



# Journal of Ata-Chem Ata-Kimya Dergisi

*Official Journal of Atatürk University Faculty of Science*

Volume 3 • Issue 2 • November 2023



EISSN 2822-3926  
[dergipark.org.tr/en/pub/atakim](http://dergipark.org.tr/en/pub/atakim)



FEN FAKÜLTESİ  
Faculty of Science

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ / ATATÜRK UNIVERSITY

**ATA-KİMYA DERGİSİ**  
JOURNAL OF ATA-CHEM

ISSN : 2822-3926

**JOURNAL OF ATA-CHEM**  
*(J Ata-Chem)*

**ATA-KİMYA DERGİSİ**  
*(Ata-Kim Derg)*

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/atakim>

KASIM / NOVEMBER

YIL / YEAR 2023

CİLT / VOLUME: 03

SAYI / ISSUE: 02



FEN FAKÜLTESİ  
Faculty of Science

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ / ATATÜRK UNIVERSITY

ATA-KİMYA DERGİSİ  
JOURNAL OF ATA-CHEM

ISSN : 2822-3926

## EDITORIAL BORD

### EDITOR-in-CHIEF

Associate Professor Elif ŞENKUYTU

Atatürk University, Faculty of Science, Department of Chemistry, Erzurum, Turkey

e-mail: [jof.atachem@atauni.edu.tr](mailto:jof.atachem@atauni.edu.tr)

Phone: +904422314114

### ASSİSTANT EDİTOR

Prof. Dr. Ömer İrfan KÜFREVİOĞLU

e-mail: [okufrevi@atauni.edu.tr](mailto:okufrevi@atauni.edu.tr)

### TECHNICAL COMMUNICATION

Prof. Dr. Esra TANRVERDİ EÇİK

e-mail: [esra.ecik@atauni.edu.tr](mailto:esra.ecik@atauni.edu.tr)

### HAKEM VE DANIŞMAN LİSTESİ / LIST OF REFEREES

- Prof. Dr. Gönül YENİLMEZ ÇİFTÇİ (Gebze Teknik Üniversitesi, Temel Bilimler Fakültesi, Kocaeli)
- Prof. Dr. Tuba ÖZNÜLÜER (Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Erzurum)
- Prof. Dr. Tuba YILDIRIM (Amasya Üniversitesi, Fen- Edebiyat Fakültesi, Amasya)
- Doç. Dr. Aytuğ OKUMUŞ (Ankara Üniversitesi)
- Doç. Dr. Derya DAVARCI SUCİ (Gebze Teknik Üniversitesi, Gebze Teknik Üniversitesi, Temel Bilimler Fakültesi, Kocaeli)
- Doç. Dr. Erdinç DOĞANCI (Kocaeli Üniversitesi)
- Doç. Dr. Ertuğrul Gazi SAĞLAM (Marmara Üniversitesi)
- Doç. Dr. Gamze ELMAS (Ankara Üniversitesi)
- Doç. Dr. Kenan KORAN (Fırat Üniversitesi)
- Doç. Dr. Mehmet PİŞKİN (Çanakkale Üniversitesi)
- Doç. Dr. Murat BİNGÜL (Dicle Üniversitesi)
- Dr. Öğr. Üy. Baybars KÖKSOY (Bursa Teknik Üniversitesi)
- Dr. Öğr. Üy. Deryanur KILIÇ (Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Erzurum)
- Dr. Öğr. Üy. Melike SEVİM (Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Erzurum)

### YAYIN KURULU LİSTESİ / EDITORIAL BOARD LIST

- Prof. Dr. Nurhan KISHALI (Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Erzurum/Türkiye)
- Prof. Dr. Semra KARACA (Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Erzurum/Türkiye)
- Doç. Dr. Elif ŞENKUYTU (Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Erzurum/Türkiye)
- Doç. Dr. Haydar KILIÇ (Atatürk Üniversitesi, Fen Fakültesi, Erzurum/Türkiye)

\* Hakem ve Yayın Kurulu sıralaması unvan ve isime göre alfabetik olarak verilmiştir.



FEN FAKÜLTESİ  
Faculty of Science

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ / ATATÜRK UNIVERSITY

**ATA-KİMYA DERGİSİ**  
JOURNAL OF ATA-CHEM

ISSN : 2822-3926

**JOURNAL OF ATA-CHEM / ATA-KİMYA DERGİSİ**  
(*J Ata-Chem /Ata-Kim Derg*)

**CONTENTS / İÇİNDEKİLER**

ARTICLES / MAKALELER	Page /Sayfa
<b>Burak Hüseyin DEMİR, Murat ÇANLI, Mehtap Şirin, Kamil ŞİRİN</b> “Developing the Blends of Low-Density Polyethylene with Al-Zn Borate for Industrial Purposes” “Endüstriyel Amaçlı Düşük Yoğunluklu Polietilen ile Al-Zn Borat Karışımlarının Geliştirilmesi”	1-8
<b>Rumeysa Yeşim MANAP, Evin GÜNENÇ, Ersin DOĞAÇ</b> “Pesticides: Their classification, Toxicological effects, and Detection” “Pestisitler: Sınıflandırmaları, Toksikolojik etkileri ve Tespiti”	9-23
<b>Idrees Salim KHALO, Doğu RAMAZANOĞLU</b> “Valorizing Agricultural Waste: Synthesis of Pomegranate Peel-Derived Activated Carbon-Based Hybrid Composite for Sustainable Heavy Metal Removal” “Tarımsal Atıkların Değerlendirilmesi: Sürdürülebilir Ağır Metal Giderimi için Nar Kabuğundan Türetilmiş Aktif Karbon Bazlı Hibrit Kompozit Sentezi”	24-31
<b>Esvet AKBAS</b> “DFT investigation of adsorption of pyrimidine derivatives on graphene oxide” “Pirimidin türevlerinin grafen oksit üzerine adsorpsiyonunun DFT araştırması”	32-38
<b>Gökmen ARABACI, Sümeray Ezgi AYAN, Fatma GÜNDÜZ, Yasemin İSPIRLİ DOĞAÇ</b> “Usage of Electrospun Nanofiber Structures in Cancer Therapy: Current Advances and Future Perspectives” “Elektroçirilmiş Nanofiber Yapıların Kanser Tedavisinde Kullanımı: Mevcut İlerlemeler ve Gelecek Perspektifler”	39-55



## Developing the Blends of Low-Density Polyethylene with Al-Zn Borate for Industrial Purposes

Burak Hüseyin DEMİR<sup>1a</sup>, Murat ÇANLI<sup>2b</sup>, Mehtap Şirin<sup>1c</sup>, Kamil ŞİRİN<sup>1d\*</sup>

<sup>1</sup> Manisa Celal Bayar University, Chemistry Department, Faculty of Art and Sciences, 45140, Manisa, Türkiye

<sup>2</sup> Kırşehir Ahi Evran University, Chemistry and Chemical Processing Technologies, Mucur Vocational School, 40500, Mucur/Kırşehir, Türkiye

(ORCID: <sup>a</sup> 0009-0008-8797-7346, <sup>b</sup> 0000-0002-5275-861X, <sup>c</sup> 0009-0007-9606-041X, <sup>d</sup> 0000-0002-0632-5848)

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
30.04.2023	21.07.2023	21.10.2023

**Abstract:** In this study, the blends of low-density polyethylene with aluminum-zinc borate have been prepared for further use of those blends in the packaging, wire, and cable industries. The aluminum-zinc borate was used as an additive in the low-density polyethylene with different molecular weights and the mechanical and physical properties. The melt flow rate of the samples decreased depending on the amount of aluminum-zinc borate. An increase in the tensile strength values when aluminum-zinc borate ratios were 0-1 wt.% and a decrease when the aluminum-zinc borate ratios were 5-10 wt.% were observed. Tensile strength values of the samples were measured as 12.28MPa in the sample with 0 wt.% aluminum-zinc borate, and 5.91MPa in sample with 10 wt.% aluminum-zinc borates. The elongation at break of the film with 0 wt.% aluminum-zinc borate was 507.3 percent and while the elongation value of the film with 10 wt.% aluminum-zinc borates was 285.5 percent. According to the results of thermogravimetric analysis, it was observed that the thermal stability of the polymers changed by adding aluminum-zinc borate. Considering the mass losses in terms of the temperature values, the F2-21T sample reached the highest thermal stamina. While the thermal stability of F5-21T increased significantly, the thermal stability of I22-19T also increased. The results showed that all composites are suitable for further use in packaging, wire, and cable applications.

**Keywords:** Aluminum-zinc borate, low density polyethylene, mechanical and thermal properties, polymer blends, industrial applications.

### Endüstriyel Amaçlı Düşük Yoğunluklu Polietilen ile Al-Zn Borat Karışımlarının Geliştirilmesi

**Özet:** Bu çalışmada, ambalaj, tel ve kablo endüstrileri için düşük yoğunluklu polietilen ile alüminyum-çinko borat karışımlarının geliştirilmesi incelenmiştir. Alüminyum-çinko borat, farklı moleküler ağırlık ve mekanik ve fiziksel özelliklere sahip düşük yoğunluklu polietilende katkı maddesi olarak kullanılmıştır. Örneklerin eriyik akış hızları alüminyum-çinko borat miktarına bağlı olarak azalmıştır. Alüminyum-çinko borat oranları ağırlıkça %0-1 olduğunda çekme dayanımı değerlerinde artış, alüminyum-çinko borat oranları ağırlıkça %5-10 olduğunda ise azalma gözlenmiştir. Numunelerin çekme dayanımı değerleri ağırlıkça %0 alüminyum-çinko boratlı numunede 12,28MPa, ağırlıkça %10 alüminyum-çinko boratlı numunede 5,91MPa olarak ölçülmüştür. Filmin kopma uzaması ağırlıkça %0 alüminyum-çinko borat ile yüzde 507,3 iken, filmin ağırlıkça %10 alüminyum-çinko borat ile uzama değeri yüzde 285,5 oldu. Termogravimetrik analiz sonuçlarına göre, alüminyum-çinko borat ilavesiyle polimerlerin ısı kararlılığının değiştiği gözlenmiştir. Sıcaklık değerleri açısından kütle kayıplarına bakıldığında F2-21T numunesi en yüksek ısı dayanıklılığa ulaşmıştır. F5-21T'nin termal kararlılığı önemli ölçüde artarken, I22-19T'nin termal kararlılığı da arttı. Sonuçlar, tüm kompozitlerin paketleme, tel ve kablo uygulamalarında daha fazla kullanım için uygun olduğunu gösterdi.

**Anahtar Kelimeler:** Alüminyum-Çinko borat, düşük yoğunluklu polietilen, mekanik ve termal özellikler, polimer karışımlar, endüstriyel uygulamalar.



## 1. INTRODUCTION

Manufacturing plastic materials of the devices like various containers, bottles, plastic bags, and molded laboratory equipment are some of the applications of the polymers in daily life [1,2]. To reach these qualities, cross-linking polymers with organic peroxides are the main preferred process [3-5]. Especially, low-density polyethylene (LDPE) is widely used in many fields owing to its good electrical insulation, low cost, and easy processability [6]. On the other hand, their easy combustibility causes easy burnings [7] and limits their advantages [5-10]. Enhancing this weakness plays major role in finding new fields of usage. For this purpose, research efforts have been focused on trying new additives with polymers to improve the properties of polymers [8, 11-13]. Among those additives, aluminum, zinc, and several other ions can be counted [13].

In many fire-resistant applications, zinc borate ( $2\text{ZnO} \cdot 3\text{B}_2\text{O}_3 \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$ ) has proven to be more flame retardant than borates used alone after the research in halogen-free flame retardant has become a popular issue [6, 14]. Previous research efforts have already completed the production, characterization, and kinetics of zinc borate with the formula  $2\text{ZnO} \cdot 3\text{B}_2\text{O}_3 \cdot 3.5\text{H}_2\text{O}$  [5, 13-16]. Thus, it can be added to the hot polymer charge. Zinc Borate has an index like the refractive index of many polymer systems. Therefore, it allows both low pigment load and preserves translucency. It can be added to other solid polymer additives by a similar method, namely extruders, or injection molding [15-17].

The advantages of zinc borate are counted as flame retardants in a wide variety of plastics [14, 16, 17]. However, its hard oxidization property [18, 19] has not been studied enough for its usage as a packaging material and as a cable insulator. No special tools are needed during the process, it does not absorb moisture and is insoluble in water [20, 21]. For all these reasons, this study investigated to use of aluminum-zinc borate as an additive to the samples of LDPE at different ratios (1, 2.5, 5, and 10 wt.%) to prepare samples for enhancing materials for industrial purposes [22].

## 2 MATERIALS AND METHOD

### 2.1 Materials

Low density polyethylene (LDPE F5-21T, LDPE F2-21T, LDPE I22-19T) was supplied as granular by Petkim Petrochemical Company (Aliaga, Izmir, Turkey). LDPE types were produced by tubular method with the help of peroxide catalysts between  $2550\text{kg} / \text{cm}^2$  and  $170\text{-}295^\circ\text{C}$  in PETKİM's Low Density Polyethylene factory. In coding the samples, "F" means film extrusion method and "I" means injection molding method, "5, 2 and 22" means the melt flow rate (g/10min), "21, 21, and 19" means a special code given

by the producer, and "T" means tubular method. Molecular weights of the polymers change as  $\text{LDPE F5-21T} > \text{LDPE F2-21T} > \text{LDPE I22-19T}$ .

Boric acid was purchased from EtiMaden Operations General Directorate (Kecioren, Ankara, Turkey). NaOH,  $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ , and  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  were purchased in technical grade.

### 2.2 Preparation of the Samples

In this study, aluminum-zinc borate was synthesized from aluminum (Al), zinc (Zn) and boric acid ( $\text{H}_3\text{BO}_3$ ) according to previous studies [23, 24]. First, aluminum-zinc complex (Al-Zn) was prepared. Al-Zn complex were prepared at certain temperature ( $50 \pm 2^\circ\text{C}$ ) by dropwise addition of  $0.02\text{M Zn}^{2+}$  and  $0.01\text{M Al}^{3+}$  solutions [25].  $\text{Zn}^{2+}$  and  $\text{Al}^{3+}$  solutions were prepared from their nitrate salts. The Zn:Al ratio chosen for the synthesis was 2:1 to obtain stable layered compounds. During this reaction, the pH was kept around ( $9.0 \pm 0.2$ ) by simultaneous addition of  $0.1\text{M NaOH}$ . The resultant slurry was filtered and dried at  $105^\circ\text{C}$  in an oven.

**Table 1.** Melt Flow Rates (MFR) values of the polymer samples.

Polymer name	Al-Zn borate (weight %)	MFR (g/10 min)	
F2-21T	A1	0	2.55
	A2	1	2.45
	A3	2.5	1.35
	A4	5	0.95
	A5	10	0.65
F5-21T	B1	0	4.47
	B2	1	4.43
	B3	2.5	3.50
	B4	5	2.60
	B5	10	0.80
I22-19T	C1	0	19.15
	C2	1	15.73
	C3	2.5	12.50
	C4	5	10.50
	C5	10	6.89

Then, boric acid and Al-Zn complex was mixed in the ratio of 4:6 (Table1). LDPE samples were enriched with 0 wt.%, 1 wt.%, 2.5 wt.%, 5 wt.% and 10 wt.% Al-Zn borate additives. Both chemicals were mixed by a single screw cast-type Collin E30 extruder was used to

prepare polymer-peroxide samples at a specified temperature, under the weight of a certain load for each component. The samples with 0.25 mm thickness and 10 cm width were laminated by the extruder at 200 °C for 2 min [21, 26].

Melting flow rate, tensile strength at break, elongation at break, and thermogravimetric analysis were administered on the prepared pellets of the film samples.

### 2.3 Melt Flow Rate

Melt flow rate was determined by using MFI Tester-Sangyo TP401B apparatus at 190 °C and under 2.16-kg weights in accordance with ASTM D1238 test method. Average weight was found with sequentially cut five samples. The preheated sample was shifted to flow freely under loading.

The weight of the flowing sample in 10 minutes was calculated by cutting the flowing material at certain time intervals.

### 2.4 Tensile Strength

Instron tensile strength device (model 4411) was used for tensile testing. To prepare the samples for the tensile strength test, 2 mm thick plates at 190 °C were prepared in accordance with the ASTM D4703 test method. The samples were cut from the plates prepared in the Shinto Metal Industrie SFA-37 press for tensile strength testing in accordance with ASTM D638 with the help of the molding apparatus. The samples were removed from the plates for tensile testing and the values of the samples' elongation at break, tensile strength at yield and tensile strength at break were measured and plotted.

### 2.5 Thermogravimetric (TG) Analysis

To examine weight changes in the sample with temperature in a controlled atmosphere environment, Perkin Elmer Diamond brand TGA analyzer was used. The device allows simultaneous application of TGA and DTA techniques on a single sample. The temperature range of the device is 25-1500 °C and the heating rate varies between 0.01-100 °C / min. DSC tests of the prepared mixtures were carried out in accordance with ASTM D3418. Small pieces (5-10 mg) were cut from the samples and placed in a differential scanning calorimeter device. In order to change the thermal memory of the sample, the sample was heated up to 600 °C at a rate of 10 °C / min. After keeping it at 600 °C for 1 minute, the sample was cooled again at 10 °C / min. Then the same process was repeated and the melting and crystallization points (°C) from the peaks in the thermograms were taken in the second time and

the melting and crystallization energies (J/g) from the areas under the peaks were calculated.

### 2.6 Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Perkin Elmer Jade DSC device was used for DSC analyses under nitrogen atmosphere. First, the samples were heated from 50 °C to 180 °C at a rate of 10 °C min<sup>-1</sup>. Then, they were cooled to 50 °C at the same rate. This process repeated again. Melting temperatures (T<sub>m</sub>), crystallization (T<sub>c</sub>) temperatures and enthalpies of the samples were obtained from this second scan. The maximum point of the endothermic peak during heating was taken as T<sub>m</sub> and the highest point of the exothermic peak during cooling as T<sub>c</sub>. Melting point and crystallization point were calculated from the areas under the respective peaks.

The crystallinity ratio of the mixtures was measured by the total enthalpy method using the following equation.

$$X_c = \frac{\Delta H_f}{\Delta H_{crys}} \times 100 \quad (1)$$

In this equation (1), ΔH<sub>f</sub> is melting enthalpy (J/g), ΔH<sub>crys</sub> is 100% Crystallization enthalpy of the crystal polymer (J/g), and X<sub>c</sub> is % Crystallinity. In all calculations, the melting temperatures of the LDPE crystals at the equilibrium melting points were taken as 293 Jg<sup>-1</sup> [27, 28].

## 3 RESULTS AND DISCUSSION

### 3.1 FT-IR

Figure 1 displays the FT-IR results of Al-Zn borate. There are several characteristic peaks determined in this graph. The band at 3373 cm<sup>-1</sup> represents the stretching of O-H which in the broad band of 3000-3500cm<sup>-1</sup> [29, 30]. The band at 1638 cm<sup>-1</sup> is also a sign for the crystal water appearing with bending mode of the H-O-H vibration mode. The band at 1336 cm<sup>-1</sup> may be the asymmetric stretching of B (3)-O anions. The band at 1063 cm<sup>-1</sup> is named the asymmetric and symmetric stretching of B (4)-O. The band 666 cm<sup>-1</sup> points out the symmetric pulse vibration of stretching between triborate anion and zinc [25]. The frequencies around 450 and 550 cm<sup>-1</sup>, in this case at 420 cm<sup>-1</sup>, are assigned to AlO stretching correspond to the vibration of metal-oxygen in pure zinc borate [29, 30].

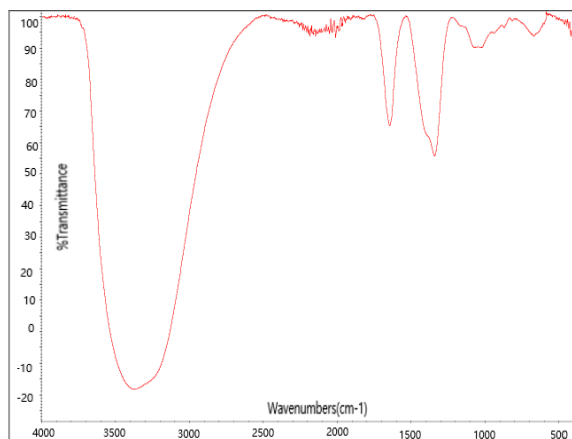


Figure 1. FT-IR spectrum of Al-Zn borate

### 3.2 Fluorescence

Fluorescence spectrum was taken in the range between 200-900nm with Thermo Scientific Lumina instrument. 290, 315, 570 nm are the three peaks appeared in the spectra (Figure 2) [31, 32]. 290 nm is corresponded to the s-p transitions of  $Al^{3+}$  in the host lattice. The weak peak around 315nm is a sign of  $Zn^{2+}$  [33]. The sharp band at 570 nm is located due to the transitions from the excitation state  $^5D_4$  to the ground states  $^7F_J$  ( $J = 6, 5, 4, 3$ ) of  $Al^{3+}$  in the borate lattice [34].

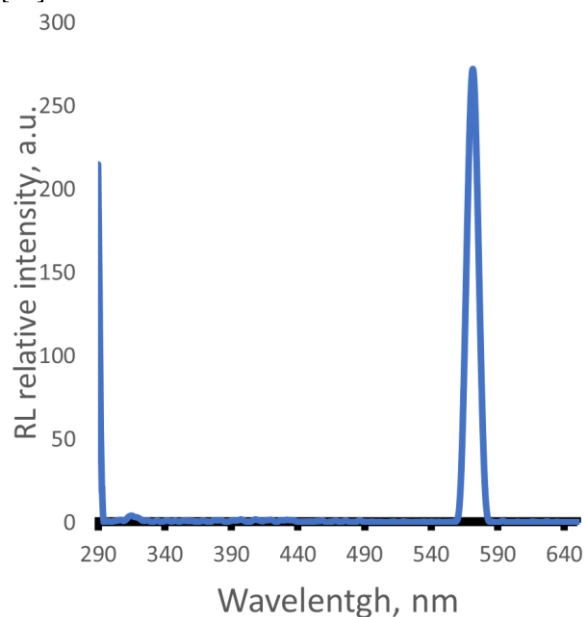


Figure 2. Photoluminescence spectrum of Al-Zn borate

### 3.3 Mechanical Analysis

The MFI test results for all the three polymer types are presented in Table 1. According to the table, MFI values dropped with increasing percentage of Al-Zn borate in the samples. For all three types of LDPE showed similar results in MFI measurements. The most dramatic drop was determined in #I22-19T. Adding 1 wt.% Al-Zn borate to the LDPE sample caused the

highest difference between MFI values (from 19.15 to 15.73). The same ratio of Al-Zn borate in LDPE#F5-21T produced a decrease from 4.47 to 4.43, and in LDPE#F2-21T reasoned a drop from 2.55 to 2.45.

Considering tensile strength values at yield for all types of the LDPE samples, there was an increase with addition of Al-Zn borate in only for the LDPE#F2-21T polymer samples (Table 2). The value has moved from 7.62 MPa (no additive) to 9.65 MPa (with 10% of Al-Zn borate). For others, there was a drop noticed as seen in Table 2.

Tensile strength values at break showed a drop for all the three blends (A, B, C). The level of drop was low for the A and C film samples (from 11.85 MPa to 9.78 MPa, from 6.60 MPa to 4.68 MPa, respectively) while the B film samples have experienced considerably high drop nearly over 2 times (from 12.28 MPa to 5.91 MPa).

Table 2. Tensile strength values of the polymer samples.

Sample code	Tensile strength at	Tensile strength at	Elongation at break
A1	7.62	11,85	490,7
A2	7.42	11.50	467.6
A3	8.52	11.29	448.3
A4	9.25	11.24	420.2
A5	9.65	9.78	395.4
B1	9.60	12.28	507.3
B2	10.40	13.21	496.6
B3	9.40	12.20	459.9
B4	9.22	8.64	375.8
B5	9.22	5.91	285.5
C1	9.15	6.60	225.3
C2	9.06	6.15	201.1
C3	9.05	5.67	198.4
C4	8,93	5,23	190,8
C5	8,73	4,68	187,3

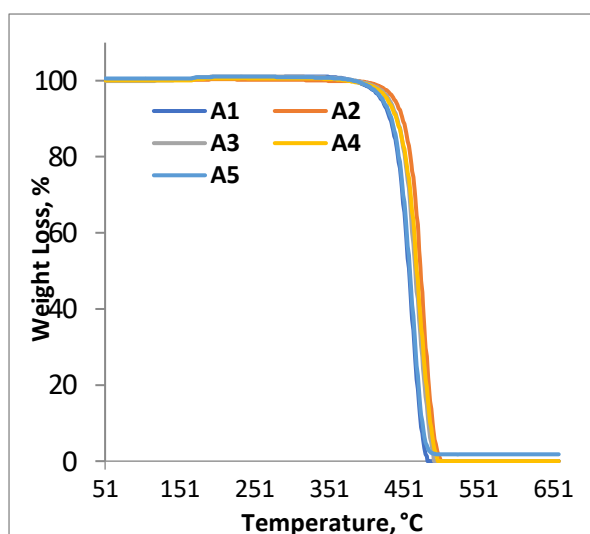
The values of elongation at break pointed out a decrease for all the blends. The highest drop occurred in the B film samples (from 507.3% to 285.5%). Then, the next highest drop was determined in the A film samples (from 490.7% to 395.4%). The lowest drop was in the C film samples (from 225.3% to 187.3%).

Overall, the lowest changes at tensile strength values were obtained in the blends of the C film sample. This means that addition of Al-Zn borate has created the lowest effect on the C blends.

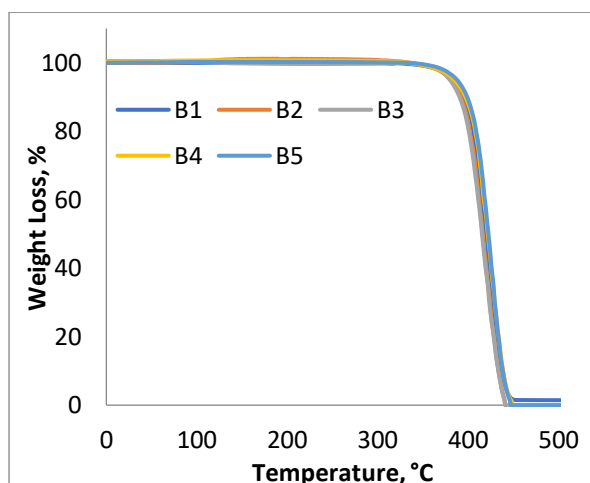


### 3.4 Thermal analysis

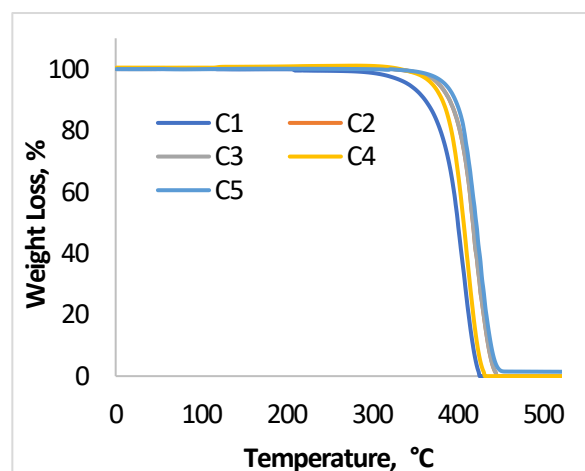
In thermal analysis, thermal stability is used for finding how the sample resists against the temperature and how temperature acts on degradation process. According to the Figure 3-5, when the thermal stability of the F2-12T, F5-21T and I22-19T samples were examined, the highest mass losses temperatures of the samples occurred between 300-500 °C, and a stability was observed after 500°C. In Figure 3 and 4, the LDPE blends with 10 wt.% of Al-Zn borates showed a little bit higher degradation temperature than other samples, but the same ratio in Figure 5, there was no difference between the blend samples.



**Figure 3.** TGA diagram of F2-21T with aluminum-zinc borate at different ratio



**Figure 4.** TGA diagram of F5-21T with aluminum-zinc borate at different ratio



**Figure 5.** TGA diagram of I22-19T with aluminum-zinc borate at different ratio.

Table 3 shows that Al-Zn borate addition to LDPE samples did not change much  $T_i$  temperatures except for C4 and C5 samples in which Al-Zn borate ratio was 5 wt% and 10 wt%, respectively. A2, B4, B5, C2, C4, and C5 samples were observed to have the highest heat resistance. Even though A2 had the highest thermal stability with 1 wt% of Al-Zn borate, in general 5 and 10 wt% ratios became projecting the best thermal stability of the samples. There are similar results found in mechanical and DSC analyses.

**Table 3.** TGA analysis of the LDPE blend samples.

Sample code	Conversion (%)	Mass loss			Mass loss percentage			
		$T_i^a$ , °C	$T_{max}^b$ , °C	$T_f^c$ , °C	400°C	450°C	500°C	Char yield (%)
A1	0.03-99.97	400	453	481	0.90	40.20	99.70	0.03
A2	0.03-99.97	401	468	540	0.83	18.10	95.65	0.40
A3	0.01-99.99	406	470	499	0.70	15.87	99.24	0.08
A4	0.01-99.99	396	471	505	0.60	23.05	96.46	0.35
A5	0.02-99.98	402	470	508	2.34	24.90	95.16	0.48
B1	0.02-99.98	380	456	479	0.50	37.60	99.90	0.01
B2	0.02-99.98	385	469	507	1.48	17.31	98.62	0.14
B3	0.04-99.96	361	460	495	4.33	31.71	99.52	0.05
B4	0.04-99.96	384	474	506	1.49	15.93	95.37	0.46
B5	0.03-99.97	388	473	504	2.54	21.13	92.80	0.72
C1	0.04-99.96	389	454	483	3.60	39.50	99.80	0.02
C2	0.04-99.96	362	463	494	3.93	29.27	99.50	0.05
C3	0.04-99.96	363	460	488	4.22	32.20	99.90	0.01
C4	0.04-99.96	402	469	497	0.80	16.02	99.70	0.03
C5	0.04-99.96	401	477	505	2.20	26.03	99.80	0.02

<sup>a</sup>:initial decomposition temperature based upon 1% weight loss, <sup>b</sup>:decomposition temperature based upon 50% weight loss, <sup>c</sup>:decomposition temperature based upon 99% weight loss, LDPE: low-density polyethylene, TGA:thermogravimetric analysis

Table 4 points out the DSC analysis of the samples. By adding Al-Zn borate into the LDPE F2-21T samples, the  $T_m$ ,  $T_c$  values of the samples were observed to be close to the homopolymer LDPE F2-21T. When the melting, crystallization enthalpies and crystallization rates ( $X_c$ ) of the same samples were examined, an increase was observed compared to Homopolymer LDPE F2-21T. The same is true for the F5-21T. After Al-Zn borate was added to the LDPE I22-19T sample,  $T_m$ ,  $T_c$  values did not change much, while the melting, crystallization enthalpies and crystallization rates ( $X_c$ ) of the same samples were first decreased and then increased. This means that a rapid decrease in the number of terminal vinyl groups in crosslinking in polyethylene also confirms this. Increasing long chain branching at a certain molecular weight causes the polymer molecule to shrink. Theseshrinking increase with intramolecular interactions rather than intermolecular interactions. As a result, low density increases intramolecular bonding in polyethylene.

**Table 4.** DSC analysis of the samples

Sample No	Melting (2. Heating)		Crystallization (2. Cooling)		Crystallization percent $X_c^e$ (%)
	$T_m^a$ °C	$\Delta H_f^b$ (J/g)	$T_c^c$ °C	$\Delta H_c^d$ (J/g)	
A1	107.47	95.88	93.07	75.07	32.72
A2	106.98	104.85	93.56	75.18	35.79
A3	106.83	100.23	93.34	72.07	34.21
A4	106.95	101.18	93.76	67.40	34.53
A5	107.51	93.78	93.20	74.72	32.01
B1	107.12	84.53	92.42	67.86	28.85
B2	106.45	86.89	92.60	68.54	29.66
B3	106.15	92.40	92.70	72.68	31.54
B4	106.13	93.01	92.58	68.30	31.74
B5	107.03	89.51	92.64	72.29	30.55
C1	104.63	102.77	91.21	74.43	35.08
C2	104.83	86.03	90.83	70.78	29.36
C3	104.31	94.86	90.89	69.99	32.38
C4	104.68	89.80	90.18	71.36	30.65
C5	104.83	106.09	91.18	75.69	36.21

<sup>a</sup>:melting point, <sup>b</sup>:enthalpies of fusion, <sup>c</sup>:crystallinity point, <sup>d</sup>:enthalpies of crystallinity, <sup>e</sup>:crystallinity ratio

### 3.5. Conclusion

The results showed that melting flow rates of the samples decreased with the increasing amount of Al-Zn borate. The viscosity of the samples increased due to the increasing amount of Al-Zn borate, and a decrease in the melt flow rate was observed. Considering the

tensile strength of the samples, an increase was observed when the Al-Zn borate ratios were 0 wt.% -1 wt.%, and a decrease was observed when it was 2.5 wt.% -10 wt.%. The increase of long chain branching at a certain molecular weight in the structure of LDPE causes the polymer molecule to shrink. This situation leads to an increase in intramolecular interactions rather than intermolecular interactions, in which a decrease in tensile strength at yield values of more than 1 wt% by weight was observed. The values of tensile strength at break point out that with an increasing amount of the Al-Zn borate ratio the tensile strength values at break decreased. In the Al-Zn borate doped LDPE F5-21T film sample, a decrease in the elongation at break was observed with the increasing Al-Zn borate values.

The direct effect of molecular weight is that the higher the  $M_n$ , the less zinc borate is required to achieve thermal deformation in the sample because it is easier to connect polymer chains already in a certain network structure with a few crosslinking points. A rapid decrease in the number of terminal vinyl groups in crosslinking for both linear and branched polyethylene also confirm.

Mass losses against temperature were investigated in thermogravimetric TG analyzes and it was observed that the heat resistance of the samples with the highest heat stability increased as the Al-Zn borate ratio increased.

In this study, the mechanical properties of the samples, in which Al-Zn borate was added to LDPE at different rates (0-10 wt.%), changed. The results indicated that the samples could be used in packaging, cable and wire applications for industrial purposes.

**Conflicts of Interest:** All authors declare no conflicts of interest.

**Ethical Approval:** Ethics Approval is not required for this study.

### References

- [1] K. Şirin, F. Doğan, M. Çanlı, M. Yavuz, "Mechanical properties of polypropylene (PP)+ high-density polyethylene (HDPE) binary blends: Non-isothermal degradation kinetics of PP+ HDPE (80/20) Blends", *Polymers for Advanced Technologies*, (2013), 24, 8, 715.
- [2] A. Rudin, "The Elements of Polymer Science and Engineering", 55-100, Academic Press, New York (2012).

- [3] K. Şirin, Ö. Çengel, M. Çanlı, "Thermal and mechanical properties of LDPE by the effects of organic peroxides", *Polymers for Advanced Technologies*, (2017), 28, 7, 876-885.
- [4] R. Kumar, R. Singh, V. Kumar, P. Kumar, C. Prakesh, S. Singh, "Characterization of in-House-Developed Mn-ZnO-Reinforced Polyethylene: A Sustainable Approach for Developing Fused Filament Fabrication-Based Filament", *Journal of Materials Engineering and Performance*, (2021), 1-15.
- [5] G. Zhang, R. Cheng, J. Yan, Y. Xiao, C. Zang, Y. Zhang, "Photodegradation property and antimicrobial activity of zinc oxide nanorod-coated polypropylene nonwoven fabric", *Polymer Testing*, (2021), 107235.
- [6] T. Mazerolles, M.C. Heuzey, M. Soliman, H. Martens, R. Kleppinger, M.A. Huneault, "Development of multilayer barrier films of thermoplastic starch and low-density polyethylene", *Journal of Polymer Research*, (2020), 27, 2, 1-15.
- [7] I.M. Alwaan, A. Hassan, M.A.M. Piah, "Effect of zinc borate on mechanical and dielectric properties of metallocene linear low-density polyethylene/rubbers/magnesium oxide composite for wire and cable applications", *Iranian Polymer Journal*, (2015), 24, 4, 279-288.
- [8] B. Yıldız, M.O. Seydibeyoglu, F.S. Guner, "Polyurethane-zinc borate composites with high oxidative stability and flame retardancy", *Polymer Degradation and Stability*, (2009), 94, 1072-1075.
- [9] L.N. Silva, E.G.R. dos Anjos, G.F. de Melo Morgado, J. Marini, E.H. Backes, L.S. Montagna, F.R. Passador, "Development of antistatic packaging of polyamide 6/linear low-density polyethylene blends-based carbon black composites", *Polymer Bulletin*, (2020), 77, 7, 3389-3409.
- [10] Z. Alsayed, R. Awad, M.S. Badawi, "Thermo-mechanical properties of high-density polyethylene with zinc oxide as a filler", *Iranian Polymer Journal*, (2020), 29, 4, 309-320.
- [11] M. Favakeh, S. Bazgir, M. Karbasi, "Dynamically vulcanized thermoplastic elastomer nanocomposites based on linear low-density polyethylene/styrene-butadiene rubber/nanoclay/bitumen: morphology and rheological behavior", *Iranian Polymer Journal*, (2020), 29, 3, 209-217.
- [12] [12] J. Liu, H. Liang, "Heterogeneous nucleation and self-nucleation of isotactic polypropylene with addition of nano-ZnO", *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, (2021), 1-12.
- [13] M. Dogan, S.D. Dogan, L.A. Savas, G. Ozcelik, U. Tayfun, "Flame retardant effect of boron compounds in polymeric materials", *Composites Part B: Engineering*, (2021), 109088.
- [14] Y. Fang, Q. Wang, C. Guo, Y. Song, P.A. Cooper, "Effect of zinc borate and wood flour on thermal degradation and fire retardancy of polyvinyl chloride (PVC) composites", *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, (2013), 100, 230-236.
- [15] R. Galli, M.C. Hall, E.R. Breitenbach, G.L. Colpani, M. Zanetti, J.M.M. de Mello, L.L. Silva, M.A. Fiori, "Antibacterial polyethylene-ethylene vinyl acetate polymeric blend by incorporation of zinc oxide nanoparticles", *Polymer Testing*, (2020), 89, 106554.
- [16] B. Baltacı, G.Ö. Çakal, G. Bayram, I. Eroglu, S. Özkar, "Surfactant modified zinc borate synthesis and its effect on the properties of PET", *Powder Technology*, (2013), 244, 38-44.
- [17] D. M. Schubert, "Hydrated zinc borates and their industrial use", *Molecules*, (2019), 24, 13, 2419.
- [18] S. Givi, H. Ebadi-Dehaghani, "Design of Experiments for the Effect of pH, Storage Time and Zinc Oxide Content on the Antibacterial Properties of Low-Density Polyethylene (LDPE)/Zinc Oxide Nanocomposites", *Journal of Macromolecular Science Part B*, (2020), 1-15.
- [19] N.A. Al-Tayyar, A.M. Youssef, R.R. Al-Hindi, "Antimicrobial packaging efficiency of ZnO-SiO<sub>2</sub> nanocomposites infused into PVA/CS film for enhancing the shelf life of food products", *Food Pack Shelf Life*, (2020), 25, 100523.
- [20] T. Chen, J.C. Deng, L.S. Wang, G. Feng, "Preparation and characterization of nano-zinc borate by a new method", *Journal of Materials Processing Technology*, (2009), 209, 8, 4076-4079.
- [21] H. Rokbani, F. Daigle, A. Ajji, "Long-and short-term antibacterial properties of low-density polyethylene-based films coated with zinc oxide nanoparticles for potential use in food packaging", *Journal of Plastic Film and Sheeting*, (2019), 35, 2, 117-134.
- [22] Q.F. Gillani, F. Ahmad, M.I. Abdul Mutalib, P.S.M. Megat-Yusoff, S. Ullah, P.J. Messet, M. Zia-ul-Mustafa, "Thermal degradation and pyrolysis analysis of zinc borate reinforced intumescent fire retardant coatings", *Progress in Organic Coatings*, (2018), 123, 82-98.

- [23] H.E. Eltepe, D. Balköse, S. Ülkü, "Effect of temperature and time on zinc borate species formed from zinc oxide and boric acid in aqueous medium", *Industrial and Engineering Chemistry Research*, (2007), 46, 8, 2367-2371.
- [24] L. Guo, F. Zhang, J.C. Lu, R.C. Zeng, S.Q. Li, L. Song, J.M. Zeng, "A comparison of corrosion inhibition of magnesium aluminum and zinc aluminum vanadate intercalated layered double hydroxides on magnesium alloys", *Frontiers of Materials Science*, (2018), 12, 2, 198-206.
- [25] E. Alibakhshi, E. Ghasemi, M. Mahdavian, B. Ramezanzadeh, "Corrosion inhibitor release from Zn-Al-[PO<sub>4</sub>]-[CO<sub>3</sub>]- layered double hydroxide nanoparticles", *Progress in Color, Colorants and Coatings*, (2016), 9, 4, 233-248.
- [26] A.H. Navarchian, M. Jalalian, M. Pirooz, "Characterization of starch/poly (vinyl alcohol)/clay nanocomposite films prepared in twin-screw extruder for food packaging application", *Journal of Plastic Film and Sheeting*, (2015), 31, 3, 309-336.
- [27] E.H. Immergut, E.A. Grulke, J. Brandrup, "Polymer Handbook, Pocket edn", Wiley, New York, (2008).
- [28] K. Şirin, M. Yavuz, M. Çanlı, "Influence of Dilauroyl Peroxide on Mechanical and Thermal Properties of Different Polypropylene Matrices", *Polymer-Korea*, (2015), 39, 2, 200-209.
- [29] K. Abderrazek, A. Uheida, M. Seffen, M. Muhammed, N.F. Srasra, E. Srasra, "Photocatalytic degradation of indigo carmine using [Zn-Al] LDH supported on PAN nanofibers", *Clay Minerals*, (2015), 50, 2, 185-197.
- [30] S. Köytepe, S. Vural, T. Seckin, "Molecular design of nanometric zinc borate-containing polyimide as a route to flame retardant materials", *Materials Research Bulletin*, (2009), 44, 2, 369-376.
- [31] R.L. Dhiman, V.S. Kundu, A.S. Maan, D.R. Goyal, "Characterization of aluminum doped zinc borate glasses", *Journal of Optoelectronics Advanced Materials*, (2009), 11, 7, 1002.
- [32] P. Liang, Z. Tuoheti, Z.H. Liu, "Controlling the structure and morphology of zinc borate by adjusting the reaction temperature and pH value: formation mechanisms and luminescent properties", *RSC Advances*, (2017), 7, 7, 3695-3703.
- [33] S. Kaviya, E. Prasad, "Eco-friendly synthesis of ZnO nanoparticles in aqueous medium: a study of photocatalytic degradation of methylene blue under direct sunlight", *RSC Advances*, (2016), 6, 40, 33821-33827.
- [34] İ. Pekgözlü, S. Çakar, "Effect of Temperature and Boric Acid on the Photoluminescence Properties of SrIn<sub>2</sub>O<sub>4</sub>:Dy<sup>3+</sup> Material", *Journal of Bartın University Engineering and Technological Sciences*, (2015), 3, 2, 61-66



## Pesticides: Their classification, Toxicological effects, and Detection

Rumeysa Yeşim MANAP<sup>1a</sup>, Evin GÜNENÇ<sup>1b</sup>, Ersin DOĞAÇ<sup>2c\*</sup>

<sup>1</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

<sup>2</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Muğla, Türkiye

(ORCID: <sup>a</sup>0000-0003-4975-7234, <sup>b</sup>0000-0001-6201-1256, <sup>c</sup>0000-0003-4426-2187)

Geliş Tarihi/Received 04.05.2023	Kabul Tarihi/Accepted 24.07.2023	Yayın Tarihi/Published 21.10.2023
-------------------------------------	-------------------------------------	--------------------------------------

**Abstract:** Pesticides are chemical compounds commonly used in agriculture to eliminate insects, pests, and weeds. Pesticides have become an indispensable part of certain applications, especially in agriculture today. Globally, approximately 3 billion kilograms of pesticides are used annually with a budget of around 40 billion USD. The intensive use and toxicological effects of pesticides have negative consequences on various environmental media and humans, either directly through bioaccumulation or indirectly through the food chain. There are regulations prohibiting the use of many pesticides. Therefore, there is a need to strive for strong detection and complete reduction of pesticides through a combination of newly developed and traditional methods. Highly hazardous pesticides pose a risk to human health and the environment through enzymatic inhibition and oxidative stress induction. Therefore, it is crucial to develop rapid and accurate detection strategies. This will enable the detection and measurement of multiple pesticides and the elimination of specific pesticides in a matrix without generating harmful derivatives. This review provides information on pesticides, their toxicological effects, and analytical detection and detection methods.

**Keywords:** Pesticide, toxicity, environmental impact, analytical detection.

## Pestisitler: Sınıflandırmaları, Toksikolojik etkileri ve Tespiti

**Özet:** Pestisitler, tarımda böcekleri, zararlıları ve yabancı otları yok etmek için yaygın olarak kullanılan kimyasal bileşiklerdir. Pestisitler, günümüzde tarım başta olmak üzere belirli uygulamaların vazgeçilmez bir parçasını oluşturmaktadır. Küresel olarak, ~40 milyar USD bütçe ile her yıl yaklaşık 3 milyar kg pestisit kullanılmaktadır. Pestisitlerin yoğun kullanımı ve toksikolojik etkileri, çeşitli çevresel ortamlar ve insanlar üzerinde doğrudan biyolojik birikim yoluyla veya dolaylı olarak besin zinciri yoluyla olumsuz sonuçlara sebep olmaktadır. Bir çok pestisit kullanımını yasaklayan düzenlemeler bulunmaktadır. Bu nedenle, yeni geliştirilen ve geleneksel yöntemlerin bir kombinasyonu yoluyla, pestisitlerin güçlü tespiti ve tamamen azaltılması için çaba gösterilmesine ihtiyaç vardır. Yüksek derecede tehlikeli pestisitler, enzimatik inhibisyon ve oksidatif stres indüksiyonu yoluyla insan sağlığı ve çevre için bir risk oluştururlar. Bu nedenle, hızlı ve hassas algılama stratejileri geliştirmek, çoklu pestisitleri tespit etmek, ölçmek ve belirli matriste bulunan pestisitleri zararlı türevler oluşturmadan ortadan kaldırmak için çok önemlidir. Bu derleme, pestisitler, toksikolojik etkileri ve analitik algılama ve tespit yöntemleri hakkında bilgi vermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Pestisit, toksisite, çevresel etki, analitik tespit.

## 1. GİRİŞ

Kimyasalların geniş çapta kullanımı uzun zaman önce başlamasına rağmen bu durum biyosferde tahribat yaratarak yaşam kalitesinin düşmesine neden oldu [1]. Günümüzde istenmeyen yabancı otları ve böcekleri yok etmek için çeşitli kimyasal bileşikler sürekli olarak kullanılmaktadır ve bunların arasında en yaygın olanı böcek ilaçlarıdır [2]. Pestisitler, böcekler, kemirgenler, fungi, istenmeyen yabancı otlar gibi zararlıları öldürmek amacıyla kullanılan kimyasallar olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından tanımlanmaktadır. Bu kimyasallar tarımda, ürün kaybının azaltılmasını sağlamaları ve uygun fiyatlı gıda verimini ve kalitesini artırabilme yetileri nedeniyle önemli bir role sahip oldukları genel olarak kabul edilmektedir [3]. Her yıl dünya çapında kullanılan üç milyar kilogram pestisitinin sadece %1'i hedef zararlıları öldürebilmek için etkili bir şekilde kullanılırken geriye kalan pestisitler hedefleri dışındaki canlılara ve çevreye nüfuz ederek çevresel kontaminasyon yaratırken aynı zamanda insan sağlığı üzerinde de olumsuz etkilere neden olurlar [3]. Yönettikleri organizmaya göre pestisitler, insektisitler, herbisitler ve fungusitler şeklinde sınıflandırılabilirler. Geçtiğimiz yüzyılda pestisitler, zararlı kontrolü yoluyla tarımsal verimi artırarak büyüyen küresel nüfusa önemli ölçüde yardımcı olmuştur [4, 5]. 2050 yılına kadar küresel nüfusu desteklemek için yeterli toprak veya kaynak kalmayacağı tahmin edilmektedir [6]. Tek başına eklemecaklılar, ekonomik değeri 470 milyar dolardan fazla olan yıllık mahsulün tahminen %18-26'sını yok edebilme potansiyeline sahiptir [7]. Dünya çapında gıda verimliliğindeki artış kimyasal kullanımı, makineleşme, daha kaliteli bitkilerin kullanımı gibi faktörlere bağlı olsa da pestisitlerin zararlıların neden olduğu hasat kayıplarını azaltmalarından dolayı tarımsal üretimin ayrılmaz bir parçası olmuşlardır. Pestisitler tarımsal üretimde kullanılınsaydı, meyve üretiminde %78, sebze üretiminde %54 ve tahıl üretiminde %32 kayıp olurdu. Bu nedenle, pestisitler, dünya çapında hastalıkların azaltılmasında ve mahsul verimindeki artışın iyileştirilmesinde kritik bir rol oynamaktadır [3]. Gelişmekte olan ülkeler hasat kaybından daha çok etkilenmektedirler [7]. Tarımsal ürünleri zararlı istilaları nedeniyle kaybetmek, doğal kaynakların kaybını hızlandıracak ve dünya nüfusunun geçimini sağlamayı zorlaştıracaktır. Pestisit kullanımı, mahsul kaybını en aza indirmek, ürünün pazar değerini artırmak ve bazen besin değerini iyileştirmek için basit, hızlı ve etkili bir strateji olarak geniş çapta benimsenmiştir [8]. Ancak, pestisitler hedef bitkiye uygulandığında çevreye dağılarak ve bozularak yeni kimyasalların oluşumuna neden olurlar [9, 10]. Pestisitler, absorpsiyon, sızıntı, buharlaşma, spreyleme ile sürüklenme ve akış yolu ile yeraltı sularına, yüzey sularına ve nehirlere ulaşarak çevreyi kirletirler hedef dışı türleri etkilerler [3]. Toksik bileşikler ekosistemin çeşitli unsurları vasıtasıyla insanlara ulaşmaktadır. Ayrıca pestisitler zamanla birikir ve etkileri trofik seviyede daha da artar [12]. Çevre

koşullarına ve pestisitinin kimyasal özelliklerine bağlı olarak, pestisitlerin bozunması saatler, günler hatta yıllar alabilir. Pestisit bozunma süreçleri, pestisitinin toprakta kalıcılığını kontrol eder ve farklı metabolitlerin oluşumuna neden olur [3]. Pestisitler insan vücuduna cilt, ağız, gözler ve solunum sistemi yoluyla nüfuz eder ve bu nedenle pestisitlerle ilişkili bilimsel olarak doğrulanmış bağ ağrısı, kusma, deri döküntüsü, solunum bozuklukları, kasılma ve koma gibi akut hastalıklara sebep olabilirler ve hatta pestisitlere doğrudan maruz kalma ölüme bile sebep olabilmektedir [13]. Pestisitlerin insanlar üzerinde mutajenik, nörotoksik, kanserojen ve teratojenik etkilere sahip oldukları bilinmektedir [11, 14]. Pestisitlerin sınıflandırılması genel olarak kimyasal içerikleri üzerinden gerçekleştirilir. İnsan ve çevre sağlığı bakımından toksisitelelerinin yüksek olması nedeniyle, organoklorinler ve organofosfatlar gibi belirli pestisit sınıfları birçok ülkede yasaklanmıştır [15, 16].

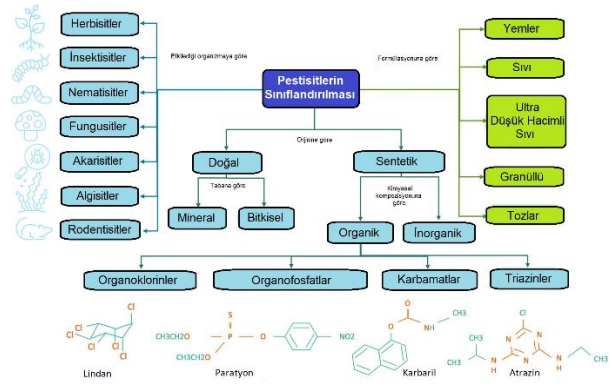
Dünya genelinde ulusal ve uluslararası kuruluşlar pestisitlerin kullanımları ve çevrede izin verilen tespit edilebilir konsantrasyonları üzerine çeşitli yönetmelikler oluşturmuşlardır. ABD Çevre Koruma Ajansı (EPA), Federal İnsektisit, Fungisit ve Rodentisit yasası (FIFRA) ile hem insan sağlığını hem de çevreyi korumak adına aktif pestisit içeriklerini ve formülasyonlarını düzenlemektedir. Aynı zamanda, Avrupa Birliği Yönetmeliği (EC) No. 396/2005 aracılığıyla, çevredeki aktif bileşenlerin ve türevlerinin kalıntı konsantrasyonlarını sınırlar. Oluşturulan tüzükler, pestisitlerin kayıt altına alınması, dağıtılması, uygulanması ve ticareti üzerine detaylı açıklamalar getirir. Bunun yanı sıra, pestisitlerin uygun şekilde karakerize edilmesi, etiketlenmesi, eğitilmiş personel tarafından kullanılması, saklanması ve/veya bertaraf edilmesine yönelik gereklilikleri belirler. Ayrıca, pestisitlerin üretildiği, satıldığı veya dağıtıldığı yerlerin rutin kontrollerinin yapıldığına dair kayıtlar bulunmalıdır. [17]. Maksimum Kalıntı Limiti (MRL), iyi tarım uygulamalarına (GAP) göre bir pestisit uygulandığında bir gıda maddesinde veya yemde bulunması beklenen maksimum kalıntı seviyesini temsil eder [18]. ABD, Çin ve Avrupa Birliği ülkelerinde ve birçok ülkede organoklorin gibi pestisitler yasaklanarak daha kolay parçalanabilen ve daha spesifik alternatiflerin kullanımı sağlanmıştır [17,3]. Yine de, bazı yasaklı pestisitlerin, uygun düzenlemeye sahip olmayan veya düzenleyici bir kuruma sahip olan ancak düzenlemeleri katı bir şekilde uygulamayan ülkelerde önerilen miktarlardan daha yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu tespit edilmiştir [17]. Yukarıda bahsedilen düzenlemelerin uygulanabilirliği açısından dikkat edilmesi gereken belirli hususlar vardır; kullanılacak yöntemler mantıklı ve tekrar edilebilir olmalıdır. Ayrıca bu yöntemler eser miktarda bulunan bileşikler dahi tespit edebilecek hassasiyete sahip olmalıdırlar. Pestisit kalıntı miktarının ölçümünde yaygın olarak kabul edilen standartlaştırılmış gaz



kromatografisi (GC), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve kütle spektrometrisi (MS) yöntemleri kullanılmaktadır. Bununla birlikte, standart tespit tekniklerinin aksine yerinde tespit ve miktar tayini yapabilen yeni tespit yöntemleri üzerine çok sayıda araştırma bulunmaktadır [19, 20]. Ancak yerinde tespit yöntemleri beraberinde birtakım zorluklar getirmektedir. Pestisitlerin çeşitliliği ve kimyasal yapılarının karmaşıklığı, tespit edilmelerini ve buldukları çevreden uzaklaştırılabilmelerini zorlaştırmaktadır. Atık su arıtma tesislerinin, kullanılan tüm pestisitleri etkili bir şekilde ortadan kaldıramaması nedeniyle, değişen etkililiğe sahip çeşitli fiziksel, kimyasal ve biyolojik yöntemler kullanılmaktadır [21]. Kimyasal teknikler, basitlikleri ve yüksek verimlilikleri nedeniyle kullanılan en yaygın tekniklerdir. Kimyasal tekniklerin en yaygın olanları koagülasyon (fenton işlemi ve ozonlama gibi) ve ileri oksidasyon süreçleri (AOP'ler)'dir [22]. Biyolojik uygulamalar ise genel olarak kimyasal teknikler kadar verimli olmamalarına rağmen kimyasal tekniklerden daha ucuz ve daha çevre dostudur. Son yıllarda yapılan bir çalışmada, mikro gözenekli nişasta immobilize lakkaz, triazin herbisitleri olan atrazin ve prometrini 7 gün boyunca absorbe ederek ve parçalayarak %61 oranında uzaklaştırmıştır [23]. Bu derleme, pestisitlerin sınıflandırılması, toksisiteyi, tespiti, hafifletilmesi, düzenlenmesi, pestisitlerin ekosisteme olan etkileri ve tüm bu sektörlerdeki zorluklarla ilgili son araştırmaları özetlemektedir.

### 1.1 Pestisitler (Oluşumları ve sınıflandırmaları)

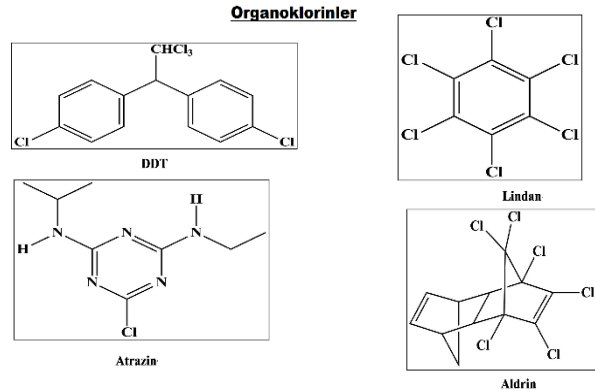
Pestisitler çeşitli etkenler göz önüne alınarak sınıflandırılabilirler. Bu sınıflandırma pestisitlerin yapısal özelliklerine, elde edildikleri kaynaklara, zararlılara etki mekanizmalarına, hedef organizmalarına, hedef zararlıya giriş şekillerine, toksisiteye ve işlevlerine göre yapılabilir (Şekil 1). Kimyasal yapılarına göre sınıflandırma yapılırken pestisitler organik ve inorganik olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Flor, kükürt, klorür, oksijen, fosfor ve karbon gibi elementleri içeren pestisitler organik grubuna dahil edilirken kükürt ve bakır gibi elementler içerenler ise inorganik grubuna dahil edilir. İnorganik pestisitler kendi içlerinde sahip oldukları fonksiyonel gruplara göre ayrılabilirler. Organofosfatlar, karbamatlar, organoklorinler, diamidler, neonicotinoidler ve fenoksiller ana sınıflara örnek verilebilir. Pestisitlerin büyük çoğunluğunun kimyasal yapıları ile etki mekanizmalarına benzer olmasına rağmen spesifik hedef bölgelerini açısından farklılık gösterirler [15,24]. Küresel olarak en yaygın olarak uygulanan pestisitler, organofosforlu pestisitler ve karbamatlardır. Diğer çevresel kirleticiler gibi pestisitler de çevreye ve canlı ekosistemine karşı ciddi bir tehdittir [25-29]. Sıklıkla kullanılsa da organoklor grubu pestisitler, birçok pestisit grubuna göre çevrede çok daha kalıcıdır [12].



Şekil 1. Pestisitlerin ayrıntılı bir sınıflandırmasının şematik gösterimi.

### 1.2 Organoklorlu pestisitler (OCP'ler)

Organoklorlu pestisitler çevrede kalıcılığı yüksek olan, karbon, hidrojen ve klor içerirler. Geçmişte OCP'ler sıtma ve tifüsün kontrolünde kullanılmış olsa da günümüzde gelişmiş ülkelerin büyük çoğunluğunda yasaklanmıştır [24, 30]. OCP'ler beyaz renkli, kristal yapıda, yarı uçucu ve apolardır. Hedefleri çeşitlilik gösterse de genellikle böceklerle, bakterilere, mantarlara ve yabancı otlara karşı kullanılırlar [24]. Bu grup pestisitlere lindan, klordan, heptaklor, endosülfan ve aldrin örnek verilebilir (Şekil 2).



Şekil 2. Yaygın organoklor bazlı pestisitlerin kimyasal yapısı.

DDT'ler ve heksaklorosikloheksan gibi organoklorlu pestisitler, genellikle tarım ve sağlık sektörlerinde termitleri, sivrisinekleri ve çebe sineklerini yok etmek için yaygın şekilde kullanılmaktadır [24]. Asıl etki şekilleri, sinirlerdeki sodyum ve potasyum iyonları arasındaki dengiyi bozarak sinirsel iletimi bozmaktır. [31]. OCP'ler bu etkilerini GABA ( $\gamma$ -aminobütirik asit) reseptörleri üzerinden gösterirler. Bu reseptörler sodyum kanallarını kalıcı olarak açarak sinir liflerinin sodyum/potasyum dengesini bozarlar ve enerji metabolizmasında değişikliklere neden olurlar [32]. OCP'ler nöronların sürekli uyarılabilir durumda olmasını sağladıklarından titreme ve kasılmaların meydana gelmesine neden olurlar [31].

OCP'ler hedefleri olmayan çeşitli organizmalarda da bulunmuştur. Bu organizmalara; tilapia (*Oreochromis mossambicus*), çeşitli sazın türleri (*Aristichthys*

*nobilis*, *Hypophthalmichthys molitrix*, *Elopichthys bambusa*, *Cyprinus carpio*, *Ctenopharyngodon idellus*), yayın balığı (*Silurus asotus*) ve Japon yılan balığı (*Anguilla japonica*) örnek verilebilir [12]. Endosülfan, alfa ve beta olmak üzere iki izomeri bulunan ve insektisit olarak kullanılan bir OCP'dir. Alfa izomeri, çevresel olarak daha kalıcı olan beta endosülfandan daha toksiktir. Avrupa Birliği ülkelerinin de içerisinde bulunduğu birçok ülkede endosülfan kullanımı yasaklanmıştır [33]. Sinir sisteminde dopaminerjik sistemi etkileyen endosülfanın hedefi olmayan diğer organizmaları da etkileme potansiyeli vardır. Kullanımı birçok ülkede yasaklanan OCP'lerin büyük kısmının yerine OCP'lere oranla çok daha az toksik olan veya doğada kalıcılığı daha düşük olan pestisitler kullanılmaktadır [16]. Ancak yine de bazı ülkelerde kullanılmaya devam edilmektedir. Genellikle insanlara ve hayvanlara kontamine olan sulara maruz kalan, et, süt ve balık gibi hayvansal ürünler yoluyla bulaşır. Lipidlerdeki çözünürlükleri ve tam olarak metabolize olmamaları nedeniyle dokularda birikirler ve besin zinciri ile insana kadar ulaşırlar [34]. OCP'ler, ürünlere uygulandıktan sonra yüzey akışı yoluyla taşınır ve sonunda suda yaşayan organizmalarla etkileşime girdikleri su kütlelerine ulaşırlar. Bu pestisitlerin büyük çoğunluğu su ile etkileşime girdikleri takdirde kimyasal dönüşümlere uğrayarak daha toksik metabolitlere dönüşürler. Bu dönüşümlere maruz kalan OCP'lere DDT ve endosülfan örnek verilebilir. DDT sulu ortamda daha toksik DDE'ye dönüşebilir. Endosülfan ise toprak ve suda var olan mikroorganizmalar tarafından metabolize edilerek endosülfan sülfata dönüştürülebilir [5]. Uzun yıllardır ülkelerin büyük çoğunluğunda yasaklanmış olmalarına rağmen organoklorinlerin kalıntıları hala tespit edilebilmektedir.

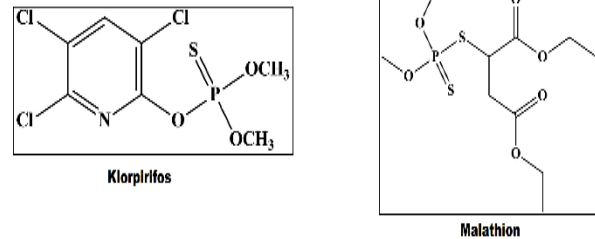
### 1.3 Organofosforlu pestisitler (OPP'ler)

Organofosforlu pestisitler (OPP), dünya çapında büyük miktarlarda kullanılan fosforik asit esterleridir. Tarımda ve evler gibi kapalı alanlarda zararlıları kontrol etmek için genellikle böcek öldürücü olarak kullanılırlar [35]. Yaygın kullanımları, bilinen toksisiteleri ve kalıcılıkları nedeniyle organoklorinlerin yasaklanmasından sonra başlamıştır. Organofosfatlı pestisitlerin en yaygın olarak kullanılanları klorpirifos, diazinon, malatyon, paratyon ve phorate pestisitleridir. Bu pestisitlerin satışı dünya genelindeki pestisit satışlarının %34'üne tekabül etmektedir [36, 37]. OPP'ler asetilkolin esteraz enzimine kimyasal olarak bağlanır ve asetilkolini parçalamasını engellerler. Böylece böceğin sinir sisteminin sürekli uyarılması ve kasların uzun süreli kasılı kalmasıyla ölümüne sebep olurlar [38]. Pek çok omurgalı kolinesteraz enzimine sahip olduğundan, bu pestisit sınıfı birçok organizma üzerinde etkilidir [31]. Organofosfat esterleri (OPE'ler) atmosferde, suda, toprakta ve biyotada gözlemlenmiştir. OPE'ler başlıca toprak tarafından emilir ve başlıca tarım arazileri ve çoklu atık geri

dönüşüm alanlarındaki topraklarda tespit edilmişlerdir [39]. OPP'ler yüksek bir yağ-su dağılım katsayısına sahip olmalarına rağmen, çoğu suda çözünür, bu da onların akıp gitme ve toprağa sızma yoluyla taşınmalarına izin verir. Toprak tarafından emilimleri ise büyük ölçüde toprağın organik yapısı ve aynı zamanda toprağın hidrofilik ya da hidrofobik olması ile ilişkilidir. Hidrofobik topraklarda organofosfat daha çok absorbe edilir. Aynı zamanda demir ve alüminyum oksit gibi iz elementler de absorpsiyonu etkilemektedir [10]. Orta Amerika'da muz tarlalarında kullanılan bir OPP grubu pestisit olan klorpirifosun Kuzey Kutbu buzullarında tespit edilmesi organofosforlu pestisitlerin tıpkı organoklorinli pestisitler gibi buharlaşma/yoğuşma yoluyla uzun mesafelere ulaşabilmesine bağlıdır [40].

Organofosfat pestisitler fosforik asit esterleri olup, hava, ışık ve toprakla temas ettiklerinde suda çözünür ürünler vererek hidrolize olabilirler [24]. Kapsamlı kullanımları nedeniyle, yiyecek ve içme sularında buldukları bildirilmiştir [41]. OPP'lerin çoğu uçucu olmayıp, diklorvos bir istisnadır [10]. OPP'ler, fosforik asit ve türevlerinin esterleridir. Toksisiteleri büyük ölçüde tiyonlara (P=S) veya oksonlara (P=O) sahip olmalarına bağlıdır (Şekil 3). Triyonlar dolaylı AChE inhibitörleri olarak bilinirler ve AChE'yi minimum düzeyde ya da biraz daha yüksek düzeyde inhiye ederler. Oksonlar ise doğrudan inhibitörlerdir ve sağlık üzerinde olumsuz etkileri oldukları bilinmektedir [42].

#### Organofosforlu pestisitler

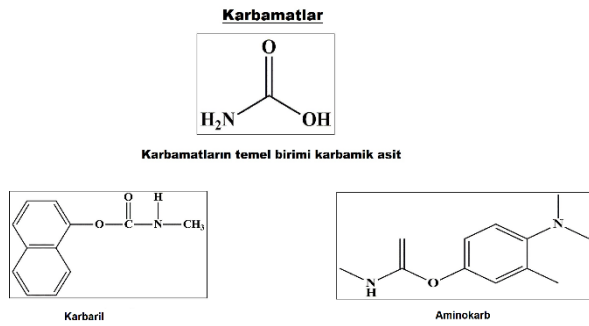


Şekil 3. Yaygın organofosforlu pestisitlerin kimyasal yapısı.

### 1.4 Karbamatlar (CB)

Karbamat bileşikler, yaygın olarak insektisit olarak kullanılan karbamik asit esterleridir. Bu bileşiklere N-metilkarbamatlar denir. Karbamik asit, tiyokarbamik asit ve ditiyokarbamik asit türevleri herbisit olarak kullanılır ve istenmeyen bitkilerin filizlenmesini önlerler. Genelde sprey şeklinde veya yem şeklinde kullanılırlar. [43, 44]. İnsektisit olarak kullanılanları nöronların sinyalleri aralıklı olarak iletilmesinde rol alan asetilkolini sinaptik boşluktan uzaklaştırarak AChE'ni geri dönüşümlü olarak inhiye edebilirler [45]. Karbamat bileşikler karbaril, oksamil, karbofuran, aminokarb, aldikarb, etienokarb ve metomil barındırabilirler. Bunlardan karbaril tarımda kullanılan ilk insektisit olarak bilinmektedir. İnsan sağlığına diğer

böcek ilaçlarından daha az zarar vermekle birlikte, geniş bir böcek grubuna uygulandı. [46]. OPP'lere benzer şekilde, suda yüksek oranda çözünürler ve bitkilerin yapraklarında ve köklerinde emilmelerine izin verirler. Etki tarzları OPP'lerine benzer; asetilkolinesterazı inhibe ederek kasların kasılmasına ve nihayetinde felce neden olurlar. Bu nedenle CB'ler de geniş spektrumludur ve balık gibi istenmeyen organizmalara zarar verirler [31]. Karbamatlar, zehirli yemler yoluyla evcil ve vahşi hayvanlara girerek insan sağlığını tehdit etmektedir. Bazı CB'ler birden fazla ülkede yasaklanmış olsa da, son zamanlarda hayvan zehirlenmesi vakalarına yol açmışlardır. Alikarb ve karbofuran birçok ülkede yasaklanmıştır ancak zehirlenme vakalarının büyük çoğunluğunda karşımıza çıkmaya devam etmektedir [47].

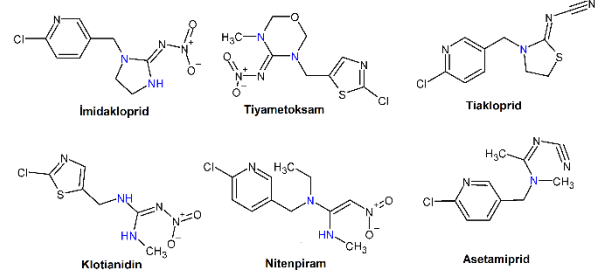


**Şekil 4.** Yaygın karbamat bazlı pestisitlerin kimyasal yapısı.

### 1.5 Neonikotinoid Pestisitler

Neonikotinoidler, böceklerin nikotik asetilkolin reseptörleri (nAChR'ler) üzerinden etki eden bir pestisit grubudur. [48, 31] Nikotik asetilkolin reseptörleri (nAChR'ler), asetilkolin (ACh) nörotransmitterinin hızlı aksiyonuna aracılık ederler. 1990'lardan beri kullanılan neonikotinoidlerin geniş ölçekli bitki koruma ve veterinerlik uygulamaları vardır. Hedef organizmaları bu geniş kullanım alanı nedeniyle zararlı olmayan böcekler ve böcekçil kuşlar üzerinde olumsuz etkiler oluşturduklarına dair endişeler bulunmaktadır. Bu nedenle Avrupa'da kullanımları kısıtlanmıştır [48]. Neonikotinoid insektisitler arasında imidakloprid, asetamiprid, tiakloprid, tiyametoksam, nitenpiram ve klotianidin bulunur [49]. Neonikotinoidlerin, nAChR'lerdeki etkileri karşılaştırıldığında, böceklerin neonikotinoidlere karşı omurgalıların nAChR'inden daha duyarlı olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, bazı neonikotinoid parçalanma ürünleri toksiktir [48, 50]. Neonikotinoidler, kan-beyin bariyerini kolayca geçemezler ve bu da memeli toksisitesi potansiyelini oldukça azaltır [49, 50]. Bununla birlikte, bu insektisitlerin omurgalılar için toksisitelerinin nispeten düşük olmasına rağmen, neonikotinoidlerin birikimi ve önerilen dozlardan yüksek kullanımı, bu insektisitlere maruz kalma toksisite riskini artırabilir. Hedef olmayan organizmaların neonikotinoidlere erken dönemlerde maruz kalmaları sonucu nöral gelişimlerinin bozulması nöroenez ve migrasyonun ve

nöroinflamasyonun azalmasına neden olduğu görülmüştür [50].

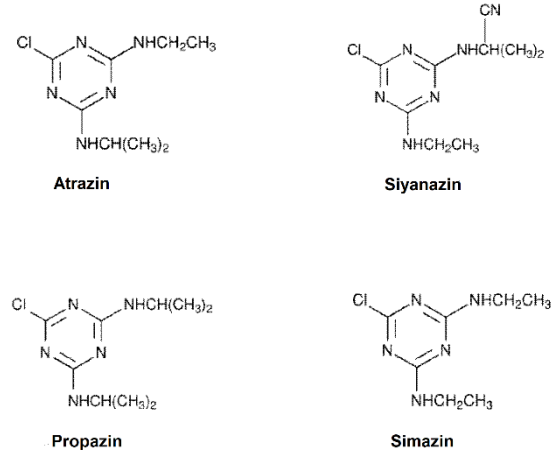


**Şekil 5.** Yaygın neonikotinoid bazlı pestisitlerin kimyasal yapısı.

### 1.6 Triazin pestisitler

Triazinler herbisit olarak kullanılmaktadırlar. Biyolojik ve kimyasal degradesyona dirençlidirler. Bu nedenle kalıcı organik bileşikler sınıfındadırlar. Triazin herbisitlerin ana temsilcileri Şekil 5'te gösterilmektedir. Çoğu triazin pestisit, fotosentezde elektron taşınmasını engelleyen herbisitler olarak kullanılır. Ancak bu durum hedef olmayan fotosentetik organizmaları etkilemelerine de sebep olabilmektedir [12]. Triazinler, yarı ömürleri aylara kadar çıkabileceğinden, uzun süre uygulama yapılan yerlerde akış ve sızıntı yoluyla su kaynaklarına ulaşır. Triazinler hedefleri olmayan yeşil algleri, diyatomları ve siyanobakterileri de etkilemektedir [51].

### Triazinler



**Şekil 6.** Yaygın triazin bazlı pestisitlerin kimyasal yapısı.

### 1.7 Diamid Pestisitler

En son keşfedilen pestisit gruplarından olan diamidler oldukça etkilidirler ve zararlı böceklerin büyük çoğunluğunda etkilidirler. Spesifik hedef bölge aktivitesine sahip olduklarından uygun bir toksikolojik profile sahiptirler. Diamidler, riyanodin reseptörünü hedeflerler. Riyanodin reseptörlerine bağlanarak kalsiyum kanalını açık tutarlar ve kalsiyum depolarından kalsiyumun sürekli olarak salınmasını

sağlarlar. Hücre içinde kalsiyumun oldukça çeşitli rollere sahip olması sebebiyle organizma düzeyinde kalsiyumu düzenleme yeteneğindeki bu kayıp, uyumsuzluğa, beslenmenin kesilmesine ve sonunda ölüme yol açar [52]. Örneğin, klorantraniliprol, organizmanın kaslarını felç eden kontrolsüz kalsiyum iyonlarının salınmasına yol açan ryanodin reseptörlerini birleştirir. Benzer şekilde, başka bir diamid pestisit olan flubendiamid, kalsiyum iyonu dengesini değiştirerek kas fonksiyonunu bozar [16].

## 2 PESTİSİTLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

Pestisitlerin zararlılara etki mekanizmaları temel olarak dört sınıfa ayrılabilir. Bu mekanizmalar; fiziksel ölüm, fizyolojik ölüm, yerine geçme ve enzim faaliyetlerini engellemedir. Pestisitler, etkili madde, dolgu maddesi ve diğer maddelerden oluşurlar. Etkili madde öldürücü ana unsurdur. Bu etkili maddenin zararlının bir organına ulaşip lipoprotein bağlantılarına yerleşerek yapılarını bozması fiziksel ölüm olarak adlandırılır. Fizyolojik ölüme ise etkili maddenin organizmaya girdiğinde molekülleri doğrudan veya dolaylı olarak etkileyerek bazı fizyolojik olayların engellenmesi veya tümüyle ortadan kalkmasıyla düzenin bozulmasına sonucu ölüm gerçekleşir. Etkili maddenin zararlı organizmada bulunan mevcut bir antimetabolitin yerine geçerek onun gibi davranması ile organizmada zehirlenmeye neden olması yer değiştirme olarak adlandırılır. Etkili maddenin bir enzim veya taşıma proteini ile etkileşime girerek enzim veya taşıma proteinin normal işlevini değiştirmesine neden olması enzim faaliyetlerini engelleme olarak adlandırılır. Etkili madde enzimin normal substratına benzer ancak özdeş olmayan bir yapıya sahiptir. Böylece enzime geri dönüşümsüz veya oldukça düşük seviyede geri dönüşümlü bağlanır ve enzimi inhibe eder. Bu tip pestisitlere organofosforlu pestisitler ve karbamatlar örnek verilebilir [53, 54]. Glifosat ve glufosinat gibi bitkilerde amino asit sentezi için önemli olan enzimleri inhibe eden bazı son derece etkili herbisitler, bu kategorideki diğer iyi örneklerdir. Enzim inhibitörleri hedefleri açısından oldukça seçici olabilir veya seçicilikleri çok düşük olabilir. Bu seçicilik düzeyine bağlı olarak farklı organizmalardaki etkileri değişiklik gösterir. Bitkilerde sinir sistemi yoktur ve asetilkolinesteraz diğer işlemlerde önemli bir rol oynamaz, oysa hayvanlarda esansiyel amino asitler üretilmez. Glifosat ve diğer amino asit sentezi inhibitörleri bu nedenle hayvanlarda bitkilerden çok daha az toksiktir ve bunun tersi organofosfor ve karbamat insektisitler için geçerlidir [53].

## 3 PESTİSİTLERİN CANLILAR VE EKOSİSTEME ETKİLERİ

Pestisitler, doğrudan veya dolaylı olarak havayı, suyu, toprağı ve genel ekosistemi kirleterek canlılar için ciddi sorunlara neden olabilen ve organizmaları öldürmek için tasarlanmış, belirli etki biçimlerine sahip zehirli

kimyasallardır. Pestisitler, tarımda birim alandan aldığımız verimi arttırarak dünya nüfusunun beslenmesine yardımcı olurken, bunun bedelini büyük ölçüde dünyanın ekosistemleri ödemektedir. Tarımda haşereleri, yabancı otları ve mantar hastalıklarını kontrol etmek için kullanılan pestisitler kullanım amaçlarına aykırı şekillerde, hedef ve hedef olmayan türleri genellikle dolaylı olarak etkileyebilir. Bu dolaylı etkiler, ekolojik faktörlere ve tür etkileşimlerine bağlıdır. Pestisitlerin, başlıca hedefi tarımsal üretimdeki zararlıları kontrol etmek olduğu için, çoğunlukla karasal ekosistemlere uygulanmaktadır [55- 57]. Fungisitler, topraktaki besin maddelerinin geri dönüşümünden sorumlu olan funguslar, solucanlar ve diğer hayvanlar için zehirlidir. Herbisitler, birçok alanda bitki biyokütlesi ve biyoçeşitliliğinde net bir kayıba sebep olurlar. Bunun bir sonucu olarak, eklembacaklılar, birçok kuş türünde ve muhtemelen amfibilerde besin eskikliğine bağlı sorunlara yol açarlar. İnsektisitler topraktaki çoğu omurgasız, kuş ve küçük memeliler için çok zehirlidir. İnsektisitlerin tarımda kullanılmasının en önemli olumsuz etkilerinden bir tanesi, doğal düşmanların ortadan kalkması nedeniyle daha büyük kayıplara sebep olabilen zararlı istilalarının gerçekleşebilmesidir. Herbisitlerin böcekler ve diğer eklembacaklılar üzerindeki etkileri genellikle hedef ve hedef olmayan konukçu bitkilerin ortadan kaldırılmasından kaynaklanır [58,57]. Herbisit uygulamalarının bir sonucu olan flora ve gıda kaynakları kaybı, tozlaştırıcıların ve zararlıların doğal düşmanlarının popülasyonlarını azaltabilir [59-61]. Bu azalma birçok durumda bitki konukçularının, polen ve nektarın, barınak, yuvalama ve kışlama alanlarının herbisitler tarafından yok edilmesinden dolayı gerçekleşmektedir [62]. Sucul ekosistemlerde, insektisitler ve fungusitler, zooplankton ve bentik herbivorları etkileyerek genellikle alg patlamalarına neden olurlar. Perifiton canlı biyokütlesindeki artışların bir sonucu olarak eklembacaklılar, salyangozlar, solucanlar ve iribaşlar gibi daha toleranslı türlerle yer değiştirir. Fungisitler ve sistemik insektisitler de detritivor eklembacaklıların üreme yeteneklerini olumsuz etkileyerek besin geri dönüşümünün azalmasına sebep olurlar. Herbisit kalıntıları da sucul ekosistemlerdeki makrofitlerin biyokütlesini azaltarak bu ortamlardaki yırtıcı böceklerin üremesini etkileyebilir [57].

## 4 PESTİSİTLERİN TOKSİKOLOJİK ETKİSİ

Katalitik işlevi olan özel bir protein olan enzim, nörobiyoloji, toksikoloji, farmakoloji ve diğer kategorilerde kritik öneme sahiptir. Organizmalarda toksik olmayan ve çevre dostu bir biyokatalizör türü olarak, çeşitli biyokimyasal reaksiyon süreçlerini yüksek verimlilikle katalize edebilir [63,64]. Substrata karşı özgüllüğü nedeniyle, enzim bazlı biyosensörler analitik alanda büyük ilgi görmüştür [65]. Pestisitler, iki etki modu sayesinde araştırılabilir. Birincisi inhibisyon mekanizması, pestisitler aktif bölgeyi bloke

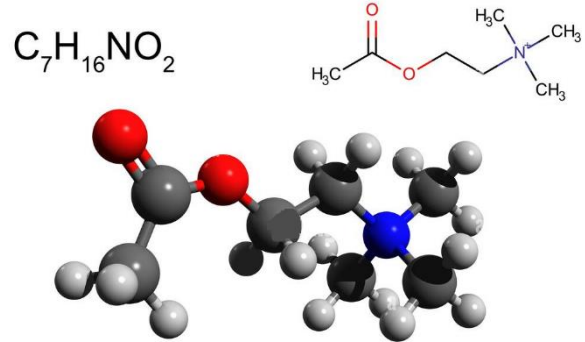


ederek enzimatik aktiviteyi inhibe eder ve sinyal yanıtını daha da tetikler. İkincisi katalitik mekanizma, burada pestisitler katalitik süreci etkilemek için enzim substratı olarak kullanılır. Bu formatlar arasında, enzim inhibisyonlu biyosensörler pestisitlerin algılanmasında önemli bir rol oynamaktadır [66]. Asetilkolinesteraz (AChE), nörotransmitter asetilkolinin kolin ve asetat oluşturmak üzere hidrolizini destekleyen doğal bir enzimdir. Bazı pestisitler AChE aktivitesini etkileyebildiği için; bu özellik, pestisitleri saptamanın kolay bir yolu olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte, AChE'nin pestisitler tarafından inhibe edilebilen birçok enzimden biri olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, organofosforlu pestisitler (OPP'ler) de bütirilkinesteraz (BChE), kolin oksidaz ve peroksidad enzimlerini inhibe edebilir; diazinon ve karbaril ise tirozinazı inhibe edebilmektedir [67]. Pestisitlerin en yaygın toksikolojik etkileri çeşitli hastalıkların oluşumuna neden olabilecek AChE ve bütirilkinesteraz gibi enzimlerin inhibisyonuna ve oksidatif strese bağlıdır. Pestisite maruz kalma yolu organizmanın enerji yönetimini değiştirmesine sebep olabilir. Maruz kaldıktan sonra, daha sonra fizyolojik fonksiyonlarını etkileyen belirli stres etkenine yanıt vermek için depolanmış enerjilerini kullanırlar [12]. Belirli bir organizma üzerindeki etki, söz konusu pestisit, konsantrasyonu, pestisit türü, kullanımla ilgili alınan önleyici tedbirler, toprak adsorpsiyonu, meteorolojik koşullar ve pestisit kalıcılığı tarafından belirlenir. Yukarıda bahsedilen etkenler açısından pestisin bireyler ve çevreye karşı etkisinin zaman ve mekâna göre farklılık göstermesine bağlı olarak risk değerlendirmesi karmaşıklıklaştırmaktadır [8]. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre organofosfatlar, gelişmekte olan ülkeleri olumsuz bir şekilde etkileyerek yılda yaklaşık 50.000 ölüme neden olmaktadır [10]. OCP'ye maruz kalan bireylerde çeşitli hastalıklar veya bozukluklar meydana gelebilir. Kronik astımlı bireylerde bronşiyal hiperaktivite semptomlarına, tip II diyabete ve erkeklerde sperm üretiminde sorunlara neden olabildikleri bilinmektedir [24, 68]. OCP'ler sudaki yüksek çözünürlükleri nedeniyle sızıntı yoluyla yeraltı sularına, yakındaki nehirlere, püskürtüldükten sonra havaya ulaşırlar ve solunuma, yutma ve cilt yoluyla maruz kalma yoluyla vücuda girerler [10]. Asetilkolinesterazı inhibe etmeleriyle yaygın olarak bilinirler, ancak diğer sağlık etkileri arasında kanserojenik, mutajenik, teratojenik ve nikotinik etkiler bulunmaktadır [24].

#### 4.1 Asetilkolinesteraz (AChE) inhibisyonu

Karboksilesteraz enzim grubunda yer alan. AChE enzimi oldukça yüksek aktiviteye sahiptir ve saniyede yaklaşık olarak 25.000 asetilkolin (ACh) molekülünü parçalayabilir [69]. Bu enzimin aktif bölgesi, katyonik ve anyonik alt birimlerden oluşur. AChE'nin yapısı ve reaksiyon mekanizması, enzimin kristal yapısı ile ayrıntılı bir şekilde açıklanmıştır [70]. Enzimin mekanizmasını daha iyi anlamak için önemli bir nörotransmitter olan asetilkolin ve enzimin substratı olan asetilkolinin kimyasal yapısı şekil 6'da

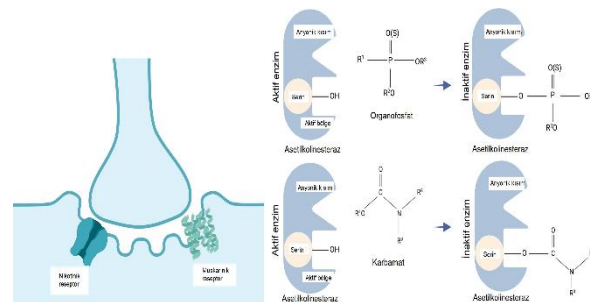
gösterilmektedir. AChE benzeri enzimlere sahip olan ve etkilenen organizmalar içinde memeliler, balıklar, kuşlar ve böcekler bulunur [16]. AChE enzimi, organofosfat türevi bileşiklerin ve sinir gazlarının inhibisyonunda birincil hedef olarak görev yapar [69].



Şekil 7. Asetilkolinin yapısı.

Organofosfatlar ve karbamatlar, sinir sistemi, iskelet-kas sistemi, solunum sistemi ve dolaşım sistemi gibi çeşitli organ sistemlerini etkileyen kolinesteraz enzimlerini inhibe ederek, yaygın olarak kullanılan pestisitlerdir. İnhibisyon mekanizması, enzimin aktif bölgesindeki serin amino asidinde yer alan hidroksil grubunun fosforilasyonunu içerir. (Şekil 7) [16]. AChE, asetilkolini parçalayan ve aynı zamanda bir nörotransmitter görevi gören bir enzimdir [24, 41].

AChE, nikotinik ve muskarinik olmak üzere iki ana asetilkolin reseptörü arasında, özellikle zehirli kırmızı mantar türevi muskarinik reseptörler tarafından tetiklendiğinde daha yüksek bir afinite gösterir. AChE'nin inhibisyonu, asetilkolin birikmesine neden olarak, ağırlıklı olarak muskarinik reseptör bölgelerinde beyin aşırı uyarılmasına yol açar [71, 72]. Asetilkolin, vücutta hem merkezi sinir sisteminde hem de otonom sinir sisteminde bulunur. Ayrıca, nöromusküler kavşaklarda ve iskelet kası sinir kesişme noktalarında belirli hedef organlara bağlı olarak hem inhibe edici hem de uyarıcı sinyalleri tetikler [10].



Şekil 8. Organofosfat ve karbamat giriş yolları (solda), kimyasal AChE inhibisyonu (sağda) [17].

AChE, daha sonra pestisit yağda çözünürlüğüne, pestisit-AChE kompleksinin stabilitesine ve kolinesteraz reaktivatörlerine tepki verme yeteneğine bağlı olarak yeniden aktive edilebilir. Bu özelliklerin hepsi pestisit kimyasal yapısıyla ilişkilidir [41]. Kolinerjik sendrom olarak da bilinen AChE'nin

inaktivasyonu, kolinerjik sendromun semptomlarının ortaya çıkması için gereken süreyi belirler ve bu süre, enzimin doğrudan veya dolaylı olarak inhibe edilip edilmediğine bağlıdır. [10].

## 4.2 Oksidatif stress

Oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu pestisit maruziyetinin sebep olduğu diğer temel olumsuz etkilerdir. Bunun sonucu olarak, biyolojik zarlar zarar görür ve uzun süre maruz kaldıktan sonra işlevleri engellenir [16]. Maneb, parakuat ve rotenon gibi pestisitler, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırır ve bunun sonucunda fizyolojik hasara neden olurlar. ROS normalde bir organizmanın metabolik aktivitesinin bir yan etkisi olarak, özellikle mitokondri, kloroplastlar ve peroksizomlar gibi organellerde üretilir. Bu sebeple, hücrelerde ROS'u kontrol altında tutan antioksidan enzimler arasında süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GPx) bulunur. [16, 73]. Sadece antioksidan enzimlerin miktarlarını düzenleme yeteneklerini doğru şekilde kontrol edemediği zaman, ROS yüksek seviyelerde üretildiğinde, lipid peroksidasyonu yoluyla biyomembranların bozulmasına ve proteinlerin ve nükleik asitlerin zarar görmesine yol açar [16].

## 5 PESTİSİTLERİN TESPİTİ

Pestisit analizi için analitik yöntemlerin genel eğilimi, eser miktardaki pestisit kalıntılarını tespit edebilen ve ölçebilen hızlı, basit, seçici, doğru, kesin, doğrusal ve sağlam süreçlerin geliştirilmesidir. Mevcut durumda gaz kromatografisi (GC), yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ve kütle spektrometrisi (MS), numunelerdeki pestisitleri belirlemek ve miktarını tespit etmek için kullanılan standart analiz yöntemleridir [19]. Eğer yeni yöntemler kullanılıyorsa, yöntemin etkinliğini destekleyen verilerle detaylı bir rapor sunulması gerekmektedir. Ayrıca, yöntemin seçiciliğini kanıtlamak için destekleyici yöntemlerle yapılan analizler de gereklidir [19]. Pestisit izlemenin ana zorluğu, analiz edilmesi gereken farklı kimyasal yapıdaki bileşiklerin çok çeşitli olmasıdır. Bugüne kadar, yüksek çözünürlüklü ve spektral kitaplık kullanma özellikleri nedeniyle MS/MS teknikleri, bu araçlara karşı en etkili yöntemler olarak kanıtlanmıştır. QqTOF, Q-Orbitrap ve LTQ-Orbitrap gibi hibrit teknikler kullanılarak gerçekleştirilen analizler, seçiciliği artırarak geriye dönük analizlere olanak sağlar. [19]. Diğer taraftan maliyetleri, operasyonel güçlükleri, zaman, analizi gerçekleştirmek için gerekli ekipman ve taşınabilirlikleri nedeniyle saha veya senkron analizler için kullanılamazlar [20, 74].

Çevresel toksikolojik değerlendirme için özellikle yerinde pestisit tespiti için birçok yeni sensör, geleneksel yöntemlerin karşılaştığı engelleri aşmak için florometrik tekniklerin kullanımıyla çalışmaktadır. Floresans, hızı, basitliği ve kolaylığı nedeniyle analitin varlığını belirlemek için geniş çapta kullanılmaktadır. Bu yöntem, sensördeki bileşen ile analit arasındaki

etkileşimden kaynaklanan adsorpsiyon veya luminesans değişikliklerine dayanır [16]. Nanoteknoloji temelli yeni tespit teknikleri, genellikle metallerden karbon türevli ortamlara kadar çeşitli malzemeleri kullanır. Ancak, son zamanlarda standart metallerden daha çevre dostu malzemelere doğru bir geçiş olmuştur. Karbondan türetilen nanometrik florometrik sensörler arasında grafen kuantum dotlar (GQD'ler), karbon nitrit nanolamelleri (g-C<sub>3</sub>N<sub>4</sub> NS'ler) ve kovalent organik kafes yapılar (MOF/COF'lar) gibi seçenekler bulunur ve bu sensörler, alternatif olarak kullanılabilirler. Bu sensörler, kuantum dotları veya organik floresan boyalar gibi diğer alternatiflerden daha avantajlıdır çünkü zararsızdır, uzun ömürlüdür, kolayca temin edilir ve biyolojik uyumlulukları vardır [20].

Karbon dotlar (CD'ler), özelleştirilebilir optik özellikler, biyolojik uyumluluk ve fotobirleşme direncine sahiptirler. OP'ler, nükleofilik reaksiyonlar yoluyla bir kolinesteraz serin rezidüsüne atak yaparak metal iyonları, altın ve gümüş nanopartiküller veya Ellman reaktifi ile reaksiyona giren tiyokolinin karbon dotlarla reaksiyona girmesini önler [20]. Kullanım kolaylığı, maliyet etkinliği ve yüksek özgüllük gibi nedenlerle, genellikle biyolojik açıdan ilham alan tespit yöntemleri tercih edilir. Ancak, bu yöntemlerin potansiyel bir şekilde değişime uğrama veya denatürasyon riski gibi temel sınırlamaları bulunmaktadır. Bir biyobelirteç seçimi, pestisit fizyolojik etkilerine göre yapılabilir ve her seçimin kendine has özgüllüğü ve hassasiyeti vardır. İdeal biyobelirteçler düşük konsantrasyonlarda hedef pestisiti tespit edebilme ve en yüksek duyarlılığı gösterme özelliğine sahip olmalıdır [16].

### 5.1 Biyosensörler

Biyosensörler, saha çalışmalarının yapılmasına izin vermek için geniş çapta araştırılan analitik bir yöntemdir. Sensörler genellikle analiti tanıyan bir reseptörden, bir sinyali bir formdan diğerine dönüştüren dönüştürücüden ve sinyali algılayabilen ve ölçebilen bir okuma sisteminden meydana gelir. Biyosensörler, en az bir biyolojik bileşene dayandığı için yüksek özgüllüğü ve nispeten düşük maliyet özelliğine sahip olduğundan dolayı avantajlıdır. Sensörün biyolojik kısmı, sistem olarak hücre, doku ve organizma gibi yapıları veya antikor, enzim, protein ve nükleik asit gibi bileşenleri içerebilir. Bir biyosensörün etkinliğini etkileyen en önemli husus kararlılığıdır. Dönüştürücülerin, sensörün biyolojik bileşeniyle etkileşime girerek sağlanan sinyali dönüştürmesinin çeşitli yöntemi vardır. Biyoçipler, birden fazla analiti aynı anda belirleyebilen çoklu biyosensörler olarak adlandırılır [75].

### 5.2 Enzimatik sensörler

Organofosfat ve karbamat tespiti için kullanılan çoğu enzimatik sensör, AChE inhibisyonu ile ilgili



prensipere dayanır ve bu şekilde çalışır. Bu tür sensörler, birden fazla olası enzimden birini içerebilir. Ancak, birçok sensör, asetilkolinesteraz (AChE) ve butirilkolinesteraz (BChE) gibi immobilize edilmiş kolinesteraz enzimlerini kullanarak substratın tespitini gerçekleştirir [64]. Örneğin, p-aminobenzensülfonik asitle modifiye edilmiş camı karbon elektrotun yüzeyine koloidal altın nanopartiküllerin (AuNP'ler) ve diazo-reçinelerin (DAR) kendi kendine birleşmesiyle oluşturulan bir matris üzerine immobilize edilen AChE, amperometrik bir biyosensör olarak kullanılmaktadır. [64]. AChE kullanımının başlıca sınırlamaları, stabilitesinin düşük olması, inhibisyona duyarlı olması ve nispeten yüksek substrat algılama eşiğidir. Diğer sensörler, kolinesteraz hidrolizinin ürünü olan tiyokolin ile reaksiyona giren Ellman reaktifi (DTNB) kullanarak çözeltinin rengini renksizden sarıya dönüştürür. Organofosfor hidrolaz ve tirozinaz gibi farklı enzimler de kullanılabilir. Tirozinaz, fenoller katekol türevlerine dönüşmesini ve daha sonra orto kinona oksidasyonunu sağlar. AChE'ye göre TYR kullanmanın avantajları, hızı ve yüksek sıcaklıklara ve organik çözücülere karşı dirençli olmasıdır [65]. Organofosfor hidrolaz, metil parathion diazinon ve dursban (aktif içeriği klorpirifos olan) gibi pestisitlerdeki fosfatı geri dönüşümsüz bir şekilde hidrolize ederek hidrojen iyonları verir. Hidrolize edilmiş ürünler genellikle göstergelerde değişikliklere neden olabilecek şekilde uyarılabilmektedir [76]. Pestisit tespiti için enzimlerin kullanımını sınırlayan temel faktörler arasında sıcaklık, pH ve inhibitörler gibi çeşitli etmenlerin enzim aktivitesini bozması, bazı yöntemlerin yüksek maliyet gerektirmesi ve substratlar arasında geniş bir ayırımı yapamama durumu bulunmaktadır [20]. Ayrıca, numunedeki ağır metaller sensörün performansını bozarak yanlış pozitif sonuçlara yol açabilmektedir [63].

### 5.3 Antikor sensörleri

Antikorlar, çeşitli biyosensör türlerini tasarlamak için en popüler biyoreseptörlerdir ve bu tür biyosensörler immünosensörler olarak bilinmektedir [77, 63]. Hedef moleküle yüksek afinite ve spesifik bağlanma, bir antikorun temel özellikleri arasındadır. İmmüoglobulin G (IgG) proteini en yaygın kullanılan antikor sınıfıdır. IgG'nin yapısı, iki özdeş kısa hafif zincir (VL) ve iki özdeş büyük ağır zincir (VH) olmak üzere dört polipeptit zincirinden oluşur [78]. Antikorlar, düzeneklerine veya etki tarzlarına göre monoklonal (mAb), poliklonal (pAb) ve rekombinant antikorlar (rAb) olarak sınıflandırılabilir [63]. Antikorların belirgin avantajlarına rağmen, zayıf çözünürlük, düşük termal stabilite, termal kaynaklı agregasyon ve yüksek sıcaklıkta bağlanma afinitesinin korunması gibi fiziksel özellikleri nedeniyle bazı sınırlamalara sahiptirler [63]. Pestisitler, çoğunlukla sığır serum albümini gibi büyük bir taşıyıcıya bağlandıklarında bağışıklık sistemi tarafından antikor oluşumunu uyaran yaygın haptelerdir. Günümüzde, organofosfor, organoklor, piretroid,

karbamat, triazin pestisitler ve benzerleri dahil olmak üzere çeşitli pestisit gruplarının bazı tek molekülleri için çok sayıda antikor ticari olarak mevcuttur. Fakat son yıllarda, tek bir analizde farklı pestisitleri tespit edebilen geniş özgüllüğe sahip antikorların geliştirilmesinde bir artış olmuştur [63, 78]. Pestisit tespiti için antikorların geliştirilmesinde en güncel konu, tek bir tahlilde birden fazla pestisit tespiti etme yeteneğine sahip tek bir antikor oluşturmaktır ve bu tür bir antikor, geniş özgüllüklü antikor olarak bilinmektedir [78].

### 5.4 Aptamer sensörleri

Aptamerler, hedeflerine seçici olarak bağlanmak üzere tasarlanabilen sentetik, kısa tek sarmallı DNA veya RNA dizileridir [79]. Çeşitli kovalent ve kovalent olmayan etkileşimler yoluyla gövdeler, saç tokaları, çıkıntılar, G-dörtlüler ve sahte düğümler gibi yapılar oluştururlar [63]. Bu moleküler tanıma elemanları (MRE'ler), hedef hassasiyetleri, seçicilikleri ve yüksek bağlanma afiniteleri nedeniyle 'yapay antikorlar' olarak adlandırılmıştır. Enzimler ve antikorlara kıyasla daha yüksek stabilite ve daha düşük sentez maliyetleri sunarlar [79, 67]

### 5.5 Moleküler baskılı polimerler (MIP'ler)

MIP'ler, benzersiz özellikleri nedeniyle pestisit kalıntılarını etkili bir şekilde belirleyebildiği için gıda kalitesi ve güvenliğine hayati bir katkı sağlamıştır [80]. Spesifik tanıma ve seçici adsorpsiyon özelliklerine sahip olan MIP'ler, moleküler tanıma için biyolojik sistemlerin simüle edilmesi yoluyla doğal veya sentetik bileşikler tarafından oluşturulur [20, 81]. Moleküler şablona benzer şekilde, MIP'ler bir hedef bileşiğin etrafında fonksiyonel monomerlerin polimerizasyonu ile biçimlendirilir. Polimerizasyondan sonra baskılı moleküllerin çıkarılması, benzersiz hafıza işlevine dayalı olarak hedefleri spesifik olarak yakalamak için boşluk yapısı oluşturulmuş olur. MIP'ler, özellikle spesifik tanıma birimleri olmayan pestisitler için yüksek özgüllük, düşük maliyet, iyi mekanik özellik ve ayırma etkinliği avantajları ile birlikte enzim-substrat/antikor-antijen/aptamer-pestisit etkileşimlerini taklit eden moleküler tanıma sistemleri için bir alternatif haline gelmiştir [20, 82].

## 6 SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Pestisit kullanımı, modern tarımsal faaliyetlerde mahsüllerin zararlı böcekler, haşereler ve yabancı otlardan korunması için en yoğun başvuru alan mücadeleye yöntemlerinin başında gelmektedir. Bu nedenle, uygulamaları son zamanlarda çarpıcı bir şekilde artmış ve tüm dünyada gıda üretiminde çok büyük bir artışa neden olmuştur. Buna paralel olarak dünyadaki gıda fiyatları ucuzlamış ve gıdalar daha geniş bir nüfus için erişilebilir hale gelmiştir. Dünya nüfusunun beslenme ihtiyacının karşılanması pestisit kullanılmadan pek mümkün görünmemektedir. Öte yandan, aşırı pestisit

kullanımı zaman geçtikçe çevre ve insanlar üzerinde ciddi zararlı etkilere yol açmaktadır. Pestisitlerin çoğu toksik olduğundan ve doğada biyolojik olarak parçalanmadığından, sürekli pestisit tüketimi nedeniyle çevresel etkileri çok büyüktür [84]. Yapılan çalışmalar ile su, hava ve toprak gibi çevresel kirliliğin başlıca sebebinin pestisitler olduğu ortaya konmuştur. Bunun en çarpıcı örneklerinden bir tanesi, başlangıçta mucize olarak görülen fakat sonradan hem çevre hem de insan sağlığı bakımından büyük zararları olan DDT'dir. DDT ve benzer özelliklere sahip pestisitlerin kullanımı, günümüzde gelişmiş ülkelerde yasaklanmakla birlikte, kullanımlarının zorunlu olduğu durumlarda ve bazı orta ve düşük gelirli ülkelerde halen kullanımları devam etmektedir [84]. Pestisitlerin küresel ölçekte yaygın kullanımının oluşturduğu tehditleri önlemek adına çeşitli kanuni düzenlemeler yapılmakla beraber elde edilen başarı oldukça sınırlı kalmıştır. Bu nedenle, dünyada pestisit tüketiminin azaltılması adına daha iyi önlemler alınması gerekmektedir [84]. Pestisitlerin, enzimatik inhibisyon ve oksidatif stresin indüklenmesi yoluyla insan ve çevre sağlığı için risk yaratmasından dolayı, birden fazla pestisiti tespit edip miktarını belirleyebilen ve belirli matriste bulunan pestisitleri zararlı türler oluşturmadan tamamen ortadan kaldıracak hızlı, hassas algılama stratejilerinin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Buna ek olarak, çevreden pestisitleri ortadan kaldırmak için geliştirecek teknolojilerin tüm dünyada erişilebilir ve kullanılabilir olması gerekmektedir. Hali hazırda, pestisitlerin satışını, depolanmasını, kullanımını ve çevredeki konsantrasyonlarını sınırlayan düzenlemeler mevcuttur, ancak bu tür yönetmeliklerin yeni literatürler çıktıkça revize edilmesi gerekmektedir. Ayrıca, gelişmekte olan ülkelerde bu tür düzenlemelerin uygulanması ve pestisitlerin daha sıkı izlenmesi gerekmektedir [84]. Pestisitlerin matrisler arasında tepkilerinin farklı olmasından dolayı, belirli bir matriste belirli bir şekilde hareket etmesi beklenen bir pestisit, gerçekte farklı davranışlar sergileyebilir. Pestisitlerin, kalıcılıklarının ve hava koşulları nedeniyle ilk uygulandıkları yerden çok uzaktaki alanlara uzun mesafeler kat edebileceklerinin dikkate alınması önemlidir. Ek olarak, pestisitlerle ilgili çalışmaların çoğu, gerçekte çevrede ve insan vücudunda birden fazla pestisit bulunabileceği halde, birkaç pestisit üzerine odaklanmaktadır. Bu etkileşimlerin sonuçları başarılı bir şekilde tespit edilmeli, azaltılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir [5]. Tespit işleminin en büyük zorluğu, çok çeşitli pestisitleri aynı anda algılayıp ölçebilen ve aynı zamanda çevredeki pestisit seviyelerini sürekli olarak izlemek için kullanımı hızlı ve kolay olan ve tüm bunları yaparken beklenen özelliklere uyan sistemin bulunmasıdır. Tespit sistemi; duyarlı, doğrusal, tekrarlanabilir ve eser miktarları tespit edebilen bir sistem olmalıdır [85].

Bazı durumlarda pestisitlerin %99 oranında uzaklaştırılması bile çevre ve insan sağlığı açısından kabul edilemeyecek bir pestisit konsantrasyonu bırakabileceğinden dolayı, farklı yöntemlerin bir arada kullanımı ile pestisitlerin tamamen ortadan kaldırılmasını gerektiren yönetim planlarına ihtiyaç duyulmaktadır [10]. Bu sorun, pestisit amacına hizmet ettikten hemen sonra uzaklaştırılarak çözülebilir. Bunu gerçekleştirmenin olası yolları, tarımsal atık sularının ayrı olarak arıtılması ve belirli bir pestisit tamamen ortadan kaldırılmasını hedeflemek yerine, bu tür suların tarım için yeniden kullanılabilir hale getirilmesidir. Yapılan çalışmalar, oluşan ilgili yan ürünleri detaylandırmadan pestisit giderim oranlarını rapor etmektedir ancak, bazı durumlarda, bu yan ürünler, özellikle klorlama gibi, orijinal pestisitlerden daha toksik olabilir. Bununla birlikte, pestisitler doğal süreçler sonucunda orijinal kimyasal bileşimlerine geri dönebilmektedir. Pestisit giderimini iyileştirmenin bir yolu, matriste bulunan özel pestisitlere yönelik bir ön tarama yaparak ve önlem stratejisini bu pestisitlere yönlendirerek olabilir [21]. Gelecekte pestisitlerin tespit edilmesi ve hafifletilmesi ile ilgili sorunlardan kaçınmanın bir yolu, hedef olmayan organizmaları etkilemeyen veya etkilerini minimumda tutan daha spesifik bir yaklaşım benimsemek veya daha az kalıcı bir alternatif kullanarak birikme ve etkileri ile birlikte birikmesini önlemektir. Bunu gerçekleştirmenin en iyi yolları doğru etki mekanizmalarına sahip, daha az toksik bileşiklere daha iyi bozunabilen ve/veya daha güvenli formülasyonlara sahip pestisitler geliştirmek ya da, pestisitlerin, böcek kontrolünde kullanımını azaltmaktır [8].

Güvenilir, spesifik, hassas, düşük maliyetli ve taşınabilir algılama yöntemleri elde etmek için çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte, bazı önemli sorunlar devam etmektedir. Enzim bazlı biyosensörler için, farklı organofosfor veya karbamat pestisit türlerinin ayırt edilmesine yönelik etkili yaklaşımlar az sayıda çalışma ile rapor edilmiştir, ancak karmaşık bir matriste pratik analiz için daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır [17, 24, 86]. Antikor tabanlı biyosensörler için, çok işlevli antikorların kullanılması ve maliyetin düşürülmesi için daha fazla araştırma gerekmektedir. Pestisit tespiti için aptasensörlerin uygulanması, sınırlı seçilmiş aptamerler açısından hala emekleme aşamasındadır. Bu nedenle, pestisit aptamerlerini zenginleştirmek için önemli çabalar gerekmektedir. Buna ek olarak, aptamerlerde nükleik asit amplifikasyon teknolojisinin kullanılması, biyosensör performansını düşük bir maliyetle etkili bir şekilde artırabilir. Bununla birlikte, DNA tabanlı biyosensörlerin ortak bir sorunu, moleküler tanımayı hızlandırmak için hala yeni tekniklerin geliştirilmesini gerektiren belirli ikincil yapıların oluşum süresinin uzamasıdır. MIP'ler ve aptamerler, enzim ve antikor bazlı sensörlerden kaynaklanan spesifik olmama ve kararsızlık sınırlamalarını çözmektedir. Bu nedenle,

gelecekte pestisit tespiti için gelişme potansiyeline sahiptirler [17, 63, 80, 86].

Pestisit kalıntı sorununun tüm dünyada devam eden bir sorun olmasından dolayı günümüzde kullanılan mevcut düzenlemelerin yeniden gözden geçirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır [87]. Yönetmelikler çok sayıda tehlikeli pestisit kullanımını yasaklasa da, sıtma endemik bölgeler ve gelişmekte olan ülkeler hala bazı yüksek derecede kalıcı ve/veya zehirli pestisitleri kullanmaya devam etmektedir. Bazı ülkelerin pestisitleri çevreden yeterince uzaklaştırmak için gerekli altyapıdan yoksun olmaları ve pestisitlerin uzun mesafelerde taşınabildiği gerçeğinden hareketle, ülkelerin sınırlarını göz önünde bulunduran ulaşılabilir hedefler konması gerekmektedir. Pek çok ülkenin hedefi mahsulleri hasardan korumak ve aynı zamanda pestisitlerin insan sağlığı ve çevre üzerindeki zararlı etkilerini en aza indirmek olmasına rağmen, her ülke sahip olduğu kaynaklar açısından farklılık gösterir [87]. Pestisitlerin ekosistemdeki döngülerinin yönetilmesi, gelişmiş ülkeler açısından bile oldukça zor süreçlerdir [87]. Bu çerçevede yasaklı veya kısıtlanmış bir pestisit başka bir pestisit ile değiştirildiğinde yeni kullanılan pestisit mutlaka güvenli olacağı şüphelidir [85]. OCP'lerin yerini alması için piyasaya sürülen OPP'lerde olduğu gibi, yaygın kullanımlarının ardından insan sağlığı ve çevre üzerindeki olumsuz etkileri iyi bilinir hale geldi [37]. Diğer bir örnekte, 2012 yılında yasaklanmasının ardından atrazin, aynı etkiyi elde etmek için daha düşük bir doz gerektiren ancak aynı zamanda daha önemli çevresel toksisiteye sahip olan nikosülfuron ile değiştirilmesi verilebilir [85]. Dünya nüfusunun yeterli beslenmesi için tarımsal kimyasallara bağımlıyız gibi görülmekte bu durumu azaltmak adına her geçen gün ümit verici çalışmalar yapılmaktadır. Daha çevreci zararlı maddelere yöntemlerine yatırılan her doların geri dönüşü 30 ila 300 dolar arasında değişirken, sentetik böcek ilaçları için bu geri dönüş yaklaşık dört dolardır ve bu durum, entegre zararlı yönetiminin benimsenmesinin sentetik pestisitlerden daha ekonomik, ekolojik ve tıbbi açıdan faydalı olabileceğini düşündürmektedir [7].

#### KAYNAKÇA

- [1] D. Pimentel, "Environmental and economic costs of the application of pesticides primarily in the United States," *Environment, Development and Sustainability*, (2005), 7, 229–252.
- [2] R. Cerda, J. Avelino, C. Gary, P. Tixier, E. Lechevallier, C. Allinne, "Primary and Secondary Yield Losses Caused by Pests and Diseases: Assessment and Modeling in Coffee," *PLoS ONE*, (2017), 12(1), e0169133.
- [3] M. Tudi, H. D Ruan, L. Wang, J. Lyu, R. Sadler, D. Connell, C. Chu, D. T. Phung, "Agriculture Development, Pesticide Application and Its Impact on the Environment," *International Journal of Environmental Research and Public Health*, (2021), 18(3).
- [4] E. Morillo, J. Villaverde, "Advanced technologies for the remediation of pesticide contaminated soils," *Science of The Total Environment*, (2017), 586, 576–597.
- [5] F. P. Carvalho, "Pesticides, environment, and food safety," *Food Energy Security*, (2017), 6 (2), 48–60.
- [6] N. Alexandratos, J. Bruinsma, "World Agriculture Towards 2030/2050: The 2012 Revision," *ESA Working paper No. 12-03*, Rome, FAO, (2012).
- [7] T. W. Culliney, "Crop losses to arthropods," *Integrated Pest Management*, Springer, Dordrecht, (2014), 201–225.
- [8] C. A. Damalas, I. G. Eleftherohorinos, "Pesticide exposure, safety issues, and risk assessment indicators," *International Journal of Environmental Research and Public Health*, (2011), 8 (5), 1402–1419.
- [9] G. Lofrano, G. Libralato, S. Meric, V. Vaiano, O. Sacco, V. Venditto, M. Carotenuto, "Occurrence and potential risks of emerging contaminants in water," *Visible Light Active Structured Photocatalysts for the Removal of Emerging Contaminants*, Elsevier, (2020), 1–25.
- [10] J. Kaushal, M. Khatri, S. K. Arya, "A treatise on organophosphate pesticide pollution: current strategies and advancements in their environmental degradation and elimination," *Ecotoxicology and Environmental Safety*, (2021), 207, 111483.
- [11] L. Liu, M. Bilal, X. Duan, H. M. Iqbal, "Mitigation of environmental pollution by genetically engineered bacteria—current challenges and future perspectives," *Science of The Total Environment*, (2019), 667, 444–454.
- [12] A. M. Gonçalves, C. P. Rocha, J. C. Marques, F. J. Gonçalves, "Fatty acids as suitable biomarkers to assess pesticide impacts in freshwater biological scales—a review," *Ecological Indicators*, (2021), 122, 107299.
- [13] V. P. Kalyabina, E. N. Esimbekova, K. V. Kopylova, V. A. Kratasyuk, "Pesticides: Formulators, distribution pathways and effects on human health – a review," *Toxicology Reports*, (2021), 8, 1179–1192.
- [14] L. C. Pereira, A. O. de Souza, M. F. F. Bernardes, M. Pazin, M. J., Tasso, P. H., Pereira, D. J. Dorta, "A perspective on the potential risks of emerging contaminants to human and environmental health," *Environmental Science and Pollution Research*, (2015), 22(18), 13800–13823.

- [15] E. Dogac, I. Kandemir, V. Taskin, "Geographical distribution and frequencies of organophosphate-resistant Ace alleles and morphometric variations in olive fruit fly populations," *Pest Management Science*, (2015), 71, 1529–1539.
- [16] A. M. Gonçalves, C. P. Rocha, J. C. Marques, F. J. Gonçalves, "Enzymes as useful biomarkers to assess the response of freshwater communities to pesticide exposure—a review," *Ecological Indicators*, (2021), 122, 107303.
- [17] L. Parra-Arroyo, R. B. González-González, C. Castillo-Zacarias, E. M. Melchor Martínez, J. E. Sosa-Hernández, M. Bilal, H. M. Iqbal, D. Barceló, R. Parra-Saldívar, "Highly hazardous pesticides and related pollutants: Toxicological, regulatory, and analytical aspects," *Science of The Total Environment*, (2022), 807, 151879.
- [18] MacLachlan, D. J., & Hamilton, D. "Estimation methods for Maximum Residue Limits for pesticides. Regulatory," *Toxicology and Pharmacology*, (2010), 58(2), 208-218.
- [19] J. J. Villaverde, B. Sevilla-Morán, C. López-Goti, J. L. Alonso-Prados, P. Sandín-España, "Trends in analysis of pesticide residues to fulfil the European Regulation (EC) No. 1107/2009," *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, (2016), 80, 568–580.
- [20] D. Su, H. Li, X. Yan, Y. Lin, G. Lu, "Biosensors based on fluorescence carbon nanomaterials for detection of pesticides," *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, (2020), 134, 116126.
- [21] I. A. Saleh, N. Zouari, M. A. Al-Ghouti, "Removal of pesticides from water and wastewater: chemical, physical and biological treatment approaches," *Environmental Technology & Innovation*, (2020), 19, 101026.
- [22] G. Pérez-Lucas, M. Aliste, N. Vela, I. Garrido, J. Fenoll, S. Navarro, "Decline of fluroxypyr and triclopyr residues from pure, drinking and leaching water by photoassisted peroxonation," *Process Safety and Environmental Protection*, (2020), 137, 358–365.
- [23] X. Chen, Q. Zhou, F. Liu, Q. Peng, Y. Bian, "Performance and kinetic of pesticide residues removal by microporous starch immobilized laccase in a combined adsorption and biotransformation process," *Environmental Technology & Innovation*, (2021), 21, 101235.
- [24] M. Bilal, H. M. Iqbal, D. Barceló, "Persistence of pesticides-based contaminants in the environment and their effective degradation using laccase-assisted biocatalytic systems," *Science of The Total Environment*, (2019), 695, 133896.
- [25] G. Chauhan, R. B. González-González, H. M. Iqbal, "Bioremediation and decontamination potentials of metallic nanoparticles loaded nanohybrid matrices – a review," *Environmental Research*, (2021), 112407.
- [26] R. B. González-González, L. Parra-Arroyo, R. Parra-Saldívar, R. A. Ramirez-Mendoza, H. M. Iqbal, "Nanomaterial-based catalysts for the degradation of endocrine-disrupting chemicals – a way forward to environmental remediation," *Materials Letters*, (2021), 131217.
- [27] R. B. González-González, A. Sharma, R. Parra-Saldívar, R. A. Ramirez-Mendoza, M. Bilal, H. M. Iqbal, "Decontamination of emerging pharmaceutical pollutants using carbon-dots as robust materials," *Journal of Hazardous Materials*, (2022), 423, 127145.
- [28] N. Hussain, M. Bilal, H.M. Iqbal, "Carbon-based nanomaterials with multipurpose attributes for water treatment: greening the 21st-century nanostructure materials deployment," *Biomaterials and Polymers Horizon*, (2022), 1, 48–58.
- [29] A. Reyes-Calderón, S. Pérez-Urbe, A. G. Ramos-Delgado, S. Ramalingam, G. Oza, R. Parra-Saldívar, R. A. Ramirez-Mendoza, H. M. Iqbal, A. Sharma, "Analytical and regulatory considerations to mitigate highly hazardous toxins from environmental matrices," *Journal of Hazardous Materials*, (2022), 423, 127031.
- [30] Jayaraj, R., Megha, P. and Sreedev, P. "Review Article. Organochlorine pesticides, their toxic effects on living organisms and their fate in the environment," *Interdisciplinary Toxicology*, (2016), 9, 90-100.
- [31] E. B. Radcliffe, W.D. Hutchison, R.E. Cancelado, "Integrated Pest Management: Concepts, Tactics, Strategies and Case Studies," Cambridge University Press, (2009).
- [32] S. S. Saedi, Saravi, A. R. Dehpour, "Potential role of organochlorine pesticides in the pathogenesis of neurodevelopmental, neurodegenerative, and neurobehavioral disorders: A review," *Life Sciences*, (2016), 145, 255-264.
- [33] EFSA, "Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). Scientific opinion on the toxicity of endosulfan in fish," *EFSA Journal*, (2011), 9(4), 2131.
- [34] S. Gautam, N.K. Sood, K. Gupta, C. Joshi, K.K. Gill, R. Kaur, I. Chauhan, "Bioaccumulation of pesticide contaminants in tissue matrices of dogs suffering from malignant canine mammary tumors in Punjab, India," *Heliyon*, (2020), 6 (10), e05274.
- [35] L. Lim, H. M. Bolstad, "Organophosphate Insecticides: Neurodevelopmental Effects,"

- Encyclopedia of Environmental Health (Second Edition), (2019), 785-791.
- [36] T. Khedr, A. A. Hammad, A. M. Elmarsafy, E. Halawa, M. Soliman, "Degradation of some organophosphorus pesticides in aqueous solution by gamma irradiation," *Journal of Hazardous Materials*, (2019), 373, 23–28.
- [37] M. Malakootian, A. Shahesmaeili, M. Faraji, H. Amiri, S.S. Martinez, "Advanced oxidation processes for the removal of organophosphorus pesticides in aqueous matrices: a systematic review and meta-analysis," *Process Safety and Environmental Protection*, (2020), 134, 292–307.
- [38] R. D. Horsak, P. B. Bedient, M. C. Hamilton, F. B. Thomas, "Pesticides," *Environmental Forensics*, (1964), 143-165.
- [39] B. Hu, L. Jiang, Q. Zheng, C. Luo, D. Zhang, S. Wang, Y. Xie, G. Zhang, "Uptake and translocation of organophosphate esters by plants: Impacts of chemical structure, plant cultivar and copper," *Environment International*, (2021), 155,106591.
- [40] J. R. Garbarino, E. Snyder-Conn, T.J. Leiker, G.L. Hoffman, "Contaminants in Arctic snow collected over northwest Alaskan sea ice," *Water Air and Soil Pollution*, (2002), 139(1), 183–214.
- [41] M. Jokačić, "Neurotoxic effects of organophosphorus pesticides and possible association with neurodegenerative diseases in man: a review," *Toxicology*, (2018), 410, 125–131.
- [42] F. R. Chowdhury, G. Dewan, V. R. Verma, D. W. Knipe, I. T. Isha, M. A. Faiz, M. Eddleston, "Bans of WHO class I pesticides in Bangladesh—suicide prevention without hampering agricultural output," *International Journal of Epidemiology*, (2018), 47 (1), 175–184.
- [43] R. Gupta, "Carbamate Pesticides," *Encyclopedia of Toxicology (Third Edition)*, (2014), 661-664.
- [44] P. Zhang, H. Sun, L. Yu, T. Sun, "Adsorption and catalytic hydrolysis of carbaryl and atrazine on pig manure-derived biochars: impact of structural properties of biochars," *Journal of Hazardous Materials*, (2013), 244, 217–224.
- [45] N. Haddaji, "Environmental contaminants and antibiotic resistance as a One Health threat," *One Health*, (2022), 231-252.
- [46] L. A. Murphy, R. Kagan, "Poisoning," *Veterinary Forensic Pathology*, Springer, Cham, 75–87, (2018).
- [47] F. Gallochio, A. Moressa, R. Stella, R. Rosin, L. Basilicata, L. Bille, G. Binato, "Fast and simultaneous analysis of carbamate pesticides and anticoagulant rodenticides used in suspected cases of animal poisoning," *Forensic Science International*, (2021), 323, 110810.
- [48] K. Matsuda, M. Ihara, D. B. Sattelle, "Neonicotinoid Insecticides: Molecular Targets," *Resistance and Toxicity*, (2020), 6;60, 241-255.
- [49] S. M. Ensley, "Neonicotinoids. *Veterinary Toxicology (Third Edition)*," (2018), 521-524.
- [50] M. A. Manavi, M. H. F. Nasab, S. M. Daghighi, M. Baeeri, "Neonicotinoids," *Reference Module in Biomedical Sciences*, (2023), <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824315-2.00899-X>
- [51] J. Wang, W. Wang, J. Xiong, L. Li, B. Zhao, I. Sohail, Z. He, "A constructed wetland system with aquatic macrophytes for cleaning contaminated runoff/storm water from urban area in Florida," *Journal of Environmental Management*, (2021), 280, 111794.
- [52] L. A. Teixeira, J. T. Andaloro, "Diamide insecticides: Global efforts to address insect resistance stewardship challenges," *Pesticide Biochemistry and Physiology*, (2013), 106(3), 76-78.
- [53] S. K. Das, "Mode of action of pesticides and the novel trends – A critical review," *International Research Journal of Agricultural Science and Soil Science*, (2013), 3(11), 393-401.
- [54] Ö. Cezmi, "Tarımsal Zararlılarla Savaş Yöntemleri ve İlaçları," *Adnan Menderes Üniversitesi Yayınları*, No:19, (2004).
- [55] M.A. Beketov, B. J. Kefford, R.B. Schäfer, M. Liess, "Pesticides reduce regional biodiversity of stream invertebrates," *Proceeding of the National Academy of sciences*, (2013), 110, 11039–11043.
- [56] J.C. Habel, M. J. Samways, T. Schmitt, "Mitigating the precipitous decline of terrestrial European insects: Requirements for a new strategy," *Biodiversity and Conservation*, (2019), 28, 1343–1360.
- [57] F. Sánchez-Bayo, "Indirect Effect of Pesticides on Insects and Other Arthropods," *Toxics*, (2021), 9(8):177.
- [58] A. Sharma, P. Jha, G.V.P. Reddy, "Multidimensional relationships of herbicides with insect-crop food webs," *Sciences of The Total Environment*, (2018), 643, 1522–1532.
- [59] N.W. Sotherton, "The distribution and abundance of predatory arthropods overwintering on farmland," *Annals of Applied Biology*, (1984), 105, 423–429.
- [60] S. A. Cameron, J. D. Lozier, J. P. Strange, J. B. Koch, N. Cordes, L. F. Solter, T. L. Griswold, "Patterns of widespread decline in North

- American bumble bees,” Proceeding of the National. Academy of sciences, (2011), 108, 662–667.
- [61] E. E. Zattara, M. A. Aizen, “Worldwide occurrence records suggest a global decline in bee species richness,” *One Earth* (2021), 4, 114–123.
- [62] S. A. Rands, H. M. Whitney, “Field margins, foraging distances and their impacts on nesting pollinator success,” *PLoS ONE* (2011), 6, e25971.
- [63] M. Majdinasab, M. Daneshi, J. L. Marty, “Recent developments in non-enzymatic (bio) sensors for detection of pesticide residues: focusing on antibody, aptamer and molecularly imprinted polymer,” *Talanta* (2021), 122397.
- [64] B. Jiang, P. Dong, J. Zheng, “A novel amperometric biosensor based on covalently attached multilayer assemblies of gold nanoparticles, diazo-resins and acetylcholinesterase for the detection of organophosphorus pesticides,” *Talanta*, (2018), 183, 114–121.
- [65] X. Huang, Y. Zhu, E. Kianfar, “Nano biosensors: properties, applications,” *Journal of Materials Research and Technology*, (2021), 12, 1649–1672.
- [66] D. Su, H. Li, X. Yan, Y. Lin, G. Lu, “Biosensors based on fluorescence carbon nanomaterials for detection of pesticides.” *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, (2021), 134, 116126.
- [67] S. N. Prasad, V. Bansal, R. Ramanathan, “Detection of pesticides using nanozymes: trends, challenges and outlook.” *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, (2021), 144, 116429.
- [68] K. H. Kim, E. Kabir, S. A. Jahan, “Exposure to pesticides and the associated human health effects,” *Science of The Total Environment*, (2017), 575, 525–535.
- [69] Ö. Akdeniz, “Asetilkolinesteraz ve butirilkolinesteraz enzimleri üzerinde bazı pestisitlerin etkilerinin incelenmesi,” *Yüksek Lisans Tezi, Ağrı üniversitesi, Kimya Anabilim Dalı*, Ağrı, (2019).
- [70] J.L. Sussman, M. Harel, F. Frolow, C. Oefner, A. Goldman, L. Toker, I. Silman, “Atomic Structure of Acetylcholinesterase from *Torpedo Californica*: A Prototypic Asetylcholine-Binding Protein.” *Science*, (1991), 253(5022), 872–879.
- [71] J. R. Voorhees, D. S. Rohlman, P. J. Lein, A. A. Pieper, “Neurotoxicity in preclinical models of occupational exposure to organophosphorus compounds,” *Frontiers in Neuroscience*, (2017), 10, 590.
- [72] R. D. Burke, S. W. Todd, E. Lumsden, R. J. Mullins, J. Mamczarz, W. P. Fawcett, E. X. “Albuquerque, Developmental neurotoxicity of the organophosphorus insecticide chlorpyrifos: from clinical findings to preclinical models and potential mechanisms,” *Journal of Neurochemistry*, (2017), 142, 162–177.
- [73] M. R. Narra, K. Rajender, R. R. Reddy, U. S. Murty, G. Begum, “Insecticides induced stress response and recuperation in fish: biomarkers in blood and tissues related to oxidative damage,” *Chemosphere*, (2017), 168, 350–357.
- [74] Z. J. Chen, H. L. Wu, Z. L. Xiao, H. J. Fu, Y. D. Shen, L. Luo, Z. L. Xu, “Rational hapten design to produce high-quality antibodies against carbamate pesticides and development of immuno chromatographic assays for simultaneous pesticide screening,” *Journal of Hazardous Materials*, (2021), 412, 125241.
- [75] X. Yan, H. Li, X. Su, “Review of optical sensors for pesticides,” *Trends in Analytical Chemistry*, (2018), 103, 1–20.
- [76] J. Wei, Y. Yang, J. Dong, S. Wang, P. Li, “Fluorometric determination of pesticides and organophosphates using nanoceria as a phosphatase mimic and an inner filter effect on carbon nanodots,” *Microchimica Acta*, (2019), 186 (2), 1–9.
- [77] B. Ingrid, A. Scherrine, H. Tria, Akhtar, M. Jean-Louis, “New biorecognition molecules in biosensors for the detection of toxins,” *Biosensors and Bioelectronics*, (2017), 87, 285–298.
- [78] E. C. Reynoso, E. Torres, F. Bettazzi, I. Palchetti, “Trends and perspectives in immunosensors for determination of currently-used pesticides: the case of glyphosate, organophosphates, and neonicotinoids,” *Biosensors*, (2019), 9(1), 20.
- [79] D. Abhijeet, K. Priya, B. Vipul, B. G. John, Tarun Kumar Sharma, “Aptamer-based point-of-care diagnostic platforms,” *Sensors and Actuators B: Chemical*, (2017), 246, 535–553.
- [80] F. Saqib, W. Haiyan, N. Jiyun, A. Shakeel, M. Ihsan, Z. Muhammad, K. Rayyan, A. Muhammad, “Application, advancement and green aspects of magnetic molecularly imprinted polymers in pesticide residue detection,” *Science of The Total Environment*, (2022), 804, 150293.
- [81] J. Pan, W. Chen, Y. Ma, & G. Pan, “Molecularly imprinted polymers as receptor mimics for selective cell recognition,” *Chemical society reviews*, (2018), 47(15), 5574–5587.
- [82] M. Gast, H. Sobek, & B. Mizaikoff, “Advances in imprinting strategies for selective virus



- recognition a review,” *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, (2019), 114, 218-232.
- [83] A. Sharma, A. Shukla, K. Attri, M. Kumar, P. Kumar, A. Suttee, G. Singh, R. P. Barnwal, N. Singla, “Global trends in pesticides: A looming threat and viable alternatives,” *Ecotoxicology and Environmental Safety*, (2020), 201, 110812.
- [84] R. Chow, R. Scheidegger, T. Doppler, A. Dietzel, F. Fenicia, C. Stamm, “A review of long-term pesticide monitoring studies to assess surface water quality trends,” *Water Research X*, (2020), 100064.
- [85] M. I. Abou Zeid, A. M. Jammoul, K.C. Melki, Y. Abou Jawdah, M. K. Awad, “Suggested policy and legislation reforms to reduce deleterious effect of pesticides in Lebanon,” *Heliyon*, (2020), 6 (12), e05524.
- [86] W. Wang, X. Wang, N. Cheng, Y. Luo, Y. Lin, We. Xu, D. Du, “Recent advances in nanomaterials-based electrochemical (bio)sensors for pesticides detection,” *Trends in Analytical Chemistry*, (2020), 132, 116041.
- [87] T. J. Centner, “Cancelling pesticide registrations and revoking toerances: the case of chlorpyrifos,” *Environmental Toxicology and Pharmacology*, (2018), 57, 53–61.



## Valorizing Agricultural Waste: Synthesis of Pomegranate Peel-Derived Activated Carbon-Based Hybrid Composite for Sustainable Heavy Metal Removal

Idrees Salim KHALO<sup>1a</sup>, Doğu RAMAZANOĞLU<sup>2,3b\*</sup>

<sup>1</sup>Chemistry Department, Zakho University, P.O. Box12, Zakho, Iraq

<sup>2</sup>Civil Engineering Department, Technology Faculty, Duzce University, 81620, Duzce, Türkiye

<sup>3</sup>Fibrobeton Company R&D Center, 81100, Duzce, Türkiye

(ORCID: <sup>a</sup> 0000-0002-5672-4150, <sup>b</sup> 0000-0002-6356-5792)

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
19.06.2023	27.09.2023	21.11.2023

**Abstract:** The effective removal of heavy metals from water sources is of paramount importance due to their detrimental effects on the environment and human health. In this study, we present a sustainable approach to address this issue by valorizing agricultural waste in the form of pomegranate peel for the synthesis of an activated carbon-based hybrid composite. The pomegranate Peel-Derived activated carbon exhibited high removal capacities for Pb<sup>2+</sup> and Cd<sup>2+</sup> ions, with maximum elimination achieved at pH 7 within a pH range of 3 to 11. The adsorption process reached equilibrium in 30 minutes, resulting in remarkable removal efficiencies of 80.3% for Pb<sup>2+</sup> and 74.3% for Cd<sup>2+</sup>. These findings highlight the successful synthesis and characterization of pomegranate Peel-Derived activated carbon as a promising and environmentally friendly solution for the sustainable removal of heavy metals, emphasizing the significance of agricultural waste valorization in mitigating water contamination.

**Keywords:** Hybrid Composite, Agricultural waste, pomegranate peel, activated carbon, heavy metal removal, sustainable adsorbents.

## Tarımsal Atıkların Değerlendirilmesi: Sürdürülebilir Ağır Metal Giderimi için Nar Kabuğundan Türetilmiş Aktif Karbon Bazlı Hibrit Kompozit Sentezi

**Özet:** Ağır metallerin su kaynaklarından etkili bir şekilde uzaklaştırılması, çevre ve insan sağlığı üzerindeki zararlı etkileri nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, aktif karbon bazlı hibrit kompozit sentezi için nar kabuğu şeklindeki tarımsal atıkları değerlendirerek bu sorunu ele almak için sürdürülebilir bir yaklaşım sunuyoruz. Nar kabuğundan türetilen aktif karbon, Pb<sup>2+</sup> ve Cd<sup>2+</sup> iyonları için yüksek giderim kapasiteleri sergilemiş ve 3 ila 11 pH aralığında pH 7'de maksimum giderim elde edilmiştir. Adsorpsiyon süreci 30 dakika içinde dengeye ulaşmış ve Pb<sup>2+</sup> için %80,3 ve Cd<sup>2+</sup> için %74,3'lük kayda değer giderim verimlilikleri elde edilmiştir. Bu bulgular, nar kabuğundan türetilen aktif karbonun ağır metallerin sürdürülebilir bir şekilde uzaklaştırılması için umut verici ve çevre dostu bir çözüm olarak başarılı bir şekilde sentezlendiğini ve karakterize edildiğini vurgulayarak, su kirliliğinin azaltılmasında tarımsal atıkların değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Hibrit kompozit, tarımsal atık, nar kabuğu, aktif karbon, ağır metal giderimi, sürdürülebilir adsorbanlar.

## 1. INTRODUCTION

Since ancient times, heavy metals have been extensively utilized, and their toxicity continues to impact human health. In modern times, the burning of coals abundant with heavy metals in industries has resulted in increased exposure and doses of these metals for individuals [1].

Eco-toxicity, particularly on living organisms, has gained significant attention in recent decades due to rapid urbanization and the continuous pollution of the environment through the discharge of waste and wastewater into ecosystems. Industrial effluents, containing various heavy metal derivatives such as Cd, Pb, Ni, Cr, As, Cu, and Fe, are continuously released, posing a hazardous threat to the aquatic environment [2]. Unlike organic pollutants that can be biologically degraded, metal ions do not decompose into harmless byproducts during degradation [3]. Among the heavy metals, Cadmium (Cd), arsenic, lead, mercury, and chromium lack a biological function and are frequently regarded as a toxicant [4,5].

In recent studies, various agricultural waste materials and biomass-derived sorbents have been investigated for their potential applications in heavy metal ion removal from aqueous solutions. Pomegranate peels, as showcased in the latest research, demonstrated notable promise as a low-cost and eco-friendly biosorbent for the effective removal of  $Pb^{2+}$  and  $Cd^{2+}$  ions, achieving maximum removal efficiencies at pH 7 within a short contact time. Similarly, Aubergine (eggplant)—based [6] and orange peel-based biosorbents were explored in separate investigations [7], both exhibiting their capacity to adsorb  $Cu^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ , and  $Co^{2+}$  ions under specific conditions. These findings underscore the versatility of agricultural waste as sorbent materials, with eggplant stalks additionally explored in a study on activated carbon production. While each study showcases the potential of different biomaterials, the choice of biosorbent, optimal conditions, and adsorption capacities vary, highlighting the importance of tailoring material selection and process optimization for specific heavy metal removal applications. These studies collectively contribute to sustainable solutions for addressing heavy metal pollution in wastewater and offer insights into the utilization of agricultural byproducts in environmental remediation.

Adsorption has emerged as a widely adopted method for removing heavy metals from contaminated water sources. Agricultural waste-derived adsorbents have garnered significant attention due to their high surface area and rich functional groups. Compared to other methods, utilizing agricultural waste for adsorption offers several advantages, including selectivity for specific pollutants, cost-effectiveness, absence of minor hazardous chemicals, and high metal binding effectiveness [5-8]. To meet the requirements of such

activities, activated carbon, with its advantageous physiochemical properties such as excellent mechanical strength, chemical stability in various environments, suitable pore size distribution, and large specific surface area, is considered an essential component [8,9]. Consequently, the synthesis of activated carbons from agricultural by-products has been extensively studied [10].

Numerous agricultural byproducts, such as wood, pine bark, banana pith, cotton and soybean seed hulls, peanut and hazelnut shells, rice husk, wool, orange peel, compost, and others, have been investigated for their potential in metal removal from water [11]. Pomegranate consumption, in the form of fresh fruit, juices, jams, or nutritional supplements, has significantly increased in the past decade due to its associated therapeutic benefits [12,13]. Consequently, substantial quantities of byproducts, particularly peels, and seeds are generated during the industrial processing of pomegranates and are often discarded as waste without being utilized [14].

Pomegranate peel, which accounts for approximately 40 to 50 percent of the fruit's total weight, is particularly rich in phenolic compounds such as flavonoids, phenolic acids, tannins, as well as proteins, bioactive peptides, and polysaccharides [15-17]. In this study, we investigated the sorption of lead and cadmium ions from aqueous solutions using activated carbon produced from pomegranate peel. Specifically, our aim was to develop high surface area activated carbon (AC) from pomegranate peels to effectively remove heavy metals.

## 2. MATERIALS AND METHOD

### 2.1. Materials

Sodium hydroxide (NaOH) and cysteine, both sourced from Sigma-Aldrich, were utilized in this study. Cadmium chloride dihydrate ( $CdCl_2 \cdot 2H_2O$ ), hydrochloric acid (HCl), cysteine, sodium hydroxide, and lead nitrate  $Pb(NO_3)_2$  were procured from Merck, a reputable chemical supplier. Distilled water was employed to formulate all solutions used in the experimental procedures. Pomegranate peel (PGP) was acquired from a local market situated in Zakho City.

### 2.2. Method

SEM and EDX analyses were conducted using a Czech Tescan brand model (MIRA III) at the Sharif University of Technology in Tehran, Iran. In contrast, FTIR analysis was performed using a JASCO FTIR-1800 spectrometer at Iraq's Baghdad BPC Analysis Center.

### 2.1.1. Preparation and characterization of hybrid composite

The extraction of activated carbon from pomegranate peel (PPAC) involved several sequential steps to prepare and activate the raw material. Initially, the PP samples were carefully crushed using a grinder to break them into smaller fragments. To ensure the purity of the peel, the external surface underwent a thorough cleaning process. This involved washing the peel three times with tap water to remove any visible contaminants, followed by three additional washes with distilled water to eliminate any residual impurities. Subsequently, the wet pomegranate peel was allowed to air-dry, ensuring the removal of excess moisture. To further facilitate the drying process and obtain a stable material for experimentation, the peel was subjected to an oven-drying step at a controlled temperature of 105°C for 24 hours. This drying step ensured the complete removal of residual moisture from the peel.

Once the dried pomegranate peel was obtained, it was finely ground into a powder to increase the surface area and facilitate subsequent chemical activation. The resulting powder was stored in an airtight container to maintain its integrity and prevent moisture absorption until further use in the experimental procedures.

A solution comprising cysteine dissolved in sodium hydroxide was prepared for the chemical activation of the pomegranate peel. The pomegranate peel (PP) powder was immersed in this solution and allowed to soak for 5 hours at room temperature. This chemical activation process was designed to enhance pore development within the carbon structure and increase the resulting activated carbon's overall reactivity and adsorption capacity. The presence of cysteine and sodium hydroxide in the activation solution promoted dehydration and oxidation reactions, which facilitated the desired structural and chemical modifications during the synthesis of the hybrid composite (HC).

Subsequently, the activated carbon was obtained through a controlled burning process. The activated pomegranate peel sample was subjected to high temperatures in a muffle furnace, precisely maintained at 650°C by pyrolysis in a closed container for approximately 3 hours, as depicted in Figure 1. At temperatures exceeding 300°C, the volatile components within the carbon matrix began to diffuse out of the pore structure, resulting in the deposition of tarry substances. This step was critical for the removal of these volatile components and the further development of the activated carbon structure.

To ensure the purity of the activated carbon, it underwent multiple washes with distilled water until it reached a neutral pH. This washing step effectively removed any residual chemicals and impurities that may have been generated during the activation process. The activated carbon was then dried in an electric oven

at a temperature of 100°C for 1-2 hours to reduce the moisture content to an optimal level suitable for subsequent experiments.



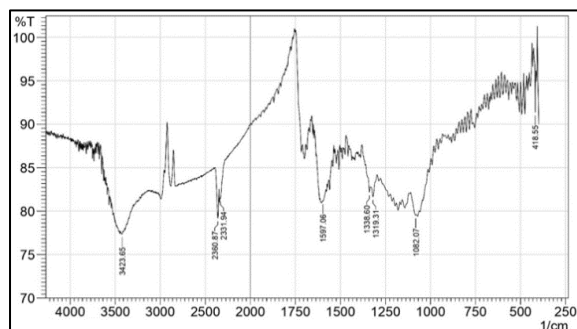
**Figure 1.** Schematic diagram of Preparation of hybrid composite.

The activated carbon was further processed by grinding and sieving to obtain uniform particle size, ensuring that particles smaller than 45µm were obtained. These smaller particles have a larger surface area, enhancing their adsorption properties. The activated carbon was carefully stored in a desiccator to maintain its quality by preventing moisture absorption and any potential degradation before its utilization in adsorption experiments. This specific activated carbon derived from pomegranate peel was designated as PPAC [18] representing the 14th batch of activated carbon derived from pomegranate peel.

### 3. RESULTS AND DISCUSSION

#### 3.1. Fourier Transforms Infrared Spectroscopy (FTIR) For Oxidation Pomegranate Peel Activated Carbon (OPPAC)

The FTIR spectrum of pomegranate peel-activated carbon (OPPAC), as displayed in Figure 2, provides valuable information regarding the surface functional groups present. The presence of these functional groups plays a significant role in determining the properties and potential applications of OPPAC.



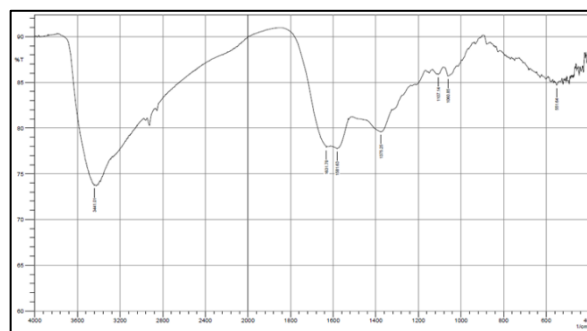
**Figure 2.** FT-IR spectra of Oxidation Pomegranate Peel Activated Carbon.

One of the prominent bands observed at  $\nu$  (3441.01)  $\text{cm}^{-1}$  corresponds to hydroxyl ( $-\text{OH}$ ) groups. This observation suggests the existence of aliphatic alcohol on the surface of OPPAC, indicating the presence of hydrophilic functional groups. Furthermore, a twin peak is observed at  $\nu$  (1631.78)  $\text{cm}^{-1}$  and  $\nu$  (1581.63)  $\text{cm}^{-1}$ , which can be attributed to the  $\text{C}=\text{C}$  stretching vibrations of alkene or conjugated alkene groups. This finding indicates the presence of unsaturated carbon-carbon bonds on the surface of OPPAC, implying the possibility of  $\pi$ -electron conjugation. Additionally, the peak observed at  $\nu$  (1375.25)  $\text{cm}^{-1}$  signifies the  $\text{CH}_3$ -bending, indicating the presence of methyl groups. This presence of methyl groups suggests the occurrence of aliphatic compounds or substituted aromatic structures on the OPPAC surface. Moreover, the bands observed at  $\nu$  (1107.14)  $\text{cm}^{-1}$  and  $\nu$  (1060.85)  $\text{cm}^{-1}$  are attributed to the  $\text{C}-\text{O}$  stretching vibrations of alcohol groups. This finding suggests the presence of alcohol functional groups, further confirming the existence of hydrophilic moieties on the surface of OPPAC.

Overall, these findings provide valuable insights into the surface chemistry of OPPAC, highlighting the presence of hydroxyl groups, alkene functionalities, methyl groups, and alcohol groups. Understanding these surface functional groups is of paramount importance for comprehending the adsorption behavior and exploring potential applications of OPPAC in various fields [19-22].

#### 3.2. Fourier Transforms Infrared Spectroscopy (FTIR) For Hybrid Composite (HC)

The Fourier Transform Infrared (FTIR) spectrum of the Hybrid Composite (HC) derived from OPPAC is depicted in Figure 3.



**Figure 3.** FT-IR spectra of Hybrid Composite (HC) from OPPAC

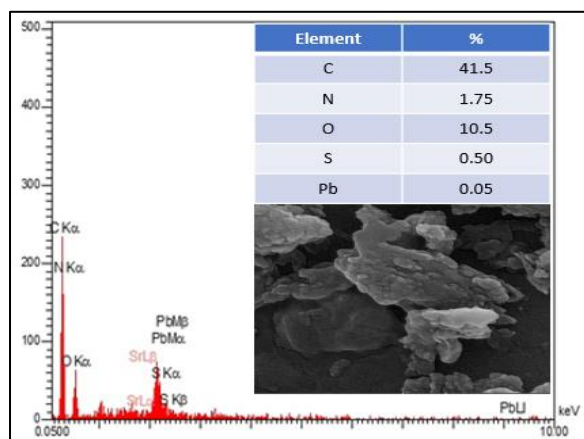
The prominent peaks observed in the spectrum can be attributed to specific molecular functionalities within the material. Notably, the peak observed at  $\nu$  (1597.06)  $\text{cm}^{-1}$  corresponds to the stretching vibration of the nitro compound ( $\text{N}-\text{O}$  stretching), indicating the presence of such a functional group in the HC. Furthermore, a twin peak is observed at  $\nu$  (2360.87)  $\text{cm}^{-1}$  and  $\nu$  (2331.94)  $\text{cm}^{-1}$ , which can be assigned to the stretching vibrations of carbon dioxide ( $\text{O}=\text{C}=\text{O}$  stretching) and isocyanate ( $\text{N}=\text{C}=\text{O}$  stretching), respectively. These peaks suggest the existence of carbon dioxide and isocyanate moieties within the HC. Another noteworthy peak is observed at  $\nu$  (1338.60)  $\text{cm}^{-1}$ , which can be ascribed to the stretching vibrations of  $\text{S}=\text{O}$ , indicating the presence of sulfur-oxygen bonds. This peak could potentially originate from amino acid compounds, formed because of Cysteine activation. Finally, the peak observed at  $\nu$  (3423.65)  $\text{cm}^{-1}$  is attributed to the stretching vibrations of carboxylic acid ( $\text{O}-\text{H}$  stretching), suggesting the presence of this functional group in the HC.

Overall, the FTIR spectrum of the HC reveals characteristic peaks corresponding to the nitro compound, carbon dioxide, isocyanate, sulfur oxygen bonds, and carboxylic acid functionalities, providing valuable information about the molecular composition and structure of the material.

#### 3.3. Scanning Electron Microscopy (SEM) and Energy Dispersive X-ray Analysis (EDX) of PP

The surface morphology and elemental composition of polypropylene (PP) are depicted in Figure 4.





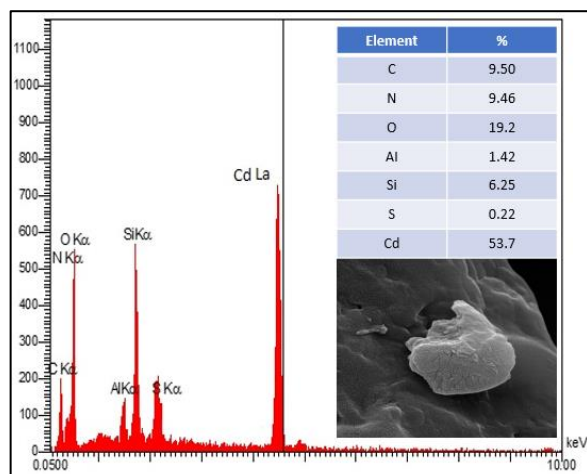
**Figure 4.** EDX spectrum and SEM photograph of Oxidation Pomegranate Peel Activated Carbon

The analysis revealed that PP consists of various chemical elements, with carbon (C) comprising approximately 41.5% of the composition. Nitrogen (N) constitutes around 1.75%, oxygen (O) accounts for approximately 10.5%, and sulfur (S) is present at a concentration of approximately 0.50%. Furthermore, a small amount of lead (Pb), representing about 0.05% of the composition, was detected in the PP sample after  $Pb^{2+}$  was adsorbed from wastewater to detect the amount (Pb).

These findings provide valuable insights into the elemental composition of PP, allowing for a better understanding of its chemical makeup and potential implications for its properties and applications. The surface morphology and chemical ingredients of PP are given in Figure 4.

### 3.4. EDX of removal Cd by Hybrid material

The EDX spectrum and SEM photograph of the Oxidation of Pomegranate Peel Activated Carbon after  $Cd^{2+}$  ion adsorption are presented in Figure 5.



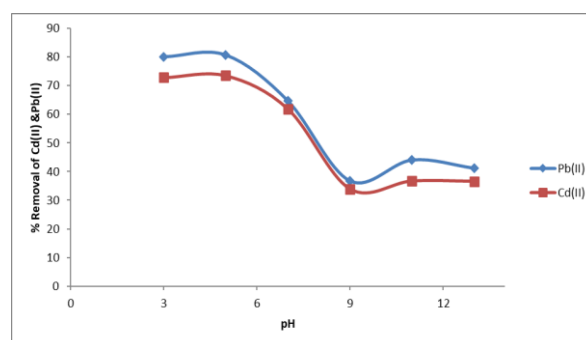
**Figure 5.** EDX spectrum and SEM photograph HC after  $Cd^{2+}$  ion adsorption

The EDX spectrum and SEM image of the specimen provided compelling evidence for the presence of carbon (C), nitrogen (N), oxygen (O), sulfur (S), and cadmium (Cd) atoms. The chemical composition analysis further confirmed the incorporation of these elements into the hybrid material following the adsorption of  $Cd^{2+}$  ions from the solution. Based on the EDX spectrum, the combined adsorbents demonstrated the following elemental composition: 9.50% C, 9.46% N, 19.2% O, 1.42% Al, 6.25% Si, 0.22% S, and 53.7%  $Cd^{2+}$  ions. These results highlight the significant presence of carbon, nitrogen, oxygen, and cadmium within the hybrid composite after the adsorption process. The comprehensive characterization through EDX analysis, SEM imaging, and chemical composition analysis provides valuable insights into the elemental composition and the successful incorporation of  $Cd^{2+}$  ions into the hybrid material.

### 3.5. Adsorption Studies

#### 3.5.1. Effect of pH

The pH of the solution plays a crucial role in the adsorption process of metals from aqueous solutions, primarily due to its impact on the surface charge of the adsorbent [21]. To investigate the effect of pH on the HC, a series of experiments were conducted by adjusting the pH of the solution using 0.1 M HCl and 0.1 M NaOH as buffer solutions. The pH range studied varied from 3 to 13, with all experiments conducted at room temperature (27°C) and using a fixed initial concentration of HAC (100 mg/L) with an agitation speed of 125 rpm (Fig. 6).



**Figure 6.** The Effect of pH on Adsorption.

As shown in Figure 5.1, the results indicate that the maximum removal percentages of the  $Pb^{2+}$  and  $Cd^{2+}$  ions from the adsorbents were achieved at pH levels between 3 and 6, with removal efficiencies of 80.7% and 73.5%, respectively. However, as the pH values increased beyond this range, the removal percentages dramatically decreased. Notably, there was only a slight increase in removal efficiency after reaching a pH of 9. These findings demonstrate the pH-dependent



nature of the adsorption process, with optimal removal occurring at acidic to slightly acidic conditions.

The variation in surface charge of the HC at different pH levels is likely responsible for the observed changes in metal ion adsorption efficiency. The pH dependency should be considered when designing adsorption processes for the removal of the  $Pb^{2+}$  and  $Cd^{2+}$  ions using Hybrid Activated Carbon materials.

### 3.5.2. Effect of Time

The effect of contact time on the removal of lead ( $Pb^{2+}$ ) and cadmium ( $Cd^{2+}$ ) using various adsorbent materials was investigated in this study. The contact times were varied from 10 minutes to 70 minutes, as shown in Figure 3.6. The aim was to determine the time required for the adsorption process to reach equilibrium. Each adsorbent material was tested with an initial solution pH ranging from 6.7 to 7, using 0.3 grams of the adsorbent.

The results, depicted in Figure 7, revealed a rapid initial uptake rate of  $Pb^{2+}$  and  $Cd^{2+}$  adsorption within the first 30 minutes. After this period, the adsorption rate became constant. It was observed that equilibrium was reached after 70 minutes, with final adsorption percentages of 80.3% for  $Pb^{2+}$  and 74.3% for  $Cd^{2+}$ .

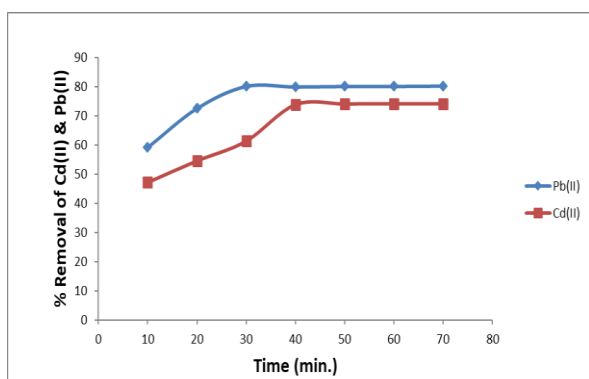


Figure 7. The Effect of Time on Adsorption

The initial adsorption rate is influenced by the availability of unoccupied sites on the surface of the carbon-based adsorbents. Consequently, the adsorption of  $Pb^{2+}$  and  $Cd^{2+}$  ions was relatively high during this period. As the contact time increased, the extent of adsorption for  $Pb^{2+}$  and  $Cd^{2+}$  ions remained constant until the process reached equilibrium. This adsorption behavior can be attributed to external surface diffusion.

In summary, the findings of this study demonstrate that increasing the contact time between the adsorbent materials and the  $Pb^{2+}$  and  $Cd^{2+}$  ions enhances their removal efficiency. The initial rapid uptake rate followed by a constant adsorption rate indicates the importance of allowing sufficient contact time for the effective adsorption of these heavy metal species.

### 3.5.3. Effect of Initial Metal Ion Concentration

The mechanism of metal uptake is highly influenced by the initial concentration of heavy metals. At low concentrations, metals are adsorbed by specific sites on the adsorbent material. However, as the metal concentration increases, these specific sites become saturated, and the adsorbent surface exchange sites become occupied [22].

Figure 8 illustrates the impact of metal concentration on the percentage removal of lead ( $Pb^{2+}$ ) and cadmium ( $Cd^{2+}$ ) ions. The results demonstrate that as the initial concentrations of these metals increase, the percentage removal decreases. Additionally, the figure highlights that HC, among all the types of adsorbent materials used, exhibits the highest percentage of removal. The observed decrease in percentage removal with increasing initial metal concentrations can be attributed to several factors.

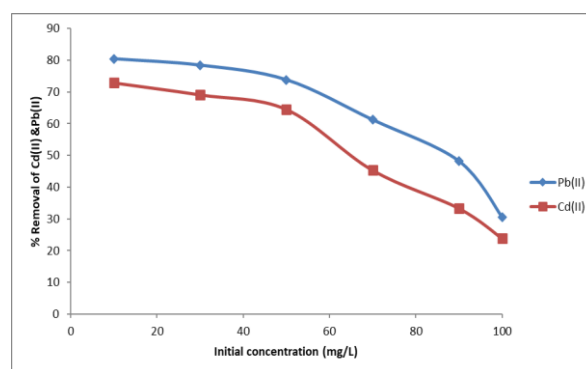


Figure 8. Effect of initial metal ion concentration

At higher metal concentrations, there is greater competition for available adsorption sites, resulting in reduced adsorption efficiency. The limited number of specific sites and exchange sites become overwhelmed by the high metal concentrations, leading to a decrease in the overall removal percentage.

## 4. CONCLUSIONS

The presence of heavy metal ions in wastewater poses significant concerns for both ecological and human health safety. In this study, we developed and investigated the effectiveness of a novel, low-cost, and eco-friendly biosorbent derived from pomegranate peels for the removal of  $Pb^{2+}$  and  $Cd^{2+}$  heavy metal ions from wastewater. The experimental results demonstrated that the synthesized pomegranate peel biosorbents exhibited high removal capacities for  $Pb^{2+}$  and  $Cd^{2+}$  ions, with maximum elimination achieved at pH 7 within a pH range of 3 to 11. The adsorption process reached equilibrium at a contact time of 30 minutes, resulting in a remarkable removal efficiency of 80.3% for  $Pb^{2+}$  and 74.3% for  $Cd^{2+}$ . Furthermore, the impact of initial metal ion concentration was

investigated, revealing a noteworthy trend. As the initial concentrations of the metal ions increased, the percentage of metal removal decreased. This finding suggests that at higher metal concentrations, the adsorption sites on the pomegranate peel biosorbents become overwhelmed, leading to a reduced removal capacity. In conclusion, this study successfully demonstrated the potential of utilizing pomegranate peel-based biosorbents as a viable and sustainable solution for the removal of  $Pb^{2+}$  and  $Cd^{2+}$  heavy metal ions from wastewater. The optimized conditions, such as pH 7 and a contact time of 30 minutes, exhibited the highest removal efficiency. However, conducting further research to optimize the biosorbent synthesis and explore its performance under different operating conditions is important. Additionally, the potential of scaling up this biosorption process for practical applications in wastewater treatment should be investigated.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no competing financial interests.

**Ethical Approval:** Ethical approval is not required for this study.

#### Acknowledgments

This study was supported by TÜBİTAK-2218 Postdoctoral Fellowship Project ID: 122C050.

#### REFERENCES

- [1] M.C.S. Minello, A.L. Paco, M.A.U. Martines, L. Caetano, A.D. Santos, P.M. Padilha, and G.R. Castro, "Sediment grain size distribution and heavy metals determination in a dam on the Paraná River at Ilha Solteira, Brazil," *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, (2009), 44, 9, 861-865.
- [2] M.A. Hossain, H.H. Ngo, W.S. Guo, and T.V. Nguyen, "Removal of copper from water by adsorption onto banana peel as bio adsorbent," *GEOMATE Journal*, (2012), 2, 4, 227-234.
- [3] V.K. Gupta, M. Gupta, and S. Sharma, "Process development for the removal of lead and chromium from aqueous solutions using red mud—an aluminum industry waste," *Water Research*, (2001), 35, 5, 1125-1134.
- [4] M.S. Sinicropi, D. Amantea, A. Caruso, and C. Saturnino, "Chemical and biological properties of toxic metals and use of chelating agents for the pharmacological treatment of metal poisoning," *Archives of toxicology*, (2010), 84, 7, 501-520.
- [5] T.C. Hsu, "Experimental assessment of adsorption of  $Cu^{2+}$  and  $Ni^{2+}$  from aqueous solution by oyster shell powder," *Journal of Hazardous Materials*, (2009), 171, 1-3, 995-1000.
- [6] D. Ramazanoğlu, Z.A. Mohammed, I. Khalo, and K. Maher, "Aubergine-based Biosorbents for Heavy Metal Extraction," *Bayburt Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, (2022), 5, 2, 198-205.
- [7] D. Ramazanoğlu, Z.A. Mohammed, and K. Maher, "Investigation Usability of Biosorbents Obtained from Orange peels in Heavy Metal Adsorption," *Şırnak Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, (2023), 3, 2, 1-12.
- [8] D. Ramazanoğlu, Z.A. Mohammed, S. Abdulqadr, and K. Maher, "Synthesis of Activated Carbon from Different Biomasses," *Şırnak Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, (2023), 3, 2, 24-33.
- [9] J.M. Salman and B.H. Hameed, "Removal of insecticide carbofuran from aqueous solutions by banana stalks activated carbon," *Journal of hazardous materials*, (2010), 176, 1-3, 814-819.
- [10] J.M. Salman and B.H. Hameed, "Adsorption of 2, 4-dichlorophenoxyacetic acid, and carbofuran pesticides onto granular activated carbon," *Desalination*, (2010), 256, 1-3, 129-135.
- [11] G.H. Pino, L.M.S. De Mesquita, M.L. Torem, and G.A.S. Pinto, "Biosorption of cadmium by green coconut shell powder," *Minerals Engineering*, (2006), 19, 5, 380-387.
- [12] R. Domínguez, M. Pateiro, M. Gagaoua, F.J. Barba, W. Zhang, and J.M. Lorenzo, "A comprehensive review on lipid oxidation in meat and meat products," *Antioxidants*, (2019), 8, 10, 429.
- [13] S. Smaoui, H.B. Hlima, A.C. Mtibaa, M. Fourati, I. Sellem, K. Elhadeif, and L. Mellouli, "Pomegranate peel as phenolic compounds source: Advanced analytical strategies and practical use in meat products," *Meat Science*, (2019), 158, 107914.
- [14] E.M. Alexandre, S. Silva, S. Santos, A.J. Silvestre, M.F. Duarte, J.A. Saraiva, and M. Pintado, "Antimicrobial activity of pomegranate peel extracts performed by high pressure and enzymatic assisted extraction," *Food Research International*, (2019), 115, 67-176.
- [15] P. Săvescu, "Natural Compounds with Antioxidant Activity-Used in the Design of Functional Foods," *Functional Foods: Phytochemicals and Health Promoting Potential*, (2021), 169.
- [16] Y. Sudaryanto, S. Á. Hartono, W. Irawaty, H. Hindarso, and S. Ismadji, "High surface area activated carbon prepared from cassava peel by chemical activation," *Bioresource Technology*, (2006), 97, 5, 734-739.

- [17] K.O.K. Leong, "Adsorption of heavy metals using banana peels in wastewater treatment," *The Eurasia Proceedings of Science Technology Engineering and Mathematics*, (2018), 2, 312-317.
- [18] J.M. Salman and M.J. Mohammed, "Batch study for herbicide bentazon adsorption onto branches of pomegranates trees activated carbon," *Desalination and Water Treatment*, (2013), 51, 25-27, 5005-5008.
- [19] S. Uçar, M. Erdem, T. Tay, and S. Karagöz, "Preparation and characterization of activated carbon produced from pomegranate seeds by ZnCl<sub>2</sub> activation," *Applied Surface Science*, (2009), 255, 21, 8890-8896.
- [20] L. Yang, G. Zhao, W. Li, Y. Liu, X. Shi, X. Jia, and J.E. Chen, "Low-frequency vibrational modes of dl-homocysteine acid and related compounds," *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, (2009) 73, 5, pp. 884-891.
- [21] R.G. Lehmann and R.D. Harter, "Assessment of copper-soil bond strength by desorption kinetics," *Soil Science Society of America Journal*, (1984), 48, 4, 769-772
- [22] C.F. Lin, S.H. Liu, and O.J. Hao, "Effect of functional groups of humic substances on UF performance," *Water Research*, (2001), 35, 10, 2395-2402.



## DFT investigation of adsorption of pyrimidine derivatives on graphene oxide

Esvet AKBAS\*

Department of Chemistry, Faculty of Science, Van Yuzuncu Yil University, 65080 Van-Türkiye

ORCID: 0000-0001-6260-5556

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
24.05.2023	09.09.2023	21.11.2023

**Abstract:** Nanomaterials have been widely used in many fields such as electronics, biomedicine, cosmetics and food processing in recent years. These materials have an important place in the development of diagnosis, treatment and prevention techniques in the field of medicine. Graphene oxide (GO), an oxidized derivative of graphene, has recently been used in biotechnology and medicine for cancer therapy, drug delivery, and cellular imaging. GO, which is widely used in many fields, can be characterized by various physicochemical properties, including its nanoscale size, surface area and electric charge. In addition, the toxic effect of GO on living cells emerges as a factor limiting its use in the medical field. In general, it has been observed that the severity of the toxic effect of this nanomaterial varies depending on the route of administration and the dose applied. In recent years, intensive studies have been initiated on the use of graphene-based materials, especially in smart medicine and gene technology. In this study, the electronic properties of commercially available pyrimidine derivative compounds and their adsorption in the graphene oxide nanocage were calculated using density functional theory (DFT).

**Keywords:** Graphene oxide, nano-biomaterial, biomedical.

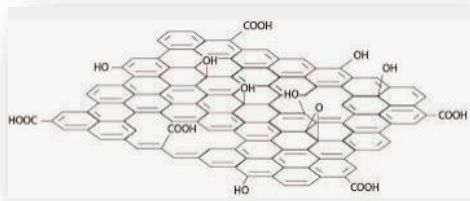
## Pirimidin türevlerinin grafen oksit üzerine adsorpsiyonunun DFT araştırması

**Özet:** Nanomalzemeler son yıllarda elektronik, biyotıp, kozmetik ve gıda işleme gibi birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu materyaller tıp alanında tanı, tedavi ve korunma tekniklerinin gelişmesinde önemli bir yere sahiptir. Grafenin oksitlenmiş bir türevi olan grafen oksit (GO), son zamanlarda biyoteknoloji ve tıpta kanser terapisi, ilaç dağıtımı ve hücrel görüntüleme için kullanılmaktadır. Birçok alanda yaygın olarak kullanılan GO, nano ölçekli boyutu, yüzey alanı ve elektrik yükü dahil olmak üzere çeşitli fizikokimyasal özelliklerle karakterize edilebilmektedir. Ayrıca GO'nun canlı hücreler üzerindeki toksik etkisi de tıp alanında kullanımını sınırlayan bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Genel olarak bu nanomateryalin toksik etkisinin şiddetinin uygulama yoluna ve uygulanan doza bağlı olarak değiştiği gözlemlenmiştir. Son yıllarda grafen bazlı materyallerin özellikle akıllı tıp ve gen teknolojisinde kullanımına yönelik yoğun çalışmalar başlatıldı. Bu çalışmada, ticari olarak temin edilebilen pirimidin türevi bileşiklerin elektronik özellikleri ve bunların grafen oksit nanokafesindeki adsorpsiyonları, yoğunluk fonksiyonel teorisi (DFT) kullanılarak hesaplanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Grafen oksit, nano-biyometeryal, biyomedikal.

## 1. INTRODUCTION

Graphene oxide obtained by the oxidation of graphene is a remarkable material due to the oxygen, hydroxy and carboxylic acid groups it contains on its surface [1] (Fig. 1).



**Figure 1.** Surface of graphene oxide.

Graphene oxide shows a layered structure due to the epoxy and hydroxyl groups it contains on its surface [2-6]. In graphene oxide, the carbon atoms found  $sp^2$  hybridization. The p orbital outside the plane provides the electron delocalization network [7]. Because of this feature, graphene oxide has good optical, thermal, magnetic and electrical properties. This situation expands the usage areas of graphene oxide in materials engineering [8, 9]. The biocompatibility and very large surface area of graphene oxide also facilitates its use in drug/gene delivery and tissue engineering fields [10].

The interaction of aromatic heterocyclic compounds with surfaces is of practical importance for a wide range of applications, from heterogeneous catalysis to corrosion protection [11]. For example, breaking the C-S bond on the adsorption surfaces of thiophene is an important step in elucidating the hydrodesulfurization mechanism [12]. Adsorption of furan to relevant surfaces is also of great importance in the catalytic transformation of value-added furan compounds [13]. Most importantly, the adsorption of aromatic heterocyclic molecules to surfaces plays a vital role in their transport mechanism [14]. To form a carrier film, aromatic heterocyclic compounds must be adsorbed onto the surface of the molecule. Heteroatoms (N, O, S) in aromatic heterocyclic compounds participate in the conjugated  $\pi$  bond system in the aromatic ring and play a role in enhancing the adsorption of molecules.

Density functional theory (DFT) has proven to be a useful method in studying the adsorption of organic compounds and investigating its mechanism [15]. Parameters such as adsorption energy of molecule-carrier surface interaction, electronic interaction and charge transfer between molecule-surface can be obtained from the results of DFT calculations [16]. In a related DFT study, Lei Guo and co-workers [16] calculated the adsorption energies of pyrrole, furan, and thiophene on the surface to verify the empirical rule for

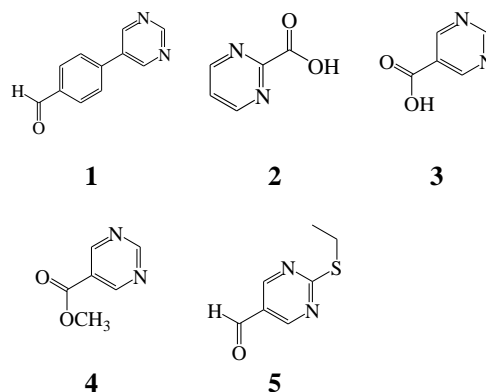
the adsorption efficiency of organic compounds. However, the surface binding mechanism of adsorbates has not been sufficiently characterized in their studies.

Organic molecules containing heteroatoms are key molecules in drug design. Many anticancer drugs with these groups are widely used today. Heteroatomic compounds, which are of pharmaceutical importance and widely used, are compounds containing nitrogen, oxygen and sulfur.

Among the heterocyclic structures containing more than one nitrogen, pyrimidine derivatives are the most interesting group [17], and one reason for this is that pyrimidine compounds are also found in folic acid, caffeine and vitamin B2, DNA and RNA. It has also been reported that pyrimidine-derived compounds are very important for the design and synthesis of potent anticancer drugs. In recent years, many pyrimidine compounds with chemotherapeutic properties have been synthesized and used clinically.

It is also known that pyrimidine derivatives have many biological activities. These compounds are of vital importance in this field because they can be synthesized commercially, their chemistry can be elucidated, and they are used as structural components in the pharmaceutical industry. Recently, unnatural nucleoside analogues with pyrimidine ring system have been widely used in the development of new generation anticancer drugs [20].

In this study, we perform a systematic study on the adsorption of the 5-(4-formylphenyl) pyrimidine (**1**) (Sigma-Aldrich, 647136), pyrimidine-2-carboxylic acid (**2**) (Merck, 754315), pyrimidine-5-carboxylic acid (**3**) (Merck, 718769), methyl pyrimidine-5-carboxylate (**4**) (Merck, 754315), 2-(ethylthio)pyrimidine-5-carbaldehyde (**5**) (Merck, CBR00455) (Fig. 2) on the graphene oxide surface through DFT calculations, focusing on understanding the surface binding mechanism of adsorbates.



**Figure 2.** Molecular structures of studied compounds

## 2. MATERIALS AND METHOD

## 2.1. Computational methods

The adsorption of pyrimidine derivative compounds on the surface of the graphene oxide was investigated by density functional theory calculations. The calculations are made on Gaussian09 program using the BPV86 functional with the basis set 6-31 G' (d, p) [21]. This basis set is very useful for nanostructural frameworks [22, 23]. To accurately predict the weak interaction, the adsorption energies ( $\Delta E_{ad}$ ) were calculated as follows:

$$\Delta E_{ad} = E(\text{complex}) - \Delta E(\text{graphene oxide}) - \Delta E(\text{substrate}) \quad (1)$$

Quantum chemical parameters  $\Delta E_{HOMO}$ ,  $\Delta E_{LUMO}$  and energy gap ( $\Delta E$ ) were calculated and discussed for all types of interactions. In addition, ionization potential "I", electron affinity "A", chemical softness "S", dipole moment " $\mu$ ", chemical hardness " $\eta$ " and electronegativity " $\chi$ " [24,25] calculations have been carried out for graphene oxide and substrates.

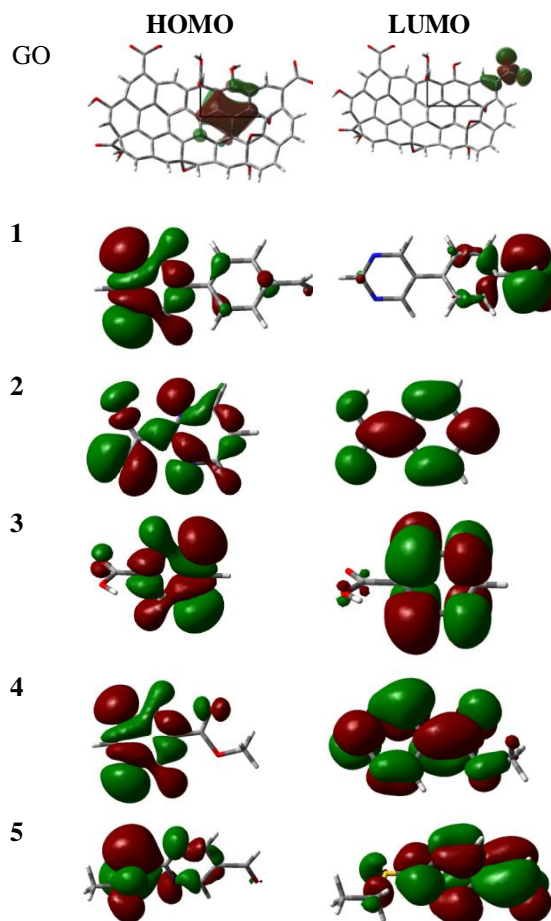
## 3. RESULTS AND DISCUSSION

Full geometry optimizations of the graphene oxide, substrates and all interactions were performed using density functional theory based on BPV86 and the 6-31 G' (d, p) basis set in Gaussian09 program [21,26] (Fig. 3).

Looking at the calculations for graphene oxide, it is seen that the electron density is concentrated on the epoxy group, while the electrophilic density is concentrated on the carboxylic acid group.

The highest energy occupied orbital and lowest energy vacant orbital values of the molecules obtained by theoretical calculations are very important parameters in estimating the adsorption activities of molecules. In order to determine the adsorption characteristics of molecules, besides these parameters, the gap energy value, ionization potential, electron affinity, chemical softness and chemical hardness values, electronegativity values and dipole moments of the molecules must be calculated.

According to Koopman's [27],  $E_{HOMO}$  and  $E_{LUMO}$  of the molecule are related to the ionization potential (I) and the electron affinity (A), respectively. And the electronegativity ( $\chi$ ) and chemical hardness ( $\eta$ ) can be calculated as follows: [28]. Like chemical hardness ( $\eta$ ), chemical softness (S) is a global chemical descriptor that measuring molecular stability and can be calculated as follows: [28]. The data obtained as a result of the calculations are given in the table 1.



**Figure 3.** Optimized structures and HOMO and LUMO profile

$$\chi = -\mu = \left( \frac{-E_{HOMO} - E_{LUMO}}{2} \right) = \left( \frac{I + A}{2} \right) \quad (2)$$

$$\eta = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial^2 E}{\partial N^2} \right)_{\theta(r)} = \frac{1}{2} \left( \frac{\partial \mu}{\partial N} \right) \quad (3)$$

$$S = \frac{1}{\eta} \quad (4)$$

**Table 1.** The quantum chemical parameters (eV).

	$E_{HOMO}$	$E_{LUMO}$	$\Delta E$	I	A
GO	-7.169	-0.975	6.194	7.169	0.975
1	-5.385	-2.255	3.129	5.385	2.255
2	-6.024	-3.144	2.880	6.024	3.144
3	-6.250	-2.658	3.591	6.250	2.658
4	-5.621	-3.042	2.579	5.621	3.042
5	-5.265	-3.510	1.755	5.265	3.510
	$\eta$	S	$\chi$	$\mu$ (D)	
GO	6.1943	0.1614	4.0722	6.4721	
1	3.1297	0.3195	3.8203	1.9989	
2	2.8805	0.3472	4.5846	6.3818	
3	3.5919	0.2784	4.4545	2.8341	
4	2.5796	0.3877	4.3320	1.7996	
5	1.7551	0.0001	4.3877	2.4877	



### 3.1. Non-linear optical (NLO) properties

The nonlinear optical properties of all compounds were obtained in the gas phase. The total dipole moment  $\mu_{tot}$ , mean polarizability ( $\alpha_{tot}$ ) and mean first hyperpolarizability ( $\beta_{tot}$ ) can be calculated using the following equations.

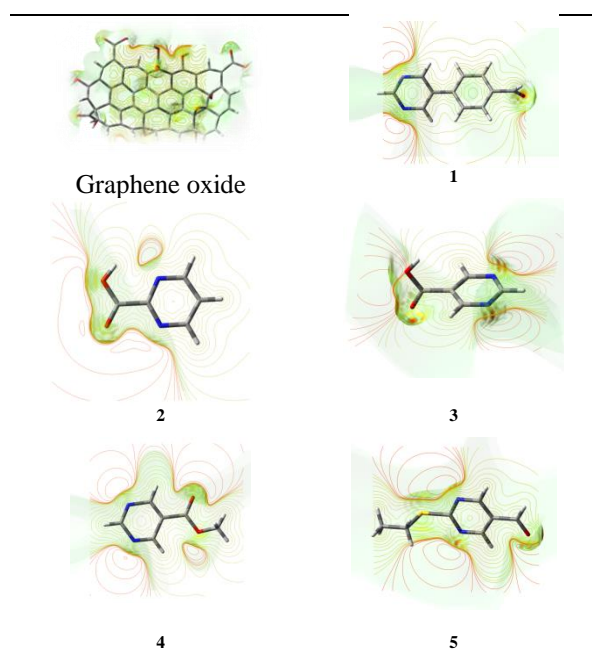
$$\mu_{tot} = \mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2 \quad (5)$$

$$\alpha_{tot} = (\alpha_{xx} + \alpha_{yy} + \alpha_{zz})/3 \quad (6)$$

$$\beta_{tot} = [(\beta_{xxx} + \beta_{xyy} + \beta_{xzz})^2 + (\beta_{yxx} + \beta_{yxx} + \beta_{yzz})^2 + (\beta_{zzz} + \beta_{zxx} + \beta_{zyy})^2]^{1/2} \quad (7)$$

The obtained values are given in Table 2. Based on these results, it can be said that the compounds with the highest hyperpolarizability have more active NLO properties.

Molecular electrostatic potential maps (MEPs) of all compounds and graphene substrate interactions were calculated (Figure 4). The electrostatic potential increases during red > orange > yellow > green > blue. The negative (red) are associated with electrophilic reactivity and positive (blue) areas with nucleophilic reactivity. The highest potential is on oxygen atoms.



**Figure 4.** Molecular electrostatic potential maps (MEPs) for all compounds

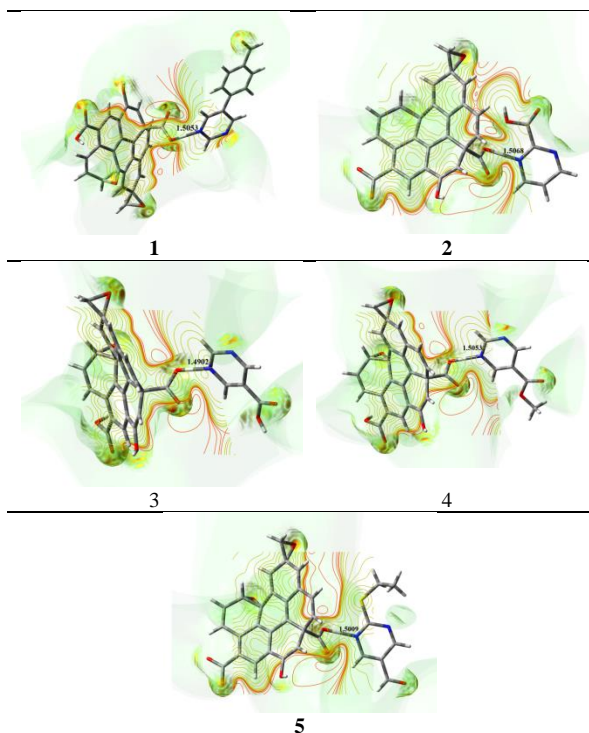
**Table 2.** Electric dipole moment  $\mu$ , polarizability  $\alpha$  and first hyperpolarizability  $\beta$  values

Parameters (a.u)	GO	1	2
$\beta_{xxx}$	589.89	-51.2861	43.2751
$\beta_{xyy}$	155.75	30.9538	6.3079
$\beta_{xzz}$	-60.71	5.2783	-8.5466
$\beta_{yyy}$	-269.39	0.1079	14.1085
$\beta_{yxx}$	-228.15	30.9538	7.1573
$\beta_{yzz}$	78.01	0.0559	-0.3934
$\beta_{zzz}$	-51.68	-1.9739	0.0003
$\beta_{xxz}$	69.49	40.1973	-0.0006
$\beta_{zyy}$	7.41	0.1031	0.0005
$\beta_{tot}$ (esu) $10^{-33}$	803.6	175.48	46.0396
$\alpha_{xx}$	17.96	-94.0551	-49.3057
$\alpha_{yy}$	-1.52	-75.9239	-49.5436
$\alpha_{zz}$	-16.43	-81.1604	-49.9552
$\alpha_{tot}$ (esu) $10^{-33}$	-0.01	-284.624	-168.645
$\mu_x$	4.30	0.6648	5.8184
$\mu_y$	-4.67	0.6451	2.6216
$\mu_z$	1.23	1.7713	0.0000
$\mu_{tot}$ (esu) $10^{-33}$	22.00	23.10	21.69

Parameters (a.u)	GO	4	5
$\beta_{xxx}$	589.89	29.20	-76.78
$\beta_{xyy}$	155.75	13.36	14.13
$\beta_{xzz}$	-60.71	6.63	3.60
$\beta_{yyy}$	-269.39	1.66	-1.58
$\beta_{yxx}$	-228.15	-14.77	32.24
$\beta_{yzz}$	78.01	0.86	-0.54
$\beta_{zzz}$	-51.68	-0.31	3.53
$\beta_{xxz}$	69.49	6.46	10.88
$\beta_{zyy}$	7.41	-0.29	4.60
$\beta_{tot}$ (esu) $10^{-33}$	803.6	51.04	68.95
$\alpha_{xx}$	17.96	-50.88	-70.27
$\alpha_{yy}$	-1.52	-61.58	-71.89
$\alpha_{zz}$	-16.43	-56.16	-70.22
$\alpha_{tot}$ (esu) $10^{-33}$	-0.01	-56.20	-70.79
$\mu_x$	4.30	1.22	-0.33
$\mu_y$	-4.67	-1.14	1.55
$\mu_z$	1.23	0.66	1.91
$\mu_{tot}$ (esu) $10^{-33}$	22.00	6.11	8.45

The interaction of each compound with graphene oxide, the bond length ( $\text{\AA}$ ) and electronic maps resulting from the interaction are as given in Figure 5.



**Figure 5.** All interaction of complexes

The bonding geometries and bond lengths of all complexes were calculated. Consequently, complex **3** is the most stable due to the interaction between compounds and the graphene oxide nanocage from its N group side ( $1.4902\text{\AA}$ ).

Calculation of the energies of the complexes showed that the electronic and adsorption energy for complex **2** was approximately  $\Delta E_{(\text{complex})} -52798.59$  (eV) and  $\Delta E_{\text{ad}} 1.64$  (eV) (Table 3).

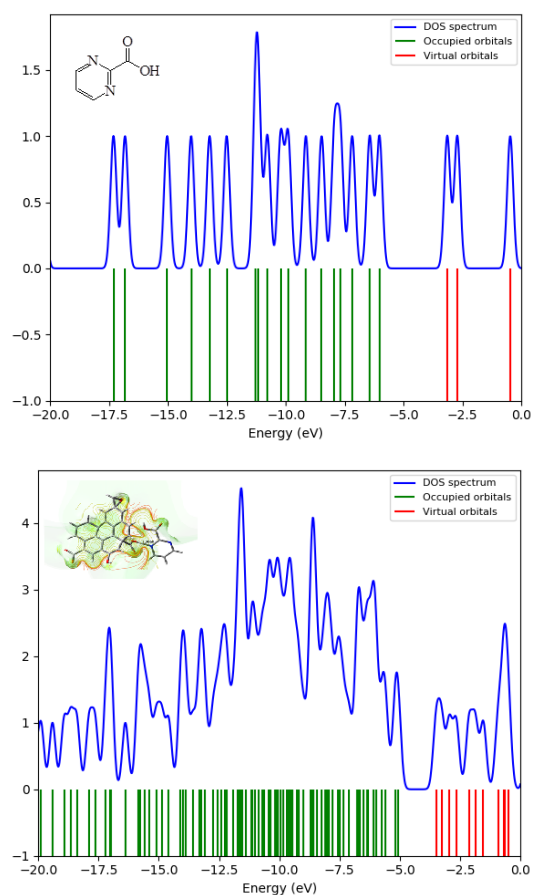
**Table 3.** Calculated were electronic energies for complexes.

Complexes	$\Delta E_{(\text{complex})}$ (eV)	$\Delta E_{\text{ad}}$ (eV)
<b>1</b>	-40475.81	0.35
<b>2</b>	-52798.59	1.64
<b>3</b>	-52799.68	0.28
<b>4</b>	-53868.80	-0.27
<b>5</b>	-63727.62	0.002

When the adsorption energies are compared, it is seen that **2** has a higher adsorption energy value. Accordingly, the two main mechanisms involved in the adsorption of compounds to the carboxylic acid site on the graphene oxide nanocage surface are orbital and charge-induced interactions (electrostatic effect). In particular, the hydrogen atom bonded to the nitrogen atom interacts with the oxygen in the carboxylic acid group, inducing intermolecular electrostatic interactions. Consequently, complex **2** is the most stable from its N side due to the interaction between compound and the graphene oxide nanocage.

### 3.2. Density of states analysis

Figure 6 shows the density of the state spectra for compound **2** and complex **2**. The decrease in the  $E_g$  value of the graphene oxide-substrate compared to the graphene oxide nanocage is due to this opposite Electric Peak after the adsorption process of substrate. Furthermore, a closer examination of the DOS spectrum reveals that the HOMO and especially the LUMO levels are shifted to the higher energy region after adsorption of substrate.



**Figure 6.** DOS plots of pristine compound **2** and complex **2**

## 4. CONCLUSIONS

The interaction between substrate and the graphene oxide nanocage were evaluated using DFT calculations to find a novel substrate sensing system. Studies show that the adsorption occurs as a result of the interaction of the COOH groups on the graphene oxide nanolattice surface and the N atoms in the substrate. The adsorption mechanism is also accompanied by electrostatic interactions.

When the bond lengths are compared, it is seen that there is no big difference between compound **2** and

compound **3**, but compound **2** is higher in terms of adsorption energy. In this case, compound **2** is the most stable by N due to the interaction between the compounds and the graphene oxide nanocage

**Conflicts of Interest:** The authors declare no competing financial interest.

**Ethical Approval:** Ethics Approval is not required for this study.

## REFERENCES

- [1] K. Krishnamoorthy, G.S. Kim, S.J. Kim, "Graphene Nanosheets: Ultrasound Assisted Synthesis and Characterization", *Ultrason, Sonochem.* (2013), 20 644–649.
- [2] F. Mouhat, F. X. Coudert, L. M. Bocquet, "Structure and chemistry of graphene oxide in liquid water from first principles", *Nature Communications*, (2020), 11(1)1566.
- [3] L. Valentini, S. Bittolo Bon, G. Giorgi, "Engineering graphene oxide/water interface from first principles to experiments for electrostatic protective composites", *Polymers (Basel)*, (2020), 12(7) 1596.
- [4] G.K. Ramesha, A.V. Kumara, H.B. Muralidhara, S. Sampath, "Graphene and graphene oxide as effective adsorbents toward anionic and cationic dyes", *Journal of Colloid Interface science*, (2011), 361 270–277.
- [5] J. Zhu, S. Wei, H. Gu, S.B. Rapole, Q. Wang, Z. Luo, N. Haldolaarachchige, D.P. Young, Z. Guo, "One-Pot Synthesis of Magnetic Graphene Nanocomposites Decorated with Core@Double-shell Nanoparticles for Fast Chromium Removal", *Environmental science & technology*, (2012), 46 (2) 977–985.
- [6] J.N. Tiwari, K. Mahesh, N.H. Le, K.C.K.R. Timilsina, R.N. Tiwari, K.S. Kim, "Reduced graphene oxide-based hydrogels for the efficient capture of dye pollutants from aqueous solutions", *Carbon*, (2013), 56 173–182.
- [7] J. Bai, X. Zhong, S. Jiang, Y. Huang, X. Duan, "Graphene nanomesh", *Nature material*, (2010), 5 190–194.
- [8] Z. Li, J. Fan, C. Tong, et al., "A smart drug-delivery nanosystem based on carboxylated graphene quantum dots for tumor-targeted chemotherapy", *Nanomedicine*, (2019), 14(15) 2011–2025.
- [9] Fedotova, A. K., Prischepa, S. L., Fedotova, J., et al., "Electrical conductivity and magnetoresistance in twisted graphene electrochemically decorated with Co particles", *Physica E: Low-dimensional Systems and Nanostructures*, (2020), 117 113790.
- [10] J.H. Jiang, et al., "Functional graphene oxide as cancer-targeted drug delivery system to selectively induce oesophageal cancer cell apoptosis", *Arti Cells Nanomed Biotechnol*, (2018), 46(3) 297–S307.
- [11] S.J. Jenkins, "Aromatic adsorption on metals via first-principles density functional theory", *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, (2009), 465, 2949–2976.
- [12] H. W. Zhu, M. Guo, L. Li, S. Zhao, et al., "Density Functional Theory Study of the Adsorption and Desulfurization of Thiophene and Its Hydrogenated Derivatives on Pt(111): Implication for the Mechanism of Hydrodesulfurization over Noble", *Metal Catalysts, ACS Catalysis*, (2011), 1, 1498–1510.
- [13] S. Wang, V. Vorotnikov, D.G. Vlachos, "A DFT study of furan hydrogenation and ring opening on Pd(111)", *Green Chemistry*, (2014), 16, 736–747.
- [14] M. Goyal, S. Kumar, I. Bahadur, C. Verma, E.E. Ebenso, "Organic corrosion inhibitors for industrial cleaning of ferrous and non-ferrous metals in acidic solutions: A review", *Journal of Molecular Liquids*, (2018), 256, 565–573.
- [15] E. Ebenso, C. Verma, L. Olasunkanmi, E.D. Akpan, D. Verma, H. Lgaz, L. Guo, S. Kaya, M.A. Quraishi, "Molecular modeling of compounds used for corrosion inhibition studies: A review", *Physical Chemistry Chemical Physics journal*, (2021).
- [16] L. Guo, I.B. Obot, X. Zheng, X. Shen, Y. Qiang, S. Kaya, C. Kaya, "Theoretical insight into an empirical rule about organic corrosion inhibitors containing nitrogen, oxygen, and sulfur atoms", *Applied Surface Science*, (2017), 406, 301–306.
- [17] M. Schnürch, M. D. Mihovilovic, "Topics in Heterocyclic Chemistry, in: P. C. Gros (Eds), *Metalation of Azines and Diazines*", Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, Dordrecht, London, (2013), 1, 20.
- [18] S.A. Rahaman, Y. Rajendra Pasad, P. Kumar, B. Kumar, "Synthesis and anti-histaminic activity of some novel pyrimidines", *Saudi Pharm Journal*, (2009), 17, 255.
- [19] E. Akbas, K.A. Othman, F.Ç. Çelikezen, N. A. Ejder, H. Turkez, O. E. Yapca, A. Mardinoglu, "Synthesis and Biological Evaluation of Novel Benzylidene Thiazolo Pyrimidin-3(5H)-One Derivatives" *Polycyclic Aromatic Compounds*,

- (2022), <https://doi.org/10.1080/10406638.2023.228961>
- [20] A. D. Becke, "Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange" *Journal of Chemical Physics*, (1993), 98, 1372.
- [21] Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, et al., Gaussian, Incremental, Wallingford, CT, USA, (2009).
- [22] J. P. Perdew, Y. Wang, "Accurate and Simple Analytic Representation of the Electron-Gas Correlation Energy", *Physical Review B - Condensed Matter and Materials*, (1992), 45, 13244–13249.
- [23] T. E. Simos, C. Tsitouras, V. N. Kovalnogov, R. V. Fedorov, D. A. Generalov, "Real-Time Estimation of R0 for COVID-19 Spread", *Mathematics (Basel)*, (2021), 9, 664.
- [24] Y. Karzazi, M.E. A. Belghiti, A. Dafali, and B. Hammouti, "A theoretical investigation on the corrosion inhibition of mild steel by piperidine derivatives in hydrochloric acid solution", *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, (2014), 6(4) 689-696.
- [25] E. D. Glendening, C. R. Landis, F. Weinhold, "NBO 6.0: Natural Bond Orbital Analysis", Program. *Journal of Computational Chemistry*, (2013), 341429–1437.
- [26] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, "Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density", *Physical Review B*, (1988), 37, 785.
- [27] H. Wang, X. Wang, H. Wang, L. Wang, A. Liu, "DFT study of new bipyrazole derivatives and their potential activity as corrosion inhibitors", *Journal of Molecular Modeling*, (2007), 13, 147.
- [28] I. Fleming, *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley and Sons, NewYork. (1976).



## Usage of Electrospun Nanofiber Structures in Cancer Therapy: Current Advances and Future Perspectives

Gökmen ARABACI<sup>1,a</sup>, Sümeray Ezgi AYAN<sup>1,b</sup>, Fatma GÜNDÜZ<sup>1,c</sup>,  
Yasemin İSPİRLİ DOĞAÇ<sup>2,d\*</sup>

<sup>1</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

<sup>2\*</sup> Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Muğla Meslek Yüksekokulu, Kimya ve Kimyasal İşleme Teknolojileri Bölümü, Muğla, Türkiye

(ORCID: <sup>a</sup>0000-0002-5848-6117, <sup>b</sup>0000-0001-2345-6789, <sup>c</sup>0000-0002-2642-8916, <sup>d</sup>0000-0001-8616-0280)

Geliş Tarihi/Received 03.05.2023	Kabul Tarihi/Accepted 13.11.2023	Yayın Tarihi/Published 21.11.2023
-------------------------------------	-------------------------------------	--------------------------------------

**Abstract:** Nanotechnology has played an important role in almost every aspect of life, including the medical sciences. An important class of nanotechnological products is nanofibers. Major lines of research for biomedical applications with nanofibers include encapsulation of antitumor drugs for controlled drug release applications, scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine, as well as magnetic or plasmonic hyperthermia for the reduction of cancer tumors. In particular, a controlled and sustained drug release provides benefits, since the general anticancer drugs used in chemotherapy are associated with serious side effects with high-dose use and also damage normal cells. Anticancer drug-loaded nanofibers used for this purpose have achieved important results, as they allow the drug to be preserved for a longer time and to achieve results with less drugs. Electrospun nanofibers with very large surface area, controllable pore size and adjustable drug release profiles are promising candidates. The relative ease of the electrospinning method in producing nanofiber structures, the use of different polymer structures, polymers or inorganic materials as composites, their ability to be produced in different sizes, shapes, pore sizes, and their ability to respond to external and/or internal stimuli (pH, temperature, magnetic field, light, etc.) increase the number of new strategies and new researches. In addition, there are many research reports on the application of nanofibers in cancer treatment. This review article focuses on a general approach to some electrospun nanofibers that have been reported for successful cancer therapy.

**Keywords:** Electrospinning, nanofiber, drug delivery, cancer therapy

### Elektroğrılmış Nanofiber Yapıların Kanser Tedavisinde Kullanımı: Mevcut İlerlemeler ve Gelecek Perspektifler

**Özet:** Nanoteknoloji, sağlık bilimleri dahil olmak üzere hayatın hemen her alanında önemli bir rol oynamaktadır. Nanoteknolojik ürünlerin önemli bir sınıfını nanofiberler oluşturmaktadır. Nanofiberlerin kullanıldığı biyomedikal uygulamalarla ilgili başlıca araştırma konuları, kontrollü ilaç salım uygulamalarını (özellikle antitümör ilaçların kapsüllemesi), doku mühendisliği ve rejeneratif tıp için yapı iskelelerini ve ayrıca tümör hücreleri hedefli manyetik veya plazmonik hipertermiyi kapsamaktadır. Özellikle, kemoterapide kullanılan genel antikanser ilaçlarının, yüksek doz kullanımları ile ciddi yan etkilerle ilişkili olması ve normal hücrelere de zarar vermesinden dolayı, kontrollü ve sürekli bir ilaç salınımı faydalar sağlamaktadır. Bu amaçla kullanılan antikanser ilacı yüklü nanofiberler, ilacın daha uzun süre korunmasını ve daha az ilaç miktarıyla sonuca ulaşılmasını sağladığı için önemli sonuçlar kaydetmiştir. Elektrospun nanofiberler, çok geniş yüzey alanına, kontrol edilebilir gözenek boyutuna ve ayarlanabilir ilaç salım profillerine sahip olup, gelecek vadeden adaylardır. Elektroğirme yönteminin nanofiber yapıları üretiminde sunduğu göreceli kolaylık, farklı polimer yapıların, polimer veya inorganik maddelerin kompozit olarak kullanılabilmesi, farklı boyut, şekil, gözenek boyutlarında üretilibilmeleri, dış ve/veya iç uyaranlara (pH, sıcaklık, manyetik alan, ışık vb.) yanıt verme yeteneklerine sahip olabilmeleri, yeni stratejilerin ve yeni araştırmaların sayısını oldukça arttırmaktadır. Bunun yanında, nanofiberlerin kanser tedavisinde uygulanmasına ilişkin çok sayıda araştırma literatürde mevcuttur. Bu derleme makale, başarılı kanser tedavisi için rapor edilmiş, bazı elektrospun nanofiberlere genel bir yaklaşımla odaklanmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Elektroğirme, nanofiber, ilaç salımı, kanser tedavisi



## 1. MEVCUT KANSER TEDAVİLERİNE GENEL BAKIŐ

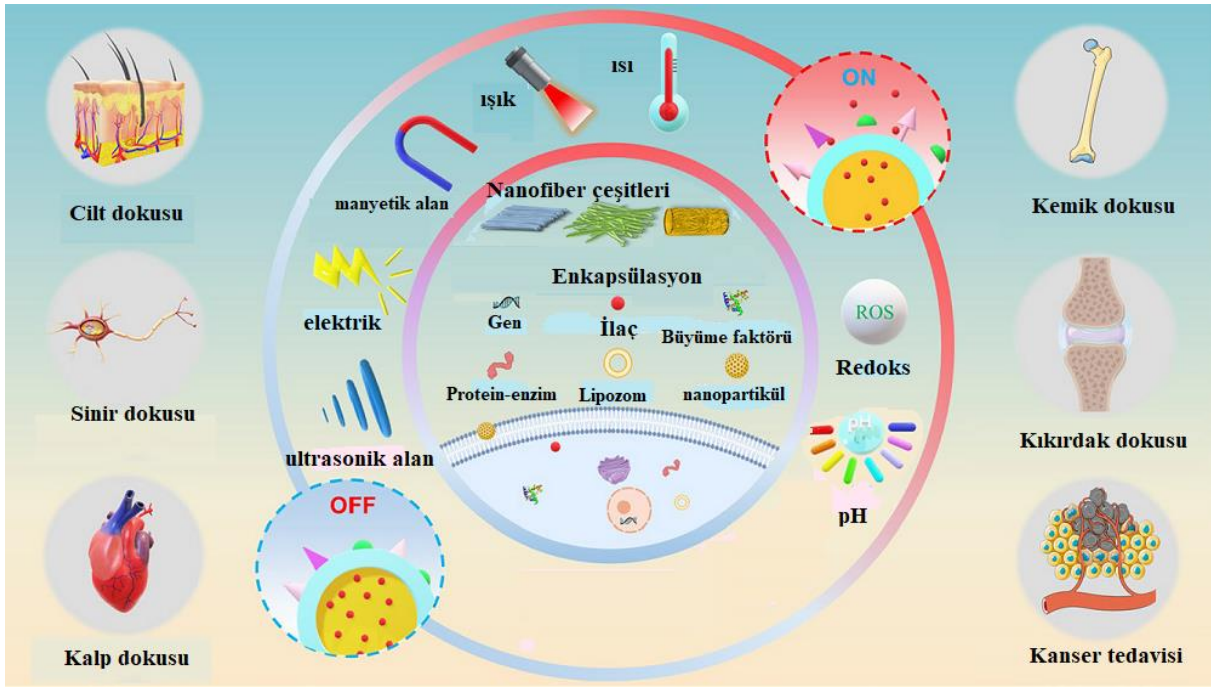
Kanser, 100'den fazla türü olan ve dünyada ölüm oranları açısından kalp hastalıklarından sonra ikinci ölümcül hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2020 raporuna göre, 10 milyon kişi kanser nedeniyle hayatını kaybetmiştir [1]. DNA'sı hasar gördüğünde, bir hücre, hücre ölümü veya hasarın onarılması yerine, DNA'daki değişikliğe yanıt olarak, çok aşamalı bir süreçle normal hücreden kanser hücresine dönüşür. Bu dönüşmüş hücreler önce büyümeye sonra da bölünmeye başlar. Kanser tedavisi ile ilgili bilimsel çalışmalar devam ederken, tedavi süreci kemoterapi, radyoterapi ve cerrahi yöntemlerle sürdürülmektedir. Bu tedavilerin yanında, kanser türü ve hastanın durumu değerlendirilerek, biyolojik tedavi (hedef tedavi ve immünoterapi), hipertermi, fotodinamik tedavi, lazer tedavisi, kök hücre nakli, kan ürünlerinin bağışı veya transfüzyonu ve hormon tedavileri de uygulanabilmektedir [2,3]. Kanser hastalıklarının tedavisine yönelik klasik ilaçlar, kanser hücrelerinin DNA replikasyonunu önleyerek etki gösterirler. Fakat bilimsel verilere göre, ilaçların kanser hücrelerine seçici bir etki yarattığını söylemek güçtür. Ayrıca kemoterapi saç dökülmesine, ağız yaralarına, yorgunluğa, mide bulantısına ve diğer sağlıklı hücrelerde hasara neden olabilir. Radyoterapi ile ilişkili yan etkiler yorgunluk ve diğer sağlıklı canlı hücrelerde hasardır. Cerrahi müdahalelerde ise yan etkiler ağrı ve enfeksiyondur. Ağrı, şişlik, kızarıklık, döküntü, kaşıntı, kalp çarpıntısı, sinüs tıkanıklığı, düşük/yüksek kan basıncı, baş ağrısı, baş dönmesi, kusma, halsizlik, ateş, ishal ve yorgunluk ise immünoterapinin başlıca istenmeyen etkileridir. Hormon tedavisi, zayıflamış kemikler, ishal, yorgunluk ve ateş basması, sindirim sistemi sorunu ve baş ağrısına neden olabilir [4, 5]. Yani, mevcut yöntemler, sağlıklı hücrelere de benzer etki gösterdikleri için, alternatif yöntem arayışları devam etmektedir. Ne yazık ki, kanserin yüksek karmaşıklığı ve farklı kanser türlerindeki geniş varyasyonlar, şimdiye kadar optimum, sağlıklı hücrelere etki etmeden uygulanabilir bir tedavi bulmayı zorlaştırmıştır [6-10].

## 2. NANOTEKNOLOJİ, NANOFİBERLER VE KLİNİK UYGULAMALAR

Nanoteknolojideki gelişmeler, birçok endüstriyel sektörle birlikte sağlık biliminin uygulama alanlarındaki sorunlara da yenilikçi çözümler üretebilmektedir [11]. Bu nanomalzemeler, oldukça küçük boyutları ve geniş yüzey alanı/hacim oranları, yüzey modifikasyonlarındaki verimlilik gibi özellikleri nedeniyle aynı kimyasallarla hazırlanan mikromalzemelere göre daha iyi sonuçlar sağlar [12-14]. Bunun yanında, farklı nanomalzemeler için, mekanik dayanıklılık, korozyona karşı koruma, seçici absorpsiyon, düşük dielektrik sabiti, gelişmiş termal

iletkenlik, gelişmiş fotokatalitik aktivite, antibakteriyel aktivite, enerji depolama verimliliği, daha esnek yapı, süperhidrofobiklik veya süperhidrofiliklik, kendi kendini temizleme ve biyomolekül veya ilaç taşıyıcısı olarak biyomolekül/ilacın fonksiyonlarını artırma gibi ilave özellikler de literatürde tanımlanmıştır [13-42]. Özellikle klinik uygulamalarda, ilaç salım sistemlerinde bu nano-taşıyıcıların kullanımı son derece önemlidir. Lipozomlar, miseller, nanopartiküller, nanofiberler ve hidrojeller gibi nanoteknoloji tabanlı ilaç taşıyıcıları, salım sistemleri için umut vadetmektedir [43]. Bununla birlikte, nanoteknoloji tabanlı ilaç salım sistemlerinin pek çoğu, hızlı ilaç salımını ve düşük ilaç kapsüllenmesi gibi ana problemler yaşayabilir ki bu sınırlamalar, ilaç yüklü nanopartiküllerin ticarileştirilmesindeki başlıca engellerdir [44- 46]. Literatürde ilaç yüklü nanofiberlerin bu problemleri azalttığı bildirilmiştir. Shan ve ark. [47], model aktif bileşen olarak sığır serum albümünü kullanarak ilaç salım uygulamasında nanopartikülleri ve nanofiberleri karşılaştırmış ve nanofiberlerin, nanopartiküllere kıyasla sürekli ilaç salımı sağladığını bildirmişlerdir. Bu durumu, ilaç yüklü nanopartiküllerin, hem nanopartikül kapsülleme sırasında ilacın adsorpsiyonu nedeniyle ilk ani salımı, hem de daha sonra ilacın difüzyonu nedeniyle sürekli salımı sağlaması; nanofiberlerin ise çekirdek-kabuk yapısından dolayı sadece difüzyonla ilişkili ilaç salımını sağlaması ile açıklamışlardır. Bu nedenle, ilaç iletimi için nanofiberlerin kullanılması, ilacın ilk ani salımını azaltmakla kalmaz, aynı zamanda daha uzun sürede, daha sürekli salım sağlanabileceği için kanser hücrelerine karşı etkinliği de artırabilir. Bu nanofiberlerin diğer avantajları ise, sentez kolaylığı ve nanopartiküllerin sentezine kıyasla insan hatalarından kaynaklanan şekil değişikliklerine karşı daha az hassas olmalarıdır. Nanopartiküllerin sentezindeki küçük bir hata, tamamen farklı morfolojiye yol açabilir. Oysa araştırmacılar, nanofiber sentezini optimize ederek, uygun tekrarlanabilirlik ile aynı morfolojilere sahip üretim yapabilirler. Nanofiberleri üretmek için elektroegrime dışında, eriyik üfleme, faz ayırma, iki bileşenli eçirme, çekme, kuvvetle eçirme gibi çeşitli yöntemler vardır, ancak parametrelerin basitliği ve kolay kontrolü nedeniyle nanofiberlerin üretimi için en yaygın olarak elektroegrime kullanılır ve bu nedenle bu makalede bu yönteme odaklanılacaktır. Elektroegrime yöntemi ile hazırlanmış nanofiberlere dayalı ilaç salım sistemleri literatürde pek çok çalışmada yer almıştır. Elektroegrilmiş nanofiberler, hazırlama kolaylığı, malzeme çeşitliliği ve ilaç salımı için uygun yüzey özellikleriyle tercih edilebilir. Özellikle yüksek gözeneklilik ve geniş yüzey alanı, yüklemeye verimliliğini artırır. Bu fiberlerin hücre dışı matriks benzeri morfolojisi ise, doku rejenerasyonunda kullanımlarını sağlar [48-53]. Şekil 1'de elektroegrilmiş nanofiberlerin klinik kullanımları ile ilgili şematik gösterim [54] verilmiştir.



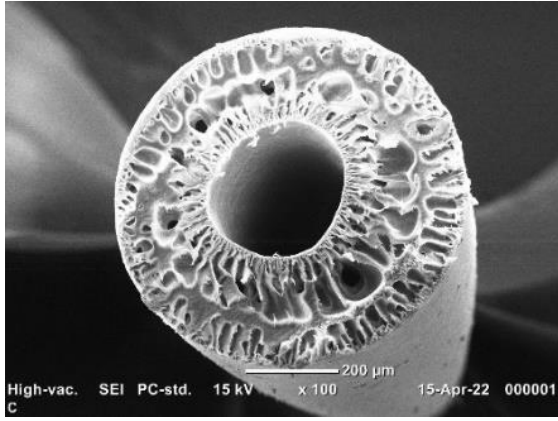


**Şekil 1.** Elektroegrilmiş nanofiberlerin klinik kullanımlarının şematik gösterimi (Kaynaktan değiştirilerek kullanılmıştır) [54]

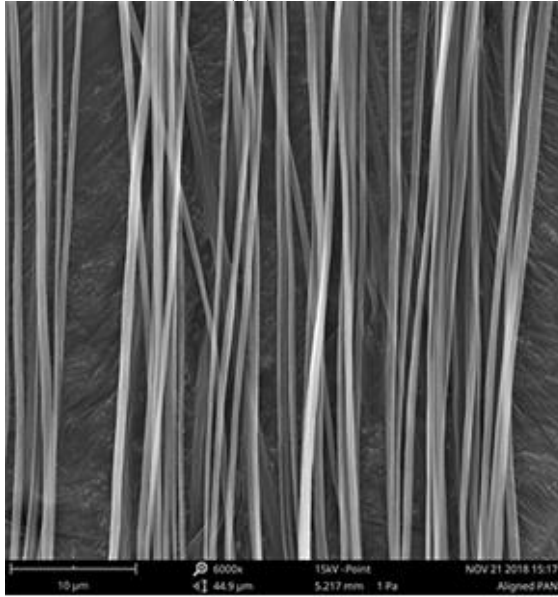
### 3. ELEKTROEĞRİLMİŞ (ELEKTROSPUN) NANOFİBERLER

Elektrik alan varlığında viskoelastik bir sıvıdan fiber oluşturmaya dayalı olan elektrospinning tekniği ile nanometre ölçeğinde fiberler üretilebilmektedir. Çapları 500 nm' den daha ince olan fiberlere nanofiber ya da elektrospun fiber adı verilir. Elektroegrime (electrospinning) cihazı, yüksek voltajlı bir güç kaynağı, bir şırınga pompası, bir iğne ve bir iletken toplayıcıdan oluşur. İlk olarak, polimer çözeltisi iğneden çıkarken yüzey geriliminden dolayı asılı bir damlacık oluşturur. Yüksek voltajlı güç kaynağı uygulandığında, damlacık yüzeyinde oluşan aynı yükler arasındaki elektrostatik itme, onu, yüklü bir toplayıcıya fırlatmak üzere bir Taylor konisine dönüştürür. Eğilme kararsızlığı davranışı nedeniyle, toplayıcıya başlangıçta düz bir çizgide uzandıktan sonra bir kamçılama hareketine girer, hızla katılaştır ve sonunda iletken toplayıcının yüzeyinde birikir [55]. Farklı uygulamalar için, egrime işlemi, voltaj, polimer çözelti bileşimi ve toplayıcı tasarımı gibi parametreler değiştirilerek farklı elektrospun fiber boyutları ve morfolojileri elde edilebilir [56]. Şekil 2'de farklı elektrospun nanofiber çeşitlerinin SEM görüntüleri verilmiştir. Elektroegrilmiş nanofiberler, tarım alanında, savunma endüstrisinde, doku

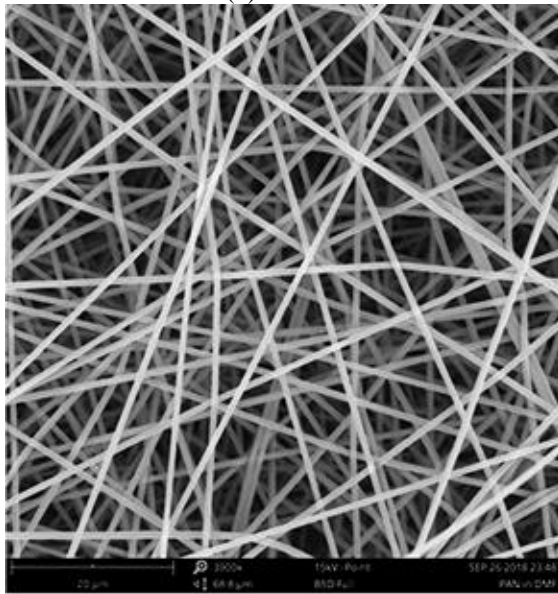
mühendisliğinde, ilaç salım sistemlerinde, yara örtü malzemelerinde, katalizör uygulamalarında, elektronik cihazlarda, gaz algılama aygıtlarında ve enerji depolama malzemelerinde gibi alanlar olmak üzere 100'den fazla farklı uygulama için kullanılmıştır [59-70]. Elektrospun nanofiberler, doku mühendisliği (kemik ve cilt), yara iyileştirme dahil, fakat bunlarla sınırlı olmamak üzere birçok uygulamada kullanılmaktadır (Şekil 1). Bu nanofiberlerin kanser hücrelerini tedavi etme ve teşhis etme gibi potansiyel uygulamalarını inceleyen çalışmalar mevcuttur [71]. Tümör hücrelerinin cerrahi olarak çıkarılmasından sonra, tümör hücrelerinin lokal tekrarlaması kemoterapiyi de gerektiren önemli bir endişe kaynağıdır [72]. Kanser tedavisi için kullanılan ilaçların özgüllüğünün düşük olması, yalnızca kanser hücrelerini öldürmekle kalmayıp normal hücreleri de yok etmesi, önemli bir sorundur. Normal hücrelere olan bu toksisiteyi azaltmak için, ameliyattan sonra, lokal alanda uygun bir antikanser ilaç uygulaması yapılabilir [73]. Antikanser ilaç yüklü nanofiberler, yerel bölgelerde sürekli ilaç salımını sağlayabilir.



(a)



(b)



(c)

**Şekil 2.** Farklı elektroçirilmiş nanofiberlerin SEM görüntüleri (a) Poliviniliden florür hollowfiberler [57] (b) Sıralı poliakrilonitril nanofiberler [58] (c) Rastgele poliakrilonitril nanofiberler [58]

Bu nedenle, nanofiberler, ameliyattan sonra kanserin tekrarlama riskini azaltmak için avantajlı araçlardan biridir [72] ve tedavi için doğrudan tümör hücrelerine (anormal hücrelerin bir araya gelerek oluşturduğu doku külesine) implante edilebilir [74]. Aynı amaçla nanopartiküller kullanıldığında ise, damarlara enjekte edildiğinde kan dolaşımı sırasında dalak ve karaciğer tarafından yakalanarak, etkinlik kaybına uğrayabilirler [75]. Dolayısıyla nanofiberlerin, nanopartiküllere göre kanser tedavisi için daha tercih edilebilir olduğu söylenebilir.

Toksik olmamaları kadar, eğerimde kullanılan polimerlerin ilaçlarla benzer hidrofilik veya hidrofobik özellikte olması, kanser tedavisinde etkili ilaç salım ve salım kinetiği için anahtar faktörlerden biridir. PLA (poli laktik asit)'nin bozulan ürünü laktik asit olduğundan, bu özelliği ve iyi stabilitesi onu tıbbi uygulamalarda kullanılmak için ideal bir polimer yapar [76]. Zeng ve ark. [77] PLA elektroçirilmiş nanofiberlere paklitaksel, doksorubisin hidroklorür ve doksorubisin ayrı ayrı yükleyerek, ilacın salım kinetiklerini çalışmışlardır. Paklitaksel ve doksorubisin yüklü PLA elektroçirilmiş nanofiberler, hidrofobik yapılarından dolayı ani salım davranışı göstermezken, doksorubisin hidroklorür yüklü PLA elektroçirilmiş nanofiberler, hidrofilik ilacın hidrofobik PLA polimeri ile uyumsuzluğundan dolayı, ilacın başlangıçta ani salım göstermesiyle sonuçlanmıştır. Dolayısıyla, PLA ile uyumlu hidrofobik ilaçların (paklitaksel ve doksorubisin) sıfır dereceli ilaç salım kinetiğine uyduğu (her bir zaman aralığında salınan etken madde miktarının sabit olması) rapor edilmiştir. Chen ve ark. [78], ilaç ilavesinin fiber oluşumunu değiştirdiğini ve maksimum %15 titanosen diklorür yüklemesiyle PLA'nın pürüzsüz nanofiberlerinin elde edildiğini bildirmiştir. Nanofiberler, insan akciğer kanseri hücrelerine karşı test edilmiş ve kanser hücresi büyümesini, ortalama %70 oranında azalttığı görülmüştür [78]. Kurkumin yüklü PLA elektroçirilmiş nanofiberlerin (ortalama çapları 200 nm), sıçan Glioma C6 hücrelerini %60-80'e kadar azalttığı ve ilk ani salımını takiben, sürekli ilaç salımı gösterdiği rapor edilmiş ve 192 saat sonra %86,7'ye varan ilaç salımı gözlenmiştir [79]. Dikloroasetat ve oksaliplatin yüklü PLA bazlı çok katmanlı nanofiber yapıları, hem *in vitro* (laboratuvar koşullarında) hem de *in vivo* (canlı organizma içinde) çalışmalarda kanser hücrelerinin etkili ölmesini sağlamıştır. Bu PLA bazlı çok katmanlı nanofiberler, bir tümörün ameliyatla çıkarıldığı bir alana da kolaylıkla uygulanabilir [80]. PLA'nın morfolojisini değiştirmenin bir yolu da yapılan katkılarla kompozit olarak üretmektir. Qiu ve ark. [81], insan rahim ağzı kanseri hücre hattında (HeLa hücreleri) doksorubisin hidroklorür ile yüklenmiş mezogözenekli silika nanopartiküller içeren PLA bazlı nanofiberleri çalışmışlar, bu nanofiberler, ilk ani ilaç salımının ardından 808 saate kadar kontrollü salım göstermişlerdir. Ayrıca, doksorubisin içeren PLA'nın bu kompozit nanofiberleri, serbest doksorubisine

kıyasla daha az sitotoksiste göstermiştir. Xu ve arkadaşları [82] siçanın glioma C6 kanser hücrelerine karşı, bir antikanser ilacı olan BCNU (1,3-bis(2-kloroetil)-1-nitrozoüre) yüklü PLA-PEG elektrospun nanofiberleri incelemiştir. %20 oranında ilaç yüklemesi ile 48 saatte, %89 olan hücre büyümesi inhibisyonu, 72 saatte %89'dan %93'e yükselmiştir. Buna karşılık serbest BCNU, 48 saatte yalnızca %90 hücre büyümesi inhibisyonu göstermiş, ancak 72 saatte ilacın kararsızlığından dolayı %62'ye düşmüştür. HeLa hücrelerine karşı doksorubisin yüklü kitosan/PLA elektrospun fiberler, Ignatova ve arkadaşları tarafından çalışılmış, fiberler, serbest doksorubisine göre, ilk 6 saate kadar HeLa hücrelerine karşı daha fazla inhibisyon etkisi göstermiştir [83]. Ayrıca Ignatova ve arkadaşları bir başka çalışmada, [84], insan meme kanseri hücre hatlarına karşı doksorubisin yüklü kitosan/PLA elektrospun fiberlerin başarılı bir şekilde uygulandığını ve karsinoma hücreleri için iyi bir anti-proliferasyon etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Toshkova ve arkadaşları [85], Graffi miyeloid tümör hücrelerine karşı doksorubisin yüklü kitosan içeren coPLA elektrospun fiberleri kullanarak, hücre büyümesi inhibisyonu etkisinin arttığını belirlemiştir. Kitosanın apoptoz değerlendirilmesinin yapıldığı bir başka çalışmada, Hasegawa ve arkadaşları [86] mesane tümör hücrelerine karşı, kitosanın etkisiyle %100'lük bir ölüm oranı elde ettiklerini rapor etmişlerdir. Wei ve arkadaşları [87], *in vitro* analiz sırasında, hem hidrofobik antikanser ilacı kamptotesin hem de hidrofobik bir ilaç olan doksorubisin ile yüklenmiş ZnO nanoparçacıkları/jelatin/PLGA (poli(laktik-ko-glikolik asit) kompozit elektrospun fiberlerden oluşan bir sistem çalışarak, hibrit elektro eçirme fiberlere yüklenmiş doksorubisinin yavaş ilaç salımı, yüklenmiş kamptotesinin ise, hızlı salımı gösterdiğini ve HepG-2 kanser hücre hatlarına karşı iyi sitotoksiste gösterdiklerini belirlenmiştir. Vashisth ve arkadaşları [88] tarafından, Hep G2 kanser hücre hatlarında ferulik asit yüklü PLGA/PEO (polietilen glikol) elektrospun fiberlerinin, *in vitro* etkisi çalışılmış, Hep G2 hücrelerine karşı iyi sitotoksiste ve %71.30'a kadar büyüme inhibisyonu gösterdiği bildirilmiştir. PCL (polikaprolakton)'nin kurkumin ve doğal ekstrakt yüklü nanofiberler, cis-platin yüklü PCL nanofiberler ile karşılaştırıldığında, insan meme kanseri hücre hattı (MCF7) ve akciğer kanseri (A459) hücre hattına karşı daha fazla *in vitro* sitotoksiste ve daha iyi büyüme inhibisyonu gösterdiği bildirilmiştir [89]. Yohe ve ark. [90] tarafından, hidrofobik poli(gliserol monostearat-co-ε-kaprolakton)/PCL elektrospun fiberler iki tür anti-kanser ilacı ile birlikte, insan kolorektal kanser hücrelerine karşı çalışılmış ve 90 günden fazla sitotoksiste kaydedildiği bildirilmiştir. Guo ve arkadaşları [91], Glioma 9L kanser hücrelerine karşı kurkumin yüklü PCL-PEG-PCL nanofiberleri çalışmış, fiberlerdeki ilaç miktarı arttıkça, sitotoksitenin önemli ölçüde arttığını ve Glioma 9L hücrelerinin 72 saatlik inkübasyonunda %45.1

apoptotik hücreler rapor etmişlerdir. İndometasin/doksorubisin yüklü PCL/jelatin fiberler, doğrudan fare tümör hücrelerine uygulanarak başarılı sonuçlar rapor edilmiştir [92]. Yeşil çay fenollerini yüklü PCL ve çok duvarlı karbon nanotüpler ile elde edilen elektrospun fiberler, insan epitelyal (A549) ve hepatom (Hep G2) kanser hücre hatlarına karşı başarılı sonuçlar elde etmiştir. Yeşil çay fenollerini yüklü kompozit nanofiberlerin Hep G2 hücrelerine, A549 hücrelerine göre daha fazla antitümör etkisinin olduğu bulunmuştur [93]. Ardeshirzadeh ve arkadaşları [94], doksorubisin yüklenmiş kitosan/PEO/grafen oksit (GO) nanofiberleri kullanarak, 72 saatte A549 hücrelerine karşı oldukça iyi büyüme inhibisyonu sağlamayı başarmışlardır. Beş farklı antikanser ilacının yüklenmesiyle hazırlanan PHBV (Poli(3-hidroksibütirat-ko-3-hidroksivalat) ve kollajen peptid nanofiberler, gastrik MKN28 kanser hücrelerine karşı çalışılmış ve kanser hücrelerinin büyümesi inhibe edilmiştir [95].

Yang ve arkadaşları [96] tarafından, D-peptid ve L-peptid nanofiberlerinin hem *in vitro* hem de farelerde *in vivo* ortamda stabilitesi, biyolojik dağılımı ve toksisitesi üzerine sistematik bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, D-nanofiberlerin, L- nanofiberlere göre daha iyi *in vitro* ve *in vivo* biyolojik stabiliteye sahip olduğu, D-nanofiberlerin 24 saat boyunca plazmada yapısal bütünlüğünü koruduğu, L-nanofiberlerin ise %50'sinin ise 6 saat sonunda plazmada bozunduğu bulunmuştur. L-nanofiberlerin esas olarak midede biriktiğini, D-nanofiberlerin ise çoğunlukla karaciğerde dağıldığı ortaya konmuştur. Ayrıca, bu nanofiberlerin karaciğer ve böbrek fonksiyon hasarlarına ve bağışıklık tepkisine neden olmadığı görülmüştür. Ma ve arkadaşları [97], paklitaksel yüklü kitosan ve PEO karışımından üretilen oldukça gözenekli elektrospun nanofiberlerinin, DU145 prostat kanseri hücrelerine karşı etkili hücre büyümesi inhibisyonu gösterdiğini belirlemiştir.

#### 4. UYARAN DUYARLI ELEKTROEÇRİLMİŞ NANOFİBERLER

Uyaran duyarlı (akıllı) elektrospun nanofiberler, akıllı ilaç salımının geliştirilmesinde çok önemli bir gruba oluşturmaktadır [98]. İnsan metabolizmasındaki birçok önemli fonksiyonun bölgeye özgü ve uyaranlara bağlı olarak kontrollü bir şekilde gerçekleşmesi gibi, uyaranlara yanıt veren yeni ilaç salım stratejilerinin geliştirilmesi birçok avantaj sunar [99, 100]. Bu yöntem ile, ilaçların seçiciliği ve hedeflenmesi önemli ölçüde iyileştirilebilir, uygun ilaç konsantrasyonları belirli bir zamanda hedef bölgeye ulaştırılabilir, yan etkiler etkin bir şekilde azaltılabilir, doku rejenerasyonu ve kanser tedavisi gereksinimleri karşılanabilir. Uyaran duyarlı elektrospun nanofiberlerde kullanılan uyaranlar, ısı, ışık, manyetik alan, pH, elektrik, ultrasonik etki veya redoks etkisi olabilir. Normal fizyolojiye kıyasla, patolojik

ortamlarda pH, enzim ifadesi, ROS seviyeleri ve glikoz içeriğindeki farklılıklar, akıllı ilaç salım platformlarının geliştirilmesi için farklı fikirler sağlayabilir. Gerçekten de içsel uyarılara yanıt veren çeşitli tipte nanofiber salım sistemleri, hücrelerdeki veya dokulardaki mikroçevresel değişikliklere dayalı olarak geliştirilmiştir [101, 102]. Isı, ışık, elektrik, manyetik alan ve ultrason gibi dış uyarılar, invaziv olmayan yapıları, yüksek doku penetrasyon derinliği ve kontrol edilebilirlikleri nedeniyle çok dikkat çekmiştir [103-132]. Tüm bu stratejiler, kanser tedavisi için yeni yollar sağlayarak, dış ortamı manipüle ederek gerçek fizyolojik koşullar altında uyarıcı tepkisini etkinleştirmek ve ilaç salım profillerini senkronize etmek için ilaç yüklü elektrospun taşıyıcılarla birleştirilebilir.

Uygun polimer tipi seçilerek, elektroegrilmiş fiberlerle pH'a duyarlı ilaç salım sistemleri hazırlanabilir [104, 105]. pH'a duyarlı polimerik nanofiberler, harici pH değişikliklerine yanıt olarak kendi hacimlerini değiştirerek akıllı ve duyarlı ilaç salımını mümkün kılar [106]. Bazı nanofiber membranlar, hidrojen ve hidroksit iyonlarına duyarlı kimyasal gruplar içerir ve dış pH değiştiğinde polimerlerin moleküller arası kuvvetlerini değiştirerek, ilaçların kontrollü salımını sağlar. Örneğın, asidik koşullar altında kitosanın amino ve asetil amino grupları, bir amin katyonu oluşturmak için bir protonasyon reaksiyonuna girer [107]. Amonyak katyonları ve hidrojen iyonları arasındaki karşılıklı itme nedeniyle nanofiberlerin şişmesi artar. Böylece ilacın ortama salınmasını hızlandırır. Bununla birlikte, alkali ortamlarda, hidroksit iyonları, nanofiberler arasındaki etkileşimler belirgin değildir ve bu da fiberin şişme derecesini azaltır.

Fiberlerin şişmesine ek olarak, pH'a duyarlı ilaç salımı, kimyasal bağ kırılması yoluyla, harici pH değişikliği ile tetiklenebilir. Örneğın, aldehit grupları içeren IL-4 yüklü lipozomlar, Schiff bazı reaksiyonları yoluyla amino grupları içeren fiberlerin yüzeyine aşılanmıştır [108]. Asidik ortamlarda hidroliz reaksiyonları nedeniyle bu kimyasal bağlar kırılır ve lipozomlar nanofiberlerden salınır. *In vitro* salım profili, lipozomların salım hızının, pH 7.4 veya pH 6.6'ya göre, pH 5.8'de önemli ölçüde daha hızlı olduğunu göstermiştir [108]. Birçok araştırıcı, anti-kanser ilaçların ilaç yüklü nanofiberlerden pasif salımına ek olarak, asidik tümör mikroçevresine dayalı anti-kanser ilaçları vermek için pH'a duyarlı fiberler tasarlamıştır [48]. Örneğın, yapı iskelesini aside duyarlı yapmak için emülsiyon elektroegrime yoluyla doksorubisin ile PLLA (Poli (L -laktid)) fiberlerine sodyum bikarbonat eklemesi yapılmıştır. NaHCO<sub>3</sub> asidik çözeltiyle reaksiyona girer, böylelikle CO<sub>2</sub> hızlı bir şekilde hücreden dışarı salınır. Fiberlerin iç kısımlarından ilaç salımını hızlanmış olur. Öte yandan, fiberlerin yüzeyindeki NaHCO<sub>3</sub>, fiberlerin ıslanabilirliğini artırabilir, bu da ilacın fiberden salınmasını kolaylaştırır. Bu nedenle, NaHCO<sub>3</sub> eklenmesi

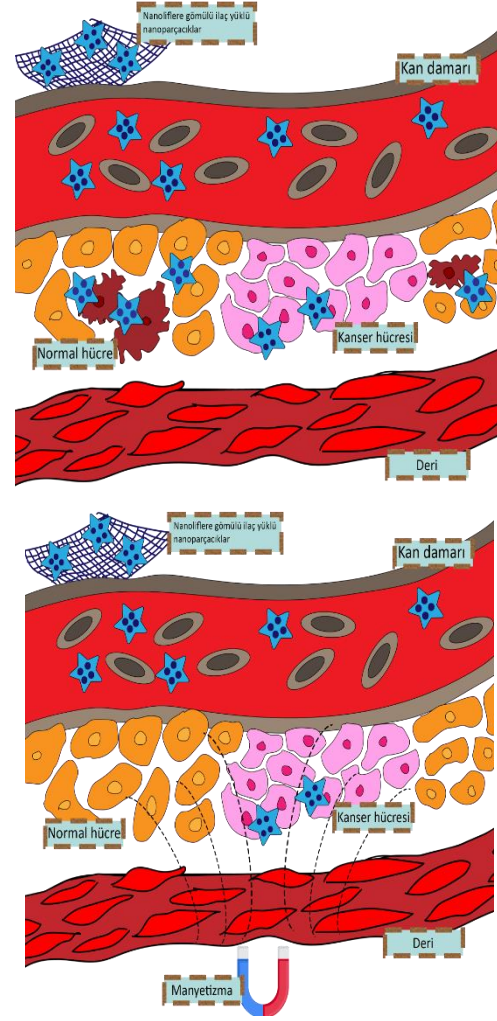
antiinflatuar ilacın salınımını hızlandırabilir. [109]. Yapılan bu çalışmada, normal hücre proliferasyonunu teşvik ettiği ve aynı zamanda tümör hücrelerinin inhibisyonu üzerinde bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Doksorubisin yüklü mezoporlu silika nanofiberlerin hazırlandığı başka bir çalışmada, CaCO<sub>3</sub> mezoporlu silika nanofiberlere kapak olarak kullanılmış ve asidik tümör mikro ortamında CaCO<sub>3</sub>, karbon dioksit oluşturmak için hidrojen iyonları ile reaksiyona girerek doksorubisinin fiberden salınmasını teşvik etmiştir [110]. Kemoterapik ilaçlar, fotothermal ajanlar veya ışığa duyarlılaştırıcılarla birlikte nanofiberlere gömülerek verilmesi, tümör hücrelerini etkili bir şekilde öldürebilir [111-113]. Albumin-kloro-6-mangan dioksit nanopartikülleri (ACM) ile yüklenen nanofiberleri, bir tavşan yemek borusu kanseri modeli kullanılarak, fotodinamik terapi etkisi değerlendirilmiştir [114]. Dokulardaki oksijen seviyesinin normal değerin altında olduğu durumlarda hipoksi terimi kullanılmaktadır. Tümörlü dokularda bu duruma sık rastlanır. Endojen hidrojen peroksit varlığında, doku hasarı alanına implante edilen bir nanofiber yapı, oksijen üretebilmiş ve tümör hipoksisini hafifletebilmiştir. Aynı zamanda, ACM nanopartikülleri yapıdan tümöre kademeli olarak yayılmış ve kanser tedavisi için etkili fotodinamik terapi ile sonuçlanmıştır [114].

Deri, kemik ve memedeki tümörler için cerrahi müdahale ciddi doku hasarlarına neden olur. Bu nedenle, kalan tümör hücrelerinin çıkarılmasına doku rejenerasyonunun teşvik edilmesi eşlik etmelidir [115]. Bu nedenle, tümör hücrelerini temizlemelerini ve doku yenilenmesini teşvik etmelerini sağlamak için nanofiber yapıları işlevsel hale getirmek özellikle önemlidir. Örneğın bir çalışmada, ilaç yüklü bakır silikat içi boş mikroküreler, mükemmel fotothermal etki gösteren ve yakın infrared (NIR) ışınması altında ilaç salımını tetikleme yeteneğini sergileyen nanofiber yapıları yüklenmiştir. NIR ışınması üzerine, ilaç salımı tetiklenerek hem tümörleri %59.1 oranında ortadan kaldırmış hem de nanofiber yapıda var olan terapötik elementler (Cu ve Si) cilt dokusunun iyileşmesini desteklemiştir [116]. Dolaşımdaki tümör hücrelerinin yakalanması, kanser metastazını geciktirmek için kritik öneme sahiptir [117]. Bununla birlikte, dolaşımdaki kandan tümör hücrelerini yakalamak oldukça zordur. Nanofiberlerin yüksek özgül yüzey alanı ve esnek yüzey modifikasyonunun avantajları nedeniyle, hedeflenen aptamer ile modifiye edilmiş nanofiber yüzeyi, dolaşımdaki tümör hücrelerini yakalamak için kullanılabilir. Örneğın, PLGA nanofiberlerin yüzeyinde anti-CD146 antikoları-tomelanom kaplama, dolaşımdaki melanom hücrelerinin yakalanmasını sağlayabilmiştir [118].

Son zamanlarda, ilaç salımı için birden çok uyarının sinerjistik olarak uygulanması fikrine dikkat çekilmiştir. Örneğın, alternatif bir manyetik alan ve ısıya yanıt olarak iki aşamalı ilaç salımını aynı anda



değiştirme yeteneğine sahip akıllı bir hipertermik nanofiber geliştirilmiştir (Şekil 3) [119]. Hücre davranışı ve doku rejenerasyonu üzerindeki etkilerine ek olarak, fototermal terapi, manyetotermal terapi, elektromanyetik termoterapi ve sonodinamik terapi gibi bazı ilgili terapiler de bu stratejilerden türetilmiştir ve ilaçlarla sinerjistik etkileri olduğu gösterilmiştir [120]. Sinerjistik sono-fotodinamik terapi ile, reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu önemli ölçüde desteklenmiş ve 808 nm NIR ışınlanması ve 1 MHz ultrason tedavisi altında %95.8'lik bir meme kanseri hücre inaktivasyon oranına ulaşılmıştır [121]. Bu potansiyel bütünleştirici mekanizmalar, gelecekteki nanotıpın gelişimini kolaylaştırmak ve doku rejenerasyonunu ve kanser tedavisini desteklemek için ilaç yüklü elektrospun fiber yapı iskelelerine dahil edilebilir. Manyetik alan altında süperparamanyetik demir oksit nanopartiküllerin (IONP'ler) neden olduğu hipertermi sayesinde, ısıya duyarlı polimerler yardımıyla, polimerlerin sıcaklık değişimlerinde üç boyutlu yapısı değişerek bir "açma-kapama" düğmesi gibi ilaç salımı kontrol edilebilmektedir. Sonuç olarak bu tür malzemeler ilaç iletim kaybını azaltmak ve hedeflenen iletimi arttırmak için de faydalıdır. [122-124]. Bir çalışmada, sıcaklığa duyarlı polimerler, manyetik nanoparçacıklar (MNP'ler) ve doksorubisinden oluşan bir nanofiber yapı tasarlanmıştır. MNP'ler, nanofiberlerdeki polimer ağını ayıran ve doksorubisinin salınmasına izin veren alternatif bir manyetik alan altında ısı üretmiştir. Manyetik alan "açma-kapama" yapılarak, ilaç salım özellikleri değiştirilebilmiştir. Serbest bırakılan doksorubisinin, kemoterapötik etkileri ve üretilen ısı hızla kanser hücresi apoptozunu indüklemiştir [125]. Kanser tedavisinde dolaylı olarak kullanılan bir diğer yöntem, ışığa duyarlı elektroegrilmiş nanofiberlerdir. Işığa duyarlı kanser tedavisi bileşiklerinin kullanımının iki ana sebebi; uzaktan ve doğru bir şekilde kontrol edilebilmesi, kanserli bölgeye hassas bir şekilde odaklanılabilmesi ve açılıp kapatılabilmesidir. Bu özelliklere sahip olduğu için ışık duyarlılığı kanser çalışmalarında geniş çapta araştırmalara yöneltilmesine sebep olmuştur. Işığa duyarlı malzemelerin kanser tedavisi için ilaç salımında kullanılmasının temel prensibi, bileşen moleküllerinin fotoizomerizasyonundan yararlanan ışığa duyarlı malzemeler, farklı ışık dalga boylarına maruz bırakılmaya tepki olarak yapının bozulmasına sebep olan konformasyonel bir değişiklik göstermesidir [126].



**Şekil 3.** Manyetik özellikli ve klasik elektroegrilmiş nanofiberlerin ilaç salım farkı (Kaynaktan esinlenerek çizilmiştir) [119]

Ultraviyole (UV) ışık altında azobenzen molekülleri konformasyonel değişikliğe uğratarak izomerine dönüşür (trans-formdan, cis-forma geçer), ardından 400nm'nin üzerinde dalga boyuna sahip ışığa maruz bırakıldığında geri dönme yeteneğine sahip olmuştur. Bu özelliği sayesinde UV ile tetiklenen ilaç salım sistemi geliştirmek için uygundur [127, 128]. Diğer bir çalışmada, merosiyanin PSA (ışığa duyarlı ajan) için, ışığa ve pH'a duyarlı bir polimerik bir yapı geliştirilmiştir. Bu yapıda spiropiran (SP) grupları, UV ışığa ve pH'a duyarlılık sergilemiştir ve misellerin yapısı pH değerlerinin değiştirilmesiyle ayarlanabilmiştir [129]. UV dalga boyu ışınması sonucu ve düşük pH'ta hidrofobik karaktere sahip olan SP grubu, hidrofilik karakterdeki merosiyanin veya merosiyanin H<sup>+</sup>'ya izomerleştirilmiştir. Sonuç olarak UV dalga boyu ışınması ile tasarlanan malzemede yapısal değişikliğe yol açarak ilaç salımını kontrol edilmiştir. Kopolimer miselleri iyi bir biyoyumluluğa sahiptir ve sahip olduğu bu özellik sayesinde antikanser ilacı olarak kullanılan doksorubisinin kontrollü salımında ilaç salım sistemi olarak kullanılmıştır [129].

Başka bir çalışmada, hipertermi ve kemoterapinin birlikte uygulaması için dış bir manyetik alan yardımıyla kanser bölgesinde hem pH'a bağlı ilaç salımı hem de ısı ile kanser hücrelerini öldürecek bir yöntem önerilmiştir. Elektroegrime yoluyla sentezlenen katekolik manyetik nanofiberlere antikanser ilacı Bortezomib bağlanmış, nanofiberlerin katekol kısımları ile Bortezomib'nin borat kısımları pH değişimleri ile bağlanma ve salınma gerçekleştirmiştir. Bununla birlikte hipertermi tedavileri için demir oksit nanopartiküller kullanılmış ve yapılan *in vitro* çalışmalar, katekolik manyetik nanofiberlerin mükemmel bir antikanser etkisi sergilediğini göstermiştir [130]. Bortezomib (BTZ) antikanser ilacının kullanıldığı başka bir çalışmada elektroegrime yöntemiyle sentezlenen ilaç yüklü manyetik nanofiberlerin, manyetik alan ile hem hipertermi uygulaması hem de sinerjistik kanser tedavisini mümkün kılmak için kanser hücresine özgü ilaç salımında kullanılabilir olduğu bildirilmiştir [131]. Meme kanseri tedavisinde kullanılan doksorubisinin elektroegrime tekniği ile sentezlenen membranlarda pH ve redoks uyarılarına göre salım profilleri incelenmiştir. Elektroegrilmiş membran asidik ve indirgeyici ortamda uyarılan ikili kontrollü salım göstermiş, meme kanseri hücre hatlarında ciddi sitotoksik etki yaratmıştır [132].

## 5. SINIRLAMALAR VE ÖNERİLER

Her ne kadar, kanser hücrelerini nanofiber temelli ilaç salım sistemleri ile tedavi etmek için mevcut yöntemler, geleneksel kemoterapiye göre çok büyük avantajlar sunsa da asıl dezavantaj, bu nanofiberlerin hazırlanması için kullanılan ve ilaçla etkileşime girerek kullanım amacına zarar verebilecek tehlikeli çözücülerdir. Çözücü kalıntısı, bu fiberlerin bir yerinde tutuklanırsa normal hücre hasarına yol açabilir. Bu hücre hasarı konusu, dünyanın önde gelen araştırma grupları tarafından daha önce yayınlanan makalelerde iyi bir şekilde vurgulanmıştır [133]. Suda çözünür polimer avantajlıdır, ancak bunlar aynı zamanda, bu polimerlerin hidrofilik yapısından dolayı yüklenmiş ilacın hızlı salımına ilişkin ana dezavantajla da ilişkilidir. Kimyasal ve fiziksel çapraz bağlama ani salım sorununu bir dereceye kadar çözebilir, ancak bu polimerlerin yavaş bozunması nedeniyle ilaçların salım süreleri hidrofobik polimerlerle karşılaştırılmaz. Bunları hidrofobik olanlarla karşılaştırılabilir kılmak için bu hidrofilik ve biyouyumlu polimerlerden salımı azaltmak için bazı yenilikçi yaklaşımlar tasarlanmalıdır. Genel olarak, bu nanofiberler, sürekli ilaç salımı sağlamak için tümör bölgesine ameliyattan sonra veya transdermal olarak uygulanır. Nanofiberleri oral yoldan yani ağızdan belirli bir tümör bölgesine iletme, nanosferler ve nanokapsüllere kıyasla çok daha zor olması nedeniyle birçok dezavantaj sunar. Bu dezavantajlar, nanofiberlerin yapısal polimerlerinin özelliklerine göre değişmekle birlikte, hızlı bozunma, zayıf mekanik stabilite ve tam/kısmi çözünme olarak

sayılabilir. Elektrospon nanofiberlerin kanser tedavisinde kullanımına yönelik pek çok araştırma yapılmasına rağmen, bu nanofiberlerin ticarileştirilmesinden önce klinik deneylerin sonuçları önemlidir, çünkü *in vitro* olağanüstü iyi performans gösteren herhangi bir uygulamanın, klinik deneylerde aynı şekilde performans göstermemesi olasıdır.

## 6. SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİFLER

Nanoteknoloji her gün bilimi yeni ufuklara taşımış, kusursuz bir şekilde klinik bilimler, nanoteknoloji tabanlı sistemler kullanılarak desteklenmiştir. Bu makaleye konu olan nanofiberler, hedeflenen ve sürekli ilaç salımı için umut verici bir yaklaşımdır. İlaç yüklenmiş nanofiberler, serbest ilaca kıyasla sürekli ilaç salımı gösterir ve bu nedenle kanser hücrelerine karşı daha iyi performans gösterir. Basit kanser hücreleri, metastatik kanser hücreleri ve ilaca dirençli kanser hücreleri için kullanılabilirler. Sürekli ilaç salımı için doğru kombinasyonun belirlenmesinde, ilaç ve polimer seçimi çok önemlidir. Yüksek miktarda farklı antikanser ilaçları ve kanser tedavisi için yararlı doğal etken maddeler, tek başına veya kombinasyon halinde manyetik nanofiberlere kapsüllenebilir. Zerdeçal gibi suda çözünen ve zayıf çözünen etken maddelerin verilmesi, nanofiberler yardımıyla lokal olarak uygulanabilir. Bu nedenle nanofiberler, kansere karşı insanlığa hizmet etmede önemli avantajlara sahiptir. Jelatin, selüloz asetat, ipek fibroin ve kollajenin (suda çözünmediği bilinen) su bazlı sistemlerden başarılı bir şekilde elektrospon olduğu rapor edilmiştir [134]. Tıbbi uygulamaları olan diğer polimerler de su bazlı elektroegrime işlemlerinde araştırılmalıdır; bu alanda büyük bir boşluk henüz doldurulmamıştır. Son yıllarda kanser hedefli elektrospon nanofiberle yapılan çalışmalarda, polikaprolakton özellikle çalışılan bir polimerdir [135, 136]. Yine, diğer umut vadeden elektrospon nanofiberler, manyetik özellikli nanofiberler ki, manyetik alan içerisinde hedeflenebilir oluşları ve hipertermide de kullanılabilmeleri, onlara diğer nanofiberlere göre kanser terapisi açısından avantaj sağlamaktadır [137]. Diğer yandan, ilaçların mevcut başlangıç ani salımını azaltmak hala bir zorluktur. Çeşitli kanser hücrelerini tedavi etmek için, karma sistem (bir sistemde hem hidrofobik hem de hidrofilik ilaçlara sahip olan), tek tip ilaç yüklü nanofiberlerden daha çok tercih edilebilir. Bu tür nanofiberler, daha az yan etki ve daha fazla etkinlik ile etkili bir kanser tedavisi için umut verici adaylar olabilirler. Ancak, bu nanofiberlerin ağızdan verilmesi yoluyla hedeflenen ilaç salımı, lokal alanda ameliyattan sonra uygulaması yapılan nanofiberlere göre hala bir zorluktur. Ayrıca metastatik kanser hücrelerinin nanofiberler kullanılarak tedavi edilmesi de önemli konulardan biridir, çünkü bu fiberler kan dolaşımında nanopartiküller gibi serbestçe hareket edemezler ve bu nedenle sadece lokal düzeyde (cerrahi yol)



uygulanabilirler. Bu nedenle, bu nanofiberlerin kanser tedavisindeki olası uygulamalarını artırabilecek belirli bölgelerde bu nanofiber ağlarını hedeflemek için çaba gösterilmelidir. Bu sınırlılıklar nedeniyle, bu nanofiberlerin kanser ilacı salımında kullanıldığı ticari ürünler piyasaya başarılı bir şekilde sürülemez. Tek başına veya kombinasyon halinde inorganik ve organik ilaçlar üzerine yapılan araştırmalar, bu nanofiberlerin kanser tedavisinde olası ticarileştirilmesi için sistemin etkinliğini artırmak üzere daha fazla incelenebilir.

**Çıkar çatışmaları:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### Kaynaklar

- [1] World Health Organization, "World health statistics" (2020). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer> [Erişim: 27 Nisan 2023].
- [2] C.R. UK, "Cancer Treatments." Cancer Research UK. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer> [Erişim: 27 Nisan 2023].
- [3] American Cancer Society, "Types of Cancer Treatment." [http://www.cancer.org/treatment/treatmentsand-side-effects/treatment-types-landing](http://www.cancer.org/treatment/treatmentsand-side-effects/treatment-types/landing). [Erişim: 27 Nisan 2023].
- [4] National Cancer Institute, "Types of Cancer Treatment" <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>. [Erişim: 27 Nisan 2023].
- [5] C. R. UK, "General Side Effects of Hormone Therapy." <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer> [Erişim: 27 Nisan 2023].
- [6] American Cancer Society, "What Is Cancer?," (2012). <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/what-is-cancer.html>. [Erişim: 27 Nisan 2023].
- [7] American Cancer Society, "Cancer Facts and Figures 2019", (2019). <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019>.
- [8] H. Han, X. L. Li, "Multi-resolution independent component analysis for high-performance tumor classification and biomarker discovery," *BMC bioinformatics*, (2011), 12, 1, 1-14, doi:10.1186/1471-2105-12-S1-S7
- [9] J. H. Maeng, D. H. Lee, K. H. Jung, Y. H. Bae, I. S. Park, S. Jeong, ... S.S. Hong, "Multifunctional doxorubicin loaded superparamagnetic iron oxide nanoparticles for chemotherapy and magnetic resonance imaging in liver cancer," *Biomaterials*, (2010), 31, 18, 4995-5006. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.02.068
- [10] V. Trevino, M. G. Tadesse, M. Vannucci, F. Al-Shahrour, P. Antczak, S. Durant, ... F. Falciani, "Analysis of normal-tumour tissue interaction in tumours: prediction of prostate cancer features from the molecular profile of adjacent normal cells." *PloS one* (2011), 6, 3, e16492, doi: 10.1371/journal.pone.0016492
- [11] M. F. Maitz, "Applications of synthetic polymers in clinical medicine." *Biosurface and Biotribology* (2015), 1, 3, 161-176, doi: 10.1016/j.bsbt.2015.08.002
- [12] T. Su, Q. Shao, Z. Qin, Z. Guo, Z. Wu, "Role of interfaces in two-dimensional photocatalyst for water splitting". *ACS Catal.* (2018), 8, 2253-2276, doi:10.1021/acscatal.7b03437
- [13] Z. Sun, L. Zhang, F. Dang, Y. Liu, Z. Fei, Q. Shao, H. Lin, J. Guo, L. Xiang, N. Yerra, Z. Guo, "Experimental and simulation-based understanding of morphology controlled barium titanate nanoparticles under co-adsorption of surfactants." *CrystEngComm*, (2017), 19, 24, 3288-3298, doi: 10.1039/C7CE00279C
- [14] H. Gu, H. Zhang, J. Lin, Q. Shao, D.P. Young, L. Sun, T.D. Shen, Z. Guo, "Large negative giant magnetoresistance at room temperature and electrical transport in cobalt ferrite-polyaniline nanocomposites." *Polymer*, (2018), 143, 324-330. doi: 10.1016/j.polymer.2018.04.008
- [15] B. Song, T. Wang, H. Sun, Q. Shao, J. Zhao, K. Song, L. Hao, L. Wang, Z. Guo, "Two-step hydrothermally synthesized carbon nanodots/WO<sub>3</sub> photocatalysts with enhanced photocatalytic performance." *Dalton Transactions*, (2017), 46,45, 15769-15777, doi:10.1039/C7DT03003G
- [16] C. Lin, L. Hu, C. Cheng, K. Sun, X. Guo, Q. Shao, J. Li, N. Wang, Z. Guo, "Nano-TiNb<sub>2</sub>O<sub>7</sub>/carbon nanotubes composite anode for enhanced lithium-ion storage." *Electrochimica Acta*, (2018), 260, 65-72, doi:10.1016/j.electacta.2017.11.051

- [17] C. Wang, B. Mo, Z. He, X. Xie, C.X. Zhao, L. Zhang, Q. Shao, X. Guo, E.K. Wujcik, Z. Guo, "Current applications of electrospun polymeric nanofibers in cancer therapy." *Materials Science and Engineering: C*, (2019), 97, 966-977, doi:10.1016/j.msec.2018.12.105
- [18] C. Wang, M. Zhao, J. Li, J. Yu, S. Sun, S. Ge, X. Guo, F. Xie, B. Jiang, E.K. Wujcik, Y. Huang, N. Wang, Z. Guo, "Silver nanoparticles/graphene oxide decorated carbon fiber synergistic reinforcement in epoxy-based composites." *Polymer*, (2017), 131, 263-271. doi:10.1016/j.polymer.2017.10.049
- [19] C. Wang, Z. He, X. Xie, X. Mai, Y. Li, T. Li, M. Zhao, C. Yan, H. Liu, E.K. Wujcik, Z. Guo, "Controllable cross-linking anion exchange membranes with excellent mechanical and thermal properties." *Macromolecular Materials and Engineering* (2018), 303, 3, 1700462, doi: 10.1002/mame.201700462
- [20] J. Huang, Y. Li, Y. Cao, F. Peng, Y. Cao, Q. Shao, H. Liu, Z. Guo, "Hexavalent chromium removal over magnetic carbon nanoadsorbents: synergistic effect of fluorine and nitrogen co-doping." *Journal of Materials Chemistry A*, (2018), 6, 27, 13062-13074, doi:10.1039/C8TA02861C
- [21] J. Lin, X. Chen, C. Chen, J. Hu, C. Zhou, X. Cai, W. Wang, C. Zheng, P. Zhang, J. Cheng, Z. Guo, H. Liu, "Durably antibacterial and bacterially antiadhesive cotton fabrics coated by cationic fluorinated polymers." *ACS applied materials & interfaces* (2018), 10, 7, 6124-6136, doi.:10.1021/acsmi.7b16235
- [22] K. Gong, Q. Hu, L. Yao, M. Li, D. Sun, Q. Shao, B. Qiu, Z. Guo, "Ultrasonic pretreated sludge derived stable magnetic active carbon for Cr (VI) removal from wastewater." *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, (2018), 6, 6, 7283-7291, doi:10.1021/acssuschemeng.7b04421
- [23] K. Gong, Q. Hu, Y. Xiao, X. Cheng, H. Liu, N. Wang, B. Qiu, Z. Guo, "Triple layered core-shell ZVI@ carbon@ polyaniline composite enhanced electron utilization in Cr (vi) reduction." *Journal of Materials Chemistry A*, (2018), 6, 24, 11119-11128, doi:10.1039/C8TA03066A
- [24] K. Sun, P. Xie, Z. Wang, T. Su, Q. Shao, J. Ryu, X. Zhang, J. Guo, A. Shankar, J. Li, R. Fan, D. Cao, Z. Guo, "Flexible polydimethylsiloxane/multi-walled carbon nanotubes membranous metacomposites with negative permittivity." *Polymer*, (2017), 125, 50-57, doi: 10.1016/j.polymer.2017.07.083
- [25] K. Sun, R. Fan, X. Zhang, Z. Zhang, Z. Shi, N. Wang, P. Xie, Z. Wang, G. Fan, H. Liu, C. Liu, T. Li, C. Yan, Z. Guo, "An overview of metamaterials and their achievements in wireless power transfer." *Journal of Materials Chemistry C*, (2018), 6, 12, 2925-2943, doi: 10.1039/C7TC03384B
- [26] L. Zhang, M. Qin, W. Yu, Q. Zhang, H. Xie, Z. Sun, Q. Shao, X. Guo, L. Hao, Y. Zheng, Z. Guo, "Heterostructured TiO<sub>2</sub>/WO<sub>3</sub> nanocomposites for photocatalytic degradation of toluene under visible light." *Journal of the Electrochemical Society*, (2017), 164,14, H1086, doi: 10.1149/2.0881714jes
- [27] P. Xie, H. Li, B. He, F. Dang, J. Lin, R. Fan, C. Hou, H. Liu, J. Zhang, Y. Ma, Z. Guo, "Bio-gel derived nickel/carbon nanocomposites with enhanced microwave absorption." *Journal of Materials Chemistry C*, (2018), 6, 32, 8812-8822. doi:/10.1039/C8TC02127A
- [28] P. Xie, Z. Wang, Z. Zhang, R. Fan, C. Cheng, H. Liu, Y. Liu, T. Li, C. Yan, N. Wang, Z. Guo, "Silica microsphere templated self-assembly of a three-dimensional carbon network with stable radio-frequency negative permittivity and low dielectric loss." *Journal of Materials Chemistry C*, (2018), 6,19, 5239-5249, doi:10.1039/C7TC05911F
- [29] Q. Hou, J. Ren, H. Chen, P. Yang, Q. Shao, M. Zhao, X. Zhao, H. He, N. Wang, Q. Luo, Z. Guo, "Synergistic hematite-fullerene electron-extracting layers for improved efficiency and stability in perovskite solar cells." *ChemElectroChem*, (2018), 5, 5, 726-731, doi:10.1002/celec.201701054
- [30] Q. Luo, H. Ma, Q. Hou, Y. Li, J. Ren, X. Dai, Z. Yao, Y. Zhou, L. Xiang, H. Du, H. He, N. Wang, K. Jiang, H. Lin, H. Zhang, Z. Guo, "All-carbon-electrode-based durable flexible perovskite solar cells." *Advanced Functional Materials*, (2018), 28, 11, 1706777, doi:10.1002/adfm.201706777
- [31] S. Sun, L. Zhu, X. Liu, L. Wu, K. Dai, C. Liu, C. Shen, X. Guo, G. Zheng, Z. Guo, "Superhydrophobic shish-kebab membrane with self-cleaning and oil/water separation properties." *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, (2018), 6, 8, 9866-9875, doi:10.1021/acssuschemeng.8b01047

- [32] X. Cui, G. Zhu, Y. Pan, Q. Shao, C. Zhao, M. Dong, Y. Zhang, Z. Guo, "Polydimethylsiloxane-titania nanocomposite coating: fabrication and corrosion resistance." *Polymer*, (2018), 138, 203-210, doi: 10.1016/j.polymer.2018.01.063
- [33] X. Lou, C. Lin, Q. Luo, J. Zhao, B. Wang, J. Li, Q. Shao, X. Guo, N. Wang, Z. Guo, "Crystal structure modification enhanced FeNb<sub>11</sub>O<sub>29</sub> anodes for lithium-ion batteries." *ChemElectroChem*, (2017), 4,12, 3171-3180, doi: 10.1002/celec.201700816
- [34] Y. Guo, G. Xu, X. Yang, K. Ruan, T. Ma, Q. Zhang, J. Gu, Y. Wu, H. Liu, Z. Guo, "Significantly enhanced and precisely modeled thermal conductivity in polyimide nanocomposites with chemically modified graphene via in situ polymerization and electrospinning-hot press technology." *Journal of Materials Chemistry C*, (2018), 6, 12, 3004-3015. doi: 10.1039/C8TC00452H
- [35] Y. He, S. Yang, H. Liu, Q. Shao, Q. Chen, C. Lu, Y. Jiang, C. Liu, Z. Guo, "Reinforced carbon fiber laminates with oriented carbon nanotube epoxy nanocomposites: magnetic field assisted alignment and cryogenic temperature mechanical properties." *Journal of colloid and interface science*, (2018), 517, 40-51, doi: 10.1016/j.jcis.2018.01.087
- [36] Y. Li, T. Jing, G. Xu, J. Tian, M. Dong, Q. Shao, B. Wang, Z. Wang, Y. Zheng, C. Yang, Z. Guo, "3-D magnetic graphene oxide-magnetite poly (vinyl alcohol) nanocomposite substrates for immobilizing enzyme." *Polymer*, (2018), 149, 13-22, doi:10.1016/j.polymer.2018.06.046
- [37] Y. Ma, L. Lv, Y. Guo, Y. Fu, Q. Shao, T. Wu, S. Guo, K. Sun, X. Guo, E.K. Wujcik, Z. Guo, "Porous lignin based poly (acrylic acid)/organo-montmorillonite nanocomposites: swelling behaviors and rapid removal of Pb (II) ions." *Polymer*, (2017), 128, 12-23, doi:10.1016/j.polymer.2017.09.009
- [38] Y. Zhang, L. Qian, W. Zhao, X. Li, X. Huang, X. Mai, Z. Wang, Q. Shao, X. Yan, Z. Guo, "Highly efficient Fe-NC nanoparticles modified porous graphene composites for oxygen reduction reaction." *Journal of The Electrochemical Society*, (2018), 165, 9, H510, doi: 10.1149/2.0991809jes
- [39] Y. Zhang, M. Zhao, J. Zhang, Q. Shao, J. Li, H. Li, B. Lin, M. Yu, S. Chen, Z. Guo, "Excellent corrosion protection performance of epoxy composite coatings filled with amino-silane functionalized graphene oxide." *Surface and Coatings Technology*, (2017), 317, 1-9, doi:10.1016/j.surfcoat.2017.03.050
- [40] Z. Hu, D. Zhang, F. Lu, W. Yuan, X. Xu, Q. Zhang, H. Liu, Q. Shao, Z. Guo, Y. Huang, "Multistimuli-responsive intrinsic self-healing epoxy resin constructed by host-guest interactions." *Macromolecules*, (2018), 51, 14, 5294-5303, doi:10.1021/acs.macromol.8b01124
- [41] Z. Wu, H. Cui, L. Chen, D. Jiang, L. Weng, Y. Ma, X. Li, X. Zhang, H. Liu, N. Wang, J. Zhang, Y. Ma, M. Zhang, Y. Huang, Z. Guo, "Interfacially reinforced unsaturated polyester carbon fiber composites with a vinyl ester-carbon nanotubes sizing agent." *Composites Science and Technology*, (2018), 164, 195-203, doi:10.1016/j.compscitech.2018.05.051
- [42] Z. Wu, S. Gao, L. Chen, D. Jiang, Q. Shao, B. Zhang, Z. Zhai, C. Wang, M. Zhao, Y. Ma, X. Zhang, L. Weng, M. Zhang, Z. Guo, "Electrically insulated epoxy nanocomposites reinforced with synergistic core-shell SiO<sub>2</sub>@MWCNTs and montmorillonite bifillers." *Macromolecular Chemistry and Physics*, (2017), 218, 23, 1700357, doi:10.1002/macp.201700357
- [43] A. Luraghi, F. Peri, L. Moroni, "Electrospinning for drug delivery applications: A review." *Journal of Controlled release*, (2021), 334, 463-484, doi:10.1016/j.jconrel.2021.03.033
- [44] M. Zamani, M.P. Prabhakaran, S. Ramakrishna, "Advances in drug delivery via electrospun and electrosprayed nanomaterials", *Int. J. Nanomedicine*, (2013), 8, 2997-3017.
- [45] T.J. Sill, H.A. von Recum, "Electrospinning: applications in drug delivery and tissue engineering." *Biomaterials*, (2008), 29, 13, 1989-2006, doi:10.1016/j.biomaterials.2008.01.011
- [46] V.J. Mohanraj, Y. Chen, "Nanoparticles-a review." *Tropical journal of pharmaceutical research*, (2006), 5, 1, 561-573, doi: 10.4314/tjpr.v5i1.14634
- [47] X. Shan, C. Liu, F. Li, C. Ouyang, Q. Gao, K. Zheng, "Nanoparticles vs. nanofibers: a comparison of two drug delivery systems on assessing drug release performance in vitro." *Designed Monomers and Polymers*, (2015), 18, 7, 678-689, doi:10.1080/15685551.2015.1070500

- [48] J.W. Zhao, W.G. Cui. "Functional electrospun fibers for local therapy of cancer." *Advanced Fiber Materials*, (2020), 2, 229-245, doi: 10.1007/s42765-020-00053-9
- [49] J.J. Xue, J.W. Xie, W.Y. Liu, Y.N. Xia., "Electrospun nanofibers: new concepts, materials, and applications." *Accounts of chemical research*, (2017), 50, 8, 1976-1987, doi: 10.1021/acs.accounts.7b00218
- [50] R.S. Bhattarai, R.D. Bachu, S.H.S. Boddu, S. Bhaduri "Biomedical applications of electrospun nanofibers: Drug and nanoparticle delivery." *Pharmaceutics*, (2018) 11, 1, 5, doi: 10.3390/pharmaceutics11010005
- [51] X.R. Feng, J.N. Li, X. Zhang, T.J. Liu, J.X. Ding, X.S. Chen. "Electrospun polymer micro/nanofibers as pharmaceutical repositories for healthcare." *Journal of Controlled Release*, (2019), 302, 19-41, doi:10.1016/j.jconrel.2019.03.020
- [52] G Yang, XL Li, Y He, JK Ma, GL Ni, SB. Zhou, "From nano to micro to macro: Electrospun hierarchically structured polymeric fibers for biomedical applications." *Progress in Polymer Science*, (2018), 81, 80-113, doi:10.1016/j.proppolymsci.2017.12.003
- [53] R. Nayak, R. Padhye, I.L. Kyratzis, Y.B. Truong, L. Arnold, "Recent advances in nanofibre fabrication techniques." *Textile Research Journal*,(2012), 82, 2, 129-147, doi: 10.1177/0040517511424524
- [54] L. Li, R. Hao, J. Qin, J. Song, X. Chen, F. Rao, J. Zhai, Y. Zhao, L. Zhang, J. Xue, "Electrospun fibers control drug delivery for tissue regeneration and cancer therapy." *Advanced Fiber Materials* (2022), 4, 1375-1413, doi:10.1007/s42765-022-00198-9
- [55] J.J. Xue, T. Wu, Y.Q. Dai, Y.N. Xia, "Electrospinning and electrospun nanofibers: Methods, materials, and applications." *Chemical reviews*, (2019), 119, 8, 5298-5415, doi:10.1021/acs.chemrev.8b00593
- [56] Y. Sun, S. Cheng, W. Lu, Y. Wang, P. Zhang, Q. Yao. "Electrospun fibers and their application in drug controlled release, biological dressings, tissue repair, and enzyme immobilization." *RSC advances*, (2019), 9,44, 25712-25729, doi: 10.1039/C9RA05012D
- [57] Y. O., Mostafa, K. A., Abed, , N. A. H., El Mahallawy, M., Sorour, M. El Bayoumi, "The effect of microwave irradiation on morphological and mechanical characteristics of nano silica loaded PVDF hollow fiber membranes." *Egyptian Journal of Chemistry*, (2022), 65,13, 735 – 744, doi: 10.21608/EJCHEM.2022.145444.6338
- [58] <https://www.nanoscience.com/applications/electrospun-nanofiber-orientation> [Erişim: 27 Nisan 2023].
- [59] S. Sundarrajan, K.L. Tan, S.H. Lim, S. Ramakrishna, "Electrospun nanofibers for air filtration applications." *Procedia Engineering*, (2014), 75, 159-163, doi:10.1016/j.proeng.2013.11.034
- [60] S.A.A.N. Nasreen, S. Sundarrajan, S.A. Syed Nizar, R. Balamurugan, S. Ramakrishna, "In situ polymerization of PVDF-HEMA polymers: electrospun membranes with improved flux and antifouling properties for water filtration." *Polymer journal*, (2014), 46, 3, 167-174, doi:10.1038/pj.2013.79
- [61] J. Lannutti, D. Reneker, T. Ma, D. Tomasko, D. Farson, "Electrospinning for tissue engineering scaffolds." *Materials Science and Engineering: C*, (2007), 27,3, 504-509, doi:10.1016/j.msec.2006.05.019
- [62] S. Abid, T. Hussain, A. Nazir, A. Zahir, N. Khenoussi, "Acetaminophen loaded nanofibers as a potential contact layer for pain management in Burn wounds." *Materials Research Express*, (2018), 5, 8, 085017, doi:10.1088/2053-1591/aad2eb
- [63] Y.F. Goh, I. Shakir, R. Hussain, "Electrospun fibers for tissue engineering, drug delivery, and wound dressing." *Journal of Materials Science*, (2013), 48, 3027-3054, doi.org/10.1007/s10853-013-7145-8
- [64] J. Fu, C. Zhao, J. Zhang, Y. Peng, E. Xie, "Enhanced gas sensing performance of electrospun Pt-functionalized NiO nanotubes with chemical and electronic sensitization." *ACS applied materials & interfaces*, (2013), 5, 15, 7410-7416, doi:10.1021/am4017347
- [65] S. Ramakrishna, K. Fujihara, W.-E. Teo, T. Yong, Z. Ma, R. Ramaseshan, "Electrospun nanofibers: solving global issues." *Materials today*, (2006), 9, 3, 40-50, doi:10.1016/S1369-7021(06)71389-X
- [66] Y. Dai, W. Liu, E. Formo, Y. Sun, Y. Xia, "Ceramic nanofibers fabricated by electrospinning and their applications in

- catalysis, environmental science, and energy technology." *Polymers for Advanced Technologies*, (2011), 22, 3, 326-338, doi:10.1002/pat.1839
- [67] J. Miao, M. Miyauchi, T.J. Simmons, J.S. Dordick, R.J. Linhardt, "Electrospinning of nanomaterials and applications in electronic components and devices." *Journal of nanoscience and nanotechnology*, (2010), 10,9, 5507-5519, doi:10.1166/jnn.2010.3073
- [68] L. Ji, X. Zhang, "Electrospun carbon nanofibers containing silicon particles as an energy-storage medium." *Carbon*, (2009), 47,14, 3219-3226, doi:10.1016/j.carbon.2009.07.039
- [69] N.G. Rim, C.S. Shin, H. Shin, "Current approaches to electrospun nanofibers for tissue engineering." *Biomedical materials*, 8, 1 (2013), 8, 1, 014102, doi:10.1088/1748-6041/8/1/014102
- [70] F. Zhang, Z. Zhang, T. Zhou, Y. Liu, J. Leng, "Shape memory polymer nanofibers and their composites: electrospinning, structure, performance, and applications." *Frontiers in Materials*, 2, (2015), 2, 62, 1-10, doi:10.3389/fmats.2015.00062
- [71] R. Sridhar, S. Sundarajan, J.R. Venugopal, R. Ravichandran, S. Ramakrishna, "Electrospun inorganic and polymer composite nanofibers for biomedical applications." *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, (2013), 24, 4, 365-385, doi:10.1080/09205063.2012.690711
- [72] X. Luo, C. Xie, H. Wang, C. Liu, S. Yan, X. Li, "Antitumor activities of emulsion electrospun fibers with core loading of hydroxycamptothecin via intratumoral implantation." *International journal of pharmaceutics*, (2012), 425, 1-2, 19-28, doi:10.1016/j.ijpharm.2012.01.012
- [73] S. Cheng, Y. Du, B. Ma, D. Tan, "Total synthesis of a furostan saponin, timosaponin BII." *Organic & Biomolecular Chemistry*, (2009), 7,15, 3112-3118, doi:10.1039/B905091D
- [74] B.D. Weinberg, E. Blanco, J. Gao, "Polymer implants for intratumoral drug delivery and cancer therapy." *Journal of pharmaceutical sciences*, (2008), 97, 5, 1681-1702, doi:10.1002/jps.21038
- [75] S.M. Moghimi, A.C. Hunter, J.C. Murray, "Long-circulating and target-specific nanoparticles: theory to practice." *Pharmacological reviews*, (2001), 53, 2, 283-318.
- [76] A.J.R. Lasprilla, G.A.R. Martinez, B.H. Lunelli, A.L. Jardini, R.M. Filho, "Poly-lactic acid synthesis for application in biomedical devices—A review." *Biotechnology advances*, (2012), 30,1, 321-328, doi:10.1016/j.biotechadv.2011.06.019
- [77] J. Zeng, L. Yang, Q. Liang, X. Zhang, H. Guan, X. Xu, X. Chen, X. Jing, "Influence of the drug compatibility with polymer solution on the release kinetics of electrospun fiber formulation." *Journal of controlled release*, (2005), 105,1-2, 43-51, doi:10.1016/j.jconrel.2005.02.024
- [78] P. Chen, Q. Wu, Y. Ding, M. Chu, Z. Huang, W. Hu, "A controlled release system of titanocene dichloride by electrospun fiber and its antitumor activity in vitro." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, (2010), 76, 3, 413-420, doi:10.1016/j.ejpb.2010.09.005
- [79] E. Thangaraju, N.T. Srinivasan, R. Kumar, P.K. Sehgal, S. Rajiv, "Fabrication of electrospun poly l-lactide and curcumin loaded poly l-lactide nanofibers for drug delivery." *Fibers and Polymers*, (2012), 13, 823-830, doi:10.1007/s12221-012-0823-3
- [80] Z. Zhang, S. Liu, Y. Qi, D. Zhou, Z. Xie, X. Jing, X. Chen, Y. Huang, "Time-programmed DCA and oxaliplatin release by multilayered nanofiber mats in prevention of local cancer recurrence following surgery." *Journal of Controlled Release*, (2016), 235, 125-133, doi:10.1016/j.jconrel.2016.05.046
- [81] K. Qiu, C. He, W. Feng, W. Wang, X. Zhou, Z. Yin, L. Chen, H. Wang, X. Mo, "Doxorubicin-loaded electrospun poly (L-lactic acid)/mesoporous silica nanoparticles composite nanofibers for potential postsurgical cancer treatment." *Journal of Materials Chemistry B*, (2013), 1, 36, 4601-4611, doi:10.1039/C3TB20636J
- [82] X. Xu, X. Chen, X. Xu, T. Lu, X. Wang, L. Yang, X. Jing, "BCNU-loaded PEG-PLLA ultrafine fibers and their in vitro antitumor activity against Glioma C6 cells." *Journal of controlled release*, (2006), 114, 3, 307-316, doi:10.1016/j.jconrel.2006.05.031
- [83] M.G. Ignatova, N.E. Manolova, R.A. Toshkova, I.B. Rashkov, E.G. Gardeva, L.S. Yossifova, M.T. Alexandrov, "Electrospun nanofibrous

- mats containing quaternized chitosan and polylactide with in vitro antitumor activity against HeLa cells." *Biomacromolecules*, (2010), 11, 6, 1633-1645, doi:10.1021/bm100285n
- [84] M. Ignatova, L. Yossifova, E. Gardeva, N. Manolova, R. Toshkova, I. Rashkov, M. Alexandrov, "Antiproliferative activity of nanofibers containing quaternized chitosan and/or doxorubicin against MCF-7 human breast carcinoma cell line by apoptosis." *Journal of bioactive and compatible polymers*, (2011), 26, 6, 539-551, doi:10.1177/0883911511424655
- [85] R. Toshkova, N. Manolova, E. Gardeva, M. Ignatova, L. Yossifova, I. Rashkov, M. Alexandrov, "Antitumor activity of quaternized chitosan-based electrospun implants against Graffi myeloid tumor." *International journal of pharmaceutics*, (2010), 400, 1-2, 221-233, doi:10.1016/j.ijpharm.2010.08.039
- [86] M. Hasegawa, K. Yagi, S. Iwakawa, M. Hirai, "Chitosan induces apoptosis via caspase-3 activation in bladder tumor cells." *Japanese journal of cancer research*, (2001), 92, 4, 459-466, doi:10.1111/j.1349-7006.2001.tb01116.x
- [87] J. Wei, J., Hu, M., Li, Y., Chen, Y. Chen, "Multiple drug-loaded electrospun PLGA/gelatin composite nanofibers encapsulated with mesoporous ZnO nanospheres for potential postsurgical cancer treatment." *RSC advances*, (2014), 4, 53, 28011-28019, doi:10.1039/C4RA03722G
- [88] P. Vashisth, N. Kumar, M. Sharma, V. Pruthi, "Biomedical applications of ferulic acid encapsulated electrospun nanofibers." *Biotechnology Reports*, (2015), 8, 36-44, doi:10.1016/j.btre.2015.08.008
- [89] R. Sridhar, S. Ramanan, J.R. Venugopal, S. Sundarajan, D. Pliszka, S. Sivasubramanian, P. Gunasekaran, M. Prabhakaran, K. Madhaiyan, A. Sahayaraj, K.H.C. Lim, S. Ramakrishna, "Curcumin-and natural extract-loaded nanofibres for potential treatment of lung and breast cancer: in vitro efficacy evaluation." *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, (2014), 25, 10, 985-998, doi:10.1080/09205063.2014.917039
- [90] S.T. Yohe, V.L.M. Herrera, Y.L. Colson, M.W. Grinstaff, "3D superhydrophobic electrospun meshes as reinforcement materials for sustained local drug delivery against colorectal cancer cells." *Journal of controlled release*, (2012), 162, 1, 92-101, doi:10.1016/j.jconrel.2012.05.047
- [91] S. Fu, L. Zhou, H. Liang, M. Fan, F. Luo, Z. Qian, Y. Wei, "Preparation of curcumin loaded poly ( $\epsilon$ -caprolactone)-poly (ethylene glycol)-poly ( $\epsilon$ -caprolactone) nanofibers and their in vitro antitumor activity against Glioma 9L cells." *Nanoscale*, (2011), 3, 9, 3825-3832, doi:10.1039/C1NR10484E
- [92] S. Liu, Z. Hou, P. Ma, D. Yang, C. Li, J. Lin, "Multifunctional electrospinning composite fibers for orthotopic cancer treatment in vivo." *Nano Research*, (2015), 8, 1917-1931, doi:10.1007/s12274-014-0701-y
- [93] L. Li, G. Yang, J. Li, C. Luo, T. Gong, S. Zhou, "Controlled green tea polyphenols release from electrospun PCL/MWCNTs composite nanofibers." *International journal of pharmaceutics*, (2011), 421, 2, 310-320, doi:10.1016/j.ijpharm.2011.09.033
- [94] B. Ardeshirzadeh, N.A. Anaraki, M. Irani, L.R. Rad, S. Shamshiri, "Controlled release of doxorubicin from electrospun PEO/chitosan/graphene oxide nanocomposite nanofibrous scaffolds." *Materials Science and Engineering: C*, (2015), 48, 384-390, doi:10.1016/j.msec.2014.12.039
- [95] Y.J. Kim, H.I. Bae, O.K. Kwon, M.S. Choi, "Three-dimensional gastric cancer cell culture using nanofiber scaffold for chemosensitivity test." *International journal of biological macromolecules*, (2009), 45, 1, 65-71, doi:10.1016/j.ijbiomac.2009.04.003
- [96] C. Yang, L. Chu, Y. Zhang, Y. Shi, J. Liu, Q. Liu, S. Fan, Z. Yang, D. Ding, D. Kong, J. Liu, "Dynamic biostability, biodistribution, and toxicity of L/D-peptide-based supramolecular nanofibers." *ACS applied materials & interfaces*, (2015), 7, 4, 2735-2744, doi:10.1021/am507800e
- [97] G. Ma, Y. Liu, C. Peng, D. Fang, B. He, J. Nie, "Paclitaxel loaded electrospun porous nanofibers as mat potential application for chemotherapy against prostate cancer." *Carbohydrate polymers*, (2011), 86, 2, 505-512, doi:10.1016/j.carbpol.2011.04.082
- [98] X. Zhou, Q. Saiding, X. Wang, J. Wang, W. Cui, X. Chen. "Regulated Exogenous/Endogenous Inflammation via "Inner-Outer" Medicated Electrospun Fibers for Promoting Tissue Reconstruction." *Advanced healthcare*



- materials, (2022), 11, 10, 2102534, doi:10.1002/adhm.202102534
- [99] S. Municoy, M.I.A. Echazu, P.E. Antezana, J.M. Galdoporpora, C. Olivetti, A.M. Mebert, M.L. Foglia, M.V. Tuttolomondo, G.S. Alvarez, J.G. Hardy, M.F. Desimone. "Stimuli-responsive materials for tissue engineering and drug delivery." *International Journal of Molecular Sciences*, (2020), 21, 13, 4724, doi:10.3390/ijms21134724
- [100] D. Mertz, S. Harlepp, J. Goetz, D. Begin, G. Schlatter, S. Begin-Colin, A. Hebraud. "Nanocomposite polymer scaffolds responding under external stimuli for drug delivery and tissue engineering applications." *Advanced Therapeutics*, (2020), 3, 2, 1900143, doi:10.1002/adtp.201900143
- [101] M. Morey, A. Pandit. "Responsive triggering systems for delivery in chronic wound healing." *Advanced drug delivery reviews*, (2018), 129, 169-193, doi:10.1016/j.addr.2018.02.008
- [102] L. Williams, F.L. Hatton, H. Willcock, E. Mele. "Electrospinning of stimuli-responsive polymers for controlled drug delivery: pH-and temperature-driven release." *Biotechnology and Bioengineering*, (2022), 119, 5, 1177-1188, doi:10.1002/bit.28043
- [103] L. Tu, Z. Liao, Z. Luo, Y.L. Wu, A. Herrmann, S. Huo. "Inside Front Cover: Ultrasound-controlled drug release and drug activation for cancer therapy (EXP2 3/2021)." *Exploration*, (2021), 1, 3, doi:10.1002/EXP.20210023
- [104] S. Demirci, A. Celebioglu, Z. Aytac, T. Uyar. "pH-responsive nanofibers with controlled drug release properties." *Polymer Chemistry*, (2014), 5, 6, 2050-2056, doi:10.1039/C3PY01276J
- [105] R.Y. Zhang, E. Zaslavski, G. Vasilyev, M. Boas, E. Zussman. "Tunable pH-responsive chitosan-poly (acrylic acid) electrospun fibers." *Biomacromolecules*, (2018), 19, 2, 588-595, doi:10.1021/acs.biomac.7b01672
- [106] J. Schoeller, F. Itel, K. Wuertz-Kozak, G. Fortunato, R.M. Rossi. "pH-responsive electrospun nanofibers and their applications." *Polymer Reviews*, (2022), 62, 2, 351-399, doi:10.1080/15583724.2021.1939372
- [107] Y. Liu, R. Song, X. Zhang, D. Zhang. "Enhanced antimicrobial activity and pH-responsive sustained release of chitosan/poly (vinyl alcohol)/graphene oxide nanofibrous membrane loading with allicin." *International Journal of Biological Macromolecules*, (2020), 161, 1405-1413, doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.08.051
- [108] K. Xi, Y. Gu, J. Tang, H. Chen, Y. Xu, L. Wu, F. Cai, L. Deng, H. Yang, Q. Shi, W. Cui, L. Chen. "Microenvironment-responsive immunoregulatory electrospun fibers for promoting nerve function recovery." *Nature communications*, (2020), 11,1, 4504, doi:10.1038/s41467-020-18265-3
- [109] J. Zhao, S. Liu, B. Li, H. Yang, C. Fan, W. Cui. "Stable acid-responsive electrospun biodegradable fibers as drug carriers and cell scaffolds," *Macromol Biosci*, (2013), 7, 885-892, doi:10.1002/mabi.201200452.
- [110] X. Zhao, Z. Yuan, L. Yildirim, J. Zhao, Z.Y. Lin, Z. Cao, G. Pan, W. Cui. "Tumor-triggered controlled drug release from electrospun fibers using inorganic caps for inhibiting cancer relapse." *Small*, (2015), 11, 34, 4284-4291, doi:10.1002/sml.201500985
- [111] F. Qi, Y. Chang, R. Zheng, X. Wu, Y. Wu, B. Li, T. Sun, P. Wang, H. Zhang, H. Zhang. "Copper phosphide nanoparticles used for combined photothermal and photodynamic tumor therapy." *ACS Biomaterials Science & Engineering*, (2021), 7, 6, 2745-2754, doi:10.1021/acsbmaterials.1c00189
- [112] Y. Yang, D. Zhu, Y. Liu, B. Jiang, W. Jiang, X. Yan, K. Fan. "Platinum-carbon-integrated nanozymes for enhanced tumor photodynamic and photothermal therapy." *Nanoscale*, (2020), 12, 25, 13548-13557, doi:10.1039/D0NR02800B
- [113] X. Hou, Y. Tao, Y. Pang, X. Li, G. Jiang, Y. Liu. "Nanoparticle-based photothermal and photodynamic immunotherapy for tumor treatment." *International journal of cancer*, (2018), 143, 12, 3050-3060, doi:10.1002/ijc.31717
- [114] J. Xiao, L. Cheng, T. Fang, Y. Zhang, J. Zhou, R. Cheng, W. Tang, X. Zhong, Y. Lu, L. Deng, Y. Cheng, Y. Zhu, Z. Liu, W. Cui. "Nanoparticle-embedded electrospun fiber-covered stent to assist intraluminal photodynamic treatment of oesophageal cancer." *Small*, (2019), 15, 49, 1904979, doi:10.1002/sml.201904979
- [115] X. Liu, H. Zhang, R. Cheng, Y. Gu, Y. Yin, Z. Sun, G. Pan, Z. Deng, H. Yang, L. Deng, W.

- Cui, H.A. Santos, Q. Shi. "An immunological electrospun scaffold for tumor cell killing and healthy tissue regeneration." *Materials horizons*, (2018), 5, 6, 1082-1091, doi: 10.1039/C8MH00704G
- [116] Q. Yu, Y. Han, X. Wang, C. Qin, D. Zhai, Z. Yi, J. Chang, Y. Xiao, C.Wu. "Copper silicate hollow microspheres-incorporated scaffolds for chemo-photothermal therapy of melanoma and tissue healing." *ACS nano*, (2018), 12, 3, 2695-2707, doi:10.1021/acsnano.7b08928
- [117] V. Plaks, C.D. Koopman, Z. Werb. "Circulating tumor cells." *Science*, (2013), 341, 6151, 1186-1188, doi:10.1126/science.1235226
- [118] S. Hou, L. Zhao, Q. Shen, J. Yu, C. Ng, X. Kong, D. Wu, M. Song, X. Shi, X. Xu, W.H. Ou Yang, R. He, X.Z. Zhao, T. Lee, F.C. Brunicardi, M.A. Garcia, A. Ribas, R.S. Lo, H.R. Tseng. "Polymer nanofiber-embedded microchips for detection, isolation, and molecular analysis of single circulating melanoma cells." *Angewandte Chemie*, (2013), 125, 12, 3463-3467, doi:10.1002/ange.201208452
- [119] P.R. Patel, R.V.N. Gundloori. "A review on electrospun nanofibers for multiple biomedical applications." *Polymers for Advanced Technologies*, (2023), 34(1), 44-63, doi:10.1002/pat.5896
- [120] L. Li, X. Zhang, J. Zhou, L. Zhang, J. Xue, W. Tao. "Non-Invasive Thermal Therapy for Tissue Engineering and Regenerative Medicine." *Small*, (2022), 18, 36, 2107705, doi:10.1002/smll.202107705
- [121] D. Sun, Z.Y. Zhang, M.Y. Chen, Y.P. Zhang, J. Amagat, S.F. Kang, Y.Y. Zheng, B. Hu, M.L. Chen. "Co-immobilization of Ce6 sono/photosensitizer and protonated graphitic carbon nitride on PCL/gelatin fibrous scaffolds for combined sono-photodynamic cancer therapy." *ACS Applied Materials & Interfaces*, (2020), 12, 36, 40728-40739, doi:10.1021/acscami.0c08446
- [122] M. Nikolaou, K. Avraam, A. Kolokithas-Ntoukas, A. Bakandritsos, F. Lizal, O. Misik, M. Maly, J. Jedelsky, I. Savva, F. Balanean, T. Krasia-Christoforou. "Superparamagnetic electrospun microrods for magnetically-guided pulmonary drug delivery with magnetic heating." *Materials Science and Engineering*, (2021), 126, 112117, doi:10.1016/j.msec.2021.112117
- [123] H.M. Chen, J.F. Sun, Z.B. Wang, Y. Zhou, Z.C. Lou, B. Chen, P. Wang, Z.R. Guo, H. Tang, J.Q. Ma, Y. Xia, N. Gu, F.M. Zhang. "Magnetic cell-scaffold interface constructed by superparamagnetic IONP enhanced osteogenesis of adipose-derived stem cells." *ACS applied materials & interfaces*, (2018), 10, 51, 44279-44289, doi:10.1021/acscami.8b17427
- [124] C.D.L. Johnson, D. Ganguly, J.M. Zuidema, T.J. Cardina, A.M. Ziemba, K.R. Kearns, S.M. McCarthy, D.M. Thompson, G. Ramanath, D.A. Borca-Tasciuc, S. Dutz, R.J Gilbert. "Injectable, magnetically orienting electrospun fiber conduits for neuron guidance." *ACS applied materials & interfaces*, (2018), 11, 1, 356-372, doi:10.1021/acscami.8b18344
- [125] Y.J. Kim, M. Ebara, T. Aoyagi. "A smart hyperthermia nanofiber with switchable drug release for inducing cancer apoptosis." *Advanced Functional Materials*, (2013), 23, 46, 5753-5761, doi:10.1002/adfm.201300746
- [126] F. Ercole, T. P. Davis, & R. A. Evans, "Photo-responsive systems and biomaterials: photochromic polymers, light-triggered self-assembly, surface modification, fluorescence modulation and beyond," *Polymer Chemistry*, (2010), 1(1), 37-54, Doi:10.1039/B9PY00300B.
- [127] W. Xiao, W. H. Chen, X. D. Xu, C. Li, J. Zhang, R. X. Zhuo, & X. Z. Zhang, "Design of a Cellular-Uptake-Shielding "Plug and Play" Template for Photo Controllable Drug Release," *Advanced Materials*, (2011), 23(31), 3526-3530, doi.org/10.1002/adma.201101806.
- [128] X. Xu, Z. Zeng, Z. Huang, Y. Sun, Y. Huang, J. Chen, & C. Zhao, "Near-infrared light-triggered degradable hyaluronic acid hydrogel for on-demand drug release and combined chemo-photodynamic therapy," *Carbohydrate Polymers*, (2020), 229, 115394, doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115394.
- [129] P. Husni, Y. Shin, J. C. Kim, K Kang, E. S. Lee, Y. S. Youn, ... & K. T. Oh, "Photo-based nanomedicines using polymeric systems in the field of cancer imaging and therapy," *Biomedicines*, (2020), 8(12), 618, doi.org/10.3390/biomedicines8120618.
- [130] A. GhavamiNejad, A.R.K. Sasikala, A.R. Unnithan, R.G. Thomas, Y.Y. Jeong, M. Vatankhah-Varnoosfaderani, F.J. Stadler, C.H. Park, C.S. Kim, "Mussel-Inspired Electrospun

- Smart Magnetic Nanofibers for Hyperthermic Chemotherapy,” *Adv. Funct. Mater.*, (2015), 25(19), 2867-2875, doi.org/10.1002/adfm.201500389.
- [131] A.R.K. Sasikala, A.R. Unnithan, Y-H. Yun, C.H. Park, C.S. Kim, “An implantable smart magnetic nanofiber device for endoscopic hyperthermia treatment and tumor-triggered controlled drug release,” *Acta Biomater.*, (2016), 31,122-123, doi.org/10.1016/j.actbio.2015.12.015.
- [132] S. Federico, A. Martorana, G. Pitarresi, F.S. Palumbo, C. Fiorica, G. Giammona, “Development of stimulus-sensitive electrospun membranes based on novel biodegradable segmented polyurethane as triggered delivery system for doxorubicin,” *Biomater. Adv.*, (2022), 136, 212769, doi.org/10.1016/j.bioadv.2022.212769.
- [133] R. Krishnan, S. Sundarrajan, S. Ramakrishna, "Green processing of nanofibers for regenerative medicine." *Macromolecular Materials and Engineering*, (2013), 298, 10, 1034-1058, doi:10.1002/mame.201200323.
- [134] M. A. A. Khalek, S. A. A. Gaber, El- R. A. Domany, M. A. El-Kemary, ‘Photoactive electrospun cellulose acetate/polyethylene oxide/methylene blue and trilayered cellulose acetate/polyethylene oxide/silk fibroin/ciprofloxacin nanofibers for chronic wound healing.’ *International Journal of Biological Macromolecules*, (2021), 193, 1752-1766, doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.11.012.
- [135] E. Jaisankar, R. S. Azarudeen, M. Thirumarimurugan, ‘Nanoparticle-mediated polycaprolactone based nanofiber mats for enhanced apoptosis of breast cancer cell line with improved cell viability of fibroblast cell line: Controlled drug release and antimicrobial assay’, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, (2023), 84, 104451, doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104451.
- [136] D. Babadi, S. Dadashzadeh, Z. Shahsavari, S. Shahhosseini, T. Ten Hagen, L., A. Haeri, ‘Piperine-loaded electrospun nanofibers, an implantable anticancer controlled delivery system for postsurgical breast cancer treatment’, *International Journal of Pharmaceutics*, (2022), 624, 121990, doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121990.
- [137] A. Mamun, L. Sabantina, ‘Electrospun Magnetic Nanofiber Mats for Magnetic Hyperthermia in Cancer Treatment Applications—Technology, Mechanism, and Materials’. *Polymers*, (2023), 15(8), 1902, doi.org/10.3390/polym15081902