



T.C.

MARDİN ARTUKLU ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

***ALCEA STRIATA* SSP. *STRIATA* (HATMI) SULU ÖZÜTÜNDEN
SELENYUM NANOPARTİKÜLLERİN BİYOSENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU, ANTİMİKROBİYAL VE
SİTOTOKSİK AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Rozerin TARHAN

MARDİN-2024

T.C.
MARDİN ARTUKLU ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

***ALCEA STRIATA* SSP. *STRIATA* (HATMİ) SULU ÖZÜTÜNDEN
SELENYUM NANOPARTİKÜLLERİN BİYOSENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU, ANTİMİKROBİYAL VE
SİTOTOKSİK AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Rozerin TARHAN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Cumali KESKİN

MARDİN-2024

T.C.
MARDİN ARTUKLU ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TEZ ONAYI

Lisansüstü Eğitim Enstitümüzün Biyoloji Anabilim Dalı 21202006 numaralı öğrencisi Rozerin TARHAN'nın hazırladığı “Alcea striata ssp. striata (Hatmi) sulu özütünden selenyum nanopartiküllerin biyosentezi, karakterizasyonu, antimikrobiyal ve sitotoksik aktivitelerinin belirlenmesi” başlıklı Yüksek Lisans tezi ile ilgili TEZ SAVUNMA SINAVI, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği uyarınca .../.../2024'te yapılmış, tezin onayına OY BİRLİĞİYLE karar verilmiştir.

Başkan

Üye

Üye

ONAY

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun tarih ve Sayılı kararı ile onaylanmıştır.

.../.../2024

Enstitü Müdürü

(Ünvanı, Ad Soyadı)

ETİK BEYANI

Mardin Artuklu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez çalışmasının hazırlık, bilgi, belge, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarda bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun davrandığımı,
- Tez içindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tez çalışmasının özgün olduğunu,
- Tez çalışmada kullanılan tüm eserlere eksiksiz atıf yaptığımı ve kullanılan tüm eserlere kaynaklar/kaynakçada yer verdiğimi,

Tez çalışmasının Mardin Artuklu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı” ile tarandığı hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan eder, aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabullendiğimi bildiririm.

İmza

Rozerin TARHAN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

***ALCEA STRIATA* SSP. *STRIATA* (HATMI) SULU ÖZÜTÜNDEN SELENYUM NANOPARTİKÜLLERİN BİYSENTEZİ, KARAKTERİZASYONU, ANTİMİKROBİYAL VE SİTOTOKSİK AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ**

Rozerin Tarhan

Mardin Artuklu Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı

Küçük boyutları, güçlü biyolojik aktiviteleri, biyoyararlanımları, düşük toksisiteleri ve yaygın uygulamaları nedeniyle nanopartiküller büyük ilgi alanı hâline gelmiştir. Sentez aşamasında tehlikeli kimyasalların kullanılması, maliyetin yüksek olması ve oluşturulan parçacıkların kararsızlığı nedeniyle son yıllarda fiziksel ve kimyasal yaklaşımlara alternatif olarak "yeşil sentez" olarak bilinen bir teknik ortaya çıkmıştır. Yeşil sentezde mantar, maya, bitki ekstraktları ve bakteri kültürü filtratı gibi biyolojik kaynaklardan sıklıkla yararlanılmaktadır. Bu biyolojik kaynaklar, altın, gümüş, çinko, selenyum ve daha fazlası dahil olmak üzere çok çeşitli metallerin oluşturulmasında kullanılmış olup, bunların hepsi hızla üretilmektedir. İnsan vücudu eser element olarak selenyuma ihtiyaç duyar. Biyolojik kaynaklardan türetilen selenyum nanopartiküllerinin (SeNP'ler) fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerinin inorganik ve organik selenyumdan farklı olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada biyolojik kaynak kullanarak yeşil sentez yöntemiyle *Alcea striata* ssp. *striata* (hatmi) bitkisinin sulu özütünden selenyum nanopartikülleri (SeNP) sentezlendi. Sentezlenen SeNP'ler Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi (FT-IR), UV-Görünür Işık Spektrofotometresi (UV-vis), X-Işını Kırınımı (XRD), Taramalı Elektron Mikroskobu, Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM), Enerji Dağılımlı X-Işını (EDAX), Atomik Güç Mikroskobu (AFM), Zeta Potansiyel ve Zeta Dağılım Analizi gibi spektroskopik yöntemler kullanılarak SeNP'lerinin oluşumu doğrulandı. Sentezlenen selenyum nanopartiküllerin mikroorganizmalar üzerindeki antimikrobiyal etkileri ve sağlıklı ve kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etkileri MTT metodu kullanılarak incelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: *Alcea striata* ssp. *striata*, antimikrobiyal aktivite, selenyum nanopartikül, sitotoksik aktivite, yeşil sentez

ABSTRACT

Master Thesis

BIOSYNTHESIS, CHARACTERIZATION, AND DETERMINATION OF ANTIMICROBIAL AND CYTOTOXIC ACTIVITIES OF SELENIUM NANOPARTICLES FROM *ALCEA STRIATA* SSP. *STRIATA* (MARSHMALLOW) AQUEOUS EXTRACT

Rozerin Tarhan

Mardin Artuklu University

Institute of Graduate Education

Department of Biology

Due to their small size, strong biological activity, bioavailability, low toxicity, and extensive application, nanoparticles have drawn a lot of attention. Due to the usage of hazardous chemicals during the synthesis step, the high cost, and the instability of the created particles, a technique known as "green synthesis" has surfaced as an alternative to physical and chemical approaches in recent years. In green synthesis, biological sources like fungi, yeast, plant extracts, and bacterial culture filtrate are frequently utilized. These biological resources have been used to create a wide variety of metals, including gold, silver, zinc, selenium, and more, all of which are being produced quickly. The human body needs selenium as a trace element. The physical, chemical, and biological characteristics of selenium nanoparticles (SeNPs) derived from biological sources have been found to be distinct from those of inorganic and organic selenium. In this study, selenium nanoparticles (SeNPs) were synthesized using the biological method *Alcea striata* ssp. *striata* (*marshmallow*). The synthesized selenium nanoparticles (SeNPs) were illuminated using spectroscopic methods such as Fourier transform infrared spectroscopy (FT-IR), Ultraviolet/visible light spectrophotometer (UV-vis), X-ray diffraction (XRD), Scanning Electron Microscopy (SEM), Transmission Electron Microscopy (TEM), Energy-Dispersive X-ray (EDAX), Atomic Force Microscopy (AFM), Zeta Potential (ZP) and Zeta distribution analysis. The antimicrobial activities of synthesized selenium nanoparticles on microorganisms and the cytotoxic effects on healthy and cancer cells using the MTT method were investigated.

Keywords: *Alcea striata* ssp. *striata*, antimicrobial activity, cytotoxic activity, green-synthesis, selenium nanoparticles

TEŞEKKÜR

Bilgisini ve deneyimini paylaşarak yüksek lisans programım ve tezim boyunca akademik olarak büyümeme yardımcı olan, bilim ve motivasyon konusunda beni sürekli destekleyen değerli danışman hocam Prof. Dr. Cumali KESKİN, akademik süreçte bana yol gösteren manevi desteğini eksik etmeyen değerli hocam Prof. Dr. Ömer YAVUZ, biyosentez sürecinde bana yardım eden değerli hocam Doç. Dr. Mehmet Fırat Baran, antimikrobiyal ve sitotoksik aktivite deneylerinde bana destek olan hocalarım Prof. Dr. Duygu Neval SAYIN İPEK ve Dr. Öğr. Üyesi Polat İPEK ve bana tüm eğitimim süresince maddi-manevi desteği eksik etmeyen çok kıymetli aileme sonsuz sevgi ve şükranlarımı sunarım. Ayrıca Mardin Artuklu Üniversitesi BAP birimine MAÜ.BAP.24.LEE.008 numaralı projeye verdikleri desteklerden dolayı teşekkür ederiz.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	xiii
GİRİŞ.....	1
BİRİNCİ BÖLÜM.....	4
1. KAYNAK ARAŞTIRMASI	4
1.1. Nanoteknoloji	4
1.2. Nanoteknolojinin Tarihsel Gelişimi.....	5
1.3. Nanopartiküller	7
1.4. Metalik Nanopartiküller	9
1.5. Selenyum Nanopartikülü (SeNP)	10
1.6. SeNP'lerin Fiziksel Özellikleri	11
1.7. Selenyum Nanopartiküllerin Sentezlenme Yöntemleri	11
1.8. Bitkilerin Kullanılmasıyla SeNP'in Yeşil Sentezi	13
1.9. Bakteri Kullanılmasıyla SeNP'lerin Yeşil Sentezi	14
1.10. Mantar Kullanılarak SeNP'in Yeşil Sentezi	15
1.11. Maya Kullanılarak SeNP'lerin Yeşil Sentezi	16
1.12. Selenyum Nanopartiküllerinin Uygulama Alanları	17
1.13. Selenyum Nanopartiküllerin Biyolojik Aktiviteleri	17
1.13.1. Antimikrobiyal aktivite	17
1.13.2. Antikanser Aktivite	20
1.14. <i>Alcea striata</i> ssp. <i>striata</i> (Hatmi).....	23
İKİNCİ BÖLÜM.....	25
2. MATERYAL VE METOT	25
2.1. Bitki Örneklerinin Toplanması	25
2.2. Kullanılan Kimyasal Malzemeler.....	26
2.3. Bitki Özütünün Hazırlanması	26

2.4. Çözücü İçinde Özüt Hazırlama	27
2.5. Çözelti Hazırlanması	27
2.6. SeNP'lerin Sentezi	27
2.7. Karakterizasyon Teknikleri	28
2.8. SeNP'lerin Biyolojik Aktivitelerinin Test Edilmesi	30
2.9. SeNP'lerin Antimikrobiyal Etkinliğinin MİK Yöntemiyle İncelenmesi	31
2.10. SeNP'lerin <i>İn-vitro</i> Sitotoksite Testleri	33
2.11. Uygulamada Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar	33
2.12. Hücre Kültürü Uygulaması.....	34
2.12.1. Hücre kültürlerinin çözülmesi	35
2.12.2. Hücrelerin kültüre alınarak çoğaltılması.....	35
2.12.3. Kültüre alınan hücrelerin sayımı.....	36
2.12.4. Sitotoksite testinde uygulanacak etken dozunun belirlenmesi	36
2.12.5. SeNP'ler ve <i>Alcea striata</i> ssp. <i>striata</i> (hatmi) özütünün sitotoksik etkisinin MTT yöntemi ile incelenmesi.....	36
ÜÇÜNCÜ BÖLÜM.....	38
3. TARTIŞMA ve BULGULAR.....	38
3.1. SeNP'lerin Karakterizasyonu, İn-vitro Antimikrobiyal ve Antikanser Aktivitelerinin Değerlendirilmesi	38
3.2. UV-vis Analizi	38
3.3. XRD Analizi.....	39
3.4. FT-IR Analizi	42
3.5. SeNP'lerin SEM Görüntüleri	42
3.6. SeNP'lerin TEM Görüntüleri	45
3.7. SeNP'lerin AFM Görüntüleri	46
3.8. EDX Profili	47
3.9. Zeta Potansiyel ve Zeta Dağılım	49
3.10. SeNP'lerin Antimikrobiyal Etkileri	51
3.11. SeNP'lerin Sitotoksik Etkileri	52
SONUÇ	55
KAYNAKÇA	58
ÖZGEÇMİŞ	63

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Yeşil sentez yöntemleri aracılığıyla elde edilen MNP'lerin gram negatif (<i>Escherichia coli</i> , (<i>E. coli</i>)) ve pozitif bakteriler (<i>Staphylococcus aureus</i> , (<i>S. aureus</i>)) üzerinde antimikrobiyal etkilerinin karşılaştırılması.	19
Tablo 2: Yeşil sentez yöntemleri aracılığıyla elde edilen MNP'lerin kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etkileri	22
Tablo 3: <i>Alcea striata</i> ssp. <i>striata</i> (hatmi) bitkisinin taksonomik hiyerarşisi.....	23
Tablo 4: Debye-Scherrer formülü.....	28
Tablo 5: Nanopartiküllerin karakterizasyon teknikleri	28
Tablo 6: Deneysel aşamalarda kullanılan malzemelerin listesi	30
Tablo 7: MİK metodunun uygulanışı.....	32
Tablo 8: Uygulamada kullanılan materyaller	34
Tablo 9: Hücre kültürü için mikro plaka kuyucuklarına konacak ortamların içerikleri	34
Tablo 10: Çalışmada kullanılan kanser hücre soyları	35
Tablo 11: Canlı hücrelerin toplam sayısını ifade eden formül.....	36
Tablo 12: Şekil 23'e göre SeNP'lerin XRD sonucundaki tepe noktaları ve diğer veriler	40
Tablo 13: Na ₂ SeO ₃ çözeltisi ve <i>Alcea striata</i> spp. <i>striata</i> (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütle sentezlenen SeNP'lerin EDX verileri	49
Tablo 14: <i>Alcea striata</i> ssp. <i>striata</i> (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden sentezlenen SeNP'lerin, Na ₂ SeO ₃ çözeltisinin ve antibiyotiklerin mikroorganizmaların çoğalmaları üzerinde etkili MİK değerleri (ilk konsatrasyon: 45 ppm).....	51
Tablo 15: <i>Alcea striata</i> ssp. <i>striata</i> (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden sentezlenen SeNP'lerin, Na ₂ SeO ₃ çözeltisinin kanser hücre hatları ile etkileşimleri sonucu % canlılık oranları (24 saat).	52
Tablo 16: <i>Alcea striata</i> ssp. <i>striata</i> (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden sentezlenen SeNP'lerin, Na ₂ SeO ₃ çözeltisinin kanser hücre hatları ile etkileşimleri sonucu % canlılık oranları (48 saat).	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Nanoteknoloji ve nanoteknolojinin uygulama alanları.....	4
Şekil 2:1905'ten bu yana nanoteknolojinin tarihçesi ve yapılan çalışmalar (Mkouboi, 2022). 7	
Şekil 3: Nanopartikül sentezinde kullanılan aşağıdan yukarı ve yukarıdan aşağı yaklaşımlarının metotları, bu metotlarda kullanılan başlıca yöntemler (Eraslan, 2020).	8
Şekil 4: Nanopartikül üretimi için farklı kaynaklar kullanılarak yeşil sentez yöntemleri (Özlü, 2021).....	9
Şekil 5: Metalik nanopartiküller (Bayğu, 2020)	10
Şekil 6: Selenyum bileşiklerinin kimyasal yapılarının inorganik ve organik formları	10
Şekil 7: Nanopartikül biyosentezinin aşamalarının şematik görsellendirmesi	13
Şekil 8: Soydum selenit'in indirgenmesi ve selenyum oluşumu	13
Şekil 9: Bitki özütünden nanopartikül oluşumu.....	14
Şekil 10: Nanopartiküllerin hücre içi ve hücre dışı sentezlerinin akış diyagramı	15
Şekil 11: Nanopartiküllerin hücre içi ve hücre dışı sentezi.....	15
Şekil 12: Mantar kullanılarak NP sentezi	16
Şekil 13: SeNP'lerin uygulama alanları (Acar vd., 2023).....	17
Şekil 14: SeNP'lerin etkileşim sonrasında mikroorganizmalarda meydana getirdikleri antimikrobiyal aktiviteleri ve sonuçları.....	18
Şekil 15: Nanopartiküllerin kanser hücrelerine etki mekanizması	21
Şekil 16: SeNP'lerin normal ve kanserli hücrelere etkisi.....	21
Şekil 17: <i>Alcea striata</i> ssp. <i>striata</i> (hatmi) alttürünün genel görünümü (Uzunhisarcıklı, 2008).	23
Şekil 18: <i>Alcea striata</i> ssp. <i>striata</i> (hatmi) bitkisinin Türkiye'de dağılım gösterdiği alanlar (http://194.27.225.161/yasin/tubives/index.php?sayfa=1andtax_id=2126)	24
Şekil 19: <i>Alcea striata</i> ssp. <i>striata</i> (Hatmi) Bitkisinin; (A) yetiştiği alana ait konum (37°55'11.0"N 40°14'34.7"E), (B) bitkinin morfolojik görünümü	26

Şekil 20: (a) McFarland standardı 0.5 bulanıklık kriterine göre hazırlanan mikroorganizma çözeltisi, (b) mikro plakaların 37 °C etüvde inkübasyon aşaması	33
Şekil 21: Inkübasyon sonrası kuyucuk konsantrasyonları	33
Şekil 22: MTT metodunun aşamaları	37
Şekil 23: <i>Alcea striata</i> ssp. <i>striata</i> (hatmi) bitkisinin çiçekleri kullanılarak SeNP'lerin oluşumunu ve varlığını gösteren UV-vis spektrum verileri (Na_2SeO_3 çözeltisi aracılığıyla sentezlenen SeNP'lere ait).....	39
Şekil 24: Sentez sonunda elde edilen SeNP'lerin kristal desenlerine ait X-ışını kırınımı (XRD) analizi verileri (Na_2SeO_3 çözeltisi aracılığıyla sentezlenen SeNP'lere ait).....	40
Şekil 25: Sentez sonunda elde edilen SeNP'lerin kristal desenlerine ait X-ray diffraction (XRD) verileri (Na_2SeO_3 çözeltisi aracılığıyla sentezlenen SeNP'lere ait)	41
Şekil 26: Sentez sonunda elde edilen SeNP'lerin kristal desenlerine ait X ışını kırınım (XRD) analizi verileri (Na_2SeO_3 çözeltisi aracılığıyla sentezlenen SeNP'lere ait)	41
Şekil 27: Na_2SeO_3 çözeltisi ve <i>Alcea striata</i> ssp. <i>striata</i> (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütü yapılan sentez uygulamasına ait FT-IR diyagramları	42
Şekil 28: Na_2SeO_3 çözeltisi ve <i>Alcea striata</i> ssp. <i>striata</i> (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütü sentezlenen SeNP'lerin morfolojik görünümüne ait SEM mikrografi görüntüleri	43
Şekil 29: Na_2SeO_3 çözeltisi ve <i>Alcea striata</i> ssp. <i>striata</i> (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütü sentezlenen SeNP'lerin morfolojik görünümüne ait SEM mikrografi görüntüleri (200 nm)	44
Şekil 30: Na_2SeO_3 çözeltisi ve <i>Alcea striata</i> ssp. <i>striata</i> (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütü sentezlenen SeNP'lerin morfolojik görünümüne ait TEM mikrografi görüntüleri (200 nm)	45
Şekil 31: Na_2SeO_3 çözeltisi ve <i>Alcea striata</i> ssp. <i>striata</i> (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütü sentezlenen SeNP'lerin morfolojik görünümüne ait AFM mikrografi bulguları	46
Şekil 32: Na_2SeO_3 çözeltisi ve <i>Alcea striata</i> ssp. <i>striata</i> (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütü sentezlenen SeNP'lerin morfolojik görünümüne ait AFM mikrografi bulguları	47

Şekil 33: <i>Alcea striata</i> ssp. <i>striata</i> (hatmi) bitkisinin çiçek özütü ile sentezlenen nanopartiküllerin, element kompozisyonlarının belirlenmesi için EDX profilinin incelemek üzere SEM aracılığıyla alınan ölçüm alanları	48
Şekil 34: Na_2SeO_3 çözeltisi ve <i>Alcea striata</i> ssp. <i>striata</i> (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütü ile sentezlenen SeNP'lerin element kompozisyonları.	49
Şekil 35: Na_2SeO_3 çözeltisi ve <i>Alcea striata</i> ssp. <i>striata</i> (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütü ile sentezlenen SeNP'lerin DLS aracılığıyla elde edilen grafikte zeta potansiyeli yük dağılımı profili (Zeta potansiyeli: -30.57 mV)	50
Şekil 36: <i>Alcea striata</i> ssp. <i>striata</i> (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütü ile sentezlenen SeNP'lerin, Na_2SeO_3 çözeltisini DLS aracılığıyla hidrodinamik boyut dağılımı grafisi.....	51
Şekil 37: <i>Alcea striata</i> ssp. <i>striata</i> (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden sentezlenen SeNP'lerin, Na_2SeO_3 çözeltisinin kanser hücre hatları ile etkileşimleri sonucu % canlılık oranları (24 saat).	53
Şekil 38: <i>Alcea striata</i> ssp. <i>striata</i> (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden sentezlenen SeNP'lerin, Na_2SeO_3 çözeltisinin kanser hücre hatları ile etkileşimleri sonucu % canlılık oranları (24 saat).	54

SİMGELER ve KISALTMALAR

L	: Litre
Se	: Selenyum
μg	: Mikrogram
μl	: Mikrolitre
mg	: Milligram
kg	: Kilogram
g	: Gram
$^{\circ}\text{C}$	: Santigrat Derece
mL	: Mililitre
Na_2SeO_3	: Sodyum selenit
%	: Yüzde
NP	: Nanopartikül
MNP	: Metal Nanopartikül
SeNP	: Selenyum Nanopartikül
CuNP	: Bakır Nanopartikül
AgNP	: Gümüş Nanopartikül
AuNP	: Altın Nanopartikül
MCF-7	: İnsan Meme Kanseri Hücre Hattı
U2OS	: Kemik Kanseri Hücre Hattı
XRD	: X-Işınımı Kırınımı

EDX	: Enerji Yayılımlı X-Işınımı
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
AFM	: Atomik Güç Mikroskopisi
DLS	: Dinamik Işık Saçılımı Metodu
UV-Vis	: Ultraviyole ve Görünür Işık Spektroskopisi
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskobu
TEM	: Geçirimli Elektron Mikroskobu
Cm ²	: Santimetre kare
Rpm	: Dakikadaki Devir Sayısı
RPMI	: Roswell Park Memorial İnstitute
FBS	: Fetal Sığır Serumı
hPa	: Hectopascal (açık hava basıncı)
pH	: Hidrojen Potansiyeli
Tf	: Transferrin
TfR	: Transferrin Reseptörü
p53	: Tümör Proteini
vd	: ve diğerleri
Nm	: Nanometre
Ca	: <i>Candida albicans</i>
Sa	: <i>Staphylococcus aureus</i>
Pa	: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
MIC	: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
MTT	: Hücre Canlılık Testi

U118 : İnsan Glioblastoma Hücre Hattı
Caco-2 : İnsan Kolon Kanseri Hücre Hattı
Skov-3 : İnsan Yumurtalık Kanseri Hücre Hattı



GİRİŞ

Nanoteknoloji, günlük yaşamın her alanında uygulamaları olan, hızla büyüyen bir alandır. Basitçe söylemek gerekirse nanoteknoloji, nano ölçekte (1-100 nm) bir teknolojidir (Singh vd., 2021). Nanoteknoloji de "nano" (1×10^{-9} m) kelimesi milyarda bir anlamına gelmektedir. Nanoteknoloji, nanometre ölçeğindeki malzemelerin ve bu malzemelerden üretilen sistemlerin imalatını, tasarımını, karakterizasyonunu, montajını ve üretimini inceleyen, araştıran ve geliştiren disiplinler arası faaliyetler bütününe verilen addır. Nanoteknoloji, bilinen molekülleri değiştirerek yapay yapılar (nanoteller, nanotüpler vb.) tasarlar ve sentezler. Nanoteknoloji, daha uygun fiyatlı, daha dayanıklı, hızlı, küçük boyutlu, daha az enerji tüketen ve dikkat çekici yeni performanslar sunan özelliklerin yaratılmasını mümkün kıldı (Aktepe vd., 2021).

Nanopartiküllerin (NP'ler) ayırt edici özellikleri küçük boyutları, yüksek yüzey alanları, yüzeydeki yükleri, yüzey kimyası, çözünürlükleri ve çok işlevli olmalarıdır (Khurana, A. vd., 2019). Son derece yüksek gözenekliliklerinden dolayı, nano ölçekli malzemelerin diğer bileşiklerle etkileşime girme olasılığı daha yüksektir ve kirletici maddeleri emme konusunda eşdeğer bir kapasiteye sahiptir.

Küresel bir forma sahip olan nanopartiküller aynı zamanda çeşitli düzensiz ve geometrik şekiller de alabilmektedir (Acar vd., 2023). Elektron mikroskobu veya taramalı prob mikroskobu, nanometre altı çözünürlükte tek tek nanopartiküllerin boyutunu ve morfolojisini değerlendirebilir ve incelenen parçacıkların şekli hakkında zengin miktarda spesifik bilgi sunabilir (Modena vd., 2019). Boyutları 1 ila 100 nm arasında olan nanopartiküller özel optik ve elektriksel özelliklere sahiptir. Kompakt boyutları sayesinde belirli bir hacimde daha yüksek yüzey işlevselliği elde edilebilmektedir. Nanopartiküllerde, yığın malzemeye göre yüzey alanı önemli ölçüde daha büyüktür. Bu nedenle yüzey enerjisi ve yüzey atomları malzemelerin özellikleri üzerinde önemli rol oynar. Geliştirilmiş yüzey-hacim oranları sayesinde çeşitli amaçlar için işlevselleştirilebilen geniş bir dış yüzey alanına sahiptir. Sahip oldukları farklı özellikler nedeniyle biyomedikal, tıbbi, çevresel, tarımsal ve endüstriyel sektörler gibi birçok alanda önemli bir konuma sahiptirler.

Biyolojik uygulamalar, farmakoloji, ilaç taşıyıcıları, optik özellikler, kirliliğin giderilmesi ve antibakteriyel aktivite gibi nitelikleri nedeniyle nano boyutlu malzemelerin sentezi ve karakterizasyonu son yıllarda birçok araştırmacının bu konuya ilgisini çekmiştir (Umaz vd., 2019).

Sentez, kimyasal (redoks sistemi, mikroemülsiyon yöntemi, elektrokimyasal sentez yöntemi vb.) ve fiziksel (buharlaştırma-yoğunlaştırma, lazer ablasyonu, mikrodalga radyasyonu, ultraviyole radyasyonu, ultrasonik alan vb.) tekniklerle gerçekleştirilir. Nanopartiküllerin üretiminde tehlikeli kimyasalların kullanılması, partikül stabilitesinin düşük olması ve yüksek maliyetler nedeniyle son zamanlarda "yeşil sentez" olarak bilinen biyolojik süreç popülerlik kazanmıştır (Menon vd., 2019).

Ekonomikliği, çevre dostu olması, geniş ölçekte uygulanabilirliği ve yüksek basınç, enerji, sıcaklık veya tehlikeli madde içermemesi nedeniyle biyolojik bazlı sentez, kimyasal ve fiziksel işlemlere göre avantajlar sunar (Keskin vd., 2021).

Biyolojik sentezde bakteri, mantar, alg ve çeşitli bitkilerin farklı kaynaklarından yararlanılmaktadır (Hasan, 2015). Doğada kolayca bulunabilmeleri, hızlı bir şekilde oluşabilmeleri, etkili, uygun fiyatlı ve çevresel olarak zararsız olmaları nedeniyle NP'ler artık yapraklar, saplar, kökler ve çiçekler dahil olmak üzere çeşitli bitki parçaları kullanılarak sentezlenmektedir. NP'lerin üretimi için indirgeyici, stabilize edici ve kapatıcı ajanlar olarak işlev gören fitokimyasallar bitkilerde bol miktarda bulunur ve bunlar arasında saponinler, terpenoidler, flavonoidler, alkaloidler, amino asitler, fenolikler, vitaminler, proteinler ve polisakkaritler bulunur (Dhaka vd., 2023).

Doğada selenyum hem kristal hem de amorf olmak üzere çeşitli polimorfik formlar sergiler. İnsanlarda çok sayıda biyolojik sürecin düzgün çalışması için gereklidir (Mellinas vd., 2019) Kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve bağışıklık sistemi bozuklukları da dahil olmak üzere çok sayıda ciddi hastalık selenyum eksikliğiyle ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, uzun süreli selenyum takviyesi veya daha yüksek konsantrasyonlar toksisiteye neden olabilir. Selenyum nanopartikülleri için bitki özlerinden yararlanılan çevre dostu üretim teknikleri, tehlikeli kimyasallara olan ihtiyacı ortadan kaldırır. Yeşil sentez yöntemi nanopartiküllerin şeklini, boyutunu ve stabilitesini etkiler. Bu şekilde sentezlenen selenyum nanopartikülleri kanser tedavisi, moleküler tanı, hedefe yönelik kemoterapi ve ilaç dağıtım sistemi gibi biyomedikal uygulamalarda özel bir potansiyele sahiptir (Pyrzynska vd., 2021). Selenyum nanopartikülleri kimyasal,

biyolojik, tıbbi ve farmakolojik özellikleri nedeniyle diğer nanopartiküller arasında büyük ilgi görmüştür. Selenyum nanopartikülleri, insan ve diğer canlıların sağlığı için hayati önem taşıyan glutatyon, tiroksin redüktaz ve peroksidaz gibi hayati selenyum enzimlerinin biyosentezinde önemli bir rol oynar. Ayrıca tiroit hormonu metabolizması, vücudun savunma mekanizması ve birçok kanser metastazı tarafından da güçlü bir şekilde düzenlenirler (Mellinas vd., 2019).

Bu çalışmada selenyum nanopartiküllerin *Alcea striata ssp. striata* bitki sulu özütünden yararlanılarak selenyum nano-parçacıklar (SeNP'ler) sentezlendi. Sentezlenen SeNP'lerin FT-IR, TEM, AFM, SEM-EDX, UV-VİS ve XRD analitik cihazları kullanılarak karakterizasyonu yapıldı. Biyolojik yolla sentezlenen SeNP'lerin gram pozitif ve gram negatif bakterilerin üremesi üzerindeki minimum inhibisyon konsantrasyonları (MİK) mikrodilüsyon metoduyla belirlenerek antimikrobiyal aktiviteleri ve kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etkileri MTT metodu kullanılarak antikanser özelliği incelendi.

BİRİNCİ BÖLÜM

1. KAYNAK ARAŞTIRMASI

1.1. Nanoteknoloji

Nanoteknoloji, uzunluğu 1 ila 100 nanometre arasında değişen yapı ve cihazların kontrollü çalışmasına olanak tanıyan atomik, moleküler ve makromoleküler ölçekte araştırma ve teknoloji geliştirme olarak tanımlanmaktadır. Nanopartiküllerin küçük boyutu, çok işlevliliği, gelişmiş çözünürlüğü ve yüzeye uyarlanabilirliği sayesinde çok sayıda yeni çalışma yönü mümkün kılınmıştır (Hasan, 2015). Nanoteknoloji, şekil ve boyutu nano ölçekte değiştirerek yapı, cihaz ve sistemleri tasarlama, karakterize etme, uygulama ve üretme sürecidir. Nanoteknoloji, nano ölçekte uygulamaları olan teknolojiyi ifade eder. Nanomalzemelerin benzersiz fiziksel ve kimyasal özellikleri topluma fayda sağlayan uygulamalar için kullanılabilir (Keskin vd., 2023). Nanoteknolojinin, sağlık ve insanların yaşamları üzerindeki etkisi mikroelettronik, tıbbi görüntüleme, bilgisayar destekli mühendislik ve insan yapımı polimerlerin birleşik etkilerine eşdeğerdir. Nanoteknoloji kimya, fizik, mühendislik, malzeme bilimi ve biyoloji alanlarında son derece küçük yapıların incelenmesi ve uygulanmasıdır (şekil 1).



Şekil 1: Nanoteknoloji ve nanoteknolojinin uygulama alanları

Avrupa Komisyonu'na göre, “nanoteknoloji, özelliklerin daha büyük ölçekteki diğerden önemli ölçüde farklı olduğu atomik, moleküler ve makromoleküler ölçeklerde olguların ve malzemelerin incelenmesidir” (Anandharamakrishnan vd., 2019). Nano materyallerin boyutları, formu, yüzey topoğrafyası, büyüklüğü ve mekânsal düzenlemelerinin tümü fizikokimyasal özelliklerini etkiler. Yeni malzemelerin tasarımı ve üretimi ile benzersiz özelliklerin ve uygulamaların keşfedilmesi için gereken temel ve uygulamalı bilginin geliştirilmesine, bu parametreler ile ilgili fiziksel ve kimyasal özellikler arasındaki ilişki büyük ölçüde yardımcı olur (Adams vd., 2013).

Nanoteknoloji nispeten yeni bir terim olup son on yılda ortaya çıkmasına rağmen, 1950'lerden bu yana dünya çapında kapsamlı araştırmalar yürütölmektedir. Boyutları nanometrelerle ifade edilen mevcut teknolojinin, teknolojik ilerleme anlamında bugüne kadar görölmemiş seviyelere ulaşacağı öngörölmöyör. Teknolojiler nanoölçeklere doğru ilerledikçe, ilgili sınıfların belirlenmiş fiziksel özelliklerine ek olarak malzeme boyutu ve kuantum etkisi olarak adlandırılan yeni özellikler ortaya çıkıyor.

1.2. Nanoteknolojinin Tarihsel Gelişimi

Tanınmış bir fizikçi olan P. Feynman (1918-1988), maddenin minyatürleştirilmesi kavramını öne sürdü. Kuantum elektrodinamiği üzerine yaptığı çalışma ona 1965 Nobel Fizik Ödölü'nü kazandırdı. Nanobilim ve nanoteknoloji döneminin başlangıcı, Feynman'ın 29 Kasım 1959'da Amerikan Fizikçiler Derneği'nin yıllık toplantısında verdiği "Altta Çok Yer Var" (There 's Plenty of Room at the Bottom) adlı konuşması kabul ediliyor. Feynman konuşmasında atomları ve molekülleri manipöle edebilmemize rağmen bunu yapmak için yeni araçlara ihtiyacımız olduğunu söyledi. Ayrıca van-der Waals gibi zayıf kuvvetlerin atom düzeyinde daha önemli hale geleceğini, çekim kuvvetinin ise daha az önemli olacağını öngördü.

"Nanoteknoloji" kelimesi ilk olarak Japon bilim adamı Norio Taniguchi tarafından " Nanoteknolojinin Temel Konsepti Üzerine " adlı makalesinde kullanılmıştır.

Heinrich Rohrer ve Gerd Karl Binning, 1981 yılında Taramalı Tünel Mikroskopunu keşfettiler. Bu cihaz, atomik ölçekteki nesneleri 2000 kat çözebilir ve insan gözünün göremediği atomik parçacıkları elektron mikroskobu ile büyütebilir. Taramalı Tünel Mikroskopunu keşfeden Heinrich Rohrer ve Gerd Karl Binning, Nobel Fizik Ödölü'ne layık göröldü.

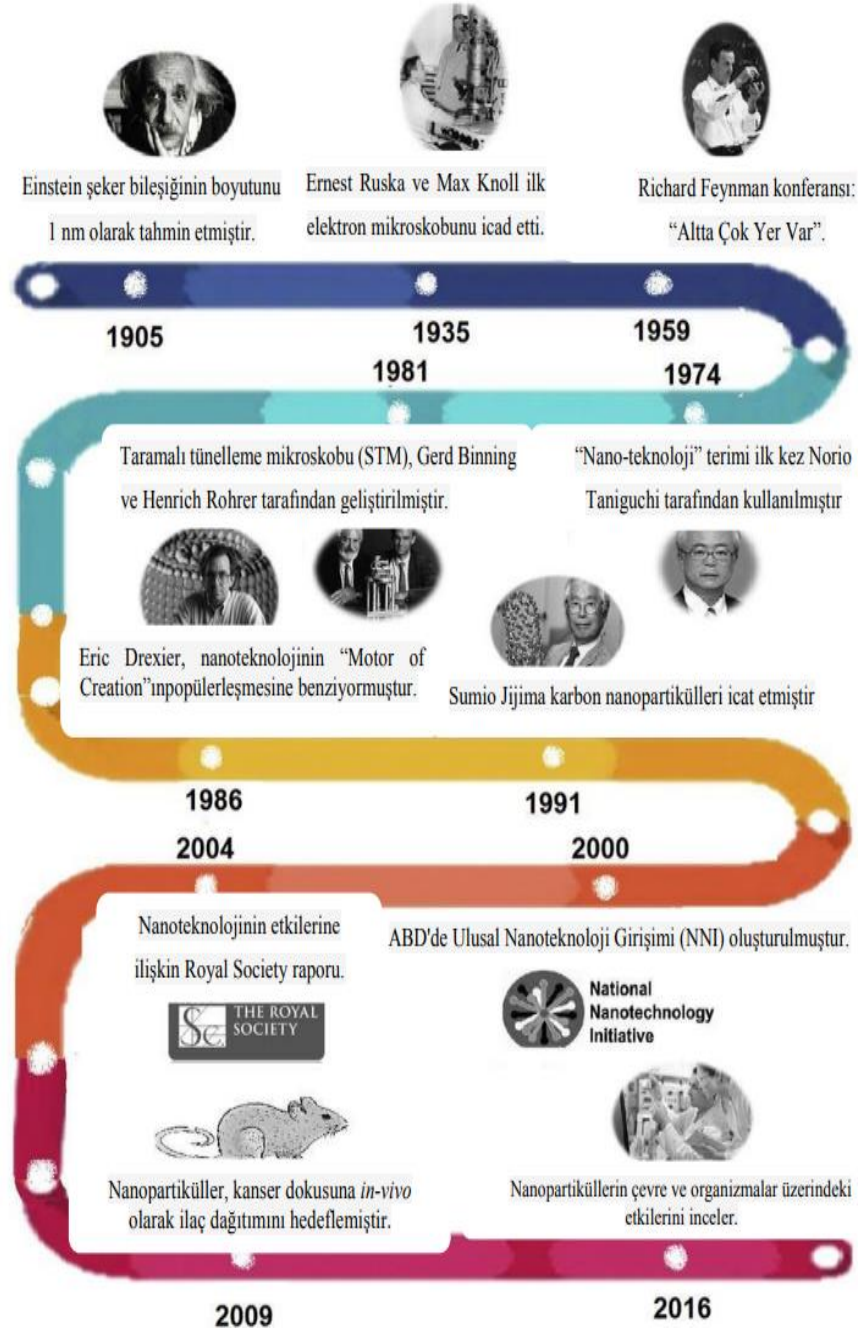
Kaliforniya'daki Öngörü Enstitüsü'nün başkanı Dr. Eric Drexler, 1986 yılında henüz Massachusetts Teknoloji Enstitüsü'nde (MIT) lisans öğrencisiyken "Motorların Yaratılışı: Nanoteknolojinin Gelecek Çağı " kitabını yazdı. Bu kitap Drexler'in nanoteknoloji konusunda daha derin bir anlayış kazanmasına yardımcı oldu. Drexler, canlı hücrelerden önemli ölçüde daha küçük olmasının yanı sıra, atomların, mevcut makinelerden çok daha güçlü ve hafif, kendi kendini kopyalayan nano ölçekli cihazlar yaratabileceğini öngördü. Moleküler makineler yaratmak için biyolojik sistemleri ilham kaynağı olarak kullanmayı önerdi.

Buckyball olarak bilinen yeni karbon formu, 1985 yılında RE Smalley , H. W. Kroto ve R. F. Curl tarafından keşfedildi . Futbol topuna benzer ve 60 karbon atomuna sahiptir. Tanınmış jeodezik kubbe inşaatçısı Buckminster Fuller'ın anısına, bu yeni karbon allotropuna Buckminsterfullerene adı verilmiştir.

Atomik Kuvvet Mikroskobu 1986 yılında G. Binnig, CF Quate ve Ch. Gerber tarafından keşfedildi.

Karbon nanotüpler ilk olarak 1985 yılında keşfedilmiş ve ilk kez 1991 yılında Japon araştırmacı Sumino Iijima tarafından üretilmiştir (<https://nano.aku.edu.tr/> 2016).

Tarihsel gelişim süreci incelendiğinde Nanopartiküllerin sentez sürecine katkıda bulunan pek çok çalışma günümüz teknolojisinin gelişmesine önemli katkılar sunmuştur (şekil 2).



Şekil 2:1905'ten bu yana nanoteknolojinin tarihçesi ve yapılan çalışmalar (Mkouboi, 2022).

1.3. Nanopartiküller

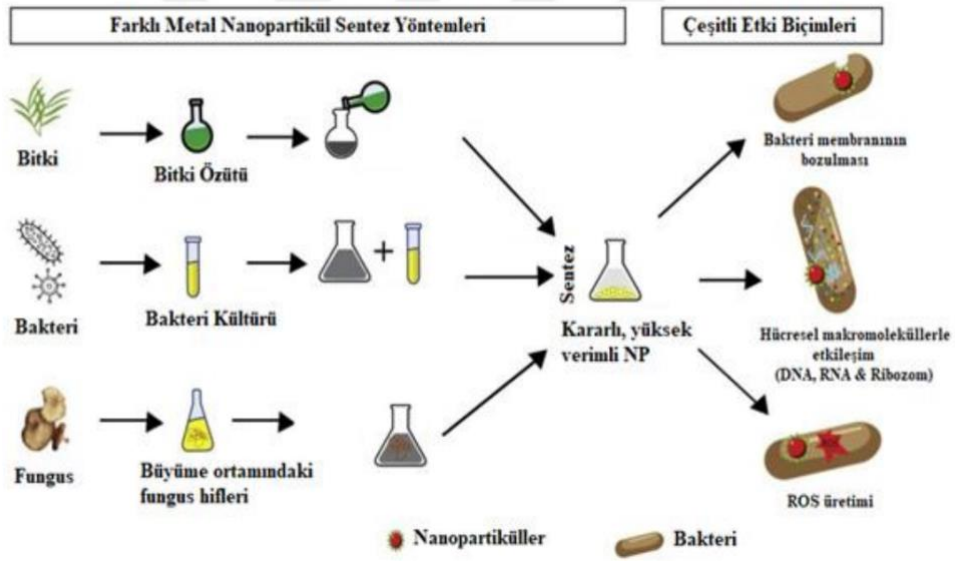
Nanopartiküller üstün özellikleri nedeniyle birçok alanda kullanılmaktadır (Keskin vd., 2021). Bir nanopartikül, boyut aralığı bir ila yüz nanometre arasındadır. İnsan gözüyle görünmez. Atomik kuvvetle ilgili çeşitli fiziksel, biyolojik ve kimyasal özelliklere sahiptir (<https://shop.nanografi.com.tr/blogafi/nanopartikuller-ozellikleri-ve->

uygulama-alanlari/ 2022; (Keskin vd.,2023). Nanopartikül üretim sistemlerinde çoğunlukla yukarıdan aşağıya ve aşağıdan yukarıya üretim yöntemleri kullanılmaktadır (Yavuz vd., 2021). Nanopartiküller oluşturmak için üç farklı sentez tekniği kullanılır: kimyasal, fiziksel ve biyolojik sentez ("yeşil sentez") (Baran vd., 2021) (şekil 3).



Şekil 3: Nanopartikül sentezinde kullanılan aşağıdan yukarı ve yukarıdan aşağı yaklaşımlarının metotları, bu metotlarda kullanılan başlıca yöntemler (Eraslan, 2020).

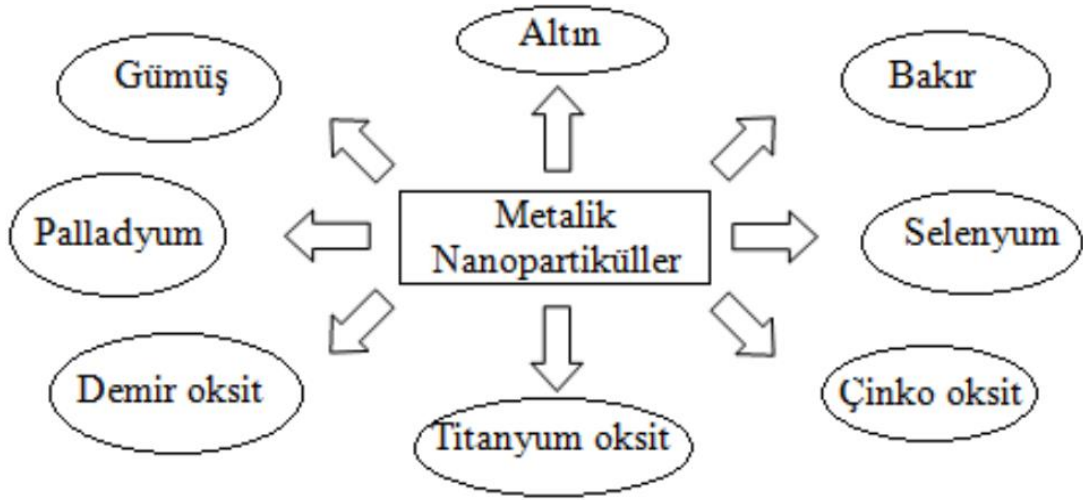
Fiziksel teknik için yüksek sıcaklıklar, yüksek basınç ve pahalı ekipmanlara ihtiyaç vardır. Kimyasal proste çevreye ve canlılara zarar veren kimyasallar kullanılabilir. Daha ucuz, daha güvenli ve ekolojik açıdan zararsız olan yeşil sentez yaklaşımı, mevcut tekniklerin dezavantajları nedeniyle daha sık kullanılmaya başlanmıştır (Baran vd., 2019). Nanopartiküllerin üretilmesi için yeşil sentez sürecinde bakteri, alg, mantar ve bitkiler gibi doğal kaynaklar kullanılır (Özlü, 2021) (şekil 4).



Şekil 4: Nanopartikül üretimi için farklı kaynaklar kullanılarak yeşil sentez yöntemleri (Özlü, 2021).

1.4. Metalik Nanopartiküller

Metal nanopartiküller her geçen gün daha fazla talep görüyor (Keskin vd., 2023). Bunun başlıca nedeni, bu yapıların elektrik, manyetik kayıt cihazları ve katalizörler dahil olmak üzere çeşitli çalışma alanlarına uygulanabilmesidir. Farklı yapılara sahip olan metal nanopartiküller, elektronik ve malzeme sektörlerinde daha kullanışlıdır ve antimikrobiyal bileşiklerin sentezi, farmasötiklerin taşınması ve hastalıkların teşhis ve tedavisi dahil olmak üzere tıbbi alan uygulamalarına yönelik yeni yöntemler geliştirmek için kullanılabilir (Yavuz vd., 2021) (şekil 5).



Şekil 5: Metalik nanopartiküller (Bayğu, 2020)

1.5. Selenyum Nanopartikülü (SeNP)

Pek çok terapötik uygulamasından dolayı SeNP'ler dünya çapında büyük ilgi görmektedir. Selenyum terapötik açıdan ümit vaat etse de klinik uygulamalardaki kullanımı düşük biyoyararlanımı, zayıf stabilitesi ve biyoaktivitesi nedeniyle sınırlıdır. Selenyum iki farklı formda bulunabilir: organik (selenometiyonin ve selenosistein) ve inorganik (selenit ve selenat) (şekil 6).



Şekil 6: Selenyum bileşiklerinin kimyasal yapılarının inorganik ve organik formları

SeNP'ler, inorganik selenyumla karşılaştırıldığında daha az toksik, serbest radikal türlerine karşı daha aktif ve kayda değer bir biyoyararlanıma sahiptir. Ayrıca selenat, selenit ve selenometiyonin gibi diğer organik ve inorganik kimyasallarla karşılaştırıldığında SeNP'lerin toksisitesi deneysel sonuçlara göre daha düşük olarak sınıflandırılmıştır (Zhou vd., 2022). Selenyum nanopartiküllerinin (SeNP'ler) avantajı, SeNP'lerin bağışıklık sistemi stabilizasyonunda ve savunma tepkisi aktivasyonunda umut

verici bir role sahip olduğunu gösteren kimyasal yapıları ile gösterilmiştir (Ikram vd., 2021) SeNP'ler biyolojik hücrelere ve dokulara girme konusunda güçlü bir yeteneğe sahiptir. Bağışıklık sisteminin kontrolü ve antioksidan savunma sistemi de dahil olmak üzere birçok fizyolojik ve metabolik süreçte rol alırlar. Bu da onların inflamasyonu ve oksidatif hasarı azaltabileceklerini göstermektedir (Park vd., 2022; Yoon vd., 2022). Bu benzersiz faydalarından dolayı nörolojik hastalıkların tedavisinde SeNP'lerin kullanılmasına büyük ilgi duyulmaktadır (Choi vd., 2023).

1.6. SeNP'lerin Fiziksel Özellikleri

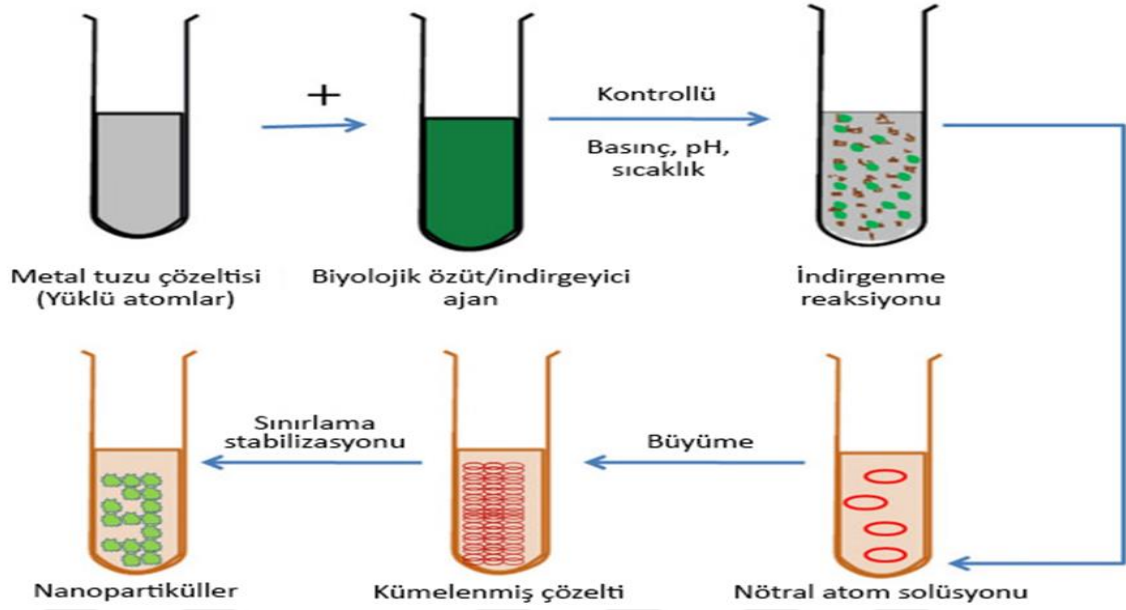
Stabilizasyon/işlevselleştirme için kullanılan kimyasallar ve hazırlama tekniği, SeNP'lerin özelliklerini etkiler. SeNP'lerin oluşturulması ve depolanması sırasında konsantrasyon, sıcaklık, biyomoleküllerin doğası ve reaksiyon karışımının pH'ı gibi çok sayıda unsur bunların biçimini, boyutunu ve yapısını etkiler (Baran vd., 2023). Örneğin küresel SeNP'lerin çok çeşitli biyolojik uygulamalara sahip olduğu gösterilirken, Se nanotellerinin oldukça fotoiletken olduğu gösterilmiştir. SeNP'ler genellikle Se oksidasyonlarının elementel Se'ye indirgenmesiyle oluşturulur; bu, SeNP'lerin yüzey plazmon rezonansının aktivasyonuna bağlı olarak pembe, turuncu ve kırmızı arasında değişen renklere sahip çözeltilerle sonuçlanır. Reaksiyon karışımı 200-400 nm'de en yüksek absorbansa sahiptir.

SeNP'ler genel olarak negatif yüke sahiptir ancak kitosan gibi pozitif yüklü kimyasallar kullanılarak yapılan yüzey modifikasyonu yükü tersine çevirebilir. Çeşitli niteliklere sahip SeNP'ler, farklı enantiyomerlerle kaplanarak da üretilebilir. NP'lerin daha yüksek iyonik güce sahip çözeltilere maruz kaldıklarında kararsızlaşmaya ve çökelti oluşturma eğiliminde oldukları gösterilmiştir. Bunun nedeni çoğunlukla elektriksel çift katmanın yoğunluğu ve çözeltinin iyon tarama etkisidir. Stabilizatör moleküllerinin birbirleriyle olan etkileşimleri de SeNP'lerin şeklini etkileyebilir. Hazırlama ve saklama koşulları da SeNP'lerin formunu etkiler (Ferro vd., 2021).

1.7. Selenyum Nanopartiküllerin Sentezlenme Yöntemleri

NP'lerin sentezindeki ana bileşenler indirgeyici ve stabilize edici maddelerdir ve birincil amaç, en küçük parçacık boyutuna ve en yüksek stabiliteye sahip nanopartiküller üretmektir (şekil 7). Selenyum nanopartiküllerinin sentezi üç farklı teknikle

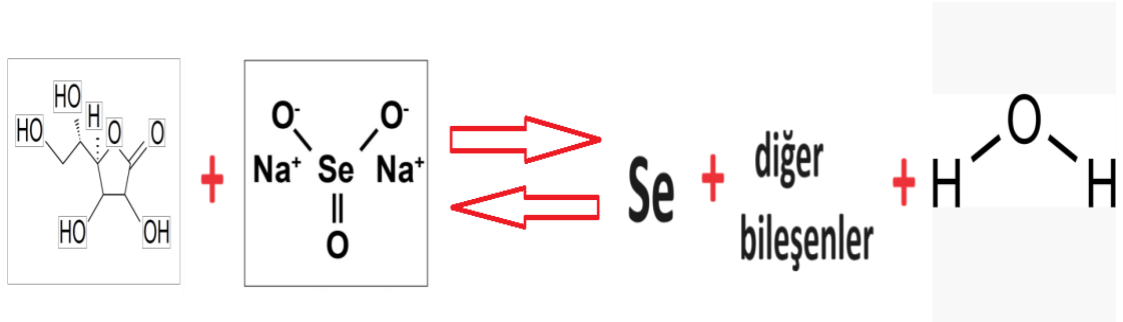
gerçekleştirilir; fiziksel, kimyasal ve biyolojik. Selenyum tuzlarının indirgenmesi nano selenyum oluşturma'nın birincil tekniğidir. SeNP'lerin üretiminde selenyum dioksit, sodyum selenit, selenat, selenosülfat veya selenyum asidi kullanılır (Sentkowska vd., 2022). Nanopartiküllerin sentez reaksiyonunu başlatmak için kontrollü bir ortamda kimyasalların kullanılmasına kimyasal sentez denir. Kimyasal yöntemde organik veya inorganik kimyasallar kullanarak selenyum tuzlarını SeNP'lere indirger (Ndwandwe vd., 2021). Bununla birlikte, sentez yolunda tehlikeli kimyasalların kullanılması kimyasal yaklaşımları istenmeyen hale getirmektedir. SeNP'lerin sentezi askorbik asit veya şekerler gibi toksik olmayan reaktifler kullanılarak gerçekleştirildi; fakat bu indirgeyici maddeler tarafından üretilen nanopartiküllerin kararsız yapısı bunların uygulamasını sınırladı. Ancak çalışmalar glikoz, kitosan veya polivinil alkol (PVA) gibi stabilizatörlerin eklenmesinin durumu iyileştirebileceğini göstermiştir. SeNP'ler tipik olarak sulu ortamda büyük kümeler halinde toplanır ve bu da biyoaktivitenin, biyouyumluluğun ve biyoyararlanımın azalmasına neden olur. Bu nedenle selenyum nanopartiküllerini sentezlerken doğru stabilizatörleri kullanmak çok önemlidir. Ancak bazı stabilizatör kalıntıları, elde edilen SeNP'lerin farmasötik ve tıbbi alanlarda uygulanabilirliğini sınırlandırabilir. Son yıllarda fiziksel ve kimyasal yaklaşımlara alternatif olan SeNP'nin yeşil sentezine ilgi oldukça fazla olmuştur (Ullah vd., 2024). Yeşil sentez yöntemi çok çeşitli biyolojik kaynakları kullanan, çevre dostu ve güvenli bir sentez işlemidir (Vijayaram vd., 2024). Bu tür yaklaşımların temel varsayımı, ekstrakttaki doğal olarak mevcut bileşiklerin hem stabilizatör hem de indirgeyici olarak işlev görmesidir (Bartosiak vd., 2019).



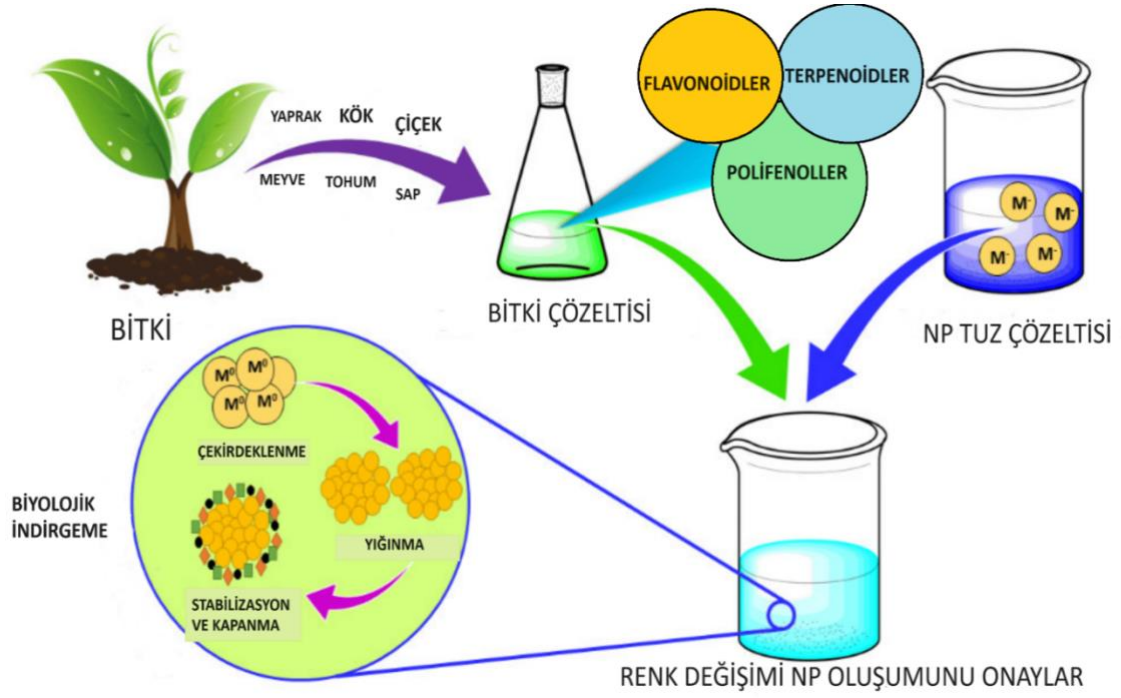
Şekil 7: Nanopartikül biyosentezinin aşamalarının şematik görsellendirmesi

1.8. Bitkilerin Kullanılmasıyla SeNP'in Yeşil Sentezi

Bitki özütlerinin biyolojik materyal olarak kullanılması hızlı, ucuz ve çevre dostu nanopartiküllerin üretilmesi için denenmiş ve doğrulanmış bir yöntemdir (Al-darwesh vd., 2024). Bitkinin ikincil metabolitleri ve biyomolekülleri metal tuzlarını elementel nanopartiküllere indirger (Keskin vd., 2023) (şekil 8) ve reaksiyon ortamındaki renk değişimi sentezi görsel olarak görmenizi sağlar (şekil 9) (Ndwandwe vd., 2021).



Şekil 8: Soydam selenit'in indirgenmesi ve selenyum oluşumu



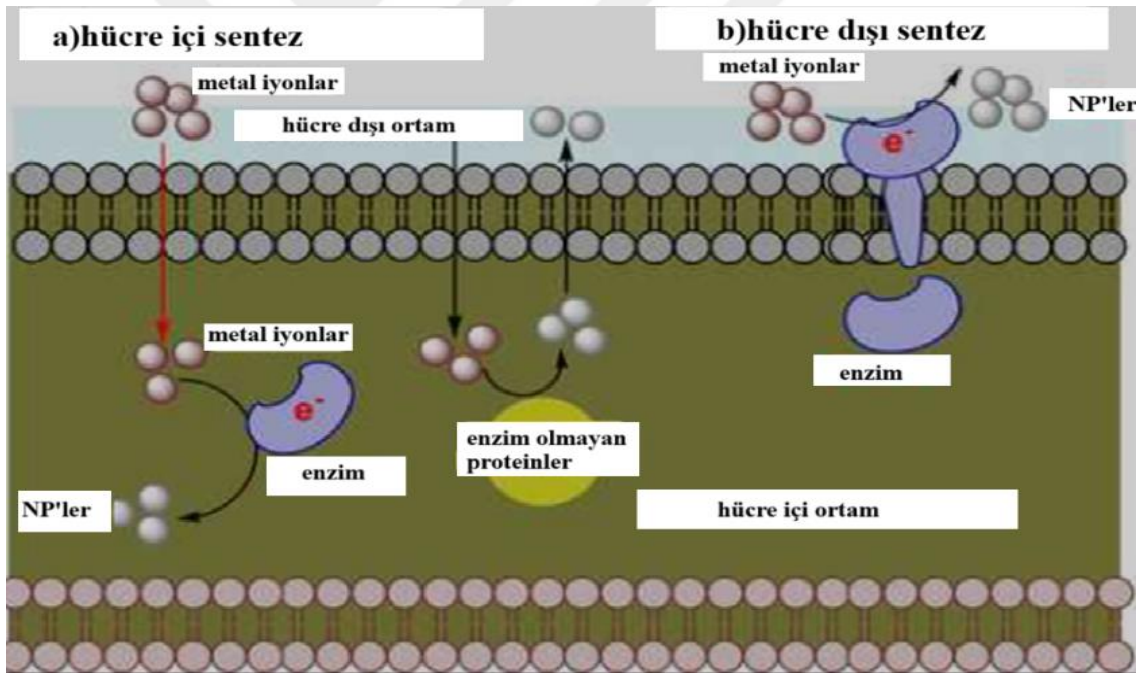
Şekil 9: Bitki özütünden nanopartikül oluşumu

1.9. Bakteri Kullanılmasıyla SeNP'lerin Yeşil Sentezi

Bakterilerin, SeNP'lerin biyosentezi için çevresel açıdan zararsız yeni bir yol olduğu, kullanım kolaylığı, düşük sentez süreleri ve basit genetik manipülasyon gibi avantajlara sahip olduğu bulundu (Jafarzadeh vd., 2024). Mikroorganizmalar ve ürettikleri metabolitler metal iyonlarını elementel metallere dönüştürerek nanopartiküller oluştururlar. Bu teknikle inorganik selenit (SeO_3^{2-}) veya selenattan (SeO_4^{2-}) çeşitli morfolojilere sahip (küresel, altıgen, çokgen ve üçgen) elementel selenyum (Se) nanopartikülleri üretilir (Zambonino vd., 2021). Mikroorganizmalar nanopartikülleri, oluştukları yere bağlı olarak hücre içi ve hücre dışı olmak üzere iki şekilde sentezler (Çalışkan vd., 2020). Hücre içi sentez, metal iyonlarının enzimler aracılığıyla hücreye taşınmasını içerirken, hücre dışı sentez, kültür süpernatantındaki metabolitlerin (enzimler ve proteinler gibi) metal ile doğrudan etkileşimini içerir (şekil 10). Hücre dışı sentezde reaksiyon basit ve hızlıdır. Ayrıca ortaya çıkan NP'lerin geri kazanımı ve saflaştırılması ek aşamalara gerek kalmadan (hücre içi sentezde olduğu gibi) yapılabildiğinden daha sık kullanılırlar (Yavuz vd., 2021) (şekil 11).



Şekil 10: Nanopartiküllerin hücre içi ve hücre dışı sentezlerinin akış diyagramı



Şekil 11: Nanopartiküllerin hücre içi ve hücre dışı sentezi

1.10. Mantar Kullanılarak SeNP'in Yeşil Sentezi

Uzmanlar, mantarları kullanarak SeNP'nin yeşil sentezini kapsamlı bir şekilde araştırdılar çünkü mantarlar yetiştirilmesi kolay, ağır metal katyonları içeren yüksek yoğunluklu koşullarda büyüebilir ve selenyum açısından zengin ortamlarda yaşayabilir ve çoğalabilir (Kiarashi vd., 2024). Mantar biyokütlesi, NP mikosentezi olarak bilinen

düşük maliyetli sentez yaklaşımıyla hızla artırılabilir. Mantarlar, hücre dışı ortama parçalayıcı proteinler ve enzimler salgı; bunlar selenyumun toksik inorganik ve organik formlarını SeNP'ler olarak çökeltir ve onları zararsız veya daha az tehlikeli hale getirir (Aigbe vd., 2024) (şekil 12).

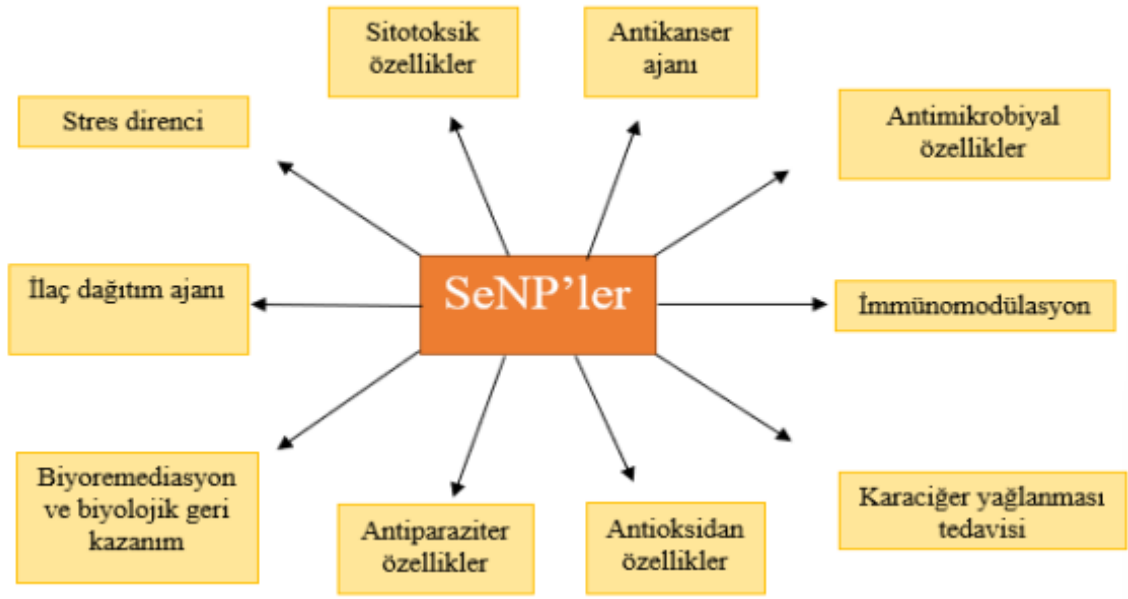


Şekil 12: Mantar kullanılarak NP sentezi

1.11. Maya Kullanılarak SeNP'lerin Yeşil Sentezi

Selenit ve selenatın metabolik detoksifikasyon süreçleri ve selenometiyonine dönüşümleri, ideal biyolojik model sistemleri olarak mayalar kullanılarak incelenebilir. Mayalar, çok sayıda çalışmayla gösterildiği üzere, tehlikeli metallere karşı çok yüksek bir dirence sahip olan ve metalik NP'lerin üretiminde kullanılabilen ökaryotik mikroorganizmalardır (Acar vd., 2023).

1.12. Selenyum Nanopartiküllerinin Uygulama Alanları



Şekil 13: SeNP'lerin uygulama alanları (Acar vd., 2023).

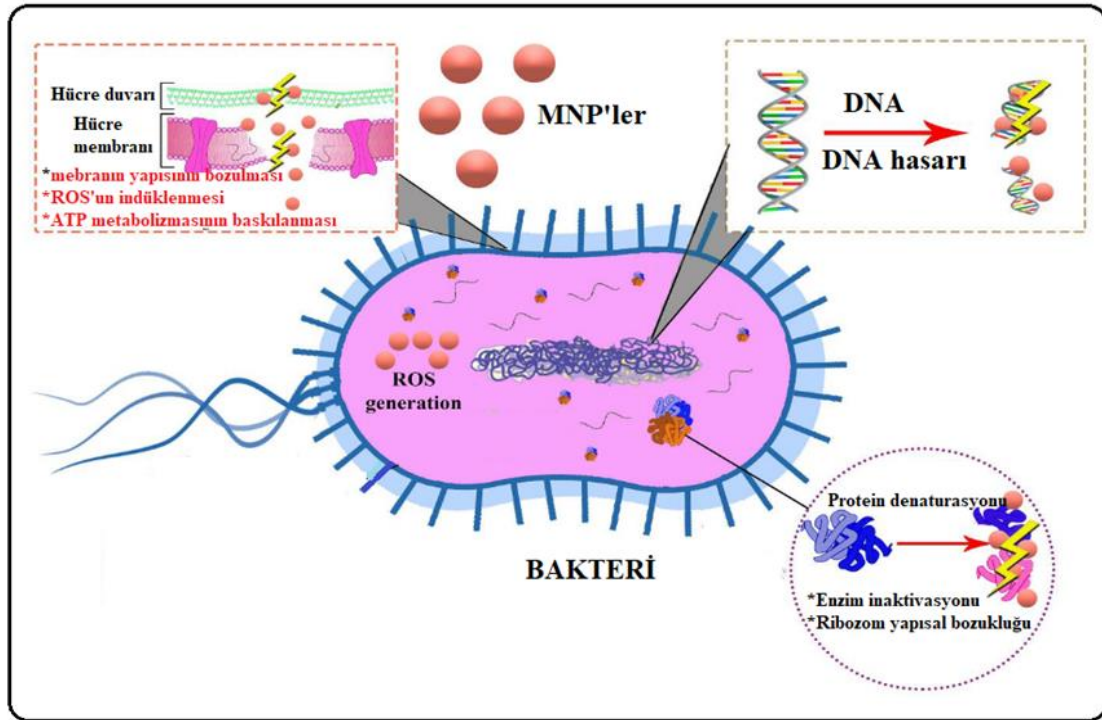
1.13. Selenyum Nanopartiküllerin Biyolojik Aktiviteleri

1.13.1. Antimikrobiyal aktivite

Antibiyotiğin aşırı ve kontrolsüz kullanımı bakteriyel direncin hızla gelişmesine neden olmuştur. Bunun sonucunda antibiyotiğin etkinliği azalmış ve çoklu ilaca dirençli bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar dünyanın en ciddi insan sağlığı sorunlarından biri olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle güvenli, etkili ve yeni antimikrobiyal ilaçların yaratılmasına acil bir ihtiyaç vardır. Gerekli besinsel eser element selenyumdan türetildikleri ve Gram-pozitif bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları için selenyum nanopartikülleri bu kriteri karşılamak için uygun bir seçenektir (Huang vd., 2019) (şekil 13).

MNP'ler kimyasal stabiliteleri, mükemmel elektriksel ve termal iletkenlikleri, yüzeyde geliştirilmiş Raman saçılımı ve önemli antibakteriyel aktiviteleri nedeniyle araştırmacıların ilgisini çekmektedir (Yadi vd., 2018). AgNP'ler, CuNP'ler, SeNP'ler ve AuNP'ler dahil olmak üzere belirli MNP türleri antibakteriyel özellikler sergiler (Rosaiah vd., 2022). Antimikrobiyal etki potansiyelleri yüzey yükü, boyut, konsantrasyon ve temas süresi gibi özelliklere göre belirlenir (Mariadoss vd., 2022). MNP'ler pozitif yük ile iyonize olduktan sonra sıvı ortamda negatif yüklü mikroorganizmalarla elektrostatik

çekim yoluyla etkileşime girerler (Babu vd., 2020). Mikroorganizmalar MNP'lerle etkileşime girdiğinde membran potansiyelleri değişir. Enerji metabolizması ve kritik transkripsiyonel aşamalar dahil olmak üzere bir dizi önemli biyolojik sistemde fonksiyonel değişiklikler meydana gelir. Bu nedenle bu süreçler engellenir veya değiştirilir. Sitozolde bulunan MNP'ler, redoks süreçlerini destekleyen genlerin ekspresyonunu artırarak Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) oluşumuna neden olur. Bu maddelere afinitesi yüksek olan RNA, DNA ve enzimler gibi önemli moleküller, yapıları ve fonksiyonları açısından olumsuz etkilenir (şekil 14).



Şekil 14: SeNP'lerin etkileşim sonrasında mikroorganizmalarda meydana getirdikleri antimikrobiyal aktiviteleri ve sonuçları

Mikrobiyal ölüm, tüm bu işlemlerden sonra mikroorganizmaların mücadele edememesi sonucu ortaya çıkar (Huq vd., 2022) MNP'lerin bu etkilerini araştırmak için çok sayıda çalışma yapılmıştır (tablo 1).

Tablo 1: Yeşil sentez yöntemleri aracılığıyla elde edilen MNP'lerin gram negatif (*Escherichia coli*, (*E. coli*)) ve pozitif bakteriler (*Staphylococcus aureus*, (*S. aureus*)) üzerinde antimikrobiyal etkilerinin karşılaştırılması.

Sentezin Biyolojik Kaynağı	Türü	Şekil	Boyut (nm)	Antimikrobiyal Etki (<i>E. coli</i> / <i>S. aureus</i>)		Kaynak
				Metot	Konsantrasyon ($\mu\text{g ml}^{-1}$)	
<i>A. cepa</i>	Ag	Küresel	19,47	Mikro Dilisyon	1.00/0.125	(Keskin vd., 2023)
<i>C. arietinum</i>	Ag	Kübik	12,17	Mikro Dilisyon	1.00/0.125	(Baran vd., 2022)
<i>A. comosus</i>	Ag	Küresel	11.61	Mikro Dilüsyon	1.00/0.50	(Keskin vd., 2021)
<i>C. scolyumus</i>	Ag	Küresel	28.78	Mikro Dilüsyon	0.12/0.13	(Baran vd., 2021)
<i>S. tuberosum</i>	Ag	Küresel	3.91-27.07	Mikro Dilisyon	0.225/1.75	(Xu vd., 2023)

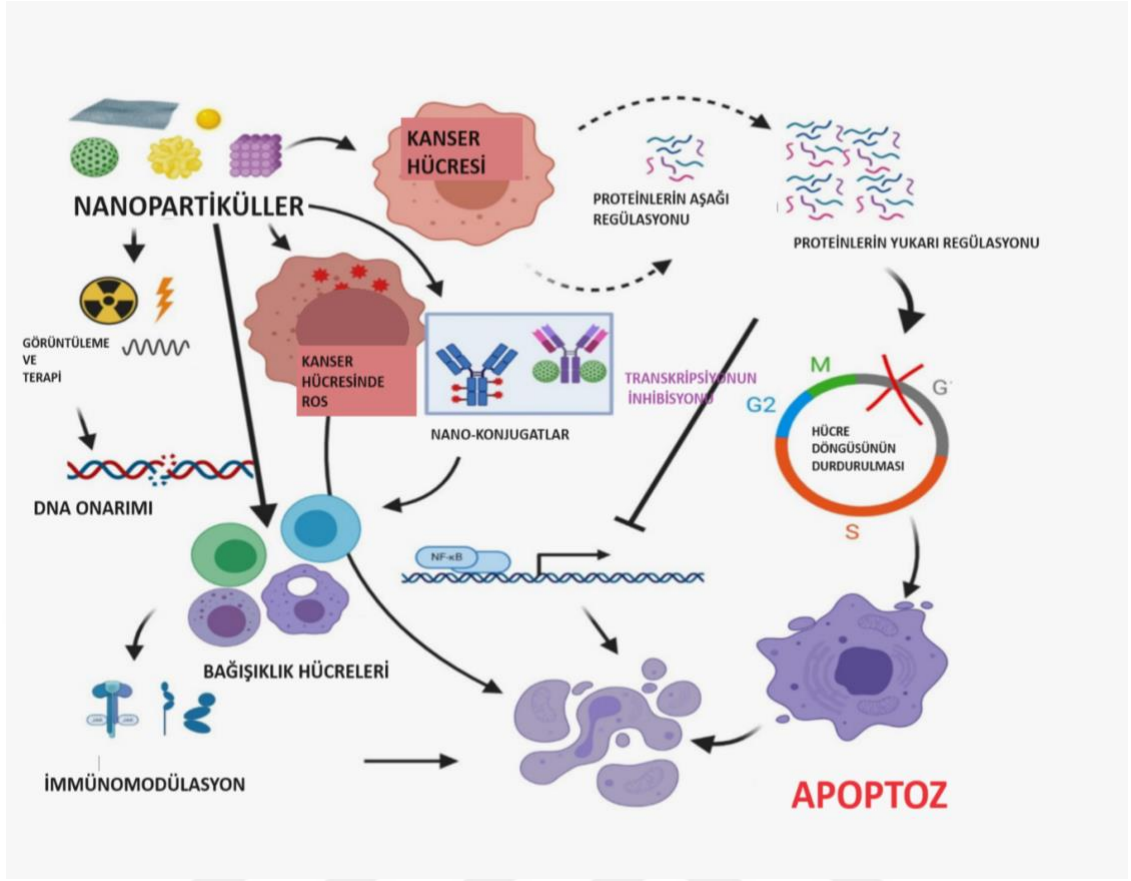
Selenyum nanopartiküllerinin antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Selenyum nanopartiküllerinin antimikrobiyal etkisi, birçok farklı mekanizma üzerinde gerçekleşebilir. Örneğin, bu nanopartiküller bakteri hücre zarını hedef alarak zarın bütünlüğünü bozabilir ve bakterilerin büyümesini engelleyebilir veya öldürebilir. Ayrıca selenyum nanopartiküllerinin bakterilerin oksidatif stres seviyelerini artırarak hücrelerin yaşamsal fonksiyonlarını etkileyebileceği bilinmektedir. Bunun yanı sıra DNA hasarına neden olabileceği ve genetik materyalin bozulmasını sağlayabileceği gözlemlenmiştir.

MİK (Minimum İnhibitör Konsantrasyonu) metodu antimikrobiyal etkinin belirlenmesinde kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde, farklı konsantrasyonlarda selenyum nanopartiküllerinin mikroorganizmalar üzerindeki etkisi test edilir. Mikroorganizmalar, farklı konsantrasyonlardaki selenyum nanopartiküllerine maruz

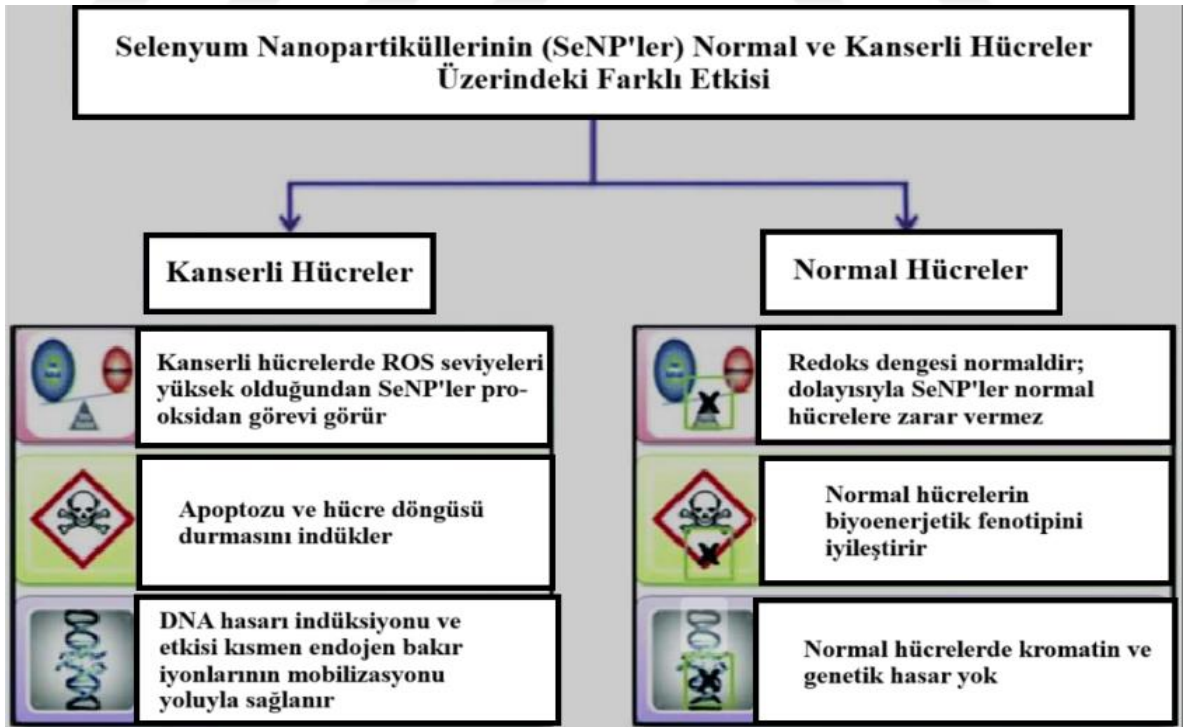
bırakılır ve en düşük konsantrasyon belirlenerek mikroorganizmaların büyümesinin engellendiği konsantrasyon tespit edilir. Bu sayede, selenyum nanopartiküllerinin antimikrobiyal etkisi değerlendirilebilir.

1.13.2. Antikanser Aktivite

Selenyum nanopartiküller artık in vivo ve in vitro teknikler kullanılarak göğüs, akciğer, böbrek ve osteosarkom malignitelerine karşı anti-kanser özellikleri açısından inceleniyor. Elemental selenyum ve doğal olarak türetilen selenyum (selenosistein ve selenometiyonin), toksisiteleri ve biyoyararlanımları nedeniyle kanser tedavisi için uygun değildir. Nano-selenyum, boyutu, gözenekliliği ve biyolojik dağılımı nedeniyle diğer doğal selenyum kaynaklarına göre avantajlıdır (Bisht vd., 2022). Selenyum nanopartikülleri hücre apoptozunu teşvik eder ve antikanser ilaçları ile birleştirildiğinde tedavinin etkinliğini artırarak antikanser etkisine gösterir (Kumar vd., 2021) (Tablo 2). Yarı iletkenler, polimerler, metaller ve biyomoleküler bileşikler gibi çok sayıda antikanser ajanlar kanseri tedavi etmek için kullanılmıştır. Selenyum nanopartiküller bu fonksiyonel antikanser ilaçlar arasında en önemli antikanser biyomateryallerinden biri haline gelmiştir. Bio-SeNP'lerin yüksek aktivitesi, antikanser de dahil olmak üzere çok çeşitli terapötik uygulamalarda kullanılmaktadır (Salem vd., 2021). SeNP'ler hücre zarı üzerinde sitotoksik etkiler sergiler ve kanser tedavisinde kullanıldığında kanser hücrelerinin çoğalmasını etkili bir şekilde inhibe edebilir. Birçok çalışma SeNP'lerin kanserle mücadele etmesini sağlayan birincil mekanizmanın, reaktif oksijen türlerini (ROS), tümör proteinlerini (p53) ve kaspaz ailesi proteinlerini yöneten apoptotik sinyal yollarının aktivasyonu olduğunu bulmuştur (şekil 15,16). Transferrin (Tf) gibi hedefleme ligandları, TfR'lerin (transferrin reseptörleri) aşırı eksprese edildiği kanserli bölgelere çeşitli terapötik ilaçları iletmek için ilaç taşıyıcıları olarak kullanılır (Rolim vd., 2019; Webster, 2020; Barabadi vd., 2020; Donga vd., 2020; Hosny vd., 2022). Tf, SeNP'lerin yüzey kimyasını değiştirerek nanopartiküllere konjuge edilebilir. Bu ilaç dağıtım teknolojisinin amacı, birincil ve metastatik maligniteler de dahil olmak üzere çeşitli kanser aşamalarını hedeflemektir (Acar vd., 2023).



Şekil 15: Nanopartiküllerin kanser hücrelerine etki mekanizması

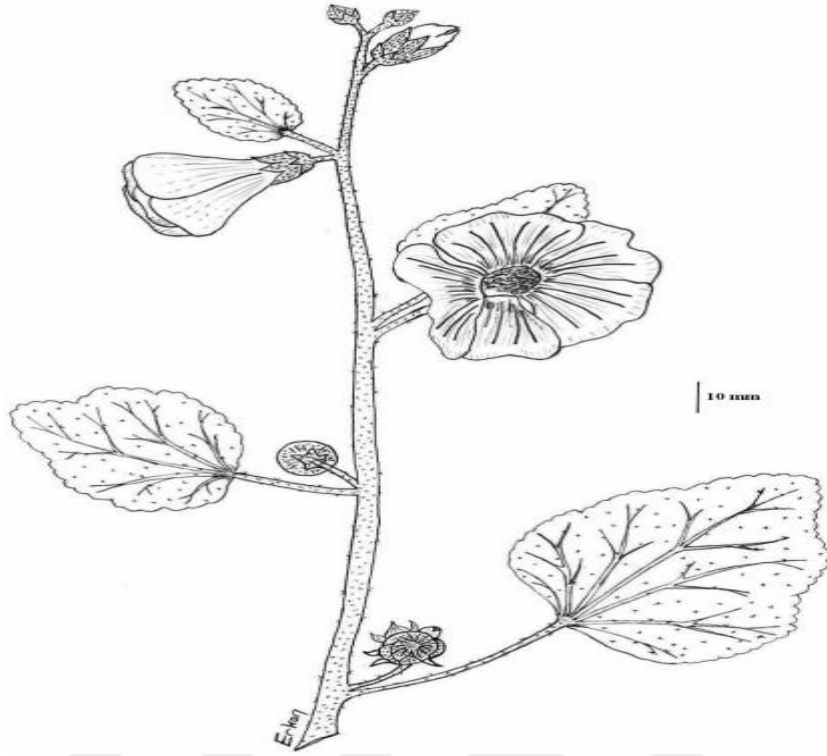


Şekil 16: SeNP'lerin normal ve kanserli hücelere etkisi

Tablo 2: Yeşil sentez yöntemleri aracılığıyla elde edilen MNP'lerin kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etkileri

Sentezlendiği Biyolojik Kaynak	Metal Türü	Şekil	Boyut (nm)	Metot (MTT)			Kaynak
				Kanser Hücre Hattı	Konsantrasy onu ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	% Canlılık oranı/ IC ₅₀	
<i>C. arietinum</i>	Ag	Kübik	12.17	U118, CaCo-2 ve Skov- 3	25	79.70	(Baran vd., 2022)
<i>A. comosus</i>	Ag	Küresel	11.61	U118, CaCo-2 ve Skov- 3	25	18.20	(Keskin vd., 2021)
<i>C. scolymus</i>	Ag	Küresel	28.78	U118, CaCo-2 ve Skov- 3	25	50	(Baran vd., 2021)
<i>S. tuberosum</i>	Ag	Küresel	3.91- 27.07	U118, CaCo-2 ve Skov- 3	0-100	50	(Xu vd., 2023)

1.14. *Alcea striata* ssp. *striata* (Hatmi)



Şekil 17: *Alcea striata* ssp. *striata* (hatmi) alttütünün genel görünümü (Uzunhisarcıklı, 2008).

Tablo 3: *Alcea striata* ssp. *striata* (hatmi) bitkisinin taksonomik hiyerarşisi

Kingdom *Plantae*

└ Subkingdom *tracheobionta*

└ Division *magnoliophyta*

└ Class *magnoliopsida*

└ Subclass *dilleniidae*

└ Order *malvales*

└ Family *malvaceae*

└ Genus *alcea*

Species alcea striata (DC.) ALEF.



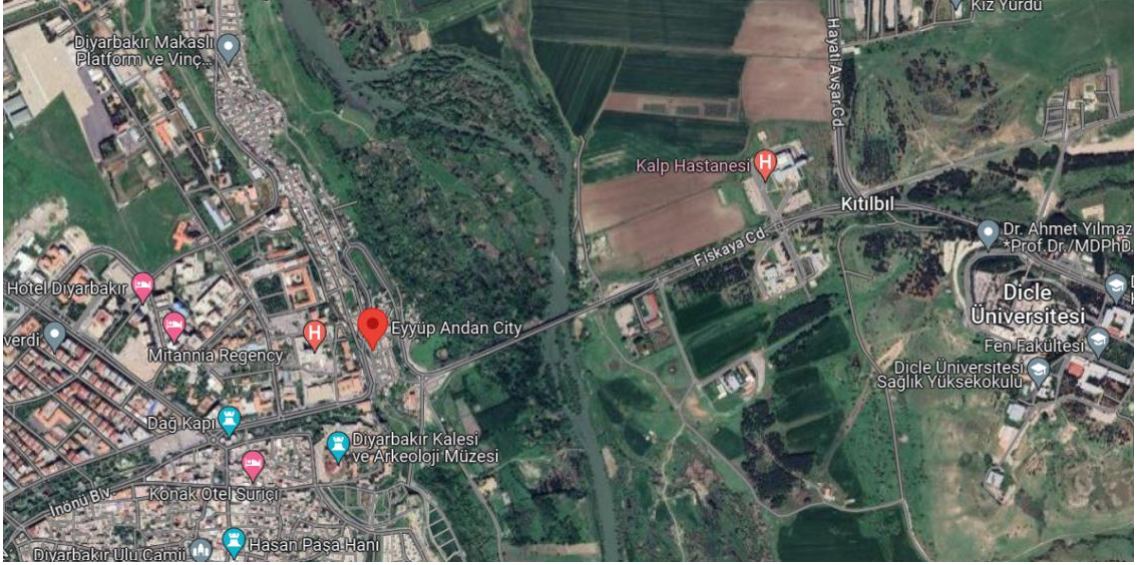
Şekil 18: *Alcea striata* ssp. *striata* (hatmi) bitkisinin Türkiye’de dağılım gösterdiği alanlar (http://194.27.225.161/yasin/tubives/index.php?sayfa=1andtax_id=2126)

İKİNCİ BÖLÜM

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Bitki Örneklerinin Toplanması

Çalışmada kullanılan bitki örnekleri Temmuz-Ağustos 2023 aylarında bitkinin çiçeklenme döneminde 31-32°C’de, 1008.9 hPa da Diyarbakır Dicle Üniversitesi Kampüs alanında (37°55’11.0’’N 40°14’34.7’’E) toplandı. Bitkiye ait örnekler Diyarbakır Dicle Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında saklandı. Bitki materyallerinin taksonomik teşhisi Mardin Artuklu Üniversitesinden Prof. Dr. Cumali KESKİN tarafından doğrulandı. Çalışmada bitkinin toprak üstü organı (çiçek) kullanıldı (şekil 19).





Şekil 19: *Alcea striata* ssp. *striata* (Hatmi) Bitkisinin; (A) yetiştiği alana ait konum (37°55'11.0"N 40°14'34.7"E), (B) bitkinin morfolojik görünümü

2.2. Kullanılan Kimyasal Malzemeler

Selenyum nanopartikül oluşumu için Na_2SeO_3 tuzu kullanıldı. Antimikrobiyal aktivite için vankomisin, kolistin ve flukonazol antibiyotikleri ticari olarak temin edildi. Uygulamada gram pozitif bakteriler, gram negatif bakteriler ve maya (fungus) *Candida albicans* (Ca) mikroorganizmaları kullanıldı. Gram pozitifler için *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (Sa) bakterileri ile gram negatifler için de *Pseudomonas aeruginosa* ATCC27833 (Pa) bakterileri kullanıldı. *Staphylococcus aureus* (Sa), *Candida albicans* (Ca) mikroorganizmaları İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndan temin edildi. *Pseudomonas aeruginosa* (Pa) mikroorganizmaları da Mardin Artuklu Üniversitesi Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarından temin edildi.

2.3. Bitki Özütünün Hazırlanması

Bitki materyali önce toz ve diğer kirleticilerden arındırmak için musluk suyuyla, ardından tekrar deiyonize su ile yıkandı. Bitki materyali, hava akımı olan bir alanda oda sıcaklığında (25 ± 2 °C) üç beş gün süreyle kurutuldu. 100 gr. kurutulmuş bitki materyali tartılıp öğütücüden geçirilerek toz haline getirilirdi. Bitki materyali bir öğütücü kullanılarak toz haline getirildikten sonra üzerine 500 mL saf su ilave edilerek 60 dakika kaynatıldı. Daha sonra, kaynatılan karışım cam kroze kullanılarak katı kısımlardan ayırmak amacıyla süzüldü. Elde edilen özüt +4 °C ye alınıp sentez için hazır hale getirildi.

2.4. Çözücü İçinde Özüt Hazırlama

Çözücü içinde hazırlanan özüt, LC-MS/MS aracılığıyla fitokimyasal bileşen analizi için kullanıldı. Kurutulan bitki metaryali öğütülerek toz haline getirildi. 20 gram toz haline getirilen bitki materyalinden tartılıp sokslet kartuşuna eklendi. Balon joje içine 200 mL metanol ilave edildi. 25 °C’de oda koşullarında dört gün bekletildi. İşlem sonunda elde edilen özüt cam kroze aracılığıyla süzüldü. Bitki özütü içinde bulunan organik çözücünün uzaklaştırılması için düşük sıcaklıkta ve vakum altında döner buharlaştırıcıdan (Heidolph 94200 rotary evaporatör) yararlanıldı. İşlem sonunda özüt deneysel çalışmalarda kullanılmak üzere -20 °C’ye alındı.

2.5. Çözelti Hazırlanması

Na₂SeO₃ metal tuzundan SeNP’leri elde etmek üzere 5 mM konsantrasyona sahip çözeltiler hazırlandı. *Alcea striata ssp. striata (hatmi)* ekstraktları (500 ml) ve 100 ml Na₂SeO₃, oda sıcaklığında bir cam kapta (1:5 oranında) reaksiyona sokuldu. Biyolojik olarak sentezlenen SeNP’lerin maksimum absorbanşı, renk değişimine bağlı olarak çeşitli zaman dilimlerinde (15, 30, 45, 60, 120 ve 180 dakika) dalga boyu tarama (UV-vis spektroskopisi) ile belirlendi. Sentez sonunda, zamana bağlı olarak koyu bir renk alan çözelti, santrifüj işlemine tabi tutuldu (8000 rpm, 20 dakika). Bu işlemin amacı, sentezlenen nanopartikülleri bitki kalıntılarından ayırmaktır. Santrifüjleme sonunda elde edilen katı fraksiyon, damıtılmış su ile birkaç kez yıkandı ve elde edilen kalıntı (SeNP’ler) 60 °C’lik bir fırında 72 saat kurutuldu.

2.6. SeNP’lerin Sentezi

Alcea striata ssp. striata (hatmi) bitkisinin kurutulmuş çiçek kısmı kullanılarak hazırlanan özüt ile hazırlanan Na₂O₃Se çözeltisi 1:1 (100 mL:100 mL) oranlarında karıştırıldı. 22-25 °C’de sabit bir zemin üzerinde bekletilen karışım için zamana karşı gözlem yapıldı. Se⁺² iyonlarının Se⁰ indirgenmesi UV spektrofotometresi ile açık renkli karışımın koyu kırmızı-vişne çürüğü rengine doğru değişimi gözlenerek maksimum absorbanş 388.48 nm’de UV spektrofotometresinde ölçülmüştür. Elde edilen koyu kırmızı-vişne çürüğü renkli solüsyon santrifüj edildi. Üstte kalan sıvı kısım uzaklaştırıldı ve dipteki çökelti alınarak bu yıkama işlemi distile su ile birkaç defa tekrarlandı. Elde edilen SeNP’ler etüvde bekletilip kuruma işlemi gerçekleştirildikten sonra cam baget ile

öğütüldü. Öğütülmüş SeNP nanopartikülü karakterizasyon, antibakteriyel etki ve sitotoksik etki deneysel çalışmalarında kullanılmak üzere saklandı.

2.7. Karakterizasyon Teknikleri

Sentezlenmiş selenyum nanoparçacıkların (SeNP) UV spektrumları (UV-1601 220V SHIMADZU) spektrofotometresinde 200-800 nm dalga boyu aralığında ölçüldü. FTIR analizi Perkin Elmer One marka FTIR ile 4000-1400 ve 4000-1000 cm^{-1} aralığında ölçülen bitki özütünün hangi fonksiyonel grupları indirgemediye rol aldığı tespit edilmiştir. Yeşil yolla *Alcea striata* ssp. *striata* bitkisinin özütü tarafından sentezlenen SeNP'lerin morfolojik yapılarının incelenmesi için bir Park System XE-100 AFM, Quanta FEG 250 FESEM, EVO 40 LEQ SEM ve Jeol Jem. 1010 TEM görüntülerinden elde edilen mikrogafiler kullanıldı. Bu mikro grafilerle elde edilen görüntülerde SeNP'lerin fiziksel görünümelerini yansıtan dağılımları belirlendi. *Alcea striata* ssp. *striata* (hatmi) bitkisinin özütü aracılığıyla sentezlen partiküllerin elemen kompozisyonları RadB-DMAX II bilgisayar kontrollü EDX ile belirlendi. EDX aracılığıyla elde edilen verilerde Se ve diğer elementler bakımından profillerinin değerlendirilmesi yapıldı. Bu verilerden elde edilen bulgular aynı zamanda yüzey kimyasının belirlenmesinde de etkili oldu. Sentezlenen partiküllerin kristal desen ve yapılarının değerlendirilmesi için XRD aracılığıyla 2 θ 'da alınan ölçüm verileri kullanıldı. Ölçümler Rigaku Miniflex 600 model XRD aracılığıyla yapıldı. Elde edilen verilerde Bragg açılarında meydana gelen genişlemelere ait en yüksek pikin FWHM değeri kullanılarak kristal nano boyut belirlendi. Kristal nano boyutu belirlemek için Debye-Scherrer formülü (Tablo 4) kullanılarak SeNP'lerin kristal nano boyutları hesaplandı.

Tablo 4: Debye-Scherrer formülü

$D = K\lambda / (\beta \cos\theta)$	Bu eşitlikte; D= Partikül boyutunu, K=Sabit değerini, λ =X-ray dalga boyu değeri, β = Maksimum pikin FWHM değerinin yarısı, θ = yüksek pikin Bragg açısını ifade eden terimlerdir.
-------------------------------------	---

Tablo 5: Nanopartiküllerin karakterizasyon teknikleri

-Oluşum ve varlığın izlenmesi. -Fonksiyonel gruplar.	-Şekil, büyüklük ve boyutlu topografik görüntü.	-Şekil, büyüklük. -Kristal yapı ve çap.
---	---	--

	-Tanecik yükü.	
UV-Vis spektroskopisi	AFM	SEM ve TEM
FT-IR	Zeta Potansiyeli	XRD



2.8. SeNP'lerin Biyolojik Aktivitelerinin Test Edilmesi

Sentezlenen SeNP'lerin biyolojik aktivitelerinin test edilmesi için MİK ve MTT testleri kullanıldı.

Patojen suşların üremelerinin baskılamasının değerlendirilmesi için antimikrobiyal etki çalışmasında mikro dilüsyon yöntemi uygulandı.

MTT testi 24 ve 48 saat zaman aralığında kanserli hücre hatlarına selenyum nanopartikül muamelesi yapılarak test edildi.

Deneysel aşamalarda aşağıda listelenen malzemeler kullanıldı (Tablo 6).

Tablo 6: Deneysel aşamalarda kullanılan malzemelerin listesi

İnkübatör	vankomisin (Antibiyotik)
96 kuyucuklu mikro plakalar	Colistin (Antibiyotik)
İnverted ışık mikroskobu	Flukonazol (Antibiyotik)
Biyogüvenlik kabini	Çelik öze
1-2-5-10-25 ml hacimli steril pipetler	Tek kullanımlık öze
37 °C inkübatör	Steril distile su
Su banyosu	Vorteks
Pipet uçları	-20 °C Buzdolabı
50 ml'lik falkon tüpleri	Muller Hinton Broth besiyeri (Merck)
Nutrient Agar Besiyeri (Merck)	Saboro Dextros Broth ve Agar (merck)
Pastör fırınında steril edilmiş pastör pipetleri	0.5 Mcfarland solusyonları
Eppendorf tüpler	Cam petri kutusu
100-200 µl'lik otomatik pipetler	Steril eküvyon çubuklar

2.9. SeNP'lerin Antimikrobiyal Etkiliğinin MİK Yöntemiyle İncelenmesi

SeNP'lerin antimikrobiyal etkileri patojen mikroorganizmalar üzerinde mikro dilüsyon yöntemi kullanılarak üremelerini baskılayan minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) belirlenerek değerlendirildi. Minimum inhibisyon konsantrasyonu yöntemi, bir mikroorganizmanın büyümesini engelleyen veya öldüren bir antimikrobiyal maddenin en düşük konsantrasyonunu belirlemek için kullanılan bir test yöntemidir.

Bu yöntem genellikle mikrodilüsyon adı verilen bir teknikle gerçekleştirilir. Uygulamada gram pozitif bakteriler, gram negatif bakteriler ve maya (fungus) *C. albicans* (Ca) mikroorganizmaları kullanıldı. Gram pozitifler için *S. aureus* ATCC 29213 (Sa) bakterileri ile gram negatifler için de *P. aeruginosa* ATCC27833 (Pa) bakterileri kullanıldı. Sa, Ca mikroorganizmaları İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fakültesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'ndan temin edildi. Pa mikroorganizmaları da Mardin Artuklu Üniversitesi Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarından temin edildi.

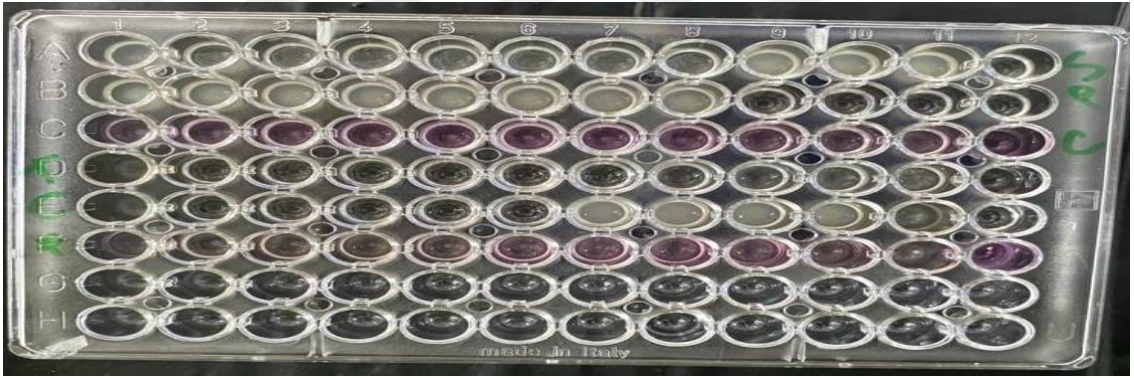
Uygulamada kullanılacak mikroorganizmalar uygun besiyeri ortamlarında 37 °C etüvde bir gece çoğaltıldı (bakteriler nutrient agar ve Ca'da sabora dekstros agar besiyerlerinde çoğaltıldı). Ertesi gün üreme kontrolü yapıldıktan sonra besiyeri plaklarında mikroorganizma kolonileri kullanılarak McFarland standardı 0.5 standart (Emmanuel vd., 2015) bulanıklık kriterine göre her bir mikroorganizma için çözeltiler hazırlandı. Ardından 96'lık mikrolaka kuyucuklarına bakteri uygulamaları için müller hinton besiyeri, Ca mayası için de Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 sıvı besiyerleri hazırlayıp uygun miktarlarda pipetlendi. Sterilizasyon ve üreme kontrolü için mikro plaka kuyucuklarından bazıları kontrol için kullanıldı. Farklı konsantrasyona sahip SeNP'leri içeren çözeltiler hazırlanıp mikro plaka kuyucuklarına eklenip bir seri mikro dilüsyonla SeNP'lerin besiyerindeki dağılımları yapıldı. Aynı işlem basamakları antibiyotikler (gram negatiflerle Colistin, gram pozitiflere vankomisin ve *C. albicans*'a da Flukanozol) uygulandı. McFarland standardı 0.5 bulanıklık kriterine göre hazırlanan mikroorganizma çözeltilerinden mikro plakalara uygun miktarda aktarım sağlandı (tablo 7). İşlem sonrasında mikro plakalar 37 °C etüvde inkübasyona alındı (şekil 21). Mikro plakalar 24 saatlik bekleminin sonunda üreme açısından kontrol edildi. Üremenin başladığı kuyucuğun öncesindeki kuyucuğa ait konsantrasyon üremenin baskılandığı MİK olarak tespit edildi (şekil 22).

Tablo 7: MİK metodunun uygulanışı

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	S+2 ¹ SeNP	S+2 ² SeNP	S+2 ³ SeNP	S+2 ⁴ SeNP	S+2 ⁵ SeNP	S+2 ⁶ SeNP	S+2 ⁷ SeNP	S+2 ⁸ SeNP	S+2 ⁹ SeNP	S+2 ¹⁰ SeNP		S
B	P+2 ¹ SeNP	P+2 ² SeNP	P+2 ³ SeNP	P+2 ⁴ SeNP	P+2 ⁵ SeNP	P+2 ⁶ SeNP	P+2 ⁷ SeNP	P+2 ⁸ SeNP	P+2 ⁹ SeNP	P+2 ¹⁰ SeNP		P
C	C+2 ¹ SeNP	C+2 ² SeNP	C+2 ³ SeNP	C+2 ⁴ SeNP	C+2 ⁵ SeNP	C+2 ⁶ SeNP	C+2 ⁷ SeNP	C+2 ⁸ SeNP	C+2 ⁹ SeNP	C+2 ¹⁰ SeNP		C
D	S+2 ¹ V	S+2 ² V	S+2 ³ V	S+2 ⁴ V	S+2 ⁵ V	S+2 ⁶ V	S+2 ⁷ V	S+2 ⁸ V	S+2 ⁹ V	S+2 ¹⁰ V		S
E	P+2 ¹ C	P+2 ² C	P+2 ³ C	P+2 ⁴ C	P+2 ⁵ C	P+2 ⁶ C	P+2 ⁷ C	P+2 ⁸ C	P+2 ⁹ C	P+2 ¹⁰ C		P
F	C+2 ¹ F	C+2 ² F	C+2 ³ F	C+2 ⁴ F	C+2 ⁵ F	C+2 ⁶ F	C+2 ⁷ F	C+2 ⁸ F	C+2 ⁹ F	C+2 ¹⁰ F		C
G												
H												



Şekil 20: (a) McFarland standardı 0.5 bulanıklık kriterine göre hazırlanan mikroorganizma çözeltisi, (b) mikro plakaların 37 °C etüvde inkübasyon aşaması



Şekil 21: İnkübasyon sonrası kuyucuk konsantrasyonları

2.10. SeNP'lerin *İn-vitro* Sitotoksikite Testleri

Alcea striata ssp. striata (hatmi) bitki özütü aracılığıyla sentezlenen SeNP'ler, özütün kendisinin kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etkileri MTT metodu kullanılarak incelendi. Deneysel uygulamalar Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Merkezi, Hücre Kültürü Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

2.11. Uygulamada Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar

Selenyum nanopartiküllerin sitotoksik aktivitelerinin test edildiği deneysel aşamada tablo 8 de verilen cihazlar ve sarf malzemeler kullanıldı.

Tablo 8: Uygulamada kullanılan materyaller

2.5-5-10-25 mL hacimli steril pipetler	96 kuyucuklu hücre kültür kapları
1-10, 20-200, 100-1 000 µL'lik otomatik pipetler	Pastör fırınında steril edilmiş pastör pipetleri
15 ve 50 mL'lik falkon tüpleri	Su banyosu
37 °C inkubator	Eppendorf tüpler
CO ₂ 'li 37 °C inkübatör	Vorteks ve Mini santrifuj
Sınıf II biyogüvenlik kabini	RPMI 1640 (Sigma Aldrich)
Pipet uçları	Fetal Sığır Serum-FBS (Sigma Aldrich)
Dulbecco'nun Modifiye Eagle'ın Orta-Yüksek Glikoz-DMEM'i (Sigma Aldrich)	Hank'in Dengeli Tuz Çözümleri-HBSS (Sigma Aldrich)
%0,5'lik Tripan-Mavi (Sigma Aldrich)	Soğutmalı santrifuj
-20 °C Buzdolabı Tripsin EDTA (%2,5) (Sigma Aldrich)	Ters çevrilmiş ışık mikroskobu
Penisilin/Streptomisin (Sigma Aldrich)	-20 °C Buzdolabı
L-Glutamin (Sigma Aldrich)	-20 °C Buzdolabı

2.12. Hücre Kültürü Uygulaması

Uygulamada kullanılan hücreler kültür kaplarında büyütüldü. Bunun için gerekli olan kimyasallar ve bunlara ait hacimler aşağıda verildi. Bu adımlar her hücre hattı için besiyeri ortamı ayrı ayrı hazırlanarak gerçekleştirildi.

Tablo 9: Hücre kültürü için mikro plaka kuyucuklarına konacak ortamların içerikleri

İçeriğe eklenen madde	İçeriğin hacmi/konsantrasyonu
Penisilin/Streptomisin (antibiyotik)	5 mL (%1)
FBS (Fetal Bovine Serum)	50 mL (%10)

DMEM-F12/RPMI 1640	500 mL
L-Glutamine	5 mL (%1)

2.12.1. Hücre kültürlerinin çözülmesi

Tablo 10’da verilen hücreler Amerikan tip kültür koleksiyonundan (ATCC) tedarik edildi. Temin edilen hücreler sıvı azot tankına alındı. Uygulama sırasında sıvı azot tankından çıkarılan donmuş haldeki hücreler 37 °C’ye alındı. Etüvde çözünen hücreler laminer akış kabini içine yerleştirildi. DMEM-F12/RPMI-1640 (Sigma Aldrich, ABD) besiyerine hücreler eklendi. Hücrelerin büyümesi için ayrıca 75 cm²’lik flaska 10 mL DMEM-F12/RPMI-1640 besiyeri eklendi. 37 °C’ de, %5 CO₂, %95 nemli ortama alınan hücreler etüvde inkübasyona bırakıldı. Hücrelerin çoğalması sağlandıktan sonra, deney grupları oluşturmak için ilgili plakalara ekimleri yapıldı.

Tablo 10: Çalışmada kullanılan kanser hücre soyları

Hücre soyu	Kanser/normal	Histopatolojik Özelliği
U2OS	Kanser	Osteosarcom
MCF-7	Kanser	İnsan meme adenokarsinomu

2.12.2. Hücrelerin kültüre alınarak çoğaltılması

Uygulamalar için sıvı azotta stoklanan normal hücre hatları kullanıldı. Tablo 10’da görülen hücre hatları; 100 µg mL⁻¹ streptomisin/100 mL⁻¹, %10 Fetal Bovine Serum (FBS), penisilin eklenmiş DMEM: F- 12 (Gibco) ve RPMI-1640 (Gibco), besiyeri içinde nemli atmosfere sahip, %95 hava ve %5 CO₂ içeren inkübatörde 37 °C de inkübasyona bırakıldı. İki günde bir besi ortamları değiştirilen hücreler, plaka yüzeyini kaplamalarının ardından Trypsin ile yüzeyden kaldırıldı. Bu hücreler deney grupları oluşturmak üzere kullanıldı.

2.12.3. Kültüre alınan hücrelerin sayımı

İzole edilen hücreler antikanser çalışmalarında kullanılmadan, hücre sayımı thoma lamı ile yapıldı. Hücre çözeltileri steril santrifüj tüpüne alınarak santrifüj edildi. Ardından süpernatant atılarak dibe çöken hücreler besiyeri ile seyreltme işlemine tabi tutuldu. Seyreltilen hücreleri homojenize etmek için vorteks kullanılarak karıştırma yapıldı. Daha sonra hücre süspansiyonundan 10 µL'ninalınarak 90 µL tripan mavisini ile birleştirildi. Elde edilen karışımdan alınan numune hemositometre lamına aktarıldı. Lam ışık mikroskobu ile 10X büyütme sağlanıp incelendi. Lam üzerinde canlılık gösteren boyanmamış hücrelerin sayılması, hücre solüsyonunun mililitresindeki canlı hücre sayısının belirlenmesini sağladı. Bunun için aşağıda verilen formül kullanılarak hesaplama yapıldı.

Tablo 11: Canlı hücrelerin toplam sayısını ifade eden formül

Canlı Hücrelerin Toplam Sayısı = $a \times b \times c \times 10^4$	a=Hücre solüsyonunun hacmi (mL) b=Dilüsyon faktörü (Tripan mavisini ile) c=Boyanmamış hücrelerin ortalama sayısını, ifade etmektedir.
--	--

2.12.4. Sitotoksikite testinde uygulanacak etken dozunun belirlenmesi

Mikro plağın kuyucuklarının her birinde bulunan *Alcea striata ssp. striata* (hatmi) özütü, sentezlenen SeNP'ler ile temas kurmuş hücrelerin morfolojik yapıları mikroskop altında incelendi. Mikro plaka kuyucuklarında hücrelerinde bulunduğu içeriğin üzerine MTT eklendi. Ardından hücreler formazan kristallerinin oluşumu bakımından incelendi. Meydana gelen kristaller DMSO tarafından çözündürüldü. İşlemin akabinde mikro plakalar ELİSA'da ölçüme tabi tutuldu. ELİSA okuyucudan dan elde edilen veriler kullanılarak konsantrasyonlar için kuyucuklardan okunan değerlerin ortalaması hesaplandı. Hücreli ve hücresiz yapılan bu ölçümlerde hücrelinin ortalama değeri ile hücresiz ortalama değerlerinin farkı alındı. % canlılıklar aşağıda verilen formüle uygulanarak hesaplama yapıldı. Bu ölçülen değerlerle oluşturulan grafiğin eğrisi kullanılarak kültürün %70'ini etkileyen doz (IC₅₀) hesaplandı (%canlılık=U/C*100).

2.12.5. SeNP'ler ve *Alcea striata ssp. striata* (hatmi) özütünün sitotoksik etkisinin MTT yöntemi ile İncelenmesi

MTT yöntemi, kanserli ve sağlıklı hücre kültürleri üzerinde sitotoksikitenin (canlılık baskılayıcı) bitki bazlı SeNP oranını belirlemek için gerçekleştirildi. Kültür

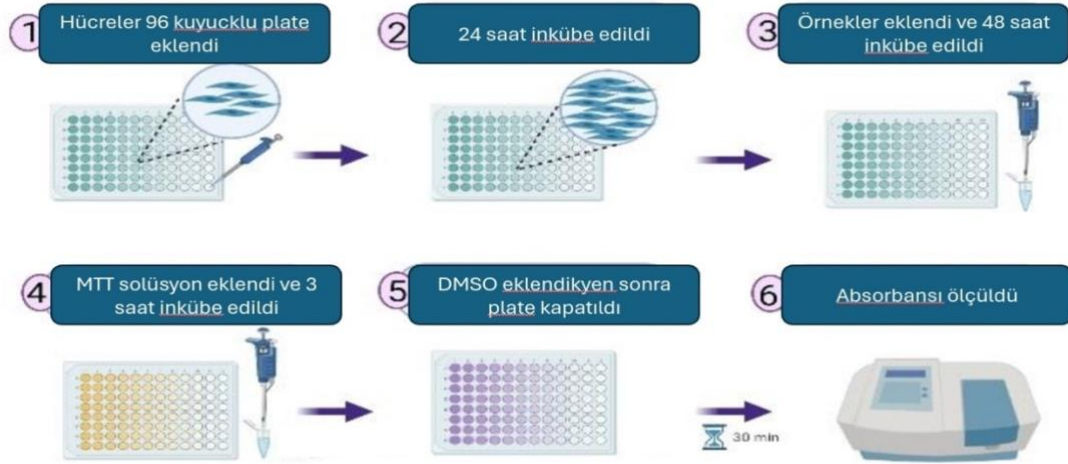
ortamını hazırlamak için T-75 T-flask'lar kullanıldı. MCF-7 ve U2OS hücre hatları DMEM solüsyonunda kültüre edildi. Hazırlanan kültürler %5 CO₂, 37°C ve %95 hava ve nem koşullarında inkübe edildi. Hücreler hemositometre ölçümünde yaklaşık %80 konfluansa ulaştığında, hücre kültürleri farklı konsantrasyonlarda süspanse edildi ve inkübasyon için (bir gece) mikro plakalara (96-kuyucuklu) aktarıldı. Sürenin sonunda, kültürlenen hücre hatları farklı konsantrasyonlarda (50, 100 ve 200,400,800,1000 µg/ml) nanopartiküllerle muamele edildi ve 2 gün boyunca inkübe edildi. Sonraki adımda MTT solüsyonu mikro plaka kuyularına aktarıldı ve 3 saat inkübe edildi, ardından DMSO eklendi ve 0,25 saat oda sıcaklığında tutuldu. Mikro plakaların absorbanansı (540 nm) MultiScan Go (Thermo) ile ölçüldü.

Aşağıdaki formül kullanılarak hücre hatlarının canlılık yüzdesi hesaplandı.

% uygulanabilirlik = $U/C \times 100$ (Vickers, 2017).

U: AgNP'lerle muamele edilen hücrelerin emilimi.

C: Kontrol hücrelerinin absorbanans değerleri.



Şekil 22: MTT metodunun aşamaları

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

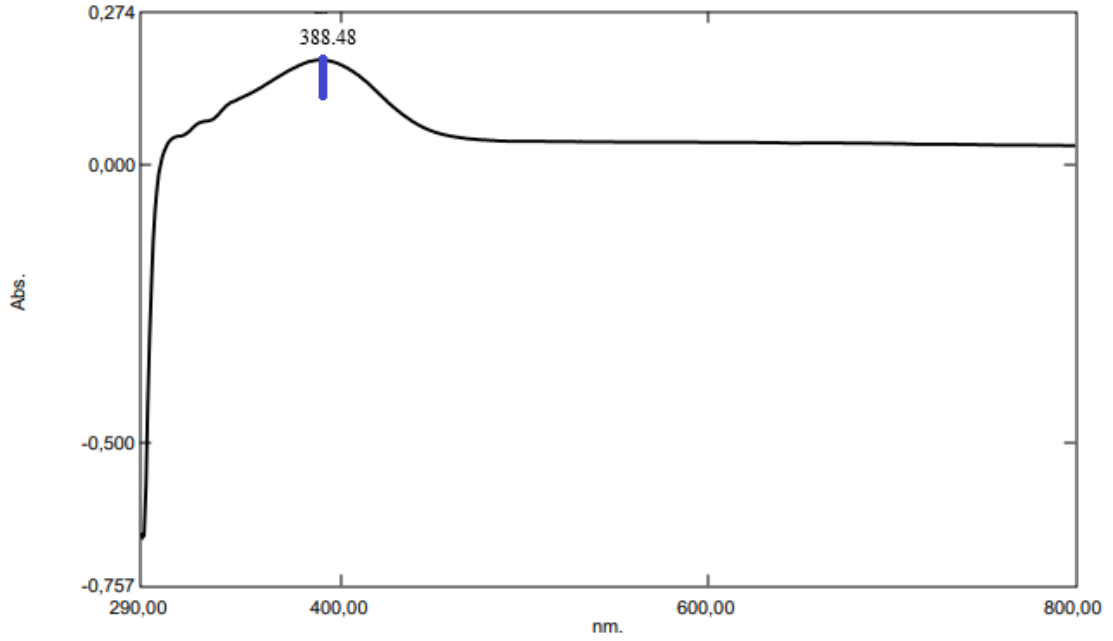
3. TARTIŞMA ve BULGULAR

3.1. SeNP'lerin Karakterizasyonu, İn-vitro Antimikrobiyal ve Antikanser Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

Alcea striata ssp. striata (hatmi) bitkisinin çiçekleri kullanılarak hazırlanan özütü kullanılarak SeNP'lerin özellikleri, karakterizasyon için kullanılan cihazlardan alınan ölçümlerin verileri aracılığıyla belirlendi. Özellikleri belirlenen SeNP'lerin mikrodilüsyonla antimikrobiyal ve MTT metodu ile antikanser uygulamalarına yönelik çalışmalar yapıldı.

3.2. UV-vis Analizi

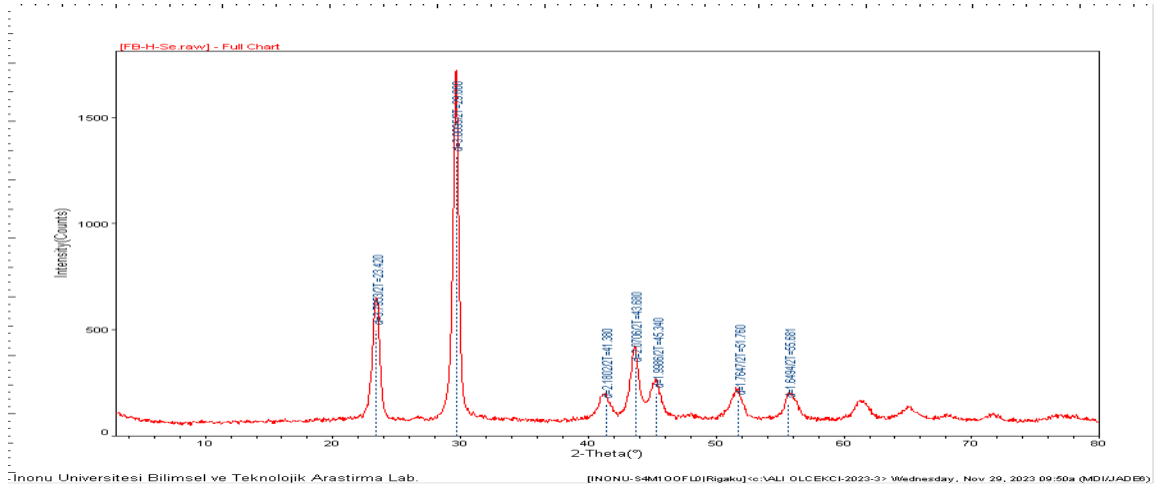
UV-vis verilerinde 5 mM'da sentezlenen SeNP'lerin 388.48 nm de elde edilen maksimum absorbans bantları, SeNP'lerin oluşumunu ve varlığını gösteren karakteristik verilerdir (şekil 22).



Şekil 23: *Alcea striata* ssp. *striata* (hatmi) bitkisinin çiçekleri kullanılarak SeNP'lerin oluşumunu ve varlığını gösteren UV-vis spektrum verileri (N_2SeO_3 çözeltisi aracılığıyla sentezlenen SeNP'lere ait).

3.3. XRD Analizi

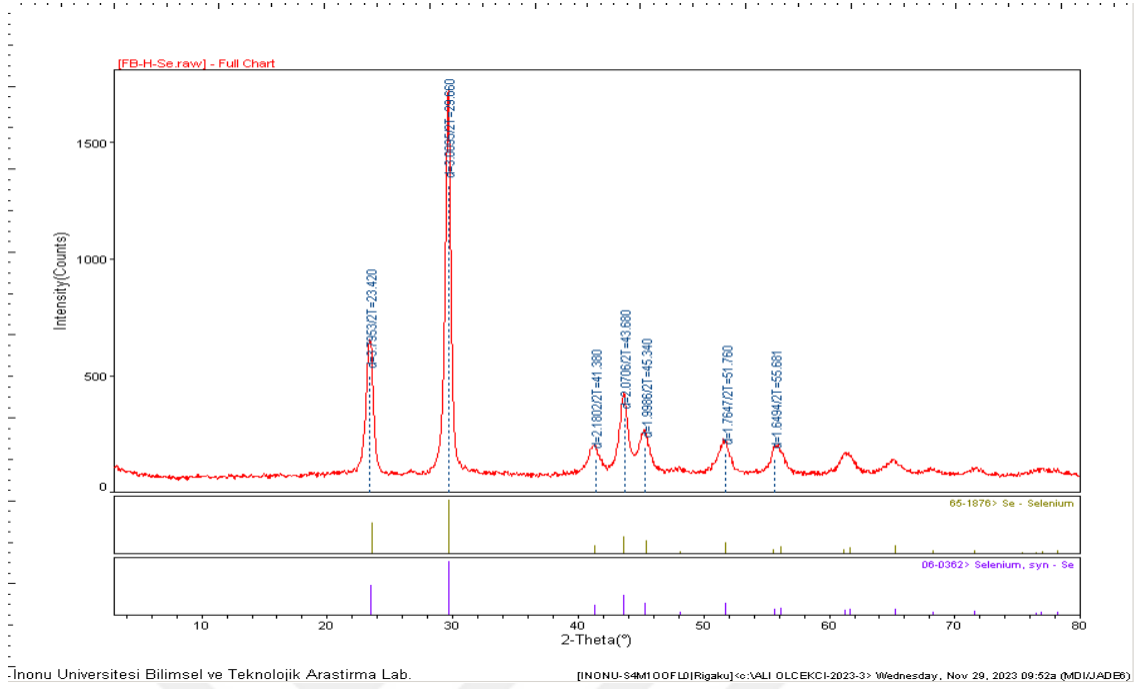
A. striata ssp. *striata*'nın çiçek sulu özütü ile SeNPs biyosentezinin kristal yapısı ve boyutu XRD analizi kullanılarak araştırıldı (Keskin vd., 2023). 2θ tepe pozisyonları JCPDS NO: 06-0362 ile ince bir şekilde belirtildi (şekil 24-26). Veriler ile ilgili ayrıntılar tablo 12'de verildi.



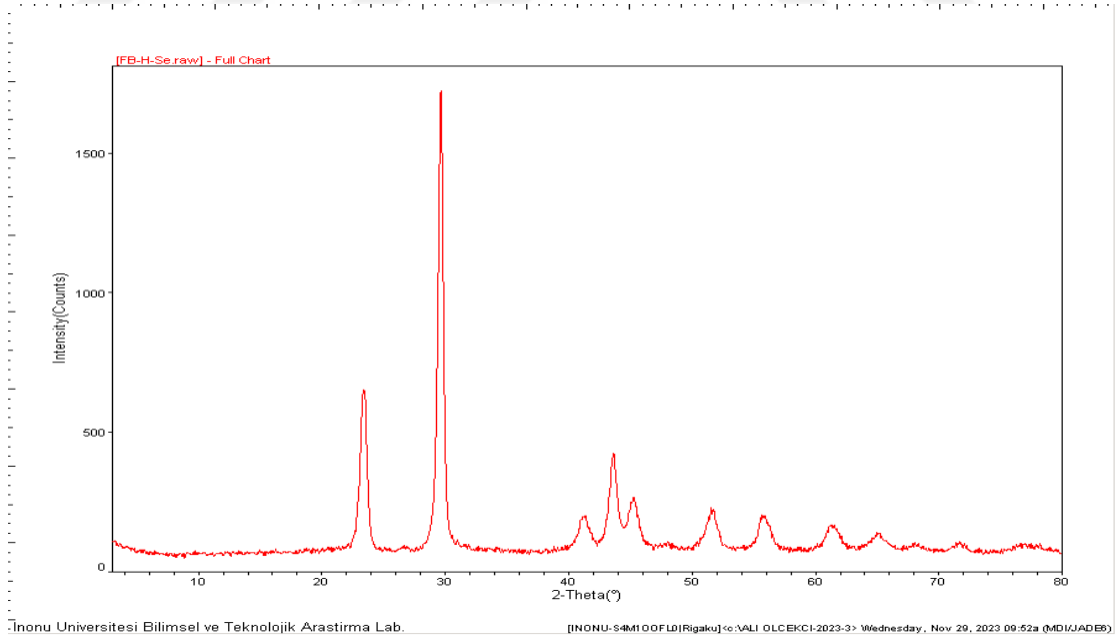
Şekil 24: Sentez sonunda elde edilen SeNP’lerin kristal desenlerine ait X-ışını kırınımı (XRD) analizi verileri (Na_2SeO_3 çözeltisi aracılığıyla sentezlenen SeNP’lere ait)

Tablo 12: Şekil 23’e göre SeNP’lerin XRD sonucundaki tepe noktaları ve diğer veriler

2-Theta	d(A)	BG	Height	I%	Area	I%	FWHM	XS(A)
23.420	3.7953	87	564	35.0	19661	45.1	0.593	139
29.660	3.0095	116	1610	100.0	43610	100.0	0.460	183
41.380	2.1802	96	101	6.3	4747	10.9	0.799	107
43.680	2.0706	136	286	17.8	9725	22.3	0.578	150
45.340	1.9986	128	134	8.3	5165	11.8	0.655	133
51.760	1.7647	101	119	7.4	5035	11.5	0.719	124
55.681	1.6494	96	104	6.5	4821	11.1	0.788	115



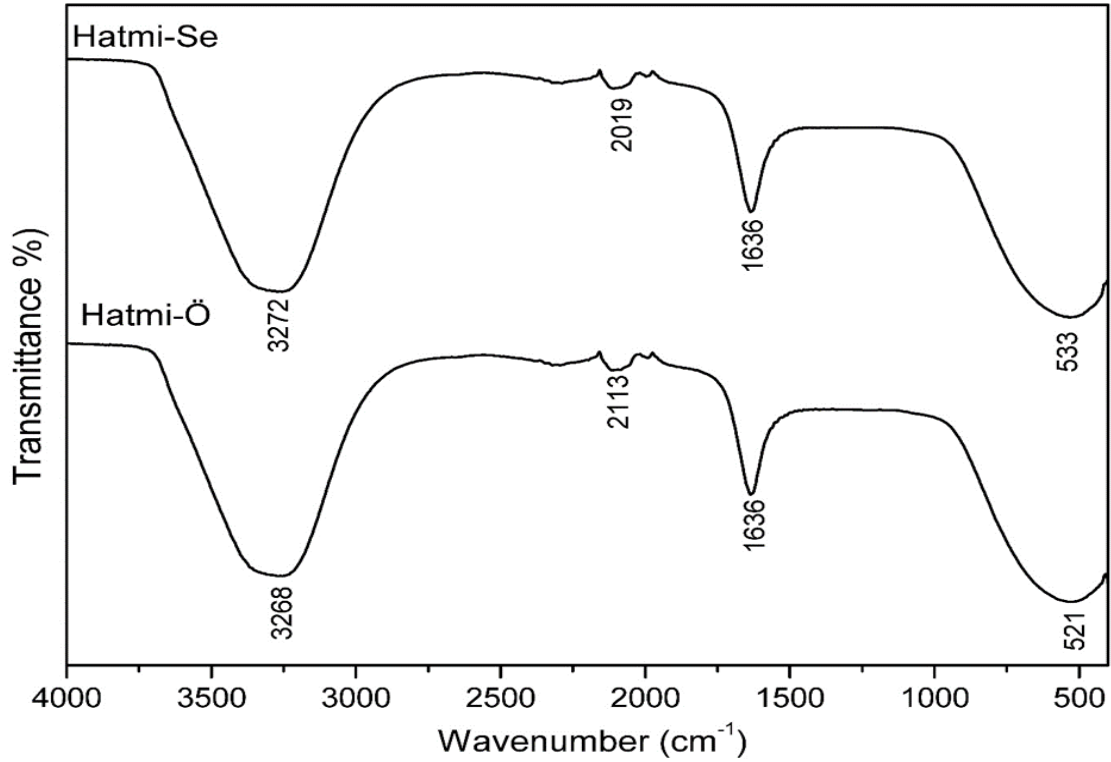
Şekil 25: Sentez sonunda elde edilen SeNP'lerin kristal desenlerine ait X-ray diffraction (XRD) verileri (Na_2SeO_3 çözeltisi aracılığıyla sentezlenen SeNP'lere ait)



Şekil 26: Sentez sonunda elde edilen SeNP'lerin kristal desenlerine ait X ışını kırınım (XRD) analizi verileri (Na_2SeO_3 çözeltisi aracılığıyla sentezlenen SeNP'lere ait)

Selenyum nanopartiküllerinin XRD diyagramında en yüksek tepe noktası 29.660'tır. Bu verilere göre Debye-Scherrer denkleminde ($D = K\lambda / (\beta \cos\theta)$) hesaplanırsa kristal boyutu 31.196 bulunur.

3.4. FT-IR Analizi



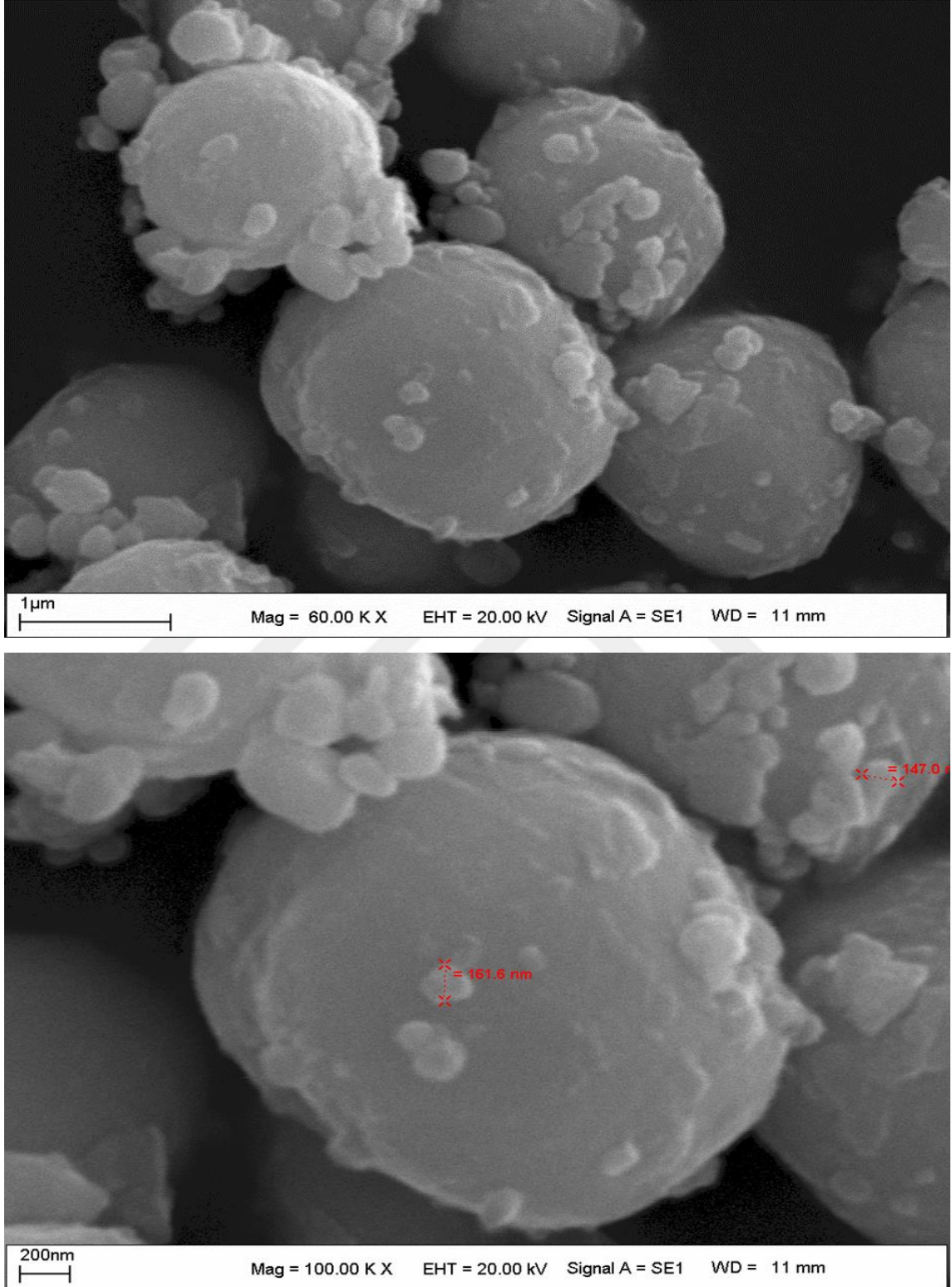
Şekil 27: Na₂SeO₃ çözeltisi ve *Alcea striata* ssp. *striata* (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütü yapılan sentez uygulamasına ait FT-IR diyagramları

Alcea striata ssp. *striata* (hatmi) bitki özütü ve selenyum tuzu (Na₂SeO₃) belli oranda karıştırılarak reaksiyon öncesi ve sonrası elde edilen FT-IR diyagramları Şekil 26 da belirtilmiştir. Hatmi bitki özütünde 3268 cm⁻¹'deki belirgin pikin fenolik OH, 2113 cm⁻¹'deki pikin C≡C bağı olduğu, 1636 cm⁻¹'deki pikin birincil amid bandı olduğu düşünülmektedir. Reaksiyon sonrası elde edilen FT-IR diyagramında sırasıyla 3272 cm⁻¹, 2019 cm⁻¹ ve 533 cm⁻¹'deki piklerde değişim olduğu görülmektedir. Bu değişimde göstergesi olarak reaksiyonun bu pikler üzerinde gerçekleştiği söylenebilir.

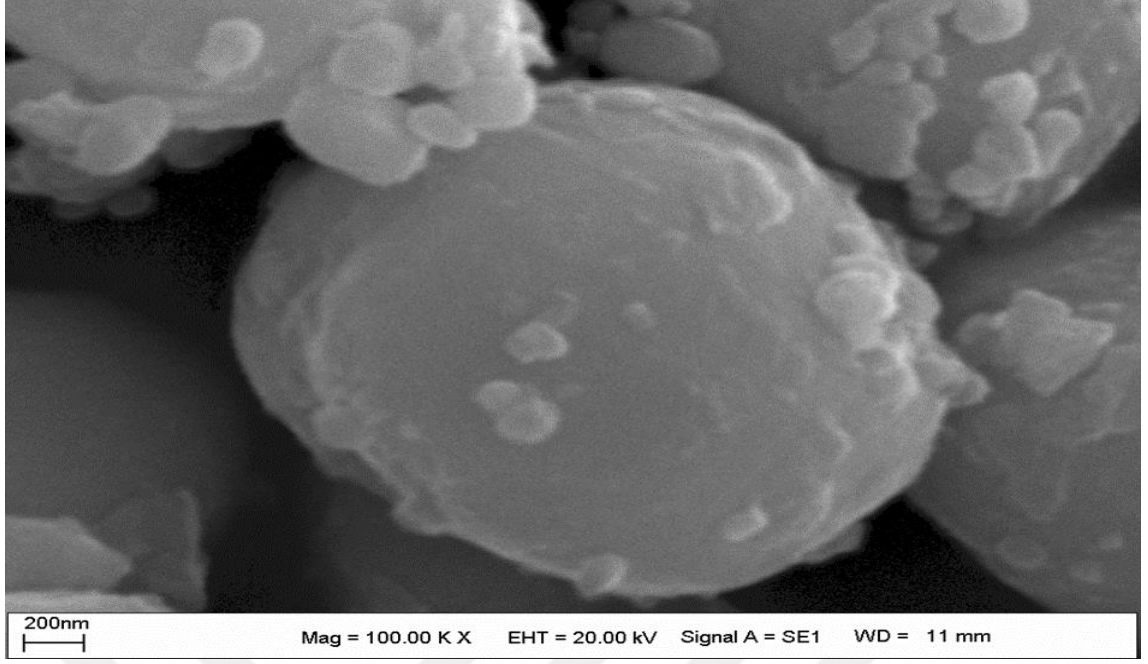
3.5. SeNP'lerin SEM Görüntüleri

Na₂SeO₃ çözeltisi ve *Alcea striata* ssp. *striata* (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütü sentezlenen SeNP'lerin morfolojik görünümü SEM mikrofafi

görüntüleri ile değerlendirildi. Şekil 27, şekil 28 SEM görüntülerinde SeNP'lerin küresel morfoloji sergiledikleri belirlendi.

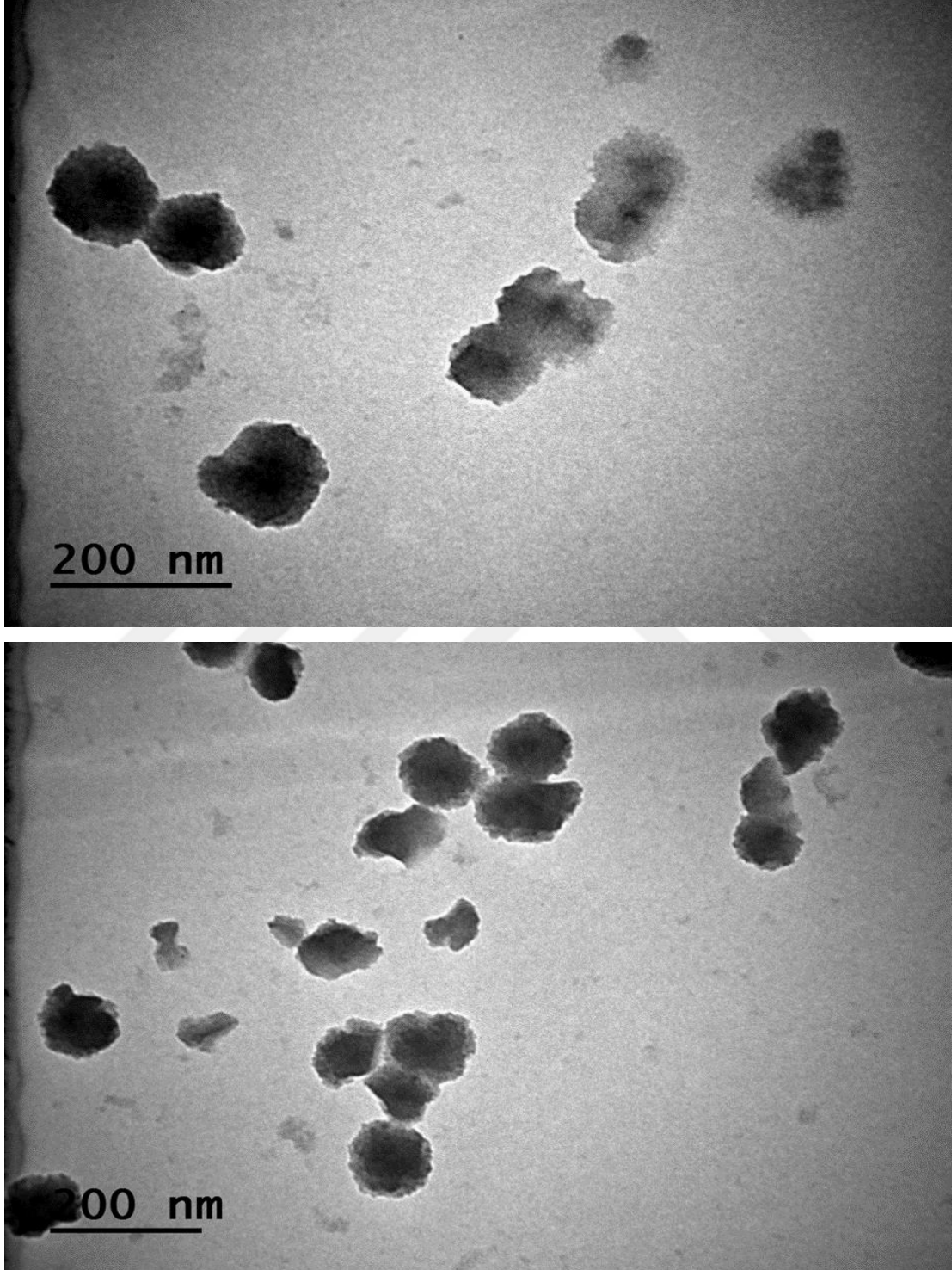


Şekil 28: Na_2SeO_3 çözeltisi ve *Alcea striata* ssp. *striata* (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütle sentezlenen SeNP'lerin morfolojik görünümüne ait SEM mikrografi görüntüleri



Şekil 29: Na_2SeO_3 çözeltisi ve *Alcea striata* ssp. *striata* (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütle sentezlenen SeNP'lerin morfolojik görünümüne ait SEM mikrografi görüntüleri (200 nm)

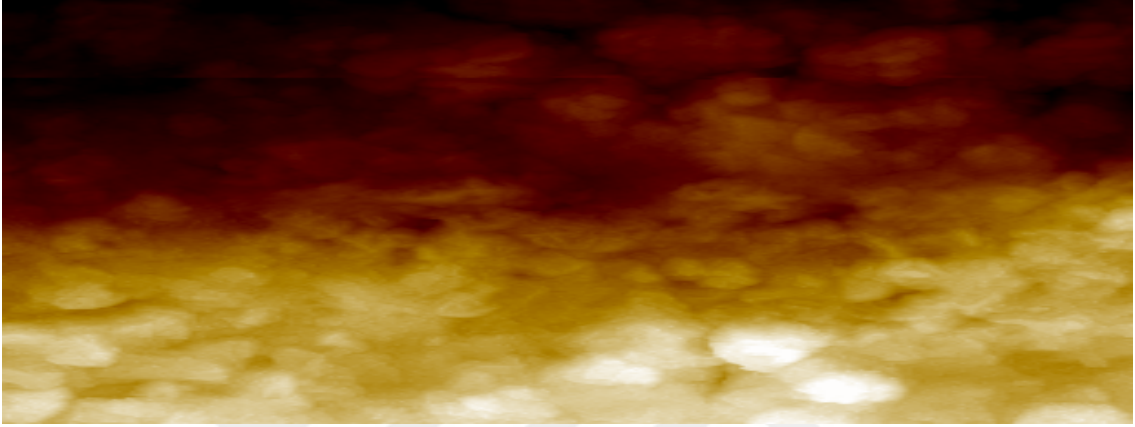
3.6. SeNP'lerin TEM Görüntüleri



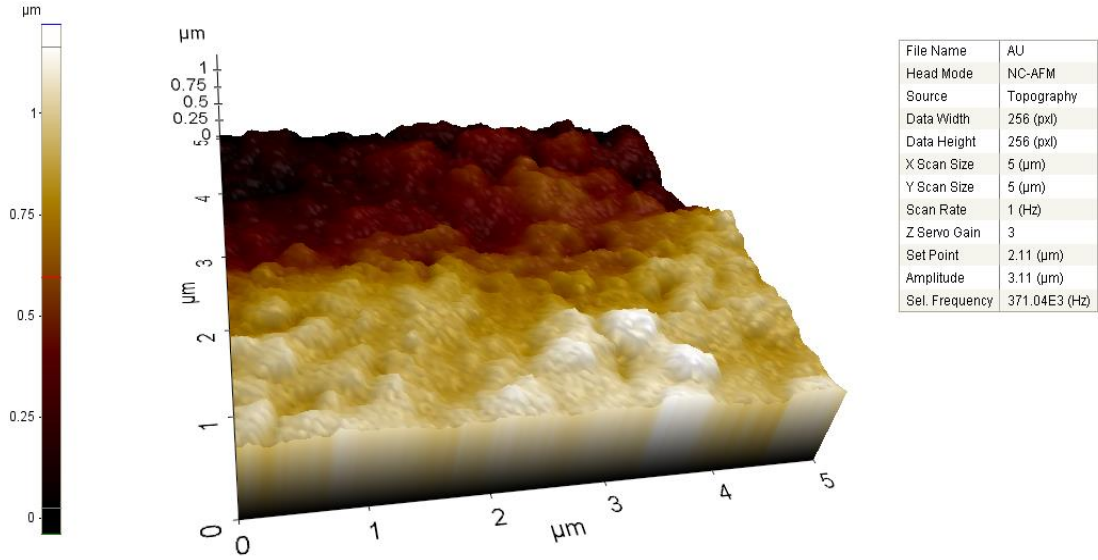
Şekil 30: Na_2SeO_3 çözeltisi ve *Alcea striata* ssp. *striata* (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütle sentezlenen SeNP'lerin morfolojik görünümüne ait TEM mikrografi görüntüleri (200 nm)

3.7. SeNP'lerin AFM Görüntüleri

Na_2SeO_3 çözeltisi ve *Alcea striata* ssp. *striata* (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütle sentezlenen SeNP'lerin morfolojik görünüşleri topografik dağılımları ve şekillerine ait yapılar AFM aracılığı değerlendirildi. Şekil 30'da görüldüğü üzere SeNP'lerin küresel şekilde olduğu, tek dağılımlı özellik gösterdikleri ve ortalama 100 nm altında boyutlara sahip oldukları görülmektedir.



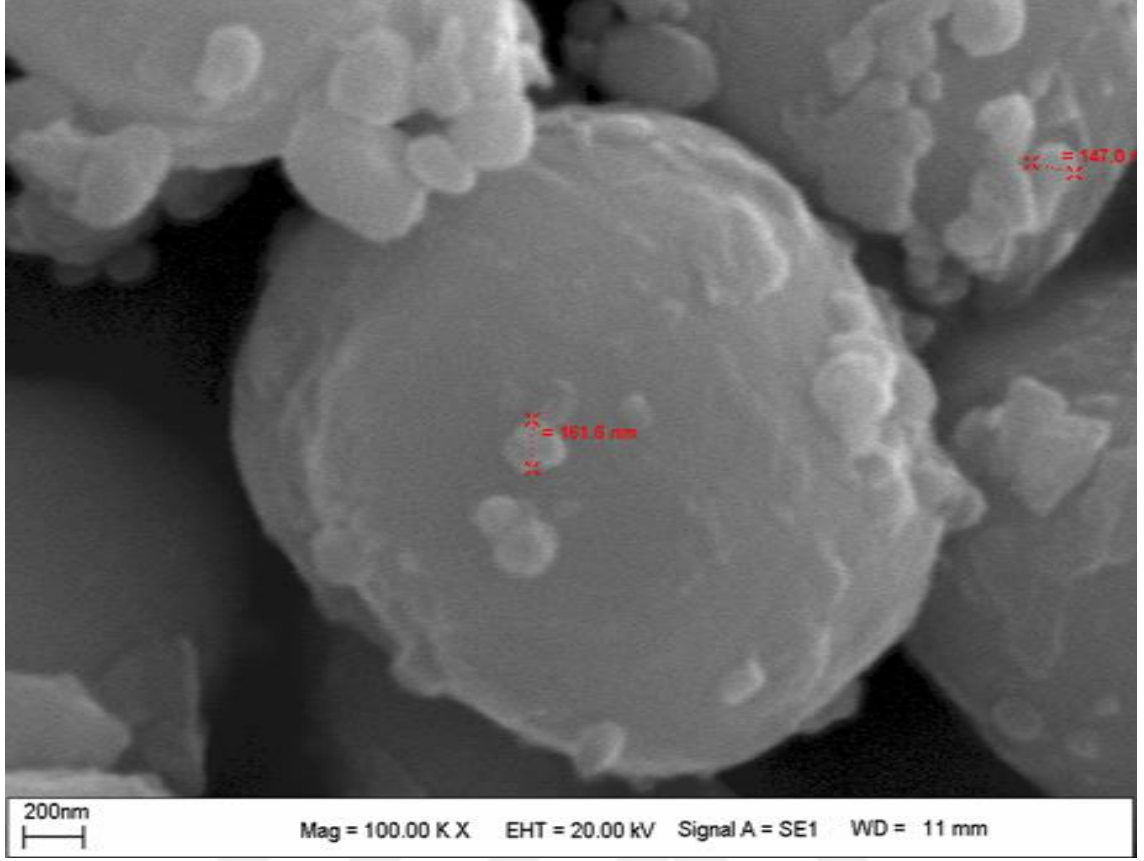
Şekil 31: Na_2SeO_3 çözeltisi ve *Alcea striata* ssp. *striata* (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütle sentezlenen SeNP'lerin morfolojik görünüşlerine ait AFM mikrogafi bulguları



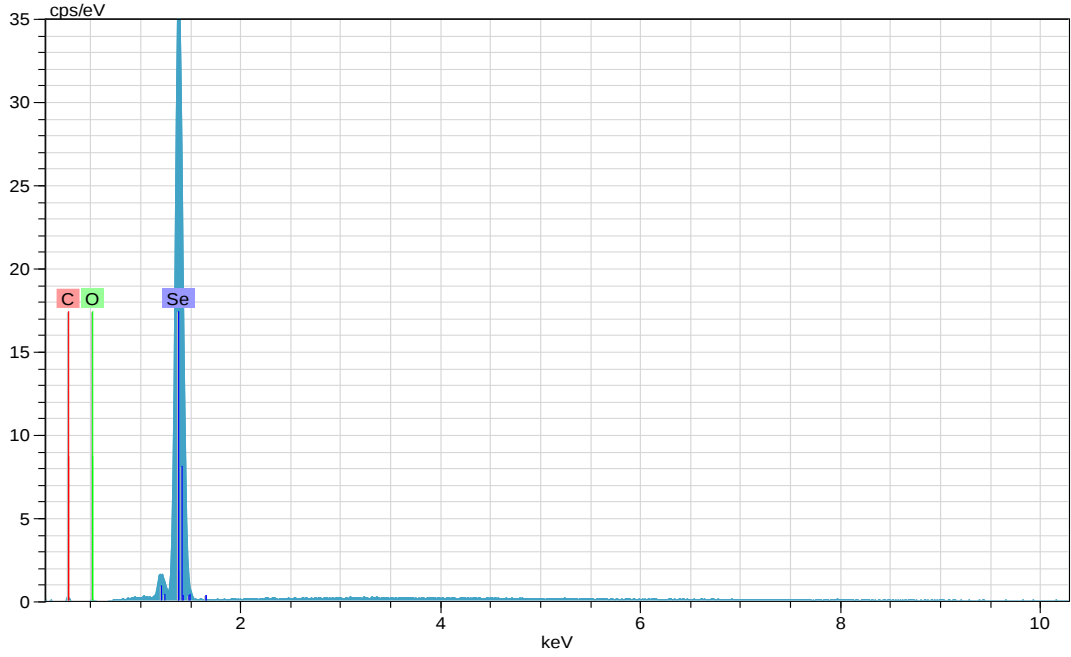
Şekil 32: Na_2SeO_3 çözeltisi ve *Alcea striata* ssp. *striata* (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütle sentezlenen SeNP'lerin morfolojik görünümüne ait AFM mikrografi bulguları

3.8. EDX Profili

Na_2SeO_3 çözeltisi ve *Alcea striata* ssp. *striata* (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütle sentezlenen partiküllerin element kompozisyonları EDX kullanılarak değerlendirildi. Bu değerlendirme için EDX analizi iki farklı alanda yapıldı (şekil 32). Şekil 33'te bu alanlardan alınan ölçümlerin sonucunda sentezlenen partiküllerin, neredeyse tamamını selenyum alanına ait güçlü Se piklerinin varlığıyla SeNP'lere ait olduğunu gösterdi. Karbon (C) ve oksijen (O) gibi elementlere ait düşük pikler SeNP'lerin yüzeyinde bulunan kararlılığı sağlayan sabitleyici olarak rol oynayan bitki özütündeki fitokimyasallardan kaynaklanmaktadır.



Şekil 33: *Alcea striata* ssp. *striata* (hatmi) bitkisinin çiçek özütü ile sentezlenen nanopartiküllerin, element kompozisyonlarının belirlenmesi için EDX profilinin incelemek üzere SEM aracılığıyla alınan ölçüm alanları



Şekil 34: Na_2SeO_3 çözeltisi ve *Alcea striata* ssp. *striata* (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütle sentezlenen SeNP'lerin element kompozisyonları.

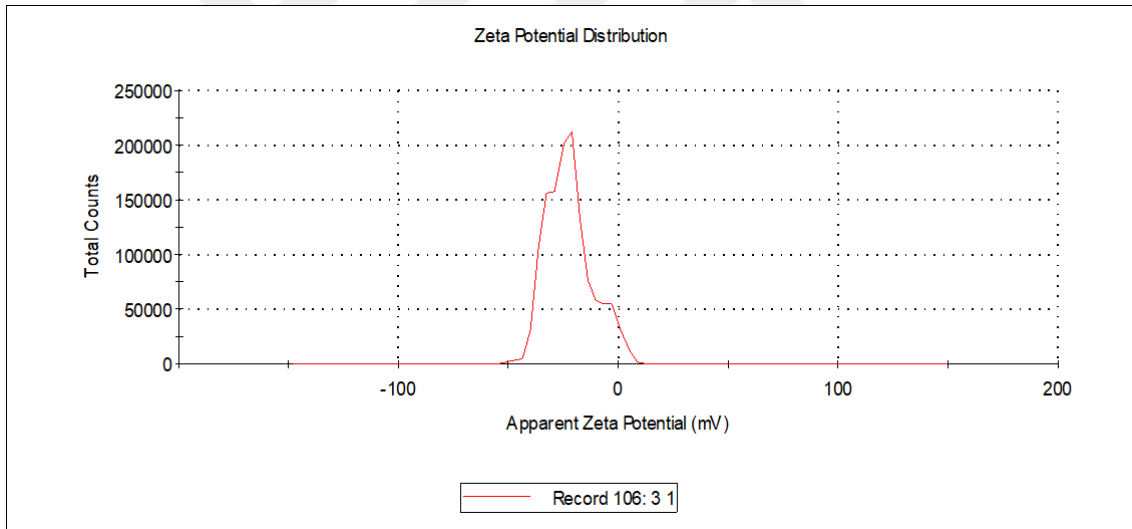
Tablo 13: Na_2SeO_3 çözeltisi ve *Alcea striata* spp. *striata* (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütle sentezlenen SeNP'lerin EDX verileri

İncelenen materyale ait EDX verileri						
EI	AN	Series	Unn. [wt.-%]	C norm. [wt.-%]	C Atom [at.-%]	C Error [%]
Se	34	K-series	112.80	97.96	88.02	3.5
C	6	K-series	2.29	1.99	11.76	0.7
O	8	K-series	0.06	0.05	0.22	0.1
Total			115.15	100.0	100.0	

3.9. Zeta Potansiyel ve Zeta Dağılım

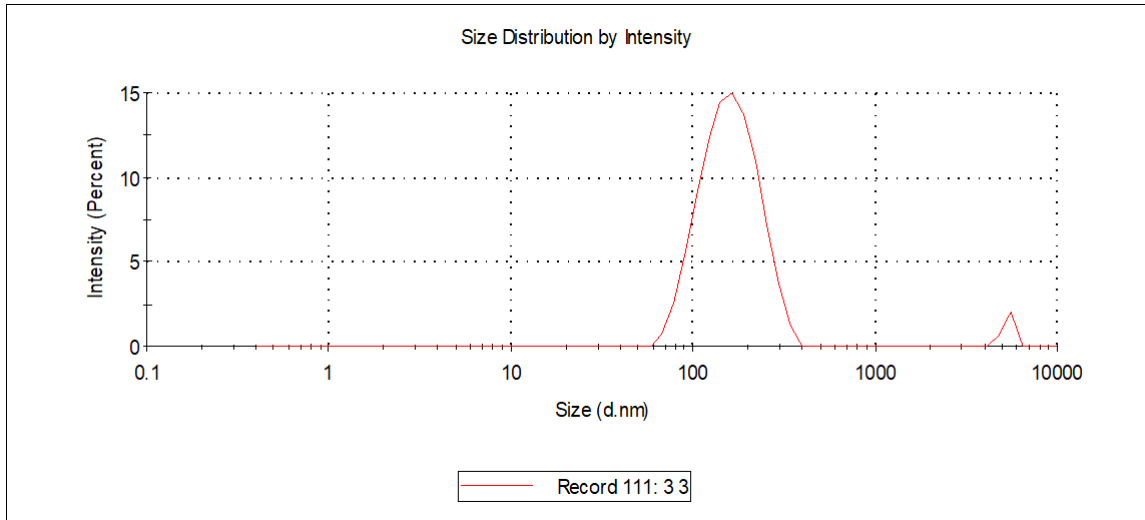
Na_2SeO_3 çözeltisi ve *Alcea striata* ssp. *striata* (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütle sentezlenen SeNP'lerin yüzey yükleri ile hidrodinamik boyut dağılımlarının belirlenmesi için DLS kullanıldı. Yapılan ölçümlerle alınan veriler Şekil 34 ve 35'te

verildi. Şekil 34'te zeta potansiyeli yük dağılımı verilerine göre sentezlenen SeNP'lerin (-) 30.57 mV yüzey yüküne sahip oldukları bulgusuna ulaşıldı. SeNP'lerin sadece negatif yük dağılımı sergilemeleri kararlı olduklarını gösteren bir veridir. Yeşil yolla sentezlenmiş SeNP'ler geleneksel olanlar karşısında daha iyi negatif yük dağılımı gösterirler. Bu polimer matriksinde, serbest elektronların oksitlenen hidroksil gruplarının varlığında sistemin koloidal formda daha kararlı olmasını sağlayan faktördür. SeNP'lere bu negatif yük dağılımını sağlayan, yüzey yapılarında bulunan fitokimyasallara ait bileşenlerdir. Ayrıca FT-IR spektrumları ve EDX profili graflerinin sonuçlarında da bu bulguyu destekleyici nitelikte veriler bulunmaktadır. SeNP'lerin yüzey yüklerinin farklı yüklerde olması, nanopartiküller arasında elektrostatik çekime bağlı olarak toplanma ve kümelenme gibi kararlılığı olumsuz açıdan etkileyebilecek sonuçlara sebep olur. Ortaya çıkan bu durum, kararlı bir yapı sergilemelerini olumsuz yönde etkiler. Bu sebeple yeşil sentezle elde ettiğimiz SeNP'ler (-) 30.57 mV yüzey yük dağılımı ile kararlı bir yapı sergilemektedir.



Şekil 35: Na_2SeO_3 çözeltisi ve *Alcea striata* ssp. *striata* (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütü sentezlenen SeNP'lerin DLS aracılığıyla elde edilen grafikte zeta potansiyeli yük dağılımı profili (Zeta potansiyeli: -30.57 mV)

Na_2SeO_3 çözeltisi ve *Alcea striata* ssp. *striata* bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütü sentezlenen SeNP'lerin hidrodinamik boyut dağılımlarının belirlenmesi için DLS kullanılarak yapılan ölçümlerle alınan veriler Şekil 35'te verildi. Sentezlenen SeNP'lerin DLS aracılığıyla elde edilen verilerinde, hidrodinamik boyut dağılımlarının ortalama 120 nm boyut dağılımı gösterdiği belirlendi.



Şekil 36: *Alcea striata* ssp. *striata* (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütle sentezlenen SeNP'lerin, Na₂SeO₃ çözeltisini DLS aracılığıyla hidrodinamik boyut dağılımı grafisi

3.10. SeNP'lerin Antimikrobiyal Etkileri

Na₂SeO₃ çözeltisi ve *Alcea striata* ssp. *striata* (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütle sentezlenen SeNP'lerin patojen suşlar üzerindeki etkileri incelendi. Mikro dilüsyon yöntemi ile antimikrobiyal etkiler MİK'ler belirlenerek yapıldı. Bu etkinin karşılaştırılması için aynı uygulama adımları antibiyotikler içinde gerçekleştirildi. Tablo 14'te görüldüğü üzere mikroorganizmalar üzerinde 0.1-0.50 µg mL⁻¹ konsantrasyonların üreme üzerinde baskılayıcı etki gösteren MİC olduğu belirlendi. SeNP'lerin gram pozitif *Sa* üzerinde 5.65 µg mL⁻¹ ile gram negatif bakteriler üzerinde 22.50 µg mL⁻¹ etkili konsantrasyonların olduğu belirlendi. SeNP'lerin, *Ca* üzerinde ise 2.85 µg mL⁻¹ ile antibiyotikten çok daha düşük konsantrasyonda etki oldukları görüldü.

Tablo 14: *Alcea striata* ssp. *striata* (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden sentezlenen SeNP'lerin, Na₂SeO₃ çözeltisinin ve antibiyotiklerin mikroorganizmaların çoğalmaları üzerinde etkili MİK değerleri (ilk konsantrasyon: 45 ppm)

Mikroorganizma	SeNP'ler µg mL ⁻¹	Na ₂ SeO ₃ çözeltisi µg mL ⁻¹	Antibiyotik* µg mL ⁻¹
<i>S. aureus</i> (<i>Sa</i>)	5.65	32.00	8.00
<i>P. aeruginosa</i> (<i>Pa</i>)	22.50	16.00	8.000

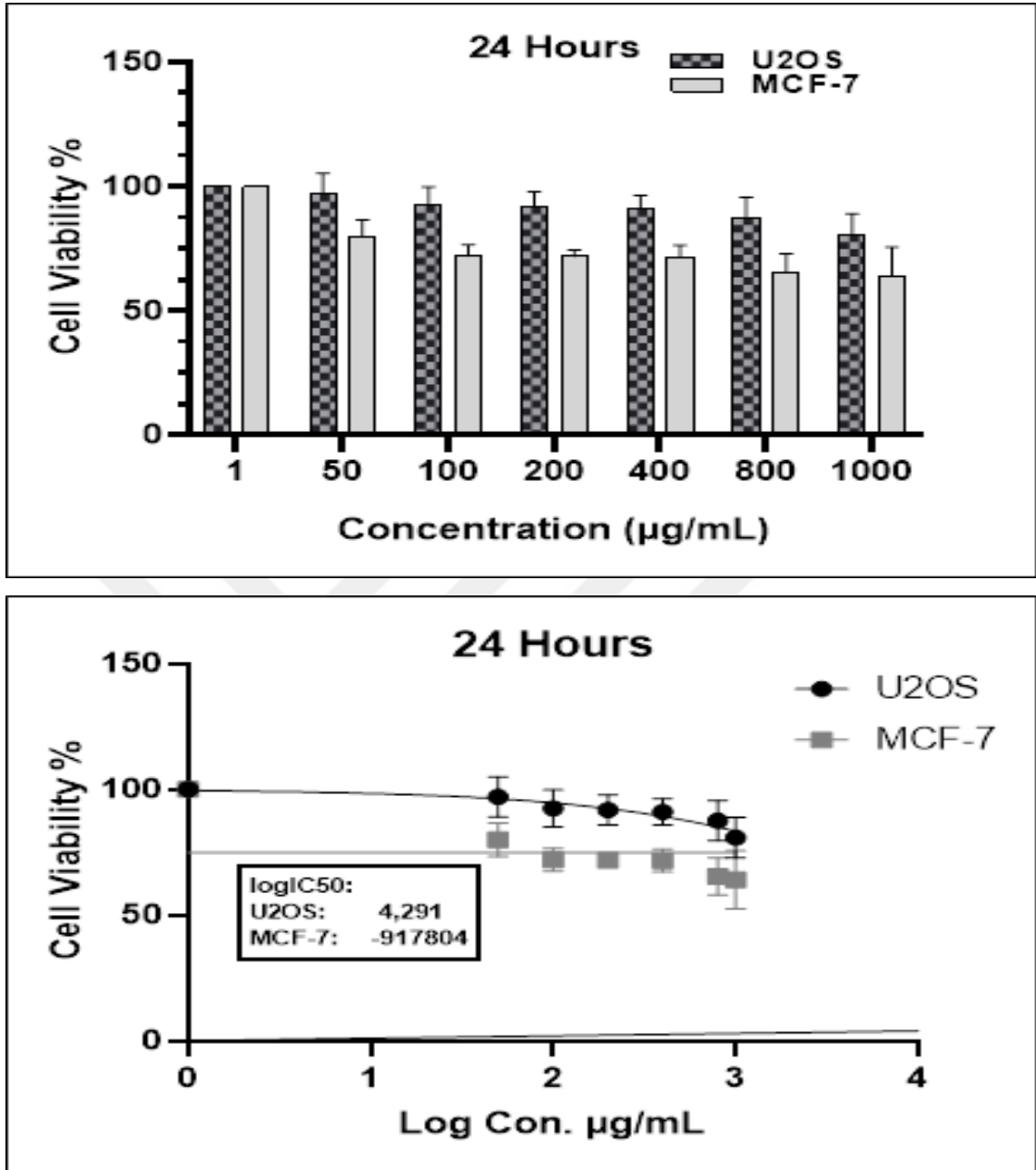
<i>C.albicans (Ca)</i>	2.85	8.00	4.00
------------------------	------	------	------

3.11. SeNP'lerin Sitotoksik Etkileri

Alcea striata ssp. striata (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden sentezlenen SeNP'lerin, Na₂SeO₃ çözeltisinin sitotoksik etkileri MTT metodu ile incelendi. % canlılığı baskılayıcı etkileri Tablo 15-16 ve Şekil 37-38'de verildi. Verilerde görüldüğü üzere SeNP'lerin MCF-7 ve U2OS kanser hücre hatlarında 1000 µg mL⁻¹ konsantrasyonda ilk 24 saatte sırası ile %65.01 ve %80.86, ilk 48 saatte ise sırası ile %79.66 ve %74.51 canlılık oranının baskılandığı tespit edildi.

Tablo 15: *Alcea striata ssp. striata* (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden sentezlenen SeNP'lerin, Na₂SeO₃ çözeltisinin kanser hücre hatları ile etkileşimleri sonucu % canlılık oranları (24 saat).

Hücre Hattı	50 µg mL ⁻¹	100 µg mL ⁻¹	200 µg mL ⁻¹	400 µg mL ⁻¹	800 µg mL ⁻¹	1000 µg mL ⁻¹
MCF-7	79.88	72.00	71.79	71.75	65.41	65.01
U2OS	97.01	92.39	91.86	91.06	87.50	80.86

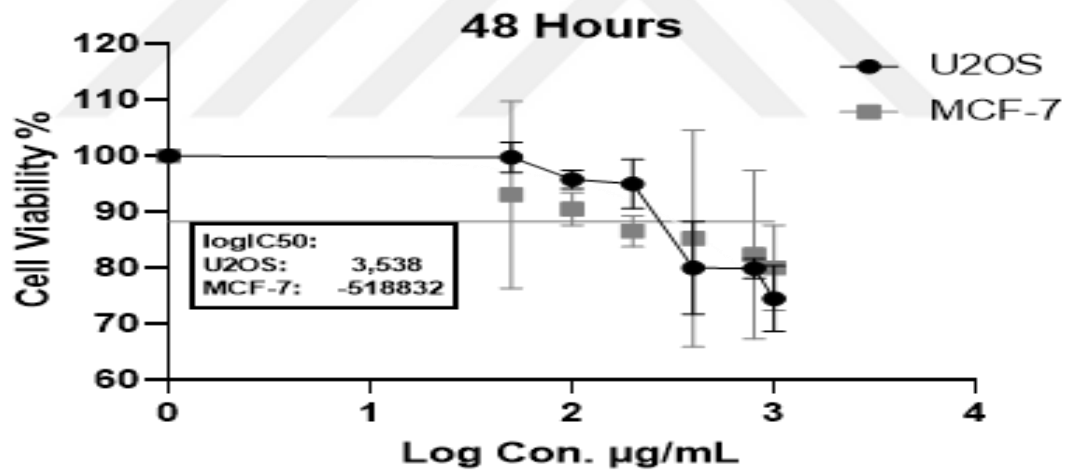
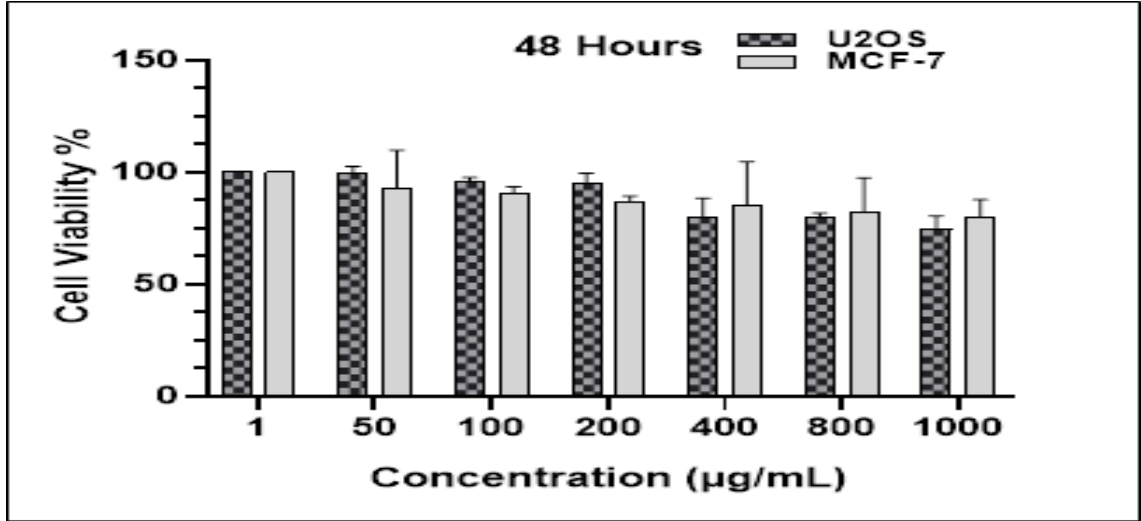


Şekil 37: *Alcea striata* ssp. *striata* (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden sentezlenen SeNP'lerin, Na₂SeO₃ çözeltisinin kanser hücre hatları ile etkileşimleri sonucu % canlılık oranları (24 saat).

Tablo 16: *Alcea striata* ssp. *striata* (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden sentezlenen SeNP'lerin, Na₂SeO₃ çözeltisinin kanser hücre hatları ile etkileşimleri sonucu % canlılık oranları (48 saat).

Hücre Hattı	50	100	200	400	800	1000
-------------	----	-----	-----	-----	-----	------

	$\mu\text{g mL}^{-1}$	$\mu\text{g mL}^{-1}$	$\mu\text{g mL}^{-1}$	$\mu\text{g mL}^{-1}$	$\mu\text{g mL}^{-1}$	$\mu\text{g mL}^{-1}$
MCF-7	92.22	90.54	86.70	83.69	81.05	79.66
U2OS	99.78	95.83	95.02	79.96	79.93	74.51



Şekil 38: *Alcea striata* ssp. *striata* (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden sentezlenen SeNP'lerin, Na_2SeO_3 çözeltisinin kanser hücre hatları ile etkileşimleri sonucu % canlılık oranları (24 saat).

SONUÇ

Bitkisel kaynaklar aracılığıyla MNP'lerin sentezi ve medikal potansiyellerine yönelik yapılan bu çalışmada, *Alcea striata ssp. striata* (hatmi) bitkisinin çiçekleri kullanılarak elde edilen özütün kimyasal kompozisyonu, SeNP'lerin sentezi yapıldı. Elde edilen özütün, MNP'lerin in-vitro antimikrobiyal ve antikanser aktiviteleri değerlendirildi. Bu çalışmalara dair elde edilen bulgular ve öneriler aşağıda verilmiştir.

Bu tez çalışmasında, SeNP'ler kolay, ucuz ve çevre dostu yaklaşımla hızlı bir şekilde sentezlendi. Sentez sonucunda elde edilen SeNP'lerin karakterizasyonu UV-vis, XRD, FTIR, TEM, AFM, EDX ve DLS cihazları aracılığıyla yapıldı. 5 mM'da yapılan ilk uygulamada, *Alcea striata ssp. striata* bitki özütü kullanılarak SeNP'lerin sentezinde, özüt ve Na₂O₃Se çözeltisi karıştırıldıktan 20 dk sonra koyu pembe-kırmızı renk değişimi gözlemlendi. Renk oluşumunun yoğunluğuna bağlı olarak reaksiyon ortamından numuneler alınıp UV-vis cihazı aracılığı ile dalga boyu taramaları yapıldı. Yapılan ölçümlerde maksimum dalga boyu absorpsanları okundu. Sentezlenen SeNP'lerin 388.48 nm de elde edilen absorpsan bandı, SeNP'lerin oluşumunu ve varlığını gösteren karakteristik verilerdi.

Selenyum nanopartiküllerinin XRD diyagramında en yüksek tepe noktası 29.660'tır. Bu verilere göre Debye-Scherrer denkleminde ($D = K\lambda / (\beta \cos\theta)$) hesaplanırsa kristal boyutu 31.196 bulunur.

Alcea striata ssp. striata (Hatmi) bitki özütü ve selenyum tuzu (Na₂SeO₃) belli oranda karıştırılarak reaksiyon öncesi ve sonrası elde edilen FT-IR diyagramları belirtilip Hatmi bitki özütünde 3268 cm⁻¹'deki belirgin pikin fenolik OH, 2113 cm⁻¹'deki pikin C≡C bağı olduğu, 1636 cm⁻¹'deki pikin birincil amid bandı olduğu düşünülmektedir. Reaksiyon sonrası elde edilen FT-IR diyagramında sırasıyla 3272 cm⁻¹, 2019 cm⁻¹ ve 533 cm⁻¹'deki piklerde değişim olduğu görülmektedir. Bu değişiminde göstergesi olarak reaksiyonun bu pikler üzerinde gerçekleştiği söylenebilir.

Alcea striata ssp. striata (Hatmi) bitki özütü aracılığıyla 5 mM Na₂SeO₃ çözeltisi ile yapılan uygulamada sentezlenen SeNP'lerin morfolojik görünümünün küresel olduğu belirlendi. Bunu için ada sentezlenen SeNP'lerin AFM, TEM ve FESEM görüntülerinden elde edilen verilerle değerlendirmeler yapıldı. Sentezlenen SeNP'lerin Şekil 28 ve 29'da sırasıyla, FESEM ve TEM görüntülerinde morfolojik görünümün

küresel olduğu görülmektedir. Topografik dağılım ve buna bağlı morfolojik görünüm için bir diğer teknik olan AFM kullanıldı *Alcea striata ssp. striata* (Hatmi) bitki özütü ve 5 mM Na₂SeO₃ çözeltisi aracılığıyla sentezlenen SeNP'lerin morfolojilerini de yansıtan topografik dağılımlarını gösteren AFM görüntüleri Şekil 31'de verilmiştir. Na₂SeO₃ çözeltisi ve *Alcea striata ssp. striata* (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütle sentezlenen SeNP'lerin morfolojik görünimleri topografik dağılımları ve şekillerine ait yapılar AFM aracılığı değerlendirildi SeNP'lerin küresel şekilde olduğu, tek dağılımlı özellik gösterdikleri ve ortalama 100 nm altında boyutlara sahip oldukları görülmektedir. 100 nm'nin altında olmaları birçok biyolojik uygulama için önemli bir özelliktir. Bu özellik bu partiküllerin hücre içine rahatlıkla geçmelerine imkân tanımaktadır. Yapılacak birçok uygulamada kullanımları bu özellik nedeniyle kolaylık sağlayacaktır.

Na₂SeO₃ çözeltisi ve *Alcea striata ssp. striata* (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütle sentezlenen partiküllerin element kompozisyonları EDX kullanılarak değerlendirildi. Bu değerlendirme için EDX analizi iki farklı alanda yapıldı, bu alanlardan alınan ölçümlerin sonucunda sentezlenen partiküllerin, neredeyse tamamını selenyum alanına ait güçlü Se piklerinin varlığıyla SeNP'lere ait olduğunu gösterdi. Karbon (C) ve oksijen (O) gibi elementlere ait düşük pikler SeNP'lerin yüzeyinde bulunan kararlılığı sağlayan sabitleyici olarak rol oynayan bitki özütündeki fitokimyasallardan kaynaklanmaktadır.

Na₂SeO₃ çözeltisi ve *Alcea striata ssp. striata* (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütle sentezlenen SeNP'lerin yüzey yükleri ile hidrodinamik boyut dağılımlarının belirlenmesi için DLS kullanıldı. Yapılan ölçümlerle alınan veriler Şekil 34 ve 35'te verildi. Şekil 34'te zeta potansiyeli yük dağılımı verilerine göre sentezlenen SeNP'lerin -30.57 mV yüzey yüküne sahip oldukları bulgusuna ulaşıldı.

Alcea striata ssp. striata (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden sentezlenen SeNP'lerin, Na₂SeO₃ çözeltisinin sitotoksik etkileri MTT metodu ile incelendi. Verilerde görüldüğü üzere SeNP'lerin MCF-7 ve U2OS kanser hücre hatlarında 1000 µg mL⁻¹ konsantrasyonda ilk 24 saatte sırası ile %65.01 ve %80.86, ilk 48 saatte ise sırası ile %79.66 ve %74.51 canlılık oranının baskılandığı tespit edildi.

Na₂SeO₃ çözeltisi ve *Alcea striata ssp. striata* (hatmi) bitkisinin çiçeklerinden elde edilen özütle sentezlenen SeNP'lerin patojen suşlar üzerindeki etkileri incelendi. Mikro dilüsyon yöntemi ile antimikrobiyal etkiler MİK'ler belirlenerek yapıldı. Bu etkinin

karşılaştırılması için aynı uygulama adımları antibiyotikler içinde gerçekleştirildi. Mikroorganizmalar üzerinde $0.1-0.50 \mu\text{g mL}^{-1}$ konsantrasyonların üreme üzerinde baskılayıcı etki gösteren MİC olduğu belirlendi. SeNP'lerin gram pozitif Sa üzerinde $5.65 \mu\text{g mL}^{-1}$ ile gram negatif bakteriler üzerinde $22.50 \mu\text{g mL}^{-1}$ etkili konsantrasyonların olduğu belirlendi. SeNP'lerin, Ca üzerinde ise $2.85 \mu\text{g mL}^{-1}$ ile antibiyotikten çok daha düşük konsantrasyonda etki oldukları görüldü.



KAYNAKÇA

Acar, B. Ç., Yüksekdağ, Z., Şahin, T., Açar, E., ve Kara, F. (2023). Yeşil sentez yoluyla selenyum nanopartikül (SeNP) sentezi. Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi, 4(1), 32-50.

Adams, F. C., and Barbante, C. (2013). Nanoscience, nanotechnology and spectrometry. Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy, 86, 3-13.

Aigbe, U. O., and Osibote, A. O. (2024). Green synthesis of metal oxide nanoparticles, and their various applications. Journal of Hazardous Materials Advances, 100401.

Al-darwesh, M. Y., Ibrahim, S. S., and Mohammed, M. A. (2024). A Review on plant extract mediated green synthesis of zinc oxide nanoparticles and their biomedical applications. Results in Chemistry, 101368.

Anandharamakrishnan, C., and Parthasarathi, S. (Eds.). (2019). Food nanotechnology: principles and applications. CRC Press.

Babu, B., Palanisamy, S., Vinosha, M., Anjali, R., Kumar, P., Pandi, B., ... and Prabhu, N. M. (2020). Bioengineered gold nanoparticles from marine seaweed *Acanthophora spicifera* for pharmaceutical uses: antioxidant, antibacterial, and anticancer activities. Bioprocess and Biosystems Engineering, 43, 2231-2242.

Barabadi, H., Webster, T., Vahidi, H., Sabori, H., Damavandi Kamali, K., Jazayeri Shoushtari, F., Mahjoub, M. A., Rashedi, M., Mostafavi, E., Medina Cruz, D., Hosseini, O., and Saravana, M. (2020). Green nanotechnology-based gold nanomaterials for hepatic cancer therapeutics: A systematic review. Iranian Journal of Pharmaceutical Research, 19(3), 3-17.

Baran, A., Baran, M. F., Keskin, C., Kandemir, S. I., Valiyeva, M., Mehraliyeva, S., ... and Eftekhari, A. (2021). Ecofriendly/rapid synthesis of silver nanoparticles using extract of waste parts of artichoke (*Cynara scolymus* L.) and evaluation of their cytotoxic and antibacterial activities. Journal of Nanomaterials, 2021(1), 2270472.

Baran, A., Fırat Baran, M., Keskin, C., Hatipoğlu, A., Yavuz, Ö., İrtegün Kandemir, S., ... and Eftekhari, A. (2022). Investigation of antimicrobial and cytotoxic properties and specification of silver nanoparticles (AgNPs) derived from *Cicer arietinum* L. green leaf extract. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 10, 855136.

Baran, A., Keskin, C., Baran, M. F., Huseynova, I., Khalilov, R., Eftekhari, A., ... and Kavak, D. E. (2021). Ecofriendly synthesis of silver nanoparticles using *Ananas comosus* fruit peels: anticancer and antimicrobial activities. Bioinorganic Chemistry and Applications, 2021(1), 2058149.

Baran, M. F., Keskin, C., Baran, A., Hatipoğlu, A., Yıldıztekin, M., Küçükaydin, S., ... and Eftekhari, A. (2023). Green synthesis of silver nanoparticles from *Allium cepa* L. Peel extract, their antioxidant, antipathogenic, and anticholinesterase activity. Molecules, 28(5), 2310.

Baran, M. F., Keskin, C., Baran, A., Kurt, K., İpek, P., Eftekhari, A., ... and Cho, W. C. (2023). Green synthesis and characterization of selenium nanoparticles (Se NPs) from the skin (testa) of *Pistacia vera* L. (Siirt pistachio) and investigation of antimicrobial and anticancer potentials. Biomass Conversion and Biorefinery, 1-11.

Baran, MF, Keskin, C., Baran, A., Eftekhari, A., Omarova, S., Khalilov, R., ... and Atalar, MN (2023). The investigation of the chemical composition and applicability of gold nanoparticles synthesized with *Amygdalus communis* (almond) leaf aqueous extract as antimicrobial and anticancer agents. Molecules, 28(6), 2428.

- Bartosiak, M., Giersz, J., and Jankowski, K. (2019). Analytical monitoring of selenium nanoparticles green synthesis using photochemical vapor generation coupled with MIP-OES and UV–Vis spectrophotometry. *Microchemical Journal*, 145, 1169-1175.
- Bisht, N., Phalswal, P., and Khanna, P. K. (2022). Selenium nanoparticles: A review on synthesis and biomedical applications. *Materials Advances*, 3(3), 1415-1431.
- Choi, H. K., and Yoon, J. (2023). Nanotechnology-assisted biosensors for the detection of viral nucleic acids: An Overview. *Biosensors*, 13(2), 208.
- Çalışkan, G., Mutař, T., Öncel, S. Ş., and Elibol, M. (2020). Green Synthesis of Metal Nanoparticles Using Microalga *Galdieria* sp. In *CMBEBIH 2019: Proceedings of the International Conference on Medical and Biological Engineering*, 16–18 May 2019, Banja Luka, Bosnia and Herzegovina (pp. 219-224). Springer International Publishing.
- Dhaka, A., Mali, S. C., Sharma, S., and Trivedi, R. (2023). A review on biological synthesis of silver nanoparticles and their potential applications. *Results in Chemistry*, 101108.
- Donga, S., Bhadu, G. R., and Chanda, S. (2020). Antimicrobial, antioxidant and anticancer activities of gold nanoparticles green synthesized using *Mangifera indica* seed aqueous extract. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 48(1), 1315–1325.
- Eftekhari, A., Khalilov, R., Kavetskiy, T., Keskin, C., Prasad, R., and Rosic, GL (2023). Biological/chemical-based metallic nanoparticles synthesis, characterization, and environmental applications. *Frontiers in Chemistry*, 11, 1191659.
- Emmanuel, R., Palanisamy, S., Chen, S., Chelladurai, K., Padmavathy, S., Saravanan, M., Prakash, P., Ali, M. A., and Al-hemaid, Fahad, M. A. (2015). Antimicrobial efficacy of green synthesized drug blended silver nanoparticles against dental caries and periodontal disease causing microorganisms. *Materials Science and Engineering C*, 56, 374–379.
- Eraslan, T. (2020). *Daphne oleoides*den sentezlenen gümüş nanopartiküllerin antioksidan aktivitesinin değerlendirilmesi (Yükseklisans Tezi, Necmettin Erbakan Üniversitesi (Türkiye)).
- Ferro, C., Florindo, H. F., and Santos, H. A. (2021). Selenium nanoparticles for biomedical applications: from development and characterization to therapeutics. *Advanced Healthcare Materials*, 10(16), 2100598.
- Fırat Baran, M. (2019). *Prunus avium* kiraz yaprağı özütü ile gümüş nanopartikül (AgNP) sentezi ve antimikrobiyal etkisinin incelenmesi. *Dicle Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Mühendislik Dergisi*, 10(1), 221-227.
- Hasan, S. (2015). A review on nanoparticles: their synthesis and types. *Research Journal of Recent Sciences*, 2277, 2502.
- Hosny, M., Fawzy, M., El-Badry, Y. A., Hussein, E. E., ve Eltaweil, A. S. (2022). Plant-assisted synthesis of gold nanoparticles for photocatalytic, anticancer, and antioxidant applications. *Journal of Saudi Chemical Society*, 101419.
- <https://nano.aku.edu.tr/> 2016
- <https://shop.nanografi.com.tr/blografi/nanopartikuller-ozellikleri-ve-uygulama- alanlari/> 2022
- Huang, T., Holden, J. A., Heath, D. E., O'Brien-Simpson, N. M., and O'Connor, A. J. (2019). Engineering highly effective antimicrobial selenium nanoparticles through control of particle size. *Nanoscale*, 11(31), 14937-14951.
- Huq, M. A., Ashrafudoulla, M., Rahman, M. M., Balusamy, S. R., and Akter, S. (2022). Green synthesis and potential antibacterial applications of bioactive silver nanoparticles: A review. *Polymers*, 14(4), 742.

Ikram, M., Javed, B., Raja, N. I., and Mashwani, Z. U. R. (2021). Biomedical potential of plant-based selenium nanoparticles: a comprehensive review on therapeutic and mechanistic aspects. *International Journal of Nanomedicine*, 249-268.

Jafarzadeh, S., Nooshkam, M., Zargar, M., Garavand, F., Ghosh, S., Hadidi, M., and Forough, M. (2024). Green synthesis of nanomaterials for smart biopolymer packaging: challenges and outlooks. *Journal of Nanostructure in Chemistry*, 14(2), 113-136.

Keskin, C., Atalar, M. N., Firat Baran, M., and Baran, A. (2021). Environmentally friendly rapid synthesis of gold nanoparticles from *Artemisia absinthium* plant extract and application of antimicrobial activities. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 11(1), 365-375.

Keskin, C., Ölçekçi, A., Baran, A., Baran, M. F., Eftekhari, A., Omarova, S., ... and Gareev, I. (2023). Green synthesis of silver nanoparticles mediated *Diospyros kaki* L. (Persimmon): determination of chemical composition and evaluation of their antimicrobials and anticancer activities. *Frontiers in Chemistry*, 11, 1187808.

Khurana, A., Tekula, S., Saifi, M. A., Venkatesh, P., and Godugu, C. (2019). Therapeutic applications of selenium nanoparticles. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 111, 802-812.

Kiarashi, M., Mahamed, P., Ghotbi, N., Tadayonfard, A., Nasiri, K., Kazemi, P., ... and Joudaki, A. (2024). Spotlight on therapeutic efficiency of green synthesis metals and their oxide nanoparticles in periodontitis. *Journal of Nanobiotechnology*, 22(1), 21.

Kumar, A., and Prasad, K. S. (2021). Role of nano-selenium in health and environment. *Journal of Biotechnology*, 325, 152-163.

Mariadoss, A. V. A., Saravanakumar, K., Sathiyaseelan, A., Naveen, K. V., and Wang, M. H. (2022). Enhancement of anti-bacterial potential of green synthesized selenium nanoparticles by starch encapsulation. *Microbial Pathogenesis*, 167, 105544.

Mellinas, C., Jiménez, A., and Garrigós, M. D. C. (2019). Microwave-assisted green synthesis and antioxidant activity of selenium nanoparticles using *Theobroma cacao* L. bean shell extract. *Molecules*, 24(22), 4048.

Menon, S., KS, S. D., Agarwal, H., and Shanmugam, V. K. (2019). Efficacy of biogenic selenium nanoparticles from an extract of ginger towards evaluation on anti-microbial and anti-oxidant activities. *Colloid and Interface Science Communications*, 29, 1-8.

Mkouboi, M. C. (2022). *Cephalaria* bitki ekstraktlerinden farklı metal nanopartiküllerin biyosentezlenmesi ve biyofarmasötik kullanım potansiyelinin araştırılması.

Modena, M. M., Rühle, B., Burg, T. P., and Wuttke, S. (2019). Nanoparticle characterization: what to measure?. *Advanced Materials*, 31(32), 1901556.

Ndwandwe, B. K., Malinga, S. P., Kayitesi, E., and Dlamini, B. C. (2021). Advances in green synthesis of selenium nanoparticles and their application in food packaging. *International Journal of Food Science and Technology*, 56(6), 2640-2650.

Özlü, B. (2021). Termotolerant bakterilerin nanopartikül üretim yeteneğinin araştırılması.

Park, J., Kim, T. H., Kwon, O., Ismail, M., Mahata, C., Kim, Y., ... and Kim, S. (2022). Implementation of convolutional neural network and 8-bit reservoir computing in CMOS compatible VRRAM. *Nano Energy*, 104, 107886.

Pyrzynska, K., and Sentkowska, A. (2021). Biosynthesis of selenium nanoparticles using plant extracts. *Journal of Nanostructure in Chemistry*, 1-14.

Rolim, W. R., Pelegrino, M. T., de Araújo Lima, B., Ferraz, L. S., Costa, F. N., Bernardes, J. S., Rodrigues, T., Brocchi, M., ve Seabra, A. B. seabra. (2019). Green tea

extract mediated biogenic synthesis of silver nanoparticles: Characterization, cytotoxicity evaluation and antibacterial activity. *Applied Surface Science*, 463, 66–74.

Rosaiah, G., Mangamuri, U. K., Sikharam, A. S., Devaraj, K., Kalagatur, N. K., Kadirvelu, K., and Vardhan, S. V. M. (2022). Biosynthesis of selenium nanoparticles from *Annona muricata* fruit aqueous extract and investigation of their antioxidant and antimicrobial potentials. *Current Trends in Biotechnology and Pharmacy*, 16(1), 101-107.

Salem, S. S., Fouda, M. M., Fouda, A., Awad, M. A., Al-Olayan, E. M., Allam, A. A., and Shaheen, T. I. (2021). Antibacterial, cytotoxicity and larvicidal activity of green synthesized selenium nanoparticles using *Penicillium corylophilum*. *Journal of Cluster Science*, 32, 351-361.

Sentkowska, A., and Pyrzyńska, K. (2022). The influence of synthesis conditions on the antioxidant activity of selenium nanoparticles. *Molecules*, 27(8), 2486.

Singh, K. R., Nayak, V., Singh, J., Singh, A. K., and Singh, R. P. (2021). Potentialities of bioinspired metal and metal oxide nanoparticles in biomedical sciences. *RSC advances*, 11(40), 24722-24746.

Ullah, I., Rauf, A., Khalil, A. A., Luqman, M., Islam, M. R., Hemeg, H. A., ... and Quradha, M. M. (2024). *Peganum harmala* L. extract-based Gold (Au) and Silver (Ag) nanoparticles (NPs): Green synthesis, characterization, and assessment of antibacterial and antifungal properties. *Food Science and Nutrition*.

Umaz, A., Koç, A., Baran, M. F., Keskin, C., and Atalar, M. N. (2019). *Hypericum triquetrifolium* Turra bitkisinden gümüş nanopartiküllerin sentezi, karakterizasyonu ve antimikrobiale etkinliğinin incelenmesi. *Journal of the Institute of Science and Technology*, 9(3), 1467-1475.

Uzunhisarcıklı, M. E. (2008). *Türkiyenin Alcea L. ve Althaea L.(Malvaceae) Cinslerinin Revizyonu* (Doctoral dissertation, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1-279).

Vickers, N. J. (2017). Animal communication: when i'm calling you, will you answer too?. *Current Biology*, 27(14), 713-715.

Vijayaram, S., Razafindralambo, H., Sun, Y. Z., Vasantharaj, S., Ghafarifarsani, H., Hoseinifar, S. H., and Raeeszadeh, M. (2024). Applications of green synthesized metal nanoparticles—a review. *Biological Trace Element Research*, 202(1), 360-386.

Webster, T. J. (2020). Recent developments in the facile bio-synthesis of gold nanoparticles (aunps) and their biomedical applications. *International Journal of Nanomedicine*, 15, 275–300.

Xu, J., Yıldıztekin, M., Han, D., Keskin, C., Baran, A., Baran, M. F., ... and Khalilov, R. (2023). Biosynthesis, characterization, and investigation of antimicrobial and cytotoxic activities of silver nanoparticles using *Solanum tuberosum* peel aqueous extract. *Heliyon*, 9(8). e19061.

Yadi, M., Mostafavi, E., Saleh, B., Davaran, S., Aliyeva, I., Khalilov, R., ... and Milani, M. (2018). Current developments in green synthesis of metallic nanoparticles using plant extracts: a review. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 46(3), 336-343.

Yavuz, İ., and Yılmaz, E. Ş. (2021). Biyolojik sistemli nanopartiküller. *Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi*, 2(1), 93-108.

Yoon, J., Shin, M., Kim, D., Lim, J., Kim, H. W., Kang, T., and Choi, J. W. (2022). Bionanohybrid composed of metalloprotein/DNA/MoS₂/peptides to control the intracellular redox states of living cells and its applicability as a cell-based biomemory device. *Biosensors and Bioelectronics*, 196, 113725.

Zambonino, M. C., Quizhpe, E. M., Jaramillo, F. E., Rahman, A., Santiago Vispo, N., Jeffryes, C., and Dahoumane, S. A. (2021). Green synthesis of selenium and tellurium

nanoparticles: current trends, biological properties and biomedical applications. International journal of molecular sciences, 22(3), 989.

Zhou, J., Liu, Y., Hu, Y., Zhang, D., Xu, W., Chen, L., ... and Cai, J. (2022). Selenium nanoparticles synergistically stabilized by starch microgel and EGCG: Synthesis, characterization, and bioactivity. Foods, 12(1), 13.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	Rozerin Tarhan
Yabancı Dili	İngilizce
ORCID Numarası	0009-0008-1292-9219
Ulusal Tez Merkezi Referans Numarası	10568559
Lise	Gaffar Okan Anadolu Lisesi
Lisans	Dicle Üniversitesi
Yüksek Lisans	Mardin Artuklu Üniversitesi
Sertifikalar	05.07.2022-06.07.2022 TSE eğitim dairesi başkanlığı tarafından düzenlenen TS ISO/IEC 17025:2017 deney ve kalibrasyon laboratuvarlarının yetkinliği için genel gereklilikler temel eğitimi 07.11.2022-16.11.2022 Dicle Üniversitesi hayvan deneyleri yerel etik kurulu tarafından deney hayvanları kullanım sertifikası a katagori
Mesleki Deneyim	Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Uygulama Merkezi (DÜBTAM) mikrobiyoloji, toksikoloji, genel kimya laboratuvarlarında 1 yıl gönüllü stajyer