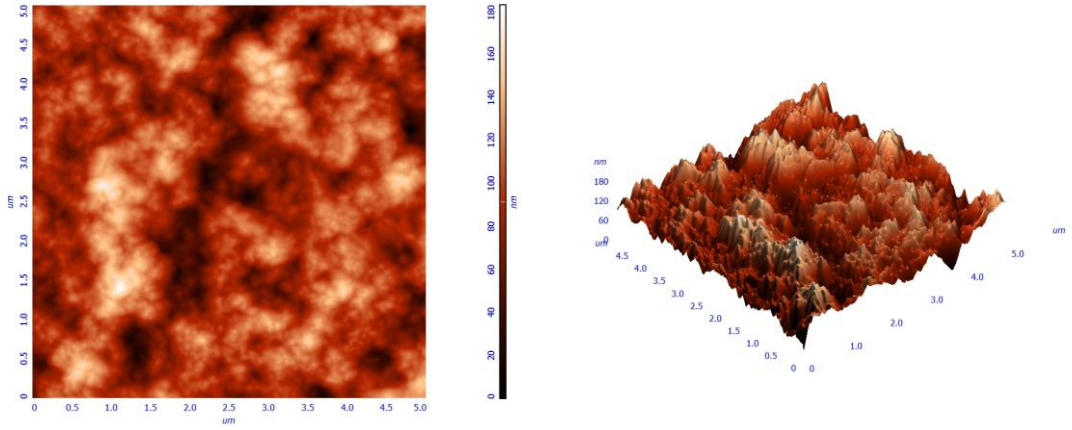


8 mg CQD içeren CQD-CA fimi

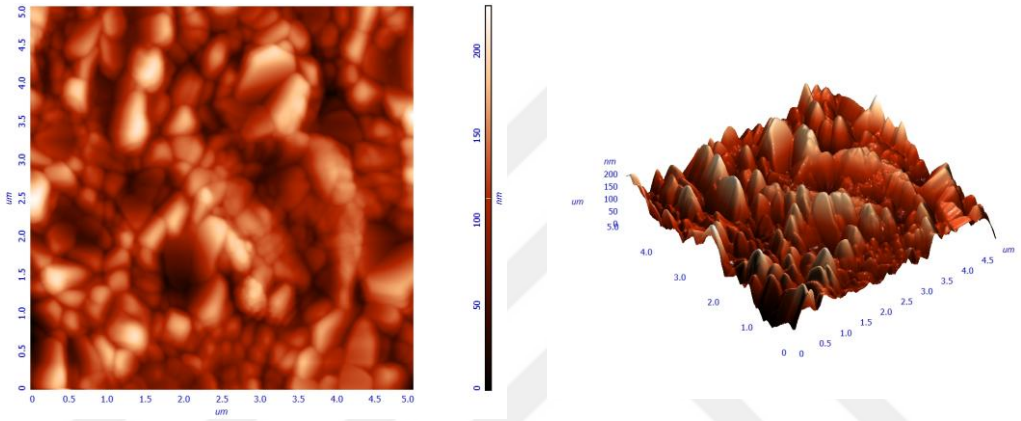


16 mg CQD içeren CQD-CA fimi

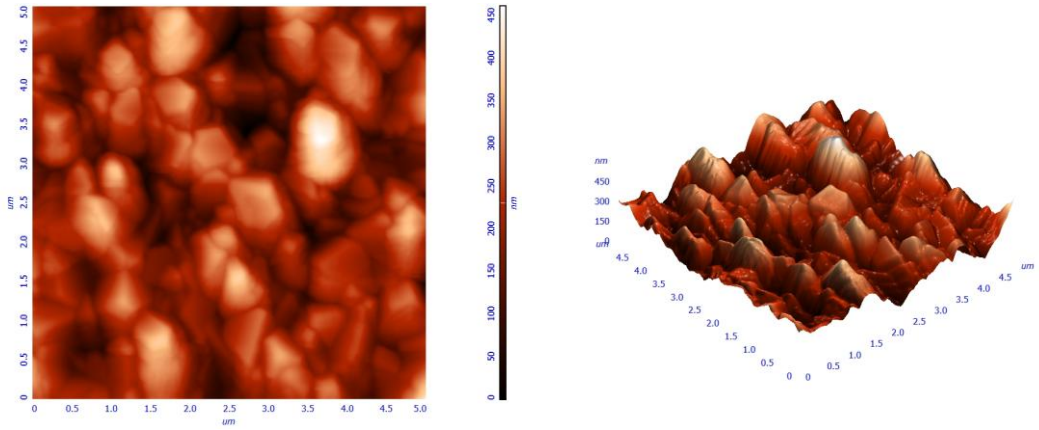
Şekil 4.18. Farklı miktarlarda CQD içeren CQD-CA filimlerin SEM görüntüsü



CA film (Blank)

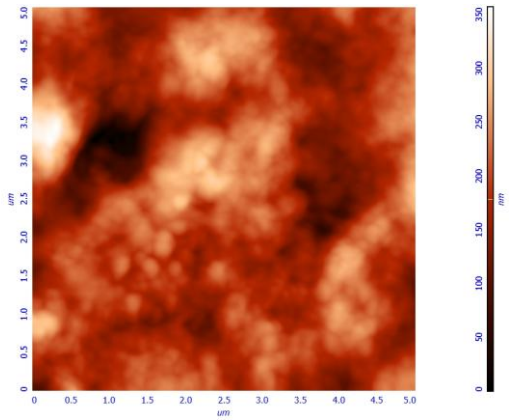


2 mg CQD içeren CQD-CA fimi

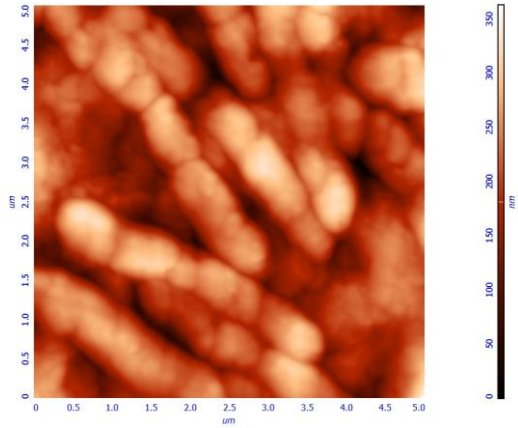


4 mg CQD içeren CQD-CA fimi

Şekil 4.19. Farklı miktarlarda CQD içeren CQD-CA filimlerin AFM görüntüsü



8 mg CQD içeren CQD-CA fimi



16 mg CQD içeren CQD-CA fimi

Şekil 4.19. devamı. Farklı miktarlarda CQD içeren CQD-CA filimlerin AFM görüntüsü

Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM):

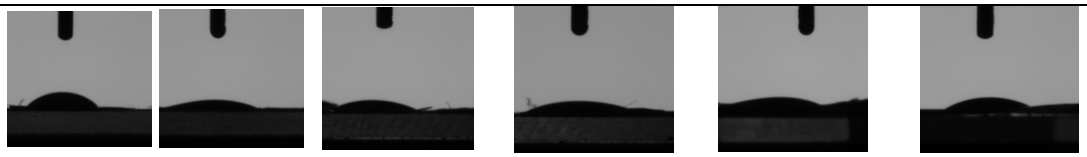
Hazırlanan blank CA filminin yüzey yapılarına ait AFM görüntüsü ve 2, 4, 8 ve 16 mg CQD ilave edilerek hazırlanan CQD-CA'ın yüzey yapısına ait AFM görüntüsü ise Şekil 4.19.'da verilmiştir. Blank membrana göre CQD içeren CA filmlerin yüzeyindeki boşlukların dolduğu, yüzeylerdeki ortalama kabartı (roughness) yüksekliklerinin artmasından da anlaşılmaktadır (Şekil 4.19). Bu değerler, blank CA filmi için ortalama 19.531 nm iken 2, 4, 8 ve 16 mg CQD ilave edilerek hazırlanan CQD-CA için sırasıyla; ortalama 27.183, 56.423, 37.969 ve 44.029 nm olarak tespit edilmiştir.

Yüzey Temas Açısı Ölçümü::

Elde edilen CQD-CA filmlerin hidrofilik bir yüzeye sahip olup olmadıkları su ile temas açılarının ölçülmesi ile tespit edilmiştir (Tor ve ark., 2009). Yüzey temas açıları ile ilgili sonuçlar Çizelge 4.1.'de verilmiştir.

Çizelge 4.1.'den de görüleceği gibi, CQD içermeyen blank CA filminin yüzey temas açısı Na aljinat filmine göre yüzeyi daha hidrofiliktir. CQD içeren CQD-CA filmlerinde ilave edilen CQD miktarı arttıkça yüzey temas açısı CA filmine göre daha büyüktür, yani yüzey daha hidrofobik bir yapıya kavuşmaktadır. Sonuçlar literatürle uyum içindedir (Tor ve ark., 2009). Ancak 8 mg CQD içeren CQD-CA filmine bakıldığında yüzeyin CA filmine göre dahada hidrofilik olduğu görülmektedir.

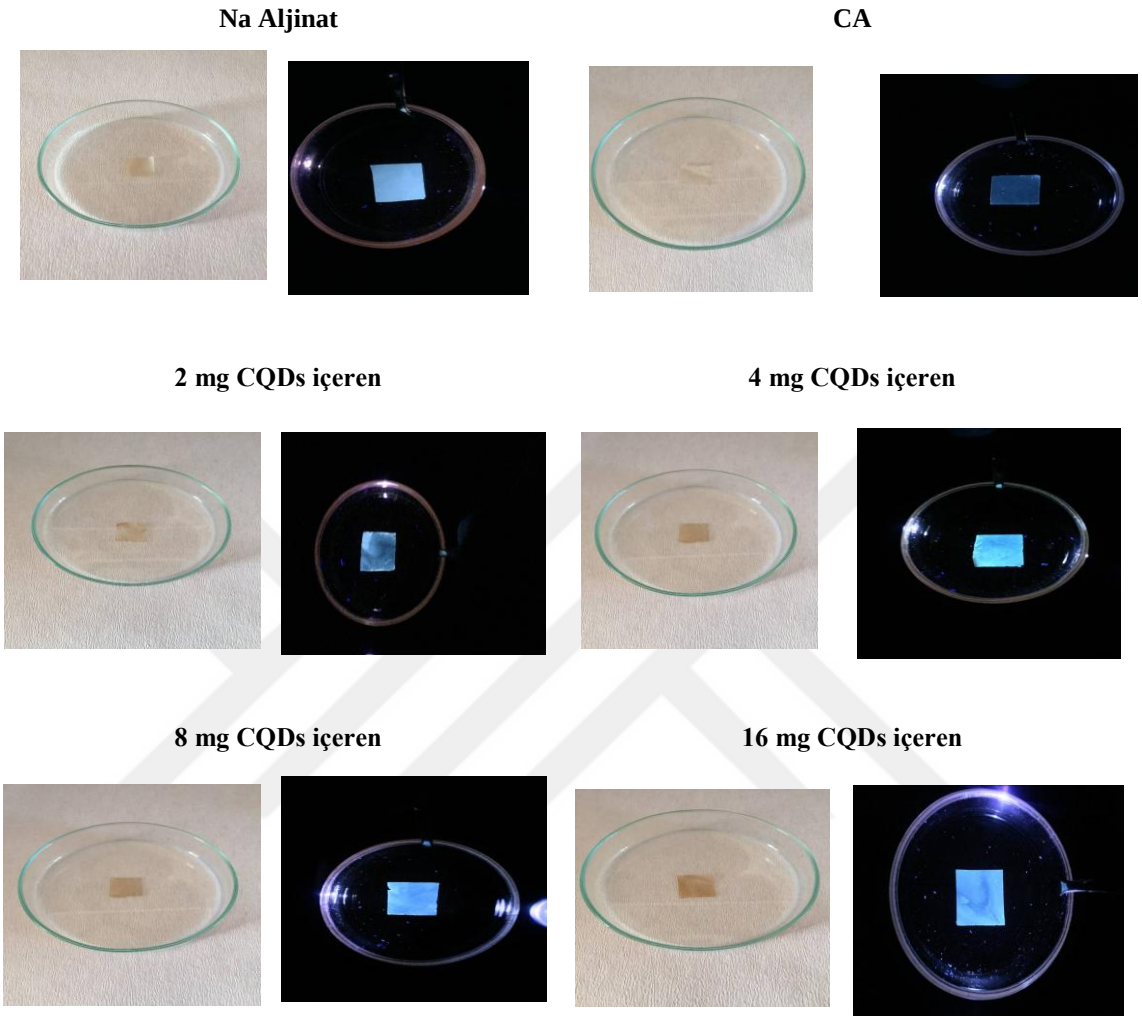
Çizelge 4.1. Na aljinat, CA ve CQD-CA filmlerin yüzey temas açısı

	Na aljinat	Blank film CA	2 mg CQD içeren CQD-CA	4 mg CQD içeren CQD-CA	8 mg CQD içeren CQD-CA	16 mg CQD içeren CQD-CA
Yüzey temas açısı (°), (n= 3)	41.27±0.1	15.80±0.1	18.46±0,7	18.23±0,6	13.58±0,1	23.66±0,5
Yüzey temas görüntüsü						

4.6. CQD-CA Filmlerine Vankomisin Yüklenmesi ve *in vitro* İlaç Salınım Çalışmaları

CA ve CQD-CA filmlerinin *in vitro* ilaç salınım davranışını incelemek adına amfoterik antibiyotik olan Vankomisin (VA) ham maddesinin 5 mg/L içeren çözeltinin 10 mL'si, falkon tüp içerisine yerleştirilen 1.5 cm x 1.5 cm olarak kesilen filmlere eklenmiş ve 37ºC'da çalkalamalı inkübatörde karıştırılarak ilaç yüklemesi 8 saatte yapılmıştır (Şekil 4.20) (Sarkar ve ark., 2017). Çözeltide kalan filme yüklenmeyen ilaç

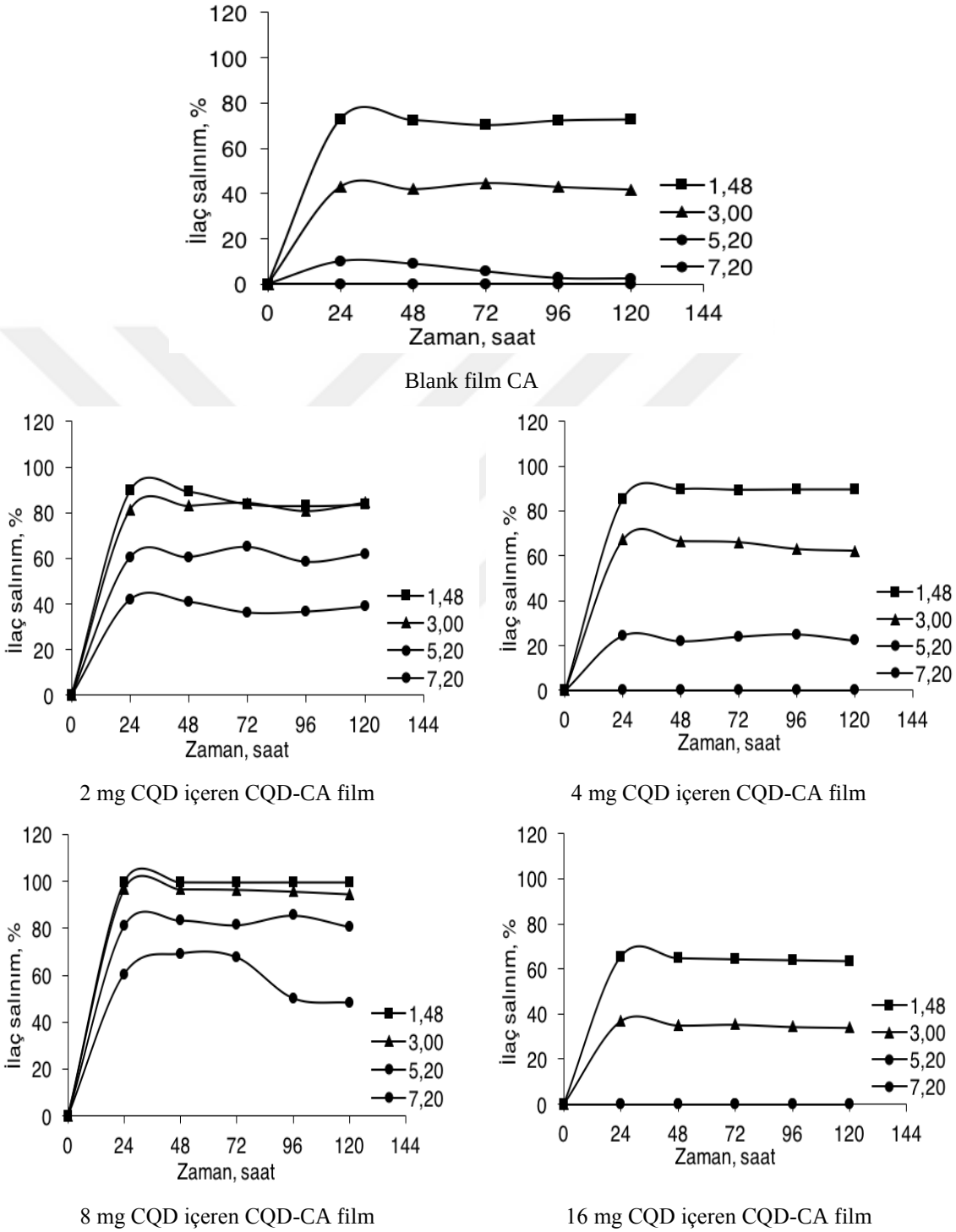
miktarı UV-Görünür Alan Spektrofotometresi ile belirlenerek, filme yüklenen ilaç miktarı tespit edilmiştir (Cho ve ark., 2011).



Şekil 4.20. CQD-CA filmlerin fotoğraf görüntüsü (solda) ve UV ışığı altındaki CQD-CA filmlerin (sağda) fotoğraf görüntüsü

Vankomisin antibiyotik ilaç yüklemesi yapılan CQD-CA filmleri oda sıcaklığında kurutulmuştur. Kurutulmuş filmlerin ilaç salma profillerini belirlemek için farklı pH ortamlarında (1.48, 3.00, 5.20 ve 7.20) 50 mL'lik çözeltiler filmlerin üzerine eklenmiş ve pH duyarlı davranışları salınım ilaç miktarları araştırılmıştır. UV-Görünür Alan Spektroskopik ölçümler için, salım ortamından periyodik olarak her 24 saatte bir 5 mL'lik alınan örneklerle 5 gün boyunca yapılmıştır (salım ortamının sabit hacmini korumak için her bir spektroskopik ölçümden sonra orijinal salım ortamına geri eklenmiştir). Vankomisin (VA)'nın CA ve CQD-CA filmlerden kümülatif ilaç

salınımının, her bir örnekleme için ~ 281nm dalga boyunda UV-Görünür Alan Spektrofotometresinde Absorpsiyonu ölçülerek tespit edilmiştir (Li ve ark., 2010a; Li ve ark., 2010b; Li ve ark., 2010d).



Blank film CA

2 mg CQD içeren CQD-CA film

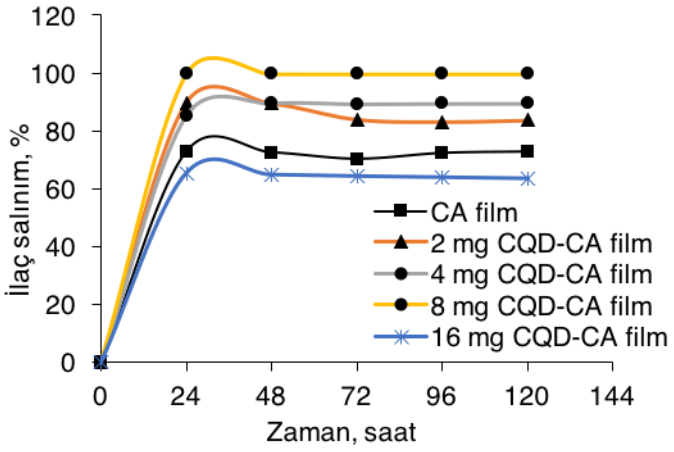
4 mg CQD içeren CQD-CA film

8 mg CQD içeren CQD-CA film

16 mg CQD içeren CQD-CA film

Şekil 4.21. Farklı miktarlarda CQD içeren CQD-CA filimlerin farklı pH'lardaki zamanla ilaç salınım grafikleri

Ca^{+2} çapraz bağlı aljinat (CA) filmleri ve *M. Sylvestris*'den sentezlenen CQD kaplı Ca-aljinat nano hibrid (CQD-CA) filmlerinin pH duyarlı ilaç iletim profilleri, kümülatif ilaç salınım açısından UV-görünür spektrofotometre kullanılarak incelenmiştir. Anti-bakteriyel vankomisin (VA) model ilaç sistemi olarak CQD-CA filmlerine yüklenmiştir. İlaç yükleme kapasitesi CA ve CQD-CA nano hibrid filmlerin yüzdesi, VA ilaç olark yüklendikten sonra çözeltide kalan miktarı ölçülerek ilave edilen VA ilaç miktarından çıkarılarak filmlere yüklenen ilaç miktarı hesaplanmıştır. İlaç yükleme kapasitelerini elde etmek için, sonuçların tekrarlanabilirliğini doğrulamak için her bir örnek film için aynı test üç kez gerçekleştirilmiştir. CA ve CA-CQD nano hibrid filmlerin ilaç yükleme kapasitesinin sırasıyla %72.08±0.12; %85.96±0.06; %88.61±0.17; %99.66±0.01; %64.28±0.36 olduğu tespit edilmiştir. CQD kaplı CA filminin daha yüksek ilaç yükleme verimliliği, CQD'lerin ve CA filminin sinerjik etkisi ile tanımlanabilir. Başka bir deyişle, bu gerçek, yüzeye bağlı -OH, $-NH_2$ ve -COOH grupları gibi sentezlenmiş CQD grupları arasında CA filminin gözenekli ağı ile birlikte daha güçlü bağlanma nedeniyle ortaya çıkar. Benzer bir gözlem türü daha önce Gogoi ve Chowdhury tarafından bildirilmiştir (Gogoi ve Chowdhury, 2014), *M. Sylvestris*'den sentezlenen CQDs'ın CA filminin ilaç alım kapasitesi üzerindeki pozitif etkisi olduğu belirlenmiştir. CA hidrojel filmi içindeki CQDs'ın dağılımı nedeniyle, CQD-CA nano hibrid filminin ilaç alım özelliğinde yüksek bir artış gözlenir. Şekil 4.21.'de CA filminin pH'a duyarlı ilaç dağıtımını göstermektedir. pH 1.48, 3.00, 5.20 ve 7.20 gibi farklı pH ortamlarında. VA ve CQD-CA ilaç aracı yoluyla VA'nın % kümülatif ilaç salımı, asidik pH'da, yani pH 1.48'de daha yüksektir. pH 1.48'deki filmlerin ilaç salım profillerinin karşılaştırmalı analizi, CA yüklü vankomisinin sadece %72.08'sinin 120 saat içinde salındığını gösterir; 8 mg CQD içeren CQD-CA nano hibrid filmi için yüklü vankomisinin %99.66'sı aynı sürede salınır (Şekil 4.22.). 8 mg CQD içeren VA yüklü CQD-CA filminin VA'nın kümülatif ilaç salım yüzdelerinin, diğer tüm pH ortamlarında da (pH 3.00, 5.20 ve 7.20) CA filmlerine kıyasla her zaman daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu, CA filminin yüzeyine CQD kaplamanın, CQD-CA nano hibrid filmden VA salınımını arttırdığını gösterir.



Şekil 4.22. Farklı miktarlarda CQD içeren CQD-CA filimlerin pH 1.48'de maksimum ilaç salınımı

CA filmlerin pH 1.48'deki pH duyarlı davranışı, Ca-aljinatın "yumurta kutusu" modelinde Ca^{2+} iyonları ile iyonik etkileşime giren iyonize COO^- gruplarının protonasyonundan ve CA filminin büzülmesinden kaynaklanabilir. Diğer yandan, Ca-aljinatın jelleşme yapısının bozulmasına neden olan Na^+ iyonları tarafından sürekli Ca^{2+} iyon değişimi vardır. Bu nedenle, iki aşırı pH ortamında; CA filmleri, antibiyotik ilaç vankomisinin (VA) en hızlı salınma oranını gösterir. Yüklenen ilacın VA özelliğine bakıldığında, VA'nın çözünürlüğü, düşük pH'da (1.48) yüksektir. Ancak ilaç moleküllerinin aktif bölgeleri (antibiyotik aktivitesinden sorumlu) bozulmuştur. Bu nedenle, VA yüklü CA ve CQD-CA filmlerin ilaç salım profilleri çok önemlidir. Hafif asidik (pH 5.2) ve bazik (pH 8.0) salınım maddelerinde, karboksilat iyon ($-COO^-$) grupları arasında kuvvetli bir itişme, -COOH ve $-COO^-$ grupları arasında oluşan hidrojen bağları üzerindeki yükü Ca^{+2} almaktadır. Dolayısıyla, yakındaki karboksilat gruplarının hafif asidik veya bazik ortamda daha az protonlamasına neden olabilir. İyonların varlığından dolayı jelleşme ağı içinde bir ozmotik basınç da üretilir. Jelleşme ağının gevşetilmesinden ve böylece yüklü ilaçların salım hızlarının yavaşlatılmasından sorumlu olduğu varsayılabilir (Russo ve ark., 2007; Sarkar ve ark., 2017).

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1 Sonuçlar

Bu çalışmada, karbonlaşma yolu ile C kaynağı olarak *Malva Sylvestris* kullanımıyla yüksek lüminasans özellikte CQDs hazırlamak için basit, yeşil ve uygun maliyetli mikrodalga yöntemi kullanılmıştır. Sentezlenen CQDs, uyarım, pH ve polariteye bağlı lüminasans ve floresans davranışına sahiptir. Ayrıca suda mükemmel dağılması ve biyouyumluluk göstermeleri üstünlük sağlamaktadır. Sentezlenen CQDs yeni bir biyo-sensör, floresan prob ve biyomedikal görüntüleme cihazları için umut verici bir materyal olarak hizmet edebilir. Biyouyumlu CQDs, basit çözelti döküm tekniği ile CA filminin yüzeyine etkili bir şekilde kaplanır. CQD-CA nano hibrid filmlerin Vankomisin ilaç yükleme ve bırakma etkinlikleri çalışılmış ve CA filmine kıyasla pH 1.5'ta daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. pH'sı 1.5'in altındaki düşük dozda uzun süreli ilaç uygulamasında mide için umut verici ilaç dağıtım aracı olarak kullanılabilir.

5.2 Öneriler

CQDs'ın neredeyse sitotoksik olmayan doğası nedeniyle, bunlar hücre takibi, flüoresans enerji transferi (FRET) ile protein analizi, biyomoleküllerin izolasyonu, biyo-görüntüleme ve gen teknolojisi olarak verimli bir şekilde kullanılabilir.

KAYNAKLAR

Abou-Okeil, A., Fahmy, H., El-Bisi, M. ve Ahmed-Farid, O., 2018, Hyaluronic acid/Na-alginate films as topical bioactive wound dressings, *European polymer journal*, 109, 101-109.

Agarwal, T., Narayana, S. G. H., Pal, K., Pramanik, K., Giri, S. ve Banerjee, I., 2015, Calcium alginate-carboxymethyl cellulose beads for colon-targeted drug delivery, *International Journal of Biological Macromolecules*, 75, 409-417.

Ahmed, E. M., Aggor, F. S., Awad, A. M. ve El-Aref, A. T., 2013, An innovative method for preparation of nanometal hydroxide superabsorbent hydrogel, *Carbohydrate Polymers*, 91 (2), 693-698.

Badwan, A., Abumalooh, A., Sallam, E., Abukalaf, A. ve Jawan, O., 1985, A sustained release drug delivery system using calcium alginate beads, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 11 (2-3), 239-256.

Baker, S. N. ve Baker, G. A., 2010a, Luminescent carbon nanodots: emergent nanolights, *Angew Chem Int Ed Engl*, 49 (38), 6726-6744.

Baker, S. N. ve Baker, G. A., 2010b, Luminescent carbon nanodots: emergent nanolights, *Angewandte Chemie International Edition*, 49 (38), 6726-6744.

Balakrishnan, B., Mohanty, M., Umashankar, P. ve Jayakrishnan, A., 2005, Evaluation of an in situ forming hydrogel wound dressing based on oxidized alginate and gelatin, *Biomaterials*, 26 (32), 6335-6342.

Barros, L., Carvalho, A. M. ve Ferreira, I. C., 2010, Leaves, flowers, immature fruits and leafy flowered stems of Malva sylvestris: a comparative study of the nutraceutical potential and composition, *Food and Chemical Toxicology*, 48 (6), 1466-1472.

Becker, T. A., Kipke, D. R. ve Brandon, T., 2001, Calcium alginate gel: a biocompatible and mechanically stable polymer for endovascular embolization, *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials and The Japanese Society for Biomaterials*, 54 (1), 76-86.

Bender, J., Bergmann, E. ve Weigel, H.-J., 2006, Responses of biomass production and reproductive development to ozone exposure differ between European wild plant species, *Water, Air, and Soil Pollution*, 176 (1-4), 253-267.

Bergmann, E., Bender, J. ve Weigel, H., 1995, Growth responses and foliar sensitivities of native herbaceous species to ozone exposures, *Water, Air, and Soil Pollution*, 85 (3), 1437-1442.

Bhattacharya, M., Malinen, M. M., Lauren, P., Lou, Y.-R., Kuisma, S. W., Kanninen, L., Lille, M., Corlu, A., GuGuen-Guillouzo, C. ve Ikkala, O., 2012, Nanofibrillar cellulose hydrogel promotes three-dimensional liver cell culture, *Journal of controlled release*, 164 (3), 291-298.

Bhattarai, N., Gunn, J. ve Zhang, M., 2010, Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery, *Advanced drug delivery reviews*, 62 (1), 83-99.

Bhunia, S. K., Saha, A., Maity, A. R., Ray, S. C. ve Jana, N. R., 2013, Carbon nanoparticle-based fluorescent bioimaging probes, *Scientific reports*, 3, 1473.

Billeter, M., Meier, B. ve Sticher, O., 1991, 8-Hydroxyflavonoid glucuronides from Malva sylvestris, *Phytochemistry*, 30 (3), 987-990.

Blunden, G., Patel, A. V., Armstrong, N. J. ve Gorham, J., 2001, Betaine distribution in the Malvaceae, *Phytochemistry*, 58 (3), 451-454.

Boojar, M. M. A. ve Goodarzi, F., 2007, The copper tolerance strategies and the role of antioxidative enzymes in three plant species grown on copper mine, *Chemosphere*, 67 (11), 2138-2147.

Bourlinos, A. B., Zbořil, R., Petr, J., Bakandritsos, A., Krysmann, M. ve Giannelis, E. P., 2012, Luminescent Surface Quaternized Carbon Dots, *Chemistry of Materials*, 24 (1), 6-8.

Bretzel, F., Pezzarossa, B., Benvenuti, S., Bravi, A. ve Malorgio, F., 2009, Soil influence on the performance of 26 native herbaceous plants suitable for sustainable Mediterranean landscaping, *Acta Oecologica*, 35 (5), 657-663.

Brouillard, R., 1983, The in vivo expression of anthocyanin colour in plants, *Phytochemistry*, 22 (6), 1311-1323.

Burkert, S., Schmidt, T., Gohs, U., Dorschner, H. ve Arndt, K.-F., 2007, Cross-linking of poly (N-vinyl pyrrolidone) films by electron beam irradiation, *Radiation Physics and Chemistry*, 76 (8-9), 1324-1328.

Campa, C., Holtan, S., Nilsen, N., Bjerkan, T. M., Stokke, B. T. ve SKJåK-BRæK, G., 2004, Biochemical analysis of the processive mechanism for epimerization of alginate by mannuronan C-5 epimerase AlgE4, *Biochemical Journal*, 381 (1), 155-164.

Cao, L., Wang, X., Meziani, M. J., Lu, F., Wang, H., Luo, P. G., Lin, Y., Harruff, B. A., Veca, L. M., Murray, D., Xie, S.-Y. ve Sun, Y.-P., 2007a, Carbon Dots for Multiphoton Bioimaging, *Journal of the American Chemical Society*, 129 (37), 11318-11319.

Cao, L., Wang, X., Meziani, M. J., Lu, F., Wang, H., Luo, P. G., Lin, Y., Harruff, B. A., Veca, L. M., Murray, D., Xie, S. Y. ve Sun, Y. P., 2007b, Carbon dots for multiphoton bioimaging, *J Am Chem Soc*, 129 (37), 11318-11319.

Carreck, N. ve Williams, I. H., 2002, Food for insect pollinators on farmland: insect visits to flowers of annual seed mixtures, *Journal of Insect Conservation*, 6 (1), 13-23.

Chandia, N. P., Matsuhiro, B., Ortiz, J. S. ve Mansilla, A., 2005, Carbohydrates from the sequential extraction of Lessonia vadosa (Phaeophyta), *Journal of the Chilean Chemical Society*, 50 (2), 501-504.

Chandra, A. ve Singh, N. J. C., 2017, Biocompatible fluorescent carbon dots for ratiometric intracellular pH sensing, 2 (20), 5723-5728.

Chen, B., Li, F., Li, S., Weng, W., Guo, H., Guo, T., Zhang, X., Chen, Y., Huang, T., Hong, X., You, S., Lin, Y., Zeng, K. ve Chen, S., 2013, Large scale synthesis of photoluminescent carbon nanodots and their application for bioimaging, *Nanoscale*, 5 (5), 1967-1971.

Cheng, C., Shi, Y., Li, M., Xing, M. ve Wu, Q., 2017, Carbon quantum dots from carbonized walnut shells: Structural evolution, fluorescence characteristics, and intracellular bioimaging, *Materials Science and Engineering: C*, 79, 473-480.

Cheng, Z., Al Zaki, A., Hui, J. Z., Muzykantov, V. R. ve Tsourkas, A., 2012, Multifunctional nanoparticles: cost versus benefit of adding targeting and imaging capabilities, *Science*, 338 (6109), 903-910.

Cho, H. H., Sung, J. Y., Kwon, K. C., Lim, J. S. ve Koo, S. H. J. K. J. o. C. M., 2011, Antimicrobial resistance and multilocus sequence typing of vancomycin-resistant Enterococcus faecium isolated from the Chungcheong area, 14 (2), 60-66.

Classen, B. ve Blaschek, W., 1998, High molecular weight acidic polysaccharides from Malva sylvestris and Alcea rosea, *Planta medica*, 64 (07), 640-644.

Classen, B., Amelunxen, F. ve Blaschek, W., 2000, Concentric bodies in a parasitic fungus of Malva sylvestris (Malvaceae) pollen, *Journal of Phytopathology*, 148 (5), 313-317.

Classen, B. ve Blaschek, W., 2002, An arabinogalactan-protein from cell culture of Malva sylvestris, *Planta medica*, 68 (03), 232-236.

Comba, L., Corbet, S. A., Hunt, L. ve Warren, B., 1999, Flowers, nectar and insect visits: evaluating British plant species for pollinator-friendly gardens, *Annals of Botany*, 83 (4), 369-383.

Conforti, F., Ioele, G., Statti, G., Marrelli, M., Ragno, G. ve Menichini, F., 2008a, Antiproliferative activity against human tumor cell lines and toxicity test on Mediterranean dietary plants, *Food and Chemical Toxicology*, 46 (10), 3325-3332.

Conforti, F., Sosa, S., Marrelli, M., Menichini, F., Statti, G. A., Uzunov, D., Tubaro, A., Menichini, F. ve Della Loggia, R., 2008b, In vivo anti-inflammatory and in vitro antioxidant activities of Mediterranean dietary plants, *Journal of Ethnopharmacology*, 116 (1), 144-151.

Cornara, L., La Rocca, A., Marsili, S. ve Mariotti, M., 2009, Traditional uses of plants in the Eastern Riviera (Liguria, Italy), *Journal of Ethnopharmacology*, 125 (1), 16-30.

Craig, W. A., 2003, Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of β-lactams, glycopeptides, and linezolid, *Infectious Disease Clinics*, 17 (3), 479-501.

Crini, G., 2005, Recent developments in polysaccharide-based materials used as adsorbents in wastewater treatment, *Progress in polymer science*, 30 (1), 38-70.

Cui, S. W. ve Wang, Q., 2005, 4 Functional Properties of Carbohydrates: Polysaccharide Gums, *Handbook of Food Science, Technology, and Engineering-4 Volume Set*.

Cutillo, F., D'Abrosca, B., DellaGreca, M., Fiorentino, A. ve Zarrelli, A., 2006, Terpenoids and phenol derivatives from Malva silvestris, *Phytochemistry*, 67 (5), 481-485.

da Silva, J. C. E. ve Gonçalves, H. M., 2011, Analytical and bioanalytical applications of carbon dots, *TrAC Trends in analytical chemistry*, 30 (8), 1327-1336.

Daniela, A., Pichichero, E., Canuti, L., Cicconi, R., Karou, D., D'Arcangelo, G. ve Canini, A., 2007, Identification of phenolic compounds from medicinal and melliferous plants and their cytotoxic activity in cancer cells, *Caryologia*, 60 (1-2), 90-95.

Das, R., Bandyopadhyay, R. ve Pramanik, P., 2018, Carbon quantum dots from natural resource: A review, *Materials today chemistry*, 8, 96-109.

Davis, T. A., Volesky, B. ve Mucci, A., 2003, A review of the biochemistry of heavy metal biosorption by brown algae, *Water Research*, 37 (18), 4311-4330.

De, B. ve Karak, N., 2013, A green and facile approach for the synthesis of water soluble fluorescent carbon dots from banana juice, *RSC Advances*, 3 (22), 8286-8290.

Deng, J., Lu, Q., Mi, N., Li, H., Liu, M., Xu, M., Tan, L., Xie, Q., Zhang, Y. ve Yao, S., 2014, Electrochemical synthesis of carbon nanodots directly from alcohols, *Chemistry*, 20 (17), 4993-4999.

Deng, Y., Zhao, D., Chen, X., Wang, F., Song, H. ve Shen, D., 2013, Long lifetime pure organic phosphorescence based on water soluble carbon dots, *Chemical Communications*, 49 (51), 5751-5753.

Dohrmann, A. B. ve Tebbe, C. C., 2006, Genetic profiling of bacterial communities from the rhizospheres of ozone damaged Malva sylvestris (Malvaceae), *European journal of soil biology*, 42 (4), 191-199.

Dong, Y., Pang, H., Yang, H. B., Guo, C., Shao, J., Chi, Y., Li, C. M. ve Yu, T., 2013, Carbon- based dots co- doped with nitrogen and sulfur for high quantum yield and excitation- independent emission, *Angewandte Chemie International Edition*, 52 (30), 7800-7804.

Dou, X., Lin, Z., Chen, H., Zheng, Y., Lu, C. ve Lin, J.-M., 2013, Production of superoxide anion radicals as evidence for carbon nanodots acting as electron donors by the chemiluminescence method, *Chemical Communications*, 49 (52), 5871-5873.

Draget, K., Smidsrød, O. ve Skjåk-Broek, G., 2005, Polysaccharides and Polyamides in The Food Industry: Properties, Production, and Patents, *Hoboken: Wiley*, 1-30.

Draget, K. I., 2009, Alginates, In: Handbook of hydrocolloids, Eds: Elsevier, p. 807-828.

Emets, T., Steblyuk, M., Klyuev, N. ve Petrenko, V., 1994, Some components of the seed oil ofMalva sylvestris, *Chemistry of Natural Compounds*, 30 (3), 292-294.

Ercan, H. ve ELEKCİOĞLU, İ. H., 2009, Determination of root-knot nematodes species (Meloidogyne spp.) on weeds in Adana and Mersin province, *Türkiye Entomoloji Dergisi*, 33 (3), 179-192.

Falkeborg, M., Cheong, L.-Z., Gianfico, C., Sztukiel, K. M., Kristensen, K., Glasius, M., Xu, X. ve Guo, Z., 2014, Alginate oligosaccharides: enzymatic preparation and antioxidant property evaluation, *Food Chemistry*, 164, 185-194.

Fan, R.-J., Sun, Q., Zhang, L., Zhang, Y. ve Lu, A.-H., 2014, Photoluminescent carbon dots directly derived from polyethylene glycol and their application for cellular imaging, *Carbon*, 71, 87-93.

Fang, Y., Guo, S., Li, D., Zhu, C., Ren, W., Dong, S. ve Wang, E., 2012, Easy synthesis and imaging applications of cross-linked green fluorescent hollow carbon nanoparticles, *ACS nano*, 6 (1), 400-409.

Farina, A., Doldo, A., Cotichini, V., Rajevic, M., Quaglia, M., Mulinacci, N. ve Vincieri, F., 1995, HPTLC and reflectance mode densitometry of anthocyanins in Malva silvestris L.: a comparison with gradient-elution reversed-phase HPLC, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 14 (1-2), 203-211.

Franova, S., Nosalova, G. ve Mokry, J., 2006, Phytotherapy of cough, *Advances in phytomedicine*, 2, 111-131.

Franz, G., 1966, Die Schleimpolysaccharide von Althaea officinalis und Malva silvestris, *Planta medica*, 14 (01), 90-110.

Ganai, B., Masood, A., Zargar, M. ve Syed, M., 1970, Kinetics of sulfite oxidase purified from Malva sylvestris, *I Control Pollution*, 22 (1).

Ganai, B., Masood, A. ve Baig, M., 1997, Isolation, purification and partial characterization of sulphite oxidase from Malva sylvestris, *Phytochemistry*, 45 (5), 879-880.

Gao, H., Sun, Y., Zhou, J., Xu, R. ve Duan, H., 2013, Mussel-inspired synthesis of polydopamine-functionalized graphene hydrogel as reusable adsorbents for water purification, *ACS applied materials & interfaces*, 5 (2), 425-432.

Gasparetto, J. C., Martins, C. A. F., Hayashi, S. S., Otuky, M. F. ve Pontarolo, R., 2012, Ethnobotanical and scientific aspects of Malva sylvestris L.: a millennial herbal medicine, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 64 (2), 172-189.

Ghosal, K., Ghosh, D. ve Das, S. K., 2018, Preparation and evaluation of naringin-loaded polycaprolactone microspheres based oral suspension using Box-Behnken design, *Journal of Molecular Liquids*, 256, 49-57.

Glicksman, M., 1963, Utilization of natural polysaccharide gums in the food industry, In: Advances in food research, Eds: Elsevier, p. 109-200.

Godefroid, S., Monbaliu, D. ve Koedam, N., 2007, The role of soil and microclimatic variables in the distribution patterns of urban wasteland flora in Brussels, Belgium, *Landscape and Urban Planning*, 80 (1-2), 45-55.

Gogoi, N. ve Chowdhury, D. J. J. o. M. C. B., 2014, Novel carbon dot coated alginate beads with superior stability, swelling and pH responsive drug delivery, 2 (26), 4089-4099.

Gokus, T., Nair, R., Bonetti, A., Bohmler, M., Lombardo, A., Novoselov, K., Geim, A., Ferrari, A. C. ve Hartschuh, A., 2009, Making graphene luminescent by oxygen plasma treatment, *ACS nano*, 3 (12), 3963-3968.

Graziani, A., Lawson, L., Gibson, G., Steinberg, M. ve MacGregor, R., 1988, Vancomycin concentrations in infected and noninfected human bone, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 32 (9), 1320-1322.

Gu, H., Ho, P.-L., Tsang, K. W. T., Wang, L. ve Xu, B., 2003, Using Biofunctional Magnetic Nanoparticles to Capture Vancomycin-Resistant Enterococci and Other Gram-Positive Bacteria at Ultralow Concentration, *Journal of the American Chemical Society*, 125 (51), 15702-15703.

Guarrera, P. M., 2003, Food medicine and minor nourishment in the folk traditions of Central Italy (Marche, Abruzzo and Latium), *Fitoterapia*, 74 (6), 515-544.

Guil, J., Torija, M. E., Gimenez, J. ve Rodriguez, I., 1996, Identification of fatty acids in edible wild plants by gas chromatography, *Journal of Chromatography A*, 719 (1), 229-235.

Guo, X., Wang, C.-F., Yu, Z.-Y., Chen, L. ve Chen, S., 2012, Facile access to versatile fluorescent carbon dots toward light-emitting diodes, *Chemical Communications*, 48 (21), 2692-2694.

Hanlidou, E., Karousou, R., Kleftoyanni, V. ve Kokkini, S., 2004, The herbal market of Thessaloniki (N Greece) and its relation to the ethnobotanical tradition, *Journal of Ethnopharmacology*, 91 (2-3), 281-299.

Hawley, H. B. ve Gump, D. W., 1973, Vancomycin therapy of bacterial meningitis, *American Journal of Diseases of Children*, 126 (2), 261-264.

Hiçsönmez, Ü., Ereeş, F., Özdemir, C., Özdemir, A. ve Cam, S., 2009, Determination of major and minor elements in the Malva sylvestris L. from Turkey using ICP-OES techniques, *Biological trace element research*, 128 (3), 248-257.

Hola, K., Bourlinos, A. B., Kozak, O., Berka, K., Siskova, K. M., Havrdova, M., Tucek, J., Safarova, K., Otyepka, M. ve Giannelis, E. P., 2014, Photoluminescence effects of graphitic core size and surface functional groups in carbon dots: COO− induced red-shift emission, *Carbon*, 70, 279-286.

Hollander, A. P. ve Hatton, P. V., 2004, Biopolymer methods in tissue engineering, Springer, p.

Hu, S.-L., Niu, K.-Y., Sun, J., Yang, J., Zhao, N.-Q. ve Du, X.-W., 2009, One-step synthesis of fluorescent carbon nanoparticles by laser irradiation, *Journal of Materials Chemistry*, 19 (4), 484-488.

Hu, Y., Xu, J. ve Hu, Q., 2003, Evaluation of antioxidant potential of Aloe vera (Aloe barbadensis Miller) extracts, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51 (26), 7788-7791.

Hu, Y., Yang, J., Tian, J., Jia, L. ve Yu, J.-S., 2014, Waste frying oil as a precursor for one-step synthesis of sulfur-doped carbon dots with pH-sensitive photoluminescence, *Carbon*, 77, 775-782.

Huang, H., Lv, J.-J., Zhou, D.-L., Bao, N., Xu, Y., Wang, A.-J. ve Feng, J.-J., 2013, One-pot green synthesis of nitrogen-doped carbon nanoparticles as fluorescent probes for mercury ions, *RSC Advances*, 3 (44), 21691-21696.

Huang, J. J., Zhong, Z. F., Rong, M. Z., Zhou, X., Chen, X. D. ve Zhang, M. Q., 2014, An easy approach of preparing strongly luminescent carbon dots and their polymer based composites for enhancing solar cell efficiency, *Carbon*, 70, 190-198.

Idolo, M., Motti, R. ve Mazzoleni, S., 2010, Ethnobotanical and phytomedicinal knowledge in a long-history protected area, the Abruzzo, Lazio and Molise National Park (Italian Apennines), *Journal of Ethnopharmacology*, 127 (2), 379-395.

Ishtiaq, M., Hanif, W., Khan, M., Ashraf, M. ve Butt, A. M., 2007, An ethnomedicinal survey and documentation of important medicinal folklore food phytonims of flora of Samahni valley,(Azad Kashmir) Pakistan, *Pakistan journal of biological sciences: PJBS*, 10 (13), 2241-2256.

Jana, S., Sharma, R., Maiti, S. ve Sen, K. K., 2016, Interpenetrating hydrogels of O-carboxymethyl Tamarind gum and alginate for monitoring delivery of acyclovir, *International Journal of Biological Macromolecules*, 92, 1034-1039.

Jansen, C., Schuphan, I. ve Schmidt, B., 2000, Glufosinate metabolism in excised shoots and leaves of twenty plant species, *Weed Science*, 48 (3), 319-326.

Jia, X., Li, J. ve Wang, E., 2012, One-pot green synthesis of optically pH-sensitive carbon dots with upconversion luminescence, *Nanoscale*, 4 (18), 5572-5575.

Jiang, C., Wu, H., Song, X., Ma, X., Wang, J. ve Tan, M., 2014, Presence of photoluminescent carbon dots in Nescafe® original instant coffee: applications to bioimaging, *Talanta*, 127, 68-74.

Jordan, D. ve Inniss, W., 1959, Selective inhibition of ribonucleic acid synthesis in Staphylococcus aureus by vancomycin, *Nature*, 184 (4702), 1894.

Jordan, D. ve Mallory, H., 1964, Site Of Action Of Vancomycin On Staphylococcus Aureus, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 10, 489-494.

Kang, Z., Liu, Y., Tsang, C. H. A., Ma, D. D. D., Fan, X., Wong, N. B. ve Lee, S. T., 2009, Water- soluble silicon quantum dots with wavelength- tunable photoluminescence, *Advanced Materials*, 21 (6), 661-664.

Karakurt, S. ve Adali, O. J. A.-C. A. i. M. C., 2016, Tannic acid inhibits proliferation, migration, invasion of prostate cancer and modulates drug metabolizing and antioxidant enzymes, 16 (6), 781-789.

Karawya, M., Balbaa, S. ve Afifi, M., 1971, Investigation of the carbohydrate contents of certain mucilaginous plants, *Planta medica*, 20 (03), 14-23.

Katapodis, P., Kavarnou, A., Kintzios, S., Pistola, E., Kekos, D., Macris, B. ve Christakopoulos, P., 2002, Production of acidic xylo-oligosaccharides by a family 10 endoxylanase from Thermoascus aurantiacus and use as plant growth regulators, *Biotechnology letters*, 24 (17), 1413-1416.

Khademhosseini, A. ve Langer, R., 2007, Microengineered hydrogels for tissue engineering, *Biomaterials*, 28 (34), 5087-5092.

Kim, J. H. ve Randall Lee, T., 2006, Discrete thermally responsive hydrogel- coated gold nanoparticles for use as drug- delivery vehicles, *Drug development research*, 67 (1), 61-69.

Kirchner, C., Liedl, T., Kudera, S., Pellegrino, T., Muñoz Javier, A., Gaub, H. E., Stölzle, S., Fertig, N. ve Parak, W. J., 2005, Cytotoxicity of colloidal CdSe and CdSe/ZnS nanoparticles, *Nano letters*, 5 (2), 331-338.

Koo, W. H., Boo, S., Jeong, S. M., Nishimura, S., Araoka, F., Ishikawa, K., Toyooka, T. ve Takezoe, H. J. O. E., 2011, Controlling bucking structure by UV/ozone treatment for light extraction from organic light emitting diodes, 12 (7), 1177-1183.

Kuo, C. K. ve Ma, P. X., 2008, Maintaining dimensions and mechanical properties of ionically crosslinked alginate hydrogel scaffolds in vitro, *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 84 (4), 899-907.

Lai, C.-W., Hsiao, Y.-H., Peng, Y.-K. ve Chou, P.-T., 2012, Facile synthesis of highly emissive carbon dots from pyrolysis of glycerol; gram scale production of carbon dots/mSiO 2 for cell imaging and drug release, *Journal of Materials Chemistry*, 22 (29), 14403-14409.

Langebartels, C., Wohlgemuth, H., Kschieschan, S., Grün, S. ve Sandermann, H., 2002, Oxidative burst and cell death in ozone-exposed plants, *Plant Physiology and Biochemistry*, 40 (6-8), 567-575.

Lavina, A., Aramburu, J. ve Moriones, E., 1996, Occurrence of tomato spotted wilt and cucumber mosaic viruses in field- grown tomato crops and associated weeds in northeastern Spain, *Plant Pathology*, 45 (5), 837-842.

Leal, D., Matsuhiro, B., Rossi, M. ve Caruso, F., 2008, FT-IR spectra of alginic acid block fractions in three species of brown seaweeds, *Carbohydrate Research*, 343 (2), 308-316.

Lee, B.-B., Bhandari, B. R. ve Howes, T., 2018, Gelation of an alginate film via spraying of calcium chloride droplets, *Chemical Engineering Science*, 183, 1-12.

Lee, K. Y. ve Mooney, D. J., 2012, Alginate: properties and biomedical applications, *Progress in Polymer Science*, 37 (1), 106-126.

Lee, S. H., Lee, J. E., Baek, W. Y. ve Lim, J. O., 2004, Regional delivery of vancomycin using pluronic F-127 to inhibit methicillin resistant Staphylococcus aureus (MRSA) growth in chronic otitis media in vitro and in vivo, *Journal of controlled release*, 96 (1), 1-7.

Leporatti, M. ve Corradi, L., 2001, Ethnopharmacobotanical remarks on the province of Chieti town (Abruzzo, Central Italy), *Journal of Ethnopharmacology*, 74 (1), 17-40.

Lewis, J. G., Stanley, N. F. ve Guist, G. G., 1988, Commercial production and applications of algal hydrocolloids, *Algae and human affairs/edited by Carole A. Lembi, J. Robert Waaland; sponsored by the Phycological Society of America, Inc*.

Li, H., He, X., Kang, Z., Huang, H., Liu, Y., Liu, J., Lian, S., Tsang, C. H., Yang, X. ve Lee, S. T., 2010a, Water-soluble fluorescent carbon quantum dots and photocatalyst design, *Angew Chem Int Ed Engl*, 49 (26), 4430-4434.

Li, H., He, X., Kang, Z., Huang, H., Liu, Y., Liu, J., Lian, S., Tsang, C. H. A., Yang, X. ve Lee, S. T. J. A. C. I. E., 2010b, Water- soluble fluorescent carbon quantum dots and photocatalyst design, 49 (26), 4430-4434.

Li, H., Zhai, J. ve Sun, X., 2011a, Sensitive and selective detection of silver(I) ion in aqueous solution using carbon nanoparticles as a cheap, effective fluorescent sensing platform, *Langmuir*, 27 (8), 4305-4308.

Li, H., Zhai, J., Tian, J., Luo, Y. ve Sun, X., 2011b, Carbon nanoparticle for highly sensitive and selective fluorescent detection of mercury(II) ion in aqueous solution, *Biosens Bioelectron*, 26 (12), 4656-4660.

Li, X., Wang, H., Shimizu, Y., Pyatenko, A., Kawaguchi, K. ve Koshizaki, N., 2010c, Preparation of carbon quantum dots with tunable photoluminescence by rapid laser passivation in ordinary organic solvents, *Chemical Communications*, 47 (3), 932-934.

Li, X., Wang, H., Shimizu, Y., Pyatenko, A., Kawaguchi, K. ve Koshizaki, N. J. C. C., 2010d, Preparation of carbon quantum dots with tunable photoluminescence by rapid laser passivation in ordinary organic solvents, 47 (3), 932-934.

Li, X., Zhang, S., Kulinich, S. A., Liu, Y. ve Zeng, H., 2014, Engineering surface states of carbon dots to achieve controllable luminescence for solid-luminescent composites and sensitive Be 2+ detection, *Scientific reports*, 4, 4976.

Li, Y., Hu, Y., Zhao, Y., Shi, G., Deng, L., Hou, Y. ve Qu, L., 2011c, An electrochemical avenue to green- luminescent graphene quantum dots as potential electron- acceptors for photovoltaics, *Advanced Materials*, 23 (6), 776-780.

Li, Y., Huang, G., Zhang, X., Li, B., Chen, Y., Lu, T., Lu, T. J. ve Xu, F., 2013, Magnetic hydrogels and their potential biomedical applications, *Advanced Functional Materials*, 23 (6), 660-672.

Liang, Q., Ma, W., Shi, Y., Li, Z. ve Yang, X., 2013, Easy synthesis of highly fluorescent carbon quantum dots from gelatin and their luminescent properties and applications, *Carbon*, 60, 421-428.

Lietman, P. S., Schaad, U. B., McCracken Jr, G. H. ve Nelson, J. D., 1980, Clinical pharmacology and efficacy of vancomycin in pediatric patients, *The Journal of pediatrics*, 96 (1), 119-126.

Lim, S. Y., Shen, W. ve Gao, Z., 2015, Carbon quantum dots and their applications, *Chemical Society Reviews*, 44 (1), 362-381.

Lin, Z., Xue, W., Chen, H. ve Lin, J. M., 2011, Peroxynitrous-acid-induced chemiluminescence of fluorescent carbon dots for nitrite sensing, *Anal Chem*, 83 (21), 8245-8251.

Lin, Z., Xue, W., Chen, H. ve Lin, J.-M., 2012, Classical oxidant induced chemiluminescence of fluorescent carbon dots, *Chemical Communications*, 48 (7), 1051-1053.

Liu, C., Zhang, P., Zhai, X., Tian, F., Li, W., Yang, J., Liu, Y., Wang, H., Wang, W. ve Liu, W., 2012a, Nano-carrier for gene delivery and bioimaging based on carbon dots with PEI-passivation enhanced fluorescence, *Biomaterials*, 33 (13), 3604-3613.

Liu, H., Ye, T. ve Mao, C., 2007, Fluorescent carbon nanoparticles derived from candle soot, *Angewandte Chemie International Edition*, 46 (34), 6473-6475.

Liu, J., Li, J., Jiang, Y., Yang, S., Tan, W. ve Yang, R., 2011, Combination of π–π stacking and electrostatic repulsion between carboxylic carbon nanoparticles and fluorescent oligonucleotides for rapid and sensitive detection of thrombin, *Chemical Communications*, 47 (40), 11321-11323.

Liu, S., Tian, J., Wang, L., Luo, Y. ve Sun, X., 2012b, A general strategy for the production of photoluminescent carbon nitride dots from organic amines and their application as novel peroxidase-like catalysts for colorimetric detection of H 2 O 2 and glucose, *RSC Advances*, 2 (2), 411-413.

Liu, S., Tian, J., Wang, L., Zhang, Y., Qin, X., Luo, Y., Asiri, A. M., Al-Youbi, A. O. ve Sun, X., 2012c, Hydrothermal treatment of grass: a low-cost, green route to

nitrogen-doped, carbon-rich, photoluminescent polymer nanodots as an effective fluorescent sensing platform for label-free detection of Cu(II) ions, *Adv Mater*, 24 (15), 2037-2041.

Liu, S., Tian, J., Wang, L., Zhang, Y., Qin, X., Luo, Y., Asiri, A. M., Al- Youbi, A. O. ve Sun, X., 2012d, Hydrothermal treatment of grass: a low- cost, green route to nitrogen- doped, carbon- rich, photoluminescent polymer nanodots as an effective fluorescent sensing platform for label- free detection of Cu (II) ions, *Advanced Materials*, 24 (15), 2037-2041.

Liu, Y., Xiao, N., Gong, N., Wang, H., Shi, X., Gu, W. ve Ye, L., 2014a, One-step microwave-assisted polyol synthesis of green luminescent carbon dots as optical nanoprobes, *Carbon*, 68, 258-264.

Liu, Y., Zhao, Y. ve Zhang, Y., 2014b, One-step green synthesized fluorescent carbon nanodots from bamboo leaves for copper (II) ion detection, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 196, 647-652.

Lundstrom, T. S. ve Sobel, J. D., 2004, Antibiotics for gram-positive bacterial infections: vancomycin, quinupristin-dalfopristin, linezolid, and daptomycin, *Infectious disease clinics of North America*, 18 (3), 651-668, x.

Ma, Z., Ming, H., Huang, H., Liu, Y. ve Kang, Z., 2012, One-step ultrasonic synthesis of fluorescent N-doped carbon dots from glucose and their visible-light sensitive photocatalytic ability, *New Journal of Chemistry*, 36 (4), 861-864.

Madejón, E., De Mora, A. P., Felipe, E., Burgos, P. ve Cabrera, F., 2006, Soil amendments reduce trace element solubility in a contaminated soil and allow regrowth of natural vegetation, *Environmental Pollution*, 139 (1), 40-52.

Mao, X. J., Zheng, H. Z., Long, Y. J., Du, J., Hao, J. Y., Wang, L. L. ve Zhou, D. B., 2010, Study on the fluorescence characteristics of carbon dots, *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 75 (2), 553-557.

Matzke, G., Zhanel, G. ve Guay, D., 1986, Clinical pharmacokinetics of vancomycin, *Clinical pharmacokinetics*, 11 (4), 257-282.

Mewada, A., Pandey, S., Shinde, S., Mishra, N., Oza, G., Thakur, M., Sharon, M. ve Sharon, M., 2013, Green synthesis of biocompatible carbon dots using aqueous extract of Trapa bispinosa peel, *Materials Science and Engineering: C*, 33 (5), 2914-2917.

Mirtchev, P., Henderson, E. J., Soheilnia, N., Yip, C. M. ve Ozin, G. A., 2012, Solution phase synthesis of carbon quantum dots as sensitizers for nanocrystalline TiO2 solar cells, *Journal of Materials Chemistry*, 22 (4), 1265-1269.

Mukarram, M., Ahmad, I. ve Ahmad, M., 1984, HBr- Reactive acids ofMalva sylvestris seed oil, *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 61 (6), 1060-1060.

Nawar, M., el-Dein, A., el-Sherbeiny, A., El-Ansari, M. A. ve El-Sissi, H. I., 1977, Two new sulphated flavonol glucosides from leaves of Malva sylvestris, *Phytochemistry*.

Nawwar, M. A. ve Buddrus, J., 1981, A gossypetin glucuronide sulphate from the leaves of Malva sylvestris, *Phytochemistry*, 20 (10), 2446-2448.

Nelly, A., Annick, D.-D. ve Frederic, D., 2008, Plants used as remedies antirheumatic and antineuralgic in the traditional medicine of Lebanon, *Journal of Ethnopharmacology*, 120 (3), 315-334.

Nie, H., Li, M., Li, Q., Liang, S., Tan, Y., Sheng, L., Shi, W. ve Zhang, S. X.-A., 2014, Carbon dots with continuously tunable full-color emission and their application in ratiometric pH sensing, *Chemistry of Materials*, 26 (10), 3104-3112.

Nyvall, P., Corre, E., Boisset, C., Barbeyron, T., Rousvoal, S., Scornet, D., Kloareg, B. ve Boyen, C., 2003, Characterization of mannuronan C-5-epimerase genes from the brown alga Laminaria digitata, *Plant physiology*, 133 (2), 726-735.

Pappu, H., Jones, R. ve Jain, R., 2009, Global status of tospovirus epidemics in diverse cropping systems: successes achieved and challenges ahead, *Virus research*, 141 (2), 219-236.

Passalacqua, N., Guarrera, P. ve De Fine, G., 2007, Contribution to the knowledge of the folk plant medicine in Calabria region (Southern Italy), *Fitoterapia*, 78 (1), 52-68.

Pawar, S. N. ve Edgar, K. J., 2012, Alginate derivatization: a review of chemistry, properties and applications, *Biomaterials*, 33 (11), 3279-3305.

Peng, J., Gao, W., Gupta, B. K., Liu, Z., Romero-Aburto, R., Ge, L., Song, L., Alemany, L. B., Zhan, X. ve Gao, G., 2012, Graphene quantum dots derived from carbon fibers, *Nano letters*, 12 (2), 844-849.

Peng, Z., Han, X., Li, S., Al-Youbi, A. O., Bashammakh, A. S., El-Shahawi, M. S. ve Leblanc, R. M., 2017, Carbon dots: biomacromolecule interaction, bioimaging and nanomedicine, *Coordination Chemistry Reviews*, 343, 256-277.

Pereira, R., Tojeira, A., Vaz, D. C., Mendes, A. ve Bártolo, P., 2011, Preparation and characterization of films based on alginate and aloe vera, *International Journal of Polymer Analysis and Characterization*, 16 (7), 449-464.

Pfeiffer, R. R., 1981, Structural features of vancomycin, *Reviews of infectious diseases*, 3 (Supplement), S205-S209.

Pieroni, A., Quave, C. L., Villanelli, M. L., Mangino, P., Sabbatini, G., Santini, L., Boccetti, T., Profili, M., Ciccioli, T. ve Rampa, L. G., 2004, Ethnopharmacognostic survey on the natural ingredients used in folk cosmetics, cosmeceuticals and remedies for healing skin diseases in the inland Marches, Central-Eastern Italy, *Journal of Ethnopharmacology*, 91 (2-3), 331-344.

Pinto, J. M. A., Souza, E. A. ve Oliveira, D. F., 2010, Use of plant extracts in the control of common bean anthracnose, *Crop Protection*, 29 (8), 838-842.

Pollio, A., De Natale, A., Appetiti, E., Aliotta, G. ve Touwaide, A., 2008, Continuity and change in the Mediterranean medical tradition: Ruta spp.(rutaceae) in Hippocratic medicine and present practices, *Journal of Ethnopharmacology*, 116 (3), 469-482.

Prabaharan, M. ve Mano, J. F., 2006, Stimuli- responsive hydrogels based on polysaccharides incorporated with thermo- responsive polymers as novel biomaterials, *Macromolecular Bioscience*, 6 (12), 991-1008.

Prabhu, S. ve Poulose, E. K., 2012, Silver nanoparticles: mechanism of antimicrobial action, synthesis, medical applications, and toxicity effects, *International nano letters*, 2 (1), 32.

Qasem, J., 1992, Nutrient accumulation by weeds and their associated vegetable crops, *Journal of Horticultural Science*, 67 (2), 189-195.

Qasem, J., 1996, Chemical weed control in garlic (Allium sativum L.) in Jordan, *Crop Protection*, 15 (1), 21-26.

Qin, X., Lu, W., Asiri, A. M., Al-Youbi, A. O. ve Sun, X., 2013, Green, low-cost synthesis of photoluminescent carbon dots by hydrothermal treatment of willow bark and their application as an effective photocatalyst for fabricating Au nanoparticles–reduced graphene oxide nanocomposites for glucose detection, *Catalysis Science & Technology*, 3 (4), 1027-1035.

Qu, K., Wang, J., Ren, J. ve Qu, X., 2013a, Carbon dots prepared by hydrothermal treatment of dopamine as an effective fluorescent sensing platform for the

label- free detection of iron (III) ions and dopamine, *Chemistry–A European Journal*, 19 (22), 7243-7249.

Qu, S., Chen, H., Zheng, X., Cao, J. ve Liu, X., 2013b, Ratiometric fluorescent nanosensor based on water soluble carbon nanodots with multiple sensing capacities, *Nanoscale*, 5 (12), 5514-5518.

Quave, C. L., Pieroni, A. ve Bennett, B. C., 2008, Dermatological remedies in the traditional pharmacopoeia of Vulture-Alto Bradano, inland southern Italy, *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 4 (1), 5.

Rioux, L.-E., Turgeon, S. L. ve Beaulieu, M., 2007, Characterization of polysaccharides extracted from brown seaweeds, *Carbohydrate Polymers*, 69 (3), 530-537.

Robyt, J. F., 2012, Essentials of carbohydrate chemistry, Springer Science & Business Media, p.

Russo, R., Malinconico, M. ve Santagata, G., 2007, Effect of cross-linking with calcium ions on the physical properties of alginate films, *Biomacromolecules*, 8 (10), 3193-3197.

Sabra, W. ve Deckwer, W.-D., 2005, Alginate-A polysaccharide of industrial interest and diverse biological functions, *Polysaccharides—structural diversity and functional versatility, 2nd edn. Marcel Dekker, New York*, 515-533.

Sahu, S., Behera, B., Maiti, T. K. ve Mohapatra, S., 2012, Simple one-step synthesis of highly luminescent carbon dots from orange juice: application as excellent bio-imaging agents, *Chemical Communications*, 48 (70), 8835-8837.

Sargin, I., Yanalak, G., Arslan, G. ve Patir, I. H., 2019, Green synthesized carbon quantum dots as TiO2 sensitizers for photocatalytic hydrogen evolution, *international journal of hydrogen energy*, 44 (39), 21781-21789.

Sarkar, N., Sahoo, G., Das, R., Prusty, G. ve Swain, S. K., 2017, Carbon quantum dot tailored calcium alginate hydrogel for pH responsive controlled delivery of vancomycin, *European journal of pharmaceutical sciences*, 109, 359-371.

Satar, S., Kersting, U. ve Uygun, N., 1999, Development and fecundity of Aphis gossypii Glover (Homoptera: Aphididae) on three Malvaceae hosts, *Turkish Journal of Agriculture and Forestry*, 23 (6), 637-644.

Scherrer, A. M., Motti, R. ve Weckerle, C. S., 2005, Traditional plant use in the areas of monte vesole and ascea, cilento national park (Campania, Southern Italy), *Journal of Ethnopharmacology*, 97 (1), 129-143.

Schulz, H. ve Baranska, M., 2007, Identification and quantification of valuable plant substances by IR and Raman spectroscopy, *Vibrational Spectroscopy*, 43 (1), 13-25.

Sevilla, M. ve Fuertes, A. B., 2009, Chemical and structural properties of carbonaceous products obtained by hydrothermal carbonization of saccharides, *Chemistry–A European Journal*, 15 (16), 4195-4203.

Shen, L., Zhang, L., Chen, M., Chen, X. ve Wang, J., 2013, The production of pH-sensitive photoluminescent carbon nanoparticles by the carbonization of polyethylenimine and their use for bioimaging, *Carbon*, 55, 343-349.

Shi, W., Wang, Q., Long, Y., Cheng, Z., Chen, S., Zheng, H. ve Huang, Y., 2011, Carbon nanodots as peroxidase mimetics and their applications to glucose detection, *Chemical Communications*, 47 (23), 6695-6697.

Shi, W., Li, X. ve Ma, H., 2012, A tunable ratiometric pH sensor based on carbon nanodots for the quantitative measurement of the intracellular pH of whole cells, *Angew Chem Int Ed Engl*, 51 (26), 6432-6435.

Sikorska, M. ve Matławska, I., 2004, 8-Hydroxyflavonoid glucuronides of Malope trifida, *Acta Physiologiae Plantarum*, 26 (3), 291-297.

Skj, G., Grasdalen, H. ve Larsen, B., 1986, Monomer sequence and acetylation pattern in some bacterial alginates, *Carbohydrate Research*, 154 (1), 239-250.

Song, Y., Zhu, C., Song, J., Li, H., Du, D. ve Lin, Y., 2017, Drug-derived bright and color-tunable N-doped carbon dots for cell imaging and sensitive detection of Fe3+ in living cells, *ACS applied materials & interfaces*, 9 (8), 7399-7405.

Srivastava, S. ve Gajbhiye, N. S., 2011, Carbogenic nanodots: photoluminescence and room-temperature ferromagnetism, *Chemphyschem*, 12 (14), 2624-2632.

Sun, D., Ban, R., Zhang, P.-H., Wu, G.-H., Zhang, J.-R. ve Zhu, J.-J., 2013, Hair fiber as a precursor for synthesizing of sulfur-and nitrogen-co-doped carbon dots with tunable luminescence properties, *Carbon*, 64, 424-434.

Sun, J. ve Tan, H., 2013, Alginate-based biomaterials for regenerative medicine applications, *Materials*, 6 (4), 1285-1309.

Sun, Y.-P., Zhou, B., Lin, Y., Wang, W., Fernando, K. S., Pathak, P., Meziani, M. J., Harruff, B. A., Wang, X. ve Wang, H., 2006a, Quantum-sized carbon dots for bright and colorful photoluminescence, *Journal of the American Chemical Society*, 128 (24), 7756-7757.

Sun, Y. P., Zhou, B., Lin, Y., Wang, W., Fernando, K. A., Pathak, P., Meziani, M. J., Harruff, B. A., Wang, X., Wang, H., Luo, P. G., Yang, H., Kose, M. E., Chen, B., Veca, L. M. ve Xie, S. Y., 2006b, Quantum-sized carbon dots for bright and colorful photoluminescence, *J Am Chem Soc*, 128 (24), 7756-7757.

Takeda, K., Enoki, S., Harborne, J. B. ve Eagles, J., 1989, Malonated anthocyanins in Malvaceae: Malonylmalvin from Malva sylvestris, *Phytochemistry*, 28 (2), 499-500.

Tang, L., Ji, R., Cao, X., Lin, J., Jiang, H., Li, X., Teng, K. S., Luk, C. M., Zeng, S. ve Hao, J., 2012, Deep ultraviolet photoluminescence of water-soluble self-passivated graphene quantum dots, *ACS nano*, 6 (6), 5102-5110.

Thota, S. P., Thota, S. M., Bhagavatham, S. S., Manoj, K. S., Muthukumar, V. S. S., Venketesh, S., Vadlani, P. V. ve Belliraj, S. K. J. I. N., 2017, Facile one-pot hydrothermal synthesis of stable and biocompatible fluorescent carbon dots from lemon grass herb, 12 (2), 127-132.

Tian, L., Ghosh, D., Chen, W., Pradhan, S., Chang, X. ve Chen, S., 2009, Nanosized carbon particles from natural gas soot, *Chemistry of Materials*, 21 (13), 2803-2809.

Tomoda, M., Gonda, R., Shimizu, N. ve Yamada, H., 1989, Plant Mucilages. XLII.: An Anti-complementary Mucilage from the Leaves of Malva sylvestris var. mauritiana, *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 37 (11), 3029-3032.

Tong, X. F., Zhao, F. Q., Ren, Y. Z., Zhang, Y., Cui, Y. L. ve Wang, Q. S., 2018, Injectable hydrogels based on glycyrrhizin, alginate, and calcium for three- dimensional cell culture in liver tissue engineering, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 106 (12), 3292-3302.

Tønnesen, H. H. ve Karlsen, J., 2002, Alginate in drug delivery systems, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 28 (6), 621-630.

Tor, A., Arslan, G., Muslu, H., Celiktas, A., Cengeloglu, Y. ve Ersoz, M. J. J. o. M. S., 2009, Facilitated transport of Cr (III) through polymer inclusion membrane with di (2-ethylhexyl) phosphoric acid (DEHPA), 329 (1-2), 169-174.

Torres, M. R., Sousa, A. P., Silva Filho, E. A., Melo, D. F., Feitosa, J. P., de Paula, R. C. ve Lima, M. G., 2007, Extraction and physicochemical characterization of Sargassum vulgare alginate from Brazil, *Carbohydrate Research*, 342 (14), 2067-2074.

Tosi, B., Tirillini, B., Donini, A. ve Bruni, A., 1995, Presence of scopoletin in Malva sylvestris, *International journal of pharmacognosy*, 33 (4), 353-355.

Ubaid, M. ve Murtaza, G., 2018, In vitro Evaluation of Genipin-Crosslinked Na-Alginate/Chitosan Hydrogel Films for Delivery of Metformin: Effect of Chitosan Molecular Weight, *Current drug delivery*, 15 (8), 1146-1158.

Varaprasad, K., Mohan, Y. M., Vimala, K. ve Mohana Raju, K., 2011, Synthesis and characterization of hydrogel- silver nanoparticle- curcumin composites for wound dressing and antibacterial application, *Journal of Applied Polymer Science*, 121 (2), 784-796.

Venkateswarlu, S., Viswanath, B., Reddy, A. S. ve Yoon, M., 2018, Fungus-derived photoluminescent carbon nanodots for ultrasensitive detection of Hg2+ ions and photoinduced bactericidal activity, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 258, 172-183.

Veshkurova, O., Golubenko, Z., Pshenichnov, E., Arzanova, I., Uzbekov, V., Sultanova, E., Salikhov, S., Williams, H. J., Reibenspies, J. H. ve Puckhaber, L. S., 2006, Malvone A, a phytoalexin found in Malva sylvestris (family Malvaceae), *Phytochemistry*, 67 (21), 2376-2379.

Wang, J., Wang, C. F. ve Chen, S., 2012, Amphiphilic egg- derived carbon dots: Rapid plasma fabrication, pyrolysis process, and multicolor printing patterns, *Angewandte Chemie International Edition*, 51 (37), 9297-9301.

Wang, Q., Huang, X., Long, Y., Wang, X., Zhang, H., Zhu, R., Liang, L., Teng, P. ve Zheng, H., 2013, Hollow luminescent carbon dots for drug delivery, *Carbon*, 59, 192-199.

Wang, X., Cao, L., Lu, F., Meziani, M. J., Li, H., Qi, G., Zhou, B., Harruff, B. A., Kermarrec, F. ve Sun, Y.-P., 2009, Photoinduced electron transfers with carbon dots, *Chemical Communications* (25), 3774-3776.

Wang, X., Qu, K., Xu, B., Ren, J. ve Qu, X., 2011a, Microwave assisted one-step green synthesis of cell-permeable multicolor photoluminescent carbon dots without surface passivation reagents, *Journal of Materials Chemistry*, 21 (8), 2445-2450.

Wang, Y., Anilkumar, P., Cao, L., Liu, J. H., Luo, P. G., Tackett, K. N., 2nd, Sahu, S., Wang, P., Wang, X. ve Sun, Y. P., 2011b, Carbon dots of different composition and surface functionalization: cytotoxicity issues relevant to fluorescence cell imaging, *Exp Biol Med (Maywood)*, 236 (11), 1231-1238.

Wang, Y. ve Hu, A., 2014, Carbon quantum dots: synthesis, properties and applications, *Journal of Materials Chemistry C*, 2 (34), 6921-6939.

Wei, J., Shen, J., Zhang, X., Guo, S., Pan, J., Hou, X., Zhang, H., Wang, L. ve Feng, B., 2013, Simple one-step synthesis of water-soluble fluorescent carbon dots derived from paper ash, *RSC Advances*, 3 (32), 13119-13122.

Wei, W., Xu, C., Ren, J., Xu, B. ve Qu, X., 2012, Sensing metal ions with ion selectivity of a crown ether and fluorescence resonance energy transfer between carbon dots and graphene, *Chemical Communications*, 48 (9), 1284-1286.

Wen, X., Yu, P., Toh, Y.-R., Ma, X. ve Tang, J., 2014, On the upconversion fluorescence in carbon nanodots and graphene quantum dots, *Chemical Communications*, 50 (36), 4703-4706.

Wilson, C., 1998, Incidence of weed reservoirs and vectors of tomato spotted wilt tospovirus on southern Tasmanian lettuce farms, *Plant Pathology*, 47 (2), 171-176.

Wohlgemuth, H., Mittelstrass, K., Kschieschan, S., Bender, J., Weigel, H. J., Overmyer, K., Kangasjärvi, J., Sandermann, H. ve Langebartels, C., 2002, Activation of an

oxidative burst is a general feature of sensitive plants exposed to the air pollutant ozone, *Plant, Cell & Environment*, 25 (6), 717-726.

Xu, X., Ray, R., Gu, Y., Ploehn, H. J., Gearheart, L., Raker, K. ve Scrivens, W. A., 2004, Electrophoretic analysis and purification of fluorescent single-walled carbon nanotube fragments, *Journal of the American Chemical Society*, 126 (40), 12736-12737.

Xue, M., Zou, M., Zhao, J., Zhan, Z. ve Zhao, S., 2015, Green preparation of fluorescent carbon dots from lychee seeds and their application for the selective detection of methylene blue and imaging in living cells, *Journal of Materials Chemistry B*, 3 (33), 6783-6789.

Yadollahi, M., Farhoudian, S. ve Namazi, H., 2015, One-pot synthesis of antibacterial chitosan/silver bio-nanocomposite hydrogel beads as drug delivery systems, *International Journal of Biological Macromolecules*, 79, 37-43.

Yang, J.-S., Xie, Y.-J. ve He, W., 2011a, Research progress on chemical modification of alginate: A review, *Carbohydrate Polymers*, 84 (1), 33-39.

Yang, S. T., Cao, L., Luo, P. G., Lu, F., Wang, X., Wang, H., Meziani, M. J., Liu, Y., Qi, G. ve Sun, Y. P., 2009, Carbon dots for optical imaging in vivo, *J Am Chem Soc*, 131 (32), 11308-11309.

Yang, X., Zhuo, Y., Zhu, S., Luo, Y., Feng, Y. ve Dou, Y., 2014, Novel and green synthesis of high-fluorescent carbon dots originated from honey for sensing and imaging, *Biosensors and Bioelectronics*, 60, 292-298.

Yang, Y., Cui, J., Zheng, M., Hu, C., Tan, S., Xiao, Y., Yang, Q. ve Liu, Y., 2012, One-step synthesis of amino-functionalized fluorescent carbon nanoparticles by hydrothermal carbonization of chitosan, *Chemical Communications*, 48 (3), 380-382.

Yang, Z.-C., Wang, M., Yong, A. M., Wong, S. Y., Zhang, X.-H., Tan, H., Chang, A. Y., Li, X. ve Wang, J., 2011b, Intrinsically fluorescent carbon dots with tunable emission derived from hydrothermal treatment of glucose in the presence of monopotassium phosphate, *Chemical Communications*, 47 (42), 11615-11617.

Yu, H., Zhao, Y., Zhou, C., Shang, L., Peng, Y., Cao, Y., Wu, L.-Z., Tung, C.-H. ve Zhang, T., 2014, Carbon quantum dots/TiO 2 composites for efficient photocatalytic hydrogen evolution, *Journal of Materials Chemistry A*, 2 (10), 3344-3351.

Yu, J., Song, N., Zhang, Y.-K., Zhong, S.-X., Wang, A.-J. ve Chen, J., 2015, Green preparation of carbon dots by Jinhua bergamot for sensitive and selective fluorescent detection of Hg2+ and Fe3+, *Sensors and Actuators B: Chemical*, 214, 29-35.

Zand, E., Baghestani, M. A., AghaAlikhani, M., Soufizadeh, S., Khayami, M. M., PourAzar, R., Sabeti, P., Jamali, M., Bagherani, N. ve Forouzesh, S., 2010, Chemical control of weeds in wheat (Triticum aestivum L.) in Iran, *Crop Protection*, 29 (11), 1223-1231.

Zhang, H., Huang, H., Ming, H., Li, H., Zhang, L., Liu, Y. ve Kang, Z., 2012a, Carbon quantum dots/Ag 3 PO 4 complex photocatalysts with enhanced photocatalytic activity and stability under visible light, *Journal of Materials Chemistry*, 22 (21), 10501-10506.

Zhang, Y.-Y., Wu, M., Wang, Y.-Q., He, X.-W., Li, W.-Y. ve Feng, X.-Z., 2013, A new hydrothermal refluxing route to strong fluorescent carbon dots and its application as fluorescent imaging agent, *Talanta*, 117, 196-202.

Zhang, Z., Hao, J., Zhang, J., Zhang, B. ve Tang, J., 2012b, Protein as the source for synthesizing fluorescent carbon dots by a one-pot hydrothermal route, *RSC Advances*, 2 (23), 8599-8601.

Zhao, H. X., Liu, L. Q., Liu, Z. D., Wang, Y., Zhao, X. J. ve Huang, C. Z., 2011, Highly selective detection of phosphate in very complicated matrixes with an off–on fluorescent probe of europium-adjusted carbon dots, *Chemical Communications*, 47 (9), 2604-2606.

Zhao, L., Di, F., Wang, D., Guo, L.-H., Yang, Y., Wan, B. ve Zhang, H., 2013, Chemiluminescence of carbon dots under strong alkaline solutions: a novel insight into carbon dot optical properties, *Nanoscale*, 5 (7), 2655-2658.

Zhao, Q.-L., Zhang, Z.-L., Huang, B.-H., Peng, J., Zhang, M. ve Pang, D.-W., 2008, Facile preparation of low cytotoxicity fluorescent carbon nanocrystals by electrooxidation of graphite, *Chemical Communications* (41), 5116-5118.

Zhou, L., Lin, Y., Huang, Z., Ren, J. ve Qu, X., 2012, Carbon nanodots as fluorescence probes for rapid, sensitive, and label-free detection of Hg2+ and biothiols in complex matrices, *Chemical Communications*, 48 (8), 1147-1149.

Zhu, A., Qu, Q., Shao, X., Kong, B. ve Tian, Y., 2012a, Carbon- dot- based dual- emission nanohybrid produces a ratiometric fluorescent sensor for in vivo imaging of cellular copper ions, *Angewandte Chemie International Edition*, 51 (29), 7185-7189.

Zhu, A., Qu, Q., Shao, X., Kong, B. ve Tian, Y., 2012b, Carbon-Dot-Based Dual-Emission Nanohybrid Produces a Ratiometric Fluorescent Sensor for In Vivo Imaging of Cellular Copper Ions, *Angewandte Chemie*, 124 (29), 7297-7301.

Zhu, C., Zhai, J. ve Dong, S., 2012c, Bifunctional fluorescent carbon nanodots: green synthesis via soy milk and application as metal-free electrocatalysts for oxygen reduction, *Chemical Communications*, 48 (75), 9367-9369.

Zhu, L., Yin, Y., Wang, C.-F. ve Chen, S., 2013a, Plant leaf-derived fluorescent carbon dots for sensing, patterning and coding, *Journal of Materials Chemistry C*, 1 (32), 4925-4932.

Zhu, S., Meng, Q., Wang, L., Zhang, J., Song, Y., Jin, H., Zhang, K., Sun, H., Wang, H. ve Yang, B., 2013b, Highly photoluminescent carbon dots for multicolor patterning, sensors, and bioimaging, *Angewandte Chemie International Edition*, 52 (14), 3953-3957.

Zhu, S., Meng, Q., Wang, L., Zhang, J., Song, Y., Jin, H., Zhang, K., Sun, H., Wang, H. ve Yang, B., 2013c, Highly Photoluminescent Carbon Dots for Multicolor Patterning, Sensors, and Bioimaging, *Angewandte Chemie*, 125 (14), 4045-4049.

Zhu, Y., Ji, X., Pan, C., Sun, Q., Song, W., Fang, L., Chen, Q. ve Banks, C. E., 2013d, A carbon quantum dot decorated RuO 2 network: outstanding supercapacitances under ultrafast charge and discharge, *Energy & Environmental Science*, 6 (12), 3665-3675.

Zohuriaan, M. ve Shokrolahi, F., 2004, Thermal studies on natural and modified gums, *Polymer Testing*, 23 (5), 575-579.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı	**:**	Layth Shakir MAHMOOD
Uyruğu	**:**	Irak
Doğum Yeri ve Tarihi	**:**	Irak, El Anbar 07.09.1980
Telefon	**:**	0553 8492884 / +964 07805002128
Faks	**:**	
e-mail	**:**	layth.sh2016@gmail.com

EĞİTİM

Derece		**Adı, İlçe, İl**	**Bitirme Yılı**
Lise	:	Filistin Lisesi, El Anbar, Irak	**2003**
Üniversite	:	El Anbar Üniversitesi, El Anbar, Irak	**2008**
Yüksek Lisans	:	Selçuk Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü	**Devam ediyor**
Doktora	:		

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	**Kurum**	**Görevi**
2011- ….	Şua El-Marife Lisesi, El Anbar, Irak	Öğretmen

UZMANLIK ALANI

YABANCI DİLLER Türkçe

BELİRTMEK İSTEĞİNİZ DİĞER ÖZELLİKLER

YAYINLAR

İdris Sargin, **Layth Shakir Mahmood**, Gulsin Arslan, Serdar Karakurt. On Cytotoxicity of Carbon Quantum Dots from *Malva Sylvestris* against Human Epithelial Cells, 1. Uluslararası ve 24. Ulusal Multidisipliner Klinik Toksikoloji Kongresi, 25-27 Mayıs 2019, Konya, Türkiye. (Sözlü sunum) (Yüksek Lisans Tez çalışmasından)

Layth Shakir Mahmood, Gulsin Arslan, Serdar Karakurt. Synthesis of Carbon Quantum Dots Derived from Fennel Seeds (*Foeniculum vulgare*) and their Cytotoxicity against Human Colorectal Carcinoma, 1. Uluslararası ve 24. Ulusal Multidisipliner Klinik Toksikoloji Kongresi, 25-27 Mayıs 2019, Konya, Türkiye. (Poster sunumu)

İdris Sargin, **Layth Shakir Mahmood**, Gulsin Arslan. Effect of temperature on catalytic performance of Ag/chitosan-*Malva Sylvestris* beads in reduction of 4-nitrophenol by sodium borohydride, 4th International Conference on Advance in Natural and Applied Sciences (ICANAS), Haziran 19-22, 2019, Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Ağrı, Türkiye. (Poster sunumu)