



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

Yüksek Lisans Tezi

***RUMEX ACETOSELLA* L. (KUZUKULAĞI)
BİTKİSİNDEN GÜMÜŞ NANOPARTİKÜLLERİN
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hafize BÜTÜNER

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Necmettin AKTEPE

Mardin-2022

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

Yüksek Lisans Tezi

***RUMEX ACETOSELLA* L. (KUZUKULAĞI)
BİTKİSİNDEN GÜMÜŞ NANOPARTİKÜLLERİN
SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE
ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Hafize BÜTÜNER

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Necmettin AKTEPE

Mardin-2022

Bu tez çalışmam sırasında kaybettiğim canım babam Mustafa BÜTÜNER'e

ETİK BEYAN

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

- Tez içindeki bütün bilgileri etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tez çalışmasının hazırlık, bilgi, belge, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarda bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun davrandığımı,
- Tez çalışmasında kullanılan tüm eserlere eksiksiz atıf yaptığımı ve kullanılan tüm eserlere kaynaklar/kaynakçada yer verdiğimi,
- Tez çalışmasının özgün olduğunu,
- Tez çalışmasının Mardin Artuklu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı” ile tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan eder, aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabullendiğimi bildiririm.

Hafize BÜTÜNER

/ / 2022

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

***Rumex acetosella* L. (Kuzukulağı) Bitkisinden Gümüş Nanopartiküllerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Değerlendirilmesi**

Hafize BÜTÜNER

Mardin Artuklu Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı

2022: 59 Sayfa

Rumex acetosella L. (kuzukulağı), *Polygonaceae* familyasına mensup bir bitki olup ülkemiz genelinde doğal olarak yetişen bir türdür. Bu tez çalışmasında *Rumex acetosella* L. bitkisinden yeşil sentez yöntemi ile elde edilen gümüş nanopartiküllerin (AgNP) karakterizasyonu ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Araştırmanın ilk aşamasında doğal yetiştiği ortamından toplanan bitki örneklerinden elde edilen bitki özütü ile AgNP'ler başarılı bir şekilde sentezlenmiştir. Elde edilen Ra-AgNP'lerin karakterizasyonu uygun analiz yöntemleri kullanılarak (UV-vis, FT-IR, XRD, SEM-EDX, TEM, Zeta Potansiyeli ve Zeta Sizer) tespit edilmiştir. Analiz sonuçlarına göre AgNP'lerin 476 nm dalga boyunda maksimum absorbans gösterdiği; beşgen, altıgen ve küresel görünüm; 29.16 nm boyut; -9.88 mV zeta potansiyeline sahip oldukları belirlenmiştir. AgNP'lerin antimikrobiyal aktiviteleri gram pozitif *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* ve gram negatif *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* bakterileri ile *Candida albicans* mantarı üzerinde MİK (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu) değerlerinin belirlendiği mikrodilüsyon yöntemi ile tespit edilmiştir. Sonuç olarak Ra-AgNP'lerin hem düşük konsantrasyonlarda hem de ticari antibiyotiklere kıyasla daha güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: AgNP, antimikrobiyal aktivite, karakterizasyon, *Rumex acetosella* L., yeşil sentez.

ABSTRACT

Master Thesis

Synthesis, Characterization and Evaluation of Antimicrobial Activities of Silver Nanoparticles from *Rumex acetosella* L. (Sorrel)

Hafize BÜTÜNER

Mardin Artuklu University

Institute of Graduate Education

Department of Biology

2022: 59 Pages

Rumex acetosella L. (sorrel) is a plant belonging to the *Polygonaceae* family and is a species that grows naturally throughout our country. In this thesis, the characterization and antimicrobial activities of silver nanoparticles (AgNP) obtained from *Rumex acetosella* L. plants by the green synthesis method were investigated. In the first stage of the study, AgNPs were successfully synthesized with the help of plant extract obtained from plant samples collected from their natural growing environment. The characterization of the obtained Ra-AgNPs was determined using appropriate analysis methods (UV-vis, FT-IR, XRD, SEM-EDX, TEM, Zeta Potential and Zeta Sizer). According to the analysis results, AgNPs showed maximum absorbance at 476 nm wavelength; pentagonal, hexagonal and spherical views; 29.16 nm in size; It has been determined that they have a zeta potential of -9.88 mV. Antimicrobial activities of AgNPs were determined by the microdilution method in which MIC (Minimum Inhibition Concentration) values were determined for gram positive *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* and gram negative *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* bacteria and *Candida albicans* fungus. As a result, it was determined that Ra-AgNPs showed stronger antimicrobial activity both at low concentration and compared to commercial antibiotics.

Keywords: AgNP, antimicrobial activity, characterization, green synthesis, *Rumex acetosella* L.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimi ve tez dönemi süresince bilgi birikimi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, akademik paylaşımları ile mesleki gelişimime büyük katkısı olan, hem akademisyen hem de hümanist kişiliğiyle çalışma sürecimi titizlikle yönlendiren değerli danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Necmettin AKTEPE'ye;

Nanopartikül üretimi ve karakterizasyonu ile laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen, akademik bilgisiyle çalışmama ışık tutan, her zaman büyük bir özveriyle sorularımı cevaplayan Sayın Doç. Dr. Mehmet Fırat BARAN'a;

Yüksek lisans eğitimi süresince bilgi ve deneyimleri ile ufkumu genişleten ve farklı bakış açıları kazanmamı sağlayan Sayın Biyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Cumali KESKİN'e;

Çalışmamda kullandığım bitkiyi doğal yetiştirme ortamında toplamamda yardımcı olan Sandıklı, Kızık köyünden Raziye KUZPINAR teyzeye;

Hayatımın iyi ve kötü her döneminde yanımda olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen can dostum Ebru YILMAZ'a;

Her türlü fedakârlıklarla bugünlere gelmemi ve kişiliğiyle ben olmamı sağlayan, tez çalışmam sırasında kaybettiğim canım babam Mustafa BÜTÜNER'e; her zaman beni destekleyen ve yanımda olan canım annem Satı BÜTÜNER'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Hafize BÜTÜNER

Mayıs 2022, MARDİN

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ	1
2. LİTERATÜR TARAMASI	5
2.1. <i>Rumex acetosella</i> L. (Kuzukulağı) Bitkisinin Genel Özellikleri.....	5
2.2. <i>Rumex acetosella</i> L. (Kuzukulağı) Bitkisinin Sınıflandırılması	6
2.3. <i>Rumex acetosella</i> L. (Kuzukulağı) Bitkisinin Yapısında Bulunan Fenolik	7
Bileşikler	7
2.4. Nanoteknoloji ve Nanopartiküller	8
2.5. Nanopartiküllerin Sentez Yöntemleri.....	12
2.5.1. Nanopartiküllerin biyolojik sentezi.....	13
2.5.2. Nanopartiküllerin bitkiler aracılığı ile sentezi.....	14
2.6. Gümüş Elementinin Temel Özellikleri.....	16
2.7. Gümüş Nanopartiküller (AgNP)	17
2.7.1. Gümüş nanopartiküllerin biyolojik yolla sentezlenmesi.....	17
2.7.2. Gümüş nanopartiküllerin antimikrobiyal aktiviteleri.....	18
2.8. Önceki Çalışmalar (Literatür Özeti)	20
3. MATERYAL ve METOT.....	28
3.1. Bitki Örneği	28
3.2. Bitki Özütünün Hazırlanması	29
3.3. Gümüş Nitrat (AgNO ₃) Çözeltilisinin Hazırlanması	29
3.4. Yeşil Sentez Yöntemi ile AgNP'lerin Elde Edilmesi	29

3.5. Gümüş Nanopartiküllerin Karakterizasyonu	30
3.5.1. Ultraviyole ve görünür bölge spektroskopisi (UV-Vis).....	31
3.5.2. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR).....	31
3.5.3. X ışını kırınımı (XRD).....	31
3.5.4. Taramalı elektron mikroskopisi (SEM) ve enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi (EDX).....	31
3.5.5. Geçirimli elektron mikroskopisi (TEM)	31
3.5.6. Zeta potansiyeli ve zeta sizer	31
3.6. Sentezlenen AgNP'lerin Antimikrobiyal Aktivitelerinin Belirlenmesi	32
3.6.1. Antimikrobiyal aktivitenin belirlenmesinde kullanılan mikroorganizmalar	32
3.6.2. Minimum inhibisyon konsantrasyonunun belirlenmesi	32
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA	34
4.1. Gümüş Nanopartiküllerin Karakterizasyonu	34
4.1.1. UV-vis spektroskopisi analizi	34
4.1.2. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR) analizi	35
4.1.3. X ışını kırınımı (XRD) analizi	37
4.1.4. Taramalı elektron mikroskopisi (SEM) ve enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi (EDX) analizi	38
4.1.5. Geçirimli elektron mikroskopisi (TEM) analizi.....	39
4.1.6. Zeta potansiyeli ve zeta sizer analizi.....	40
4.2. Gümüş Nanopartiküllerin Antimikrobiyal Aktivitelerinin Değerlendirilmesi	42
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	47
KAYNAKÇA	49
ÖZGEÇMİŞ.....	60

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 4.1: AgNP'lerin, gümüş nitratin ve antibiyotiklerin antimikrobiyal aktivitelerini gösteren MİK değerleri ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	42
---	----



ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 2.1: <i>Rumex acetosella</i> L.'nin ülkemizdeki dağılımı	5
Şekil 2.2: <i>Rumex acetosella</i> L.'nin görünümü	7
Şekil 2.3: Bazı nanomalzemelerin ve biyolojik yapıların boyut olarak karşılaştırılması	9
Şekil 2.4: Nanopartikül üretiminde kullanılan yaklaşımlar	12
Şekil 2.5: Nanopartiküllerin biyolojik sentezi ve uygulama alanları	14
Şekil 2.6: Nanopartiküllerin bitki kaynaklı sentezini gösteren şema	15
Şekil 2.7: Gümüş nanopartikül sentez mekanizması	18
Şekil 2.8: AgNP'lerin olası antimikrobiyal etki mekanizmasının şematik gösterimi	20
Şekil 3.1: <i>Rumex acetosella</i> L. bitkisinin toplandığı yerin harita bilgisi ve konumu	28
Şekil 3.2: <i>Rumex acetosella</i> L. bitkisinin toplandığı bölgenin klimatolojik verileri	28
Şekil 3.3: a) Bitki özütü b)Gümüş nanopartiküllerin oluşması esnasında gözlemlenen renk değişimi	30
Şekil 3.4: Gümüş nanopartiküllerin sentezi, karakterizasyonu ve uygulamalarının şematik gösterimi.....	30
Şekil 3.5: Mikrodilasyon uygulamasında kullanılan mikropalakalar.....	33
Şekil 4.1: a) Uv-vis spektroskopisinde <i>Rumex acetosella</i> L. bitkisi ile sentezlenen AgNP'lerin zamana bağlı oluşumu b) Uv-vis spektroskopisinde <i>Rumex</i> <i>acetosella</i> L. bitkisi ile sentezlenen AgNP'lerin maksimum absorban değeri	34
Şekil 4.2: FT-IR analizi ile indirgenmeye katılan foksiyonel gruplar a) <i>Rumex</i> <i>acetosella</i> L. bitki özütünün FT-IR spektrumu b) Sentezlenen AgNP' lerin FT-IR spektrumu.....	36
Şekil 4.3: <i>Rumex acetosella</i> L. bitkisi ile sentezlenen AgNP'lerin XRD kromotogramı	37

Şekil 4.4: <i>Rumex acetosella</i> L. bitkisi ile sentezlenen AgNP'lerin SEM görüntüleri	38
Şekil 4.5: <i>Rumex acetosella</i> L. bitkisi ile sentezlenen AgNP'lerin EDX ile element kompozisyonu	39
Şekil 4.6: <i>Rumex acetosella</i> L. bitkisi ile sentezlenen AgNP'lerin TEM görüntüleri	40
Şekil 4.7: <i>Rumex acetosella</i> L. bitkisi ile sentezlenen AgNP'lerin Zeta potansiyel grafiği.....	41
Şekil 4.8: <i>Rumex acetosella</i> L. bitkisi ile sentezlenen AgNP'lerin Zeta boyut grafiği	41
Şekil 4.9: AgNP, antibiyotik ve gümüş nitratın mikroorganizmalara karşı MİK değerleri.....	43
Şekil 4.10: Bakteri hücre duvarı yapısının karşılaştırılması.....	44

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu tez çalışmasında kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda belirtilmiştir.

Simgeler

%

°C

Ag

AgNO₃

AgNP

C=O

C≡N

mL

mM

mV

nm

OH

ppm

rpm

SH

µg

Açıklamalar

Yüzde

Santigrat derece

Gümüş

Gümüş Nitrat

Gümüş Nanopartikül

Karbonil grubu

Siyano grubu

Mililitre

Milimolar

Milivolt

Nanometre

Hidroksil

Milyonda bir birim

Bir dakikadaki devir sayısı

Tiyol grubu

Mikrogram

Kısaltmalar

ABTS

ATCC

DLS

DPPH

EDX

FESEM

Açıklamalar

2,2'-azinobis (3- etilbenzotiazolin-6-sulfonat)

Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu

Dinamik Işık Saçılımı

2,2-difenil-1-pikrilhidrozil

Enerji Dağılım X-Işını

Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskobu

FT-IR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
IC₅₀	Yarı Maksimum İnhibitör Konsantrasyon
MDR	Çoklu İlaç Direnci
MİK	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
SEM	Taramalı Elektron Mikroskopisi
SPR	Yüzey Plazmon Rezonansı
TEM	Geçirimli Elektron Mikroskopisi
UV-VİS	Ultraviyole ve Görünür Bölge Spektroskopisi
XRD	X Işını Kırınımı



1. GİRİŞ

Rumex acetosella L., halk arasında kuzukulağı, ebemekşisi, ekşilik, ekşimik, turşuotu olarak bilinen bir bitkidir (Karataş, 2013). *Polygonaceae* (kuzukulağıgiller) familyasına mensuptur (Sabuncu vd., 2019). Yapılan çalışmalarda *Rumex acetosella* L.'nin, bitkilerde ikincil metabolizma sonucu meydana gelen fenolik bileşenler yönünden zengin olduğu belirtilmiştir. Fenolik bileşikler, bitkilerin üremesinde, büyümesinde ve metabolizmasında önemli rol oynarlar. Bitki için zararlı olabilecek patolojik virüs ve mantar enfeksiyonlarına, parazitlere, avcılara ve çevresel faktörlere karşı savunma mekanizmaları olarak hareket ederler (Liu, 2013). Bu özelliklerinden dolayı fenolik bileşikler bitki için zengin bir antioksidan kaynağı olup bitkinin antienflamatuar, antitümör, antibakteriyel, antiviral ve antifungal aktiviteler kazanmasını sağlar (Kucekova vd., 2011). *Rumex acetosella* L. bitkisinin de fenolik bileşikler yönünden zengin olması antioksidan, antikanser, antimikrobiyal aktivitelere sahip olabileceğini göstermektedir.

Nanoteknoloji, büyük potansiyele sahip, hızla gelişen, mühendislik, fizik, kimya, biyoloji ve tıp gibi diğer birçok alanın yararlanabileceği disiplinler arası bir alandır. 21. yüzyılda bütün dünya genelinde nanoteknoloji alanındaki yaklaşımlar çeşitli sektörlerde hızla yaygınlaşarak kullanılmaktadır.

Nanoteknoloji, yeni yapılar, malzemeler ve cihazlar üretmek için maddenin nanometre ölçeğinde manipüle edilmesini ve kontrolünü içeren çok disiplinli bir bilim dalıdır. Nanoteknoloji, fizikokimyasal, mekanik ve biyolojik özelliklere sahip malzemeler ve cihazlar yaratma konusundaki benzersiz yeteneği sayesinde eşsiz bir potansiyele sahiptir (Güven, 2021). Bu malzemeler nano ölçekte olup yüzey alanı, boyut-yük oranı, reaktivite, görünür ışıkla aktivasyon, termal kararlılık, iletkenlik, pH, manyetik davranış, yük depolama gibi özellikler açısından büyük ölçüde geliştirilmiştir. Bu fizikokimyasal özellikler, nanomalzemeleri sanayi, tarım, mühendislik ve tıp gibi birçok alanda makromoleküler formlarından daha kullanışlı hale getirmiş olup aktif olarak kullanımları yaygınlaşmıştır (Selvakesavan ve Franklin, 2021).

Bu tez çalışmasının da temelini oluşturan, nanoteknolojinin alt dallarından birisi olan ve son yıllarda farklı bilim alanlarında popüler olarak kullanılan *fito nanobiyoteknoloji*; bitkisel özütleri kullanarak nanopartikül sentezi esasına dayanmaktadır (Erbay, 2021). Bu bağlamda "yeşil sentez" olarak adlandırılan nanopartikül üretimi, fiziksel ve kimyasal yöntemlere göre basitlik, hızlı sentez, toksisite olmaması, biyouyumluluk, çevre dostu ve düşük maliyet gibi avantajlarından dolayı daha iyi bir alternatif olarak tercih edilmektedir (Garg vd., 2020). Gümüş, altın, kadmiyum, bakır, çinko ve platin gibi metal nanopartiküller yeşil sentez yöntemiyle yaygın olarak sentezlenen nanopartiküllerdir (Baran, M. F. ve Saydut, 2019). Metalik nanopartiküller arasında gümüş nanopartiküller (AgNP), güçlü, hafif, katalitik ve antimikrobiyal özelliklere sahip olmasıyla dikkat çekicidir (Khatami vd., 2018).

Metal nanopartiküllerin sentezinde temel ilke, metal iyonlarının indirgenmesidir. Bitkilerin yapısında bulunan alkoloidler, flavonoidler, terpenoidler, aminoasitler, enzimler, fenolik bileşikler gibi fitokimyasallar sulu ortamda Ag^+ iyonlarını indirgeyerek Ag^0 formunun oluşumu ile gümüş nanopartikülleri meydana getirirler (Aktepe, 2021; Baran, A., 2021). Bu bağlamda bitkiler aleminde yaygın olarak bulunan çeşitli fitokimyasalların metal iyonlarının nanopartiküllere indirgenmesinde ve sonrasında stabilitelerinin sağlanmasında ana rolü oynamasından dolayı, ayrıca diğer biyolojik kaynaklara kıyasla bitkilerin kolay elde edilebilir ve sentez aşamasında karmaşık ve pahalı süreçler gerektirmemesinden dolayı bitki ve bitki kısımlarından elde edilen bitki özleri, yeşil sentez ile nanopartikül üretiminde araştırmacılar tarafından özellikle tercih edilmektedir.

Son yılların önemli halk sağlığı sorunlarından birisi haline gelen çoklu ilaca dirençli bakterilerin, yalnızca Avrupa Birliği'nde yılda 670.000'den fazla enfeksiyona ve 33.000'den fazla ölüme neden olduğu bildirilmiştir. Bu enfeksiyonların ve ölümlerin büyük çoğunluğuna yalnızca bir kaç tür neden olmaktadır. Bu türler çoklu ilaca dirençli (MDR) *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* bakterileridir (Kakoullis vd., 2021). Bu bakterilerin yanı sıra *Bacillus subtilis* bakterisi de mükemmel protein salgılama yeteneğine sahip, uzun süre canlı kalabilen ve bakterilerin elverişsiz çevre koşullarında hayatta kalmasını sağlayan

sporlar oluşturabilen aerobik, gram pozitif bir toprak bakterisidir (Su vd., 2020; Kang vd., 2021). Bu bakterinin genetik manipölasyona oldukça yatkın olduğu kanıtlanmış olup kromozom ayrımı, bakteriyofajlar için konak sistemi, transkripsiyon regölasyonu, biyofilm oluşumu gibi özellikleri ile dikkat çeken bir türdür (Barák, 2021).

Candida albicans, maya mantarları arasında insanları kolonize eden, şiddetli ve oldukça sıklıkla ölümcül enfeksiyonlara neden olan, genellikle kandidiyaz olarak adlandırılan fırsatçı patojenik bir mikroorganizmadır. İnsanlarda *C. albicans*, normal vajinal ve gastrointestinal floranın bir parçasıdır ve insan popölasyonunun % 80'inden fazlası kolonizedir. Normalde bu mantarlar ve konakçı kommensalizm içinde yaşar; ancak immün yetmezlik, uzun süreli antibiyotik tedavisi, kemoterapi, yetersiz beslenme gibi belirli koşullar altında, *C. albicans* kommensalden patojenik duruma geçebilir. Bağırsak kandidiyaz, oral kandidiyaz (pamukçuk), vajinal kandidiyaz insanlarda teşhis edilen en yaygın kandidiyazis şekilleridir. Son yıllarda antibiyotiğe dirençli *C. albicans* suşlarında bir artış vardır ve bu durum halk sağığını tehdit etmektedir (Volkova vd., 2021).

Çoklu ilaç direnci ile mücadele etmek amacıyla araştırmacılar tarafından geleneksel antibiyotiklere alternatif yeni nesil ilaç tasarımı çalışmalarını hızla artmıştır. Nanopartiküller aynı anda birkaç hücresel yolu hedeflediğinden mikroorganizmaların nanopartiküllere karşı direnç geliştirmesi çok zordur. Bu nedenle nanopartiküller, antibiyotiğe dirençli mikrobiyal enfeksiyonları tedavi etmek için geleneksel antibiyotiklerin mükemmel bir alternatifi olabilir (Singh vd., 2020). Gümüş nanopartiküller, antibakteriyel, antifungal, antiviral, antienflamatuar özelliklere sahip olmasından dolayı antibiyotik direnci sorununu çözme potansiyeline sahip en iyi nanopartiküller olarak görünmektedir (Wahab vd., 2021). Ayrıca yeşil sentez ile üretilen AgNP'lerin nispeten düşük toksisitesi ve biyoyumluluğu sayesinde antibiyotiklerle kombinasyonu halinde dirençli patojenlere karşı antibiyotiklerin etkinliğı daha da artırılabilir.

Bu tez çalışmasında açıklanan bilgiler doğrultusunda Afyonkarahisar, Sandıklı ilçesine bağılı Kızık köyünden toplanan ve kuzukulağı olarak bilinen *Rumex acetosella* L. bitkisi kullanılarak yeşil sentez yöntemi ile gümüş nanopartikül (AgNP)

retilmesi, bu nanopartiküllerin çeşitli analizlerle karakterizasyonunun belirlenmesi ve patojen mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal aktivitesinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu bitki ile daha önce AgNP sentezi çalışmasının yapılmamış olması ve bitkinin fitokimyasal içeriğinin nanopartikül üretiminde indirgeyici ajan rolünü gerekletireceğini düşündüğümüz için alımamızda *Rumex acetosella* L. bitkisi kullanılmıştır. Bu bağlamda elde edeğimiz veriler ışığında yeni nesil antibiyotik retiminde Ra-AgNP'lerin kullanılabileceğini öngörmekteyiz.



2. LİTERATÜR TARAMASI

2.1. *Rumex acetosella* L. (Kuzukulağı) Bitkisinin Genel Özellikleri

Rumex acetosella L., halk arasında kuzukulağı, ebemekşisi, ekşilik, ekşimik, turşuotu olarak bilinen bir bitkidir (Karataş, 2013). *Polygonaceae* (kuzukulağıgiller) familyasına mensuptur. Bu familyada bulunan *Rumex* cinsine ait türler dünyada yaygın olarak bulunmakla birlikte yaklaşık 200 türü mevcuttur (Sabuncu vd., 2019). Türkiye'de de 6 tanesi endemik olmak üzere 25 türü ve 7 hibriti yaygın olarak yetişmektedir (Kuruüzüm ve Demirezer, 1997).

Rumex acetosella L. dünyada geniş bir coğrafyada yetişmektedir. Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika başta olmak üzere özellikle kuzey yarım kürede daha yaygın bulunmaktadır (Bello vd., 2019). Türkiye genelinde de yaygın olmakla beraber ilkbahar aylarında nemli kırlarda, tarlalarda, dere kenarlarında doğal olarak yetişen (İşbilir ve Sağiroğlu, 2013) ya da bahçelerde yetiştirilen çok yıllık otsu bir bitkidir (Karataş, 2013). *R. acetosella* L. doğada kendiliğinden yetişebilen yabani bir bitki olduğu için hızlı bir büyüme oranına ve olumsuz faktörlere karşı dirence sahiptir (Feduraev vd., 2019). Yaprakları yeşil, tüysüz ve mızrak biçiminde uzundur (Baig vd., 2011). Ayrıca yapraklar basit olup alternat şeklinde dizilime sahiptir. Gövdesi dik ve tüysüz olup yaklaşık 25-68 cm'dir. Kökleri odunsu köktür ve kırmızımsı renktedir (Ulcay ve Şenel, 2020). Çiçekler, hermafrodit veya tek cinsiyetli olup sık ve salkımlar halinde düzenlenmiştir (Vasas vd., 2015).



Şekil 2.1. *Rumex acetosella* L.'nin ülkemizdeki dağılımı

Rumex acetosella L., hem gıda olarak hem de geleneksel tıpta yaygın olarak kullanılmaktadır. Tadı ekşi olup salatalarda, soslarda, çorba ve yemeklerde kullanılarak tüketilmektedir (Sabuncu vd., 2019). Yapılan çalışmalarda zengin bir antioksidan kaynağı olup antienflamatuar, antitümör, antibakteriyel, antiviral ve antifungal özelliklere sahip olduğu belirtilmiştir (Vasas vd., 2015; Qamar vd., 2018). Böbreklerin çalışmasını düzenler, idrar söktürücü etkisi ile idrar yolları rahatsızlıklarına iyi gelir. Bağırsakların çalışmasını düzenleyip kabızlığı giderir. İçerdiği antrakinon bileşenleri nedeniyle müshil etkisi gösterir. Ayrıca safra söktürücü etkisi vardır. Ağız yaralarının iyileşmesinde, çıbanların iyileşmesinde ve iltihapların kurumasında etkisinin olduğu bildirilmiştir. Ateşi düşürdüğü, kansızlığa iyi geldiği, diş ağrılarını hafiflettiği, mideyi rahatlattığı, kanı temizlediği, cilt hastalıklarına, sarılığa ve karaciğer rahatsızlıklarına karşı etki gösterdiği ifade edilmektedir (Karataş, 2013). Ancak yaprakları bol miktarda oksalik asit içerdiğinden çok tüketilmesi durumunda böbrek taşı oluşumları gibi ciddi sorunlara yol açabilir (Vasas vd., 2015).

2.2. *Rumex acetosella* L. (Kuzukulağı) Bitkisinin Sınıflandırılması

Alem	<i>Plantae</i> (Bitkiler)
Şube	<i>Angiosperms</i> (Kapalı tohumlular)
Sınıf	<i>Eudicots</i> (İki çenekliler)
Alt sınıf	<i>Core eudicots</i>
Takım	<i>Caryophyllales</i>
Familya	<i>Polygonaceae</i> (Kuzukulağıgiller)
Cins	<i>Rumex</i>
Tür	<i>Rumex acetosella</i> L. (Kuzukulağı)

Şekil 2.2'de *Rumex acetosella* L.'nin doğal yetiştiği alandan bir görünüm verilmiştir.



Şekil 2.2. *Rumex acetosella* L.'nin görünümü (Fotoğraf: Hafize BÜTÜNER, 2021)

2.3. *Rumex acetosella* L. (Kuzukulağı) Bitkisinin Yapısında Bulunan Fenolik Bileşikler

Bitki özlerinden elde edilen doğal ürünler, çeşitli hastalıklar için yeni terapötik ajanlardır. Bitkinin kök, gövde, çiçek, meyve gibi kısımları çeşitli terapötikler içermektedir. Patojenik hastalıkların tedavisi için bitki özleri veya fraksiyonları büyük öneme sahiptir. Bitkilerde bulunan doğal biyolojik aktif bileşikler, bitkilerin savunma mekanizmasında önemli bir yere sahip olup bu özelliklerinden dolayı insan sağlığı üzerinde de olumlu etkilere sahiptirler. Terapötik özelliklere sahip flavonoidler, alkaloidler, tanenler, saponinler ve terpenoidler gibi önemli metabolitleri içeren bitkiler, tedavi hizmetlerinde destekleyici ve alternatif ilaçlar olarak kullanılmaktadır (Sahreen vd., 2015). Ayrıca bitkiler sentetik ilaçlardan daha az yan etkiye sahiptir ve düşük maliyetlidir (Mishra vd., 2018).

Fenolik bileşikler, bir veya daha fazla hidroksil (-OH) grubu içeren aromatik benzen halkalara sahip yapılardır. Fenolik bileşikler genellikle fenolik asitler, flavonoidler, stilbenler, kumarinler ve tanenler ile bunların alt grupları olarak sınıflandırılırlar. Fenolik bileşikler, bitkilerde ikincil metabolizma sonucu meydana gelen ürünlerdir. Bitkilerin üremesinde, büyümesinde ve metabolizmasında önemli rol oynarlar. Bitki için zararlı olabilecek patolojik virüs ve mantar enfeksiyonlarına, parazitlere, avcılara ve çevresel faktörlere karşı savunma mekanizmaları olarak

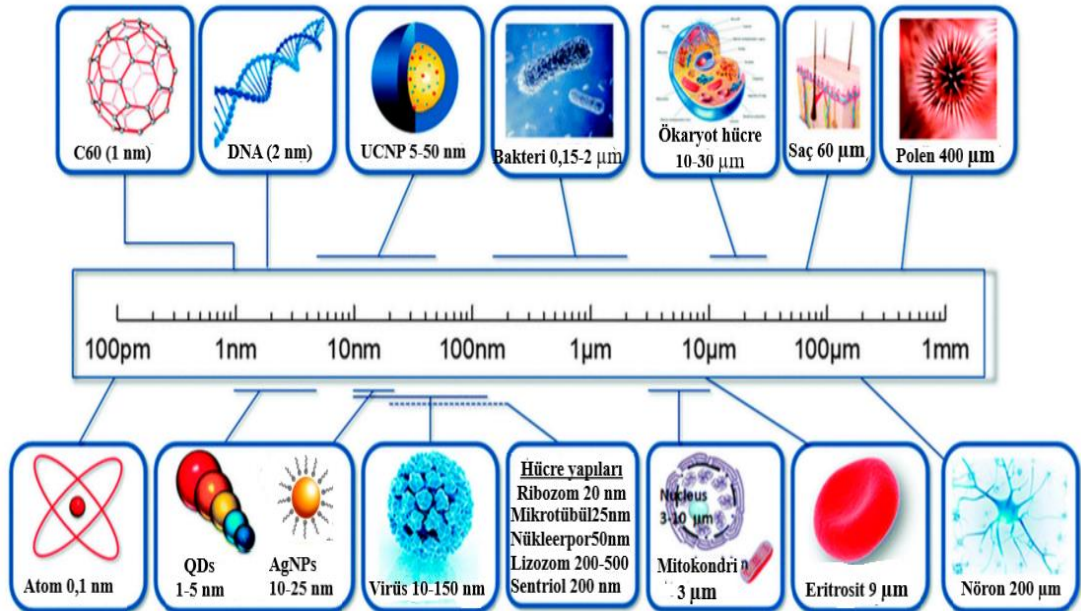
hareket ederler. Ayrıca bitkinin tozlaşmada çekici hale gelmesini sağlayan çeşitli renklerin oluşumuna katkıda bulunurlar (Liu, 2013). Bitkilerde bu denli önemli işlevlere sahip olmasından yola çıkılarak insanlar için de faydalı işlevleri olabileceği araştırılmış ve birçok faydası olduğu belirlenmiştir. Beslenmemizde yer alan fenolik bileşikler antioksidanlar, antianjiyonikler, antikanserojen, antiinflamatuvar ve seçici östrojen reseptör modifiye ediciler gibi davranabilirler (Kucekova vd., 2011). Bu özelliklerinden dolayı oksidatif strese karşı koymakla beraber ateroskleroz, kanser, şeker hastalığı, immün yetmezlik sendromu, nörodejeneratif hastalıklar gibi çok sayıda hastalığın patogenezinde önemli role sahiptirler (Mishra vd., 2018). Bu sebeplerden bitkilerden tıbbi tedavi hizmetlerinde en iyi şekilde faydalanabilmek için içerdikleri fenolik bileşikleri ve bu bileşiklerin etki mekanizmasını bilmek insan sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır.

Yapılan araştırmalarda *Polygonaceae* familyasına mensup bitkilerin zengin bir fenolik içeriğe sahip olduğu bildirilmiştir. Bu türler arasında *Rumex acetosella* L. içerdiği çok sayıda ve çeşitli fenolik bileşiklerle dikkat çekmektedir. Yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar *Rumex acetosella* L.'nin antrakınonlar (Sahreen vd., 2015; Vasas vd., 2015; Orbán-Gyapai vd., 2017; Mishra vd., 2018; Bello vd., 2019), flavonoidler (Sahreen vd., 2015; Vasas vd., 2015; Orbán-Gyapai vd., 2017; Aghajanyan vd., 2018; Mishra vd., 2018), naftalenler, stilbenoidler (Vasas vd., 2015; Orbán-Gyapai vd., 2017; Mishra vd., 2018), karotenoidler (Vasas vd., 2015; Aghajanyan vd., 2018; Mishra vd., 2018), triterpenler (Vasas vd., 2015; Mishra vd., 2018), lökoantosiyonidinler (Vasas vd., 2015) gibi bir çok fenolik içeriğe sahip olduğunu göstermektedir. Ayrıca İşbilir ve Sağıroğlu (2013), yaptıkları çalışma sonucunda doğada yabani olarak kendiliğinden yetişen kuzukulağının, ekilerek yetiştirilen kuzukulağına göre daha yüksek oranda fenolik içeriğe sahip olduğunu belirtmişlerdir. İçerdiği bu bileşenler *Rumex acetosella* L.'nin önemli bir antioksidan kaynağı olduğunu göstermekte ve terapötik önemini arttırmaktadır.

2.4. Nanoteknoloji ve Nanopartiküller

'Nano' Yunanca 'cüce' veya çok küçük bir şey anlamına gelmektedir ve ölçü sisteminde metrenin milyarda birini (10^{-9} m) ifade eder. Karşılaştırma yapmak

gerekirse insan saç telinin çapından 10.000 kat daha küçüktür (Mansoori ve Soelaiman, 2005). Nanobilim; malzeme bilimi, mühendislik, fizik, kimya, biyoloji ve tıp gibi diğer birçok alanın yararlanabileceği 100 nanometreye (nm) eşit veya daha küçük boyutlara sahip malzemeleri inceleyen bir bilim dalıdır (Canaparo vd., 2021). Nanoteknoloji ise tanımı gereği, 1 ile 100 nm boyutunda malzemelerin incelenildiği ve kullanıldığı bir alandır (Menter vd., 2014). Nanoteknoloji maddeyi inceleyerek, üreterek veya nano ölçekli boyutlarda manipüle ederek nanobilimin uygulamaya dönüştürülmesidir (Primožič vd., 2021). Bu teknoloji anatomik, fizyolojik ve biyokimyasal sistemler ile farklı bir şekilde etkileşebilen ve bunları hedefleyebilen yeni bir tasarımıdır. Her şey moleküler düzeyde gerçekleştiği için; nanoteknoloji, mevcut teknolojilerden daha yüksek bir özgüllüğe sahiptir (Varghese, 2016). Nanoteknoloji, elektronik, nanotıp, havacılık, biyomalzemeler, enerji, kozmetik ve gıda gibi çeşitli alanlarda çok hızlı bir şekilde gelişen disiplinler arası bir alandır (Bhattacharyya vd., 2011; Naqvi vd., 2013). Nanopartikül boyutlarının daha iyi anlaşılması için Şekil 2.3'te bazı nanomalzemeler ve biyolojik yapıların boyut olarak karşılaştırılması yapılmıştır.



Şekil 2.3. Bazı nanomalzemelerin ve biyolojik yapıların boyut olarak karşılaştırılması (Bayda vd., 2020)

Nanoteknolojinin kökeni genellikle Richard Feynman ile ilişkilendirilir (Baer vd., 2013). Amerikalı fizikçi ve Nobel Ödülü sahibi Richard Feynman, 1959'da nanoteknoloji kavramını tanıtmıştır. Amerikan Fizik Derneği'nin yıllık toplantısı sırasında Feynman, California Teknoloji Enstitüsü'nde (Caltech) "Altta Bol Oda Var" başlıklı bir konferans sunmuştur. Bu derste Feynman, "Britannica Ansiklopedisi'nin 24 cildinin tamamını neden bir iğne başına yazamıyoruz?" hipotezini ortaya atmıştır ve moleküler düzeye kadar makine kullanma vizyonunu anlatmıştır (Bayda vd., 2020). Nanoteknoloji terimi ise ilk kez, bir Japon bilim adamı olan Norio Taniguchi tarafından 1974 tarihli bir makalesinde kullanılarak bilimsel literatüre geçmiştir (Baer vd., 2013; Bayda vd., 2020).

Nanoteknolojinin gelişmesi ile birlikte nano boyutlu malzemelerin üretimi de hızla gerçekleşmiştir. Son yıllarda önemi giderek artan nanopartiküller (NP'ler), nano malzemelerden biri olup nanoteknolojinin temelini oluşturmaktadır (Tunca, 2015). Nanopartiküller, boyutları 1 ile 100 nm arasında değişen yapılardır. Boyutlarına ve yüzey işlevlerine bağlı olarak farklı özellikler gösterirler (Gwinn ve Vallyathan, 2006; Missaoui vd., 2021). Katalitik aktivite, elektriksel ve termal iletkenlik, ışık absorpsiyonu ve saçılma gibi benzersiz ayarlanabilir fizikokimyasal özelliklere sahiptirler (Canaparo vd., 2021; Paul vd., 2021). Küçük boyutu ve geniş yüzey alanı sayesinde nanopartiküller elektrokimya, kataliz, sensör, biyomedikal, farmakoloji, hasta bakımı, kozmetik, gıda ve giyim endüstrisi, mekanik, optik, elektronik, uzay endüstrisi, enerji bilimi, optik cihazlar, biyoremediasyon gibi birçok alanda kullanılmaktadırlar (Ahmed vd., 2017).

Nanopartiküller malzeme kökenine göre organik nanopartiküller ve inorganik nanopartiküller olmak üzere iki ana sınıfa ayrılabilir. Organik nanopartiküller arasında dendrimerler, lipozomlar, karbon bazlı nanomalzemeler ve polimerik miseller yer almaktadır. İnorganik nanopartiküller, manyetik, kuantum noktaları ile metal ve metal oksit nanopartikülleri içermektedir. Son zamanlarda metalik nanopartiküller; antikorlar, ligandlar ve ilaçlarla konjuge edilmelerine izin veren, böylece biyoteknoloji, manyetik ayırma, ilaç ve gen dağıtımı ve görüntüleme potansiyel uygulamalarını artıran çeşitli yüzey işlevsellikleriyle sentezlenip modifiye edilerek çok yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar (Dayem vd., 2017). Gümüş, altın,

demir, bakır, kurşun, paladyum, kadminyum ve nikel metalik nanopartikül sentezinde en yaygın kullanılan metallerdir (Pantidos ve Horsfall, 2014).

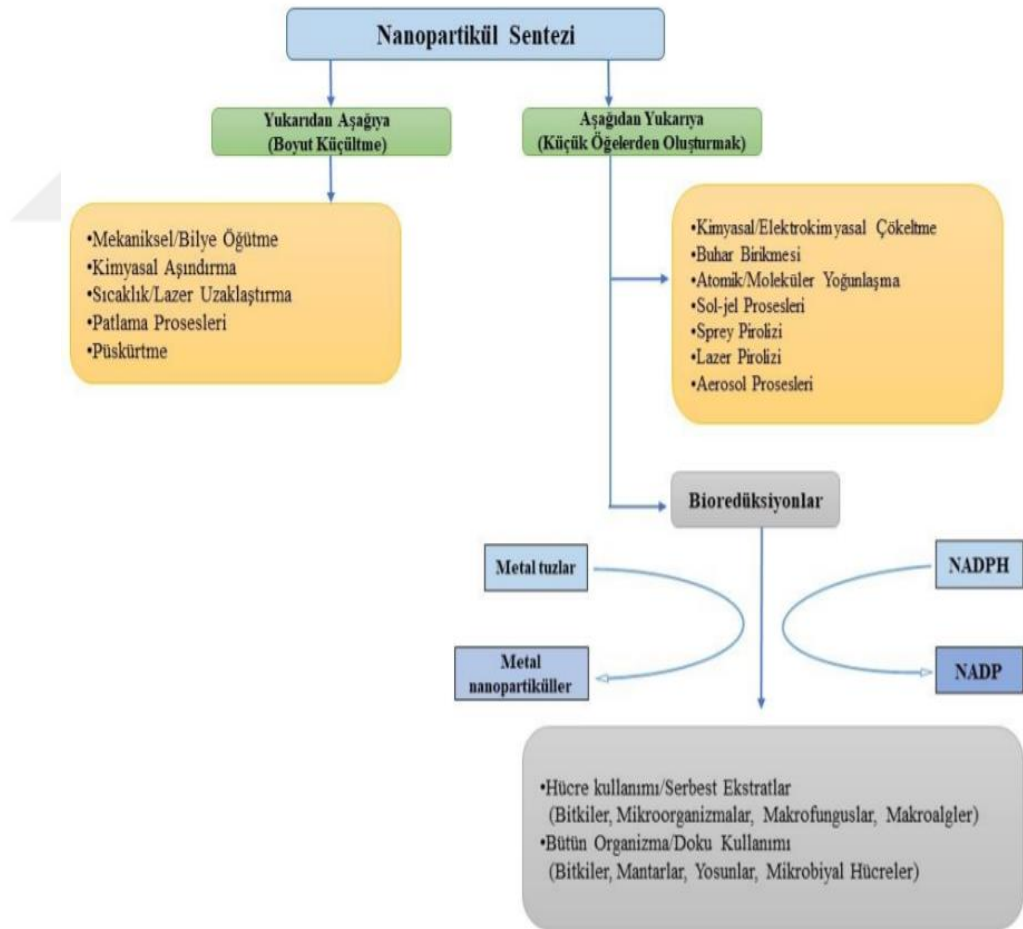
Nanopartiküller, biyomoleküler ve hücresel sistemlerle orantılı boyut aralığı ile eşleşen benzersiz fiziksel özelliklere sahiptir. Bu özellikleri onları terapötik ve teşhis uygulamaları için ilgi çekici malzemeler haline getirmektedir (Mout vd., 2012). Nanopartiküller, nanoboyutlu yapılarından dolayı mikropartiküler sistemlere kıyasla hücre içine daha fazla alınmaktadırlar (Derman vd., 2013). Canlı organizmalar, tipik olarak 10 mikrometre (μm) çapında olan hücrelerden oluşur. Bununla birlikte, hücre bölümleri çok daha küçük olmakla beraber mikron altı boyutlardadır. Karşılaştırma yapacak olursak eğer boyutu 5 nm olan proteinler, insan yapımı en küçük nanopartiküllerin boyutlarından daha da küçüktür. Bu basit boyut karşılaştırması, çok fazla parazit oluşturmada hücrede casusluk yapmayı sağlayacak çok küçük materyaller olarak nanopartikülleri kullanmayı cazip hale getirir (Salata, 2004).

Nanopartiküllerin hücrelere girmek için kullandığı en yaygın mekanizma, hücre plazma zarından üretilen veziküller tarafından hücre dışı ortamdan maddelerin alınması olarak tanımlanan, endositoz adı verilen enerjiye bağlı bir süreçtir (Doherty ve McMahon, 2009). Nanopartikül-hücre etkileşimlerini ve nanopartiküllerin hücreye alımını etkileyen faktörlerin, nanopartiküllerin fizikokimyasal özellikleri ve hücre zarlarının biyofiziksel özellikleriyle ilgili olduğu düşünülmektedir. Nanopartiküllerin hücresel alım mekanizmasını ve fiziksel kimyasal özellikleri ile toksisiteleri arasındaki ilişkiyi bilmek nanopartiküllerin kaderini belirlemek açısından önemlidir. Dolayısıyla potansiyel toksik etkilerini belirlemeye yardımcı olarak verimli ve güvenli nanopartiküllerin tasarlanmasını sağlayabilir (Manzanares ve Ceña, 2020).

Bununla birlikte, biyolojik etkileri ve en önemlisi, nanomalzemelere her yerde kasıtlı ya da kasıtsız maruz kalmanın potansiyel riskleri hakkındaki bilgilerimiz bu gelişmelerin hızına yetişememiştir ve hala çok sınırlıdır (Shang vd., 2014). Bir taraftan da nanopartikül formülasyonlarının tekrar üretilebilirliği ve uzun vadeli stabilitesindeki problemler ve ilgili biyolojik testler için araştırmalar devam etmektedir (Fröhlich, 2012).

2.5. Nanopartiküllerin Sentez Yöntemleri

Nanopartikül sentezinde iki temel yöntem kullanılmaktadır. Şekil 2.4'te görüldüğü üzere bu yöntemlerden biri yukarıdan aşağıya (Top down) yöntemidir, diğeri ise aşağıdan yukarıya (Bottom up) yöntemidir. Yukarıdan aşağıya üretim tekniğinin esası, malzemeye kimyasal ya da mekaniksel işlemler ile enerji verilmesi sonucu malzemenin atomlara kadar küçük parçalara ayrılmasıdır (Beykaya ve Çağlar, 2016; Tüylek, 2021). Bu teknik ile nanopartiküller, kırma, öğütme, aşındırma veya litografi gibi fiziksel parçalama yöntemleriyle makromolekülden nano ölçeğe indirgenerek oluşturulur (Tüylek, 2021). Yapılan bir çalışmada yeşil çay parçalarının 1.000 nm'ye kadar küçültülmesi sonucunda yeşil çayın sindiriminin daha da kolaylaştığı ayrıca antioksidan etkisinin arttığı bildirilmiştir (Machado vd., 2013).

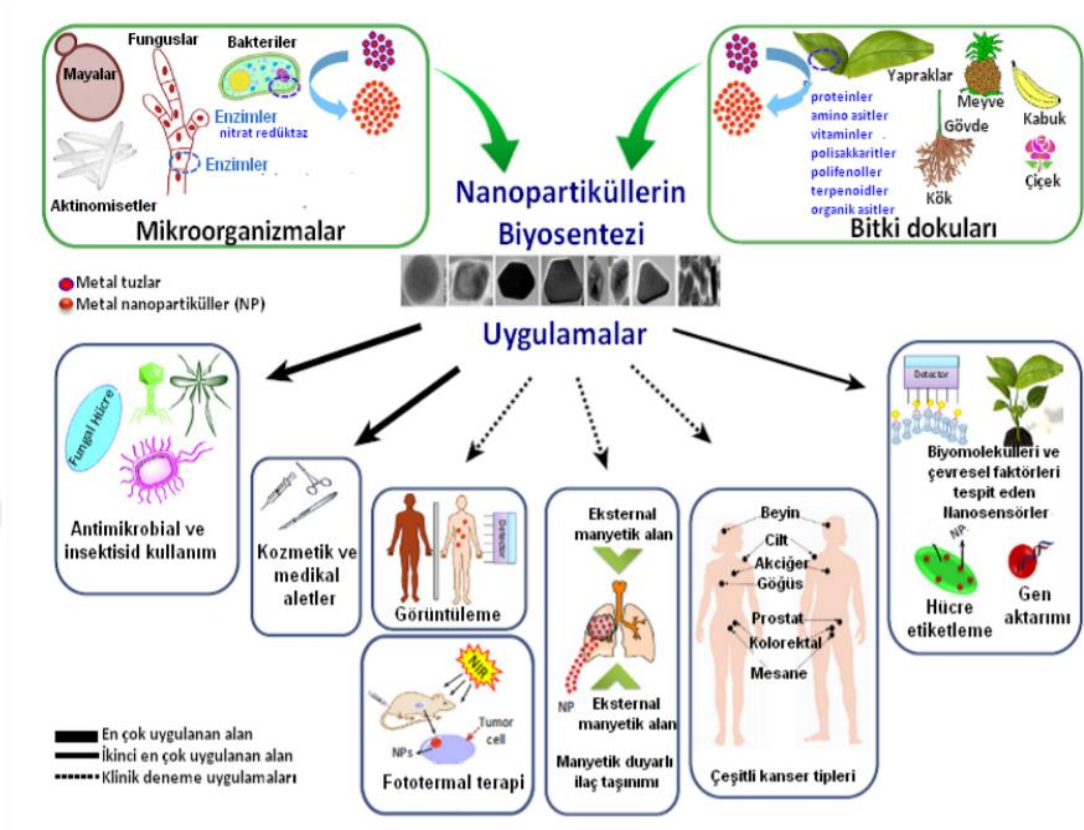


Şekil 2.4. Nanopartikül üretiminde kullanılan yaklaşımlar (Mittal vd., 2013)

Aşağıdan yukarıya üretim tekniğinin esası ise, atomik veya moleküler boyuttaki yapıların kimyasal reaksiyonlarla büyütülerek partiküllere dönüştürülmesidir. Bu teknikte kimyasal buhar kaplama, kimyasal buhar yoğunlaştırma, sol jel ve spre y piroliz yöntemleri en çok kullanılan yöntemlerdir (Beykaya ve Çağlar, 2016).

2.5.1. Nanopartiküllerin biyolojik sentezi

Nanopartiküllerin sentezi için fiziksel, kimyasal, enzimatik ve biyolojik gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Fiziksel ve kimyasal yöntemlerde, çevreye ve insan sağlığına zararlı olan yüksek radyasyon, yüksek konsantrasyonlu indirgeyiciler ve stabilize edici ajanlar kullanılmaktadır (Kuppusamy vd., 2016). Fiziksel ve kimyasal yöntemlerin pahalı olması ve toksik kimyasallar içermesi sebebi ile dezavantajları fazladır (Narayanan ve Sakthivel, 2011; Bhat vd., 2015). Bu nedenle biyolojik sentez, daha uygun maliyetli, çevre dostu, toksik kimyasallar kullanılmadan ve daha az enerji ile gerçekleştirilmesi sebebiyle fiziksel ve kimyasal yöntemlere göre daha avantajlı olup daha fazla tercih edilmektedir (Goutam vd., 2018; Acay vd., 2019; Umaz vd., 2019). Nanopartiküllerin biyolojik sentezi için, bakteriler, mantarlar, algler ve bitkilerin çeşitli kısımlarından elde edilen bitki özleri kullanılmaktadır (Sinha vd., 2015; Umamaheswari vd., 2018; Eren ve Baran, M. F., 2019). Son yıllarda daha avantajlı olmalarından dolayı bitkiler aracılığı ile nanopartiküllerin biyolojik olarak sentezlenmesi son derece ilgi çekici hale gelmiş ve günümüzde sıkça kullanılır olmuştur. Bundan dolayı bitkiler yardımıyla nanopartiküllerin sentezi için "Yeşil nanoteknoloji", "Yeşil sentez", "Yeşil kimya" gibi kavramlar ön plana çıkmıştır. Nanopartiküllerin biyosentezi ve uygulama alanları Şekil 2.5'te verilmiştir.



Şekil 2.5. Nanopartiküllerin biyosentezi ve uygulama alanları (Erci, 2018)

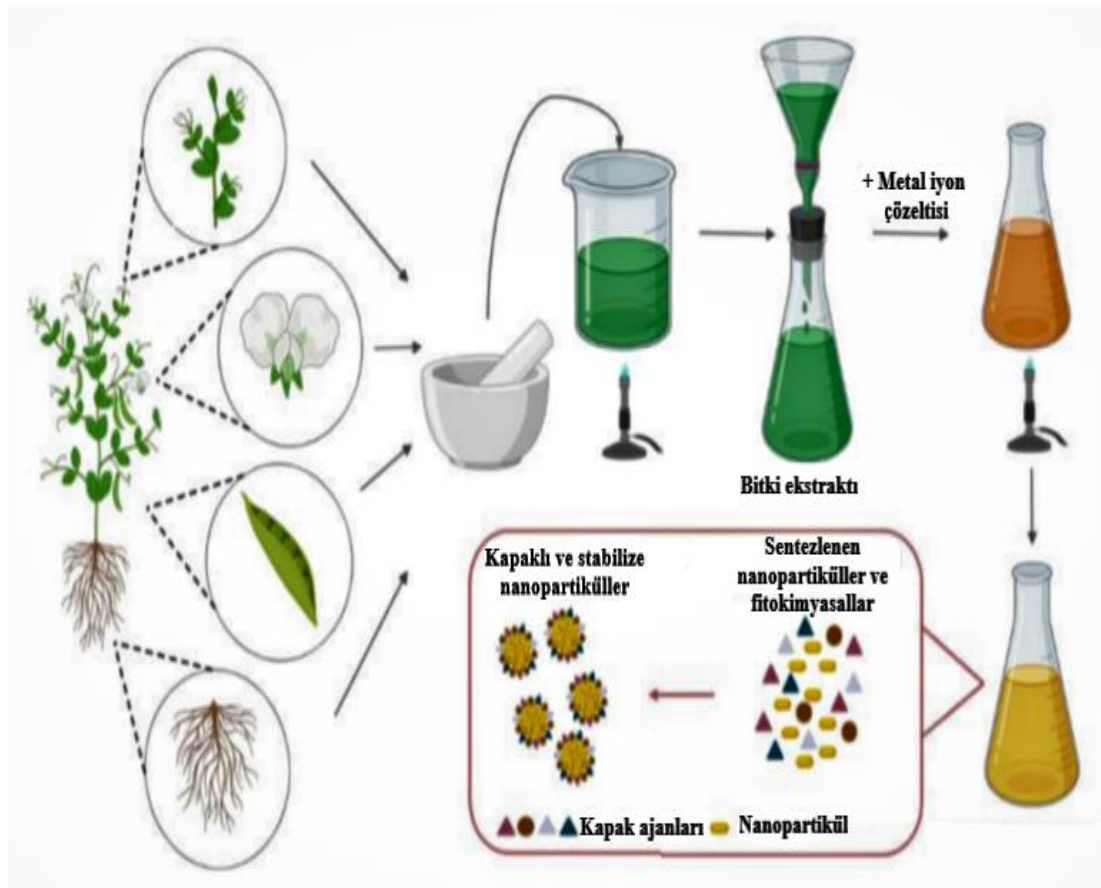
2.5.2. Nanopartiküllerin bitkiler aracılığı ile sentezi

Nanopartiküllerin bitkiler veya bitki bazlı özütler aracılığı ile biyosentezi, bakteri ve mantarlar gibi diğer çevre dostu biyolojik sistemlere göre daha güvenli, nispeten daha kısa üretim sürelerine ve daha düşük bir yetiştirme maliyetine sahiptir. Diğer biyolojik sistemlerde olduğu gibi iyi hazırlanmış bir kültür ortamı ve izolasyon tekniklerinin kullanımı gibi karmaşık süreçleri gerektirmeyen daha basit bir süreçtir (Shah vd., 2015; Swamy vd., 2015). Dolayısıyla zengin biyoçeşitliliğe sahip olan bitkiler nanopartikül sentezinde diğer biyolojik kaynaklara nazaran daha fazla avantaj sağlamakta olup sürdürülebilir verimli bir alternatif olarak kabul edilebilir. Ancak şunu da belirtmek gerekir ki nanopartikül oluşum mekanizmaları farklı bitki türleri arasında farklılık gösterebilir. Bu nedenle, bitkiye bağlı mekanizmaları değerlendirmek ve anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Yeşil nanoteknoloji yöntemi ile nanopartikül sentezinde bitkilerin yaprak, kök, gövde, meyve, tohum ve tohum kabuğu gibi farklı kısımlarından elde edilen

bitki ekstraktları kullanılır (Rónavári vd., 2021). Bitki ekstratı olarak kullanılan bazı bitkilere örnek, *Aloe vera*, *Azadirachta indica* (ıhlamur), *Camellia sinensis* (çay), *Jatropha curcas* (hint fıstığı), *Acalypha indica* (hint ısırganı) verilebilir (Mittal vd., 2013).

Bitkiler, metalik iyonları biyolojik olarak azaltma ve yüksek birikim potansiyeline sahip olmalarından dolayı nanopartiküllerin sentezi için daha çevre dostu bir biyolojik ajandır. Bitki özütleri, metalik iyonları önce indirgeme ve sonra stabilize etmede önemli bir role sahip olan alkaloidler, proteinler, fenolik asitler, şekerler, terpenoidler ve polifenoller gibi çeşitli fitokimyasallar içerirler (Hussain vd., 2016; Patil ve Kim, 2017; Verma vd., 2019). Bu açıdan nanopartikül sentezinde bitkilerin kullanılması diğer biyolojik kaynaklara göre daha avantajlı görünmektedir.



Şekil 2.6. Nanopartiküllerin bitki kaynaklı sentezini gösteren şema (Rónavári vd., 2021)

Bitki aracılı nanopartikül sentezi, üç farklı aşamada gerçekleşir. İlk aşama olan "indüksiyon aşaması"nda hızlı bir iyon indirgemesi ve metalik tohumların

çekirdeklenmesi gerçekleşir. İkinci aşama "büyüme fazı" olup küçük, reaktif ve kararsız kristaller kendiliğinden toplanır ve büyük kümelerle dönüşür. Üçüncü ve son aşama olan "sonlandırma aşaması"nda agregaların boyutları ve şekilleri uygun hale geldiğinde, fitokimyasallar kapak ajanları olarak hareket eder ve nanoparçacıkları stabilize hale getirir (Marchiol vd., 2014; Dikshit vd., 2021).

2.6. Gümüş Elementinin Temel Özellikleri

Atom numarası 47, molekül kütlesi 107.88 olan gümüş (Ag) +1 değerlikli olup periyodik tabloda 1B grubunda yer alan bir geçiş elementidir. Yoğunluğu 20 °C'de 10.49 g cm⁻³, erime noktası 960.5 °C, kaynama noktası 1950 °C olan gümüş doğada bileşik halinde ya da çok az miktarda serbest halde bulunur (Baran, A., 2017).

Gümüşün kullanımı M.Ö. 3.000 yıllarına kadar dayanmaktadır. Bu yıllarda Persler, Mısırlılar ve Çinliler tarafından kullanıldığı belirtilmektedir (Altuner, 2014). Gümüş, yiyecek ve içecek depolama uygulamalarında antimikrobiyal ajan olarak uzun bir geçmişe sahiptir. Çok sayıda antik toplumun gümüş kaplarda şarap ve su depoladığı; ilk yerleşik hayata geçen insanların raf ömrünü uzatmak için süt ve su şişelerinin dibine gümüş para veya gümüş kaşık yerleştirdikleri; denizcilerin suyu içilebilir halde tutmak için su tanklarını gümüşle kapladıkları çeşitli kaynaklarda belirtilmektedir (Duncan, 2011).

Gıda uygulamalarının ötesinde, gümüş uzun süredir tıbbi uygulamalarda antimikrobiyal ajan olarak kullanılmaktadır. "Tıbbın babası" olan Hipokrat, iyileşmeyi hızlandırmak için ülserlerin üzerine gümüş tozu serpilmesini savunmuştur. I. Dünya Savaşı'ndan beri de gümüş, yara ve yanık tedavilerinde kullanılmaktadır. Günümüzde de gümüş bazlı ilaçlar topikal ve oftalmik dezenfektan olarak kullanılmaya devam etmektedir (Duncan, 2011).

Gümüşün diğer antimikrobiyal ajanlara göre sayısız avantajı vardır. Genellikle belirli organizma sınıflarını hedef alan moleküler antimikrobiyallerle karşılaştırıldığında, gümüş geniş spektrumludur ve çok sayıda bakteri, mantar, alg ve bazı virüsler için toksiktir (Monteiro vd., 2009). Bundan dolayı gümüş, insan sistemindeki çeşitli bakterilerin büyümesini engellemek ve enfeksiyona karşı

korumak amacıyla kateterlerde, kesiklerde, yanıklarda ve yaralarda kullanılmaktadır (Siddiqi vd., 2018).

Bir antimikrobiyal ajan olarak gümüşün geçmişi göz önüne alındığında, gümüş nanopartiküllerin mikroorganizmaları öldürme veya büyümesini önlemedeki etkinliğinin araştırılması kaçınılmaz hale gelmiş ve son yıllarda bu yöndeki çalışmalar hızla artmıştır.

2.7. Gümüş Nanopartiküller (AgNP)

Gümüşün antimikrobiyal etkisi antik çağlardan beri bilinmektedir. Doğal olarak gümüş nanopartiküller (AgNP'ler) kendine has özellikleri ve geniş spektrumlu etkisi nedeniyle antibakteriyel, antifungal, antiviral gibi aktiviteler göstererek antimikrobiyal ajan olarak özel ilgi uyandırmaktadır (Sudhakar, vd., 2015).

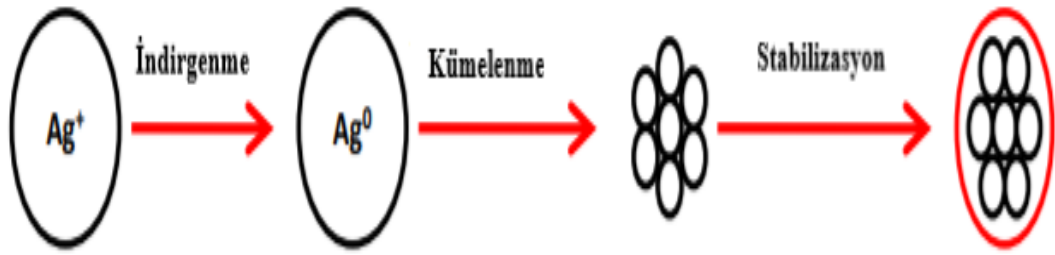
Gümüş nanopartiküller, gümüş elementi ile karşılaştırıldığında antimikrobiyal aktivite açısından daha fazla etkinliğe sahiptir. Çünkü AgNP, gümüşe kıyasla daha yüksek kapasite ve daha yüksek yüzey alanı-hacim oranı gösterir. AgNP'ler kimyasal, mekanik, elektriksel, optik özellikleri, katalitik aktivitesi, iletkenliği ve biyolojik etkisi ile benzersiz özelliklere sahiptir. Gümüş, bakterilere, virüslere ve diğer mikroorganizmalara karşı bakır, titanyum, magnezyum, çinko, altın gibi diğer metallere kıyasla daha etkili bir antimikrobiyal ajandır (Cavassin vd., 2015). AgNP'ler bu istisnai özelliklerinden dolayı başta tıp alanı olmak üzere tekstil, halı, kozmetik, farmakoloji gibi bir çok alanda kullanılmaktadır (Cansız ve Kırmusaoğlu, 2018). Biyomedikal cihaz kaplamaları, görüntüleme problemleri, ilaç dağıtım taşıyıcıları, teşhis ve optoelektronik platformlar gibi nanotıp uygulamalarında geniş bir uygulama alanına sahiptir (Lee ve Jun, 2019).

2.7.1. Gümüş nanopartiküllerin biyolojik yolla sentezlenmesi

Son yıllarda nanopartikül üretiminde; uygun maliyetli, çevre dostu, toksik kimyasallar kullanılmadan ve daha az enerji ile gerçekleştirilmesi sebebiyle Yeşil Nanoteknoloji yöntemi tercih edilmektedir. AgNP'ler de Yeşil Nanoteknoloji yöntemi esas alınarak biyolojik kaynaklardan sentezlenebilmektedir. AgNP'lerin biyolojik sentezi için, bakteriler, mantarlar, algler ve bitkilerin çeşitli kısımlarından

elde edilen bitki özleri kullanılmaktadır (Erbay, 2021). Özellikle zengin biyoçeşitlilik, yenilenebilir kaynaklar olması ve sentez sürecindeki kolaylıklardan dolayı bitkiler diğer kaynaklara nazaran daha iyi bir alternatif olabilir.

AgNP'lerin sentezinde bitkide bulunan fitokimyasallar, indirgeyici ve stabilize edici ajanlar olarak rol oynarlar (AlMasoud vd., 2021). Flavonoidler, fenolikler, alkoloidler, terpenoidler, enzimler, aminoasitler gibi fitokimyasalların yapısını oluşturan bileşikler sulu ortamda Ag^+ iyonlarını indirgeyerek Ag^0 formunu oluştururlar ve AgNP sentezi meydana gelir (Aktepe, 2021). Gauttam ve Sharma (2021), yapılan birçok çalışmada bitkide bulunan fitokimyasalların metal gümüşün gümüş nanoparçacıklara indirgenmesinden ve stabil edilmesinden sorumlu ajanlar olarak rol aldığını bildirmişlerdir.



Şekil 2.7. Gümüş nanopartikül sentez mekanizması (Srikar vd., 2016)

2.7.2. Gümüş nanopartiküllerin antimikrobiyal aktiviteleri

Antibiyotiklerin bilinçsiz ve kontrolsüz kullanımı sonucu mikroorganizmalar ilaçlara dirençli hale gelmekte ve çoklu ilaç direnci (MDR) ortaya çıkmaktadır. Geleneksel antibiyotiklerin artan etkisizliği sonucu AgNP'ler, potansiyel antimikrobiyal etkileri ve uygulamaları nedeniyle son yıllarda artan bir ilgi görmektedir.

AgNP'ler, partikül yüzeyi çözülürken sulu bir ortamla temas ettiğinde yüzeylerinden gümüş iyonları salma yetenekleriyle karakterizedir. Ag^+ iyonlarının salınımı, nanopartiküllerin boyutu, şekli, kapatma maddesi ve koloidal durum dahil olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenir (Canaparo vd., 2021). Daha geniş yüzey alanına sahip AgNP'ler mikroorganizmalarla daha iyi temas sağlar. Böylece bu partiküller boyutlarına göre hücre zarına nüfuz edebilir veya bakteri

yüzeyine yapışabilir. Bakteri suşları için oldukça toksik oldukları ve partikül boyutunun azalmasıyla etkinliklerinin artırıldığı bildirilmiştir (Siddiqi vd., 2018).

Birçok çalışmada AgNP'lerin antimikrobiyal ajan olarak çeşitli etki mekanizmalarına sahip olduklarından bahsedilmiştir. AgNP'lerin muhtemel etki mekanizmaları şu şekilde sıralanabilir;

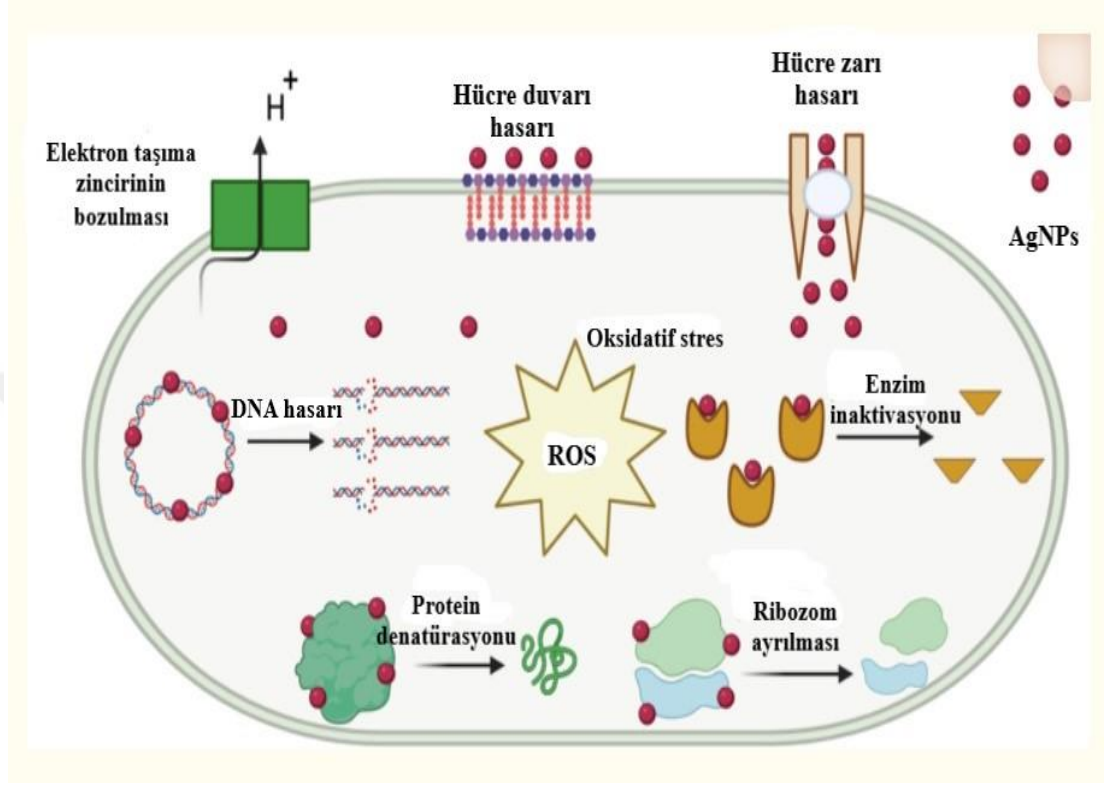
1- AgNP'ler zar proteinleri ile etkileşime girebilir ve hücre inhibisyonuna neden olabilirler (Aktepe vd., 2015). Bakteriler AgNP'lere maruz kaldığında, AgNP'ler bakteri zarına veya hücre duvarına yapışır. Bu durum duvar yırtılmasına, morfolojik değişikliklere, artan zar geçirgenliğine ve hücre fizyolojisinde ciddi değişikliklere yol açarak hücre canlılığını etkileyebilir (González-Fernández vd., 2020).

2- AgNP için önemli bir toksisite mekanizması, gümüşün hem iyonik hem de nano formunun kükürt içeren makromoleküllerdeki kükürt ile etkileşimi sonucu güçlü afinitesi ile açıklanabilir (Aktepe vd., 2015). Gümüş iyonlarının bakteri hücre yüzeyindeki tiyol grupları (-SH) ile etkileşimi, çok sayıda kükürt içeren proteinlerden kaynaklanır. Bu nedenle, AgNP'ler, sülfür içeren proteinlerle etkileşime girerek bakteri hücre zarından girer ve bakteriyel hücre canlılığını etkiler. Ayrıca AgNP'ler, bakterideki elektron taşıma zincirine ait olan metabolik enzimlerin tiyol grupları (-SH) ile reaksiyona girerek inaktivasyonlarına neden olurlar. Dolayısıyla bakterideki hayati enzimleri ve proteinleri etkileyerek hücresel solunumun zarar görmesine ve hücre ölümüne neden olabilirler (Canaparo vd., 2021).

3- AgNP'lerden salınan gümüş iyonları, DNA'daki kükürt ve fosfor içeren bileşiklerle etkileşime girerek DNA replikasyonunun inaktivasyonuna neden olabilir. Ayrıca, gümüş iyonları ribozomu etkileyerek bakteri protein sentezinin bozulmasına neden olabilir (Pangli vd., 2021).

4- AgNP'ler, hedef hücrelere girdikten sonra mitokondride birikir. Bunun sonucu olarak mitokondriyal hasar ve hücresel solunum bozukluğu meydana gelir. Neticede reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi ve oksidatif stres artar (Aktepe vd., 2015). Artan oksidatif stres sonucu özellikle protein, lipit ve DNA gibi önemli

moleküller hasarlanarak hücre zedelenmesi veya hücre ölümü meydana gelebilir (Aktepe vd., 2015; Fanoro ve Oluwafemi, 2020).



Şekil 2.8. AgNP'lerin olası antimikrobiyal etki mekanizmasının şematik gösterimi (Wahab vd., 2021)

Çok yönlü etki mekanizmasından dolayı, AgNP'ler ortaya çıkan çoklu ilaç direncinin üstesinden gelmek için umut verici potansiyel çözüm olarak görülmektedir (Erci, 2018). Antibiyotiklerle birleştirilmiş AgNP'ler, ilaca dirençli birçok bakteriye karşı aktif olduklarından, çeşitli enfeksiyonların tedavisinde alternatif ilaç olarak kullanılabilirler (Singh vd., 2020). Bu noktada içerdiği fitokimyasallarla gümüş iyonlarını indirgeme ve stabilize etme özelliklerinden dolayı AgNP sentezinde kullanılan bitkiler iyi bir terapötik ajan olarak farmasötik öneme sahiptirler.

2.8. Önceki Çalışmalar (Literatür Özeti)

Aktepe (2021), yeşil sentez yöntemiyle gümüş nanorpartikül sentezlemek amacıyla *Nigella sativa* L. (çörekotu) kullanmıştır. Elde edilen AgNP'lerin karakterizasyon analizlerinde 426.66 nm dalga boyunda maksimum absorbans gösterdikleri, küresel şekilli oldukları, 17.68 nm kristal boyutta ve zeta potansiyeline göre elektriksel yüklerinin -20.9 mV (milivolt) olduğu belirlenmiştir. Bazı patojen

mikroorganizmalara karşı antimikrobiyal etkinliği incelendiğinde MİK (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu) değerleri 0.03-0.5 mg L⁻¹ olarak tespit edilmiştir.

Almanza-Reyes vd. (2021), COVID-19 tanılı hastalarla çalışan sağlık personelinde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun önlenmesi için 9 hafta boyunca; deney grubunun AgNP solüsyonu ile ağız gargara ve burun çalkalama yaptığı, kontrol grubunun geleneksel bir şekilde ağız gargara ve burun çalkalama yaptığı prospektif randomize bir çalışma gerçekleştirmişlerdir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu insidansının deney grubunda (114 kişiden 2 katılımcı, % 1.8) kontrol grubuna (117 kişiden 33 katılımcı, % 28.2) kıyasla % 84.8 verimlilikle önemli ölçüde daha düşük olduğu rapor edilmiştir. AgNP'lerle tedavi edilen bir katılımcının şansının, tedavi edilmeyen bir katılımcınınkinden 22 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Çalışma sonucunda AgNP'lerle ağız gargaralarının ve burun çalkalama sularının ağız ve burun boşluğundaki viral yükü azaltarak ve virüsün çoğalmasını engelleyerek bulaşma riskini azaltabileceği öngörülmüştür.

AlMasoud vd. (2021), *Ficus carica* (incir) ve *Salvia rosmarinus* (biberiye) ile sentezledikleri AgNP'lerin gram pozitif bakterilerden *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* ve gram negatif bakterilerden *Escherichia coli*'ye karşı antibakteriyel aktiviteleri açısından inceledikleri çalışmalarında *F. carica*'dan üretilen AgNP'lerin diğerlerinden daha fazla antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu ve bakteri üremesini engellediğini rapor etmişlerdir. Ayrıca UV-Vis spektroskopisi, FT-IR, TEM, DLS ve EDX yöntemleri ile yapılan karakterizasyon analizlerine göre, AgNP'lerin ortalama boyutlarının 22 nm'den küçük, küresel şekilli, iyi bir dağılıma sahip olduğu ve aktif fonksiyonel grupların bulunduğu rapor edilmiştir.

Baran, A. (2021), çalışmasında gümüş nanopartikül sentezlemek amacıyla ceviz yapraklarını kullanmıştır. Sentezlenen nanopartiküllerin karakterizasyonu UV-Vis, FT-IR, XRD, SEM ve zeta potansiyeli analizleri ile belirlenmiştir. Bu analiz verilerine göre nanopartiküllerin 454.01 nm'de maksimum absorpsiyon gösterdiği, 23.66 nm boyutunda, küresel şekilli ve -11.53 mV zeta potansiyeline sahip oldukları belirlenmiştir. AgNP'lerin gram negatif bakteriler (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*); gram pozitif bakteriler (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*) ve

mantar (*Candida albicans*) suşlarına karşı antimikrobiyal etkinlikleri mikrodilasyon yöntemi ile incelenmiş ve MİK değerleri 0.25-1.0 mg L⁻¹ olarak tespit edilmiştir.

Bloukh vd. (2021), *Lepidyum sativum* L. (bahçe teresi) ile sentezledikleri AgNP'lerin, 5 gram pozitif bakteri, 4 gram negatif bakteri ve 1 mantar suşuna karşı antimikrobiyal etkilerini araştırmışlar ve bu 10 patojen suşuna karşı elde ettikleri AgNP'lerin mükemmel ile orta derecede antimikrobiyal aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir. Karakterizasyon analizleri ile gümüş nanopartiküllerin karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Bitki özündeki fitokimyasalların, AgNP'lerin indirgeyici, kapatıcı ve stabilize edici ajanları olarak işlev gördüğü belirtilmiştir. Sonuç olarak gümüş nanopartiküllerin geniş spektrumlu bir antimikrobiyal, dezenfektan ve yara bakım ürünü olarak potansiyel kullanımlara sahip olduğu vurgulanmıştır.

Hamouda vd. (2021), koronavirüs hastalığı (COVID-19) pandemisi nedeniyle temas edilen çevresel yüzeylerden enfeksiyon riskini azaltmak için dezenfektanlı ıslak mendillerde dezenfektan olarak kullanılmak üzere gümüş nanopartiküllerin antimikrobiyal ve antiviral aktivitelerini araştırmışlardır. Fitokimyasal indirgeme yöntemine göre poliakrilik asit ile hazırlanan AgNP'lerin, 0.0625 µL'de % 48.3 viral inhibisyon ile koronavirüse (MERS-CoV) karşı yüksek bir antiviral aktivite sergilediği rapor edilmiştir. Ayrıca AgNP'lerin gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı yüksek antibakteriyel etki ve mantarlara karşı antifungal etki gösterdiği belirtilmiştir. Üretilen yüzey dezenfektanlı ıslak mendillerin gümüş nanopartiküllerle işleminden geçirilerek hastaneler, sağlık merkezleri ve kalabalık yerler gibi kritik alanlarda kullanımının koronavirüs enfeksiyonu riskini azaltabileceği öngörülmüştür.

Hikmet ve Hussein (2021), bir mantar türü olan *Candida albicans* ile AgNP'lerin mikosentezini gerçekleştirmişlerdir. UV-Vis spektroskopi incelemesi sonucu, AgNP'lerin 429 nm dalga boyunda en yüksek absorbansı gösterdiği; XRD analizine göre, AgNP'lerin kristal yapıda olduğu; EDX analizine göre, numunedeki gümüş atomların ağırlık yüzdesinin % 82.4 olduğu; FESEM analizine göre, AgNP'lerin küresel ve 40.19 nm boyutunda olduğu; Zeta potansiyeli analizine göre, AgNP'lerin -23.02 mV ile çözeltide orta derecede kararlı olduğu tespit edilmiştir. Mikosentezlenen AgNP'lerin insan kolon kanseri hücre hattına (HT-29) karşı

sitotoksik bir etki gösterdiği ve normal hücreler üzerinde hiçbir sitotoksik etki görülmediği rapor edilmiştir. AgNP'lerin 6.25, 12.5, 25, 50 ve 100 $\mu\text{g ml}^{-1}$ konsantrasyonlarında sırasıyla % 17.0, % 29.3, % 48.3, % 67.6 ve % 83.6 antioksidan aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre gümüş ve nano boyuttaki özellikleri nedeniyle, mikosentezlenmiş AgNP'lerin farmasötik, biyolojik ve diğer alanlarda umut verici olduğu öngörülmüştür.

Mussin vd. (2021), kuzeydoğu Arjantin'deki yerli halklar tarafından cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan *Acanthospermum australe* bitkisinden 14 ± 2 nm'lik küresel ve kararlı AgNP'ler sentezlemiştir. AgNP çözeltisinin periferik kan mononükleer hücrelerinde cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarına ve sitotoksositeye neden olan ana türlere karşı antimikrobiyal aktivite ve sentez bileşenleri değerlendirilmiş ve AgNP'nin sentez bileşenleriyle karşılaştırıldığında daha yüksek antimikrobiyal aktivite ve daha düşük sitotoksosite gösterdiği rapor edilmiştir. Bu bağlamda tıbbi uygulamalarda AgNP üretiminin, özellikle cilt enfeksiyonları için potansiyel bir topikal tedavi olarak son derece önemli olduğu vurgulanmıştır.

Raghava vd. (2021), *Rivina humilis* bitkisi ile sentezlenen AgNP'lerin *Brucella* türlerine (*B. abortus*, *B. melitensis* ve *B. suis*) ve bazı patojen bakterilere karşı antimikrobiyal etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında; sentezlenen AgNP'lerin 800 $\mu\text{g mL}^{-1}$ konsantrasyonda antibruselloz aktivite gösterdiğini ve diğer patojen bakterilere karşı da antibakteriyel etki gösterdiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca nanopartiküllerin karakterizasyon analizlerinde 440 nm'de maksimum absorbans değeri gösterdiği, boyut ortalamasının 51 nm ve şekillerinin küresel olduğu belirtilmiştir. Gümüş nanopartiküllerin hemoliz hızı, fibrinolitik ve hemagglütinasyon aktivite sonuçlarına göre de biyoyumlu olduğu ve bu bağlamda potansiyel antimikrobiyal ajan olarak kullanılabileceği öngörülmüştür.

Singhal vd. (2021), *Punica granatum* (nar) yaprağı ekstresi kullanarak küresel, 37.5 nm boyutunda, düzgün dağılımlı ve -34 mV zeta potansiyele sahip AgNP'ler sentezlemiştir. Sentezlenen AgNP'lerin gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı antibakteriyel ve antibiyofilm etkinlikleri araştırılmış ve güçlü bir antibakteriyel ve antibiyofilm özelliği sergiledikleri belirtilmiştir. Bu çalışma sonucunda AgNP'ler

terapötik uygulamalar için güçlü bir antibakteriyel ve antibiyofilm adayı olarak önerilmiştir.

Valdez-Salas vd. (2021), COVID-19 salgını nedeniyle tıbbi koruyucu ekipmanlarda yaşanan sıkıntılardan dolayı, elektrokimyasal aşındırma yöntemi kullanarak sentezledikleri AgNP'lerle tıbbi cerrahi maskeleri kaplayarak maskelerde antimikrobiyal aktivite sağlamayı amaçlamışlardır. Uygulanan nanodezenfektanın şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü SARS-CoV-2'nin zarflı bir vekili olan H5N1 kuş gribi virüsüne karşı etkili bir viral inaktivasyon gösterdiği rapor edilmiştir. AgNP'lerin emdirilmesiyle cerrahi maske liflerinde antimikrobiyal etkinliğin artırılarak daha iyi bir koruma sağlanabileceği belirtilmiştir.

Azhdari vd. (2020), *Stachys lavandulifolia* (tüylü çay) kullanarak yeşil sentez yöntemiyle 12.57 nm boyutlarında, küresel şekilli gümüş nanopartiküller elde etmişlerdir. Elde edilen AgNP'lerin *Aspergillus niger* ve *Fusarium solani* mantarlarına karşı antifungal aktivitesi incelenmiştir. Nanopartiküllerin *A. niger* ve *F. solani*'ye karşı antifungal aktivite gösterdiği ve mantarların misellerinin radyal büyümesine karşı inhibitör etki ettiği rapor edilmiştir. Bu sonuçlara göre AgNP'lerin yeni toksik fungusitlerin geliştirilmesine ve dolayısıyla bitki hastalıklarının yönetimine katkıda bulunabileceği önerilmiştir.

Elhawary vd. (2020), yeşil sentez ile gümüş nanopartiküllerin sentezi için indirgeyici ve kapatıcı madde olarak *Jasminum officinale* L. (yasemin) yaprak özütünü kullanmışlardır. Gümüş nanopartiküllerin oluşumu, özüt çözeltisinin kahverengimsi sarı bir renge dönüşmesiyle fiziksel olarak gözlenmiştir. Biyosentezlenmiş AgNP'lerin küresel, ortalama 9.22 nm boyutunda, 363 nm absorbanza ve -25.5 ± 0.7 zeta potansiyel değerlerine sahip olduğu karakterize edilmiştir. AgNP'ler, mesane (5637) ve meme kanseri (MCF-7) hücre hatlarına karşı sitotoksik aktiviteleri için incelendiğinde bu hücre hatlarına karşı sırasıyla $13.09 \mu\text{g mL}^{-1}$ ve $9.3 \mu\text{g mL}^{-1}$ IC₅₀ (yarı maksimum inhibitör konsantrasyon) değerleri ile yüksek bir sitotoksik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Elhawary ve arkadaşları tarafından biyosentezlenen gümüş nanopartiküllerin yeni bir alternatif sitotoksik ilaç olabileceği öngörülmüştür.

Jenifer vd. (2020), *Solanum nigrum* (köpek  z m ) yaprak özütü kullanarak AgNP sentezlemişlerdir. Gümüş nanopartiküllerin ekotoksitesisi, gümüş nitrat ile karşılaştırmalı olarak hem omurgasız (*Ceriodaphnia cornuta* ve *Paramecium sp.*) hem de suda yaşayan omurgalı canlı türlerine (Lepistes balığı, *Poecilia reticulata*) karşı test edilmiştir. AgNP'lerin iyonik gümüşten daha az toksik olduğu gözlenmiştir. AgNP'ler, *C. cornuta* için $50 \mu\text{g mL}^{-1}$ konsantrasyonda % 100  l me neden olurken $10\text{--}30 \mu\text{g mL}^{-1}$ konsantrasyonda anormal yüzme davranışlarına neden olmuştur. *Paramecium sp.* için $30 \mu\text{g mL}^{-1}$ konsantrasyon aynı anda % 100  l me neden olmuştur. Ancak bu veriler ışığında, AgNP'lerin iyonik gümüş nitratla karşılaştırıldığında hem omurgasız hem de omurgalı türleri için daha az toksik olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Jeremiah vd. (2020), farklı boyutlarda ve konsantrasyonlarda AgNP'lerin SARS-CoV-2'ye karşı antiviral etkisini araştırmışlardır. Yaklaşık 10 nm çapında nanopartiküllerin hücre dışı SARS-CoV-2'yi 1 ile 10 ppm arasındaki konsantrasyonlarda inhibe ettiği, 20 ppm ve üzeri konsantrasyonlarda memeli hücreleri için sitotoksik etki gösterdiği tespit edilmiştir. Ps dovir s giriş testinde, AgNP'lerin viral bütünlüğü bozarak viral girişini güçlü bir şekilde inhibe ettiği belirtilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre AgNP'lerin COVID-19 salgınıyla mücadele etmek için cansız ve biyolojik olmayan yüzeylerde kullanılabileceği belirtilmiştir.

Aziz vd. (2019), biyolojik yolla gümüş nanopartikül sentezlemek için bitki özütünden farklı olarak bir mantar türü (*Piriformospora indica*) kullanmışlardır. Biyolojik olarak sentezlenen 440 nm maksimum absorbansa sahip ve 6-15 nm boyutlarındaki AgNP'lerin ve kimyasal olarak sentezlenen AgNP'lerin; meme kanseri (MCF-7), rahim ağzı kanseri (HeLa), karaciğer kanseri (HepG2) gibi çeşitli kanser hücreleri hatlarına karşı sitotoksitesileri değerlendirilmiştir. Biyolojik AgNP'ler, $1.07 \mu\text{g mL}^{-1}$ (MCF7), $1.87 \mu\text{g mL}^{-1}$ (HeLa) ve $2.45 \mu\text{g mL}^{-1}$ (HepG2) konsantrasyonlarda maksimum inhibitör etki göstermiştir. Kimyasal AgNP'ler $1.67 \mu\text{g mL}^{-1}$ (MCF7), $3.55 \mu\text{g mL}^{-1}$ (HeLa) ve $2.09 \mu\text{g mL}^{-1}$ (HepG2) konsantrasyonlarda maksimum inhibitör etki göstermiştir. Bu sonuçlara göre biyolojik AgNP'lerin kimyasal AgNP'lere kıyasla MCF-7'ye ve ardından HeLa ve HepG2 hücre hatlarına karşı önemli sitotoksik aktivite sergilediği belirlenmiştir.

Chinnasamy vd. (2019), *Melia azedarach* (tespik ağacı) özütü ile sentezledikleri AgNP'leri antibakteriyel, yara iyileşmesi, antidiyabetik, antioksidan ve sitotoksik aktiviteleri açısından analiz etmişlerdir. AgNP'lerin, yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiği belirtilmiştir. İnsan dermal fibroblast hücreleri (HDFa) üzerindeki hücre çizik tahlili ile AgNP'lerin potansiyel yara iyileştirme aktivitesi ortaya çıkarılmıştır. 400 µg mL⁻¹ konsantrasyonda % 85.75 α-amilaz ve % 80.33 α-glukosidaz enzim inhibisyonu ile yüksek antidiyabetik etkinlik ve DPPH (% 63.83) ve ABTS (% 63.61) radikal süpürme deneylerinde antioksidan aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. AgNP'lerin insan karaciğer hücrelerine (CCL-13) karşı toksik etkisi incelenmiş ve düşük konsantrasyonlarda insan hücreleri için toksik olmadığı rapor edilmiştir.

Khatami vd. (2018), gümüş nanopartikül sentezlemek için ucuz bir atığı değerlendirmek amacıyla atık çimenleri kullanmışlardır. Sentezlenen yaklaşık 15 nm boyutlu nanopartiküllerin antikanser, antifungal ve antibakteriyel etkisi araştırılmıştır. AgNP'lerin *Pseudomonas aeruginosa* ve *Acinetobacter baumannii* bakterilerine karşı antibakteriyel etkisi ve *Fusarium solani* mantarına karşı antifungal etkisi doğrulanmıştır. Antikanser aktivite açısından ise AgNP'lerin, 5 µg mL⁻¹ konsantrasyonda kanser hücresi büyümesi üzerinde inhibitör etki gösterdiği; kanser hücrelerinin hayatta kalma süresini yaklaşık % 30 azalttığı ve MCF-7 hücre hattında Cyclin D1 proteininin ekspresyonunun, AgNP'lerin etkin konsantrasyonu ile muameleden sonra azaldığı rapor edilmiştir.

Rasheed vd. (2017), *Artemisia vulgaris* bitkisi ile sentezledikleri gümüş nanopartikülleri UV-Vis spektroskopisi, SEM, EDX, TEM ve FT-IR analizleri ile karakterize etmişlerdir. Nanopartiküllerin ortalama 25 nm boyutunda olduğu, 420 nm'de maksimum değer gösterdiği ve çeşitli fonksiyonel grupların var olduğu belirtilmiştir. AgNP'lerin umut verici antioksidan özellikler sergilediği; patojen bakterilere karşı antibakteriyel aktivite gösterdiği; HeLa ve MCF-7 hücre hatlarına karşı da güçlü bir sitotoksik etki gösterdiği rapor edilmiştir.

Bhat vd. (2015), *Candida albicans* mantarlarından sentezledikleri AgNP'lerin 430 nm'de maksimum absorpsiyon gösterdiğini; küresel morfolojide ve 60.88-65.57 boyutunda olduğunu karakterize etmişlerdir. Bu nanopartiküller, tek başına ve

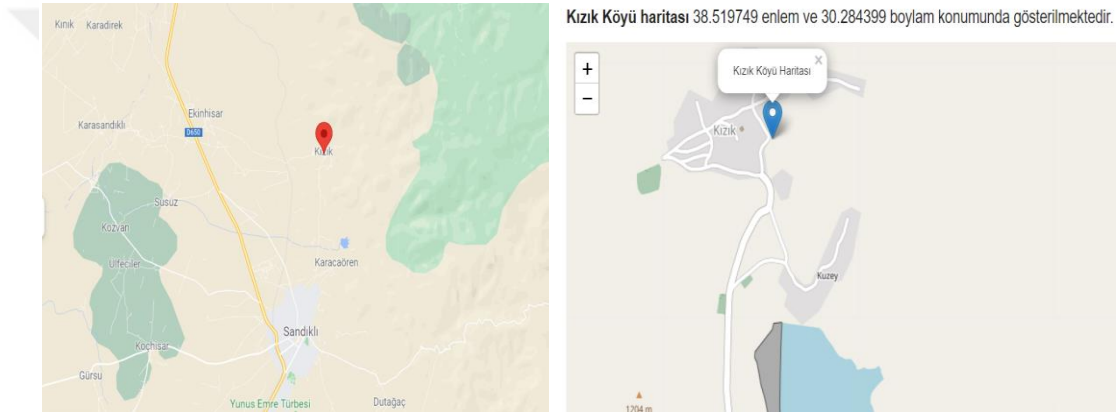
Siprofloksasin antibiyotiği ile kombine biçimde seçilen patojenik bakterilere karşı bakterisidal aktivite açısından değerlendirilmiştir. Gümüş nanopartiküllerin genel olarak antibakteriyel aktiviteyi arttırdığı ancak Siprofloksasin ile birlikte sinerjik etki gösterek antibakteriyel etkinliğin daha da arttığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu nedenle gümüş nanopartiküllerin ilaçlar için daha iyi adaylar olabileceği ve potansiyel olarak daha yüksek dozlarda antibiyotikleri ortadan kaldıracılabileceği öngörülmüştür.



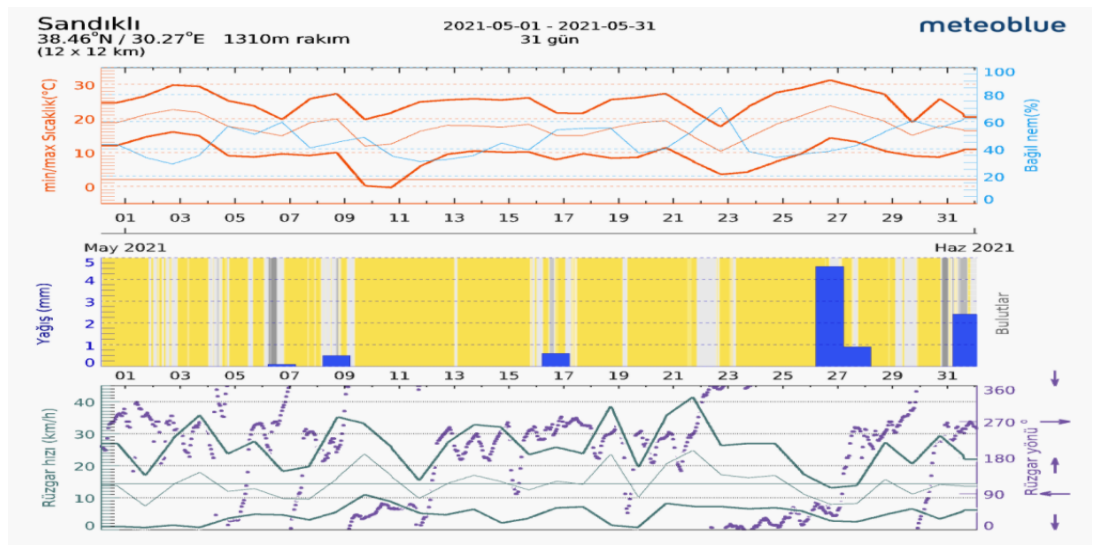
3. MATERYAL ve METOT

3.1. Bitki Örneği

Bu çalışmada AgNP sentezi için *Rumex acetosella* L. (kuzukulağı) bitkisi kullanılmıştır. Bitki örneği çiçeklenme döneminde iken 2021 yılı Mayıs ayında Afyonkarahisar ili, Sandıklı ilçesi, Kızık köyünden doğal yetiştirme alanlarından toplanmıştır (Şekil 3.1). Bitkinin toplandığı yıldaki aya ait iklim şartları ve özellikleri Şekil 3.2'de klimatolojik diyagram olarak verilmiştir.



Şekil 3.1. *Rumex acetosella* L. bitkisinin toplandığı yerin harita bilgisi ve konumu



Şekil 3.2. *Rumex acetosella* L. bitkisinin toplandığı bölgenin klimatolojik verileri

Yukarıda harita bilgisi, konumu ve klimatolojik verileri verilen *Rumex acetosella* L. bitkisine ait kısımlar, toz ve muhtelif kirlerden temizlemek amacıyla önce çeşme suyu ile sonrasında saf su ile üç kez yıkanmıştır. Ardından deneysel çalışmalarda kullanılmak üzere uygun oda sıcaklığı ve nem ortamında kurutulmaya bırakılmıştır.

3.2. Bitki Özütünün Hazırlanması

Kurutulan bitki kısımları öğütüldükten sonra 100 gr tartılarak 800 mL saf su bulunan beher içerisine alınmış ve 85 °C'de 2 saat boyunca kaynatılmaya bırakılmıştır. Kaynadıktan sonra elde edilen ekstrakt Whatman No.1 filtre kâğıdı ile süzülerek posa kısmı atılmış ve elde edilen bitki özütü ise daha sonraki aşamalarda kullanılmak üzere +4 °C'de buzdolabına bırakılmıştır.

3.3. Gümüş Nitrat (AgNO₃) Çözeltisinin Hazırlanması

Gümüş nanopartiküllerin hazırlanması amacıyla kullanılacak olan gümüş nitrat (AgNO₃) çözeltisi (1 mM), Alfa-aesier marka % 99.8 analitik saflıktaki AgNO₃ kullanılarak hazırlanmıştır.

3.4. Yeşil Sentez Yöntemi ile AgNP'lerin Elde Edilmesi

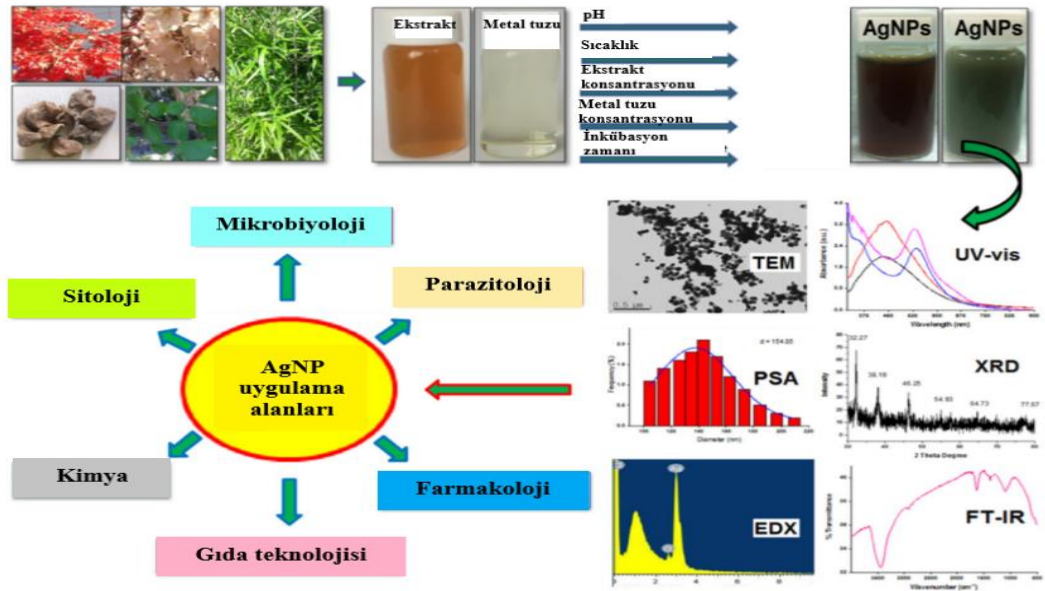
Gümüş nanopartiküllerin sentezi için 1mM AgNO₃ çözeltisinden 100 mL bir behere alınıp üzerine önceden hazırlanan bitki özütünden 20 mL eklenerek oda sıcaklığında sabit koşullarda reaksiyona bırakılmıştır. Gümüş iyonlarının AgNP'lere dönüşümünün bir sonucu olarak yaklaşık 150 dakika içinde çözeltinin renginin koyulaştığı gözlemlenmiştir (Şekil 3.3). Gümüş iyonlarının indirgenmesi ile oluşan koyu renkli çözelti 14.000 rpm'de 30 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası falkon tüplerinin üst kısmında bulunan sıvı kısım uzaklaştırılmış, dipte kalan katı kısım ise 10 kez saf su ile yıkanarak tekrar santrifüj edilmiş ve nihayetinde yıkama işlemi sonunda solüsyonun rengi berraklaşmıştır. Elde edilen gümüş nanopartiküller 85 °C'de 48 saat boyunca kurumaya bırakılmıştır. Kuruyan nanopartiküller bir cam baget yardımıyla öğütüldükten sonra karakterizasyon işlemlerinde kullanılmak üzere karanlık bir ortamda saklanmıştır.



Şekil 3.3. a) Bitki özütü b) Gümüş nanopartiküllerin oluşması esnasında gözlemlenen renk değişimi

3.5. Gümüş Nanopartiküllerin Karakterizasyonu

Biyolojik yöntemle sentezlenen AgNP'lerin karakterizasyon analizleri hizmet alımı karşılığında yapılmıştır.



Şekil 3.4. Gümüş nanopartiküllerin sentezi, karakterizasyonu ve uygulamalarının şematik gösterimi (Patil ve Kim, 2017)

3.5.1. Ultraviyole ve görünür bölge spektroskopisi (UV-Vis)

Gümüş nanopartiküllerin oluşumu için önceden hazırlanan AgNO_3 çözeltisi ve bitki özütü belli oranda karıştırıldıktan sonra farklı zaman aralıklarında UV-1601 220V Shimadzu model UV-Vis spektrofotometre kullanılarak 400 ile 800 nm aralığında ölçüm yapılmıştır.

3.5.2. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR)

Gümüş nanopartiküllerin sentezinde yer alan ve bitki özütündeki indirgemedenden sorumlu olan fonksiyonel grupları tespit etmek amacıyla Perkin Elmer Spectrum One model cihaz kullanılarak $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$ aralığında FT-IR analizleri yapılmıştır.

3.5.3. X ışını kırınımı (XRD)

Gümüş nanopartiküllerin kristal yapı ve boyutu RadB-DMAX II model bilgisayar kontrollü X ışını difraktometresi ile $3^\circ \leq 2\theta \leq 80^\circ$ aralığında analiz edilmiştir. Nanopartiküllerin ortalama kristal tanecik büyüklükleri Debye-Scherrer formülü kullanılarak hesaplanmıştır.

3.5.4. Taramalı elektron mikroskopisi (SEM) ve enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi (EDX)

Sentezlenen gümüş nanopartiküllerin morfolojik karakterizasyonu EVO 40 LEQ model taramalı elektron mikroskopu (SEM) kullanılarak tespit edilmiştir. Element kompozisyonunda, sentezlenen nanopartiküllerde gümüşün varlığını tespit etmek ve yüzdesini belirlemek amacıyla Enerji Dağılımlı X-ışını Spektroskopisi (EDX) kullanılmıştır.

3.5.5. Geçirimli elektron mikroskopisi (TEM)

Nanopartiküllerin morfoloji ve boyut dağılımının belirlenmesi için Jeol Jem. 1010 model geçirimli elektron mikroskopu (TEM) kullanılmıştır.

3.5.6. Zeta potansiyeli ve zeta sizer

AgNP'lerin yüzey yük dağılımı ve yaklaşık boyut analizi Malvern model Zeta Potansiyel cihazı ile yapılmıştır.

3.6. Sentezlenen AgNP'lerin Antimikrobiyal Aktivitelerinin Belirlenmesi

Rumex acetosella L. bitkisinden yeşil sentez yöntemiyle elde edilen AgNP'lerin antimikrobiyal aktiviteleri, mikroorganizmaların üremelerinin engellendiği en düşük konsantrasyon olan Minimum İnhibisyon Konsantrasyonunun (MİK) belirlendiği mikrodilusyon yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu amaçla bitki ekstraktından elde edilen AgNP'ler, 1 mM gümüş nitrat çözeltisi (AgNO_3) ve ticari antibiyotiklerin MİK değerlerine bakılarak değerlendirmeler yapılmıştır.

3.6.1. Antimikrobiyal aktivitenin belirlenmesinde kullanılan mikroorganizmalar

AgNP'lerin antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi amacıyla bir gece inkübe edilen gram pozitif bakterilerden *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Bacillus subtilis* (ATCC 11774); gram negatif bakterilerden *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Escherichia coli* (ATCC 25922) ve mantar olarak da *Candida albicans* (ATCC 10231) kültürleri kullanılmıştır.

3.6.2. Minimum inhibisyon konsantrasyonunun belirlenmesi

MİK değerlerinin belirlenmesi için Mikrodilusyon yöntemi kullanılmıştır. Bu amaçla 96'lı mikrolaka kuyucukları kullanılmıştır (Şekil 3.5). İlk mikrolaka kuyucuklarına gram pozitif ve gram negatif bakteriler için 100 μL Mueller Hinton besiyeri; maya kültürü için 100 μL RPMI (Roswell Park Memorial Institute) sıvı besiyeri koyulmuş ve üzerlerine 1 mg mL^{-1} olarak hazırlanan AgNP çözeltisinden 100 μL ilave edilerek karıştırılmıştır. Bu karışımdan 100 μL alınarak bir sonraki kuyucuğa aktarılmış ve bu şekilde seyreltme işlemi son kuyucuğa kadar devam ettirilmiştir. Her kuyucuktaki konsantrasyon bir öncekinin yarısı olacak şekilde seyreltme işlemi yapıldıktan sonra üzerlerine McFarland standardına göre bulanıklığı 0.5 konsantrasyonda ayarlanmış mikroorganizma çözeltilerinden eklenerek 37 °C'de yirmi dört saat inkübasyona bırakılmıştır. Ayrıca AgNP'lerin antimikrobiyal aktivitesinin karşılaştırılması amacıyla *S. aureus* (ATCC 29213) ve *B. subtilis* (ATCC 11774) bakterileri için vankomisin; *P. aeruginosa* (ATCC 27853) ve *E. coli* (ATCC 25922) bakterileri için colistin; *C. albicans* (ATCC 10231) mayası için flukonazol standart antibiyotiklerine aynı şekilde mikrodilusyon uygulanmıştır.

İnkübasyon sonrası üremenin gerçekleşmediği en düşük konsantrasyon MİK değeri olarak belirlenmiştir.

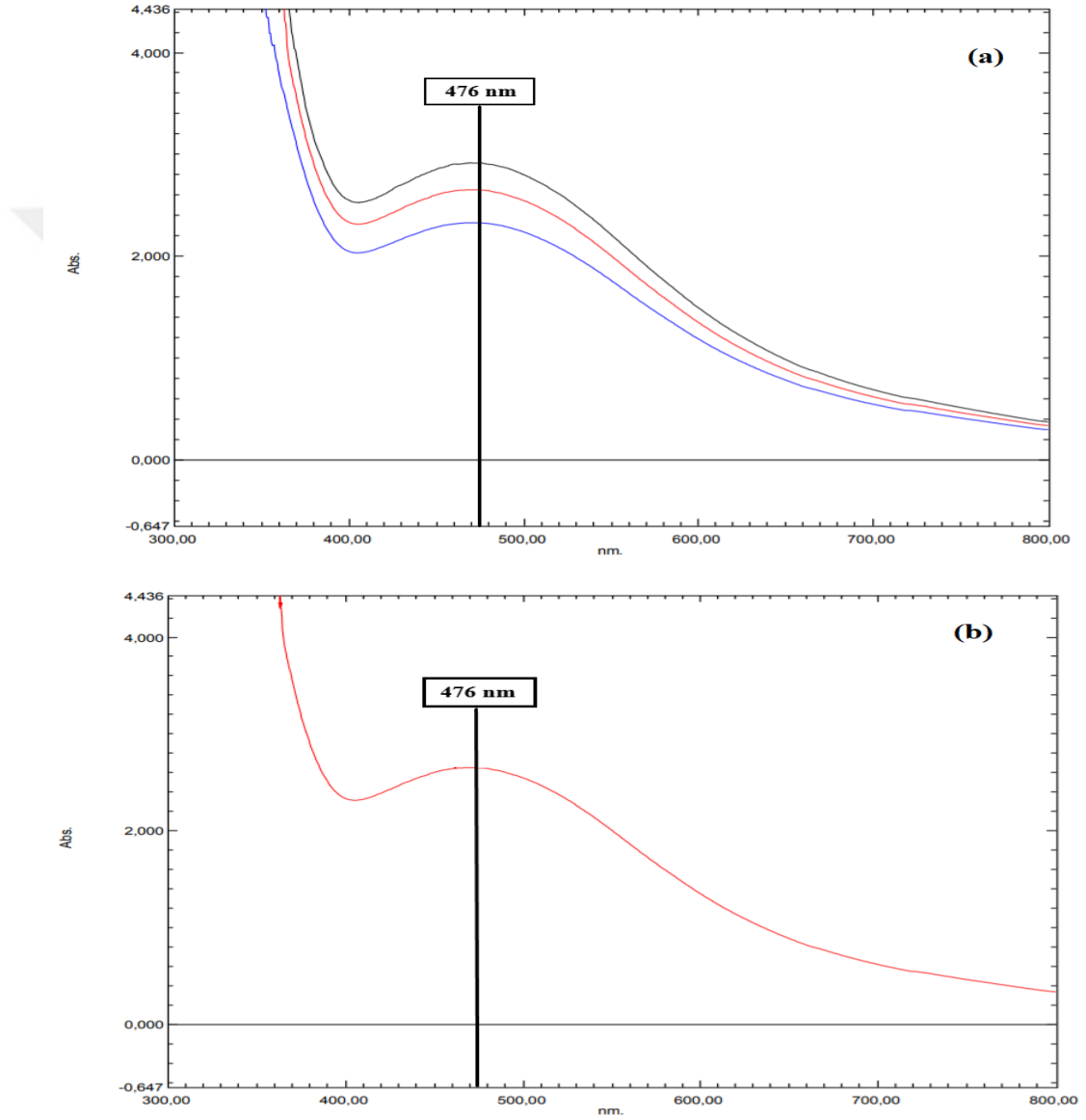


Şekil 3.5. Mikrodilasyon uygulamasında kullanılan mikroplakalar

4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

4.1. Gümüş Nanopartiküllerin Karakterizasyonu

4.1.1. UV-vis spektroskopisi analizi



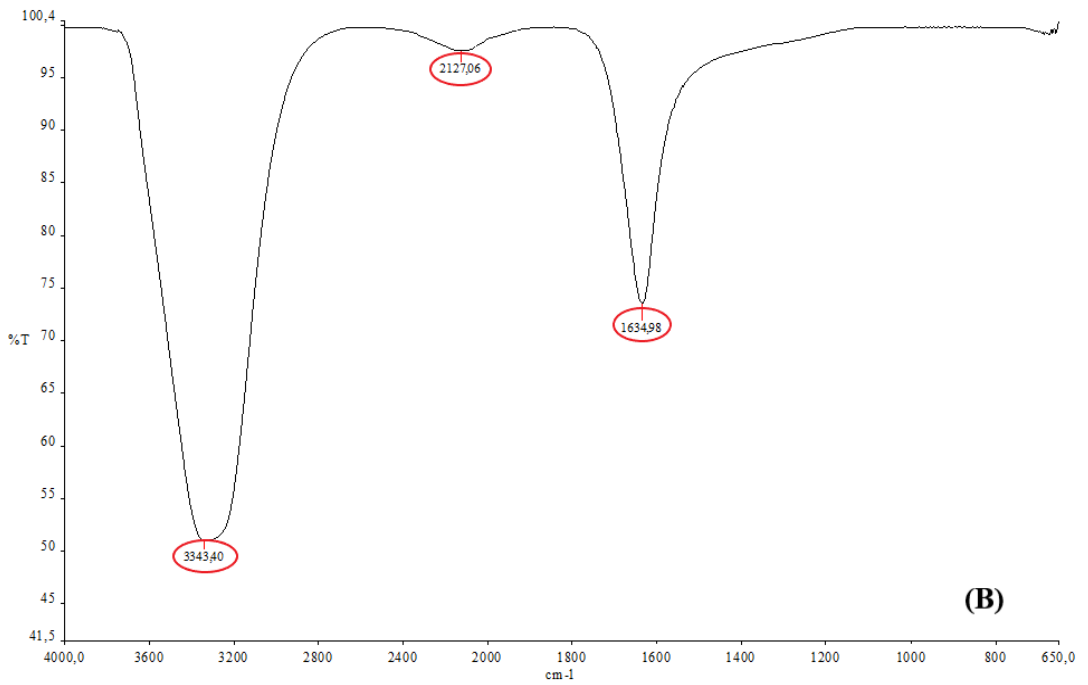
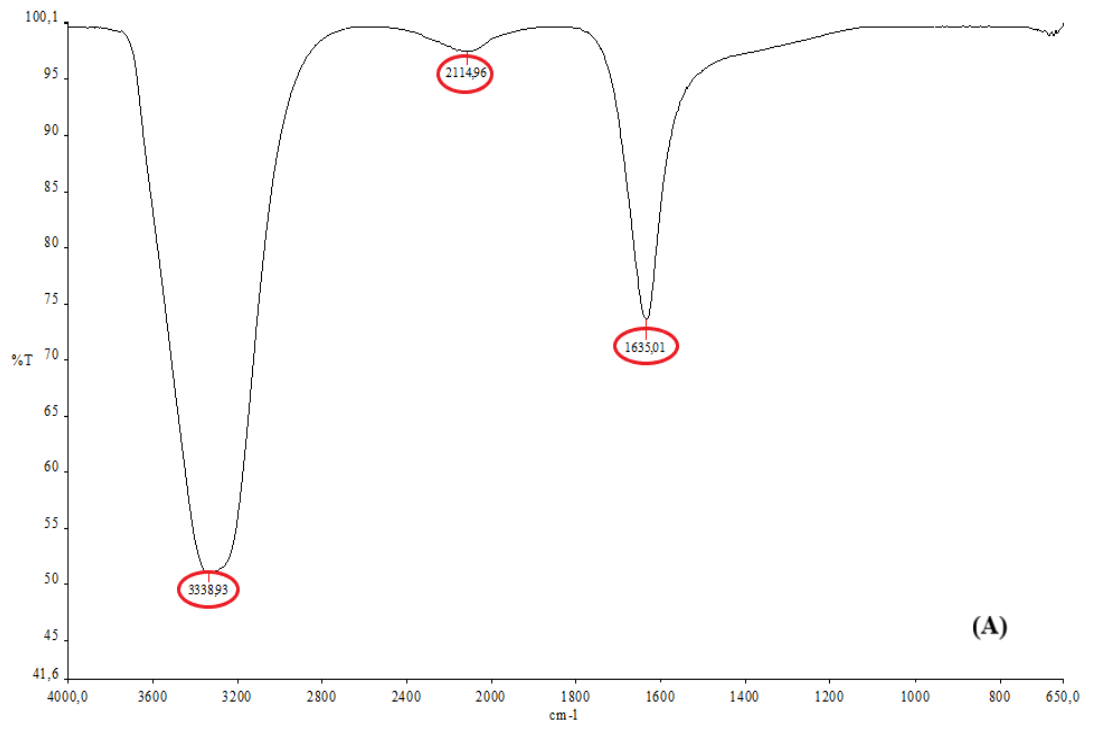
Şekil 4.1. a) Uv-vis spektroskopisinde *Rumex acetosella* L. bitkisi ile sentezlenen AgNP'lerin zamana bağlı oluşumu b) Uv-vis spektroskopisinde *Rumex acetosella* L. bitkisi ile sentezlenen AgNP'lerin maksimum absorbans değeri

Metal nanopartiküllerin özdeş optik özellikleri, ışıkla etkileşime ve yüzey plazmon rezonans (SPR) bandının ortaya çıkmasına neden olur (Rónavári vd., 2021). Ag^+ iyonlarının oksitlenen bitki bileşenleri tarafından Ag^0 'a indirgenmesi ile plazma yüzeyinde meydana gelen titreşimler (SPR) sonucu solüsyonun renginin sarıdan kahverengiye dönmesi AgNP oluşumunu göstermektedir (Kumar vd., 2016). Nanopartiküllerin istikrarını tespit etmek için UV-Vis spektroskopisi kullanılır. AgNP'lerin yüzeyinde oluşan absorpsiyon spektrumları, AgNP'lerin plazmon rezonansından dolayı 425 ila 475 nm absorpsiyon kapasitesine sahiptir (Banerjee vd., 2014).

Çalışmamızda, başlangıçta sarı renkte olan bitki özütüne 3:7 oranında 10 mM $AgNO_3$ çözeltisi eklenmesi sonucu kısa bir sürede sarıdan kahverengiye doğru renk değişimi gözlenmiştir. Daha sonra 30, 60 ve 90 dakikalarında yapılan UV-Vis ölçümlerinde plazma yüzeyindeki titreşimlerden kaynaklı oluşan AgNP'lerin 476 nm'de maksimum absorbansa sahip olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.1). Bu sonuç literatürde geçen verilerle örtüşmekte olup benzeri bir çalışmada Baran, M. F. vd. (2019), zeytin yaprakları özütünden elde ettikleri AgNP'lerin 468 nm'de maksimum absorbans değeri gösterdiklerini rapor etmişlerdir.

4.1.2. Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR) analizi

AgNP sentezinde indirgeyici ve stabilize edici ajanlar olarak rol oynayan bitki fitokimyasallarındaki olası fonksiyonel grupların belirlenmesi amacıyla FT-IR analizleri yapılmıştır (Wahab vd., 2021). Şekil 4.2'de *Rumex acetosella* L. özütü ve bu özütten yeşil sentez yöntemiyle elde edilen gümüş nanopartiküllerin FT-IR spektrumları karşılaştırılmıştır. Spektrumlarda görülen 3338 cm^{-1} 'deki pik -OH (hidroksil) fonksiyonel grubunu; 2114 cm^{-1} 'deki pik $-C\equiv N$ (siyano) fonksiyonel grubunu ve 1635 cm^{-1} 'deki pik $-C=O$ (karbonil) fonksiyonel grubunu temsil etmektedir. Elde edilen bu piklerdeki frekans kaymalarından dolayı reaksiyonun bu gruplar üzerinde gerçekleştiği söylenebilir. Acay vd. (2019), *Vitis vinifera* (üzüm) yaprak özütü kullanarak elde ettikleri AgNP'lerin karakterizasyonunda çalışmamızla uyumlu şekilde benzer fonksiyonel grupları rapor etmişlerdir.



Şekil 4.2. FT-IR analizi ile indirgenmeye katılan fonksiyonel gruplar a) *Rumex acetosella* L. bitki özütünün FT-IR spektrumu b) Sentezlenen AgNP'lerin FT-IR spektrumu

4.1.3. X ışını kırınımı (XRD) analizi

Rumex acetosella L. bitkisinden yeşil sentez yöntemiyle elde edilen AgNP'lerin kristal yapı ve boyutunun incelenmesi amacıyla X Işını Kırınımı (XRD) analizi yapılmıştır. Elde edilen X ışını kırınım deseni Şekil 4.3'te gösterilmiştir. Sentezlenen nanopartiküllerin XRD spektrumunda, Bragg kırınım planları (111), (200), (220) ve (311)'deki pik yansımaları, 2θ değerine karşılık gelen (38.18° , 46.31° , 64.47° ve 77.46°) değerleri ile hesaplanmıştır. AgNP'lerin ortalama kristal boyutu, Debye-Scherrer formülü kullanılarak yaklaşık 29.16 nm bulunmuştur. Benzeri şekilde, Umaz vd. (2019), *Hypericum triquetrifolium* Turra bitkisinden elde ettikleri AgNP'lerin kristal boyutunu 22.48 nm olarak rapor etmişlerdir.

$$D(\text{\AA}) = k\lambda / \beta \cos\theta$$

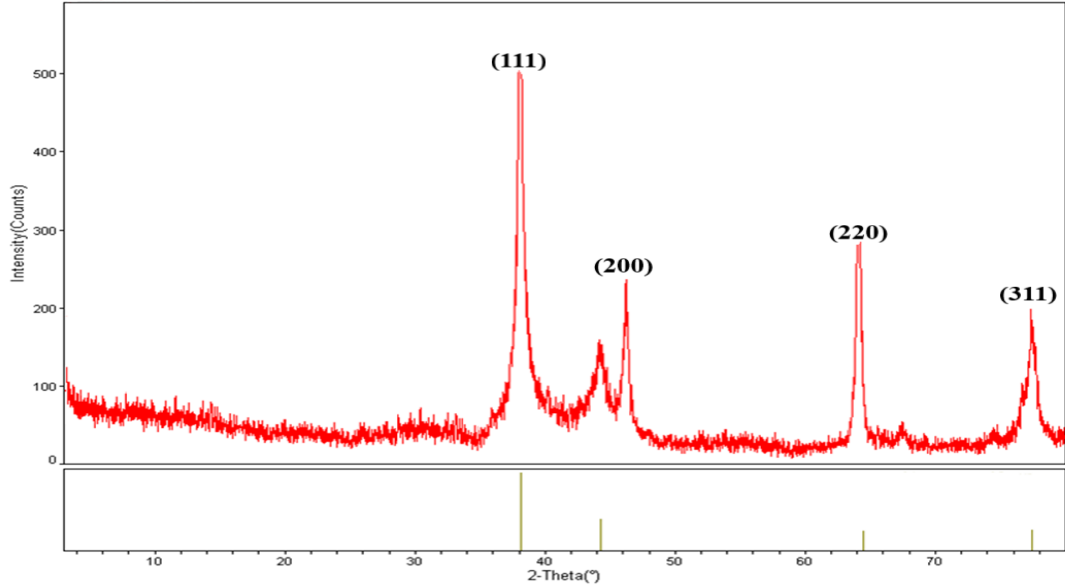
D= nanopartiküllerin boyutu (nm)

k= katsayı (0,90)

λ = X-ışını dalga boyu (1,54056 Å)

β = en yüksek pikin değerinin yarı maksimum noktası (FWHM)

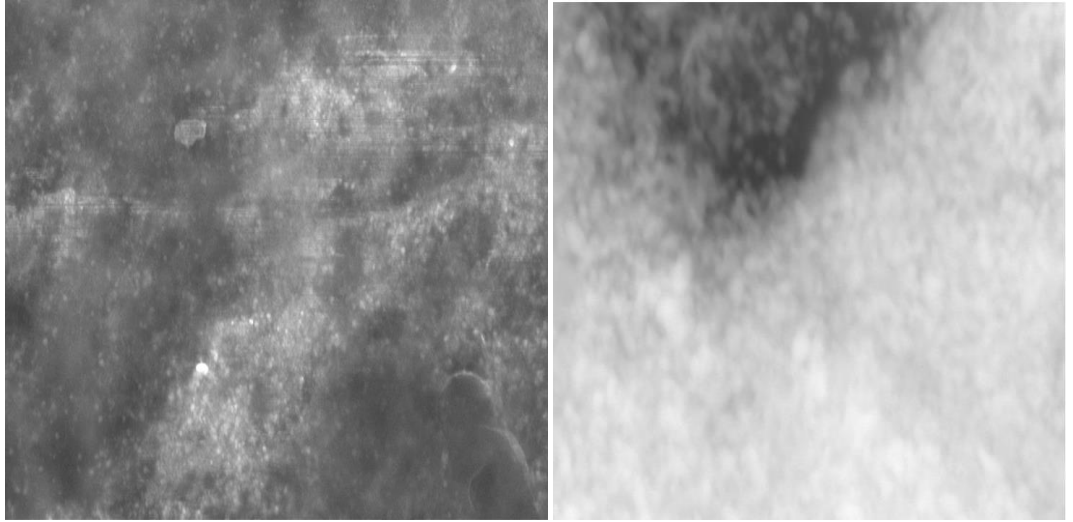
θ = pikin maksimum yükseklikteki kırılma açısını ifade etmektedir.



Şekil 4.3. *Rumex acetosella* L. bitkisi ile sentezlenen AgNP'lerin XRD kromotogramı

4.1.4. Taramalı elektron mikroskopisi (SEM) ve enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi (EDX) analizi

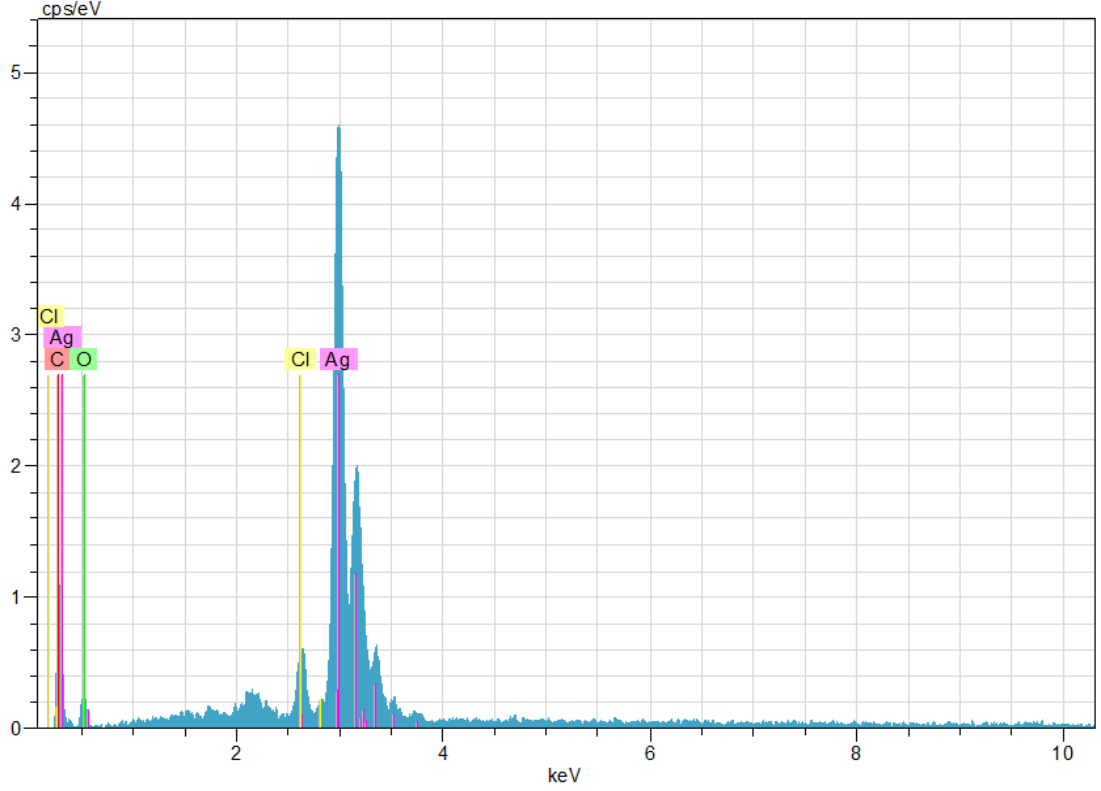
Taramalı elektron mikroskopu (SEM), güçlü bir elektron mikroskopu ve popüler bir yüzey görüntüleme tekniğidir. SEM, çok yüksek çözünürlüklü ve yüksek oranda büyütülmüş üç boyutlu bir görüntü verir. SEM, ayrıca numunenin saflığı hakkında bilgi verir. Geleneksel mikroskopların kullandığı ışık yerine elektronları kullanarak görüntüyü büyütür (Sharma vd., 2019). *Rumex acetosella* L. bitkisinden elde edilen AgNP'lerin yüzey morfolojisi SEM kullanılarak analiz edilmiştir. SEM görüntüleri incelendiğinde Şekil 4.4'te görüldüğü üzere gümüş nanopartiküllerin küresel yapıda olduğu belirlenmiştir.



Şekil 4.4. *Rumex acetosella* L. bitkisi ile sentezlenen AgNP'lerin SEM görüntüleri

Element kompozisyonunda gümüşün varlığını doğrulamak ve diğer temel bileşenleri tespit etmek amacıyla Enerji Dağılımlı X-ışını Spektroskopisi (EDX) kullanılmıştır. EDX analizine göre, gümüş bölgesinde Ag'nin güçlü bir sinyal yaydığı görülmekte olup bu sinyal element kompozisyonunda büyük oranda Ag bulunduğunu göstermekte ve dolayısıyla AgNP oluşumunu doğrulamaktadır. Ayrıca EDX verilerine göre Cl (Klor), C (Karbon) ve O (Oksijen) kaynaklı belirlenen zayıf sinyaller, *Rumex acetosella* L. özütünde bulunan bileşiklerin varlığından kaynaklanıyor olabilir (Şekil 4.5). Çalışmamızdaki verilerle tutarlı şekilde Azhdari vd. (2020), *Stachys lavandulifolia* bitkisinden sentezledikleri gümüş nanopartiküllerin SEM analizi sonucu küresel şekle sahip olduğunu ve EDX

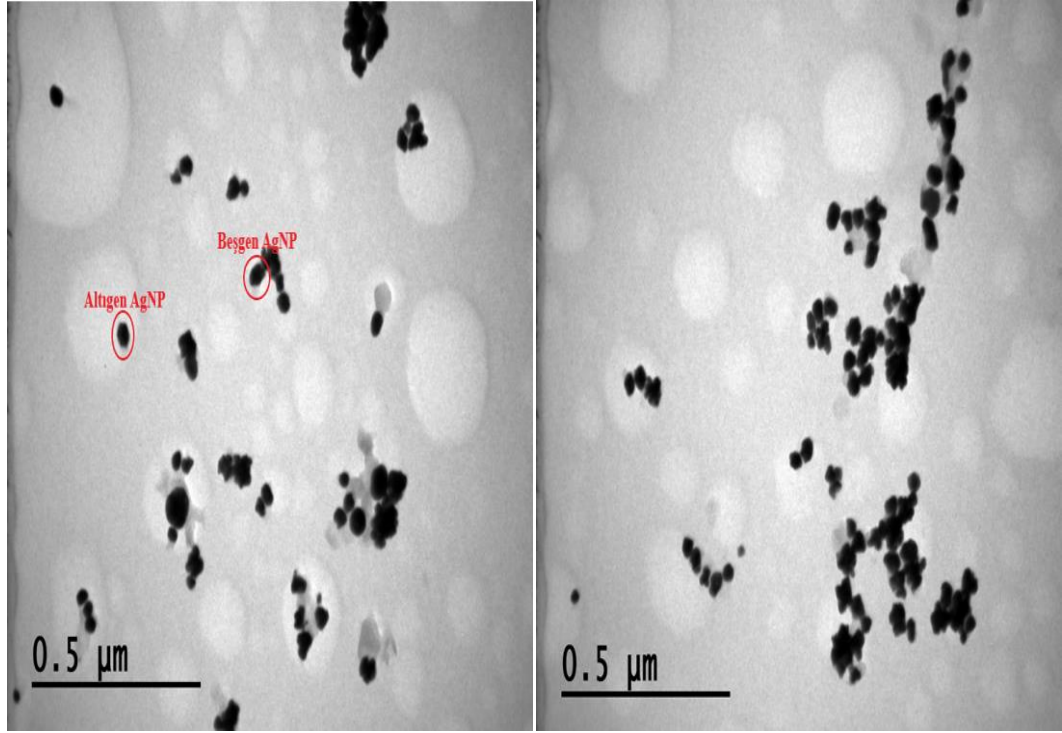
analizine göre element kompozisyonunda yüksek oranda gümüş bulunduğunu rapor etmişlerdir.



Şekil 4.5. *Rumex acetosella* L. bitkisi ile sentezlenen AgNP'lerin EDX ile element kompozisyonu

4.1.5. Geçirimli elektron mikroskopisi (TEM) analizi

Rumex acetosella L. bitkisinden sentezlenen AgNP'lerin morfolojik görünüm ve boyutunu incelemek için Geçirimli Elektron Mikroskopisi (TEM) kullanılmıştır. TEM analizi sonucu, elde edilen nanopartiküllerin beşgen, altıgen ve küresel gibi çok çeşitli şekillerde olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.6). Elde ettiğimiz sonuç Banerjee vd. (2014), tarafından *Musa balbisiana* (muz), *Azadirachta indica* (neem) ve *Ocimum tenuiflorum* (siyah lale) bitkileri kullanılarak elde edilen üçgen, beşgen, altıgen ve küresel şekilli gümüş nanopartiküllerin TEM analizi ile uyumluluk göstermektedir.



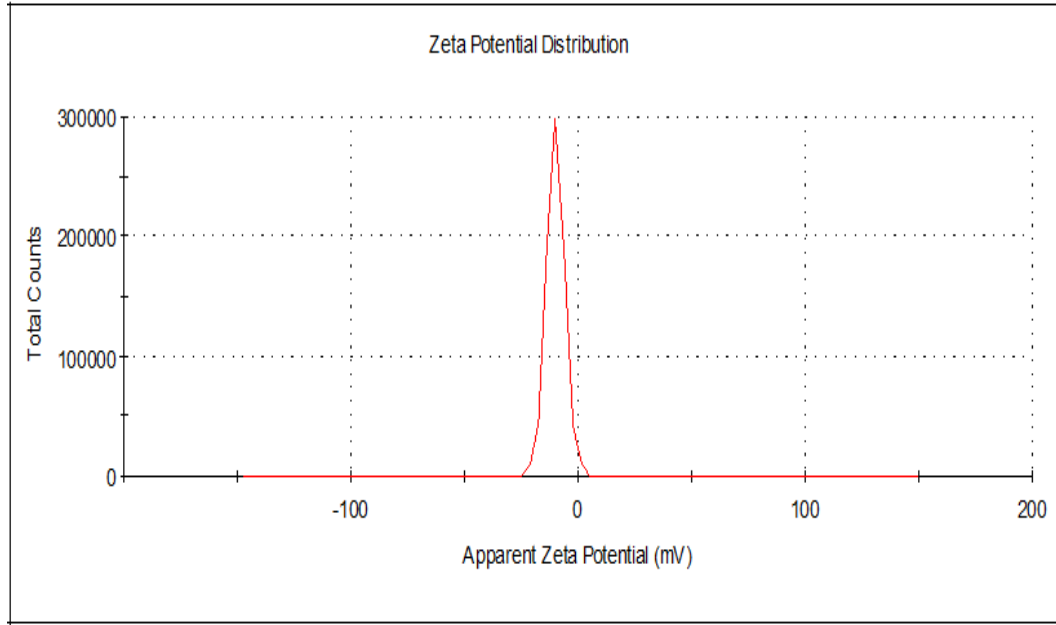
Şekil 4.6. *Rumex acetosella* L. bitkisi ile sentezlenen AgNP'lerin TEM görüntüleri

4.1.6. Zeta potansiyeli ve zeta sizer analizi

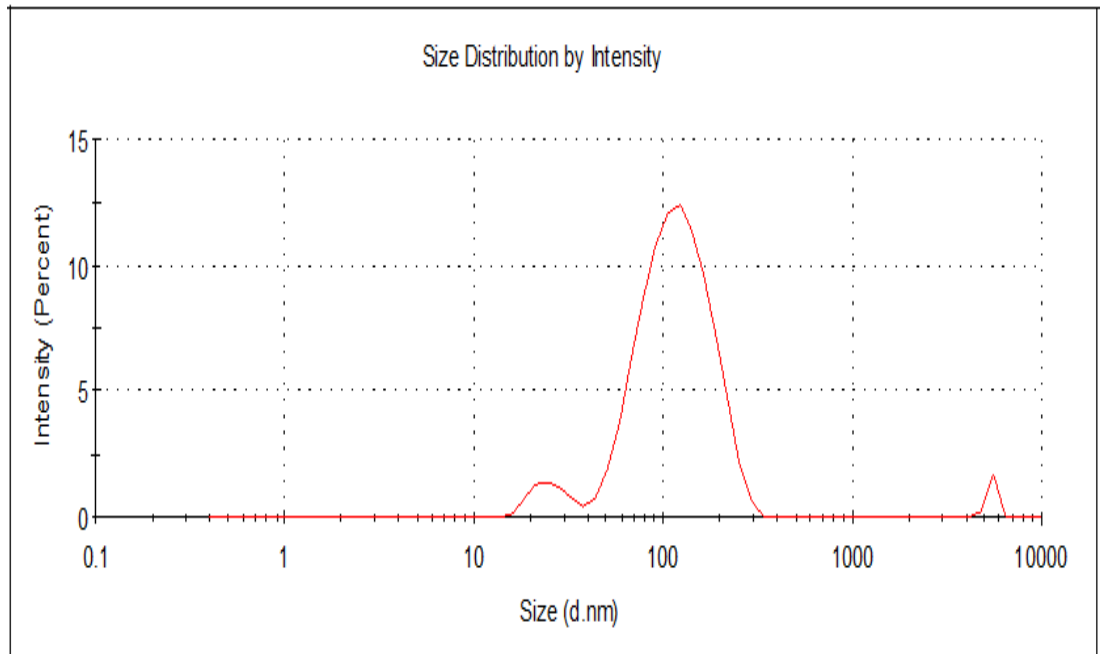
Zeta potansiyeli, elektrokinetik potansiyel olarak da bilinir ve yükün bir kararlılık ölçüsü olarak koloidal nanopartiküllerin stabilitesini gösterir. Bir süspansiyondaki parçacıklar arasındaki tüm etkileşimleri yönetir. Zeta potansiyeli +100 mV ile -100 mV arasında değerlere sahiptir. +30 mV'den yüksek veya -30 mV'den düşük zeta potansiyeli değerleri önemli ölçüde kararlı bir süspansiyonun göstergesidir. Zeta potansiyeli, elektrik alanının etkisi altında hareket eden parçacığın hızına ve dağılım ortamının viskozitesine bağlıdır (Naser vd., 2020).

Yeşil sentez yöntemiyle elde edilen AgNP'lerin yüzey yük dağılımı ve yaklaşık boyutu Zeta potansiyeli ve Zeta sizer analizi ile belirlenmiştir. Zeta analizi sonucuna göre nanaopartiküllerin elektriksel yükü -9.88 mV olarak tespit edilmiştir (Şekil 4.7). AgNP'lerin elektriksel yükünün negatif olması süspansiyonda agregasyon olmadığını ve nanopartiküllerin kararlı bir yapıya sahip olduğunu gösterir. Elde edilen gümüş nanopartiküllerin boyutunun ise Şekil 4.8'de anlaşılaacağı üzere 25.59-124 nm aralığında olduğu belirlenmiştir. Verilerimizle benzer şekilde, Varadavenkatesan vd. (2017) tarafından *Vigna mungo* ile sentezlenen AgNP'lerin

elektriksel yükünün negatif olduğu ve bu gümüş nanopartiküllerin ortalama boyutlarının 28.21-91.28 nm aralığında olduğu rapor edilmiştir.



Şekil 4.7. *Rumex acetosella* L. bitkisi ile sentezlenen AgNP'lerin Zeta potansiyel grafiği



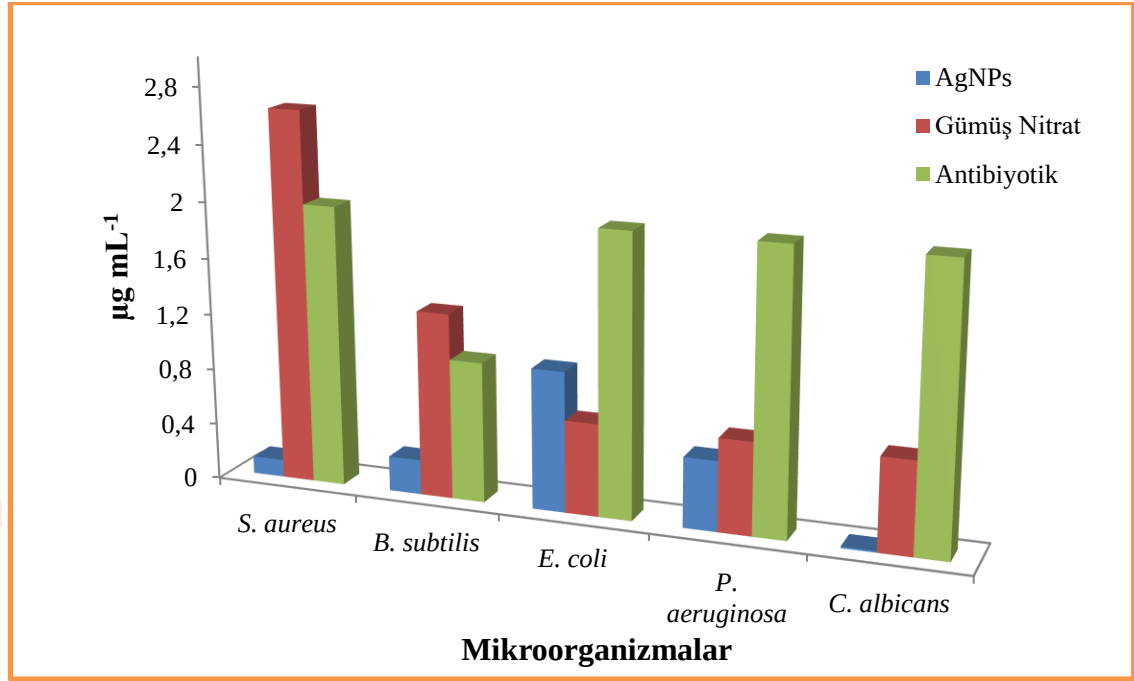
Şekil 4.8. *Rumex acetosella* L. bitkisi ile sentezlenen AgNP'lerin Zeta boyut grafiği

4.2. Gümüş Nanopartiküllerin Antimikrobiyal Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

Yaptığımız çalışmada *Rumex acetosella* L. bitkisinden yeşil sentez yöntemiyle elde ettiğimiz AgNP'lerin insanlar için patojen olan gram pozitif (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Bacillus subtilis* ATCC 11774) ve gram negatif bakterilere karşı (*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922) olası antibakteriyel etkisi ve *Candida albicans* ATCC 10231 mantarına karşı olası antifungal etkisi araştırılmıştır. AgNP'lerle karşılaştırma yapabilmek amacıyla 1 mM gümüş nitrat çözeltisi (AgNO_3) ve pozitif kontrol için ticari antibiyotikler kullanılarak MİK değerlerine bakılmıştır. Elde edilen sonuçlar, AgNP'lerin düşük konsantrasyonlarda antimikrobiyal aktivite gösterdiğini ayrıca AgNO_3 ve antibiyotiklerle karşılaştırıldığında AgNO_3 ve antibiyotiklerden daha etkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Tablo 4.1. AgNP'lerin, gümüş nitratın ve antibiyotiklerin antimikrobiyal aktivitelerini gösteren MİK değerleri ($\mu\text{g mL}^{-1}$)

	MİKROORGANİZMALAR	AgNPs $\mu\text{g mL}^{-1}$	Gümüş Nitrat $\mu\text{g mL}^{-1}$	Antibiyotik $\mu\text{g mL}^{-1}$
Gram (+) Bakteriler	<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0.125	2.65	2
	<i>B. subtilis</i> ATCC 11774	0.250	1.32	1
Gram (-) Bakteriler	<i>E. coli</i> ATCC 25922	1.00	0.66	2
	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	0.50	0.66	2
Mantar	<i>C. albicans</i> ATCC 10231	0.012	0.66	2

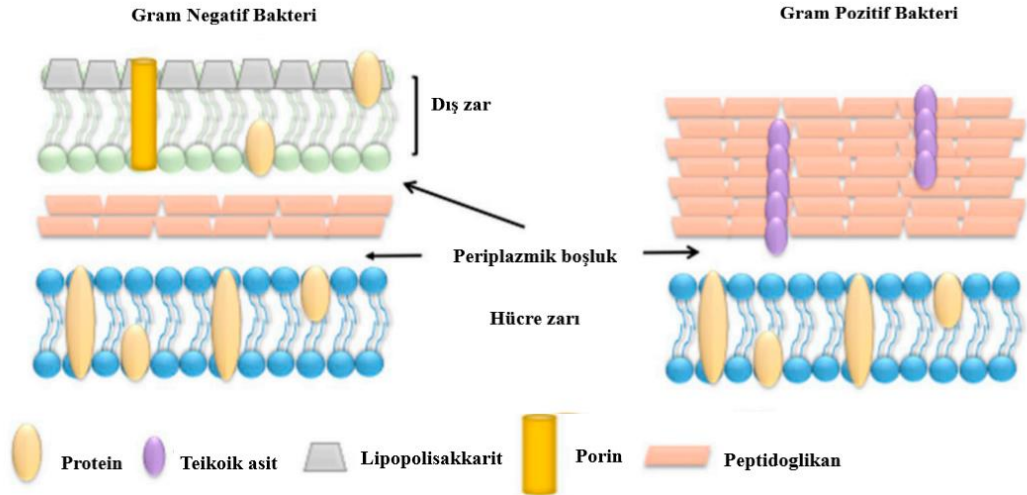


Şekil 4.9. AgNP, antibiyotik ve gümüş nitratin mikroorganizmalara karşı MİK değerleri ($\mu\text{g mL}^{-1}$)

Yaptığımız çalışmada Tablo 4.1 ve Şekil 4.9'da belirtilen veriler incelendiğinde; AgNP'lerin gram pozitif bakterilerden *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) için $0.125 \mu\text{g mL}^{-1}$; *Bacillus subtilis* (ATCC 11774) için $0.250 \mu\text{g mL}^{-1}$ konsantrasyonlarda antibakteriyel etki gösterdiği görülmektedir. Elde edilen MİK değerlerine göre AgNP'lerin gümüş nitrat ve pozitif kontrol olarak kullanılan vankomisin antibiyotiğine kıyasla *S. aureus* üzerinde yaklaşık yirmi kat; *B. subtilis* üzerinde yaklaşık beş kat daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu verilere göre *S. aureus* bakterisinin *B. subtilis* bakterisine göre AgNP'lere karşı daha duyarlı olduğu görülmektedir.

Gram negatif bakterilerdeki MİK değerleri AgNP'lerin, *Escherichia coli* (ATCC 25922) için $1.00 \mu\text{g mL}^{-1}$; *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) için $0.50 \mu\text{g mL}^{-1}$ konsantrasyonlarda antibakteriyel etki gösterdiğini ortaya koymaktadır. Bu veriler ışığında AgNP'lerin *E. coli* ve *P. aeruginosa* üzerinde, pozitif kontrol olarak kullanılan colistin antibiyotikinden daha etkili olduğu ve gümüş nitrat çözeltisi ile hemen hemene aynı etkiyi gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca *P. aeruginosa* bakterisinin *E. coli* bakterisine göre AgNP'lere karşı daha duyarlı olduğu görülmektedir.

Elde ettiğimiz bu sonuçlara göre, AgNP'lerin gram negatif bakterilere kıyasla gram pozitif bakterilere karşı daha fazla antimikrobiyal aktivite gösterdiği ve gram pozitif bakterilerin AgNP'lere karşı gram negatif bakterilerden daha duyarlı olduğu görülmektedir. Bunun sebebinin gram pozitif ve gram negatif bakterilerin hücre duvarındaki yapısal farklılıktan kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Gram negatif bakterilerin hücre duvarı dış yüzeyinde bulunan lipopolisakkarit tabakası, gram negatif bakterilerin gram pozitif bakterilerden daha negatif yüklü olmasına neden olur. Bundan dolayı negatif yüklü olan AgNP'ler ile gram negatif bakteriler arasında oluşan elektrostatik itme kuvvetinin AgNP'lerin bakteri hücresine girişini kısmen engellediği kanısındayız.



Şekil 4.10. Bakteri hücre duvarı yapısının karşılaştırılması (Fanoro ve Oluwafemi, 2020)

Patojenik mantar türlerinden birisi olan *Candida albicans* (ATCC 10231) için AgNP'lerin $0.012 \mu\text{g mL}^{-1}$ konsantrasyon ile güçlü bir antifungal etki gösterdiği görülmektedir. Bu MİK değeri ile AgNP'lerin *C. albicans* üzerinde, gümüş nitrattan elli beş kat; pozitif kontrol olarak kullanılan flukonazol antibiyotiğinden yüz altmış altı kat daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Bu noktada çalıştığımız bitkinin içeriğindeki fitokimyasalların antifungal aktivitede etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Yapılan benzeri bir çalışmada *Cynara scolymus* L. (enginar) bitkisinden yeşil sentez yöntemiyle elde edilen AgNP'lerin gram pozitif *S. aureus* ve *B. subtilis* bakterileri üzerinde sırasıyla 0.12 ve $0.25 \mu\text{g mL}^{-1}$ konsantrasyonlarda; gram negatif *P. aeruginosa* ve *E. coli* bakterileri üzerinde sırasıyla 0.07 ve $0.13 \mu\text{g mL}^{-1}$

konsantrasyonlarda ve *C. albicans* mayası üzerinde $0.03 \mu\text{g mL}^{-1}$ konsantrasyonda etkili olduğu rapor edilmiştir. Ayrıca AgNP'lerin, gümüş nitrat ve antibiyotiklere kıyasla daha düşük konsantrasyonlarda etkili olduğu bildirilmiştir (Baran, A. vd., 2021). Bir diğer benzeri çalışmada *Punica granatum* (nar) yaprakları kullanılarak sentezlenen AgNP'lerin *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* ve *Proteus vulgaris* bakterileri üzerinde antibakteriyel aktivitesi MİK değerleri belirlenerek incelenmiş ve AgNP'lerin bu bakterilere karşı $0.050\text{-}0.125 \text{ mg mL}^{-1}$ konsantrasyon aralığında antibakteriyel aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Singhal vd., 2021). *Zea mays* L. (mısır) bitkisinden sentezlenen AgNP'lerin *E. coli* ve *S. aureus* bakterileri ile *C. albicans* mayasına karşı sırasıyla 0.084 , 0.337 ve $0.021 \mu\text{g mL}^{-1}$ konsantrasyonlarda antimikrobiyal etki gösterdiği bildirilmiştir (Eren ve Baran, M. F., 2019). *Hypericum Triquetrifolium* Turra (kantaron) bitkisinden sentezlenen AgNP'lerin *S. aureus* ve *E. coli* bakterileri ile *C. albicans* mayasına karşı sırasıyla 0.041 , 0.662 ve $0.020 \mu\text{g mL}^{-1}$ MİK değeri gösterdiği rapor edilmiştir (Umaz vd. 2019). *Euphorbia hirta* (astım bitkisi) kullanılarak sentezlenen AgNP'lerin *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* bakterilerine karşı antibakteriyel etkisinin araştırıldığı bir çalışmada sırasıyla $0.82 \mu\text{g mL}^{-1}$ ve $0.67 \mu\text{g mL}^{-1}$ konsantrasyonlarda etki gösterdiği rapor edilmiştir (Kumar vd., 2016). Yapılan tüm bu çalışmalar, farklı bitkilerden yeşil sentez yöntemi ile elde edilen AgNP'lerin aynı patojen mikroorganizmalara karşı farklı konsantrasyonlarda antimikrobiyal etki gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

AgNP'lerin sergilediği antibakteriyel aktivitenin çoklu mekanizmalar yoluyla gerçekleştiği öne sürülmektedir. Önerilen mekanizmalardan biri, AgNP'lerin bakterinin hücre zarının yüzeyine bağlanarak işlevini bozduğu, bakteriyi istila ettiği ve ardından antibakteriyel aktiviteye yol açan gümüş iyonlarının salınımıdır (Singhal vd., 2021). Ag^+ varlığında, Ag iyonlarının elektrostatik çekim ve kükürt proteinlerine afinitesi nedeniyle hücre duvarına yapışması sonucu hücre duvarı zarının ve sitoplazmik zarın bozulması gerçekleşebilir ve hücreye giriş yolları açılabilir. Bir diğer muhtemel mekanizma AgNP'lerden salınan gümüş iyonları hücresel yapılarla etkileşime girebilir. Örneğin, protein sentezinin inhibisyonu ile sonuçlanan ribozomların denatürasyonu meydana gelebilir. Benzer şekilde, hücre enzimleri

inaktive edilerek reaktif oksijen üretimine neden olabilir. Gümüş ve ROS'un DNA ile potansiyel bağlanması sonucu replikasyonları bozarak DNA hasarı oluşabilir (Zienkiewicz-Strzałka ve Deryło-Marczewska, 2020).

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Nanoteknoloji, son yirmi yılda hızlı bir ivmeyle gelişmiştir. Bu gelişmeyle beraber nano ölçekli ürünler olan nanopartiküllerin kullanımı gıda bilimi, kozmetik, eczacılık, ilaç dağıtımı, tanısal ve terapötik tıbbi uygulamalar gibi çeşitli alanlarda umut verici araçlar olarak hızla yaygınlaşmaktadır (Missaoui vd., 2021). Nanopartikül üretiminde düşük stabilite, gelişmiş ekipmana bağımlılık, yüksek sıcaklık, yüksek basınç ve çevre üzerinde olumsuz etkileri olan toksik yan ürünlerin açığa çıkması gibi dezavantajları olan çeşitli fizikokimyasal yöntemler yerine daha basit, ucuz ve çevre dostu yöntemlerin kullanılması önem arz eder hale gelmiştir. Bu bağlamda son yıllarda, nanopartikül üretiminde bitki özlerinin kullanıldığı "Yeşil sentez" yöntemi uygulamalarının popüleritesi hızla artmıştır (Azhdari vd., 2020).

Yaygın olarak kullanılan tıbbi ilaçlara karşı antibiyotik direnci, varlığımız için gittikçe tehlikeleşen bir tehdit haline gelmiştir. Bitkiler doğal olarak önemli biyolojik aktivitelere sahip çeşitli fitokimyasallar içerirler. Bu doğal bileşikler, çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalarla mücadelede bir hazine değerinde olup yeşil sentez yoluyla bitki bazlı antimikrobiyallerin geliştirilmesi, geleneksel ilaçlara alternatifler sağlayabilir (Bloukh vd., 2021). Tam da bu noktada yeşil sentez ile üretilen gümüş nanopartiküller, çok çeşitli mikroorganizmalara karşı olağanüstü savunma mekanizmalarından dolayı çoklu ilaç direnci ile mücadelede araştırmacıların büyük ilgisini çekmiştir (Srikanth vd., 2016). AgNP'lerin benzersiz fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip olması nedeniyle, AgNP'ler artık nanotıp formunda yeni şekillerde kullanılmaktadır (Wahab vd., 2021).

Yaptığımız bu çalışmada, gümüş nanopartikül biyosentezinde daha önce kullanılmadığını tespit ettiğimiz ve içerdiği fitokimyasallardan dolayı hem indirgeyici hem de stabilize edici ajan olarak etkili olacağını düşündüğümüz *Rumex acetosella* L. (kuzukulağı) bitkisinin yaprak, gövde ve kök kısımları kullanılmıştır. Bitkinin muhtelif kısımlarını kullanarak elde ettiğimiz bitki ekstraktı ile çevreci bir yöntem olan yeşil sentez yöntemine uygun olarak gümüş nanopartiküllerin sentezi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Elde ettiğimiz gümüş nanopartiküllerin karakterizasyonu uygun analiz yöntemleri kullanılarak (UV-vis, FT-IR, XRD, SEM-

EDX, TEM, Zeta Potansiyeli ve Zeta Sizer) araştırılmış ve literatür verileriyle uyumlu olan sonuçlar bulunmuştur.

Bu tez çalışması ile *Rumex acetosella* L. bitkisi kullanılarak sentezlenen Ra-AgNP'lerin patojen mikroorganizmalar olan gram pozitif *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Bacillus subtilis* (ATCC 11774) ve gram negatif *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Escherichia coli* (ATCC 25922) bakterileri ile patojen bir mantar türü olan *Candida albicans* (ATCC 10231) üzerinde antimikrobiyal etkisi ilk defa araştırılmıştır. Elde ettiğimiz verilere göre Ra-AgNP'lerin hem düşük konsantrasyonlarda hem de AgNO₃ ve ticari antibiyotiklere kıyasla daha güçlü inhibitör etki gösterdiği tespit edilmiştir.

Ra-AgNP'lerin *C. albicans*'a karşı gösterdiği yüksek inhibisyon etkisinin literatürdeki benzeri çalışmalara kıyasla daha yüksek olması Ra-AgNP'lerin inatçı mantar enfeksiyonlarının en büyük etkeni olan *C. albicans* ile mücadelede yeni mantar önleyici ilaçların geliştirilmesine katkı sağlayacağını düşündürmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda kullandığımız *Rumex acetosella* L. bitkisinde olduğu gibi fitokimyasal zenginlikleri nedeniyle bitki özleri kullanılarak elde edilen biyoaktif ve biyouyumlu AgNP'leri, tek başına ya da antibiyotiklerle konjuge halinde kullanılarak bitki bazlı sinerjik mekanizmalar yoluyla mikrobiyal mücadeleye katkı sağlayacağını değerlendirmekteyiz. Yeşil sentez ile üretilen Ra-AgNP'lerin antimikrobiyal etki mekanizmasının ve bitki fitokimyasallarının bu mekanizmadaki rolünün daha iyi anlaşılması için yapılacak çalışmalar insan sağlığı açısından faydalı olacaktır. Ayrıca Ra-AgNP'lerin sadece sağlık alanında değil antimikrobiyal aktivitesinden dolayı gıda, tekstil, kozmetik, temizlik gibi endüstriyel alanlarda da etkin bir şekilde kullanımını öngörmekteyiz.

KAYNAKÇA

- Acay, H., Baran, M. F., Eren, A. (2019). "Investigating Antimicrobial Activity of Silver Nanoparticles Produced Through Green Synthesis Using Leaf Extract of Common Grape (*Vitis vinifera*)". *Applied Ecology and Environmental Research*. Cilt. 17. Sayı. 2, 4539-4546.
- Aghajanyan, A., Nikoyan, A., Trchounian, A. (2018). "Biochemical activity and hypoglycemic effects of *Rumex obtusifolius* L. seeds used in Armenian traditional medicine". *BioMed research international*. Cilt. 2018, 1-9.
- Ahmed, S., Chaudhry, S. A., Ikram, S. (2017). "A review on biogenic synthesis of ZnO nanoparticles using plant extracts and microbes: a prospect towards green chemistry". *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. Cilt. 166, 272-284.
- Aktepe, N. (2021). "Gümüş nano materyallerin sentezi, karakterizasyonu ve antimikrobiyal aktiviteleri". *Dicle Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Mühendislik Dergisi*. Cilt. 12. Sayı. 2, 347-354.
- Aktepe, N., Kocyigit, A., Yukselten, Y., Taskin, A., Keskin, C., Celik, H. (2015). "Increased DNA damage and oxidative stress among silver jewelry workers". *Biological trace element research*. Cilt. 164. Sayı. 2, 185-191.
- Almanza-Reyes, H., Moreno, S., Plascencia-López, I., Alvarado-Vera, M., Patrón-Romero, L., Borrego, B., ReyesEscamilla, A., Valencia-Manzo, D., Brun, A., Pestryakov, A., Bogdanchikova, N. (2021). "Evaluation of silver nanoparticles for the prevention of SARS-CoV-2 infection in health workers: In vitro and in vivo". *Plos one*. Cilt. 16. Sayı. 8, e0256401.
- AlMasoud, N., Alhaik, H., Almutairi, M., Houjak, A., Hazazi, K., Alhayek, F., Aljanoubi, S., Alkhaibari, A., Alghamdi, A., Soliman, D. A., Alomar, T. S., Awad, M. A. (2021). "Green nanotechnology synthesized silver nanoparticles: Characterization and testing its antibacterial activity". *Green Processing and Synthesis*. Cilt. 10. Sayı. 1, 518-528.
- Altuner, E. E. (2014). "Nano kremlerin üretimi". *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi*. Cilt. 4. Sayı. 1, 52-57.
- Azhdari, S., Sarabi, R. E., Rezaeizade, N., Mosazade, F., Heidari, M., Borhani, F., Alitappegh, M. A., Khatami, M. (2020). "Metallic SPIONP/AgNP synthesis using a novel natural source and their antifungal activities". *Rsc Advances*. Cilt. 10. Sayı. 50, 29737-29744.
- Aziz, N., Faraz, M., Sherwani, M. A., Fatma, T., Prasad, R. (2019). "Illuminating the anticancerous efficacy of a new fungal chassis for silver nanoparticle synthesis". *Frontiers in chemistry*. Cilt. 7, Sayı. 65, 1-11.

- Baer, D. R., Engelhard, M. H., Johnson, G. E., Laskin, J., Lai, J., Mueller, K., Munusamy, P., Thevuthasan, S., Wang, H., Washton, N., Moon, D. (2013). "Surface characterization of nanomaterials and nanoparticles: Important needs and challenging opportunities". *Journal of Vacuum Science & Technology A: Vacuum, Surfaces, and Films*. Cilt. 31. Sayı. 5, 050820.
- Baig, H., Ahmed, D., Zara, S., Aujla, M. I., Asghar, M. N. (2011). "In vitro evaluation of antioxidant properties of different solvent extracts of *Rumex acetosella* leaves". *Oriental journal of chemistry*. Cilt. 27. Sayı. 4, 1509.
- Banerjee, P., Satapathy, M., Mukhopahayay, A., Das, P. (2014). "Leaf extract mediated green synthesis of silver nanoparticles from widely available Indian plants: synthesis, characterization, antimicrobial property and toxicity analysis". *Bioresources and Bioprocessing*. Cilt. 1. Sayı. 1, 1-10.
- Barák, I. (2021). "Special Issue: *Bacillus subtilis* as a Model Organism to Study Basic Cell Processes". *Microorganisms*. Cilt. 9. Sayı. 12, 2459.
- Baran, A. (2017). *Metalik Nanopartiküllerin Biyolojik Sentezi*. Yayınlanmış Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
- Baran, A. (2021). "Gümüş nano malzemelerin çevre dostu, hızlı sentezi ve biomedikal uygulamaları". *Dicle Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Mühendislik Dergisi*. Cilt. 12. Sayı. 2, 329-336.
- Baran, A., Baran, M. F., Keskin, C., Kandemir, S. I., Valiyeva, M., Mehraliyeva, S., Khalilov, R., 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*. Cilt. 2021, 10.
- Baran, M. F., & Saydut, A. (2019). "Altın nanomalzeme sentezi ve karakterizasyonu". *Dicle Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Mühendislik Dergisi*. Cilt. 10. Sayı. 3, 1033-1040.
- Baran, M. F., Saydut, A., Umaz, A. (2019). "Gümüş nanomalzeme sentezi ve antimikrobiyal uygulamaları". *Dicle Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Mühendislik Dergisi*. Cilt. 10. Sayı. 2, 689-695.
- Bayda, S., Adeel, M., Tuccinardi, T., Cordani, M., Rizzolio, F. (2020). "The history of nanoscience and nanotechnology: from chemical–physical applications to nanomedicine". *Molecules*. Cilt. 25. Sayı. 1, 112.
- Bello, O. M., Fasinu, P. S., Bello, O. E., Ogbesejana, A. B., Adetunji, C. O., Dada, A. O., Ibitoye, O. S., Aloko, S., Oguntoye, O. S. (2019). "Wild vegetable *Rumex acetosa* Linn.: its ethnobotany, pharmacology and phytochemistry—a review". *South African Journal of Botany*. Cilt. 125, 149-160.

- Beykaya, M., & Çağlar, A. (2016). "Bitkisel özütler kullanılarak gümüş-nanopartikül (AgNP) sentezlenmesi ve antimikrobiyal etkinlikleri üzerine bir araştırma". *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*. Cilt. 16. Sayı. 3, 631-641.
- Bhat, M. A., Nayak, B. K., Nanda, A. (2015). "Evaluation of bactericidal activity of biologically synthesised silver nanoparticles from *Candida albicans* in combination with ciprofloxacin". *Materials Today: Proceedings*. Cilt. 2. Sayı. 9, 4395-4401.
- Bhattacharyya, S., Kudgus, R. A., Bhattacharya, R., Mukherjee, P. (2011). "Inorganic nanoparticles in cancer therapy". *Pharmaceutical research*. Cilt. 28. Sayı. 2, 237-259.
- Bloukh, S. H., Edis, Z., Sara, H. A., Alhamaidah, M. A. (2021). "Antimicrobial properties of *Lepidium sativum* L. facilitated silver nanoparticles. *Pharmaceutics*. Cilt. 13. Sayı. 9, 1352.
- Canaparo, R., Foglietta, F., Limongi, T., Serpe, L. (2021). "Biomedical applications of reactive oxygen species generation by metal nanoparticles". *Materials*. Cilt. 14. Sayı. 1, 53.
- Cansız, E. İ., & Kırmusaoğlu, S. (2018). "Nanoteknolojide nano gümüşün antibakteriyel özelliği". *Haliç Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*. Cilt. 1, 119-130.
- Cavassin, E. D., de Figueiredo, L. F. P., Otoch, J. P., Seckler, M. M., de Oliveira, R. A., Franco, F. F., Marangoni, V. S., Zucolotto, V., Levin, A. S. S., Costa, S. F. (2015). "Comparison of methods to detect the in vitro activity of silver nanoparticles (AgNP) against multidrug resistant bacteria". *Journal of nanobiotechnology*. Cilt. 13. Sayı. 1, 1-16.
- Chinnasamy, G., Chandrasekharan, S., Bhatnagar, S. (2019). "Biosynthesis of silver nanoparticles from *Melia azedarach*: Enhancement of antibacterial, wound healing, antidiabetic and antioxidant activities". *International Journal of Nanomedicine*. Cilt. 14, 9823-9836.
- Dayem, A. A., Hossain, M. K., Lee, S. B., Kim, K., Saha, S. K., Yang, G. M., Choi, H. Y., Cho, S. G. (2017). "The role of reactive oxygen species (ROS) in the biological activities of metallic nanoparticles". *International journal of molecular sciences*. Cilt. 18. Sayı. 1, 120.
- Derman, S., Kızılbey, K., Akdetse, Z. M. (2013). "Polymeric nanoparticles". *Sigma Journal of Engineering and Natural Sciences*. Cilt. 31. Sayı. 1, 107-120.
- Dikshit, P. K., Kumar, J., Das, A. K., Sadhu, S., Sharma, S., Singh, S., Gupta, P. K., Kim, B. S. (2021). "Green Synthesis of Metallic Nanoparticles: Applications and Limitations". *Catalysts*. Cilt. 11. Sayı. 8, 902.

- Doherty, G. J., & McMahon, H. T. (2009). "Mechanisms of endocytosis". *Annual review of biochemistry*. Cilt. 78, 857-902.
- Duncan, T. V. (2011). "Applications of nanotechnology in food packaging and food safety: Barrier materials, antimicrobials and sensors". *Journal of colloid and interface science*. Cilt. 363. Sayı. 1, 1-24.
- Elhawary, S., Hala, E. H., Mokhtar, F. A., Mansour Sobeh, E. M., Osman, S., El-Raey, M. (2020). "Green synthesis of silver nanoparticles using extract of *Jasminum officinal* L. leaves and evaluation of cytotoxic activity towards bladder (5637) and breast cancer (MCF-7) cell lines". *International Journal of Nanomedicine*. Cilt. 15, 9771-9781.
- Erbay, N. (2021). *Cyclotrichium origanifolium* L. Bitkisinden Gümüş Nanopartiküllerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Değerlendirilmesi. Yayınlanmış Yüksek Lisans Tezi, Artuklu Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Mardin.
- Erci, F. (2018). *Yeşil Sentez İle Elde Edilen Metal Nanopartiküllerin Antimikrobiyal ve Antibiyofilm Etkinliklerinin Değerlendirilmesi*. Yayınlanmış Doktora Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Eren, A., & Baran, M. F. (2019). "Green Synthesis, Characterization and Antimicrobial Activity of Silver Nanoparticles (AgNPs) from Maize (*Zea mays* L.)". *Applied Ecology and Environmental Research*. Cilt. 17. Sayı. 2, 4097-4105.
- Fanoro, O. T., & Oluwafemi, O. S. (2020). "Bactericidal antibacterial mechanism of plant synthesized silver, gold and bimetallic nanoparticles". *Pharmaceutics*. Cilt. 12. Sayı. 11, 1044.
- Feduraev, P., Chupakhina, G., Maslennikov, P., Tacenko, N., Skrypnik, L. (2019). "Variation in phenolic compounds content and antioxidant activity of different plant organs from *Rumex crispus* L. and *Rumex obtusifolius* L. at different growth stages". *Antioxidants*. Cilt. 8. Sayı. 7, 237.
- Fröhlich, E. (2012). "The role of surface charge in cellular uptake and cytotoxicity of medical nanoparticles". *International journal of nanomedicine*. Cilt. 7, 5577-5591.
- Garg, D., Sarkar, A., Chand, P., Bansal, P., Gola, D., Sharma, S., Khantwal, S., Mehrotra, R., Chauhan, N., Bharti, R. K. (2020). "Synthesis of silver nanoparticles utilizing various biological systems: mechanisms and applications—a review". *Progress in Biomaterials*. Cilt. 9. Sayı. 3, 81-95.
- Gauttam, P., & Sharma, P. (2021). "Green nanotechnology: A Review on green synthesis of bio-inspired silver nanoparticles—an ecofriendly approach". *International Journal of Environmental Sciences*. Cilt. 10. Sayı. 3, 55-59

- González-Fernández, S., Lozano-Iturbe, V., García, B., Andrés, L. J., Menéndez, M. F., Rodríguez, D., Vazquez, F., Martín, C., Quirós, L. M. (2020). "Antibacterial effect of silver nanorings". *BMC microbiology*. Cilt. 20. Sayı. 1, 1-14.
- Goutam, S. P., Saxena, G., Singh, V., Yadav, A. K., Bharagava, R. N., Thapa, K. B. (2018). "Green synthesis of TiO₂ nanoparticles using leaf extract of *Jatropha curcas* L. for photocatalytic degradation of tannery wastewater". *Chemical Engineering Journal*. Cilt. 336, 386-396.
- Güven, E. (2021). "Nanotechnology-based drug delivery systems in orthopedics". *Joint Diseases and Related Surgery*. Cilt. 32. Sayı. 1, 267-273.
- Gwinn, M. R., & Vallyathan, V. (2006). "Nanoparticles: health effects—pros and cons". *Environmental health perspectives*. Cilt. 114. Sayı. 12, 1818-1825.
- Hamouda, T., Ibrahim, H. M., Kafafy, H. H., Mashaly, H. M., Mohamed, N. H., Aly, N. M. (2021). "Preparation of cellulose-based wipes treated with antimicrobial and antiviral silver nanoparticles as novel effective high-performance coronavirus fighter". *International journal of biological macromolecules*. Cilt. 181, 990-1002.
- Hikmet, R. A., & Hussein, N. N. (2021). "Mycosynthesis of silver nanoparticles by *Candida albicans* yeast and its biological applications". *Archives of Razi Institute*. Cilt. 76. Sayı. 4, 857-869.
- Hussain, I., Singh, N. B., Singh, A., Singh, H., Singh, S. C. (2016). "Green synthesis of nanoparticles and its potential application". *Biotechnology letters*. Cilt. 38. Sayı. 4, 545-560.
- Isbilir, S. S., & Sagioglu, A. (2013). "Total phenolic content, antiradical and antioxidant activities of wild and cultivated *Rumex acetosella* L. Extracts". *Biological agriculture & horticulture*. Cilt. 29. Sayı. 4, 219-226.
- Jenifer, A. A., Malaikozhundan, B., Vijayakumar, S., Anjugam, M., Iswarya, A., Vaseeharan, B. (2020). "Green synthesis and characterization of silver nanoparticles (AgNPs) using leaf extract of *Solanum nigrum* and assessment of toxicity in vertebrate and invertebrate aquatic animals". *Journal of Cluster Science*. Cilt. 31. Sayı. 5, 989-1002.
- Jeremiah, S. S., Miyakawa, K., Morita, T., Yamaoka, Y., Ryo, A. (2020). "Potent antiviral effect of silver nanoparticles on SARS-CoV-2". *Biochemical and biophysical research communications*. Cilt. 533. Sayı. 1, 195-200.
- Kakoullis, L., Papachristodoulou, E., Chra, P., Panos, G. (2021). "Mechanisms of antibiotic resistance in important gram-positive and gram-negative pathogens and novel antibiotic solutions". *Antibiotics*. Cilt. 10. Sayı. 4, 415.

- Kang, S. Y., Pokhrel, A., Bratsch, S., Benson, J. J., Seo, S. O., Quin, M. B., Aksan, A., Schmidt-Dannert, C. (2021). "Engineering *Bacillus subtilis* for the formation of a durable living biocomposite material". *Nature communications*. Cilt. 12. Sayı. 1, 1-17.
- Karataş, F. (2013). "Kuzukulağı (*Rumex acetosella* L.) bitkisinin A, E ve C vitamini içeriğinin belirlenmesi". *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. Cilt. 17. Sayı. 1, 60-63.
- Khatami, M., Sharifi, I., Nobre, M. A., Zafarnia, N., Aflatoonian, M. R. (2018). "Waste-grass-mediated green synthesis of silver nanoparticles and evaluation of their anticancer, antifungal and antibacterial activity". *Green Chemistry Letters and Reviews*. Cilt. 11. Sayı. 2, 125-134.
- Kucekova, Z., Mlcek, J., Humpolicek, P., Rop, O., Valasek, P., Saha, P. (2011). "Phenolic compounds from *Allium schoenoprasum*, *Tragopogon pratensis* and *Rumex acetosa* and their antiproliferative effects". *Molecules*. Cilt. 16. Sayı. 11, 9207-9217.
- Kumar, V., Gundampati, R. K., Singh, D. K., Bano, D., Jagannadham, M. V., Hasan, S. H. (2016). "Photoinduced green synthesis of silver nanoparticles with highly effective antibacterial and hydrogen peroxide sensing properties". *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. Cilt. 162, 374-385.
- Kuppusamy, P., Yusoff, M. M., Maniam, G. P., Govindan, N. (2016). "Biosynthesis of metallic nanoparticles using plant derivatives and their new avenues in pharmacological applications – An updated report". *Saudi Pharmaceutical Journal*. Cilt. 24. Sayı. 4, 473-484.
- Kuruüzüm, A., & Demirezer, L. Ö. (1997). "Rumex türlerinin kullanılışı ve biyolojik aktiviteleri". *FABAD J. Pharm. Sci*. Cilt. 22, 21-26.
- Lee, S. H., & Jun, B. H. (2019). "Silver nanoparticles: synthesis and application for nanomedicine". *International journal of molecular sciences*. Cilt. 20. Sayı. 4, 865.
- Liu, R. H. (2013). "Health-promoting components of fruits and vegetables in the diet". *Advances in nutrition*. Cilt. 4. Sayı. 3, 384-392.
- Machado, S., Pinto, S. L., Grosso, J. P., Nouws, H. P. A., Albergaria, J. T., Delerue-Matos, C. (2013). "Green production of zero-valent iron nanoparticles using tree leaf extracts". *Science of the Total Environment*. Cilt. 445, 1-8.
- Mansoori, G. A., & Soelaiman, T. F. (2005). "Nanotechnology—an introduction for the standards community". *Journal of ASTM International*. Cilt. 2. Sayı. 6, 1-22.
- Manzanares, D., & Ceña, V. (2020). "Endocytosis: the nanoparticle and submicron nanocompounds gateway into the cell". *Pharmaceutics*. Cilt. 12. Sayı. 4, 371.

- Marchiol, L., Mattiello, A., Pošćić, F., Giordano, C., Musetti, R. (2014). "In vivo synthesis of nanomaterials in plants: location of silver nanoparticles and plant metabolism". *Nanoscale research letters*. Cilt. 9. Sayı. 1, 1-11.
- Menter, D. G., Patterson, S. L., Logsdon, C. D., Kopetz, S., Sood, A. K., Hawk, E. T. (2014). "Convergence of nanotechnology and cancer prevention: are we there yet?". *Cancer Prevention Research*. Cilt. 7. Sayı. 10, 973-992.
- Mishra, A. P., Sharifi-Rad, M., Shariati, M. A., Mabkhot, Y. N., Al-Showiman, S. S., Rauf, A., Salehi, B., Župunski, M., Sharifi-Rad, M., Gusain, P., Sharifi-Rad, J., Suleria, H. A. R., Iriti, M. (2018). "Bioactive compounds and health benefits of edible *Rumex* species-A review". *Cellular and Molecular Biology*. Cilt. 64. Sayı. 8, 27-34.
- Missaoui, W.N., Arnold, R. D., Cummings, B. S. (2021). "Safe Nanoparticles: Are We There Yet?". *International Journal of Molecular Sciences*. Cilt. 22. Sayı. 1, 385.
- Mittal, A. K., Chisti, Y., Banerjee, U. C. (2013). "Synthesis of metallic nanoparticles using plant extracts". *Biotechnology advances*. Cilt. 31. Sayı. 2, 346-356.
- Monteiro, D. R., Gorup, L. F., Takamiya, A. S., Ruvollo-Filho, A. C., Camargo, E. R., Barbosa, D. B. (2009). "The growing importance of materials that prevent microbial adhesion: antimicrobial effect of medical devices containing silver". *International journal of antimicrobial agents*. Cilt. 34. Sayı. 2, 103-110.
- Mout, R., Moyano, D. F., Rana, S., Rotello, V. M. (2012). "Surface functionalization of nanoparticles for nanomedicine". *Chemical Society Reviews*. Cilt. 41. Sayı. 7, 2539-2544.
- Mussin, J., Robles-Botero, V., Casañas-Pimentel, R., Rojas, F., Angiolella, L., Giusiano, G. (2021). "Antimicrobial and cytotoxic activity of green synthesis silver nanoparticles targeting skin and soft tissue infectious agents". *Scientific Reports*. Cilt. 11. Sayı. 1, 1-12.
- Naqvi, S. Z. H., Kiran, U., Ali, M. I., Jamal, A., Hameed, A., Ahmed, S., Ali, N. (2013). "Combined efficacy of biologically synthesized silver nanoparticles and different antibiotics against multidrug-resistant bacteria". *International journal of nanomedicine*. Cilt. 8, 3187-3195.
- Narayanan, K. B., & Sakthivel, N. (2011). "Green synthesis of biogenic metal nanoparticles by terrestrial and aquatic phototrophic and heterotrophic eukaryotes and biocompatible agents". *Advances in colloid and interface science*. Cilt. 169. Sayı. 2, 59-79.
- Naser, D. K., Abbas, A. K., Aadim, K. A. (2020). "Zeta Potential of Ag, Cu, ZnO, CdO and Sn Nanoparticles Prepared by Pulse Laser Ablation in Liquid Environment". *Iraqi Journal of Science*. Cilt. 61. Sayı. 10, 2570-2581.

- Orbán-Gyapai, O., Forgo, P., Hohmann, J., Vasas, A. (2017). "Phytochemical investigation of *Rumex thyrsiflorus* Fingerh". *Acta Biologica Hungarica*. Cilt. 68. Sayı. 2, 232-236.
- Pangli, H., Vatanpour, S., Hortamani, S., Jalili, R., Ghahary, A. (2021). "Incorporation of silver nanoparticles in hydrogel matrices for controlling wound infection". *Journal of Burn Care & Research*. Cilt. 42. Sayı. 4, 785-793.
- Pantidos, N., & Horsfall, L. E. (2014). "Biological synthesis of metallic nanoparticles by bacteria, fungi and plants". *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology*. Cilt. 5. Sayı. 5, 1-10.
- Patil, M. P., & Kim, G. D. (2017). "Eco-friendly approach for nanoparticles synthesis and mechanism behind antibacterial activity of silver and anticancer activity of gold nanoparticles". *Applied microbiology and biotechnology*. Cilt. 101. Sayı. 1, 79-92.
- Paul, S., Sheyi, A., Bangu, I. D., Abubakar, S. I., Muhammad, M. M. (2021). "Biological synthesis and characterization of copper oxide nanoparticles using aqueous Psidium guajava leave extract and study of antibacterial activity of the copper oxide nanoparticles on Escherichia coli and Staphylococcus aureus". *World Journal of Advanced Research and Reviews*. Cilt. 9. Sayı. 1, 114-120.
- Primožič, M., Knez, Ž., Leitgeb, M. (2021). "(Bio) Nanotechnology in Food Science—Food Packaging". *Nanomaterials*. Cilt. 11. Sayı. 2, 292.
- Qamar, H.M., Qayyum, R., Salma, U., Khan, S., Khan, T., Shah, A.J. (2018). "Vascular mechanisms underlying the hypotensive effect of *Rumex acetosa*". *Pharmaceutical Biology*. Cilt. 56. Sayı. 1, 225–234.
- Raghava, S., Mbae, K. M., Umesha, S. (2021). "Green synthesis of silver nanoparticles by Rivina humilis leaf extract to tackle growth of Brucella species and other perilous pathogens". *Saudi Journal of Biological Sciences*. Cilt. 28. Sayı. 1, 495-503.
- Rasheed, T., Bilal, M., Iqbal, H. M., Li, C. (2017). "Green biosynthesis of silver nanoparticles using leaves extract of *Artemisia vulgaris* and their potential biomedical applications". *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. Cilt. 158, 408-415.
- Rónavári, A., Igaz, N., Adamecz, D. I., Szerencsés, B., Molnar, C., Kónya, Z., Pfeiffer, I., Kiricsi, M. (2021). "Green silver and gold nanoparticles: Biological synthesis approaches and potentials for biomedical applications". *Molecules*. Cilt. 26. Sayı. 4, 844.

- Sabuncu, M., Konak, M., Şahan, Y. (2019). “*Rumex acetosella L.*’ nin biyoalınabilir antioksidan özelliklerinin belirlenmesi”. *Bursa Uludağ Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi*. Cilt. 33. Sayı. 2, 197-207.
- Sahreen, S., Khan, M. R., Khan, R. A., Hadda, T. B. (2015). “Evaluation of phytochemical content, antimicrobial, cytotoxic and antitumor activities of extract from *Rumex hastatus* D. Don roots. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. Cilt. 15. Sayı. 1, 1-6.
- Salata, O. V. (2004). “Applications of nanoparticles in biology and medicine”. *Journal of nanobiotechnology*. Cilt. 2. Sayı. 1, 1-6.
- Selvakesavan, R. K., & Franklin, G. (2021). “Prospective application of nanoparticles green synthesized using medicinal plant extracts as novel nanomedicines”. *Nanotechnology, Science and Applications*. Cilt. 14, 179-195.
- Shah, M., Fawcett, D., Sharma, S., Tripathy, S. K., Poinern, G. E. J. (2015). “Green synthesis of metallic nanoparticles via biological entities”. *Materials*. Cilt. 8. Sayı. 11, 7278-7308.
- Shang, L., Nienhaus, K., Nienhaus, G. U. (2014). “Engineered nanoparticles interacting with cells: size matters”. *Journal of nanobiotechnology*. Cilt. 12. Sayı. 1, 1-11.
- Sharma, S., Jaiswal, S., Duffy, B., Jaiswal, A. K. (2019). “Nanostructured materials for food applications: spectroscopy, microscopy and physical properties”. *Bioengineering*. Cilt. 6. Sayı. 1, 26.
- Siddiqi, K. S., Husen, A., Rao, R. A. (2018). “A review on biosynthesis of silver nanoparticles and their biocidal properties”. *Journal of nanobiotechnology*. Cilt. 16. Sayı. 1, 1-28.
- Singh, A., Gautam, P. K., Verma, A., Singh, V., Shivapriya, P. M., Shivalkar, S., Sahoo, A. K., Samanta, S. K. (2020). “Green synthesis of metallic nanoparticles as effective alternatives to treat antibiotics resistant bacterial infections: A review”. *Biotechnology Reports*. Cilt. 25, e00427.
- Singhal, M., Chatterjee, S., Kumar, A., Syed, A., Bahkali, A. H., Gupta, N., Nimesh, S. (2021). “Exploring the antibacterial and antibiofilm efficacy of silver nanoparticles biosynthesized using *Punica granatum* Leaves”. *Molecules*. Cilt. 26. Sayı. 19, 5762.
- Sinha, S. N., Paul, D., Halder, N., Sengupta, D., Patra, S. K. (2015). “Green synthesis of silver nanoparticles using fresh water green alga *Pithophora oedogonia* (Mont.) Wittrock and evaluation of their antibacterial activity”. *Applied Nanoscience*. Cilt. 5. Sayı. 6, 703-709.

- Srikar, S. K., Giri, D. D., Pal, D. B., Mishra, P. K., Upadhyay, S. N. (2016). "Green synthesis of silver nanoparticles: a review". *Green and Sustainable Chemistry*. Cilt. 6. Sayı. 1, 34-56.
- Su, Y., Liu, C., Fang, H., Zhang, D. (2020). "Bacillus subtilis: a universal cell factory for industry, agriculture, biomaterials and medicine". *Microbial Cell Factories*. Cilt. 19. Sayı. 1, 1-12.
- Sudhakar, C., Selvam, K., Govarthanan, M., Senthilkumar, B., Sengottaiyan, A., Stalin, M., Selvankumar, T. (2015). "Acorus calamus rhizome extract mediated biosynthesis of silver nanoparticles and their bactericidal activity against human pathogens". *Journal of genetic engineering and biotechnology*. Cilt. 13. Sayı. 2, 93-99.
- Swamy, M. K., Akhtar, M. S., Mohanty, S. K., Sinniah, U. R. (2015). "Synthesis and characterization of silver nanoparticles using fruit extract of Momordica cymbalaria and assessment of their in vitro antimicrobial, antioxidant and cytotoxicity activities". *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. Cilt. 151, 939-944.
- Tunca, E. Ü. (2015). "Nanoteknolojinin Temeli Nanopartiküller ve Nanopartiküllerin Fitoremediasyonu". *Ordu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*. Cilt. 5. Sayı. 2, 23-34.
- Tüylek, Z. (2021). "Nanotıp ve Yeni Tedavi Yöntemleri". *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi*. Cilt. 4. Sayı. 2, 121-131.
- Ulcay, S., & Şenel, G. (2020). "Rumex acetosella L. (Polygonaceae) Bitkisinin morfolojik, anatomik ve mikromorfolojik özellikleri". *Türk Tarım ve Doğa Bilimleri Dergisi*. Cilt. 7. Sayı. 2, 308-314.
- Umamaheswari, C., Lakshmanan, A., Nagarajan, N. S. (2018). "Green synthesis, characterization and catalytic degradation studies of gold nanoparticles against congo red and methyl orange". *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. Cilt. 178, 33-39.
- Umaz, A., Koç, A., Baran, M. F., Keskin, C., Atalar, M. N. (2019). "Hypericum Triquetrifolium Turra Bitkisinden Gümüş Nanopartiküllerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antimikrobial Etkinliğinin İncelenmesi". *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. Cilt. 9. Sayı. 3, 1467-1475.
- Valdez-Salas, B., Beltran-Partida, E., Nelson Cheng, J. S. C., Valdez-Salas, E. A., Curiel-Alvarez, M., Ibarra-Wiley, R. (2021). "Promotion of surgical masks antimicrobial activity by disinfection and impregnation with disinfectant silver nanoparticles". *International Journal of Nanomedicine*. Cilt. 16, 2689-2702.
- Varadavenkatesan, T., Vinayagam, R., Selvaraj, R. (2017). "Structural characterization of silver nanoparticles phyto-mediated by a plant waste, seed

- hull of *Vigna mungo* and their biological applications”. *Journal of Molecular Structure*. Cilt. 1147, 629-635.
- Varghese, T. (2016). “Applications of Nanotechnology in Reconstructive Surgery”. *Open Access Library Journal*. Cilt. 3. Sayı. 6, 1-7.
- Vasas, A., Orbán-Gyapai, O., Hohmann, J. (2015). “The Genus *Rumex*: Review of traditional uses, phytochemistry and pharmacology”. *Journal of ethnopharmacology*. Cilt. 175, 198-228.
- Verma, A., Gautam, S. P., Bansal, K. K., Prabhakar, N., Rosenholm, J. M. (2019). “Green nanotechnology: Advancement in phytoformulation research”. *Medicines*. Cilt. 6. Sayı. 39, 1-10.
- Volkova, M., Atamas, A., Tsarenko, A., Rogachev, A., Guskov, A. (2021). “Cation transporters of *Candida albicans*—New targets to fight Candidiasis?”. *Biomolecules*. Cilt. 11. Sayı. 4, 584.
- Wahab, S., Khan, T., Adil, M., Khan, A. (2021). “Mechanistic aspects of plant-based silver nanoparticles against multi-drug resistant bacteria”. *Heliyon*. Cilt. 7. Sayı. 7, e07448.
- Zienkiewicz-Strzałka, M., & Deryło-Marczewska, A. (2020). “Small AgNP in the biopolymer nanocomposite system”. *International Journal of Molecular Sciences*. Cilt. 21. Sayı. 24, 9388.