



Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi

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



Derleme Makale

Kan Beyin Bariyeri Hedefli Yeşil Sentezle Üretilen Metal/Metal Oksit Nanopartiküller

Büşra ŞENSOY GÜN* Mustafa ÇİFTÇİ

Bilecik Üniversitesi, Merkezi Araştırma Laboratuvarı Araştırma ve Uygulama Merkezi, 11000, Bilecik, Türkiye

*Sorumlu yazar e-posta: busra.sensoygun@bilecik.edu.tr

Öz: Kan-beyin bariyeri (KBB), merkezi sinir sistemini (MSS) zararlı maddelerden koruyan seçici geçirgen yapısıyla, nörolojik hastalıkların tedavisinde önemli bir engel oluşturmaktadır. Son yıllarda, bu bariyeri aşmak amacıyla geliştirilen nanoteknolojik taşıyıcı sistemler büyük ilgi görmektedir. Özellikle yeşil sentez yöntemleriyle çevre dostu koşullarda üretilen metal ve metal oksit nanopartiküller (ZnO, FeO, Ag, Au), KBB'yi geçmeye uygun boyut, yüzey yükü ve biyouyumluluk özellikleriyle öne çıkmaktadır. Bitkisel özütler, mikroorganizmalar veya biyomoleküller aracılığıyla sentezlenen bu biyojenik nano yapılar; düşük toksisite, uzun dolaşım süresi ve hedefe yönelik taşıma potansiyeli sunarak, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde umut vadetmektedir. Bu derlemede, yeşil sentezli metal ve metal oksit nanopartiküllerin üretimi ve beyne hedefli kullanım alanını kapsayan araştırmalar incelenmiştir. Elde edilen bulgular, bu nano yapıların beyin hedefli ilaç taşıma ve tanı sistemlerinde güvenli ve etkili alternatifler sunabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kan beyin bariyeri, Metal/metal oksit nanopartikül, Nano yapılar, Yeşil sentez

Metal/Metal Oxide Nanoparticles Produced by Green Synthesis Targeting the Blood-Brain Barrier

Abstract: The blood-brain barrier (BBB) is a significant obstacle in the treatment of neurological diseases due to its selectively permeable structure, which protects the central nervous system (CNS) from harmful substances. In recent years, nanotechnological carrier systems developed to overcome this barrier have attracted great interest. Metal and metal oxide nanoparticles (ZnO, FeO, Ag, Au), produced under environmentally friendly conditions with green synthesis methods, stand out due to their suitable size, surface charge, and biocompatibility properties to cross the BBB. These biogenic nanostructures synthesized using plant extracts, microorganisms, or biomolecules offer low toxicity, long circulation time, and targeted transport potential, making them promising candidates for the treatment of neurodegenerative diseases. In this review, studies on the production of green synthesized metal and metal oxide nanoparticles and their brain-targeted applications are examined. The findings indicate that these nanostructures may provide safe and effective alternatives for brain-targeted drug delivery and diagnostic systems.

Keywords: Blood brain barrier, Green synthesis, Metal/metal oxide nanoparticle, Nanostructures

1. Giriş

Kan-beyin bariyeri (KBB), serebral dolaşım ile beyin dokusu arasında özel bir arayüz oluşturarak merkezi sinir sisteminin (MSS) homeostazının korunmasında kritik bir rol üstlenmektedir. Bu bariyer, glikoz, hormonlar, vitaminler, insülin, leptin ve demir gibi hayati moleküllerin beyne geçişini düzenlerken; patojenler, inflamatuvar ajanlar ve toksik maddelere karşı da güçlü bir koruma sağlar. Ancak, KBB'nin yüksek seçiciliği, terapötik ajanların MSS'ye ulaşmasını önemli ölçüde sınırlamakta ve bu

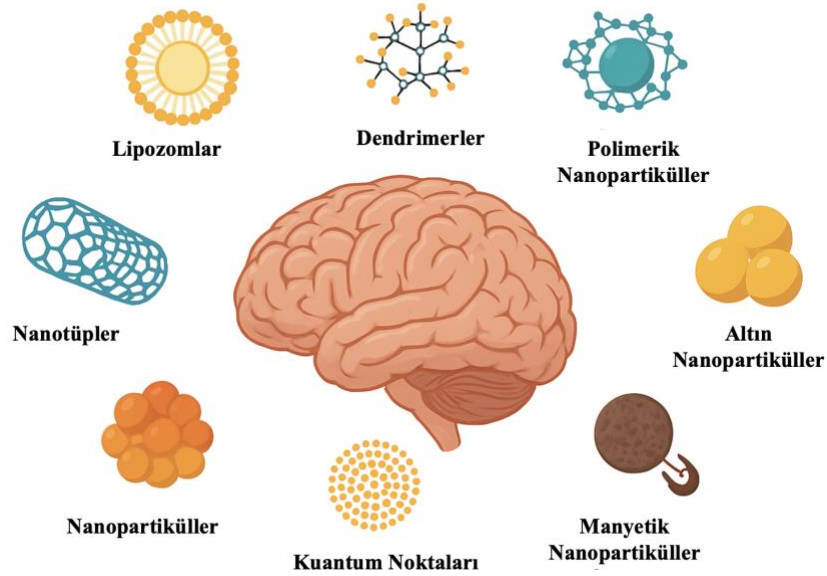
Gönderilme Tarihi: 20.05.2025

Kabul Tarihi: 08.09.2025

Nasıl atıf yapılır: Şensoy Gün, B., & Çiftçi, M. (2025). Kan beyin bariyeri hedefli yeşil sentezle üretilen metal/metal oksit nanopartiküller. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 30(3), 1188-1202. <https://doi.org/10.53433/yyufbed.1702653>

durum nörolojik hastalıkların tedavisinde büyük bir engel teşkil etmektedir (Peluffo ve ark., 2015; Sethi ve ark., 2022; Altınsoy ve ark., 2023). KBB, lipofilik özellikte ve moleküler ağırlığı genellikle 400-500 Da'nın altında olan küçük moleküllerin geçişine izin verirken; daha büyük veya hidrofilik yapıdaki bileşiklerin geçişini sınırlandırır. Bariyerin işlev bozukluğu, iyon dengesizliği, bağışıklık hücrelerinin geçişi, nöroinflamasyon ve sinaptik disfonksiyon gibi nörodejeneratif süreçleri tetikleyebilir. Ayrıca, KBB'de bulunan endo ve ekto enzimler metabolik bir bariyer oluşturarak, moleküllerin beyine ulaşmadan önce modifiye edilmesini sağlamaktadır (Zhunushova ve ark., 2020; Correia ve ark., 2022; Anirud ve ark., 2025).

Son yıllarda geliştirilen nano ilaç taşıma sistemleri, ilaçların hedef dokuya yönlendirilmesi, biyoyararlanımlarının artırılması ve yan etkilerinin azaltılması gibi önemli avantajlar sunmaktadır (Serin, 2023; Manzari-Tavakoli ve ark., 2024; Maghimaa ve ark., 2025). Bu sistemler; nanopartiküller (NP'ler), nanoemülsiyonlar, lipozomlar, dendrimerler, nanotüpler manyetik NP'ler gibi farklı yapılarda geliştirilebilmekte ve hidrofobik/hidrofilik ilaçlar, proteinler, peptitler, nükleik asitler ve aşılarda gibi çeşitli farmasötik ajanların taşınmasında kullanılabilir (Şekil 1). Bu taşıyıcı sistemler, fiziksel, kimyasal, biyolojik ve hibrit yöntemlerle üretilmektedir; her bir yöntemin avantaj ve dezavantajları uygulama amacına göre değişiklik göstermektedir (Serin, 2023; Chavda & Apostolopoulos, 2024). Nano taşıyıcı sistemler saf halde veya modifiye edilerek KBB'ye hedeflenerek tedavi veya görüntüleme amacıyla kullanılmaktadır (Song ve ark., 2024). KBB'yi geçebilecek nano taşıyıcı sistemlerin tasarımında; partikül boyutunun 200 nm'nin altında olması, -10 mV civarında yüzey yüküne sahip olması, kan dolaşımında agregasyona uğramadan stabil kalabilmesi, biyoyumlu ve biyobozunur yapıda olması, ayrıca immünojenitesinin düşük olması temel gerekliliklerdendir. Bunun yanı sıra, bu sistemlerden kontrollü ve uzun süreli salım yapabilmeleri ve farklı molekül türlerini taşıyabilmeleri de beklenmektedir (Topal, 2021; Ross ve ark., 2023; Polat ve ark., 2024).



Şekil 1. Kan beyin bariyerini geçebilen nanomalzemeler.

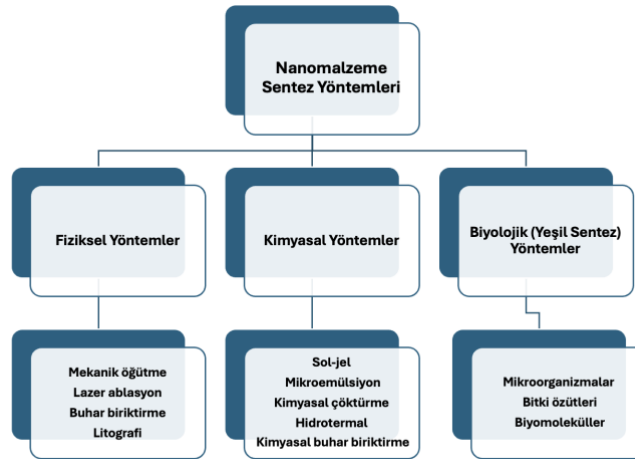
NP'ler, genellikle 10–100 nm boyut aralığında olup hem organik (lipitler, proteinler, polimerler) hem de inorganik (altın, gümüş, demir oksit, silika) materyaller kullanılarak üretilmektedir (Chaudhari ve ark., 2024; Rasool ve ark., 2025). Nanoteknolojinin sunduğu bu çeşitlilik sayesinde, malzemeler nanoboyutlara indirgenerek farklı fiziksel ve kimyasal özellikler kazandırılmakta; bu da biyomedikal uygulamalarda yeni olanaklar yaratmaktadır. Özellikle yüzey fonksiyonlandırma ve moleküler düzeyde yapılandırma imkânları, daha hedefe yönelik ve etkili terapötik sistemlerin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır (Yavuz & Yılmaz 2021; Gvozdeva ve ark. 2025). Ancak, NP'lerin üretiminde kullanılan fizikokimyasal sentez yöntemleri her ne kadar bazı avantajlar sunsa da toksik kimyasalların kullanımı, yüksek enerji gereksinimi ve çevresel sürdürülebilirlik açısından doğurduğu olumsuz etkiler gibi önemli sınırlılıklar da barındırmaktadır. Bu bağlamda, biyolojik veya yeşil sentez yaklaşımları giderek daha fazla

ön plana çıkmaktadır. Bu yöntemler; toksik reaktif kullanımını en aza indirerek çevre dostu süreçler sunmakta, daha düşük enerji maliyetleriyle kısa sürede üretim imkânı sağlayarak önemli avantajlar sunmaktadır. Özellikle mikroorganizmalar, bitkisel özütler ve bu kaynaklardan elde edilen biyomoleküller aracılığıyla gerçekleştirilen biyojenik sentez; nanopartiküllerin biyoyumluluğu, boyut kontrolü ve kolloidal stabilitesi gibi kritik parametrelerde üstün performans sergileyerek, sürdürülebilir nanoteknolojik uygulamalara katkıda bulunmaktadır (Yavuz & Yılmaz, 2021; Halıcı ve ark., 2021; Topal, 2021; Polat ve ark., 2024).

Bu derlemede, MSS hastalıklarının tedavisinde en büyük engellerden biri olan KBB aşılmasına yönelik nanoteknolojik yaklaşımlar ele alınmakta; özellikle çevresel sürdürülebilirlik ve biyoyumluluk açısından avantaj sunan yeşil sentez yöntemleriyle elde edilen metal ve metal oksit NP'lerin potansiyeli değerlendirilmektedir. KBB'nin seçici geçirgenlik özelliği, terapötik ajanların beyin dokusuna ulaşmasını büyük ölçüde sınırlamakta; bu durum nörolojik hastalıkların etkin tedavisinde ciddi bir engel oluşturmaktadır. Son yıllarda bitkisel özütler gibi biyoaktif bileşikler içeren malzemeler kullanılarak yeşil sentezle elde edilen biyoyumlu metal (örneğin Au, Ag) ve metal oksit (örneğin Fe₃O₄, ZnO) NP'ler, düşük toksisite, uygun yüzey özellikleri ve hedefleme yetenekleri sayesinde KBB'yi geçebilecek şekilde tasarlanabilmektedir. Bu NP'ler ilaç taşıma, görüntüleme, anti-inflamatuvar ve nöroprotektif uygulamalar gibi çeşitli amaçlarla beyne hedefli sistemlerde kullanılmaya adaydır. Ancak mevcut literatür incelendiğinde, yeşil sentezle üretilen metal/metal oksit NP'lerin doğrudan beyne hedefli taşıma amacıyla kullanımına dair çalışmaların sınırlı sayıda olduğu, buna karşılık bu nanoyapıların yüksek biyomedikal potansiyele sahip olduğu görülmektedir.

2. Nanomalzeme Sentez Yöntemleri

Nanoyapıların sentezi, istenilen boyut, morfoloji, kristal yapı ve yüzey özelliklerinin kontrollü bir şekilde elde edilmesini sağlayan çeşitli yöntemleri içermektedir. Literatürde nanomalzeme üretiminde kullanılan yöntemler genellikle fiziksel, kimyasal ve biyolojik (yeşil sentez) yöntemler olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılmaktadır (Şekil 2). Fiziksel yöntemler, büyük hacimli malzemelerin fiziksel işlemlerle nano boyutlara indirgenmesine veya buhar fazı teknikleriyle yeniden biriktirilmesine dayanır. Mekanik öğütme, lazer ablasyon, buhar biriktirme ve litografi gibi teknikler bu gruba girer (Matsumoto ve ark., 2020; Yan ve ark., 2025). Kimyasal yöntemler, kimyasal reaksiyonların kontrolüyle atom ve moleküllerin bir araya getirilmesi esasına dayanır. Sol-jel, mikroemülsiyon, kimyasal çöktürme, hidrotermal ve kimyasal buhar biriktirme yöntemleri bu grupta yer almaktadır (Yan ve ark., 2025). Biyolojik yöntemler ise çevre dostu, düşük maliyetli ve toksik kimyasal içermeyen süreçler sunmaları nedeniyle son yıllarda ön plana çıkmıştır. Bu yöntemlerde mikroorganizmalar, bitki özütleri ve biyomoleküller aracılığıyla nanoyapılar daha güvenli ve sürdürülebilir şekilde sentezlenebilmektedir (Şensoy Gün ve ark., 2025; Vinukonda ve ark., 2025). Bu sınıflandırma, nanomalzeme sentez yöntemlerini daha kapsamlı bir çerçevede ele almakta ve farklı disiplinlerde kullanılan stratejilerin anlaşılmasını kolaylaştırmaktadır. (Yavuz & Yılmaz, 2021).



Şekil 2. Nanomalzeme sentez yöntemleri.

2.1. Fiziksel ve kimyasal yöntemler

Nanomalzeme üretiminde kullanılan kimyasal ve fiziksel yöntemler, partikül morfolojisi, boyut dağılımı, saflık ve yüzey fonksiyonelliği üzerinde doğrudan etkili olmakta; aynı zamanda verimlilik, maliyet ve çevresel etki açısından farklı avantaj ve dezavantajlar sunmaktadır. Kimyasal yöntemler genellikle yüksek verim, dar boyut dağılımı ve ölçeklenebilirlik sağlaması nedeniyle tercih edilirken; fiziksel yöntemler kimyasal reaktif kullanılmaması sayesinde yüksek saflık avantajı sağlar ancak enerji/maliyet açısından sınırlayıcı olabilmektedir (Vinukonda ve ark., 2025).

2.1.1. Fiziksel yöntemler

Fiziksel yöntemler, nanoparçacıkların üretiminde dışsal fiziksel kuvvetlerin kullanıldığı yaklaşımlardır. Bu teknikler, partiküllerin boyut, şekil ve kristal yapısının hassas biçimde kontrol edilmesine olanak tanır ve bu nedenle hem endüstriyel hem de biyomedikal alanlarda önemli bir yere sahiptir. Kimyasal ya da biyolojik yöntemlerin aksine, karmaşık öncül maddeler veya ek reaktifler gerektirmediğinden kontaminasyon ve yan ürün oluşumu daha azdır. Ayrıca sıcaklık, basınç ve işlem süresi gibi parametrelerin ayarlanmasıyla elde edilen nanoparçacıkların özellikleri üzerinde doğrudan denetim sağlanabilmektedir. Başlıca fiziksel teknikler arasında buhar yoğunlaştırma, bilyalı öğütme, litografi ve mekanik aşındırma bulunmaktadır (Ahmed ve ark., 2019; Naser ve ark., 2019; Matsumoto ve ark., 2020; Vinukonda ve ark., 2025).

Mekanik öğütme, büyük hacimli materyallerin fiziksel kuvvetler yardımıyla parçalanarak nano boyutlara indirildiği bir yöntemdir. Bu kapsamda yaygın kullanılan bilyalı öğütme (ball-milling) tekniği, homojen yapıda nanopartiküllerin elde edilmesini sağlar. Ancak bu süreçte oluşabilecek geniş boyut dağılımı ve olası kontaminasyon riskleri önemli dezavantajlardandır (Dubai ve ark., 2021). Lazer ablasyonu tekniği ise, yüksek enerjili bir lazer ışını yardımıyla hedef yüzeyin buharlaştırılmasıyla nano ölçekli parçacıkların oluşmasını sağlar. Bu yöntemle oldukça saf ve kontrollü boyutlarda nanomalzemeler üretilirse de, kullanılan sistemlerin yüksek enerji ihtiyacı ve maliyeti önemli sınırlamalar yaratmaktadır (Naser ve ark., 2019). Sıkça kullanılan tekniklerden bazıları şunlardır:

Buhar Yoğunlaştırma Yöntemi, metalin buharlaştırılması ve buharın soğuk bir yüzeyde yoğunlaştırılmasıyla nanoparçacık üretimine dayanır. İşlem genellikle vakumda veya inert atmosferde gerçekleştirilir. Lazer ablasyonu gibi varyasyonlarda, yüksek enerjili lazerle buharlaştırma sağlanır ve yüksek saflıkta partiküller elde edilir. Süreçte sıcaklık, basınç ve öncü derişimi gibi parametreler kontrol edilerek partikül boyutu ve morfolojisi ayarlanabilir. Bu yöntemle üretilen nanoparçacıklar kataliz, sensörler, elektronik ve biyomedikal uygulamalarda yaygın şekilde kullanılmaktadır (Al-Harbi & Abd-Elrahman, 2025).

Litografi yöntemleri, özellikle yarı iletken ve mikro/nano yapıli sistemlerin üretiminde yaygın olarak tercih edilmektedir. Fotolitografi, UV ışığı altında fotoresist kaplı yüzeylere desen aktarılmasını sağlar ve mikroelektronik sanayinde standart bir üretim tekniğidir. Alternatif yöntemler olan elektron demeti litografisi ve X-ışını litografisi, daha yüksek çözünürlük gerektiren uygulamalar için tercih edilir. E-beam litografi ile doğrudan yazım mümkünken, X-ışını litografisi dalga boyunun kısa olması nedeniyle daha hassas desenlemeye olanak tanır (Ateş & Bahçeci, 2015).

Mekanik aşındırma, malzemenin yüksek enerjili mekanik etkilerle parçalanmasını temel alır. Bu süreçte parçacıklar çarpışma veya sürtünme yoluyla küçültülür. Genellikle metaller, seramikler ve polimerler üzerinde uygulanır. Elde edilen nanoyapılar, yüksek yüzey alanları ve belirgin fiziksel özellikleriyle sanayi uygulamalarında önemli avantajlar sunar (Ahmed ve ark., 2019).

2.1.2. Kimyasal yöntemler

Kimyasal sentez, NP'lerin üretiminde yaygın olarak kullanılan konvansiyonel bir yöntemdir. Bu süreç, metal tuzlarının kimyasal indirgenler yardımıyla nanoparçacıklara dönüştürülmesini içerir. Sentez koşulları (pH, sıcaklık, çözücü tipi, reaktif oranları) partikül boyutu, şekli ve dağılımı üzerinde doğrudan etkilidir. Yüksek verimlilik, tekrarlanabilirlik ve ölçeklenebilirlik gibi avantajlar sunsa da, toksik kimyasalların kullanımı çevresel ve sağlık açısından bazı riskleri beraberinde getirmektedir. Bu nedenle son yıllarda daha çevre dostu alternatif yöntemlere olan ilgi artmıştır. Genelde kimyasal yöntemlerle temel yapıtaşları olan atom ve moleküllerin birleşerek nanoyapılar oluşturmaları esasına dayanır. Bu yöntemler,

genellikle daha hassas kontrol ve homojen ürünler sunar (Yan ve ark., 2025). Sıkça kullanılan tekniklerden bazıları şunlardır:

Kimyasal buhar biriktirme (CVD) yöntemi, gaz fazındaki bileşenlerin yüzeye tutunarak kimyasal reaksiyonlar yoluyla bir film oluşturmalarını sağlar. Bu teknik, özellikle grafen ve karbon nanotüp gibi iki boyutlu yapılar için yüksek saflıkta ürünler üretmektedir (Elliott ve ark., 2013; Yan ve ark., 2025).

Sol-jel yöntemi, metal alkoksit ya da tuzlarının jel yapısında çözeltilere dönüştürülmesi ve ardından kontrollü kurutma ve ısı işlemleriyle nanoyapıların oluşturulmasını temel alır. Bu süreçle seramik bazlı ve metal oksitli nanomalzemeler elde edilir (Yang ve ark., 2020). Ayrıca, çözelti temelli sentezlerde nükleasyon ve büyüme aşamaları önemli rol oynar. Bu süreçte, başlangıçta küçük çekirdek yapılar oluşur (nükleasyon) ve zamanla bu çekirdekler büyüyerek nihai nanoyapıları oluşturur. Bu mekanizmalar sırasında çözeltinin doygunluğu ve sistemdeki kinetik-difüzyon denge durumu, partikül morfolojisini ve boyut dağılımını doğrudan etkiler. LaMer modeli, bu süreçlerin zamana bağlı olarak nasıl geliştiğini ve parçacıkların nasıl stabilize olduğunu açıklayan temel bir çerçeve sunar (Harish ve ark., 2022; Aspillaga ve ark., 2023).

Mikroemülsiyon Yöntemi, su ve yağ fazlarının yüzey aktif maddelerle stabilize edildiği mikroemülsiyonlar içinde NP sentezine olanak sağlar. Mikroemülsiyon damlacıkları, NP'lerin nükleasyon ve büyüme merkezleri olarak işlev görür ve bu ortam, parçacık boyutu ve dağılımının kontrolünü kolaylaştırır. Önce su fazında öncü maddeler çözülür veya dağılır; ardından mikroemülsiyon oluşturulur. Bu sınırlı ortamda kimyasal reaksiyonlar gerçekleşir, nükleasyon başlar ve NP'ler büyür. NP boyutu ve bileşimi; öncü madde konsantrasyonu, yüzey aktif madde tipi ve miktarı, sıcaklık ve mikroemülsiyonun kompozisyonu gibi parametrelerle kontrol edilebilir. Reaksiyon tamamlandığında büyüme durdurulur, NP'ler mikroemülsiyondan santrifüj, filtrasyon veya çözücü ekstraksiyonu ile ayrılır, yıkanır ve kurutulur. Mikroemülsiyon yöntemi, dar boyut dağılımına sahip, homojen özellikli NP'ler üretir ve metal, metal oksit, yarı iletken ve kompozit NP'lerin sentezi için uygundur. Ayrıca endüstriyel ölçeklendirmeye de uygundur ve nanoteknoloji, malzeme bilimi, kataliz ve biyomedikal mühendislik gibi alanlarda yaygın olarak kullanılır (Arain ve ark., 2025; Vinukonda ve ark., 2025).

2.2. Biyolojik yöntemler (Yeşil sentez)

Yeşil sentez, çevreye duyarlı ve sürdürülebilir prensiplere dayanan bir NP üretim yöntemidir. Bu yaklaşım, toksik kimyasallar yerine bitki özütleri, mikroorganizmalar veya diğer biyolojik ajanları kullanarak nanoparçacıkların elde edilmesini sağlar. Düşük enerji tüketimi, biyoyumlu ürünlerin elde edilmesi ve çevresel etkilerin minimize edilmesi gibi avantajları sayesinde son yıllarda geleneksel kimyasal yöntemlere alternatif olarak ön plana çıkmıştır. Ayrıca, yeşil sentezde kullanılan doğal bileşenler nanoparçacıkların indirgenmesi ve stabilizasyonunda aktif rol oynayarak, sürecin verimliliğini ve kontrol edilebilirliğini artırır. Doğal kaynakların kullanımı hem çevresel hem de ekonomik yönden katkı sağlar (Ying ve ark., 2022; Puri ve ark., 2024).

Mikroorganizmalar (örneğin bakteri, fungus ve algler), biyolojik yollarla nanoparçacıkların sentezinde önemli aktörlerdir. Bu organizmalar, metabolizmaları sonucu ortaya çıkan enzimler ve indirgeme ajanları sayesinde metal iyonlarını nanoparçacıklara dönüştürür. Bu süreçler hücre içi (intraselüler) ya da hücre dışı (ekstraselüler) şekilde gerçekleşebilir (Park ve ark., 2015). Bakteriler genellikle metal iyonlarını hücre içine alarak, burada gerçekleşen redoks reaksiyonları yoluyla nanoparçacık üretir. Funguslar, çevreye salgıladıkları metabolitler ve hücre duvarındaki moleküller sayesinde nanoparçacık sentezine katkı sağlar. Algler ise fotosentez ve polisakkarit üretimi yoluyla bu sürece dâhil olurlar (Park ve ark., 2015).

Bitki özütleriyle yapılan yeşil sentezde, bu özütlerde bulunan flavonoidler ve fenolik bileşikler, metal iyonlarının indirgenmesinde aktif rol oynar. Ayrıca, bu kaynaklar biyobozunur ve bol bulunur olmaları sayesinde ekonomik bir avantaj sağlar (Thatyana ve ark., 2023). Bitkilere dayalı NP üretim yöntemleri, mikroorganizmalara dayanan biyolojik sentez stratejilerine göre pek çok operasyonel avantaj sunmaktadır. En önemli farklardan biri, mikroorganizma kullanımında gereken zaman alıcı kültür hazırlığı ve steril çevre koşullarının sağlanması gibi gereksinimlerin bu yöntemde bulunmamasıdır. Böylece işlem süresi kayda değer şekilde kısalırken, aynı zamanda biyolojik kontaminasyon riskleri de en aza indirilmiş olur (Barakat ve ark., 2020; Swilam & Nematallah, 2020).

Bitkisel özütlerde doğal olarak yer alan flavonoidler, alkaloidler, tanenler, saponinler ve çeşitli fenolik bileşikler gibi fitokimyasal içerikler, nanoparçacık üretim sürecinde hem indirgeme ajanı olarak

hem de partiküllerin stabilizasyonunu sağlayan maddeler olarak görev alır. Bu bileşenler metal iyonlarını indirgerken, aynı zamanda oluşan nanoparçacıkların kümelenmesini engelleyerek daha kararlı yapılar ortaya çıkarır. Üstelik bu doğal bileşiklerin türü ve yoğunluğu, elde edilen NP'lerin morfolojik özelliklerini, boyutlarını ve dağılımını doğrudan etkileyerek sentez süreci üzerinde yüksek kontrol kabiliyeti sunar (Muthu & Priya, 2017). Bitkilerin kök, yaprak, gövde, kabuk ve meyve gibi farklı anatomik bölümleri ekstraksiyon için kullanılabilir. Her bir bitki dokusu, kendine özgü fitokimyasal bileşen profiline sahip olduğundan, bu durum elde edilen nanoparçacıkların özelliklerinde çeşitliliğe yol açar. Bu da bitki bazlı üretim yöntemlerini hem esnek hem de çeşitli uygulama alanlarına uyarlanabilir hale getirir (Maisa & Awwad, 2021; Şensoy Gün ve ark., 2025).

Biyolojik sentezin avantajları arasında çevreye duyarlılık, düşük sıcaklıkta çalışma ve yüksek biyoyumluluk yer alır (Fariq ve ark., 2017). Ancak bu yöntemin bazı zorlukları mevcuttur. Mikroorganizmaların karmaşık yapıları, üretim sürecinde tutarlılığı zorlaştırabilir. Ayrıca, sentez mekanizmalarının tam olarak anlaşılmamış olması ve üretim hızının düşük olması, süreçlerin endüstriyel ölçekte uygulanabilirliğini sınırlamaktadır. Saflaştırma ve partikül kontrolü de bu alandaki önemli teknik engellerdendir.

3. Yeşil Sentez Yöntemleri ile KBB'ye Hedefli Metal/Metal Oksit Nanomalzemeler

3.1. Metal/metal oksit nanoyapılar

Nanoteknoloji, sağlık alanında son yıllarda giderek artan bir etki göstermektedir. Bu teknolojinin en dikkat çekici unsurlarından biri olan metal ve metal oksit NP'ler, özgün fizikokimyasal özellikleri sayesinde tanı, tedavi ve biyosensör uygulamaları başta olmak üzere birçok tıbbi alanda değerlendirilmektedir. Küçük boyutları (1–100 nm), geniş yüzey alanları, yüzey modifikasyonuna uygunlukları ve biyolojik sistemlerle etkileşim potansiyelleri, onları sağlık teknolojilerinde öne çıkaran başlıca özelliklerdir (Dubadi ve ark., 2023; Ahmed ve ark., 2025; Peng ve ark., 2025).

Altın (Au), gümüş (Ag), demir oksit (Fe_3O_4), çinko oksit (ZnO) ve titanyum dioksit (TiO_2) gibi farklı elementlerin nano boyuttaki formları; tanı, ilaç taşıma, görüntüleme ve doku mühendisliği gibi çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. Bu NP'ler yüzey modifikasyonu ile fonksiyonelleştirilerek hedeflenmiş ilaç salımı, antimikrobiyal kaplama, kontrast artırıcı görüntüleme ve fototermal/ fotodinamik tedavi gibi biyomedikal uygulamalarda değerlendirilmektedir. Özellikle Au ve Fe_3O_4 NP'leri görüntüleme ve fototermal tedaviye olanak sağlarken; Ag ve ZnO NP'leri güçlü antimikrobiyal etkileriyle öne çıkmaktadır. Bunun yanında TiO_2 NP'leri osteojenik özellikleri sayesinde doku mühendisliği uygulamalarında önem taşımaktadır (Xu ve ark., 2025; Ahmaruzzaman ve ark., 2025; Aftenieva ve ark., 2024; Das ve ark., 2025; Lawal ve ark., 2025; Qu ve ark., 2025; Shafiee ve ark., 2025; Elmitwalli ve ark., 2025; Chatterjee ve ark., 2025; Bobrova ve ark., 2024; Elmarsafy, 2025).

Günümüzde nörodejeneratif hastalıkların, beyin tümörlerinin ve merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarının etkin tedavisi, büyük oranda kan-beyin bariyerinin seçici geçirgenliği nedeniyle sınırlandırılmaktadır. KBB, beyin kapillerlerini çevreleyen sıkı bağlantılar, astrosit ayakları ve perisitlerden oluşan, yüksek düzeyde seçici bir fizyolojik engeldir. Bu yapı, toksik maddelerin yanı sıra birçok terapötik ajan için de geçişi kısıtlamaktadır. Bu nedenle, ilaçların beyin parenkimine ulaştırılmasında yeni taşıma sistemlerine olan ihtiyaç artmaktadır. Bu bağlamda, metal ve metal oksit NP'ler, yüksek yüzey alanı/hacim oranı, modifiye edilebilir yüzey kimyası ve uygun biyobozunurluk özellikleriyle, BBB'yi aşmak ve MSS hedefli ilaç taşıma sistemleri geliştirmek için büyük potansiyele sahiptir. Özellikle Au, Ag, Fe_3O_4 , ZnO ve TiO_2 gibi nanopartiküller, yüzeyleri PEG, peptitler veya antikorlarla fonksiyonelleştirilerek, hedefe yönelik taşıyıcı sistemler olarak tasarlanabilmektedir. Bu şekilde nanopartiküller, endositoz, transsitoz veya adsorptif yollar aracılığıyla KBB'yi geçebilir ve terapötik ajanları doğrudan hedef bölgelere iletebilir (Wang ve ark., 2024; Nagori ve ark., 2024).

Metal ve metal oksit NP'ler, kan-beyin bariyerini aşma potansiyeli taşıyan ve nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek yenilikçi taşıyıcı sistemlerdir. Özellikle yeşil sentezle elde edilen nanopartiküller, biyoyumlulukları, çevresel sürdürülebilirlikleri ve düşük toksisiteyi sayesinde geleceğin nörobilim temelli nanoterapötiklerinde önemli bir yer edinmektedir. Ancak, uzun dönemli biyolojik etkiler, hedef dışı dağılım ve doz optimizasyonu gibi konular hâlâ detaylı araştırma gerektirmekte olup, bu alandaki çalışmalar hem prelinik hem klinik düzeyde sürdürülmelidir.

3.1.1. Gümüş nanopartiküller (AgNP)

AgNP'ler katalitik aktivite, yüksek yüzey alanı, stabilite, antimikrobiyal ve antikanser gibi birçok özelliğe sahiptir (Vanlalveni ve ark., 2021; Alex ve ark., 2024; Aliero ve ark., 2025). Yeşil sentez yöntemleri ile sentezlenen AgNP'ler kan beyin bariyerini hedefleyerek ilaç taşınımı gerçekleştirilmiştir. KBB hedeflenen AgNP'lerin yeşil sentez ile üretimi biyoyumumluluğunu artırmıştır (Naveed ve ark., 2024).

Lemus-De la Cruz ve ark. (2023), diyabete bağlı oksidatif stresin beyindeki etkilerini azaltmak amacıyla, *Eryngium carlinae* bitkisinin sulu özütü ve bu özütün AgNP'ler yeşil sentez yoluyla kombine edilmesiyle elde edilen tedavi yöntemleri incelenmiştir. Diyabetik sıçanlar üzerinde yapılan deneylerde hem bitki özütü hem de özüt-nanopartikül kombinasyonu uygulanmıştır. Sonuçlar, bu tedavilerin reaktif oksijen türlerini ve lipid peroksidasyonunu azalttığını, ayrıca beyindeki antioksidan enzim aktivitelerini (SOD2, GPx) ve mitokondriyal fonksiyonları iyileştirdiğini ortaya koymuştur. Özellikle NP kombinasyonu, kan şekeri ve trigliserit seviyelerini düşürme konusunda daha etkili bulunmuştur. Bu bulgular, her iki tedavinin de diyabete bağlı beyin hasarını azaltma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (Lemus-De la Cruz ve ark., 2023).

Naveed ve ark. (2024), beyin tümörlerinin (özellikle Glioblastoma Multiforme ve Düşük Dereceli Gliomalar) tedavisinde kullanılabilecek, *Podocarpus macrophyllus* yaprak özütü ile yeşil sentezle üretilen AgNP'lerin biyolojik etkilerini araştırmıştır. Sentezlenen AgNP'ler yaklaşık 13 nm boyutunda olup, çeşitli analizlerle karakterize edilmiştir. Bu NP'ler yüksek düzeyde antioksidan (%90), anti-inflamatuar (%99,15), anti-diyabetik (%90,56), antimikrobiyal ve anti-hemolitik (%89,9) aktiviteler göstermiştir. Ayrıca, hesaplamalı analizler, bu nanopartiküllerin beyin tümörlerinde etkili olabilecek NOTCH2 geniyle etkileşime girebileceğini ortaya koymuştur. Çalışma, AgNP'lerin yeşil sentezle üretiminin çevre dostu ve etkili bir tedavi alternatifi sunduğunu vurgulamaktadır (Naveed ve ark., 2024).

Liang ve ark. (2024), serebral iskemi-reperfüzyon hasarına karşı yeşil sentezli AgNP'ler potansiyel nöroprotektif etkilerini değerlendirmektedir. *Melissa officinalis* yaprak özütü kullanılarak yeşil sentez yöntemiyle elde edilen AgNP'ler, UV-Vis, FE-SEM ve EDX analizleriyle karakterize edilmiş; ortalama partikül boyutu yaklaşık 29.15 nm olarak belirlenmiştir. Deneysel modelde, sıçanlarda orta serebral arterin geçici olarak tıkanmasıyla inme indüklenmiş ve ardından reperfüzyon uygulanmıştır. Hayvanlara inme öncesi farklı dozlarda AgNP'ler intravenöz olarak verilmiştir. Tedavi sonrası, beyin dokusunda IgG ekstrasvazasyonu, serum MDA düzeyi, laktat dehidrogenaz aktivitesi, enfarktüs hacmi ve öğrenme-hafıza fonksiyonları gibi nörolojik hasar belirteçleri analiz edilmiştir. Sonuçlar, AgNP ön tedavisinin oksidatif stres ve hücre hasarını azalttığını, nörolojik fonksiyonları koruduğunu ve inmenin neden olduğu bilişsel bozuklukları hafiflettiğini göstermiştir. Bu bulgular, yeşil sentezli AgNP'lerin serebrovasküler hastalıklarda potansiyel bir terapötik ajan olabileceğini ortaya koymaktadır (Liang ve ark., 2024).

3.1.2 Altın nanopartiküller (AuNP)

AuNP'ler kanser karşıtı özelliktedir ve oksidatif strese sebebiyet verir. Fotonları emer ve gelen fotonları kanserli hücreleri yok etmek için ısıya dönüştürür. Katyonik AuNP'ler (2 nm çapa sahip) belirli bir doz üzerinde toksisite gösterir. AuNP'ler oksitlenmemiş durumda bulunmaktadır. Hela servikal karsinomu ile tedavisi gerçekleştirilen AuNP'lerin ROS'da artış olduğu ve bunun lipid, protein ve diğer bazı moleküllerin oksidasyonuna sebep olduğu anlaşılmıştır. 10 nm boyutundaki AuNP'ler organlara yaygın olarak dağıtılırken, 50-250 nm (büyük) NP'lerin intravenöz şekilde enjekte edildiğine karaciğer, dalak ve kanda dağılımı gözlemlenmiştir (Lim ve ark., 2011). AuNP'lerin beyin tümörü, alzheimer hastalığı ve parkinson hastalığı gibi sinir sistemi hastalıklarında tedavisi için önemli olduğunu göstermişleridir. AuNP'lerin boyut düzenlemeleri ve yüzey modifikasyonlarıyla beyin hastalıklarında ilaç taşıma sistemi olarak kullanılabilir olması ve kan-beyin bariyerini geçiş yeteneğinin oluşmasını sağlamıştır (Zhang ve ark., 2024).

Boruah ve ark. (2021), *Moringa oleifera*'nın metanol yaprak özütü kullanılarak yeşil sentezli AuNP'ler üretilmiştir. Üretilen NP'ler, dinamik ışık saçılması (DLS) ve transmisyon elektron mikroskobu (TEM) gibi tekniklerle karakterize edilmiştir. NP'lerin antioksidan, antimikrobiyal ve sitotoksikite gibi biyolojik aktiviteleri incelenmiş ve sonuçlar, geleneksel sitratla stabilize edilmiş AuNP'lerle karşılaştırılmıştır. Çalışma, *M. oleifera* ile sentezlenen AuNP'lerin daha düşük sitotoksisiteye sahip

olduğunu, hayvan modeli çalışmasında nöronal hücrelerin rejenerasyonuna yardımcı olarak nöronal hücre yenilenmesini desteklediğini ve foto-katalitik olarak etkili olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, bitki özütlerinin AuNP'lerin biyoaktif özelliklerini artırabileceğini ve bu tür nanopartiküllerin biyomedikal ve terapötik uygulamalarda umut verici olduğunu göstermektedir (Boruah ve ark., 2021).

Nagori ve ark. (2024), *Terminalia arjuna* bitkisinin etanolik kabuk ekstresi ile yeşil sentezi yapılan AuNP'leri alzheimer hastalığı modelinde nöroprotektif etkileri detaylıca incelenmiştir. Sentezi gerçekleştirilen AuNP'lerin boyutları ortalama 30 nm'dir, zeta potansiyel değeri ise 43.5 mV ile stabil bir yapıda oldukları görülmüştür. Karakterizasyon çalışmaları sonucu nanopartiküllerin kristal, düzgün morfolojiye sahip ve biyoyumlu olduğu gösterilmiştir. AuNP'lerin alzheimer hastalığına karşı potansiyel tedavi yöntemi olabilmesi, A β (1-42) fibril oluşumunu engellemesi ve önceden oluşmuş fibrillerin parçalanmasıyla olabileceği görülmüştür. *In vitro* ve konfokal mikroskopi analizleri sonucu bu NP'lerin A β oligomerlerinin fibrillere dönüşümünü engellediğini ve önceden oluşmuş fibril yapılarını destabilize ettiği gözlemlenmiştir. AuNP'lerin asetilkolinesteraz ve bütirikolinesteraz enzimleri üzerinde güçlü bir inhibitör etki göstererek asetilkolin seviyesinin korunmasında önem arz etmektedir. Bu çalışmada elde edilen NP'lerin KBB'yi geçebilen ve çok işlevli nöroprotektif etki gösteren potansiyel tedavi yöntemlerinden biri olduğu gösterilmiştir (Nagori ve ark., 2024).

Das ve ark. (2024) *Mikania micrantha* bitkisi kullanılarak AuNP'leri çevre dostu, hızlı ve mikrodalga destekli bir yöntemle sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentez işlemi sonrası elde edilen NP'ler çeşitli tekniklerle detaylı olarak karakterize edilmiştir (UV-Vis, SEM, HR-TEM, SAED, EDX, FTIR, XRD, DLS). NP'lerin antioksidan aktiviteleri, DPPH ve ABTS testleriyle değerlendirilmiş ve bitki özütüne kıyasla daha yüksek radikal temizleme kapasitesi gösterilmiştir. Antikanser etkileri, MCF-7 ve MDA-MB-231 meme kanseri hücre hatları üzerinde MTT testi ile incelenmiş ve sırasıyla 157,1 μ g/mL ve 174,2 μ g/mL IC₅₀ değerleri elde edilmiştir. Ayrıca NP'lerin KBB'yi geçebilme potansiyeli, İsviçre albino fareleri kullanılarak davranışsal testlerle (aktivitometre ve kuyruk daldırma testi) değerlendirilmiş ancak anlamlı bir nörolojik etki gözlenmemiştir. Sonuç olarak, bu çalışma *M. micrantha* temelli altın NP'lerinin etkili antioksidan ve antikanser özellikler taşıdığını göstermiştir (Das ve ark., 2024).

Nkentsha & Rambharose (2025), morin hidrat, polidatin ve berberin klorür kullanılarak yeşil sentez yöntemiyle AuNP'ler elde edilmiştir. Sentezlenen AuNP'lerin ortalama boyutlarının 150 nm'den küçük olduğu, küresel ve kübik morfolojiye sahip oldukları ve ± 30 mV üzerinde zeta potansiyel değeri ile yüksek koloidal stabilite sergiledikleri belirlenmiştir. Karakterizasyon çalışmaları (UV-Vis, DLS, SEM, FTIR, zeta potansiyeli) nanopartiküllerin kristal yapıda ve biyoyumlu olduğunu göstermiştir. Antioksidan aktiviteleri DPPH, WST-1, TBARS, DCFH-DA testleri ve konfokal mikroskopi ile değerlendirilmiş; sentezlenen AuNP'lerin serbest fitokimyasallara ve geleneksel AuNP'lere kıyasla daha üstün ROS temizleme kapasitesine sahip oldukları görülmüştür. Özellikle polidatin-AuNP'ler lipid peroksidasyonunu ve hücrel ROS düzeylerini temel seviyelere düşürmede en etkili olan grup olmuştur. Bu çalışma, yeşil sentezlenen AuNP'lerin kan-beyin bariyerini geçebilen, biyoyumlu ve nöroprotektif özellikleri sayesinde nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde potansiyel bir nanoterapötik platform olabileceğini ortaya koymuştur (Nkentsha & Rambharose, 2025).

3.1.3. Çinko oksit nanopartiküller (ZnONP)

Çinko oksit, vücuttaki farklı metabolik süreçlerde farklı enzimlerle etkileşebilen mikro besin türüdür. Ayrıca çinko protein katlanması ve gen ekspresyonu için de önemlidir. Çinko, perisinaptik veziküllerde bulunur ve nöron uyarılmasıyla glutamat ile beraber salınabilir. Çinko seviyelerindeki azalma, amiloid plak oluşumunun artmasına ayrıca nörofibriler dolaşmaya ve nöronal hasara neden olarak Alzheimer hastalığının şiddetlenmesine sebebiyet verebilir. ZnONP'ler KBB boyunca beyne çinko verebilmektedir (Frederickson ve ark., 2005; Vali ve ark., 2025).

El-Hawwary ve ark. (2021), *Sabal blackburniana* bitkisinin yaprak, meyve ve polen tanelerinden elde edilen metanol ekstraktları kullanılarak çevre dostu bir yöntemle ZnONP'leri yeşil sentez yöntemiyle hazırlamıştır. Sentezlenen NP'ler, çökelti oluşumu ile öncelikle tespit edilmiş ve daha sonra UV-vis spektroskopisi, TEM, XRD, FT-IR spektroskopisi ve ZP analizleri ile detaylı olarak karakterize edilmiştir. TEM analizleri, nanopartiküllerin 2,23 ile 49,56 nm arasında değişen boyutlarda, genellikle düzensiz küçük küresel ve altıgen yapılar şeklinde olduğunu göstermiştir. XRD sonuçları, sentezlenen tüm nanopartiküllerin kristal yapıya sahip wurtzit altıgen yapıda olduğunu doğrulamıştır. UV-vis spektrumlarında ise 354-368 nm arasında maksimum emilim pikleri belirlenmiştir. FT-IR analizleri

nanopartiküllerin yüzeyinde bulunan fonksiyonel grupları ortaya koymuş, zeta potansiyeli ölçümleri ise -30,8 ile -45,9 mV arasında değerler vererek NP'lerin iyi stabiliteye sahip olduğunu göstermiştir. ZnONP ve bitki özütlerinin anti-Alzheimer etkisi *in vitro* olarak asetilkolinesteraz (AChE) inhibitör aktivitesi test edilerek araştırılmıştır. Sonuçlar, özellikle polen tanelerinden elde edilen ZnONP'lerinin IC50 değerleriyle (63.78 ng/mL) etkili bir AChE inhibitörü olduğunu göstermiştir. Bu değer, standart anti-Alzheimer ilacı donepezil'in IC50 değeri (50.7 ng/mL) ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Ayrıca, LC-MS tabanlı metabolit profillemeye çalışmaları, özütlerde flavonoidler, steroidal saponinler, terpenoidler, alkaloidler ve diğer kimyasal sınıflara ait 41 farklı bileşiğin varlığını ortaya koymuştur. Moleküler modelleme sonuçları, özellikle glikozile edilmemiş flavonoid bileşiklerin AChE enzimine yüksek afiniteyle bağlandığını ve böylece gözlemlenen inhibitör aktivite ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (El-Hawwary ve ark., 2022).

Majd ve ark. (2021), ZnONP'leri, özellikle yeşil sentezlenenlerin (GrZnONP), CP kaynaklı hipokampal oksidatif stres, nörotrofin desteğinin azalması ve doku hasarına karşı koruyucu etkileri incelenmiştir. Yetişkin sıçanlarda CP uygulaması sonucunda antioksidan enzim aktivitelerinde azalma, oksidatif stres belirteçlerinde artış ve beyin dokusunda hasar gözlemlenmiştir. Ancak ZnONP'lerinin eş zamanlı uygulanması, özellikle yeşil sentezlenen formun, antioksidan enzim aktivitelerini geri kazandırdığı, oksidatif stres ve nöronal kaybı azalttığı, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve sinir büyüme faktörü (NGF) gen ekspresyonlarını iyileştirdiği bulunmuştur. Bu bulgular ZnONP'lerinin CP'nin nörotoksikite etkilerine karşı koruyucu potansiyele sahip olduğunu göstermektedir ve yeşil sentezlenen ZnONP'lerinin daha etkili olduğu vurgulanmaktadır. Ancak moleküler mekanizmaların ve klinik uygulamaların detaylı incelenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Madj ve ark., 2021).

Mani ve ark. (2024), çevre dostu bir yaklaşımla *Acanthus ilicifolius* bitkisinden elde edilen özüt kullanılarak ZnONP'ler sentezlenmiştir. Sentezlenen bu ZnONP'lerin, AD model organizması olan transgenik *Caenorhabditis elegans* suşları (CL2006 ve CL4176) üzerindeki nöroprotektif etkileri değerlendirilmiştir. Yapılan deneylerde, ZnONP'lerinin antioksidan aktivite gösterdiği, yaşam süresi, hareket kabiliyeti, faringeal pompalama ve kemotaksi davranışlarını olumlu yönde etkilediği tespit edilmiştir. Ayrıca, NP uygulamasıyla ROS birikiminin ve hücre içi üretiminin azaldığı gözlemlenmiştir. Tiyoflavin T boyama yöntemiyle yapılan analizlerde ZnONP'lerinin, *C. elegans* suşlarında amiloid β (A β) birikimini anlamlı derecede azalttığı belirlenmiştir. Bu etki, A β kaynaklı toksisitenin azaltılması ve felç ilerlemesinin geciktirilmesi açısından önemli bulunmuştur. Sonuçlar, yeşil sentezle elde edilen ZnONP'lerinin, yaşa bağlı nörodejeneratif hastalıklarda, özellikle de Alzheimer hastalığında, A β agregasyonunu azaltarak terapötik potansiyele sahip olabileceğini ortaya koymuştur (Mani ve ark., 2024).

3.1.4. Demir oksit nanopartikülleri (FeONP)

FeONP çapı 1-100 nm arasında bulunur. Ana formları manyetit (Fe₂O₃) ve maghemittir (γ -Fe₂O₃). Demir oksit NP'leri, amonyum hidroksit ve sodyum hidroksit ile beraber izobütanolde (yüzey aktif madde görevindedir) çöktürülmesiyle sentezlenmiştir. FeONP'ler bir yüzey kaplaması olamadan sulu ortamlarda kararsız olmakla beraber *in vivo* olarak kümelenme ve çökme gözlemlenir. Kan içerisindeki kararsız FeNP'ler ile yapılan kümeler, makrofajlar sayesinde hapsedilir. FeONP'lerin özellikleri arasında yüksek çözünürlük, kararlılık, dağılım, biyouyumluluk ve uzun dolaşım süresi bulunmaktadır (Fehse ve ark., 2014; Sikiru ve ark., 2022).

Khadrawy ve ark. (2024), curcumin ile kaplanmış ve yeşil sentez yoluyla üretimi gerçekleştirilmiş demir oksit NP'lerinin (Cur-FeNP) parkinson hastalığı (PD) modelinde nöroprotektif etkileri araştırılmıştır. Curcumin hem indirgeme hem de kaplama ajanı olarak kullanımında çevre dostu bir sentez yöntemi kullanılmıştır. PD modeli oluşturulan sıçanlarda, Cur-FeNP'lerin motor bozukluklarını azalttığı, dopamin seviyelerinde artış gösterdiği ve oksidatif stres belirteçlerinde düşüş görülmüştür. Bu nanopartiküllerin α -sinüklein birikimini ve kaspaz-3 aktivasyonunu azaltarak nöronal ölümü önlediği gösterilmiştir. Bu sonuçlar dahilinde Cu-FeNP'lerin PD tedavisinde potansiyel kullanımını belirtmiştir (Khadrawy ve ark., 2024).

Varalli ve ark. (2025), merkezi sinir sistemi kanserlerinin tedavisinde FeONP'lerinin (potansiyel kullanımını ele almıştır. Beyin tümörlerinde cerrahi girişimlerin sınırlılıkları ve kemoterapötik ajanların yetersiz etkinliği göz önüne alındığında, FeONP'lerin biyouyumluluk, manyetik duyarlılık ve farklı kaplama teknikleri ile fonksiyonelleştirilebilirlik gibi avantajları öne çıkmaktadır. Çalışmada FeONP'lerin hem manyetik rezonans görüntüleme (MRI) için kontrast ajan olarak hem de kan-beyin

bariyerini aşarak hedeflenmiş ilaç taşıyıcı sistemler olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır. Ayrıca bu nanopartiküllerin manyetik hipertermi gibi minimal invaziv tedavileri destekleme potansiyeli nedeniyle nöro-onkolojik uygulamalarda hassasiyet ve güvenlik açısından önemli fırsatlar sunduğu belirtilmiştir. İnceleme kapsamında özellikle yüzey mühendisliği ile içsel manyetik hedeflemenin birleştirilmesi önerilmiş; derin yerleşimli beyin tümörlerinin tedavisinde harici manyetik alanların yetersizliklerini aşmak için cerrahi olarak yerleştirilen dahili mıknatısların kullanılabileceği yeni bir strateji geliştirilmiştir (Varalli ve ark., 2025).

4. Tartışma ve Sonuç

Yeşil sentez yöntemleri ile elde edilen metal ve metal oksit NP'ler, özellikle KBB'yi geçerek merkezi sinir sistemi hastalıklarında hedefli tedavi imkânı sunmaları açısından büyük potansiyele sahiptir. AgNP ve AuNP'ler gibi NP'ler bitki özlerinden sentezlenerek biyouyumlu, toksik olmayan ve çevre dostu yapılar hâline getirilebilmekte; antioksidan ve nöroprotektif etkileri sayesinde Alzheimer, beyin tümörleri ve iskemik hasar gibi durumlarda terapötik olarak değerlendirilebilmektedir. Ancak bu nanoyapıların klinik düzeye taşınabilmesi için; biyolojik dağılım, hedef dışı etkiler, uzun dönem güvenlik profili ve standardizasyon gibi birçok faktörün detaylı olarak araştırılması gerekmektedir. Bu bulgular, yeşil sentezli NP'lerin KBB'yi aşabilme yetenekleri ile birleştğinde, klasik ilaç taşıyıcı sistemlere göre önemli bir avantaj sağlamaktadır. Bununla birlikte, mevcut çalışmaların büyük kısmı *in vitro* veya sınırlı sayıda *in vivo* modele dayanmaktadır. NP'lerin biyolojik dağılımı, hedef dışı etkileşimleri, immün yanıtları tetikleyip tetiklemedikleri ve uzun dönem toksisite profilleri hakkında hâlâ önemli bilgi eksiklikleri vardır. Ayrıca, sentez yöntemlerinin standardizasyonu yapılmadığından farklı laboratuvarlarda elde edilen NP'lerin boyut, yüzey yükü ve morfolojik özellikleri arasında farklılıklar görülebilmektedir. Bu durum, klinik uygulamalara geçişte en büyük engellerden biridir.

Gelecek çalışmalarda, yeşil sentezli NP'lerin farmakokinetik ve farmakodinamik profillerinin netleştirilmesi, doz-yanıt ilişkilerinin ayrıntılı olarak incelenmesi ve özellikle uzun dönem güvenlik testlerinin yapılması gerekmektedir. Ayrıca, çok merkezli ve kontrollü klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu sayede yeşil sentezli nanotaşıyıcı sistemler, yalnızca yenilikçi değil aynı zamanda güvenilir ve sürdürülebilir bir tedavi yaklaşımı olarak nörolojik hastalıkların yönetiminde klinik düzeyde kullanılabilir hale gelebilecektir.

Sonuç olarak, yeşil sentezli metal ve metal oksit NP'ler, sürdürülebilir ve çevre dostu özellikleri ile dikkat çeken, MSS hastalıklarının tedavisinde umut vadeden yenilikçi bir strateji sunmaktadır. Ancak bu potansiyelin klinik uygulamalara taşınabilmesi için kapsamlı, standardize edilmiş ve uzun dönemli araştırmalara ihtiyaç vardır.

Yazarların Katkı Oranı Beyanı

Büşra ŞENSOY GÜN: Kavramsallaştırma, Özgün Taslak Yazımı, Metodoloji, Görselleştirme, Gözden Geçirme ve Düzenleme.

Mustafa ÇİFTÇİ: Kavramsallaştırma, Metodoloji, Görselleştirme Özgün Taslak Yazım.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

Araştırma ve Yayın Etiği Beyanı

Bu makalenin yazarları çalışmalarında araştırma ve yayın etiğine uyduklarını beyan ederler.

Etik Kurul Beyanı

Bu makalenin yazarları çalışmada kullanılan materyal ve yöntemlerin etik kurul izni ve/veya yasal-özel bir izin gerektirmediğini beyan ederler.

Yapay Zekâ Kullanımı

Yazarlar, bu makalenin yazımında, görsellerin, grafiklerin, tabloların ya da bunlara karşılık gelen başlıkların oluşturulmasında herhangi bir tür üretken yapay zekâ kullanmadıklarını beyan ederler.

Kaynakça

- Aftenieva, O., Schletz, D., Offenhäuser, T., Riesterer, J., Schmalzriedt, S., & König, T. A. (2024). Expanding the plasmonic color palette: enhancing nanotechnology education through a user-friendly teaching platform. *Journal of Chemical Education*, 101(8), 3311-3317. <https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.4c00329>
- Ahmaruzzaman, M., Roy, S., Singha, A., Rtimi, S., & Aminabhavi, T. M. (2025). Emerging nanotechnologies in adsorption of dyes: a comprehensive review of carbon and metal oxide-based nanomaterials. *Adsorption*, 31(2), 34. <https://doi.org/10.1007/s10450-024-00588-y>
- Ahmed, A. A., Alegret, N., Almeida, B., Alvarez-Puebla, R., Andrews, A. M., Ballerini, L., & Parak, W. J. (2025). Interfacing with the brain: how nanotechnology can contribute. *ACS Nano*, 19(11), 10630-10717. <https://doi.org/10.1021/acsnano.4c10525>
- Ahmed, T. A. E., Suso, H., Maqbool, A., & Hincke, M. T. (2019). Processed eggshell membrane powder: bioinspiration for an innovative wound healing product. *Mater. Sci. Eng.*, 95, 192-203.
- Al-Harbi, N., & Abd-Elrahman, N. K. (2025). Physical methods for preparation of nanomaterials, their characterization and applications: a review. *Journal of Umm Al-Qura University for Applied Sciences*, 11(2), 356-377. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.10.054>
- Alex, A. M., Subburaman, S., Chauhan, S., Ahuja, V., Abdi, G., & Tarighat, M. A. (2024). Green synthesis of silver nanoparticle prepared with ocimum species and assessment of anticancer potential. *Scientific Reports*, 14(1), 11707. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-61946-y>
- Aliero, A. S., Hasmoni, S. H., Haruna, A., Isah, M., Malek, N. A. N. N., & Zawawi, N. A. (2025). Bibliometric exploration of green synthesized silver nanoparticles for antibacterial activity. *Emerging Contaminants*, 11(1), 100411. <https://doi.org/10.1016/j.emcon.2024.100411>
- Altınsoy, C., & Dikmen, D. (2023). Kan beyin bariyeri modülasyonuna yeni bir bakış açısı: beslenme ve çevresel faktörlerin etkisi. *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 8(1), 183-192.
- Anirud, U. A. (2025). Overcoming the blood-brain barrier, strategies and advances in therapeutic delivery: a literature review. *Undergraduate Research in Natural and Clinical Science and Technology Journal*, 9, 1-9. <https://doi.org/10.26685/urncst.774>
- Arain, S., Usman, M., Saeed, F., Feng, S., Rehman, W., Liu, X., & Dai, H. (2025). Microemulsion-based synthesis of highly efficient Ag-doped fibrous SiO₂-TiO₂ photoanodes for photoelectrochemical water splitting. *Catalysts*, 15(1), 66. <https://doi.org/10.3390/catal15010066>
- Aspillaga, L., Jan Bautista, D., Daluz, S. N., Hernandez, K., Renta, J. A., & Lopez, E. C. R. (2023). Nucleation and crystal growth: recent advances and future trends. *Engineering Proceedings*, 56(1), 22. <https://doi.org/10.3390/ASEC2023-15281>
- Ateş, H., & Bahçeci, E. (2015). Nano malzemeler için üretim yöntemleri. *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi Part C: Tasarım ve Teknoloji*, 3(2), 483-499.
- Barakat, M. A., Anjum, M., Kumar, R., Alafif, Z. O., Oves, M., & Ansari, M. O. (2020). Design of ternary Ni(OH)₂/graphene oxide/TiO₂ nanocomposite for enhanced photocatalytic degradation of organic, microbial contaminants, and aerobic digestion of dairy wastewater. *Journal of Cleaner Production*, 258, 120588. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.120588>
- Bobrova, N. O., Vazhnychaya, E. M., Ananieva, M. M., Faustova, M. O., Lugova, L. O., Dobrovolska, O. V., & Dobrovolskyi, O. V. (2024). Antimicrobial properties of metal/metal oxide nanoparticles and their possibilities in dental implantology. *Bulletin of Problems Biology and Medicine*, (2), 17-23. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2024-2-173-17-23>

- Boruah, J. S., Devi, C., Hazarika, U., Reddy, P. V. B., Chowdhury, D., Barthakur, M., & Kalita, P. (2021). Green synthesis of gold nanoparticles using an antiepileptic plant extract: *in vitro* biological and photo-catalytic activities. *RSC Advances*, 11(45), 28029-28041. <https://doi.org/10.1039/D1RA02669K>
- Chatterjee, S., Das, A., Datta, P., Thomas, S., & Ghosal, K. (2025). Medium molecular weight chitosan and magnetite based bead as a nanocomposite for delivery of anticancer drug: Development, evaluation and biocompatibility study. *International Journal of Biological Macromolecules*, 293, 139246. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.139246>
- Chaudhari, A., Vadodariya, P., Vyas, A., Patel, D., & Teli, D. (2024). Composition of nanoparticles. nanocarrier vaccines, *Biopharmaceutics-Based Fast Track Development*, 25-62. <https://doi.org/10.1002/9781394175482.ch2>
- Chavda, V. P., & Apostolopoulos, V. (Eds.). (2024). Nanocarrier vaccines: biopharmaceutics-based fast track development. *John Wiley & Sons*.
- Correia, A. C., Monteiro, A. R., Silva, R., Moreira, J. N., Lobo, J. S., & Silva, A. C. (2022). Lipid nanoparticles strategies to modify pharmacokinetics of central nervous system targeting drugs: crossing or circumventing the blood–brain barrier (BBB) to manage neurological disorders. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 189, 114485. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2022.114485>
- Das, S., Dwivedi, A., Tiwari, V., Yadav, V., Satpathy, S., Mohapatra, D., & Patra, A. (2024). Microwave-based rapid green synthesis of gold nanoparticles utilizing a notorious weed (*Mikania micrantha*) extract and evaluation of their biomedical properties. *Waste and Biomass Valorization*, 1-18. <https://doi.org/10.1007/s12649-024-02787-8>
- Das, U., Das, A., Das, R., & Das, A. K. (2025). Nanotechnology of colour: quantum dots (QDs), photonic crystals (PCs) and plasmonic nanoparticles. *Reviews in Inorganic Chemistry*. <https://doi.org/10.1515/revic-2024-0043>
- Dubadi, R., Huang, S. D., & Jaroniec, M. (2023). Mechanochemical synthesis of nanoparticles for potential antimicrobial applications. *Materials*, 16(4), 1460. <https://doi.org/10.3390/ma16041460>
- El-Hawwary, S. S., Abd Almaksoud, H. M., Saber, F. R., Elimam, H., Sayed, A. M., El Raey, M. A., & Abdelmohsen, U. R. (2021). Green-synthesized zinc oxide nanoparticles, anti-Alzheimer potential and the metabolic profiling of *Sabal blackburniana* grown in Egypt supported by molecular modelling. *RSC Advances*, 11(29), 18009-18025. <https://doi.org/10.1039/D1RA01725J>
- Elliott, J. A., Shibuta, Y., Amara, H., Bichara, C., & Neyts, E. C. (2013). Atomistic modelling of CVD synthesis of carbon nanotubes and graphene. *Nanoscale*, 5(15), 6662. <https://doi.org/10.1039/c3nr01925j>
- Elmarsafy, S. M. (2025). A comprehensive narrative review of nanomaterial applications in restorative dentistry: reinforcement and therapeutic applications (part II). *Cureus*, 17(3).
- Elmitwalli, O. S. M. M. S., Kassim, D. A. K., Algahiny, A. T., & Henari, F. Z. (2025). Green synthesis of metal nanoparticles using cinnamomum-based extracts and their applications. *Nanotechnology, Science and Applications*, 93-114. <https://doi.org/10.2147/NSA.S489274>
- Fariq, A., Khan, T., & Yasmin, A. (2017). Microbial synthesis of nanoparticles and their potential applications in biomedicine. *Journal of Applied Biomedicine*, 15(4), 241–248. <https://doi.org/10.1016/j.jab.2017.03.004>
- Fehse, S., Nowag, S., Quadir, M., Kim, K. S., Haag, R., & Multhaup, G. (2014). Copper transport mediated by nanocarrier systems in a blood–brain barrier *in vitro* model. *Biomacromolecules*, 15(5), 1910-1919. <https://doi.org/10.1021/bm500400k>
- Frederickson, C. J., Koh, J. Y., & Bush, A. I. (2005). The neurobiology of zinc in health and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(6), 449-462. <https://doi.org/10.1038/nrn1671>
- Gvozdeva, Y. (2025). Nanotechnology-based delivery systems for enhanced targeting of tyrosine kinase inhibitors: exploring inorganic and organic nanoparticles as targeted carriers. *Kinases and Phosphatases*, 3(2), 9. <https://doi.org/10.3390/kinasesphosphatases3020009>
- Halıcı, A., Seyrek, A., Aykan, K., Ünal, F., & Yüzbaşıoğlu, D. (2021). Nanopartiküllerin genotoksik etkileri. *Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi*, 2(2), 19-38.

- Harish, V., Ansari, M. M., Tewari, D., Gaur, M., Yadav, A. B., García-Betancourt, M. L., & Barhoum, A. (2022). Nanoparticle and nanostructure synthesis and controlled growth methods. *Nanomaterials*, 12(18), 3226. <https://doi.org/10.3390/nano12183226>
- Khadrawy, Y. A., Hosny, E. N., & Mohamed, H. S. E. (2024). Assessment of the neuroprotective effect of green synthesized iron oxide nanoparticles capped with curcumin against a rat model of Parkinson's disease. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 27(1), 81. doi: 10.22038/IJBMS.2023.73124.15892
- Lawal, H., Saeed, S. I., Gaddafi, M. S., & Kamaruzzaman, N. F. (2025). Green nanotechnology: naturally sourced nanoparticles as antibiofilm and antivirulence agents against infectious diseases. *International Journal of Microbiology*, 2025(1), 8746754. <https://doi.org/10.1155/ijm/8746754>
- Lemus-De la Cruz, J., Trejo-Hurtado, M., Landa-Moreno, C., Peña-Montes, D., Landeros-Páramo, J. L., Cortés-Rojó, C., & Saavedra-Molina, A. (2023). Antioxidant effects of silver nanoparticles obtained by green synthesis from the aqueous extract of *Eryngium carlinae* on the brain mitochondria of streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*, 55(2), 123-135. <https://doi.org/10.1007/s10863-023-09963-w>
- Liang, X., Wang, Z., Wang, D., Du, J., Qin, J., & Shen, R. (2024). Green synthesis, chemical characterization, and protective potentials of silver nanoparticles on the development of cerebrovascular diseases in rat cerebral ischemia reperfusion injury. *Inorganic Chemistry Communications*, 162, 112264. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2024.112264>
- Lim, Z. Z. J., Li, J. E. J., Ng, C. T., Yung, L. Y. L., & Bay, B. H. (2011). Gold nanoparticles in cancer therapy. *Acta Pharmacologica Sinica*, 32(8), 983-990. <https://doi.org/10.1038/aps.2011.82>
- Maghimaa, M., Sagadevan, S., Suryadevara, P. R., Sudhan, H. H., Burle, G. S. R., Ruokolainen, J., & Kesari, K. K. (2025). Cytotoxicity and targeted drug delivery of green synthesized metallic nanoparticles against oral cancer: A Review. *Inorganic Chemistry Communications*, 173, 113806. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2024.113806>
- Maissa, W., & Awwad, A. M. (2021). A novel route for the synthesis of copper oxide nanoparticles using Bougainvillea plant flowers extract and antifungal activity evaluation. *Chemistry International*, 7(1), 71–78. <https://doi.org/10.5281/zenodo.4042902>
- Majd, N. E., Tabandeh, M. R., Hosseinifar, S., & Zarneh, S. R. (2021). Chemical and green ZnO nanoparticles ameliorated adverse effects of cisplatin on histological structure, antioxidant defense system and neurotrophins expression in rat hippocampus. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 116, 101990. 21. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2021.101990>
- Mani, R., Ezhumalai, D., Muthusamy, G., & Namasivayam, E. (2024). Neuroprotective effect of biogenically synthesized ZnO nanoparticles against oxidative stress and β -amyloid toxicity in transgenic *Caenorhabditis elegans*. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 71(1), 132-146. <https://doi.org/10.1002/bab.2527>
- Manzari-Tavakoli, A., Babajani, A., Tavakoli, M. M., Safaeinejad, F., & Jafari, A. (2024). Integrating natural compounds and nanoparticle-based drug delivery systems: A novel strategy for enhanced efficacy and selectivity in cancer therapy. *Cancer Medicine*, 13(5), e7010. <https://doi.org/10.1002/cam4.7010>
- Matsumoto, R., Adachi, S., Sadki, E. H. S., Yamamoto, S., Tanaka, H., Takeya, H., & Takano, Y. (2020). Maskless patterning of gallium-irradiated superconducting silicon using focused ion beam. *ACS Applied Electronic Materials*, 2(3), 677-682. <https://doi.org/10.1021/acsaelm.9b00781>
- Muthu, K., & Priya, S. (2017). Green synthesis, characterization and catalytic activity of silver nanoparticles using *Cassia auriculata* flower extract separated fraction. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 179, 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2017.02.024>
- Nagori, K., Nakhate, K. T., Yadav, K., Thakur, A., Ajazuddin, M., & Pradhan, M. (2024). Innovative strategies for overcoming blood-brain barrier challenges in Alzheimer's disease: a focus on green-synthesized metallic nanoparticles. *Inorganic Chemistry Communications*, 113604. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2024.113604>
- Naser, H., Alghoul, M. A., Hossain, M. K., Asim, N., Abdullah, M. F., Ali, M. S., Amin, N. (2019). The role of laser ablation technique parameters in synthesis of nanoparticles from different target types. *Journal of Nanoparticle Research*, 21(11). <https://doi.org/10.1007/s11051-019-4690-3>

- Naveed, M., Mahmood, S., Aziz, T., Azeem, A., Rajpoot, Z., Rehman, S. U., & Alshareef, S. A. (2024). Green-synthesis of silver nanoparticles AgNPs from *Podocarpus macrophyllus* for targeting GBM and LGG brain cancers via NOTCH2 gene interactions. *Scientific Reports*, 14(1), 25489. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-75820-4>
- Nkentsha, Z., & Rambharose, S. (2025). Green-synthesized gold nanoparticles exhibit neuroprotective activity against oxidative stress-induced damage in SH-SY5Y cells. *Journal of Nanoparticle Research*, 27(7), 197. <https://doi.org/10.1007/s11051-025-06387-y>
- Park, T. J., Lee, K. G., & Lee, S. Y. (2015). Advances in microbial biosynthesis of metal nanoparticles. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100(2), 521–534. <https://doi.org/10.1007/s00253-015-6904-7>
- Peluffo, H., Unzueta, U., Negro-Demontel, M. L., Xu, Z., Vázquez, E., Ferrer-Mirallès, N., & Villaverde, A. (2015). BBB-targeting, protein-based nanomedicines for drug and nucleic acid delivery to the CNS. *Biotechnology Advances*, 33(2), 277-287. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2015.02.004>
- Peng, B., Mohammed, F. S., Tang, X., Liu, J., Sheth, K. N., & Zhou, J. (2025). Nanotechnology approaches to drug delivery for the treatment of ischemic stroke. *Bioactive Materials*, 43, 145-161. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2024.09.016>
- Polat, H. K., Aytekin, E., Karakuyu, N. F., Kurt, N., & Yazıksız, Y. (2024). Oküler ilaç taşıyıcı sistem olarak lipit bazlı nanopartiküller. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, 48(2), 28-28. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1420064>
- Puri, A., Mohite, P., Maitra, S., Subramanian, V., Kumarasamy, V., Uti, D. E., & Atangwho, I. J. (2024). From nature to nanotechnology: The interplay of traditional medicine, green chemistry, and biogenic metallic phytonanoparticles in modern healthcare innovation and sustainability. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 170, 116083. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.116083>
- Qu, B., Xiao, Z., & Luo, Y. (2025). sustainable nanotechnology for food preservation: synthesis, mechanisms, and applications of Zinc Oxide nanoparticles. *Journal of Agriculture and Food Research*, 101743. <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2025.101743>
- Rasool, A., Sri, S., Zulfajri, M., & Krismastuti, F. S. H. (2024). Nature inspired nanomaterials, advancements in green synthesis for biological sustainability. *Inorganic Chemistry Communications*, 112954. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2024.112954>
- Ross, A. M., Cahalane, R. M., Walsh, D. R., Grabrucker, A. M., Marcar, L., & Mulvihill, J. J. (2023). Identification of nanoparticle properties for optimal drug delivery across a physiological cell barrier. *Pharmaceutics*, 15(1), 200. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010200>
- Serin, H. (2023). *Encapsulation of extract prepared from plant wastes with chitosan nanoparticles and in vitro investigation* (PhD), Sakarya University, Institute of Science, Sakarya, Turkey.
- Sethi, B., Kumar, V., Mahato, K., Coulter, D. W., & Mahato, R. I. (2022). Recent advances in drug delivery and targeting to the brain. *Journal of Controlled Release*, 350, 668-687. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.08.051>
- Shafiee, M., Fard, E. S., Taghvimi, S., Movahedpour, A., Mousavi, P., Rezaei, S. M., & Azadbakht, O. (2025). Nanoparticle-based sensitizers in prostate cancer treatment: Enhancing radiotherapy efficacy through innovative nanotechnology: narrative review. *Applied Radiation and Isotopes*, 111671. <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2025.111671>
- Sikiru, S., Abiodun, O. A., Sanusi, Y. K., Sikiru, Y. A., Soleimani, H., Yekeen, N., & Haslija, A. A. (2022). A comprehensive review on nanotechnology application in wastewater treatment a case study of metal-based using green synthesis. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 10(4), 108065. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2022.108065>
- Song, Q., Li, J., Li, T., & Li, H. W. (2024). Nanomaterials that aid in the diagnosis and treatment of alzheimer's disease, resolving blood-brain barrier crossing ability. *Advanced Science*, 11(38), 2403473. <https://doi.org/10.1002/advs.202403473>
- Şensoy Gün, B., Aytimur, A., Karagöl, Ç., & Gurbanov, R. (2025). Plant-derived Edible Nanocomposite Films with Antimicrobial Silver Nanoparticles: Harnessing Quince Seed Extract for Green Food Preservation. *Food and Bioprocess Technology*, 1-15. <https://doi.org/10.1007/s11947-025-03990-8>
- Swilam, N., & Nematallah, K. A. (2020). Polyphenols profile of pomegranate leaves and their role in green synthesis of silver nanoparticles. *Scientific Reports*, 10(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71847-5>

- Thatyana, M., Dube, N. P., Kemboi, D., Manicum, A. L. E., Mokgalaka-Fleischmann, N. S., & Tembu, J. V. (2023). Advances in phytonanotechnology: a plant-mediated green synthesis of metal nanoparticles using phyllanthus plant extracts and their antimicrobial and anticancer applications. *Nanomaterials*, 13(19), 2616. <https://doi.org/10.3390/nano13192616>
- Topal, G. R. (2021). *Alzheimer tedavisine yönelik ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi karakterizasyonu ve etkinliğinin incelenmesi* (PhD), Ankara University, Health Sciences Institute, Ankara, Turkey.
- Vali, R., Shirvanian, K., Farkhondeh, T., Aschner, M., Samini, F., & Samarghandian, S. (2025). A review study on the effect of zinc on oxidative stress-related neurological disorders. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 127618. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2025.127618>
- Vanlalveni, C., Lallianrawna, S., Biswas, A., Selvaraj, M., Changmai, B., & Rokhum, S. L. (2021). Green synthesis of silver nanoparticles using plant extracts and their antimicrobial activities: a review of recent literature. *RSC Advances*, 11(5), 2804-2837. <https://doi.org/10.1039/D0RA09941D>
- Varalli, L., Berlet, R., Abenojar, E. C., McDaid, J., Gascoigne, D. A., Bailes, J., & Aksenov, D. P. (2025). Applications and Efficacy of Iron Oxide Nanoparticles in the Treatment of Brain Tumors. *Pharmaceutics*, 17(4), 499. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17040499>
- Vinukonda, A., Bolledla, N., Jadi, R. K., Chinthala, R., & Devadasu, V. R. (2025). Synthesis of nanoparticles using advanced techniques. *Next Nanotechnology*, 8, 100169. <https://doi.org/10.1016/j.nxnano.2025.100169>
- Wang, G., Li, Z., Wang, G., Sun, Q., Lin, P., Wang, Q., & Zhong, Z. (2024). Advances in engineered nanoparticles for the treatment of ischemic stroke by enhancing angiogenesis. *International Journal of Nanomedicine*, 19, 4377-4409. <https://doi.org/10.2147/IJN.S463333>
- Xu, Z., Zhang, R., Zhang, T., Niu, Z., Zhang, M., & Shi, F. (2025). Study on the preparation of sterile noble metal nanoparticles and hydrotalcite layered nanoparticles by innovative high pressure sterilization method. *Scientific Reports*, 15(1), 1-14. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-99577-6>
- Yan, Q., Yang, Z., & Chen, Z. (2025). Recent advances in microbial nanomaterials/nanoparticles synthesis and rare earth elements recovery from rare earth mine wastewater: A review. *Chemical Engineering Journal*, 161647. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2025.161647>
- Yang, H., Zhu, M. & Li, Y. (2020). Sol-gel research in China: a brief history and recent research trends in synthesis of sol-gel derived materials and their applications. *J Sol-Gel Sci Technol* 106, 406-42. <https://doi.org/10.1007/s10971-022-05750-y>
- Yavuz, İ., & Yılmaz, E. Ş. (2021). Biyolojik sistemli nanopartiküller. *Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi*, 2(1), 93-108.
- Ying, S., Guan, Z., Ofoegbu, P. C., Clubb, P., Rico, C., He, F., & Hong, J. (2022). Green synthesis of nanoparticles: Current developments and limitations. *Environmental technology & innovation*, 26, 102336. <https://doi.org/10.1016/j.eti.2022.102336>
- Zhang, J., Yang, T., Huang, W., Yu, Y., & Sun, T. (2022). Applications of gold nanoparticles in brain diseases across the blood-brain barrier. *Current Medicinal Chemistry*, 29(39), 6063-6083. <https://doi.org/10.2174/0929867329666220527121943>
- Zhunushova, A. (2020). Kan beyin bariyeri ve ilaç geçiş modulasyonu. *Manas Journal of Agriculture Veterinary and Life Sciences*, 10(2), 115-121.