



T.C.

BARTIN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BARTIN İLİNE AİT TIBBİ ÖNEME SAHİP BAZI BİTKİ TÜRLERİNDEN
YEŞİL SENTEZ YÖNTEMİ İLE ELDE EDİLEN NANOMALZEMELERİN
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

BİRGÜTAY ŞAHİN

DANIŞMAN

PROF. DR. ALİ SAVAŞ BÜLBÜL

BARTIN-2021



T.C.

**BARTIN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**BARTIN İLİNE AİT TIBBİ ÖNEME SAHİP BAZI BİTKİ TÜRLERİNDEN YEŞİL
SENTEZ YÖNTEMİ İLE ELDE EDİLEN NANOMALZEMELERİN BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Birgütay ŞAHİN

BARTIN-2021

KABUL VE ONAY



BEYANNAME

Bartın Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kılavuzuna göre Prof. Dr. Ali Savaş BÜLBÜL danışmanlığında hazırlamış olduğum “BARTIN İLİNE AİT TIBBİ ÖNEME SAHİP BAZI BİTKİ TÜRLERİNDEN YEŞİL SENTEZ YÖNTEMİ İLE ELDE EDİLEN NANOMALZEMELERİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ” başlıklı yüksek lisans tezimin bilimsel etik değerlere ve kurallara uygun, özgün bir çalışma olduğunu, aksinin tespit edilmesi halinde her türlü yasal yaptırımını kabul edeceğimi beyan ederim.

27.07.2021

Birgütay ŞAHİN

ÖNSÖZ

Yüksek lisans tezimin tüm aşamalarında, bilgi birikimi ve tecrübesiyle beni destekleyen, yardımlarını esirgemeyen sayın danışman hocam Prof. Dr. Ali Savaş BÜLBÜL'e ve ortak tez danışmanım Prof. Dr. Kemal BÜYÜKGÜZEL'e katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışması sürecinde düşüncelerinden yardım aldığım ve nanopartikül sentezinde bana destek olan Dr. Öğr. Üyesi. Nesrin KORKMAZ'a, antikanser aktivite aşamasında destek olan Dr. Öğr. Üyesi Sabahattin CÖMERTPAY ve Öğr. Gör. İbrahim Seyfettin ÇELİK'e, antibiyofilm veri sonuçlarının istatistiksel analizinde yardımcı olan Uzm. Biyolog Ferudun KOÇER'e, laboratuvar çalışmalarında destek olan çalışma arkadaşım Maşide TEMİZ BOSTANCI'ya ve bu tez çalışmasına maddi destek veren Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne (Proje No: 2019/6-25M) teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca, bu günlere gelmemde en sıkıntılı zamanlarda bile esirgemedikleri maddi, manevi desteklerini ve emeklerini asla ödeyemeyeceğim değerli annem Ayşe ŞAHİN, babam Yaşar ŞAHİN ve kardeşim Kubilay ŞAHİN başta olmak üzere her zaman moral ve desteklerini esirgemeyen dostlarım ve akrabalarımın en içten teşekkürlerimi sunarım.

Birgütay ŞAHİN

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

BARTIN İLİNE AİT TIBBİ ÖNEME SAHİP BAZI BİTKİ TÜRLERİNDEN YEŞİL SENTEZ YÖNTEMİ İLE ELDE EDİLEN NANOMALZEMELERİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Birgütay ŞAHİN

Bartın Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Biyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ali Savaş BÜLBÜL

Ortak Tez Danışmanı: Prof. Dr. Kemal BÜYÜKGÜZEL

Bartın-2021, sayfa: 156

Bitkiler geçmişten günümüze kadar birçok hastalığın tedavisinde kullanılmıştır. İçeriklerinde bulundukları fenolik bileşikler sayesinde hastalık etmenlerinin hafifletilmesi ya da tamamen yok edilmesi adına birçok çalışma yapılmıştır. Çağımızın yeni teknolojisi ise bitkisel maddelerin kullanılması tekniğiyle metal tuzlarının nanoboyuta indirgenmesini sağlayan Yeşil Sentez Nanoparçacık Üretim Tekniği'dir.

Yapılan tez çalışması kapsamında; Bartın ilinde bulunan Cennet Hurması (*Diopyros kaki* L.f.), Kızılcık (*Cornus mas* L.), Gilaburu (*Viburnum opulus* L.) ve Üvez (*Sorbus domestica* L.) bitkilerinin meyvelerinden elde edilen özütler ve yeşil sentez gümüş nanoparçacıkların (AgNP) antimikrobiyal, antibiyofilm, antioksidan ve antikanser biyolojik aktiviteleri incelenmiştir.

AgNP'lerin, Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM), UV-Görünür Bölge Spektroskopisi (UV-Vis), Fourier Dönüşüm Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) ve X-Işını Kırınımı (XRD) teknikleri kullanılarak karakterizasyonu sağlanmıştır.

Özütlerin ve yeşil sentez AgNP'lerin antimikrobiyal etkinlikleri 6 gram pozitif ve 9 gram negatif bakteri suşu olmak üzere toplam 15 farklı bakteri suşu üzerinde disk difüzyon yöntemi, minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) ve minimum bakteriyosidal konsantrasyonu (MBK) yöntemleri ile belirlenmiştir.

Bitki özütlerinin ve yeşil sentez AgNP'lerin antibiyofilm aktivitelerinin değerlendirilmesinde kristal viyole bağlanma yöntemi kullanılmıştır. Biyofilm oluşumu engelleme aktivitelerinin değerlendirilmesinde *Salmonella kentucky*, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Bacillus subtilis* DSMZ 1971 ve *Escherichia coli* CFAI ATCC 25922 bakteri suşları kullanılmıştır. Bu yöntemler üç paralel şekilde çalışılmıştır. Çalışma sonunda elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 23.0 (SPSS Inc; Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapılmıştır.

Bitki özütlerinin ve yeşil sentez AgNP'lerin antioksidan aktivitelerini incelemek için DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) radikali giderme metodu kullanılmıştır.

Antikanser aktivite çalışmalarında ise MCF-7 (İnsan Meme Kanseri Hattı) ve HUVEC (insan göbük kordonu veni endotel hücreleri) kullanılmıştır. Hücrelerin sayısı, canlılığı tespitinde MTT yöntemi kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçülmüş ve IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır. Çalışma sonunda elde edilen veriler GraphPad Prism (Ver. 6.01) programı kullanılarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak, antimikrobiyal çalışmalarda disk difüzyon yönteminde bitki özütleri ve yeşil sentez AgNP'lerin düşük zon çapı verdiği görülmüştür. MİK ve MBK çalışmalarında en iyi sonucu yeşil sentez AgNP'ler vermiştir. Antibiyofilm aktivite çalışmasında, bitki özütlerinde en yüksek aktiviteyi Gilaburu özütü *Salmonella kentucky* suşu üzerinde göstermiştir. Yeşil sentez AgNP' lerde ise en yüksek aktiviteyi Gilaburu AgNP *Bacillus subtilis* DSMZ 1971 bakteri suşunda göstermiştir.

Antioksidan çalışmasında bitki özütleri ve yeşil sentez AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının sonuçları standart madde (askorbik asit) ile kıyaslandığında aktivitelerinin düşük olduğu gözlemlenmiştir.

Sitotoksik aktivite çalışmalarında MCF-7 ve HUVEC hücre hattı üzerinde farklı konsantrasyonlarda bitki özütleri ve yeşil sentez AgNP'ler incelendiğinde; bitki özütlerinin

HUVEC hücre hattı üzerinde etkinliği %4-22 arasında gözlenirken, AgNP'lerde bu oran %5-77 olarak bulunmuştur. MCF-7'de ise bitki özütlerinin ve yeşil sentez AgNP'lerin %85'in üzerinde sitotoksik etki gösterdikleri belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Yeşil sentez, gümüş, metalik NP, antibakteriyel, antibiyofilm, sitotoksosite, antioksidan

Bilim Alan Kodu: 20325



ABSTRACT

M. Sc. Thesis

INVESTIGATION OF THE BIOLOGICAL ACTIVITIES OF NANOMATERIALS OBTAINED BY GREEN SYNTHESIS FROM SOME MEDICAL IMPORTANT PLANT SPECIES OF BARTIN PROVINCE

Birgütay ŞAHİN

Bartın University

Graduate School

Department of Biology

Thesis Advisor: Prof. Ali Savaş BÜLBÜL

Co-Advisor: Prof. Kemal BÜYÜKGÜZEL

Bartın-2021, pp: 156

Plants have been used in the treatment of many diseases from past to present. By the virtue of the phenolic compounds they contain, many studies have been carried out to alleviate or completely eliminate disease factors. The new technology in the age is the Green Synthesis Nanoparticle Production Technique, which enables the reduction of metal salts to nanosize with the technique of using plant materials.

Within the scope of the thesis study; Extracts obtained from the fruits of Persimmon (*Diopyros kaki* Lf), Cranberry (*Cornus mas* L.), Gilaburu (*Viburnum opulus* L.) and Rowan (*Sorbus domestica* L.) plants and green synthesis silver nanoparticles (AgNP) in the province of Bartın. , antioxidant and anticancer biological activities were investigated.

The characterization of AgNPs has been achieved by using Scanning Electron Microscopy (SEM), UV-Visible Spectroscopy (UV-Vis), Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) and X-Ray Diffraction (XRD) techniques.

The antimicrobial activities of the extracts and green synthesis AgNPs were determined by using disk diffusion method, minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bacteriocidal concentration (MBC) methods on a total of 15 different bacterial strains, including 6 gram positive and 9 gram negative bacterial strains.

Crystal violet binding method was used to evaluate the antibiofilm activities of plant extracts and green synthesis AgNPs. *Salmonella kentucky*, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Bacillus subtilis* DSMZ 1971 and *Escherichia coli* CFAI ATCC 25922 bacterial strains were used to evaluate their biofilm formation inhibition activities. These methods were studied in three parallel ways. The data obtained at the end of the study were made using the IBM SPSS Statistics 23.0 (SPSS Inc; Chicago, IL, USA) program.

The DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) radical removal method was used to examine the antioxidant activities of plant extracts and green synthesis AgNPs.

In anticancer activity studies, MCF-7 (Human Breast Cancer Line) and HUVEC (human umbilical cord vein endothelial cells) were used. The number of cells was measured spectrophotometrically using the MTT method to determine the viability and IC50 values were calculated. The data obtained at the end of the study were evaluated using the GraphPad Prism (Ver. 6.01) program.

As a result, it has been observed in antimicrobial studies that plant extracts and green synthesis AgNPs give low zone diameters in disk diffusion method. Green synthesis AgNPs gave the best results in MIC and MBC study. In the antibiofilm activity study, Gilaburu extract showed the highest activity in plant extracts on *Salmonella kentucky* strain. Green synthesis showed the highest activity in AgNP in Gilaburu AgNP *Bacillus subtilis* DSMZ 1971 bacterial strain.

In the antioxidant study, when the results of different concentrations of plant extracts and green synthesis AgNPs were compared with the standard substance (ascorbic acid), it was observed that their activities were low.

When different concentrations of plant extracts and green synthesis AgNPs were examined on MCF-7 and HUVEC cell lines in cytotoxic activity studies; While the efficiency of plant

extracts on the HUVEC cell line was observed to be between 4-22%, this ratio was found to be 5-77% in AgNPs. In MCF-7, it was determined that plant extracts and green synthesis AgNPs had a cytotoxic effect over 85%.

Keywords: Green synthesis, silver, metallic NP, antibacterial, antibiofilm, cytotoxicity, antioxidant

Science Field Code: 20325



İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	ii
BEYANNAME.....	iii
ÖNSÖZ.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	viii
İÇİNDEKİLER.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiv
TABLOLAR DİZİNİ.....	xx
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xxiii
1. GİRİŞ.....	1
1.1. Bitkilerin Tıbbi Açıdan Önemi.....	1
1.2. Tıbbi Bitkilerin Doğal Antimikrobiyal Aktiviteleri.....	3
1.3. Biyofilm Oluşumunu Engelleme (Antibiyofilm).....	3
1.4. Kanserin Tanımı ve Bitkilerin Antikanser Etkileri.....	5
1.4.1. Meme Kanseri.....	8
1.5. Kanser Tedavisinde Kullanılan Teknikler.....	9
1.6. Fitoterapi.....	10
1.7. Nanoteknoloji.....	11
1.7.1. Nanopartikül Uygulamaları.....	12
1.7.2. Nanoparçacık (Nanopartikül (NP)).....	13
1.7.3. Nanoparçacık üretim yöntemleri.....	14
1.7.4. Gümüş Nanopartikül Sentezi, Toksisiteleri ve Uygulamaları.....	15
1.7.5. Yeşil sentez (Biyosentez).....	16
1.7.6. Nanopartiküllerin Kullanım Alanları.....	20
1.7.7. Gümüş Nanopartiküllerin Uygulamaları.....	21
1.8 NP'lerin Antimikrobiyal Etkinlikleri ve Mekanizması.....	22
1.8.1 Gümüş NP'lerin Antimikrobiyal Özellikleri ve Mekanizması.....	23
1.9 NP'lerin Antibiyofilm Özellikleri ve Mekanizması.....	25
1.10. Kanser nanoteknolojisi.....	26
1.11 Çalışma Bitkileri İle İlgili Genel Bilgiler.....	27
1.11.1. Gilaburu (<i>Viburnum opulus</i> L.).....	27

1.11.2. Cennet Hurması (Trabzon Hurması (<i>Diospyros kaki</i> L.f.)).....	29
1.11.3. Kızılcık, (Kiren (<i>Cornus mas</i> L.))	30
1.11.4. Üvez (<i>Sorbus domestica</i> L.).....	32
2. LİTERATÜR ÖZETLERİ	34
3. MATERYAL VE METOT	43
3.1 Materyal.....	43
3.1.1 Bitki Materyalleri.....	43
3.1.2 Kullanılan Mikroorganizmalar	43
3.1.3 Kimyasal Maddeler ve Ekipmanlar	44
3.2 Yöntem.....	44
3.2.1 Bitki Ekstrelerinin Hazırlanması.....	44
3.2.2 Yeşil Sentez Yöntemi İle Biyolojik Nanoparçacık Sentezlenmesi.....	46
3.2.3 Sentezlenen AgNP'lerin Karakterizasyonu	46
3.3 Antimikrobiyal Aktivitelerinin Belirlenmesi.....	47
3.3.1 Disk Difüzyon Yöntemi.....	47
3.3.2 Minimum İnhibisyon Konsantrasyonunun (MİK) Belirlenmesi	49
3.3.3 Minimum Bakterisidal Konsantrasyonlarının (MBK) Belirlenmesi.....	50
3.4 Biyofilm Oluşumunu Engelleme (Antibiyofilm) Aktivitesinin Belirlenmesi	50
3.4.1 İstatistiksel Analiz	51
3.5 Antioksidan Aktivitelerinin Belirlenmesi	51
3.5.1 DPPH Serbest Radikali Giderme Tayini	51
3.6. Antikanser Aktivitelerinin Belirlenmesi	52
3.6.1 Hücre Kültürü	52
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	56
4.1 Gümüş Nanopartiküllerin Sentez ve Karakterizasyonu	56
4.1.1 Gümüş nanoparçacıkların Ultraviole-Görünür Bölge Spektroskopisi (UV-Vis) Analizi.....	56
4.1.2 AgNP FTIR Karakterizasyonu	59
4.1.3 Gümüş nanoparçacıkların (AgNPs) X-ışını kırınımı (XRD) analizi	63
4.1.4 Gümüş nanoparçacıkların (AgNPs) taramalı elektron mikroskopu (SEM) analizi	66
4.2 Bitki Özütləri ve AgNP'lerin Antimikrobiyal Aktiviteleri	67
4.2.1 Disk Difüzyon Deneyi.....	67
4.2.2 Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) Sonuçları.....	74

4.2.3 Minimum Bakterisidal Konsantrasyonu (MBK) Sonuçları.....	77
4.3 Antibiyofilm Aktivite Sonuçları	85
4.3.1 Gilaburu Özütü ve Yeşil Sentez AgNP Antibiyofilm Sonuçları	85
4.3.2 Cennet Hurması Özütü ve Yeşil Sentez AgNP Antibiyofilm Sonuçları.....	87
4.3.3 Üvez Özütü ve Yeşil Sentez AgNP Antibiyofilm Sonuçları.....	88
4.3.4 Kızılçık Özütü ve Yeşil Sentez AgNP Antibiyofilm Sonuçları.....	89
4.4 Antioksidan Aktivite Sonuçları	90
4.4.1 DPPH Serbest Radikal Süpürücü Aktivite Tayini.....	91
4.5 Antikanser Aktivite Sonuçları	97
4.6 İstatistiksel Analiz Sonuçları	106
4.6.1 Bitki Özütlerinin Antibiyofilm Aktivitelerinin % İnhibisyon Değerlerine Ait Korelasyon Testi Sonuçları.....	106
4.6.2 Yeşil Sentez AgNP'lerin Antibiyofilm Aktivitelerinin % İnhibisyon Değerlerine Ait Korelasyon Testi Sonuçları.....	112
5. TARTIŞMA.....	120
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	125
KAYNAKLAR.....	128
ÖZGEÇMİŞ	155

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
1.1: Flavanoid grupları	2
1.2: Biyofilm oluşum aşamaları	5
1.3: Tipik bir kanser hücresinin şematik görünümü	6
1.4: Erkeklerde yerleşim yerlerine göre en sık görülen kanserler	7
1.5: Kadınlarda yerleşim yerlerine göre en sık görülen kanserler	7
1.6: Lenfatik düğümlerin görüntüsü	8
1.7: Nanoteknolojinin başlıca kullanım alanları	13
1.8: Nanoparçacık yapıları	14
1.9: <i>Top-down</i> ve <i>bottom-up</i> yaklaşımları	15
1.10: Biyolojik olarak sentezlenen nanopartiküllerin oluşum mekanizması.....	19
1.11: Biyomedikal ve çevresel alanlarda NP'lerin biyolojik sentezi ve uygulamaları	21
1.12: Hücre zar yapısı ve antimikrobiyal seçicilik üzerindeki etkisi. (a) Membran aktif antimikrobiyallerin seçiciliğini sağlayan memeli ve mikrobiyal hücreler arasındaki plazma membran bileşimindeki farklılık, (b) memeli hücrelerinin hücre zarı ile çeşitli hücre zarları arasındaki farkları gösteren kesitsel diyagram	23
1.13: Gümüş NP'lerin çeşitli antibakteriyel etki mekanizmaları	25
1.14: Gilaburu bitkisi	27
1.15: Kızılcık meyvesinin görünüşü	31
1.16: Üvez (<i>Sorbus domestica</i> L.) meyveleri	32
3.1: Bitkilerin etüv ortamında kurutulması	44
3.2: Soxhlet cihazı ile ekstraksiyon işlemi.....	45
3.3: Rotary evaporator cihazı ile özütten çözücünün uzaklaştırılması.....	45
3.4: Yeşil sentez	46
3.5: Kurumaya bırakılan diskler (Üst kısım AgNPs, alt kısım bitki özütleri).....	48
3.6: Bitki özütü ve AgNP içeren disklerin besiyerine ekimi	48
3.7: Minimum inhibisyon konsantrasyon testi	49
3.8: Minimum bakterisidal konsantrasyon testi	50
3.9: Antibiyofilm testi	51
3.10: HUVEC ve MCF-7 hücre hatlarının inkübasyona bırakılması	52
3.11: MCF-7 ve HUVEC hücre hatlarının inkübasyon sonrası mikroskop görüntüleri	53
3.12: MTT (3-[4,5-dimetiltiazol-2yl]-2,5-difeniltetrazolium bromür) kimyasal yapısı	53

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

Şekil No	Sayfa No
4.1: Cennet Hurması-AgNP UV-Vis spektroskopisinin görüntüsü.	57
4.2: Kızılılık-AgNP UV-Vis spektroskopisinin görüntüsü.....	57
4.3: Üvez-AgNP UV-Vis spektroskopisinin görüntüsü. ...	58
4.4: Gilaburu-AgNP UV-Vis spektroskopisinin görüntüsü.	58
4.5: Cennet hurması özütü ve AgNP'lerin FTIR spektrumları	59
4.6: Gilaburu özütü ve AgNP'lerin FTIR spektrumları	60
4.7: Kızılılık özütü ve AgNP'lerin FTIR spektrumları	61
4.8: Üvez özütü ve AgNP'lerin FTIR spektrumları	62
4.9: Yeşil sentez Üvez Ag nanoparçacık XRD görüntüsü.	64
4.10: Yeşil sentez Cennet hurması Ag nanoparçacık XRD görüntüsü.	64
4.11: Yeşil sentez Gilaburu Ag nanoparçacık XRD görüntüsü.	65
4.12: Yeşil sentez Kızılılık Ag nanoparçacık XRD görüntüsü.	65
4.13: Üvez Ag nanoparçacık SEM görüntüleri.	66
4.14: Cennet Hurması Ag nanoparçacık SEM görüntüleri....	66
4.15: Gilaburu Ag nanoparçacık SEM görüntüleri	67
4.16: Kızılılık Ag nanoparçacık SEM görüntüleri	67
4.17: Cennet hurması özütü ve AgNP, (a) <i>S. infantis</i> , (b) <i>K. pneumoniae</i> , (c) <i>P. aeruginosa</i> DSMZ 50071 ve (d) <i>S. enteritidis</i> ATCC 13075 üzerine antibakteriyel aktiviteler.	69
4.18: Kızılılık özütü ve yeşil sentez AgNP, (a) <i>P. aeruginosa</i> DSMZ 50071, (b) <i>S. kentucky</i> , (c) <i>L. Innocua</i> , (d) <i>S. enteritidis</i> ATCC 13075, (e) <i>S. typhimurium</i> , (f), <i>S. epidermidis</i> DSMZ 20044 üzerine antibakteriyel aktiviteleri.	70
4.19: Üvez özütü ve yeşil sentez AgNP, (a) <i>E. aerogenes</i> ATCC 13048, (b) <i>K. pneumoniae</i> , (c) <i>S. kentucky</i> , (d) <i>E. faecalis</i> ATCC 29212, (e) <i>L. innocua</i> , (f) <i>E. durans</i> üzerine antibakteriyel aktiviteler	71
4.20: Üvez özütü ve yeşil sentez AgNP, (a) <i>S. typhimurium</i> , (b) <i>S. aureus</i> ATCC 25923, (c) <i>S. epidermidis</i> DSMZ 20044, (d) <i>B. subtilis</i> DSMZ 1971, (e) <i>E. coli</i> CFAI ATCC 25922 üzerine antibakteriyel aktiviteler	72
4.21: Gilaburu özütü ve yeşil sentez AgNP, (a) <i>E. aerogenes</i> ATCC 13048, (b) <i>S. infantis</i> , (c) <i>K. pneumoniae</i> , (d) <i>P. aeruginosa</i> DSMZ 50071, (e) <i>S. kentucky</i> , (f) <i>E. faecalis</i> ATCC 29212, üzerine antibakteriyel aktiviteleri	73

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

Şekil No	Sayfa No
4.22: Gilaburu özütü ve yeşil sentez AgNP, (a) <i>L. innocua</i> , (b) <i>S. enteritidis</i> ATCC 13075, (c) <i>E. durans</i> , (d) <i>S. epidermidis</i> DSMZ 20044, (e) <i>B. subtilis</i> DSMZ 1971, (f) <i>E. coli</i> CFAI ATCC 25922 üzerine antibakteriyel aktiviteleri.....	74
4.23: Cennet hurması özütünün MBK sonuçları (A(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10): 200 mg/mL, B(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10): 100 mg/mL, C(1,4,6,9): 50 mg/mL) a) <i>K. pneumoniae</i> (A1,B1,C1), <i>P. aeruginosa</i> DSMZ 50071 (A2,B2), <i>S. kentucky</i> (A3) b) <i>S. kentucky</i> (B3), <i>E. faecalis</i> ATCC 29212 (A4,B4,C4), <i>L. innocua</i> (A5,B5), c) <i>S. enteritidis</i> ATCC 13075 (A6,B6,C6), <i>E. durans</i> (A7,B7), <i>S. typhimurium</i> (A8), d) <i>S. typhimurium</i> (B8), <i>S. aureus</i> ATCC 25923 (A9,B9,C9), <i>S. epidermidis</i> DSMZ 20044 (A10,B10)	79
4.24: Cennet hurması AgNP MBK sonuçları (A(1,2,3,4,5,6): 200 mg/mL, B(1,2,3,4,5,6): 100 mg/mL, C(1,2,3,4,5,6): 50 mg/mL, D(1,2,3,4,5,6): 25 mg/mL, E(1,2,3,4,5,6): 12,5 mg/mL, F(1,2,3,4,5,6): 6,25 mg/mL) a) <i>E. aerogenes</i> ATCC 13048 (A1,B1,C1,D1,E1,F1), b) <i>S. infantis</i> (A2,B2,C2,D2,E2,F2), c) <i>K. pneumoniae</i> (A3,B3,C3,D3,E3,F3), d) <i>P. aeruginosa</i> DSMZ 50071 (A4,B4,C4,D4,E4,F4), e) <i>S. kentucky</i> (A5,B5,C5,D5,E5,F5) f) <i>E. faecalis</i> ATCC 29212 (A6,B6,C6,D6,E6,F6).....	79
4.25: Kızılılık özütünün MBK sonuçları (A(1,2,3,4): 200 mg/mL, B(1,2,3,4): 100 mg/mL, C(1,2,3,4): 50 mg/mL, D(1,2,3,4): 25 mg/mL, E(1,2,3,4): 12,5 mg/mL, F(1,2,3,4): 6,25 mg/mL) a) <i>S. kentucky</i> (A1,B1,C1,D1,E1,F1), b) <i>E. faecalis</i> ATCC 29212 (A2,B2,C2,D2,E2,F2), c) <i>L. innocua</i> (A3,B3,C3,D3,E3,F3), d) <i>S. enteritidis</i> ATCC 13075 (A4,B4,C4,D4,E4,F4)	81
4.26: Kızılılık AgNP MBK sonuçları (A(1,2,3,4,5,6): 200 mg/mL, B(1,2,3,4,5,6): 100 mg/mL, C(1,2,3,4,5,6): 50 mg/mL, D(1,2,3,4,5,6): 25 mg/mL, E(1,2,3,4,5,6): 12,5 mg/mL, F(1,2,3,4,5,6): 6,25 mg/mL) a) <i>E. aerogenes</i> ATCC 13048 (A1,B1,C1,D1,E1,F1), b) <i>S. infantis</i> (A2,B2,C2,D2,E2,F2), c) <i>P. aeruginosa</i> DSMZ 50071 (A3,B3,C3,D3,E3,F3), d) <i>E. faecalis</i> ATCC 29212 (A4,B4,C4,D4,E4,F4), e) <i>L. innocua</i> (A5,B5,C5,D5,E5,F5), f) <i>S. enteritidis</i> ATCC 13075 (A6,B6,C6,D6,E6,F6).	81

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

Şekil No	Sayfa No
4.27: Üvez özütünün MBK sonuçları (A(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12): 200 mg/mL, B(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12): 100 mg/mL, a) <i>P. aeruginosa</i> DSMZ 50071 (A1,B1), <i>S. kentucky</i> (A2,B2), <i>E. faecalis</i> ATCC 29212 (A3,B3), <i>L. innocua</i> (A4,B4), b) <i>S. entiritidis</i> ATCC 13075 (A5,B5), <i>E. durans</i> (A6,B6), <i>S. typhimurium</i> (A7,B7), <i>S.aureus</i> ATCC 25923 (A8,B8), c) <i>S. epidermidis</i> DSMZ 20044 (A9,B9), <i>B. subtilis</i> DSMZ 1971 (A10,B10), <i>E. coli</i> CFAI ATCC 25922 (A11,B11), <i>S. marrescens</i> ATCC 13048 (A12,B12)	82
4.28: Üvez AgNP MBK sonuçları (A(1,2,3,4,5,6): 200 mg/mL, B(1,2,3,4,5,6): 100 mg/mL, C(1,2,3,4,5,6): 50 mg/mL, D(1,2,3,4,5,6): 25 mg/mL, E(1,2,3,4,5,6): 12,5 mg/mL, F(1,2,3,4,5,6): 6,25 mg/mL) a) <i>S. infantis</i> (A1,B1,C1,D1,E1,F1), b) <i>S. kentucky</i> (A2,B2,C2,D2,E2,F2), c) <i>E. faecalis</i> ATCC 29212 (A3,B3,C3,D3,E3,F3), d) <i>L. innocua</i> (A4,B4,C4,D4,E4,F4), e) <i>S.aureus</i> ATCC 25923 (A5,B5,C5,D5,E5,F5), f) <i>S. marrescens</i> ATCC 13048 ATCC 13075 (A6,B6,C6,D6,E6,F6).	83
4.29: Gilaburu özütünün MBK sonuçları (A(1,2,3,4,5,6,7,8): 200 mg/mL, B(1,2,3,4,5,6,7,8): 100 mg/mL, C(1,2,3,4,5,6,7,8): 50 mg/mL, D(1,2,3,4,5,6,7,8): 25 mg/mL) a) <i>S. kentucky</i> (A1,B1,C1,D1), <i>E. faecalis</i> ATCC 29212 (A2,B2,C2,D2), b) <i>L. innocua</i> (A3,B3,C3,D3), <i>S. entiritidis</i> ATCC 13075 (A4,B4,C4,D4). c) <i>S.aureus</i> ATCC 25923 (A5,B5,C5,D5), <i>S. epidermidis</i> DSMZ 20044 (A6,B6,C6,D6). d) <i>B. subtilis</i> DSMZ 1971 (A7,B7,C7,D7), <i>E. coli</i> CFAI ATCC 25922 (A8,B8,C8,D8).. ..	84
4.30: Gilaburu AgNP MBK sonuçları (A(1,2,3,4,5,6): 200 mg/mL, B(1,2,3,4,5,6): 100 mg/mL, C(1,2,3,4,5,6): 50 mg/mL, D(1,2,3,4,5,6): 25 mg/mL, E(1,2,3,4,5,6): 12,5 mg/mL, F(1,2,3,4,5,6): 6,25 mg/mL) a) <i>E. aerogenes</i> ATCC 13048 (A1,B1,C1,D1,E1,F1), b) <i>S. infantis</i> (A2,B2,C2,D2,E2,F2), c) <i>K. pneumoniae</i> (A3,B3,C3,D3,E3,F3), d) <i>P. aeruginosa</i> DSMZ 50071 (A4,B4,C4,D4,E4,F4), e) <i>S.kentucky</i> (A5,B5,C5,D5,E5,F5) f) <i>E.faecalis</i> ATCC 29212 (A6,B6,C6,D6,E6,F6)	85
4.31: Cennet hurması özütü ve askorbik asitin belirli konsantrasyonlardaki (mg/mL) DPPH giderme aktivitesi (%)	92

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

Şekil No	Sayfa No
4.32: Sentezlenen Cennet hurması AgNP ve askorbik asitin belirli konsantrasyonlardaki (mg/mL) DPPH giderme aktivitesi (%).....	92
4.33: Üvez özütü ve askorbik asitin belirli konsantrasyonlardaki (mg/mL) DPPH giderme aktivitesi (%).....	93
4.34: Sentezlenen Üvez AgNP ve askorbik asitin belirli konsantrasyonlardaki (mg/mL) DPPH giderme aktivitesi (%).....	94
4.35: Kızılcık özütü ve askorbik asitin belirli konsantrasyonlardaki (mg/mL) DPPH giderme aktivitesi (%).....	94
4.36: Sentezlenen Kızılcık AgNP ve askorbik asitin belirli konsantrasyonlardaki (mg/mL) DPPH giderme aktivitesi (%).....	95
4.37: Gilaburu özütü ve askorbik asitin belirli konsantrasyonlardaki (mg/mL) DPPH giderme aktivitesi (%).....	96
4.38: Sentezlenen Gilaburu AgNP ve askorbik asitin belirli konsantrasyonlardaki (mg/mL) DPPH giderme aktivitesi (%).....	96
4.39: Cennet hurması bitki özütünün ve AgNP'nin HUVEC hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri.....	98
4.40: Gilaburu bitki özütünün ve AgNP'nin HUVEC hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri.....	99
4.41: Kızılcık bitki özütünün ve AgNP'nin HUVEC hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri.....	100
4.42: Üvez bitki özütünün ve AgNP'nin HUVEC hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri.....	101
4.43: Cennet hurması bitki özütünün ve AgNP'nin MCF-7 hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri.....	102
4.44: Gilaburu bitki özütünün ve AgNP'nin MCF-7 hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri.....	103
4.45: Kızılcık bitki özütünün ve AgNP'nin MCF-7 hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri.....	104
4.46: Üvez bitki özütünün ve AgNP'nin MCF-7 hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri.....	105

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

Şekil No	Sayfa No
4.47: Kızılcık özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait etki grafiği	107
4.48: Üvez özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait etki grafiği	109
4.49: Cennet hurması özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait etki grafiği .	110
4.50: Gilaburu özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait etki grafiği	112
4.51: Yeşil sentez Kızılcık AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait etki grafiği	114
4.52: Yeşil sentez Üvez AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait etki grafiği	116
4.53: Yeşil sentez Cennet hurması AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait etki grafiği	118
4.54: Yeşil sentez Gilaburu AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait etki grafiği.	119

TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
No	No
1.1: Cennet hurması meyvesinin kimyasal bileşimi (168 gr).....	30
3.1: Çalışmada kullanılan mikroorganizmaların listesi	43
4.1: Cennet hurması özütü ve yeşil sentez AgNP'ye ait disklerin test mikroorganizmalarına karşı farklı konsantrasyonlarda inhibisyon zonlarının ölçümleri (mm).....	68
4.2: Kızılılık özütü ve yeşil sentez AgNP'ye ait disklerin test mikroorganizmalarına karşı farklı konsantrasyonlarda inhibisyon zonlarının ölçümleri (mm).....	69
4.3: Üvez özütü ve yeşil sentez AgNP'ye ait disklerin test mikroorganizmalarına karşı farklı konsantrasyonlarda inhibisyon zonlarının ölçümleri (mm).....	70
4.4: Gilaburu özütü ve yeşil sentez AgNP'ye ait disklerin test mikroorganizmalarına karşı farklı konsantrasyonlarda inhibisyon zonlarının ölçümleri (mm).....	72
4.5: Test mikroorganizmalarına karşı Cennet hurması özütü ve yeşil sentez AgNP'lerin MİK sonuçları (mg/mL)	74
4.6: Test mikroorganizmalarına karşı Kızılılık özütü ve yeşil sentez AgNP'lerin MİK sonuçları (mg/mL).....	75
4.7: Test mikroorganizmalarına karşı Üvez özütü ve yeşil sentez AgNP'lerin MİK sonuçları (mg/mL).....	76
4.8: Test mikroorganizmalarına karşı Gilaburu özütü ve yeşil sentez AgNP'lerin MİK sonuçları (mg/mL).....	77
4.9: Cennet hurması özütü ve yeşil sentez AgNP'lerin test mikroorganizmalarının üremelerini %99,9 engelleyen minimum bakterisidal konsantrasyonları (mg/mL)	78
4.10: Kızılılık özütü ve yeşil sentez AgNP'lerin test mikroorganizmalarının üremelerini %99,9 engelleyen minimum bakterisidal konsantrasyonları (mg/mL).....	80
4.11: Üvez özütü ve yeşil sentez AgNP'lerin test mikroorganizmalarının üremelerini %99,9 engelleyen minimum bakterisidal konsantrasyonları (mg/mL).....	82
4.12: Gilaburu özütü ve yeşil sentez AgNP'lerin test mikroorganizmalarının üremelerini %99,9 engelleyen minimum bakterisidal konsantrasyonları (mg/mL).....	83
4.13: Gilaburu özütünün farklı konsantrasyonlardaki (mg/mL) mikroorganizmalara karşı göstermiş oldukları antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değeri.....	86
4.14: Gilaburu AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının (mg/mL) mikroorganizmalara karşı göstermiş oldukları antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değeri.....	86

TABLolar DİZİNİ (devam)

Tablo No	Sayfa No
4.15: Cennet hurması özütünün farklı konsantrasyonlardaki (mg/mL) biyofilm inhibisyon değerleri (%).....	87
4.16: Cennet hurması AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının (mg/mL) mikroorganizmalara karşı göstermiş oldukları antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değeri.....	87
4.17: Üvez özütünün farklı konsantrasyonlardaki (mg/mL)biyofilm inhibisyon değerleri (%).....	88
4.18: Üvez AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının (mg/mL) mikroorganizmalara karşı göstermiş oldukları antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değeri.....	89
4.19: Kızılcık özütünün farklı konsantrasyonlardaki (mg/mL)biyofilm inhibisyon değerleri (%).....	89
4.20: Kızılcık AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının (mg/mL) mikroorganizmalara karşı göstermiş oldukları antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değeri.....	90
4.21: Bitki özütleri ve yeşil sentez AgNP'lerin DPPH radikali süpürme aktivitelerinin grafik denklemleri, R^2 ve IC_{50} değerleri (pmol).....	91
4.22: Kızılcık özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel bulguları .	106
4.23: Kızılcık özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait Pearson korelasyon testi sonuçları	107
4.24: Üvez özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel bulguları	108
4.25: Üvez özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait Pearson korelasyon testi sonuçları	108
4.26: Cennet hurması özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel bulguları	109
4.27: Cennet hurması özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait Pearson korelasyon testi sonuçları	110
4.28: Gilaburu özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel bulguları.	111
4.29: Gilaburu özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait Pearson korelasyon testi sonuçları.	111

TABLULAR DİZİNİ (devam)

Tablo	Sayfa
No	No
4.30: Yeşil sentez Kızılcık AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel bulgular.....	113
4.31: Yeşil sentez Kızılcık AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait Pearson korelasyon testi bulguları.....	113
4.32: Yeşil sentez Kızılcık AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait Kendall korelasyon testi bulguları.....	114
4.33: Yeşil sentez Üvez AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel bulgular.....	115
4.34: Yeşil sentez Üvez AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait Pearson korelasyon testi bulguları.....	115
4.35: Yeşil sentez Cennet hurması AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel bulgular.	116
4.36: Yeşil sentez Cennet hurması AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait Pearson korelasyon testi bulguları..	117
4.37: Yeşil sentez Gilaburu AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel bulgular	118
4.38: Yeşil sentez Gilaburu AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait Pearson korelasyon testi bulguları.....	119

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
µl	: Mikrolitre
Ag	: Gümüş
Ag ⁺³	: Gümüş Katyonu
dk	: Dakika
g	: Gram
µg	: Mikrogram
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
nm	: Nanometre
°C	: Santigrat derece
rpm	: Dakikadaki devir sayısı

KISALTMALAR

+ Kontrol	: Pozitif kontrol
ATCC	: Amerikan Türü Kültür Koleksiyonu
CFAI	: Kolonizasyon Faktör Ajan I
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DPPH	: 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl
DSMZ	: Alman Hücre Kültürü ve Mikroorganizma Koleksiyonu
IC ₅₀	: İnhibitör Konsantrasyon 50
Gram (+)	: Gram pozitif
Gram (-)	: Gram negatif
LB	: Luria Bertoni
MBK	: Minimum bakterisidal konsantrasyon
NA	: Nutrient Agar
MİK	: Minimum inhibisyon konsantrasyon
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
CFAI	: Kolonizasyon Faktörü Ajan I

CFU	: Koloni oluşturan birim
DMEM	: Dulbecco'nun Modifiye Eagle Medyumu
FBS	: Fetal Sığır Serumu
PBS	: Fosfat Tampon Solüsyonu
AgNP	: Gümüş Nanopartikül (Gümüş Nanoparçacık)
MTT	: 3-(4,5-dimetiltriazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium bromid
MCF-7	: Meme kanseri hücre hattı
HUVEC	: İnsan göbek kordonu veni endotel hücreleri
XRD	: X-Işını Kırınımı
SEM	: Taramalı Elektron Mikroskopisi
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi
UV-Vis	: UV-Görünür Bölge Spektroskopisi

1. GİRİŞ

1.1. Bitkilerin Tıbbi Açıdan Önemi

Günümüzde sentetik ilaçların yan etkilerinin fazla olması, insanları bitkisel ilaçlarla tedaviye yönlendirmiş ve böylece dünyada birçok farklı kültürden insanlar bu yöntemi benimsemeye başlamıştır (Lubbe ve Verpoorte, 2011). Bitkisel ilaçların yan etkilerinin olmaması ve yararlı olmalarından dolayı fitoterapi bilimi ile elde edilen ilaçlara olan ilgi giderek artmaktadır (Policepatel ve Manikrao, 2013). Özellikle bitkilerin ilaç olarak kullanılması üzerine yapılan araştırmalar günden güne ilgi çekmektedir (Baytop, 1999). Dünya Sağlık Örgütü, bitkilerle tedavinin bazı ülkelerde %80 olduğunu ve dünyadaki yaklaşık 4 milyar insanın, hastalıkların tedavisinde bitkileri kullandıklarını bildirmektedir. Ayrıca bazı ülkelerde reçeteli ilaçların yaklaşık %25'inin bitkisel kaynaklı bileşenleri içerdiği görülmüştür (Farnsworth vd., 1985).

Ülkemizde genellikle yaylalarda yaşayanlar, deneme yanılma yöntemleri, halkın kaynaşmasıyla veya nesilden nesile aktarılan bilgilerle bitkisel ilaçlar hakkında bilgi sahibi olmuşlardır (Bulut ve Tuzlacı, 2013; Akbulut ve Bayramoğlu, 2013). Hitit dönemine ait eski tabletlerin reçetelerinde kayıtlı bitkilere ait bilgiler bulunmuştur. 500'e yakın bitkinin ticari olarak kullanıldığı ve Türk farmakopisinde yaklaşık 140 bitki türünün kayıt altına alındığı söylenmiştir. Oysaki günümüzde tıbbi olarak kullanılan bitki sayısı daha da fazladır (Benli ve Yiğit, 2005; Toroğlu ve Çenet, 2006). Bu bitkilerin içerdiği etken maddeler özellikle eczacılık alanının gelişiminde önemli rol oynamıştır (Ugulu, 2011).

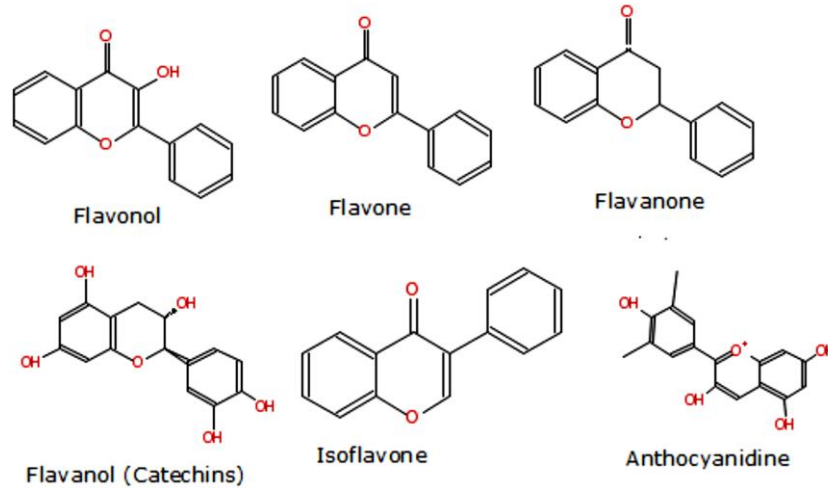
Bitkilerin antimikrobiyal aktivitesi ve insan sağlığı için önemli olan özellikleri 1926 yılından bu yana araştırılmaktadır (Vonderbank, 1949; Dığrak vd., 1999). Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) araştırmalarına göre tedavi amaçlı kullanılan tıbbi bitkilerin sayısı 20.000 civarındadır (Kalaycıoğlu ve Öner, 1994).

Bakteriler bilinen tüm antibiyotiklere ve türevlerine karşı genetik olarak değişiklikler göstererek direnç kazanmakta ve hızla yayılmaktadırlar. Antibiyotik direnci, son yıllarda küresel bir sorun haline gelmiştir (Solanki, 2010). Bu nedenle antibiyotiklere alternatif

olabilecek tıbbi öneme sahip bazı bitkiler antimikrobiyaller olarak kullanılmaktadır (Abascal ve Yarnell, 2002).

Günümüzde, tıbbi bitkiler daha yavaş iyileşme sağlmasına rağmen yan etkilerinin az olması ve sentetik ilaçlara göre daha fazla antimikrobiyal direnç göstermeleri nedeniyle oldukça önemli bir yere sahiptirler (Seyyednejad ve Motamedi, 2010). Bitkiler gibi doğal kaynaklardan elde edilen antimikrobiyal maddelerin gıda güvenliğini yüksek oranlarda korumayı başardığı araştırılarak bulunmuştur (Alzoreky ve Nakahara, 2003). Antimikrobiyal aktivite bitkinin sahip olduğu alkoloidler, flavonoidler, taninler, terpenoidler gibi sekonder metabolitler sayesinde ortaya çıkmaktadır. Bitkinin temel hayati işlevleri ile doğrudan ilişkisi olmayan sekonder metabolitler yüksek yapılı bitkiler tarafından üretilir (Bouwmeester vd., 2003).

Sekonder metabolitlerin önemli bir ögesi olan fenolik bileşikler fenolik asitler ve flavonoidler olarak iki gruba ayrılırlar. Bitkilerde bulunan fenolik asitler, benzoik ve sinamik asitlerin hidroksillenmiş türevleridir (Herrmann, 1989; Shahidi ve Naezk, 1995). Flavonoidler ise, flavinler, flavinoller, flavaninler, flavanoller, izoflavinler ve antosiyaninler olarak altı kategoriye ayrılır (Lattanzio vd., 2006) (Şekil 1.1).



Şekil 1. 1:Flavonoid grupları.(Kaynak: Pınar Çelikboyun, 2015)

Flavonoidler ve fenolik asitlerin bitkilerde birçok fonksiyonu vardır. Flavonoidlerin antialerjik, anti-inflamatuar, antiviral ve antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir (Harborne, 1994; Bennet ve Wallsgrave, 1994; Dixon ve Paiva, 1995; Kühnau,

1976). Ayrıca flavonoidlerin ve fenolik asitlerin, antioksidan (Osawa vd., 1987; Robards vd., 1999) ve antikanserojen etkileri vardır (Hayatsu vd., 1988; Stavic, 1994).

1.2. Tıbbi Bitkilerin Doğal Antimikrobiyal Aktiviteleri

Bitkilerden elde edilen çözeltilerde flavonoid ve türevlerinin olduğu keşfedilmiş ve antimikrobiyal aktivitelerinin oldukça yüksek olduğu görülmüştür (Sağdıç, 2003). Bitkilerden elde edilen alkaloid, terpenoid, flavonoid gibi maddeler enfeksiyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İçerdikleri maddelere göre etkisi değişebilen bitki bileşiklerinin antimikrobiyal karminatif, diüretik, antispazmodik gibi etkileri de bulunmaktadır (Korukluoğlu vd., 2006). Bitkinin yapısı ve türü, derişim ve test mikroorganizmanın cinsi gibi durumlar antimikrobiyal aktiviteyi etkileyen durumlardır. Sıcaklık, pH, yağlar ve proteinler ise fenolik bileşiklerin antimikrobiyal etkilerini gözlemlenmede önemlidir (Sağdıç, 2003).

Uzun yıllardır gıdaların üretim aşamalarında bazı sentetik katkı maddeleri kullanılmaktadır ve bu maddelerin insan sağlığı üzerindeki güvenilirliği oldukça düşüktür (Toroğlu ve Çenet, 2006). Doğal antimikrobiyal etkisi olan bitkiler, sentetik olarak sentezlenen maddelere göre daha güvenilirdir. Doğrudan ya da aşamalı olarak elde edilen bitkisel maddelerin aroma ve lezzetinin olmasının yanında antimikrobiyal etkilerinde olduğu görülmektedir. Antimikrobiyal etki sayesinde hem gıda muhafazası sağlanmış hem de raf ömrü arttırılmış olur (Koyuncu vd., 2008; Faydaoğlu ve Sürücüoğlu, 2013).

1.3. Biyofilm Oluşumunu Engelleme (Antibiyofilm)

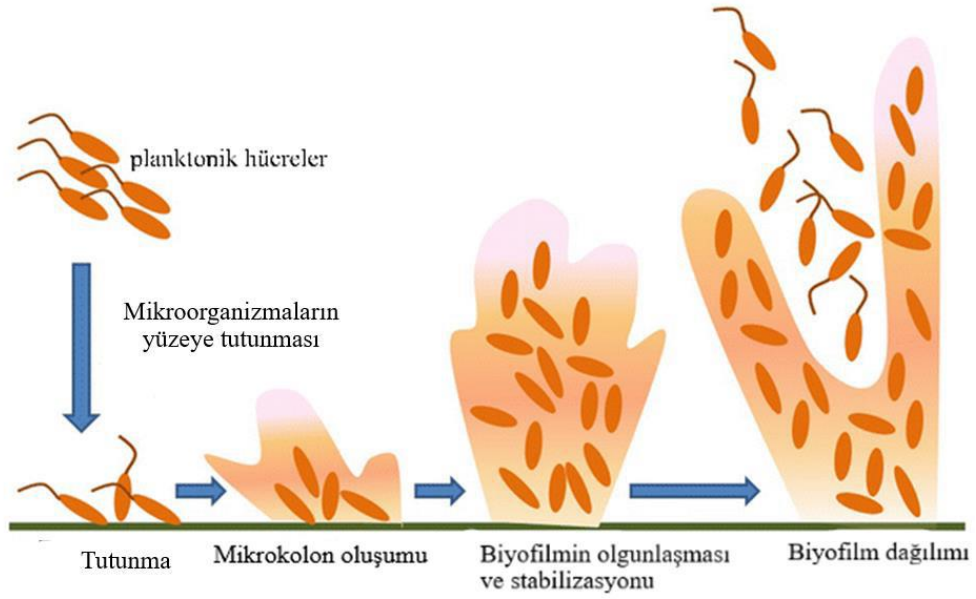
Biyofilm, 17. yüzyılda, Antoni van Leeuwenhoek tarafından mikroskop kullanılarak ilk kez görüntülenmiş fakat tanımlanamamıştır. Leeuwenhoek, dış üzerindeki plaktan örnek alıp incelemiş ve bakterilerin kümelenmelerini gözlemlemiş ancak bunun biyofilm olduğunu anlayamamıştır (Donlan, 2002).

Mikrobiyal hücrelerin dönüşümsüz olarak polisakkarit matriks ve yüzey ile bağlantı kurması ve bu yapıda üreyip gelişmesi sonucu makroskobik olarak opak yapıda, ortalama 100-500 µm yükseklikte, koşullara göre değişen en ve boyda, kaygan, pürüzsüz, giderilmesi çok zor olan yapıya biyofilm adı verilmektedir. Biyofilmler, bir yüzeye yapışarak kendi ürettikleri

polimerik yapıda jelsi bir tabaka içinde yaşayan mikroorganizmaların oluşturduğu topluluk olarak tanımlanabilmektedir (Leone vd., 2006). Bu jelsi tabaka, bakteri hücreleri tarafından üretilen terminolojide “hücre dışı polimerik yapı”, “ekzopolisakkarit” ya da “ekzopolimer (EPS)” adı verilen polisakkarit bazlı bir ağ yapısıdır (Fujishige vd., 2006).

Bir biyofilm % 97'si su olmak üzere % 2-5 mikroorganizma, % 1-2 polisakkarit, % 1-2 protein, % 1-2 DNA ve iyonlardan oluşmaktadır. Sistemin yapısına, mikroorganizmanın türüne ve çevresel faktörlere bağlı olarak olgun bir biyofilmin oluşum süresinin birkaç saat ile birkaç hafta arasında değiştiği bildirilmektedir (Olson vd., 2002).

Biyofilm gelişiminde bir dizi fiziksel, kimyasal ve biyolojik süreç yer alır. Mikrobiyal biyofilm, ilk geri dönüşümlü bağlanma, geri dönüşümsüz bağlanma, olgunlaşma evresi I, olgunlaşma aşaması II ve dağılım gibi beş ardışık aşama boyunca gelişir (Sauer vd.,2002). Birinci aşamada, planktonik mikrobiyal hücreler fiziksel kuvvetler, sil veya flagella gibi bakteri yapıları ile yüzeye yapışırlar (Marić ve Vraneš, 2007). İkinci aşamada, geri dönüşümlü hücrelerin bazıları hareketsiz kalır ve çekim kuvvetleri itici kuvvetlerden daha büyük olduğunda geri döndürülemez olarak yapışırlar. Yüzey ile bakteriler arasındaki hidrofobik etkileşim, aralarındaki itme kuvvetini azalttığı için hücre yüzeyi hidrofobikliği, bakterileri hidrofobik polar olmayan bir yüzeye yapışması durumunda biyofilm oluşumunda da önemli bir rol oynamaktadır (Tribedi ve Sil, 2014). Biyofilm oluşumunun üçüncü evresi olgunlaşma I'dir. Bu evrede, mikrobiyal hücreler biyofilm spesifik genlerin sentezlenmesiyle sonuçlanan otoindüktör sinyallerinin üretimi yoluyla birbirleriyle iletişim kurmaya başlarlar (Vasudevan, 2014). Bir sonraki aşamada, mikrokoloninin boyutu artar ve kalınlığı yaklaşık 100 µm'ye ulaşır. Üçüncü ve dördüncü aşamalar, hücrelerin bir araya toplanmasını, yapışmış hücrelerin büyümesi ve olgunlaşması ile mikro-koloniler oluşturmayı içerir. Bu olgunlaşma evresinde, biyofilm, yapısını, fizyolojisini ve metabolizmasını manipüle ederek dış koşula adapte olur. Beşinci aşama, biyofilm ayrılmasını işaret eden ve sabit hücrelerinin hareketli hale dönüşmesini gösteren dağılımdır (Hall-Stoodley vd.,2004; Gupta vd., 2016). Bu son aşamada, biyofilm yayılır ve yeni yüzeylere kolonize olur. Bu evrede, biyofilm içerisindeki mikrobiyal toplum, biyofilmi stabilize eden polisakaritleri parçalayan farklı sakarolitik enzimler üretir ve böylece yeni bir yüzeye kolonizasyon için biyofilm yapısının üstünde bulunan yüzey bakterileri serbest kalır (Şekil 1.2).



Şekil 1.2: Biyofilm oluşum aşamaları (Gupta vd., 2016)

Bazı bitki ekstraktların bakterisidal aktivite göstermesinin yanı sıra antibiyofilm (biyofilm inhibisyonu) özellikleri de bulunmaktadır. Biyofilm oluşturan bakteriler, biyofilm oluşturmeyen bakterilere oranla daha yüksek antimikrobiyal direnç göstermektedir. Canlı veya cansız yüzeylere koloni halinde kümeleşen biyofilm yapıları bakteriler, yoğun bir şekilde hücre dışında polimerik bileşenleri üretmesi antimikrobiyal direncin azalmasına sebep olmaktadır (Carson vd., 2009). Bu şekilde antibiyofilmde, antimikrobiyal ajanların yetersiz kaldığı durumlarda, yeni antimikrobiyal ajan için alternatif tedavi yöntemleri araştırılmaktadır (Buommino vd., 2014).

1.4. Kanserin Tanımı ve Bitkilerin Antikanser Etkileri

Kanser kelimesinin kökeni Latince'de 'yengeç' anlamına gelen 'cancer' kelimesine dayanmaktadır. İlk kez, Yunanlı hekim Hipokrat, kanserin ilerlediği safhalarda tümör yakınlarından geçen damarları yengecin bacaklarına benzer uzantılara benzettiği için bu terimi kullanmıştır (Şekil 1.2.) (Klug, vd., 2009).

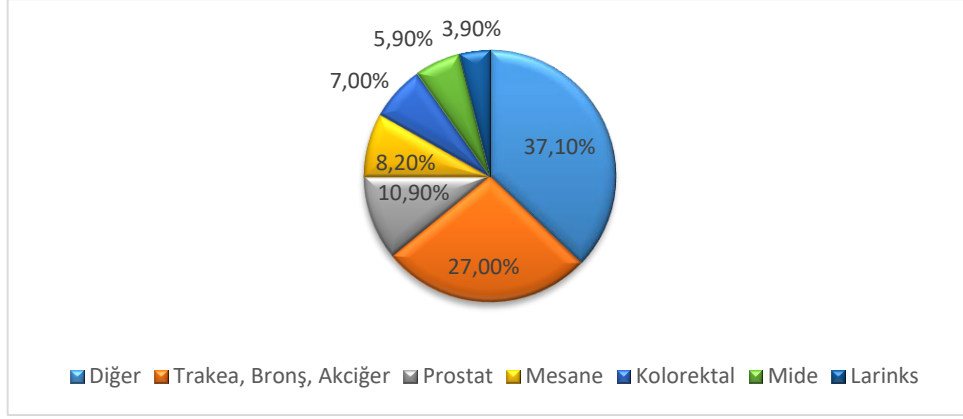


Şekil 1.3: Tipik bir kanser hüresinin şematik görünümü (Şahin, 2017).

Kontrolsüz hücre proliferasyonu (çoğalması) ya da normalde ölmesi gereken hücrelerin yaşamaya devam etmesi ile karakterize edilen bir hastalık grubu olarak tarif edilen kanser, vücudun herhangi bir organında başlayabilmekte ve herkesi yaşamının herhangi bir döneminde etkileyebilmektedir. Vücudumuzdaki tüm organlar, ihtiyaç halinde yenilerini oluşturmak üzere bölünen hücrelerden oluşmaktadırlar. Eğer hücreler gerekli olmadığı halde bölünürlerse, tümör adı verilen aşırı bir doku kitlesi meydana getirmektedirler. Tümörler, hayatı tehdit etmeyen selim (benign) karakterli ya da kanseröz özellikte habis (malignant) karakterli olabilmektedirler. Malignant tümörler, komşu doku ya da organları istila ederek onlara ölümlü sonuçlanabilecek zararlar verebilmektedirler (Baloğlu, 2001).

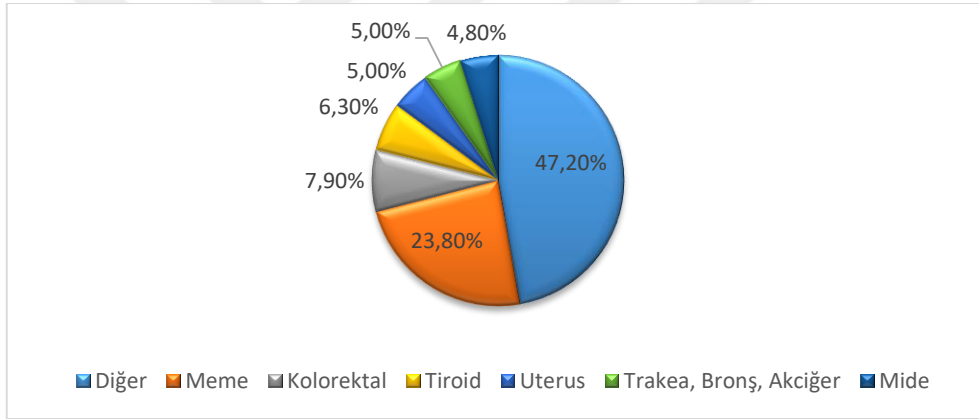
Kanserin birçok olası nedeni vardır; genetik (biyolojik) faktörler, yaş, obezite, azalan bağışıklık sistemi, kimyasal ve/veya radyasyona maruz kalma, böcek ilacı ve virüsler risk faktörlerindedir. Bunların yanı sıra, çevre ve yaşam tarzı da kanser oluşumunda önemli bir etkiye sahiptir. Yapılan araştırmalarda, kansere bağlı ölümlerin yaklaşık % 5-10'luk diliminin genetik faktörlü olduğu, bunun geri kalanının yani % 90-95'lik diliminin ise yaşam tarzı ve çevresel faktörlere bağlı olduğu görülmüştür (Irigaray vd., 2007; Anand vd., 2008). Diyet, genetik mutasyon, ultraviyole ışığa (UV) maruziyet ve karsinogenik yapılar da kanser oluşturabilmektedirler (Baloğlu, 2001).

Kanser cinsiyetlere bağlı olarak da farklılık gösterebilir. Sağlık Bakanlığının yaptığı bir çalışmaya göre (T.C. Sağlık Bakanlığı, 2007) erkeklerde en sık karşılaşılan kanser riski taşıyan bölge trake, bronş ve akciğer kanseri % 27,0' lik bir orana sahipken bunu % 10,9 ile prostat takip etmektedir (Şekil 1.4).



Şekil 1.4: Erkeklerde yerleşim yerlerine göre en sık görülen kanserler (Şahin, 2017).

Kadınlarda ise, yüzde 23,8' lik bir oran ile meme kanseri ilk sırada yer alırken, akciğer ve kolon-rektum kanseri de en sık görülen kanser türlerindedir (Şekil 1.5).



Şekil 1.5: Kadınlarda yerleşim yerlerine göre en sık görülen kanserler (Şahin, 2017).

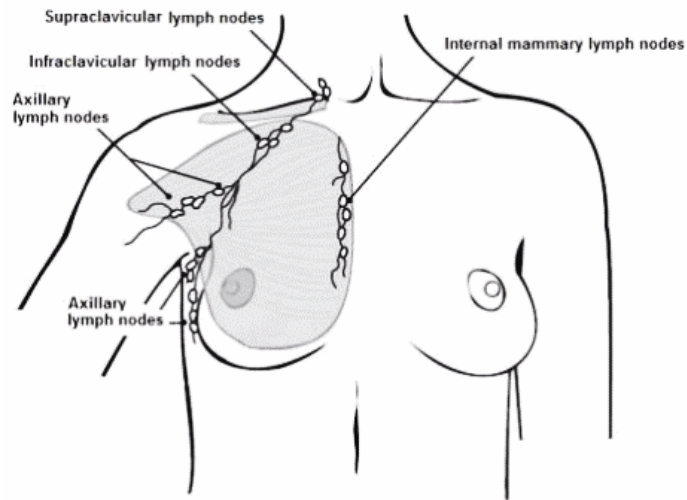
Kanser türleri daha geniş kategoriler halinde gruplanabilir. Ana kanser kategorileri şunları içerir:

- Karsinom: Deride veya iç organları kaplayan dokularda başlayan kanser.
- Sarkom: Kemik, kıkırdak, yağ, kas, kan, damarlar veya diğer bağ veya destek dokularında başlayan kanser.
- Lösemi: Kemik iliği gibi kan oluşturan dokularda başlayan ve çok sayıda anormal kan hücresinin üretilip kana girmesine neden olan kanser.
- Lenfoma ve Miyelom: Bağışıklık sistemi hücrelerinde başlayan kanserler.
- Merkezi Sinir Sistemi: Beyin ve omurilik dokularında başlayan kanserler (Anand, P. ve diğerleri, 2008).

Hem ekonomik olarak gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde kanser vakaları ve kansere bağlı ölüm oranları dünya çapında artmaktadır. Kadınlarda meme, erkeklerde ise akciğer kanseri en sık görülen kanser türleridir. Bu türleri sigara, hareketsiz yaşam tarzı ve batı tipi diyetlerin olumsuz etkileri sonucu mide, karaciğer, kolorektal ve serviks kanserleri izlemektedir. Beslenme alışkanlıkları gibi yaşam tarzı ile ilgili faktörler, kanser gibi hastalıkların görülme oranını etkilemektedir (Işık vd., 2012).

1.4.1. Meme Kanseri

Meme kanseri, meme hücrelerinde başlayan malign bir tümördür. Hastalık neredeyse tamamen kadınlarda görülür, ancak erkekler de bulunabilir. Çoğu göğüs kanseri, kanalları hizalayan hücrelerde başlar (duktal kanserler). Bazıları, lobülleri (lobüler kanserler) hizalayan hücrelerden başlarken, diğer dokularda az sayıda başlar. Meme kanserinin yayılmasındaki baş aktör lenf sistemidir. Bu sistemin çeşitli parçaları vardır. Lenf düğümleri, lenfatik damarlarla bağlanan, fasulye biçimindeki bağışıklık sistemi hücre kümeleridir. Lenfatik damarlar küçük damarlar gibidir, ancak göğüsten uzağa kan yerine lenf adı verilen berrak bir sıvı taşırlar. Lenf doku sıvısı ve atık ürünler ile bağışıklık sistemi hücreleri içerir. Meme kanseri hücreleri lenfatik damarlara girebilir bu yolla lenf nodlarında büyümeye başlarlar. Göğüsteki lenfatik damarların çoğu kol altındaki lenf düğümlerine bağlanır (aksiller düğümler). Bazı lenfatik damarlar, göğüs içindeki lenf düğümlerine (iç meme düğümleri) bağlanırlar ve köprücük kemiğinin üstünde veya altında (supraklaviküler veya infraklaviküler düğümler) bağlanırlar (Şekil 1.6.).



Şekil 1.6: Lenfatik düğümlerin görüntüsü

Meme kanserinden kaynaklanan ölümleri azaltmak için en önemli strateji erken tanı ve tedavidir. Lezyonların erken dönemlerde tespit edilmesi, lenfatik ya da uzak metastaz yapmadan önce yakalanması yaşam süresinde oldukça büyük değişiklikler meydana getirmektedir (Açık, 2012).

Memeyi kanser açısından değerlendiren başlıca teknikler;

- Hastanın kendi kendine muayenesi.
- Klinisyen tarafından yapılan fizik muayene,
- Ultrasonografi (USG),
- Biyopsi (ince iğne aspirasyon biyopsisi, kor biyopsi, cerrahi eksizyonel biyopsi),
- Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografidir (PET).

1.4.1.1. MCF-7 Hücre Hattı

MCF-7, ilk olarak 1970 yılında 69 yaşındaki Kafkasyalı bir kadının göğüs dokusundan izole edilen bir hücre dizisidir. Aldığı iki mastektomiden ilki, çıkarılan dokunun iyi huylu olduğunu ortaya çıkardı. Beş yıl sonra, ikinci bir ameliyat, MCF-7 için hücrelerin alındığı akciğer zarları arasında biriken suda bir malign adenokarsinom ortaya çıkardı. Kadın meme kanseri için radyoterapi ve hormonoterapi ile tedavi edildi.

MCF-7 hücreleri, *in vitro* göğüs kanseri çalışmaları için yararlıdır çünkü hücre hattı, meme epitelyumuna özgü birkaç ideal özelliği korumuştur. Bunlar, MCF-7 hücrelerinin, hücre sitoplazmasındaki östrojen reseptörleri aracılığıyla östradiol formunda östrojeni işleme yeteneğini içerir. Bu, MCF-7 hücre hattını bir östrojen reseptörü (ER) pozitif kontrol hücre hattı yapar. (Cooper ve Hausman, 2006).

1.5. Kanser Tedavisinde Kullanılan Teknikler

Genel olarak kanser hastalıklarının tedavisinde cerrahi müdahale, kemoterapi ve radyoterapi teknikleri kullanılmaktadır. Bu tekniklere ilave olarak bitkisel kökenli preparatları içeren alternatif ve tamamlayıcı tedavi yöntemlerinin çeşitli versiyonları da kullanılmaktadır. Kemoterapide kullanılan sentetik ilaçların ciddi yan etkileri ve kanserli hücrelerdeki sınırlı

etkileri bitkisel kökenli bileşiklere ilgiyi arttırmış ve bu alandaki araştırmaların çoğalmasına yol açmıştır (Kamatou vd., 2008).

1.6. Fitoterapi

Bazı kimyasal maddelerin insanlarda kansere neden olduğu uzun yıllardan beri bilinen bir gerçektir. Her yıl farmakolojik ürünler, gıda ve ev ürünleri, pestisitler ve petrol ürünleri gibi binlerce yeni kimyasal madde üretilmektedir. Buna ek olarak mutajenite ya da kanserojenitesi bilinen birçok bileşik (yiyeceklerdeki mikotoksinler gibi) doğada kendiliğinden meydana gelebilmektedir. Dolayısıyla insanların zorunlu olarak (tıbbi ilaçlar vb), günlük yaşamlarında (ev ürünleri, kozmetik ürünleri vb.) veya farkında olmadan (pestisitler vb) maruz kaldıkları kimyasal maddelerin kansere ya da genetik hasara neden olup olmadığının araştırılması gerekmektedir. Bu nedenle; mutajenik, genotoksik, kanserojenik, antimutajenik ve antikanserojenik maddelerin etkilerinin araştırılması oldukça önemli hale gelmiştir (Stich ve Dunn, 1986). Kanser ve kanser benzeri hastalıkların tedavisinde bitkilerin kullanımına yönelik çalışmalarla ilgili en eski kayıt milattan önce yaklaşık 1550 yılına ait Ebers Papirüs'tür. Mısırlı bir grup bilim adamı tarafından yapılan bu çalışmada, kırktan fazla bitkinin tümör, siğil ve kötü huylu bazı hastalıkların tedavisi için elverişli olduğu belirtilmektedir. Bu bitkiler arasında üzüm, hurma, sarımsak, arpa, incir vs. bitkiler bulunmaktadır (Şahin, 2010).

Yararlı antikanser ilaçların varlığı doğal olarak insanları bunların kaynaklarına yöneltmiştir. Perdue ve Hartwell "antikanser ilaçların bitkisel kaynakları" üzerine bir araştırma yapmışlardır. Bu çalışmada yaklaşık 1200 ham bitki ekstresinin laboratuvar hayvanları üzerindeki uygulamasının kanser hücrelerindeki büyümeyi azalttığı tespit edilmiştir. Günümüzde, bu bitkilerin antikanser etkileri bilinmesine rağmen ilaç olarak kullanılmamaktadır (Freiburghaus vd., 1996; Costa-Lotufo vd., 2005; Cai vd., 2006; Fouche vd., 2008; Kamatou vd., 2008; Ochwang'I vd., 2014). Avrupa, Hindistan ve Çin gibi gelişmiş bölgelerde, alternatif doğal ilaçlara olan talebin karşılanması için bazı tıbbi bitkiler büyük oranda yetiştirilmektedir (Zschocke vd., 2000).

Kanserin tedavisi için alternatif tedavi amacı ile klinik açıdan araştırılmayı bekleyen çok sayıda bitki ve bitkisel formülasyon bulunmaktadır. Tamamlayıcı kanser tedavisi açısından bu doğal kaynakların incelenerek yeni anti-kanser bileşiklerin belirlenmesi önemli ve

gereklidir (Özmen, 2008). Günümüzde halen kanser tedavisinde kullanılabilme potansiyelinin olduğu düşünülen çeşitli bitkilerden farklı yöntemlerle elde edilen bitkisel ekstraktlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir (Özmen, 2008; Talib ve Mahasneh, 2010; Aydos vd., 2011, Neri-Numa vd., 2014; Loizzo vd., 2014; Ruiz-Montañez vd., 2015).

Son yıllara bakıldığında, anti-tümör ilaçları hedefleme, çözünürlük ve direnç sorunlarını ortadan kaldırma işlevlerine sahip yenilikçi ilaç dağıtım sistemlerine acilen ihtiyaç duyulmaktadır. Nanopartiküller (NP'ler) bu alanın büyüleyici bir parçası olmuştur (Parveen vd., 2012).

1.7. Nanoteknoloji

1959 yılında Nobel ödüllü fizik bilim adamı Richard Feynman'ın "There is plenty of room at the bottom" [Aşağıda (küçük şeylerle) yapılacak daha çok şey var] adlı konuşmasında nanoteknolojiye değinmesi, nanoteknoloji hareketinin başlangıcı olarak kabul edilmektedir. Richard Feynman konuşmasında nanoteknolojiden "İnanılmaz küçüklükteki partiküllerin diyarı" olarak bahsetmiş, minyatürize edilmiş enstrümanlar ile nano yapıların ölçülebileceğinin ve yeni amaçlar doğrultusunda kullanılabileceğinin altını çizmiştir (Bansal, 2005).

Nanoteknoloji, 1-100 nm boyutundaki nano ölçekli parçacıkların karakterizasyonu, üretimi ve uygulamasının bilimsel bir alanıdır (Singh, 2015; Ramsden, 2018). Nano kelimesi, cüce ile eş anlamlı olan Yunanca bir kelimedir. Nanopartiküller, geniş yüzey alanları ve küçük boyutları nedeniyle dökme malzemelere göre mekanik, elektrik, manyetik ve kimyasal özellikler gibi farklı özelliklere sahiptir (Lloyd vd., 2011; Ramsden, 2018). Nanomalzemelerin optik, kimyasal ve mekanik özellikleri tanımlandıkça uygulamaları artmıştır. Nanopartiküller, farklı kimyasal özelliklere sahip birçok malzeme kullanılarak sentezlenebilir. Bununla birlikte, metaller, metal oksitler, biyomoleküller, silikatlar, polimerler, karbon ve organik moleküller, nanopartikülleri sentezlemek için yaygın olarak kullanılan malzemelerdir. Nanopartiküllerin çeşitliliği, kimyasal yapısının, morfolojisinin, dağılımının, ortamının ve yüzey modifikasyonu için sayısız olasılığın kaynağıdır.

Nanomalzemeler, doğal ve sentetik (mühendislik) nanomateryaller olarak ikiye ayrılabilir. Doğal nanomalzemeler doğada kendiliğinden bulunur (Jeevanandam vd. 2018). Sentetik

nanomalzemeler fiziksel, biyolojik, kimyasal veya hibrit yöntemlerle sentezlenebilir. Manyetik nanopartiküller, metal ve metal oksit nanopartiküller, kuantum noktaları, yarı iletken nanopartiküller ve diğer nanomateryaller, bu sentez yolları kullanılarak üretilebilir (Jeevanandam vd., 2018).

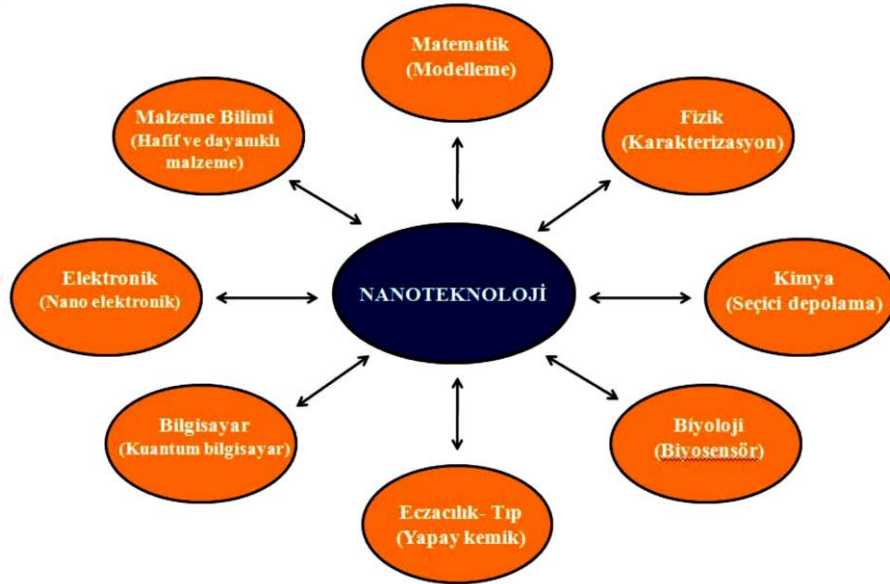
Nanomalzemelerin sınıflandırılması boyutlarına göre belirlenebilir. Nano ölçekte tüm dış boyutları olan nanomalzemeler sıfır boyutlu olarak kategorize edilir (Dolez, 2015). Sıfır boyutlu nanomalzemelerde elektron boyutsuz bir alanda kalır. Nanopartiküller, nanodotlar, kuantum noktaları, sıfır boyutlu nanomalzemelerin bir örneğidir. Tek boyutlu (1D) nanomalzemeler, nano ölçekte iki boyuta sahiptir ve bir boyut nano ölçeğin dışındadır. Tek boyutlu nanoparçacıkların elektronları x ekseni boyunca hareket eder (Gleiter, 2000; Jeevanandam vd., 2018). Tek boyutlu nanomalzemelerin örnekleri nanotüpler, nanoteller ve nanorodlardır. İki boyutlu (2D) nanomalzemeler, nanometrik boyut aralığının dışında iki boyuta sahiptir (Dolez, 2015). Elektronları x-y ekseni boyunca hareket eder. Bu sınıftaki nanomalzemeler plakaya benzer şekillere sahiptir. Grafen, nanofilmler ve nanol tabakalar bu sınıfa aittir. Üç boyutlu nanomalzemelerin nano ölçekte bir dış boyutu yoktur ve elektronları x, y ve z ekseni boyunca hareket eder (Gleiter, 2000; Jeevanandam vd., 2018). Toplu tozlar, çoklu nanotüpler ve nanotüpler örneklerdir.

1.7.1. Nanopartikül Uygulamaları

Nanopartiküller, benzersiz fiziksel, kimyasal, optik ve mekanik özelliklerinden dolayı farklı alanlarda birçok uygulamaya sahiptir.

- Heterojen kataliz (Yu vd., 2008; Jia ve Schüth, 2011)
- Antimikrobiyal katkı maddeleri (Fondevila vd., 2009; Martinez-Gutierrez vd., 2010)
- UV koruması (Schlossman ve Shao, 2005; Shi vd., 2012)
- LCD teknolojisi (Shiraishi vd., 2002; Jamil vd., 2011)
- Floresan biyolojik etiketler (Bruchez vd., 1998; Wang, vd.2002)
- İlaç ve gen dağıtımı (Cho vd., 2008; Sun vd., 2008)
- Patojenlerin biyo-tespiti (Sanvicens vd., 2009; Zhang vd., 2010)
- Proteinlerin tespiti (Nam vd., 2003; You, 2007)
- DNA yapısının araştırılması (Taylor vd., 2000; Wang vd., 2006)
- Doku mühendisliği (Goldberg vd.,2007; Peter vd., 2010)

- Hücre parçalarının, hücrelerin ve biyolojik moleküllerin ayrılması ve saflaştırılması (Chiang vd., 2005; Lee vd., 2006)
- MRI kontrast ajanları (Mulder vd., 2006; Na vd., 2009)
- Havacılık (Voevodin vd., 2006; Haynes ve Asmatulu, 2013)
- Otomotiv (Im vd., 2010; Asmatulu ve Nguyen, 2013)
- Kozmetik (Müller vd., 2002; Pardeike vd., 2009)
- Elektronik (Liv d., 2005; Ko vd., 2007)
- Enerji (Frey vd., 2009; Wu vd., 2009)
- Gıda (Espitia vd., 2012; Weir vd., 2012)
- Tekstil (Kathirvelu vd., 2009; Xue vd., 2009)
- Kaplama, boya (Anyago vd., 2008; Kumar vd., 2008) (Şekil 1.7).

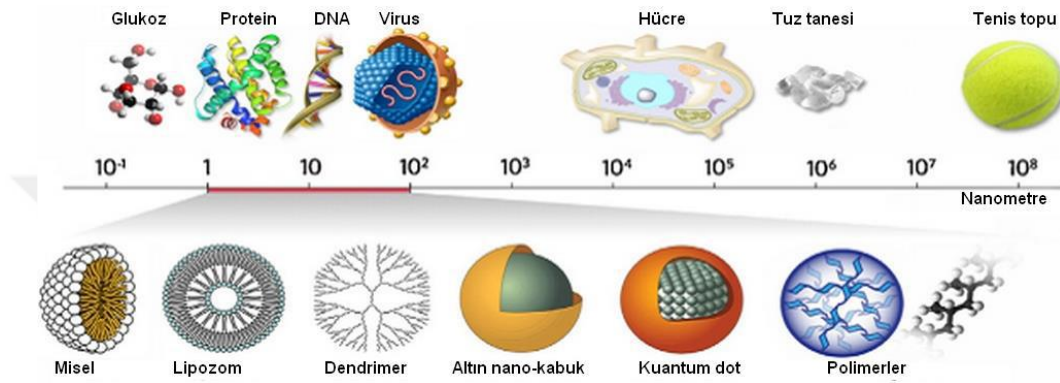


Şekil 1.7: Nanoteknolojinin başlıca kullanım alanları (Şahin, 2017).

1.7.2. Nanoparçacık (Nanopartikül (NP))

Nanoparçacık terimi, herhangi bir uzaysal boyutta 1 ile 100 nm arasında, oldukça geniş yüzey alanlarına sahip çözünmeyen parçacıkları tanımlamaktadır (Şekil 1.8). Büyük boyutlu materyallere nazaran nanoparçacıklar karakteristik fiziksel, kimyasal, elektronik, elektriksel, mekanik, magnetik, termal, optik ve biyolojik özelliklere sahiptirler. Nanoparçacıkların ayırt edilmesini sağlayan en önemli özelliklerinden biri renkleri olup; renklerindeki bu farklılık yapışık ve toplu salınımına sahip elektronlar gibi yüzey plazmonları nedeniyle oluşmaktadır

(Link ve El-Sayed, 2003; Kreibieg ve Vollmer, 2013). Bütün bu farklı özellikler nanoparçacıkların hastalıkların tanısı ve tedavisi konusunda ilgi odağı haline gelmelerine olanak sağlamaktadır (Suri, vd., 2007). Bu amaçla son yıllarda, yapısı ve bileşimi çok iyi bilinen maddelerin nanoparçacık haline indirgenmesi, istenilen şekilde kimyasal bileşimlerinin ve özelliklerinin değiştirilmesi planlanmaktadır. Maddelerin boyutlarının nano boyutlara indirgenmesiyle; yüzey alanları, yüzey enerjileri, uzaysal sınırlamalarının artması ile kusurlu yapıların azalması sağlanmaktadır (Narayanan ve Sakthivel, 2010).



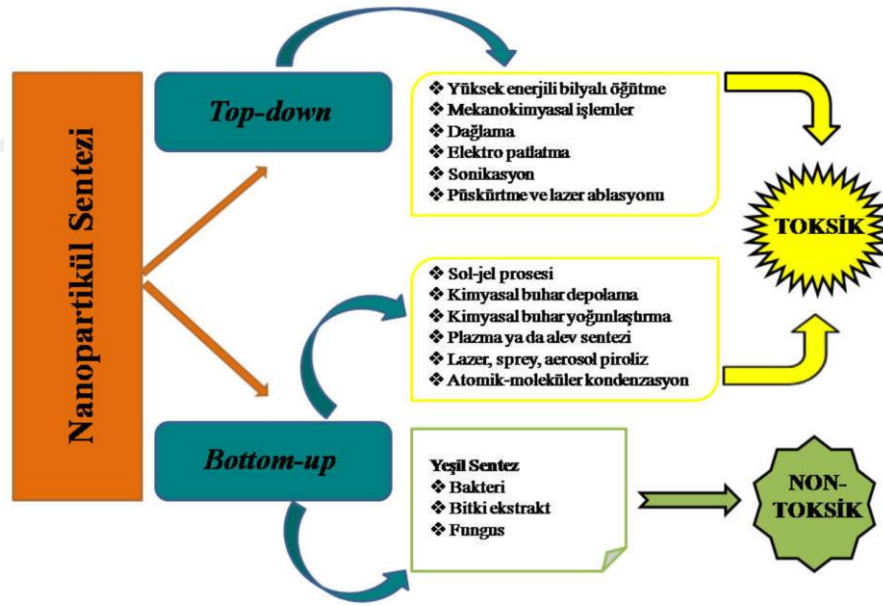
Şekil 1.8: Nanoparçacık yapıları (Hulkotive Taranath, 2014).

1.7.3. Nanoparçacık üretim yöntemleri

Nanoparçacıkların üretiminde kullanılan yöntemler üzerine; yukarıdan aşağıya “Top down” ve aşağıdan yukarıya “Bottom up” olarak adlandırılan iki ana yaklaşım bulunmaktadır (Ravichandran, 2010).

Yukarıdan aşağıya (top-down) yaklaşımı, moleküler boyutlarda çalışabilecek nanomalzeme ve yapıların üretilmesi yöntemlerini ifade etmektedir. Yukarıdan aşağıya yaklaşımına dâhil olan yöntemlerde büyük boyutlu materyalden başlayıp, değişik fiziksel metotlarla istenilen nano boyut ve şekle kadar inebilecek küçük parçalara ayrılması esas alınmaktadır. Ancak bu süreçte parçacık boyutları 50-100 nm boyutlara indirilebilir ve parçacık dağılımı çok homojen değildir. Yukarıdan aşağıya yaklaşımı ile çalışan yöntemlere verilebilecek en genel örnekler; mekanik öğütme ve aşındırma olabilir. Bu tekniklerde klasik öğütme işlemlerinden çok daha fazla enerji tüketimi gerçekleştiğinden yüksek enerjili öğütme veya yüksek hız değirmenleri olarak da adlandırılmaktadırlar (Gürsoy, 2013).

Aşağıdan yukarıya (bottom-up) yaklaşımında nanomalzemeler ve yapılar, moleküllerin kendiliğinden bir araya gelip bağ oluşturması gibi termodinamik esaslara dayanan, kimyasal metotlarla atom, iyon veya moleküllerin bir araya gelmesiyle üretilirler. Bu yaklaşım ile daha kompleks yapıya sahip nanoparçacıklar elde edilmekte ve 1 nm boyutuna kadar nanoparçacık sentezi gerçekleştirilebilmektedir. Sentezlenen nanoparçacıkların parçacık boyutu ve dağılımı kontrol edilerek homojen dağılımlı nanoparçacıklar elde edilebilir (Khademhosseini ve Langer, 2007). Örneğin nano boyuttaki tek zincirli DNA molekülleri kullanılarak istenilen özellikte ve şekilde moleküller ortaya çıkarılabilir (Rothemund, 2006). Nanoparçacıkların atomlardan oluşması kimyasal bir işlemdir ve başlangıç malzemesi olarak çözeltilerden faydalanılır. Nano metal ve alaşımlarının üretiminde kullanılan ilk yöntem olan gaz yoğunlaştırma tekniği aşağıdan yukarıya yaklaşımıyla çalışmaktadır. Sol-jel, kimyasal buhar depolama, kimyasal buhar yoğunlaştırma, plazma ya da alev sentezi, lazer piroliz, atomik ya da moleküler yoğunlaşma başlıca bottom-up yaklaşımında kullanılan yöntemlerdir (Vandana, 2005) (Şekil 1.9).



Şekil 1.9: Top-down ve bottom-up yaklaşımları (Şahin, 2017).

1.7.4. Gümüş Nanopartikül Sentezi, Toksisiteleri ve Uygulamaları

Gümüş, atom numarası 47 olan bir elementtir ve iki kararlı izotopu ^{107}Ag ve ^{109}Ag 'dir. Doğadaki izotopların bolluğu birbirine çok yakın olup sırasıyla %51.84 ve %48.61'dir. Atom

ağırlığı 107.8682 g/mol olan yumuşak, parlak, beyaz bir geçiş metalidir. Elektriksel ve ısı iletkenliği yüksektir. Doğada altın veya diğer metallerle alaşımlar halinde bulunur. Gümüş, çok düşük konsantrasyonlarda bile yüksek antimikrobiyal aktivite gösterir. Gümüş üç oksidasyon durumunda bulunabilir; Ag^0 , Ag^{2+} , Ag^{3+} ve ilk ikisi bol miktarda bulunurken, ikincisi sulu ortamda kararsızdır (Ramya ve Subapriya, 2012).

Gümüşün antimikrobiyal özellikleri Babil ve Yunan zamanlarından beri kullanılmaktadır (Khan vd., 2015). Gümüş nanopartiküller (AgNP), yeşil sentez yöntemleriyle en çok hedeflenen nanopartikül sentezidir (Hu vd., 2008; Sunkar ve Nachiyar, 2012; Rao vd., 2013).

1.7.5. Yeşil sentez (Biyosentez)

Yeşil sentez yöntemleri kullanılarak metal nanopartikül, metal oksit nanopartikül, manyetik nanopartikül ve kuantum nokta sentezi yapılabilmektedir (Luo vd., 2015). Gümüş, altın, paladyum, demir, bakır, kurşun, titanyum, lityum, çinko, seryum ve metal oksit nanopartikülleri gibi birçok metal yeşil sentez yöntemi ile sentezlenmektedir (Nadagouda ve Varma, 2008; Sharma vd., 2009; Philip, 2010; Sundrarajan ve Gowri, 2011; Sangeetha vd., 2011; Zain vd., 2014; Elango ve Roopan, 2015; Álvarez vd., 2015; Arumugam vd., 2015). Son yıllarda, istenen morfoloji ve boyuttaki nanopartikülleri hazırlamak için doğal indirgeme, kaplama ve stabilize edici ajanlar kullanarak sentez yöntemleri geliştirmek için birçok araştırma yapılmıştır. Nanopartiküllerin yeşil sentezinde bitkiler, mantarlar, mikroorganizmalar ve biyolojik olarak parçalanabilen polimerler, indirgeme, kapatma ve stabilize edici ajanların kaynağı olarak kullanılır (Kharissova vd., 2013). Biyolojik sentez, kimyasal sentez gibi aşağıdan yukarıya bir süreçtir (Iravani, 2011; Velusamy vd., 2016).

Iravani ve ark. (2011), iyi karakterize edilmiş ve oldukça kararlı nanopartiküllerin sentezi için 3 hususu dikkate almışlardır. Bunlar; en iyi organizmaların seçimi, enzim aktivasyonu ve optimal reaksiyon koşullarıdır.

Fitonanoteknoloji, nanopartikül sentezi için çevre dostu, uygun maliyetli, hızlı ve basit yöntemler sunar. Nanopartikül sentezinde meyveler, yapraklar, kökler, saplar, perikarp, lateks ve ekstraktlar gibi birçok bitki parçası kullanılabilir (Singh vd., 2016; Saratale vd., 2018). Nanopartiküllerin bitkiler kullanılarak sentezlenmesinden sorumlu mekanizmalar ve bileşikler tam olarak bilinmemektedir.

Bitkiler, çeşitli doku ve organlardaki metal iyonlarını azaltabilir. Bitkiler üzerinde yapılan araştırmalar, metalleri nanopartiküller şeklinde depoladıklarını ortaya çıkarmıştır (Harris ve Bali, 2008). Özellikle güçlü metal iyonu hiper-biriktirme ve indirgeme kapasitesine sahip bitkiler, değerli metalleri çıkarmak için kullanılır ve buna fitominleme denir (Makarov vd., 2014). Bitki ekstraktları kullanılarak metal iyonlarının nanopartikül formuna indirgenmesini içeren *in vitro* yaklaşımlar önem kazanmıştır. Bu yaklaşım, ortam koşullarındaki değişikliklerle hedeflenen nanopartikül sentezine izin verir ve saflaştırma adımları, fitominlemeden daha kolaydır. Son yıllarda, metal nanopartiküller birçok metal tuzu ve bitki kullanılarak *in vitro* sentezlenmiştir (Chandran vd., 2006; Jain vd., 2009; Ghaedi vd., 2015). Sentezlenen nano yapıların özellikleri, bitki özütlerindeki metal iyonları ve biyomoleküller arasındaki etkileşimlere bağlıdır (Shankar vd., 2004). Farklı bitkilerde farklı biyomoleküller vardır ve bu durum sentezlenen nanopartiküllerdeki morfolojik farklılıkları netleştirebilir (Raveendran vd., 2003; Haverkamp ve Marshall, 2009).

Birçok literatürde bitki yapısındaki proteinler, vitaminler, flavonoidler, polifenoller, alkaloidler, saponinler, terpenoidler, fenoller, polioller, amino asitler, şekerlerin indirgeme ve stabilizasyonda rol oynayabileceği öne sürülmektedir (Sharma vd., 2009; Arulkumar ve Sabesan, 2010; Philip, 2011; Antony vd., 2011; Lukman vd., 2011; Ghosh vd., 2012; Vijayaraghavan vd., 2012; Geethalakshmi ve Sarada, 2012; Kharissova vd., 2013; Velusamy vd., 2016). Terpenoidler, bitkilerde 5 karbonlu izopren birimlerinden oluşan ve farklı fonksiyonel gruplara sahip modifiye edilmiş bir terpen formudur ve yüksek antioksidan aktiviteye sahiptirler. Shankar ve ark. (2003), sardunya yapraklarıyla yaptıkları çalışmada terpenoidlerin sentezde yer aldığını belirtmişlerdir (Shankar vd., 2003). Flavonoidler bir grup polifenolik bileşiktir, ayrıca metalleri şelatlama ve indirgeme kabiliyetine sahiptirler. Flavonoidlerin totomerik dönüşümünün, metal iyonlarını azaltabilen yapıdan reaktif hidrojen salınımı ile sonuçlanabileceği varsayılmaktadır (Ahmad vd., 2003). Ayrıca kuersetin gibi bazı flavonoidler yapılarında bulunan karbonil grupları ve π elektronları aracılığıyla metal iyonları ile kenetlenir (Ravichandran vd., 2014). Bu mekanizmalar, flavonoidlerin metalleri azaltmadaki rolünü açıklayabilir. Bitki özlemindeki glikoz gibi monosakkaritler de metalleri azaltabilir. Fruktoz gibi bir keto grubuna sahip olan monosakkaritler, sadece ketondan aldehite dönüştükten sonra antioksidan aktivite sergileyebilir (Makarov vd., 2014). Glikoz, fruktozdan daha güçlü bir indirgeyici ajandır çünkü fruktozun azaltma yeteneği totomerik kaymalara bağlıdır (Panigrahi vd., 2004). Disakkaritlerin ve polisakkaritlerin metalleri azaltma özelliği, yapılarındaki

monosakkaritlerin açık zincir şekline dönüşebilme kabiliyetine dayanır. Ancak bu şekilde metal iyonları aldehit grubuna ulaşır ve indirgenir. Maltoz ve laktoz indirgeyebilen disakkaritlerdir. Glikozun aldehit grubu, hidroksil iyonunun nükleofilik saldırısından sonra karboksil grubuna oksitlenir. Sonuç olarak, metal iyonları azalır ve metal nanopartiküller oluşur (Shankar vd., 2003). Sentezlenen nanopartiküllerin FTIR analizleri incelendiğinde, proteinlerle ilgili veriler öne çıkmaktadır (Zayed vd., 2012). Amino asitler metallere bağlanarak onları indirgeyebilir ve bu yetenek her amino asit için aynı değildir (Gruen, 1975). Tan vd. (2010), 20 doğal α -amino asidin metalleri bağlama ve indirgeme kabiliyetini tanımlama yeteneğini araştırmıştır (Tan vd., 2010). Aminoasitler, ana veya yan zincirlerindeki karboksil ve amino grupları aracılığıyla metal iyonlarına bağlanabilir. Amino asitler peptidler oluşturduğunda, metalleri bağlama ve azaltma yetenekleri değişebilir. Örneğin amino asidin karboksil ve amino grupları peptit oluşumuna katılacağından, metallere etkileşime giremezler. Proteinlerin yapısındaki amino asitler, sentezlenecek nanopartiküllerin özelliklerini etkileyebilir (Glusker vd., 1999).

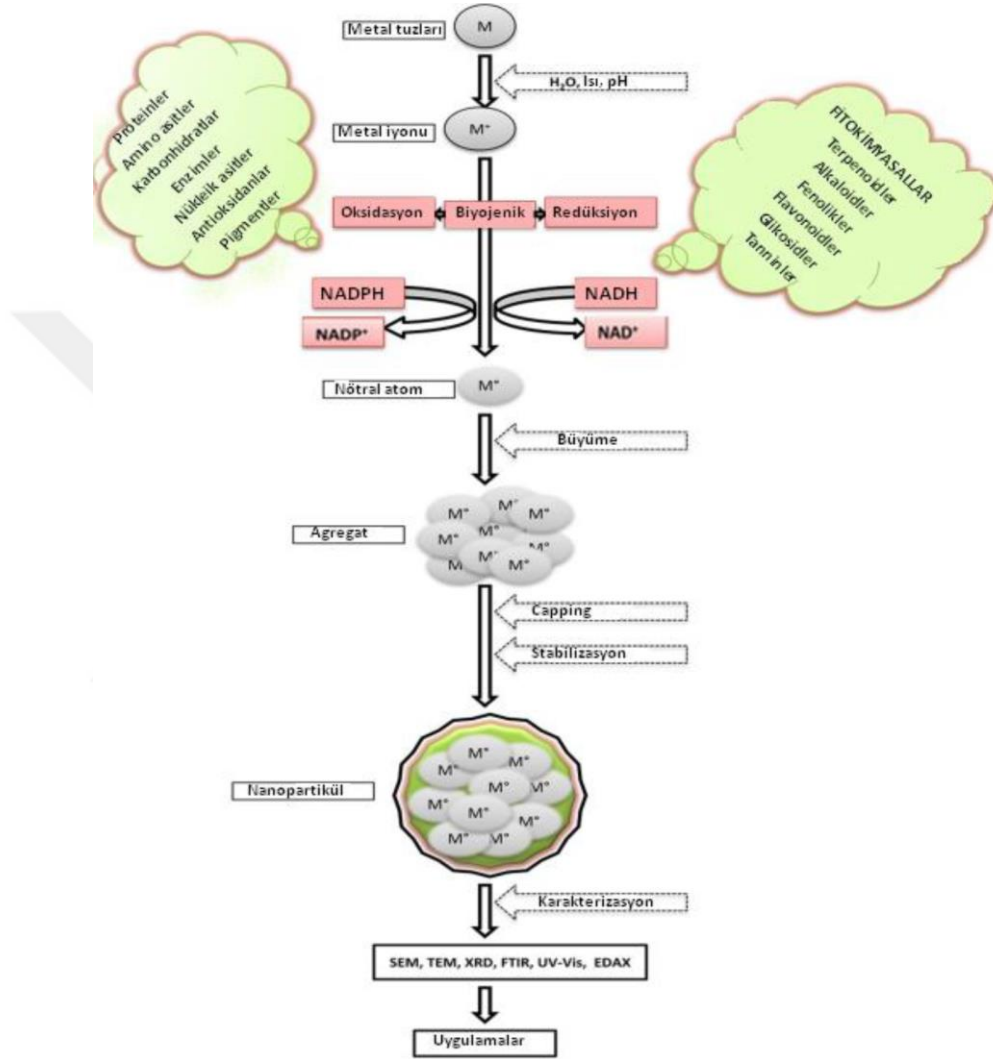
Bitkiler ve bitki özleri kullanılarak metal nanopartiküllerin sentezi 3 adımda gerçekleşir (Glusker vd., 1999; Si ve Mandal, 2007; Makarov vd., 2014);

1. Aktivasyon adımı
2. Büyüme adımı
3. Stabilizasyon adımı (Şekil 1.10)

Bitki özleri kullanılarak yeşil sentezin avantajları (Kharissova vd., 2013; Benelli ve Lukehart, 2017);

- Bitkilerin kolay bulunabilirliği,
- Bitki ekstraktlarında metal nanopartiküllerin azaltılması, kapatılması ve stabilize edilmesi için birçok biyomolekül vardır.
- Genellikle ekstraktlar su ile hazırlanır. Nanopartiküllerin biyolojik yöntemler kullanılarak sentezinde çok sık olmamakla birlikte sudan farklı çözücüler de kullanılmaktadır. Bu çözücüler etanol, metanol, aseton, etil asetat ve petrol eteridir (Ragunandan vd., 2011; Zargar vd., 2011; Bankar vd., 2010; Kasthuri, 2009a; Kasthuri, 2009b).
- Özel koşullara gerek yoktur.

- Yeşil sentez yöntemlerinden kaynaklanan atıklar biyolojik olarak uyumludur.
- Büyük ölçekli üretim için uygundur.
- Düşük maliyetlidir.
- Çevre dostudur.



Şekil 1.10: Biyolojik olarak sentezlenen nanopartiküllerin oluşum mekanizması. (Hussain vd., 2016)

Yeşil nanoteknoloji kapsamında özellikle yeşil bitki ekstraktları ve mikroorganizmalar kullanılmaktadır. Bu anlamda birçok canlı kullanılmakla birlikte yeşil bitki ekstraktlarından *Aloe vera* (Chandran, vd., 2006), *Azadirachta indica* “Nim ağacı” (Shankar, 2004), *Camellia sinensis* “Çay” (Vilchis-Nestor vd., 2008), *Jatropha curcas* “Hint fıstığı” (Bar vd., 2009), *Acalypha indica* “Hint ısırğan” (Krishnaraj vd., 2010) örnek olarak verilebilir.

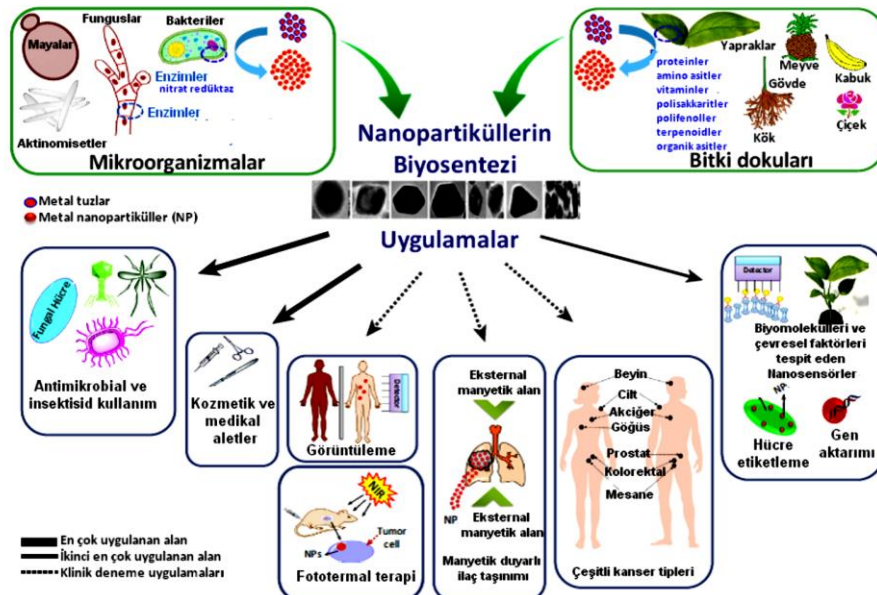
1.7.6. Nanopartiküllerin Kullanım Alanları

Son zamanlarda, metalik NP'lerinin çeşitli uygulamaları, biyomedikal, tarımsal, çevresel ve fizyokimyasal alanlarda araştırılmıştır (Şekil 2.9) (Visweswara ve Hua Gan, 2015; Pereira vd., 2015; Rai vd., 2016; Abbasi vd., 2016; Singh vd., 2016).

Günümüzde nanopartiküller geniş şekilde biyomedikal alanlarda (Castaneda vd., 2007; Chaloupka ve Seifalian, 2010), tarım alanlarında (Nair vd., 2010), ilaç salınımında (Prow vd., 2011; Ganeshkumar vd., 2013), katalizör olarak (Maity vd., 2012), antioksidan olarak (Niraimathi vd., 2013), antikanser ajan olarak (Bhat vd., 2013), antibakteriyel ajan olarak (Sankar vd., 2013) ve antibiyofilm ajan olarak (Inbakandan vd., 2013) kullanılmaktadır.

AgNP'ler, biyomedikal uygulamalarında çok farklı amaçlar için kullanılmaktadır (Marambio-Jones ve Hoek, 2010). AgNP'ler, antibiyotik tedavisine dirençli patojen mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların önlenmesi ve tedavisi için umut verici alternatifler olarak kabul edilen güçlü antimikrobiyal ajanlardır (Rai vd., 2012). Bu nedenle bu parçacıklar, nanomalzemeler ile imal edilmiş ticari cihazlar ve tüketim mallarında antimikrobiyaller olarak yaygın olarak kullanılmaktadır (Haider ve Kang, 2015). Bu açıdan AgNP'ler hem insan sağlığı hem de çevresel perspektiflerden en yoğun biçimde incelenen NP türüdür (Panyala vd., 2008).

Demir oksit NP'ler, kanser tedavisi, hipertermi, ilaç dağıtım, doku onarımı, hücre etiketleme, hedefleme ve immünoassaylar, biyolojik sıvıların detoksifikasyonu, manyetik rezonans görüntüleme ve manyetik olarak yanıt veren ilaç tedavisi için uygulanmıştır (Iv vd., 2015). Çinko ve titanyum NP'ler, biyolojik olarak uyumlu, toksik olmayan, kendi kendini temizleyen, cilt uyumlu, antimikrobiyal olup dermatolojik davranışlarından dolayı biyomedikal uygulamalarında, kozmetikte, ultraviyole (UV) bloke edici ajanlar olarak ve çeşitli ileri teknoloji işleme uygulamalarında kullanılmaktadır (Ambika ve Sundrarajan, 2015; Zahir vd., 2015). Bakır ve paladyum NP'leri, piller, polimerler, plastiklerdeki plasmonik dalga kılavuzları ve optik sınırlayıcı cihazlara uygulanmaktadır (Momeni ve Nabipour, 2015; Nasrollahzadeh ve Sajadi, 2015). Ayrıca metal NP'ler, bu molekülleri daha yüksek duyarlılık ve uzaysal çözünürlük ile görselleştirmek için çeşitli biyomoleküllerin, çeşitli metabolitler, peptidler, nükleik asitler, lipidler, yağ asitleri, glikosfingolipidler ve ilaç moleküllerinin mekânsal analizinde kullanılmaktadır (Waki vd., 2015) (Şekil 1.11).



Şekil 1.11: Biyomedikal ve çevresel alanlarda NP'lerin biyolojik sentezi ve uygulamaları (Singh vd., 2016)

1.7.7. Gümüş Nanopartiküllerin Uygulamaları

Antibakteriyel: Zamanla bakteriler antibiyotiğe karşı direnç kazanmış ve alternatif tedaviler zorunlu hale gelmiştir (Sharma vd., 2009). Gram (-) ve Gram (+) bakterilerinin gümüş nanopartiküllerden önemli ölçüde etkilendiği bildirilmektedir (Stoimenov, 2002). Gümüş nanopartiküllerin antimikrobiyal aktiviteleri durum benzeri reaktif oksijen türlerini (ROS) içerir; hücre içi iyon akışı, kükürt, fosfor ve DNA, proteinler ve enzimlerin denatürasyonu; hücre duvarlarının ve zarlarının yok edilmesi (Kanmani ve Lim, 2013). Gümüş nanopartiküller antibakteriyel etkileri nedeniyle yara sargısı, kemik çimentosu, kateterler için kullanılmaktadır (Becker, 1999; Rupp vd., 2004; Alt vd., 2004). Ayrıca su arıtmada kullanımı Dünya Sağlık Örgütü tarafından onaylanmıştır (Pedahzur vd., 1995).

Antifungal: Geçmişten beri, aşırı mantar enfeksiyonları canlılar için sorunlu olmuştur (Martin, 2003). Gümüş nanopartiküllerin *Aspergillus* spp, *Candida* spp ve *Saccharomyces* spp gibi yaygın mantarlara karşı etkinliği incelenmiştir (Khatoun vd., 2015; Kim vd., 2007).

Antiviral: Gümüş nanopartiküller, konakçı hücrelere HIV etkileşimini inhibe etmek için kullanılmıştır ve ayrıca ameliatlardan sonra enfeksiyonu önlemek için kullanılabilir (Sun vd., 2005; Elechiguerra vd., 2005).

Antitümör: Gümüş nanopartiküller insan fibrosarkom ve cilt karsinom hücrelerinde ölüme ve oksidatif strese neden olur ve literatürde bu konu ile ilgili birçok makale bulunmaktadır (Premkumar vd., 2010).

Biyosensörler ve Biyo-görüntüleme: Gümüş nanopartiküllerin plazmonik özellikleri büyük ölçüde boyut, şekil ve ortama bağlıdır ve bu özellikler biyoalgılamada kullanılmalarını sağlar (Kreibig & Vollmer, 2013). Plazmonik özelliklerinden dolayı, AgNP'ler çok sayıda optik mikroskopi tekniği kullanılabilir ve görüntüleme sırasında floresan organik boyalar üzerinde de kullanılabilir (Schrand vd., 2008).

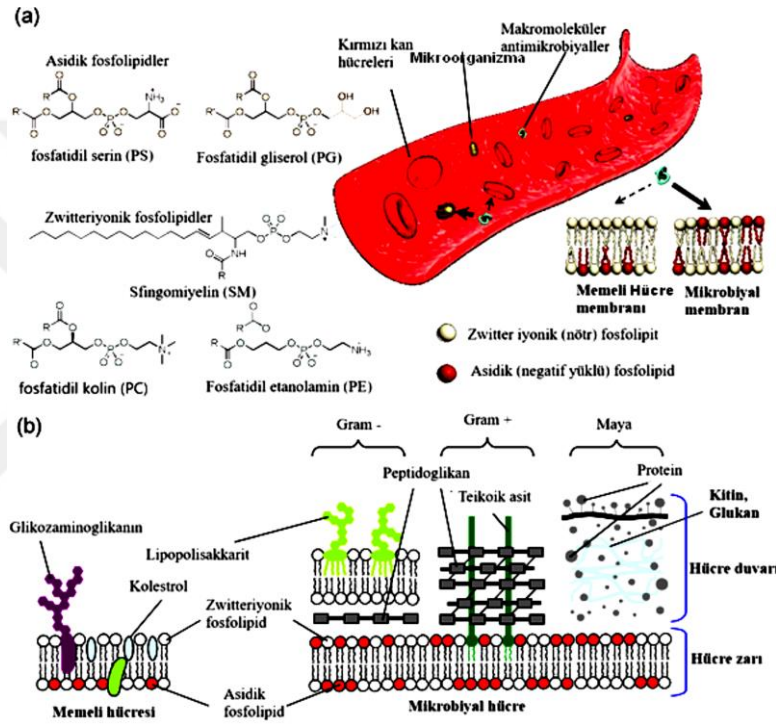
1.8 NP'lerin Antimikrobiyal Etkinlikleri ve Mekanizması

Literatürdeki çalışmalar, çoğunlukla bir bakteri hücrelerini canlılığını devam ettirmesi açısından önem arzeden bakteri hücre zarı ile NP etkileşimlerine eşlik eden çeşitli olayları araştırmayı hedeflemiştir. Hücre zarı ile NP etkileşiminin en az üç şekilde gerçekleştiği düşünülmektedir:

- (i) elektrostatik kimyasal absorpsiyon kuvvetleri nedeniyle hücre yüzeyi üzerine kolloidal metal parçacıkların yapışması;
- (ii) bir metal partikülün yapışmasına verilen hücre tepkisi, böylece atomun oksitlenmesiyle parçacık "çözünür" ve atomlar ile iyonların birleşmesiyle daha büyük bir boyuta sahip yeni metal parçacıklarının oluşması;
- (iii) mikrobiyal hücrelerin NP yapışma yerlerinde agregat oluşturabilmeleri.

Hem bakterilerin hem de memeli hücrelerinin membran yapısı Şekil 1.12'de gösterilmektedir. Temel olarak, bakteriyel hücre duvarlarının temel özellikleri, hücreleri mekanik ve ozmotik hasardan koruyabilecek kadar güçlü bir sertliğe sahip olmalarıdır (Singleton, 2004). İki sınıf bakteri (prokaryotik hücre), yani Gram-pozitif (1) ve Gram-negatif (2) bakteri yapı ve kimyasal bileşim bakımından farklı karakteristik hücre duvarlarına sahiptir. Gram-pozitif bakteriler (monoderm bakteriler veya monoderm prokaryotlar), hücre zarı dışındaki teikoik asitlere bağlanan, lipit peptidoglikanın 20-50 nm tekli kalın tabakasına sahip hücre duvarlarından oluşurken; Gram-negatif bakteriler, teikoik asitler ya da lipoteikoik asitlere bağlı olmayan 2-3 nm ince çok katmanlı lipid peptidoglikan ile sandviç yapısında hücre duvarlarından (8 nm kalınlığında) (yani, hem bir sitoplazmik zar hem de bir dış hücre zarı ile sınırlanmış) meydana gelmektedir. Çoğunlukla, Gram-

negatif bakterilerin dış zarları, periplazmik boşluk bölgesi içinde peptidoglikan bulunur. Lipoproteinler ise peptidoglikan tabakasının dış membran tabakasına bağlanmasını sağlarlar ve dış zar bu lipoproteinlere bağlı lipopolisakarit omurgalarından oluşur. Bu lipopolisakarit omurgası membran yüzeyine yapısal bütünlük ve hücre yaşayabilirliği kazandırmanın yanı sıra negatif yük sağlar (Roberts, 1996). Hücre duvarlarının bu yapısal bütünlüğü aynı zamanda NP gibi yabancı cisimlere bakterilerin toleransına veya hassasiyetine neden olur. Ayrıca, dış zar, porinler ve lipopolisakarit moleküllerini içerir (Cabeen ve Jacobs-Wagner, 2005).



Şekil 1.12: Hücre zar yapısı ve antimikrobiyal seçicilik üzerindeki etkisi. (a) Membran aktif antimikrobiyallerin seçiciliğini sağlayan memeli ve mikrobiyal hücreler arasındaki plazma membran bileşimindeki farklılık, (b) memeli hücrelerinin hücre zarı ile çeşitli hücre zarları arasındaki farkları gösteren kesitsel diyagram (Engler vd., 2012).

1.8.1 Gümüş NP'lerin Antimikrobiyal Özellikleri ve Mekanizması

Gümüş metali farklı uygarlıklar boyunca yaygın bir biçimde antimikrobiyal olarak kullanılmaktadır. Birçok toplum gümüşü kuyumcu, süsleme ve güzel çatal bıçak takımı olarak kullanmaktadır. Gümüşün kullanımı, sütlü şişeleri kaplamak için gümüşü doğal bir biyosit olarak kullanan Fenikeliler'e kadar uzanmakta olup mikropların kontaminasyonunu önlemek için antimikrobiyal kullanımının uzun bir geçmişi vardır.

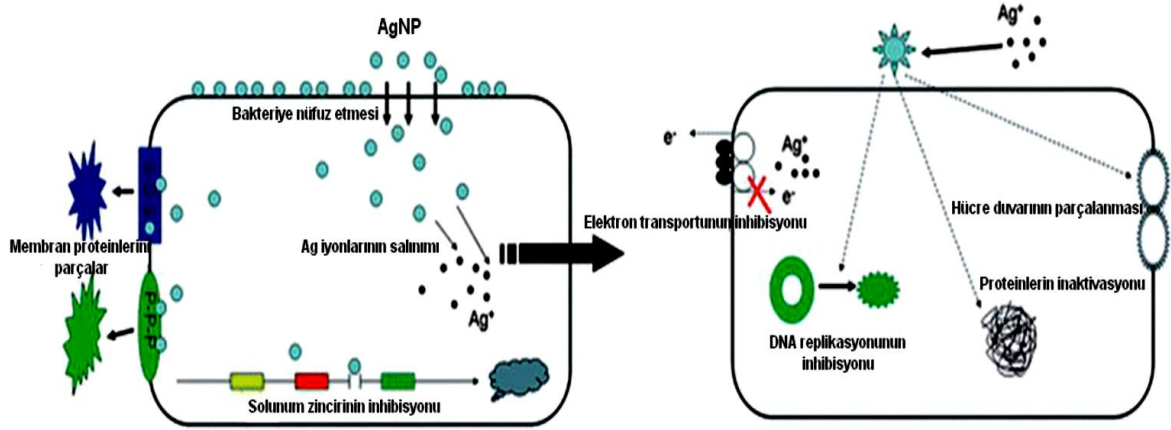
Gümüşün, gram negatif ve gram pozitif bakteriler, funguslar veya virüsler gibi farklı sınıflardan 650'den fazla mikroorganizmaya karşı etkinlik gösteren bir antimikrobiyal ajan olduğu bilinmektedir. Eski Hint tıp sisteminde (Ayurveda olarak adlandırılır), gümüş birçok hastalık için terapötik madde olarak tarif edilmiştir (Ahmed vd., 2016). Antimikrobiyal özelliklere sahip olan tüm metallerin arasından, gümüşün en etkili antibakteriyel etkiye sahip olduğu ve hayvan hücrelerine en az toksik olduğu bulunmuştur (Ankanna vd., 2010). Gümüş genellikle antimikrobiyal etki yaratmak için nitrat formunda kullanılır, ancak AgNP'ler kullanıldığında, mikroorganizmaların maruz kalabileceği yüzey alanında büyük bir artış meydana gelmektedir.

AgNP'lerin antimikrobiyal özellikleri aşağıdakilere bağlıdır:

1. Boyut ve çevresel koşullar (boyut, pH, iyonik kuvvet),
2. Kapaklayıcı ajan.

AgNP'lerinin olası antibakteriyel mekanizmaları şu şekilde sıralanabilir (Şekil 1.13):

- (1) Mikroorganizma nanometre ölçeğinde parçacıkla daha iyi temas eder, AgNP'ler bakterilerle temas için son derece geniş bir yüzey alanı sağlamaktadır. Nanoparçacıklar hücre zarına bağlanır ve ayrıca bakterilere nüfuz eder (Feng vd., 2000; Rai vd., 2009).
- (2) Bakteri membranları sülfür gurupları içeren proteinleri içermektedir ve Ag + gibi AgNP'ler yanı sıra DNA gibi fosfor içeren bileşiklerle etkileşime girerek fonksiyonu inhibe eder (Liau vd.,1997; Matsumura vd., 2003).
- (3) AgNP'ler veya Ag⁺, bakteriyel mitokondrideki solunum zincirine zarar verebilir ve hücre ölümüne yol açabilir (Sondi ve Salopek-Sondi, 2004).
- (4) AgNP'ler, bakteriyel hücreler içinde (düşük pH'lı bir ortamda) Ag⁺'nın sürekli serbest bırakılmasına neden olabilir; bu da serbest radikallerin oluşumuna sebep olabilir ve oksidatif stres oluşturarak bakterisidal aktivitelerini daha da arttırabilir (Morones vd., 2005; Song vd., 2006).



Şekil 1.13: Gümüş NP'lerin çeşitli antibakteriyel etki mekanizmaları (Abbasi vd., 2016)

1.9 NP'lerin Antibiyofilm Özellikleri ve Mekanizması

Biyofilm oluşumunu engelleyen veya gelişen biyofilmlerin bozulmasına neden olan çeşitli mekanizmaların biyofilmleri kontrol ettiği bildirilmiştir. Bunların arasında, nanomalzemelerin bakterisidal etkinlikleri biyofilmlerle mücadele etmek için bir fırsat oluşturmaktadır. Çeşitli nanomalzemelerin antimikrobiyal aktiviteler sergilediği gösterilmiştir (Huh ve Kwon, 2011; Ng vd.,2015). Küçük boyut ve yüksek yüzey alanı/hacim oranı, nanomalzemelerin mikroorganizmalarla yakından etkileşime girmesine izin veren eşsiz özellikleridir (Morones vd., 2005).

Son zamanlarda, metal ve metal oksit NP'lerinin mikrobiyal büyümeyi ve biyofilm oluşumunu önlemek için kullanılmaları hakkında literatürde bazı çalışmalar mevcuttur (Park vd. 2013). Biosentezlenmiş AgNP'lerin *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus*'un birincil biyofilm oluşumuna karşı yüksek aktivite gösterdiği ortaya çıkarılmıştır (Ramalingam vd., 2014). Biyofilm oluşumunu önlemek için geniş bir antimikrobiyal aktivite spektrumuna sahip nanomalzemeler tıbbi cihazların yüzeylerine de kaplanmıştır. Gümüş nanoparçacıklar katetere kaplanarak altı farklı bakterinin biyofilm oluşumunda mükemmel bir inhibisyon göstermişlerdir (Roe vd., 2008). Buna ek olarak, bakterisidal nanomalzemelerin biyomalzemelere antibiyofilm özellik kazandırması bir başka yaklaşımdır (Ahn vd., 2009; Sevinç ve Hanley, 2010). Ayrıca, on altı farklı deniz biyofilm bakteri izolatu, antibiyofilm aktivitesi için araştırılmış ve bunlara farklı konsantrasyonlarda biosentezlenmiş AgNP'ler uygulanmıştır. Test edilen bakteriler arasında 50 mg/mL konsantrasyonundaki AgNP'lerin biyofilm önlediği kaydedilmiştir (Inbakandan vd., 2013).

NP'ler, biyofilm hücrelerinin öldürülmesinde önemli bir rol oynayan biyofilm matrisi boyunca NO penetrasyonunu kolaylaştırmaktadır. Ancak, özellikle yeşil sentezle elde edilen nanopartiküllerin antibiyofilm kapasiteleri çok fazla bilinmemektedir.

1.10. Kanser nanoteknolojisi

Kanser nanoteknolojisi; biyoloji, kimya, mühendislik ve tıp gibi disiplinlerin kanser teşhis ve tedavisi için nanoölçekteki uygulamalar ile ortak kesişme noktasını oluşturan disiplinlerarası bir alandır. Nanoteknolojinin kanser uygulamaları **Nanoonkoloji** olarak adlandırılmaktadır. Nanoonkolojide, kanserin teşhis ve tedavisi amacıyla, nanokabuk, lipozomlar, dendrimer, fullerene, karbon nanotüp, kuantum noktalar (Q-Dots), nanogözenekler, nanoteller, polimerik nanoparçacıklar, nükleik asit bazlı nanoparçacıklar, nanogözenekler, manyetik nanoparçacıklar gibi çok çeşitli malzemeler kullanılmaktadır.

Nanomateriyaller, çeşitli moleküller ile etkileşim şeklinde ortaya çıkan fizikokimyasal özelliklere ve hacimsel oranda geniş yüzey oranına sahip olup diğer eşdeğer materyallerden farklıdır. Ulusal Kanser Enstitüsü, kanser ölüm oranını azaltmak için nanoteknolojinin gelişimi açısından altı farklı alanı kapsayan imkanlar tanımlamıştır.

Bunlar: (1) hastalığın gelişiminden sorumlu moleküler değişimin bulunması, (2) hastalığın teşhisi ve tanımlanması, (3) ilaç salımı ve terapi, (4) terapötik ve teşhis uygulamalarını birleştiren çok fonksiyonlu sistemler, (5) terapötik ajanların *in vivo* etkinliğini kaydeden cihazlar, (6) temel araştırmaları ve bilimsel gelişmeleri hızlandıracak teknolojiyi sağlayacak nanoölçeklerdir (Alexis, vd., 2008).

Bu çalışmadaki öncelikli amaç, Gilaburu (*Viburnum opulus* L.), Cennet (Trabzon) Hurması (*Diospyrus kaki* L.f.), Kızılcık (Kiren) (*Cornus mas* L.) ve Üvez (*Sorbus domestica* L.) bitkilerinin meyve kısımları kullanılarak yeşil sentez yöntemiyle gümüş nanopartikül sentezlenmesi ve karakterizasyonunun belirlenmesidir. Daha sonra elde edilen AgNP'lerin ve bitki ekstraktlarının 15 adet bakteri suşuna karşı antibakteriyel ve antibiyofilm aktiviteleri incelenerek, antikanser etkisi MCF-7 meme kanseri hücre hattı ve sağlıklı hücre HUVEC üzerinde belirlenecektir.

1.11 Çalışma Bitkileri İle İlgili Genel Bilgiler

1.11.1. Gilaburu (*Viburnum opulus* L.)



Şekil 1.14: Gilaburu bitkisi (Lobstein vd., 1999).

Magnoliopsida sınıfı, Asteridae alt sınıfı ve Dipsacales takımı, Caprifoliaceae familyası, *Viburnum* cinsine giren gilaburunun 230'dan fazla türü bilinmekle birlikte bu türlerin daha çok Güney Amerika'dan Doğu Asya'ya kadar endemik olarak bulunduğu bilinmektedir. 10-1600 m rakımda yetişebilen gilaburu bitkisi dünyada Amerika, Avrupa, Kuzey Batı Afrika, Ermenistan, Türkmenistan ve Sibirya'ya dağılmış durumdadır. Söz konusu türler içerisinde ise; *Viburnum opulus* L. Avrupa'da batı, doğu ve kuzeydoğu bölgelerinde bulunurken, *V. opulus* var. *sargentini* ise Uzak Doğu ülkelerinde (Kore, Japonya, Çin) yaygın olarak bulunmaktadır (Lobstein vd., 1999). Ülkemizde ise daha çok *V. opulus* L., *V. orientale* Pallas, *V. lantana* L. ve *V. tinus* L. türleri doğal olarak bulunmaktadır (Davis, 1988; Baytop, 1999) (Şekil 1.14). Meyveleri taze olarak tüketildiğinde ağızda burukluk hissi vermesi nedeniyle genelde kurutularak, meyve suyu, reçel ya da konserve olarak tüketilmektedir (Witmer, 2001; Cesoniene' vd., 2010).

Sonbaharda olgunlaşan, kendine özgü tat ve kokusu olan gilaburu meyve suyunun diüretik, yani vücuttaki şişkinliği, ödemi çözücü, böbrekleri çalıştırıcı, artık ürünlerin vücuttan atılmasına yardımcı etkileri olduğu ve aynı zamanda meyvenin içermiş olduğu biyoaktif bileşikler nedeniyle önemli bir diyet meyvesi olabileceği de belirtilmiştir (Bae vd., 2010; Fukuyama vd., 2005; Kim vd., 2005; Iwai vd., 2004).

Vücutta normal metabolizma koşullarında veya çeşitli dış etkenler yoluyla üretilen serbest radikaller, başta kanser olmak üzere kalp-damar ve sinir hastalıkları gibi birçok dejeneratif hastalığın oluşmasında önemli rol oynamaktadır (Koca ve Karadeniz, 2003). İnsan vücudundaki her bir hücre hergün, yaşlanma ve dejeneratif hastalıkların oluşumunda önemli bir faktör olan serbest radikaller tarafından zarar görmektedir. Serbest radikallerin zararlı etkileri; vücuttaki süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, katalaz, peroksidaz vb. doğal savunma sistemleri tarafından kontrol altında tutulmakla birlikte, bu savunma mekanizmalarının diyetle alınacak doğal antioksidan bileşiklerle de desteklenmesi gerekmektedir (Karadeniz ve Koca, 2003). Bu amaçla meyve ve meyve suları, sağlıklı bir diyetle yer alması önerilen başlıca doğal antioksidan kaynakları arasında sayılmaktadır. Meyvelerin (Leong ve Shui, 2002; Garcia-Alonso vd., 2004) olduğu kadar meyve sularının da antioksidan aktiviteye sahip olduğu (Arena vd., 2001; Bitsch vd., 2001; Netzel vd., 2002; Lugasi ve Havari, 2003; Bermadez vd., 2004; Davalos vd., 2004) ve bu etkinin özellikle fenolik bileşikler (Bermadez vd., 2004, Del Caro vd., 2004, Sousa vd., 2004), C vitamini (Miller vd., 1995, Sanchez-Moreno vd., 2003) ve karotenoidlerden (Netzel vd., 2002, Bermadez vd., 2004) kaynaklandığı bilinmektedir.

Viburnum türleri yaygın olarak başlıca rahim hastalıklarında, idrar söktürücü olarak, spazmların engellenmesinde ve yatıştırıcı özellikleri dolayısıyla halk hekimliğinde kullanılmaktadır (Yürükür, 1993). Bu yüzden, son yıllarda Amerika ve İngiltere’de yapılan bilimsel araştırmalar incelendiğinde içerdiği antioksidan bileşikler nedeniyle günde 250 ml gilaburu meyve suyu tüketiminin bazı tümörleri azaltmada olumlu etkilerinin olduğu, yatıştırıcı, damar genişliği düzenleyici, iskelet ve kas rahatlatıcı, kalp güçlendirici etkilere sahip olduğu, yüksek tansiyon hastalarında damar sistemini rahatlattığı, kabızlığı engellediği, idrar zorluğu ve yanmalarına karşı son derece etkili ve tedavi edici olduğu bildirilmiştir ve bu konuda yoğun çalışmalar devam etmektedir (Yao vd., 2004, Wang vd., 2011, Kraujulyte vd., 2013; Karaçelik vd., 2015). Ayrıca, gilaburu meyvesinin böbrek taşı, günümüzde kullanılan fiziksel parçalama yapan lazer tekniği ile değil kimyasal çözünme ile yok ettiğinden dolayı ne taş çözünürken ne de idrar ile birlikte atılırken hastanın ağrı ve sancı hissetmediği ve taşın tamamen eriyip idrar ile birlikte kimyasal madde olarak atıldığı bildirilmiştir (Aksoy vd., 2004)

1.11.2. Cennet Hurması (Trabzon Hurması (*Diospyros kaki* L.f.))

Ebenales takımı, *Ebenaceae* familyası, *Diospyros* cinsi içerisinde yer alan Trabzon hurması (*Diospyros kaki* L.f.) genellikle subtropik iklim kuşaklarında yetiştiriciliği yapılmaktadır. *Diospyros* cinsinin, yaklaşık 400 türü bulunmakta ve bunlar içerisinde yalnızca 4 türü ticari olarak yetiştirilmektedir.

- *Diospyros lotus* L.: Anavatanı Asya olan bu tür sadece anaç olarak kullanılmaktadır. Buruk çeşitlerle iyi uyuma göstermektedir ayrıca tanen kaynağı olarak da kullanılmaktadır. Kurak şartlara dayanıklıdır.
- *Diospyros kaki* L.f.: Anavatanı Çin olan bu Trabzon hurması türün meyveleri hem taze hem de işlenerek tüketilebilmektedir. Kuvvetli büyüyen ve tüm çeşitlerle iyi uyuma gösteren bir anaç özelliğine de sahiptir. Nemli toprak koşullarına uygun bir tür değildir.
- *Diospyros oleifera* Cheng: Anavatanı Çin olan bu tür tanen kaynağı ve anaç olarak kullanılmaktadır.
- *Diospyros virginiana* L.: Anavatanı Kuzey Amerika olan bu tür anaç olarak değerlendirilmektedir. İri ağaç yapar ve verime geç yatar. Özellikle aşırı soğuğa ve nemli toprak koşullarına iyi uyum sağlamıştır (Spongberg, 1977; Kitagawa ve Glucina, 1984).

Trabzon hurması Türkiye’de değişik bölgelerde uyum sağlamış bir meyve türüdür. Ticari olarak yetiştiriciliği yapılan *Diospyros kaki* L.f. türünün ülkemize girişi Trabzon, dan olması nedeniyle “Trabzon Hurması” diye adlandırılmış. Türkiye’de bu meyve “Cennet Meyvesi ve Hurma” olarak da bilinmektedir. *Diospyros lotus* L. türünün en yaygın olduğu bölgelerden biri Karadeniz’dir. Trabzon hurmasında son yıllarda modern kapama bahçeler kurulmaya başlanmıştır. Çeşit özelliklerinin çok büyük farklılıklar göstermesi nedeniyle özellikle buruk olmayan çeşitler, meyve eti sert, yola ve muhafazaya elverişli, çekirdeksiz ve koyu turuncu-kırmızı renkli çeşitlerin üretilmesi, bu meyve türünün tüketimini arttırılmayı hedeflenmektedir (Tuzcu ve Yıldırım, 2000).

Tablo 1.1’e bakıldığında 168 g’lık Trabzon hurması meyvesinde potasyum (279 mg), A vitamini (136 mg) ve karbonhidrat (118 kcal) yoğun olarak bulunmaktadır. Ayrıca kalp-

damar ve sindirim sistemi hastalıklarına iyi gelir. Kansızlıkta ve A, B, C vitaminlerini içerdiği için vitamin eksikliğinde kullanılmaktadır. Yüksek lif içeriği sayesinde mide-bağırsak sisteminin çalışmasını sağlayarak, kabızlığı önlemektedir (Anonim, 2019).

Tablo 1.1: Cennet hurması meyvesinin kimyasal bileşimi (168 gr) (Anonim, 2019)

Besin	Değer (g/mg)
Su	134,94 G
Kalori	118 Kcal
Protein	0,97 G
Yağ	0,32 G
Toplam Karbonhidrat	31,23 Mg
Kalsiyum	13 Mg
Fosfor	29 Mg
Demir	0,25 Mg
Sodyum	2 Mg
Potasyum	279 Mg
A Vitamini	136 Mg
E Vitamini	1,23mg
C Vitamini	12,60mg

Trabzon hurması sahip olduğu vitaminler ve bazı özel besin maddeleri sayesinde insanlarda bağışıklık sisteminin devamlılığında çok önemli roller oynamaktadır. Ayrıca C vitamini, diyet lifi, karotenoidler ve polifenoller açısından zengin bir içeriğe sahip olması sebebiyle çok eski zamanlardan beri hem taze hem de kurutulmuş olarak tüketilmektedir (Luo, 2006). Gıda sanayisinde ise marmelat, kek, püre, çeşitli soslar dondurmalar, krema ve muhallebi yapımı gibi farklı kullanım alanlarına sahiptir. Ayrıca bazı ülkelerde taze ya da kurutulmuş yaprakları çay gibi değerlendirilmektedir (Matsumoto ve ark., 2001).

1.11.3. Kızılcık, (Kiren (*Cornus mas* L.))

Alem: Plantae

Alt alem: Viridiplantae

Bölüm: Tracheophyta

Alt bölüm: Spermatophyta

Sınıf: Magnoliopsida

Takım: Cornales

Familya: Cornaceae

Cins: *Cornus*

Tür: *Cornus mas* L.

Kızılcık (*Cornus mas* L), Umbelliflorae takımının Cornaceae familyasına ait, çok yıllık odunsu bir bitkidir (Pırlak ve Güteryüz, 1997). Kızılcık sert çekirdekli bir meyvedir. Anavatani, Anadolu, Kafkasya ve Avrupa olup ülkemizin sahil bölgelerinde, genelde tarla

ve bahçe kenarlarında tek veya birkaç ağaç halinde veya ormanlık alanlarda doğal olarak yetişmektedir (Kalyoncu, 1999; Didin vd., 2000). Yaz sonu ile sonbahar baslarında olgunlaşan kızılçık meyveleri, oval, kırmızı renkli, tatlı, iyi aromalı ve yaklaşık olarak zeytin iriliğindedir (Didin vd., 2000). Meyve rengi türlere bağlı olarak koyu kırmızı, kiraz kırmızısı, pembe, sarı ve yesildir (Klimenko, 2004) (Sekil 1.15).



Şekil 1.15: Kızılcık meyvesinin görünüşü (Fotoğraf: Birgütay ŞAHİN, 2020)

Kızılcığın meyvesi, yaprağı, ağacının kökü, gövdesi ve kabuğu tümüyle şifalıdır. Ünlü Türk Hekim İbn-i Sina, yaraları yıkamak için kızılçık suyunu; yara ve yanık merhemi yapmak için ise ağacının kökünü kullanmıştır (Anonim 2013).

Sağlık açısından değerlendirildiğinde kızılçık; kanın pıhtılaşmasını artırır. Etkili ve zararsız bir ishal kesicidir (Baytop 1984; Türk vd., 2003). Anadolu halk hekimliğinde yapraklarından, bu amaçla istifade edilir (Celep vd., 2011). İdrar yolu enfeksiyonlarının tedavisine yardımcı olur. Kızılcık, zengin bir melatonin kaynağıdır. Melatonin ilaçlarının birçoğu kızılçıktan yapılır. Kızılcık suyu, şerbeti veya kompostosu idrardaki asit miktarını artırır (Anonim 2013d). Böylece böbrek taşlarının tedavisinde kullanılır (Selçuk ve Özrenk, 2011). Böbrek ve karaciğer fonksiyonunu geliştirir (Koca, 2007). Sinir koruyucu ve hafıza kaybını önleyici özellikleri bulunmaktadır. Hafıza ve motor becerilerini düzeltmektedir. Yaşlanmayla ilgili olan denge ve koordinasyondaki kötüleşmeyi de durdurmaktadır (Polatoğlu, 2011). Avrupa'da kozmetik amaçlar için ve kan durdurucu maddeler (astrenjan) yerine kullanılmaktadır (Seeram vd., 2002; Turker vd., 2012). İnsan cildi üzerinde olumlu

bir etki oluşturduğu iddia edilmektedir. Kılcal damarları güçlendiren polifenoller, flavanol gibi biyolojik aktif maddeleri (Akçay ve Yalçınkaya, 2003) içermektedir. Flavonoidlerin biyolojik ve farmakolojik etkileri, antioksidan davranışlarına bağlıdır (Çimen, 1999). Ayrıca önemli miktarda antosiyanin de içermektedir (Celik vd., 2006; Tural ve Koca, 2008; Asgary vd., 2010; Cetkovská vd., 2011). Antosiyaninler, sağlık açısından önemli olup, antidiyabetik ve kanser önleyici etkiye sahiptirler (Jayaprakasam vd., 2006; Koca, 2007; Eshagni vd., 2012). Kızılıcığa rengini veren kırmızı renk maddeleri antosiyaninlerdir (Uygun ve Acar, 1992; Didin vd., 2000).

1.11.4. Üvez (*Sorbus domestica* L.)

Sorbus (üvez) L. cinsi gülgiller (Rosaceae) familyasında yer almaktadır. Ülkemizde doğal olarak yayılış gösteren 12 türü ve 17 taksonu vardır (Gökşin, 1982). Bunlardan en önemlileri üvez (*Sorbus domestica* L.), akçağaç yapraklı üvez (*Sorbus torminalis*) ve kuş üvezi (*Sorbus aucuparia*)'dir. Ülkemizde yetişen *Sorbus* türleri farklı yörelerde değişik isimlerle (eyvaz, ivaz, iveauz, övez gibi) anılmaktadır.

Sorbus domestica L. türü genel olarak 5-10 m yüksekliğinde olan, kışın yapraklarını döken, Mayıs-Haziran ayında beyaz renkli çiçekler açan bir ağaçtır (Şekil 1.16) (Baytop, 1984).



Şekil 1.16. Üvez (*Sorbus domestica* L.) meyveleri (Gökşin, 1982).

Türkiye'de Kuzey Anadolu'nun Batı bölümü, İç Anadolu'nun kuzeyi, Marmara bölgesi ve Trakya'da yabani olarak yetiştiği gibi, meyveleri için birçok bölgede bahçe tarımı da yapılmaktadır (Baytop, 1999). Yayılış alanı içerisinde (1000-1300 m) kuraklığa oldukça dayanıklıdır.

Üvez meyvelerinde tanenler, uçucu yağlar, organik asitler, renk pigmentleri, fenolik asitler ve bunların türevleri bulunmaktadır. Bunlardan başlıcaları; benzoik asit türevleri, sinnamik asit türevleri, kafeik asit, ferulik asit ve klorojenik asittir. Meyvelerinde bunlara ilaveten kuersetin, rutin gibi flavonoidler bulunmaktadır.

Üvez besin değeri yüksek bir meyvedir ve geleneksel olarak anti-diyabetik ajan şeklinde kullanılmaktadır. Kurutulan meyveleri diyabetin semptomlarına iyi geldiği için antidiyabetik (hipoglisemik) ajan olarak tip-2 diyabette kullanılır.

Üvezin çeşitli kısımları modern tıpta ve alternatif tıpta oldukça çok kullanılmaktadır. Meyveleri ve yaprakları konstipasyon edici etkilerinden dolayı infüzyon (çay) halinde (%5'lik), yaprakları ise infüzyon (çay) halinde (%5'lik) şeker hastalığına karşı kullanılmaktadır (Baytop, 1999).

2. LİTERATÜR ÖZETLERİ

Mamedov ve Craker (2004) Azerbaycan'da yapılan bir çalışmada, *C. mas* meyvelerinden elde edilen yağ asitlerinin antimikrobiyal aktivitesi araştırılmıştır. Toplanan meyveler kurutulmuş, toz haline getirilmiş, ardından *n*-hekzan ile 24 saat muamele edilmiştir. Elde edilen *n*-hekzan ekstresi rotavapor kullanılarak yoğunlaştırılmıştır. Antimikrobiyal aktivite, agar difüzyon testi ile değerlendirilmiştir. *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* mikroorganizma örnekleri triptik soya agarı bulunan ayrı tüplere aşılanmış ve 24 saat boyunca 37°C sıcaklıkta inkübe edilmiştir. Her mikroorganizmanın hazırlanan süspansiyonu, petrielerde Mueller Hinton agar yüzeyinde 9 cm çapında çizilmiştir. Merkez ile kenar arasındaki agar yüzeyine 6 mm çapında 10 µL *C. mas* meyve yağı emdirilmiş steril bir kâğıt disk yerleştirilmiştir. Diskli petrieler ters çevrilmiş ve gece boyunca 37°C sıcaklıkta inkübe edilmiştir. Mikrobiyal inhibisyon, her bir diskin etrafındaki açık bölgenin çapı ölçülerek belirlenmiştir. *C. mas* meyvelerinden elde edilen yağın, Gram pozitif *Staphylococcus aureus* ve Gram negatif *Escherichia coli*'ye karşı anlamlı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

Dülger ve Gönüş (2004) tarafından yapılmış bir çalışmada *C. mas* kabuklarının %80'lik etanollü ekstresinin antimikrobiyal aktivitesi agar disk difüzyon yöntemi kullanılarak araştırılmış, ekstrenin *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* ve *Micrococcus luteus* bakterileri üzerinde inhibitör etki gösterdiği tespit edilmiştir.

Sağdıç vd. (2006), yaptıkları çalışmada, gilaburunun kurutulmuş meyve ekstraktının antibakteriyel ve antioksidan aktivitelerini tanımlamışlardır. Bu çalışmada, %2, 5, 10 ve 15'lik konsantrasyonlardaki kurutulmuş gilaburu meyve ekstraktının patojen ve bozulma etmeni toplam 10 bakteriye (*Aeromonas hydrophila*, *Bacillus cereus*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*) karşı antibakteriyel aktivitesi test edilmiş ve %10 ile %15'lik konsantrasyonların test edilen bakterileri inhibe ettiği görülmüştür. Ayrıca, gram ekstraktın toplam fenolik içeriğinin 131,99±2,11 mg gallik aside eşdeğer olduğu ve antioksidan aktivitesinin 315,50±8,2 mg olduğu bulunmuş ve doğal bir antioksidan olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Vareed vd. (2007) *Cornus kousa* türünde yaptığı bir çalışmada meyveden kaempferol 3-O-rhamnoside, myricetin 3-O-rhamnoside, kaempferol 3-O-glukozid, kornin ve stenofilin bileşenlerini izole ederek bu bileşenlerin bazı kanser hücre hatları üzerindeki büyüme inhibisyonunu inceledi. Kornin bileşeni HCT-116 (kolon), MCF-7 (göğüs), NCI-H460 (akciğer), SF-268 (merkezi sinir sistemi) ve AGS (mide) kanser hücre hatları üzerine sırasıyla %31, %29, %40, %9 ve %28 büyüme inhibisyonu gösterdi. Stenofilin bileşeni ise aynı kanser hücre hatları üzerine sırasıyla %0, %27, %35, %16 ve %27 büyüme inhibisyonu gösterdi.

Kwon vd. (2010) *Cornus officinalis* türünün meyvelerinden izole ettiği ursolik asitin apoptotic etkisini inceledikleri bir çalışmada bu bileşenin primer malign tümör kaynaklı prostat hücrelerinin büyümesini doz ve zamana bağlı olarak önemli ölçüde inhibe ettiğini ve apoptozisi aktive ettiğini rapor ettiler.

Singh vd. (2010) yaptıkları çalışmada *Argemone mexicana* yaprak ekstratı ile 5 mM AgNO₃ solüsyonu kullanılarak yeşil sentez yöntemiyle gümüş nanopartikül üretmişlerdir. Üretilen AgNP karakterizasyonu UV-Vis absorpsiyon spektroskopisi, FTIR, XRD ve SEM kullanılarak tespit edilmiştir. XRD ve e SEM analizi sonucunda ortalama nanopartikül boyutunun 30 nm olarak hesaplamışlardır. Antimikrobiyal aktivitelerini belirlemek için disk difüzyon yöntemi, antifungal aktiviteyi belirlemek için gıda zehirlenmesi metodunu kullanmışlardır. Antimikrobiyal aktivite için *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* bakteri suşlarını, antifungal aktivite için *Aspergillus flavus* mantar suşunu kullanmışlardır. Sonuç olarak, nanoparçacık sentezlemek için yaprak özütlerinin kullanımı oldukça iyi tanımlanmış boyutlarda gümüş nanopartiküllerin oluşumuna yol açtığını ve yöntemin oldukça basit olması diğer sentez yöntemlere göre avantajlı olduğunu göstermişlerdir.

Krzysciak vd. (2011) *C. mas* meyve, tohum, yaprak ve kabuğunun etanollü ve metanollü ekstralarının antimikrobiyal etkileri *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* ve *Trichophyton mentagrophytes*'e karşı denenmiştir. Bakteriler için kanlı agar; mantarlar için Sabouraud glukoz agar kullanılmıştır. Antibakteriyel ve antifungal ölçüm için agar difüzyon testi uygulanmıştır. *C. mas* ekstraları 3 farklı konsantrasyonda (10 mg/mL, 1 mg/mL ve 0,1 mg/mL), 20 µL miktarda uygulanmıştır. Tohum ve yaprakların metanollü ve etanollü, kabuğun etanollü ve meyvelerin metanollü ekstralarının *S. aureus*'a karşı aktivite gösterdiği

tespit edilmiştir. Tohumların, yaprakların ve kabuğun etanollü ekstresi, meyvelerin hem metanollü hem de etanollü ekstresi *P. aeruginosa*'ya karşı etkili bulunmuştur. Yaprak ve tohumların etanollü ekstresi, meyvelerin hem etanollü hem de metanollü ekstrelere *E. coli*'ye; yaprak ve tohumların etanollü ve metanollü ekstrelere *C. albicans*'a; tohumların metanollü ekstresi *A. fumigatus*'a karşı etkili bulunmuştur. *S. pyogenes* ve *T. mentagrophytes*'in tüm ekstrelelere direnç gösterdiği belirlenmiştir.

Türker vd. (2012) yaptıkları bir çalışmada, Türkiye'de yetişen *C. mas* meyvesi dahil 8 farklı bitkinin antibakteriyel ve antitümör etkilerini araştırmıştır. Araştırılan bitkilerin taze ve kurutulmuş meyvelerinden elde edilen sulu ve etanollü ekstrelere sıcak ve soğuk olmak üzere hazırlanmış ve antibakteriyel etkileri *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, *Enterobacter cloacae* ve *Klebsiella pneumoniae*'ye karşı disk difüzyon yöntemiyle araştırılmıştır. Taze *C. mas* meyvelerinin sıcak veya soğuk etanollü ekstrelere *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes* ve *E. coli*'ye karşı orta derecede antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir.

Cesoniene vd. (2012) yılında *Viburnum opulus* meyve suları ve etanol özlerini karşılaştırarak meyve sularının daha yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu ve bu yüzden *V. opulus* meyvesinin potansiyel antibakteriyel ilaç kaynağı olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Awwad vd. (2013) yaptıkları çalışmada, *Ceratonia siliqua* yaprak ekstraktı kullanılarak, sulu gümüş nitrat çözeltisi ile gümüş nanopartiküllerin (AgNPs) yeşil sentezini yapmışlardır. AgNP'lerin karakterizasyonu UV-Vis spektroskopisi, SEM, FTIR, XRD ve atomik absorpsiyon spektroskopisi ile yapılmıştır. UV-Vis spektrumları, 420 nm' de sentezlenmiş gümüş nanopartiküller için yüzey plazmon rezonansı vermiştir ve ortalama nanopartikül boyutu farklı konsantrasyonlarda 5-40 nm arasında değiştiğini göstermişlerdir. Antibakteriyel aktivite disk difüzyon ve MİK yöntemi ile belirlenmiştir ve *Escherichia coli* bakteri suşu kullanılmıştır. Sonuçlara göre, *E. coli*'nin mikrobiyal büyümesinin AgNP konsantrasyonundan bağımsız olduğunu ve *Ceratonia siliqua* yaprak ekstraktını kullanılarak sentezlenen AgNP'lerin standart antibiyotikten daha güçlü aktiviteye sahip olduğunu belirlemişlerdir.

Ramteke vd. (2013) yaptıkları bir çalışmada, *Ocimum sanctum* (Tulsi) yaprak suyu kullanılarak gümüş nanopartiküllerin (AgNP)'ler sentezlemiş ve antibakteriyel etkinliğini incelemişlerdir. Sentezlenen AgNP'ler, UV-Vis spektroskopisi, transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ve X-ışını kırınımı (XRD) ile karakterize edilmiştir. Sentezlenen NP'lerin ortalama partikül boyutu TEM ile tespit edilmiş ve 18 nm olarak bulunmuştur. Yaprak özütünün azaltma potansiyelinin nitel değerlendirilmesi de gerçekleştirilmiştir. FTIR analizi, AgNP'lerin öjenoller, terpenler ve ekstraktta bulunan diğer aromatik bileşikler tarafından stabilize edildiğini ortaya çıkarmıştır. Tulsi yaprak özütü ile stabilize edilen AgNP'lerin, iyi bilinen patojenik suşlara (*Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*) karşı gelişmiş antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur.

Milenkovic vd. (2015) tarafından yapılan bir başka çalışmada, *C. mas* meyveleri ve yaprakları metanol-aseton-süförmik asit (30:42:27,5:0,5) karışımı ile muamele edilmiş ve santrifüjlelendikten sonra rotavapor ile yoğunlaştırılmıştır. *C. mas* meyve ve yaprak ekstraktlarının antimikrobiyal etkisi *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Sarcina lutea* ve *Micrococcus flavus* gibi Gram pozitif bakterilere; *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella sonnei*, *Klebsiella pneumoniae* ve *Proteus vulgaris* gibi Gram negatif bakterilere ve *Candida albicans* mantarına karşı, pozitif kontrol tetrasiklin ve negatif kontrol metanole kıyasla araştırılmıştır. Bakterilerin agarda inkübe edilmesi ve petri kaplarına aktarılmasının ardından ekstraktların antimikrobiyal aktiviteleri, inhibisyon zonu ölçülerek değerlendirilmiştir. Deney sonucunda, Gram pozitif bakteri türlerinden *Clostridium perfringens*, *Sarcina lutea*, *Listeria monocytogenes*'in ve Gram negatif bakteri türlerinden *Shigella sonnei*, *Salmonella enteritidis* ve *Proteus vulgaris*'in ekstraktlara karşı duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte, yaprak ekstresi meyve ekstresinden daha yüksek antimikrobiyal aktivite göstermiştir. Bu ekstraktların antimikrobiyal etkileri, yüksek total fenol içeriğine bağlanmıştır.

Yousefi vd. (2015), İran'da yapılan bir çalışmada, *C. mas* meyvelerinin sulu alkollü ekstresinin farklı insan kanser hücreleri üzerindeki selektif antikanser etkileri araştırılmıştır. Ekstrenin toplam fenol ve toplam flavonoid miktarları kolorimetrik yöntemle belirlenmiştir. Antioksidan aktivite, DPPH radikal süpürücü etki tayini ile değerlendirilmiştir. *C. mas* meyve ekstresinin (0, 5, 20, 100, 250, 500, 1000 µg/mL) sitotoksik etkileri A549 (küçük hücreli olmayan akciğer kanseri), MCF-7 (meme adenokarsinomu), SKOV-3 (yumurtalık

kanseri) ve PC-3 (prostat adenokarsinomu) hücre hatlarında, MTT yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. Test edilen tüm dozlarda (5-1000 µg/mL) negatif kontrole kıyasla anlamlı ($p < 0,05$ ve $p < 0,001$) farklılıklar gözlenmiştir. *C. mas* meyve ekstresi, kanser hücre hatlarında, en düşük dozlarda bile hücre canlılığını %26'nın altına düşürmüştür. IC50 değerinin 5 µg/mL'nin altında olduğu tespit edilmiştir. *C. mas*, SKOV-3, MCF-7, PC-3 ve A549 hücre hatlarında sırasıyla %81,8; %81,9; %81,6 ve %79,3 oranında inhibisyon oluşturmuştur.

Forman vd. (2015) Slovakya'da yapılan başka bir çalışmada, *Cornus* türlerinin yapraklarından hazırlanan infüzyonunun antiproliferatif etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla, içlerinde *C. mas* türünün de bulunduğu *Cornus* türlerinin yaprakları toplanmış kurutulmuş, öğütülmüş ve kaynamış suda 5 dk bekletilerek infüzyonu hazırlanmış, liyofilize edilerek kurutulmuştur. Sekonder metabolit miktar tayini (toplam fenol, tanen, flavonoit ve hidroksisinnamik asit türevleri) Avrupa Farmakopesi monograflarında belirtilen spektrofotometrik yöntem kullanılarak tespit edilmiştir. Ekstrelerin (50-750 µg/mL dozlarda ve 24., 48., 72. saatte) MCF-7 üzerindeki antiproliferatif etkileri değerlendirilmiş ve *C. mas* sulu ekstresinin MCF-7 hücrelerinde önemli antiproliferatif etki gösterdiği (72 saat sonra %11,1); bu etkinin tanen ve polifenolik bileşiklerden kaynaklı olabileceği düşünülmüştür

Bhakya vd. (2016) yaptıkları çalışmada, gümüş nanopartiküllerin (AgNP'ler) sentezi için *Helicteres isora* kök ekstraktının kullanımını bildirmektedirler. Sentezlenen AgNP'lerin UV-Vis spektroskopisi kullanılarak 450 nm'de yüzey plazmonik rezonans (SPR) bandı meydana getirdiğini tespit etmişlerdir. AgNP'lerin morfoloji ve boyutunu transmisyon elektron mikroskobu (TEM) analizi ile belirlemişlerdir. X ışını kırınımı (XRD) çalışması ile AgNP'lerin kristal yapısını gözlemlemişlerdir. AgNP'lerin uzun süreli stabilitesi, Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) çalışmasıyla oluşturulan oksitlenmiş polifenollerin ve karboksil proteininin kapatılmasına bağlı olduğunu bulmuşlardır. Ek olarak, sentezlenen AgNP'ler antioksidan ve antibakteriyel aktiviteleri test edilmiştir. Standart antioksidan olarak bütillenmiş hidroksitoluen (BHT) ve askorbik asit ile karşılaştırıldığında iyi antioksidan aktivite gösterdiğini tespit etmişlerdir. *H. isora* kökü ekstraktının ticari uygulama için potansiyel antioksidan ve antibakteriyel AgNP'lerin üretiminde verimli bir şekilde kullanılabileceği sonucuna varmışlardır.

Moldovan vd. (2017) yaptıkları bir çalışmada, Gilaburu meyve özlerinde bulunan polifenollerini kullanarak gümüş nanopartiküllerin (AgNP'ler) biyo-sentezi için yeşil, hızlı ve uygun maliyetli bir yöntem geliştirmişlerdir. Elde edilen AgNP'ler, ultraviyole görünür spektroskopisi (UV-Vis), Fourier dönüşümü - kızılötesi spektroskopisi (FT-IR), transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ve X-ışını kırınım modelleri (XRD) ile karakterize edilmiş ve küresel AgNP'lerin ortalama boyutunun 25 nm olduğu bulunmuştur. Biyomalzemelerin anti-enflamatuar etkisi, hem in vitro (HaCaT hücre hattı üzerinde, UVB radyasyonuna maruz bırakılmış) hem de in vivo (Wistar sıçanlarında akut enflamasyon modelinde) araştırılmıştır. Çıkan sonuçlara bakıldığında; fitosentezlenmiş gümüş nanopartiküllerin güçlü bir anti-enflamatuar aktivite sergilediği ve enflamasyon tedavisinde terapötik araçlar olarak başarıyla kullanılabileceği sonucu bulunmuştur.

Şahin vd. (2017) yaptıkları çalışmada, Nar (*Punica granatum*) ekstresi ve gümüş nanopartikül kombinasyon tedavisinin MCF-7 hücre kültürü üzerinde etkili olup olmadığını araştırmayı amaçlamışlardır. Mikrodalga destekli yeşil sentez yöntemi ile Nar özütü kullanılarak gümüş nanopartikül (AgNP)'lerin üretimi sağlanmıştır. Elde edilen nanopartiküller, X-ışını kırınımı (XRD), Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR), UV-Vis, Alan Emisyon Taramalı Elektron Mikroskobu (FESEM) ve Transmisyon Elektron Mikroskobu (TEM) yöntemleri kullanılarak incelenmiştir. AgNP'lerin 15.4 nm'lik partikül boyutuna sahip, kristalli yapıda, iyi dağılımlı ve kolloid olarak stabil olduğu belirlenmiştir. AgNP'lerin antikanser etkinliği, 3- (4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) yöntemi ile belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar, biyosentezlenmiş AgNP'lerin, IC50=12.85 µg / mL'lik bir dozda insan meme kanseri hücre hattı MCF-7'nin proliferasyonunu inhibe edebileceğini gözlemlemişlerdir.

Attar ve Yapaoz (2018) yaptıkları çalışmada, paladyum nanopartiküllerini (PdNP'ler), *Diospyros kaki* L.f. yaprak ekstresini biyo-uyarıcı olarak kullanarak sentezlemişlerdir. PdNP oluşumu 250-550 nm'de UV-Vis spektrofotometre analiz etmişlerdir. Biyosentez PdNP'lerin 50 ile 120 nm arasında değişen boyutlarda olduğu taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile karakterize edilmiştir. Biyosentez nanopartiküllerin indirgenmesini yöneten reaktif gruplara karar vermek için hem *D. kaki* yaprak ekstresi hem de PdNP'lere Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) uygulanmıştır. Antibakteriyel etkinlikleri incelendiğinde, PdNP'lerin hem *Escherichia coli* hem de *Staphylococcus aureus* için oldukça yetkin sonuçlar gösterdiği ve inhibisyon zonlarının sırasıyla 18 ve 10.5 mm arasında olduğunu belirtmişlerdir.

Yiğit, (2018) tarafından yapılan çalışmada, *C. mas* L. meyvelerinin sulu ve metanollü ekstralarının antioksidan ve antimikrobiyal etkileri değerlendirilmiştir. Meyve ekstralarının 5 bakteriye ait insan patojenik suşlarının 93 klinik izolatına (*Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*) ve 5 mantar suşuna (*Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*) karşı antimikrobiyal aktiviteleri, disk difüzyon yöntemi ile değerlendirilmiştir. Meyvelerin sulu ve metanollü ekstralarının Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir. *C. mas* L. meyvelerinin metanollü ekstralarının, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *C. albicans*'a karşı etkili olduğu; sulu ekstranın ise *E. coli* ve *S. aureus* 'a karşı etkili olduğu tespit edilmiştir.

Şahin vd. (2018) yaptıkları çalışmada, insan meme kanseri hücre hattı MCF-7'de anti-tümör ajanları olarak *Punica granatum* kabuklarından biyosentezlenen tek dağılımlı platin nanopartikülleri (PtNP'ler) üretmişlerdir. Elde edilen PtNP'ler, UV-görünür spektrum (UV-Vis), transmisyon elektron mikroskobu (TEM), X-ışını kırınımı (XRD), alan emisyonu taramalı elektron mikroskobu (FESEM) ve Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) kullanılarak karakterize edilmiştir. PtNP'lerin hücre canlılığı etkinliği, MCF-7 kanser hücre hattı üzerinde propidyum iyodür (PI) boyama, akış sitometrisi ve kuyruklu yıldız testleri ile belirlendi. Hücre hayatta kalma yüzdesi, 3- (4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) deneyi ile belirlenmiştir. Biyosentezlenmiş tek dağılımlı PtNP'lerin, 48 saatlik inkübasyondan süreci sonunda 17.84 µg / ml IC50 değeri ile MCF-7 proliferasyonunu inhibe ettiği gözlemlenmiştir.

Eren ve Baran (2018) yaptıkları çalışmada, mısır (*Zea mays* L.) yaprakları kullanılarak yeşil sentez yöntemi ile gümüş nanopartikül (AgNP)'ler sentezlenmiştir. Sentezlenen AgNP'lerin karakterizasyonu için X-ışını kırınım spektroskopisi (XRD), Ultraviyole görünür (UV-Vis) spektroskopisi, transmisyon elektron mikroskobu (TEM), Enerji dağılımlı X-ışını spektroskopisi (EDX), Fourier-dönüştürülmüş kızılötesi spektroskopi (FT-IR) ve Termal gravimetrik ve Diferansiyel termal analiz (TGA-DTA) gibi farklı teknikler kullanılmıştır. XRD sonuçları, AgNP'lerin ortalama 12.63 nm çapa ve kristal benzeri bir görünüme sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca sentezlenen AgNP'lerin antimikrobiyal aktiviteleri, Gram negatif *Escherichia coli* ve Gram pozitif *Staphylococcus aureus* bakterileri, antifungal aktivitesi ise *Candida albicans* mayasına karşı 3 farklı antibiyotik kullanılarak değerlendirilmiştir. AgNP'lerin antibiyotiklerle antifungal aktivitesinin, Gram-pozitif ve

Gram-negatif bakterilere karşı antibiyotiklerden daha iyi olduğu gözlenmiştir. *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* ve *Candida albicans* için minimum inhibitör konsantrasyonları sırasıyla 0.084, 0.337 ve 0.021 mg/mL olarak bulundu. Sonuçlar, mısır yaprağı ekstraktından sentezlenen AgNP'lerin Gram negatif *Escherichia coli*, Gram pozitif *Staphylococcus aureus*'a karşı antibakteriyel aktiviteye ve *Candida albicans* mayasına karşı antifungal aktiviteye sahip olduğunu ortaya koydu. Sonuçlara bakıldığında ise AgNP'lerin biyomedikal ürünlerin üretiminde ve ilaç endüstrisinde kullanılabileceği rapor edilmiştir.

Gülbağca vd. (2019) yaptıkları çalışmada, *Rosa canina* (Kuşburnu) bitkisi (Rc-Ag NP'ler) yardımıyla biyojenik gümüş nanopartiküllerin sentezlenmesini hedeflemişler ve ardından antioksidan ve antibakteriyel özellikleri incelemişlerdir. Rc-Ag NP'lerin karakterizasyonu için UV-Vis spektrofotometre, transmisyon elektron mikroskobu (TEM), X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS) ve X-ışını kırınımı (XRD) analizleri yapılmıştır. *Rosa canina* bitkisi ile sentezlenen gümüş nanopartiküllerin antioksidan özellikleri 2,20-difenil-1-pikrilhidrazil radikaline (DPPH) karşı araştırılmıştır. Rc-Ag NP'lerin antimikrobiyal aktivitesi mikro dilüsyon yöntemleri kullanılarak bulunmuştur. Sonuçlara göre, sentezlenen Rc-Ag NP'lerin antioksidan ve antibakteriyel aktiviteleri için oldukça etkili olduğu bulunmuştur.

Eren ve Baran (2019) yaptıkları çalışmada, fıstık (*Pistacia vera* L.) bitki ekstraktı kullanılarak, yeşil sentez yöntemi ile gümüş nanopartikül (AgNP)'lerini sentezlemişlerdir. Reaksiyon sonucunda elde edilen AgNP'ler, UV görünür spektrofotometre (UV-Vis), fourier-dönüştürülmüş kızılötesi spektroskopisi (FTIR), X-ışını kırınımı (XRD), termogravimetrik ve diferansiyel termal analizi (TGA-DTA), taramalı elektron mikroskobu ve enerji yayımlı X-ışını cihazı (SEM-EDX) kullanılarak karakterize edilmiştir. Gümüş nanopartiküllerin 460.67 nm'de maksimum absorbansa sahip olduğu görülmüştür. AgNP'lerin indirgenmesinde rol olan fitokimyasalları analiz etmek için FTIR analizi yapılmıştır. Debye-Scherrer's denkleminde yararlanarak sentezlenen nanoparçacıkların kristal boyutunun 16.7 nm olduğu hesaplanmıştır. AgNP'lerin küresel görünümde olduğu transmisyon elektron mikroskobu ile tespit edilmiştir. Sentezlenen AgNP'lerin antimikrobiyal etkisi gram pozitif ve gram negatif bakterileri ve fungus (maya) üzerinde minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) metodu ile test edilmiştir. Sonuç olarak, sentezlenen gümüş nanopartiküllerin antimikrobiyal etki gösterdiği belirlenmiştir.

Hou vd. (2019) yaptıkları çalışmada, ilk kez Trabzon hurması (*Diospyros kaki* L.f.) meyve özünden stabil gümüş nanopartiküllerin (AgNPs) üretimi için yeşil ve uygun maliyetli bir sentez yöntemi denemişlerdir. Trabzon hurması-AgNPs karakterizasyonu sonucunda, nanopartikül boyutunun ortalama 20.7 ± 9.1 nm olduğunu ve UV ölçümünde 411 nm'de dar bir tepe gösterdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca, biyosentezlenmiş AgNP'ler, bakteri (örn., *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus*) ve bitki patojenlerinin (*Fusarium oxysporum* ve *Verticillium dahliae* gibi) büyümesi üzerinde zayıf bir etki sergilediğini rapor etmişlerdir.



3. MATERYAL VE METOT

3.1 Materyal

3.1.1 Bitki Materyalleri

Bu çalışmada Gilaburu (*Viburnum opulus* L.), Cennet (Trabzon) Hurması (*Diospyrus kaki* L.f.), Kızılcık (Kiren) (*Cornus mas* L.) ve Üvez (*Sorbus domestica* L.) bitkilerinin meyveleri kullanılmıştır. Tüm bitki meyveleri Bartın İli Merkez İlçesine bağlı Çakırcadı Köyü'nden (Enlem: 41° 35' 15.6'' Kuzey, Boylam: 32° 15' 23,9'' Batı) toplanmıştır.

3.1.2 Kullanılan Mikroorganizmalar

Bu çalışmada bitki ekstraktlarının ve sentezlenen AgNP'lerin antimikrobiyal ve antibiyofilm aktiviteleri on beş bakteri türü üzerinde test edilmiştir (Tablo 3.3). Kullanılan mikroorganizmaların tümü Bartın Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik laboratuvarından temin edildi.

Tablo 3.1: Çalışmada kullanılan mikroorganizmaların listesi

Mikroorganizma Suşlarının Adları	Suşların Gram Türleri ve Şekilleri
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	Gram negatif, Çubuk
<i>Salmonella infantis</i>	Gram negatif, Çubuk
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Gram negatif, Çubuk
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> DSMZ 50071	Gram negatif, Çubuk
<i>Salmonella kentucky</i>	Gram negatif, Çubuk
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	Gram pozitif, Kokus
<i>Listeria innocua</i>	Gram pozitif, Çubuk
<i>Salmonella enteritidis</i> ATCC 13075	Gram negatif, Çubuk
<i>Enterococcus durans</i>	Gram pozitif, Kokus
<i>Salmonella typhimurium</i>	Gram negatif, Çubuk
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	Gram pozitif, Kokus
<i>Staphylococcus epidermidis</i> DSMZ 20044	Gram pozitif, Kokus
<i>Bacillus subtilis</i> DSMZ 1971	Gram pozitif, Çubuk
<i>Escherichia coli</i> CFAI ATCC 25922	Gram negatif, Çubuk
<i>Serratia marcescens</i> ATCC 13048	Gram negatif, Çubuk

ATCC: Amerikan Türü Kültür Koleksiyonu.

DSMZ: Alman Hücre Kültürü ve Mikroorganizma Koleksiyonu.

CFAI: Kolonizasyon Faktör Ajan I.

3.1.3 Kimyasal Maddeler ve Ekipmanlar

Araştırmada kullanılan bazı sarf malzemeler Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi 2019/6-25M nolu münferit proje desteği, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Üniversite-Sanayi-Kamu İşbirliği Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi (USKİM) Sağlık Laboratuvarları ve Bartın Üniversitesi Fen Fakóltesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü laboratuvarından temin edildi.

3.2 Yöntem

3.2.1 Bitki Ekstrelerinin Hazırlanması

Çalışma kapsamında kullanılan bitki örnekleri tür teşhisi yapıldıktan sonra musluk suyu ile iyice yıkanarak etüv ortamında iki gün boyunca 50°C’de kurutulmaya bırakıldı. Daha sonra havan ve blender yardımı ile öğütme işlemleri gerçekleştirildi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1: Bitkilerin etüv ortamında kurutulması

Öğütölen bitki örneklerinden 35 gr tartılarak içerisinde 350 ml’lik distile su bulunan soxhlet cihazına yerleştirildi (Şekil 3.2). 30 °C ila 60 °C aralığında 6-8 saat ekstraksiyon işlemlerine tabi tutuldu.



Şekil 3.2: Soxhlet cihazı ile ekstraksiyon işlemi.

Süre sonunda distile su içerisinde çözülmüş özütün çözücünden uzaklaştırması amacıyla 37 °C’de rotary evaporator cihazı kullanıldı (Şekil 3.3). Çözücüsü uzaklaştırılmış olan özütler koyu renkli şişelerde +4 derecede muhafaza edildi.



Şekil 3.3: Rotary evaporator cihazı ile özütten çözücünün uzaklaştırılması.

3.2.2 Yeşil Sentez Yöntemi İle Biyolojik Nanoparçacık Sentezlenmesi

Ayrıştırılan bitki özütlerinin içerisinde 10 ml alınarak bir balon jöje içerisine eklendi. Üzerine 90 ml 1mM'lık gümüş nitrat (AgNO_3) konuldu. 0,5-1 saat boyunca manyetik karıştırıcı üzerinde 85 °C'de (550 rpm) karıştırıldı ve açık kahve ile koyu kahverengi renk değişimi, gümüş iyonlarının AgNP'lere dönüşümünün bir göstergesi olarak kabul edildi (Şekil 3.4). İşlem sonunda, hazırlanan NP'lerin (AgNP) kolloidal süspansiyonu, 15 dakika süreyle santrifüj işlemine (10.000 rpm, 4°C) tabi tutuldu ve nihai ürün, bağlanmayan kalıntıların hepsini çıkarmak için üç defa deiyonize su ile yıkandı. Son olarak, saflaştırılmış AgNP'ler etüv vasıtası ile 50°C'de 15 saat kurutuldu ve daha ileri düzeyde kullanım için koyu renk şişelerde 4 °C'de saklandı.



Şekil 3.4: Bitki özütleri kullanılarak yeşil sentez AgNP'lerin elde edilmesi

3.2.3 Sentezlenen AgNP'lerin Karakterizasyonu

Yeşil sentez yöntemi ile sentezlenen AgNP'lerin karakterizasyonlarının belirlenebilmesi için UV-Vis Spektroskopisi, XRD (X Işını Kırınımı), SEM (Taramalı Elektron Mikroskopisi) ve FTIR (Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi) kullanılmıştır.

UV-Vis analizinde spektroskopik ölçümlerin alınması için Thermo Scientific Multiskan GO kullanılmıştır ve 300 ila 800 nm aralığında ölçüm yapılmıştır. Analiz işlemi Bartın Üniversitesi Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FTIR), bitki özütlerinin ve sentezlenmiş NP'ler için olası bir stabilizatör olarak işlev gören biyo-organik bileşenlerin varlığını gösterir. NP'lerin sentezinden sonra, onunla ilişkili biyomoleküller FTIR ölçümleriyle tanımlanmıştır. Numuneler, iyi sinyal/gürültü oranı elde etmek için 400-4000 cm⁻¹ aralığında taranan spektruma sahip bir kızılötesi kaynağına maruz bırakıldı. NP'ler üzerinde bulunan farklı fonksiyonel grupları belirlemek için çeşitli titreşim modları tanımlanmış ve tayin edilmiştir. Analiz işlemi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Üniversite-Sanayi-Kamu İşbirliği Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi (USKİM)'de hizmet alımı şeklinde yaptırılmıştır.

X-ışını kırınımı (XRD) analizi madde fazı ve kristal yapısının analizi için gereklidir. Elde edilen NP tozu, Cu Ka radyasyonu ($k = 1.54 \text{ \AA}$) ile bir ADP PRO 2000 X-ışını kırınım sistemi kullanılarak analiz edilmiştir. XRD paterni 10° ile 80° arasında 2 θ aralığında 0,02 adım büyüklüğü ile çalışılmıştır. Kristalin alan boyutu Debye-Scherrer formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Analiz işlemi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Üniversite-Sanayi-Kamu İşbirliği Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi (USKİM)'de hizmet alımı şeklinde gerçekleştirilmiştir.

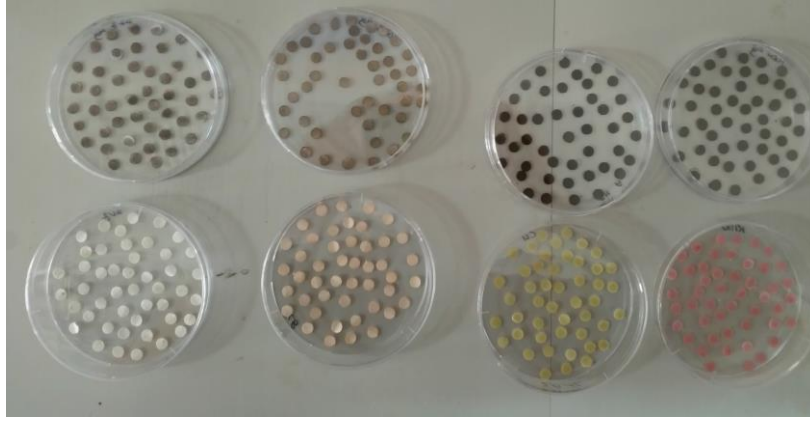
SEM analizinde mikro resimleri almak ve analiz etmek için alan emisyon taramalı elektron mikroskopu kullanılmıştır. Analiz işlemi Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Üniversite-Sanayi-Kamu İşbirliği Geliştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi (USKİM)'de hizmet alımı şeklinde gerçekleştirilmiştir.

3.3 Antimikrobiyal Aktivitelerinin Belirlenmesi

3.3.1 Disk Difüzyon Yöntemi

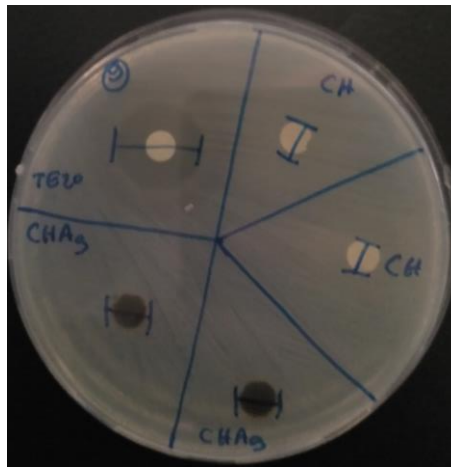
AgNP'lerin ve meyve ekstraktlarının antimikrobiyal aktivite denemeleri Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi ile analiz edilmiştir (Hudzicki, 2009). Çalışmada 6 adet Gram pozitif ve 9 adet Gram negatif bakteri olmak üzere toplam 15 mikroorganizma kullanılmıştır.

Yeşil sentez yöntemiyle elde edilen AgNP'den 0,2 gr tartılarak 10 ml distile su (dH₂O) içinde ultrasonikörde çözdürülmüştür. Ayrıca hazırlanan bitki ekstraktları 10 ml falcon tüpüne alınmıştır (Şekil 3.5).



Şekil 3.5: Kurumaya bırakılan diskler (Üst kısım AgNPs, alt kısım bitki özütleri).

Bitki özütlerinin ve gümüş nanopartiküllerin emdirildiği disklerin yanı sıra bunların pozitif kontrolleri için Tetrasiklin (TE: 20mg/mL) içeren hazır antibiyotik diskleri kullanıldı. Stok mikroorganizmalardan alınan suşlar Luria Bertoni (LB) broth besiyerine alınarak 16-18 saat boyunca çalkalamalı inkübatör içerisinde süspansiyon edildi. Bu süre tamamlandıktan sonra mikroorganizma suşlarına 0.5 hücre/ml McFarland bulanıklık testi yapıldı ve $1,5 \times 10^6$ hücre/ml mikroorganizma içeren dilüsyon hazırlandı. Yeterli üremeye ulaşan bakteri suşları Nutrient Agar içeren petrilere steril swap yardımıyla ekildi. AgNP ve bitki özütü içeren diskler petrilere uygun şekilde konuldu (Şekil 3.6). Ekstraktların ve nanopartiküllerin etkilerini görebilmek için bakteriler 37 °C'de 18-24 saat etüve bırakıldı ve zon çapı cetvel yardımıyla ölçüldü. Çalışma, iki tekrarlı olacak şekilde gerçekleştirildi ve sonuçlarının aritmetik ortalaması alındı.

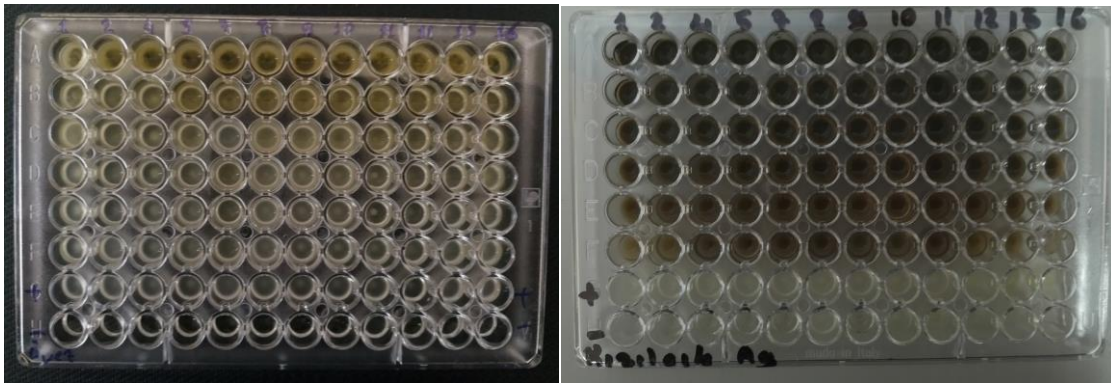


Şekil 3.6: Bitki özütü ve AgNP içeren disklerin besiyerine ekimi

3.3.2 Minimum İnhibisyon Konsantrasyonunun (MİK) Belirlenmesi

Bitki özütlerinin ve AgNPlerin minimum inhibisyon konsantrasyon (MİK) değerleri Basile ve diğerleri (1998) tarafından uygulanan yöntemle göre belirlendi (Basile vd., 1998). MİK değerleri, steril 96 kuyucuktan oluşan mikropalaklar kullanılarak tespit edildi. İlk aşamada bakteri suşlarının 0.5 hücre/ml McFarland bulanıklık testi yapıldı ve $1,5 \times 10^6$ hücre/ml mikroorganizma içeren dilüsyon hazırlandı.

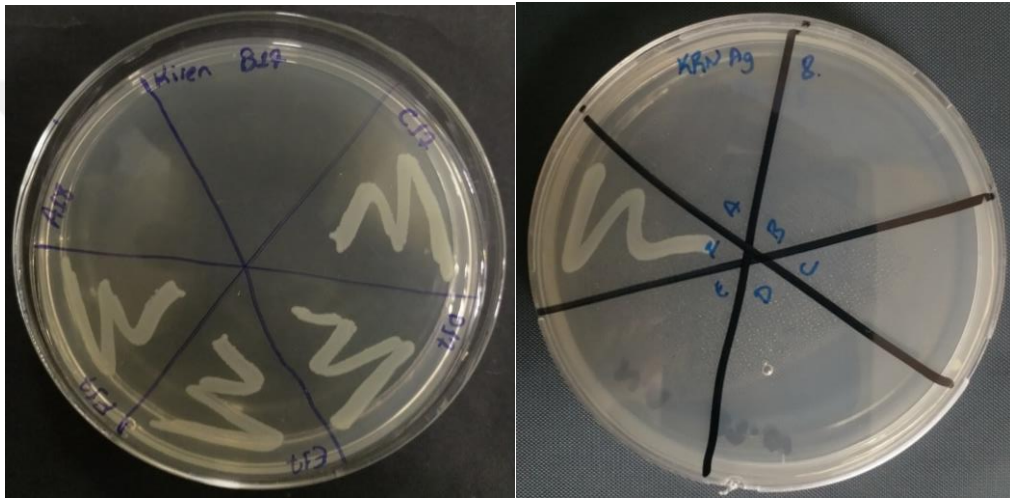
96 kuyucuklu mikropalaka kullanılarak LB (Luria Bertani) Broth içerisine ilk kuyucukta 100 μ l AgNP ve 100 μ l bitki ekstraktından eklendi. Pipetlenip karıştırıldıktan sonra 100 μ l alınarak bir sonraki kuyucuğa pipetleme yapıldı ve bu seyreltmelere son kuyucuğa kadar devam edilerek her kuyucuktaki konsantrasyon bir öncekinin yarısı olacak şekilde ayarlandı. Bitki özütleri için birinci kuyucuktan itibaren 200mg/mL, 100 mg/mL, 50 mg/mL, 25 mg/mL, 12,5 mg/mL ve son kuyucukta 6,25 mg/mL olacak şekilde konsantrasyonlar hazırlandı. AgNP'ler için ise konsantrasyonlar 1 mg/mL, 0.5 mg/mL, 0.25 mg/mL, 0.125 mg/mL, 0.0625 mg/mL, 0.03125 mg/mL şeklindedir. Son olarak negatif kontrolün bulunduğu kuyucuk hariç tüm kuyucuklara 10 μ l mikroorganizma ilave edildi. Böylece 1-6. kuyucuklarda besiyeri, solüsyonlar ve mikroorganizma içerirken 7. kuyucuk pozitif kontrol (100 μ l LB Broth ve 10 μ l mikroorganizma), 8. kuyucuk ise negatif kontrol (sadece 100 μ l LB Broth) olarak değerlendirildi. Bu aşamalar tamamlandıktan sonra mikropalakalar 37°C'de 24 saat boyunca etüvde inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda spektrofotometre cihazında 600 nm'de absorbans değeri ölçüldü (Şekil 3.7).



Şekil 3.7: Minimum inhibisyon konsantrasyon testi

3.3.3 Minimum Bakterisidal Konsantrasyonlarının (MBK) Belirlenmesi

Çalışmada kullanılan bitki özütlerinin ve AgNP'lerin mikroorganizmalara karşı MİK değerleri belirlendikten sonra minimum bakterisidal konsantrasyonları (MBK) incelendi. Mikroorganizmaların üremediği kuyucuklar tespit edilerek buralardan steril öze yardımıyla örnekler alınıp Nutrient Agar katı besiyerlerine ekimleri yapıldı. Daha sonra 37°C'de 16-18 saat boyunca inkübasyona bırakıldı. Bu süre tamamlandıktan sonra, besiyerlerine inoküle edilen örneklerin, bakterilerin %99,9'nu öldüren, minimum antimikrobiyal madde konsantrasyonu MBK değeri olarak kabul edildi (Şekil 3.8).



Şekil 3.8: Minimum bakterisidal konsantrasyon testi

3.4 Biyofilm Oluşumunu Engelleme (Antibiyofilm) Aktivitesinin Belirlenmesi

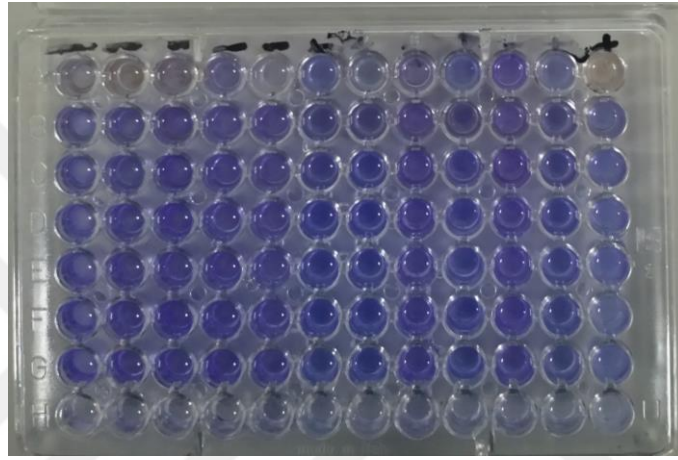
Merritt ve diğerlerinin (2015) yöntemi kullanılarak bitki özütleri ve elde edilen AgNP'lerin antibiyofilm özelliği belirlendi (Merritt vd., 2015). İlk aşamada mikroorganizmalar 37 °C'de toplam 48 saat boyunca inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi sonrasında mikropilaka içerisindeki çözeltiler tamamen boşaltıldı. Tüm kuyucuklar distile su (dH₂O) ile yıkandı ve oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı. Kuruyan kuyucukların içerisine %95'lik metanolden 130 µl eklenerek 15 dakika fiksasyon için bekletildi ve süre sonunda kuyucukların içinde bulunan metanol dökülüp mikropilaklar 5 dakika kurumaya bırakıldı. Kuruyan plakların her bir kuyucuğuna %0,1'lik kristal viyole çözeltisinden 125 µl konulup 10 dakika boyunca oda sıcaklığında bekletildi. Kuyucukların içindeki boyanın giderilmesi için dH₂O ile yıkayıp kurumaya bırakıldı. Kuruyan kuyucukların içindeki tutunmuş boyanın çözünmesi amacıyla gram pozitif bakterileri içeren kuyucuklara %33'lük glasiyel asetik asit çözeltisinden 200 µl,

gram negatif bakterileri içeren kuyucuklara ise %95'lik etanol çözeltisinden 200 µl konulup oda koşullarında 15 dakika bekletildi (Şekil 3.9). Çözünen boyayı içeren mikroplaklar spektrofotometre cihazında 600 nm'de okutuldu. Antibiyofilm etkisi pozitif kontrol ile kıyaslanarak biyofilm inhibisyonunun % inhbisyon değeri hesaplandı.

$$\% \text{ İnhibisyon} = (A_{\text{kontrol}} - A_{\text{örnek}} / A_{\text{kontrol}}) \times 100$$

A_{kontrol} : Kontrol grubunun 600 nm'deki absorbans değeri

$A_{\text{örnek}}$: Örnek grubunun 600 nm'deki absorbans değeri



Şekil 3.9: Antibiyofilm testi.

3.4.1 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmeler IBM SPSS Statistics 23.0 (SPSS Inc; Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma ve yüzde dağılımları verilmiştir. Çalışmadan elde edilen bitki ve AgNP antibiyofilm oluşumu etkinliği verileri Pearson korelasyon analizi yapılarak yorumlanmıştır. *p* değerinin ≤ 0.05 ve ≤ 0.01 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.5 Antioksidan Aktivitelerinin Belirlenmesi

3.5.1 DPPH Serbest Radikali Giderme Tayini

Bitki özütleri ve AgNP'lerin antioksidan özelliği Blois'in (1958) metodu kullanılarak belirlendi. 0,1 mM DPPH' (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) çözeltisi metanol ile hazırlandı. Bitki ekstraktlarının ve AgNP'lerin 1 mg/ml, 0,1 mg/ml, 0,01 mg/ml ve 0,001 mg/ml

konsantrasyonları hazırlanarak vortekslendi. Tüm kuyulara 150 µl DPPH' eklendi ve 50 µl hazırlanan konsantrasyonlar koyuldu. Negatif kontrol olarak 200 µl DPPH', pozitif kontrol olarak ise 50 µl metanol ve 150 µl DPPH' kuyulara eklendi. Karanlık ortamda oda sıcaklığında 30 dk inkübe edildikten sonra 517 nm de ELISA okuyucu yardımıyla okundu. Deney 3 tekrarlı şekilde çalışıldı.

Spektrofometrik ölçümler doğrultusunda kaydedilen absorbans değerleri kullanılarak DPPH radikalini süpürme aktivitesi aşağıda verilen formülle hesaplandı;

$$\% \text{ DPPH Radikali Süpürme Aktivitesi} = \frac{\text{Kontrol Absorbansı} - \text{Örnek Absorbansı}}{\text{Kontrol Absorbansı}} \times 100$$

Üç tekrarın yüzdelerik bulgularının Excel programında grafikleri çizilerek, grafik üzerindeki veriler $y=mx+n$ denkleminde yerine koyularak IC_{50} değerleri bulundu.

3.6. Antikanser Aktivitelerinin Belirlenmesi

Çalışmamızda insan meme kanseri hücre serisi (MCF-7) ve insan göbek kordonu veni endotel hücreleri (HUVEC) kullanılmıştır.

3.6.1 Hücre Kültürü

3.6.1.1 Stoktan besiyeri ortamına hücre hattı aktarımı

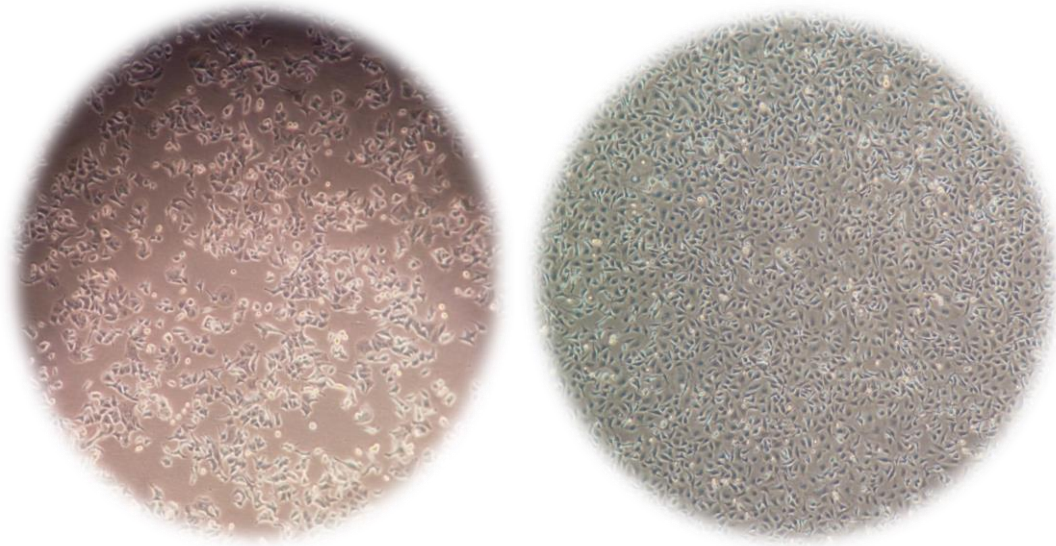
-80°C'den çıkarılan stok hücre hatlarının çözünmesi için kademeli olarak öncelikle +4°C buz ortamında sonrasında ise 37°C su banyosu içerisine aktarımı sağlanmıştır. MCF-7 hücre hattı için içerisinde %10 FBS, %1 penisilin/streptomisin ve %1 insülin içeren DMEM besiyeri ortamı hazırlanmıştır. HUVEC hücre hattı için ise %10 FBS ve %1 penisilin/streptomisin içeren DMEM ortamı hazırlanmıştır. Hazırlanan besiyerlerinden T75 hücre kültür flaskı içerisine 10mL aktarılır. 37°C'den alınan kryotüp içerisindeki hücre hatlarından 1'er mL alınarak T75 hücre kültür flaskı içerisindeki ortama aktarımı yapılır. Flask içerisine ekilen hücrelerin inkübasyonu 37 °C'de %5 CO2 içeren inkübatörde gerçekleştirildi. Her iki hücrenin medyumları haftada iki defa değiştirildi (Şekil 3.10).



Şekil 3.10: HUVEC ve MCF-7 hücre hatlarının inkübasyona bırakılması.

3.6.2.2 Hücre Pasajlama

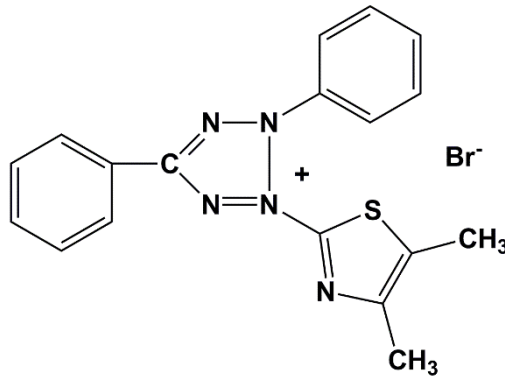
İnkübasyon sonrasında %70'in üzerinde üreme ve büyüme gösteren hücre kültürleri invert mikroskop ile incelendi (Şekil 3.11). Hücre kültür ortamı biyogüvenlik kabini içerisine alınarak flask içerisindeki ölü hücrelerin veya atık maddelerin bulunduğu ortam aspirasyonla uzaklaştırıldı. Pasajlama işlemi yapılırken ilk aşama da flask içerisine 2 mL 1x PBS eklenerek yıkama yapılır. Sonraki adımda flask yüzeyine yapışan hücreler 3 mL tripsin-EDTA ile muamele edilerek 5 dakika boyunca inkübatörde bekletildi. Mikroskop altında hücrelerin hareket edip etmedikleri incelendikten sonra flask içerisine DMEM eklenerek yüzeyde kalan tüm hücrelerin falkon içerisine aktarımı sağlandı. Falkon içerisindeki hücreler 5 dakika boyunca 1000 rpm'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası süpernatant atılarak kalan pellet üzerine her bir hücre hattı için uygun tamamlanmış besiyerleri eklenerek dikkatli bir şekilde pipetaj yapıldı. Pipetaj sonrasında hücre hatları içerisinde uygun besiyeri ortamı bulunan flaslara aktarılarak tekrar inkübasyona bırakıldı.



Şekil 3.11: MCF-7 ve HUVEC hücre hatlarının inkübasyon sonrası mikroskop görüntüleri.

3.6.2.3 Hücre Sayımı ve Proliferasyon Testi (MTT Deneyi)

MTT (3-[4,5-Dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide; Thiazolyl blue) testi hücre canlılığının ve böylelikle malzemenin sitotoksitesinin, kolorimetrik olarak ölçülebileceği bir testtir. Hücre sayımına dayanan bu yöntemde, çeşitli hücre boyar maddelerden olan Tetrazolium tuzları (MTT, INT, NBT) kullanılır. MTT (Şekil 3.12) testi canlı hücrelerde mitokondriyal enzimlerin dehidrojenaz aktivitesi sonucu formazan kristalleri meydana gelmesi, HCl izopropanol ile bu kristallerin çözünmesi ve spektrofotometrik yöntemle absorbanlarının belirlenmesi temeline dayanır. Malzemelerin sitotoksik olup olmadıkları veya sitotoksite oranları bu test ile saptanabilir.



Şekil 3.12: MTT (3-[4,5-dimetiltiazol-2yl]-2,5-difeniltetrazolium bromür) kimyasal yapısı (Şahin, 2017).

İnkübasyon sonrası hücreler sayım yapılmak üzere sırasıyla pasajlama işlemindeki oranlarda PBS ile yıkandı, Tripsin-EDTA ile hücreler kaldırılarak santrifüj edildi ve tamamlanmış besiyeri eklendi. Pellet az miktarda besiyeri ile çözülerek 1:1 oranında hücre süspansiyonu ve tripan mavisi alınarak thoma lamına aktarılmıştır ve mikroskop altında hücre sayımı yapılmıştır. Hücre sayımı yapıldıktan sonra hesaplanan miktarda hücre besiyerine eklenmiştir ve pipetaj yapılarak homojen dağılması sağlanmıştır. Daha sonra 96 kuyucuklu mikropalakların her bir kuyucuğuna 10^5 hücre/ml olacak şekilde eklenmiştir ve 24 saat boyunca $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de %5 CO₂ içeren inkübatörde inkübasyona bırakılmıştır.

24 saatlik inkübasyondan sonra, hücreler 8 adet çalışma numunesi (4 bitki ekstraktı ve 4 nanopartikül) ve 4 farklı konsantrasyon (100mg/mL, 10mg/mL, 1mg/mL 0,1mg/mL) ile işleme tabi tutuldu ve 24 saat boyunca tekrar inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası her kuyucuğa 10 µL MTT stok solüsyonu (5 mg / mL) eklendi ve $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 3-4 saat inkübasyona bırakıldı.

İnkübasyon sonrasında boya ve çalışma numunesi içeren ortam aspire edilerek, kuyulara 100 µl DMSO eklendi. 5 dakika inkübasyona bırakılan plate 630 nm dalga boyunda ELISA okuyucu ile okundu. Deney 4 tekrarlı olarak gerçekleştirilmiştir.

Deneylerde pasajlanan hücreler kullanıldıktan sonra kalan hücreler hazırlanılan dondurma solüsyonu (%5 DMSO içeren FBS ortamı) ile başka deneylerde kullanılmak üzere -80°C donduruldu.

3.6.2.4 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz GraphPad Prism yazılımı sürüm 8 (GraphPad Yazılımı, La Jolla, CA) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Hücre proliferasyonu ve apoptoz analizi için istatistiksel farklılıkları hesaplamak için Two-Way ANOVA testi kullanılmıştır. IC50 değerleri GraphPad Prism kullanılarak hesaplanmıştır ve 0.005'ten küçük *p* değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

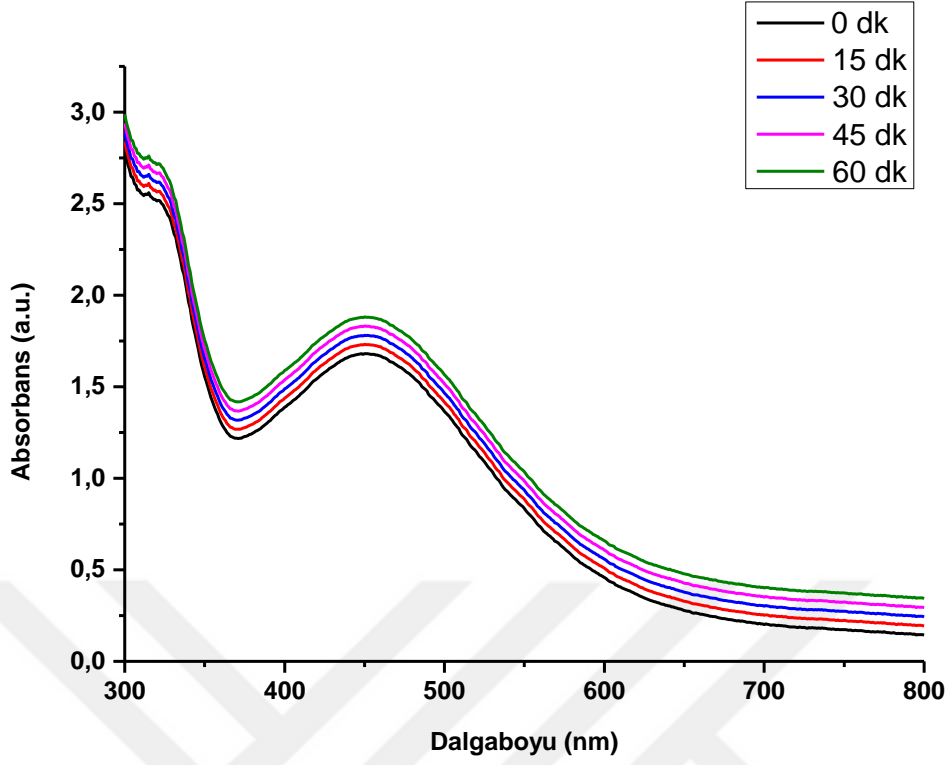
4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1 Gümüş Nanopartiküllerin Sentez ve Karakterizasyonu

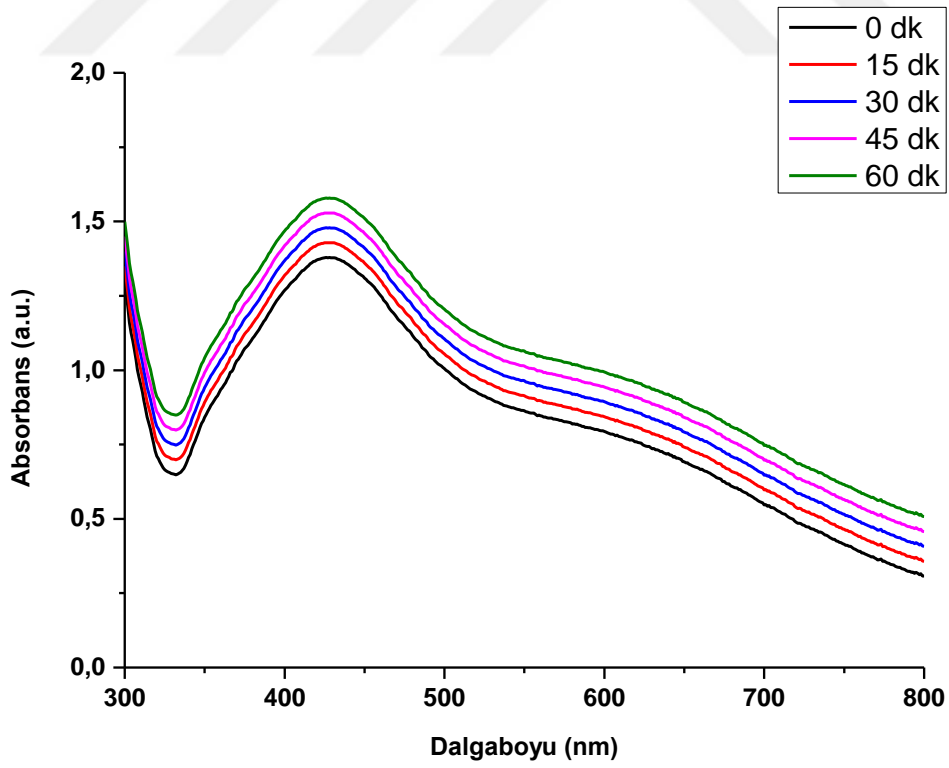
4.1.1 Gümüş nanoparçacıkların Ultravioleto-Görünür Bölge Spektroskopisi (UV-Vis) Analizi

Nanoparçacıkların varlığının ispatlanmasında UV-Vis spektrofotometre kullanımı metalde var olan lokalize yüzey plazmon rezonansını (SPR) uyararak, bir elektrik alan oluşturup belirli bir dalga boyunda rezonans meydana getirir ki o dalga boyunda güçlü ışın saçılmasına neden olmaktadır. Bu sayede spektrofotometrik ölçümlerin değerlendirilmesi farklı dalga boylarında renksel ya da kolorimetrik olarak kullanılan skala değerlendirmeleri ile yapılmaktadır.

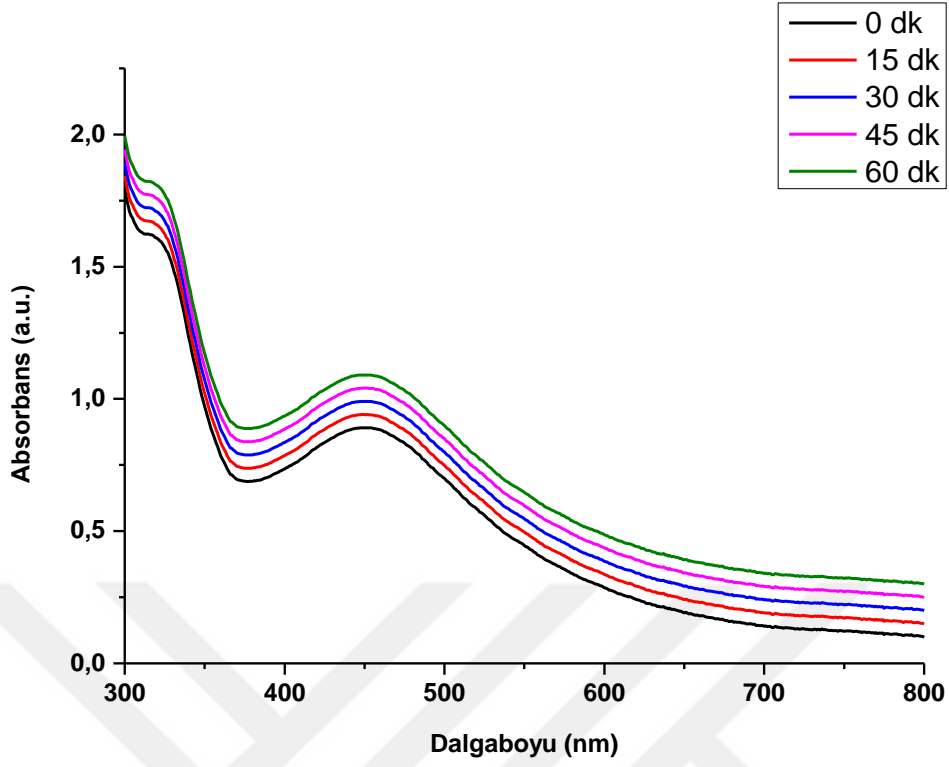
Çalışma kapsamında Cennet Hurması, Kızılcık, Üvez ve Gilaburu meyvelerinden elde edilen AgNPs komplekslerinin reaksiyon başlangıcından itibaren 0,15, 30, 45 ve 60 dakika zaman aralıklarından sonra kaydedilen UV-Vis spektrumları Şekil 4.1, 4.2, 4.3 ve 4.4'de gösterilmiştir. Bitki ekstraktları ile gümüş nitrat çözeltisi karıştırılır karıştırılmaz, saf Ag⁺ iyonlarının Ag⁰'a indirgenmesi, belirli zaman aralıklarıyla UV-Vis spektrumu ile ölçülerek izlendi. Gerçekleştirilen sentezin çok kısa sürede gerçekleştiği ve zamana bağlı olarak UV-Vis absorbans değerinde herhangi bir değişimin olmadığı gözlemlendi. Reaksiyon ortamında oluşan AgNP'lerin absorpsiyon spektrumları, AgNP'lerin yüzey plazmon rezonansı (SPR) nedeniyle 426 ile 462 nm (sırasıyla 449 nm, 435nm, 454nm ve 450nm) aralığında emme maksimumuna sahiptir (Banerjee vd., 2014). Elde edilen yüzey plasmon rezonans (SPR) bantları, AgNP'ler için literatür raporlarıyla tutarlıydı (Da Silva Ferreira vd., 2017; Jeong vd., 2015). NP'lerin SPR bantlarındaki fark, sentezde kullanılan bitki ekstraktlarının farklı miktarlarda kullanılmasına bağlı olabilir. NP'lerin iç partikül mesafesi ve çevresindeki ajanlar gibi faktörler SPR soğurumunun ve emiliminin çözeltideki parçacıkların doğasına, boyutuna ve şekline hassas olması gerçeği ile açıklanabilir.



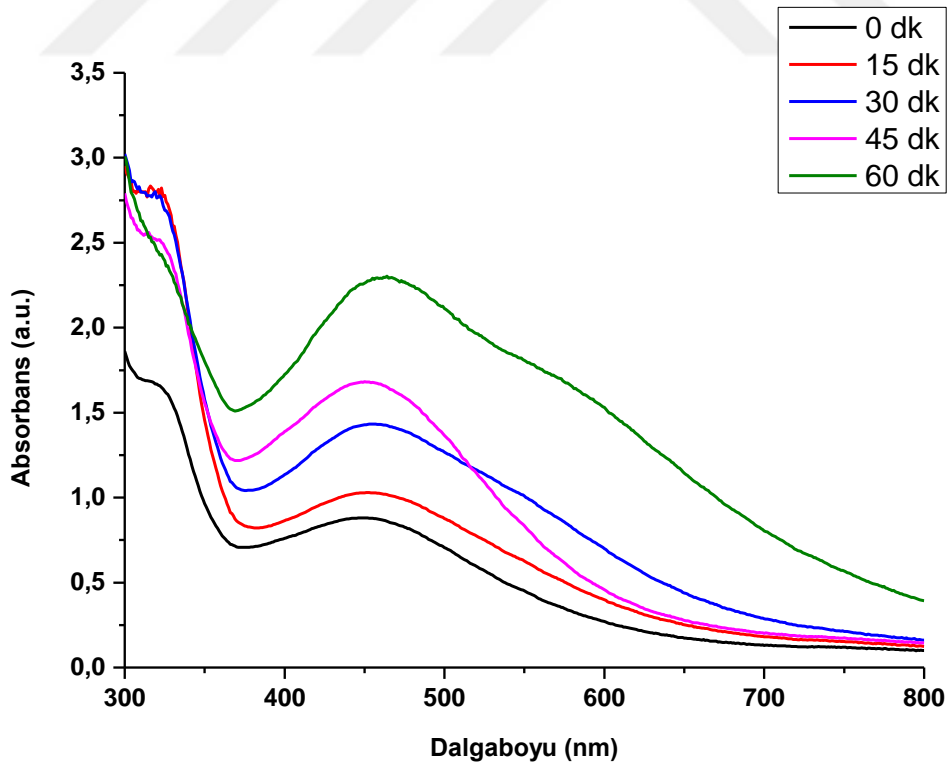
Şekil 4.1: Cennet Hurması-AgNP UV-Vis spektroskopisinin görüntüsü.



Şekil 4.2: Kızılcık-AgNP UV-Vis spektroskopisinin görüntüsü.



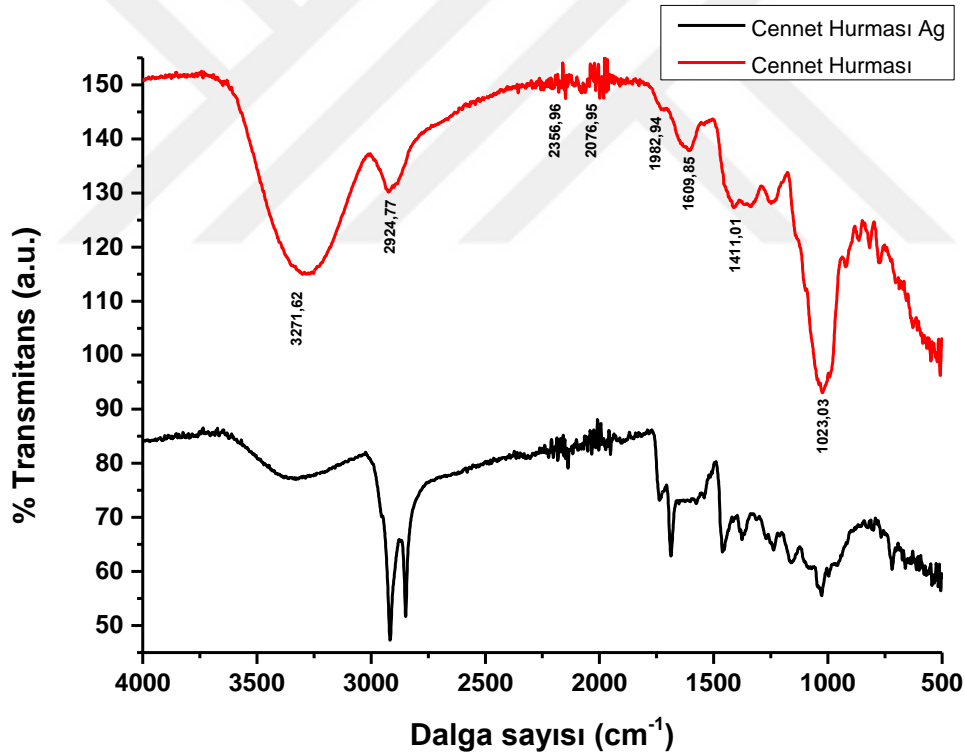
Şekil 4.3: Üvez-AgNP UV-Vis spektroskopisinin görüntüsü.



Şekil 4.4: Gilaburu-AgNP UV-Vis spektroskopisinin görüntüsü.

4.1.2 AgNP FTIR Karakterizasyonu

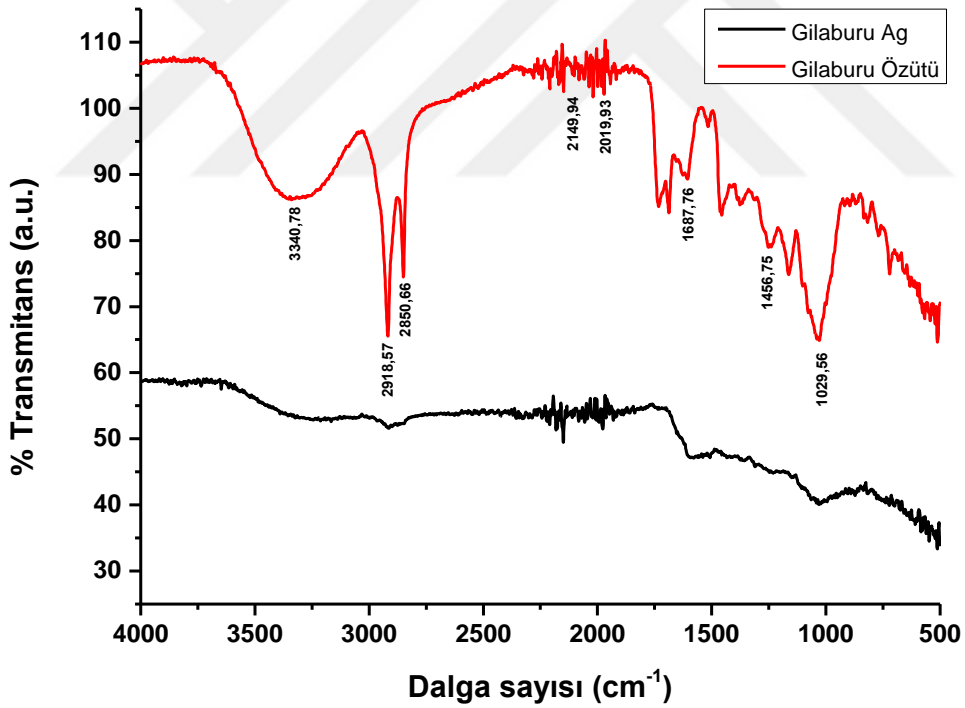
UV-Vis analiz sonuçları, Ag nanoparçacığın başarılı bir şekilde sentezlendiğini göstermektedir. Elde edilen partiküllerin gümüş haricinde hangi bileşiklere sahip olduğunu anlayabilmek için FTIR analizi gerçekleştirilmiştir. Gümüş nanopartiküllerin sentezinde görev alan fonksiyonel gruplar, Ag⁺ iyonlarını indirgeyerek oluşan partiküllerin üzerine bağlanmaktadır. Gümüş nanopartiküllerin çevresinin, bitki özütünde yer alan aminoasit ve proteinlerin yapısında bulunan polar karakterdeki karbonil ve hidroksil fonksiyonlu grupları tarafından sarılarak, ortamdaki kararlılıklarının arttırıldığı, böylelikle de olası aglomerasyonları engelleyerek, parçacık boyutunun büyümesini engelledikleri düşünülmektedir (Awwad vd. 2013). Nitekim FT-IR analizi alınarak yapılan incelemede, bitki özütlerinin benzer fonksiyonlu grup dağılımına sahip olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.5-4.8).



Şekil 4.5: Cennet hurması özütü ve AgNP'lerin FTIR spektrumları

Şekil 4.5'e göre Cennet hurması özütü içerisinde bulunan bileşikler gümüş nanopartikül yüzeyine bağlanmıştır. FTIR spektrumları incelendiğinde 3271, 2924, 2356, 2076, 1982, 1609, 1411 ve 1023 cm⁻¹ noktalarındaki absorpsiyon bantları tespit edilmiştir. FTIR spektrumunda 3500-3200 cm⁻¹ aralığındaki şiddetli ve yayvan bant, genellikle fenollerde ve

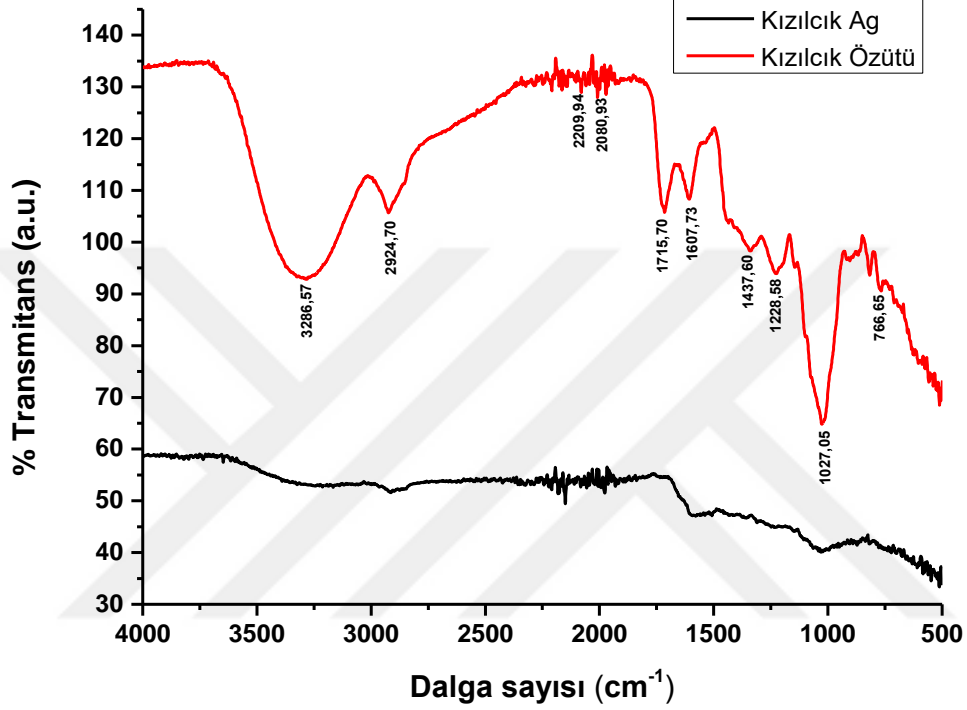
hidrojen bağı alkollerde karakteristik olarak gözlemlenen O-H (hidroksil) gruplarına aittir (Silva vd., 2014). 2924 cm^{-1} 'de gözlemlenen pikin alifatik ve aromatik bileşiklerdeki asimetric ve simetric C-H bağı geriliminden kaynaklı olduğu düşünölmektedir (Sanghi vd. 2011). 2356 cm^{-1} piki amidlerin N-H uzantısını, 2076 cm^{-1} 'de gözlemlenen zayıf pik, poliol gruplarına ait aromatik CO gerilmesine karşılık gelmektedir. 1982 cm^{-1} piki C=C=C bağlarını, 1609 cm^{-1} 'deki pik alkenlerin C = C uzantısını veya amidlerin C = O uzanımını temsil eder (Lateef vd., 2016). Yaklaşık olarak 1411 cm^{-1} dalga sayısına karşılık gelen pik karbonhidratlar, glikojen ve oligosaakkaritlerden gelen oluşun -C-O bağı titreşimine karşılık gelmektedir (Dıblan vd., 2018). 1023 cm^{-1} dalga sayısında gözlemlenen pik glukozun maksimum bant absorpsiyonunu göstermektedir. (Mellado-Mojica vd., 2016; Se vd., 2018). Her iki spekturumdaki küçük kaymalar ve benzer piklerin varlığı ise sentezlenen AgNP'lerin bitki özütünden kaynaklanan doğal bileşikler içerdığını ortaya koymaktadır (Heydari ve Rashidipour, 2015).



Şekil 4.6: Gilaburu özütü ve AgNP'lerin FTIR spektrumları

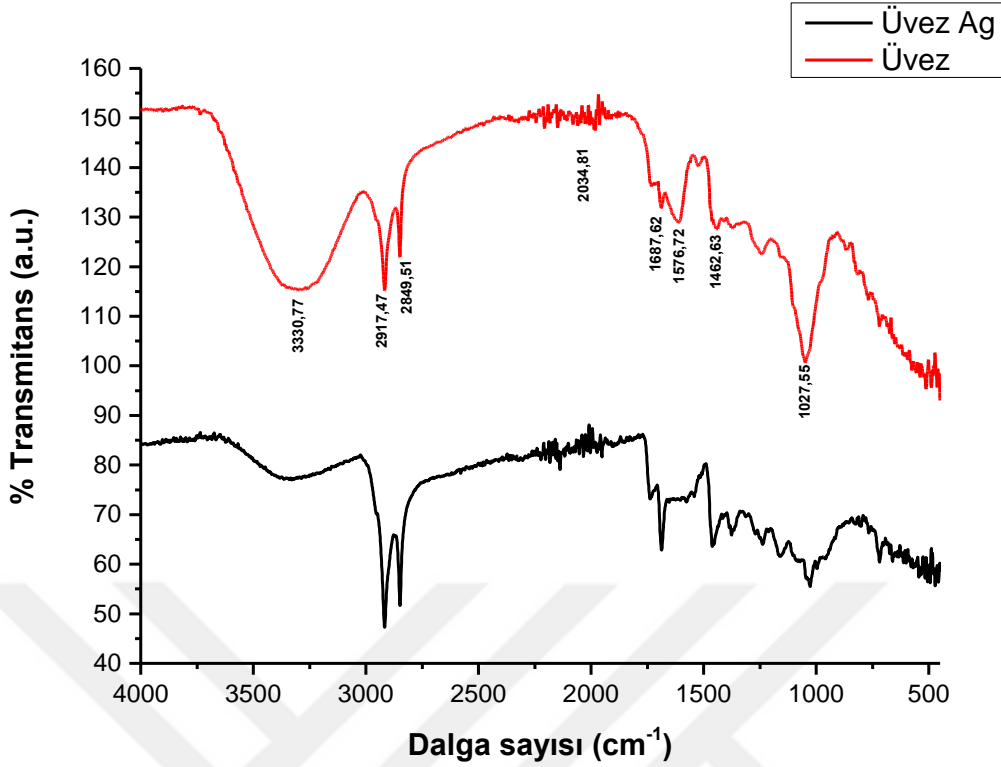
Şekil 4.6'ya bakıldığında ise Gilaburu özütü içerisinde bulunan bileşikler gümüş nanopartikül yüzeyine bağlanmıştır. 3340 cm^{-1} 'de görölen pik fenolik bileşiklerden gelen karakteristik O-H (hiroksil) gruplarını temsil etmektedir. 2918 cm^{-1} ve 2850 cm^{-1} 'de görölen piklerin doymuş alkan (-C-H) gerilmesinden kaynaklandığı belirlenmiştir (Jahan, 2019).

Özütte görülen bu pikler AgNP’de birleşerek 2914 cm^{-1} ’de görülmüştür. 2149 cm^{-1} ve 2019 cm^{-1} ’de görülen pikler ise yapıdaki amino asitlerin bir araya gelerek peptit bağının oluşmasında etkili $-\text{N}=\text{C}$ bağını göstermektedir. 1687 cm^{-1} ’de görülen pik fenilden kaynaklı alkenlerin $\text{C}=\text{C}$ uzantısını, 1456 cm^{-1} ’deki pik ise oligosakkaritlerin $-\text{C}-\text{O}$ bağına karşılık gelmektedir. 1029 cm^{-1} ’de görülen bant ise glikozu göstermektedir.



Şekil 4.7: Kızılıcak özütü ve AgNP’lerin FTIR spektrumları

Şekil 4.7’de 3286 cm^{-1} ’deki güçlü bantların O-H germe H-bağlı alkollere ve fenollere, 2924.38 cm^{-1} ’in ise C-H grubuna karşılık geldiğini ve özütün Ag-NP’ler ile etkileşimi sonrasında transfer edildiğini ve kaybolduğunu görebiliriz. 1715 ve 1607 cm^{-1} zirveleri, amid I ve II bağlarının varlığını gösterir (Haiza, 2013). 1027 cm^{-1} ’deki zirve, C-O-C simetrik esneme ve C-O-H bükülme titreşimlerine bağlanabilir. Özüt içerisinde fruktoz, glikoz, sukroz, mineraller ve vitaminler bulunur. Amid I ve II bantları, proteinlerdeki karboksil gerilmesi ve N-H deformasyon titreşimlerinden kaynaklanır. COO^- (karboksilat iyonları) amino asit grupları, sistemin stabilizasyonu için çalışabilir (Philip, 2010). 1228 cm^{-1} ’de görünen pik ise aromatik amin grubunun $\text{C}=\text{N}$ gerilmesine karşılık gelir. AgNP’lerin oluşumu için gerekli olan absorban bantı 766 cm^{-1} civarında bulunmuştur.



Şekil 4.8: Üvez özütü ve AgNP'lerin FTIR spektrumları

Şekil 4.8'e göre 3330 cm^{-1} , 2917 cm^{-1} , 2849 cm^{-1} , 2034 cm^{-1} , 1687 cm^{-1} , 1576 cm^{-1} , 1462 cm^{-1} ve 1027 cm^{-1} pikler bulunmaktadır. 3330 cm^{-1} 'deki absorbans piki, proteinlerde, polisakkaritlerde veya polifenollerde OH gerilmesine atfedilebilir (Song vd., 2009). 2917 cm^{-1} ve 2849 cm^{-1} 'de konumlanan zirveler, alkanların CH gerilmesinden kaynaklanmaktadır. 2034 cm^{-1} 'deki pik poliol gruplarına ait aromatik C=O gerilmesine karşılık gelir. 1687 cm^{-1} ve 1576 cm^{-1} 'deki küçük bir bantlar, grubun esneme titreşimi nedeniyle olabilir. (NH) = O grubunun varlığı, siklik peptitlerin stabilize edici ajanlar olarak hareket etmiş olabileceğini gösterir (Kathiraven vd., 2015). 1462 cm^{-1} 'deki absorbans piki ise karbonhidrat ve glikojenden kaynaklı -C-O bağı titreşimini göstermektedir. 1027 cm^{-1} 'de görülen bant, alifatik aminlerin C-N titreşimine karşılık gelmektedir (Edison, 2016).

Daha önce de ifade edildiği gibi bitki özütünün yapısında yer alan ve karbonil (C=O) fonksiyonlu grubunu ve bu grubun indirgenmesi ile meydana gelen hidroksil (OH) grupları, metal nanopartikülleri ile kuvvetli bir biçimde etkileşime girerek, bağ yapabilme potansiyeline sahiptir. Gümüş nanoparçacıkların çevresi bu biyoyapılar tarafından tıpkı bir kapsül gibi çevrenmekte, böylelikle metal parçacıkların bir araya gelerek aglomerasyon

oluşturma potansiyelleri düşerek, çözelti ortamındaki kararlılıkları artmaktadır (Abd vd. 2013).

4.1.3 Gümüş nanoparçacıkların (AgNPs) X-ışını kırınımı (XRD) analizi

XRD (X Işını Kırınımı), yeşil sentez yöntemiyle sentezlenen AgNP'lerin büyüklüğü, faz tanımlanması ve kristal yapısını analiz etmek için kullanıldı. Hazırlanan AgNP'lerin XRD spektrumu, yüz merkezli küpün karakteristik Bragg kırınım planları (111), (200), (220) ve (310) olan Üvez AgNP için $2\theta = 38.44, 44.64, 64.98, 78.14$ 'de, Cennet Hurması AgNP için $2\theta = 38.38, 44.61, 64.97, 78.09$ 'da, Gilaburu AgNP için $2\theta = 38.44, 44.66, 65.01, 78.21$ 'de ve Kızılılık AgNP için $2\theta = 38.40, 44.65, 65.02, 78.19$ 'da dört kırınım bandı gösterdi. Toz Kırınım Standartları Ortak Komitesi (JCPDS) dosya no: 04-0783 veritabanının eşleşmesinde, sırasıyla, gümüşün kristal yapısını içermektedir (Hamed vd., 2017). (Şekil 4.9, 4.10, 4.11, 4.12). XRD analizinde ortaya çıkan bu kırınım pikleri ile ortalama kristal boyutu hesabının yapıldığı Scherrer formülü aşağıda verilmektedir. Scherrer formülünü kullanarak Ag (200) kırınım pikinin tam genişliği hesaba katılmış ve maksimum tepe noktasının yarısına denk gelen değer alındığında Ag nanoparçacıkların kristal boyutu sırasıyla 57,75; 57,2; 52,32 ve 45 nm olarak hesaplanmıştır.

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

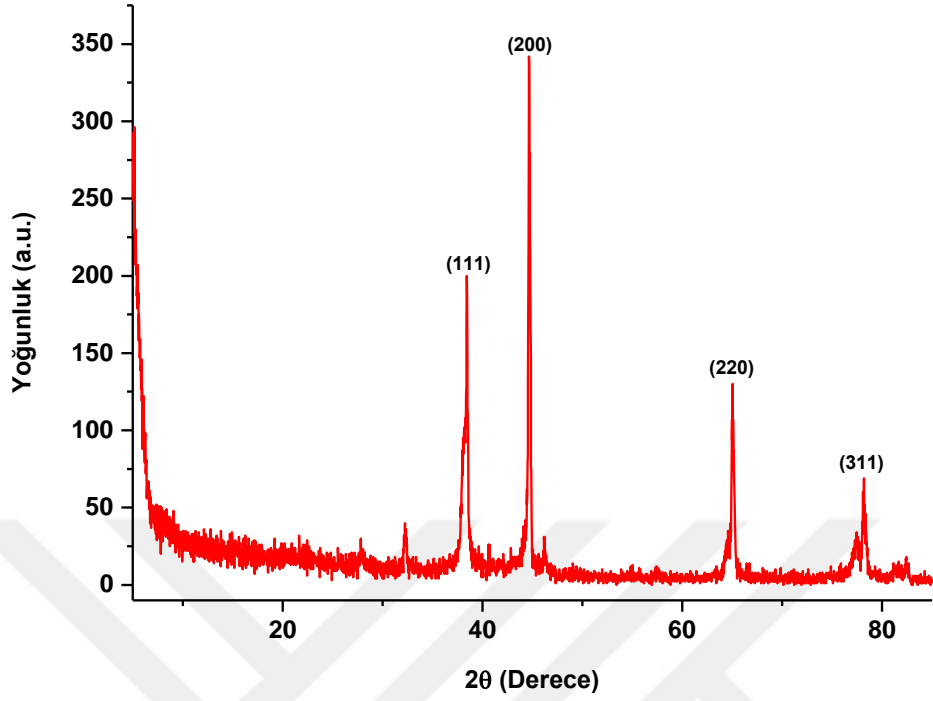
d= NP'lerin ortalama boyutu,

k= katsayı (0,9),

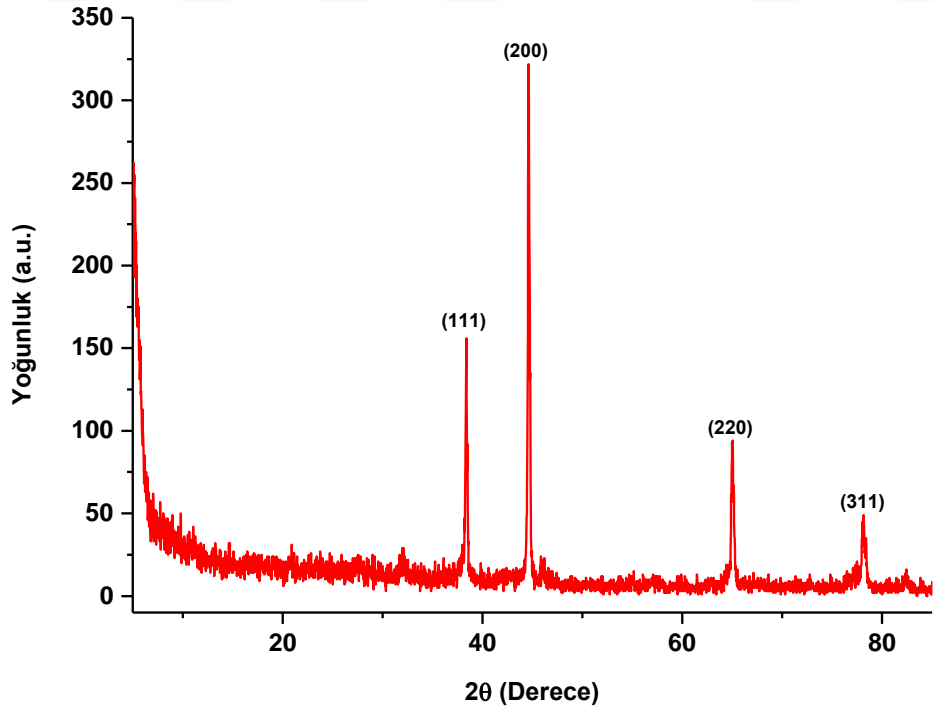
λ = X-ışını dalga boyu (1,54056Å),

β = ilgili kırılma pikinin tam genişliğinin yarı maksimum noktası (rad),

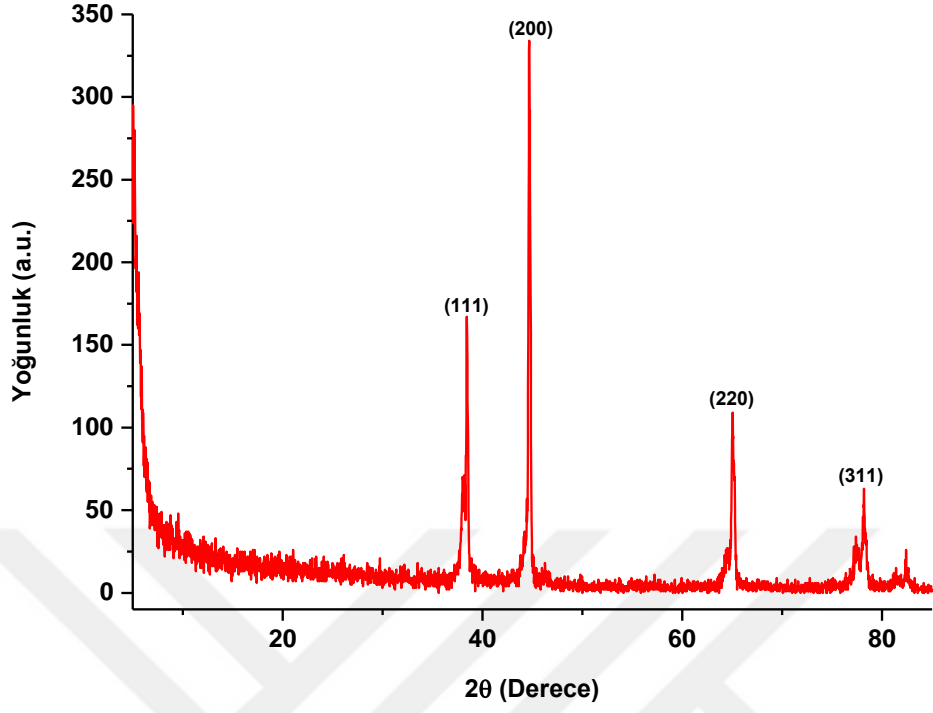
θ = pikin maksimum yükseklikteki açısını (rad) ifade etmektedir.



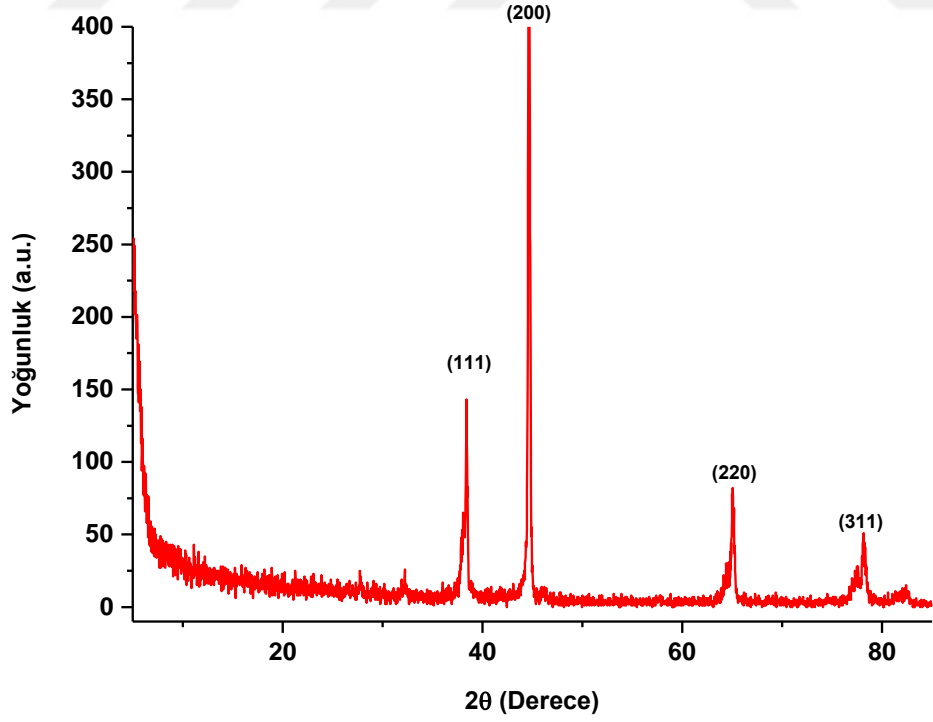
Şekil 4.9: Yeşil sentez Üvez Ag nanoparçacık XRD görüntüsü.



Şekil 4.10: Yeşil sentez Cennet hurması Ag nanoparçacık XRD görüntüsü.



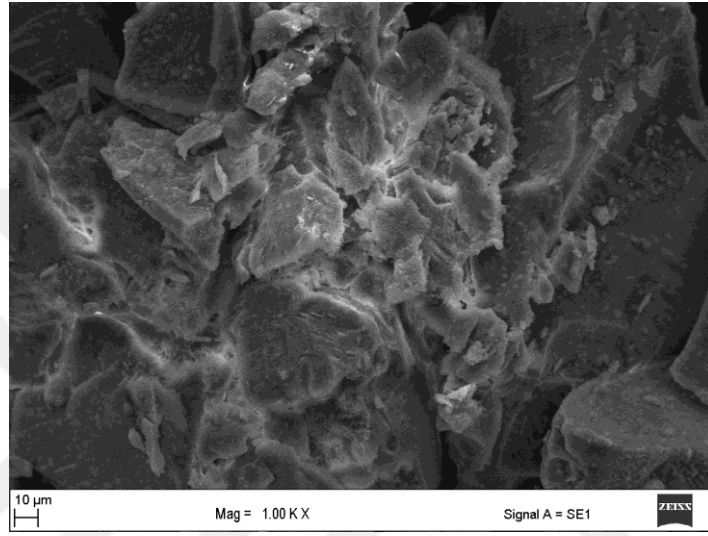
Şekil 4.11: Yeşil sentez Gilaburu Ag nanoparçacık XRD görüntüsü.



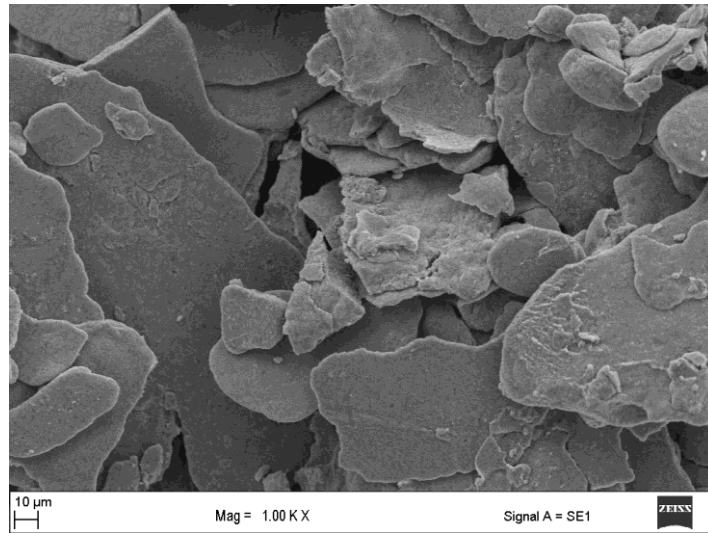
Şekil 4.12: Yeşil sentez Kızılcık Ag nanoparçacık XRD görüntüsü.

4.1.4 Gümüş nanoparçacıkların (AgNPs) taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi

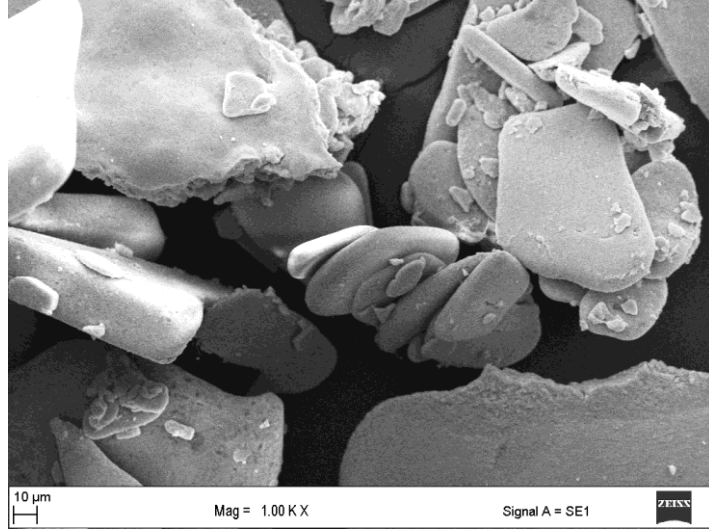
Yeşil sentez AgNP'lerin yüzeyindeki değişimler taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile analiz edildi. Yeşil sentez gümüş nanoparçacıkların taramalı elektron mikroskobu görüntüleri incelendiğinde gümüş nanoparçacıkların yoğunluğu Şekil 4.13, 4.14, 4.15 ve 4.16'da gösterilmiştir. Nanparçacıkların boyutu hesaplandığında yaklaşık olarak sırasıyla 57,75; 57,2; 52,32 ve 45 nm olarak bulunmuştur.



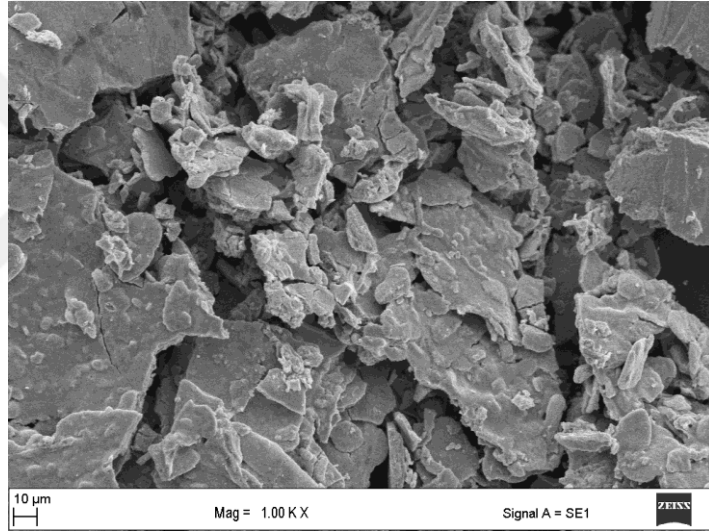
Şekil 4.13: Üvez Ag nanoparçacık SEM görüntüleri.



Şekil 4.14: Cennet Hurması Ag nanoparçacık SEM görüntüleri.



Şekil 4.15: Gilaburu Ag nanoparçacık SEM görüntüleri.



Şekil 4.16: Kızılcık Ag nanoparçacık SEM görüntüleri.

4.2 Bitki Özütleri ve AgNP'lerin Antimikrobiyal Aktiviteleri

4.2.1 Disk Difüzyon Deneyi

Bitki özütleri ve yeşil sentez yöntemiyle elde edilen AgNP'lerin antimikrobiyal aktivitelerini belirleyebilmek amacıyla ilk olarak disk difüzyon metodu çalışıldı.

Bu yöntemde 6 mm çapa sahip diskler kullanıldı. Bitki özütleri ve AgNP'ler için disklere emdirilerek Altı Gram pozitif bakteri (*Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Enterococcus durans*, *Listeria innocua*, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus epidermidis*

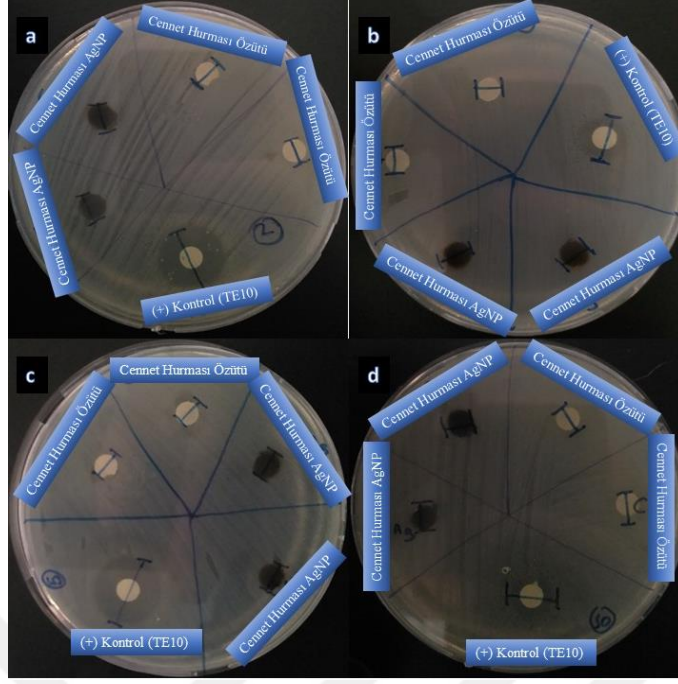
DSMZ 20044, *Bacillus subtilis* DSMZ 1971) ve dokuz Gram negatif bakteri (*Salmonella enteritidis* ATCC 13075, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella infantis*, *Salmonella kentucky*, *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* DSMZ 50071, *Escherichia coli* CFAI ATCC 25922, *Saratia marrescens* ATCC 13048) olmak üzere toplam 15 mikroorganizma suşuna karşı değerlendirilmeleri yapıldı. Ayrıca pozitif kontrol olarak Tetrasiklin (TE:10 mg/ml) antibiyotik diskleri kullanıldı. İnkübasyon süresinden sonra tetrasiklin antibiyotiğinin test mikroorganizmalarına karşı 7,9-21,2 mm aralığında inhibisyon zonu gösterdiği tespit edildi. Bitki özütleri, yeşil sentez yöntemiyle sentezlenen AgNP'lerin ve pozitif kontrol olan kullanılan tetrasiklin antibiyotiğinin test mikroorganizmalarının tümüne karşı etki gösterdiği gözlemlendi (Tablo 4.1, 4.2, 4.3 ve 4.4)

Tablo 4.1: Cennet hurması özütü ve yeşil sentez AgNP'ye ait disklerin test mikroorganizmalarına karşı farklı konsantrasyonlarda inhibisyon zonlarının ölçümleri (mm).

Mikroorganizma Adı	Özüt	AgNP	TE 10
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	-	-	18,2
<i>Salmonella infantis</i>	6,1±0,14	6,2±00	17,4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6,05±0,7	6,1±0,14	13,6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> DSMZ 50071	7,4±0,28	8±0,28	19,3
<i>Salmonella kentucky</i>	-	-	19,6
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	-	-	14,8
<i>Listeria innocua</i>	-	-	17,5
<i>Salmonella enteritidis</i> ATCC 13075	6,1±0,14	6,1±0,14	13,9
<i>Enterococcus durans</i>	-	-	20,1
<i>Salmonella typhimurium</i>	-	-	13,1
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	-	-	19,3
<i>Staphylococcus epidermidis</i> DSMZ 20044	-	-	11,9
<i>Bacillus subtilis</i> DSMZ 1971	-	-	20,6
<i>Escherichia coli</i> CFAI ATCC 25922	-	-	13,8
<i>Saratia marrescens</i> ATCC 13048	-	-	12,7

(-): İnhibisyon zonu yoktur. (TE 10): Tetrasiklin (10 mg/ml).

Tablo 4.1'de, Cennet hurması özütü ve yeşil sentez AgNP'nin disk difüzyon yöntemiyle antimikrobiyal aktiviteleri gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, Cennet Hurması özütü *S. infantis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* DSMZ 50071 ve *S. enteritidis* ATCC 13075 mikroorganizmalarına karşı 6,05-7,4 mm arasında inhibisyon zonu gösterirken, diğer bakteri suşlarına karşı herhangi bir etki göstermemiştir. Yeşil sentez AgNP'nin, *S. infantis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* DSMZ 50071 ve *S. enteritidis* ATCC 13075 mikroorganizmalarına karşı 6,1-8 mm arasında inhibisyon zonu gösterdiği tespit edildi (Şekil 4.17).



Şekil 4.17: Cennet Hurması özütü ve AgNP, (a) *S. infantis*, (b) *K. pneumoniae*, (c) *P. aeruginosa* DSMZ 50071 ve (d) *S. enteritidis* ATCC 13075 üzerine antibakteriyel aktiviteler.

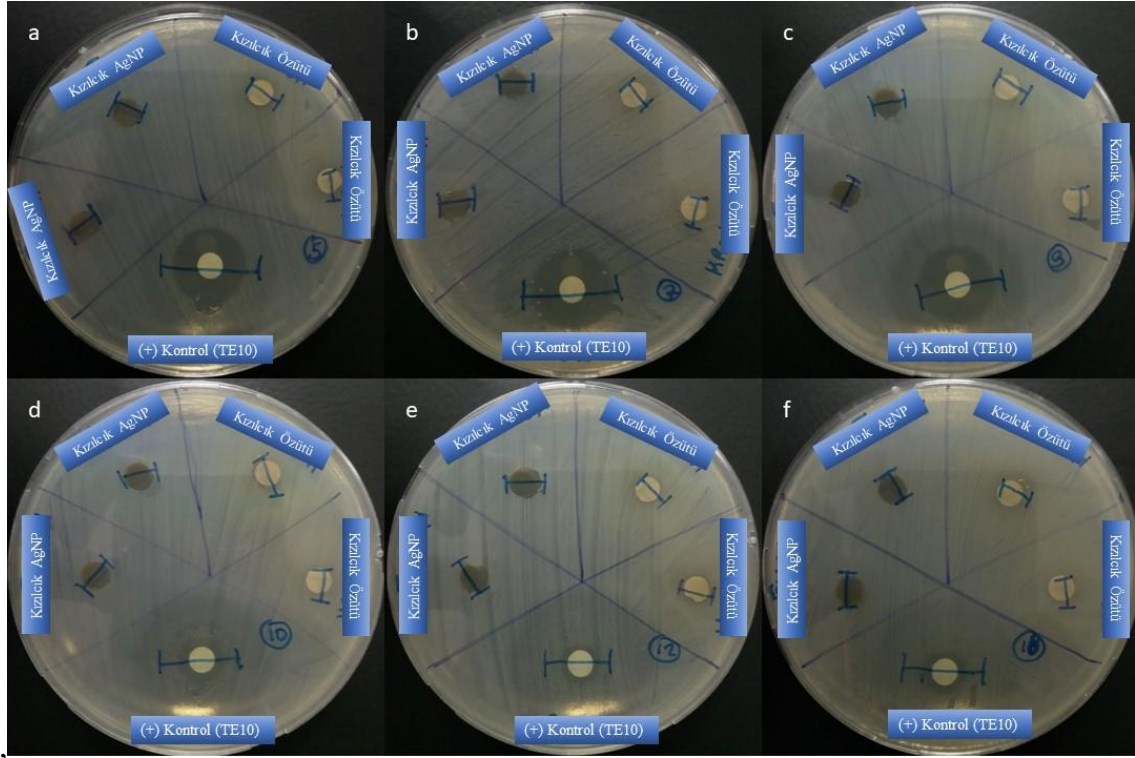
Tablo 4.2: Kızılılık özütü ve yeşil sentez AgNP'ye ait disklerin test mikroorganizmalarına karşı farklı konsantrasyonlarda inhibisyon zonlarının ölçümleri (mm).

Mikroorganizma Adı	Özüt	AgNP	TE 10
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	-	-	18,9
<i>Salmonella infantis</i>	-	-	19,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	11,5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> DSMZ 50071	7,1±0,14	7,05±0,07	18,4
<i>Salmonella kentucky</i>	7,4±0,14	7,1±0,00	18,8
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	-	-	11,2
<i>Listeria innocua</i>	-	7,05±0,07	21,2
<i>Salmonella enteritidis</i> ATCC 13075	7,0±0,00	7,8±0,28	11,4
<i>Enterococcus durans</i>	-	-	20,3
<i>Salmonella typhimurium</i>	7,1±0,14	7,0±0,00	10,5
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	-	-	20,2
<i>Staphylococcus epidermidis</i> DSMZ 20044	7,25±0,07	7,1±0,14	14,5
<i>Bacillus subtilis</i> DSMZ 1971	-	-	20,4
<i>Escherichia coli</i> CFAI ATCC 25922	-	-	11,4
<i>Sarattia marrescens</i> ATCC 13048	-	-	12,2

(-): İnhibisyon zonu yoktur. (TE 10): Tetrasiklin (10 mg/ml).

Tablo 4.2'de, Kızılılık özütü ve yeşil sentez AgNP'nin disk difüzyon yöntemiyle antimikrobiyal aktiviteleri gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, Kızılılık özütü *P. aeruginosa* DSMZ 50071, *S. kentucky*, *S. enteritidis* ATCC 13075, *S. typhimurium* ve *S. epidermidis* DSMZ 20044 mikroorganizmalarına karşı 7-7,4 mm arasında inhibisyon zonu

gösterirken, diğer bakteri suşlarına karşı herhangi bir etki göstermemiştir. Yeşil sentez AgNP'nin, *P. aeruginosa* DSMZ 50071, *S. kentucky*, *L. innocua*, *S. enteritidis* ATCC 13075, *S. typhimurium* ve *S. epidermidis* DSMZ 20044, mikroorganizmalarına karşı 7-8,1 mm arasında inhibisyon zonu gösterdiği tespit edildi (Şekil 4.18).



Şekil 4.18: Kızılcık özütü ve yeşil sentez AgNP, (a) *P. aeruginosa* DSMZ 50071, (b) *S. kentucky*, (c) *L. innocua*, (d) *S. enteritidis* ATCC 13075, (e) *S. typhimurium*, (f), *S. epidermidis* DSMZ 20044 üzerine antibakteriyel aktiviteleri.

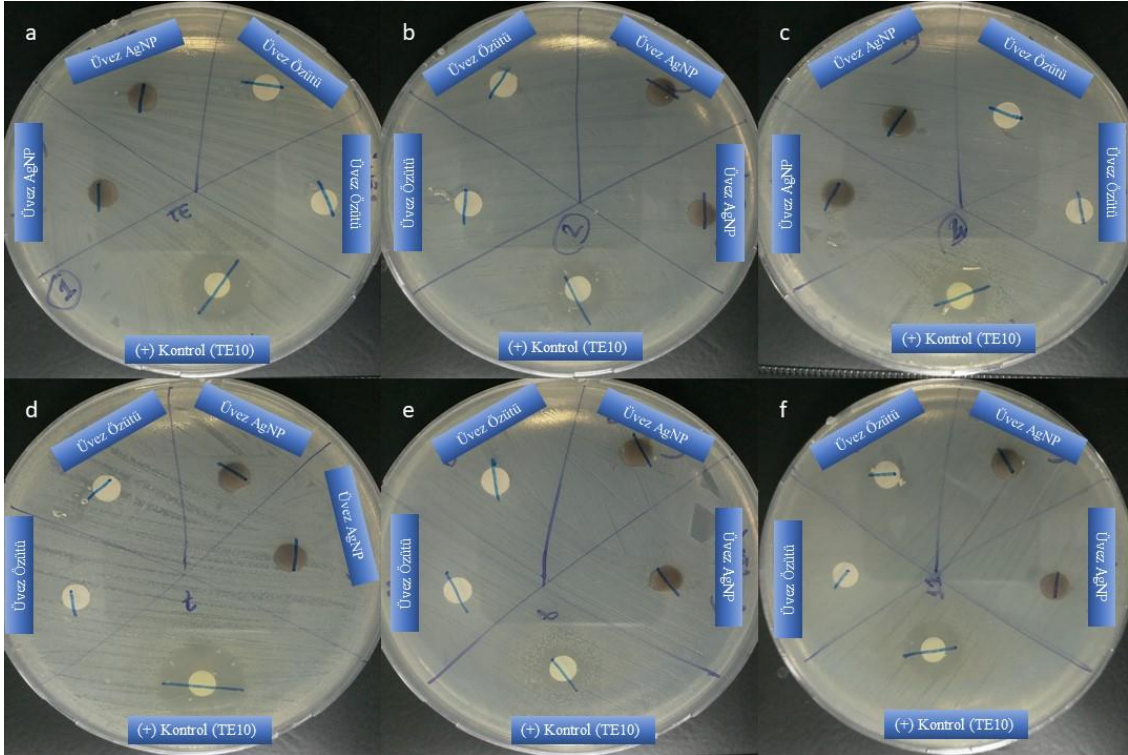
Tablo 4.3: Üvez özütü ve yeşil sentez AgNP'ye ait disklerin test mikroorganizmalarına karşı farklı konsantrasyonlarda inhibisyon zonlarının ölçümleri (mm).

Mikroorganizma Adı	Özüt	AgNP	TE 10
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	6,1±0,14	7,3±0,14	17,4
<i>Salmonella infantis</i>	-	-	15,8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6,05±0,07	7,1±0,14	13,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> DSMZ 50071	-	-	18,1
<i>Salmonella kentucky</i>	6,05±0,07	7,6±0,14	20,3
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	6,05±0,07	7,55±0,07	14,6
<i>Listeria innocua</i>	6,4±0,00	8,45±0,07	18,7
<i>Salmonella enteritidis</i> ATCC 13075	-	-	11,8
<i>Enterococcus durans</i>	6,1±0,14	6,5±0,14	13,3
<i>Salmonella typhimurium</i>	6,05±0,07	7,65±0,07	13,7
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	6,1±0,14	7,6±0,14	18,2

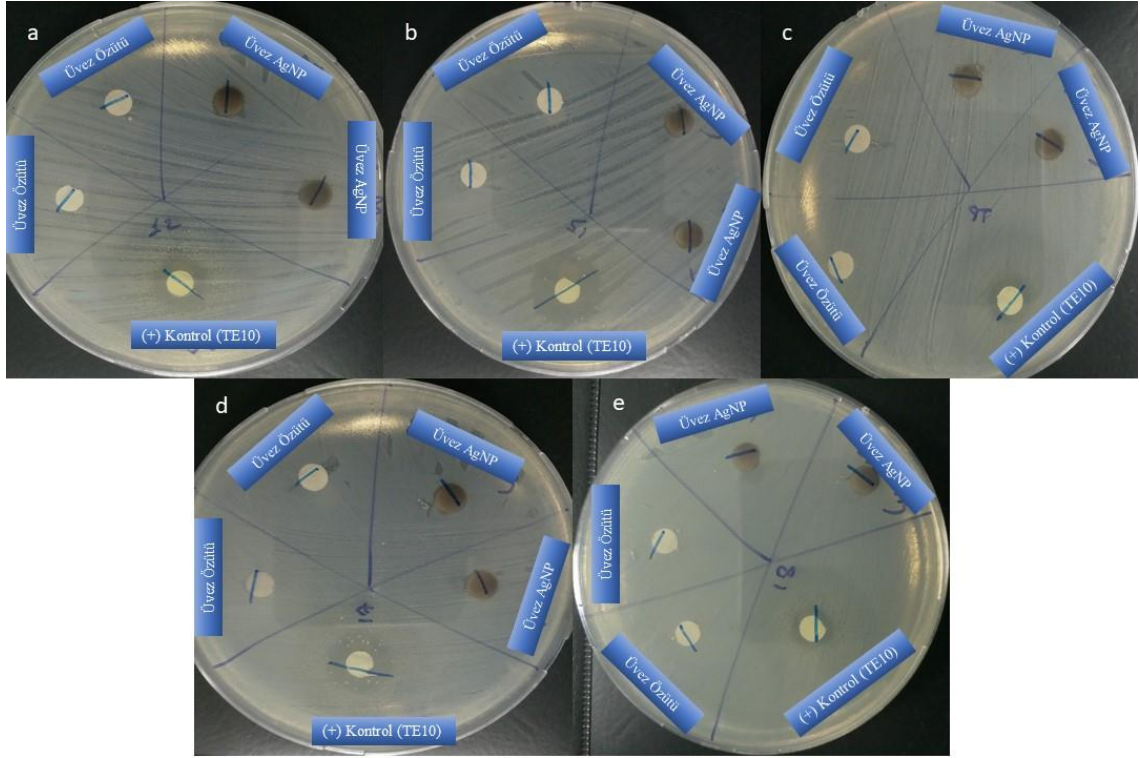
<i>Staphylococcus epidermidis</i> DSMZ 20044	6,05±0,07	8,3±0,14	9,8
<i>Bacillus subtilis</i> DSMZ 1971	6,1±0,14	7,15±0,07	16,1
<i>Escherichia coli</i> CFAI ATCC 25922	6,1±0,14	7,25±0,07	8,5
<i>Sarattia marrescens</i> ATCC 13048	-	-	10,2

(-): İnhibisyon zonu yoktur. (TE 10): Tetrasiklin (10 mg/ml).

Tablo 4.3'te, Üvez özütü ve yeşil sentez AgNP'nin disk difüzyon yöntemiyle antimikrobiyal aktiviteleri gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, Üvez özütü *E. aerogenes* ATCC 13048, *K. pneumoniae*, *S. kentucky*, *E. faecalis* ATCC 29212, *L. innocua*, *E. durans*, *S. typhimurium*, *S. aureus* ATCC 25923, *S. epidermidis* DSMZ 20044, *B. subtilis* DSMZ 1971, *E. coli* CFAI ATCC 25922 mikroorganizmalarına karşı 6,05-6,4 mm arasında inhibisyon zonu gösterirken, diğer bakteri suşlarına karşı herhangi bir etki göstermemiştir. Yeşil sentez AgNP'nin, *E. aerogenes* ATCC 13048, *K. pneumoniae*, *S. kentucky*, *E. faecalis* ATCC 29212, *L. innocua*, *E. durans*, *S. typhimurium*, *S. aureus* ATCC 25923, *S. epidermidis* DSMZ 20044, *B. subtilis* DSMZ 1971, *E. coli* CFAI ATCC 25922 mikroorganizmalarına karşı 6,5-8,45 mm arasında inhibisyon zonu gösterdiği tespit edildi (Şekil 4.19 ve 4.20).



Şekil 4.19: Üvez özütü ve yeşil sentez AgNP, (a) *E. aerogenes* ATCC 13048, (b) *K. pneumoniae*, (c) *S. kentucky*, (d) *E. faecalis* ATCC 29212, (e) *L. innocua*, (f) *E. durans* üzerine antibakteriyel aktiviteler.



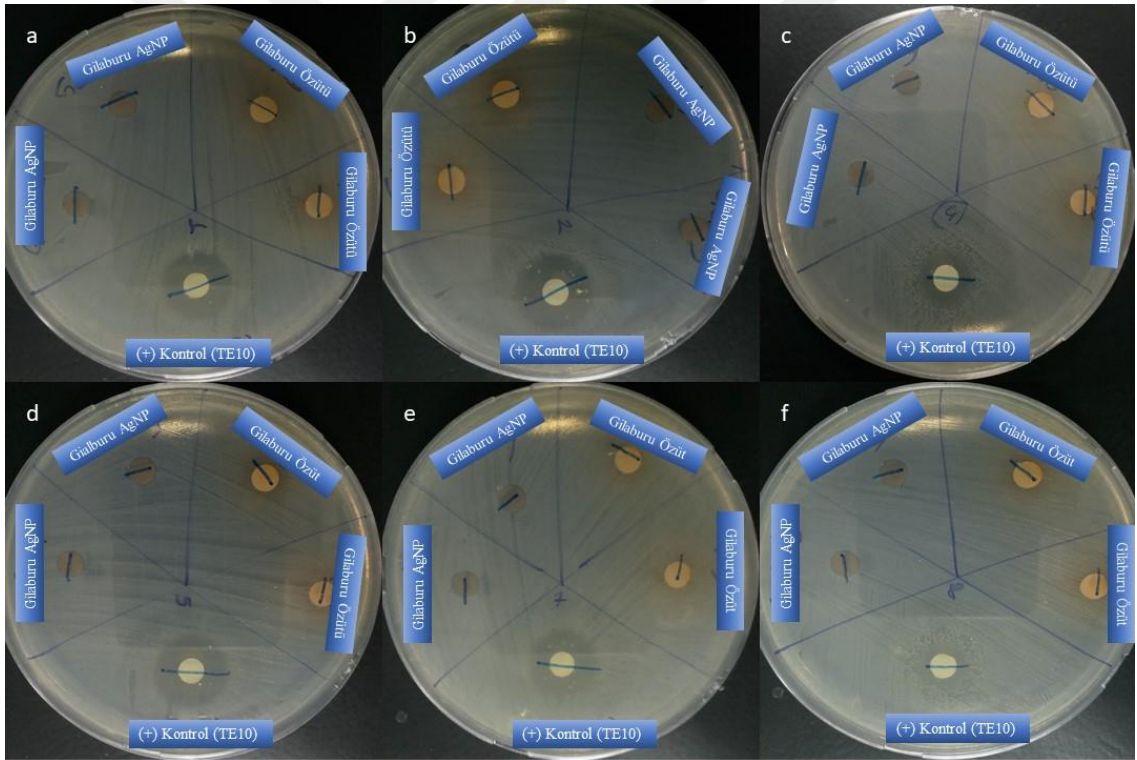
Şekil 4.20: Üvez özütü ve yeşil sentez AgNP, (a) *S. typhimurium*, (b) *S. aureus* ATCC 25923, (c) *S. epidermidis* DSMZ 20044, (d) *B. subtilis* DSMZ 1971, (e) *E. coli* CFAI ATCC 25922 üzerine antibakteriyel aktiviteler.

Tablo 4.4: Gilaburu özütü ve yeşil sentez AgNP'ye ait disklerin test mikroorganizmalarına karşı farklı konsantrasyonlarda inhibisyon zonlarının ölçümleri (mm).

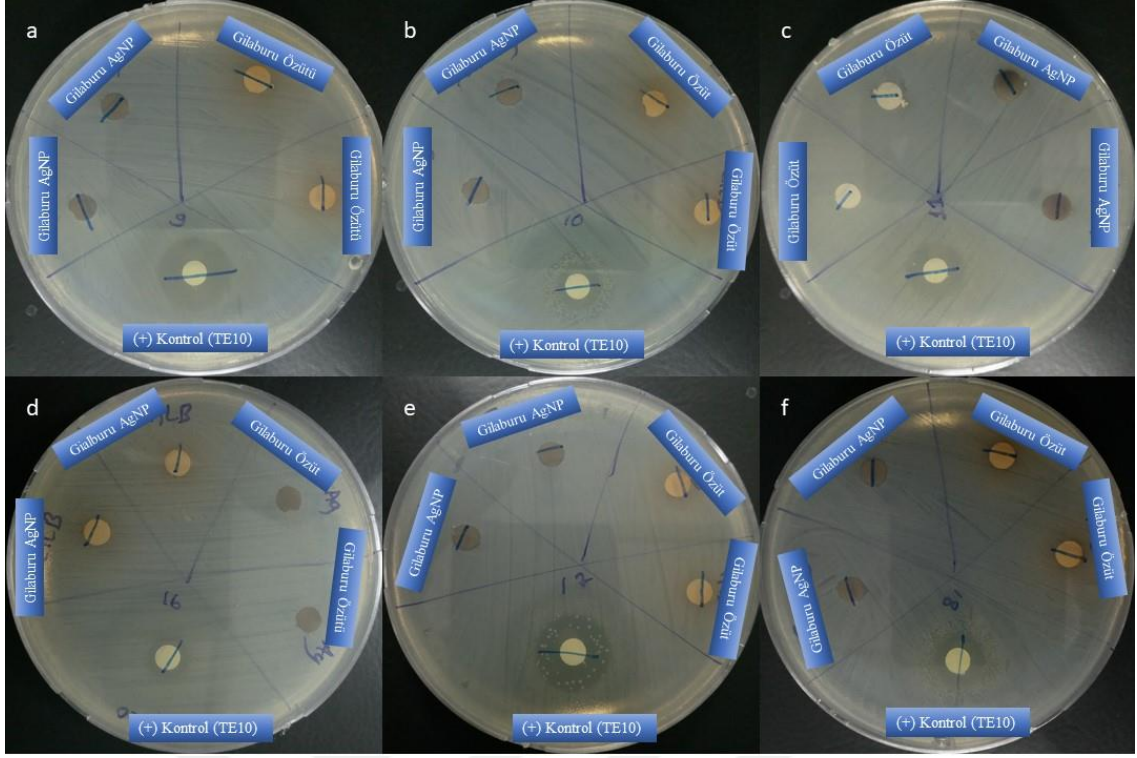
Mikroorganizma Adı	Özüt	AgNP	TE 10
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	7,5±0,0	7,1±0,14	15,6
<i>Salmonella infantis</i>	7,1±0,14	7,05±0,07	17,6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	8,1±0,14	7,0±0,0	19,7
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> DSMZ 50071	8,1±0,14	7,05±0,07	19,7
<i>Salmonella kentucky</i>	7,1±0,014	7,0±0,0	18,3
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	7,6±0,14	7,0±0,0	14,1
<i>Listeria innocua</i>	7,3±0,14	7,0±0,0	18,6
<i>Salmonella enteritidis</i> ATCC 13075	8,0±0,0	7,1±0,14	18
<i>Enterococcus durans</i>	7,6±0,28	7±0,0	19,7
<i>Salmonella typhimurium</i>	-	-	8,7
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	-	-	17,3
<i>Staphylococcus epidermidis</i> DSMZ 20044	7,05±0,07	6,05±0,07	8,6
<i>Bacillus subtilis</i> DSMZ 1971	8,15±0,07	6,1±0,14	17,3
<i>Escherichia coli</i> CFAI ATCC 25922	7,1±0,14	7,15±0,21	13,9
<i>Sarattia marrescens</i> ATCC 13048	-	-	7,9

(-): İnhibisyon zonu yoktur. (TE 10): Tetrasiklin (10 mg/ml).

Tablo 4.4'te, Gilaburu özütü ve yeşil sentez AgNP'nin disk difüzyon yöntemiyle antimikrobiyal aktiviteleri gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre, Gilaburu özütü *E. aerogenes* ATCC 13048, *S. infantis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* DSMZ 50071, *S. kentucky*, *E. faecalis* ATCC 29212, *L. innocua*, *S. enteritidis* ATCC 13075, *E. durans*, *S. epidermidis* DSMZ 20044, *B. subtilis* DSMZ 1971 ve *E. coli* CFAI ATCC 25922 mikroorganizmalarına karşı 7,05-8,15 mm arasında inhibisyon zonu gösterirken, diğer bakteri suşlarına karşı herhangi bir etki göstermemiştir. Yeşil sentez AgNP'nin, *E. aerogenes* ATCC 13048, *S. infantis*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* DSMZ 50071, *S. kentucky*, *E. faecalis* ATCC 29212, *L. innocua*, *S. enteritidis* ATCC 13075, *E. durans*, *S. epidermidis* DSMZ 20044, *B. subtilis* DSMZ 1971 ve *E. coli* CFAI ATCC 25922 mikroorganizmalarına karşı 6,05-7,15 mm arasında inhibisyon zonu gösterdiği tespit edildi (Şekil 4.21).



Şekil 4.21: Gilaburu özütü ve yeşil sentez AgNP, (a) *E. aerogenes* ATCC 13048, (b) *S. infantis*, (c) *K. pneumoniae*, (d) *P. aeruginosa* DSMZ 50071, (e) *S. kentucky*, (f) *E. faecalis* ATCC 29212, üzerine antibakteriyel aktiviteleri.



Şekil 4.22: Gilaburu özütü ve yeşil sentez AgNP, (a) *L. innocua*, (b) *S. enteritidis* ATCC 13075, (c) *E. durans*, (d) *S. epidermidis* DSMZ 20044, (e) *B. subtilis* DSMZ 1971, (f) *E. coli* CFAI ATCC 25922 üzerine antibakteriyel aktiviteleri.

4.2.2 Minimum İnhibisyon Konsantrasyon (MİK) Sonuçları

Minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK), görünür bir büyümenin olmadığı en düşük konsantrasyon olarak tanımlanmaktadır. 96 kuyucuklu mikrolakalar içerisinde bitki özütleri ve AgNP'ler ile muamele edilen 15 adet bakteri suşu 16-18 saat inkübasyona bırakıldıktan sonra spektrofotometrede 600 nm dalga boyunda ölçülmüştür. Tablo 4.5-4.88'de test edilen bitki özütlerinin ve AgNP'lerin bakterilere karşı minimum inhibe edici değerleri (mg/mL) verilmiştir.

Tablo 4.5: Test mikroorganizmalarına karşı Cennet hurması özütü ve yeşil sentez AgNP'lerin MİK sonuçları (mg/mL)

Mikroorganizma Adı	Özüt	AgNP
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	-	0,12
<i>Salmonella infantis</i>	-	0,015
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	0,03
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> DSMZ 50071	-	0,015
<i>Salmonella kentucky</i>	-	0,015
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	-	0,015

<i>Listeria innocua</i>	-	0,03
<i>Salmonella enteritidis</i> ATCC 13075	-	0,015
<i>Enterococcus durans</i>	-	0,5
<i>Salmonella typhimurium</i>	-	0,03
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	-	0,03
<i>Staphylococcus epidermidis</i> DSMZ 20044	-	0,03
<i>Bacillus subtilis</i> DSMZ 1971	-	0,06
<i>Escherichia coli</i> CFAI ATCC 25922	-	0,03
<i>Saratia marrescens</i> ATCC 13048	-	0,03

(-): İnhibisyon yoktur.

Tablo 4.5’de Cennet hurması özütünün ve yeşil sentez AgNP’lerin MİK değerleri gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlara bakıldığında, hazırlanan bitki özütünün tüm mikroorganizmalara karşı inhibe edici etkisinin bulunmadığı gösterilmiştir. Yeşil sentez AgNP’lerin ise, test edilen mikroorganizmalardan *E. durans*’a karşı 0,5 mg/mL, *E. aerogenes* ATCC 13048’e karşı 0,12 mg/mL, *B. subtilis* DSMZ 1971’e karşı 0,06 mg/mL, *S. infantis*, *P. Aeruginosa* DSMZ 50071, *S. kentucky*, *E. faecalis* ATCC 29212 ve *S. enteritidis* ATCC 13075 karşı 0,015 mg/mL, diğer suşlara karşı ise 0,03 mg/mL konsantrasyonunda minimum inhibe edici etki göstermiştir.

Tablo 4.6: Test mikroorganizmalarına karşı Kızılıçık özütü ve yeşil sentez AgNP’lerin MİK sonuçları (mg/mL)

Mikroorganizma Adı	Özüt	AgNP
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	50	0,015
<i>Salmonella infantis</i>	50	0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	50	0,06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> DSMZ 50071	50	0,03
<i>Salmonella kentucky</i>	50	0,06
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	50	0,03
<i>Listeria innocua</i>	50	0,03
<i>Salmonella enteritidis</i> ATCC 13075	50	0,03
<i>Enterococcus durans</i>	50	-
<i>Salmonella typhimurium</i>	50	0,12
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	50	0,015
<i>Staphylococcus epidermidis</i> DSMZ 20044	50	0,015
<i>Bacillus subtilis</i> DSMZ 1971	50	0,06
<i>Escherichia coli</i> CFAI ATCC 25922	50	0,03
<i>Saratia marrescens</i> ATCC 13048	50	0,06

(-): İnhibisyon yoktur.

Tablo 4.6’da Kızılcık özütünün ve yeşil sentez AgNP’lerin MİK değerleri gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlara bakıldığında, hazırlanan bitki özütünün tüm mikroorganizmalara karşı 50 mg/mL’de inhibe edici etkisinin bulunduğu gösterilmiştir. Yeşil sentez AgNP’lerin ise, test edilen mikroorganizmalardan *S. typhimurium*’a karşı 0,12 mg/mL, *K. pneumoniae*, *S. Kentucky*, *B. subtilis* DSMZ 1971’e ve *S. marrescens* ATCC 13048’e 0,06 mg/mL, *E.aerognes* ATCC 13048, *S.aureus* ATCC 25923 ve *S. epidermidis* DSMZ 20044 karşı 0,015 mg/mL, diğer suşlara karşı ise 0,03 mg/mL konsantrasyonunda minimum inhibe edici etki göstermiştir. *E. durans*’a karşı ise hiçbir etki göstermemiştir.

Tablo 4.7: Test mikroorganizmalarına karşı Üvez özütü ve yeşil sentez AgNP’lerin MİK sonuçları (mg/mL)

Mikroorganizma Adı	Özüt	AgNP
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	100	0,03
<i>Salmonella infantis</i>	100	0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	100	0,03
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> DSMZ 50071	100	0,03
<i>Salmonella kentucky</i>	100	0,03
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	100	0,03
<i>Listeria innocua</i>	100	0,03
<i>Salmonella enteritidis</i> ATCC 13075	100	0,03
<i>Enterococcus durans</i>	100	-
<i>Salmonella typhimurium</i>	100	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	100	0,03
<i>Staphylococcus epidermidis</i> DSMZ 20044	100	0,03
<i>Bacillus subtilis</i> DSMZ 1971	100	0,25
<i>Escherichia coli</i> CFAI ATCC 25922	100	0,03
<i>Saratia marrescens</i> ATCC 13048	100	0,03

(-): İnhibisyon yoktur.

Tablo 4.7’de Üvez özütünün ve yeşil sentez AgNP’lerin MİK değerleri gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlara bakıldığında, hazırlanan bitki özütünün tüm mikroorganizmalara karşı 100 mg/mL’de inhibe edici etkisinin bulunduğu gösterilmiştir. Yeşil sentez AgNP’lerin ise, test edilen mikroorganizmalardan *B. subtilis* DSMZ 1971 ve *S. typhimurium*’a karşı 0,25 mg/mL, diğer suşlara karşı ise 0,03 mg/mL konsantrasyonunda minimum inhibe edici etki göstermiştir. *E. durans*’a karşı ise hiçbir etki göstermemiştir.

Tablo 4.8: Test mikroorganizmalarına karşı Gilaburu özütü ve yeşil sentez AgNP'lerin MİK sonuçları (mg/mL)

Mikroorganizma Adı	Gilaburu Özütü	Yeşil Sentez AgNP
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	25	0,25
<i>Salmonella infantis</i>	25	0,25
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	25	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> DSMZ 50071	25	0,25
<i>Salmonella kentucky</i>	25	0,25
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	25	0,25
<i>Listeria innocua</i>	25	0,25
<i>Salmonella enteritidis</i> ATCC 13075	25	0,25
<i>Enterococcus durans</i>	25	-
<i>Salmonella typhimurium</i>	25	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	25	0,25
<i>Staphylococcus epidermidis</i> DSMZ 20044	25	0,25
<i>Bacillus subtilis</i> DSMZ 1971	25	0,5
<i>Escherichia coli</i> CFAI ATCC 25922	25	0,25
<i>Saratia marrescens</i> ATCC 13048	25	0,25

(-): İnhibisyon yoktur.

Tablo 4.8'de Gilaburu özütünün ve yeşil sentez AgNP'lerin MİK değerleri gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlara bakıldığında, hazırlanan bitki özütünün tüm mikroorganizmalara karşı 25 mg/mL'de inhibe edici etkisinin bulunduğu gösterilmiştir. Yeşil sentez AgNP'lerin ise, test edilen mikroorganizmalardan *S. typhimurium* ve *B. subtilis* DSMZ 1971'e karşı 0,5 mg/mL, diğer suşlara karşı ise 0,25 mg/mL konsantrasyonunda minimum inhibe edici etki göstermiştir. *K. pneumoniae* ve *E. durans*'a karşı ise hiçbir etki göstermemiştir.

4.2.3 Minimum Bakterisidal Konsantrasyonu (MBK) Sonuçları

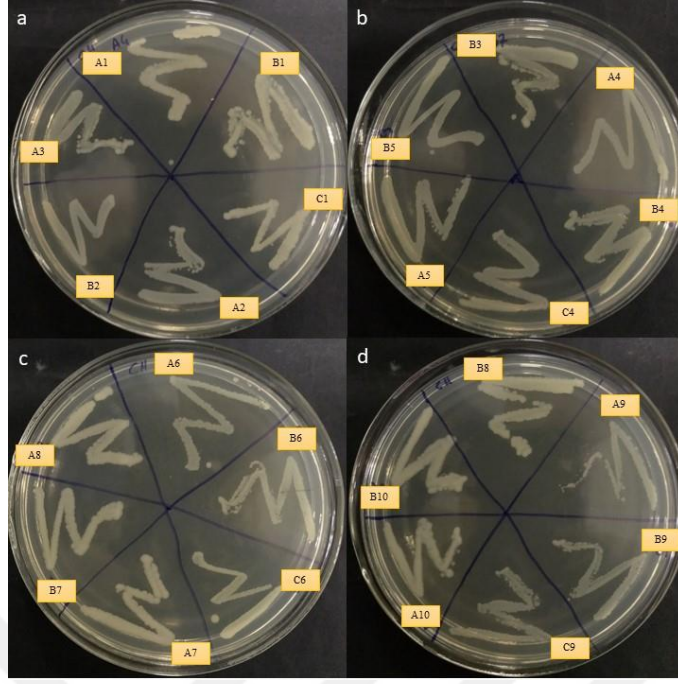
Minimum inhibisyon konsantrasyonları (MİK) belirlenen mikroorganizmalarda gözle görülür bir üremenin olup olmadığı, mikropalaklardan alınan mikroorganizma suşları antibiyotik içermeyen besiyerine pasaj yapılarak bakterilerin üremesini %99,9 oranında sonlandıran minimum bakterisidal konsantrasyonları belirlenmiş olup sonuçlar Tablo 4.9-4.12'de gösterildi.

Tablo 4.9: Cennet hurması özütü ve yeşil sentez AgNP'lerin test mikroorganizmalarının üremelerini %99,9 engelleyen minimum bakterisidal konsantrasyonları (mg/mL).

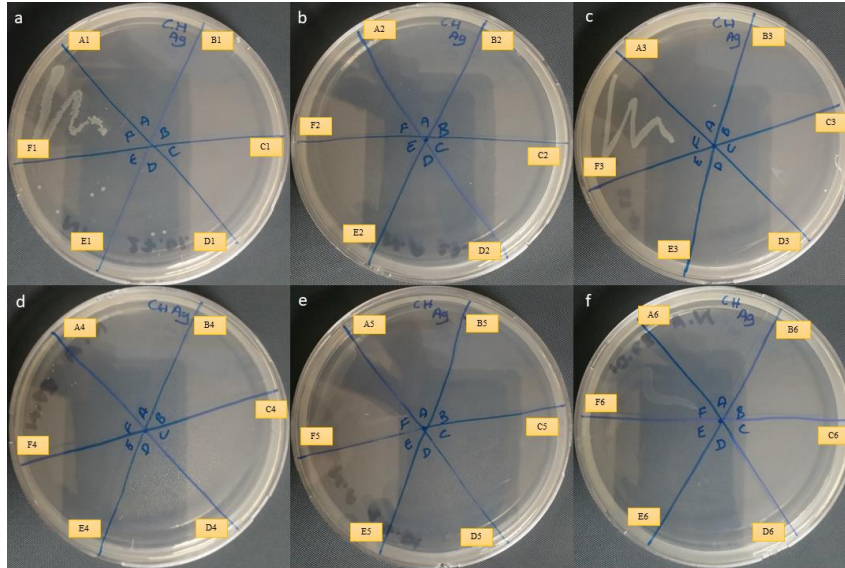
Mikroorganizma Adı	Cennet Hurması Özütü	Yeşil Sentez AgNP
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	-	0,25
<i>Salmonella infantis</i>	-	0,03
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	0,06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> DSMZ 50071	-	0,03
<i>Salmonella kentucky</i>	-	0,03
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	-	0,03
<i>Listeria innocua</i>	-	0,06
<i>Salmonella enteritidis</i> ATCC 13075	-	0,03
<i>Enterococcus durans</i>	-	1
<i>Salmonella typhimurium</i>	-	0,06
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	-	0,06
<i>Staphylococcus epidermidis</i> DSMZ 20044	-	0,06
<i>Bacillus subtilis</i> DSMZ 1971	-	0,12
<i>Escherichia coli</i> CFAI ATCC 25922	-	0,06
<i>Sarattia marrescens</i> ATCC 13048	-	0,06

(-): İnhibisyon yoktur.

Cennet hurması özütünün ve yeşil sentez AgNP'lerin MBK değerleri Tablo 4.9'da gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlara bakıldığında, hazırlanan bitki özütünün tüm mikroorganizmalara karşı %99,9 oranında inhibe edici etkisinin bulunmadığı belirlenmiştir (Şekil 4.23). Yeşil sentez AgNP'lerin ise, test edilen mikroorganizmalardan *E. durans*'a karşı 1 mg/mL, *E. aerogenes* ATCC 13048'e karşı 0,25 mg/mL, *B. subtilis* DSMZ 1971'e karşı 0,12 mg/mL, *S. infantis*, *P. aeruginosa* DSMZ 50071, *S. kentucky*, *E. faecalis* ATCC 29212 ve *S. enteritidis* ATCC 13075 karşı 0,03 mg/mL, diğer suşlara karşı ise %99,9 oranında inhibe eden en düşük bakterisidal konsantrasyon 0,06 mg/mL olarak belirlenmiştir (Şekil 4.24).



Şekil 4.23: Cennet hurması özütünün MBK sonuçları (A(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10): 200 mg/mL, B(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10): 100 mg/mL, C(1,4,6,9): 50 mg/mL) a) *K. pneumoniae* (A1,B1,C1), *P. aeruginosa* DSMZ 50071 (A2,B2), *S. kentucky* (A3) b) *S. kentucky* (B3), *E. faecalis* ATCC 29212 (A4,B4,C4), *L. innocua* (A5,B5), c) *S. entiritidis* ATCC 13075 (A6,B6,C6), *E. durans* (A7,B7), *S. typhimurium* (A8), d) *S. typhimurium* (B8), *S. aureus* ATCC 25923 (A9,B9,C9), *S. epidermidis* DSMZ 20044 (A10,B10).



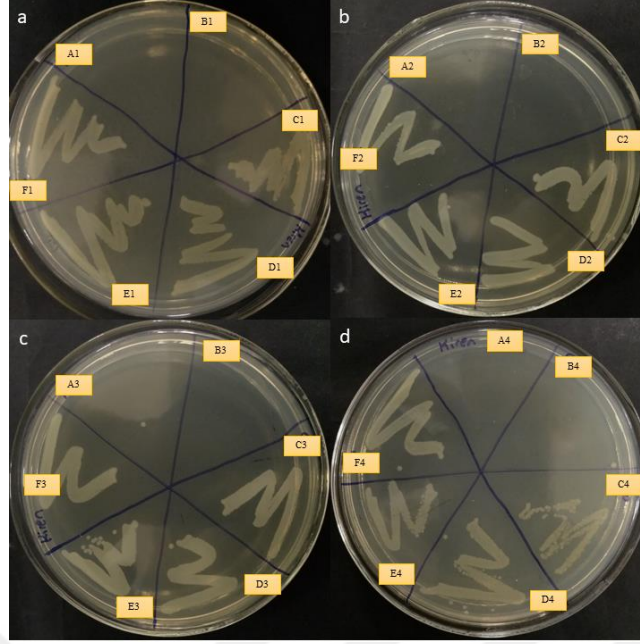
Şekil 4.24: Cennet hurması AgNP MBK sonuçları (A(1,2,3,4,5,6): 200 mg/mL, B(1,2,3,4,5,6): 100 mg/mL, C(1,2,3,4,5,6): 50 mg/mL, D(1,2,3,4,5,6): 25 mg/mL, E(1,2,3,4,5,6): 12,5 mg/mL, F(1,2,3,4,5,6): 6,25 mg/mL) a) *E. aerogenes* ATCC 13048 (A1,B1,C1,D1,E1,F1), b) *S. infantis* (A2,B2,C2,D2,E2,F2), c) *K. pneumoniae* (A3,B3,C3,D3,E3,F3), d) *P. aeruginosa* DSMZ 50071 (A4,B4,C4,D4,E4,F4), e) *S. kentucky* (A5,B5,C5,D5,E5,F5) f) *E. faecalis* ATCC 29212 (A6,B6,C6,D6,E6,F6).

Tablo 4.10: Kızılılık özütü ve yeşil sentez AgNP'lerin test mikroorganizmalarının üremelerini %99,9 engelleyen minimum bakterisidal konsantrasyonları (mg/mL).

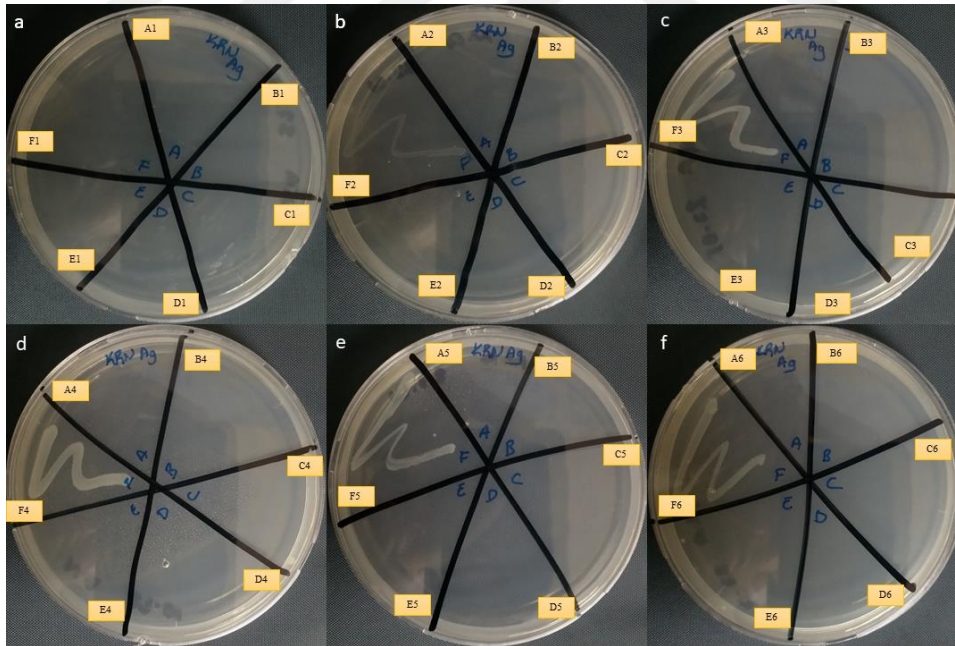
Mikroorganizma Adı	Kızılılık Özütü	Yeşil Sentez AgNP
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	100	0,03
<i>Salmonella infantis</i>	100	0,06
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	100	0,12
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> DSMZ 50071	100	0,06
<i>Salmonella kentucky</i>	100	0,12
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	100	0,06
<i>Listeria innocua</i>	100	0,06
<i>Salmonella enteritidis</i> ATCC 13075	100	0,06
<i>Enterococcus durans</i>	100	-
<i>Salmonella typhimurium</i>	100	0,25
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	100	0,03
<i>Staphylococcus epidermidis</i> DSMZ 20044	100	0,03
<i>Bacillus subtilis</i> DSMZ 1971	100	0,12
<i>Escherichia coli</i> CFAI ATCC 25922	100	0,06
<i>Saratia marrescens</i> ATCC 13048	100	0,12

(-): İnhibisyon yoktur.

Kızılılık özütünün ve yeşil sentez AgNP'lerin MBK değerleri Tablo 4.10'da gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlara bakıldığında, hazırlanan bitki özütünün tüm mikroorganizmalara karşı %99,9 oranında inhibe edici konsantrasyonunun 100 mg/mL'de bulunduğu gösterilmiştir (Şekil 4.25). Yeşil sentez AgNP'lerin ise, test edilen mikroorganizmalardan *S. typhimurium*'a karşı 0,25 mg/mL, *K. pneumoniae*, *S. kentucky*, *B. subtilis* DSMZ 1971'e ve *S. marrescens* ATCC 13048'e 0,12 mg/mL, *E.aerognes* ATCC 13048, *S.aureus* ATCC 25923 ve *S. epidermidis* DSMZ 20044 karşı 0,03 mg/mL, diğer suşlara karşı ise %99,9 oranında inhibe eden en düşük bakterisidal konsantrasyon 0,06 mg/mL olarak belirlenmiştir. *E. durans*'a karşı ise hiçbir etki göstermemiştir (Şekil 4.26).



Şekil 4.25: Kızılıçık özütünün MBK sonuçları (A(1,2,3,4): 200 mg/mL, B(1,2,3,4): 100 mg/mL, C(1,2,3,4): 50 mg/mL, D(1,2,3,4): 25 mg/mL, E(1,2,3,4): 12,5 mg/mL, F(1,2,3,4): 6,25 mg/mL) a) *S. kentucky* (A1,B1,C1,D1,E1,F1), b) *E. faecalis* ATCC 29212 (A2,B2,C2,D2,E2,F2), c) *L. innocua* (A3,B3,C3,D3,E3,F3), d) *S. entiritidis* ATCC 13075 (A4,B4,C4,D4,E4,F4).



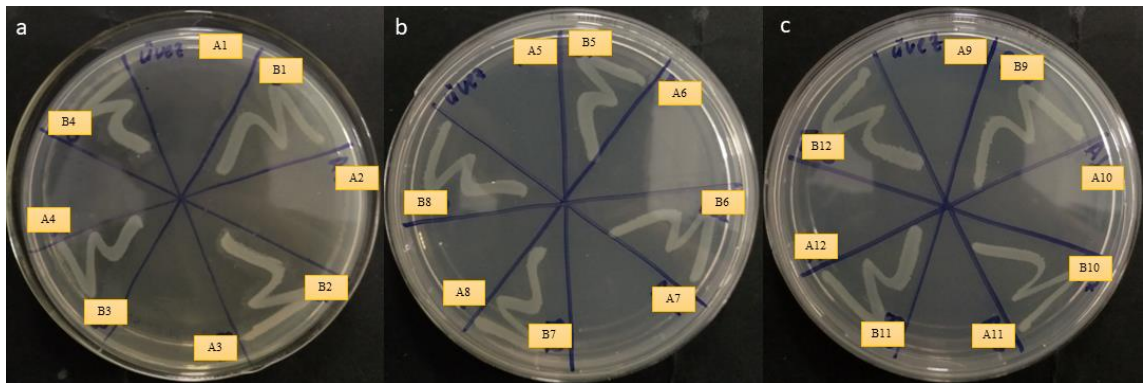
Şekil 4.26: Kızılıçık AgNP MBK sonuçları (A(1,2,3,4,5,6): 200 mg/mL, B(1,2,3,4,5,6): 100 mg/mL, C(1,2,3,4,5,6): 50 mg/mL, D(1,2,3,4,5,6): 25 mg/mL, E(1,2,3,4,5,6): 12,5 mg/mL, F(1,2,3,4,5,6): 6,25 mg/mL) a) *E. aerogenes* ATCC 13048 (A1,B1,C1,D1,E1,F1), b) *S. infantis* (A2,B2,C2,D2,E2,F2), c) *P. aeruginosa* DSMZ 50071 (A3,B3,C3,D3,E3,F3), d) *E. faecalis* ATCC 29212 (A4,B4,C4,D4,E4,F4), e) *L. innocua* (A5,B5,C5,D5,E5,F5), f) *S. entiritidis* ATCC 13075 (A6,B6,C6,D6,E6,F6).

Tablo 4.11: Üvez özütü ve yeşil sentez AgNP'lerin test mikroorganizmalarının üremelerini %99,9 engelleyen minimum bakterisidal konsantrasyonları (mg/mL).

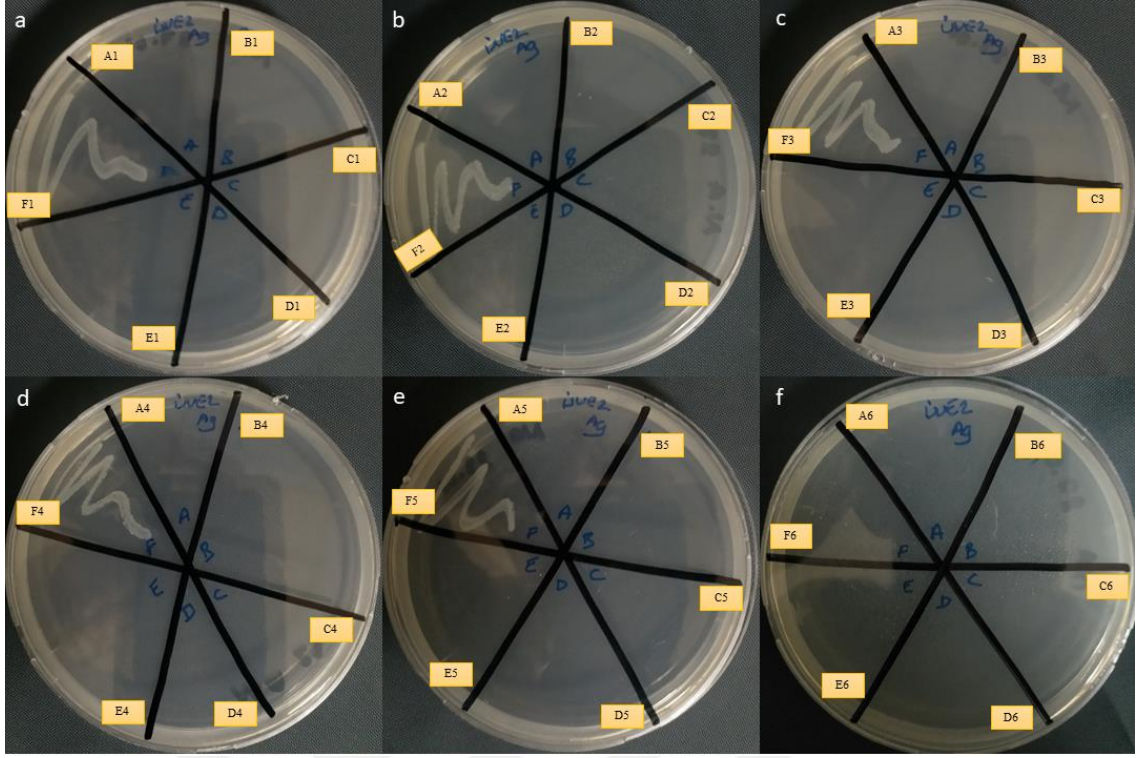
Mikroorganizma Adı	Üvez Özütü	Yeşil Sentez AgNP
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	200	0,06
<i>Salmonella infantis</i>	200	0,06
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	200	0,06
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> DSMZ 50071	200	0,06
<i>Salmonella kentucky</i>	200	0,06
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	200	0,06
<i>Listeria innocua</i>	200	0,06
<i>Salmonella enteritidis</i> ATCC 13075	200	0,06
<i>Enterococcus durans</i>	200	-
<i>Salmonella typhimurium</i>	200	0,5
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	200	0,06
<i>Staphylococcus epidermidis</i> DSMZ 20044	200	0,06
<i>Bacillus subtilis</i> DSMZ 1971	200	0,5
<i>Escherichia coli</i> CFAI ATCC 25922	200	0,06
<i>Saratia marrescens</i> ATCC 13048	200	0,06

(-): İnhibisyon yoktur.

Üvez özütünün ve yeşil sentez AgNP'lerin MİK değerleri Tablo 4.11'de gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlara bakıldığında, hazırlanan bitki özütünün tüm mikroorganizmalara karşı %99,9 oranında inhibe edici konsantrasyonunun 200 mg/mL'de bulunduğu gösterilmiştir (Şekil 4.27). Yeşil sentez AgNP'lerin ise, test edilen mikroorganizmalardan *B. subtilis* DSMZ 1971 ve *S. typhimurium*'a karşı 0,5 mg/mL, diğer suşlara karşı ise %99,9 oranında inhibe eden en düşük bakterisidal konsantrasyon 0,06 mg/mL olarak belirlenmiştir. *E. durans*'a karşı ise hiçbir etki göstermemiştir (Şekil 4.28).



Şekil 4.27: Üvez özütünün MBK sonuçları (A(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12): 200 mg/mL, B(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12): 100 mg/mL, a) *P. aeruginosa* DSMZ 50071 (A1,B1), *S. kentucky* (A2,B2), *E. faecalis* ATCC 29212 (A3,B3), *L. innocua* (A4,B4), b) *S. enteritidis* ATCC 13075 (A5,B5), *E. durans* (A6,B6), *S. typhimurium* (A7,B7), *S. aureus* ATCC 25923 (A8,B8), c) *S. epidermidis* DSMZ 20044 (A9,B9), *B. subtilis* DSMZ 1971 (A10,B10), *E. coli* CFAI ATCC 25922 (A11,B11), *S. marrescens* ATCC 13048 (A12,B12).



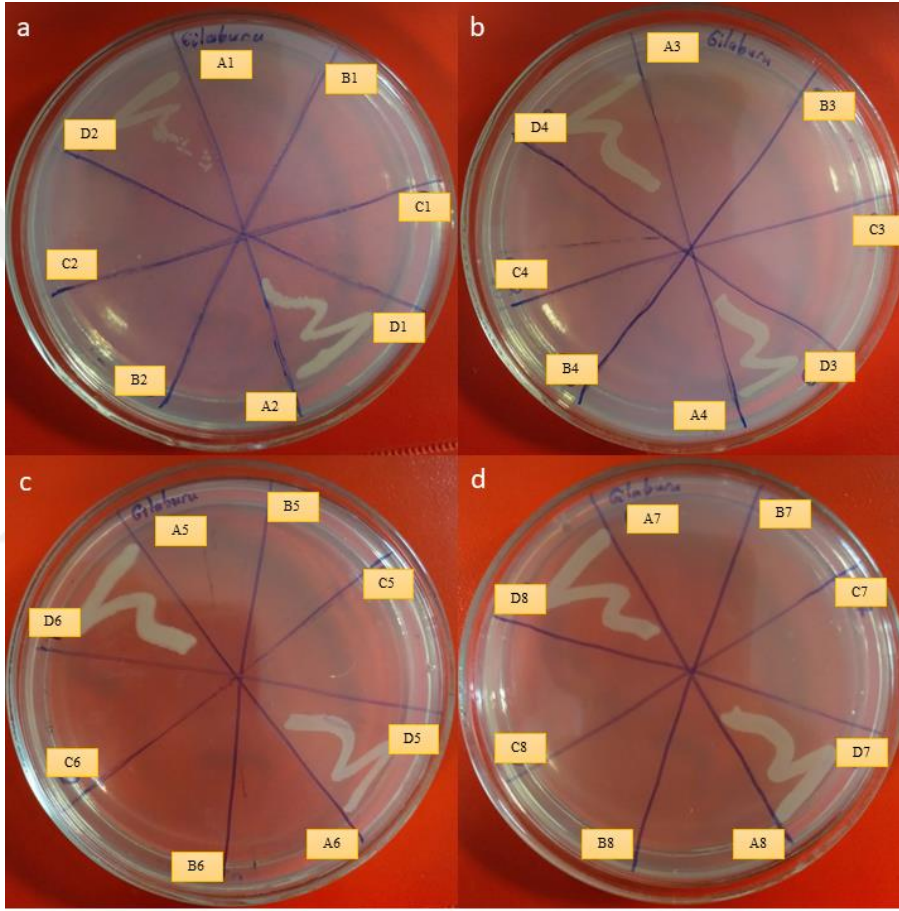
Şekil 4.28: Üvez AgNP MBK sonuçları (A(1,2,3,4,5,6): 200 mg/mL, B(1,2,3,4,5,6): 100 mg/mL, C(1,2,3,4,5,6): 50 mg/mL, D(1,2,3,4,5,6): 25 mg/mL, E(1,2,3,4,5,6): 12,5 mg/mL, F(1,2,3,4,5,6): 6,25 mg/mL) a) *S. infantis* (A1,B1,C1,D1,E1,F1), b) *S. kentucky* (A2,B2,C2,D2,E2,F2), c) *E. faecalis* ATCC 29212 (A3,B3,C3,D3,E3,F3), d) *L. innocua* (A4,B4,C4,D4,E4,F4), e) *S. aureus* ATCC 25923 (A5,B5,C5,D5,E5,F5), f) *S. marrescens* ATCC 13048 ATCC 13075 (A6,B6,C6,D6,E6,F6).

Tablo 4.12: Gilaburu özütü ve yeşil sentez AgNP'lerin test mikroorganizmalarının üremelerini %99,9 engelleyen minimum bakterisidal konsantrasyonları (mg/mL).

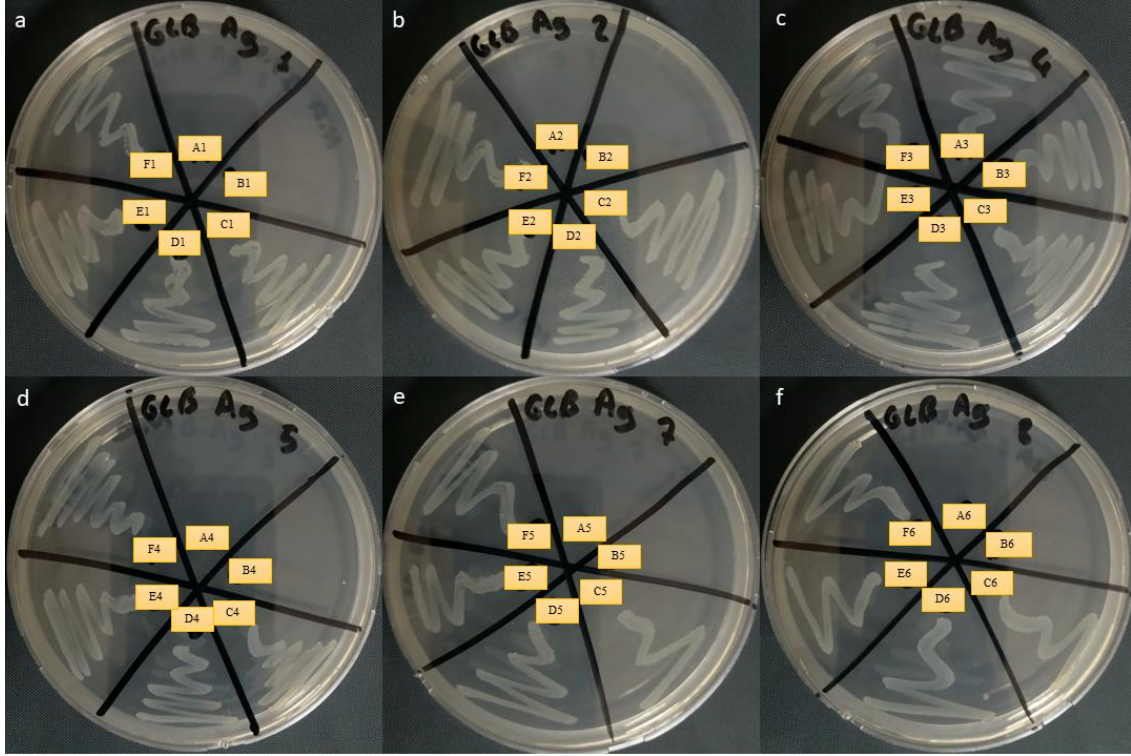
Mikroorganizma Adı	Gilaburu Özütü	Yeşil Sentez AgNP
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	50 mg/mL	0,5 mg/mL
<i>Salmonella infantis</i>	50 mg/mL	0,5 mg/mL
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	50 mg/mL	-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> DSMZ 50071	50 mg/mL	0,5 mg/mL
<i>Salmonella kentucky</i>	50 mg/mL	0,5 mg/mL
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	50 mg/mL	0,5 mg/mL
<i>Listeria innocua</i>	50 mg/mL	0,5 mg/mL
<i>Salmonella enteritidis</i> ATCC 13075	50 mg/mL	0,5 mg/mL
<i>Enterococcus durans</i>	50 mg/mL	-
<i>Salmonella typhimurium</i>	50 mg/mL	1 mg/mL
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	50 mg/mL	0,5 mg/mL
<i>Staphylococcus epidermidis</i> DSMZ 20044	50 mg/mL	0,5 mg/mL
<i>Bacillus subtilis</i> DSMZ 1971	50 mg/mL	1 mg/mL
<i>Escherichia coli</i> CFAI ATCC 25922	50 mg/mL	0,5 mg/mL
<i>Saratia marrescens</i> ATCC 13048	50 mg/mL	0,5 mg/mL

(-): İnhibisyon yoktur.

Gilaburu özütünün ve yeşil sentez AgNP'lerin Tablo 4.12'de MBK değerleri gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlara bakıldığında, hazırlanan bitki özütünün tüm mikroorganizmalara karşı %99,9 oranında inhibe edici konsantrasyonunun 50 mg/mL'de bulunduğu gösterilmiştir (Şekil 4.29). Yeşil sentez AgNP'lerin ise, test edilen mikroorganizmalardan *S. typhimurium* ve *B. subtilis* DSMZ 1971'e karşı 1 mg/mL, diğer suşlara karşı ise 0,5 mg/mL konsantrasyonunda minimum inhibe edici etki göstermiştir. *K. pneumoniae* ve *E. durans*'a karşı ise hiçbir etki göstermemiştir (Şekil 4.30).



Şekil 4.29: Gilaburu özütünün MBK sonuçları (A(1,2,3,4,5,6,7,8): 200 mg/mL, B(1,2,3,4,5,6,7,8): 100 mg/mL, C(1,2,3,4,5,6,7,8): 50 mg/mL, D(1,2,3,4,5,6,7,8): 25 mg/mL) a) *S. kentucky* (A1,B1,C1,D1), *E. faecalis* ATCC 29212 (A2,B2,C2,D2), b) *L. innocua* (A3,B3,C3,D3), *S. enteritidis* ATCC 13075 (A4,B4,C4,D4). c) *S. aureus* ATCC 25923 (A5,B5,C5,D5), *S. epidermidis* DSMZ 20044 (A6,B6,C6,D6). d) *B. subtilis* DSMZ 1971 (A7,B7,C7,D7), *E. coli* CFAI ATCC 25922 (A8,B8,C8,D8).



Şekil 4.30: Gilaburu AgNP MBK sonuçları (A(1,2,3,4,5,6): 200 mg/mL, B(1,2,3,4,5,6): 100 mg/mL, C(1,2,3,4,5,6): 50 mg/mL, D(1,2,3,4,5,6): 25 mg/mL, E(1,2,3,4,5,6): 12,5 mg/mL, F(1,2,3,4,5,6): 6,25 mg/mL) a) *E. aerogenes* ATCC 13048 (A1,B1,C1,D1,E1,F1), b) *S. infantis* (A2,B2,C2,D2,E2,F2), c) *K. pneumoniae* (A3,B3,C3,D3,E3,F3), d) *P. aeruginosa* DSMZ 50071 (A4,B4,C4,D4,E4,F4), e) *S. kentucky* (A5,B5,C5,D5,E5,F5) f) *E. faecalis* ATCC 29212 (A6,B6,C6,D6,E6,F6).

Bitki özütleri ve AgNP'lerin azalma veya %99,9 oranında öldürücü inhibisyon konsantrasyonlarının incelendiği MİK ve MBK testleri sonuçları ile disk difüzyon yöntemlerinden elde edilen sonuçların birbirini desteklediği belirlendi.

4.3 Antibiyofilm Aktivite Sonuçları

4.3.1 Gilaburu Özütü ve Yeşil Sentez AgNP Antibiyofilm Sonuçları

Gilaburu özütü ve AgNP'lerin, farklı konsantrasyonlarının bakteri suşları üzerinde antibiyofilm oluşumu üzerine olan etkileri Tablo 4.13 ve Tablo 4.14'de incelenmiştir. Buna göre uygulanan bitki özütü ve AgNP'nin, *S. kentucky*, *E. faecalis* ATCC 29212, *B. subtilis* DSMZ 1971, *E. coli* CFAI ATCC 25922 suşları üzerinde biyofilm oluşumunu inhibe ettiği saptanmıştır.

Tablo 4.13: Gilaburu özütünün farklı konsantrasyonlardaki (mg/mL) mikroorganizmalara karşı göstermiş oldukları antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değeri.

Mikroorganizmalar	200	100	50	25	12,5	6,25
<i>Salmonella kentucky</i>	58,85	52,25	47,3	39,6	26,85	13,55
<i>Enterococcus faecalis ATCC 29212</i>	56,2	45,5	45	24,35	17,8	8,45
<i>Bacillus subtilis DSMZ 1971</i>	54,65	46,6	45,5	37,55	27,35	8,8
<i>Escherichia coli CFAI ATCC 25922</i>	44,3	34,9	20,05	10,8	5,35	-

(-): Biyofilm inhibisyonu yok.

Tablo 4.13’de gösterildiği gibi Gilaburu özütünün, *S. kentucky*, *B. subtilis* DSMZ 1971 ve *E. faecalis* ATCC 29212 bakterisi suşları üzerinde tüm konsantrasyonlarda etki ettiği görülürken *E. coli* CFAI ATCC 25922 suşunun 6,25 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu inhibe etmediği görülmektedir. 200 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %44,3-58,85 değerleri arasında, 100 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %34,9-52,25 değerleri arasında, 50 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %20,05-47,3 değerleri arasında, 25 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %10,8-39,6 değerleri arasında, 12,5 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %5,35-27,35 değerleri arasında, 6,25 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %8,45-13,55 değerleri arasında inhibe ettiği görülmektedir.

Tablo 4.14: Gilaburu AgNP’lerin farklı konsantrasyonlarının (mg/mL) mikroorganizmalara karşı göstermiş oldukları antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değeri.

Mikroorganizmalar	1	0,5	0,25	0,12	0,06	0,03
<i>Salmonella kentucky</i>	77,83	77,44	69,57	65,63	60,33	54,34
<i>Enterococcus faecalis ATCC 29212</i>	67,93	62,87	61,02	58,06	49,19	24,74
<i>Bacillus subtilis DSMZ 1971</i>	86,07	83,30	77,06	71,42	63,73	35,58
<i>Escherichia coli CFAI ATCC 25922</i>	70,35	62,77	62,19	61,58	61,08	48,06

Tablo 4.14’de gösterildiği gibi Gilaburu AgNP’lerin farklı konsantrasyonların uygulandığı bütün suşlar üzerinde biyofilm oluşumunu inhibe edici etki gösterdiği saptanmıştır. 1 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %67,93-86,07 değerleri arasında, 0,5 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %62,77-83,30 değerleri arasında, 0,25 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %61,02-77,06 değerleri arasında, 0,12 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %58,06-71,42 değerleri arasında, 0,06 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %49,19-63,73 değerleri arasında, 0,03 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %24,74-54,34 değerleri arasında inhibe ettiği görülmektedir.

4.3.2 Cennet Hurması Özütü ve Yeşil Sentez AgNP Antibiyofilm Sonuçları

Cennet hurması özütü ve AgNP'lerin, farklı konsantrasyonlarının bakteri suşları üzerinde antibiyofilm oluşumu üzerine olan etkileri Tablo 4.15 ve Tablo 4.16'da incelenmiştir. Buna göre uygulanan bitki özütü ve AgNP'nin, *S. kentucky*, *E. faecalis* ATCC 29212, *B. subtilis* DSMZ 1971, *E. coli* CFAI ATCC 25922 suşları üzerinde biyofilm oluşumunu inhibe ettiği saptanmıştır.

Tablo 4.15: Cennet hurması özütünün farklı konsantrasyonlardaki (mg/mL) biyofilm inhibisyon değerleri (%).

Mikroorganizmalar	200	100	50	25	12,5	6,25
<i>Salmonella kentucky</i>	43,85	42,3	40,45	28,8	15,5	5,9
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	58,45	43,15	40,2	30,05	19,8	11,4
<i>Bacillus subtilis</i> DSMZ 1971	54,8	52,65	47,4	39,75	30	4,6
<i>Escherichia coli</i> CFAI ATCC 25922	49,65	35,35	18,35	16,8	8,75	-

(-): Biyofilm inhibisyonu yok.

Tablo 4.15'de gösterildiği gibi Cennet hurması özütünün, *S. kentucky*, *B. subtilis* DSMZ 1971 ve *E. faecalis* ATCC 29212 bakteri suşları üzerinde tüm konsantrasyonlarda etki ettiği görülürken *E. coli* CFAI ATCC 25922 suşunun 6,25 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu inhibe etmediği görülmektedir. 200 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %43,85-58,45 değerleri arasında, 100 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %35,35-52,65 değerleri arasında, 50 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %18,35-47,4 değerleri arasında, 25 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %16,8-39,75 değerleri arasında, 12,5 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %8,75-30 değerleri arasında, 6,25 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %4,6-11,4 değerleri arasında inhibe ettiği görülmektedir.

Tablo 4.16: Cennet hurması AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının (mg/mL) mikroorganizmalara karşı göstermiş oldukları antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değeri.

Mikroorganizmalar	1	0,5	0,25	0,12	0,06	0,03
<i>Salmonella kentucky</i>	64,23	47,89	24,68	24,20	2,90	1,94
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	62,55	57,12	39,22	33,92	30,90	28,52
<i>Bacillus subtilis</i> DSMZ 1971	74,11	67,12	66,39	64,49	61,43	56,51
<i>Escherichia coli</i> CFAI ATCC 25922	59,87	56,53	42,22	33,86	11,71	9,05

Tablo 4.16’da gösterildiği gibi Cennet hurması AgNP’lerin farklı konsantrasyonların uygulandığı bütün suşlar üzerinde biyofilm oluşumunu inhibe edici etki gösterdiği saptanmıştır. 1 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %59,87-74,11 değerleri arasında, 0,5 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %47,89-67,12 değerleri arasında, 0,25 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %24,68-66,39 değerleri arasında, 0,12 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %24,20-64,49 değerleri arasında, 0,06 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %2,90-61,43 değerleri arasında, 0,03 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %1,94-56,51 değerleri arasında inhibe ettiği görülmektedir.

4.3.3 Üvez Özütü ve Yeşil Sentez AgNP Antibiyofilm Sonuçları

Üvez özütü ve AgNP’lerin, farklı konsantrasyonlarının bakteri suşları üzerinde antibiyofilm oluşumu üzerine olan etkileri Tablo 4.17 ve Tablo 4.18’de incelenmiştir. Buna göre uygulanan bitki özütü ve AgNP’nin, *S. kentucky*, *E. faecalis* ATCC 29212, *B. subtilis* DSMZ 1971, *E. coli* CFAI ATCC 25922 suşları üzerinde biyofilm oluşumunu inhibe ettiği saptanmıştır.

Tablo 4.17: Üvez özütünün farklı konsantrasyonlardaki (mg/mL)biyofilm inhibisyon değerleri (%).

Mikroorganizmalar	200	100	50	25	12,5	6,25
<i>Salmonella kentucky</i>	37,35	34,15	31,55	30,5	25,6	18,3
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	16,2	6,1	-	-	-	-
<i>Bacillus subtilis</i> DSMZ 1971	47,9	42,55	38,15	32,45	15,82	13,5
<i>Escherichia coli</i> CFAI ATCC 25922	17,25	16,35	15,65	15,25	10,9	6,4

(-): Biyofilm inhibisyonu yok.

Tablo 4.17’de gösterildiği gibi Üvez özütünün, *S. kentucky*, *B. subtilis* DSMZ 1971 ve *E. coli* CFAI ATCC 25922 suşları üzerinde tüm konsantrasyonlarda etki ettiği görülürken *E. faecalis* ATCC 29212 suşunun 50 mg/mL, 25 mg/mL, 12,5 mg/mL ve 6,25 mg/mL konsantrasyonlarında biyofilm oluşumunu inhibe etmediği görülmektedir. 200 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %16,2-47,9 değerleri arasında, 100 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %6,1-42,55 değerleri arasında, 50 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %15,65-38,15 değerleri arasında, 25 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %15,25-32,45 değerleri arasında, 12,5 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %10,9-25,6 değerleri arasında, 6,25 mg/mL

konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %6,4-18,3 değerleri arasında inhibe ettiği görülmektedir.

Tablo 4.18: Üvez AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının (mg/mL) mikroorganizmalara karşı göstermiş oldukları antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değeri.

Mikroorganizmalar	1	0,5	0,25	0,12	0,06	0,03
<i>Salmonella kentucky</i>	71,75	61,83	54,50	44,65	44,63	22,04
<i>Enterococcus faecalis ATCC 29212</i>	77,76	68,92	63,26	55,86	42,77	39,76
<i>Bacillus subtilis DSMZ 1971</i>	85,51	84,66	79,42	72,64	69,53	50,95
<i>Escherichia coli CFAI ATCC 25922</i>	84,42	76,93	69,94	66,02	61,40	37,19

Tablo 4.18'de gösterildiği gibi Üvez AgNP'lerin farklı konsantrasyonların uygulandığı bütün suşlar üzerinde biyofilm oluşumunu inhibe edici etki gösterdiği saptanmıştır. 1 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %71,75-85,51 değerleri arasında, 0,5 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %61,83-84,66 değerleri arasında, 0,25 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %54,5-79,42 değerleri arasında, 0,12 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %44,65-72,64 değerleri arasında, 0,06 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %42,77-69,53 değerleri arasında, 0,03 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %22,04-50,95 değerleri arasında inhibe ettiği görülmektedir.

4.3.4 Kızılıçık Özütü ve Yeşil Sentez AgNP Antibiyofilm Sonuçları

Üvez özütü ve AgNP'lerin, farklı konsantrasyonlarının bakteri suşları üzerinde antibiyofilm oluşumu üzerine olan etkileri Tablo 4.19 ve Tablo 4.20'de incelenmiştir. Buna göre uygulanan bitki özütü ve AgNP'nin, *S. kentucky*, *E. faecalis ATCC 29212*, *B. subtilis DSMZ 1971*, *E. coli CFAI ATCC 25922* suşları üzerinde biyofilm oluşumunu inhibe ettiği saptanmıştır.

Tablo 4.19: Kızılıçık özütünün farklı konsantrasyonlardaki (mg/mL)biyofilm inhibisyon değerleri (%).

Mikroorganizmalar	200	100	50	25	12,5	6,25
<i>Salmonella kentucky</i>	41,3	35,8	34	26,75	8,1	2,2
<i>Enterococcus faecalis ATCC 29212</i>	50,8	45,15	38,3	28,95	13,55	6,3
<i>Bacillus subtilis DSMZ 1971</i>	48,55	43,6	38,85	31,25	21,55	0,75
<i>Escherichia coli CFAI ATCC 25922</i>	45,55	34,4	23,6	1,95	3,4	-

(-): Biyofilm inhibisyonu yok.

Tablo 4.19’da gösterildiği gibi Kızılılık özütünün, *S. kentucky*, *B. subtilis* DSMZ 1971 ve *E. faecalis* ATCC 29212 bakteri suşları üzerinde tüm konsantrasyonlarda etki ettiği görülürken *E. coli* CFAI ATCC 25922 suşunun 6,25 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu inhibe etmediği görülmektedir. 200 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %41,3-50,8 değerleri arasında, 100 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %34,4-45,15 değerleri arasında, 50 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %23,6-38,85 değerleri arasında, 25 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %1,95-31,25 değerleri arasında, 12,5 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %3,4-21,55 değerleri arasında, 6,25 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %0,75-6,3 değerleri arasında inhibe ettiği görülmektedir.

Tablo 4.20: Kızılılık AgNP’lerin farklı konsantrasyonlarının (mg/mL) mikroorganizmalara karşı göstermiş oldukları antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değeri.

Mikroorganizmalar	1	0,5	0,25	0,12	0,06	0,03
<i>Salmonella kentucky</i>	78,33	75,93	67,41	56,78	29,23	0,52
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	74,63	71,81	61,59	40,42	27,97	4,88
<i>Bacillus subtilis</i> DSMZ 1971	77,88	53,46	51,08	49,81	42,84	1,19
<i>Escherichia coli</i> CFAI ATCC 25922	57,78	53,28	40,99	32,03	11,59	5,13

Tablo 4.20’de gösterildiği gibi Kızılılık AgNP’lerin farklı konsantrasyonların uygulandığı bütün suşlar üzerinde biyofilm oluşumunu inhibe edici etki gösterdiği saptanmıştır. 1 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %57,78-78,33 değerleri arasında, 0,5 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %53,28-75,93 değerleri arasında, 0,25 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %40,99-67,41 değerleri arasında, 0,12 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %32,03-56,78 değerleri arasında, 0,06 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %11,59-42,84 değerleri arasında, 0,03 mg/mL konsantrasyonda biyofilm oluşumunu %0,52-5,13 değerleri arasında inhibe ettiği görülmektedir.

4.4 Antioksidan Aktivite Sonuçları

Bitki özütleri ve yeşil sentez yöntemiyle elde edilen AgNP’lerin antioksidan aktivite tayinleri, DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) serbest radikali giderim yöntemiyle yapıldı. DPPH radikali doğal antioksidanların serbest radikal yakalama aktivitesini değerlendirmek için kullanılan yöntemlerden birisidir. Bu araştırmada kullanılan ekstraktların serbest radikal

giderici etkileri DPPH radikali üzerinden belirlendi. Hazırlanan bitki özütleri ve AgNP'lerin DPPH serbest radikal giderim etkinliği 4 farklı konsantrasyonda (1 mg/mL, 0,1 mg/mL, 0,01 mg/mL ve 0,001 mg/mL) DPPH yöntemiyle 3 tekrarlı şekilde test edildi. DPPH yöntemiyle antioksidan kapasiteleri test edilen bitkiler, çalışılan üç tekrarın ortalama değerleri hesaplanarak grafikler oluşturulmuştur. Oluşturulan grafiklerin eğim çizgileri ve R^2 anlamlılık değerleri hesaplanmıştır. Çizgi grafiği üzerinden elde edilen eğim çizgisi denkleminde göre hesaplanan IC_{50} ve R^2 anlamlılık değerleri Tablo 4.21'de gösterilmiştir.

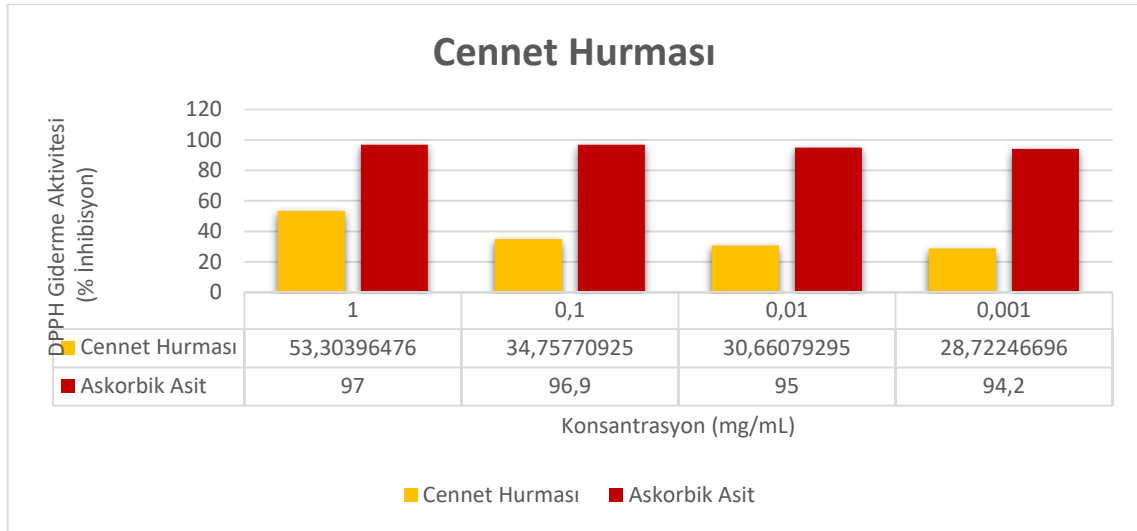
Tablo 4.21: Bitki özütleri ve yeşil sentez AgNP'lerin DPPH radikali süpürme aktivitelerinin grafik denklemleri, R^2 ve IC_{50} değerleri (μ mol).

Bitki Türleri	Grafiksel Denklemler	IC_{50} Değeri (mg/mL)	R^2 Değeri
Cennet Hurması Özütü	$y=23,039x+30,462$	0,848	0,9813
Cennet Hurması AgNP	$y=32,06x+23,804$	0,849	0,9334
Üvez Özütü	$y=15,496x+32,755$	1,112	0,9767
Üvez AgNP	$y=22,085x+26,883$	1,046	0,9506
Gilaburu Özütü	$y=41,119x+34,196$	0,380	0,9529
Gilaburu AgNP	$y=30,057x+16,938$	1,099	0,9219
Kızılçık Özütü	$y=44,281x+30,696$	0,435	0,9785
Kızılçık AgNP	$y=25,343x+19,194$	1,215	0,9104

4.4.1 DPPH Serbest Radikal Süpürücü Aktivite Tayini

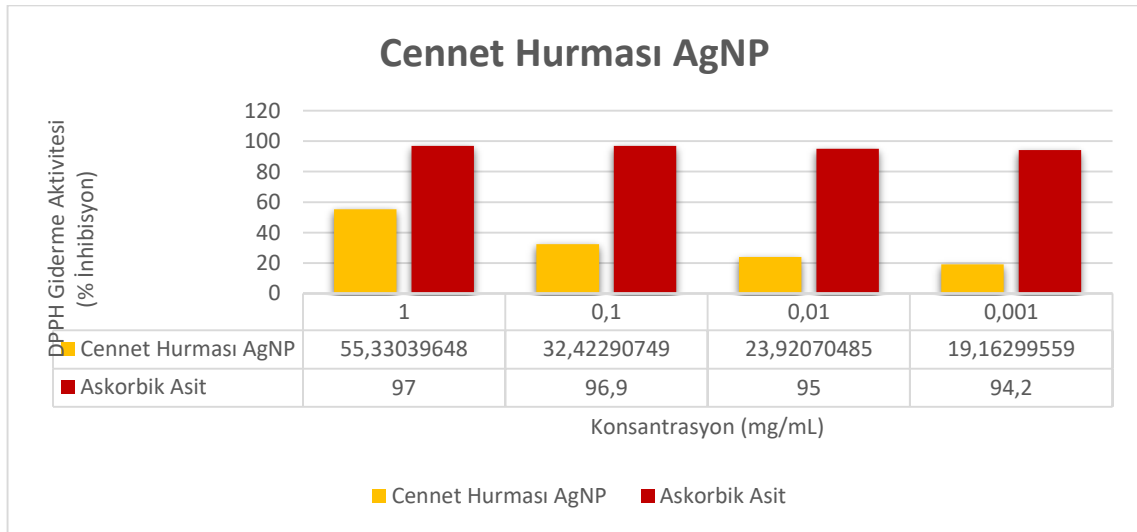
Doğal antioksidan maddelerin radikal süpürme aktivitelerini incelemek için DPPH metodu kullanılmaktadır. Çalışmada kullanılan dört adet bitki özütü ve yeşil sentez AgNP'lerin antioksidan aktivitelerini incelemek amacıyla DPPH radikali ve standart madde olarak askorbik asit (C vitamini) kullanıldı.

Bitki özütleri ve yeşil sentez AgNP'lerin DPPH serbest radikal giderme aktiviteleri % inhibisyon-konsantrasyon (mg/mL) grafikleri ile gösterilmiştir (Şekil 4.31-4.38).



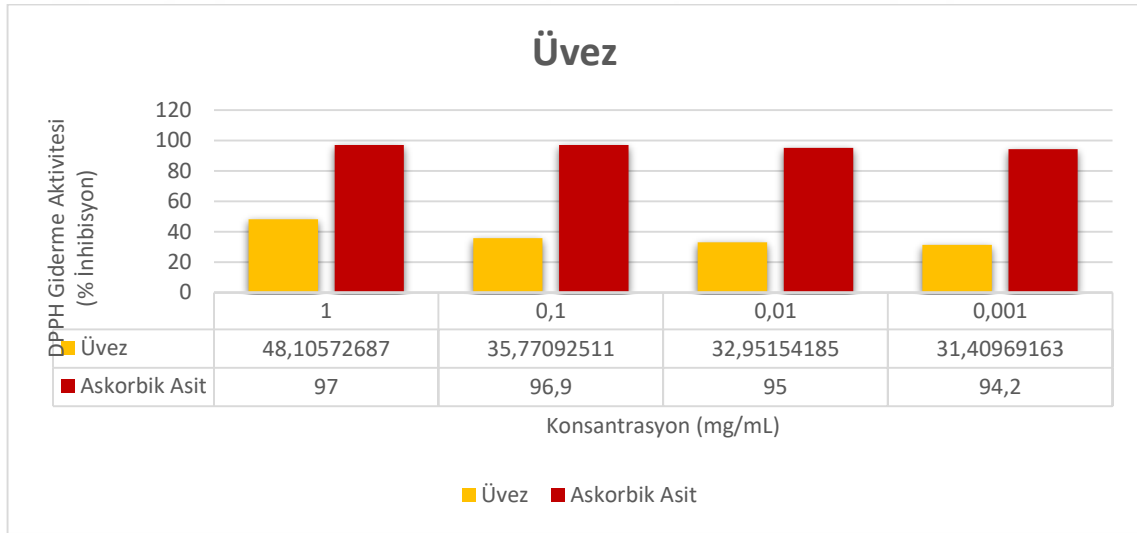
Şekil 4.31: Cennet hurması özütü ve askorbik asitin belirli konsantrasyonlardaki (mg/mL) DPPH giderme aktivitesi (%).

Şekil 4.31’de Cennet hurması özütü ve askorbik asidin DPPH radikal giderme % inhibisyon-konsantrasyon grafiği gösterilmiştir. Elde edilen verilere bakıldığında en yüksek DPPH radikal giderme aktivitesi 1 mg/mL konsantrasyonda %53,30 olarak belirlenmiştir. 1 mg/mL konsantrasyona kıyasla diğer üç konsantrasyonda (0.1 mg/mL, 0.01 mg/mL ve 0.001 mg/mL) kademeli olarak aktivite azalmasına rağmen birbirine yakın değerler gösterdiği görülmektedir. %34,75, %30,66 ve %28,72 etki değerleri göz önüne alındığında Cennet hurması özütünün antioksidan etkinliğe sahip olduğu söylenebilmektedir.



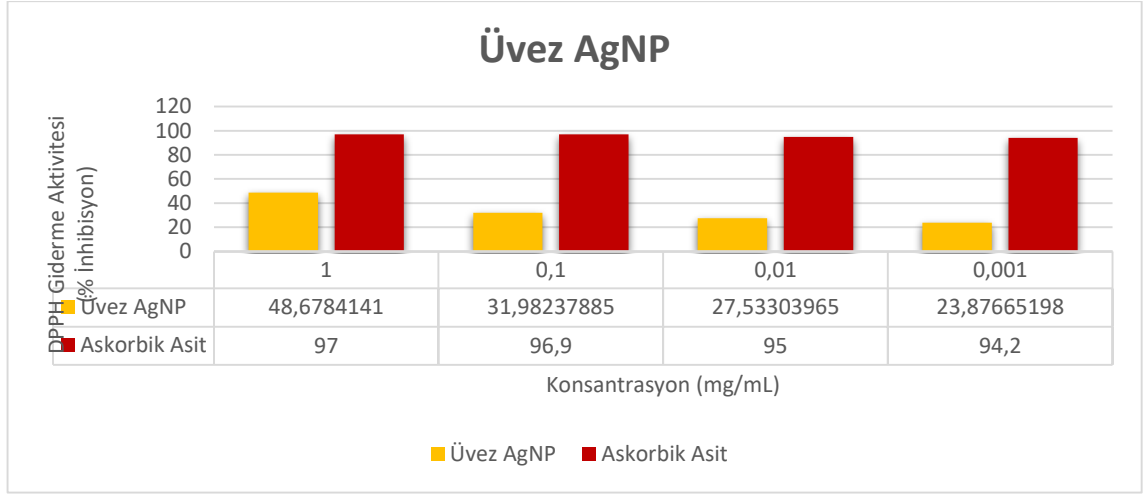
Şekil 4.32: Sentezlenen Cennet hurması AgNP ve askorbik asitin belirli konsantrasyonlardaki (mg/mL) DPPH giderme aktivitesi (%).

Şekil 4.32’de Cennet hurması AgNP ve askorbik asidin DPPH radikal giderme % inhibisyon-konsantrasyon grafiği gösterilmiştir. Elde edilen verilere bakıldığında en yüksek DPPH radikal giderme aktivitesi 1 mg/mL konsantrasyonda %55,33 olarak belirlenmiştir. 1 mg/mL konsantrasyona kıyasla diğer üç konsantrasyonda (0.1 mg/mL, 0.01 mg/mL ve 0.001 mg/mL) kademeli olarak aktivite azalmasına rağmen birbirine yakın değerler gösterdiği görülmektedir. %32,42, %23,92 ve %19,16 etki değerleri göz önüne alındığında Cennet hurması AgNP’nin antioksidan etkinliğe sahip olduğu söylenebilmektedir. Cennet hurması özütü ve yeşil sentez AgNP kendi arasında kıyaslandığında antioksidan aktivitelerinin birbirlerine oldukça yakın oldukları gözükmektedir.



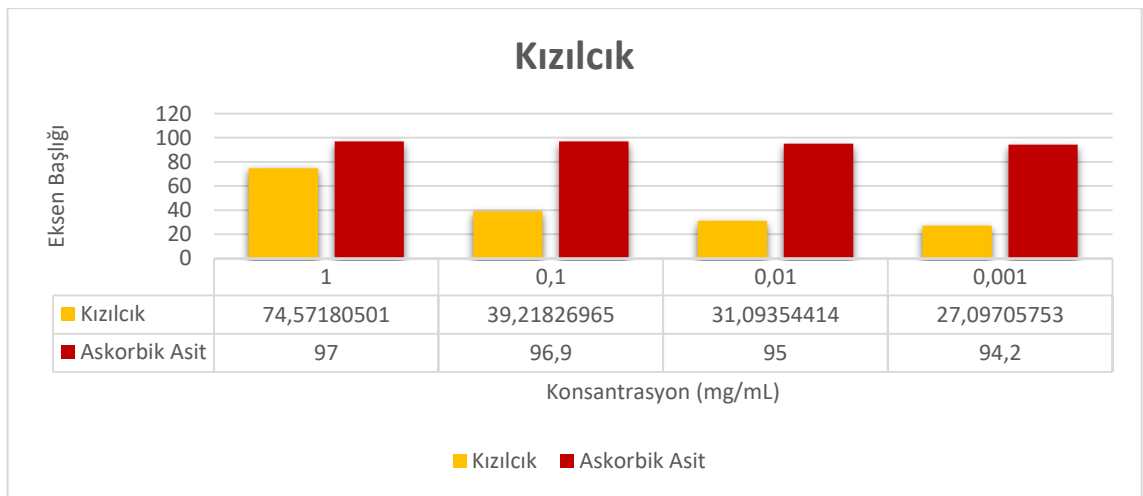
Şekil 4.33: Üvez özütü ve askorbik asitin belirli konsantrasyonlardaki (mg/mL) DPPH giderme aktivitesi (%).

Şekil 4.33’de Üvez özütü ve askorbik asidin DPPH radikal giderme % inhibisyon-konsantrasyon grafiği gösterilmiştir. Elde edilen verilere bakıldığında en yüksek DPPH radikal giderme aktivitesi 1 mg/mL konsantrasyonda % 48,10 olarak belirlenmiştir. 1 mg/mL konsantrasyona kıyasla diğer üç konsantrasyonda (0.1 mg/mL, 0.01 mg/mL ve 0.001 mg/mL) kademeli olarak aktivite azalmasına rağmen birbirine yakın değerler gösterdiği görülmektedir. % 35,77, % 32,95 ve % 31,40 etki değerleri göz önüne alındığında Üvez özütünün antioksidan etkinliğe sahip olduğu söylenebilmektedir.



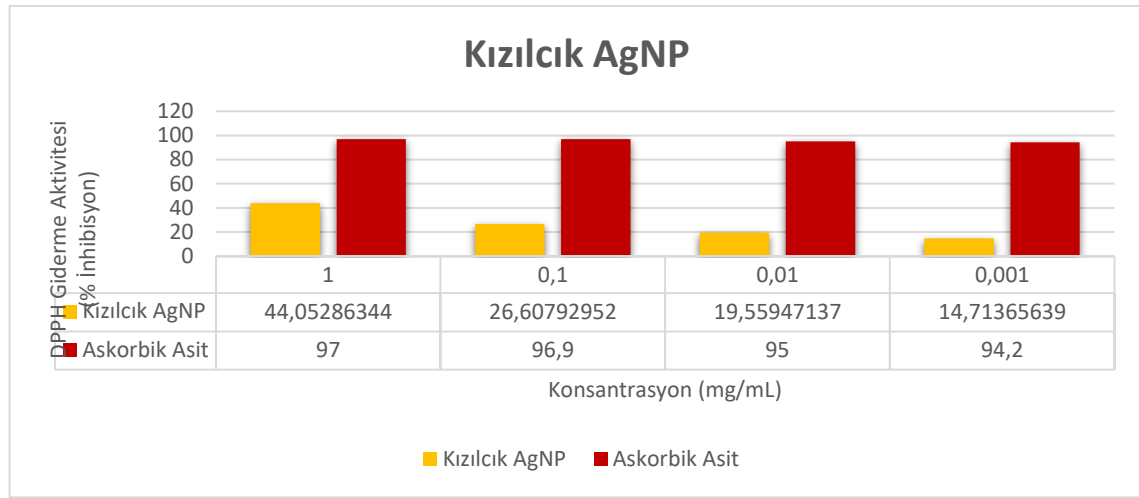
Şekil 4.34: Sentezlenen Üvez AgNP ve askorbik asitin belirli konsantrasyonlardaki (mg/mL) DPPH giderme aktivitesi (%).

Şekil 4.34’de Üvez AgNP ve askorbik asidin DPPH radikal giderme % inhibisyon-konsantrasyon grafiği gösterilmiştir. Elde edilen veriler bakıldığında en yüksek DPPH radikal giderme aktivitesi 1 mg/mL konsantrasyonda % 48,67 olarak belirlenmiştir. 1 mg/mL konsantrasyona kıyasla diğer üç konsantrasyonda (0.1 mg/mL, 0.01 mg/mL ve 0.001 mg/mL) kademeli olarak aktivite azalmasına rağmen birbirine yakın değerler gösterdiği görülmektedir. % 31,98, % 27,53 ve % 23,87 etki değerleri göz önüne alındığında Üvez AgNP’nin özütünün antioksidan etkinliğe sahip olduğu söylenebilmektedir. Üvez özütü ve yeşil sentez AgNP kendi arasında kıyaslandığında antioksidan aktivitelerinin birbirlerine oldukça yakın oldukları gözükmemektedir.



Şekil 4.35: Kızılcık özütü ve askorbik asitin belirli konsantrasyonlardaki (mg/mL) DPPH giderme aktivitesi (%).

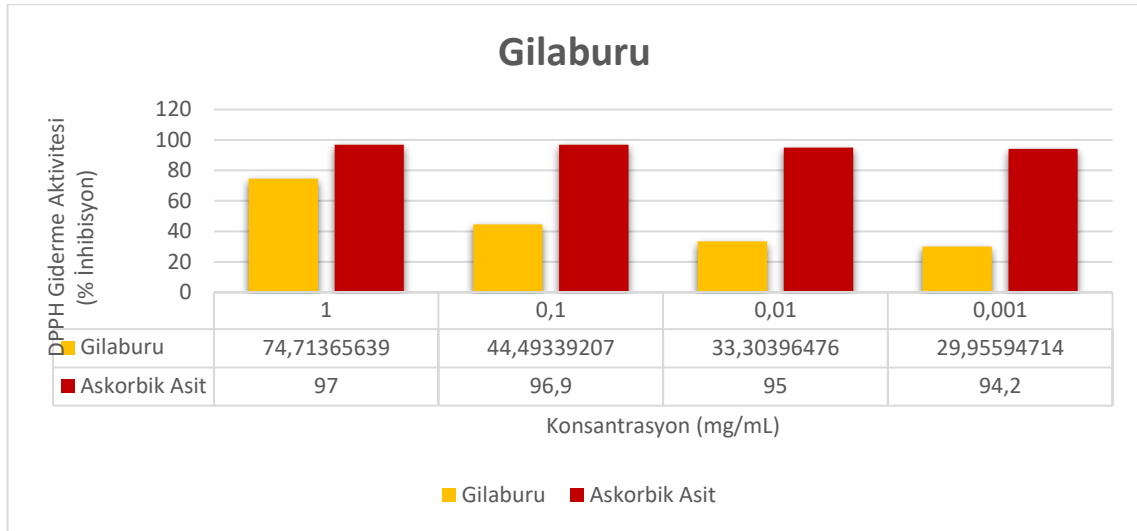
Şekil 4.35’de Kızılcık özütü ve askorbik asidin DPPH radikal giderme % inhibisyon-konsantrasyon grafiği gösterilmiştir. Elde edilen verilere bakıldığında en yüksek DPPH radikal giderme aktivitesi 1 mg/mL konsantrasyonda % 74,57 olarak belirlenmiştir. 1 mg/mL konsantrasyona kıyasla diğer üç konsantrasyonda (0.1 mg/mL, 0.01 mg/mL ve 0.001 mg/mL) kademeli olarak aktivite azalmasına rağmen birbirine yakın değerler gösterdiği görülmektedir. % 39,21, % 31,09 ve % 27,09 etki değerleri göz önüne alındığında Kızılcık özütünün antioksidan etkinliğe sahip olduğu söylenebilmektedir.



Şekil 4.36: Sentezlenen Kızılcık AgNP ve askorbik asitin belirli konsantrasyonlardaki (mg/mL) DPPH giderme aktivitesi (%).

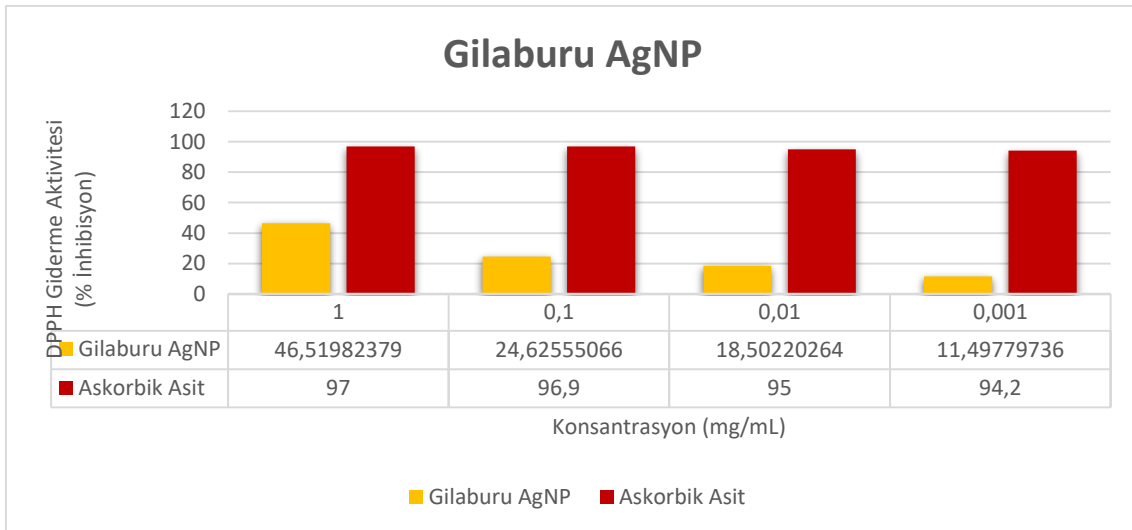
Şekil 4.36’da Kızılcık AgNP ve askorbik asidin DPPH radikal giderme % inhibisyon-konsantrasyon grafiği gösterilmiştir. Elde edilen verilere bakıldığında en yüksek DPPH radikal giderme aktivitesi 1 mg/mL konsantrasyonda % 44,05 olarak belirlenmiştir. 1 mg/mL konsantrasyona kıyasla diğer üç konsantrasyonda (0.1 mg/mL, 0.01 mg/mL ve 0.001 mg/mL) kademeli olarak aktivite azalmasına rağmen birbirine yakın değerler gösterdiği görülmektedir. % 26,60, % 19,55 ve % 14,71 etki değerleri göz önüne alındığında Kızılcık AgNP’nin özütünün antioksidan etkinliğe sahip olduğu söylenebilmektedir.

Kızılcık özütü ve yeşil sentez AgNP kendi arasında kıyaslandığında gümüş nanopartiküllerin daha düşük seviyede serbest radikal giderme etkisi olduğu gözlemlenmektedir. Bunun sebebi olarak nanopartikül sentez aşamalarında bitki içerisinde bulunan indirgeyici ajanların yıkama ile eliminasyona uğradığı düşünülmektedir. Böyle bir durumla karşılaşılmasına rağmen yeşil sentez Kızılcık AgNP’nin antioksidan etkinliği olduğu gözlemlenmiştir.



Şekil 4.37: Gilaburu özütü ve askorbik asitin belirli konsantrasyonlardaki (mg/mL) DPPH giderme aktivitesi (%).

Şekil 4.37’de Gilaburu özütü ve askorbik asidin DPPH radikal giderme % inhibisyon-konsantrasyon grafiği gösterilmiştir. Elde edilen verilere bakıldığında en yüksek DPPH radikal giderme aktivitesi 1 mg/mL konsantrasyonda % 74,71 olarak belirlenmiştir. 1 mg/mL konsantrasyona kıyasla diğer üç konsantrasyonda (0.1 mg/mL, 0.01 mg/mL ve 0.001 mg/mL) kademeli olarak aktivite azalmasına rağmen birbirine yakın değerler gösterdiği görülmektedir. % 44,49, % 33,30 ve % 29,95 etki değerleri göz önüne alındığında Gilaburu özütünün antioksidan etkinliğe sahip olduğu söylenebilmektedir.



Şekil 4.38: Sentezlenen Gilaburu AgNP ve askorbik asitin belirli konsantrasyonlardaki (mg/mL) DPPH giderme aktivitesi (%).

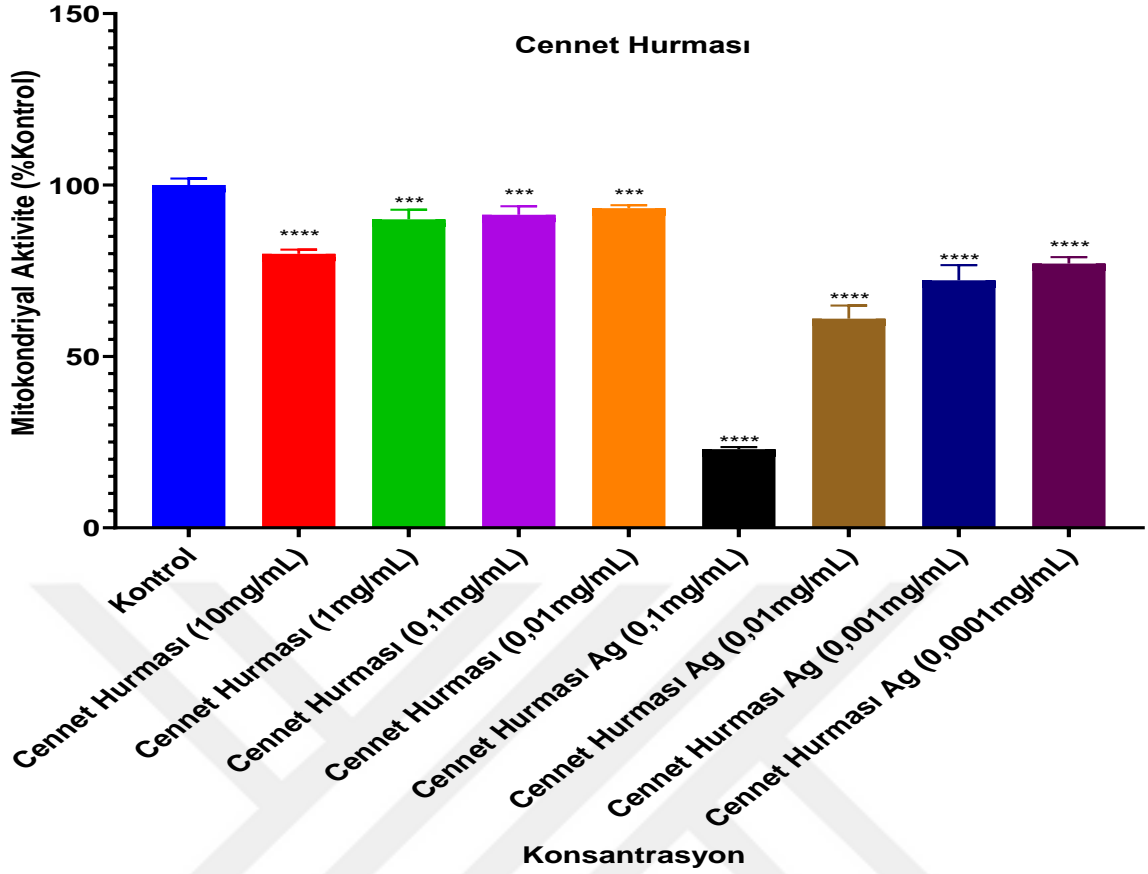
Şekil 4.38’de Gilaburu AgNP ve askorbik asidin DPPH radikal giderme % inhibisyon-konsantrasyon grafiği gösterilmiştir. Elde edilen verilere bakıldığında en yüksek DPPH radikal giderme aktivitesi 1 mg/mL konsantrasyonda % 46,51 olarak belirlenmiştir. 1 mg/mL konsantrasyona kıyasla diğer üç konsantrasyonda (0.1 mg/mL, 0.01 mg/mL ve 0.001 mg/mL) kademeli olarak aktivite azalmasına rağmen birbirine yakın değerler gösterdiği görülmektedir. % 24,62, % 18,50 ve % 11,49 etki değerleri göz önüne alındığında Gilaburu AgNP’nin özütünün antioksidan etkinliğe sahip olduğu söylenebilmektedir.

Gilaburu özütü ve yeşil sentez AgNP kendi arasında kıyaslandığında elde edilen gümüş nanopartiküllerin daha düşük seviyede serbest radikal giderme etkisi olduğu gözlemlenmektedir. Bunun sebebi ise olarak nanopartikül indirgenme aşamalarında bitki içerisinde bulunan indirgeyici ajanların (organik asitlerin) yıkama ile eliminasyona uğradığı düşünülmektedir. Böyle bir durumla karşılaşılmasına rağmen yeşil sentez Gilaburu AgNP’nin antioksidan etkinliği olduğu gözlemlenmiştir.

Bitki özütlerinin askorbik asite göre farklı konsantrasyonlardaki karşılaştırmalı DPPH radikal süpürme aktivitelerinin yüzde inhibisyon grafikleri incelendiğinde en yüksek aktiviteye sahip bitkinin özütünün 1 mg/mL ‘de Gilaburu özütü, en düşük aktivitenin ise 0,001 mg/mL’de Kızılcık özütünde olduğu gözlemlenmiştir. Yeşil sentez AgNP’lerin ise en iyi DPPH radikal süpürme aktivitesi 1 mg/mL’de Cennet hurması AgNP, en düşük etkiyi ise 0,001 mg/mL konsantrasyonda Gilaburu AgNP gösterdiği tespit edildi.

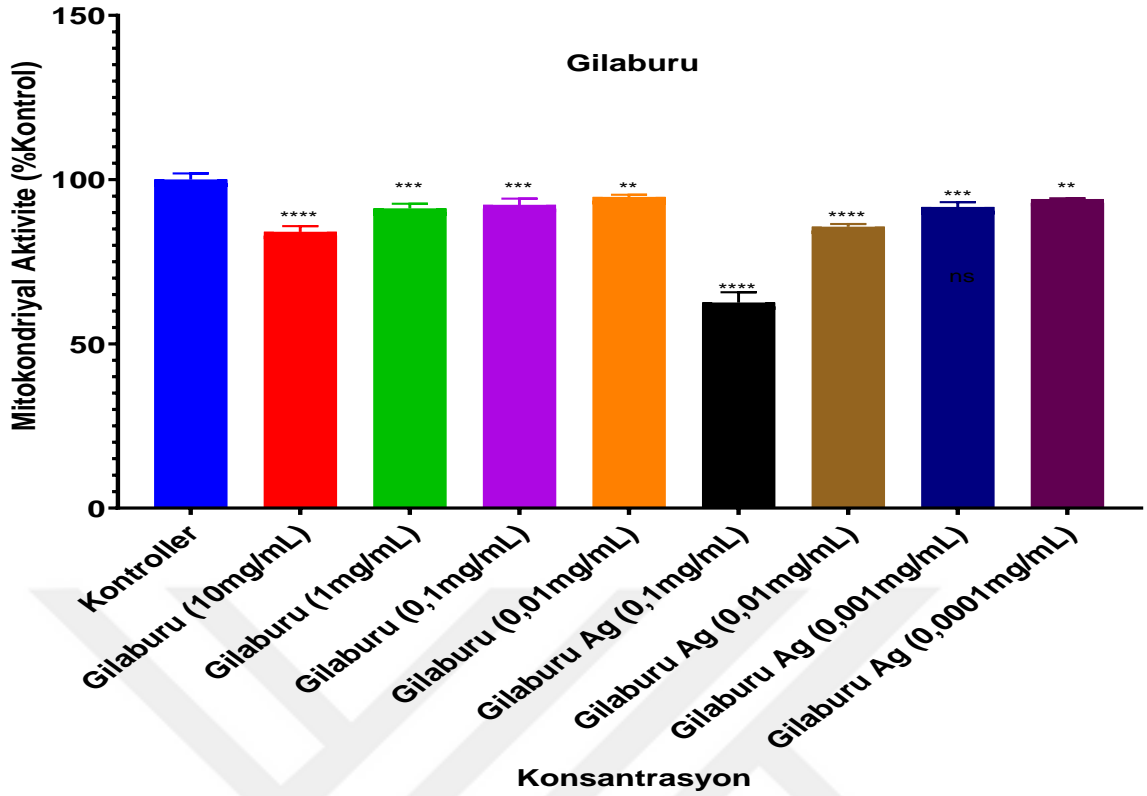
4.5 Antikanser Aktivite Sonuçları

Bitki özütleri ve yeşil sentez AgNP’lerin farklı konsantrasyonlarının (özüt için: 10 mg/mL, 1 mg/mL, 0,1 mg/mL, 0,01 mg/mL; AgNP için: 0,1 mg/mL, 0,01 mg/mL, 0,001 mg/mL, 0,0001 mg/mL) MCF-7 (insan meme kanseri hücreleri) ve HUVEC (insan umbilikal ven endotel hücreleri) hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkileri MTT ile belirlenmiştir (Şekil 4.39-Şekil 4.46).



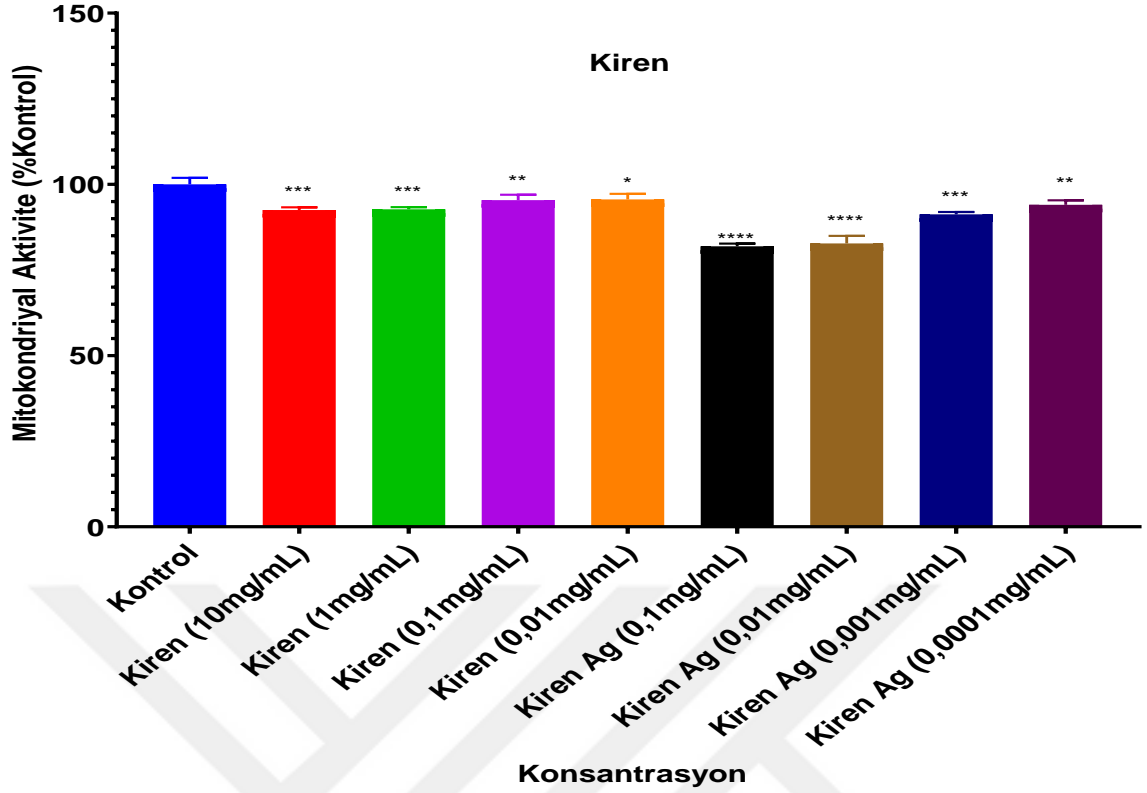
Şekil 4.39: Cennet hurması bitki özütünün ve AgNP'nin HUVEC hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri.

Şekil 4.39'da Cennet hurması özütü ve yeşil sentez AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının sağlıklı hücre hattı olarak kullanılan HUVEC hücreleri üzerine sitotoksik etkileri incelenmiştir. Kontrol grubuna karşı kıyaslamalar yapıldığında, Cennet hurması özütünün 10mg/mL, 1 mg/mL, 0,1 mg/mL (100 µg/mL) ve 0,01 mg/mL (10 µg/mL) konsantrasyonlarının hücre hatları üzerindeki % hücre canlılık oranları sırasıyla % 80 , % 90, % 91,4 ve % 93,3 olarak bulunmuştur. AgNP'lerin ise 0,1 mg/mL (100 µg/mL), 0,01 mg/mL (10 µg/mL), 0,001 mg/mL (1 µg/mL) ve 0,0001 mg/mL (0,1 µg/mL) konsantrasyonlarının hücre hatları üzerindeki % hücre canlılık oranları sırasıyla % 23 , % 61, % 72,2 ve % 78,2 olarak bulunmuştur. Elde edilen sonuçlara bakıldığında, yeşil sentez AgNP'lerin Cennet hurması özütüne göre HUVEC hücre serileri üzerinde sitotoksik etkisinin daha güçlü olduğu görülmektedir. Yeşil sentez AgNP'lerin, IC₅₀ değeri HUVEC hücre hattı için 0,029 mg/mL (29 µg/mL), Cennet hurması özütünün ise IC₅₀ değeri 64,72 mg/mL olarak bulunmuştur.



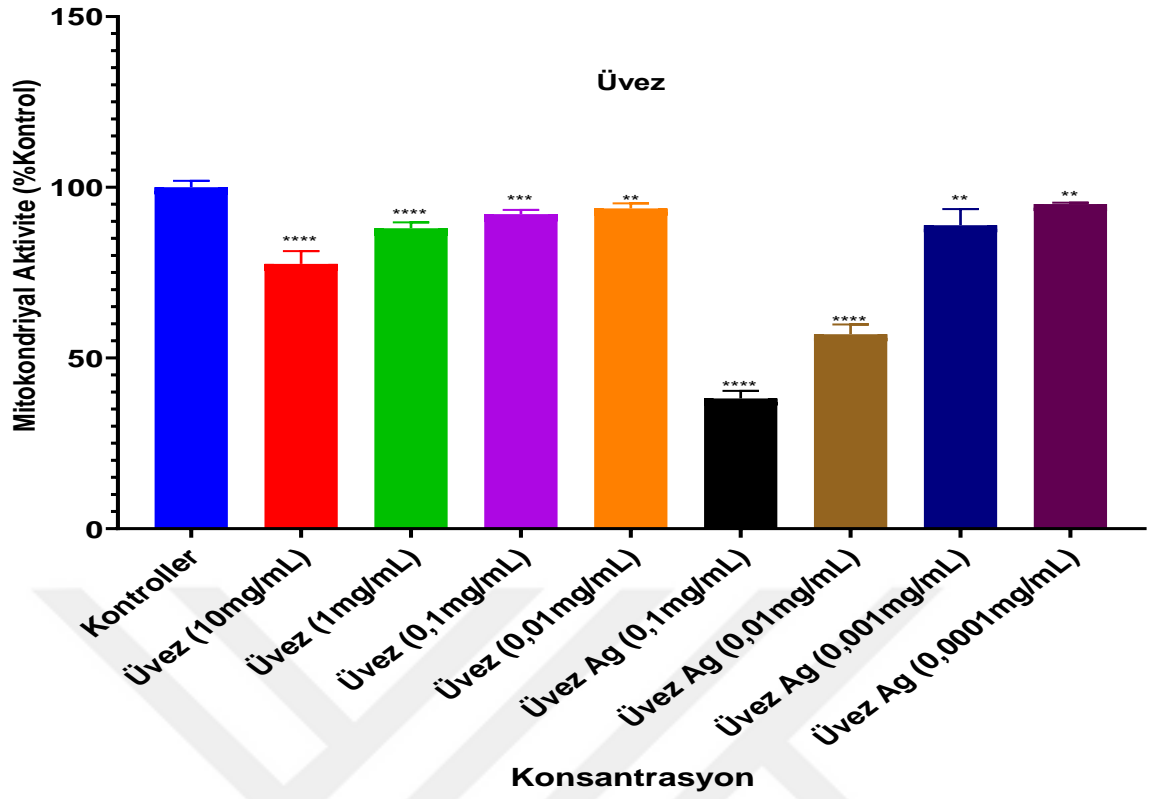
Şekil 4.40: Gilaburu bitki özütünün ve AgNP'nin HUVEC hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri.

Şekil 4.40'da Gilaburu özütü ve yeşil sentez AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının sağlıklı hücre hattı olarak kullanılan HUVEC hücreleri üzerine sitotoksik etkileri incelenmiştir. Kontrol grubuna karşı kıyaslamalar yapıldığında, Gilaburu özütünün 10mg/mL, 1 mg/mL, 0,1 mg/mL (100 µg/mL) ve 0,01 mg/mL (10 µg/mL) konsantrasyonlarının hücre hatları üzerindeki % hücre canlılık oranları sırasıyla % 84 , % 91,3, % 92,3 ve % 94,7 olarak bulunmuştur. AgNP'lerin ise 0,1 mg/mL (100 µg/mL), 0,01 mg/mL (10 µg/mL), 0,001 mg/mL (1 µg/mL) ve 0,0001 mg/mL (0,1 µg/mL) konsantrasyonlarının hücre hatları üzerindeki % hücre canlılık oranları sırasıyla % 62,5 , % 85,6, % 91,7 ve % 94,1 olarak bulunmuştur. Elde edilen sonuçlara bakıldığında, yeşil sentez AgNP'lerin Gilaburu özütüne göre HUVEC hücre serileri üzerinde sitotoksik etkisinin daha güçlü olduğu görülmektedir. Yeşil sentez AgNP'lerin, IC₅₀ değeri HUVEC hücre hattı için 0,97 mg/mL (970 µg/mL), Gilaburu özütünün ise IC₅₀ değeri 85,24 mg/mL olarak bulunmuştur.



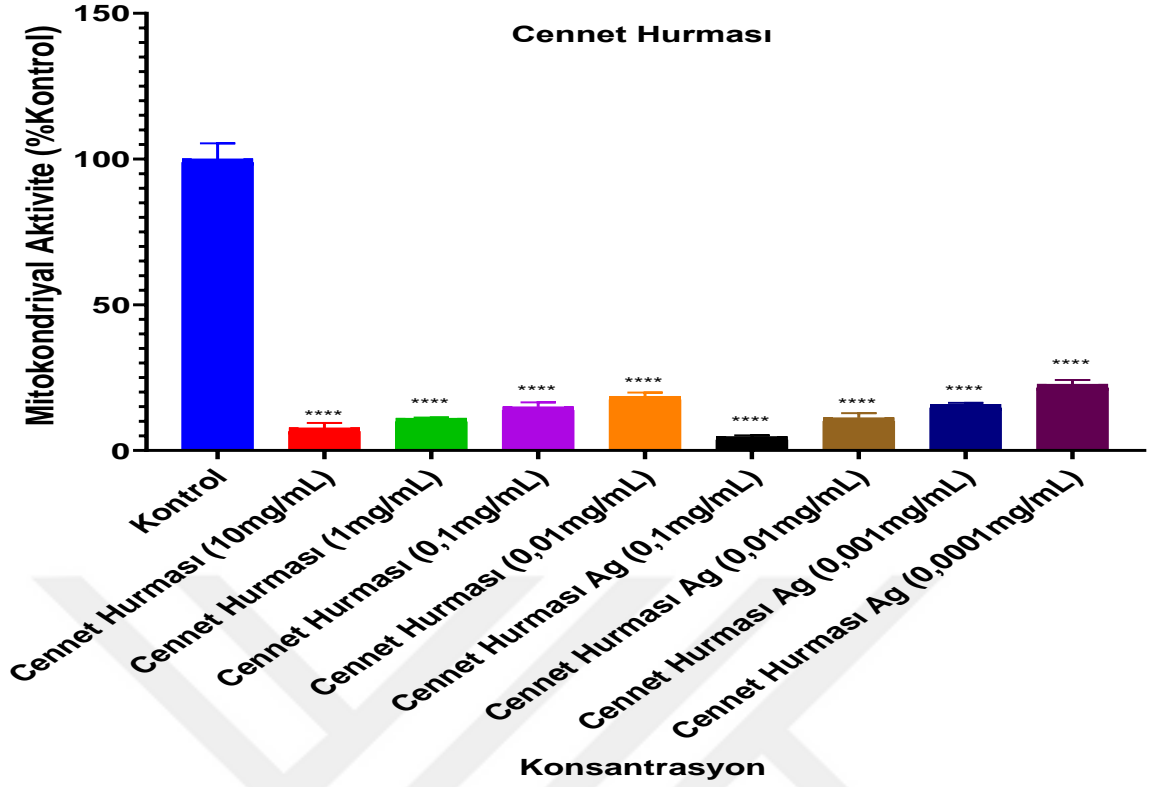
Şekil 4.41: Kızılcık bitki özütünün ve AgNP'nin HUVEC hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri.

Şekil 4.41'de Kızılcık özütü ve yeşil sentez AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının sağlıklı hücre hattı olarak kullanılan HUVEC hücreleri üzerine sitotoksik etkileri incelenmiştir. Kontrol grubuna karşı kıyaslamalar yapıldığında, Kızılcık özütünün 10mg/mL, 1 mg/mL, 0,1 mg/mL (100 µg/mL) ve 0,01 mg/mL (10 µg/mL) konsantrasyonlarının hücre hatları üzerindeki % hücre canlılık oranları sırasıyla % 92,5 , % 92,7, % 95,4 ve % 95,7 olarak bulunmuştur. AgNP'lerin ise 0,1 mg/mL (100 µg/mL), 0,01 mg/mL (10 µg/mL), 0,001 mg/mL (1 µg/mL) ve 0,0001 mg/mL (0,1 µg/mL) konsantrasyonlarının hücre hatları üzerindeki % hücre canlılık oranları sırasıyla % 81,9 , % 82,8, % 91,3 ve % 94,1 olarak bulunmuştur. Elde edilen sonuçlara bakıldığında, yeşil sentez AgNP'lerin Kızılcık özütüne göre HUVEC hücre serileri üzerinde sitotoksik etkisinin daha güçlü olduğu görülmektedir. Yeşil sentez AgNP'lerin, IC₅₀ değeri HUVEC hücre hattı için 0,91 mg/mL (910 µg/mL), Kızılcık özütünün ise IC₅₀ değeri 92,53 mg/mL olarak bulunmuştur.



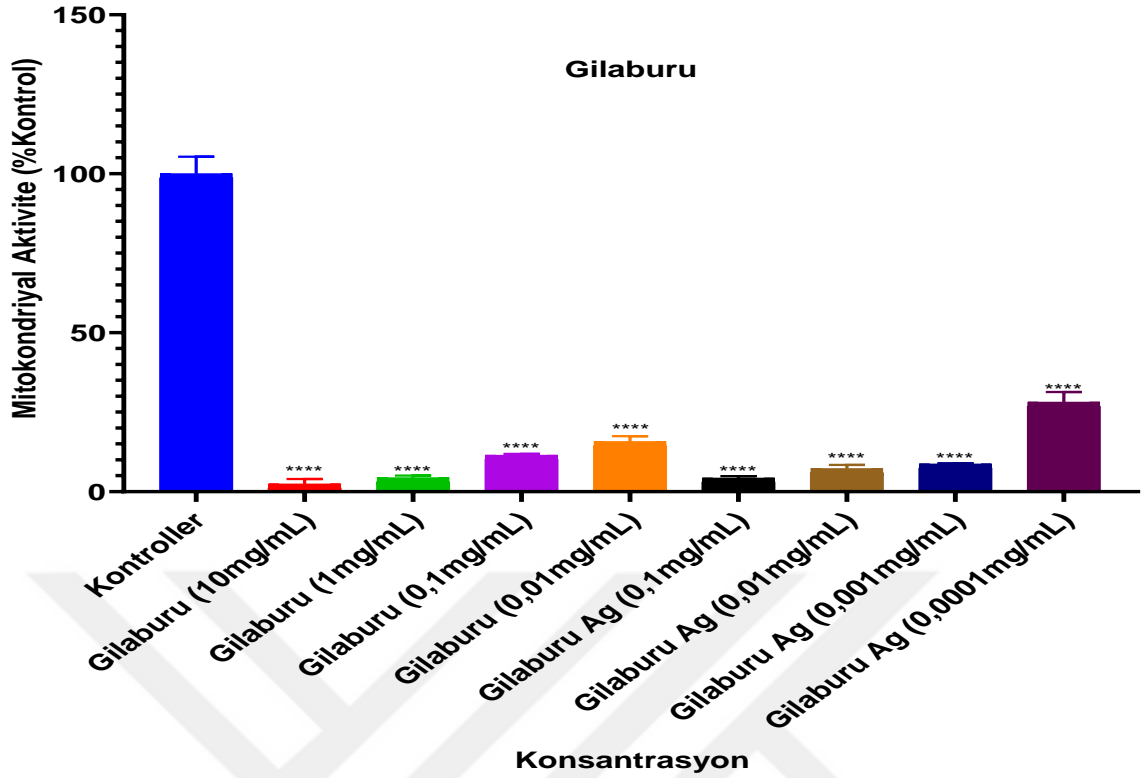
Şekil 4.42: Üvez bitki özütünün ve AgNP'nin HUVEC hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri.

Şekil 4.42'de Üvez özütü ve yeşil sentez AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının sağlıklı hücre hattı olarak kullanılan HUVEC hücreleri üzerine sitotoksik etkileri incelenmiştir. Kontrol grubuna karşı kıyaslamalar yapıldığında, Üvez özütünün 10mg/mL, 1 mg/mL, 0,1 mg/mL (100 µg/mL) ve 0,01 mg/mL (10 µg/mL) konsantrasyonlarının hücre hatları üzerindeki % hücre canlılık oranları sırasıyla % 77,55 , % 88, % 92,2 ve % 93,9 olarak bulunmuştur. AgNP'lerin ise 0,1 mg/mL (100 µg/mL), 0,01 mg/mL (10 µg/mL), 0,001 mg/mL (1 µg/mL) ve 0,0001 mg/mL (0,1 µg/mL) konsantrasyonlarının hücre hatları üzerindeki % hücre canlılık oranları sırasıyla % 39,2 , % 57, % 89,9 ve % 95,2 olarak bulunmuştur. Elde edilen sonuçlara bakıldığında, yeşil sentez AgNP'lerin Üvez özütüne göre HUVEC hücre serileri üzerinde sitotoksik etkisinin daha güçlü olduğu görülmektedir. Yeşil sentez AgNP'lerin, IC₅₀ değeri HUVEC hücre hattı için 0,046 mg/mL (46 µg/mL), Üvez özütünün ise IC₅₀ değeri 78,12 mg/mL olarak bulunmuştur.



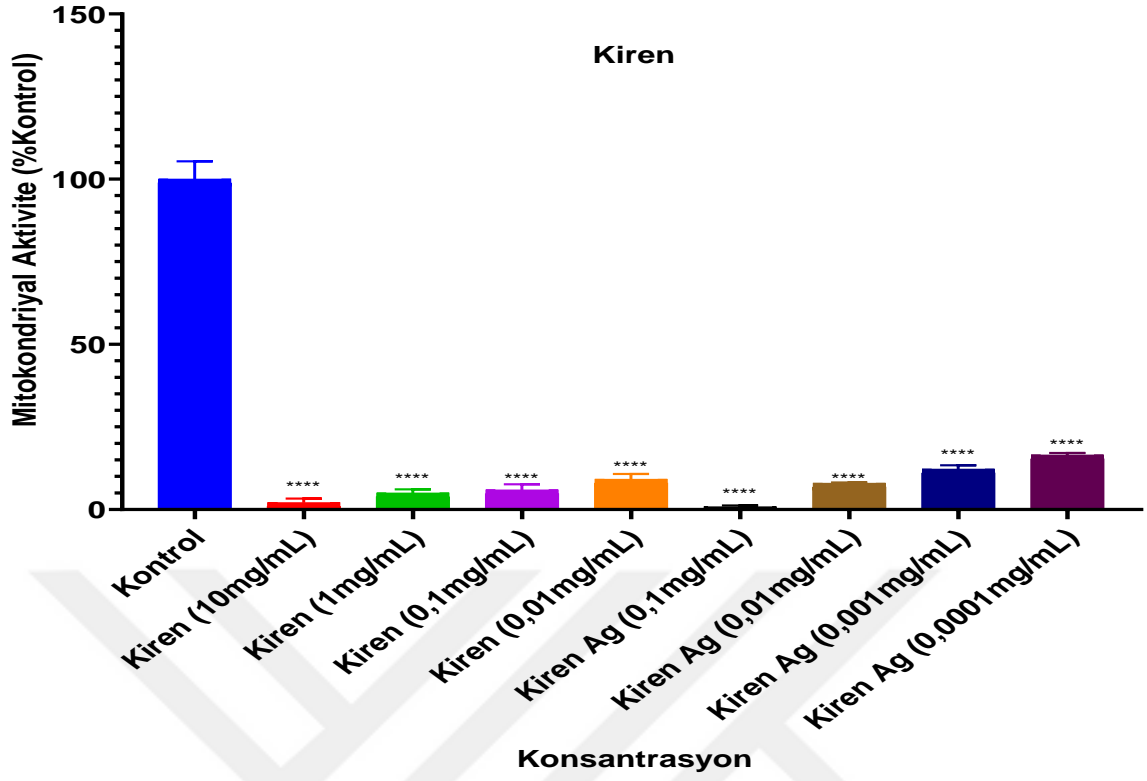
Şekil 4.43: Cennet hurması bitki özütünün ve AgNP'nin MCF-7 hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri.

Şekil 4.43'de Cennet hurması özütü ve yeşil sentez AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının sağlıklı hücre hattı olarak kullanılan MCF-7 hücreleri üzerine sitotoksik etkileri incelenmiştir. Kontrol grubuna karşı kıyaslamalar yapıldığında, Cennet hurması özütünün 10mg/mL, 1 mg/mL, 0,1 mg/mL (100 µg/mL) ve 0,01 mg/mL (10 µg/mL) konsantrasyonlarının hücre hatları üzerindeki % hücre canlılık oranları sırasıyla % 7,8 , % 11, % 15 ve % 18,5 olarak bulunmuştur. AgNP'lerin ise 0,1 mg/mL (100 µg/mL), 0,01 mg/mL (10 µg/mL), 0,001 mg/mL (1 µg/mL) ve 0,0001 mg/mL (0,1 µg/mL) konsantrasyonlarının hücre hatları üzerindeki % hücre canlılık oranları sırasıyla % 4,8 , % 11,2, % 15,8 ve % 22,7 olarak bulunmuştur. Elde edilen sonuçlara bakıldığında, yeşil sentez AgNP'lerin Cennet hurması özütüne göre MCF-7 hücre serileri üzerinde sitotoksik etkisinin daha güçlü olduğu görülmektedir. Yeşil sentez AgNP'lerin, IC₅₀ değeri MCF-7 hücre hattı için 0,00027 µg/mL (27 ng/mL), Cennet hurması özütünün ise IC₅₀ değeri 0,024 µg/mL olarak bulunmuştur.



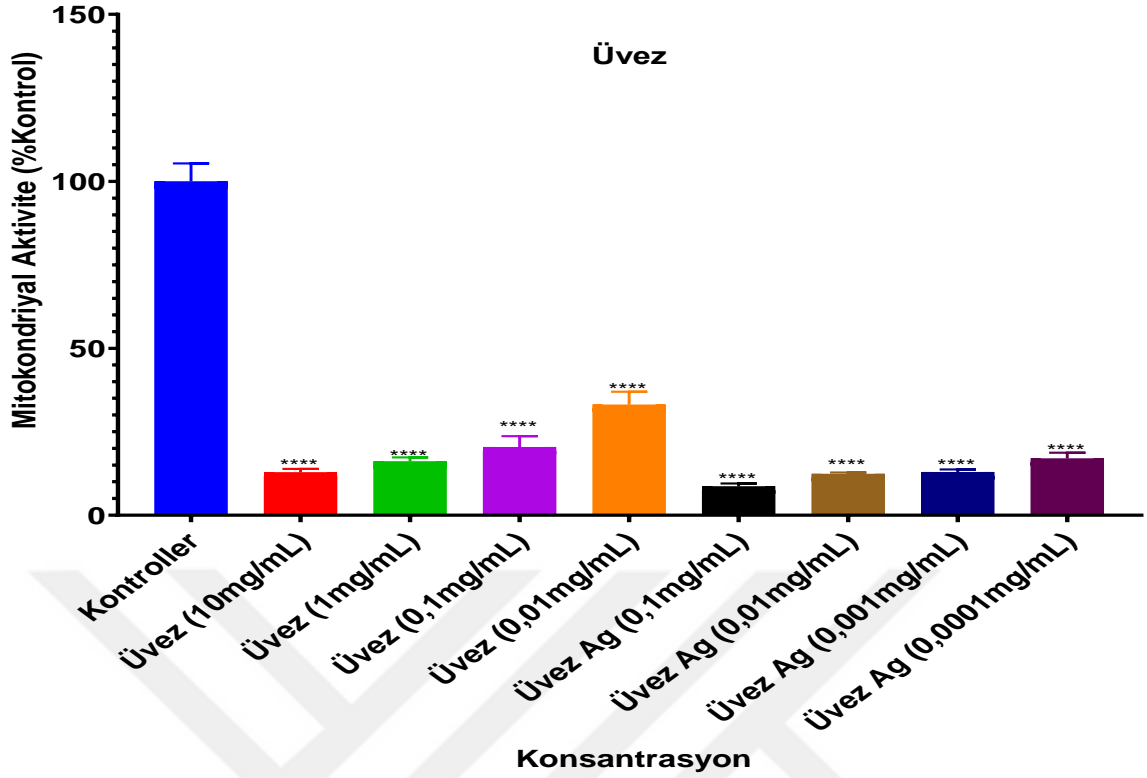
Şekil 4.44: Gilaburu bitki özütünün ve AgNP'nin MCF-7 hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri.

Şekil 4.44'de Gilaburu özütü ve yeşil sentez AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının sağlıklı hücre hattı olarak kullanılan MCF-7 hücreleri üzerine sitotoksik etkileri incelenmiştir. Kontrol grubuna karşı kıyaslamalar yapıldığında, Gilaburu özütünün 10mg/mL, 1 mg/mL, 0,1 mg/mL (100 µg/mL) ve 0,01 mg/mL (10 µg/mL) konsantrasyonlarının hücre hatları üzerindeki % hücre canlılık oranları sırasıyla % 2,4 , % 4,3, % 11,4 ve % 15,7 olarak bulunmuştur. AgNP'lerin ise 0,1 mg/mL (100 µg/mL), 0,01 mg/mL (10 µg/mL), 0,001 mg/mL (1 µg/mL) ve 0,0001 mg/mL (0,1 µg/mL) konsantrasyonlarının hücre hatları üzerindeki % hücre canlılık oranları sırasıyla % 4,2 , % 7,3, % 8,7 ve % 28,1 olarak bulunmuştur. Elde edilen sonuçlara bakıldığında, yeşil sentez AgNP'lerin Gilaburu özütüne göre MCF-7 hücre serileri üzerinde sitotoksik etkisinin daha güçlü olduğu görülmektedir. Yeşil sentez AgNP'lerin, IC₅₀ değeri MCF-7 hücre hattı için 0,00027 µg/mL (22 ng/mL), Gilaburu özütünün ise IC₅₀ değeri 0,021 µg/mL olarak bulunmuştur.



Şekil 4.45: Kızılcık bitki özütünün ve AgNP'nin MCF-7 hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri.

Şekil 4.45'de Kızılcık özütü ve yeşil sentez AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının sağlıklı hücre hattı olarak kullanılan MCF-7 hücreleri üzerine sitotoksik etkileri incelenmiştir. Kontrol grubuna karşı kıyaslamalar yapıldığında, Kızılcık özütünün 10mg/mL, 1 mg/mL, 0,1 mg/mL (100 µg/mL) ve 0,01 mg/mL (10 µg/mL) konsantrasyonlarının hücre hatları üzerindeki % hücre canlılık oranları sırasıyla % 2 , % 4, % 5 ve % 9,2 olarak bulunmuştur. AgNP'lerin ise 0,1 mg/mL (100 µg/mL), 0,01 mg/mL (10 µg/mL), 0,001 mg/mL (1 µg/mL) ve 0,0001 mg/mL (0,1 µg/mL) konsantrasyonlarının hücre hatları üzerindeki % hücre canlılık oranları sırasıyla % 0,8 , % 7,9, % 12,1 ve % 16,4 olarak bulunmuştur. Elde edilen sonuçlara bakıldığında, yeşil sentez AgNP'lerin Kızılcık özütüne göre MCF-7 hücre serileri üzerinde sitotoksik etkisinin daha güçlü olduğu görülmektedir. Yeşil sentez AgNP'lerin, IC₅₀ değeri MCF-7 hücre hattı için 0,00022 µg/mL (22 ng/mL), Kızılcık özütünün ise IC₅₀ değeri 0,015 µg/mL olarak bulunmuştur.



Şekil 4.46: Üvez bitki özütünün ve AgNP'nin MCF-7 hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkileri.

Şekil 4.46'da Üvez özütü ve yeşil sentez AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının sağlıklı hücre hattı olarak kullanılan MCF-7 hücreleri üzerine sitotoksik etkileri incelenmiştir. Kontrol grubuna karşı kıyaslamalar yapıldığında, Üvez özütünün 10mg/mL, 1 mg/mL, 0,1 mg/mL (100 µg/mL) ve 0,01 mg/mL (10 µg/mL) konsantrasyonlarının hücre hatları üzerindeki % hücre canlılık oranları sırasıyla % 11,1 , % 12,8, % 20,4 ve % 33,1 olarak bulunmuştur. AgNP'lerin ise 0,1 mg/mL (100 µg/mL), 0,01 mg/mL (10 µg/mL), 0,001 mg/mL (1 µg/mL) ve 0,0001 mg/mL (0,1 µg/mL) konsantrasyonlarının hücre hatları üzerindeki % hücre canlılık oranları sırasıyla % 8,7, % 12,3, % 12,9 ve % 17 olarak bulunmuştur. Elde edilen sonuçlara bakıldığında, yeşil sentez AgNP'lerin Üvez özütüne göre MCF-7 hücre serileri üzerinde sitotoksik etkisinin daha güçlü olduğu görülmektedir. Yeşil sentez AgNP'lerin, IC₅₀ değeri MCF-7 hücre hattı için 0,00024 µg/mL (24 ng/mL), Üvez özütünün ise IC₅₀ değeri 0,037 µg/mL olarak bulunmuştur.

Elde edilen veriler incelendiğinde bitki özütlerinin ve yeşil sentez AgNP'lerin HUVEC hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkilerinin MCF-7 hücre hatlarına göre oldukça düşük olduğu görülmektedir.

Yeşil sentez AgNP'lerin sitotoksik etkilerinin bitki özütlerine oranla daha etkili olduğu görülmektedir.

4.6 İstatistiksel Analiz Sonuçları

İstatistiksel değerlendirmeler IBM SPSS Statistics 23.0 (SPSS Inc; Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama, standart sapma ve yüzde dağılımları verilmiştir. Çalışmadan elde edilen bitki özütleri ve yeşil sentez AgNP'lerin antibiyofilm oluşumu etkinliği verileri Pearson korelasyon analizi yapılarak yorumlanmıştır. P değerinin $\leq 0,05$ ve $\leq 0,01$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.6.1 Bitki Özütlerinin Antibiyofilm Aktivitelerinin % İnhibisyon Değerlerine Ait Korelasyon Testi Sonuçları

Kızılcık özütünün farklı konsantrasyonlarının (200 mg/mL, 100 mg/mL, 50 mg/mL, 25 mg/mL, 12,5 mg/mL ve 6,25 mg/mL) antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel bulguları Tablo 4.22'de verilmiştir. Tanımlayıcı istatistikte varyans analizi yapılmıştır. Elde edilen bulgulara göre en yüksek varyans 12,5 mg/mL konsantrasyonda 60,762 olarak bulunurken, en düşük varyans ise 6,25 mg/mL konsantrasyonda 7,901 olarak belirlenmiştir. Skewness testinde ise 100 mg/mL, 12,5 mg/mL ve 6,25 mg/mL konsantrasyonlarda pozitif sonuçlar gözlemlenmiştir. Kurtosis ise 50 mg/mL, 25 mg/mL, ve 6,25 mg/mL konsantrasyonlarda pozitif sonuçlar bulunmuştur.

Tablo 4.22: Kızılcık özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel bulguları

Konsantrasyon (mg/mL)	Tanımlayıcı istatistik						
	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma	Varyans	Skewness	Kurtosis
200	41,30	50,80	46,55	4,10	16,875	-0,586	-0,589
100	34,40	45,15	39,74	5,42	29,402	0,013	-5,276
50	23,60	38,85	33,68	7,06	49,927	-1,494	1,902
25	15,95	31,25	25,72	6,77	45,843	-1,570	2,633
12,5	3,40	21,55	11,65	7,79	60,762	0,522	-0,490
6,25	0	6,30	2,31	2,81	7,901	1,418	1,846

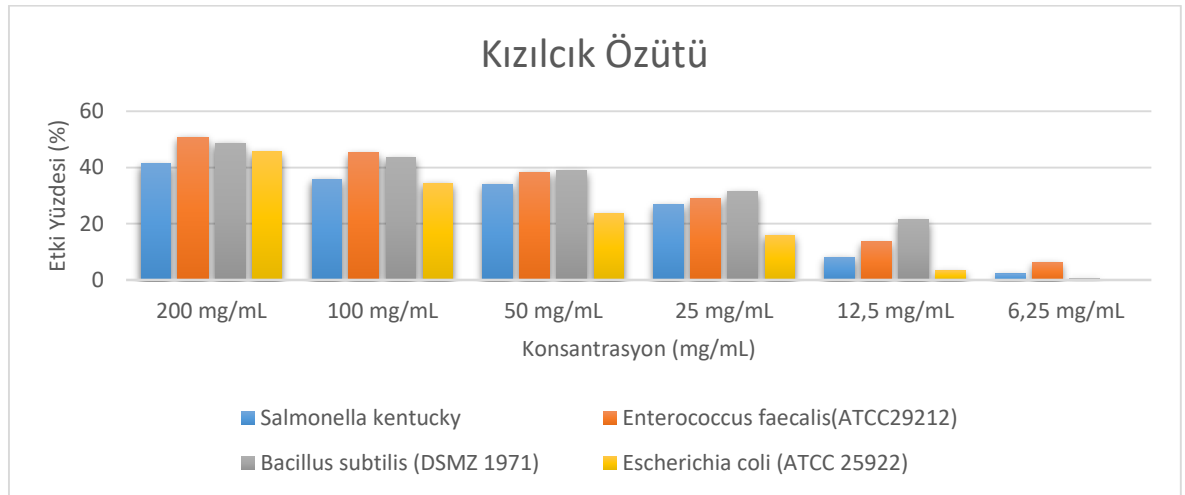
Kızılıcık özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait Pearson korelasyon testi sonuçları Tablo 4.23’de verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre uygulama konsantrasyonları içerisinde sadece 25mg/mL’de (p=0,992) olumlu yönde anlamlı olduğu belirlenmiştir (p<0.01).

Tablo 4.23: Kızılıcık özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait Pearson korelasyon testi sonuçları

Konsantrasyonlar (mg/mL)	200 mg/mL	100 mg/mL	50 mg/mL	25 mg/mL	12,5 mg/mL	6,25 mg/mL
200	1					
100	,849	1				
50	,441	,848	1			
25	,349	,789	,992**	1		
12,5	,570	,840	,859	,871	1	
6,25	,483	,620	,564	,468	,176	1

** Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır (2 kuyruklu).

Kızılıcık özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait etki grafiği Şekil 4.47’de verilmiştir. Çalışmada en yüksek etkinin 200mg/mL’de *E.faecalis* suşuna karşı %50,8 oranında elde edildiği görülmektedir. En düşük etki ise 6,25 mg/mL’de *E.coli* suşuna karşı %0 olarak elde edilmiştir.



Şekil 4.47: Kızılıcık özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait etki grafiği.

Üvez özütünün farklı konsantrasyonlarının (200 mg/mL, 100 mg/mL, 50 mg/mL, 25 mg/mL, 12,5 mg/mL ve 6,25 mg/mL) antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel bulguları Tablo 4.24’de verilmiştir. Tanımlayıcı istatistikte varyans analizi yapılmıştır. Elde edilen bulgulara göre en yüksek varyans 50 mg/mL

konsantrasyonda 291,531 olarak bulunurken, en düşük varyans ise 6,25 mg/mL konsantrasyonda 64,430 olarak belirlenmiştir. Skewness testinde sadece 200 mg/mL konsantrasyonda pozitif sonuç gözlemlenmiştir. Kurtosiste ise 12,5 mg/mL konsantrasyonda pozitif sonuç bulunmuştur.

Tablo 4.24: Üvez özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel bulguları

Tanımlayıcı istatistik							
Konsantrasyon (mg/mL)	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma	Varyans	Skewness	Kurtosis
200	16,20	47,90	29,67	15,57	242,338	0,378	-3,817
100	6,10	42,55	24,78	16,57	274,526	-0,103	-3,139
50	0	38,15	21,33	17,07	291,531	-0,547	-1,769
25	0	32,45	19,55	15,13	229,002	-0,787	-1,519
12,5	0	25,60	13,08	10,65	113,366	-0,146	0,485
6,25	0	18,30	9,55	8,03	64,430	-0,220	-1,840

Üvez özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait Pearson korelasyon testi sonuçları Tablo 4.25’de verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre uygulanan konsantrasyonlar içerisinde 200 mg/mL ile 100 mg/mL ($p=0,972$), 100 mg/mL ile 25 mg/mL ($p=0,975$), 25 mg/mL ile 6,25 mg/mL ($p=0,952$) ve 12,5 mg/mL ile 6,25 mg/mL ($p=0,983$) arasında olumlu yönde anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$). Aynı şekilde 100 mg/mL ile 50 mg/mL ($p=0,991$) ve 50 mg/mL ile 25 mg/mL ($p=0,994$) arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0,01$).

Tablo 4.25: Üvez özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait Pearson korelasyon testi sonuçları

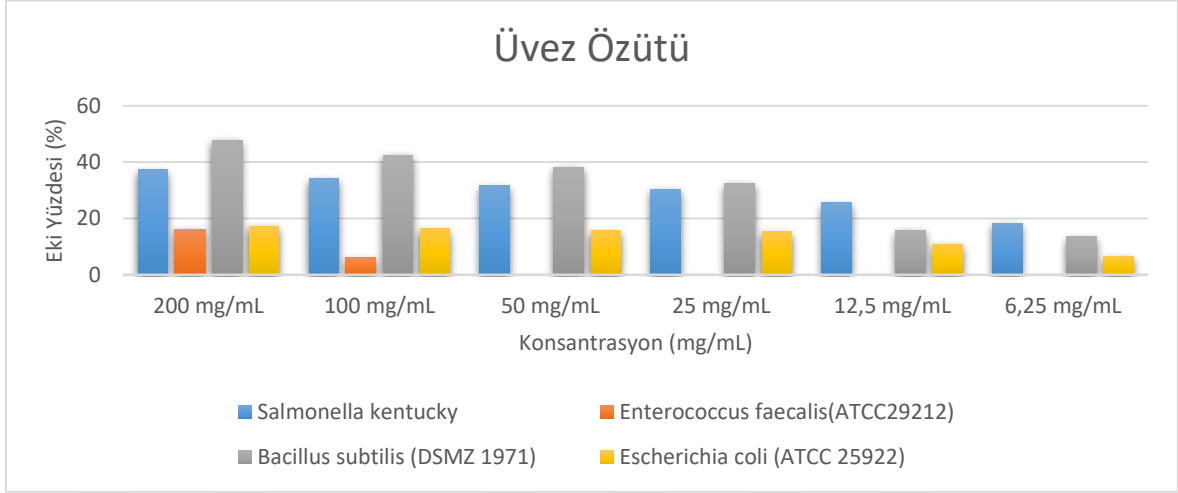
Konsantrasyonlar (mg/mL)	200 mg/mL	100 mg/mL	50 mg/mL	25 mg/mL	12,5 mg/mL	6,25 mg/mL
200	1					
100	,972*	1				
50	,932	,991**	1			
25	,900	,975*	,994**	1		
12,5	,703	,810	,853	,905	1	
6,25	,819	,895	,918	,952*	,983*	1

*. Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır (2 kuyruklu).

** .Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır (2 kuyruklu).

Üvez özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait etki grafiği Şekil 4.48’de verilmiştir. Çalışmada en yüksek etkinin

200mg/mL’de *B. subtilis* suşuna karşı %47,9 oranında elde edildiği görülmektedir. En düşük etki ise 50, 25, 12,5 ve 6,25 mg/mL’de *E.faecalis* suşuna karşı %0 olarak elde edilmiştir.



Şekil 4.48: Üvez özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait etki grafiği.

Cennet hurması özütünün farklı konsantrasyonlarının (200 mg/mL, 100 mg/mL, 50 mg/mL, 25 mg/mL, 12,5 mg/mL ve 6,25 mg/mL) antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel bulguları Tablo 4.26’da verilmiştir. Tanımlayıcı istatistikte varyans analizi yapılmıştır. Elde edilen bulgulara göre en yüksek varyans 50 mg/mL konsantrasyonda 159,162 olarak bulunurken, en düşük varyans ise 6,25 mg/mL konsantrasyonda 22,009 olarak belirlenmiştir. Skewness testinde 100 mg/mL, 12,5 mg/mL ve 6,25 mg/mL konsantrasyonlarda pozitif sonuç gözlemlenmiştir. Kurtosiste ise 100 mg/mL, 50 mg/mL, 25 mg/mL, 12,5 mg/mL ve 6,25 mg/mL konsantrasyonlarda pozitif sonuç bulunmuştur.

Tablo 4.26: Cennet hurması özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel bulguları

Tanımlayıcı istatistik							
Konsantrasyon (mg/mL)	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma	Varyans	Skewness	Kurtosis
200	43,85	58,45	51,69	6,35	40,332	-0,392	-1,255
100	35,35	52,65	43,36	7,10	50,544	0,530	1,588
50	18,35	47,40	36,60	12,61	159,162	-1,565	2,938
25	16,80	39,75	28,85	9,40	88,485	-0,363	1,487
12,5	8,75	30	18,51	8,90	79,334	0,529	0,579
6,25	0	11,40	5,47	4,69	22,009	0,280	1,168

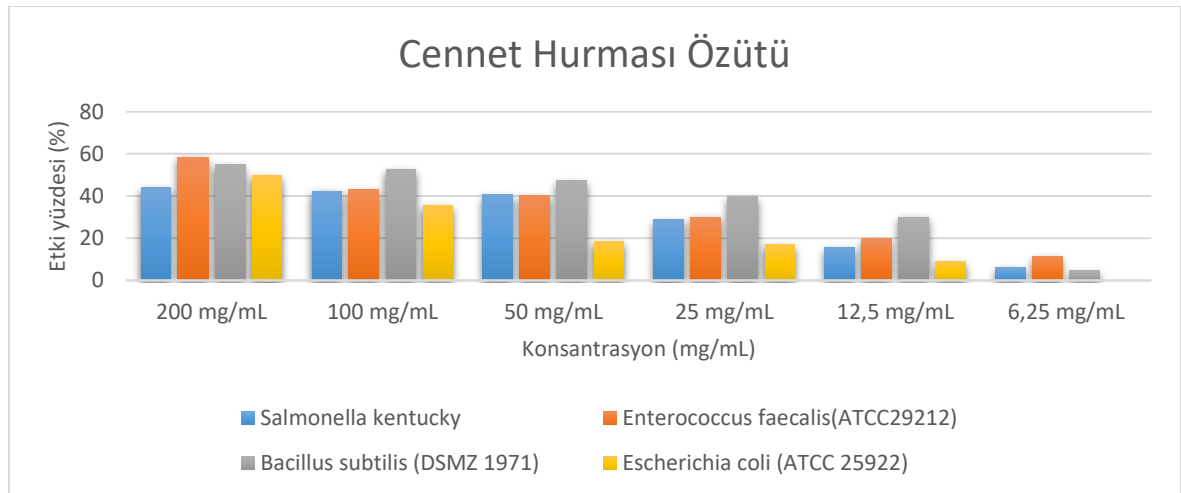
Cennet hurması özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait Pearson korelasyon testi sonuçları Tablo 4.27’de verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre uygulanan konsantrasyonlar içerisinde 100 mg/mL ile 25 mg/mL ($p=0,985$), 100 mg/mL ile 12,5 mg/mL ($p=0,989$), 50 mg/mL ile 25 mg/mL ($p=0,960$) ve 25 mg/mL ile 12,5 mg/mL ($p=0,973$) arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$).

Tablo 4.27: Cennet hurması özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait Pearson korelasyon testi sonuçları

Konsantrasyonlar (mg/mL)	200 mg/mL	100 mg/mL	50 mg/mL	25 mg/mL	12,5 mg/mL	6,25 mg/mL
200	1					
100	,385	1				
50	,270	,898	1			
25	,374	,985*	,960*	1		
12,5	,518	,989*	,876	,973*	1	
6,25	,505	,340	,639	,480	,397	1

*. Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır (2 kuyruklu).

Cennet hurması özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait etki grafiği Şekil 4.49’da verilmiştir. Çalışmada en yüksek etkinin 200mg/mL’de *B. subtilis* suşuna karşı %47,9 oranında elde edildiği görülmektedir. En düşük etki ise 50, 25, 12,5 ve 6,25 mg/mL’de *E.faecalis* suşuna karşı %0 olarak elde edilmiştir.



Şekil 4.49: Cennet hurması özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait etki grafiği.

Gilaburu özütünün farklı konsantrasyonlarının (200 mg/mL, 100 mg/mL, 50 mg/mL, 25 mg/mL, 12,5 mg/mL ve 6,25 mg/mL) antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine

ait tanımlayıcı istatistiksel bulguları Tablo 4.28’de verilmiştir. Tanımlayıcı istatistikte varyans analizi yapılmıştır. Elde edilen bulgulara göre en yüksek varyans 25 mg/mL konsantrasyonda 178,301 olarak bulunurken, en düşük varyans ise 6,25 mg/mL konsantrasyonda 31,762 olarak belirlenmiştir. Skewness testinde hiçbir konsantrasyonda pozitif sonuç gözlemlenmemiştir. Kurtosis ise 200 mg/mL, 100 mg/mL, 50 mg/mL ve 6,25 mg/mL konsantrasyonlarda pozitif sonuç bulunmuştur.

Tablo 4.28: Gilaburu özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel bulguları

Tanımlayıcı istatistik							
Konsantrasyon (mg/mL)	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma	Varyans	Skewness	Kurtosis
200	44,30	58,85	53,50	6,37	40,625	-1,556	2,735
100	34,90	52,25	44,81	7,23	52,414	-0,978	1,940
50	20,05	47,30	39,46	12,97	168,462	-1,965	3,890
25	10,80	39,60	28,07	13,35	178,301	-0,791	-1,447
12,5	5,35	27,35	19,33	10,30	106,217	-1,097	-0,030
6,25	0	13,55	7,70	5,63	31,762	-0,948	1,991

Gilaburu özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait Pearson korelasyon testi sonuçları Tablo 4.29’da verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre uygulanan konsantrasyonlar içerisinde 200 mg/mL ile 100 mg/mL ($p=0,974$), 200 mg/mL ile 50 mg/mL ($p=0,977$) ve 200 mg/mL ile 6,25 mg/mL ($p=0,978$) arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Aynı şekilde 100 mg/mL ile 6,25 mg/mL ($p=0,999$) ve 25 mg/mL ile 12,5 mg/mL ($p=0,993$) arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0.01$).

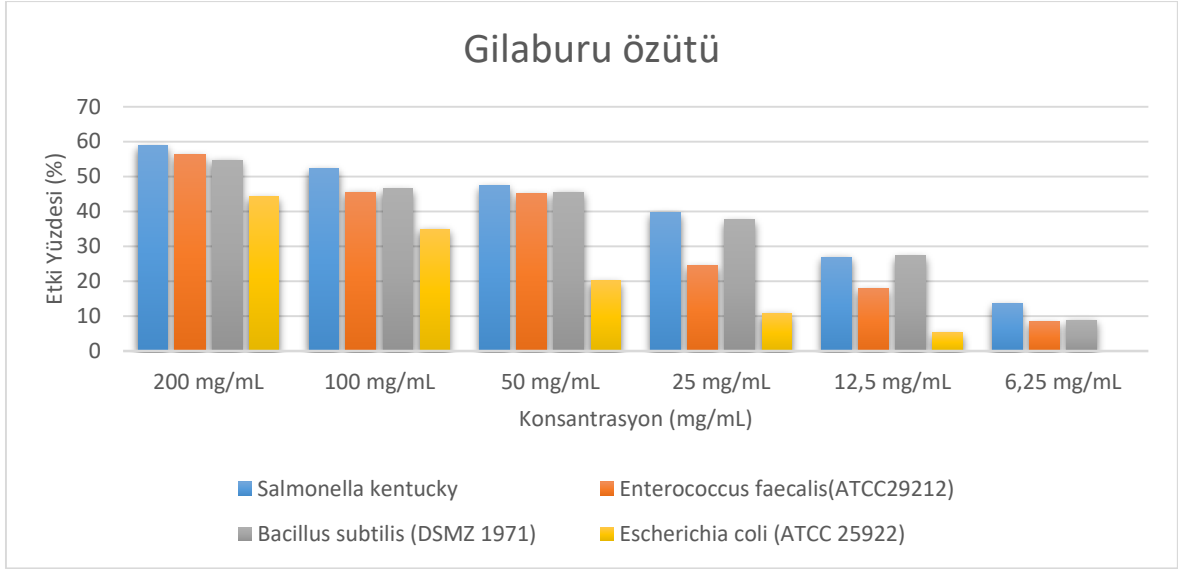
Tablo 4.29: Gilaburu özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait Pearson korelasyon testi sonuçları

Konsantrasyonlar (mg/mL)	200 mg/mL	100 mg/mL	50 mg/mL	25 mg/mL	12,5 mg/mL	6,25 mg/mL
200	1					
100	,974*	1				
50	,977*	,941	1			
25	,867	,936	,889	1		
12,5	,883	,928	,923	,993**	1	
6,25	,978*	,999**	,939	,922	,914	1

*. Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır (2 kuyruklu).

** .Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır (2 kuyruklu).

Gilaburu özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait etki grafiği Şekil 4.50’de verilmiştir. Çalışmada en yüksek etkinin 200 mg/mL’de *S. kentucky* suşuna karşı %58,85 oranında elde edildiği görülmektedir. En düşük etki ise 6,25 mg/mL’de *E.coli* suşuna karşı %0 olarak elde edilmiştir.



Şekil 4.50: Gilaburu özütünün farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait etki grafiği.

4.6.2 Yeşil Sentez AgNP’lerin Antibiyofilm Aktivitelerinin % İnhibisyon Değerlerine Ait Korelasyon Testi Sonuçları

Yeşil sentez Kızılıcık AgNP’lerin farklı konsantrasyonlarının (1 mg/mL, 0,5 mg/mL, 0,25 mg/mL, 0,125 mg/mL, 0,0625 mg/mL ve 0,0312 mg/mL) antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel bulgular Tablo 4.30’da verilmiştir. Tanımlayıcı istatistikte varyans analizi yapılmıştır. Elde edilen bulgulara göre en yüksek varyans 0,0625 mg/mL konsantrasyonda 163,637 olarak bulunurken, en düşük varyans ise 0,0312 mg/mL konsantrasyonda 5,827 olarak belirlenmiştir. Skewness testinde sadece 0,5 mg/mL konsantrasyonda pozitif sonuç gözlemlenmiştir. Kurtosis testinde ise 1 mg/mL ve 0,0625 mg/mL konsantrasyonlarda pozitif sonuçlar bulunmuştur.

Tablo 4.30: Yeşil sentez Kızılcık AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel bulgular

Tanımlayıcı istatistik							
Konsantrasyonlar (mg/mL)	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma	Varyans	Skewness	Kurtosis
1	57,78	78,33	72,158	9,723	94,546	-1,836	3,376
0,5	53,29	75,93	63,621	11,952	142,852	0,102	-5,413
0,25	41,00	67,41	55,268	11,670	136,190	-0,394	-1,797
0,125	32,03	56,78	44,761	10,815	116,982	-0,147	-1,773
0,0625	11,60	42,84	27,908	12,792	163,637	-0,321	1,509
0,0312	0,52	5,13	2,928	2,413	5,827	-0,057	-5,569

Yeşil sentez Kızılcık AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait Pearson ve Kendall korelasyon testi bulguları Tablo 4.31 ve 4.32'de verilmiştir. Pearson korelasyon testine göre uygulanan konsantrasyonların kendi içerisinde anlamlı bir sonucunun bulunmadığı belirlenmiştir.

Tablo 4.31: Yeşil sentez Kızılcık AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait Pearson korelasyon testi bulguları

Konsantrasyonlar (mg/mL)	1 mg/ml	0,5 mg/ml	0,25 mg/ml	0,125 mg/ml	0,0625 mg/ml	0,0312 mg/ml
1	1					
0,5	,536	1				
0,25	,798	,935	1			
0,125	,873	,497	,737	1		
0,0625	,880	,073	,417	,720	1	
0,0312	-,733	-,216	-,485	-,948	-,701	1

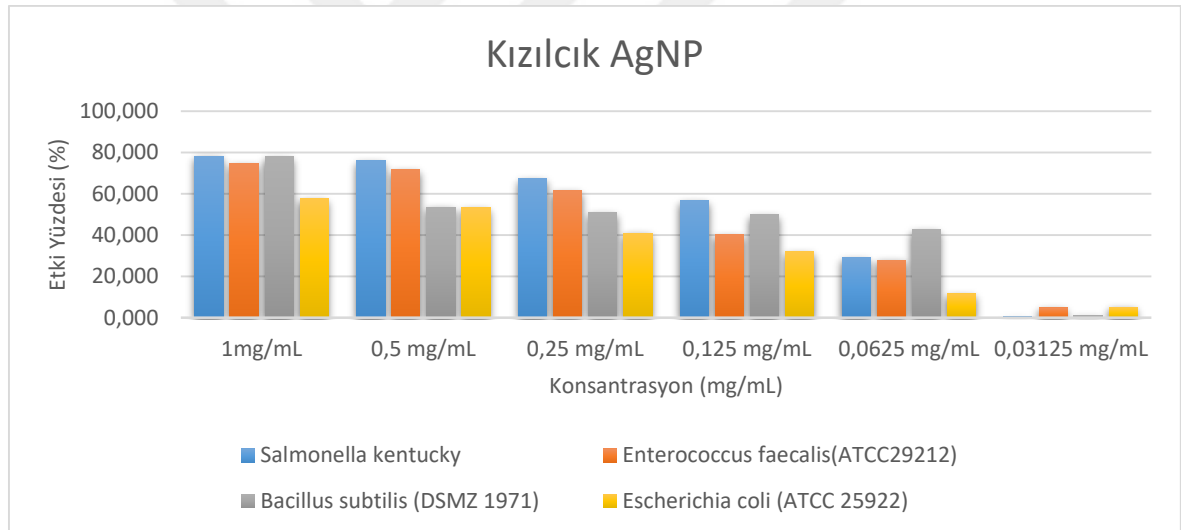
Bu nedenle Kendall korelasyon testi uygulanmıştır. Elde edilen sonuçlara göre uygulanan konsantrasyonlar içerisinde 0,25 mg/mL ile 0,5 mg/mL ve 1 mg/mL ile 0,125 mg/mL ($p=1$) arasında olumlu yönde anlamlı korelasyon, 1mg/mL ile 0,0312 mg/mL ve 0,125 mg/mL ile 0,0312 mg/mL ($p= -1$) arasında olumsuz yönde anlamlı korelasyon olduğu bulunmuştur ($p<0,01$).

Tablo 4.32: Yeşil sentez Kızılcık AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait Kendall korelasyon testi bulguları

Konsantrasyonlar (mg/mL)	1 mg/ml	0,5 mg/ml	0,25 mg/ml	0,125 mg/ml	0,0625 mg/ml	0,0312 mg/ml
1	1					
0,5	,667	1				
0,25	,667	1**	1			
0,125	1**	,667	,667	1		
0,0625	,667	,333	,333	,667	1	
0,0312	-1**	-,667	-,667	-1**	-,667	1

** Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır (2 kuyruklu).

Yeşil sentez Kızılcık AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait etki grafiği Şekil 4.51'de verilmiştir. Çalışmada en yüksek etkinin 1 mg/mL'de *S. kentucky* suşuna karşı % 78,33 oranında elde edildiği görülmektedir. En düşük etki ise aynı şekilde *S. kentucky* suşuna karşı 0,0312 mg/mL'de % 0,5 olarak elde edilmiştir.



Şekil 4.51: Yeşil sentez Kızılcık AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait etki grafiği.

Yeşil sentez Üvez AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının (1 mg/mL, 0,5 mg/mL, 0,25 mg/mL, 0,125 mg/mL, 0,0625 mg/mL ve 0,0312 mg/mL) antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel bulgular Tablo 4.33'de verilmiştir. Tanımlayıcı istatistikte varyans analizi yapılmıştır. Elde edilen bulgulara göre en yüksek varyans 0,0625 mg/mL konsantrasyonda 169,469 olarak bulunurken, en düşük varyans ise 1 mg/mL konsantrasyonda 40,986 olarak belirlenmiştir. Skewness testinde 0,5 mg/mL, 0,25 mg/mL, 0,0625 mg/mL konsantrasyonlarda pozitif sonuç gözlemlenmiştir. Kurtosis testinde ise sadece 0,0312 mg/mL konsantrasyonda pozitif sonuçlar bulunmuştur.

Tablo 4.33: Yeşil sentez Üvez AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel bulgular

Tanımlayıcı istatistik							
Konsantrasyonlar (mg/mL)	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma	Varyans	Skewness	Kurtosis
1	71,75	85,51	79,86	6,40	40,986	-0,681	-1,982
0,5	61,83	84,66	73,09	9,87	97,542	0,076	-1,420
0,25	54,50	79,42	66,78	10,53	110,953	0,088	-0,369
0,125	44,65	72,64	59,79	12,22	149,570	-0,427	-1,342
0,0625	42,78	69,53	54,58	13,01	169,469	0,310	-4,057
0,0312	22,04	50,95	37,49	11,90	141,759	-0,487	1,407

Yeşil sentez Üvez AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait Pearson korelasyon testi bulguları Tablo 4.34'de verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre uygulanan konsantrasyonlar içerisinde 1 mg/mL ile 0,5 mg/mL ($p=0,964$), 1 mg/mL ile 0,25 mg/mL ($p=0,953$), 1 mg/mL ile 0,125 mg/mL ($p=0,988$) ve 0,25 mg/mL ile 0,125 mg/mL ($p=0,988$) arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Aynı şekilde 0,5 mg/mL ile 0,25 mg/mL ($p=0,997$) ve 0,5 mg/mL ile 0,125 mg/mL ($p=0,992$) arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0.01$).

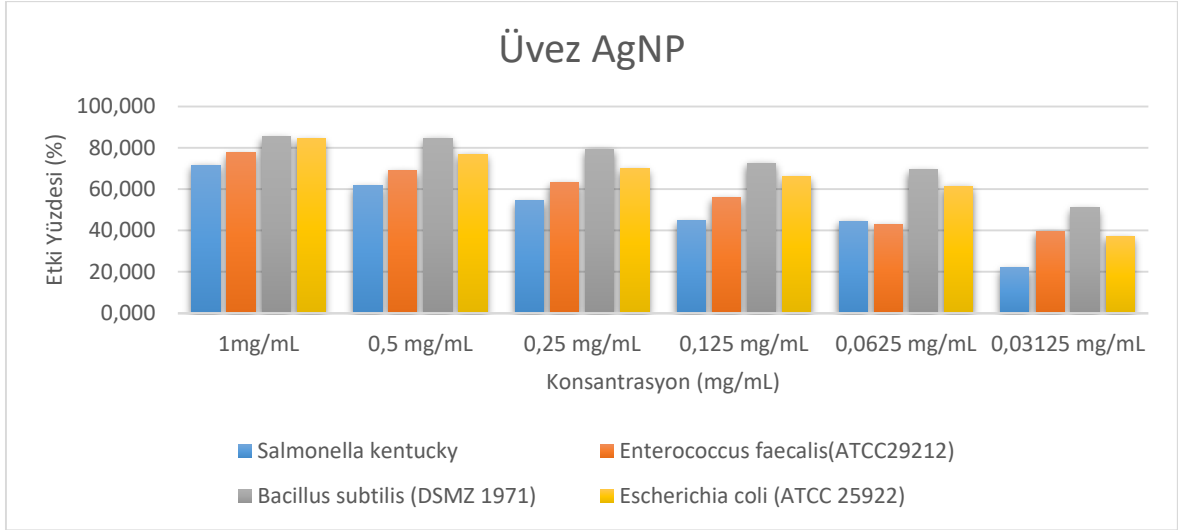
Tablo 4.34: Yeşil sentez Üvez AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait Pearson korelasyon testi bulguları

Konsantrasyonlar (mg/mL)	1 mg/ml	0,5 mg/ml	0,25 mg/ml	0,125 mg/ml	0,0625 mg/ml	0,0312 mg/ml
1	1					
0,5	,964*	1				
0,25	,953*	,997**	1			
0,125	,988*	,992**	,988*	1		
0,0625	,884	,934	,910	,904	1	
0,0312	,854	,904	,933	,907	,701	1

*. Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır (2 kuyruklu).

** .Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır (2 kuyruklu).

Yeşil sentez Üvez AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait etki grafiği Şekil 4.52'de verilmiştir. Çalışmada en yüksek etkinin 1 mg/mL'de *B. subtilis* suşuna karşı % 85,51 oranında elde edildiği görülmektedir. En düşük etki ise aynı şekilde *S. kentucky* suşuna karşı 0,0312 mg/mL'de % 22,04 olarak elde edilmiştir.



Şekil 4.52: Yeşil sentez Üvez AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait etki grafiği.

Yeşil sentez Cennet hurması AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının (1 mg/mL, 0,5 mg/mL, 0,25 mg/mL, 0,125 mg/mL, 0,0625 mg/mL ve 0,0312 mg/mL) antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel bulgular Tablo 4.35'de verilmiştir. Tanımlayıcı istatistikte varyans analizi yapılmıştır. Elde edilen bulgulara göre en yüksek varyans 0,0625 mg/mL konsantrasyonda 666,457 olarak bulunurken, en düşük varyans ise 1 mg/mL konsantrasyonda 38,587 olarak belirlenmiştir. Skewness testinde tüm konsantrasyonlarda pozitif sonuç gözlemlenmiştir. Kurtosis testinde ise sadece 0,0312 mg/mL hariç diğer tüm konsantrasyonlarda pozitif sonuçlar bulunmuştur.

Tablo 4.35: Yeşil sentez Cennet hurması AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel bulgular

Tanımlayıcı istatistik							
Konsantrasyonlar (mg/mL)	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma	Varyans	Skewness	Kurtosis
1	59,87	74,11	65,19	6,21	38,587	1,502	2,577
0,5	47,89	67,12	57,16	7,86	61,844	0,258	1,509
0,25	24,68	66,39	43,12	17,29	299,182	0,805	1,727
0,125	24,20	64,49	39,11	17,52	306,457	1,578	2,963
0,0625	2,90	61,43	26,14	25,81	666,457	1,101	0,654
0,0312	1,94	56,51	24,60	24,58	604,405	0,778	-1,085

Yeşil sentez Cennet hurması AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitesinin % inhibisyon değerlerine ait Pearson korelasyon testi bulguları Tablo 4.36'da verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre uygulanan konsantrasyonlar içerisinde 0,5 mg/mL ile 0,25 mg/mL (p=0,989), 0,5 mg/mL ile 0,125 mg/mL (p=0,954), 0,25 mg/mL ile 0,125 mg/mL (p=0,979) ve 0,125 mg/mL ile 0,0625 mg/mL (p=0,962) arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir (p<0.05). Aynı şekilde 0,0625 mg/mL ile 0,0312 mg/mL (p=0,994) arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur (p<0.01).

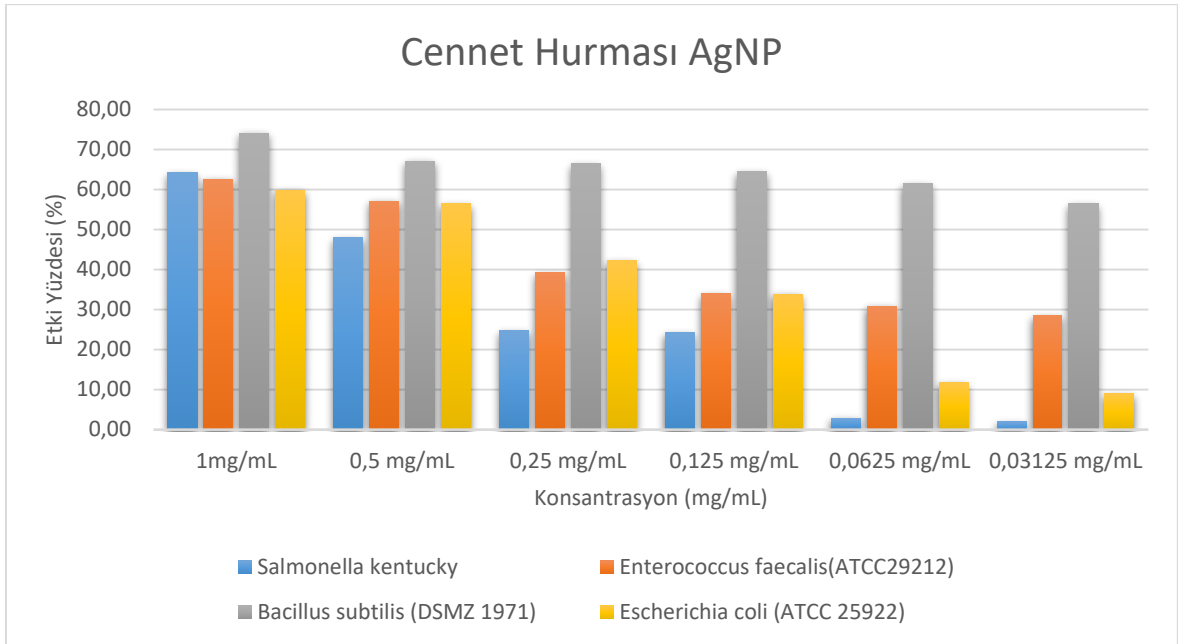
Tablo 4.36: Yeşil sentez Cennet hurması AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitesinin % inhibisyon değerlerine ait Pearson korelasyon testi bulguları

Konsantrasyonlar (mg/mL)	1 mg/ml	0,5 mg/ml	0,25 mg/ml	0,125 mg/ml	0,0625 mg/ml	0,0312 mg/ml
1	1					
0,5	,691	1				
0,25	,746	,989*	1			
0,125	,865	,954*	,979*	1		
0,0625	,847	,946	,936	,962*	1	
0,0312	,813	,927	,901	,926	,994**	1

*. Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır (2 kuyruklu).

** . Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır (2 kuyruklu).

Yeşil sentez Cennet hurması AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitesinin % inhibisyon değerlerine ait etki grafiği Şekil 4.53'de verilmiştir. Çalışmada en yüksek etkinin 1 mg/mL'de *B. subtilis* suşuna karşı % 74,11 oranında elde edildiği görülmektedir. En düşük etki ise aynı şekilde *S. kentucky* suşuna karşı 0,0312 mg/mL'de % 1,94 olarak elde edilmiştir.



Şekil 4.53: Yeşil sentez Cennet hurması AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait etki grafiği.

Yeşil sentez Gilaburu AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının (1 mg/mL, 0,5 mg/mL, 0,25 mg/mL, 0,125 mg/mL, 0,0625 mg/mL ve 0,0312 mg/mL) antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel bulgular Tablo 4.37'de verilmiştir. Tanımlayıcı istatistikte varyans analizi yapılmıştır. Elde edilen bulgulara göre en yüksek varyans 0,0312 mg/mL konsantrasyonda 173,725, en düşük varyans ise 0,125 mg/mL konsantrasyonda 32,912 olarak belirlenmiştir. Skewness testinde 1 mg/mL, 0,5 mg/mL, 0,25 mg/mL ve 0,125 mg/mL konsantrasyonlarda pozitif sonuç gözlemlenmiştir. Kurtosis testinde ise sadece 0,0625 mg/mL konsantrasyonda pozitif sonuçlar bulunmuştur.

Tablo 4.37: Yeşil sentez Gilaburu AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait tanımlayıcı istatistiksel bulgular

Tanımlayıcı istatistik							
Konsantrasyonlar (mg/mL)	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma	Varyans	Skewness	Kurtosis
1	67,94	86,07	75,54	8,18	66,969	0,725	-1,324
0,5	62,19	83,30	71,45	10,58	111,931	0,255	-4,507
0,25	61,02	77,07	67,60	7,30	53,374	0,778	-1,266
0,125	58,06	71,42	64,17	5,74	32,912	0,485	-0,566
0,0625	49,19	63,73	58,58	6,43	41,344	-1,685	3,148
0,0312	24,74	54,34	40,68	13,18	173,725	-0,358	-2,121

Yeşil sentez Gilaburu AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait Pearson korelasyon testi bulguları Tablo 4.38'de verilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre uygulanan konsantrasyonlar içerisinde 1 mg/mL ile 0,5 mg/mL ($p=0,970$), 0,5 mg/mL ile 0,25 mg/mL ($p=0,971$), 0,5 mg/mL ile 0,125 mg/mL ($p=0,940$) ve 0,25 mg/mL ile 0,125 mg/mL ($p=0,988$) arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). Aynı şekilde 1 mg/mL ile 0,25 mg/mL ($p=1$) ve 1 mg/mL ile 0,125 mg/mL ($p=0,991$) arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0.01$).

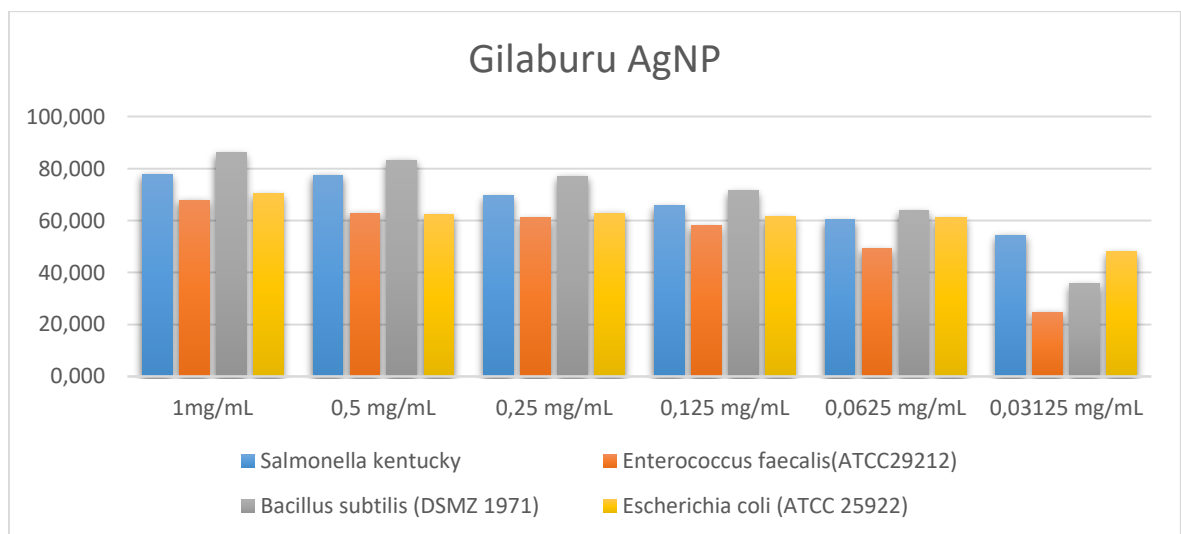
Tablo 4.38: Yeşil sentez Gilaburu AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait Pearson korelasyon testi bulguları

Konsantrasyonlar (mg/mL)	1 mg/ml	0,5 mg/ml	0,25 mg/ml	0,125 mg/ml	0,0625 mg/ml	0,0312 mg/ml
1	1					
0,5	,970*	1				
0,25	1,000**	,971*	1			
0,125	,991**	,940*	,988*	1		
0,0625	,739	,632	,723	,820	1	
0,0312	,187	,215	,166	,270	,652	1

*. Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır (2 kuyruklu).

** . Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır (2 kuyruklu).

Yeşil sentez Gilaburu AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait etki grafiği Şekil 4.54'de verilmiştir. Çalışmada en yüksek etkinin 1 mg/mL'de *B. subtilis* suşuna karşı % 86,07 oranında elde edildiği görülmektedir. En düşük etki ise aynı şekilde *E. faecalis* suşuna karşı 0,0312 mg/mL'de % 24,74 olarak elde edilmiştir.



Şekil 4.54: Yeşil sentez Gilaburu AgNP'lerin farklı konsantrasyonlarının antibiyofilm aktivitelerinin % inhibisyon değerlerine ait etki grafiği

5. TARTIŞMA

Yapılan bu çalışmada, Cennet hurması (*Diospyros kaki* L.f.), Kızılcık (Kiren (*Cornus mas* L.)), Üvez (*Sorbus domestica* L.) ve Gilaburu (*Viburnum opulus* L.) bitkilerinin meyvelerinden elde edilen özütlerin ve yeşil sentez yöntemiyle sentezlenen AgNP'lerin bazı biyolojik aktiviteleri (antimikrobiyal, antibiyofilm, antioksidan ve antikanser) incelendi. Bitki özütleri Soxhlet ekstraksiyon yöntemi ile elde edildi. Antimikrobiyal ve antibiyofilm aktivitelerinin incelenmesinde *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048, *Salmonella infantis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* DSMZ 50071, *Salmonella kentucky*, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Listeria innocua*, *Salmonella enteritidis* ATCC 13075, *Enterococcus durans*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus epidermidis* DSMZ 20044, *Bacillus subtilis* DSMZ 1971, *Escherichia coli* CFAI ATCC 25922 ve *Serratia marrescens* ATCC 13048 bakteri suşları kullanıldı. Çıkan sonuçlar incelendiğinde bitki özütlerinin ve yeşil sentez yöntemiyle sentezlenen AgNP'lerin test mikroorganizmalarına karşı antimikrobiyal aktivite sonuçları farklılık göstermektedir. Bitki özütleri ve AgNP'lerin MİK ve MBK testlerinden elde edilen sonuçlar birbirine yakınlık gösterirken, disk difüzyon testi sonuçları içerisinde sadece Gilaburu özütü ve yeşil sentez AgNP'nin en iyi sonucu verdiği gözlemlenmiştir. Antibiyofilm sonuçlarına göre ise her iki maddenin de biyofilm oluşumunu inhibe ettiği gözlemlendi. Antikanser aktiviteleri incelendiğinde ise hazırlanan farklı konsantrasyonlardaki özütlerin HUVEC hücre hatları üzerinde sitotoksik etkisi az, MCF-7 hücre hatları üzerinde ise oldukça fazla olduğu görüldü. AgNP'lerin ise HUVEC ve MCF-7 hücre hatları üzerindeki etkilerinin özütlere göre çok daha yüksek aktiviteye sahip olduğu gözlemlendi. Antioksidan aktivitenin belirlenmesi amacıyla DPPH radikali kullanıldı. En yüksek aktivite Gilaburu ve Kızılcık özütlerinde bulundu.

Mamedov ve Craker (2004)'de Azerbaycan'da yapılan bir çalışmada, *C. mas* meyvelerinden elde edilen yağ asitlerinin antimikrobiyal aktivitesi araştırmışlardır. Toplanan meyveler kurutulmuş, toz haline getirilmiş, ardından *n*-hekzan ile 24 saat muamele edilmiştir. Elde edilen *n*-hekzan ekstresi rotavapor kullanılarak yoğunlaştırılmıştır. Antimikrobiyal aktivite, agar difüzyon testi ile değerlendirilmiştir. *Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli* mikroorganizma örnekleri triptik soya agarı bulunan ayrı tüplere aşılanmış ve 24 saat boyunca 37°C sıcaklıkta inkübe edilmiştir. Her mikroorganizmanın hazırlanan

süspansiyonu, petrilere Mueller Hinton agar yüzeyinde 9 cm çapında çizilmiştir. Merkez ile kenar arasındaki agar yüzeyine 6 mm çapında 10 µL *C. mas* meyve yağı emdirilmiş steril bir kâğıt disk yerleştirilmiştir. Diskli petrilere ters çevrilmiş ve gece boyunca 37°C sıcaklıkta inkübe edilmiştir. Mikrobiyal inhibisyon, her bir diskin etrafındaki açık bölgenin çapı ölçülerek belirlenmiştir. *C. mas* meyvelerinden elde edilen yağın, Gram pozitif *Staphylococcus aureus* ve Gram negatif *Escherichia coli*'ye karşı anlamlı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Yaptığımız çalışmada ise *C. mas* meyvelerinden soxhlet yöntemiyle elde edilen özütlerin antimikrobiyal etkinlikleri incelenmiştir. Antimikrobiyal aktivitesinin incelenmesinde minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK), minimal bakterisidal konsantrasyon (MBK) ve disk difüzyon yöntemleri kullanılmıştır. Hazırlanan *C. mas* meyve özütü 96 kuyucuklu mikropalakaya aktarılmış ve seri dilüsyonlar yapılarak konsantrasyonlar elde edilmiştir. Bakteri suşları Luria Bertoni (LB) broth ortamında 24 saat 37°C sıcaklıkta inkübe edildikten sonra içerisinde meyve özütü bulunan 96 kuyucuklu mikropalaka içerisine aktarılmış ve 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. İnkübasyon sonrası mikropalakaların spektrofotometre cihazında 600 nm'de absorban değerleri ölçülmüştür. Daha sonrasında ise bulanıklığın son bulunduğu konsantrasyona kadar olan kısımlardan alınarak Nutrient agar yüzeyine ekimi gerçekleştirilmiştir. Aynı zamanda her mikroorganizmanın hazırlanan süspansiyonu Nutrient agar yüzeyine swap yardımıyla yayılmış ve içerisine 6 mm çapında 10 µL *C. mas* meyve özütü emdirilmiş steril kâğıt diskler yerleştirilmiştir. Ters çevrilen petrilere 37°C sıcaklıkta 24 saat inkübasyona bırakılmıştır. Elde edilen sonuçlar *C. mas* meyve özütünün MİK değerinin 50 mg/mL, MBK değerinin ise 100 mg/mL olduğunu göstermiştir. Disk difüzyon sonuçları incelendiğinde ise *Pseudomonas aeruginosa* DSMZ 50071, *Salmonella kentucky*, *Salmonella enteritidis* ATCC 13075, *Salmonella typhimurium* ve *Staphylococcus epidermidis* DSMZ 20044'e karşı aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir.

Sağdıç vd. (2006), yaptıkları çalışmada, gilaburunun kurutulmuş meyve ekstraktının antibakteriyel ve antioksidan aktivitelerini tanımlamışlardır. Bu çalışmada, %2, 5, 10 ve 15'lik konsantrasyonlardaki kurutulmuş gilaburu meyve ekstraktının patojen ve bozulma etmeni toplam 10 bakteriye (*Aeromonas hydrophila*, *Bacillus cereus*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*) karşı antibakteriyel aktivitesi test edilmiş ve %10 ile %15'lik konsantrasyonların test edilen bakterileri inhibe ettiği görülmüştür. Ayrıca, gram ekstraktın toplam fenolik içeriğinin 131.99±2.11 mg gallik aside

eşdeğer olduğu ve antioksidan aktivitesinin 315.50 ± 8.2 mg olduğu bulunmuş ve doğal bir antioksidan olarak kullanılabilceği sonucuna varılmıştır. Yaptığımız çalışmada da, gilaburu meyvesinin özütünün antibakteriyel ve antioksidan aktiviteleri incelenmiştir. Farklı konsantrasyonlarda (200 mg/mL, 100 mg/mL, 50 mg/mL, 25 mg/mL, 12,5 mg/mL ve 6,25 mg/mL) hazırlanan gilaburu meyve özütü 9 adet gram negatif (*Enterobacter aerogenes* ATCC 13048, *Salmonella infantis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* DSMZ 50071, *Salmonella kentucky*, *Salmonella enteritidis* ATCC 13075, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* CFAI ATCC 25922 ve *Serratia marrescens* ATCC 13048) ve 6 adet gram pozitif (*Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Listeria innocua*, *Enterococcus durans*, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus epidermidis* DSMZ 20044, *Bacillus subtilis* DSMZ 1971) bakteri suşuna karşı antibakteriyel aktivitesi test edilmiştir. 25 mg/mL konsantrasyonda bakteri üremesinin azalmaya başladığı ve 50 mg/mL’de ise tamamen yok oldukları gözlemlenmiştir. Antioksidan aktivitesi incelendiğinde ise 1 mg/mL’de % 74,71 oranında radikal giderme aktivitesine sahip olduğu belirlenmiştir.

Awwad vd. (2013)’de yaptıkları çalışmada, *Ceratonia siliqua* L. yaprak ekstraktı kullanılarak, sulu gümüş nitrat çözeltisi ile gümüş nanopartiküllerin (AgNPs) yeşil sentezini yapmışlardır. AgNP’lerin karakterizasyonu UV-Vis spektroskopisi, SEM, FTIR, XRD ve atomik absorpsiyon spektroskopisi ile yapılmıştır. UV-vis spektrumları, 420 nm’de sentezlenmiş gümüş nanopartiküller için yüzey plazmon rezonansı vermiştir ve ortalama nanopartikül boyutu farklı konsantrasyonlarda 5-40 nm arasında değiştiğini göstermişlerdir. Yaptığımız çalışmaya göre yeşil sentez yöntemiyle hazırlanan AgNP’lerin Uv-Vis spektrumları Kızılılık için 435 nm, Cennet hurması için 452 nm, Gilaburu için 450 nm ve Üvez için 454 nm’de yüzey plazmon rezonansı vermiştir. Ortalama nanopartikül boyutları ise Debye-Scherrer formülüne göre sırasıyla 45 nm, 57,2 nm, 52,32 nm ve 57,75 nm olarak hesaplanmıştır.

Ramteke vd. (2013)’de yaptıkları bir çalışmada, *Ocimum sanctum* (Tulsi) yaprak suyu kullanılarak gümüş nanopartiküllerin (AgNP)’ler sentezlemiş ve antibakteriyel etkinliğini incelemişlerdir. Sentezlenen AgNP’ler, UV-Vis spektroskopisi, transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ve X-ışını kırınımı (XRD) ile karakterize edilmiştir. Sentezlenen NP’lerin ortalama partikül boyutu TEM ile tespit edilmiş ve 18 nm olarak bulunmuştur. Yaprak özütünün azaltma potansiyelinin nitel değerlendirilmesi de gerçekleştirilmiştir. FTIR analizi, AgNP’lerin öjenoller, terpenler ve ekstraktta bulunan diğer aromatik bileşikler

tarafından stabilize edildiğini ortaya çıkarmıştır. Tulsi yaprak özütü ile stabilize edilen AgNP'lerin, iyi bilinen patojenik suşlara (*Staphylococcus aureus* ve *Escherichia coli*) karşı gelişmiş antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur. Yaptığımız çalışma kapsamında Cennet hurması (*Diospyros kaki* L.f.), Kızılcık (Kiren (*Cornus mas* L.)), Üvez (*Sorbus domestica* L.) ve Gilaburu (*Viburnum opulus* L.) bitkilerinin meyvelerinden elde edilen özütlerin ve yeşil sentez yöntemiyle sentezlenen AgNP'lerin antimikrobiyal etkinlikleri incelendi. Sentezlenen AgNP'ler, UV-Vis spektroskopisi, taramalı elektron mikroskopu (SEM), Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) ve X-ışını kırınımı (XRD) ile karakterize edilmiştir. AgNP'lerin parçacık boyutları Kızılcık için 45 nm, Gilaburu için 52,32 nm, Cennet hurması için 57,2 nm ve Üvez için 57,75 nm olarak bulunmuştur. Parçacık boyutlarının büyük olmasının sebebi olarak meyve özütlerinden gelen fenolik bileşiklerin yüzeyi kaplamasıdır. FTIR analizi sonucunda yüzeyde fenolik bileşiklerin bulunduğu belirlenmiştir. SEM analizi ise elde edilen nanoparçacıkların morfolojik şekillerini ortaya koymuştur. Antimikrobiyal etkinlikleri incelendiğinde ise tüm bakteri suşları üzerinde en iyi sonucun Gilaburu özütü ve özütten yeşil sentez yöntemiyle elde edilen AgNP'lere ait olduğu gözlemlenmiştir.

Şahin vd. (2017)'de yaptıkları çalışmada, Nar (*Punica granatum*) ekstresi ve gümüş nanopartikül kombinasyon tedavisinin MCF-7 hücre kültürü üzerinde etkili olup olmadığını araştırmayı amaçlamışlardır. Mikrodalga destekli yeşil sentez yöntemi ile Nar özütü kullanılarak gümüş nanopartikül (AgNP)'lerin üretimi sağlanmıştır. Elde edilen nanopartiküller, X-ışını kırınımı (XRD), Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR), Ultraviyole-görünür spektroskopi (UV-Vis), Alan Emisyon Taramalı Elektron Mikroskopu (FESEM) ve Transmisyon Elektron Mikroskopu (TEM) yöntemleri kullanılarak incelenmiştir. AgNP'lerin 15.4 nm'lik partikül boyutuna sahip, kristalli yapıda, iyi dağılımlı ve kolloid olarak stabil olduğu belirlenmiştir. AgNP'lerin antikanser etkinliği, 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) yöntemi ile belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar, biyosentezlenmiş AgNP'lerin, $IC_{50}=12.85 \mu\text{g} / \text{mL}$ 'lik bir dozda insan meme kanseri hücre hattı MCF-7'nin proliferasyonunu inhibe edebileceğini gözlemlenmişlerdir. Yaptığımız çalışmada da, meyve özlerinden yeşil sentez yöntemiyle gümüş nanopartiküllerin (AgNP'ler) üretimi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen AgNP'ler, Ultraviyole-görünür spektroskopi (UV-Vis), Fourier dönüşümü - kızılötesi spektroskopi (FTIR), taramalı elektron mikroskopu (SEM) ve X-ışını kırınım (XRD) ile karakterize edilmiş ve küresel AgNP'lerin ortalama boyutunun 45-57,75 nm arasında olduğu

bulunmuştur. Bitki özütleri ve AgNP'lerin antikanser etkinlikleri, MCF-7 (insan meme kanseri) ve HUVEC (İnsan göbük kordonu veni endotel hücreleri) hücre serileri üzerinde MTT (3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) testi ile belirlenmiştir. HUVEC hücre serisi için bitki özütlerinin IC₅₀ değerleri incelendiğinde Cennet hurması özütünün ise 64,72 mg/mL, Üvez özütünün 78,12 mg/mL, Gilaburu özütünün 85 mg/mL ve Kızılcık özütünün 92,53 mg/mL olarak bulunmuştur. AgNP'lerin IC₅₀ değerleri ise Cennet hurması AgNP için 29 µg/mL, Gilaburu AgNP için 970 µg/mL, Kızılcık AgNP için 910 µg/mL ve Üvez AgNP için 46 µg/mL olarak hesaplanmıştır. MCF-7 hücre serisi için bitki özütlerinin IC₅₀ değerleri incelendiğinde ise Cennet hurması özütünün ise 0,024 µg/mL, Üvez özütünün 0,037 µg/mL, Gilaburu özütünün 0,021 µg/mL ve Kızılcık özütünün 0,015 µg/mL olarak bulunmuştur. AgNP'lerin IC₅₀ değerleri ise Cennet hurması AgNP için 27 ng/mL, Gilaburu AgNP için 22 ng/mL, Kızılcık AgNP için 22 ng/mL ve Üvez AgNP için 24 ng/mL olarak hesaplanmıştır. Elde edilen veriler incelendiğinde bitki özütlerinin ve yeşil sentez AgNP'lerin HUVEC hücre hattı üzerindeki sitotoksik etkilerinin MCF-7 hücre hatlarına göre oldukça düşük olduğu görülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Literatürde gümüş nanopartiküllerin sentezinde, mikrodalga ışıması, elektrokimyasal teknikler, termal parçalanma, lazer ablasyonu, fotokimyasal indirgeme, sonokimyasal sentez gibi yöntemlerden yararlanılmaktadır. Genellikle kullanılan kimyasal yöntemler, kaçınılmaz olarak, çevre faunadaki türler için hayati tehlike yaratan bazı sonuçları da beraberinde getirmektedir. Sebep oldukları bu zararların yanı sıra, yüksek maliyetli prosedürler içermeleri ve işlemlerin fazla zaman alması gibi dezavantajları da bulunmaktadır (Singh vd. 2017).

Günümüzde gümüş nanopartiküllerin (AgNP'lerin) kimyasal yöntemlerle sentezinde yaygın olarak, organik ve inorganik indirgen ajanlar kullanılmaktadır. AgNP'lerin sentezi için kullanılan toksik kimyasallar nanopartikül kullanım alanını kısıtlamaktadır. Bu kimyasallara örnek olarak; sodyum sitrat, sodyum askorbat, sodyum borhidrür ve elementel hidrojen verilebilir. Genel bir ifadeyle bu indirgen ajanlar pozitif yüklü gümüş (I) iyonlarının, metalik form olan gümüş (0)'a indirgenmesini sağlamaktadır (Wiley 2005, Evanoff ve Chumanov 2004, Merga 2007).

Günümüzde biyolojik sentez yöntemi, genel adıyla "yeşil kimya" yaklaşımı ile nanopartiküllerin sentezi oldukça ilgi çekmektedir. Çevre dostu ve zararlı kimyasalların kullanılmaması, sentezlenen AgNP'lerin tıp alanında kullanımını yaygın hale getirmiştir. Nanopartiküller birçok fonksiyona sahip ve iki ya da daha fazla malzemenin birleştirilmesi ile oluşan yapılardır. Tek başlarına etkinlik oranı düşük iken başka bir malzeme ile bir araya geldiğinde etkinliği çok daha yüksek yeni bir malzeme meydana gelmektedir.

Bu tez çalışmasında ise kimyasal yöntemlerde kullanılan toksik indirgen ajanların aksine, Cennet hurması (*Diospyros kaki* L.f.), Kızılcık (Kiren (*Cornus mas* L.)), Üvez (*Sorbus domestica* L.) ve Gilaburu (*Viburnum opulus* L.) bitkilerinin meyvelerinden sulu ortamda elde edilen bitkisel özütleri kullanılmıştır. Bu sayede daha çevreci ve ucuz bir sentez yönteminin geliştirilmesi hedeflenmiştir.

Literatürde bu yaklaşımla sentezi gerçekleştirilen gümüş nanopartikülleri incelendiğinde, yürütülen bir çalışmada çözücü olarak benzilamin, gümüş kaynağı olarak da gümüş asetat

kullanılmıştır. Elde edilen karışım otoklav içerisine yerleştirilip, 48 saat boyunca 200 °C'de ısıtılmış ve elde edilen süspansiyonlar santrifüj edilip, çözeltiden çöktürülerek ayrılan parçacıklar etanol ile yıkanarak, daha sonra 70 °C'de kurutulduğu belirtilmiştir (Küünal vd. 2015). Bu işlemler yaklaşık 3 gün gibi bir sürede tamamlanmıştır. Bu tez çalışmasında uygulanan yeşil sentez yönteminde ise nanopartikül eldesi gümüş nitrat çözeltisi içine özüt eklenmesini takiben 45-90 dakika içerisinde tamamlanmıştır. Daha sonra yapılan santrifüj, partikül yıkanması ve kurutulması işlemleri ise yine aynı gün içerisinde tamamlanabilmiştir. Dolayısıyla geliştirilen metodolojinin, zaman açısından da kimyasal yöntemle göre daha avantajlı olduğu görülmüştür.

Bu tez çalışması kapsamında, Cennet hurması (*Diospyros kaki* L.f.), Kızılcık (Kiren (*Cornus mas* L.)), Üvez (*Sorbus domestica* L.) ve Gilaburu (*Viburnum opulus* L.) bitkilerinin meyve kısımlarından; yeşil kimya prensiplerine uygun olarak, fito-nano teknolojik yöntemle, ılımlı ve tekrarlanabilir reaksiyon koşullarında, çevre dostu, düşük maliyetli ve uygulanabilirliği açısından pratik kabul edilebilecek bir metodoloji ile hedef gümüş nanopartiküllerin eldesi başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Elde edilen partiküllerin yapısal karakterizasyonu uygun spektral yöntemlerden (UV-Vis, FTIR, SEM ve XRD) yararlanılarak gerçekleştirilmiş ve sonuçlar literatür verileri ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmanın ilerleyen bölümlerinde, sentezi gerçekleştirilen gümüş nanopartiküllerin ve bitki özütlerinin biyolojik aktiviteleri (antimikrobiyal, antibiyofilm, antioksidan ve antikanser) incelenmiştir. Yeşil sentez ile elde edilen nanopartiküllerin düşük konsantrasyonlarda dahi çalışma kapsamında değerlendirmeye alınan bakteri suşları üzerinde yüksek antimikrobiyal etkinlik göstermesi, biyofilm giderme kapasitelerinin yüksek olması, antioksidan seviyelerinin askorbik aside göre düşük olmasına rağmen yine de etkinlik göstermeleri ve antikanser çalışmalarında sağlıklı hücreye (HUVEC) karşı sitotoksik etkilerinin MCF-7 hücre serilerine göre oldukça düşük olması tezden elde edilen önemli sonuçlardan diğerleridir.

Özetle, bu yüksek lisans çalışması kapsamında, Cennet hurması (*Diospyros kaki* L.f.), Kızılcık (Kiren (*Cornus mas* L.)), Üvez (*Sorbus domestica* L.) ve Gilaburu (*Viburnum opulus* L.) bitkilerinin meyve kısımlarından yeşil sentez yöntemiyle gümüş nanopartikül elde edilmesi ve sentezlenen nanopartiküllerin farklı metotlar kullanarak antibiyofilm, antimikrobiyal, antioksidan ve antikanser aktiviteleri incelenmiş ve literatür

alışmalarındaki benzer verilerle karşılaştırarak sonuçlar değerlendirilmiştir. Yapılan alışmalar bitki özütleri ve AgNP'lerin gıda, ilaç ve sağlık endüstrilerinde kullanılabileceğini ve kanser tedavisi için alternatif tıp olarak kabul edilebileceğini göstermiştir. Bunun yanı sıra bitki+AgNP komplekslerinin potansiyel bir antioksidan, antimikrobiyal ve antibiyofilm aktivitesine sahip olduğunu belirtmişlerdir. Yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre, bitki ekstraktından daha iyi sonuçlar almak için farklı ekstrakt hazırlama metotları kullanılabilir. Ayrıca bitkinin etken maddeleri farklı metotlarla belirlendiğinde hem antimikrobiyal hem de antikanser aktivite sonuçlarının daha yüksek çıkacağı öngörülmektedir.



KAYNAKLAR

- Abascal, K. ve Yarnell, E. (2002). "Herbs and Drug Resistance. Potential of Botanical in Drug-Resistant Microbes", *Alternative And Complementary Therapies*, 1: 237-241.
- Abbasi, E. Milani, M. Fekri Aval, S. Kouhi, M. Akbarzadeh, A. Tayefi Nasrabadi, H. Nikasa, P. Joo, S.W. Hanifehpour, Y. ve Nejati-Koshki, K. (2016). "Silver nanoparticles: synthesis methods, bio-applications and properties", *Critical reviews in microbiology*, 42: 173-180.
- Abd, E. A., Abeer, R., Al-Othman, M. R., Eifan, S. A., Mahmoud, M. A. ve Majrashi, M. (2013). Green Synthesis Of Silver Nanoparticles Using *Aspergillus Terreus* (KC462061). *Digest Journal Of Nanomaterials And Biostructures* (DJNB), 8(3).
- Açık, A. (2012), Meyan Kök (*Glycyrrhiza glabra*)'nün 4T1 Hücre Kültürüne Etkisi. Bitirme Tezi, Dumlupınar Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi, Kütahya, 78 s.
- Ahmad, A., Mukherjee, P., Senapati, S., Mandal, D., Khan, M. I., Kumar, R., ve Sastry, M. (2003). Extracellular biosynthesis of silver nanoparticles using the fungus *Fusarium oxysporum*. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 28(4): 313-318.
- Ahmed, S. Ahmad, M. Swami, B.L. ve Ikram, S. (2016). "A review on plants extract mediated synthesis of silver nanoparticles for antimicrobial applications: a green expertise", *Journal Of Advanced Research*, 7: 17-28.
- Ahn, S.-J. Lee, S.-J. Kook, J.-K. ve Lim, B.-S. (2009). "Experimental antimicrobial orthodontic adhesives using nanofillers and silver nanoparticles", *Dental Materials*, 25: 206-213.
- Akbulut, S ve Bayramoglu, M.M. (2013). The Trade and Use of Some Medical and Aromatic Herbs in Turkey. *EthnoMedicine*, 7 (2): 67-77.
- Akçay, M.E. ve Yalçınkaya, E. (2003). Yalova'da yetiştiriciliği yapılan bazı kızılıcık (*Cornus mas* L.) tiplerinin dölllenme biyolojisi üzerine araştırmalar. Türkiye IV. Ulusal Bahçe Bitkileri Kongresi, 280-281, Antalya.
- Aksoy A., Güvensan A., Akçiçek E. ve Öztürk, M. (2004). Ethnoecology of *Viburnum opulus* L. International symposium on medicinal plant. Linkages Beyond National Boundaries. september7-9, Islamabad, Pakistan
- Alexis, F., Rhee, J.W., Richie, J.P., Radovic-Moreno, A.F., Langer, R. ve Farockhzad, O.C., (2008), New Frontiers in Nanotechnology for Cancer Treatment', Urologic Oncology, *Seminars and Original Investigations*, 26: 74-85.
- Alt, V., Bechert, T., Steinrücke, P., Wagener, M., Seidel, P., Dingeldein, E., Domann, E., ve Schnettler, R. (2004). An *in vitro* assessment of the antibacterial properties and cytotoxicity of nanoparticulate silver bone cement. *Biomaterials*, 25(18): 4383-4391.

- Álvarez, R. A., Cortez-Valadez, M., Britto-Hurtado, R., Bueno, L. O. N., Flores-Lopez, N. S., Hernández-Martínez, A. R., ve Flores-Acosta, M. (2015). Raman scattering and optical properties of lithium nanoparticles obtained by green synthesis. *Vibrational Spectroscopy*, 77: 5-9.
- Alzoreky, N.S., ve Nakahara, K. (2003). "Antibacterial activity of extracts from some edible plants commonly consumed in Asia", *International Journal of Food Microbiology*, 80: 223-230.
- Ambika, S. ve Sundrarajan, M. (2015). "Green biosynthesis of ZnO nanoparticles using Vitex negundo L. extract: Spectroscopic investigation of interaction between ZnO nanoparticles and human serum albumin", *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 149: 143-148.
- Anand, P., Kunnumakara, A. B., Sundaram, C., Harikumar, K. B., Tharakan, S. T., Lai, O. S. ve Aggarwal, B. B. (2008). Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes. *Pharmaceutical Research*. 25-9., 2097-2116., doi: DOI 10.1007/s11095-008-9661-9.
- Ankanna, S. TNVKV, P. Elumalai, E. ve Savithramma, N. (2010). "Production of biogenic silver nanoparticles using Boswellia ovalifoliolata stem bark", *Dig J Nanomater Biostruct*, 5: 369-372.
- Anonim, (2013). <http://arsiv.sabah.com.tr/2005/11/11/gny/sag101-20051102-200.html> (11.06.2020).
- Anonim, (2019). <http://www.bestveganguide.com/persimmon-nutrition.html> *Persimmon Nutrient*. (Ziyaret Tarihi: 26.05.2020).
- Antony, J. J., Sivalingam, P., Siva, D., Kamalakkannan, S., Anbarasu, K., Sukirtha, R., ve Achiraman, S. (2011). Comparative evaluation of antibacterial activity of silver nanoparticles synthesized using *Rhizophora apiculata* and glucose. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 88(1): 134-140.
- Anyagou, K. C., Fedorov, A. V., ve Neckers, D. C. (2008). Synthesis, characterization, and antifouling potential of functionalized copper nanoparticles. *Langmuir*, 24(8): 4340-4346.
- Arena, E., Fallico, B. ve Maccarone, E. (2001). Evaluation of antioxidant capacity of blood orange juices as influenced by constituents, concentration process and storage. *Food Chemistry*, 74: 423-427.
- Arulkumar, S., ve Sabesan, M. (2010). Biosynthesis and characterization of gold nanoparticle using antiparkinsonian drug Mucuna pruriens plant extract. *International Journal of Research Pharmacy Science*, 1: 417-20.
- Arumugam, A., Karthikeyan, C., Hameed, A. S. H., Gopinath, K., Gowri, S., ve Karthika, V. (2015). Synthesis of cerium oxide nanoparticles using *Gloriosa superba* L. leaf extract and their structural, optical and antibacterial properties. *Materials Science and Engineering: C*, 49: 408-415.

- Asgary, S., Rafieian-Kopaei, M., Adelnia, A., Kazemi, S. ve Shamsi, F. (2010). Comparing the effects of lovastatin and Cornus mas fruit on fibrinogen level in hypercholesterolemic rabbits. *ARYA Atherosclerosis Journal*, 6 (1): 1-5.
- Asmatulu, R., Nguyen, P., ve Asmatulu, E. (2013). Nanotechnology safety in the automotive industry. *Nanotechnology Safety* (1st ed.) (57-72). Elsevier.
- Attar, A. ve Yapaoz, M.A. (2018). Biosynthesis of palladium nanoparticles using *Diospyros kaki* leaf extract and determination of antibacterial efficacy. *Preparative Biochemistry and Biotechnology*, 48:7, 629-634,
- Awwad, A.M., Salem, N.M. Ve Abdeen, A.O. (2013). Green Synthesis Of Silver Nanoparticles Using Carob Leaf Extract And Its Antibacterial Activity. *International Journal Of Industrial Chemistry*, 4(1): 29.
- Aydos, O.S., Avcı, A., Özkan, T., Karadağı, A., Gürleyik, E., Altınok, B. ve Sunguroğlu, A. (2011) Antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of wheatgrass (*Triticum aestivum* L.) extract on CML (K562) cell line, *Turk J Med Sci*, 41 (4): 657-663.
- Bae, K., Chong, H., Kim D., Choi Y. W., Kim, Y. S. ve Kim, Y. K. (2010). Compounds from *Viburnum sargentii* Koehne and evaluation of their cytotoxic effects on human cancer cell lines. *Molecules*. 15(7): 4599-4609.
- Baloğlu, E. (2001) Synthesis and biological evaluation of paclitaxel analogs, Doktor of philosophy in chemistry, Virginia Polytechnic Institute and State University, 304s.
- Banerjee, P., Satapathy, M., Mukhopahayay, A. ve 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*, 1 (1): 3.
- Bankar, A., Joshi, B., Kumar, A. R., ve Zinjarde, S. (2010). Banana peel extract mediated novel route for the synthesis of silver nanoparticles. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 368(1-3), 58-63.
- Bansal, V. (2005), Fungus-mediated Biosynthesis Of Silica And Titania Particles. *J. Mater. Chem.*, 15, s. 2583-2589.
- Bar, H., Bhui, D.K., Sahoo, G.P., Sarkar, P., De, S.P. ve Misra, A. (2009). Green synthesis of silver nanoparticles using latex of *Jatropha curcas*. *Colloids Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 339, s. 134-139.
- Basile, A., Vuotto, M.L., Ielpo, T.L., Moscatiello, V., Ricciardi, L., Giordano, S. ve Cobianchi, R.C. (1998). Antibacterial activity in *Rhynchosyrium riparoides* (Hedw.) Card. Extract (Bryophyta). *Phytotherapy Research*, 12: 146-148.
- Baytop T. (1984). Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi. İstanbul Üniversitesi Yayınları No: 3255, Eczacılık Fakültesi No: 40, Sanal Matbaacılık, 520 s, İstanbul.

- Baytop, T. (1999). Türkiye’de Bitkiler ile Tedavi. *Nobel Tıp Kitabevleri Yayınları*, 2. Baskı. Türkiye, ss.480.
- Becker, R. O. (1999). Silver ions in the treatment of local infections. *Metal-Based Drugs*, 6(4-5): 311-314.
- Benelli, G. ve Lukehart, C. M. (2017). Applications of green-synthesized nanoparticles in pharmacology, parasitology and entomology. *Journal of Cluster Science*, 28(1): 1-2.
- Benli, M. ve Yiğit, N. (2005). Ülkemizde Yaygın Kullanımı Olan Kekik (*Thymus vulgaris*) Bitkisinin Antimikrobiyal Aktivitesi. *Orlab On-Line Mikrobiyoloji Dergisi* 8:1-3.
- Bennet R.C. ve Wallsgrove R.M. (1994). “Secondary metabolites in plant defence mechanisms”, Tansley, Review No. 72, *New Phytol.*, 127: 617–633.
- Bermúdez-Soto, M. J. ve Tomás-Barberán, F.A. (2004). Evaluation of commercial red fruit juice concentrates as ingredients for antioxidant functional juices. *European Food Research and Technology*, 219: 133–141.
- Bhakya, S., Muthukrishnan, S., Sukumaran, M. ve Muthukumar, M. (2016). Biogenic Synthesis Of Silver Nanoparticles And Their Antioxidant And Antibacterial Activity. *Appl. Nanosci.* 6: 755-766
- Bhat, R. Sharanabasava, V. Deshpande, R. Shetti, U. Sanjeev, G. ve Venkataraman, A. (2013). "Photo-bio-synthesis of irregular shaped functionalized gold nanoparticles using edible mushroom *Pleurotus florida* and its anticancer evaluation", *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 125: 63-69.
- Bitsch, R., Netzel, M., Carle, E., Strass, G., Kesenheimer, B., Herbst, M. ve Bitsch, I. (2001). Bioavailability of antioxidative compounds from Brettacher apple juice in humans. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*, 1: 245-249.
- Blois, M.S. (1958). Antioxidant determinations by the use of stable free radical. *Nature*, 1199-1200.
- Bouwmeester, J., Matusova, R., Zhongkui S. ve Beale, M.H. (2003). "Secondary Metabolite Signalling in Host–Parasitic Plant Interactions,", *Curr. Opin. Plant Biol.*, 6: 358-364.
- Bruchez, M., Moronne, M., Gin, P., Weiss, S. ve Alivisatos, A. P. (1998). Semiconductor nanocrystals as fluorescent biological labels. *Science*, 281(5385): 2013-2016.
- Bulut, G., ve Tuzlaci, E. (2013). An ethnobotanical study of medicinal plants in Turgutlu (Manisa—Turkey). *Journal of Ethnopharmacology* 149: 633–647.
- Cabeen, M.T. ve Jacobs-Wagner, C. (2005). "Bacterial cell shape", *Nature Reviews Microbiology*, 3: 601.
- Cai, Y.Z., Sun, M., Xing, J., Luo, Q. ve Corke, H. (2006). Structure radical scavenging activity relationships of phenolic compounds from traditional Chinese medicinal plants. *Life Sciences*, 78 (25): 2872-2888.

- Castaneda, M.T. Merkoci, A. Pumera, M. ve Alegret, S. (2007). "Electrochemical genosensors for biomedical applications based on gold nanoparticles", *Biosensors and Bioelectronics*, 22: 1961-1967.
- Celep, A., Aydın, A., Kırmızıbekmez, H. ve Yeşilada, E. (2011). Determination of in vitro antioxidant potential of *Cornus mas* L. and its polyphenol content. 59th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, *Planta Medica*, 77 (12), Antalya, Turkey.
- Cesoniene, L., Daubaras, R., Vencloviene, J., ve Viskelis, P. (2010). Biochemical and agrobiological diversity of *Viburnum opulus* genotypes. *Central European Journal of Biology*, 6:864–871.
- Cesoniene, L., Daubaras, R., Viskelis, P. ve Sarkinas, A. (2012). Determination of the total phenolic and anthocyanin contents and antimicrobial activity of *Viburnum opulus* Fruit Juice. *Plant Foods Human Nutrition*. 67:256–261.
- Cetkovská, J., Vespalcová, M., Divis, P. ve Porizka, J. (2011). Analysis of non-traditional fruits (*Hippophae rhamnoides* and *Cornus mas*). Chemistry ve Life, Organized by Faculty of Chemistry Brno University of Technology, BRNO, Czech Republic September 14-16, 1002.
- Chaloupka, K. Malam, Y. ve Seifalian, A.M. (2010). "Nanosilver as a new generation of nanoparticle in biomedical applications", *Trends In Biotechnology*, 28: 580-588.
- Chandran, S. P., Chaudhary, M., Pasricha, R., Ahmad, A., ve Sastry, M. (2006). Synthesis of gold nanotriangles and silver nanoparticles using *Aloevera* plant extract. *Biotechnology Progress*, 22(2): 577-583.
- Chiang, C. L., Sung, C. S., Wu, T. F., Chen, C. Y. ve Hsu, C. Y. (2005). Application of superparamagnetic nanoparticles in purification of plasmid DNA from bacterial cells. *Journal of Chromatography B*, 822(1-2): 54-60.
- Cho, K., Wang, X. U., Nie, S. ve Shin, D. M. (2008). Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer. *Clinical Cancer Research*, 14(5): 1310-1316.
- Cooper, G.M. ve Hausman, R.E. (2006) *The Cell: A Molecular Approach* ASM Press Washington.
- Costa-Lotufo, L.V., Khan, M.T.H., Ather, A., Wilke, D.V., Jimenez, P.C., Pessoa, C., Amaral de Moraes, M.E. ve Odorico de Moraes, M. (2005). Studies of the anticancer potential of plants used in Bangladeshi folk medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 99 (1): 21-30.
- Çelik, S., Bakırcı, I. ve Sat, I.G. (2006). Physicochemical and organoleptic properties of yogurt with cornelian cherry paste. *International Journal of Food Properties*, 9: 401-408.

- Çelikboyun, P. (2015). *Ruscus aculeatus* L. ve *Punica granatum* L. Bitkilerinin Ekstrelerinin ve Boyanmış Kumaş Örneklerinin Antimikrobiyal Özelliklerinin Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, 20 s.
- Çimen, M.B.Y. (1999). Flavonoids and their antioxidant properties (flavonoidler ve Aantioksidan özellikleri). *Turkish Journal of Medical Sciences*, 19 (5): 296-304.
- Da Silva Ferreira, V. Conz-Ferreira, M.E. Lima, L.M.T. Frases, S. de Souza, W. ve Sant'Anna, C. (2017). "Green production of microalgae-based silver chloride nanoparticles with antimicrobial activity against pathogenic bacteria", *Enzyme And Microbial Technology*, 97: 114-121.
- Davalos A., Miguel M., Bartolome B. ve Lopez-Fandino R. (2004). Antioxidantb activity of peptides derived from egg white roteins by enzymatic hydrolysis. *Food Protectection*, 67:1939-1944.
- Davis, P.H., Mill, R.R. ve Tan, K. (1988). Flora of Turkey and the East Aegean Islands, Vol. 10, pp. 154, Edinburgh University Press, Edinburgh.
- Del Caro, A., Pıga, A., Vacca, V. ve Agabbio, M. (2004). Changes of flavonoids, vitamin C and antioxidant capacity in minimally processed citrus segments and juices during storage. *Food Chemistry*, 84:99-105.
- Dıblan, S., Kadiroğlu, P., ve Aydemir, L.Y. (2018). FT-IR Spectroscopy Characterization And Chemometric Evaluation Of Legumes Extracted With Different Solvents. *Food And Health*, 4(2): 80–88.
- Dığrak, M., İlçim, A. ve Alma, M.H. (1999). "Antimicrobial activities of several parts of *Pinus brutia*, *Juniperus oxycedrus*, *Abies cilicia*, *Cedrus libani* and *Pinus nigra*", *Phytotherapy Research*, 13: 584-587.
- Didin, M., Kızılaslan, A. ve Fenercioglu, H. (2000). Malatya'da Yetistirilen Bazı Kızılcık Çesitlerinin Nektera ,slenmeye Uygunluklarının Belirlenmesi Üzerine Bir Arastırma. *Gıda*. 25: 435-441.
- Dixon R.A. ve Paiva N.L., (1995). Stress-induced phenylpropanoid metabolism, *Plant Cell*, 7: 1085–1097.
- Dolez, P. I. (2015). Nanomaterials Definitions, Classifications, and Applications. *Nanoengineering: Global Approaches to Health and Safety Issues* (1st ed.) (3-40). Elsevier.
- Donlan, R.M. (2002). 'Biofilms: Microbial life on Surfaces', *Emerging Infectious Diseases Journal*. 8 (9): 881-890.
- Dülger, B. ve Gönüş, A. (2014). Antimicrobial activity of some Turkish medicinal plants. *Pakistan Journal of Biological Sciences*, 7: 1559-1562.

- Edison, T. N. J. I., Atchudan, R., Kamal, C., ve Lee, Y. R. (2016). *Caulerpa racemosa*: a marine green alga for eco-friendly synthesis of silver nanoparticles and its catalytic degradation of methylene blue. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 39(9): 1401-1408.
- Elango, G., ve Roopan, S. M. (2015). Green synthesis, spectroscopic investigation and photocatalytic activity of lead nanoparticles. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 139: 367-373.
- Elechiguerra, J. L., Burt, J. L., Morones, J. R., Camacho-Bragado, A., Gao, X., Lara, H. H., ve Yacaman, M. J. (2005). Interaction of silver nanoparticles with HIV-1. *Journal of Nanobiotechnology*, 3(1): 6.
- Engler, A.C. Wiradharma, N. Ong, Z.Y. Coady, D.J. Hedrick, J.L. ve Yang, Y.-Y. (2012). "Emerging trends in macromolecular antimicrobials to fight multi-drug-resistant infections", *Nano Today*, 7: 201-222.
- Eren, A. ve Baran, M.F. (2018). Green Synthesis, Characterization And Antimicrobial Activity Of Silver Nanoparticles (AgNps) From Maize (*Zea mays* L.). *Applied Ecology And Environmental Research*. 17(2): 4097-4105.
- Eren, A. ve Baran, M.F. (2019). Fıstık (*Pistacia vera* L.) Yaprağından Gümüş Nanopartikül (AgNP)'lerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi. *Turk J. Agric. Res.* 6(2): 165-173.
- Eshagni, M., Zare, S., Banihabib, N., Nejati, V., Farokhi, F. ve Mikaili, P. (2012). Cardioprotective effect of cornus mas fruit extract against carbon tetrachloride induced-cardiotoxicity in albino rats. *Journal of Basic and Applied Scientific Research*, 2 (11): 11106-11114.
- Espitia, P. J. P., Soares, N. D. F. F., dos Reis Coimbra, J. S., de Andrade, N. J., Cruz, R. S., ve Medeiros, E. A. A. (2012). Zinc oxide nanoparticles: synthesis, antimicrobial activity and food packaging applications. *Food and Bioprocess Technology*, 5(5): 1447-1464.
- Evanoff, D. D. ve Chumanov, G. (2004). Size-controlled synthesis of nanoparticles. 2. Measurement of extinction, scattering, and absorption cross sections. *The Journal of Physical Chemistry B*, 108(37): 13957-13962.
- Farnsworth, N. R. ve Soejarto, D. D. (1985). Potential consequence of plant extinction in the United States on the current and future availability of prescription drugs. *Economic botany*, 39(3), 231-240.
- Faydaoğlu E. ve Sürücüoğlu M. S. (2013). Tıbbi ve Aromatik Bitkilerin Antimikrobiyal, Antioksidan Aktiviteleri ve Kullanım Olanakları. *Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 233-265.
- Feng, Q.L. Wu, J. Chen, G. Cui, F. Kim, T. ve Kim, J. (2000). "A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*", *Journal Of Biomedical Materials Research*, 52: 662-668.

- Fondevila, M., Herrero, R., Casallas, M. C., Abecia, L. ve Duchá, J. J. (2009). Silver nanoparticles as a potential antimicrobial additive for weaned pigs. *Animal Feed Science and Technology*, 150(3-4): 259-269.
- Forman, V., Haladova, M., Grancai, D. ve Fickova, M. (2015). Antiproliferative Activities of Water Infusions from Leaves of Five *Cornus* L. species. *Molecules*, 20: 22546–22552.
- Fouche, G., Cragg, G.M., Pillay, P., Kolesnikova, N., Maharaj, V.J. ve Senabe, J. (2008). In vitro anticancer screening of South African plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 119 (3): 455-461.
- Freiburghaus, F., Kaminsky, R., Nkunya, M.H.H. ve Brun, R. (1996). Evaluation of African plants for their in vitro trypanocidal activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 55 (1): 1-11.
- Frey, N. A., Peng, S., Cheng, K., ve Sun, S. (2009). Magnetic nanoparticles: synthesis, functionalization, and applications in bioimaging and magnetic energy storage. *Chemical Society Reviews*, 38(9): 2532-2542.
- Fujishige, N.A., Kapadia, N.N. ve Hirsch, A.M. (2006) A Feeling for The Microorganism: Structure on a Small Scale. Biofilms on Plant Roots. *Bot J Linn Soc*, 150 (1): 79- 88.
- Fukuyama, Y., Minoshima, Y., Kishimoto, Y., Chen, I. S., Takahashi, H. ve Esumi, T. (2005). Cytotoxic iridoid aldehydes from Taiwanese *Viburnum luzonicum*. *Chemical And Pharmaceutical Bulletin*, 53:125-127.
- Ganeshkumar, M. Sathishkumar, M. Ponrasu, T. Dinesh, M.G. ve Suguna, L. (2013). "Spontaneous ultra fast synthesis of gold nanoparticles using *Punica granatum* for cancer targeted drug delivery", *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*, 106: 208-216.
- García-Alonso, M., De Pascual-Teresa, S., Santos-Buegla, C. ve Rivas-Gonzalo, J. C. (2004). Evaluation of the antioxidant properties of fruits. *Food Chemistry*, 84:13–18.
- Geethalakshmi, R., ve Sarada, D. V. L. (2012). Gold and silver nanoparticles from *Trianthema decandra*: synthesis, characterization, and antimicrobial properties. *International Journal of Nanomedicine*, 7: 5375.
- Ghaedi, M., Yousefinejad, M., Safarpour, M., Khafri, H. Z., ve Purkait, M. K. (2015). *Rosmarinus officinalis* leaf extract mediated green synthesis of silver nanoparticles and investigation of its antimicrobial properties. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 31: 167-172.
- Ghosh, S., Patil, S., Ahire, M., Kitture, R., Kale, S., Pardesi, K., ve Chopade, B. A. (2012). Synthesis of silver nanoparticles using *Dioscorea bulbifera* tuber extract and evaluation of its synergistic potential in combination with antimicrobial agents. *International Journal of Nanomedicine*, 7: 483.

- Gleiter, H. (2000). Nanostructured materials: basic concepts and microstructure. *Acta Materialia*, 48(1): 1-29.
- Glusker J., Katz A., Bock C., Rigaku J. (1999). Metal ions in biological systems. *The Rigaku Journal*, 16(2): 8–16.
- Goldberg, M., Langer, R. ve Jia, X. (2007). Nanostructured materials for applications in drug delivery and tissue engineering. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 18(3): 241-268.
- Gökşin A. (1982). Türkiye’de Doğal Olarak Yetişen Üvez (Sorbus L.) Taksonlarının Yayılışları ile Önemli Bazı Morfolojik ve Anatomik Özellikleri Üzerine Araştırmalar. Ankara: Ormancılık Araştırma Enstitüsü Yayınları, Teknik Bülten Serisi No: 120.
- Gruen, L. C. (1975). Interaction of amino acids with silver (I) ions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure*, 386(1): 270-274.
- Gupta, P. Sarkar, S. Das, B. Bhattacharjee, S. ve Tribedi, P. (2016). "Biofilm, pathogenesis and prevention a journey to break the wall: a review", *Archives Of Microbiology*, 198: 1-15.
- Gülbağça, F., Özdemir, S., Gülcan, M. ve Şen, F. (2019). Synthesis and Characterization Of *Rosa canina* Mediated Biogenic Silver Nanoparticles For Antioxidant, Antibacterial, Antifungal and DNA Cleavage Activities. *Helion*. 5. e02980.
- Gürsoy, N. (2013), *Aspergillus spp.*’nin funguslu ortamda sentezlenen nano gümüş partikülleri ve antifungal ajan kombinasyonları ile engellenmesi (Sonuç Raporu). C.Ü. Gıda Mühendisliği. Bilimsel Araştırma Projeleri, 70s., Sivas.
- Haider, A. ve Kang, I.-K. (2015). "Preparation of silver nanoparticles and their industrial and biomedical applications: a comprehensive review", *Advances in materials science and engineering*, 2015.
- Haiza, H., Azizan, A., Mohidin, A. H., ve Halin, D. S. C. (2013). Green synthesis of silver nanoparticles using local honey. *Nano Hybrids*, 4: 87-98.
- Hall-Stoodley, L. Costerton, J.W. ve Stoodley, P. (2004). "Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases", *Nature Reviews Microbiology*, 2: 95.
- Hamed, S. Shojaosadati, S.A. ve Mohammadi, A. (2017). "Evaluation of the catalytic, antibacterial and anti-biofilm activities of the *Convolvulus arvensis* extract functionalized silver nanoparticles", *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 167: 36-44.
- Harborne J.B. (1994). *The Flavonoids: Advances in Research Since 1986*, London, UK: Chapman ve Hall.
- Harris, A. T., ve Bali, R. (2008). On the formation and extent of uptake of silver nanoparticles by live plants. *Journal of Nanoparticle Research*, 10(4): 691-695.

- Haverkamp, R. G., ve Marshall, A. T. (2009). The mechanism of metal nanoparticle formation in plants: limits on accumulation. *Journal of Nanoparticle Research*, 11(6): 1453-1463.
- Hayatsu H., Arimoto S. ve Negishi T. (1988). "Dietary inhibitors of mutagenesis and carcinogenesis", *Mutat. Res.*, 202: 429–446.
- Haynes, H. ve Asmatulu, R. (2013). Nanotechnology Safety in the Aerospace Industry. *Nanotechnology Safety* (1st ed.) (85-97). New York: Elsevier.
- Herrmann K. (1989). "Occurrence and content of hydroxycinnamic and hydroxybenzoic acid compounds in food", *Crit Rev Food Sci Nutr.*, 28: 315–347.
- Heydari, R. ve Rashidipour, M. (2015). Green Synthesis Of Silver Nanoparticles Using Extract Of Oak Fruit Hull (Jaft): Synthesis And In Vitro Cytotoxic Effect On MCF-7 Cells. *International Journal Of Breast Cancer*.
- Hou, C., Khoshnamvand, M., Liu, C., Wang, H., Liu, P. ve Yuan, C. (2019). Roles Of Silver Nanoparticles Adsorbed Ions And Nanoparticles Size In Antimicrobial Activity Of Biosynthesized Silver Nanoparticles. *Materials Research Express*.6. 1250a6.
- Hu, B., Wang, S. B., Wang, K., Zhang, M., ve Yu, S. H. (2008). Microwave-assisted rapid facile "green" synthesis of uniform silver nanoparticles: self-assembly into multilayered films and their optical properties. *The Journal of Physical Chemistry C*, 112(30): 11169-11174.
- Hudzicki, J. (2009). Kirby-Bauer disk diffusion susceptibility test protocol.
- Huh, A.J. ve Kwon, Y.J. (2011). "'Nanoantibiotics': a new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era", *Journal of Controlled Release*, 156: 128-145.
- Hulkoti, N.I. ve Taranath, T. (2014). "Biosynthesis of nanoparticles using microbes a review", *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*, 121: 474-483.
- Hussain, I. Singh, N. Singh, A. Singh, H. ve Singh, S. (2016). "Green synthesis of nanoparticles and its potential application", *Biotechnology Letters*, 38: 545-560.
- Im, K., Cho, K., Kim, J., ve Kim, S. (2010). Transparent heaters based on solution-processed indium tin oxide nanoparticles. *Thin Solid Films*, 518(14): 3960-3963.
- Inbakandan, D. Kumar, C. Abraham, L.S. Kirubakaran, R. Venkatesan, R. ve Khan, S.A. (2013). "Silver nanoparticles with anti microfouling effect: a study against marine biofilm forming bacteria", *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*, 111: 636-643.
- Iravani, S. (2011). Green synthesis of metal nanoparticles using plants. *Green Chemistry*, 13(10), 2638-2650. Iravani, S., Korbekandi, H., Mirmohammadi, S.V. and Zolfaghari, B. 2014. Synthesis of silver nanoparticles: chemical, physical and biological methods. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 9(6): 385.

- Irigaray, P., Newby, J. A., Clapp, R., Hardell, L., Howard, V., Montagnier, L. ve Belpomme, D. (2007) Lifestyle-related factors and environmental agents causing cancer: An overview, *Biomed Pharmacol*, 61 (10): 640-658.
- Işık, S. (2012). Proliferative and apoptotic effects of olive extracts on cell lines and healthy human cells. *Food Chemistry*. 134: 29–36.
- Iv, M. Telischak, N. Feng, D. Holdsworth, S.J. Yeom, K.W. ve Daldrup-Link, H.E. (2015). "Clinical applications of iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging of brain tumors", *Nanomedicine*, 10: 993-1018.
- Iwai, K., Onodera, A. ve Matsue, H. (2004). Inhibitory effects of *Viburnum dilatatum* Thunb. (gamazumi) on oxidation and hyperglycemia in rats with streptozocin-induced diabetes. *Agricultural Food Chemistry*, 52: 1002-1007.
- Jahan, I. (2019). Green Synthesis Of Metal Nanoparticles, Their Chemical And Biochemical Characterizations. Phd Thesis. Yıldız Technical University Graduate School Of Natural And Applied Sciences. Department Of Bioengineering. *Program Of Bioengineering*. İstanbul. 99 p.
- Jain, D., Daima, H. K., Kachhwaha, S., ve Kothari, S. L. (2009). Synthesis of plant-mediated silver nanoparticles using papaya fruit extract and evaluation of their anti microbial activities. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, 4(3): 557-563.
- Jamil, M., Ahmad, F., Rhee, J. T. ve Jeon, Y. J. (2011). Nanoparticle-doped polymer-dispersed liquid crystal display. *Current Science*, 101: 1544-1552.
- Jayaprakasam, B., Olson, L.K., Schutzki, E.R., Tai, M.H. ve Nair, M.G. (2006). Amelioration of obesity and glucose intolerance in high-fat-fed C57BL/6 mice by anthocyanins and ursolic acid in Cornelian cherry (*Cornus mas*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54: 243-248.
- Jeevanandam, J., Barhoum, A., Chan, Y. S., Dufresne, A. ve Danquah, M. K. (2018). Review on nanoparticles and nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations. *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 9(1): 1050-1074.
- Jeong, S.H. Choi, H. Kim, J.Y. ve Lee, T.W. (2015). "Silver-Based Nanoparticles for Surface Plasmon Resonance in Organic Optoelectronics", *Particle ve Particle Systems Characterization*, 32: 164-175.
- Jia, C. J. ve Schüth, F. (2011). Colloidal metal nanoparticles as a component of designed catalyst. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 13(7): 2457-2487.
- Kalaycıoğlu, A. ve Öner, C. (1994). "Bazı bitki ekstraktlarının antimutajenik etkilerinin Amest- Salmonella test sistemi ile araştırılması", *Tr. Botany.*, 18: 117-122.
- Kalyoncu, H. (1999). Karadeniz Bölgesi Modern Meyve Yetistirilicigi ,çinde Kızılcığın (*Cornus mas L.*) Yeri ve Önemi. Karadeniz Bölgesinde Tarımsal Üretim ve Pazarlama Sempozyumu. 15-16 Ekim, Samsun, 131-137.

- Kamatou, G.P.P., Van, Zyl R.L., Davids, H., Van Heerden, F.R., Lourens, A.C.U. ve Viljoen, A.M. (2008). Antimalarial and anticancer activities of selected South African *Salvia* species and isolated compounds from *S. radula*. *South African Journal of Botany*, 74: 238-243.
- Kanmani, P., ve Lim, S. T. (2013). Synthesis and structural characterization of silver nanoparticles using bacterial exopolysaccharide and its antimicrobial activity against food and multidrug resistant pathogens. *Process Biochemistry*, 48(7): 1099-1106.
- Karacelik, A., Küçük, M., İskefiyeli, Z., Aydemir, S., Smet, S.D., Miserez, B. ve Sandra, P. (2015). Antioxidant components of *Viburnum opulus* L. Determined by on-line HPLC-UV-ABTS radical scavenging and LC-UV-ESI-MS methods. *Food Chemistry*, 175:106-114.
- Kasthuri, J., Kathiravan, K., ve Rajendiran, N. (2009a). Phyllanthin-assisted biosynthesis of silver and gold nanoparticles: a novel biological approach. *Journal of Nanoparticle Research*, 11(5): 1075-1085.
- Kasthuri, J., Veerapandian, S., ve Rajendiran, N. (2009b). Biological synthesis of silver and gold nanoparticles using apiin as reducing agent. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 68(1): 55-60.
- Kathiraven, T., Sundaramanickam, A., Shanmugam, N., ve Balasubramanian, T. (2015). Green synthesis of silver nanoparticles using marine algae *Caulerpa racemosa* and their antibacterial activity against some human pathogens. *Applied Nanoscience*, 5(4): 499-504.
- Kathirvelu, S., D'souza, L., ve Dhurai, B. (2009). UV protection finishing of textiles using ZnO nanoparticles. *Indian Journal of Fibre ve Textile Research*, 34: 267-273.
- Khademhosseini, A. ve Langer, R. (2007). Microengineered hydrogels for tissue engineering. *Biomaterials*, 34: 5087-5092.
- Khan, T., Khan, M. A., ve Nadhman, A. (2015). Synthesis in plants and plant extracts of silver nanoparticles with potent antimicrobial properties: current status and future prospects. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 99(23): 9923-9934.
- Kharissova, O. V., Dias, H. R., Kharisov, B. I., Pérez, B. O., ve Pérez, V. M. J. (2013). The greener synthesis of nanoparticles. *Trends in Biotechnology*, 31(4): 240-248.
- Khatoon, N., Mishra, A., Alam, H., Manzoor, N., ve Sardar, M. (2015). Biosynthesis, characterization, and antifungal activity of the silver nanoparticles against pathogenic *Candida* species. *BioNanoScience*, 5(2): 65-74.
- Kim, M. Y., Iwai, K. ve Matsue, H., (2005). Phenolic composition of *Viburnum dilatatum* Thumb. Fruits and their antiradical properties. *Food Composition and Analysis*, 18:789-802.

- Kim, J. S., Kuk, E., Yu, K. N., Kim, J. H., Park, S. J., Lee, H. J., Kim S. H., Park Y. K., Park Y.H., Hwang C.Y., ve Kim, Y. K., Lee Y.S., Jeong D.H., Cho M.H., (2007). Antimicrobial effects of silver nanoparticles. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 3(1): 95-101.
- Kitagawa, H. ve Glucina, P.G. (1984). Persimmon culture in New Zealand. New Zealand Department of Scientific and Industrial research information series no:159. *Science Information Publishing Center*, Wellington, New Zealand, 74 pp.
- Klimenko, S. (2004). The Cornelian Cherry (*Cornus mas L.*): Collection, Preservation, and Utilization of Genetic Resources. *J. Fruit Ornam. Plant Res.*12: 93-98.
- Klug, W.S., Cummings M.R. ve Spencer C.A., (2009), Genetik Kavramlar , Palme Yayıncılık.
- Ko, S. H., Pan, H., Grigoropoulos, C. P., Luscombe, C. K., Fréchet, J. M., ve Poulidakos, D. (2007). All-inkjet-printed flexible electronics fabrication on a polymer substrate by low-temperature high-resolution selective laser sintering of metal nanoparticles. *Nanotechnology*, 18(34): 345202.
- Koca, İ. (2007). Kızılcık ve Trabzon hurması pekmezlerinin üretim teknikleri. *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, 2: 33-37.
- Koca, N. ve Karadeniz, F. (2003). Serbest radikal oluflum mekanizmaları ve vücuttaki antioksidan savunma sistemleri. *Gıda Mühendisliği Dergisi*, 6: 32- 37.
- Korukluoğlu M., İrkin R. ve Sertel S. (2006). *Salmonella* ve *Shigella* Türlerinin gelişmesini engelleyen tıbbi bitkiler ve Esansiyel yağlar, *Gıda Dergisi* 31(6): 319-324.
- Koyuncu, M., Kiliç, C.S. ve Güvenç, A. (2008). Doğu Anadolu'da Çöven Elde Edilen Bitkiler ve Bunların Doğadaki Potansiyeli. *Turkish Journal of Botany*, 32: 489–494.
- Kraujalyte, V., Venskutonis, P. R., Pukalska, S. ve Cesonine, L. (2013). Antioxidant properties and polyphenolic compositions of fruits from different European cranberry bush (*Viburnum opulus L.*) genotypes. *Food Chemistry*, 141:3695–3702.
- Kreibig, U., ve Vollmer, M. (2013). *Optical properties of metal clusters*, 25. Berlin: Springer Science ve Business Media.
- Krishnaraj, C., Jagan, E.G., Rajasekar, S., Selvakumar, P., Kalaichelvan, P.T. ve Mohan, N. (2010), Synthesis of silver nanoparticles using *Acalypha indica* leaf extracts and its antibacterial activity against water borne pathogens. *Colloids Surf B Biointerfaces.*, 76(1): 50-56.
- Krzysciak, P., Krosniak, M., Gastol, M., Ochonska, D. ve Krzysciak, W. (2011). Antimicrobial activity of Cornelian cherry (*Cornus mas L.*). *Postepy Fitoterapii*. 4: 227–231.
- Kumar, A., Vemula, P. K., Ajayan, P. M., ve John, G. (2008). Silver-nanoparticle-embedded antimicrobial paints based on vegetable oil. *Nature Materials*, 7(3): 236.

- Kühnau J. (1976). "The flavonoids. A class of semi-essential food components: Their role in human nutrition", In: *Bourne GH, ed. World Rev Nutr Diet. Basel, Switzerland: S. Karger, Vol 24, p. 117–120.*
- Küünal, S., Kutti, S., Guha, M., Rauwel, P., Wragg, D., Nurk, G. ve Rauwel, E. (2015). Silver nanoparticles study for application in green housing. *ECS Transactions*, 64(47); 15-24.
- Kwon, S.H., Park, H.Y., Kim, J.Y., Jeong, I.Y., Lee, M.K., Seo, K.I. 2010. Apoptotic action of ursolic acid isolated from corni fructus in RC-58T/h/SA primary human prostate cancer cells. *Bioorg Med Chem Lett*. 20: 6435–8.
- Lateef, A. Ojo, S. Azeez, M. Asafa, T. Yekeen, T. Akinboro, A. Oladipo, I. Gueguim-Kana, E. ve Beukes, L. (2016). "Cobweb as novel biomaterial for the green and eco-friendly synthesis of silver nanoparticles", *Applied Nanoscience*, 6: 863-874.
- Lattanzio, V., Lattanzio, V.M.T. ve Cardinali A. (2006). "Role of phenolics in the resistance mechanisms of plants against fungal pathogens and insects", *Phytochemistry: Advances in Research*, 23-67 ISBN: 81-308-0034-9.
- Lee, I. S., Lee, N., Park, J., Kim, B. H., Yi, Y. W., Kim, T. ve Hyeon, T. (2006). Ni/NiO core/shell nanoparticles for selective binding and magnetic separation of histidine-tagged proteins. *Journal of the American Chemical Society*, 128(33): 10658-10659.
- Leone, S., Molinaro, A., Alfieri, F., Cafaro, V., Lanzetta, R., Donato, A. ve Parilli, M. (2006) The Biofilm Matrix of *Pseudomonas sp.* OX1 Grown on Phenol is Mainly Constituted by Alginate Oligosaccharides, *Carbohydr Res*, 341: 2456–2461.
- Leong, L. P. ve Shui, G. (2002). An investigation of antioxidant capacity of fruits in Singapore markets. *Food Chemistry*, 76:69–75.
- Li, Y., Wu, Y., ve Ong, B. S. (2005). Facile synthesis of silver nanoparticles useful for fabrication of high-conductivity elements for printed electronics. *Journal of the American Chemical Society*, 127(10): 3266-3267.
- Liau, S. Read, D. Pugh, W. Furr, J. ve Russell, A. (1997). "Interaction of silver nitrate with readily identifiable groups: relationship to the antibacterial action of silver ions", *Letters In Applied Microbiology*, 25: 279-283.
- Link, S. ve El-Sayed, M.A. (2003), Optical Properties And Ultrafast Dynamics Of Metallic Nanocrystals. *Ann. Rev. Phys. Chem.*, 54: 331-366.
- Lloyd, J. R., Byrne, J. M. ve Coker, V. S. (2011). Biotechnological synthesis of functional nanomaterials. *Current Opinion in Biotechnology*, 22(4): 509-515.
- Lobstem, A., Haan-Archipoff, G., Englert, J., Kuhry, J.G., ve Anton, R. (1999). Chemotaxonomical investigation in the genus *Viburnum*. *Phytochemistry*, 50, 7:1175–1180.

- Loizzo, M.R., Rashed, K., Said, A., Bonesi, M., Menichini, F. ve Tundis, R. (2014) Antiproliferavi and Antioxidant Properties of *Alhagi maurorum* Boiss (Leguminosae) Aerial Parts, *Ind Crops Prod*, 53: 289-295.
- Lubbe, A. ve Verpoorte, R. (2011) Cultivation of Medicinal and Aromatic Plants for Specialty Industrial Materials. *Industrial Crops and Products*, 34: 785-801.
- Lugası, A., Biro, L. ve Hovarie, J. (2003). Lycopene content of foods and lycopene intake in two groups of the Hungarian population. *Nutrition Research*, 23(8):1035-1044.
- Lukman, A. I., Gong, B., Marjo, C. E., Roessner, U., ve Harris, A. T. (2011). Facile synthesis, stabilization, and anti-bacterial performance of discrete Ag nanoparticles using *Medicago sativa* seed exudates. *Journal of Colloid and Interface Science*, 353(2): 433-444.
- Luo, C. H., Shanmugam, V., ve Yeh, C. S. (2015). Nanoparticle biosynthesis using unicellular and subcellular supports. *NPG Asia Materials*, 7(8): e209.
- Luo, Z. (2006). Extending shelf-life of persimmon (*Diospyros kaki* L.) fruit by hot air treatment. *European Food Research and Technology* 222: 149-154.
- Maity, S., Sen, I.K. ve Islam, S.S., (2012). "Green synthesis of gold nanoparticles using gum polysaccharide of *Cochlospermum religiosum* (katira gum) and study of catalytic activity", *Physica E: Low-dimensional Systems and Nanostructures*, 45: 130-134.
- Makarov, V. V., Love, A. J., Sinitsyna, O. V., Makarova, S. S., Yaminsky, I. V., Taliany, M. E., ve Kalinina, N. O. (2014). "Green" nanotechnologies: synthesis of metal nanoparticles using plants. *Acta Naturae* (англоязычная версия), 6(1): 20.
- Mamedov, N. ve Craker, L.E. (2004). Cornelian cherry. A prospective source for phytochemistry. *Acta Horticulturae*, 629: 83–86.
- Marambio-Jones, C. ve Hoek, E.M. (2010). "A review of the antibacterial effects of silver nanomaterials and potential implications for human health and the environment", *Journal of Nanoparticle Research*, 12: 1531-1551.
- Marić, S. ve Vraneš, J. (2007). "Characteristics and significance of microbial biofilm formation", *Periodicum Bilogorum*, 109: 115-121.
- Martin, G. S., Mannino, D. M., Eaton, S., ve Moss, M. (2003). The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *New England Journal of Medicine*, 348(16): 1546-1554.
- Martinez-Gutierrez, F., Olive, P. L., Banuelos, A., Orrantia, E., Nino, N., Sanchez, E. M., Ruiz F., Bach H. ve Av-Gay, Y. (2010). Synthesis, characterization, and evaluation of antimicrobial and cytotoxic effect of silver and titanium nanoparticles. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 6(5): 681-688.

- Matsumoto, T., Mochida, K., Itamura, H. ve Sakai, A. (2001). Cryopreservation of persimmon (*Diospyros kaki* Thunb.) by vitrification of dormant shoot tips. *Plant Cell Reports* 20: 398-402.
- Matsumura, Y. Yoshikata, K. Kunisaki, S.-i. ve Tsuchido, T. (2003). "Mode of bactericidal action of silver zeolite and its comparison with that of silver nitrate", *Applied And Environmental Microbiology*, 69: 4278-4281.
- Mellado-Mojica, E., Seeram, N.P. ve Lopez, M.G. (2016). Comparative Analysis Of Maple Syrups And Natural Sweeteners: Carbohydrates Composition And Classification (Differentiation) By HPAEC-PAD And FTIR Spectroscopy-Chromometrics. *J. Food Compos. Anal.* 52: 1–8.
- Merga, G., Wilson, R., Lynn, G., Milosavljevic, B. H. ve Meisel, D. (2007). Redox catalysis on —naked silver nanoparticles. *The Journal of Physical Chemistry C*, 111(33): 12220-12226.
- Merritt, J.H., Kadouri, D.E. ve O’Toole, G.A. (2015). Growing and Analyzing Static Biofilms. *Curr Protoc Microbiol.* Unit 1B.1
- Miller, N. J., Diplock, A. T. ve Riceevans, C. A. (1995). Evaluation of the total antioxidant activity as a marker of the deterioration of apple juice oil storage. *Agricultural and Food Chemistry*, 43(7): 1794-1801.
- Milenkovic-Andjelkovic, A.S., Andjelkovic, M.Z., Radovanovic, A.N., Radovanovic, B.C. ve Nikolic, V. (2015). Phenol composition, DPPH radical scavenging and antimicrobial activity of Cornelian cherry (*Cornus mas* L.) fruit and leaf extracts. *Hemijaska Industrija.* 69: 331–337.
- Moldovan, B., David, L., Vulcu, A., Olenic, L., Perde-Schrepler, M., Fischer-Fodor, E., Baldea, I., Clichici, S. ve Filip, G.A. (2017). *In vitro* and *in vivo* anti-inflammatory properties of green synthesized silver nanoparticles using *Viburnum opulus* L. fruits extract. *Materials Science and Engineering C.* 79: 720-727.
- Momeni, S. ve Nabipour, I. (2015). "A simple green synthesis of palladium nanoparticles with Sargassum alga and their electrocatalytic activities towards hydrogen peroxide", *Applied biochemistry and biotechnology*, 176: 1937-1949.
- Morones, J.R. Elechiguerra, J.L. Camacho, A. Holt, K. Kouri, J.B. Ramirez, J.T. ve Yacaman, M.J. (2005). "The bactericidal effect of silver nanoparticles", *Nanotechnology*, 16: 2346.
- Mulder, W. J., Strijkers, G. J., van Tilborg, G. A., Griffioen, A. W. ve Nicolay, K. (2006). Lipid-based nanoparticles for contrast-enhanced MRI and molecular imaging. *NMR in Biomedicine: An International Journal Devoted to the Development and Application of Magnetic Resonance In vivo*, 19(1): 142-164.
- Müller, R. H., Radtke, M., ve Wissing, S. A. (2002). Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54: 131-155.

- Na, H. B., Song, I. C. ve Hyeon, T. (2009). Inorganic nanoparticles for MRI contrast agents. *Advanced Materials*, 21(21): 2133-2148.
- Nadagouda, M. N., ve Varma, R. S. (2008). Green synthesis of silver and palladium nanoparticles at room temperature using coffee and tea extract. *Green Chemistry*, 10(8): 859-862.
- Nair, R. Varghese, S.H. Nair, B.G. Maekawa, T. Yoshida, Y. ve Kumar, D.S. (2010). "Nanoparticulate material delivery to plants", *Plant Science*, 179: 154-163.
- Nam, J. M., Thaxton, C. S. ve Mirkin, C. A. (2003). Nanoparticle-based bio-bar codes for the ultrasensitive detection of proteins. *Science*, 301(5641): 1884-1886.
- Narayanan, K.B. ve Sakthivel, N. (2010), Biological Synthesis of Metal Nanoparticles By Microbes. *Advances in Colloid and Interface Science*, 156, s. 1-13.
- Nasrollahzadeh, M. ve Sajadi, S.M. (2015). "Green synthesis of copper nanoparticles using Ginkgo biloba L. leaf extract and their catalytic activity for the Huisgen [3+ 2] cycloaddition of azides and alkynes at room temperature", *Journal Of Colloid And Interface Science*, 457: 141-147.
- Neri-Numa, I.A., Carvalho-Silva, L.B., Macedo Ferraira, J.E., Tomazela Machado, A.R., Gomes Malta, L., Gois Ruiz, A.L.T., Carvalho, J.E. ve Pastore, G.M. (2014) Preliminary evaluation of antioxidant, antiproliferative and antimutagenic activities of Pitomba (*Talasa esculenta*), *Food Sci Technol*, 59 (2): 1233-1238.
- Netzel, M., Strass, G., Kaul, C., Bitsch, I., Dietrich, H., ve Bitsch, R. (2002). In vivo antioxidant capacity of a composite berry juice. *Food Research International*, 35:213-216.
- Ng, C.K., Mohanty, A. ve Cao, B. (2015). "Biofilms in Bio-Nanotechnology", Bio-Nanoparticles: *Biosynthesis and Sustainable Biotechnological Implications*, 83-100.
- Niraimathi, K. Sudha, V. Lavanya, R. ve Brindha, P. (2013). "Biosynthesis of silver nanoparticles using Alternanthera sessilis (Linn.) extract and their antimicrobial, antioxidant activities", *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*, 102: 288-291.
- Ochwang'I, D.O., Kimwele, C.N., Oduma, J.A., Gathumbi, P.K., Mbaria, J.M. ve Kiama, S.G. (2014). Medicinal plants used in treatment and management of cancer in Kakamega County Kenya. *Journal of Ethnopharmacology*, 151 (3): 1040-1055.
- Olson, M.E., Ceri, H. ve Douglas, W. (2002) Biyofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics, *Can J Vet Res*, 66(2): 86-92.
- Osawa T., Ide A., Su J-D. ve Namiki M. (1987). "Inhibition of lipid peroxidation by ellagic acid", *J Agric. Food Chem.*, 35: 808-812.
- Özmen, A. (2008) *Aydın yöresinde yetişen bazı endemik bitkilerden elde edilen ekstraktların sitotoksik aktivitelerinin belirlenmesi*, Doktora Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Aydın, 100s.

- Panigrahi, S., Kundu, S., Ghosh, S., Nath, S., ve Pal, T. (2004). General method of synthesis for metal nanoparticles. *Journal of Nanoparticle Research*, 6(4): 411-414.
- Panyala, N.R. Peña-Méndez, E.M. ve Havel, J. (2008). "Silver or silver nanoparticles: a hazardous threat to the environment and human health?", *Journal of Applied Biomedicine* (De Gruyter Open), 6.
- Pardeike, J., Hommoss, A., ve Müller, R. H. (2009). Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *International Journal of Pharmaceutics*, 366(1-2): 170-184.
- Park, H.-J. Park, S. Roh, J. Kim, S. Choi, K. Yi, J. Kim, Y. ve Yoon, J. (2013). "Biofilm-inactivating activity of silver nanoparticles: A comparison with silver ions", *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 19: 614-619.
- Parveen, S., Misra, R. ve Sahoo, K. S. (2008). Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging., *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. 8: 147–166.
- Pedahzur, R., Lev, O., Fattal, B., ve Shuval, H. I. (1995). The interaction of silver ions and hydrogen peroxide in the inactivation of *E. coli*: a preliminary evaluation of a new long acting residual drinking water disinfectant. *Water Science and Technology*, 31(5-6): 123-129.
- Pereira, L. Mehboob, F. Stams, A.J. Mota, M.M. Rijnaarts, H.H. ve Alves, M.M. (2015). "Metallic nanoparticles: microbial synthesis and unique properties for biotechnological applications, bioavailability and biotransformation", *Critical Reviews In Biotechnology*, 35: 114-128.
- Peter, M., Binulal, N. S., Soumya, S., Nair, S. V., Furuike, T., Tamura, H. ve Jayakumar, R. (2010). Nanocomposite scaffolds of bioactive glass ceramic nanoparticles disseminated chitosan matrix for tissue engineering applications. *Carbohydrate Polymers*, 79(2): 284-289.
- Philip, D. (2010). Green synthesis of gold and silver nanoparticles using *Hibiscus rosa sinensis*. *Physica E: Low-Dimensional Systems and Nanostructures*, 42(5): 1417-1424.
- Philip, D. (2011). *Mangifera indica* leaf-assisted biosynthesis of well-dispersed silver nanoparticles. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 78(1): 327-331.
- Pırlak, L. ve Güleriyüz, M. (1997). Farklı Olusum Asamalarındaki Kızılcık (*Cornus mas L.*) Meyvelerinin Fiziksel ve Kimyasal Özelliklerinin Belirlenmesi. Atatürk Üniversitesi Ziraat Fak Yay. 753-763.
- Polatoğlu, M. (2011). En etkili dikkat geliştirme ve konsantrasyon teknikleri. Erbaın Yayınları, 232 s, İstanbul.

- Policepatel, S. S. ve Manikrao, V.G. (2013). Ethnomedicinal plants used in the treatment of skin diseases in Hyderabad Karnataka region, Karnataka, India. *Asian Pacific Journal Of Tropical Biomedicine*, 3(11): 882.
- Premkumar, T., Lee, Y., ve Geckeler, K. E. (2010). Macrocycles as a Tool: A Facile and One-Pot Synthesis of Silver Nanoparticles Using Cucurbituril Designed for Cancer Therapeutics. *Chemistry–A European Journal*, 16(38): 11563-11566.
- Prow, T.W. Grice, J.E. Lin, L.L. Faye, R. Butler, M. Becker, W. Wurm, E.M. Yoong, C. Robertson, T.A. ve Soyer, H.P. (2011). "Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery", *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63: 470-491.
- Raghunandan, D., Borgaonkar, P. A., Bendegumble, B., Bedre, M. D., Bhagawanraju, M., Yalagatti, M. S., ve Abbaraju, V. (2011). Microwave-assisted rapid extracellular biosynthesis of silver nanoparticles using carom seed (*Trachyspermum copticum*) extract and in vitro studies. *American Journal of Analytical Chemistry*, 2(04): 475.
- Rai, M. Deshmukh, S. Ingle, A., Gade, A. (2012). "Silver nanoparticles: the powerful nanoweapon against multidrug-resistant bacteria", *Journal Of Applied Microbiology*, 112: 841-852.
- Rai, M. Ingle, A.P. Birla, S. Yadav, A. ve Santos, C.A.D. (2016). "Strategic role of selected noble metal nanoparticles in medicine", *Critical Reviews In Microbiology*, 42: 696-719.
- Rai, M. Yadav, A. ve Gade, A. (2009). "Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials", *Biotechnology Advances*, 27: 76-83.
- Ramalingam, V. Rajaram, R. PremKumar, C. Santhanam, P. Dhinesh, P. Vinothkumar, S. ve Kaleshkumar, K. (2014). "Biosynthesis of silver nanoparticles from deep sea bacterium *Pseudomonas aeruginosa* JQ989348 for antimicrobial, antibiofilm, and cytotoxic activity", *Journal Of Basic Microbiology*, 54: 928-936.
- Ramsden, J. (2018). *Applied nanotechnology: the conversion of research results to products* (1st ed.). New York: William Andrew.
- Ramteke, C., Chakrabarti, T., Sarangi, B.K. ve Pandey, R.A. (2013). Synthesis of Silver Nanoparticles From The Aqueous Extract Of Leaves Of *Ocimum sanctum* For Enhanced Antibacterial Activity. *Journal Of Chemistry*. DOI: 10.1155/2013/278925.
- Ramya, M., ve Subapriya, M. S. (2012). Green synthesis of silver nanoparticles. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 1(1): 54-61.
- Rao, Y. S., Kotakadi, V. S., Prasad, T. N. V. K. V., Reddy, A. V., ve Gopal, D. S. (2013). Green synthesis and spectral characterization of silver nanoparticles from Lakshmi tulasi (*Ocimum sanctum*) leaf extract. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 103: 156-159.

- Raveendran, P., Fu, J., ve Wallen, S. L. (2003). Completely “green” synthesis and stabilization of metal nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society*, 125(46): 13940-13941.
- Ravichandran, R. (2010), Nanotechnology Applications in Food and Food Processing: Innovative Green Approaches, Opportunities and Uncertainties for Global Market. *International Journal of Green Nanotechnology: Physics and Chemistry*, 1: 72-96.
- Ravichandran, R., Rajendran, M., ve Devapiriam, D. (2014). Antioxidant study of quercetin and their metal complex and determination of stability constant by spectrophotometry method. *Food chemistry*, 146: 472-478.
- Robards K., Prenzler P.D., Tucker G., Swatsitang P. ve Glover W. (1999). “Phenolic compounds and their role in oxidative processes in fruits”, *Food Chem.* 66: 401–436.
- Roberts, I.S. (1996). "The biochemistry and genetics of capsular polysaccharide production in bacteria", *Annual Reviews in Microbiology*, 50: 285-315.
- Roe, D. Karandikar, B. Bonn-Savage, N. Gibbins, B. ve Roulet, J.-B. (2008). "Antimicrobial surface functionalization of plastic catheters by silver nanoparticles", *Journal Of Antimicrobial Chemotherapy*, 61: 869-876.
- Rothmund, P.W.K. (2006), Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns. *Nature*, 440: 297-302.
- Ruiz-Montañez, G., Burgos-Hernández, A., Calderón-Santoyo, M., López-Saiz, C.M., Velázquez-Contreras, C.A., Navarro-Ocaña, A. ve Ragazzo-Sánchez, J.A. (2015) Screening antimutagenic and antiproliferative properties of extracts isolated from Jackfruit pulp (*Artocarpus heterophyllus* Lam), *Food Chem*, 409-416.
- Rupp, M. E., Fitzgerald, T., Marion, N., Helget, V., Puumala, S., Anderson, J. R., ve Fey, P. D. (2004). Effect of silver-coated urinary catheters: efficacy, cost-effectiveness, and antimicrobial resistance. *American Journal of Infection Control*, 32(8): 445-450.
- Sağdıç, O. (2003). Sensitivity of Four Patogenic Bacteria to Turkish Thyme and Oregano Hydrosols. *Lebensmittel-Wissenschaft und -Technologie*. 36:467-473.
- Sağdıç, O., Aksoy, A., ve Ozkan, G. (2006). Evaluation of the antibacterial and antioxidant potentials of cranberry (*Gilaburu*, *Viburnum opulus* L.) fruit extract, *Acta Alimentaria*, 35 (4): 487-492.
- Sanchez-Moreno, C., Paniagua, M. ve Madrid, A. (2003). Protective effect of vitamin C against the ethanol mediated toxic effects on human brain glial cells . *Nutritional Biochemistry*, 14: 10:606-613.
- Sangeetha, G., Rajeshwari, S., ve Venckatesh, R. (2011). Green synthesis of zinc oxide nanoparticles by *aloe barbadensis miller* leaf extract: Structure and optical properties. *Materials Research Bulletin*, 46(12): 2560-2566.

- Sanghi, R., Verma, P. ve Puri, S. (2011). Enzymatic Formation of Gold Nanoparticles Using Phanerochaete Chrysosporium. *Advances in Chemical Engineering and Science*, 1(3): 154-162.
- Sankar, R. Karthik, A. Prabu, A. Karthik, S. Shivashangari, K.S. ve Ravikumar, V. (2013). "Origanum vulgare mediated biosynthesis of silver nanoparticles for its antibacterial and anticancer activity", *Colloids and surfaces B: Biointerfaces*, 108: 80-84.
- Sanvicens, N., Pastells, C., Pascual, N. ve Marco, M. P. (2009). Nanoparticle-based biosensors for detection of pathogenic bacteria. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 28(11): 1243-1252.
- Saratale, R. G., Saratale, G. D., Shin, H. S., Jacob, J. M., Pugazhendhi, A., Bhaisare, M., ve Kumar, G. (2018). New insights on the green synthesis of metallic nanoparticles using plant and waste biomaterials: current knowledge, their agricultural and environmental applications. *Environmental Science and Pollution Research*, 25(11): 10164-10183.
- Sauer, K. Camper, A.K. Ehrlich, G.D. Costerton, J.W. ve Davies, D.G. (2002). "Pseudomonas aeruginosa displays multiple phenotypes during development as a biofilm", *Journal Of Bacteriology*, 184: 1140-1154.
- Schlossman, D. ve Shao, Y. (2005). *Inorganic ultraviolet filters. Sunscreens: regulation and commercial development* (239-80). Florida: Taylor ve Francis.
- Schrand, A. M., Braydich-Stolle, L. K., Schlager, J. J., Dai, L., ve Hussain, S. M. (2008). Can silver nanoparticles be useful as potential biological labels? *Nanotechnology*, 19(23): 235104.
- Se, K.W., Ghoshal, S.K., Wahab., R.A., Ibrahim, R.K.I. ve Lani, M.N. (2018). A Simple Approach For Rapid Detection And Quantification Of Adulterants In Stingless Bees (Heterotrigona Itama) Honey. *Food Res. Int.* 105: 453–460.
- Seeram, N.P., Schutzki, R., Chandra, A. ve Nair, M.G. (2002). Characterization, quantification, and bioactivities of anthocyanins in *Cornus* species. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50: 2519-2523.
- Selçuk, E. ve Özrenk K. (2011). Erzincan yöresinde yetiştirilen kıızılcıkların (*Cornus mas* L.) fenolojik ve pomolojik özelliklerinin belirlenmesi. *Iğdır Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 1 (4): 23-30.
- Sevinç, B. ve Hanley, L. (2010). "Antibacterial activity of dental composites containing zinc oxide nanoparticles", *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 94: 22-31.
- Seyyednejad, S. M., Motamedi, H. (2010). "A review on native medicinal plants in Khuzestan, Iran with antibacterial properties", *Int J Pharmacol*, 6(50): 551-560.

- Shahidi F. ve Naczk M. (1995). *Food Phenolics. Sources, Chemistry, Effects, Applications*. Lancaster, USA: Technomic Publishing Company, Inc.
- Shankar, S. S., Ahmad, A., ve Sastry, M. (2003). Geranium leaf assisted biosynthesis of silver nanoparticles. *Biotechnology Progress*, 19(6): 1627-1631.
- Shankar, S. S., Rai, A., Ahmad, A., ve Sastry, M. (2004). Rapid synthesis of Au, Ag, and bimetallic Au core–Ag shell nanoparticles using Neem (*Azadirachta indica*) leaf broth. *Journal of Colloid and Interface Science*, 275(2): 496-502.
- Sharma, V. K., Yngard, R. A., ve Lin, Y. (2009). Silver nanoparticles: green synthesis and their antimicrobial activities. *Advances in Colloid and Interface Science*, 145(1-2): 83-96.
- Shi, L., Shan, J., Ju, Y., Aikens, P. ve Prud'homme, R. K. (2012). Nanoparticles as delivery vehicles for sunscreen agents. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 396: 122-129.
- Shiraishi, Y., Toshima, N., Maeda, K., Yoshikawa, H., Xu, J. ve Kobayashi, S. (2002). Frequency modulation response of a liquid-crystal electro-optic device doped with nanoparticles. *Applied Physics Letters*, 81(15): 2845-2847.
- Si, S., ve Mandal, T. K. (2007). Tryptophan-based peptides to synthesize gold and silver nanoparticles: A mechanistic and kinetic study. *Chemistry—A European Journal*, 13(11): 3160-3168.
- Silva, S.D., Feliciano, R.P., Boas, L.V. ve Bronze, M.R. (2014). Application Of FTIR-ATR To Moscatel Dessert Wines For Prediction Of Total Phenolic And Flavonoid Contents And Antioxidant Capacity. *Food Chemistry*, 150: 489–493.
- Singh, A., Jain, D., Upadhyay, M.K., Khandelwal, N. and Verma, H.N. (2010). Green Synthesis Of Silver Nanoparticles Using *Argemone mexicana* Leaf Extract And Evaluation Of Their Antimicrobial Activities. *Dig J Nanomater Bios*, 5(2): 483-489.
- Singh, A. K. (2015). *Engineered nanoparticles: structure, properties and mechanisms of toxicity* (1st ed.) Cambridge: Academic Press.
- Singh, P. Kim, Y.-J. Zhang, D. ve Yang, D.-C. (2016). "Biological synthesis of nanoparticles from plants and microorganisms", *Trends In Biotechnology*, 34: 588-599.
- Singh, P., Kim, Y. J., Wang, C., Mathiyalagan, R., ve Yang, D. C. (2016). *Weissella oryzae* DC6-facilitated green synthesis of silver nanoparticles and their antimicrobial potential. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 44(6): 1569-1575.
- Singh, T.D., Singh, T.G. ve Henam, S.D (2017). Green synthesis, growth and catalytic activity of silver nanoparticles. *Green Materials*, 5(4): 165–172.
- Singleton, P. (2004). *Bacteria in biology, biotechnology and medicine*: John Wiley ve Sons.

- Solanki, R. (2010). "Some Medicinal Plants With Antibacterial Activity", *Pharmacie Globale (IJCP)* Vol. 01, Issue 04, ISSN 0976-8157.
- Sondi, I. ve Salopek-Sondi, B. (2004). "Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on *E. coli* as a model for Gram-negative bacteria", *Journal Of Colloid And Interface Science*, 275: 177-182.
- Song, H. Ko, K. Oh, I. ve Lee, B. (2006). "Fabrication of silver nanoparticles and their antimicrobial mechanisms", *Eur Cells Mater*, 11: 58.
- Song, J. Y., Jang, H. K., ve Kim, B. S. (2009). Biological synthesis of gold nanoparticles using *Magnolia kobus* and *Diopyros kaki* leaf extracts. *Process Biochemistry*, 44(10): 1133-1138.
- Sousa, W. R., Da Rocha, C. ve Cardoso, C. L. (2004). Determination of the relative contribution of phenolic antioxidants in orange juice by voltammetric methods. *Food Composition and Analysis*, 17, 5:619-633.
- Spongberg, S.A. (1977). Ebenaceae Hardy in Temperate North America. *J. Arnold Arboretum* 58: 146-160.
- Stavric B. (1994). "Quercetin in our diet: from potent mutagen to probable anticarcinogen", *Clin. Biochem.*, 27: 245-248.
- Stich, H.F.C. ve Dunn, B.P. (1986) Relationship between cellular levels of beta-carotene and sensitivity to genotoxic agents, *Int J Cancer*, 38 (5): 713-717.
- Stoimenov, P. K., Klinger, R. L., Marchin, G. L., ve Klabunde, K. J. (2002). Metal oxide nanoparticles as bactericidal agents. *Langmuir*, 18(17): 6679-6686.
- Sun, C., Lee, J. S. ve Zhang, M. (2008). Magnetic nanoparticles in MR imaging and drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(11): 1252-1265.
- Sun, R. W. Y., Chen, R., Chung, N. P. Y., Ho, C. M., Lin, C. L. S., ve Che, C. M. (2005). Silver nanoparticles fabricated in Hepes buffer exhibit cytoprotective activities toward HIV-1 infected cells. *Chemical communications*, 40: 5059-5061.
- Sundrarajan, M., ve Gowri, S. (2011). Green synthesis of titanium dioxide nanoparticles by *Nyctanthes arbor-tristis* leaves extract. *Chalcogenide Letters*, 8(8): 447-451.
- Sunkar, S., ve Nachiyar, C. V. (2012). Microbial synthesis and characterization of silver nanoparticles using the endophytic bacterium *Bacillus cereus*: A novel source in the benign synthesis. *Global Journal of Medical Research*, 12: 43-50.
- Suri, S.S., Fenniri, H. ve Singh, B. (2007), Nanotechnology-based drug delivery systems. *J. Occup. Med. Toxicol.*, 2: 16.
- Şahin, A. (2010) *Bazı Centaurea Türlerinin Antiproliferatif Etkileri ve Aktif Bileşenlerin İzolasyonu*, Doktora Tezi, Tokat.

- Şahin, B. (2017). Kanserin Tedavisine Yönelik Yeşil Sentez İle Yeni Nesil Nanomalzemelerin Sentezi Ve Uygulamaları. Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi, Biyokimya Anabilim Dalı. Kütahya.
- Şahin, B., Demir, E., Aygün, A., Gündüz, H. ve Şen, F. (2017). Investigation of the effect of pomegranate extract and monodisperse silver nanoparticle combination on MCF-7 cell line. *J. Biotechnol.* 260: 79–83.
- Şahin, B., Aygün, A., Gündüz, H., Şahin, K., Demir, E., Akocak, S. ve Şen, F. (2018). Cytotoxic effects of platinum nanoparticles obtained from pomegranate extract by the green synthesis method on the MCF-7 cell line. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* 163: 119–124
- T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, (2007), 2004-2006 Yılları Türkiye Kanser İnsidansı
- Talib, W.H. ve Mahasneh, A.M. (2010) Antiproliferative Activity of Plant Extracts Used Against Cancer in Traditional Medicine, *Sci Pharm*, 78(1): 33–45.
- Tan, Y. N., Lee, J. Y., ve Wang, D. I. (2010). Uncovering the design rules for peptide synthesis of metal nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society*, 132(16): 5677-5686.
- Taylor, J. R., Fang, M. M. ve Nie, S. (2000). Probing specific sequences on single DNA molecules with bioconjugated fluorescent nanoparticles. *Analytical Chemistry*, 72(9): 1979-1986.
- Toroğlu, S. ve Çenet, M. (2006). Tedavi amaçlı kullanılan bazı bitkilerin kullanım alanları ve antimikrobiyal aktivitenin belirlenmesi için kullanılan metodlar, *K.S.Ü Fen Mühendislik Dergisi*, 9: 75-80.
- Tribedi, P. ve Sil, A.K. (2014). "Cell surface hydrophobicity: a key component in the degradation of polyethylene succinate by *Pseudomonas* sp. AKS2", *Journal Of Applied Microbiology*, 116: 295-303.
- Tural, S. ve Koca. İ. (2008). Physico-chemical and antioxidant properties of cornelian cherry fruits (*Cornus mas* L.) grown in Turkey. *Scientia Horticulturae*, 116 (4): 362-366.
- Tuzcu, Ö. ve Yıldırım, B. (2000). Trabzon hurması (*Diospyros kaki* L.) ve Yetiştiriciliği. *TÜBİTAK Tarım Yayınları*, Adana. 24s.
- Türk, R., Erken, S. ve Yalçınkaya, E. (2003). Bazı önemli kızılıcık (*Cornus mas* L.) tiplerinin morfolojik ve fenolik özellikleri. Türkiye IV. Ulusal Bahçe Bitkileri Kongresi, 289-291, Antalya.
- Türker, A.U., Yıldırım, A. B. ve Karakaş, F.P. (2012). Antibacterial and Atitumor activites of some wild fruits grown in Turkey, *Biotechnology and Biotechnology Equipment*, 26(1): 2765-2772.

- Ugulu, I. (2011). Traditional ethnobotanical knowledge about medicinal plants used for external therapies in Alasehir, Turkey. *International Journal of Medicinal and Aromatic Plants*, 1(2): 101-106.
- Uygun, Ü. ve Acar, J. (1992). Kızılcık nektarında renk değişimleri üzerine ışık, depolama sıcaklığı ve süresinin etkileri. *Gıda*, 17 (4): 235-238.
- Vandana, S.P. (2005), Nanometre scale surface modification in a needle-plate exploding system, *Journal of Physics: Condensed Matter*, 17(35):5327- 5334.
- Vareed, S.K., Schutzki, R.E. ve Nair, M.G. (2007). Lipid peroxidation, cyclooxygenase enzyme and tumor cell proliferation inhibitory compounds in *Cornus kousa* fruits. *Phytomedicine*. 14: 706–9.
- Vasudevan, R. (2014). "Biofilms: microbial cities of scientific significance", *J Microbiol Exp*, 1: 00014.
- Velusamy, P., Kumar, G. V., Jeyanthi, V., Das, J., ve Pachaiappan, R. (2016). Bio-inspired green nanoparticles: synthesis, mechanism, and antibacterial application. *Toxicological Research*, 32(2): 95.
- Vijayaraghavan, K., Nalini, S. K., Prakash, N. U., ve Madhankumar, D. (2012). One step green synthesis of silver nano/microparticles using extracts of *Trachyspermum ammi* and *Papaver somniferum*. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 94: 114-117.
- Vilchis-Nestor, A.R., Sanchez-Mendieta, V., Camacho-López, M.A., Gomez- Espinosa, R.M., Camacho-López, M.A. ve Arenas-Alatorre, J. (2008), Solventless synthesis and optical properties of Au and Ag nanoparticles using *Camellia sinensis* extract. *Materials Letters*, 62(17):3103-3105.
- Visweswara Rao, P. ve Hua Gan, S. (2015). "Recent advances in nanotechnology-based diagnosis and treatments of diabetes", *Current Drug Metabolism*, 16: 371-375.
- Voevodin, N. N., Kurdziel, J. W. ve Mantz, R. (2006). Corrosion protection for aerospace aluminum alloys by Modified Self-assembled Nanophase Particle (MSNAP) sol–gel. *Surface and Coatings Technology*, 201(3-4): 1080-1084.
- Vonderbank, H. (1949). "Ergebnisse der Chemotherapie der Tuberculose. Pharmazie", 4: 198-207.
- Waki, M. Sugiyama, E. Kondo, T. Sano, K. ve Setou, M. (2015). "Nanoparticle-assisted laser desorption/ionization for metabolite imaging", *Mass Spectrometry Imaging of Small Molecules*: 159-173.
- Wang, L., Liu, X., Hu, X., Song, S. ve Fan, C. (2006). Unmodified gold nanoparticles as a colorimetric probe for potassium DNA aptamers. *Chemical Communications*, 36: 3780-3782.

- Wang, S., Mamedova, N., Kotov, N. A., Chen, W. ve Studer, J. (2002). Antigen/antibody immunocomplex from CdTe nanoparticle bioconjugates. *Nano Letters*, 2(8): 817-822.
- Wang, S., Melnyk, J. P., Tsao, R. ve Marcone, M. F. (2011). How natural dietary antioxidants in fruits, vegetables and legumes promote vascular health. *Food Research International*, 44:14–22.
- Weir, A., Westerhoff, P., Fabricius, L., Hristovski, K., ve Von Goetz, N. (2012). Titanium dioxide nanoparticles in food and personal care products. *Environmental Science ve Technology*, 46(4): 2242-2250.
- Wiley, B., Sun, Y., Mayers, B. ve Xia, Y. (2005). Shape controlled synthesis of metal nanostructures: the case of silver. *Chemistry–A European Journal*, 11(2); 454-463.
- Witmer, M. C. (2001). Nutritional Interactions and Fruit Removal: Cedar Waxwing Consumption of *Viburnum opulus* Fruits in Spring. *Ecological Society of America*, 82(11): 3120-3130.
- Wu, X. L., Jiang, L. Y., Cao, F. F., Guo, Y. G., ve Wan, L. J. (2009). LiFePO₄ nanoparticles embedded in a nanoporous carbon matrix: superior cathode material for electrochemical energy-storage devices. *Advanced Materials*, 21(25-26): 2710-2714.
- Xue, C. H., Jia, S. T., Zhang, J., ve Tian, L. Q. (2009). Superhydrophobic surfaces on cotton textiles by complex coating of silica nanoparticles and hydrophobization. *Thin Solid Films*, 517(16): 4593-4598.
- Yao, L.H, Jiang, Y.M., Shi, J., Tomas-Barberan, F. A., Datta, N. ve Singanusong, R. (2004). Flavonoids in Food and their health benefits. *Plants Foods For Human Nutrition*, 59: 113-122.
- Yiğit, D. (2018). Antimicrobial and Antioxidant Evaluation of Fruit Extract from *Cornus mas* . *Aksaray University Journal of Science and Engineering*, 2(1): 41-51.
- You, C. C., Miranda, O. R., Gider, B., Ghosh, P. S., Kim, I. B., Erdogan, B., Sai A. K., Bunz U. H. F. Ve Rotello, V. M. (2007). Detection and identification of proteins using nanoparticle–fluorescent polymer ‘chemical nose’ sensors. *Nature Nanotechnology*, 2(5): 318.
- Yousefi, B., Abasi, M., Abbasi, M.M. Jahanban-Esfahlan, R. (2015). Antiproliferative properties of *Cornus mas* fruit in different human cancer cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16: 5727–5731.
- Yu, C. H., Tam, K. ve Tsang, E. S. (2008). Chemical methods for preparation of nanoparticles in solution. *Handbook of Metal Physics*, 5: 113-141.
- Yürükür, A. (1993). *Viburnum orientalle* Pallas Üzerinde Fitokimyasal Çalışmalar, Doktora Tezi, Hacettepe Üniveritesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.

- Zahir, A.A. Chauhan, I.S. Bagavan, A. Kamaraj, C. Elango, G. Shankar, J. Arjaria, N. Roopan, S.M. Rahuman, A.A. ve Singh, N. (2015). "Green synthesis of silver and titanium dioxide nanoparticles using *Euphorbia prostrata* extract shows shift from apoptosis to G0/G1 arrest followed by necrotic cell death in *Leishmania donovani*", *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*, 59: 4782-4799.
- Zain, N. M., Stapley, A. G. F., ve Shama, G. (2014). Green synthesis of silver and copper nanoparticles using Ascorbic acid and Chitosan for antimicrobial applications. *Carbohydrate Polymers*, 112: 195-202.
- Zargar, M., Hamid, A. A., Bakar, F. A., Shamsudin, M. N., Shameli, K., Jahanshiri, F., ve Farahani, F. (2011). Green synthesis and antibacterial effect of silver nanoparticles using *Vitex negundo* L. *Molecules*, 16(8): 6667-6676.
- Zayed, M. F., Eisa, W. H., ve Shabaka, A. A. (2012). *Malva parviflora* extract assisted green synthesis of silver nanoparticles. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 98: 423-428.
- Zhang, D., Huarng, M. C. ve Alocilja, E. C. (2010). A multiplex nanoparticle-based bio-barcode DNA sensor for the simultaneous detection of multiple pathogens. *Biosensors and Bioelectronics*, 26(4): 1736-1742.
- Zschocke, S., Rabe, T., Taylor, J.L.S., Jäger, A.K. ve Van Staden, J. (2000). Plant part substitution – a way to conserve endangered medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 71: 281-292.

ÖZGEÇMİŞ

