



T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KUŞBURNU (*Rosa canina*) EKSTRAKTI KULLANILARAK GÜMÜŞ
NANOPARTİKÜLLERİN BİYSENTEZİ VE MCF-7 MEME KANSERİ
HÜCRELERİ ÜZERİNE İN VİTRO SİTOTOKSİK ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Fatma AL SEMERCİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SAĞLIK VE BİYOMEDİKAL BİLİMLER (DİSİPLİNLERARASI)

ANABİLİM DALI

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem AYDIN ACAR

BURDUR - 2020

T.C.
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KUŞBURNU (*Rosa canina*) EKSTRAKTI KULLANILARAK
GÜMÜŞ NANOPARTİKÜLLERİN BİYOSENTEZİ VE MCF-7
MEME KANSERİ HÜCRELERİ ÜZERİNE İN VİTRO
SİTOTOKSİK ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Fatma AL SEMERCİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SAĞLIK VE BİYOMEDİKAL BİLİMLER (DİSİPLİNLERARASI)

ANABİLİM DALI

Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem AYDIN ACAR

Bu Araştırma Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü tarafından 0596-YL-19 proje numarası ile desteklenmiştir.

BURDUR-2020

KABUL ve ONAY

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Fatma AL SEMERCİ tarafından *Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem AYDIN ACAR* yönetiminde hazırlanan *“Kuşburnu (Rosa canina) ekstraktı kullanılarak gümüş nanopartiküllerin biyosentezi ve MCF-7 meme kanseri hücreleri üzerine in vitro sitotoksik etkisinin değerlendirilmesi”* başlıklı tez çalışması jüri üyeleri olarak tarafımızdan okunmuş; kapsamı ve niteliği açısından Sağlık ve Biyomedikal Bilimler (Disiplinler arası) Anabilimdalı’nda *Yüksek Lisans Tezi* olarak oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Sınavı Tarihi: 28/02/2020

Dr. Öğr. Üyesi Şükriye YEŞİLOT
Burdur MAKÜ Bucak Sağlık Yüksekokulu

Başkan

Dr. Öğr. Üyesi Suray PEHLİVANOĞLU
Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi

Jüri

Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem AYDIN ACAR
Burdur MAKÜ Bucak Sağlık Yüksekokulu

Jüri

ONAY

Bu tez, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Lisans Üstü Eğitim-Öğretim yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu 13/03/2020 tarih ve 12 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Unvanı Adı ve Soyadı

Müdü

Prof. Dr. M. Akif Ersoy
Sağlık Bilimleri Enstitüsü



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans öğrenimim ve tez dönemim süresince bana her konuda destek veren, yardım ve tavsiyelerini esirgemeyen; bilgi ve tecrübelerinden yararlanmaktan büyük onur duyduğum değerli danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem AYDIN ACAR'a, aynı zamanda çalışmam süresince laboratuvarını bize açan ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Öğr. Üyesi Suray PEHLİVANOĞLU'na, yine bu süreç boyunca yardımlarını esirgemeyen ve yanımda olan Aysel ve Fatma'ya, tez sunumuma katılımlarından dolayı Değerli hocalarım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Suray PEHLİVANOĞLU'na ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Şükriye YEŞİLOT'a, hayatımın her anında olduğu gibi yine yüksek lisans öğrenimim boyunca her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen, gösterdiğim başarıların en güzel destekçileri, bugünlere gelmemde en büyük payı olan ve sürekli 'yaparsın' diye her seferinde yorulmadan bıkmadan elimden tutan annem ve babama, benden küçük olmasına rağmen benim yol arkadaşım, motivasyon kaynağım kardeşime, benimle birlikte yüksek lisans öğrenimi görmüş kadar olan ve hep yanımda olduğuna inandığım hiçbir desteğini esirgemeyen eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ETİK BEYAN

'Kuşburnu (Rosa canina) ekstraktı kullanılarak gümüş nanopartiküllerin biyosentezi ve MCF-7 meme kanseri hücreleri üzerine in vitro sitotoksik etkisinin değerlendirilmesi' bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem AYDIN ACAR danışmanlığında Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzuna göre yazıldığını beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Fatma AL SEMERCI

Tarih: 11.03.2020

İmza:



İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	i
KABUL ve ONAY	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN SAYFASI	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
TÜRKÇE ÖZET	x
İNGİLİZCE ÖZET	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Amaç	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kanser Biyolojisi	3
2.2. Meme Kanseri	4
2.2.1. Meme Kanserinin Belirtileri	6
2.2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri	6
2.2.3. MemeKanseri Patolojisi	8
2.2.4. Meme Kanseri Tedavisi	10
2.3. Nanoteknoloji	11
2.3.1. Gümüş Nanopartiküller	12
2.3.2. Gümüş Nanopartiküllerin Sentezi	14
2.3.3. Gümüş Nanopartiküllerin Biyosentezi (Yeşil Sentez)	15
2.4. Kuşburnu (<i>Rosa Canina</i>) ve Özellikleri	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. <i>Rosa canino</i> (Kuşburnu) Ekstraktının Hazırlanması	17
3.2. Gümüş Nanoparitikül (AgNP) Sentezi	17
3.3. Gümüş Nanopartikül Karakterizasyonu	17
3.4. Hücre Kültür Çalışmaları	18
3.5. MTT Canlılık/Poliferasyon Testi	18
3.5.1. MTT Testi Solüsyonun Hazırlanması	18
3.5.2. Hücrelerin Ekimi ve FBS ile Muamelesi	18

3.5.3. MTT Testi	18
4. BULGULAR	20
4.1. Gümüş Nanopartiküllerin Biyosentezi	20
4.2. UV VIS Spektrofotometre ile Gümüş Nanopartiküllerin Karakterizasyonu	20
4.3. Taramalı Elektron Mikroskobu ile Gümüş Nanopartiküllerin Karakterizasyonu	21
4.4. MCF-7 Hücrelerinde AgNP'lerin Doza Bağımlı Sitotoksik Etkisi	22
5. TARTIŞMA	24
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	28
KAYNAKLAR	29
ÖZGEÇMİŞ	34

ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	Meme anatomisi	5
Şekil 2.2.	Meme Kanseri Evrelendirmesi	10
Şekil 2.3.	Gümüş nanopartiküllerin kullanım alanları	13
Şekil 2.4	Kuşburnu (<i>Rosa Canina</i>)	16
Şekil 4.1.	Kurutulmuş kuşburnu özütü kullanılarak gümüş nanopartiküllerin biyosentezi; (A) Kurutulmuş kuşburnu; (B) Sentez öncesi gümüş nitrat; (C) Kuşburnu özütü; (D) Sentez sonrası gümüş nanopartikül renk değişimi.	20
Şekil 4.2.	Gümüş nanopartiküllerin UV-vis absorbans ile karakterizasyonu	21
Şekil 4.3.	<i>Rosa canina</i> ile sentezlenmiş gümüş nanopartiküllerin SEM görüntüsü	22
Şekil 4.4.	MCF-7 meme kanseri hücrelerinin hücre canlılığı üzerine gümüş nanopartiküllerin (Rc-AgNP) doza bağımlı sitotoksik etkisi	23

TABLÖLAR

Tablo 2.1.	Meme kanserinin histolojik sınıflaması	9
-------------------	--	----------



SİMGELER ve KISALTMALAR

AgNP	Gümüş Nanopartikül
AgNO₃	Gümüş Nitrat
BRCA	Breast Cancer Gene (Meme Kanseri Geni)
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle's Medium
FBS	Fetal Bovin Serum
NASA	National Aeronautics and Space Administration (Ulusal Havacılık ve Uzay Dairesi)
PBS	Phosphate Buffered Saline (Fosfat Tamponlu Tuzlu Su)
Rc-AgNP	Sentezlenmiş Gümüş Nanopartiküller
SEM	Scanning Electron Microscopy (Taramalı Elektron Mikroskobu)
SiO₂	Silisyum Dioksit
UV-vis	UV-Visible Spectrophotometer (UV-Görünür Spektrofotometre)

ÖZET

Kuşburnu (*Rosa canina*) ekstraktı kullanılarak gümüş nanopartiküllerin biyosentezi ve MCF-7 meme kanseri hücreleri üzerine in vitro sitotoksik etkisinin değerlendirilmesi

Meme kanseri, meme dokusundaki hücrelerin kontrolsüz çoğalmasıyla oluşan ve dünyada kadınlar arasında en yaygın görülen kanser türüdür. Bu çalışmada, *Rosa canina* ekstraktı kullanılarak gümüş nanopartiküllerin biyosentezinin gerçekleştirilmesi ve MCF7 meme kanseri hücreleri üzerine in vitro sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Gümüş nanopartiküllerin biyosentezi, *Rosa canina* sulu ekstraktı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sentezlenmiş gümüş nanopartiküller (Rc-AgNP), UV-görünür spektrofotometre (UV-vis) ve taramalı elektron mikroskopu (SEM) gibi çeşitli analitik tekniklerle karakterize edilmiştir. MCF-7 hücreleri artan konsantrasyonlarda Rc-AgNP'lerle (0-20 µg/mL) 48 saat boyunca muamele edilmiş ve biyolojik olarak sentezlenmiş gümüş nanopartiküllerin MCF-7 hücreleri üzerinde sitotoksik etkileri MTT testi ile değerlendirilmiştir. Artan konsantrasyona bağlı olarak Rc-AgNP'lerin kontrol grubuna kıyasla meme kanseri hücrelerinde hücre ölümünü arttırdığı gözlenmiştir. IC50 değeri 4,69 µg/mL olarak belirlenmiştir. Bu çalışma, *Rosa canina* ekstraktının gümüş nanopartiküllerin biyosentezi için kullanılabileceğini ve biyolojik olarak sentezlenmiş gümüş nanopartiküllerinde meme kanseri tedavisi için umut verici bir potansiyele sahip olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Gümüş Nanopartikül, AgNP, Meme Kanseri, MCF-7,

ABSTRACT

Biosynthesis of silver nanoparticles using Rosehip (*Rosa canina*) extract and determination of cytotoxic effect on human breast cancer cell line MCF-7

Breast cancer is the most common type of cancer among women in the world, caused by uncontrolled proliferation of cells in the breast tissue. The aim of this study was to perform biosynthesis of silver nanoparticles using *Rosa canina* extract and to evaluate their cytotoxic effects on breast cancer cells MCF7 in vitro. Biosynthesis of silver nanoparticles was performed using an aqueous extract of *Rosa canina*. The synthesized silver nanoparticles (Rc-AgNP) were characterized by various analytical techniques such as UV-visible spectrophotometer (UV-vis) and scanning electron microscopy (SEM). MCF-7 cells were treated with increasing concentrations of Rc-AgNPs (0-20 µg/mL) for 48 hours and the cytotoxic effects of biologically synthesized silver nanoparticles on MCF-7 cells were evaluated by MTT assay. It was observed that Rc-AgNPs induced a significant increase of cell death in breast cancer cells compared to control group in dose dependent manner. The IC₅₀ value was 4.69 µg/mL. This study demonstrated that *Rosa canina* extract can be used for biosynthesis of silver nanoparticles and biologically synthesized silver nanoparticles has promising potential for the treatment of breast cancer.

Keywords: Silver Nanoparticles, AgNPs, Breast Cancer, MCF-7

1. GİRİŞ

Kanseri genel bir ifade ile hücrelerin kontrolsüz çoğalması ile oluşan bir hastalık grubu olarak tanımlayabiliriz. Meme kanseri ise; meme dokusundaki hücrelerin kontrolsüz çoğalmasıyla oluşan ve dünyada kadınlar arasında en yaygın görülen kanser türüdür. Amerikan Kanser Derneğinin 2018 yılı verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 268,670 yeni meme kanseri vakası (American Cancer Society, 2018) tanımlanmış ve bunun yaklaşık %1.05'ini erkeklerin oluşturduğu belirlenmiştir. Bunun yanısıra, Türkiye'de meme kanseri insidansı 100 binde 43 olup her sene yaklaşık olarak 15,000 kadın meme kanseri tanısı almaktadır (Türkiye Kanser Kontrol Planı, 2018). Meme kanserinin tedavisi için günümüzde hormon terapi, radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi yöntemler gibi pekçok yöntem kullanılmaktadır. Bu tedavi yöntemleri ayrı ayrı veya kombine olarak uygulanabilmektedir (Akçay ve Gözüm, 2012). Yoğun tarama ve geliştirilmiş tedavi yöntemleri meme kanseri insidansını ve meme kanseri ile ilişkili mortalite oranını önceki yıllara oranla azaltmaya katkı sağlasada halen ciddi anlamda sağ kalım oranını arttıramamaktadır. Aynı zamanda tedavi süresince meme kanserli hastaların yaşam kalitesinin artırılmasında ayrı bir önem taşımaktadır. Günümüzde artık erken evre meme kanseri tedavisinde hastanın estetik görünümünde ön planda tutularak minimal invaziv yaklaşımlar tercih edilmektedir. Tüm bu nedenlerden dolayı araştırmacılar meme kanserinin tanı ve tedavisinde nanoteknolojinin kullanımını gündeme getirmiştir.

Nanoteknoloji, 1-100 nm büyüklüğündeki nanopartiküllerin üretimi, karakterizasyonu ve kullanımını kapsayan bir teknolojidir. Birçok teknolojik gelişme, istenen özellikleri elde etmek için çok çeşitli organik ve inorganik malzemeler kullanarak nanoparçacıkların tasarlanmasını ve karakterize edilmesini mümkün kılmaktadır (Albrecht ve ark., 2006). Bu bağlamda kanser tedavisinde umut verici varyantlardan biri gümüş nanopartiküllerdir. Son yıllarda adını sıkça duyuran gümüş nanopartiküller (AgNP), fiziksel ve kimyasal özelliklerinden dolayı sağlık alanı başta olmak üzere oldukça geniş bir kullanım alanına sahiptir. Gümüş nanopartiküller fiziksel, kimyasal ve biyolojik yöntemler kullanılarak sentezlenebilmektedir. Son yıllarda, çevre dostu ve uygun maliyetli olması, büyük

miktarlarda kolayca sentezlenebilmesi gibi nedenlerle diğer yöntemlere kıyasla yeşil sentez (biyosentez) daha çok tercih edilmektedir (Thakkar ve ark., 2010). Nanopartiküllerin biyosentezi için, doğal olarak mevcut kaynaklar olan bitki zleri, bakteriler, mantarlar, algler, maya ve virüsler kullanılabilir (Ahmed ve ark., 2016; Daphne ve ark., 2018; Raveendran ve ark., 2003).

1.1.Amaç

Bütün bu nedenlerden dolayı bu çalışmada, kullanılarak biyosentezi gerçekleştirilmiş gümüş nanopartiküllerin in vitro olarak meme kanseri hücre hattı MCF-7 hücreleri üzerindeki anti-kanser potansiyelinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser Biyolojisi

Kanser, kontrolsüz hücre bölünmesi, komşu dokuların istilası ve anormal hücrelerin uzak dokulara metastazı ile karakterize olabilen bir grup hastalık olarak tanımlanmaktadır. Kanser, normal hücreyi malignant hücrelere dönüştüren çok aşamalı bir süreçtir (Aydın Acar ve Yeşilot, 2018). Kanser hücrelerinin oluşumu, kontrolsüz hücre bölünmesine yol açan onkogenlerin aktivasyonu, amplifikasyonu ve normal olarak hücre büyümesini sınırlandırmaktan sorumlu olan tümör baskılayıcı genlerin inaktifleştirilmesi de dahil olmak üzere büyük genetik değişiklikler gerektirir.

Tümör hücrelerinin gelişmesine neden olan genetik değişiklikler hem iç hem de dış faktörlerden kaynaklanabilir. İç faktörler, protein fonksiyonunun kısmi veya tam kaybına neden olan nokta veya çerçeve kayması mutasyonlarını, kromozom kırıkları veya yeniden düzenlemeleri, epigenetik değişiklikleri, hormon seviyeleri, metabolik işlemlerle üretilen serbest radikallerin varlığı ve bağışıklık sistemi değişikliklerini içermektedir (Bertram, 2000). Diğer taraftan, viral ve bakteriyel enfeksiyonlar, iyonize veya UV radyasyon, kimyasal karsinojenlere uzun süreli maruziyet ve sigara dış faktörler arasında sayılabilmektedir (Bertram, 2000; Rieger, 2004). Hem iç hemde dış faktörler genetik ve hücresel sistemleri değiştirerek kanserin başlamasını ve gelişimini sağlamaktadır (American Cancer Society, 2018). Kanser oluşumunda beş ana yolu aktive etmenin / etkisizleştirmenin gerekli olduğu öne sürülmüştür (Bertram, 2000);

- Büyümeyi uyarıcı sinyallerde bağımsızlığın gelişmesi,
- Büyüme önleyici sinyallere karşı bir refrakter durumun gelişmesi,
- Programlanmış hücre ölümüne karşı direncin gelişmesi,
- Sonsuz bir çoğalma kapasitesinin gelişmesi
- Anjiyojenik potansiyel.

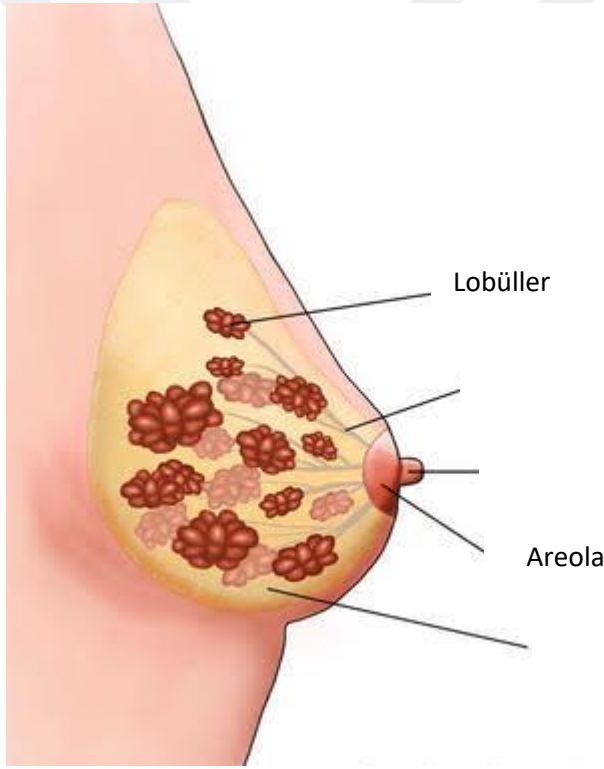
Araştırmacılar, kanser hücreleri ile ilgili olarak sürekli bölünmeyi uyarıcı sinyalleşme, büyümeyi baskılayıcılara duyarsızlık, invazyon ve metastazın aktivasyonu, replikatif ölümsüzlüğün indüklenmesi, sürekli anjiyogenez ve apoptozdan kaçış olmak üzere altı temel özelliği önermiştir (Hanahan ve ark., 2000). Son zamanlarda yapılan araştırmalar ise bu altı kanser göstergesine ek olarak, kanser hücrelerinin, hücrel enerjiinin deregülasyonu ve immün yıkımdan kaçış yeteneğine de sahip olduğunu göstermiştir (Hanahan ve Weinberg, 2011).

2.2. Meme Kanseri

Meme kanseri, dünyada kadın popülasyonunda sıkça karşılaşılan bir kanser türüdür. Amerikan Kanseri Derneğinin 2018 yılı verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 268,670 yeni meme kanseri vakası tanımlanmış ve bunun yaklaşık %1.05'ini erkeklerin oluşturduğu belirlenmiştir (American Cancer Society, 2018). Ayrıca, meme kanseri ölüme sebebiyet veren kanserler arasında ikinci sırada yer almaktadır. 2018 yılında meme kanserinden ölenlerin sayısı 41,400 olarak belirlenmiştir. Bunun yanı sıra, Türkiye'de meme kanseri insidansı 100 binde 43 olup her sene yaklaşık olarak 15,000 kadına meme kanseri tanısı konmaktadır. Ayrıca yaş aralıklarına baktığımızda Türkiye'de meme kanseri tanısı alan kadınların %44.5'inin 50-69 yaş aralığında olduğu; %40.4'ünün ise 25-49 yaş aralığında olduğu belirlenmiştir (Türkiye Kanseri Kontrol Planı Sağlık Bakanlığı, 2018).

Meme kanseri, meme dokusundaki hücrelerden kaynaklanan malign bir tümörü ifade etmektedir. Her bir memenin lob adı verilen 15 ile 20 bölümü vardır ve bu loblar lobül olarak adlandırılan çok sayıda küçük bölümden oluşmaktadır. Loblar ve lobüller, kanal (duktus) adı verilen ince tüplerle birbirine bağlanır (Şekil 2.1). Memenin farklı bölümlerinde de başlama olasılığı olan meme kanseri, genellikle süt kanallarında veya kanallara süt sağlayan lobların iç astarlarında başladığı görülmektedir. Lob veya lobüllerde başlayan kansere lobüler kanser denir. Memede bulunan yağlı ve lifli bağ dokuları dahil olmak üzere stromal dokularda başlama gösteren meme kanseri daha az görülmektedir. Genel meme enflamasyonu ile

karakterize enflamatuar meme kanseri nadir görülen bir meme kanseri türüdür. Nadir görülen bazı meme kanseri tipleri arasında, tümör dokusu ile normal doku arasında ayrı bir sınır oluşturan istilacı bir meme kanseri olan medullar karsinom ve mukus üreten kanser hücrelerinin oluşturduğu müsinöz karsinom bulunmaktadır. Kanserler invazif olmayan (in situ) ve invaziv kanserler olarak sınıflandırılır. İn situ terimi, başlangıçta geliştiği bölgenin dışına çıkmayan kanseri ifade eder. İnvaziv meme kanseri, memenin diğer dokularına ve / veya vücudun diğer bölgelerine metastaz yapma eğilimi göstermektedir. Meme kanserinin kadınlarda görülme oranı her ne kadar yüksek olsa da diğer kanser türlerine oranla daha yüksek sağ kalım oranına sahiptir (Sharif ve ark., 2010).



Şekil 2.1. Meme anatomisi (<https://www.oncolink.org>, 2018).

2.2.1. Meme Kanserinin Belirtileri

Başlangıç evresinde belirti vermeyen meme kanseri; malign tümörün ilerlemesiyle birlikte kişiye spesifik olarakta değişmektedir. Belirtiler kas ağrısı, kramp gibi izlenim verse dahi meme kanseri belirtisi olabileceği düşünülmelidir. Bu nedenle kadınların özellikle de 40 yaş üzeri kadınların normal meme dokusunu ve yapısını bilmelerinde fayda vardır. Bu nedenle kadınların yaşlarıyla orantılı tarama programlarına katılmaları önemle sağlanmalıdır (Somunoğlu, 2009). Meme kanserinin en belirgin bulgusu memede ağrısız, sert ve sınırları düzensiz bir kitlenin varlığıdır.

Diğer belirtiler;

- Koltuk altında veya memede şişlikler ve içe çökmeler
- Meme başında akıntı
- Memede çukurlaşma, çökme
- Memede portakal kabuğu görünümü,
- Ağrı
- Deride ülserasyon
- Enflamasyon bulguları
- Kolun üst kısmında anormal şişme
- Memede büyüme, şeklinde değişme veya asimetri (American Cancer Society, 2018; Koçak ve ark., 2010).

2.2.2. Meme Kanseri Risk Faktörleri

Meme kanserinin nedenleri tam olarak bilinmemekle beraber yapılan çalışmalarda meme kanseri görülme riskinin bazı kriterlere sahip kadınlarda daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu kriterlere kısaca risk faktörü denilmektedir. Risk faktörlerini takip ederek meme kanseri oluşumunu önlemek kansere karşı korunmanın en iyi yoludur. Breast Cancer Gene (BRCA) 1 ve 2 genlerinde oluşan

mutasyonlar meme kanseri risklerinin en başında gelmektedir. Ayrıca meme dokusunun geliştiği zamanlarda yani 10-14 yaşları arasında radyasyona maruz kalmak ve yaşamın ilk 30 senesinde kişilerin göğüs bölgesinden aldıkları terapötik radyoterapi de kanser riskini oldukça artırmaktadır. Kırk beş yaşından sonra ışın tedavisi işlemi ve radyasyona maruz kalma meme kanseri riskini etkilememektedir (John ve ark., 1993, Koçak ve ark., 2010). Meme kanseri yirmi yaşından önce bayanlarda ender görülmekte olup, yaşı ilerleyen kadınlarda görülme sıklığı fazladır (Foxon ve ark., 2011). Ayrıca Meme kanseri gelişiminde etkili olan risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir:

- Cinsiyet, yaş, ırk gibi demografik özellikler
- Reprodüktif öykü (menarş yaşı, doğum yapma ve doğum sayısı, ilk hamile kalma yaşı, menapoz yaşı, laktasyon, infertilite, düşük yapma gibi nedenler)
- Genetik ve aile faktörleri (aile öyküsü, BRCA1/2, p53, PTEN veya meme kanseri riski ile ilişkili diğer gen mutasyonlarının varlığı)
- Çevre kaynaklı faktörler (30 yaşından önce toraks bölgesine radyoterapi, hormon tedavisi, alkol kullanımı, sosyoekonomik düzey, vb.)
- Diğer bazı faktörler (Kişinin meme kanseri öyküsü, meme biyopsi sayısı, atipik hiperplazi veya lobüler karsinoma in situ, dens meme yapısı, vücut kitle indeksi gibi faktörler (Farhat ve ark. 2011; Koçak ve ark., 2010; Nelson ve ark., 2012; Ritte ve ark., 2013; Siegel ve ark., 2018).

Meme kanseri vakalarının %95'i kendiliğinden ortaya çıkarken, ailesel öykü ve genetik eğilim meme kanserinin ortaya çıkış oranlarını da etkilemektedir. Yapılan bazı çalışmalar da kalıtsal BRCA1 ve BRCA2 mutasyonlarına sahip kadınlarda yaşam boyu meme kanseri gelişim riskinin %80 olduğu belirlenmiştir (Foulkes ve ark., 2004; Serova ve ark., 1997). Meme kanseri gelişimini veya yinelemesini önlemek adına bu bireylerde risk kontrolü esastır.

2.2.3. Meme Kanseri Patolojisi

Meme karsinomlarına baktığımızda histolojik olarak in situ ve invaziv olmak üzere ikiye ayrılırlar. Duktal karsinom in situ (DCIS) ve lobüler karsinom in situ (LCIS) olmak üzere iki ana tip in situ meme kanseri vardır. DCIS karsinoma memenin duktuslarından kaynaklanır ve bazal membranı henüz aşmamış kanser türleridir. LCIS ise memenin lobüllerlerinin iç kısmında büyüyen ve invaziv kanserin gelişmesi için güçlü bir risk içermektedir. (Allred, 2010). Meme kanserlerinin %80'i invazivdir ve bazal membranı aşarak memenin dokularına yayılma özelliğine sahiptirler. İnvaziv karsinom; tubular karsinom, duktal lobüler karsinom, invaziv lobüler karsinom, infiltratif duktal karsinom, müsinöz karsinom, medüller karsinom ve infiltratif lobüler olarak sınıflandırılmıştır (Malhotra ve ark., 2010)

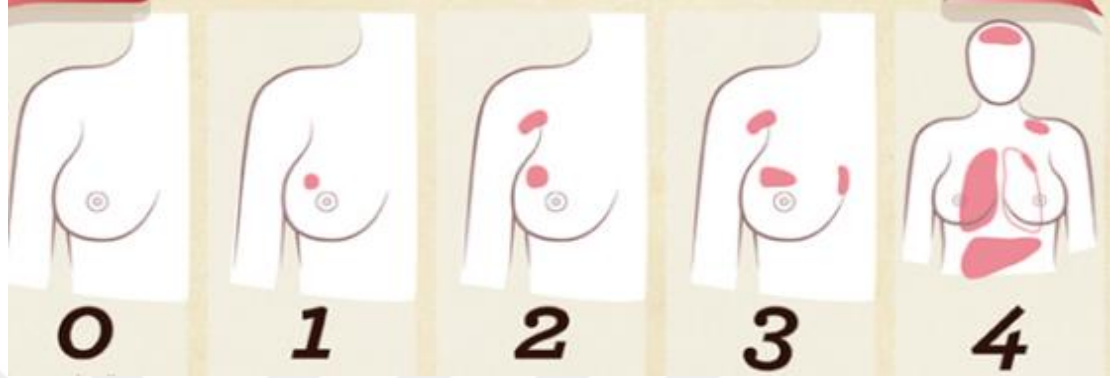
Meme kanseri, histolojik tipi ve evrelerine göre birden fazla şekilde sınıflandırılmaktadır (Weigelt ve ark., 2010). Tümörün büyüme şekli histolojik tip; tümörün farklılaşma derecesi de histolojik evre olarak adlandırılmaktadır. Malign türdeki meme kanserinin önemli görülen bölümü adenokarsinomlardır ve günümüzde bunların memenin terminal duktal lobuler ünitesinden kaynaklandığı belirlenmiştir. Günümüzde meme karsinomlarının histolojik sınıflamasında en çok kullanılan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen sınıflamadır (İlvan, 2006). (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Meme kanserinin histolojik olarak sınıflaması (WHO sınıflaması) (İlvan, 2006)

In Situ Karsinom	Invaziv Karsinom
In situ duktal karsinom	Invaziv duktal karsinom
In situ lobüler karsinom	Invaziv lobüler karsinom
	Tubuler Karsinom
	Invaziv kribriform karsinom
	Medüller karsinom
	Müsinöz karsinom
	Invaziv papiller karsinom
	Invaziv mikro papiller karsinom
	Apokrin karsinom
	Sekretuar(jüvenil) karsinom
	Adenoid kistik karsinom
	Metaplastik karsinom
	Nöroendokrin karsinom
	Inflamatuar karsinom

Meme kanserinin evrelendirilmesinde TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Tümörlerin TNM evreleme sistemi kendi içinde incelendiğinde; tümörün boyutu ve durumu, tümörün meme içinde ve etrafındaki dokulara ne kadar yayıldığını (T), yakındaki lenf nodlarına yayılım derecesini (N), uzak metastazların olup olmadığını (M) içermektedir (Amin ve ark., 2017). T, N ve M evreleri belirlendikten sonra 0, I, II, III, ve IV evreleri şeklinde ayrılmaktadır. Meme kanseri, klinik büyüklük ve primer tümörün istilasına dayalı olarak dört evreye ayrılır. Evre I, tümörün 2 cm'den az olduğu durumdur ve memenin dışına yayılmadığı erken evre olarak tanımlanan meme kanseridir. Evre II tümörün 2 cm'den daha az olduğu ancak kol altındaki lenf düğümlerine yayıldığı veya tümörün, lenf düğümlerine yayılmış veya yayılmamış halde 2 ile 5 cm arasında olduğu erken evre meme kanseri olarak kabul edilir. Başka bir durumda, tümör 5 cm'den büyüktür, ancak meme dışına

yayılmamıştır. III. evre, kanser, tümörün 5 cm'den büyük olduğu ve kol altındaki lenf düğümlerine yayıldığı neredeyse gelişmiş olarak kabul edilir. Evre IV, kanserin memenin dışına vücuttaki diğer organlara yayıldığı metastatik meme kanseri olarak tanımlanır (Giuliano ve ark., 2017) (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Meme kanseri evrelendirmesi (<http://memecerrahisi.com.tr>, 2018)

2.2.4. Meme Kanseri Tedavisi

Meme Kanseri bilindiği üzere giderek yaygınlaşan ve tedavisi de oldukça zor olan bir hastalıktır. Günümüzde meme kanseri için uygulanan tedavi yöntemleri;

- Hormon Tedavisi
- Radyoterapi
- Kemoterapi
- Cerrahi

Bu tedavi yöntemleri ayrı ayrı veya kombine olarak uygulanabilmektedir (Akçay ve Gözüm, 2012).

Ancak bu tedavi basamakları oldukça uzun bir süreci kapsayıp, olumsuz etkileri de beraberinde getirmektedir. Örneğin cerrahi tedavide; yaşam tarzı değişikliği, fiziksel görünüşte değişiklik, psikolojik sıkıntılar, lenfödem; kemoterapi

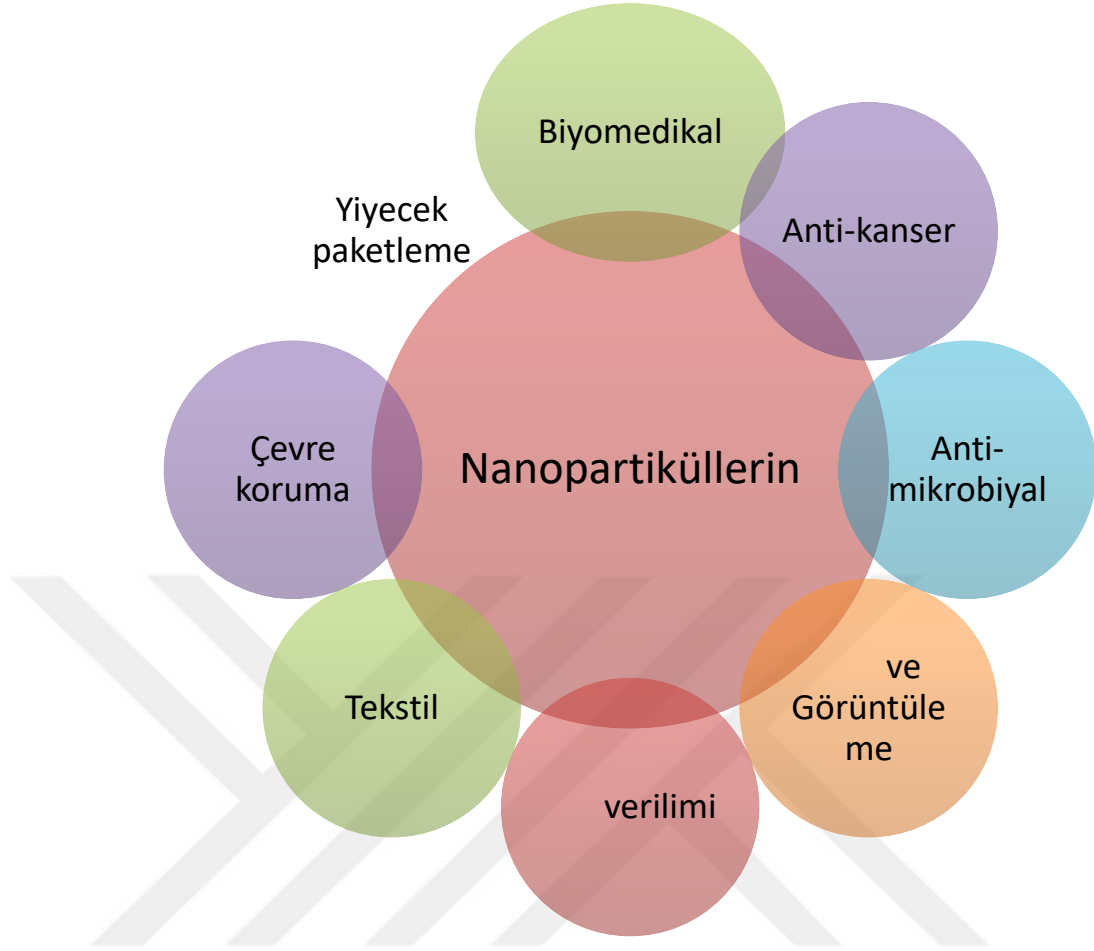
ve radyoterapiye bağlı bulantı-kusma, cilt reaksiyonları, anemi, sağ dökülmesi, yorgunluk; hormon tedavisine bağlı sıcak basması, vajinal kuruluk, osteoporoz gibi yan etkiler görülebilmektedir. Kullanılan bütün yöntemler hastanın ruh halinin olumsuz yönde değişmesine sebep olur (Karayurt, 2015). Dünya kanser istatistiklerine göre; küresel kanser verileri, küresel kanser yükünün 18.1 milyon yeni vaka ve 9.6 milyon kanserden kaynaklı ölümün olduğunu göstermektedir (Globocan, 2018). Bu nedenle kullanılmakta olan tedavi seçenekleri halen ciddi anlamda sağ kalım oranını artıramamaktadır. Bütün bu sebeplerden dolayı her zaman yeni değişimlere ve tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

2.3. Nanoteknoloji

Nanoteknoloji, 1-100 nanometre büyüklüğündeki nano ölçekli parçacıkların karakterizasyonu, üretimi ve uygulamasıdır. Nano kelimesi cüce ile eşanlamlı bir Yunanca kelimedir. Nanoteknoloji, bilim ve teknolojiadaki gelişmeler ile birlikte nano ölçekte yeni malzemeler üretmek için ortaya çıkmış ve hızla büyüyen bir alandır (Albrecht ve ark., 2006). Bu teknoloji ile nano ölçek düzeyinde; insan yararına uygun olarak değiştirilmiş, yüzey alanı/hacim oranına bağlı olarak farklı elektriksel, manyetik, optik, fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip materyallerin oluşturulması sağlanmaktadır (Anusionwu ve Osuwa, 2011). Nanopartiküller, farklı kimyasal özelliklere sahip birçok materyal kullanılarak sentezlenebilir. Bununla birlikte, metaller, metal oksitler, biyomoleküller, silikatlar, polimerler, karbon ve organik moleküller nanoparçacıkları sentezlemek için yaygın olarak kullanılan malzemelerdir. Nanopartiküller, organik ve inorganik olmak üzere iki grupta toplanmaktadır. İnorganik nanopartiküller yarı iletken nanopartiküller (ZnO, ZnS, CdS gibi), metalik nanopartiküller (Au, Ag, Cu, Al gibi) ve manyetik nanopartikülleri (Co, Fe, Ni), organik nanopartiküller ise karbon partikülleri (kuantum noktaları, karbon nanotüpleri) içermektedir (Kaladhar ve Vadlapudi, 2014).

2.3.1. Gümüş Nanopartiküller

Son yıllarda sıklıkla kullanılan gümüş nanopartiküller (AgNP), fiziksel ve kimyasal özelliklerinden dolayı gıda üretimi ve sağlık alanında adını sıkça duyurmaktadır. Ayrıca iletken özelliğinden dolayı da elektrik ve ısı üretim tekniklerinde de kullanılmaktadır. Antik çağda suya gümüş paralar atılarak oda sıcaklığı derecesinde gıdaların rafta kalma ömrünün uzatıldığı, ayrıca gümüşten yapılmış kaplar ve aletler kullanılarak gıdaların saklanması daha sağlıklı ve uzun ömürlü olacağı belirtilmiştir. Bunun yanı sıra Rus MIR uzay istasyonunda ve NASA uzay mekiğinde kullanılan sularda gümüş metalinin antimikrobiyal ajan olarak kullanıldığı bilinmektedir (Silver, 2003). Gümüşün kullanımı uzun yıllar öncesine dayanmaktadır. Örneğin; suyu dezenfekte etmekteki yeri, yanıkların ve kronik ülserlerin tedavisindeki kullanımı milattan önce 1000'li yıllara kadar uzandığı bilinmektedir. Kaynaklara baktığımızda, 1800'lü yıllarda gümüşün göz damlası şeklinde kullanılması, daha sonrasında ise penisilin bulunmasıyla birlikte kullanımında azalma olduğu ancak 1960'lı yıllarda % 0.5'lik gümüş nitrat çözeltisinin yanık tedavisinde etkili olması sebebiyle yeniden yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır (Rai ve ark., 2009). 1968 yılında gümüş nitrat sülfonimidele kombine edilerek gümüş sülfadiazin içerikli krem elde edilmiştir. Bu krem birçok mikroorganizmaya karşı etkili olması nedeniyle yanık tedavisinde oldukça fazla kullanılmaya başlanmıştır. Literatürde gümüş sülfadiazinin *E. coli*, *S. aureus*, *Klesiella sp.* ve *Pseudomonas sp.* gibi bakterilere karşı etkili olduğu ayrıca antifungal ve antiviral gibi etkilerinin de olduğu belirtilmektedir (Rai ve ark., 2009). Gümüş, antimikrobiyal madde olarak bakıldığında birçok alanda önemli yere sahiptir. Gümüşün çok geniş spektrum etkili bir antibiyotik olması, gümüşte bakteri direncinin yok denecek kadar az olması ve daha önce bildirildiği üzere düşük yoğunlukta toksik olmamasıdır (Rai ve ark., 2009). Gümüş nanopartiküllerin sahip oldukları özellikleri nedeniyle günümüzde oldukça kullanımları fazladır (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Gümüş nanopartiküllerin kullanım alanları

2.3.2. Gümüş Nanopartiküllerin Sentezi

Gümüş nanopartiküller genel olarak ‘Bottom Up’ ve ‘Top Down’ olmak üzere 2 farklı yaklaşım ile sentezlenmektedir. Bottom Up; atom- atom veya molekül- molekül şeklinde birleşerek oluşan sentez yöntemidir. Top Down; bütün haldeki molekülü dilimleyerek yani parçalayarak sentezleme yöntemidir (Horikoshi ve Serpone, 2013; You ve ark., 2013). Bottom Up yöntemi genellikle homojen yapıdaki katalizörler yardımıyla yapılan nanopartikül sentezidir. Top Down yönteminde ise mekanik çözümlenme, aşındırma, kesme, püskürtme gibi işlemler ile yapılan sentezdir. Top Down sentezlemede genelde sorunlar oluşabilmektedir. Gümüş nanopartikül sentezinde; fiziksel, kimyasal ve biyolojik metodlar kullanılabilir. Kimyasal sentez yönteminde; kimyasal indirgeme, elektrokimyasal, ışınlama ve proliz yöntemleri kullanılır. Bu işlemler için indirgeyici

ajanlar ve stabiliteyi koruyucu maddeler gerekir. Aksorbik asit, alkol, barohidrit sodyum sitrat ve hidrozün indirgeyici maddelerdir. Bunun yanı sıra Sotiriou ve Pratinis yaptığı çalışmada SiO₂ (silisyum dioksit) elde etmişlerdir. Elde edilen SiO₂ 'nin Gümüşün içeriğinin ve boyutunun kontrolünü sağladığını göstermişlerdir (Sastri ve ark., 2004). Bununla birlikte fiziksel yöntemlerde yüksek reaktiflik, toksik madde ve hızlı işlem süresi gerekmez. Fiziksel çözünme, buharlaşma gibi kimyasal olmayan yöntemler içerir. Kimyasal yöntemlere göre daha zararsız olduğu belirlenmiştir. Bu iki yöntemin yanı sıra bitkisel ekstrakt ve mikroorganizmalarla gümüş nanopartikül sentezi olan biyolojik sentez ortaya çıkmıştır. Basit, az maliyetli, çevre dostu ve üretimi kolay olması nedeniyle fiziksel ve kimyasal yöntemlere göre avantaj sağlar. Bu özellikleri nedeni ile biyolojik sentez nanoteknolojiye büyük katkılar sağlamıştır (Mohanpuria ve ark., 2008).

2.3.3. Gümüş Nanopartiküllerin Biyosentezi (Yeşil sentez)

Nanopartiküllerin üretiminde, son yıllarda çevre kirliliği gibi küresel sorunlar nedeniyle çevre dostu olan yeşil sentez oldukça popülerite kazanmıştır. Yeşil sentez ile ilişkili son 30 yılda oldukça fazla sayıda makale yayınlanmıştır. Yeşil sentezde zehirli indirgeme ajanları yerine; Metal nanoparçacık, metal oksit nanoparçacık, manyetik nanoparçacık ve kuantum nokta sentezi gibi yöntemler kullanılarak yeşil sentez yapılabilir (Ge ve ark., 2014). Gümüş, altın, paladyum, demir, bakır, kurşun, titanyum, lityum, çinko, seryum ve metal oksit nanopartikülleri gibi birçok metalden yeşil sentez yöntemiyle nanopartiküller sentezlenebilmektedir. Bitkiler ve mikroorganizmalar gibi biyolojik kaynaklar kullanılarak sentezlenen nanopartiküllerin aktif bileşenlere bağlanması daha kolay olmakla beraber tıbbi bitkilerde, farmakolojik aktiviteye sahip olan birçok metabolit bulunmaktadır. Yapılan birçok çalışma bu metabolitlerin sentezlenen nanopartiküllere bağlanarak daha etkili olduğunu ve nanopartiküllere daha fazla özellik kazandırdığı belirtmişlerdir. (Ge ve ark., 2014; Sintubin ve ark., 2012).

Son yıllarda, istenilen düzeyde boyut ve morfolojiye sahip nanopartiküllerin hazırlanması için doğal indirgeyici, kaplama ve dengeleme özelliğine sahip ajanlar kullanılarak sentez yöntemleri geliştirmek üzere pek çok çalışma yapılmıştır. Bitkiler,

mantarlar, mikroorganizmalar ve biyolojik olarak parçalanabilen polimerler, nanopartiküllerin yeşil sentezinde indirgeme, kaplama ve dengeleyici ajanların kaynağı olarak kullanılabilirler (Kharissova ve ark., 2013). Bitki ve bitki bölümleri, karbonhidrat, yağ, protein, nükleik asit, pigment ve çeşitli indirgeyici maddeleri yapılarında buldukları için kimyasal indirgeyici maddelere gerek duyulmadan ve dolayısıyla toksik etki oluşturmadan gümüş nanopartikül üretimini sağlayabilmektedirler.

Başarılı bir biyosentez için;

- Bitkilerin tamamı
- Bitkilerin yaprakları
- Bitkilerin tohumları
- Bitkilerin filizleri
- Bitkilerin kökleri
- Bitkilerin çiçekleri ve meyveleri kullanılabilir. Aynı zamanda kullanılan bitkiler ve bitkilerin bölümleri biyosentez için oldukça etkilidir (Siddiqi ve ark., 2018).

Biyosentezin yeşil sentez olabilmesi için şu özelliklerde olması gerekir:

- Çevresel olması
- Tek bir tepkime basamağından oluşması
- Güvenli olması
- % 100 verim sağlaması
- Atık madde oluşturmaması (Ahmed ve ark.,2016).

2.4. Kuşburnu (*Rosa Canina*) ve Özellikleri

Kuşburnu (*Rosa Canina*) ; gül ailesine ait şifalı bir bitkidir. Anadolu ve Batı Asya'da sık rastlanmaktadır. Ülkemizde de Marmara, Ege ve Akdeniz bölgelerinde doğal ortamda yetişmektedir. Bazı bölgelerde Gülburnu, Yabangülü, Şillan, Deligül ve Gülelması gibi isimlerle de karşımıza çıkmaktadır (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Kuşburnu (*Rosa canina*)

Kuşburnu adı verilen küçük meyvelerin tadı ekşimsi, mayhoşdur. C vitamini açısından dünyanın en zengin meyvelerinden biri olan kuşburnunun 1000-1700 mg/100g oranında C vitamini içerdiği yapılan çalışmalarda belirlenmiştir. Bu yönüyle C vitamini açısından zengin olduğu bilinen turunçgillere göre çok daha fazla C vitamini içeriğine sahip olduğu tespit edilmiştir. Kuşburnunun olgunlaşmaya başlamasıyla C vitamini içeriği maksimuma çıkmakta, bu dönemde meyveler parlak kırmızı bir renge sahip olmaktadır. C vitaminine ek olarak kuşburnu meyvelerinin B1, B2, E ve K vitaminlerini ve karoten maddesini de içerdiği belirlenmiştir (Akyüz ve ark., 1996). Genellikle çay olarak kullanılmakla birlikte her türlü tatlı, kek ve pasta yapımında da kullanılmaktadır (Baytop, 1984). Ayrıca kuşburnu flavonoidler ve fenolik bileşikler gibi yüksek seviyede antioksidanlara sahiptir. Böbrek, inflamasyon, gut ve mide rahatsızlıkları gibi pek çok hastalığa karşı önleyici ve iyileştirici etkisi vardır (Wenzig ve ark., 2008).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. *Rosa canina* (Kuşburnu) Ekstraktının Hazırlanması

- Kurutulmuş kuşburnu temin edilerek 20 gr olacak şekilde tartıldı.
- Tartılan kuşburnu havanda dövülerek toz haline getirildi.
- Toz halindeki kuşburnuna 100 ml distile su (dH₂O) eklenerek karıştırıldı.
- Karışım mikrodalga fırında 1 dakika (1200 W, 50 Hz) kaynatıldı.
- Soğuduktan sonra elde edilen ekstrakt whatmann 41 filtre kağıdından süzüldü ve kuşburnu sulu ekstraktı elde edildi.

3.2. Gümüş Nanopartiküllerin (Rc-AgNP) Sentezi

5mM Gümüş Nitrat Çözeltisi:

0,085 gr. AgNO₃ (Chembio) tartıldı ve 100 ml dH₂O'da çözdürüldü.

- Hazırlanan 5mM AgNO₃ çözeltisinden 95 ml alınarak 5 ml *Rosa canina* ekstraktı ile karıştırıldı.
- Karışım mikrodalga fırında 1 dakika (1200 W, 50 Hz) kaynatıldı.

3.3. Gümüş Nanopartiküllerin Karakterizasyonu

- Sentezlenmiş gümüş nanopartiküllerin UV-vis spektrumları Shimadzu UV-1801 UV-VIS spektrofotometre kullanılarak izlendi. AgNP solüsyonunun spektrumu 300-700 nm dalga boyu aralığında kaydedildi.
- Elde edilen AgNP'lerin boyutu ve morfolojisini belirlemek üzere taramalı elektron mikroskopu (SEM) kullanıldı. SEM analizi Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezinden (ÇOBİLTUM) hizmet alımı şeklinde yapıldı.

3.4. Hücre Kültürü

Çalışmada ticari olarak satın alınan insan meme kanseri hücreleri (MCF-7) hücre hattı kullanıldı. Hücrelerin tamamı L-glutamin, esansiyel olmayan amino asitler, sodyum pruvat, %10 Fetal Bovin serum (FBS) ve Penisilin /Streptomisin eklenmiş DMEM (Dulbecco's modified eagle medium) (PAN-biotech) besiyeri içinde monolayer kültürler olarak % 5 CO₂'lik atmosfer ve 37°C'lik inkübatörde çoğaltıldı.

3.5. MTT Canlılık/Proliferasyon Testi

3.5.1. MTT (5 mg/ml) Solüsyonunun Hazırlanması

3-(Dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide, belirtilen konsantrasyonda taze olarak PBS içerisinde çözündürülerek ve steril kabinde 0,22 µm filtreden geçirilerek karanlıkta muhafaza edildi.

3.5.2. Hücrelerin Ekimi ve FBS İle Muamelesi

- Hücreler sayım için tripsinize ve ardından homojenize edildi.
- Her hücre grubu, Thoma lamında sayılarak 3000 hücre/kuyu/100 µl besiyeri olacak şekilde 6 tekrar ve 2 sıra halinde 96 kuyulu kültür kabına ekimi gerçekleştirildi.
- Hücreler %10 FBS içeren DMEM besi ortamı içerisinde 37°C sıcaklık ve %5 CO₂' li %95 nemli kültür ortamına alınarak ve gece boyu inkübe edildi.
- MCF-7 hücreleri biyosentez ile oluşturulmuş gümüş nanopartiküller (Rc-AgNP) ile artan dozlarda (0-20 µg/mL) muamele edildi.
- Muamele edilmeyen MCF-7 kanser hücreleri ise kontrol grubu olarak kullanıldı.
- İnkübasyonu takiben 48. saatte sitotoksisite değerlendirmesi için MTT protokolü uygulandı.

3.5.3. MTT Testi

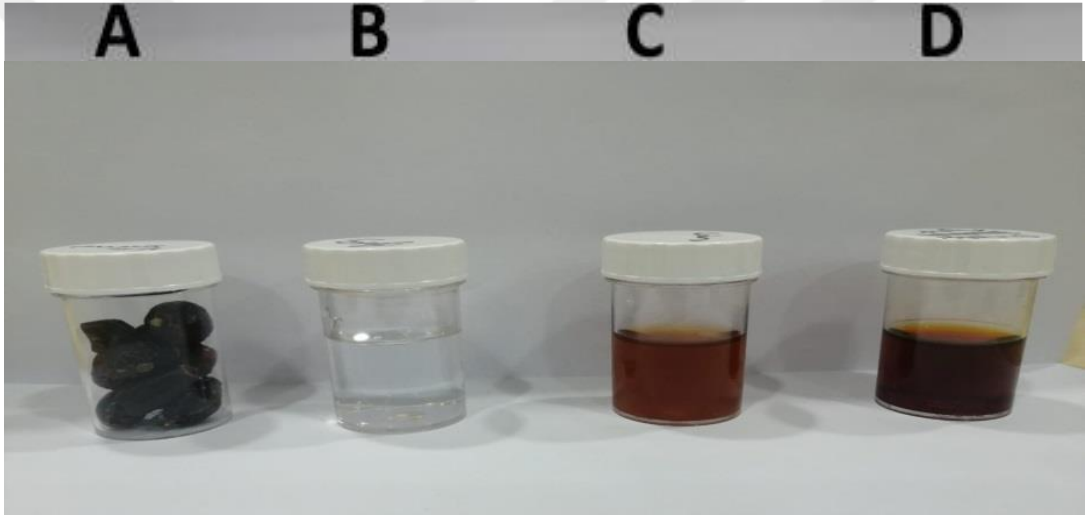
- 96 kuyulu kültür kabındaki Rc-AgNP ile muamele edilmiş hücrelere, 200 µl besiyeri varlığında 40 µl MTT solüsyonu (5 mg/ml) eklendi ve 4 saat 37°C’de tutuldu.
- Süre sonunda besiyeri uzaklaştırılarak ve 100 µl DMSO (Sigma) eklendi.
- 5-10 dakika çalkalandıktan sonra test 540 nanometre, referans 690 nanometre dalga boyunda spektrofotometrik ölçüm yapıldı.



4. BULGULAR

4.1. Gümüş Nanopartiküllerin Biyosentezi

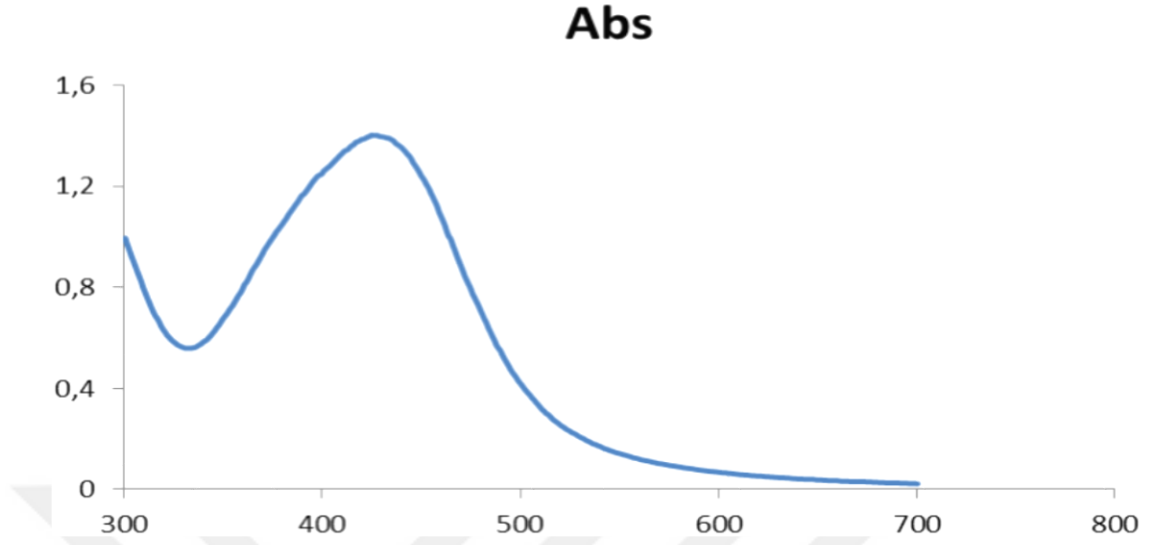
Gümüş nanopartiküller *Rosa canina* (kuşburnu) sulu ekstraktı kullanılarak sentezlendi. Elde edilen kuşburnu sulu ekstraktı sarı-kırmızı renkli, gümüş nitrat solüsyonu renksizdi. 5 mM gümüş nitrat solüsyonuna kuşburnu ekstraktının eklenmesi ve ısıtma işlemini takiben renk değişim süreci takip edildi. Gümüş nanopartiküllerinin oluşumunun bir göstergesi olan sarı-kırmızı renkten koyu kahverengiye doğru oluşan renk değişimi gözlemlendi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Kurutulmuş kuşburnu ekstraktı kullanılarak gümüş nanopartiküllerin biyosentezi; (A) Kurutulmuş kuşburnu (B) Gümüş nitrat (C) Kuşburnu ekstraktı (D) Gümüş nanopartiküller (Rc-AgNP)

4.2. UV VIS Spektrofotometre ile Gümüş Nanopartiküllerin Karakterizasyonu

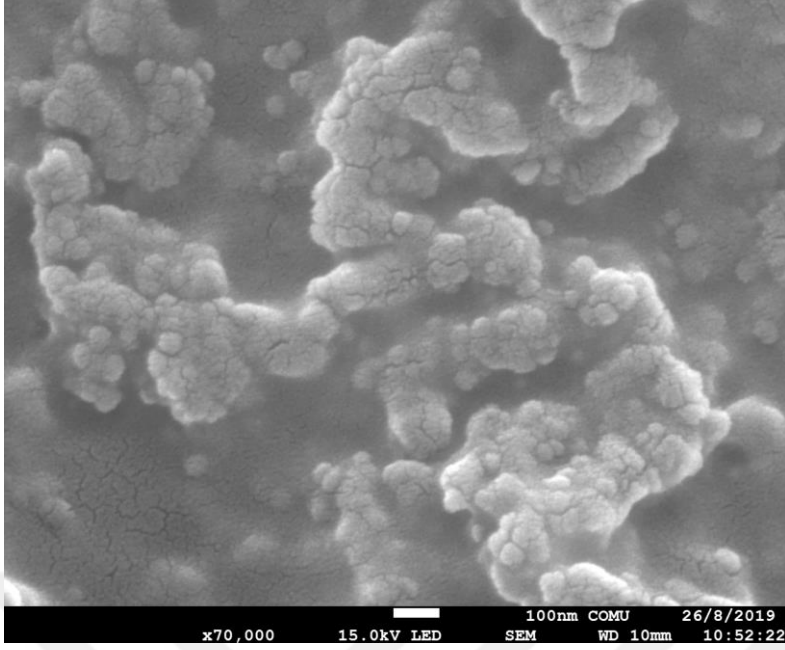
Hazırlanan AgNP'lerin 300-700 nanometre aralığında absorpsiyonları, UV visible spektrofotometre kullanılarak değerlendirildi. UV vis ölçümlerine göre gümüş nanopartiküllerin 400-450 nanometre dalga boyu aralığında pik vermesi beklenmektedir. Kuşburnu ekstraktı kullanılarak hazırlanan AgNP'ler için 430 nm'de güçlü bir absorpsiyon piki gözlemlendi.



Şekil 4.2. Gümüş nanopartiküllerin UV-vis absorbans ile karakterizasyonu.

4.3. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile Gümüş Nanopartiküllerin Karakterizasyonu

Kuşburnu ekstraktı ile biyosentezlenmiş gümüş nanopartiküllerin boyut ve yüzey morfolojisinin görüntülenebilmesi için Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile analizi gerçekleştirildi. Yapılan görüntüleme sonucunda Rc-AgNP'lerin genellikle küresel bir morfolojiye sahip ve 100 nm'den daha küçük boyutlarda olduğu belirlendi (Şekil 4.3).

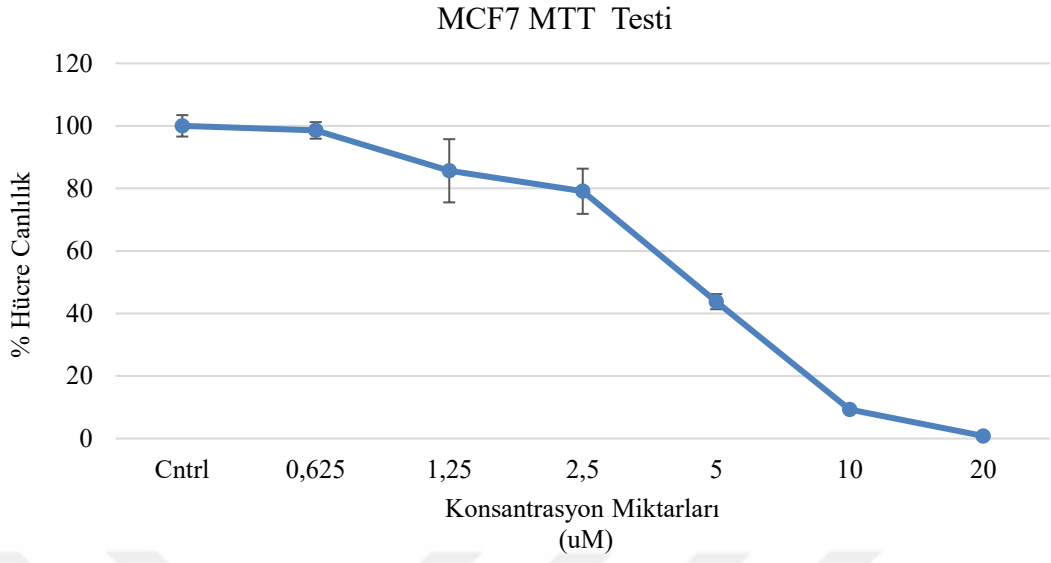


Şekil 4.3. *Rosa canina* ile sentezlenmiş gümüş nanopartiküllerin SEM görüntüsü

4.4. MCF-7 Hücrelerinde AgNP'lerin Doza Bağımlı Sitotoksik Etkisi

Yaptığımız çalışmada, gümüş nanopartiküllerin farklı konsantrasyonlar da insan meme kanseri hücre hattı MCF-7 hücreleri üzerinde in vitro sitotoksitesisi MTT testi ile değerlendirildi. MCF-7 meme kanseri hücreleri farklı konsantrasyonlar da (0-20µg/mL) hazırlanmış Rc-AgNP'ler ile 48 saat boyunca muamele edildi. Rc-AgNP ile muamele edilmemiş MCF-7 hücreleri kontrol grubu olarak kabul edildi. Sitotoksitesite MTT metodu ile belirlendi. Sonuçlar, üç bağımsız deneyin ortalama±standart sapması olarak ifade edildi. Kontrol hücrelere göre muamele edilen hücrelerin canlılık oranlarının istatistiksel anlamlılığı, Student t-testi kullanılarak belirlendi (*p<0,05).

Çalışmadan elde etmiş olduğumuz sonuçlar Rc-AgNP'lerin MCF-7 hücrelerinde doza bağımlı olarak hücre canlılığını azalttığını gösterdi. İnkübasyonun 48. saatinde Rc-AgNP'lerin 5µg/ml ve daha yüksek konsantrasyonlarının %100 sitotoksik olduğu belirlendi. IC₅₀ değeri 4,69 µg/mL olarak belirlendi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. MCF-7 meme kanser hücrelerinin hücre canlılığı üzerine gümüş nanopartiküllerin (Rc-AgNP) doza bağımlı sitotoksik etkisi.

5. TARTIŞMA

Nanoteknoloji, bilim ve teknolojideki gelişmeler ile birlikte nano ölçekte yeni malzemeler üretmek için ortaya çıkmış ve hızla büyüyen bir alandır (Albrecht ve ark., 2006). Bu teknoloji ile nano ölçek düzeyinde; insan yararına uygun olarak değiştirilmiş, yüzey alanı/hacim oranına bağlı olarak farklı elektriksel, manyetik, optik, fiziksel ve kimyasal özelliklere sahip materyallerin oluşturulması sağlanmaktadır (Anusionwu ve Osuwa, 2011). Metal nanopartiküller, çeşitli alanlarda geniş bir uygulama yelpazesine sahip sofistike ajanlardır. Özellikle gümüş nanopartiküller sağlık alanında antimikrobiyal ajanlar olarak görüntüleme araçları ve biyomedikal cihaz kaplamalarında, ilaç ve gen aktarımında taşıyıcılar olarak büyük bir potansiyele sahiptir (Panacek, 2006).

Gümüş nanopartiküller çeşitli fiziksel, kimyasal ve son yıllarda geliştirilmiş biyolojik methodlar kullanılarak hazırlanabilmektedir. Gümüş nanopartikül sentezinde uzun zamandır kullanılan fiziksel ve kimyasal metodlar sayesinde yüksek çözünürlüklü, istenilen boyutta partiküller, kısa sürede üretilebilmektedir (Narayanan ve Sakthivel, 2010). Ancak son zamanlarda bilim adamları, kullanılan bazı sentetik antioksidanların toksik ve zarar verici etkisi ve aynı zamanda partikül kararlılıklarının iyi olmaması ve kullanılan teknolojilerin pahalı olması gibi nedenlerden dolayı yeni arayışlara girmişlerdir (Narayanan ve Sakthivel, 2010). Bu bağlamda biyolojik metodlar, fiziksel ve kimyasal metodlar ile karşılaştırıldığında nontoksik gümüş nanopartiküllerin üretiminde önemli bir avantaj sağlamaktadır. Gümüş nanopartiküllerin üretiminde biyolojik metodlar bitkiler, algler, mantarlar, mayalar ve bakteriler gibi biyolojik kaynakları kullanmaktadır. Son yıllarda, bitki özlerinin kullanımı yöntem olarak basit, non-toksik ve ucuz olması, aynı zamanda çeşitli alanlarda uygulanabilirliği nedeniyle oldukça popülerite kazanmıştır. Bitki özleri hem nanopartiküllerin sentezinde indirgeyici ajanlar hemde stabilize edici maddeler olarak etki gösterebilirler. Aynı zamanda, bitki özütünün kaynağında nanopartiküllerin özelliklerini etkilediği bilinmektedir (Kumar ve Yadav, 2009). Bugüne kadar bitki özleri kullanılarak gümüş nanopartiküllerin biyosentezi ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır, fakat antiproliferatif etkisi yeteri kadar açıklanamamıştır (Cammarata ve Edelstein, 1996).

Yapmış olduğumuz çalışma ile kuşburnu ekstraktı kullanılarak biyosentezi gerçekleştirilen gümüş nanopartiküllerin meme kanseri hücre hattı MCF-7 üzerindeki antiproliferatif etkisi ilk kez değerlendirilmiştir. Gümüş nanopartikül elde etmek için gümüş metalinin indirgenmesi gerekmektedir ve bu indirgeme basamağı için bitki ekstraktları çok önemlidir (Kuppusamy ve ark., 2016). Kuşburnu ekstraktında bulunan biyomoleküller Ag^+ iyonlarının bir seferde Ag^0 indirgenmesinde önemli rol oynar. Yaptığımız bu çalışmada, reaksiyon izleminde sarı-kırmızıdan kahverengiye renk değişiminin görülmesi Rc-AgNP'lerin oluşumunu göstermektedir. Sarıdan kahverengiye olan renk değişiminin AgNP'lerin sentezini destekler nitelikte olduğu daha önce yapılan çalışmalarda da belirtilmiştir (Kalimuthu ve ark., 2008; Sastry ve ark., 1997). Rc-AgNP'lerin UV-visible spektrofotometre ile karakterizasyonu yapılmıştır. Bu teknik nanopartiküllerin karakterizasyonu için oldukça önemli bir yer tutmaktadır (Sastry ve ark., 1997; Shahverdi ve ark., 2007). 430 nm yakınında gözlenen pik, parçacıkların topaklanma olmadan iyi bir dağılım sağladığını göstermektedir. Güçlü bir o kadar da geniş yüzeyli plazmon pikinin, 2-100 nm genişliğinde çeşitli metal nanopartiküllerin olması durumunda gözlemlendiği iyi bilinmektedir (Sastry ve ark., 1997; Sastry ve ark., 1998). Daha önce yapılan çalışmalar ile elde ettiğimiz sonuç uyumlu olarak belirlenmiştir (Kalimuthu ve ark., 2008).

Yapmış olduğumuz çalışmada biyosentez ile oluşturduğumuz Rc-AgNP'lerin in vitro sitotoksik etkisi MTT testi ile değerlendirildi ve Rc-AgNP'ler ile muamele edilememiş MCF-7 hücreleri kontrol grup olarak kabul edildi. MTT sonuçları biyosentezlenmiş Rc-AgNP'lerin artan dozuna bağlı olarak 48. saatte MCF-7 hücrelerinin canlılığında önemli bir azalma olduğunu gösterdi. Rc-AgNP'lerin 10 μ g/mL ve daha yüksek konsantrasyonlarda %90 oranında hücre canlılığında azalmaya yol açtığı kaydedildi. MTT sonuçlarından yola çıkarak biyosentezlenmiş Rc-AgNP'lerin IC50 değeri (inhibisyonu sağlayacak konsantrasyonun yarı değeri) 4,69 μ g/mL olarak hesaplandı. Son yıllarda yapılan çalışmalarda çeşitli gruplar tarafından gümüş nanopartiküllerin (AgNP) kansere karşı sitotoksik etkileri ve mikrovasküler endotelial hücrelerde antianjiyojenik özellikleri gösterilmiştir (Asharani ve ark., 2009; Gurunathan ve ark., 2009; Rai ve ark., 2009).

Valsalam ve arkadaşları (2019) un yaprak etanol ekstraktı, sulu ekstrakt ve AgNP'ler için MCF-7 hücrelerinde sırasıyla IC50 değerlerini 7.5 µg/mL, 4.68 µg/mL ve 2.49 µg/mL olarak rapor etmişlerdir (Valsalam ve ark., 2019). Oh ve ark. (2018) yapmış oldukları bir başka çalışmada ise *Chaenomeles sinensis* ekstraktı kullanarak biyosentezi gerçekleştirilen AgNP'ler MCF-7 hücrelerinde denenmiş ve 0.01 µg/mL gibi düşük bir konsantrasyonda bile hücre canlılığının %90 oranında azaldığı belirlenmiştir (Oh ve ark., 2018). Farklı tür *Olea Europaea* ağaçlarının (*Leccino* ve *Carolea*) yaprak ekstraktlarının kullanılması ile hazırlanmış gümüş nanopartiküllerin meme kanseri hücrelerinde (MCF-7 ve HeLa) denendiği çalışmada bu hücreler üzerinde sitotoksik etki oluşturduğu rapor edilmiştir (De Matteis ve ark., 2019). Gurunathan ve ark. (2013), bir mikroorganizma olan *Bacillus funiculus* kullanarak biyosentez ile AgNP'ler sentezlemiş ve MDA-MB-231 hücrelerinde sentezlenmiş oldukları gümüş nanopartiküllerin 24. saatte laktat dehidrogenaz (LDH), kaspaz-3 ve reaktif oksijen türevlerinin (ROS) aktivasyonu ile doza-bağımlı olarak sitotoksikite gösterdiğini rapor etmişlerdir. Behboodi ve ark. (2019), yapmış olduğu çalışmada da, medikal bir bitki olan *Cichorium intybus* ekstraktı kullanarak hazırladıkları gümüş nanopartiküllerinin MCF-7 meme kanser hücrelerinde sitotoksik etki gösterdiği rapor edilmiştir. Jang ve ark. (2016), MCF-7 meme kanseri hücrelerinde *Lonicera hypoglauca* yeşil sentez ile oluşturulmuş ve gümüş nanopartiküllerin sitotoksik etkilerini göstermişlerdir.

Meme kanserinin yanısıra literatürde farklı kanser türlerinde gümüş nanopartiküllerin kullanımına ilişkin çalışmalar mevcuttur. Rani ve ark. (2009), yeşil sentezlenmiş gümüş nanopartiküllerin insan glioblastoma hücrelerinde, Nagajyothi ve ark. (2014), A549 akciğer kanser hücreleri ve MCF-7 meme kanseri hücrelerinde antiproliferatif etkilerini rapor etmişlerdir.

Sonuç olarak, gümüş nanopartiküller bu çalışmada *Rosa canina* ekstraktı kullanılarak başarılı bir şekilde sentezlenmiştir. Biyosentezlenen Rc-AgNP'lerin MCF7 meme kanseri hücrelerine karşı anti-kanser etkiler sergilediği gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanarak biyosentezlenmiş Rc-AgNP'lerin insan meme kanseri tedavisi için umut vaat edici yeni terapötik ajanlar olduğunu düşünmekteyiz. Ancak bu çalışmanın in vitro bir çalışma olması nedeniyle bulgularımızı desteklemek için in

vivo meme kanseri modellerinde denenmesi ve etki mekanizmasının moleküler düzeyde açıklanabilmesi için daha ileri çalışmaların gerçekleştirilmesi gerekmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Meme kanseri, dünyada kadınlar arasında en yaygın görülen kanser türüdür. Ve bununla birlikte meme kanseri ölüme sebebiyet veren kanserler arasında ikinci sırada yer almaktadır. 2018 yılında meme kanserinden ölenlerin sayısı 41,400 olarak belirlenmiştir. Bunun yanısıra, Türkiye’de meme kanseri insidansı 100 binde 43 olup her sene yaklaşık olarak 15,000 kadın meme kanseri tanısı almaktadır (Türkiye Kanser Kontrol Planı Sağlık Bakanlığı, 2018). Bu nedenle var olan tedavi seçenekleri yetersiz görülmekte olup yeni tedavi yöntemleri araştırılmaktadır. Bizim çalışmamızda ise son zamanlarda adını sıkça duyuran gümüş nanopartiküllere yer verilmiştir. Nanoteknolojinin kullanımı ile biyoyumlu antikanser ajanların geliştirilmesi kanser tedavisi alanındaki yeni yaklaşımlardan biridir.

Bu çalışmada, *Rosa canina* ekstraktı kullanılarak gümüş nanopartiküllerin biyosentezi gerçekleştirildi. Bu sayede gümüş nanopartiküllerin biyosentezinde kullanılacak çevre dostu, uygun maliyetli ve oldukça basit yeni bir yöntem geliştirilmiş oldu. Aynı zamanda, bu çalışma bir meme kanseri hücre hattı olan MCF-7 hücrelerinde biyolojik olarak sentezlenen Rc-AgNP’lerin konsantrasyona bağlı olarak hücre büyümesini inhibe ettiğini ortaya koydu.

Sonuç olarak, gümüş nanopartiküller bu çalışmada *Rosa canina* ekstraktı kullanılarak başarılı bir şekilde sentezlenmiştir. Biyosentezlenen Rc-AgNP’lerin MCF7 meme kanseri hücrelerine karşı anti-kanser etkiler sergilediği gösterilmiştir. Bu bulgulara dayanarak biyosentezlenmiş Rc-AgNP’lerin insan meme kanseri tedavisi için umut vaat edici yeni terapötik ajanlar olduğunu düşünmekteyiz. Ancak bu çalışmanın in vitro bir çalışma olması nedeniyle bulgularımızı desteklemek için in vivo meme kanseri modellerinde denenmesi ve etki mekanizmasının moleküler düzeyde açıklanabilmesi için daha ileri çalışmaların gerçekleştirilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

Ahmed S, Ahmad M, Swami BL, Ikram S (2016). Review on plants extract mediated synthesis of silver nanoparticles for antimicrobial applications: a green expertise. *J. of Adv. Res.*, **7(1)**, 17–28.

Ahmed S, Annu S, Ikram S, Yudha S (2016). Biosynthesis of gold nanoparticles: A green approach. *J Photochem Photobiol B Biol.*, **161**, 141–153.

Akçay D, Gözümlü S (2012). Kemoterapi alan meme kanserli hastalarda, kemoterapinin yan etkilerine ilişkin verilen eğitim ve evde izlemin yaşam kalitesine etkisinin değerlendirilmesi. *g.*, **8(4)**, 191-199.

Akyüz N, Coşkun H ve Bakırcı İ (1996).
. Kuşburnu Sempozyumu. 5-6 Eylül, Gümüşhane.

Allred DC (2010). Ductal carcinoma in situ: terminology, classification, and natural history. *J Natl Cancer Inst Monogr.*, **2010(41)**, 134-8.

American Cancer Society (2018). Breast Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/breastcancer/risk-and-prevention.html>. (Erişim Tarihi: 10.11.2019)

Amin MB, Edge SB, Greene FL (2017). 8 ed,
New York, Springer.

AshaRani PV, Low Kah Mun G, Hande MP, Valiyaveetil S (2009). Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells. *ACS Nano.*, **3(2)**, 279-90.

Albrecht MA, Evan CW, Raston CR (2006). Green chemistry and the health implications of nanoparticles. *J. Green Chemistry .*, **8**, 417-32.

Aydın Acar Ç, Yeşilot Ş (2018). Kanserde MikroRNA'lar ve İlaç Yanıtı *Fak Derg.*, **25(4)**, 336-337.

Baytop T (1984). İstanbul: İstanbul Üniversitesi
Yayınevi, s: 240-376.

Behboodi S, Baghbani-Arani F, Abdalan S, Sadat Shandiz SA (2019). Green Engineered Biomolecule-Capped Silver Nanoparticles Fabricated from Cichorium intybus Extract: In Vitro Assessment on Apoptosis Properties Toward Human Breast Cancer (MCF-7) Cells. *Biol Trace Elem Res.*, **187(2)**, 392-402.

Bertram JS (2000). The molecular biology of cancer. *Molecular Aspects of Medicine J.*, **21(6)**, 167-223.

Meme Anatomisi (2018). <https://www.oncolink.org/cancers/breast/breast-cancer-the-basics> (Erişim Tarihi: 08.07.2019)

Daphne J, Francis A, Mohanty R, Ojha N, Das N (2018). Green Synthesis of Antibacterial Silver Nanoparticles using Yeast Isolates and its Characterization. *J. of Phar. and Tech. Res.*, **11(1)**, 83–92.

De Matteis V, Rizzello L, Ingrosso C, Liatsi-Douvitsa E, De Giorgi ML, De Matteis G, Rinaldi R (2019) Cultivar-Dependent Anticancer and Antibacterial Properties of Silver Nanoparticles Synthesized Using Leaves of Different *Olea Europaea* Trees. *Nanomaterials (Basel)*., **9(11)**, pii: E1544.11.

Edelstein AD, Cammarata RC (1996). *Nanomaterials Synthesis, Properties and Applications*. Taylor & Francis, Boca Raton, Fla, USA.

Farhat GN, Cummings SR, Chlebowski RT, Parimi N, Cauley JA et al (2011). Sex hormone levels and risks of estrogen receptor-negative and estrogen receptor-positive breast cancers. *J Natl Cancer Inst.*, **103**, 562-70.

Foxon B, Lattimer LG, Felder B (2011). *Breast Cancer*. In: *Yarbro HC, Wujcik D, Gobel HB. Cancer nursing principles and practice*. 7th ed, Canada. Jones and Bartlett Publishers. p:1091-1137.

Ge L, Li Q, Wang M, Ouyang J, Li X, Xing MMQ (2014). Nanosilver particles in medical applications: synthesis, performance, and toxicity. *Int J Nanomed.*, **9**, 2399–2407.

Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, Weaver DL, Winchester DJ, Hortobagyi GN (2017). Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.*, **67(4)**, 290-303.

Globocan (2018). Breast cancer. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>, (Erişim Tarihi: 09/05/2019).

Gurunathan S, Han JW, Eppakayala V, Jeyaraj M, Kim JH (2013). Cytotoxicity of biologically synthesized silver nanoparticles in MDA-MB-231 human breast cancer cells. *Biomed Res Int.*, **2013**, 535796.

Gurunathan S, Lee KJ, Kalishwaralal K, Sheikpranbabu S, Vaidyanathan R, Eom SH (2009). Antiangiogenic properties of silver nanoparticles. *Biomaterials.*, **30(31)**, 6341-50.

Foulkes WD, Jernstrom H, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, Neuhausen S, Isaacs C, Weber BL, Horsman D, Rosen B, , Friedman E, GershoniBaruch R, Ainsworth P, Daly M, Garber J, Olsson H, Sun P, Narod SA (2004). Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.*, **96**, 1094-1098.

Hanahan D, Weinberg RA, Francisco S (2000). The Hallmarks of Cancer Review. *Cell.*, **100**, 57-70.

Hanahan D, Weinberg RA (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.*, **144(5)**, 646-74.

Horikoshi S, Serpone N (2013). *Introduction to Nanoparticles 1. Mikrowaves Nanoparticle Synthesis.* First edition, Weinheim, Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA, p:1-24.

İlvan Ş (2006). *Meme Karsinomu Patolojisi.* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Meme Kanseri Sempozyum Dizisi No:54. 13-14 Aralık, İstanbul, s: 65-71.

Jang SJ, Yang IJ, Tettey CO, Kim KM, Shin HM (2016). In-vitro anticancer activity of green synthesized silver nanoparticles on MCF-7 human breast cancer cells. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.*, **68(1)**, 430-5.

John EM, Kelsey JL (1993). Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiol Rev.*, **15**, 157-162.

Kalimuthu K, Babu RS, Venkataraman D, Bilal M, Gurunathan S (2008) Biosynthesis of silver nanocrystals by *Bacillus licheniformis*. *Colloids and Surfaces B.*, **65(1)**, 150-3.

Karayurt Ö (2015) 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, s: 619-657.

Koçak S, Çelik L, Özbağ S, Dizbay SS, Tükün A, Yalçın B (2010). Meme kanserinde risk faktörleri, riskin değerlendirilmesi ve prevansiyon: İstanbul 2010 konsensus raporu. *The Journal of Breast Health.*, **7(2)**, 47-67.

Kumar V, Yadav SK (2009). Plant mediated synthesis of silver and gold nanoparticles and their applications. *J Chem Technol Biotechnol.*, **84(2)**, 151-7.

Kuppusamy P, Yusoff MM, Maniam GP, Govindan N (2016) Biosynthesis of metallic nanoparticles using plant derivatives and their new avenues in pharmacological applications - An updated report. *Saudi Pharm J.*, **24(4)**, 473-84.

Meme Kanseri Evrelendirmesi. <http://memecerrahisi.com.tr/>(2018). (Erişim Tarihi: 05.05.2019)

Malhotra GK, Zhao X, Band H, Band V (2010). Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biol Ther.*, **10(10)**, 955-960.

Mohanpuria P, Rana NK, Yadav SK (2008). Biosynthesis of nanoparticles: technological concepts and future applications. *J Nanopart Res.*, **10(3)**, 507-517.

Nagajyothi PC, Sreekanth TV, Lee JI, Lee KD (2014). Mycosynthesis: antibacterial, antioxidant and antiproliferative activities of silver nanoparticles synthesized from *Inonotus obliquus* (Chaga mushroom) extract. *J Photochem Photobiol B.*, **130**, 299-304.

Narayanan KB, Sakthivel N (2010). Biological Synthesis of Metal Nanoparticles by Microbes. *Adv Colloid Interface Sci.*, **156(1-2)**,1-13.

Nelson HD, Zakher B, Cantor A, Fu R, Griffin J, O'Meara ES, Buist DS, Kerlikowske K, van Ravesteyn NT, Trentham-Dietz A, Mandelblatt JS, Miglioretti DL (2012). Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.*, **156(9)**, 635-48.

Oh KH, Soshnikova V, Markus J, Kim YJ, Lee SC, Singh P, Castro-Aceituno V, Ahn S, Kim DH, Shim YJ, Kim YJ, Yang DC (2018). Biosynthesized gold and silver nanoparticles by aqueous fruit extract of *Chaenomeles sinensis* and screening of their biomedical activities. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.*, **46(3)**, 599-606.

Osuwa JC, Anusionwu PC (2011). Some advances and prospects in nanotechnology: a review. *Asian J Inf Technol.*, **10**, 96–100.

Panacek A, Kvítek L, Pucek R, Kolar M, Vecerova R, Pizúrova N, Sharma VK, Nevecna T, Zboril R (2006). Silver colloid nanoparticles: synthesis, characterization, and their antibacterial activity. *J Phys Chem B.*, **110(33)**, 16248-53.

Rai M, K Yadav, A P Gade, A K (2009). Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotech Adv.*, **27(1)**, 76-82.

Rani PVA, Mun GLK, Hande MP, Valiyaveetil S (2009). Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells. *ACS Nano.*, **3(2)**, 279-90.

Raveendran P, Fu J, Wallen SL (2003). Completely “green” synthesis and stabilization of metal nanoparticles. *J. of the American Chemical Soci.*, **125(46)**, 13940–13941.

Rieger P (2004). The biology of cancer genetics. *Seminars in Oncology Nursing.*, **20(3)**, 145-154.

Ritte R, Lukanova A, Tjonneland A, Olsen A, Overvad K et al (2013). Height age menarche and risk of hormone receptor-positive and-negative breast cancer: a cohort study. *Int J Cancer.*, **132(11)**, 2619-29.

Sastry M, Mayya KS, Bandyopadhyay K (1997). pH Dependent changes in the optical properties of carboxylic acid derivatized silver colloidal particles. *Colloids and Surfaces A.*, **127(1-3)**, 221-8.

Sastry M, Patil V, Sainkar SR (1998). Electrostatically controlled diffusion of carboxylic acid derivatized silver colloidal particles in thermally evaporated fatty amine films. *J Phys Chem.*, **102(8)**, 1404-10.

Shahverdi AR, Minaeian S, Shahverdi HR, Jamalifar H, Nohi AA (2007). Rapid synthesis of silver nanoparticles using culture supernatants of Enterobacteria: a novel biological approach. *Process Biochem.*, **42(5)**, 919-23.

Sharif F, Abshorshori N, Tahmasebi S, Hazrati M, Zare N, Masoumi S (2010). The effect of peer- led education on the life quality of mastectomy patients referred to breast cancer- clinics in Shiraz, Iran 2009. *Health and Quality of Life Outcomes.*, **8**, 74.

Serova O ,Marcus JN, Watson P, Page DL, Narod SA, Tonin P, Lenoir GM,, Lynch HT (1997). BRCA2 hereditary breast cancer pathophenotype. *Breast Cancer Res Treat.*, **44**, 275–277.

Siddiqi KS, Husen A, Rao RAK (2018). A review on biosynthesis of silver nanoparticles and their biocidal properties. *J Nanobiotechnology.*, **16(1)**, 14.

Siegel R, Miller K, Jemal A (2018). Cancer statistics. *CA Cancer J Clin.*, **68**, 7-30.

Silver S (2003). Bacterial silver resistance: molecular biology and uses and misuses of silver compounds. *FEMS Microbiol Rev.*, **27(2-3)**, 341- 353.

Sintubin L, Verstraete W, Boon N (2012). Biologically produced nanosilver: Current state and future perspectives. *Biotechnol Bioeng.*, **109(10)**, 2422–2436.

Somunoğlu S (2009). Meme kanseri: belirtileri ve erken tanıda kullanılan tarama. *..*, **4**, 10.

Thakkar KN, Mhatre SS, Parikh RY (2010). Biological synthesis of metallic nanoparticles. *Nanomedicine.*, **6**, 257-262.

Türkiye Kanser Kontrol Planı (2018). https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanserdb/yayinlar/raporlar/Ulusal_Kanser_Kontrol_Planı_2013_2018. (Erişim Tarihi: 05/12/2019)

Vadlapudi V, Kaladhar DSVGK (2014). Review: Green Synthesis of Silver and Gold Nanoparticles. *Middle-East Journal of Scientific Res.*, **19(6)**, 834-842.

Valsalam S, Agastian P, Arasu MV, Al-Dhabi NA, Ghilan AM , Kaviyarasu K, Ravindran B, Chang SW, Arokiyaraj S (2019). Rapid biosynthesis and characterization of silver nanoparticles from the leaf extract of *Tropaeolum majus* L. and its enhanced in-vitro antibacterial, antifungal, antioxidant and anticancer properties. *J Photochem Photobiol B Biol.*, **191**, 65-74.

Weigelt B, Baehner FL, Reis-Filho JS (2010). The contribution of gene expression profiling to breast cancer classification, prognostication and prediction: a retrospective of the last decade. *J Pathol.*, **220**, 263-280.

Wenzig EM, Widowitz U, Kunert O, Chrubasik S, Bucar F, Knauder E, Bauer R (2008). Phytochemical composition and in vitro pharmacological activity of two rose hip (*Rosacanina* L.) preparations. *Phytomedicine.*, **15(10)**, 826-35.

CV(ÖZGEÇMİŞ)

ADI SOYADI: Fatma AL SEMERCİ

CEP TELEFONU: 05413715531

E-POSTA: fatmaalsemerci@outlook.com

ADRES: Bozkurt Mahallesi Toki Evleri C:12 Kat:3 Daire:15
Merkez/ Burdur



DOĞUM TARİHİ: 15.01.1995

DOĞUM YERİ: Burdur/Merkez

MEDENİ DURUM: Evli

İŞ DURUMU: Aile ,Çalışma ve Sosyal Hizmetler İl Müdürlüğü'nde çalışıyorum.

EĞİTİM DURUMU: Üniversite Mezun

YÜKSEKLİSANS EĞİTİMİ: Makü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sağlık ve Biyomedikal Anabilim Dalı Tezli Yüksek lisans Eğitimi 2017 Ocak itibariyle halen devam etmektedir.

ÜNİVERSİTE: Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi (2017 Mezun)

Cevat Sayılı Sağlık Bilimleri Fakültesi –Acil Yardım ve Afet Yönetimi Bölümü

LİSE: Burdur Anadolu Lisesi (2013 Mezun)

YABANCI DİL: İngilizce

SERTİFİKA BİLGİLERİ: -İlk Yardım Belgesi –MAKÜ İlk Yardım Merkezi

- Bilgisayar Belgesi- MEB Halk Eğitim Merkezi

- Pedagojik Formasyon Belgesi-MAKÜ Eğitim Fak.

