

YENİ NESİL NANOKOMPOZİTLERİN/NANOİLAÇLARIN HAZIRLANMASI VE
ANTİKANSEROJEN-ANTİMİKROBİYAL İLAÇ POTANSİYELLERİNİN
ARAŞTIRILMASI

Ayşenur AYGÜN

Kütahya Dumlupınar Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliği Uyarınca
Fen Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Doç. Dr. Fatih ŞEN

Ağustos 2019

KABUL VE ONAY SAYFASI

Ayşenur AYGÜN tarafından hazırlanan "Yeni Nesil Nanokompozitlerin/Nanoilaçların Hazırlanması ve Antikanserojen-Antimikrobiyal İlaç Potansiyellerinin Araştırılması" adlı tez çalışması, aşağıda belirtilen jüri tarafından Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek OY BİRLİĞİ / ~~OY ÇOKLUĞU~~ ile Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir."

06/08/2019

Prof. Dr. Önder UYSAL
Enstitü Müdürü, Fen Bilimleri Enstitüsü

Prof. Dr. Metin BÜLBÜL
Anabilim Dalı Başkanı, Biyokimya Bölümü

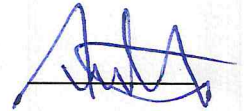
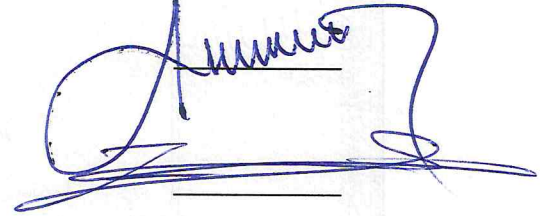
Doç. Dr. Fatih ŞEN
Danışman, Biyokimya Bölümü

Sınav Komitesi Üyeleri

Doç. Dr. Fatih ŞEN
Biyokimya Bölümü, Kütahya Dumlupınar Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Salih NAS
Çevre Mühendisliği Bölümü, Iğdır Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Harbi ÇALIMLI
Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, Iğdır Üniversitesi Tuzluca MYO



ETİK İLKELERE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Bu tezin hazırlanmasında Akademik kurallara riayet ettiğimizi, özgün bir çalışma olduğunu ve yapılan tez çalışmasının bilimsel etik ilke ve kurallara uygun olduğunu, çalışma kapsamında teze ait olmayan veriler için kaynak gösterildiğini ve kaynaklar dizininde belirtildiğini, Yüksek Öğretim Kurulu tarafından kullanılmak üzere önerilen ve Dumlupınar Üniversitesi tarafından kullanılan İntihal Programı ile tarandığını ve benzerlik oranının %9 çıktığını beyan ederiz. Aykırı bir durum ortaya çıktığı takdirde tüm hukuki sonuçlara razı olduğumuzu taahhüt ederiz.

Doç. Dr. Fatih ŞEN



Ayşenur AYGÜN



**YENİ NESİL NANOKOMPOZİTLERİN/NANOİLAÇLARIN HAZIRLANMASI VE
ANTİKANSEROJEN-ANTİMİKROBİYAL İLAÇ POTANSİYELLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Ayşenur AYGÜN

Biyokimya, Yüksek Lisans Tezi, 2019

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Fatih ŞEN

ÖZET

Bu tez çalışmasında, biyojenik platin nanopartikülleri (Pt NP'leri), indirgeyici madde olarak çörek otu tohum (*Nigella sativa*) ekstraktı kullanılarak sentezlendi. Çörek otu tohumu ekstraktı kullanılarak sentezlenen biyojenik Pt NP'leri, Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM), UV-Vis spektrofotometresi (UV-Vis), X-ışını kırınım spektroskopisi (XRD) ve X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS) ile detaylı olarak karakterize edildi. Ayrıca, biyojenik Pt NP'ler, metastatik insan meme kanseri (MDA-MB-231) ve insan rahim ağzı kanseri (HeLa) hatları üzerindeki sitotoksikite etkisi ve gram-pozitif ve gram-negatif bakteri suşlarına karşı antibakteriyel etkileri bakımından değerlendirildi. Sitotoksikite ve antibakteriyel testleri, biyojenik Pt NP'lerinin antikanser ve antibakteriyel etkinliğini göstermiştir. Doza bağlı toksisite etkileri, MDA-MB-231 meme ve HeLa rahim ağzı kanseri hatlarında sırasıyla IC50: 36.86 µg/mL ve 19.83 µg/mL olarak bulunmuştur. Ek olarak, gram-pozitif ve gram-negatif bakteriler üzerinde yapılan deneylerin sonuçları nanopartiküllerin yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar, çörek otu tohum ekstraktı kullanılarak sentezlenen Pt NP'lerinin farmasötik endüstrisinde potansiyel bir antibakteriyel ve antikanser ajanı olarak geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Antibakteriyel; Antikanser; Biyojenik Platin nanopartiküller; *Nigella sativa*; Yeşil sentez.

**PREPARATION OF NEW GENERATION NANOCOMPOSITES / NANO DRUGS AND
INVESTIGATION OF ANTICANCER-ANTIMICROBIAL DRUG POTENTIALS**

Ayşenur AYGÜN

Biochemistry, M. S. Thesis, 2019

Thesis Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Fatih ŞEN

SUMMARY

In this thesis, the biogenic platinum nanoparticles (Pt NPs) were synthesized by using black cumin seed (*Nigella sativa L.*) extract as a reducing agent. The biogenic platinum nanoparticles synthesized by black cumin seed extract was characterized in detail by Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT-IR), Transmission Electron Microscopy (TEM), UV-Vis spectrophotometer, X-ray diffraction (XRD), X-ray photoelectron spectroscopy (XPS). Moreover, the biogenic Pt NPs was assessed for its cytotoxicity effect on MDA-MB-231 breast and HeLa cervical cancer lines and their antibacterial effect towards selected strains of gram-positive and gram-negative bacteria. The cytotoxicity and bacterial tests showed the effectiveness of biogenic Pt nanoparticles. Dose-dependent toxicity effects were shown in the MDA-MB-231 breast and HeLa cervical cancer lines (IC₅₀: 36.86 µg/mL and 19.83 µg/mL, respectively). These results may contribute to the development of Pt NPs synthesized using black seed extract as a potential antibacterial and anticancer agent in the pharmaceutical industry.

Keywords: Antibacterial; Anticancer; Biogenic Platinum nanoparticles; Green synthesis; *Nigella sativa*.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi birikimiyle bana rehberlik eden, karşılaştığım sorunlar karşısında tecrübeleriyle bana yol gösteren değerli danışman hocam ve tez yöneticim Doç. Dr. Fatih ŞEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışmasını desteklediği için Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu'na (TÜBİTAK) (BİDEB - 2210-C) teşekkürlerimi sunarım ve 2018-FBE-A02 No'lu Proje ile tez çalışmam için gerekli olan sarf malzeme ihtiyacını maddi olarak destekleyen Iğdır Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi Başkanlığı'na teşekkürlerimi sunarım.

Antikanser ve antimikrobiyal çalışmalarını gerçekleştiren Kastamonu Üniversitesi Genetik ve Biyomühendislik bölümü öğretim üyeleri Sayın Doç. Dr. Mehmet Cengiz Baloğlu'na, Yrd. Doç. Dr. Yasemin Çelik Altunoğlu'na ve laboratuvar öğrencileri Lutfiye Yıldız Ozer'e, Buket Ustaoglu 'na teşekkürlerimi sunarım

Yüksek lisans eğitimi boyunca çalışmamda yardımlarını eksik etmeyen, her konuda destek olan ve birlikte çalışmaktan zevk aldığım Sen Research Group (SRG) arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Üzerimde büyük emeği olan, tüm eğitim öğretim hayatım boyunca beni hep cesaretlendiren, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan aile fertlerime teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	vi
SUMMARY	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
ÇİZELGELER DİZİNİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Kanser	5
2.1.1. Kanser teşhisinde kullanılan yöntemler	8
2.1.2. Kanser tedavi yöntemleri	9
2.2. Bakteriyel Enfeksiyonlar.....	10
2.3. Nanopartiküller (NPs).....	13
2.3.1. Nanobiyomalzemelerin nanotıp alanındaki bazı uygulamaları	16
2.3.2. Metalik nanopartiküller.....	17
2.3.3. Platin nanopartiküller.....	17
2.3.4. Pt NP'lerin biyojenik sentez yöntemleri.....	18
2.3.5. Niçin yeşil senteze ihtiyaç vardır?	21
2.3.6. Pt NP'lerin biyomedikal uygulamaları	22
2.4. Nanopartiküllerin Karakterizasyon Teknikleri.....	24
3. LİTERATÜR TARAMASI	26
4. MATERYAL VE YÖNTEM.....	33
4.1. Materyal	33
4.1.1. Kimyasal, hücre ve mikrobiyal kültür materyalleri	33
4.1.2. Karakterizasyon Materyalleri.....	33
4.2. Yöntem.....	37
4.2.1. Çörek otu tohum ekstraktının hazırlanması	37
4.2.2. Pt NP'lerin sentezi	37
4.2.3. Sentezlenen Pt NP'lerin karakterizasyonu.....	38
4.2.4. Kanser hücre kültürü çalışmaları	39
4.2.5. MTT hücre canlılığı testi.....	40
4.2.6. Bakteri hücre kültürü çalışmaları	41

İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
5. SONUÇ VE TARTIŞMA	43
5.1. Sentezlenen Pt NP'lerin Karakterizasyonu	43
5.2. Sitotoksisite çalışması	45
5.3. Antibakteriyel aktivitenin değerlendirilmesi	48
6. SONUÇ	51
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	52
ÖZGEÇMİŞ	

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Normal hücre bölünmesi ve kanserli hücre bölünmesinin karşılaştırılması.....	5
2.2. p53'e gelen sinyallerin cevabının düzenlenmesi ve kanserle ilişkisi	6
2.3. Bakterilere ait farklı hücre şekilleri.....	11
2.4. Antibiyotik ile tedavi edilen bir bakteri popülasyonuna ait şema.	13
2.5. Nanopartikül boyutları ve diğer biyolojik moleküller ile karşılaştırılması.	14
2.6. Nanopartikül çeşitleri	15
2.7. Sülfat indirgeyen bakteriler kullanılarak Pt (IV) 'ün Pt (0)' a indirgenmesi	19
2.8. Biyoaktif fonksiyonel grupların biyojenik platin nanoparçacık sentezindeki rolü.	20
2.9. Yeşil sentez ile nanopartiküllerin elde edilme mekanizması.....	20
2.10. MNP'lerinin antibakteriyel aktivitelerine ait etki mekanizması.	22
2.11. Nanopartiküller için yaygın olarak kullanılan karakterizasyon yöntemleri.	25
3.1. (a) Kontrol, (b) Floroürasil (Ticari kanser ilacı), (c) Au NP'lerinin IC50 konsantrasyonu faz kontrast görüntüleri. Ok başı, sırasıyla (a), (b), (c) görüntülerinde Au NP'lerinin neden olduğu morfolojik değişiklikler gösterilmektedir	29
3.2. RAW 264.7 makrofaj hücre hattı, A549 akciğer kanseri hücre hattı ve HeLa rahim ağzı kanseri hücre hattı için Ag NP'lerinin farklı konsantrasyonlarının hücre canlılığı üzerine etkisi gösterilmiştir	30
3.3. Pt NP'lerine ait sitotoksitesite deney sonuçları.....	31
4.1. UV / Vis spektroskopisi çalışma prensibi.	34
4.2. TEM analiz cihazına ait temel bileşenleri.	35
4.3. XRD analizinde kristal bir düzlemde X-ışınlarının kırılması.	36
4.4. XPS cihazına ait çalışma prensibi.	37
4.5. Thoma lamı ile hücre sayımı.	40
4.6. Bakteri ilaç denemesinde disk difüzyon yöntemi.	42
5.1. Çörek otu ekstraktı kullanılarak sentezlenen Pt NP'lerine ait UV absorpsiyon spektrumu.	43
5.2. Çörek otu ekstraktı kullanılarak sentezlenen Pt NP'lerine ait (a) TEM görüntüsü ve HRTEM görüntüsü (b) parçacık boyutu histogramı (c) EELS profili.....	44
5.3. Çörek otu ekstraktı kullanılarak sentezlenen Pt NP'lerine ait (a) XRD ve (b) XPS görüntüsü.....	45
5.4. Pt NP'lerinin farklı konsantrasyonları ile 24 saat boyunca muamele edildikten sonra MDA-MB-231 kanser hücre hattının morfolojisi ve hücre canlılığı.....	46
5.5. Pt NP'lerinin farklı konsantrasyonları ile 24 saat boyunca muamele edildikten sonra HeLa kanser hücre hattının morfolojisi ve hücre canlılığı.	47
5.6. Farklı konsantrasyonlarda Pt NP'leri ile 24 saat muamele sonrası (a) MDA-MB-231 ve (b) HeLa kanser hücre hatlarında doza bağlı azalma ve IC50 değerleri.	47
5.7. Pt NP'lerinin 100 µg ve 500 µg konsantrasyonlarında gram-negatif bakterilere ve gram- pozitif bakterilere karşı disklerde oluşturdukları zone çapları.	49

ÇİZELGELER DİZİNİ

Cizelge

Sayfa

3.1. Literatürde bitki kullanılarak yeşil sentez yöntemi ile elde edilen NP'lere ait örnekler 26



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
A	Alfa
β	Beta
°C	Celsius Derece
Å	Angstrom
%	Yüzde
λ	Lamda
θ	Teta
<u>Kısaltmalar</u>	<u>Açıklama</u>
NP	Nanopartikül
MNP	Metalik nanopartikül
Pt NP	Platin nanopartikül
TEM	Geçirimli elektron mikroskobu
SPR	Yüzey plazmon rezonansı
CT	Bilgisayarlı tomografi
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
NMR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
BT	Bilgisayarlı tomografi
<i>N. sativa</i>	<i>Nigella sativa</i>
XPS	X-ışını fotoelektron spektroskopisi
XRD	X-ışını kırınım spektroskopisi
UV-Vis	Ultraviyole ve görünür ışık spektrofotometresi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nanoteknoloji, malzeme biliminin en dikkat çeken ve gün geçtikçe gelişmekte olan bir alanıdır. Nanopartiküller (NP), boyut, dağılım ve morfoloji gibi spesifik özellikleri sayesinde yeni veya geliştirilmiş özellikler göstermektedir (Abhilash, 2010; Madkour, 2018). Son zamanlarda, nanopartiküllerin sentezlenmesine olan ilgi, bellek depolama cihazları, sensörler, manyetik rezonans görüntüleme, fotokatalitik sistemler, ilaç dağıtımı, kataliz ve bulaşıcı hastalıkların tedavisi gibi birçok alanda pratik uygulamaları nedeniyle önemli ölçüde artmıştır (Pumera, 2011; Alves vd., 2011; Coccia vd., 2012; Hubbell ve Chilkoti, 2014). Nanopartiküller, özellikle tıp bilimi ve biyoteknoloji olmak üzere insan yaşamının tüm alanlarında önemli bir etki sahiptir (Riehemann vd., 2009; Moritz ve Moritz, 2012; Khan, 2013). Altın, gümüş, platin ve çinko oksit gibi asil metallerin nanopartikülleri (MNP'ler), tıbbi ve farmasötik uygulamalarının yanı sıra, deterjan, kozmetik ürünler ve diş macunu gibi insan vücuduyla doğrudan temas eden ürünlerde de yaygın olarak kullanılmaktadır (Kuppusamy vd., 2016; Madkour, 2018; Kaul vd., 2018; Vaghela vd., 2018).

Nanopartiküllerin sentezi kimyasal ve fiziksel yöntemler kullanılarak gerçekleştirilmektedir (El-Nour vd., 2010). Sol-gel işlemi, kimyasal çökeltme, hidrotermal yöntem, mikrodalga, kimyasal buhar biriktirme bu sentez yöntemlerinin arasında yer almaktadır (Schmidt vd., 1998; Colomer vd., 2000; Srinivasa Rao vd., 2011; Hosseinpour-Mashkani ve Ramezani, 2014; Wadhwa vd., 2017). Fakat bu yöntemler nanopartiküllerin sentezi için tehlikeli reaktiflerin kullanımını içerir ve genellikle çevreye zararlı olabilecek toksik malzemeler üretmektedir (Kumar vd., 2009; Iravani, 2011). Bu nedenle, toksik kimyasallar kullanmadan nanopartiküllerin sentezi için çevre dostu prosesler geliştirmeye ihtiyaç duyulmaktadır (Kumar vd., 2008). Nanopartiküllerin biyolojik sentezi çevre dostu ve uygun maliyetli olarak kabul edilir ve yüksek basınç, sıcaklık, enerji ve toksik kimyasalların kullanılmasını gerektirmez (Virkyte ve Varma, 2011). Mikroorganizmalar, algler, enzimler ve bitkiler veya bitki özleri kullanılarak nanopartikül sentezi için biyolojik yöntemler, kimyasal ve fiziksel yöntemlerin yerine çevre dostu alternatifler olarak önerilmiştir (Rai vd., 2009; Thakkar vd., 2010; Liv d., 2011; Mukherjee vd., 2011; Narayanan ve Sakthivel, 2011; Mittal vd., 2013). Çünkü mikroorganizmalar, algler, mantarlar, enzimler ve bitkiler veya bitki özleri güçlü indirgeme potansiyeli olan çok çeşitli ikincil metabolitleri içerir ve sentez işleminde hem indirgeyici hem de dengeleyici maddeler olarak işlev görebilir (Benelli, 2016; Saratalea vd., 2018). Amino asitleri, enzimleri/proteinleri, polisakaritleri ve polifenollerini içeren bu özütlerde bulunan biyomoleküller, tanımlanan şekil ve büyüklüklerde istenen nanoparçacıkları üretmek için hedef metal iyonlarını indirgeyebilir (Raveendran vd.,

2003; Hutchison, 2008). Böylece biyolojik yöntem ile nanopartikül büyüklüğü ve stabilizasyonu üzerinde daha iyi manipülasyon ve kontrol sağlanmaktadır.

Son yıllarda biyolojik kaynaklar arasında, nanopartiküllerin sentezi için bitki kullanımı çok ilgi görmektedir; bu nedenle, birçok bitki ve bitki ekstraktı test edilmiştir (Makarov vd., 2013). Bitkiler, algelere ve bakterilere göre daha az metal toksisitesine duyarlı olduklarından dolayı nanopartiküllerin biyosentezi için daha çok dikkat çekmektedir (Makarov vd., 2013). Bitkiler tarafından sentezlenen nanopartiküller; basitlik, hızlı sentez, güvenlik ve ekolojik açıdan daha iyi durumdadırlar (Mittal vd., 2013).

Bu noktada, daha önce belirtildiği gibi metal nanopartiküllerin (MN'lerin) kendine has özellikleri hastalıklı veya stresli durumları engellemek için daha iyi bir platform sağlamaktadır (Zhang vd., 2010). Özellikle, Pt NP'lerin pulmoner inflamasyon (Onizawa vd., 2009), oksidatif stres (Clark vd., 2011), kanser (Mohammadi vd., 2013; Şahin vd., 2018), vasküler (Moglianetti vd., 2016) ve serebrovasküler hastalıklar (Hamasaki vd., 2008) gibi birçok fizyolojik şikâyete karşı etkili olduğunu gösteren çalışmalar belgelenmiştir. Bu bağlamda, çalışmaların bazıları, biyojenik olarak sentezlenen Pt NP'lerin, Parkinsonizm (nörodejeneratif bir hastalık) ile deneysel olarak indüklenen Zebra balığı üzerinde nöro-kurtarma etkileri gösterdiğini bildirmiştir (Nellore vd., 2013). Ayrıca Pt NP'lerin çeşitli hastalıkların risk faktörlerini arttıran reaktif oksijen türlerini (ROS) temizleyebilmeleri nedeniyle yapay antioksidan nanoenzim olarak kullanımı biyomedikalde en önde gelen uygulamalardan birini oluşturmaktadır (Nejdl vd., 2017). Biyojenik olarak sentezlenen Pt NP'leri, 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH), nitrik oksit, süperoksit ve hidroksil gibi çeşitli serbest radikal türlerine karşı etkili temizleme yeteneği göstermektedir (Ramkumar vd., 2017). Son zamanlarda, Pt NP'lerin bilinen sitotoksik etkilerin yanı sıra antibakteriyel sitostatik etkisi olduğunu gösteren çalışmalarda artmaktadır (Sharma vd., 2017). Pt NP'lerin boyut, şekil ve yüzey kimyasının bakterisit etkisinde büyük rol oynadığı düşünülmektedir (Azharuddin vd., 2019). Aynı zamanda biyojen olarak sentezlenen Pt NP'lerinin çeşitli mantar türlerine karşı antifungal aktiviteye de sahip oldukları literatürde yer alan çalışmalarda bildirilmektedir (Wang ve Lippard, 2005). Ayrıca sisplatin, oksaliplatin ve karboplatin gibi platin bazlı kemoterapötik ajanlar, çeşitli kanser türlerini tedavi etmek için etkili antikanser ajanlar arasında yer almaktadır (Comenge vd., 2012; Wang vd., 2016). Benzer bir şekilde biyolojik olarak sentezlenen Pt NP'ler, insan epidermoid karsinomu (A431), insan meme adenokarsinoma (MCF-7) (Rokada vd., 2017) ve servikal karsinom (SiHa ve HeLa) (Alshatwi vd., 2015; Chopade vd., 2015) gibi çeşitli kanser türlerine karşı gelişmiş antikanser etki sergilemektedir. Pt NP'lerinin, doksorubisin (Teow ve Valiyaveetil, 2010) gibi ilaçlarla birlikte kullanılması veya folik asit (Guo vd., 2013), lipid (Cho vd., 2015) ve hyaluronik asit (Gao vd.,

2007) gibi diğer modüle edici ajanlarla fonksiyonel hale getirilmesi sonucu antikanser özelliklerinin daha fazla arttığı ve muhteşem bir sitotoksik etki gösterdiği yapılan çalışmalar sonucu ortaya çıkmıştır. Ayrıca, Pt NP'lerin demir-platin (Fe-Pt) (Wu vd., 2012), platin-paladyum (Pt-Pd) (Chopade vd., 2015) gibi bimetalik nanopartikül formunda kullanımı, servikal ve glioma karsinoması gibi birçok kanser türüne karşı muhteşem bir etkiye göstermektedir. Tüm bu çalışmalar biyolojik olarak sentezlenen Pt NP'lerin kayda değer antibakteriyel, antioksidan, antifungal, antikanser ve nöron kurtarma ajanı olarak biyomedikal uygulamalarda kullanıldığını göstermektedir. Bu yüzden bilim ve teknoloji alanında Pt NP'lerinin zorunlu kilit oyuncularından birisi olduğu düşünülmektedir.

Nanopartiküllerin yeşil sentez yöntemi ile elde edilmesinde “şifalı bitki” olarak adlandırılan bitkiler sıklıkla kullanılmaktadır. Şifalı bitkiler, farklı yerli tıp sistemlerinde ve halk arasında yüzyıllardır hastalıkların tedavisi için kullanılmaktadır. Şifalı bitkiler, modern alopantik ilaçlarla karşılaştırıldığında güvenli oldukları için bitkisel ilaçların hazırlanmasında da kullanılır. Birçok araştırmacı şifalı bitkilere odaklanmaktadır, çünkü tıbbi bitkilerin özellikleri, potansiyelleri, etki mekanizmaları, güvenlik değerlendirmeleri ve toksikolojik çalışmaları açısından incelenmesi gereken çok sayıda bitki bulunmaktadır (Ahmad vd., 2013). Çeşitli şifalı bitkiler arasında, Çörek otu/*Nigella sativa* (*N. sativa*) (Ranunculaceae familyasından), geniş bir yelpazede farmakolojik potansiyel spektrumuna sahip zengin tarihi ve dini geçmişi olan mucizevi bir bitki olarak karşımıza çıkmaktadır (Ahmad vd., 2013). Çörek otu genellikle siyah tohum olarak bilinir. *N. sativa* Güney Avrupa, Kuzey Afrika ve Güneybatı Asya'ya özgüdür ve Orta Doğu Akdeniz bölgesi, Güney Avrupa, Hindistan, Pakistan, Suriye, Türkiye, Suudi Arabistan gibi dünyanın birçok ülkesinde yetiştirilmektedir (Güzelsoy vd., 2018). Çörek otu tohumları ve yağları, dünyadaki çeşitli hastalıkların tedavisinde yüzyıllar boyunca yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yüzden çörek otunun, biyolojik aktivitelerine ve terapötik potansiyeline yönelik literatürde birçok kapsamlı çalışma yer almaktadır. Bu çalışmalar sonucunda çörek otunun antihipertansif, antidiyabetik, antikanser, analjezik, antimikrobiyal, antifungal, antihelmintik ve antienflamatuvar, böbrek koruyucu ve antioksidan özellikler gibi geniş bir aktivite yelpazesine sahip olduğu rapor edilmiştir (Al-Jassir, 1992; Khaled, 2009; Abel-Salam, 2012). Çörek otunun bu özelliklere sahip olmasının nedeni içerisinde bulunan “Timokinon” adı verilen fitokimyasal bir bileşiktir (Forouzanfar vd., 2014). Çörek otunun nanopartiküllerin yeşil sentezinde kullanılması içeriğinde bulunan timokinon vb. fitokimyasal bileşiklerden dolayı dikkat çekmektedir.

Bu tez çalışmasında, çörek otu ekstraktı kullanılarak stabil hale getirilen Pt NP'ler için yüksek düzeyde tekrarlanabilir bir hazırlama yöntemi bildirilmektedir. Çalışmamızın amacı,

farklı kanser hücre hatlarına ve bakteri suşlarına karşı çörek otu tohum ekstraktı kullanılarak sentezlenen Pt NP'lerin antikarsinojenik ve antibakteriyel özelliklerini test etmektir. Yeşil sentez ile elde edilen Pt NP'ler Ultraviyole-Görünür Spektroskopisi (Uv-Vis), Geçirimli Elektron Mikroskopi (TEM), X-Işını Kırınım Spektroskopisi (XRD), ve X-ışını Fotoelektron Spektroskopisi (XPS) analiz yöntemleri ile karakterize edildi ve hücre kültürü boyutunda deneyler yapılarak elde edilen veriler değerlendirildi.

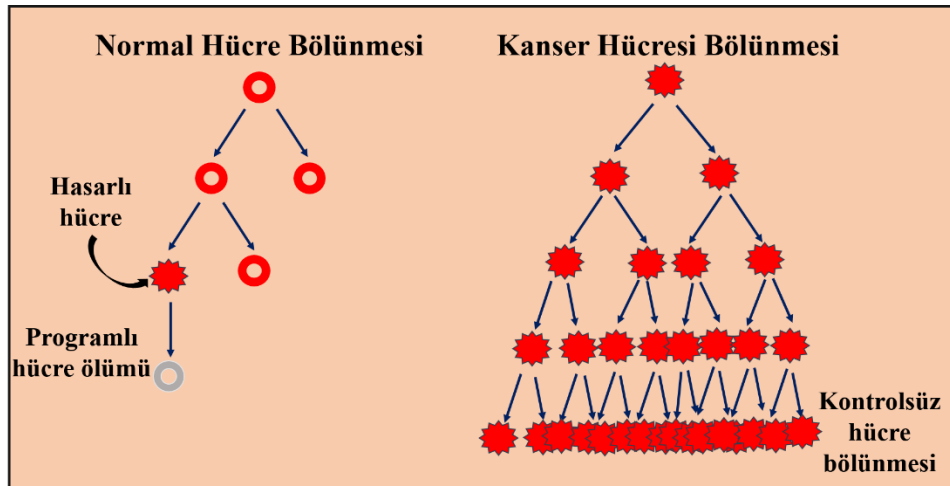


2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

Kanser çağımızın en önemli hastalıklarının başında yer almaktadır. Dünya üzerinde her yıl milyonlarca insan bu hastalığa yakalanmaktadır ve tedavi sürecinin ölümle sonuçlanma ihtimali oldukça yüksektir (Ferlay vd., 2012, Kaluzny ve O'Brien, 2019). Bu yüzden kanser tedavi sürecinin başarılı olması için en önemli ölçüt erken teşhistir. Kanserin erken teşhisinden sonraki adım ise doğru ve etkili bir tedavi sürecinin uygulanmasıdır (Kaluzny ve O'Brien, 2019).

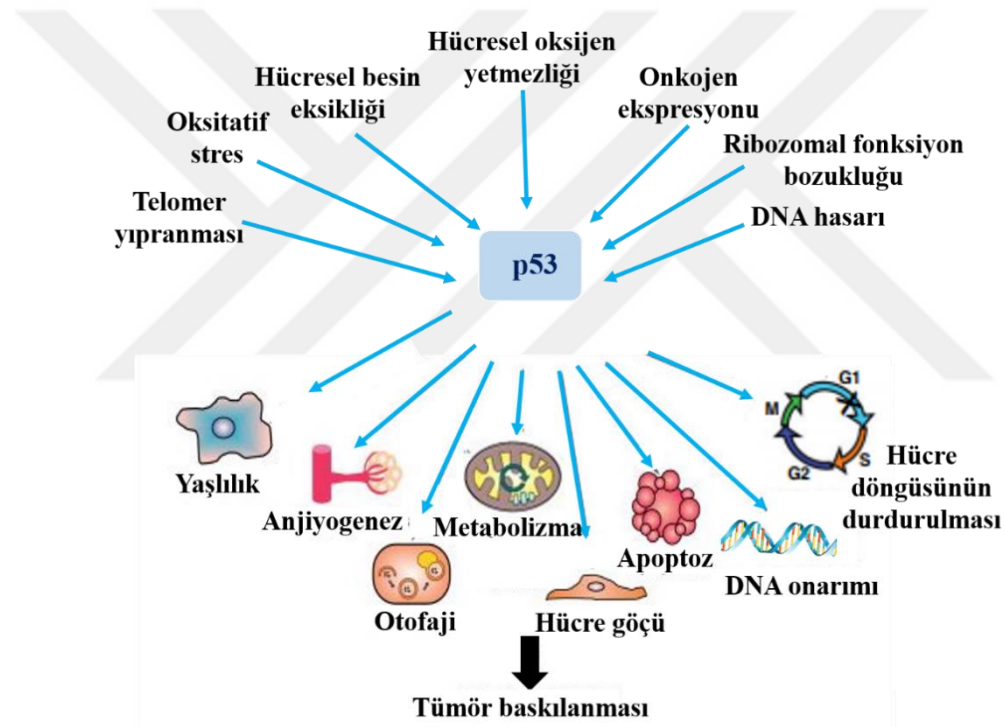
Normal insan hücreleri büyür ve vücudun ihtiyaç duyduğu şekilde yeni hücreler oluşturmak için bölünürler. Hücreler yaşlandığında veya hasar gördüğünde ölürler ve yeni hücreler meydana gelir. Kanserli hücrelerde ise bu durum tam tersi şeklindedir. Kanser en genel tanımıyla hücrelerin kontrolsüz ve sürekli çoğalmasıdır (Anand vd., 2008). Şekil 2.1'de normal hücre bölünmesi ve kanserli hücre bölünmesi arasındaki fark gösterilmektedir. Buradaki kontrolsüz çoğalmanın temelinde gen düzeyinde meydana gelen hatalar ve mutasyonlar yer almaktadır. Bu hataların meydana gelmesinin en önemli nedenlerden birisi kanser kontrolünde görev alan p53 gibi genlerin bloke edilmesi ve gen taramasındaki hataların düzeltilememesidir (Kolonel vd., 2004; Bieging ve Attardi, 2012).



Şekil 2.1. Normal hücre bölünmesi ve kanserli hücre bölünmesinin karşılaştırılması.

Kansere neden olan genetik değişiklikler ebeveynlerimizden kalıtsal olabilir. Fakat aileden genetik olarak kansere yakalanma yüzdesi (%5-10) oldukça düşüktür. Hücre bölünürken gen hatalarının meydana gelmesi genellikle çevresel etkenlere (karsinojenik ve mutajenik ajanlar,

çevre kirliliği, beslenme alışkanlıkları, alkol, sigara virüs, bakteri, UV ışınları vb.) maruz kalınması sonucu DNA'nın zarar görmesi nedeniyle ortaya çıkmaktadır (Kolonel vd., 2004). DNA'nın zarar görmesi sonucu p53 onkogeni, kanser oluşumuna neden olacak hücresel strese karşı yanıt vermede temel bir rol oynamaktadır (Şekil 2.2). Stres sinyalleri p53 genini aktive eder ve p53, tümörün baskılanabildiği yerlerde hücresel işlevi pozitif veya negatif olarak düzenlenmede görev alır (Kolonel vd., 2004). p53 akut DNA hasar sinyallerine yanıt verir ve apoptoz veya hücre döngüsü durmasını tetikleyerek hasarlı hücrelerin çoğalmasını engeller. Fakat p53 gibi onkogenler tarafından düzenlenemeyen DNA hasarları kansere sebep olabilmektedir (Kastan ve Bartek, 2004).



Şekil 2.2. p53'e gelen sinyallerin cevabının düzenlenmesi ve kanserle ilişkisi (Kolonel vd., 2004).

Sağlıklı hücreler belirli bir süre sonra spesifik fonksiyonlara sahip çok farklı hücre tiplerine olgunlaşırken kanser hücrelerinde bu dönüşüm görülmemektedir. Bu durum, normal hücrelerden farklı olarak kanser hücrelerinin durmadan bölünmeye devam etmesinin bir nedenidir. Kanser hücreleri, hücrelerin bölünmesini durduran ya da programlanmış hücre ölümü olarak adlandırılan apoptoz olayına uğramazlar (Cooper, 2000; Chaffer ve Weinberg, 2011). Kanser hücreleri, tümörleri çevreleyen ve besleyen normal hücreleri, molekülleri ve kan damarlarını, yani mikro çevre olarak bilinen bir alanı etkileyebilir (Bidard vd., 2008). Hasar görmüş veya anormal hücreleri immün sistem hücreleri yok eder fakat bazı durumlarda kanser

hücreleri immün sistemden kaçabilmektedir (Escors, 2014). İmmün sistem tarafından öldürülemeyen kanser hücreleri farklı bölgelere yerleşip çoğalabilmektedir. Bu nedenle kanser, trilyonlarca hücreden oluşan insan vücudunda hemen hemen her yerden başlayabilir (Murphy vd., 1997). Günümüzde 100'den fazla kanser türü bulunmaktadır (Cooper, 2000). Kanser türleri genellikle kanserlerin oluştuğu organlara veya dokulara göre isimlendirilir. Örneğin, akciğer hücrelerinde başlayan kanser akciğer kanseri olarak isimlendirilir. Kanserler ayrıca, epitelyal hücre veya skuamöz hücre gibi, onları oluşturan hücre tipi ile de isimlendirilebilir (Cooper, 2000).

Kanser hücreleri vücudun çeşitli bölgelerinde sürekli bölünüp çoğaldığında vücutta kitleler oluşturur. Bu kitlelere tümör adı verilir fakat her kitle tümör olarak adlandırılmaz. Vücudun herhangi bir bölgesinde sıvı, kan ya da yağ biriktiğinde etrafı zarla çevrili şişlikler oluşur. Bu şişliklere kist adı verilir. Kistler tümör olmadıkları için basit bir cerrahi müdahale ile vücuttan alınabilirler.

Tümörler vücut içerisinde bulunma durumlarına göre 2 sınıfa ayrılmaktadır.

(a) İyi huylu (benign) tümörler (Derek vd., 2015); normal doku yapısına büyük benzerlik gösterirler ve köken aldıkları dokunun karakterini benimserler.

❖ Yavaş büyürler.

❖ Etrafları bir kapsül ile çevrilidir.

❖ Herhangi bir yayılma tehlikeleri yoktur. Ancak, oluştukları yere ya da organa baskı yaparak onların işlevlerini bozabilirler. Genellikle ölüme sebep olmazlar. Lokal kalırlar ve bazen de kendiliğinden küçülebilirler.

(b) Malign (kötü huylu = habis) tümörler (Harrington, 2015);

❖ Benign tümörlere göre daha hızlı çoğalırlar.

❖ Bölünmede ve çoğalmada kural tanımayan, anarşik bir yapı gösterirler.

❖ En belirgin özelliklerinden bir tanesi metastaz yapabilmeleridir. Metastaz kanserli hücrelerin kan ya da lenf sistemi ile vücudun diğer bölgelerine taşınmasıdır. Taşındıkları yere yerleşerek bir tümör meydana getirebilirler. Metastaz özellikleri sayesinde başka bölgelerde tümör oluşturabilirler.

2.1.1. Kanserin teşhisinde kullanılan yöntemler

Kanserli hücrelerin erken tespiti tedavinin başarılı olması için önemli bir faktördür (Fass, 2008). Ayrıca tümörün malign mi yoksa benign mi olduğunun tespiti de tedavinin belirlenmesi açısından önemlidir. Fakat günümüzde hala kanserli bölgenin tespit edilmesi en büyük sorunlardan biri olmaktadır. Kanserli hücrelerin birikip oluşturduğu kitlenin tespiti tümörün belirli bir büyüklüğe ulaşması sonucu doktorun fiziksel muayenesi ve Manyetik Rezonans (MR) teknikleri yardımıyla fark edilebilmektedir (Liv d., 2014). Kanserli hücreleri edebilmek için kullanılan yöntemler aşağıdaki gibi özetlenebilir:

a) Kanser görüntüleme yöntemi ile tespitinde; günümüzde kullanılan farklı görüntüleme teknikleri, her hasta için en uygun tedavi seçeneğini bulmayı amaçlamaktadır. Görüntüleme teknikleri, genellikle yeterli bilgiyi elde etmek için bir arada kullanılır. Kanseri tespit etmek ve yayılmasını izlemek için kullanılan en yaygın görüntüleme yöntemi, bilgisayar tarafından kesitsel görüntüleme sağlayan Bilgisayarlı Tomografi (BT)'dir (Agata vd., 2008). BT taramaları X ışınları kullanılarak yapılır. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) yönteminde ise, güçlü manyetik alan kullanılmaktadır. Bu görüntüleme cihazı iyonize radyasyon üretmez. MRG'nin kullanıldığı durumlar arasında baş ve boyun bölgesinde oluşan kanser veya sarkomun incelenmesi yer almaktadır (Rembielak vd., 2008). Pozitron Emisyon Tomografi (PET), kanser hücrelerinin normal hücrelere göre daha yüksek olan metabolik hızlarına göre tespiti dayanmaktadır. PET görüntüleme hastaya sintigrafi ile saptanan bir radyoaktif izleyici verilir (Jerusalem vd., 2003). PET görüntüleri BT tekniği ile de birleştirilebilir. Ultra ses muayenesi serviks, pankreas, karaciğer ve böbreklerin muayenesinde kullanılmaktadır. Endoskopik muayeneler ise genellikle gastrointestinal sistem, bronş tüpleri, serviks, prostrat, mesane veya baş ve boyun bölgesinin muayenesi için kullanılmaktadır (Roach vd., 2011). Mamografide meme tümörlerini incelemek için bir X-ışını görüntüsü kullanılır. Mamografi ayrıca meme kanseri taramasında da kullanılır (Rembielak vd., 2008). İzotopik diyagnostik tekniğinde hastanın vücuduna bir radyoaktif izleyici sokulur. İşaretçi incelenecek organa gider ve kanserin yayılıp yayılmadığını belirlemek için çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılabilir (Rembielak vd., 2008). Meme, prostat ve kolorektal kanser gibi prevalans kanserlerini tanımlamak için izotopik teşhis kullanılabilir.

b) Laboratuvar testleri ve kanser belirteçleri; hastanın kanser olduğundan şüphelenildiği noktada yapılır. Kişiden kan sayımlarını izlemek için bir kan örneği alınır. Bazı kanserlerde kanser belirteçlerinin kullanılması tespit için yararlıdır (Knowles vd., 2012). Tümör belirteçlerinin sayısı, kan akışındaki kanser aktivitesine göre değişir. Tümör belirteçlerini veya konsantrasyonlarını tespit etmek kanserin ortaya çıkışını veya tekrarını gösterebilir. Tümör

markörlerinin örnekleri arasında prostat kanseri için prostata özgü antijen (PSA) ve meme kanseri için kanser antijeni (CA) bulunur.

c) Biyopsi; günümüzde en yaygın kullanılan kanser teşhis yöntemidir. Bu yöntemde doku veya hücreler bir mikroskop altında bir patolog tarafından incelenmektedir (Rembielak vd., 2008). Biyopsiler ince bir iğne, büyük çekirdekli iğne veya biyopsi forsepsleri kullanılarak alınabilir veya tüm tümör ameliyatla çıkarılabilir. İşlem, lokal anestezi altında bir tümörden birkaç milimetre numunesinin alınmasını içerir. Tümör malign mi yoksa iyi huylu mu, derecelendirme ve dağılım olup olmadığını kontrol etmek için örnek incelenir.

d) Genetik test; genetik araştırmalar son yıllarda tıpta oldukça ilgi çekmektedir (Fass, 2008). Genetik testler, bazı kanser vakalarıyla gen düzeyinde bağlantı sağlayarak faydalı olabilir. Bununla birlikte, genetik testler kanseri algılayamaz, ancak gelişmekte olan kansere yatkınlığı gösteren genetik kusurların bir bölümünü tanımlayabilir, böylece kansere karşı genetik bir duyarlılık tespit edidir. Son çalışmalar kanser tedavisinin bireysel tedavi ile daha etkili olabileceği yönündedir. Belirli genleri veya gen hatalarını etkileyen, hedeflenen ilaç dağıtımını içeren birçok kanser türü için hedefli tedaviler mevcuttur. Bu nedenle kanser tedavisinden önce genetik testler yapılması fayda sağlayabilir.

2.1.2. Kanser tedavi yöntemleri

Tedavi, kanserin tipine ve evresine, hastanın genel sağlığına bağlı olarak oldukça değişkendir. En yaygın tedaviler cerrahi, radyoterapi ve kemoterapidir. Diğer tedaviler arasında hedefe yönelik / biyolojik tedaviler, hematopoetik kök hücre nakli, anjiyogenez inhibitörleri, kriyocerrahi ve fotodinamik tedavi yer almaktadır.

a) Cerrahi Yöntem; kötü huylu tümörleri çıkarmak için genellikle ameliyat yapılır. Ameliyat sıklıkla kemoterapi ve / veya radyasyon gibi diğer kanser tedavileriyle birleştirilir. Bazen, kanser tamamen cerrahi olarak ortadan kaldırılamamaktadır, çünkü bunu yapmak kritik organlara veya dokulara zarar verebilir. Bu durumda, tümörün mümkün olduğu kadar güvenli bir şekilde uzaklaştırılması için kitle çıkarma ameliyatı yapılır. Fakat organ kaybı, kanserin tekrarlama riski ve tüm kanser tiplerine uygulanamaması bu yöntemlerin dezavantajlarındandır.

b) Radyoterapi; çok yaygın bir şekilde uygulanan kanser tedavisidir. Kanser hastalarının yaklaşık %50'si cerrahi ve/ veya kemoterapi öncesinde, sırasında veya sonrasında radyasyon tedavisi almaktadır. Radyoterapide kanserli hücreler, X-ışınları, gama ışınları veya diğer yüksek enerjili parçacıklar ile spesifik frekans bandında ve spesifik şiddette ile yakılır. Bu yöntemde kanserli hücrelerin yanında sağlıklı hücrelerin de zarar görmesi, radyasyon dağılımının tüm

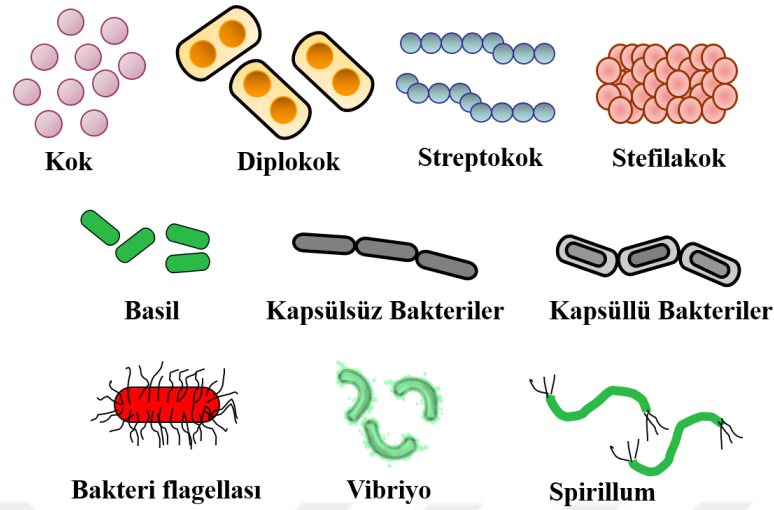
kanser hücrelerine eşit yoğunlukta olmaması ve radyasyona maruz kalan dokuda fonksiyon kaybı gibi dezavantajları bulunmaktadır.

c) Kemoterapi; veya "kemo", kanseri ve diğer durumları tedavi etmek için kullanılan 100'den fazla farklı ilacı belirtir. Kemoterapide kanserli hücrelerin, toksik etkisi bulunan ilaçlar ile öldürülmesi ya da kanserli hücrelerin bölünmesini sağlayan mekanizmaların ortadan kaldırılması hedeflenir. Tüm kanser hücrelerinin yok edilmesi mümkün olmasa da, tedavinin amacı kanserin büyümesini yavaşlatmak, kanserin yayılmasını önlemek ve/veya kansere bağlı semptomları (ağrı gibi) azaltmaktır. Klasik kemoterapi ilaçları vücutta hedef kanserli hücreye yönelik hareket etmemektedir. Kullanılan ilaçlar kanserli hücrelere etki ettiği gibi sağlıklı hücrelere de etki etmektedir. Ayrıca kanserli hücrelere, tedavi için gereken dozlarda ilaç ulaşmamaktadır. Kemoterapi, hastanın bağışıklık sistemini zayıflamakta ve hasta, diğer hastalıklara karşı daha hassas hale gelmektedir. Karşılaşılan bir diğer sorun, antikanser bileşenlere karşı gelişen MDR (Multi Drug Resistance) durumudur. Bu önemli yan etkilerin sebebi kemoterapi ilaçlarının kanserli dokuya özgü etki göstermemesinden kaynaklanmaktadır. Karşılaşılan bu durumlar kemoterapi yöntemin dezavantajları arasında yer alır.

d) Hedefli veya biyolojik tedaviler; normal, sağlıklı hücrelere verilen zararı minimize ederken kanseri tedavi etmeye ve vücudun bağışıklık sistemini güçlendirmeye çalışır. Monoklonal antikolar, immüno-modüle edici ilaçlar, aşılar ve sitokinler, hedefli veya biyolojik tedavilere örneklerdir.

2.2. Bakteriyel Enfeksiyonlar

Bakteriler, en basit ilkel canlıların en yaygın bilinen prokaryot grubudur. Tipik olarak 0.2–2.0 µm uzunluğunda, küre, çubuk ve spiral olmak üzere çeşitli şekillere sahiptir (Şekil 2.3). Hücre yapılarında hücre duvarına sahip olmalarına göre gram pozitif (hücre duvarı var) ve gram negatif (hücre duvarı yok) olarak adlandırılırlar (Parker, 2001). Genel olarak organik atıkların bolca bulunduğu yerlerde ve sulara bulunurlar. Bununla birlikte, -90 derece buzullarda ve 80 derecelik kaplıcalarda yaşayan türleri de vardır. Bakteriler dünya yüzeyinde hemen hemen her yerde bulunabilecek geniş bir yayılıma sahiptir. Su damlacıkları ve havayla çok uzak yerlere taşınabilirler. Canlı vücudunda milyonlarca bakteri bulunmaktadır. Çoğu bakteri, dış ortamla temas eden epitelyal yüzeylerde bulunur. Deride, solunum yolunda ve gastrointestinal sistemde yaygın olarak bulunurlar (Kuk vd., 2016).



Şekil 2.3. Bakterilere ait farklı hücre şekilleri.

Bakteriler; insan, bitki ve hayvanlarla simbiyotik ilişki içinde olabilirler. Bakterilerin simbiyotik ilişkili kurduğu organizmalara konakçı denilmektedir. Biyolojide, parazit barındıran ya da birbirlerine barınma ve beslenme sağlayan konakçı organizmalardır. Bazı bakteri türleri canlıya zarar vermeden yaşayabilir hatta canlıya fayda sağlayan bir ilişki görülebilir. İnsanların ve bakterilerin bir arada olduğu üç tür simbiyotik ilişki vardır.

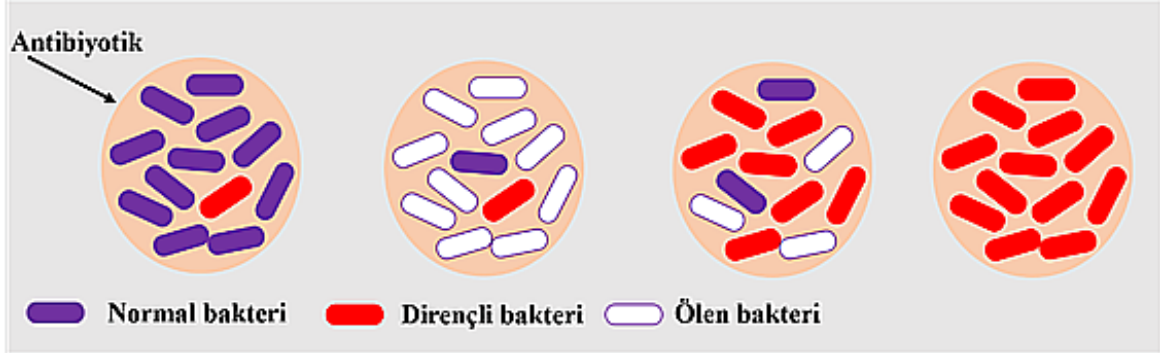
Simbiyoz türleri, mutualizm, kommensalizm ve parazitlik olarak adlandırılır. Kommensalizm, bakteri için faydalı olan, ancak konakçıya yardım etmeyen veya zarar vermeyen bir ilişkidir. Bu tip bakteriler besinleri alır ve konakçıya yaşayıp büyümek için bir yer edinir. Kommensalizmde bazı durumlarda, bakteriler patojen olabilir ve hastalığa neden olabilir ya da konakçı için bir fayda sağlayabilir. Mutualist ilişkide ise, hem bakteriler hem de konakçı fayda sağlar. Örneğin, ciltte, ağız içinde, burun ve boğazda, insan ve hayvanların bağırsaklarında yaşayan çeşitli bakteri türleri vardır. Bu bakteriler, konakçı içinde yaşayacakları ve beslenecekleri bir yere yerleşir ve diğer zararlı mikropların vücut içerisine girmesini engeller. Sindirim sistemindeki bakteriler, besin metabolizmasına, vitamin üretimine ve atık işlemeye yardımcı olur. Ayrıca, konağın patojenik bakterilere karşı bağışıklık sisteminin tepki oluşturmaya yardımcı olurlar. İnsanlarda bulunan bakterilerin çoğu ya kommensalist ya da mutualist biçimdedir. İnsan-bakteri arasındaki diğer bir ilişki çeşidi ise parazitler ilişkidir. Parazit ilişkide konakçı zarar görürken bakteriler fayda sağlamaktadır. Parazit olan bakteriler besinlerini üzerinde yaşadıkları konakçı canlıdan alır. Çünkü parazit olan bakteriler, sindirim enzimlerine sahip değildir. Parazit bakteriler vücuda girmek için bazı giriş kapılarına ihtiyaç duyarlar. Vücuttaki en önemli giriş kapıları ise; sindirim sistemi, yutak, ağız, burun, akciğerler, deri ve genital organlardır. Sindirim

sisteminden giren bakteriler, boğaza yerleşir ve toksin oluşturur. Bu tür bakterilere patojen adı verilir. Patojen bakteriler toksin çıkararak veya canlılarının besin ve enzimlerini kullanarak zarar verir. Hastalığa neden olan bu patojenik parazitler, konağın savunmasına direnir, konağın içinde çoğalırlar. Bu bakteriler, hastalıkta meydana gelen semptomlardan sorumlu olan endotoksinler ve ekzotoksinler adı verilen zehirli maddeler üretir. Üretilen toksinler ya bakterinin içinde kalır ya da dışarıya atılır. Böylece parazit bakteriler hastalık için ilk basamağı gerçekleştirmiş olur. Hastalığa neden olan bakteriler, menenjit, zatürree, tüberküloz ve çeşitli yiyecek kaynaklı hastalıklar dahil olmak üzere birçok hastalıktan sorumludur. Bakteri, virüs, mantar veya parazit gibi organizmaların neden olduğu hastalıklara enfeksiyonel hastalıklar denilmektedir (Xu ve Gordon, 2013).

Enfeksiyonel hastalıkların tedavisinde en çok kullandığımız ilaçlar ise antibiyotiklerdir. Antibiyotikler ile tedavide, konakçı hücre ile bakteri hücresi arasındaki yapısal farktan yararlanır. Antibiyotikler bakteriyel hücre büyümesi ve çoğalmasını engelleyerek tedavi etmeyi sağlar. Antibiyotik ile tedavide ya bakteri hücrelerinin çoğalması önlenir ve konakçının savunma mekanizması enfeksiyonla mücadele eder ya da bakterilerin hücre duvarlarını oluşturmaktan sorumlu mekanizma inhibe edilip bakteriler öldürülür. Antibiyotikler gruplara ayrılmaktadır ve her grubun kendine özgü belirli patojenlere karşı etkileri bulunmaktadır. Penisilin G, sadece birkaç bakteri türünü yok eder ve dar bir spektrumlu antibiyotik olarak bilinir. Tetrasiklin, çeşitli organizmalara karşı etkilidir ve geniş spektrumlu bir antibiyotik olarak bilinir.

Antibiyotikler kullanılırken mutlaka antibiyotik testleri yapılarak bakteri tipine uygun antibiyotik verilmelidir ancak bu testlerin 2-3 gün sürmesi nedeniyle genellikle testler yapılmadan antibiyotik kullanımına başlanmaktadır. Bunun dışında antibiyotiklere kolay ulaşım sağlandığı için insanlar da her durumda rahatça antibiyotik alıp kullanabilmektedir. Antibiyotiklerin kontrolsüz kullanımı sonucu bakteriler antibiyotiklere karşı direnç göstermektedir ve bunun sonucunda antibiyotiklerin tedavi edici özelliği ortadan kalkmaktadır. Antibiyotik direnci, bakterilerin DNA'sındaki değişiklikler ya da mutasyonlar veya yatay gen aktarımı yoluyla dirençli bakteriden diğer bakteri türlerine antibiyotik direnç genlerinin aktarılması ile oluşabilir. Böylece bakteriler antibiyotiklerin kendilerini öldürme etkilerine dayanıklılık kazanır. Bunun sonucunda antibiyotik kullanıldığında, mutasyon geçirmemiş tüm bakterilerin öldüğü fakat antibiyotiğe dirençli bakterilerin etkilenmediği ortaya çıkmaktadır. Antibiyotiğe dirençli bakteriler, antibiyotikten etkilenmeyen daha fazla bakteri üretmek için bölünmeye ve büyümeye devam edebilirler (Şekil 2.4). Dirençli bakteri suşlarının varlığı, onları öldürmek için üretilen antibiyotiklerin veya ilaçların artık çalışmadığını ve hızla yayılmalarını sağlayarak halk sağlığı için risk teşkil ettiği anlamına gelir. Eğer antibiyotik kullanımında dikkat edilmez ise gelecekte

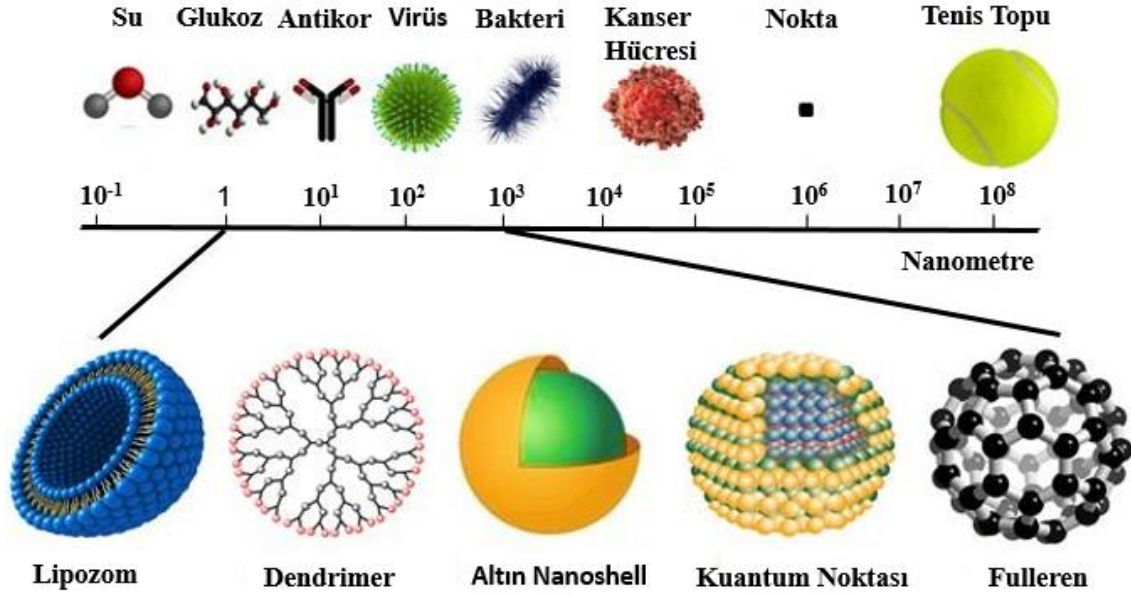
en küçük enfeksiyonlarda bile ölüm görülebilecektir. Bu yüzden hem antibiyotik kullanıma dikkat edilmeli hem de bugünkü antibiyotiklerin yerini tutacak antibiyotik ilaçlar geliştirilmelidir.



Şekil 2.4. Antibiyotik ile tedavi edilen bir bakteri popülasyonuna ait şema.

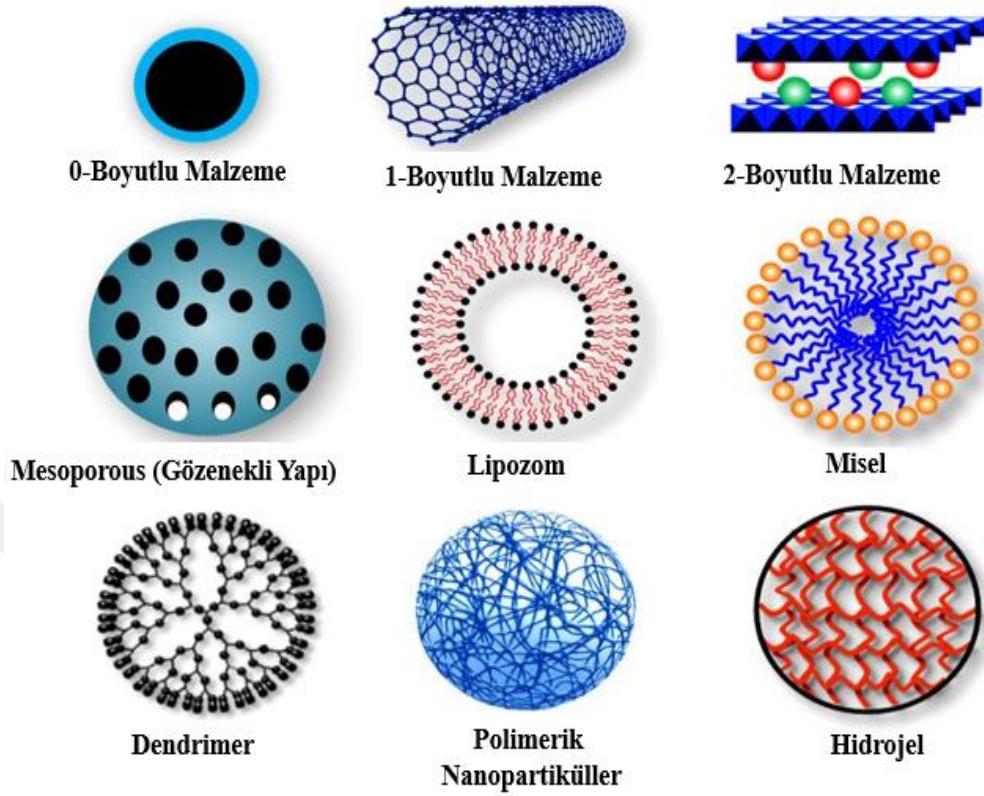
2.3. Nanopartiküller (NPs)

Nanoteknoloji, moleküler ölçekte fonksiyonel sistemlerin tasarım ve mühendisliğini içeren çok disiplinli bir alandır. Nano ölçekte malzeme ve cihazların sentezi, karakterizasyonu ve uygulamasına odaklanmış uygulamalı bir bilim alanıdır. Genel olarak, nanoteknoloji yeni ve benzersiz materyaller oluşturmak için nano ölçekte maddeyi manipüle etme sanatı ve bilimi olarak tanımlanabilir (Vijayaraghavan ve Ashokkumara, 2017). “Nano” ön eki, “cüce” (10^{-9} metrenin milyarda biri) anlamına gelen Yunanca “nanos” kelimesinden gelmektedir. Bugün “Nano”, modern bilimde yaygın olarak kullanılan ve aynı zamanda sözlüklerde de yer alan popüler bir terimdir: örneğin, nanobilim, nanotel, nanotüp, nanoteknoloji, nanoyapı, nano ölçekli, nanometre, nanorobot, nanomalzeme vb. son yıllarda güncel konular arasında yer almaktadır. Nanoteknoloji fikri ilk olarak Amerikan Teknoloji Enstitüsü'ndeki “There is plenty of rooms at the bottom” (Alt kısımda birçok oda var) başlıklı ünlü konuşmasıyla Richard Feynman tarafından ortaya atılmıştır (Feynman, 1959). “Nanopartikül” terimi, en az dört olası boyuttan (sıfır, bir, iki ve üç boyutlu) birine sahip, 1-100 nm aralığında büyüklüğe sahip bir parçacığı tanımlamak için kullanılır (Şekil 2.5). Bu boyut aralığında, nanopartiküllerin fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri, her bir atomun/molekülün ve karşılık gelen malzemelerin özelliklerinden dolayı değişmektedir (Sepeur, 2008; Laurent vd., 2010; Tiwari vd., 2012).



Şekil 2.5. Nanopartikül boyutları ve diğer biyolojik moleküller ile karşılaştırılması (Sahab-Uddin, 2019).

Nanopartiküller, en yaygın olarak metaller, metal oksitler, silikatlar, oksit olmayan seramikler, polimerler, organikler, karbon türevleri ve biyomoleküller gibi çeşitli yapıdaki malzemelerden sentezlenebilmektedir (Khan vd., 2017). Nanopartiküller, küresel, silindirik, kübik, tüp, heliks, üçgen, çubuk vb. gibi birçok farklı morfolojide bulunabilmektedir. Genellikle nanopartiküller, kullanılacağı spesifik uygulamaların ihtiyaçlarını karşılamak üzere uyarlanmış yüzey modifikasyonları ile tasarlanır. Geniş kimyasal doğası, şekli ve morfolojileri, parçacıkların bulunduğu ortam, parçacıkların dağılma durumu ve en önemlisi nanopartiküllerin yapabileceği sayısız yüzey modifikasyonundan kaynaklanan nanopartiküllerin muazzam çeşitliliği günümüzde nanoteknolojinin önemli bir bilim alanı haline gelmesinde büyük rol oynamaktadır (Şekil 2.6). Nanopartiküller sahip oldukları cazip özellikleri sayesinde enerji, fizik, kimya, biyoloji, biyoteknoloji, tıp, sanayi, teknoloji ve endüstri gibi geniş yelpazede kullanım alanlarına sahiptir (Carmen vd., 2003; Huang vd., 2007; Nair vd., 2010; Tiwari vd., 2011).



Şekil 2.6. Nanopartikül çeşitleri (Senapati vd., 2018).

Nanopartiküller genel olarak karbon nanoparçacıklarını içeren organik nanopartiküller ve inorganik nanopartiküller olarak gruplandırılmaktadır. İnorganik nanopartiküller manyetik nanopartikülleri, asil metal nanopartiküllerini (altın, platin, paladyum, gümüş vb.) ve yarı iletken nanopartikülleri (titanyum oksit ve çinko oksit gibi) içerir (Pandey ve Dahiya, 2016; Atabaev, 2016). Fonksiyonel çok yönlülüğe sahip üstün malzeme özellikleri sağladıkları için inorganik nanopartiküllere, yani asil metal nanopartiküllerine (altın, platin, paladyum, gümüş vb.) olan ilgi artmaktadır. Nanopartiküller, boyutları ve muhteşem özelliklerinden dolayı vücut içi ilaç dağıtımını, hastalıkların tedavisi ve teşhisi, biyosensörler, tıbbi-görüntüleme, doku mühendisliği, biyo-elektronik, kemik rejenerasyonu gibi nanotıp alanlarında potansiyel kullanımı önem kazanmaktadır. Biyolojideki önde gelen uygulamalarından dolayı, bu nanopartiküller, nanobiyomalzemeler olarak adlandırılmaktadır (Choi ve Baker, 2007; Kumar, 2009; Nune vd., 2009; Mody vd., 2011; Emerich ve Thanos, 2013; Nikalje, 2015).

Nanopartiküllerin tıp-eczacılık, biyomühendislik, biyomedikal gibi sağlık alanlarında tercih edilmesindeki önemli avantajları şu şekilde sıralanabilir:

- ❖ Biyouyumlu
- ❖ Kararlı
- ❖ Vücut içinde yüksek çözünürlük
- ❖ Kontrollü salınım
- ❖ Biyobozunur
- ❖ İstenilen hedefe tam isabet
- ❖ Düşük dozlarda etki
- ❖ Biyoyararlanma yüksek ve uzun süre etki
- ❖ Sağlıklı hücreler üzerinde düşük toksisite

2.3.1. Nanobiyomalzemelerin nanotıp alanındaki bazı uygulamaları

Nanoteknolojinin tıp alanındaki kullanımı “nanotıp” adı verilen yeni bir alanın ortaya çıkmasında etkili olmuştur. Genel olarak, nanobiyomalzemeler; biyokatalizörler, nanorobotlar, nano-taşıyıcılar, tanısal amaçlı biyobelirteçler ve biyosensör, biyolojik görüntüleme, moleküler görüntüleme, prelinik tanı, MRG ve BT taramada kullanılan kontrast maddeler, hedef gen tedavisi, hedefli ilaç salınımı, antimikrobiyal aktiviteler ve kanser teşhis ve tedavisi gibi birçok uygulamada kullanılmaktadır (Wang, 2006; Anker vd., 2008; Thierry, 2009; Petkar vd., 2010; Wadghiri ve Briley-Saebo, 2011; Wilczewska vd., 2012; Bogart vd., 2014; Cormode vd., 2014; Mirza ve Siddiqui, 2014). Çok fonksiyonlu nanomalzemeler, ilacın terapötik etkisini artırmak için de tasarlanmaktadır ve ayrıca nano taşıyıcı olarak da kullanılmaktadır. İlaç dağıtımında nano taşıyıcılar olarak en iyi bilinen malzeme lipozomlardır. Bunlara ek olarak, nanobiyomalzemelerin fotodinamik terapi, tüberküloz tedavisi ve diş implantlarında da kullanım alanı bulunmaktadır. Nanobiyomalzemeler hücre ve moleküler biyolojide hücresel tespitler için uygun etiketleme maddeleridir. Çeşitli biyolojik uygulamalar için kullanılan nanomalzemelerin uygulama potansiyeli ve niteliğine bağlı olarak farklı kategorilere ayrılır. Özellikle metalik nanobiyomalzemelerin sağlık, tıp, theranostik ve farmasötik uygulamalarda kullanımı dikkat çekmektedir (Allison vd., 2008; Lavenus vd., 2010; Sagar vd., 2011; Wang ve Wang, 2014; Saravanan vd., 2015).

2.3.2. Metalik nanopartiküller

Metalik nanopartiküllerin (MNP'lerin) sentezlenmesinde, birçok yeni metot uygulayarak, nanopartikülleri karakterize etmek ve aynı zamanda önde gelen uygulamalarını sürdürülebilir bir ortamda devam ettirmek çok sayıda bilim insanının dikkatini çekmiştir. Metalik nanopartiküllerin çözeltideki varlığı ilk olarak 1857'de Faraday tarafından tanımlandı ve 1908'de solüsyon renklerinin nicel bir açıklaması Mie tarafından yapıldı. MNP'ler, 1-100 nm arasında boyutlara sahip metallerdir. MNP'ler genel olarak metalik nanoparçacıklar 0 boyutlu, 1 boyutlu (metalik nanoteller, nanotüpler ve nanorodlar), 2 boyutlu (nano tabakalar, levhalar ve plakalar ve nanoseller) ve 3 boyutlu (diğer nanoyapılar) olmak üzere dört ana kategoride sınıflandırılır (Shivaramakrishnan vd., 2017). Son zamanlarda, biyomoleküler etkileşimler, biyo-tahliller, biyomedikal cihazlar ve immünoagnostikler, ilaç dağıtımı, terapötikler ve gen tedavisi gibi çeşitli diğer biyomedikal uygulamalar üzerinde metal nanoparçacıkların kullanımında etkileyici gelişmeler ortaya çıkmaktadır. Biyomedikal alanlarda boyut, şekil, morfoloji, yüzey kimyası, elektrik yükü, yakınlık ve metal nanoparçacıkların çeşitli diğer özellikleri kullanılmaktadır. MNP'lerin en önemli özelliği, diğer partiküllerle kolayca etkileşebilmelerini sağlayan yüksek yüzey alanı/hacim oranıdır. MNP'lerin boyutları biyolojik sistemlerde kullanımı için oldukça önemlidir (Kumar, 2008). Genler (~ 2 nm genişliğinde ve 10–100 nm uzunluğunda), proteinler (5–50 nm) ve virüsler (20–450 nm) gibi birçok biyolojik yapı nano ölçekli boyutlara sahiptir. Böylece nanopartiküller moleküler seviyede etkileşime girebilir veya biyosistemlerin karmaşık bölgelerine ulaşabilirler. Örneğin, vaskülatörü etkin bir şekilde terk etmek ve istenen görevleri yerine getirmek için hücrelere girebilen yeterince küçük bir sistem geliştirmek nanotıp uygulamalarının önemli gereksinimlerinden biridir. Vasküler gözenekler partiküllerin çıkışını çap olarak yaklaşık 50 nm ile sınırlar. MNP'lerin sahip olduğu boyut ve kimyasal olarak kararlı yapısı hücresel alım için uygundur. MNP'lerin antikolar, ligandlar ve ilaçlarla konjüge edilmelerini sağlayan çeşitli kimyasal fonksiyonel gruplarla sentezlenebilmekte ve değiştirilebilmektedir. Bu benzersiz özelliklerden dolayı, MNP'ler biyoloji ve tıpta geniş potansiyel uygulamalara sahiptir.

2.3.3. Platin nanopartiküller

Platin NP'ler (Pt NP'ler), katalizör uygulamaları, enerji, biyoteknoloji, antikanser/antioksidan/antimikrobiyal uygulamaları, nanotıp, biyosensör malzemeleri, kompozit lifler, kriyojenik süper iletken malzemeler, kozmetik ürünler ve elektronik olmak üzere birçok kullanım alanına sahiptir. Birçok alanda kullanılmasının temel nedeni sahip olduğu benzersiz (örneğin, optik, elektriksel ve manyetik özelliklere bağlı olarak boyut ve şekil) özellikleridir (Leong vd., 2013; Akhtar vd., 2013; Pedone vd., 2017). Pt NP'lerin sentezlenmesi ve stabilize

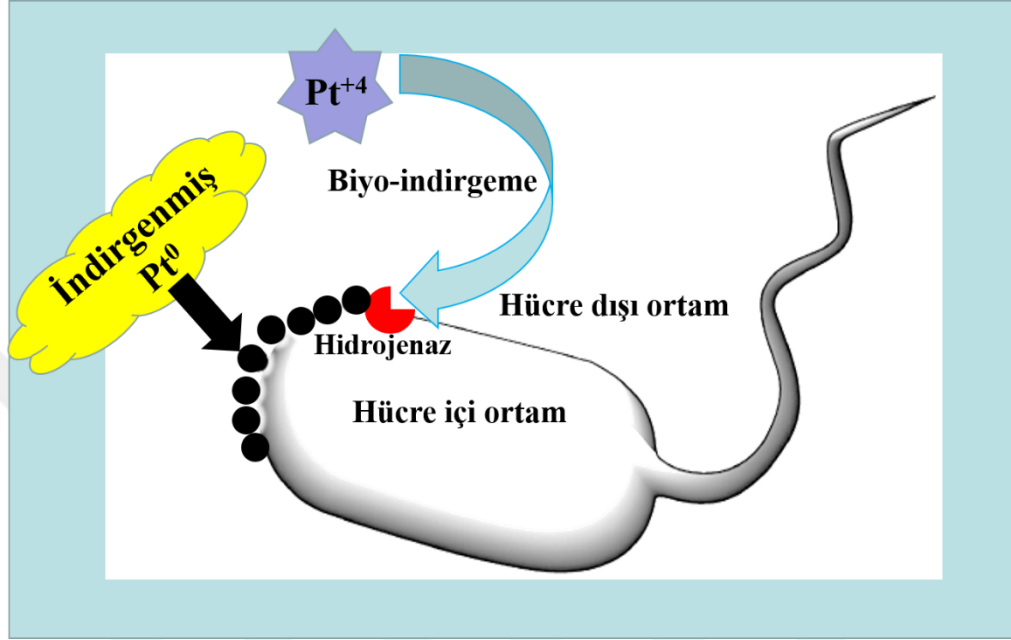
edilmesi için çeşitli fiziksel ve kimyasal yöntemler kullanılmaktadır. Pt NP'lerin sentezinde, platin iyonik veya moleküler halde metal öncüsü kullanılır. Pt NP'lerin sentezi için çeşitli organik ve inorganik indirgeyici ajanlar kullanarak kimyasal indirgeme, elektrokimyasal teknikler, fizikokimyasal indirgeme ve radyoliz dahil olmak üzere kimyasal yaklaşımlar yaygın olarak kullanılmaktadır (Eustis vd., 2005; Kuppusamy vd., 2016). Fakat bütün bu yöntemlerin yüksek maliyet, çevreye ve insan sağlığına zararlı kimyasal kullanılması gibi dezavantajları bulunmaktadır (Kulkarni ve Muddapur, 2014). Bu yüzden son zamanlarda çevre dostu yöntemler (yeşil kimya) kullanılarak nanopartiküllerin üretilmesi önem kazanmıştır. Yeşil sentezde kullanılan biyolojik sistemlerin küresel, küçük boyutlu ve oldukça kararlı nanopartiküllerin üretimi için yüksek verime sahip olduğu bilinmektedir.

Yeşil sentez yönteminde en çok tercih edilen biyolojik yöntem ise bitki/bitki ekstraktlarının kullanılmasıdır. Araştırmacılar nanopartiküllerin hazırlanmasında şifalı bitkileri kullanmaktadırlar, çünkü şifalı bitkiler toksik olmayan, ucuz ve kolayca bulunabilmektedir. Nanopartiküllerin sentezinde bitkilerin fitokimyasalları önemli bir rol oynar. Tıbbi bitkilerin suda çözünür organik kısmı, sadece nanopartiküllerin indirgenmesi için kullanılmaz, aynı zamanda hazırlanan nanopartikülleri stabilize eder. Literatürde bitki ekstraktlarının, metal nanopartiküllerin diğer konservatif metotlara göre hazırlanmasına göre daha faydalı olduğu rapor edilmektedir. PtNP'lerin biyojenik sentezi ve biyomedikal uygulamaları için alternatif bir platform olarak bakteri, mantar, alg, bitki ve diğer çeşitli biyolojik olarak geliştirilmiş ürünlerin kullanımını gözden geçiriyoruz (Iravani, 2011; Babu vd., 2011; Schrofel vd., 2014; Kuppusamy vd., 2016).

2.3.4. Pt NP'lerin biyojenik sentez yöntemleri

a) Pt NP'lerin mikrobiyal aracılı sentezi: Son yıllarda bakteri, aktinomycetes, mantar ve maya gibi (hem prokaryotik hem de ökaryotik) mikroorganizmalar nanopartiküllerin biyosentezi için nanoteknoloji alanında büyük ilgi görmektedir. Mikroorganizmaların hücre içi veya hücre dışı metabolik aktivite ürünlerinin metal iyonlarını indirgediği veya çökelttiği bilinen bir gerçektir (Li vd., 2011; Singh, 2015). Bununla birlikte, Pt (IV)'ün mikroorganizma ile indirgenmesinde sulu çözeltiden ve endüstriyel atık sulardan sülfat indirgeyen bakterilerin (SRB) kullanılması Şekil 2.7'deki gibi örnek olarak verilebilir (Rashamuse vd., 2008). Dahası, mikropların nano fabrikalar olarak kullanılması, nanopartiküllerin sentezi için çevre dostu ve uygun maliyetli bir platform sağlar. En önemlisi, mikroorganizmalardan sentezlenen inorganik nanopartiküller çok çeşitli biyomedikal uygulamalarda kullanılmaktadır. Bu bağlamda, Pt, Au, Ag, Cu ve Zn metal

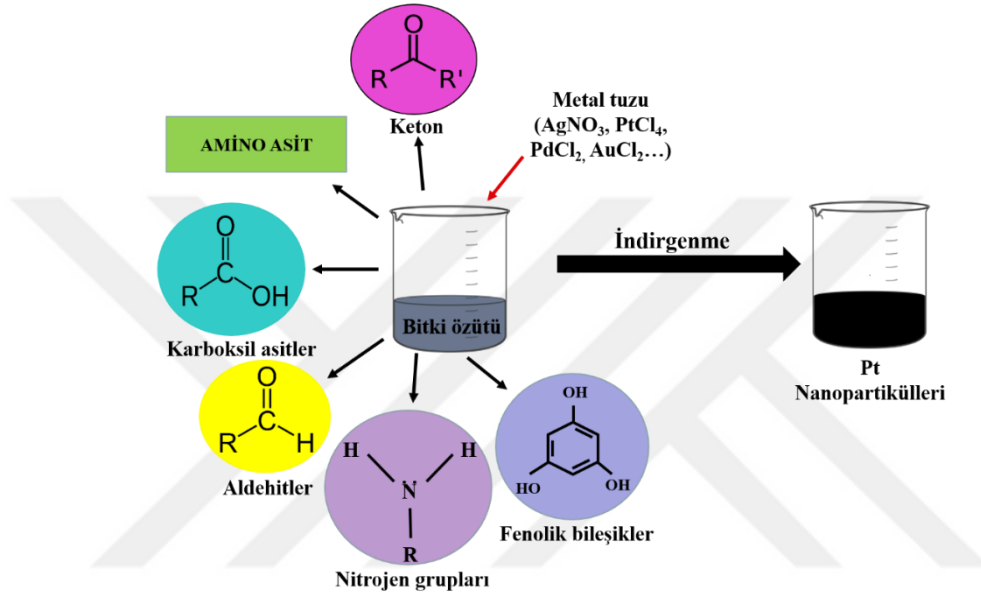
nanopartiküllerinin sentezi, çok çeşitli mikroplar kullanılarak elde edilmektedir (Krumov vd., 2009; Kumar ve Savalgi, 2017).



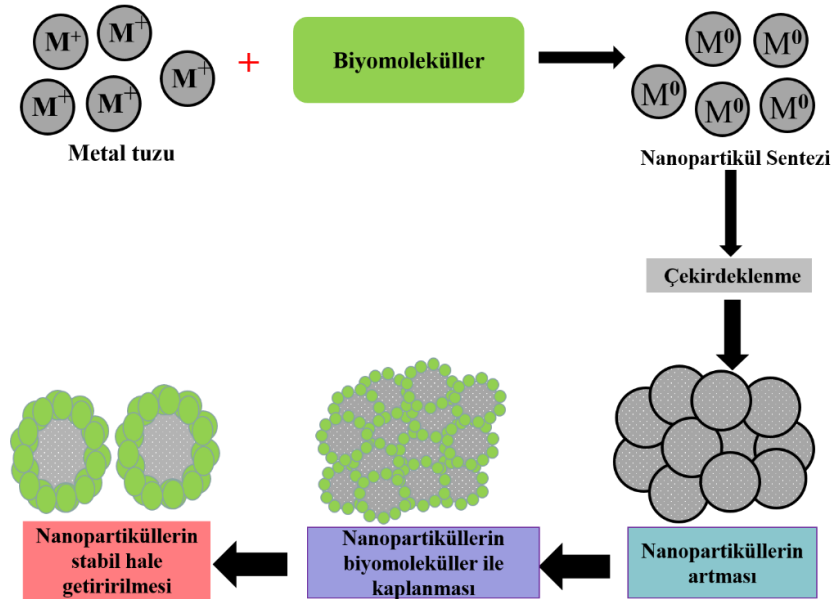
Şekil 2.7. Sülfat indirgeyen bakteriler kullanılarak Pt (IV) 'ün Pt (0)' a indirgenmesi (Puja ve Kumar, 2019).

b) Pt NP'lerin bitki aracılı sentezi: Antik çağlardan beri, bitkiler çeşitli hastalıklara karşı tıbbi değerlerinden dolayı araştırılmaktadır. Ek olarak, bitkiler iyileştirme işlemi ile ağır metallerin detoksifikasyonunda büyük potansiyel göstermektedirler. Ayrıca, bazı bitkiler aşırı metal stresini tolere etmek için biyolojik bir mekanizmaya sahiptir ve bu özellik araştırmacıları nanoteknoloji alanında bitkilerin kullanılmasında önemli bir etken olmaktadır. Dahası, basit ve ekonomik olmasının yanı sıra, çevreye duyarlı iyi reaksiyon koşullarını içerir. MNP'lerin biyoreduksiyonu, sentez sırasında ajanları indirgeme, kapatma veya stabilize etme görevi gören çeşitli biyoaktif moleküllerin (amino asitler, fenoller, aldehitler, ketonlar, karboksilik asitler ve azotlu bileşikler) mevcudiyeti nedeniyle meydana gelmektedir (Şekil 2.8, Şekil 2.9) (Auddy vd., 2003; Kuppusamy vd., 2016; Mishra vd., 2017). Bununla birlikte, Pt NP'lerin biyosentezi hakkındaki raporlar nispeten yetersizdir. Bu yüzden son zamanlarda araştırmacılar Pt NP'leri hızlı bir şekilde yaprak, çiçek, meyve, kök, ağaç kabuğu gibi bitki kısımlarını veya bunların sakız gibi yan ürünlerini kullanarak sentezlemeyi amaçlamaktadır. Diğer inorganik nanoparçacıklar gibi, Pt NP'lerin üretilmesi de bitkilerde bulunan biyoaktif moleküller tarafından desteklenir. Tipik biyoaktif moleküller nitratları, sülfatları, klorürleri ve diğer bileşiklerini içerir. Biyolojik sentez yöntemi ile elde edilen Pt NP'ler, kontrollü reaksiyon koşullarının sağlandığı daha iyi stabilite ile

uygun şekil ve boyut sağlamak için kimyasal olarak sentezlenmiş nanoparçacıklar için rekabet etmektedir. Mevcut bitki çeşitliliğinin çok büyük olduğu düşünüldüğünde, biyolojik nanopartikül fabrikaları olarak hizmet veren bitki sistemleri dünyanın hemen her yerinde kurulabilir. Bu nedenle, Pt NP'lerin biyolojik uygulamalarını bitkilerden açığa çıkarmanın ve bunların nanotıp alanında kullanımı ile ilgili araştırmalar gün geçtikte daha da artmaktadır.



Şekil 2.8. Biyoaktif fonksiyonel grupların biyojenik platin nanoparçacık sentezindeki rolü.



Şekil 2.9. Yeşil sentez ile nanopartiküllerin elde edilme mekanizması.

c) Pt NP'lerin yosunlar aracılığı ile sentezi: Yosunlar, geniş bir biyolojik aktivite yelpazesine sahip çok hücreli deniz alg türleridir. Son yıllarda, deniz yosunları kullanılarak inorganik nanoparçacıkların (Ag ve Au gibi) sentezi ile ilgili bir dizi çalışma, destekleyici biyolojik uygulamalarla rapor edilmektedir. *Padina gymnospora* (kahverengi deniz yosunu) kullanılarak elde edilen Pt NP'lerin biyosentezi üzerine yapılan ilk çalışma 2017 yılında bildirilmiştir. Burada, Pt NP'lerin 5 ila 50 nm arasında değişen boyutta oktahedral kesilmiş olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, bu çalışmada elde edilen Pt NP'lerin, antioksidan, antimikrobiyal, hemolitik ve sitotoksik (*Artemia salina*'ya karşı) gibi geniş bir biyolojik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Bu arada, deniz yosunlarının Pt NP'lerin biyosentezi için “nano fabrikalar” olarak kullanılmasının yakın gelecekte daha fazla araştırılması gerekmektedir (Venkatesan vd., 2015; Ashokkumar vd., 2016; Ramkumar vd., 2017).

d) Pt NP'lerin çeşitli biyojenik sentezi: Son yıllarda daha yenilikçi fikirler Pt NP'lerin biyojenik sentezinin yolunu açmıştır. Bu bakış açısında, bazı yeni raporlar, Pt NP'lerin kontrollü şekil ve büyüklükte sentezlendiğini, çeşitli yüksek organizmaların (böcekler, kuşlar ve memeliler) yan ürünlerinden sentezlendiğini göstermektedir. Örneğin, bal (arıdan), bıldırcın yumurta sarısı (vitamin ve protein bakımından zengin) ve koyun sütü (protein bakımından zengin) Pt NP'lerin biyojenik sentezi için kullanılmaktadır (Venu vd., 2011; Gholami-Shabani vd., 2016). Pt NP'lerin sentezi için diğer örnekler arasında, B2 Vitamini (riboflavin), pamuk selülozu, ağaç nanomalzemeleri, doğal aromatik polimerleri (sırasıyla kırmızı çamdan lignin, fulvik asit ve leonardite ait hümik özü), bakteri selülozu matrisi ve ayrıca lignin ve hemiselüloz yer almaktadır (Benaissi vd., 2010; Lin vd., 2011; Aritonang vd., 2016; Lin vd., 2016).

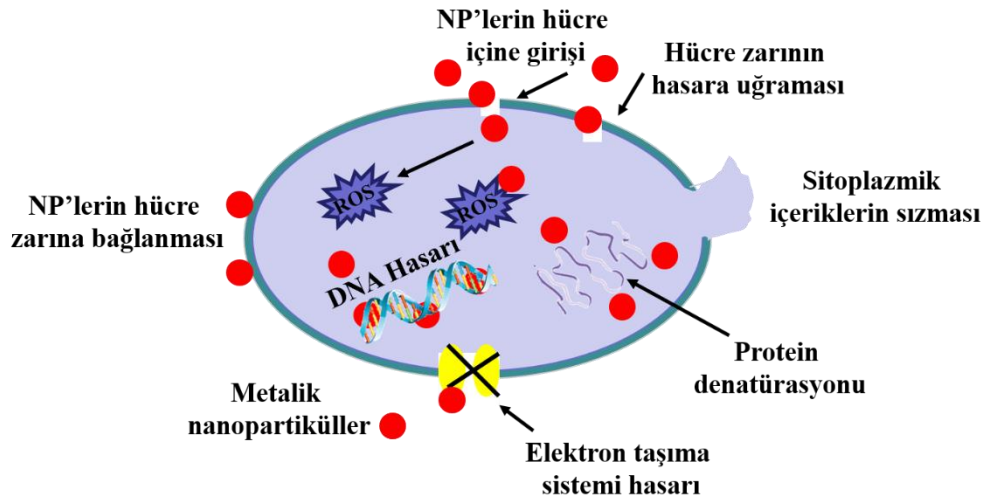
2.3.5. Niçin yeşil senteze ihtiyaç vardır?

Nanopartiküllerin biyosentezi, meydana gelen ana reaksiyonun indirgenme/oksidasyonun olduğu aşağıdan yukarıya sentez yaklaşımıdır. Nanopartiküllerin fiziksel ve kimyasal sentez işlemlerinin maliyeti yüksek olduğu için biyosenteze olan ihtiyaç artmıştır. Genellikle, kimyasal sentez yöntemi, tıbbi uygulamalarda ters bir etkiye sahip olabilecek yüzeyde emilen bazı toksik kimyasalların varlığına yol açar. Yeşil sentez yolu ile biyosentezlenmiş nanopartiküller söz konusu olduğunda bu bir sorun değildir. Bu nedenle, nanopartikül sentezi için daha ucuz yollar ararken, bilim insanları mikrobiyal enzimler ve bitki özleri (fitokimyasallar) kullanmayı tercih etmektedir. Mikrobiyal enzimler ve bitki özlerinin antioksidanları veya indirgeme özellikleri ile metal bileşiklerinin kendi nanopartiküllerinin indirgenmesinden genellikle sorumludur. Yeşil sentez, ekonomik ve çevre dostu, büyük ölçekli sentezler için kolayca ölçeklendirilebildiği için

kimyasal ve fiziksel yöntem üzerinde ilerleme sağlar ve bu yöntemde yüksek basınç, enerji, sıcaklık ve toksik kimyasallar kullanmaya gerek yoktur (Begum vd., 2009; Parashar vd., 2009).

2.3.6. Pt NP'lerin biyomedikal uygulamaları

a) Bakterisidal ajan olarak Pt NP'ler; metalik nanopartiküllerin (Ag, Au, ZnO, Pd ve Cu gibi) bakterisidal etki gösterdiği bilinen bir gerçektir. Bununla birlikte, Pt NP'lerin bakterisit etkisine ilişkin çalışmalar nispeten azdır. 1960'larda ilk kez, bazı raporlar Pt iyonlarının *Escherichia coli* (*E. coli*) üzerindeki etkisini belgelemiştir. Daha sonra, nanoteknolojinin ortaya çıkması ile birlikte, Pt NP'lerin de bakterisit etki gösterdiği öne sürülmüştür. Yapılan son çalışmalarda Pt NP'lerin bakterisit etkisinde boyut, şekil ve yüzey kimyasının büyük rol oynadığı düşünülmektedir. Aynı şekilde, Pt NP'lerin bakteriyel membran potansiyelinin aksine negatif zeta potansiyeline sahip olduğu ve gelişmiş antibakteriyel özellikler gösterdiği rapor edilmiştir. Ayrıca, bazı raporlar Pt NP'lerin Adenozin trifosfat'a bağımlı protein sentezini inhibe ederek ve ayrıca DNA hasarını indükleyerek bakteriyel büyüme bozukluğu gösterdiğini öne sürmektedir (Şekil 2.10). Pt NP'lerin bakterisidal etkisini daha da arttırmak için, bimetalik nanopartikül formülasyonu ve yüzey işlevselliği yenilikçi bir yaklaşım oluşturmaktadır (Rosenberg vd., 1969; Sawosz vd., 2010; Chwalibog vd., 2010; Jura vd., 2013; Zhao vd., 2014; Beyth vd., 2015).



Şekil 2.10. MNP'lerinin antibakteriyel aktivitelerine ait etki mekanizması.

b) Pt NP'lerin nanotıp uygulamaları; Pt NP'lerin önde gelen biyomedikal uygulamaları arasında terapötik ajan olarak kullanımı, anti-mikrobiyal, anti-bakteriyel, anti-kanser tedavisi, anti-tümör uygulamaları, tıbbi görüntüleme kontrast madde olarak kullanımı, anti-oksidan etkileri, kemoterapi, biyosensörler ve hücre içi analiz, fototermal tedavi, biyokatalizörler ve

biyobelirteç olarak kullanımı yer almaktadır (Todd ve Lippard, 2009; Elhusseiny vd., 2013; Leteba ve Lang, 2013; Manikandana vd., 2013; Deyhimihaghighi vd., 2014; Yusof vd., 2015; Yamada vd., 2015; Khan vd., 2016). Pt NP'lerinin antikanser aktivitesi birçok bilim insanı tarafından araştırılmaktadır. Günümüzde, Pt-atomu etrafındaki ligandların tanımlanmış bir geometrik dağılımına sahip Pt bazlı bileşikler, birçok kanser türünü tedavi etmek için şu anda mevcut olan en önemli ilaçlar arasındadır. Bu alanda bahsedilmeye değer olan madde, DNA dupleksinin yapısını büken, replikasyonuna ve transkripsiyonuna zarar veren DNA-platin kompleks oluşumu, DNA'daki N7 atomlu pürin bazlarıyla selektif olarak bağlanarak sitotoksik etkisini kullanan sis-platin maddesidir (Teng vd., 2017) Fakat bu molekülün canlı hücreler üzerine olan toksik etkisinden dolayı bilim insanları sisplatinin yerine geçebilecek yeni ilaç maddeleri araştırmaktadır. Bu araştırmalar kapsamında, bazı raporlar Pt nanomalzemelerinin sisplatin ile benzer olduğunu ve antikanser tedavisi için olası alternatif olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır (Estrela-Llopis vd., 2014). Ayrıca Pt NP'ler hyaluronik asit jeli ile çapraz bağ yapıtırılarak intraperitoneal kemoterapideki uygulamaları için incelenmiştir Bununla birlikte Pt NP'lerin antikanser aktivitelerine ilişkin bazı in-vivo ve in-vivo raporlara rağmen, saf NP'lerin rolünü ve biyo-indirgemedede kullanılan materyallerin kemoterapötik etkiye katkısını değerlendirmek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

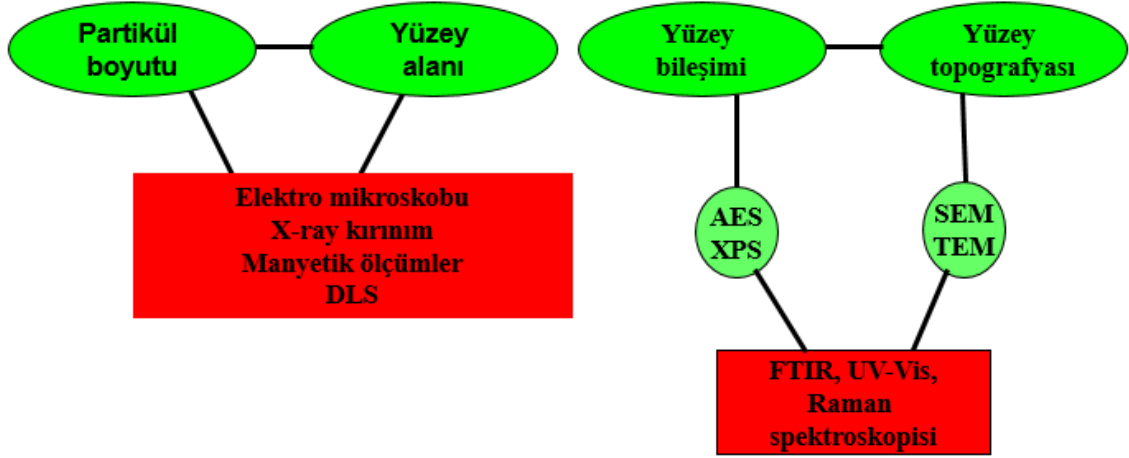
Antikanser kemoterapilerinin toksik yan etkileri nedeniyle, tıbbi araştırmacılar malign tümörlere karşı daha etkili ve hücreye özgü tedaviler geliştirmektedir. Bu tedavilerden birisi olan foto termal tedavide (FTT) Pt NP'lerin sito-uyumluluk ve katalitik özelliklerinden dolayı kullanımı dikkat çekmektedir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, biyo-uyumlu 13 nm boyutunda Pt NP'ler yeni bir fototermal madde olarak araştırılmıştır. Genel olarak, Pt NP'lerin, FTT ve radyoterapi için iyi bir aday oldukları, lazer ışınımı veya radyasyona maruz kalmanın ardından seçili alanda hücrel hasara neden olabilecekleri görülmüştür (Bigall vd., 2008). Ayrıca Pt NP'ler, yapay katalaz (CAT), horseradish peroksidaz (HRP) ve süperoksit dismutaz (SOD) enzimlerine benzer etkiye sahip olduklarından dolayı, oksidatif strese bağlı hastalıkların tedavisi için nanoenzim olarak kullanımı üzerine araştırmalarda literatürde bulunmaktadır. Pt NP'lerinin in vitro enzim benzeri özellikleri nanotıp alanında geniş bir uygulamaya sahiptir ve hatta Pt NP'lerinin bazı kanser türleri ve kardiyovasküler hastalıklar için önleyici bir terapi olarak kullanılabilmesi varsayılmaktadır. Ayrıca diğer nanopartiküller ile antioksidan özellikleri kıyaslandığında Pt NP'lerin antioksidan aktiviteleri daha yüksektir (Gharibshahi vd., 2012). Aynı zamanda DNA, kanser hücreleri, tümör belirteçleri, metal iyonları, penisilin antibiyotikleri, çeşitli ilaçlar, hidrojen peroksit, glukoz, kolesterol, L-sistein, kolin, asetilkolin, proteinler, virüsler, bakteri ve antikor tespiti dahil olmak üzere Pt NP-bazlı kolorimetrik deneyler geliştirilmiştir. Tanı

ve teşhis teknolojisinde, Pt NP'ler, yeni kolorimetrik ve florometrik biyosensörlerde pahalı ve hassas HRP ve CAT'in yerini almak ve yeni tanımlama yaklaşımları geliştirmek için yapay enzimler olarak kullanılabilir. Çünkü nano Pt metalinin çok yüksek katalitik verimi, çok çeşitli şartlarda (pH ve sıcaklık dahil) kararlılıkları ile birleştirildiğinde, yüksek hassasiyete sahip, düşük maliyetli ve taşınabilir testlerin geliştirilmesine yol açabilir. Bunun sonucunda aylarca oda sıcaklığında saklanabilir ve sıcaklık kontrolü veya enstrüman gereksinimi olmadan uzman laboratuvarların dışında da kullanım alanına sahip olabilir.

2.4. Nanopartiküllerin Karakterizasyon Teknikleri

Hazırlanan partiküllerin nano ölçekte olduğunu tespit etmek için karakterizasyon tekniklerine ihtiyaç duyulmaktadır. Malzeme biliminde, “karakterizasyon” terimi, malzemenin özelliklerinin ve yapısının araştırıldığı temel süreçleri ifade eder. Bu temel süreç, materyalin bilimsel olarak anlaşılması için bir zorunluluktur. Karakterizasyon, malzeme özelliklerini ve mikroskobik yapıları araştırmak için gerekli teknikleri, yani mekanik test, termal analiz ve yoğunluk hesaplaması gibi malzeme analizleriyle ilgilenen herhangi bir işlemi içermektedir. Yüzyıllar boyunca uygulanan karakterizasyon tekniklerine teknolojide görülen gelişmeler doğrultusunda yeni ve ileri teknikler sürekli olarak ortaya çıkmaktadır. Karakterizasyon, malzemelerin kompozisyonunu ve yapısını belirlemeye yardımcı olur ve ayrıca yöntemin başarılı olup olmadığını değerlendirmemize izin verir. Bazı teknikler nitel, bazıları ise niceldir (Jiang vd., 2009).

Karakterizasyon teknikleri arasında taramalı elektron mikroskobu (SEM) analizi, enerji dağıtıcı X-ışını analizi (EDX), transmisyon elektron mikroskobu (TEM) analizi, taramalı tünelleme mikroskobu (STM), atomik kuvvet mikroskobu (AFM), Raman spektroskopisi, ultraviyole görünür spektrometri (UV- vis), Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FTIR), X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS), dinamik ışık saçılımı (DLS), X-ışını kırınımı (XRD) ve zeta potansiyel analizi yer almaktadır (Şekil 2.11) ve bu teknikler mikron altı boyutla sahip malzemeleri gözlemlemek için avantaj sunmaktadır (Aiken ve Finke, 1999).



Şekil 2.11. Nanopartiküller için yaygın olarak kullanılan karakterizasyon yöntemleri.

Yukarıda verilen karakterizasyon yöntemlerinde, nanopartiküller farklı analiz metotları kullanılarak karakterize edilmektedir. Bu karakterizasyon metotları termal, mekanik, kimyasal, mikroyapısal, yapısal, reolojik ve fiziksel olarak sınıflandırılmaktadır (Titus vd., 2019). Nanopartiküllerin yapısı ve morfolojisi hakkında daha kesin ve net bilgi sağlamak için birkaç karakterizasyon yöntemi birlikte kullanılmaktadır. Tez çalışmamızda sentezlediğimiz Pt NP'leri karakterize etmek için Uv-vis, TEM, HRTEM, XRD ve XPS karakterizasyon yöntemleri birlikte yer almaktadır.

3. LİTERATÜR TARAMASI

Literatürde NP'lerin yeşil sentezi ile ilgili çalışmalar son yıllarda artmaktadır. Yeşil sentez yöntemi ile elde edilen NP'lerin literatürde antikanser, antioksidan, antibakteriyal vb. gibi birçok uygulama alanında test edildiği görülmektedir. Bitkiler kullanılarak yeşil sentez ile elde edilen nanopartiküller bazı hastalıkların tedavisinde ve ilaçların üretiminde ümit verici sonuçlara sahiptir. Literatürde NP'ler kullanılarak yapılan farklı çalışmalara ait örnekler Çizelge 3.1'de yer almaktadır. Ayrıca yeşil sentez raporlarının çoğu MNP üretimi ile ilgili olmasına rağmen, bitki aracılı sentez yöntemlerinin metal oksit nanopartikül sentezi için uygulamalarıyla ilgilide fazla sayıda çalışma yapılmıştır.

Çizelge 3.1. Literatürde bitki kullanılarak yeşil sentez yöntemi ile elde edilen NP'lere ait örnekler.

Yeşil sentezde kullanılan bitki adı	NP tipi	Partikül boyutu (nm)	NP'lerin kullanıldığı uygulamalar	Referans
<i>Azadirachta indica</i>	Ag	12.09–29.65	Antibakteriyal aktivite	Velusamy vd., 2015
<i>Coffea arabica</i>	Ag	20-30	Antibakteriyal aktivite	Dhand vd., 2016
<i>Coleus forskohlii</i>	Au	5-18	Antioksidan aktivite	Naraginti vd., 2016
<i>Abutilon indicum</i>	Au	1-20	Antikanser ve antioksidan aktivite	Mata vd., 2016
<i>Catharanthus roseus</i>	Au	15-28	Antikanser aktivite	Muthukumar vd., 2016
<i>Prunus × yedoensis</i>	Pd	50-100	Antibakteriyal aktivite	Manikandan vd., 2016
<i>Mucuna pruriens</i>	Au	6-17	Antiparkinson ilaç aktivitesi	Arulkumar ve Sabesan, 2010
<i>Eclipta prostrata</i>	Ag	35-60	Antiprotozoal aktivite	Rajakumar ve Rahuman, 2011
<i>Cynara scolymus</i>	ZnO	40-100	Antibakteriyal ve antikanser aktivite	Erdoğan vd., 2019
<i>Trigonella foenum-graecum</i>	TiO ₂	20-90	Antibakteriyal aktivite	Subhapiya ve Gomathipriya, 2018
<i>Psidium guajava</i>	TiO ₂	32.58	Antibakteriyal ve antioksidan aktivite	Santhoshkumar vd., 2014

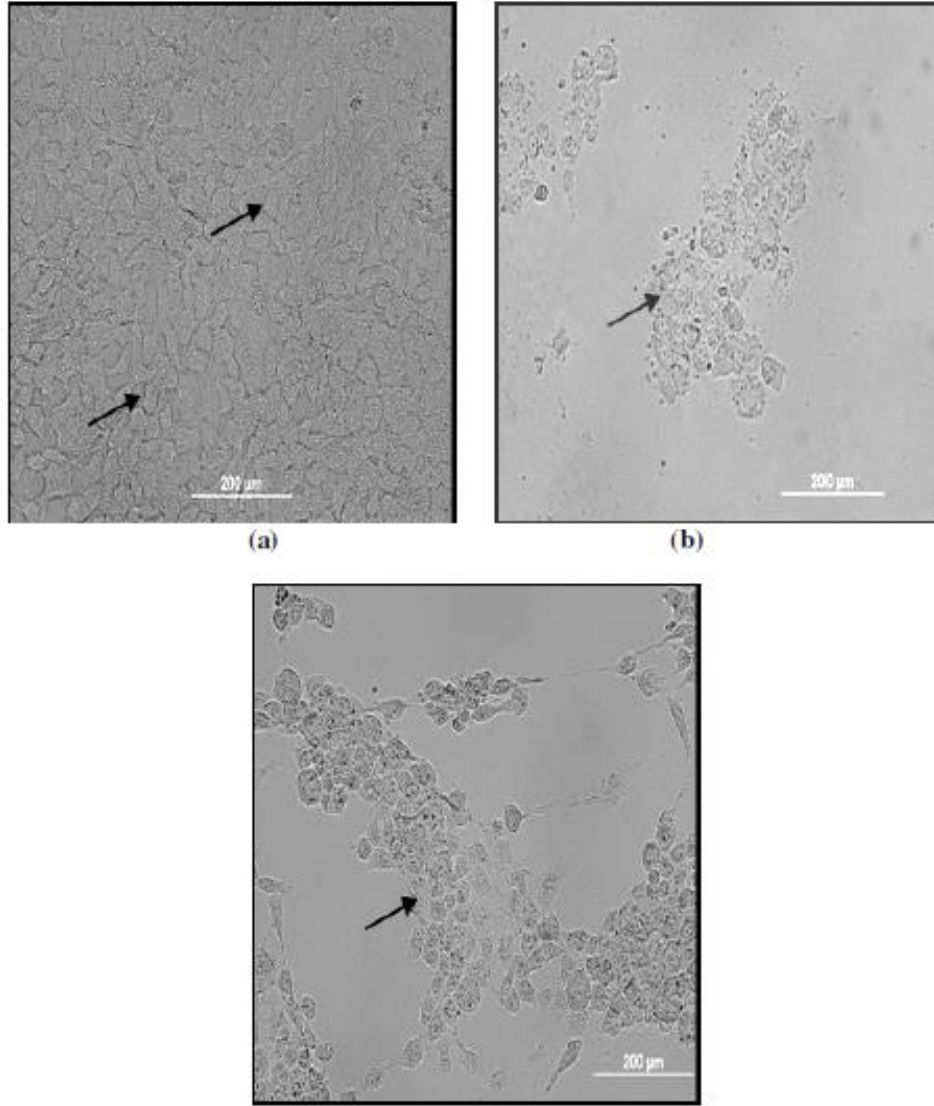
Çizelge 3.1. (devam) Literatürde bitki kullanılarak yeşil sentez yöntemi ile elde edilen NP'lere ait örnekler.

Yeşil sentezde kullanılan bitki adı	NP tipi	Partikül boyutu (nm)	NP'lerin kullanıldığı uygulamalar	Referans
<i>Trifolium pratense</i>	ZnO	100-190	Antibakteriyal aktivite	Dobrucka ve Długaszewsk, 2016
<i>Anogeissus latifolia</i>	Pd	2.3-7.5	Antibakteriyal ve antioksidan aktivite	Kora ve Rastogi, 2018
<i>Jatropha glandulifera</i>	Pt	100-200	Antibakteriyal aktivite	Jeyapaul vd., 2017
<i>Artemisia haussknechtii</i>	Fe ₃ O ₄	120-130	Antibakteriyal aktivite	Alavi ve Karimi, 2019
<i>Magnolia Grandiflora</i>	Cu	50-250	Antibakteriyal aktivite	Lee vd., 2013
<i>Terminalia chebula</i>	AgPd	2-40	Antibakteriyal ve antikanser aktivite	Sivamaruthi vd., 2019
<i>Dioscorea bulbifera</i>	PtPd	10-25	Antikanser ve antioksidan aktivite	Ghosh vd., 2015
<i>Sargassum wightii</i>	MgO	68.06	Antikanser, antimikrobiyal ve fotokatalitik aktivite	Pugazhendhi vd., 2019

Çizelge 3.1'de yer alan çalışmaların dışında başka bir çalışmada, kanser tedavisi için metotreksat ve klorotoksin gibi kemoterapötik ajanlara konjuge edilerek manyetik oksit (Fe₃O₄-manyetit) ve demir (III) oksit (Fe₂O₃-manyetik) NP'lerini kullanmışlardır (Darroudi vd., 2014). Altın nanopartikülleri (Au NP) kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalarda Au NP'lerinin yeşil sentez yolunu kullanarak kan antikoagülanı olarak hareket edebildikleri, hamile kadınlarda idrar örneklerinden gebelik hormonunu tespit edebildikleri bildirilmiştir (Kuppusamy vd., 2014; Singh vd., 2016). Au NP'lerini içeren başka bir çalışmada, Au NP'lerin insan dermal fibroblastına toksik olmadığı ve murin melanom cilt hücrelerini koruyabildiği ve cildi temizleme aktivitesine sahip olduğu tespit edilmiştir, bu tespitten sonra Au NP'lerinin kozmetik endüstrisi için iyi bir kaynak olabileceği bildirilmiştir (Jiménez vd., 2017). Başka bir çalışmada ise *Sphaeranthus amaranthoides* ekstraktı kullanılarak sentezlenmiş gümüş nanopartiküllerinin (Ag NP) a-amilaz enzimi üzerinde doz-cevap inhibe edecek şekilde antidiyabetik aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Singh vd., 2017).

Son zamanlarda, Pt NP'lerinin biyolojik uygulamaları ile ilgili birkaç çalışma bildirilmiştir. Örneğin, Kim ve arkadaşları ultra ince platin nanoparçacıkların süperoksit serbest radikallerini temizlediğini ve ROS aracılı hastalıklara karşı koruma potansiyeline sahip olduğunu bildirmiştir (Kim vd., 2008). Başka bir çalışma ise Pt NP'lerinin servikal kanser hücresi proliferasyonunu inhibe ettiğini ve apoptozu tetiklediği rapor edilmiştir (Alshatwi vd., 2015). Teow ve Valiyaveetil yaptıkları bir çalışmada, işlevselleştirilmiş Pt NP'lerinin, yüzey fonksiyonel gruplarına ve partikül boyutlarına bağlı olarak meme kanseri hücre canlılığını azalttığını bildirmişlerdir (Teow ve Valiyaveetil, 2010). Ek olarak Rehman ve arkadaşları tarafından Pt NP'lerinin, NF-κB (transkripsiyon faktörü) transkripsiyon aktivitesinin inhibisyonu yoluyla lipopolisakaritin indüklediği hücre içi ROS'u ve enflamatuar tepkisini azalttığı bildirilmiştir (Rehman vd., 2012). Diğer bir çalışmada ise Pt NP'lerinin ve Au@Pt nanoyapılarının, rahim ağzı kanseri hücrelerinin apoptoz yoluyla çoğalmasını engellediğini rapor edilmiştir (Alshatwi vd., 2015a). Farklı bir çalışmada ise *Cerbera manghas* ekstraktının yaprakları kullanılarak sentezlenen Pt NP'lerinin bakteriyel patojenlerin büyümesini inhibe ettiği bildirilmiştir (Rajathi ve Nambaru, 2014).

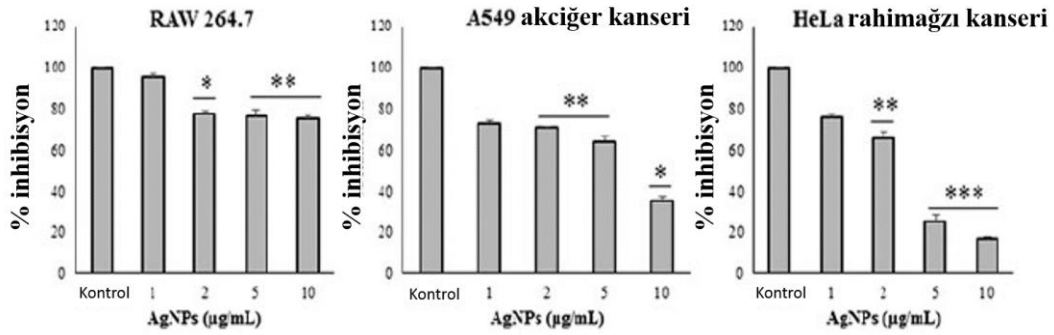
Grace Nirmala ve arkadaşlarının RSC Advances dergisinde yayınlanan makalesinde *Vitis vinifera* tohum ekstraktı kullanılarak sentezlenen Au NP'lerin A431 cilt kanseri hücrelerine karşı sitotoksik etkiye yönelik araştırma bildirilmiştir. Bu çalışmada *Vitis vinifera* tohumlarında bulunan fitokimyasallar, Au NP'lerin sentezi için indirgeyici ajan olarak kullanılmıştır. Au NP'lerinin morfolojisi, partikül büyüklüğü ve özellikleri, TEM, XRD, dinamik ışık saçılımı, FTIR ve zeta potansiyeli kullanılarak karakterize edilmiştir. Au NP'leri 24 saat boyunca insan epidermoid cilt kanseri hücreleri (A431) ile inkübe edilmiş, sonrasında antiproliferatif aktiviteleri ve apoptoz indüksiyonu açısından değerlendirilmiştir (Şekil 3.1). Au NP'lerinin parçacık boyutunun $\sim 50 \pm 5$ nm ve küresel yapıda olduğunu gözlemlemişlerdir. Au NP'lerinin A431 kanser hücre hattına karşına 24.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ inhibe edici konsantrasyonunda (IC50) sitotoksik etki sağladığını gözlemlemişlerdir. *Vitis vinifera* tohum fitokimyasalları kullanılarak sentezlenen Au NP'lerinin, seçici olarak kanser hücrelerini hedefleyebildiği ve kanser hücrelerinin öldürülmesinde daha iyi etkinlik sağlayan potansiyel antikanser ajanlar olarak işlev görebildiği sonucu rapor edilmiştir.



Şekil 3.1. (a) Kontrol, (b) Floroürasil (Ticari kanser ilacı), (c) Au NP'lerinin IC50 konsantrasyonu faz kontrast görüntüleri. Ok başı, sırasıyla (a), (b), (c) görüntülerinde Au NP'lerinin neden olduğu morfolojik değişiklikler gösterilmektedir (Nirmala vd., 2016).

Hina Singh ve arkadaşlarının Nanomedicine and Biotechnology dergisinde yayımlanan makalesinde *Borago officinalis* yaprak ekstraktı kullanılarak Ag NP'lerinin antikanser ve antibakteriyel aktivitelerini test ettikleri bildirilmiştir. Bu çalışmada, *Borago officinalis* yapraklarının verimli bir şekilde kullanılarak Ag NP'lerinin kolay, güvenilir, uygun maliyetli ve çevre dostu sentezi vurgulanmaktadır. Ag NP'lerin biyosentezi, 422 nm'de yüzey plazmon rezonans (SPR) bandını gösteren UV-Vis spektrumu ile doğrulandığı belirtilmiştir. TEM analizi ile, parçacıkların küresel, altıgen ve düzensiz olduğunu ve 30 ila 80 nm arasında değişen bir boyuta sahip olduğunu gözlemlenmişlerdir. Enerji dağıtıcı X-ışını spektroskopisi (EDX) ve

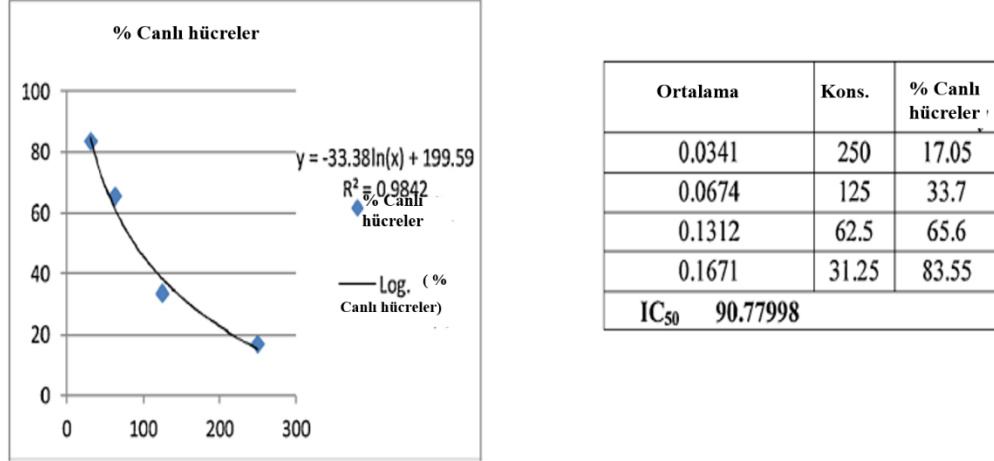
elementel haritalama, tekniği ile Ag NP'lerde gümüşün saflığını ve maksimum dağılımını incelemişlerdir. Ag NP'lerin kristalli doğasını, X-ışını kırınımı (XRD) ve seçilen alan kırınım modeli (SAED) kullanarak tanımlanmışlardır. Bu çalışmada aynı zamanda Ag NP'lerin akciğer kanseri hücre çizgileri (A549) ve rahim ağzı kanseri hücre çizgisine (HeLa) karşı in vitro etkinliği değerlendirilmiştir. A549 ve HeLa kanser hücre hattına karşı Ag NP'lerinin sırasıyla 5 ve 2 µg/ml konsantrasyonlarında sitotoksikite etkinliği gözlemlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 3.2.). Ayrıca Ag NP'lerin patojenik bakterilere karşı biyofilm inhibisyonu dahil antibakteriyel aktivitesi de rapor edilmiştir. *Pseudomonas aeruginosa* [KACC 14021], *Escherichia coli* [CCARM 0237], *Vibrio parahaemolyticus* [KACC 15069] ve *Staphylococcus aureus* [KCTC 3881], ait zone çapları sırasıyla 13.7 ± 0.5 , 11.0 ± 0.8 , 12.7 ± 0.5 , 12.7 ± 0.5 olarak gözlemlemişlerdir. Çalışmanın sonucunda biyosentezlenmiş Ag NP'ler için antikanser ve antibakteriyel maddeler olarak potansiyel ajan olduğu ifade edilmiştir.



Şekil 3.2. RAW 264.7 makrofaj hücre hattı, A549 akciğer kanseri hücre hattı ve HeLa rahim ağzı kanseri hücre hattı için Ag NP'lerinin farklı konsantrasyonlarının hücre canlılığı üzerine etkisi gösterilmiştir (Singh vd., 2017).

Hina Singh ve arkadaşlarının Journal of Environmental Chemical Engineering dergisinde yayınlanan makalesinde *Xanthium strumarium* yaprak ekstraktı kullanılarak Pt NP'lerinin antikanser ve antibakteriyel aktivitelerine ait sonuçlar bildirilmiştir. NP'lerin karakterizasyonunda UV Görünür spektroskopisi, FT-IR, XRD, SEM-EDAX ve TEM analizi kullanıldığı rapor edilmiştir. TEM analizi ile nanoparçacıkların ortalama 22 nm büyüklüğünde ve mükemmel kristal kafeste olması gereken parçacıklarda paralel çizgileri gözlemlemişlerdir. SEM analizi ile oluşturulan nanoparçacıkların dikdörtgen şeklinde ve pürüzsüz bir yüzeye kübik olduğunu gözlemlemişlerdir. Ayrıca Pt NP'lerin, MTT testi ile HeLa kanser hücre hatlarına karşı 24 saat inkübasyon sonucu IC50 değerinin 90 µg/mL olduğunu gözlemlemişlerdir (Şekil 3.3). *E. coli*, *K. Pnömonisine*, *P. Aeruginosa*, *S. aureus*, *B. subtilis* bakterilerine karşı Pt NP'lerinin

100 µg/mL konsantrasyonunda sırasıyla 20 ± 0.5 mm, 19 ± 0.5 mm, 18 ± 0.5 mm, 22 ± 0.5 mm, 19 ± 0.5 mm inhibisyon zonu gözlemlenmiştir.



Şekil 3.3. Pt NP'lerine ait sitotoksisite deney sonuçları (Kumar vd., 2019).

Literatürde yer alan çalışmaların temelinde metal ve metal oksit nanoparçacıklarının üretmek için kullanılan bitki özleri, yaprak, meyve, kök veya yumru, kabuk tozu, lateks, meyve kabuğu ve tohumlar gibi çeşitli bitki kısımları kullanılmaktadır. Bu tür bitki kısımlarında bulunan biyomoleküller, bunların kapatılması ve dengelenmesi ile birlikte metal tuzlarının hızlı bir şekilde indirgenmesinden sorumludur. Genel olarak, bitki aracılı NP'ler, küresel, üçgen, kübik veya çubuk benzeri farklı şekillerde olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda üretilen NP'ler şekle bağlı olarak, farklı etkilere sebep olmaktadır (Pal vd., 2007). Son raporlar, biyosidal etkinin, nanopartikülün büyüklüğü ile bağlantılı olduğunu ve daha iyi temas veya daha fazla temas nedeniyle daha küçük bir boyutun daha etkili olduğunu göstermektedir (Lee vd., 2011). Literatürde yer alan çalışmalar incelendiğinde NP'lerin antikanser, antibakteriyel çalışmalarda düşük konsantrasyonlarda (µg/mL) yüksek öldürücü etkinliğe sahip olduğu görülmektedir. Ayrıca, NP'lerin sentezinde görev alan biyomoleküller sadece metal tuzunu indirgemekle kalmaz, aynı zamanda antimikrobiyal veya kanser tedavisi uygulamaları için sinerjik etkilere neden olan NP'lerin yüzeyini de işlevselleştirebilir. NP'lerin işlevselleştirilmesi mikroorganizmalara veya kanser hücrelerine karşı biyosidal özellikleri iyileştirebilir ve insan hücreleri de dahil olmak üzere daha yüksek organizmalara karşı toksisiteyi azaltabilir (Gan vd., 2012). Bu nedenle, bir aşamalı sentezlenen nanoparçacıklar aslında gelecekteki ilaçlara önemli faydalar sağlayan daha iyi biyoyumluluk sunabilir.

Bitki aracılı nanopartikül sentezi üzerine araştırmalar, hammadde mevcudiyeti nedeniyle son yıllarda oldukça kapsamlı olmuştur. Bitki aracılı nanopartikül sentezi ilk raporlarının yayınlanmasından bu yana on yıldan fazla zaman geçti (Shankar vd., 2003) ve konuyla ilgili yayınların sayısı her yıl artmaya devam etmektedir fakat Pt NP'lerinin yeşil sentezi ile ilgili çalışmalar literatürde az sayıda bulunmaktadır. Bu nedenle tez çalışmamızda çörek otu tohumu kullanarak yeşil sentez ile elde edilen Pt NP'lerin antikanser ve antimikrobiyal aktiviteleri test edilmiştir ve ayrıca Pt NP'leri karakterize edilmiştir.



4. MATERYAL VE YÖNTEM

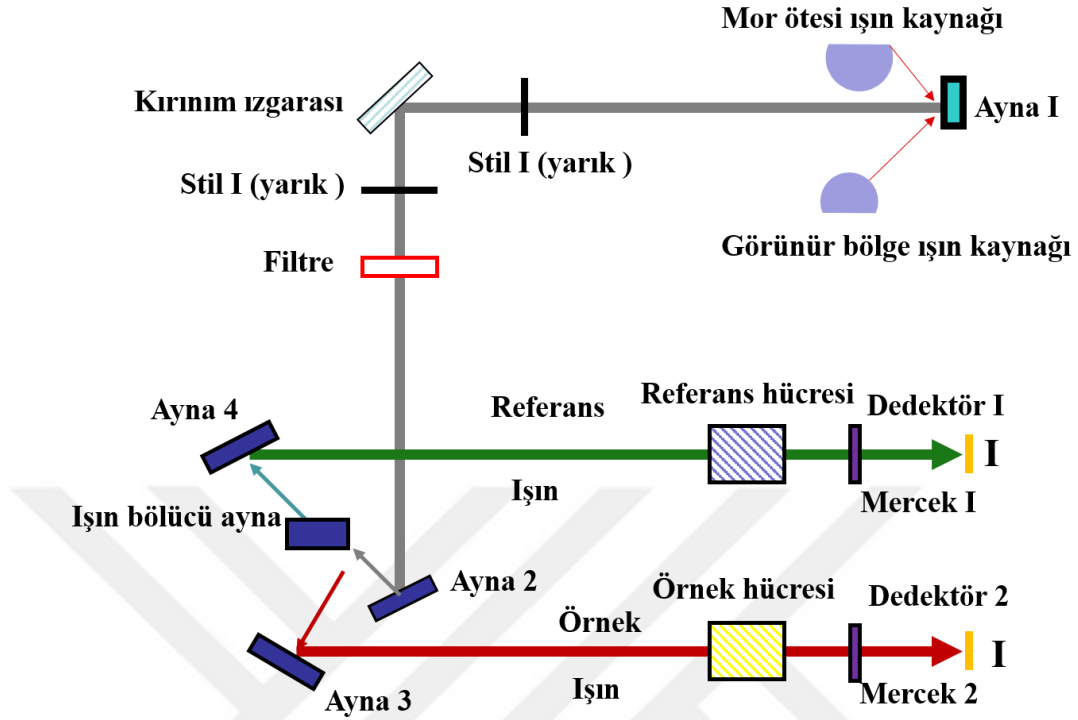
4.1. Materyal

4.1.1. Kimyasal, hücre ve mikrobiyal kültür materyalleri

Deneyde kullanılan çörek otu tohumları Türkiye'den satın alındı. Hücre hatları (HeLa ve MDA-MB-23) Boğaziçi Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü'nden elde edildi. Tüm deneysel olarak kullanılan kimyasallar (Sigma-Aldrich (ABD)), hücre kültür ürünleri (Gibco) ve Plastik laboratuvar ürünleri Corning (ABD), CAPP (Danimarka), TPP (İsviçre)) firmalarından satın alındı. Ek olarak, sterilize edilmesi gereken tüm malzemeler, 20 dakika boyunca 121 ° C'de otoklavlandı.

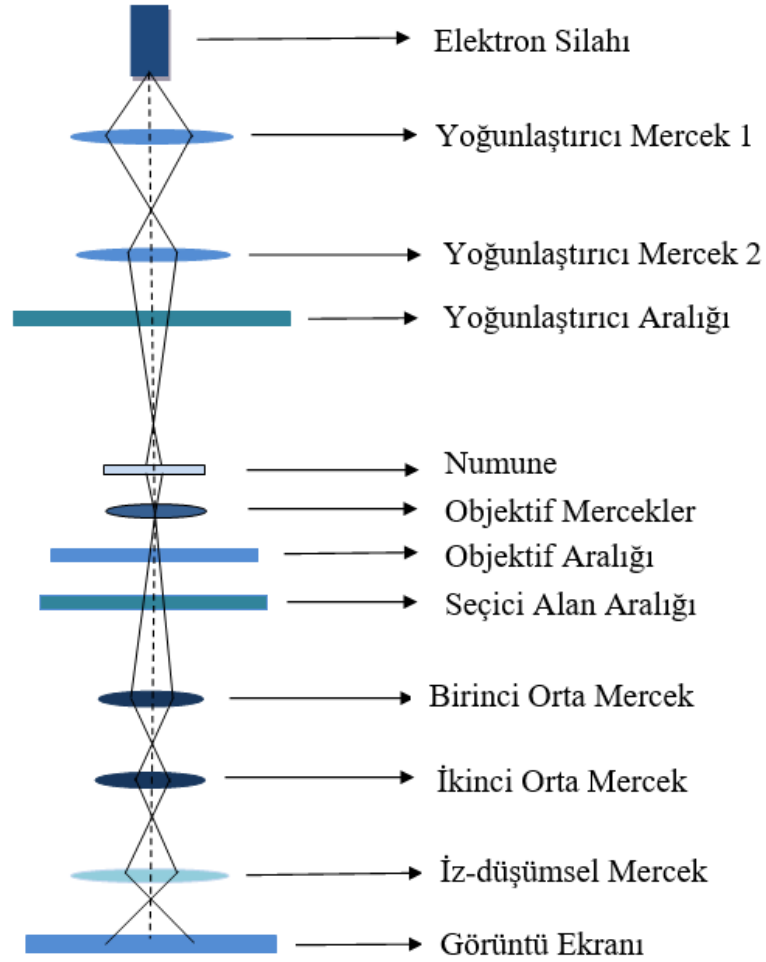
4.1.2. Karakterizasyon Materyalleri

UV / Vis spektroskopisi: Ultraviyole ve görünür ışık (UV-Vis) absorpsiyon spektroskopisinin çalışma prensibi bir ışın demetinin bir örnekten geçtikten veya bir örnek yüzeyinden yansıtıldıktan sonraki ışık şiddetinin azalmasının ölçülmesine dayanmaktadır. Işığın şiddetinin azalması absorplamanın arttığını gösterir. Birçok molekül UV veya Vis dalga boylarını absorplar ve farklı moleküller kendilerine özgü farklı dalga boylarını absorbe eder. Bir UV / Vis spektrumu, molekülün yapısını gösteren birçok absorplama bantlarından oluşmaktadır. UV/Vis spektroskopisi rutin olarak geçiş metal iyonları, yüksek konjuge organik bileşikler ve biyolojik makromoleküller gibi farklı analitlerin kantitatif tayini için analitik kimyada kullanılır. Spektroskopik analiz genellikle çözeltilerde gerçekleştirilir, ancak katı maddeler ve gazlar da incelenebilir. UV / Vis spektroskopisine ait çalışma prensibi Şekil 4.1'de verilmiştir (Titus vd., 2019).



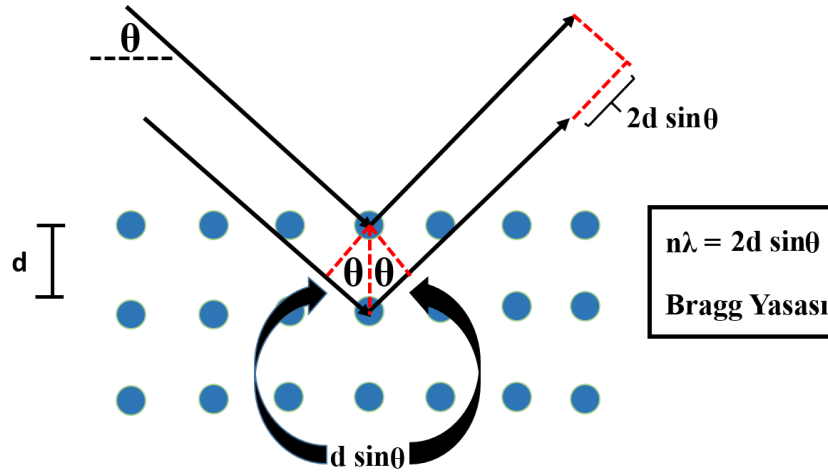
Şekil 4.1. UV / Vis spektroskopisi çalışma prensibi.

Geçirimli elektron mikroskobu: Geçirimli elektron mikroskobu malzeme bilimi için çok güçlü bir karakterizasyon yöntemidir. Yüksek enerjili bir elektron demeti çok ince bir numuneden geçirilir ve elektronlar ile atomlar arasındaki etkileşimler sayesinde kristal yapı gibi özellikler gözlemlenmektedir. Ayrıca nano boyuttaki yapıların TEM'e göre daha ayrıntılı görüntüsünü incelemek için yüksek çözünürlüklü geçirimli elektron mikroskobu (HRTEM) kullanılmaktadır. Yüksek çözünürlüklü transmisyon elektron mikroskobu (HRTEM), numunenin atom yapısının doğrudan görüntülenmesine olanak sağlayan özel geçirimli elektron mikroskoplarının bir görüntüleme modudur. Geçirimli elektron mikroskobuna ait temel bileşenler Şekil 4.2'de verilmiştir (Titus vd., 2019).



Şekil 4.2. TEM analiz cihazına ait temel bileşenleri.

X-ışını kırınımı (XRD): XRD tekniği kristal yapıdaki maddelere gönderilen X-ışınlarının karakteristik bir şekilde kırılıp saçılması kabiliyetine dayanır ve kristal fazların yapısının hassas bir şekilde incelenmesini sağlar. Bir kristal madde yapısındaki atomların periyodik olarak dizilişine bağlı olarak ışığı dağıtır. Böylece X-ışınlarının atomlardan saçılması, kristal madde içindeki atom düzenlemesi hakkında bilgi içeren bir kırınım modeli oluşturur. Ayrıca kristal yapının morfolojisi ile birlikte parçacık boyutu da hesaplanabilir. XRD, sıvılar, metaller, mineraller, polimerler, katalizörler, plastikler, farmasötikler, proteinler, biyolojik moleküller, kompleks bileşikler, ince film kaplamalar, seramikler, güneş pilleri ve yarı iletkenler dahil olmak üzere çok çeşitli malzemeleri analiz etmek için kullanılan bir tekniktir. XRD tekniğindeki X ışınlarının kırınımı Şekil 4.3'te gösterilmiştir (Titus vd., 2019).



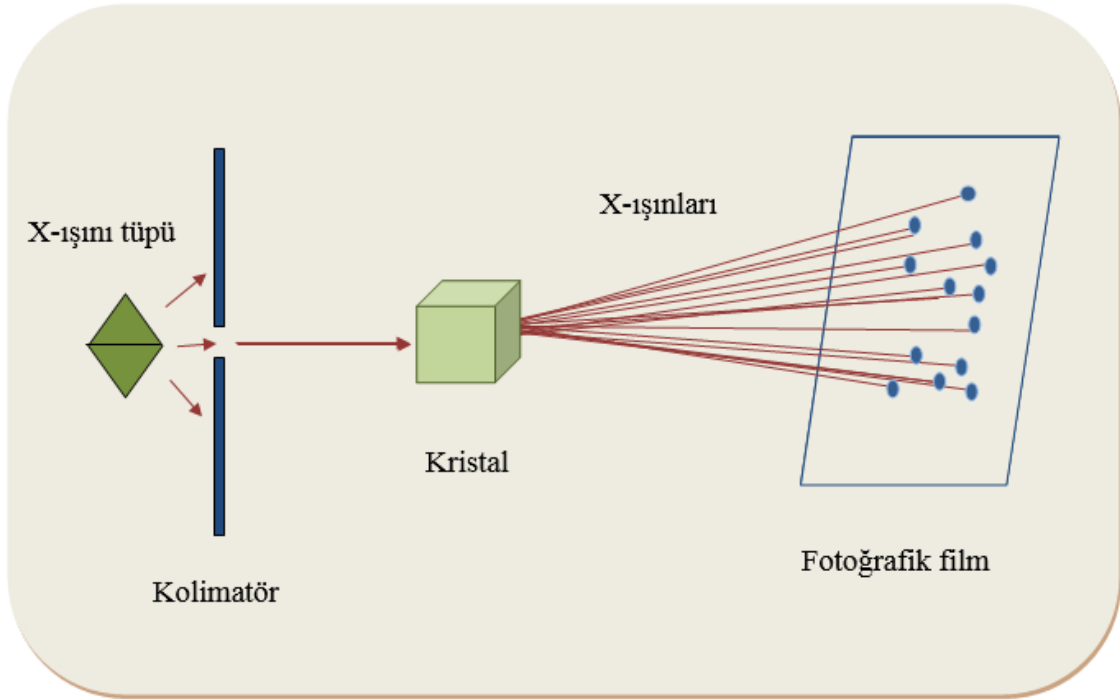
Şekil 4.3. XRD analizinde kristal bir düzlemde X-ışınlarının kırılması.

X-ışını foto elektron spektroskopisi (XPS): XPS, bir maddenin temel bileşiminin hesaplanmasında yararlı olan kantitatif bir spektroskopik yüzey analizi tekniğidir. Çok yüksek vakum altında, X-ışınları ile ışınlanmış (yüzeydeki elementlerin çekirdek yörüngelerinde elektron emisyonuna yol açan) bir materyal analiz edilir. Kinetik enerji ölçümleri ve malzeme yüzeyinden kaçan elektronların sayısı XPS spektrumunu sağlar. Elektronların bağlanma enerjisi kinetik enerjiden hesaplanabilir ve bu, yüzey elemanlarının oksidasyon durumunu yansıtır. Elektron sayıları elemanın oranını yansıtır. XPS tekniğinin çalışma prensibi Şekil 4.4'te gösterilmiştir. Elektronu bir çekirdek orbitalinden uyarmak için kullanılan X ışınının enerjisi, denklem kullanılarak bilinen bir miktar olduğu için bağlanma enerjisi hesaplanabilir (Baer vd., 2010):

$$E_{\text{binding}} = E_{\text{photon}} - E_{\text{kinetic}} - \Phi$$

E_{binding} yayılan elektronun enerjisidir; E_{photon} kullanılan X ışını foton enerjisidir; E_{kinetik} yayılan elektronun kinetik enerjisidir ve Φ iş işlevidir.

XPS ayrıca numunedeki kirleticileri tespit etmek için de kullanılabilir.



Şekil 4.4. XPS cihazına ait çalışma prensibi.

4.2. Yöntem

4.2.1. Çörek otu tohum ekstraktının hazırlanması

5 gr çörek otu tohumu havan içerisinde ezildi. Ezilmiş tohumlar bir beher içerisinde koyuldu ve üzerine 100 mL % 70 etanol-su karışımı ilave edildi. Tohum-etanol karışımı mikrodalga fırında 5 dk boyunca bekletildi ve çörek otu tohum ekstraktı elde edildi. Beher içerisindeki ekstrakt süzgeç kağıdı ile başka bir beher içerisinde süzüldü ve nanopartikül sentezi için kullanıldı.

4.2.2. Pt NP'lerin sentezi

NP'lerin hazırlanmasında, bir balon jöje içerisinde 85 ml deiyonize su ve 15 ml çörek otu tohum ekstraktı döküldü ve sonrasında 20 mg $PtCl_4$ (Platin (IV) Klorür) bu karışıma eklendi. Elde edilen karışım manyetik karıştırıcı üzerinde 100 rpm'de ve 75 °C'de 2 gün boyunca karıştırıldı. İlk hali renksiz olan çözeltinin 2 gün sonra siyah renge dönüşmesi, $PtCl_4$ 'ün çörek otu tohum ekstraktı yardımıyla nano boyuta indirgenmiş olduğunu ve Pt NP'lere dönüştüğünü gösterir. Reaksiyona girmemiş artık maddeleri çözeltiden uzaklaştırmak için, etanol ile yıkama işlemi gerçekleştirildi. Elde edilen siyah renkteki çözelti santrifüj tüplerine koyuldu ve 4000 rpm'de 7 dk santrifüj edildi. 7 dk sonra tüplerdeki sıvı kısım atılıp dipteki NP'lerin bulunduğu pellet kısmına alkol eklendi ve

santrifüj işlemi tekrarlandı. Alkol ile yıkama işlemi 2 kez tekrarlandı. Alkol ile yıkama işleminden sonra alkol içeren pellet petri kabı içerisine döküldü ve oda sıcaklığında 2 gün alkolün uzaklaşması için bekletildi. Sentez işleminden sonra Pt NP'leri elde ettiğimizi ispatlamak için Uv-Vis, TEM, XRD ve XPS karakterizasyon teknikleri ile karakterize edildi.

4.2.3. Sentezlenen Pt NP'lerin karakterizasyonu

Biyojenik olarak sentezlediğimiz Pt NP'ler, Uv-Vis, TEM, XRD ve XPS gibi çeşitli tekniklerle karakterize edildi.

Uv-Vis Analizi: Pt NP'lerin optik özelliği UV-Vis spektrofotometresi (Perkin-Elmer, Lambda 75, Türkiye) ile belirlenmiştir. Pt NP'lere ait spektrumlar 200 nm ile 800 nm arasında ölçüm alınmıştır. Uv-Vis analizinde çözücü olarak alkol kullanıldı ve cihazda spektrum alabilmek için kuvars küvetler kullanıldı.

TEM analizi: TEM analizi için JEOL 200 kV cihazı kullanılmıştır. Pt NP'leri içeren bir çözelti hazırlanıp karbon kaplı bir bakır ızgara üzerine yerleştirilmiştir. Sonraki aşamada çözeltiye az miktarda karbon tetraklorür (CCl₄) eklenmiştir ve çözücünün uçması için vakum altında kurumaya bırakılmıştır. Pt NP'lerinin ortalama partikül büyüklüğünü ve dağılımını ortaya çıkarmak için yaklaşık 300 partikül analiz edilmiştir.

XRD analizi: Sentezlenen Pt NP'lerinin faz çeşitliliği ve tane büyüklüğü, X-ışını kırınımı spektroskopisi (Panalytical Emperian, Türkiye) ile belirlenmiştir. Sentezlenen Pt NP'lerin analizi, 40 mA akımda 40 kV voltajda CuK α ışına ve k= 1,54056 Å özelliklerine sahip X-ışını jeneratörü ile yapılmıştır. Sentezlenen numunelerde bulunan farklı fazlar, arama ve eşleştirme olanaklı X' Pert yüksek skor yazılımı ile belirlemiştir. Hazırlanan numunelerin partikül büyüklüğü, aşağıdaki gibi Scherrer denklemi kullanılarak belirlendi.

$$d (\text{Å}) = \frac{k\lambda}{\beta \cos\theta}$$

d (Å): kristal boyutu

λ : X ışını dalga boyu (1,54056 Å)

θ : Bragg'ın radyan cinsinden açısı, β : radyan cinsinden maksimum kırılma pikinin yarısı

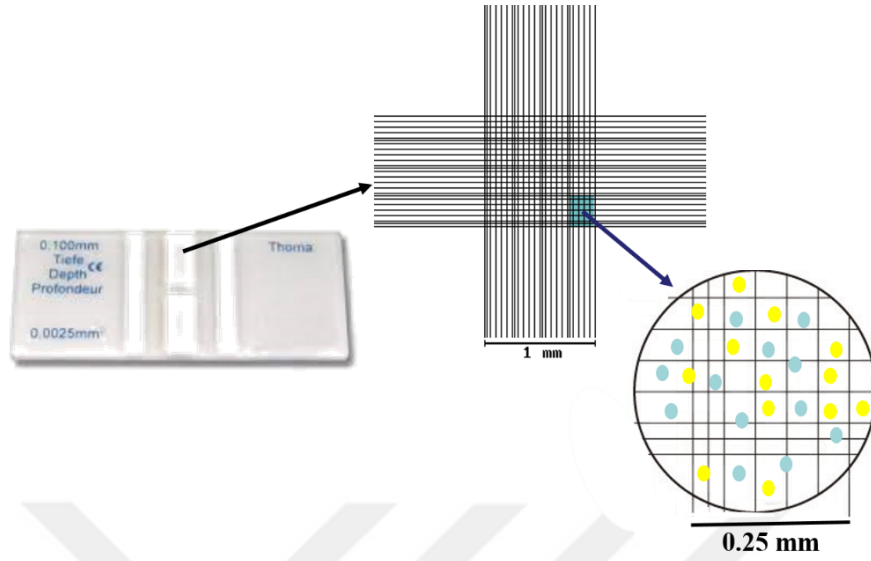
XPS analizi: X-ışını fotoelektron spektroskopisinde (XPS, PHI 5000 Versa Probe) X-ışını kaynağı olarak K α ve Mg çizgileri (1253.6 eV, 10 mA) kullanılarak analiz edilmiştir. Analiz edilecek numune çift taraflı bant üzerinde (3M Inc.) yerleştirilmiştir ve sonrasında karbon (C) 1s piki 284,6 eV referans alınarak Gaussian- Lorentzian fonksiyonu kullanılmıştır.

4.2.4. Kanser hücre kültürü çalışmaları

Bu tez çalışmasında MDA-MB-231 (Metastatik Meme Kanseri Hücre Hattı) ve HeLa (İnsan Rahim Kanseri Hattı) kanser hücre hatları kullanıldı. İlk aşamada daha önceden dondurulmuş kanser hücreleri 37°C'deki su banyosunda bekletilerek çözünmesi sağlandı. Kanser hücrelerinin büyümesi için gerekli olan DMEM besiyeri içerisine %1 esansiyel olmayan amino asit, % 0.1 penisilin / streptomisin, % 10 FBS (Fetal Bovine Serum) eklendi. Daha sonrasında kanser hücrelerinin eklendiği T25 hücre kültür flaksları içerisine 5-10 mL arasında hazırlanan besiyeri eklendi ve 37°C de %5 CO₂ atmosferinde hücreler %70 oranında konfluent hale gelene kadar inkübasyona bırakıldı. Kanser hücreleri 4-5 gün içerisinde istenilen oranda çoğalıp hücreler arası kontak kurdular. Hücreler istenilen oranda konfluent olana kadar geçen sürede 2 gün arayla besiyeri değiştirildi. %70 konfluent hale gelen kanser hücrelerinin besiyeri atılıp flakslara 5 mL tripsin-EDTA solüsyonu eklendi ve T25 flakslarının yüzeyine yapışan kanser hücrelerini kazımak için tripsin-EDTA solüsyonu ile 5dk muamele edildi. Sonrasında kanser hücrelerini içeren tripsin-EDTA solüsyonu steril falkon tüplere döküldü ve üzerine DMEM besiyeri eklenerek 10 dk 1500 rpm'de santrifüj edildi. Santrifüj sonrası süpernatant kısmı atıldı ve falkon tüpe besiyeri eklendi. Besiyerinin eklenmesiyle birlikte pipetaj yapılarak kanser hücrelerinin oluşturduğu pellet kısmı falkon içerisinde süspanse hale getirildi. Daha sonra hem hücre canlılığının tespiti hem de hücre sayımı için Tripan mavisi ile boyama yapıldı. 15 µL tripan mavisi ile 15 µL hücre süspansiyonu karıştırılıp oda sıcaklığında 3 dakika inkübasyona bırakıldı. Tripan mavisi-hücre karışımından bir damla thoma lamına damlatıldı ve Thoma lamı yardımıyla mikroskop altında hücre sayımı yapıldı. Thoma lamında 0,1 mm³ hacimde çukur bir kısım bulunmaktadır. Bu çukur kısma tripan mavisi-hücre solüsyonu damlatılır ve çukur kısım lamel ile kapatılır (Şekil 4.5). Sayım yapılacak alan cam yüzeyindeki çizgilerle belirlenir. Tripan mavisi ile boyama sonucunda mikroskop altında bakıldığında ölü hücrelerin içerisine boya girdiği için mavi renkte görüntü, canlı hücrelerin içerisine boya giremediği için parlak sarı renkte görüntü elde edildi.

$$\text{Hücre sayısı} = 5 \text{ kuyucukta sayılan toplam hücre sayısı} \times \text{seyreltme faktörü} \times 25.000$$

formülü kullanılarak hesaplandı.



Şekil 4.5. Thoma lamı ile hücre sayımı.

Hücre sayımından sonra 96 kuyulu hücre kültür plaklarına her bir kuyucuğa hücre süspansiyonundan 100 µl ilave edildi. Hücre süspansiyonu eklediğimiz kuyulara ilk sıra kontrol olacak şekilde farklı konsantrasyonlarda Dimetil sülfoksit (DMSO) içerisinde çözülen NP'ler eklendi ve 37 °C de 24 saat inkübasyona bırakıldı. Ayrıca hücre süspansiyonunun bir kısmı %5 DMSO ile birlikte -80 °C'de dondurulup ileriki çalışmalarda kullanmak için saklandı.

4.2.5. MTT hücre canlılığı testi

Dünyada en yaygın kullanılan canlılık testi, ilk olarak 1983'te Tim Mosmann tarafından tarif edilen MTT ((3-(4,5 dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide, ya da MTT)) testidir. Bu kolorimetrik deneyde, hücre metabolik aktiviteyi ölçmek için sarı bir tetrazolium tuzunun indirgenmesi analiz edilmektedir. Canlı hücrelerin mitokondrilerinde, MTT reaktifini koyu mor renkte kristalimsi bir madde olan formazan'a indirgeyen NADPH 'ye (nikotinamid adenin dinükleotit fosfat) bağlı oksidoredüktaz enzimleri bulunur. MTT reaktifinin indirgenmesi sonucu oluşan formazan kristallerinin üzerine çözücü (DMSO, SDS vb.) eklenir ve bir plaka okuyucusu kullanılarak 500-600 nanometrede absorbans değeri ölçülür. Çözelti ne kadar koyu olursa canlı ve metabolik olarak aktif hücrelerin sayısı o kadar fazladır. Tetrazolium boya deneyleri, potansiyel tıbbi ajanların ve toksik maddelerin sitotoksitesini (canlı hücre kaybı) veya sitozatik aktivitesini (çoğalmadan sessizliğe geçiş) ölçmek için kullanılabilir. MTT analizleri genellikle karanlıkta yapılır, çünkü MTT reaktifi ışığa duyarlıdır (Yerlikaya vd., 2017).

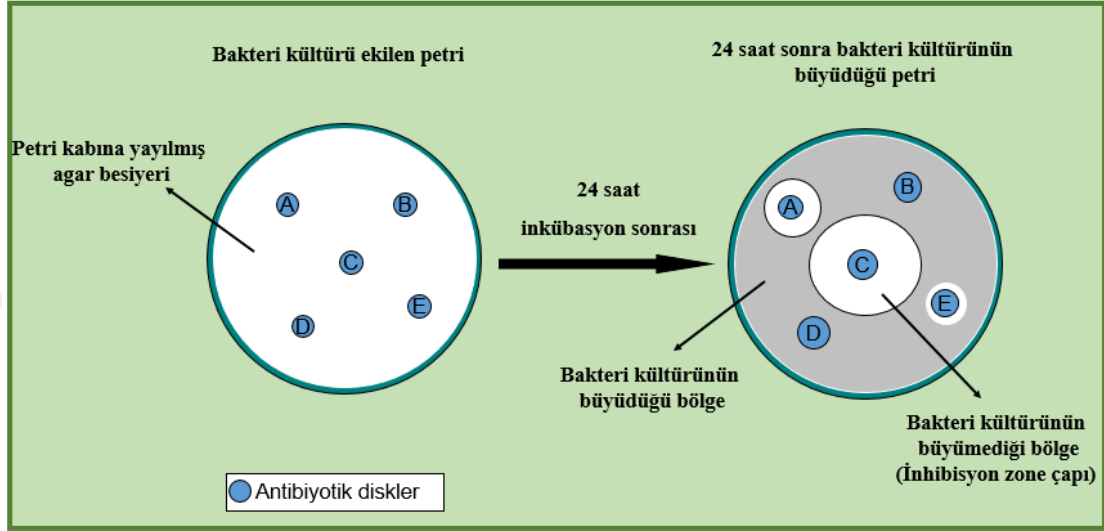
MTT Deney Basamakları

- 15 mg MTT tuzu hassas terazide tartılıp steril falkon bir tüpte 5 mL PBS (Phosphate Buffered Saline) içerisinde çözüldü.
- 96 kuyulu plakanın her bir kuyusuna 50 µL MTT (5 mg/mL konsantrasyonunda) solüsyonu ve 50 µL besiyeri ilave edildi ve 96 kuyulu plaka alüminyum folya ile sarılarak 37°C'de 4 saat inkübasyona bırakıldı.
- 4 saat sonra kuyulardaki sıvı mikropipet yardımıyla çekildi. MTT-formazan kristallerinin absorbans değerini ölçmek için % 3 SDS ve 40 mM HCl/izopropanol çözeltisi eklendi ve 15 dakika boyunca inkübasyona bırakıldı.
- 15 dk sonra mikropilaka spektrofotometrisi (Multiskan Go, Thermo Scientific, ABD) kullanılarak absorbans değerleri ölçüldü.
- Pt NP'lerin minimum inhibitör konsantrasyonunu (IC50) hesaplamak ve sigmoidal doz eğrisi verilerini almak için GraphPad Prism 7.04 programı kullanıldı.

4.2.6. Bakteri hücre kültürü çalışmaları

Bu tez çalışmasında sentezlenen nanopartiküllerin antimikrobiyal aktivitesi, disk difüzyon deneyi ile değerlendirildi. Disk difüzyonu veya Kirby-Bauer testi klasik mikrobiyoloji tekniklerinden birisidir ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Uygunluk, verimlilik ve maliyet nedeniyle, disk difüzyon yöntemi muhtemelen dünyadaki antimikrobiyal direncin belirlenmesinde en yaygın kullanılan yöntemdir (Bauer vd., 1966; Sandle, 2016). Disk yöntemine ait şema Şekil 4.6'da gösterilmektedir. İlk olarak bakterilerin çoğalması için gerekli besiyeri hazırlandı. Besiyeri olarak Mueller Hinton agar kullanıldı. Mueller Hinton (MH) agar toz halde hassas terazide tartılıp erlenmayer içerisine koyuldu ve distile su ile hacimce 1000 mL'ye tamamlandı. Sonrasında erlenmayer içerisindeki besiyerinin 121°C de 30 dk otoklavda sterilizasyonu yapıldı. Otoklavdan sıcak halde alınan MH agar besiyeri petri kaplarına döküldü ve katılaşması için bekletildi. Petrilerin kapakları kapatılarak +4 °C'de saklandı. Antibakteriyel çalışma yapmak için daha önce elimizde bulunan katı bakteri kültürleri 0.5 McFarland standartına göre hesaplandı ve petrilere homojen bir şekilde bakteri ekimi yapıldı. Disk yönteminde kullanılan steril disklere 100 µg ve 500 µg konsantrasyonda sentezlenmiş nanopartiküller emdirildi ve bakteri içeren petrilere yerleştirildi. Çalışmada gram-negatif bakteriler (*Escherichia coli* (*E.coli*), *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048 (*E.aerogenes*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ve *Salmonella kentucky* (*S. kentucky*)) ve gram-pozitif bakteriler (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 *S. aureus*), *Staphylococcus edidermis* (*S. edidermis*), *Streptococcus alpha haemolyticus* (*S. haemolyticus*), *Enterococcus faecium* (*E. faecium*), *Listeria monocytogenes*

ATCC 7644 (L. monocytogenes)) kullanıldı. Diskler MH agar içeren petrilere yerleştirildikten sonra 37 ° C'de 24 saat inkübasyona bırakıldı. 24 saat sonrasında petrilere oluşan mikrobiyal inhibisyon bölgeleri (zone çapları) ölçüldü.

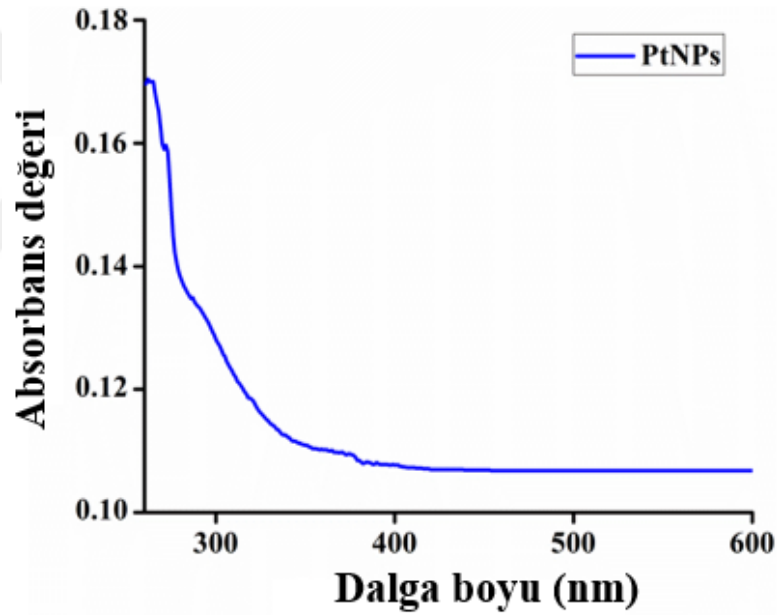


Şekil 4.6. Bakteri ilaç denemesinde disk difüzyon yöntemi.

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

5.1. Sentezlenen Pt NP'lerin Karakterizasyonu

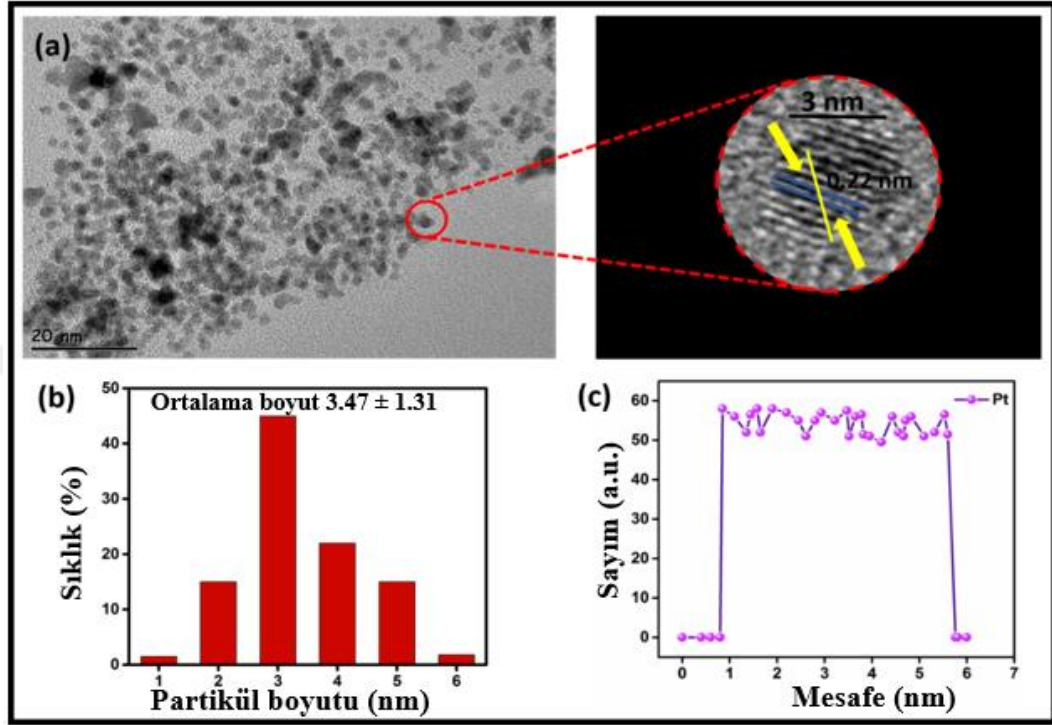
Çörek otu tohum ekstraktı kullanılarak sentezlenen biyojenik Pt NP'lerinin oluşumu, UV-VIS spektroskopisi yardımı ile renk değişimi izlenerek analiz edildi. Bu renk oluşumu, Pt (IV) 'ün Pt (II)' ye indirgendiğini gösteren sarıdan kahverengiye, Pt (II) 'nin Pt (0)'a indirgendiğini gösteren kahverengiden siyah renge dönüşümü kademeli bir renk değişimi ile açıkça görüldü. Bu renk değişikliği, Şekil 5.1'de gösterildiği gibi UV-VIS spektroskopisi kullanılarak da doğrulandı. UV-VIS spektroskopisi kullanılarak analiz edilen Pt NP'lerde 263 nm dalga boyunda güçlü bir yüzey plazma rezonans (SPR) zirvesi görüldü.



Şekil 5.1. Çörek otu ekstraktı kullanılarak sentezlenen Pt NP'lerine ait UV absorpsiyon spektrumu.

Pt NP'lerinin kristal yapısını, parçacık morfolojisini ve büyüklüğünü belirlemek için XRD, TEM, HRTEM, EELS ve XPS teknikleri kullanıldı. Şekil 5.2'de yer alan TEM görüntüsü ile biyojenik sentez ile hazırlanan Pt NP'lerin ortalama parçacık boyutunun 3.47 ± 1.31 nm ve küresel biçimde (Şekil 5.2b) olduğu bulundu. Ayrıca TEM görüntüsünde NP'lerin aglomere olmadığı ve monodisperse yayılım gösterdiğide görüldü. HR-TEM sonuçları ise, biyojenik Pt NP'lerinin atomik kafes saçaklarının 0.22 nm olduğunu göstermektedir ve sonuçlar literatürle kıyaslandığında oldukça uyumludur (Aday vd., 2016; Eris vd., 2018). Elementel enerji kaybı

spektroskopisi (TEM-EELS) ölçümleri ayrıca Şekil 5.2c'de gösterildiği gibi hazırlanan biyojenik nanopartiküllerdeki Pt varlığını doğrulamıştır.

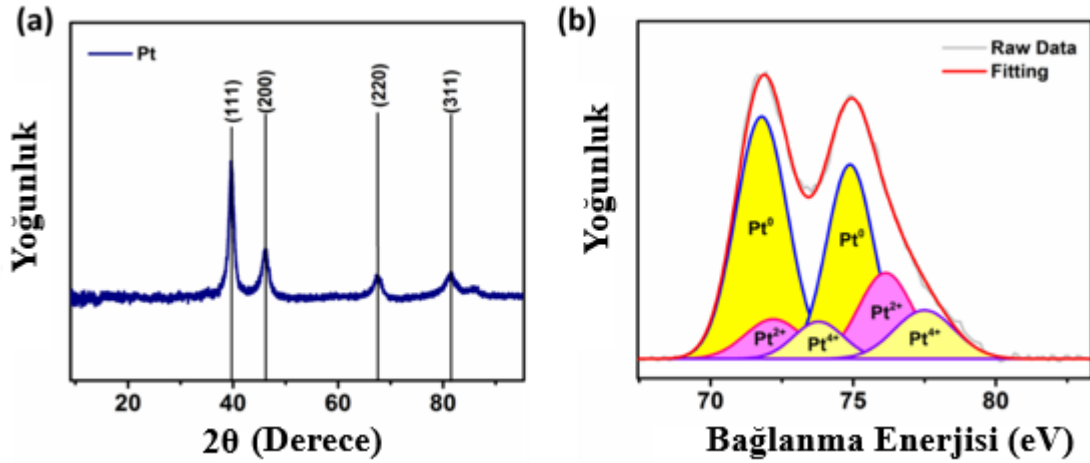


Şekil 5.2. Çörek otu ekstraktı kullanılarak sentezlenen Pt NP'lerine ait (a) TEM görüntüsü ve HRTEM görüntüsü (b) parçacık boyutu histogramı (c) EELS profili.

Pt NP'lerinin kristal yapısını belirlemek için kullanılan XRD tekniğinde farklı tepe noktaları görülmektedir. Şekil 5.3a'da verilen spektrum göz önüne alındığında Pt NP'lerinin (111), (200), (220), ve (311) düzlemlerine karşılık gelen yaklaşık $2\theta = 39.9^\circ$, 46.2° , 67.3° ve 82.1° 'de dört farklı kırılma tepe noktasına sahip olduğu ve kristal yapısının yüzey merkezli kübik yapıda olduğu görülmektedir. Böylece, bitki özü kullanılarak Pt^{+4} iyonlarının azaldığı ve Pt NP'lerine dönüştüğü açıkça gösterilmiştir (Şekil 5.3a). Ayrıca, Pt NP'lerinin (220) değerini kullanarak Scherrer denklemi ile ortalama partikül boyutu hesaplandı ve Pt NP'lerinin ortalama kristal partikül boyutu hesaplandı (Yıldız vd., 2016).

Monodispers halde bulunan Pt NP'lerde platin yüzey oksidasyon durumunu belirlemek amacıyla X-ışını Fotoelektron Spektroskopisi (XPS) analizi yapıldı. Bu amaçla, hazırlanan nanopartikülün Pt 4f spektral bölgesi analiz edildi. Gaussian-Lorentzian yöntemi ile XPS zirveleri belirlendi. Şekil 5.3b'de yer alan veriler ışığında Pt (0), Pt (II) ve Pt (IV) 'e karşılık gelen üç çift tepe noktası olduğu görülmektedir. Şekil 5.3b'de gösterildiği gibi, Pt çoğunlukla sıfır oksidasyon

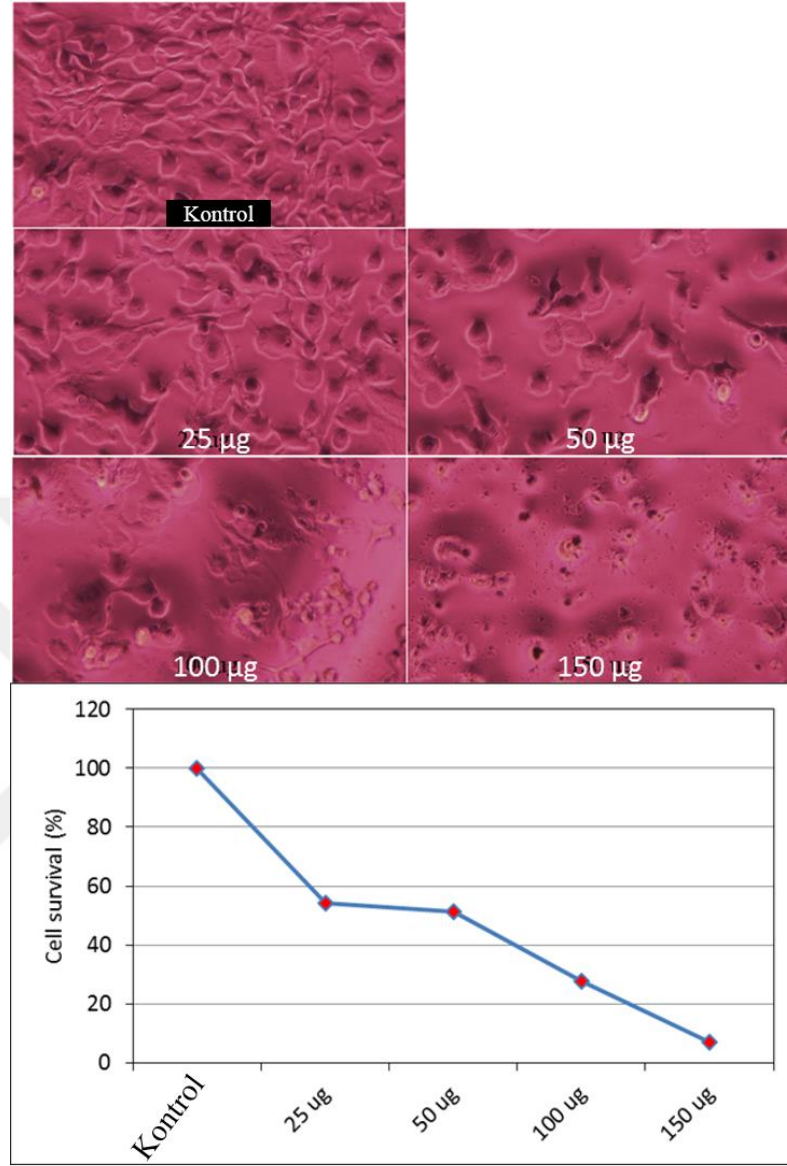
durumundadır (71.0 / 74.0 eV) ve ayrıca oksitlenmiş ve / veya indirgenmemiş türlerden dolayı olabilecek bazı Pt (II) (72.0 / 76.0 eV) ve Pt (IV) (73.0 / 78.0 eV) türleri de bulunmaktadır. Ayrıca Pt NP'lerine ait bulunan bu değerlerin literatürdeki değerlerle uyumlu olduğu görülmüştür (Erken vd., 2016)



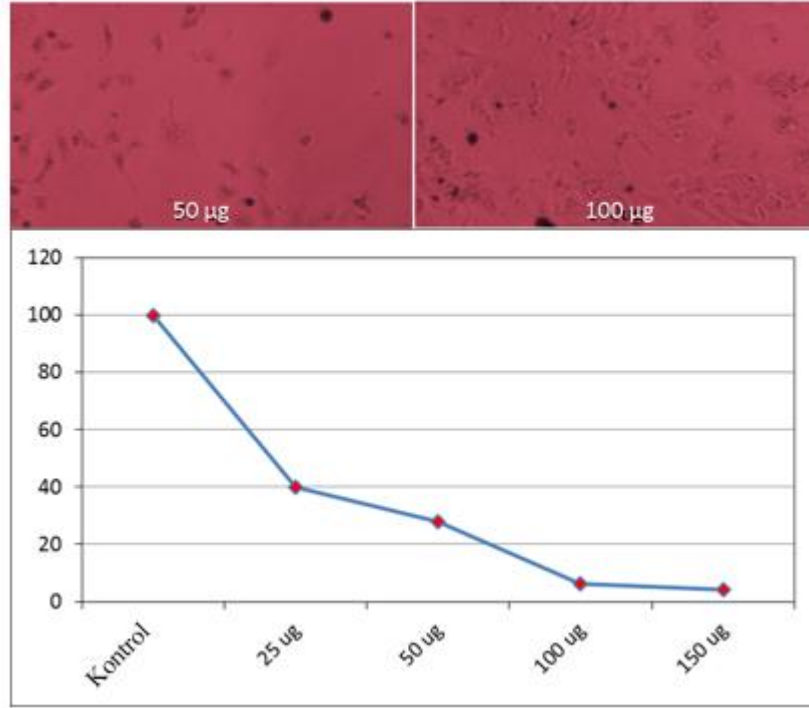
Şekil 5.3. Çörek otu ekstraktı kullanılarak sentezlenen Pt NP'lerine ait (a) XRD ve (b) XPS görüntüsü.

5.2. Sitotoksosite çalışması

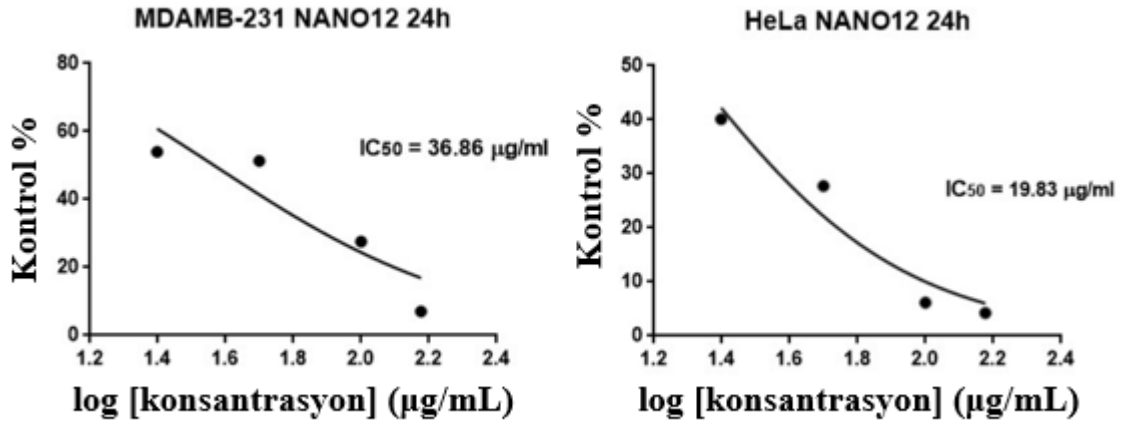
Biyojenik Pt NP'lerinin karakterizasyonundan sonra, HeLa servikal ve MDA-MB-231 meme kanseri hücre hatlarına karşı sitotoksik etkileri, sırasıyla hücresel proliferasyon ve hücre morfolojik değişikliklere dayanarak MTT tahlili ve mikroskopik görselleştirme ile değerlendirildi. Şekil 5.4, 5.5, ve 5.6'da gösterilen MTT sonuçlarına göre, kontrol hücre hatlarına kıyasla MDA-MB-231 meme ve HeLa rahim ağzı kanseri hattına karşı çörek otu tohum ekstraktı yardımıyla elde edilen Pt NP'lerinin, 25 µg/mL-150 µg/mL konsantrasyon aralığında konsantrasyonun artmasıyla daha yüksek sitotoksik etkiye sahip olduğu gözlemlendi. Çörek otu tohum ekstraktı ile stabilize edilen Pt NP'leri, MDA-MB-231 ve HeLa hücre hatlarında 150 µg/mL konsantrasyonda sırasıyla % 93 ve % 96 en yüksek anti-proliferatif etkiye sahip olduğu bulundu. Ayrıca, mikroskopik görselleştirme ile 24 saat boyunca Pt NP'lerinin farklı konsantrasyonlarıyla muamele edilen MDA-MB-231 ve HeLa hücre hatlarında meydana gelen hücre morfolojisinin değişimi Şekil 5.4. ve Şekil 5.5.'de gösterildi. 24 saatlik Pt NP'leri ile muameleden sonra Şekil 5.6'da gösterilen minimum inhibitör konsantrasyon (IC₅₀) değerleri, MDA-MB-231 ve HeLa hücre hatları için sırasıyla 36.86 µg/mL ve 19.83 µg/mL olarak hesaplandı.



Şekil 5.4. Pt NP'lerinin farklı konsantrasyonları ile 24 saat boyunca muamele edildikten sonra MDA-MB-231 kanser hücre hattının morfolojisi ve hücre canlılığı.



Şekil 5.5. Pt NP'lerinin farklı konsantrasyonları ile 24 saat boyunca muamele edildikten sonra HeLa kanser hücre hattının morfolojisi ve hücre canlılığı.



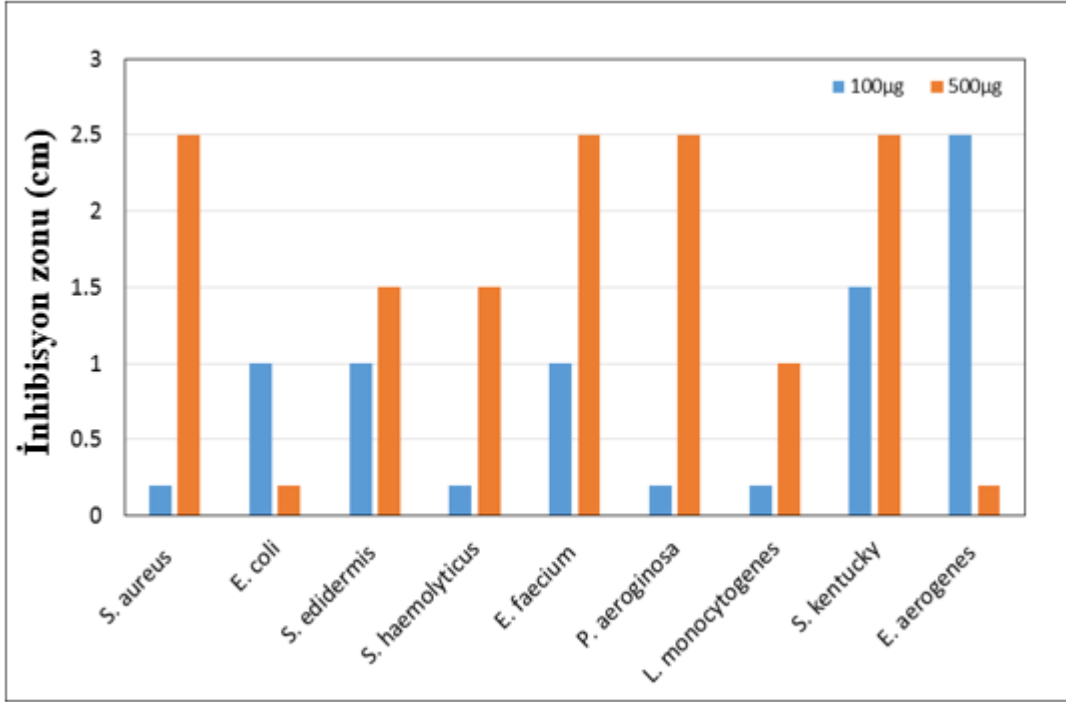
Şekil 5.6. Farklı konsantrasyonlarda Pt NP'leri ile 24 saat muamele sonrası (a) MDA-MB-231 ve (b) HeLa kanser hücre hatlarında doza bağlı azalma ve IC₅₀ değerleri.

Elde edilen MTT sonuçları literatürle kıyaslandığında sonuçların uyumlu olduğu görüldü. Literatüre göre, nar ekstraktı ile sentezlenen Pt NP'leri ve Ajwa ve Barni hurma ekstraktları MCF-7 meme kanseri hücre çizgisine karşı sitotoksik etki gösterdiği rapor edilmiştir (Şahin vd., 2018; Al-Radadi, 2018). Buna ek olarak Ajwa ve Barni hurma ekstraktları kullanılarak sentezlenen Pt

NP'leri HepG-2 hepatoselüler karsinom ve HCT kolon kanseri hücre hattalarına karşıda etkili sitotoksikite gösterdiği bildirilmiştir (Al-Radadi, 2018). Ayrıca yapılan diğer çalışmalar biyosentezlenmiş Pt NP'lerinin, apoptoz ve hücre döngüsünün durdurulmasını indükleyerek insan yumurtalık teratokarsinom (PA-1 yumurtalık teratokarsinomu), A549 insan akciğer adenokarsinomu ve insan pankreas kanseri (Mia-Pa-Ca-2) hücre hatlarına karşı sitotoksik aktivite gösterdiğini bildirilmiştir (Bendale vd., 2017).

5.3. Antibakteriyel aktivitenin değerlendirilmesi

Biyojenik Pt NP'lerinin, in vitro ortamda gram negatif bakterilere ve gram pozitif bakterilere karşı 100 µg ve 500 µg konsantrasyonlarındaki antimikrobiyal etkinliği test edildi ve inhibisyon zone çapları belirlendi. Pt NP'lerinin 100 µg ve 500 µg konsantrasyonlarında gram-negatif bakterilere [*Escherichia coli* (*E.coli*), *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048 (*E.aerogenes*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ve *Salmonella kentucky* (*S. kentucky*)] ve gram-pozitif bakterilere [*Staphylococcus aureus* ATCC'nin inhibisyon zonu 25923 (*S. aureus*), *Staphylococcus edidermis* (*S. edidermis*), *Streptococcus alfa heamoliticus* (*S. haemolyticus*), *Enterococcus faecium* (*E. faecium*), *Listeria monocytogenes* ATCC 7644'e (*L. monocytogenes*)] karşı disklerde oluşturdukları zone çapları Şekil 5.7'de gösterildi. Biyojenik Pt NP'leri, hem gram negatif hem de gram pozitif bakterilerin seçilmiş suşlarına karşı önemli antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu gözlemlendi. Ek olarak, Pt NP'lerinin diske absorbe edilen yüksek konsantrasyonunda (500 µg) *Escherichia coli* (*E.coli*) ve *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048 (*E. aerogenes*) bakterileri hariç diğer bakterilerde antimikrobiyal aktivitenin arttığı gözlemlendi. Literatürde yer alan makalelerde, Pt NP'lerin gram-negatif bakterilere karşı gösterdiği antimikrobiyal etki gram-pozitif bakterilere göre daha etkili olduğu bildirilmiştir. Fakat bu tez çalışmasında, biyojenik Pt NP'lerin hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakterilere karşı etkili olduğu görüldü.



Şekil 5.7. Pt NP'lerinin 100 µg ve 500 µg konsantrasyonlarında gram-negatif bakterilere ve gram-pozitif bakterilere karşı disklerde oluşturdukları zone çapları.

Ajwa ve Barni hurma ekstraktı kullanılarak sentezlenen Pt NP'leri, *E. coli* (RCMB 010052) ve *B. subtilis* RCMB30 suşlarında bakteri büyümesini inhibe ettiği bildirilmiştir. *Taraxacum laevigatum* ekstraktı kullanılarak sentezlenen Pt NP'lerinin *P. aeruginosa* ve *B. subtilis* bakteri türlerine karşı oluşturduğu inhibisyon zonlarının sırasıyla 2.1 ± 0.08 ve 2.2 ± 0.03 cm olduğu rapor edilmiştir. Ranjan ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada siyah çörek otu tohum ekstraktı kullanarak Ag NP'leri elde ettiklerini bildirmiştir. Ag NP'lerinin yeşil sentezinde kullandıkları ekstraktın Ag^+ iyonlarının indirgenmesini sağladığı ve kimyasal yöntem ile sentezlenen Ag NP'lere göre daha silindirik şekle sahip daha stabil NP'ler ürettikleri rapor edilmiştir. Çörek otu tohum ekstraktı yardımıyla hazırladıkları Ag NP'lerinin, *E. coli* ve *S. aureus* bakterilerine karşı sırasıyla 0.1 ve 1.2 cm'lik inhibisyon zonu gözlemledikleri bildirilmiştir (Ranjan vd., 2013).

Sentezlenen Pt NP'ler mükemmel antikanser ve antimikrobiyal aktivitelere sahip olsa da, memeli hücrelerine karşı gösterilen toksik etki nedeniyle terapötik bir madde olarak sınırlı kullanımı vardır. Pt NP'ler reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu artırarak, birikimine ve ardından hücre zarı bütünlüğünün kaybına neden olabilir. Ek olarak, DNA protein kinazı inhibe ederek oksidatif strese ve sonunda apoptoza neden olabilir (Pedone vd., 2017). Bununla birlikte, bazı araştırmacılar bitki özleri veya materyalleri yoluyla biyosentezlenmiş Pt NP'lerin,

nanopartikül özelliklerini, şeklini, boyutunu ve yüzey kimyasını değiştirerek bu sorunun üstesinden gelebileceğini belirtmişlerdir (Pedone vd., 2017). Bazı raporlar, Pt NP'lerin farklı kanser hücrelerine karşı toksisite göstermesine rağmen normal hücreler üzerinde sitotoksik etkisinin olmadığını göstermiştir (Alshatwi vd., 2015; Bendale vd., 2017).

Sonuç olarak, çörek otu tohum ekstraktı (*Nigella sativa*) ile konjüge edilmiş biyojenik Pt NP'ler kolay bir yöntem ile sentezlendi ve birkaç teknikte karakterize edildi. Hazırlanan nanopartiküllerin küresel bir şekle ve çok küçük partikül boyutuna (3.47 nm) sahip olduğu gözlemlendi. Sentezlenen Pt NP'lerinin MDA-MB-231 ve HeLa kanser hücre hattlarına karşı 25 µg ila 150 µg arasında artan konsantrasyonlarında 24 saat inkübasyon sonucu yüksek sitotoksik etkiye sahip olduğu gözlemlendi. Ayrıca, biyojenik Pt NP'lerin hem gram-pozitif hem de gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyel etkiye sahip olduğu görüldü. Çörek otu tohum ekstraktı kullanılarak yeşil sentez sonucu elde edilen Pt NP'leri, antikanser ve antibakteriyel sonuçlar doğrultusunda farmasötik endüstrisinde potansiyel antikanser ve antibakteriyel ajan olarak kullanılabileceği sonucuna varılabilir.

6. SONUÇ

Kanser ve bakteriyel enfeksiyonlar dünya genelinde hızla artmakta olan hastalıkların başında gelmektedir. Ülkeler kanser ilaçlarına ve enfeksiyon ilaçlarına yüksek oranda harcamalar yapmaktadır. Kanser hastalığını tedavisindeki zorluklar, bakteriyel enfeksiyonlarda kullanılan antibiyotiklere karşı gelişen bakteri direnci bilim insanlarını bu hastalıklara alternatif tedavi geliştirmeye zorlamaktadır. Bu yüzden son yıllarda çalışmalar nanoteknolojinin tıpta kullanımı üzerine yoğunlaşmıştır. Nanotıp olarak adlandırılan bu alanda nanopartiküllerin muhteşem eşsiz özellikleri kullanılarak antikanser ve antibakteriyel ilaç geliştirme çalışmaları yer almaktadır. Nanopartikülleri elde etmek için birçok sentez yöntemi olmasına rağmen sentezlerde kimyasal kullanılmasından dolayı toksik etkilere sebep olmaktadır. Bu yüzden nanotıp alanında yeşil sentez yöntemi kullanılarak elde edilen nanopartiküller önem kazanmaktadır. Tıpta nanopartiküller, örneğin bandajlarda antimikrobiyal ajanlar olarak kullanılmaktadır. Hedeflenen ilaç dağıtımında, kanser tedavisinde ve teşhisine yönelik uygulamalar geliştirilmektedir. Bu tez çalışmamızda da yeşil sentez yöntemi ile elde edilen Pt NP'lerinin karakterizasyonu ve antikanser-antibakteriyel çalışmalarına ait sonuçlar rapor edilmektedir. Çörek otu tohum ekstraktı kullanılarak PtCl₄ metal tuzundan Pt NP'lerinin hızlı biyolojik sentezi, çevre dostu, basit ve etkili bir yol sağlamaktadır. Sentezlenen NP'ler küresel ve boyutları 1-6 nm aralığında ortalama partikül büyüklüğü 3.41 ± 1.31 nm'dir. Bitki ekstraktı içerisinde bulunan fonksiyonel amin, alkol, keton, aldehitler gibi fonksiyonel gruplara sahip olan terpenoidler, metabolitler, flavonoidler gibi moleküller Pt (IV)'den Pt (II)'ye, Pt (II)'den Pt (0)'a indirgemede etkin rol almıştır. Başlangıçtaki renksiz sıvının siyah sıvıya gözle görülür bir şekilde dönüşmesi indirgenerek Pt NP'lerin elde edildiğinin en basit göstergesidir. Pt NP'ler UV-spektrum spektrofotometre, TEM, HRTEM, XRD, XPS gibi farklı analiz teknikleri kullanılarak karakterize edildi. Bütün bu teknikler, bitki ekstraktının metal iyon konsantrasyonunda ve nanopartiküllerin şeklinin belirlenmesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bitki özü yardımıyla yeşil sentezde, kontrollü boyutta ve morfolojide nanopartiküller elde edilebilmektedir. Teknolojik bakış açısına göre, elde edilen Pt NP'ler biyomedikal alanında potansiyel uygulamalara sahiptir ve bu basit sentez prosedürü, düşük maliyet, tıbbi ve farmasötik uygulamalar için uyumluluk, büyük ölçekli ticari üretim gibi çeşitli avantajlara sahiptir. Ayrıca çörek otu tohumu ekstraktı kullanılarak elde edilen Pt NP'lerin antikanser çalışmalarında düşük IC₅₀ değeri ve antibakteriyel çalışmalarında çeşitli gram-pozitif ve gram negatif bakterilere karşı gösterdiği geniş zone çapları Pt NP'lerinin potansiyel ilaç olarak geliştirilmesinde umut vericidir. Pt NP'lerin kanser ve enfeksiyonel hastalıkların tedavisinde daha ileri uygulamaları için, moleküler etki mekanizması ve ön-klinik çalışmaları yapılmalıdır.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Abel-Salam, B. K. (2012). Immunomodulatory effects of black seeds and garlic on alloxan-induced diabetes in albino rat. *Allergologia et Immunopathologia*, 40(6), 336–340.
- Abhilash, M. (2010). Potential applications of Nanoparticles. *International Journal of Pharma and Bio Sciences- Bioinformatics*, 1(1), 12.
- Abou El-Nour, K. M. M., Eftaiha, A., Al-Warthan, A., Ammar, R. A. A. (2010). Synthesis and applications of silver nanoparticles. *Arabian Journal of Chemistry*, 3(3), 135-140.
- Aday, B., Yıldız, Y., Ulus, R., Eris, S., Sen, F. ve Kaya, M. (2016). One-Pot, Efficient and Green Synthesis of Acridinedione Derivatives Using Highly Monodisperse Platinum Nanoparticles Supported with Reduced Graphene Oxide. *New Journal of Chemistry*, 40, 748–754.
- Ahmad, A. Husain, A., Mujeeb, M., Khan, S. A., Najmi, A. K., Siddique, N. A., Damanhour, Z. A. ve Anwar, F. (2013). A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 3(5), 337–352.
- Ahmed, K. B. A., Raman, T., Anbazhagan, V. (2016). Platinum nanoparticles inhibit bacteria proliferation and rescue zebrafish from bacterial infection. *RSC Advances*, 6, 44415-44424.
- Aiken, J. D., Finke, R. G. (1999). A review of modern transition-metal nanoclusters: their synthesis, characterization, and applications in catalysis. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 145, 1-44.
- Akhtar, M. S., Panwar, J., Yun, Y. S. (2013). Biogenic synthesis of metallic nanoparticles by plant extracts. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 1, 591–602.
- Alavi M. ve Karimi, N. (2019). Ultrasound assisted-phytofabricated Fe₃O₄ NPs with antioxidant properties and antibacterial effects on growth, biofilm formation, and spreading ability of multidrug resistant bacteria. *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*, 47, 2405-2423.
- Al-Jassir M. S. (1992). Chemical composition and microflora of black cumin (*Nigella sativa* L.) seeds growing in Saudi Arabia. *Food Chemistry*, 45, 239–242.
- Allison R. R, Mota H. C, Bagnato V. S, Sibata C. H. (2008). Bio-nanotechnology and photodynamic therapy--state of the art review. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*, 5(1), 19-28.
- Al-Radadi, N. S. (2019). Green synthesis of platinum nanoparticles using Saudi's Dates extract and their usage on the cancer cell treatment. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(3), 330-349.
- Alshatwi, A. A., Athinarayanan, J., Subbarayan, V. P. (2015). Green synthesis of platinum nanoparticles that induce cell death and G2/M-phase cell cycle arrest in human cervical cancer cells. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 26, 1–9.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Alshatwi, A. A., Athinarayanan, J., Periasamy, V. S. (2015a). Green synthesis of bimetallic Au@Pt nanostructures and their application for proliferation inhibition and apoptosis induction in human cervical cancer cell. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 26, 148.
- Alves, A. K., Berutti, F. A., Sánchez, F. A. L. (2011). *Nanomaterials and Catalysis. In: Nanostructured materials for engineering applications*. Berlin: Springer, 93–117.
- Anand, P., Kunnumakara, A. B., Kuzhuvilil, C. S., Sheeja, H. T., Tharakan, O. S., Sung, L. B., Bharat, B. (2008). Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes. *Aggarwal Pharmaceutical Research*, (25), S.9, 2097–2116.
- Anker, J. N., Hall, W. P., Lyandres, O., Shah, N. C., Zhao, J., ve Van Duyne, R. P. (2008). Biosensing with plasmonic nanosensors. *Nature Materials*, 7, 442 – 453.
- Aritonang, H. F., Onggo, D., Ciptati, C., Radiman, C. L. (2014). Synthesis of Platinum Nanoparticles from K₂PtCl₄ Solution Using Bacterial Cellulose Matrix. *Journal of Nanoparticles*, 2014, 1–6.
- Arulkumar, S., Sabesan, M. (2010). Biosynthesis and characterization of gold nanoparticle using antiparkinsonian drug Mucuna pruriens plant extract. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, (1), S.4, 417-420.
- Ashokkumar, T., Vijayaraghavan, K., Environ, J. (2016). *Biotechnological Research*. 2 (1), 1–50.
- Atabaev, T. S. (2016). *Multimodal inorganic nanoparticles for biomedical applications*, Nanobiomaterials in Medical Imaging Applications of Nanobiomaterials C.8, 253-278.
- Auddy, B., Ferreira, M., Blasina, F., Lafon, L., Arredondo, F., Dajas, F., Tripathi, P., Seal, T. ve Mukherjee, B. (2003). Screening of antioxidant activity of three Indian medicinal plants, traditionally used for the management of neurodegenerative diseases. *Journal of Ethnopharmacology*, 84, 131–138.
- Azharuddin, M., Zhu, G. H., Das, D., Ozgur, E., Uzun, L., Turner, A. P. F., ve Patra, H. K. (2019). A Repertoire of Biomedical Applications of Noble Metal Nanoparticles. *Chemical Communications*, 55, 6964-6996.
- Babu, S. A. ve Prabu, H. G. (2011). Synthesis of AgNPs using the extract of Calotropis procera flower at room temperature. *Materials Letters*, 65, 1675–1677.
- Baer, D. R., ve Engelhard, M. H. (2010). XPS analysis of nanostructured materials and biological surfaces. *Journal of Electron Spectroscopy and Related Phenomena*, 178-179, 415–32.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Bauer, A. W., Kirby, W. M. M., Sherris, J. C., Turk M. (1966). Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disk method. *American Journal of Clinical Pathology*, 45, 493–496.
- Begum, N. A., Mondal, S., Basu, S., Laskar, R. A., Mandal, D. (2009). Biogenic synthesis of Au and Ag nanoparticles using aqueous solutions of Black Tea leaf extracts. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 71(1), 113-118.
- Benaissi, K., Johnson, L., Walsh, D. A., Thielemans, W. (2010). Synthesis of platinum nanoparticles using cellulosic reducing agents. *Green Chemistry*, 12, 220–222.
- Bendale, Y., Bendale, V., Paul, S. (2017). Evaluation of cytotoxic activity of platinum nanoparticles against normal and cancer cells and its anticancer potential through induction of apoptosis. *Integrative Medicine Research*, 6, 141–148.
- Benelli, G. (2016). Plant-mediated biosynthesis of nanoparticles as an emerging tool against mosquitoes of medical and veterinary importance: a review. *Parasitology Research*, 115(1), 23–34.
- Beyth, N., Houry-Haddad, Y., Domb, A., Khan, W., Hazan, R. (2015). Alternative antimicrobial approach: nano-antimicrobial materials. *Evid Based Complement Alternat Medicine*, 2015, 1–16.
- Bidard, F. C., Pierga, J. Y., Vincent-Salomon, A, Poupon, M. F. (2008). A "class action" against the microenvironment: do cancer cells cooperate in metastasis? *Cancer and Metastasis Reviews*, 27(1), 5-10.
- Bidard, F. C., Poupon, M. F. (2012). The metastatic process: history, models and recent advances. *Medecine sciences*, 28(1), 89-95.
- Biegging, K. T., Attardi, L. D. (2012). Deconstructing p53 transcriptional networks in tumor suppression. *Trends in Cell Biology*, 22, 2.
- Bigall, N. C., Härtling, T., Klose, M., Simon, P., Eng, L. M. ve Eychmüller, A. (2008). Monodisperse platinum nanospheres with adjustable diameters from 10 to 100 nm: synthesis and distinct optical properties. *Nano Letters*, 8, 4588–4592.
- Bogart, L. K., Pourroy, G., Murphy, A. J., Puentes, V., Pellegrino, T., Rosenblum, D., Peer, D. ve Lévy, R. (2014). Nanoparticles for Imaging, Sensing, and Therapeutic Intervention. *ACS Nano*, 8(4), 3107–3122.
- Carmen, I. U., Chithra, P., Huang, Q., Takhistov, P., Liu, S., ve Kokini, J.L. (2003). Nanotechnology: a new frontier in food science. *Food Technology*, 57, 24–29.
- Chaffer, C. L. ve Weinberg, R. A. (2011). "A Perspective On Cancer Cell Metastasis." New York: Science, *Metallic Nanomaterials*, 331, 1559–1564.
- Cho, E. J., Sun, B., Doh, K. O., Wilson, E. M., Torregrosa-Allen, S., Elzey, B. D. ve Yeo, Y. (2015). *Biomaterials*, 37, 312–319.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Choi, Y., Baker J. R. (2007). *Nanoparticles in medical diagnosis and therapeutics*. Ch.31 Nanotechnology in Biology and Medicine-Methods, Devices, and Applications.

Chwalibog, A., Sawosz, E., Hotowy, A., Szeliga, J., Mitura, S., Mitura, K., Grodzik, M., Orłowski, P. ve Sokolowska, A. (2010). Visualization of interaction between inorganic nanoparticles and bacteria or fungi. *International Journal of Nanomedicine*, 5, 1085-1094.

Clark, A., Zhu, A., Sun, K., Petty, H. R. (2011). Cerium oxide and platinum nanoparticles protect cells from oxidant-mediated apoptosis. *Journal of Nanoparticle Research*, 13, 5547–5555.

Coccia, F., Tonucci, L., Bosco, D., Bressan, M., d'Alessandro, N. (2012). One-pot synthesis of lignin-stabilised platinum and palladium nanoparticles and their catalytic behaviour in oxidation and reduction reactions. *Green Chemistry*, 14, 1073-1078.

Coccia, F., Tonucci, L., Bosco, D., Bressan, M., d'Alessandro, N. (2016). Pot synthesis of lignin-stabilized platinum and palladium nanoparticles. *Green Chemistry*, 14, 1073-1078.

Colomer, J. F., Stephan, C., Lefrant, S., Tendeloo, G. V, Willems, I., Konya, Z., Nagy, J. B. (2000). Large-scale synthesis of single-wall carbon nanotubes by catalytic chemical vapor deposition (CCVD) method. *Chemical Physics Letters*, 317, 83–89.

Comenge, J., Sotelo, C., Romero, F., Gallego, O., Barnadas, A., Parada, T. G. C., Domínguez, F., ve Puentes, V. F. (2012). Detoxifying Antitumoral Drugs via Nanoconjugation: The Case of Gold Nanoparticles and Cisplatin. *PLoS ONE*, 7(10), 47562.

Cooper, G. M. (2000). *The Development and Causes of Cancer*, Sunderland (MA): Sinauer Associates.

Cormode, D. P., Naha, P. C. ve Fayad, Z. A. (2014). Nanoparticle Contrast Agents for Computed Tomography: A Focus on Micelles. *Contrast Media Mol Imaging*, 9(1): 37–52.

Darroudi, M., Sarani, M., Oskuee, R. K., Zak, A. K., Hosseini, H. A., Gholami, L. (2014). Green synthesis and evaluation of metabolic activity of starch mediated nanoceria. *Ceramics International*, 40, 2041–2045.

Deyhimighighi, N., Mohd-Noor, N., Soltani, N., Jorfi, R., Haghiri, M. E., Adenan, M. Z., Saion, E. ve Khandaker, M. U. (2014). Contrast enhancement of magnetic resonance imaging (MRI) of polymer gel dosimeter by adding Platinum nano- particles. *Journal of Physics: Conference Series*, 546: 012-013.

Dhand, V., Soumya, L., Bhardwaj, S., Chakra, S., Bhatt, D., Sreedhar, B. (2016). Green synthesis of silver nanoparticles using Coffea arabica seed extract and its antibacterial activity. *Materials Science and Engineering C*, 58, 36–43.

Dobrucka, R., Długaszewski, J. (2016). Biosynthesis and antibacterial activity of ZnO nanoparticles using Trifolium pratense flower extract. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 23(4), 517-523.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Ealias A. M. ve Saravanakumar, M. P. (2017). A review on the classification, characterisation, synthesis of nanoparticles and their application. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 263, 032019.

Elhusseiny, A. F. ve Hassan H. H. A. M. (2013). Antimicrobial and antitumor activity of platinum and palladium complexes of novel spherical aramides nanoparticles containing flexibilizing linkages: Structure–property relationship. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 103(15), 232–245.

Emerich, D. F. ve C. G. Thanos. (2003). Nanotechnology and medicine. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 3(4), 655-663.

Erdoğan, Ö. Birtokocak, F., Oryaşın, E., Abbak, M., Demirbolat, G. M., Paşa, S., Çevik, Ö. (2019). Enginar Yaprağı Sulu Ekstraktı Kullanılarak Çinko Oksit Nanopartiküllerinin Yeşil Sentezi, Karakterizasyonu, Anti-Bakteriyel ve Sitotoksik Etkileri. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*, 21(1), 19 – 26.

Eris, S., Daşdelen, Z., Sen, F. (2018). Enhanced electrocatalytic activity and stability of monodisperse Pt nanocomposites for direct methanol fuel cells. *Journal of Colloid and Interface Science*, 513, 767–773.

Erken, E., Pamuk, H., Karatepe, Ö, Başkaya, G., Sert, H., Kalfa, O.M. ve Şen F. (2016). New Pt (0) nanoparticles as highly active and reusable catalysts in the C1–C3 alcohol oxidation and the room temperature dehydrocoupling of dimethylamine-borane (DMAB). *Journal of Cluster Science*, 27, 9-23.

Escors, D. (2014). Tumour Immunogenicity, Antigen Presentation, and Immunological Barriers in Cancer Immunotherapy. *New Journal of Science*, 2014, 25.

Estrela-Llopis, V. R., Chevichalova, A. V., Trigubova, N. A., Ryzhuk, E. V. (2014). Heterocoagulation of polysaccharide-coated platinum nanoparticles with ovarian-cancer cells. *Colloid Journal*, 76, 609–621.

Eustis, S., Hsu, H.Y., El-Sayed, M. A. (2009). Gold Nanoparticle Formation from Photochemical Reduction of Au³⁺ by Continuous Excitation in Colloidal Solutions. A Proposed Molecular Mechanism. *The Journal of Physical Chemistry B*, (109), 4811–4815.

Fass, L. (2008). Imaging and cancer: a review. *Molecular Oncology*, 2, 115-152.

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D. M., Forman, D. ve Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136, E359-E386.

Forouzanfar, F., Bazzaz, B. S. F. ve Hosseinzadeh H. (2014). Black cumin (*Nigella sativa*) and its constituent (thymoquinone): a review on antimicrobial effects. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 17(12), 929–938.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Gan, P. P., Li, S. F. Y. (2012). Potential of plant as a biological factory to synthesize gold and silver nanoparticles and their applications, *Reviews in Environmental Science and Bio/Technology*, 11(2), 169–206.

Gao, J., Liang, G., Zhang, B., Kuang, Y., Zhang, X., Xu, B. (2007). FePt@CoS₂ Yolk–Shell Nanocrystals as a Potent Agent to Kill HeLa Cells. *Journal of the American Chemical Society*, 129(5), 1428-1433.

Gharibshahi, E. ve Saion, E. (2012). Influence of dose on particle size and optical properties of colloidal platinum nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences*, 13, 14723–14741.

Gholami-Shabani, M., Shams-Ghahfarokhi, M., Gholami-Shabani, Z., Akbarzadeh, A., Riazi, G., Razzaghi-Abyaneh, M. (2016). Biogenic Approach using Sheep Milk for the Synthesis of Platinum Nanoparticles: The Role of Milk Protein in Platinum Reduction and Stabilization. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 12(4), 199–206.

Ghosh, S., Nitnavare, R., Dewle, A., Tomar, G. B., Chippalkatti, R., More, P., Kitture, R., Kale, S., Bellare, J., Chopade, B. (2015). Novel platinum–palladium bimetallic nanoparticles synthesized by *Dioscorea bulbifera*: anticancer and antioxidant activities. *International Journal of Nanomedicine*, (10)1, 7477-7490.

Guo, S., Wang, Y., Miao, L., Xu, Z., Lin, C. M., Zhang, Y., Huang, L. (2013). *ACS Nano* 7, 9896–9904.

Güzelsoy, P., Aydın, S., Başaran, N. (2018). Çörek Otunun (*Nigella Sativa* L.) Aktif Bileşeni Timokinonun İnsan Sağlığı Üzerine Olası Etkileri. *Journal of Literature Pharmacy Sciences*, 7(2), 118-135.

Hamasaki, T., Kashiwagi, T., Imada, T., Nakamichi, N., Aramaki, S., Toh, K., Morisawa, S., Shimakoshi, H., Hisaeda, Y., Shirahata, S. (2008). Kinetic analysis of superoxide anion radical-scavenging and hydroxyl radical-scavenging activities of platinum nanoparticles. *Langmuir*, 24, 7354–7364.

Hanbidge, A. E. (2002). Cancer of the pancreas. The best image for early detection. CT, MRI, PET or US? *Canadian journal of gastroenterology*, 16, 101-105.

Harrington, K. J. (2011). Cancer biology and imaging Biology of cancer. *Medicine*, 39 (12), 689-692.

Hosseinpour-Mashkani S. M., Ramezani, M. (2014). Silver and silver oxide nanoparticles: Synthesis and characterization by thermal decomposition, *Materials Letters* (130) 259–262.

Huang, J., Li, Q., Sun, D., Lu, Y., Su, Y., Yang, X. (2007). Biosynthesis of silver and gold nanoparticles by novel sundried *Cinnamomum camphora* leaf. *Nanotechnology*, 18, 105104–105114.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Hubbell, J. A. ve Chilkoti, A. (2012). Nanomaterials for drug delivery. *Science*, 337(80), 303–305.
- Hutchison, J. E. (2008). Greener nanoscience: a proactive approach to advancing applications and reducing implications of nanotechnology. *ACS Nano*, 2, 395–402.
- Iravani, S. (2011). Green synthesis of metal nanoparticles using plants. *Green Chemistry*, (13), 2638–2650.
- Jerusalem, G., Hustinx, R., Beguin, Y., Fillet G. (2003). PET scan imaging in oncology. *European Journal of Cancer*, 39, 1525-1534
- Jeyapaul, U., Kala, M. J., Bosco, A. J., Piruthiviraj, P., Easuraja, M., (2017). An Eco-friendly Approach for Synthesis of Platinum Nanoparticles using Leaf Extracts of *Jatropha Gossypifolia* and *Jatropha Glandulifera* and its Antibacterial Activity. *Oriental Journal of Chemistry*, 34(2), 783-790.
- Jiang, J., Oberdörster, G., Biswas, P. (2009). Characterization of size, surface charge, and agglomeration state of nanoparticle dispersions for toxicological studies. *Journal of Nanoparticle Research*, 11, 77–89.
- Jiménez, Z., Kim, Y.J., Mathiyalagan, R., Seo, K. H., Mohanan, P., Ahn, J. C., Kim, Y. J., Yang, D. C. (2017). Assessment of radical scavenging, whitening and moisture retention activities of *Panax ginseng* berry mediated gold nanoparticles as safe and efficient novel cosmetic material. *Artificial Cells Nanomedical Biotechnology*. 46 (2) 333–340.
- Jura, J., Konieczny, P., Anna, G. G., Skalniak, L., Koziel, J., Francesca, L. F., Crosera, M., Cierniak, A., Zuba-Surma, E.K., Borowczyk, J., Laczna, E., Drukala, J., Pyza, E., Semik, D., Woznicka, O., Klein, A. ve Szmyd, R. (2013). Effects triggered by platinum nanoparticles on primary keratinocytes. *International Journal of Nanomedicine*, 8, 3963–3975.
- Kaluzny, A. D., O'Brien, D. M. (2019). The expanding role of cancer control & the U.S. National Cancer Institute: Policy implications for global cancer care. *Journal of Cancer Policy*, 20, 100187.
- Kastan, M. B., Bartek, J. (2004). Cell-cycle checkpoints and cancer. *Nature*, 432, 316– 323.
- Kaul, S., Gulati, N., Verma, D., Mukherjee, S., Nagai, S. (2008). Role of Nanotechnology in Cosmeceuticals. A Review of Recent Advances. *Journal of Pharmaceutics*, 2018, 3420204
- Khaled, A. A. S. (2009). Gastroprotective effects of *Nigella Sativa* oil on the formation of stress gastritis in hypothyroidal rats. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, 1, 143–149.
- Khan, F. H. (2013). Chemical Hazards of Nanoparticles to Human and Environment (A Review). *Oriental Journal of Chemistry*, 29(4), 1399-1408.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Khan, I., Saeed, K., Khan, I. (2017). Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arabian Journal of Chemistry*, In Press, Corrected Proof.

Kim, J., Takahashi, M., Shimizu, T., Shirasawa, T., Kajita, M., Kanayama, A., Miyamoto, Y. (2008). Effects of a potent antioxidant platinum nanoparticle, on the lifespan of *Caenorhabditis elegans*. *Mechanisms of Ageing and Development*, 129, 322–331.

Knottenbelt, D. C., Patterson-Kane, J. C., Snalune, K. L. (2015). Biology of tumour growth. *Clinical Equine Oncology*, 23, 61.

Knowles, S. M., Wu, A. M. (2012). Advances in immuno-positron emission tomography: antibodies for molecular imaging in oncology. *Journal of Clinical Oncology*, 30, 3884-3892.

Kolonel, L. N., Altshuler, D. ve Henderson, B. E. (2004). The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nature Reviews Cancer*, 4, 519–27.

Kora, A. J. ve Rastogi, L. (2018). Green synthesis of palladium nanoparticles using gum ghatti (*Anogeissus latifolia*) and its application as an antioxidant and catalyst. *Arabian Journal of Chemistry*, 11(7), 1097-1106

Kroeker, K. L. (2009). Medical Nanobots. *Communications of the ACM*, 52(9), 18-19.

Krumov, N., Perner-Nochta, I., Oder, S., Gotcheva, V., Angelov, A., Posten, C. (2009). *Chemical Engineering & Technology*, 32, 1026–1035.

Kuk, S., Uyar, Y., Karaca, S., Yazar, S. (2010). In Health and in Sickness, From Birth to Death Microbiota. *Turkiye Parazitolojisi Dergisi*, 40(2), 97-106.

Kulkarni, N., Muddapur, U. (2014). Biosynthesis of metal nanoparticles: a review. *Journal of Nanomaterials*, 8, 510246.

Kumar, A., Vemula, P. K., Ajayan, P. M., John, G. (2008). Silver-nanoparticle-embedded antimicrobial paints based on vegetable oil. *Nature Materials*, 7(3) 236–241.

Kumar, C. S. S. R. (2009). *Mixed Metal Nanomaterials*, Nanomaterials for the Life Sciences. 3.

Kumar, K. H., Savalgi, V. (2017). Microbial Synthesis of Zinc Nanoparticles Using Fungus Isolated from Rhizosphere Soil. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 6, 2365–2374.

Kumar, P. V., Mary, S. (2019). Jelastin Kala, K.S. Prakash, Green synthesis derived Pt-nanoparticles using *Xanthium strumarium* leaf extract and their biological studies. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 7(3), 103146.

Kumar, V., Yadav, S. K. (2009). Plant-mediated synthesis of silver and gold nanoparticles and their applications. *Journal of Chemical Technology Biotechnology*, 84 (2) 151–157.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Kuppusamy, P., Mashitah, M. Y., Maniam, G. P., Govindan, N. (2014). Biosynthesized gold nanoparticle developed as a tool for detection of HCG hormone in pregnant women urine sample. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 4, 237.

Kuppusamy, P., Yusoff, M. M., Maniam, G. P., Govindan, N. (2016). Biosynthesis of metallic nanoparticles using plant derivatives and their new avenues in pharmacological applications – An updated report. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24(4), 473-484.

Laurent, S., Forge, D., Port, M., Roch, A., Robic, C., Vander, L., Elst, R. N. (2010). Muller Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications. *Chemical Reviews*, (110), 2574–2574.

Lavenus, S., Louarn, G., Layrolle, P. (2010). Nanotechnology and Dental Implants- Review. *International Journal of Biomaterials*, 2010.

Lee, H. J., Lee, G., Jang, R., Yun, J. H., Song, J. Y., ve Kim, B. S. (2011). Biological synthesis of copper nanoparticles using plant extract. *Tech Connect Briefs*, 1, 371–375.

Lee, H. J., Song, J. Y. ve Kim, B. S. (2013). Biological synthesis of copper nanoparticles using *Magnolia kobus* leaf extract and their antibacterial activity. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology*, 88(11), 1971-1977.

Leong, G. J., Schulze, M. C., Strand, M. B., Maloney, D., Frisco, S. L., Dinh, H. N., Pivovar, B. Richards, R. M. (2013). Appl. Organomet. *Chem.* 28 (2013) 1–17.

Leteba G. M., ve Lang, C. I. (2013). Synthesis of Bimetallic Platinum Nanoparticles for Biosensors. *Sensors (Basel)* 13(8), 10358–10369.

Li, B., Li, Q., Chen, C., Guan, Y., Liu, S. (2014). A systematic review and metaanalysis of the accuracy of diffusion-weighted MRI in the detection of malignant pulmonary nodules and masses. *Academic Radiology*, 21, 21-29.

Li, X., Xu, H., Chen, Z. S., Chen, G. (2011). Biosynthesis of nanoparticles by microorganism and their applications. *Journal of Nanomaterials*, 2011, 16.

Lin, X., Wu, M., Wu, D., Kuga, S., Endo, T., Huang, Y. (2011). Platinum nanoparticles using wood nanomaterials: eco-friendly synthesis, shape control and catalytic activity for p-nitrophenol reduction. *Green Chemistry*, (13) 283–287.

Lin, X., Zhao, J., Wu, M., Kuga, S., Huang, Y. (2016). Research and reviews. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 5 (4) 14–16.

Madkour, L. H. (2018). Biogenic–Biosynthesis Metallic Nanoparticles (MNPs) for Pharmacological, Biomedical and Environmental Nanobiotechnological Applications. *Chronicles of Pharmaceutical Science*, 2.1, 384-444.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Makarov, V. V., Love, A. J., Sinitsyna, O. V., Makarova, S. S., Yaminsky, I. V., Talianky, M. E., ve Kalinina, N. O. (2014). Green Nanotechnologies: Synthesis of Metal Nanoparticles Using Plants. *Acta Naturae*, 6(1), 35–44.
- Manikandan, V., Velmurugan, P., Park, J. H. , Lovanh, N., Seo, S. K. , Jayanthi, P., Park, Y. J., Cho, M. ,Oh, B. T. (2016). Synthesis and antimicrobial activity of palladium nanoparticles from *Prunus × yedoensis* leaf extract. *Materials Letters*, 185(15), 335-338.
- Manikandana, M., Hasana, N. ve Wua, H. F. (2013). Platinum nanoparticles for the photothermal treatment of Neuro 2A cancer cells. *Biomaterials*, 34(23), 5833–5842.
- Mata, R., Nakkala, J. R., Sadras, S. R. (2016). Polyphenol stabilized colloidal gold nanoparticles from *Abutilon indicum* leaf extract induces apoptosis in HT-29 colon cancer cells. *Colloids Surface B Biointerfaces*, 143, 499–510.
- Mirza, A. Z., ve Siddiqui, F. A. (2014). Nanomedicine and drug delivery: a mini review. *International Nano Letters*, 4(94), 7.
- Mishra, S., Keswani, C., Abhilash, P. C., Fraceto, L. F., Singh, H. B. (2017). Integrated Approach of Agri-nanotechnology: Challenges and Future Trends. *Frontiers in Plant Science*, 8, 471.
- Mittal, A.K., Chisti, Y., Banerjee, U.C. (2013). Synthesis of metallic nanoparticles using plant extracts. *Biotechnology Advances*, 31, 346–356.
- Moglianetti, M., Luca, E. D., Pedone, D., Marotta, R., Catelani, T., Sartori, B., Amenitsch, H., Retta, S. F., Pompa, P.P. (2016). Platinum nanozymes recover cellular ROS homeostasis in an oxidative stress-mediated disease model. *Nanoscale*, 8, 3739–3752.
- Mohammadi, H., Abedi, A., Akbarzadeh, A., Mokhtari, M. J., Shahmabadi, H. E., Mehrabi, M. R., Javadian, S., Chiani, M. (2013). Evaluation of synthesized platinum nanoparticles on the MCF-7 and HepG-2 cancer cell lines. *International Nano Letters*, 3, 28.
- Moralesa, B. E., Gamboaa, S.A., Palb, U., Guardiánc, R., Acostad, D., Magañad, C. ve Mathewa, X. (2010). Synthesis and characterization of colloidal platinum nanoparticles for electrochemical applications. *International Journal of Hydrogen Energy*, 35(9), 4215–4221.
- Moritz, M. ve Geszke-Moritz, M. (2012). Application of nanomaterials in medical sciences. Poland: *CHEMIK* 66(3), 219-226.
- Mudshingea, S. R., Deoreb, A. B., Patilc, S., Bhalgat, C. M. (2011). Nanoparticles- Emerging carriers for drug delivery- Review. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 19(3), 129–141.
- Mukherjee, P., Ahmed, A., Mandal, D., Senapati, S., Sainkar, S. R., Khan, M. I., Parishcha, R., Ajaykumar, P. V., Alam, M., Kumar, R., Sastry, M. (2001). Fungus-mediated synthesis of silver nanoparticles and their immobilization in the mycelia matrix: a novel biological approach to nanoparticle synthesis. *Nano Letters*, 1, 515–519.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Murphy, G. P., Morris, L. B., Lange, D. (1997). Informed decisions: The complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery. USA: Viking Penguin, *The American Cancer Society*.

Muthukumar, T., Sudhakumari, S. B., Aravinthan, A., Sastry, T. P., Kim, J. H. (2016). Green synthesis of gold nanoparticles and their enhanced synergistic antitumor activity using HepG2 and MCF7 cells and its antibacterial effects. *Process Biochemistry*, 51, 384–391.

Nair, R., Varghese, S. H., Nair, B. G., Maekawa, T., Yoshida, Y., Kumar, D. S. (2010). Nanoparticulate material delivery to plants. *Plant Science*, 179, 154–163.

Naraginti, S., Kumari, P. L., Das, R. K., Sivakumar, A., Patil, S. H., Andhalkar, V. V. (2016). Amelioration of excision wounds by topical application of green synthesized, formulated silver and gold nanoparticles in albino Wistar rats. *Material Science and Engineering C*, 62, 293–300.

Narayanan, K. B., Sakthivel, N. (2011). Green synthesis of biogenic metal nanoparticles by terrestrial and aquatic phototrophic and heterotrophic eukaryotes and biocompatible agents. *Advances in Colloid and Interface Science*, 169, 59–79.

Nejdl, L., Kudr, J., Moulick, A., Hegerova, D., Ruttkay-Nedecky, B., Gumulec, J., Cihalova, K., Smerkova, K., Dostalova, S., Krizkova, S., Novotna, M., Kopel, P., Adam, V. (2017). Platinum nanoparticles induce damage to DNA and inhibit DNA replication. *PLoS ONE*, 12(7), e0180798.

Nellore, J., Pauline, C., Amarnath, K., Neurodegener. J. (2013). Bacopa monnieri Phytochemicals Mediated Synthesis of Platinum Nanoparticles and Its Neurorescue Effect on 1-Methyl 4-Phenyl 1,2,3,6 Tetrahydropyridine-Induced Experimental Parkinsonism in Zebrafish. *Journal of Neurodegenerative Diseases*, 2013, 1–8.

Nicolini, C. (2009). *Nanobiotechnology and Nanobiosciences*. Singapore: Pan Stanford Publishing, 1.

Nikalje, A. P. (2015). Nanotechnology and its Applications in Medicine. *Medicinal Chemistry*, 5(2), 081-089.

Nirmala, J. G., Akila, S., Nadar, M. S. A. M., Narendhirakannan, R. T. ve Chatterjee, S. (2016). Biosynthesized Vitis vinifera seed gold nanoparticles induce apoptotic cell death in A431 skin cancer cells. *RSC Advances*, 6, 82205-82218.

Nune, S. K., Gunda, P., Thallapally, P. K., Lin, Y. Y., Forrest, M. L., Berkland, C. J. (2009). Nanoparticles for biomedical imaging. *Expert Opinion Drug Delivery*, 6(11), 1175-1194.

Onizawa, S., Aoshiba, K., Kajita, M., Miyamoto, Y., Nagai, A. (2009). Platinum nanoparticle antioxidants inhibit pulmonary inflammation in mice exposed to cigarette smoke. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*, 22, 340–349.

Pal, S., Tak, Y. K., Song, J. M. (2007). Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the Gram-negative bacterium *Escherichia coli*. *Applied and Environmental Microbiology*, 73 (6) 1712–1720.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Pandey, P., Dahiya, M. (2016). A brief review on inorganic nanoparticles. *Journal of Critical Reviews*, 3(3), 18-26.

Parashar, U., Saxena, P. S., Srivastava, A. K. (2009). "Bioinspired Synthesis of Silver Nanoparticles". *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, 4, 159-166.

Parker, J. (2001). Bacteria. *Encyclopedia of Genetics*, Elsevier Science Inc, 146-151.

Pedone, D., Moglianetti M., De Luca, E., Bardi, G., Pompa, P. P. (2017). Platinum nanoparticles in nanobiomedicine. *Chemical Society Reviews*, 46, 4951–5975.

Petkar, K. C., Chavhan, S. S., Agatonovik-Kustrin, S., Sawant, K. (2010). Nanostructured Materials in Drug and Gene Delivery: A Review of the State of the Art. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 28, 101-164.

Pugazhendhi, A., Prabhu, R., Muruganatham, K., Shanmuganathan, R., Nataraja, S. (2019). Anticancer, antimicrobial and photocatalytic activities of green synthesized magnesium oxide nanoparticles (MgONPs) using aqueous extract of *Sargassum wightii*. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 190, 86-97.

Puja, P., Kumar, P. (2019). A perspective on biogenic synthesis of platinum nanoparticles and their biomedical applications. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 211, 94–99

Pumera, M. (2011). Graphene-based nanomaterials for energy storage. *Energy and Environmental Science*, 4, 668–674.

Rai, M., Yadav, A., Gade, A. (2009). Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnology Advances*, 27, 76–83.

Rajakumar, G. ve Abdul Rahuman A. (2011). Larvicidal activity of synthesized silver nanoparticles using *Eclipta prostrata* leaf extract against filariasis and malaria vectors. *Acta Tropica*, 118(3), 196-203

Rajathi, F. A. A., Nambaru, V. R. M. S. (2014). Phytofabrication of nanocrystalline platinum particles by leaves of *Cerbera manghas* and its antibacterial efficacy. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, 5, 619-628.

Ramkumar, V. S., Pugazhendhi, A., Prakash, S., Ahila, N., Vinoj, G., Selvam, S., Kumar, G., Kannapira, E., Rajendranr. B. (2017). Synthesis of platinum nanoparticles using seaweed *Padina gymnospora* and their catalytic activity as PVP/PtNPs nanocomposite towards biological applications. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 92, 479–490.

Ranjan, P., Das, M.P., Kumar, M.S., Anbarasi, P., Sindhu, S., Sagadevan, E., Arumugam, P. (2013). Green synthesis and Characterization of Silver nanoparticles from *Nigella sativa* and its application against UTI causing Bacteria. *Journal of Academia and Industrial Research (JAIR)* 2(1), 45-49.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Rao, B. S., Kumar, B. R., Reddy, V. R., Rao, T. S. (2011). Preparation and Characterization of CdS Nanoparticles by chemical co-precipitation technique. *Chalcogenide Letters*, 8(3), 177 – 185.
- Rashamuse, K. J., Mutambanengwe, C. C. Z., Whiteley, C. G. (2008). Enzymatic recovery of platinum (IV) from industrial wastewater using a biosulphidogenic hydrogenase. *African Journal of Biotechnology*, 7(8), 1087–1095.
- Raveendran, P., Fu, J., Wallen, S. L. (2003). Completely “green” synthesis and stabilization of metal nanoparticles. *Journal of the American Chemical Society*, (125), 13940–13941.
- Rehman, M. U., Yoshihisa, Y., Miyamoto, Y., Shimizu, T. (2012). The anti-inflammatory effects of platinum nanoparticles on the lipopolysaccharide-induced inflammatory response in RAW 264.7 macrophages. *Inflammation Research*, 61, 1177–1185.
- Rembielak, A., Cullen, J., Saleem, A., Price, P. (2008). Cancer biology and imaging Imaging in cancer. *Medicine*, 36(1), 5-8.
- Richard, P. (1960). Feynman There’s plenty of room at the bottom. *Engineering Science*, (22) 22-36.
- Riehemann, K., Schneider, S. W., Luger, T. A., Godin, B., Ferrari, M., ve Fuchs, H. (2009). Nanomedicine-Challenge and Perspectives-Review. *Angewandte Chemie International Edition*, 48(5), 872–897.
- Roach, M., Alberini, J. L., Pecking, A. P., Testori, A., Verrecchia, F., Soteldo, J., Ganswindt, U., Joyal, J. L., Babich, J. W., Witte, R. S., Unger, E., Gottlieb, R. (2011). Diagnostic and therapeutic imaging for cancer: therapeutic considerations and future directions. *Journal of Surgical Oncology*, 103(6), 587-601
- Rokada, S. S., Joshi, K. A., Mahajan, K., Tomar, G., Dubai, D. S., Parihar, V. S., Kitture, R., Bellare, J., Ghosh, S. (2017). Novel Anticancer Platinum and Palladium Nanoparticles from *Barleria prionitis*. *Global Journal Nanomedicine*, 2(5), 1–9.
- Rosenberg, B., Vancamp, L., Trosko, J. E., Mansour, V. H. (1969). Platinum compounds: a new class of potent antitumour agents. *Nature*, 222, 385–386.
- Ryan, C., Todd, J., Stephen, J. (2009). Lippard, Inhibition of transcription by platinum antitumor compounds. *Metallomics*, 1(4), 280–291.
- Sahab-Uddin, M. D. (2019). Nanoparticles as Nanopharmaceuticals: Smart Drug Delivery System. *Nanoparticulate Drug Delivery Systems*, Apple Academic Press, 85-120
- Sahin, 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.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Sandle, T. (2016). Antibiotics and preservatives. *Pharmaceutical Microbiology, Essentials for Quality Assurance and Quality Control*, Woodhead Publishing, 171-183.

Santhoshkumar, T., Rahuman A., Jayaseelan C., Rajakumar G., Marimuthu S., Kirthi A.V., Velayutham K., Thomas J., Venkatesan J., Kim, S.K. (2014). Green synthesis of titanium dioxide nanoparticles using Psidium guajava extract and its antibacterial and antioxidant properties. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, (12), 968-976.

Saratalea, R. G., Karuppusamy, I., Saratalec, G. D., Pugazhendhid, A., Kumare, G., Parka, Y., Ghodakef, G. S., Bharagavag, R. N., Banuh, J. R., Shinc, H. S. (2018). A comprehensive review on green nanomaterials using biological systems: Recent perception and their future applications. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 170, 20–35.

Saravanan, M., Duche, K., Asmelash, T., Gebreyesus, A., Negash, L., Tesfay, A., Hailekiros, H., Niguse, S., Gopinath, V. ve Barik, S. K. (2015). Nano-Biomaterials – A New Approach Concerning Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB). *Pharmaceutical Nanotechnology*, 3(5), 18- 25.

Sawosz, E., Chwalibog, A., Szeliga, J., Sawosz, F., Grodzik, M., Rupiewicz, M., Niemiec, T. ve Kacprzyk, K. (2010). Visualization of gold and platinum nanoparticles interacting with Salmonella Enteritidis and Listeria monocytogenes. *International Journal of Nanomedicine*, 5, 631–637.

Schmid, H. K., Geiter, E., Mennig, M., Krug, H., Becker, C., Winkler, R. P. (1998). The Sol-Gel Process for Nano-Technologies: New Nanocomposites with Interesting Optical and Mechanical Properties. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 13(1–3), 397–404.

Schrofel, A., Kratosova, G., Safarik, I., Safarikova, M., Raska, I. ve Shor, L. M. (2014). Applications of biosynthesized metallic nanoparticles – a review. *Acta Biomaterialia*, 10, 4023–4042.

Senapati, S., Mahanta, A. K., Kumar, S., Maiti, P. (2018). Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 16, 3-7.

Sepur, (2008). *Nanotechnology: Technical Basics and Applications*, Vincentz, Hannover, 11-12.

Shankar, S. S., Ahmad, A., Sastry, M. (2003). Geranium leaf assisted biosynthesis of silver nanoparticles. *Biotechnology Progress*, 19 (6), 1627–1631.

Sharma, K. D., Raj, H. (2017). Efficacy of Local Bioresources and Chemical Treatment against Quality Parameters of White Rot Inoculated Apple Fruits. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 6, 801–808.

Shivaramkrishnan, B., Gurumurthy, B., Balasubramanian, A. (2017). Potential biomedical applications of metallic nanobiomaterials: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 8(3), 985-1000.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Singh, H., Du, J., Yi, T. H. (2017). Green and rapid synthesis of silver nanoparticles using *Borago officinalis* leaf extract: anticancer and antibacterial activities. *Nanomedicine and Biotechnology*, 45(7), 1310-1316.

Singh, O.V. (2015). *Bio-nanoparticles: Biosynthesis and Sustainable Biotechnological Implications*. New Jersey: Wiley Blackwell, Hoboken.

Singh, P., Kim, Y. J., Yang, D. C. (2016). A strategic approach for rapid synthesis of gold and silver nanoparticles by *Panax ginseng* leaves. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 44, 1949–1957.

Singh, P., Singh, H., Aceituno, V. C., Ahn, S., Kim, Y. J., Yang, D. C. (2017). Bovine serum albumin as a nanocarrier for the efficient delivery of ginsenoside compound K: preparation, physicochemical characterizations and in vitro biological studies. *RSC Advances*, 7, 15397–15407.

Sivamaruthi B. S., Sri Ramkumar V., Archunan, G., Chaiyasut, C., Suganth, N. (2019). Biogenic synthesis of silver palladium bimetallic nanoparticles from fruit extract of *Terminalia chebula* – In vitro evaluation of anticancer and antimicrobial activity. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 51, 139-151.

Skliarenko, J., Warde, P. (2011). Radiotherapy: practical applications and clinical aspects. *Medicine*, 39(12), 705-710.

Sperling, R. A. (2008). *Nanomaterials for the Life Sciences*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. *Metallic Nanomaterials*, 48(40), 7289-7289.

Subhapriya, S., Gomathipriya, P. (2018). Green synthesis of titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles by *Trigonella foenum-graecum* extract and its antimicrobial properties. *Microbial pathogenesis*, (116), 215-220.

Sun, H., Chen, X., Chen, X., Dong, M., Fu, X., Li, Q., Liu, X., Qiu, T., Wan, T., Li, S. (2012). Influences of surface coatings and components of FePt nanoparticles on the suppression of glioma cell proliferation. *International Journal Nanomedicine*, 2012(7), 3295-3307.

Teng, B., Yu, C., Zhang, X., Feng, Q., Wen, L., Li, C., Cheng, Z., Jin, D., Lin, J., (2017). Upconversion nanoparticles loaded with eIF4E siRNA and platinum (IV) prodrug to sensitize platinum based chemotherapy for laryngeal cancer and bioimaging. *Journal of Materials Chemistry B*, 5, 307–317.

Teow, Y., Valiyaveetil, S. (2010). Active targeting of cancer cells using folic acid-conjugated platinum nanoparticles. *Nanoscale*, 2, 2607–2613.

Thakkar, K. N., Mhatre, S. S., Parikh, R. Y. (2010). Biological synthesis of metallic nanoparticles. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 6, 257–262.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

- Thierry, B. (2009). Drug nanocarriers and functional nanoparticles- applications in cancer therapy. *Current Drug Delivery*, 6(4), 391-403.
- Titus, D., Samuel, E. J. J., Roopan, S. M. (2019). Nanoparticle characterization techniques, Green Synthesis. *Characterization and Applications of Nanoparticles. Micro and Nano Technologies*, 1, 303-319.
- Tiwari, J. N., Tiwari, R. N., Kim, K. S. (2012). Zero-dimensional, one-dimensional, two-dimensional and three-dimensional nanostructured materials for advanced electrochemical energy devices. *Progress in Materials Science*, 57, 724-803.
- Tiwari, P. M., Vig, K., Dennis, V. A., Singh, S. R. (2011). Functionalized gold nanoparticles and their biomedical applications. *Nanomaterials*, 1, 31-63.
- Vaghela, H. M., Pathan, A. A., Shah, R. H. (2018). The Biogenic Synthesis of Au, Pd and Pt Nanoparticles and Its Medicinal. *Cambridge Scholars Publishing*, 9-17.
- Velusamy, P., Das, J., Pachaiappan, R., Vaseeharan, B., Pandian, K. (2015). Greener approach for synthesis of antibacterial silver nanoparticles using aqueous solution of neem gum (*Azadirachta indica* L.). *Industrial Crops and Products*, 66, 103-109.
- Venkatesan, J., Lowe, B., Anil, S., Manivasagan, P., Kheraif, A. A. A., Kang, K. H., Kim, S. K. (2015). Seaweed polysaccharides and their potential biomedical applications. *Starch-Starke*, 67, 381-390.
- Venu, R., Ramulu, T., Anandakumar, S., Rani, V., Kim, C. (2011). *Colloids Surface A Physicochemical and Engineering Aspect*, 384, 733-738.
- Vicky, V., Siwale, M., Siwale, R. (2011). Application of Nanoparticles in Diagnostic Imaging via Ultrasonography. *Internet Journal of Medical Update*, 6(1), 8-15.
- Vijayaraghavan, K., Ashokkumara, T. (2017). Plant-mediated biosynthesis of metallic nanoparticles: A review of literature, factors affecting synthesis, characterization techniques and applications. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 5, 4866-4883.
- Virkutyte, J., Varma, RS. (2011). Green synthesis of metal nanoparticles: biodegradable polymers and enzymes in stabilization and surface functionalization. *Chemical Science*, 2, 837-846.
- Wadghiri, Y. Z., Briley-Saebo, K. (2011). *Nanomaterials for preclinical studies and clinical diagnostic*. Chapter 29 in Balaji Sitharaman, Nanobiomaterials- Handbook. CRC Press.
- Wadhwa, H., Kumar, D., Mahendia, S., Kumar, S. (2017). Microwave assisted facile synthesis of reduced graphene oxide-silver (RGO-Ag) nanocomposite and their application as active SERS substrate. *Materials Chemistry and Physics*, 194, 274-282.
- Wang E. C. ve Wang, A. Z. (2014). Nanoparticles and their applications in cell and molecular biology. *Integrative Biology*, 6(1), 9-26.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam)

Wang, D., Lippard, S. J. (2005). Cellular processing of platinum anticancer drugs. *Nature Reviews Drug Discovery*, 4, 307–320.

Wang, P. (2006). Nanoscale biocatalyst systems. *Current Opinion in Biotechnology*, 17(6), 574–579.

Wang, X., Hu, Y., Wei, H. (2016). Nanozymes in bionanotechnology: from sensing to therapeutics and beyond. *Inorganic Chemistry Frontiers*, 3, 41–60.

Wilczewska, A. Z., Niemirowicz, K., Markiewicz, K. H., Car, H. (2012). Review Nanoparticles as drug delivery systems. *Pharmacological Reports*, 64, 1020-1037.

Xu, J., Gordon, J. I. (2003). Honor thy symbionts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(18), 10452-10459.

Yamada, M., Foote, M. ve Prow T. W. (2015). Therapeutic gold, silver, and platinum nanoparticles. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 7, 428–445.

Yerlikaya, S., Zengin, G., Mollica, A., Baloglu, M. C., Celik-Altunoglu, Y., Aktumsek, A. (2017). A Multidirectional Perspective for Novel Functional Products: In vitro Pharmacological Activities and In silico Studies on *Ononis natrix* subsp. *hispanica*. *Frontiers in Pharmacology*, 8, 600.

Yıldız, Y., Pamuk, H., Karatepe, Ö., Dasdelen, Z., Sen, F. (2016). Carbon black hybrid material furnished monodisperse platinum nanoparticles as highly efficient and reusable electrocatalysts for formic acid electro-oxidation. *RSC Advances*, 6, 32858-32862.

Yusof, F., Akmal, N. ve Ismail S. (2015). Antioxidants effects of Platinum Nanoparticles: A Potential Alternative Treatment to Lung Diseases. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 5(7), 140-145.

Zhang, L., Laug, L., Münchgesang, W., Pippel, E., Gösele, U., Brandsch, M., Knez, M. (2010). Reducing Stress on Cells with Apoferritin-Encapsulated Platinum Nanoparticles. *Nano Letters*, 10, 219–223.

Zhao, Y., Ye, C., Liu, W., Chen, R. ve Jiang, X. (2014). Tuning the Composition of AuPt Bimetallic Nanoparticles for Antibacterial Application. *Angewandte Chemie*, 126, 8265–8269.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Ayşenur Aygün
Doğum Tarihi ve Yeri : 09.04.1995 /KÜTAHYA-Tavşanlı

Eğitim Durumu

Lisans Öğrenimi : Kastamonu Üniversitesi, Mühendislik ve Mimarlık Fakültesi,
Genetik ve Biyomühendislik

İş Deneyimi

İş Deneyimi : DETAM /İstanbul/Stajyer
Eskişehir Osmangazi Üni. Tıp Fak. Hastanesi Tıbbi Genetik
A.B.D/Stajyer
Ankara Üniversitesi TARBIYOTEK/Stajyer

Yabancı Dil : İngilizce

İletişim Bilgileri

E- Posta Adresi : aysenur.4334@gmail.com

Yayınlar:

SCI Makaleleri

1. Birgütay Şahin, **Ayşenur Aygün**, Hülya Gündüz, Kubilay Şahin, Enes Demir, Süleyman Akocak, Fatih Şen, 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, (2018), 119–124.

2. Birgütay Şahin, Enes Demir, **Ayşenur Aygün**, Hülya Gündüz, Fatih Şen, Investigation of the Effect of Pomegranate Extract and Monodisperse Silver Nanoparticle Combination on MCF-7 Cell Line, *Journal of Biotechnology*, 260C (2017) pp. 79-83.
3. Mohamed Abdulhamid Ganim, Mehmet Cengiz Baloglu, **Ayşenur Aygun**, Yasemin Celik Altunoglu, Hakan Sezgin Sayiner, Fatma Kandemirli, Fatih Sen, Analysis of DNA protection, interaction and antimicrobial activity of isatin derivatives, *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 122, 1271-1278, 10.1016/j.ijbiomac.2018.09.084.
4. Mehmet Harbi Çalımlı, Özkan Demirbaş, **Ayşenur Aygün**, Mehmet Hakkı Alma, Mehmet Salih Nas, Fatih Şen, Immobilization Kinetics and Mechanism of Bovine Serum Albumin on Diatomite Clay from Aqueous Solutions, *Applied Water Science* (Invited), (2018) 8:209.
5. Serdar Günbatar, **Ayşenur Aygun**, Yaşar Karataş, Mehmet Gülcan, Fatih Şen, Carbon-nanotube-based Rhodium Nanoparticles as Highly-active Catalyst for Hydrolytic Dehydrogenation of Dimethylamineborane at Room Temperature, *Journal of Colloid and Interface Science*, 530, 321-327.
6. Özkan Demirbaş, Mehmet Harbi Çalımlı, **Ayşenur Aygün**, Mehmet Hakkı Alma, Mehmet Salih Nas, Fatih Şen, The Dye Removal from Aqueous Solution Using Polymer Composite Films, *Applied Water Science* (Invited), (2018) 8:206
7. İlhami Gulçin, Parham Taslimi, **Ayşenur Aygün**, Nastaran Sadeghian, Enes Bastem, Omer Irfan Kufrevioglu, Fikret Turkan, Fatih Şen, Antidiabetic and antiparasitic potentials: Inhibition effects of some natural antioxidant compounds on α -glycosidase, α -amylase and human glutathione S-transferase enzymes, *International Journal of Biological Macromolecules*, 119, 2018, 741-746.
8. Betül Şen, **Ayşenur Aygün**, Aysun Şavk, Süleyman Akocak, Fatih Şen, Bimetallic Palladium-Iridium Alloy Nanoparticles as Highly Efficient and Stable Catalyst for the Hydrogen Evolution Reaction, *International Journal of Hydrogen Energy*, 43 (44), 2018, 20183-20191.
9. Betül Şen, **Ayşenur Aygün**, Tugba Onal Okyay, Aysun Şavk, Remziye Kartop, Fatih Şen, Monodisperse palladium nanoparticles assembled on graphene oxide with the high catalytic activity and reusability in the dehydrogenation of dimethylamine-borane, *International Journal of Hydrogen Energy*, 43 (44), 2018, 20176-20182.
10. Betül Sen, **Ayşenur Aygün**, Mehmet Ferdi Fellah, Mehmet Harbi Calimli, Fatih Sen*, Highly Monodisperse Palladium-Ruthenium Alloy Nanoparticles Assembled on Poly (N-

11. vinyl-pyrrolidone) for the Dehydrocoupling of Dimethylamine–Borane: An Experimental and DFT Study, *Chemical Engineering Journal– Elsevier*.
12. Betül Şen[‡], **Ayşenur Aygün[‡]**, Aysun Şavk, Sibel Duman, Mehmet Harbi Calimli, Fatih Şen*, Polymer-Graphene Hybrid Stabilized Ruthenium Nanocatalysts for the Dimethylamine -Borane Dehydrogenation at Ambient Conditions, *Microporous and Mesoporous Materials– Elsevier*.
13. Betül Şen, **Ayşenur Aygün**, Aysun Şavk, Cengiz Yenikaya*, Sabri Cevik, Fatih Şen*, A metal-organic framework based monodisperse Palladium-Cobalt nanohybrids as highly active and reusable nanocatalyst for hydrogen generation, *International Journal of Hydrogen Energy – Elsevier*
14. İdris Mehmetoğlu, Muhammet Çelik, Mehmet Nuri Atalar, Zübeyir Mehmetoğlu, **Ayşenur Aygün**, Fatih Şen, Investigation of Asymmetric Dimethylarginine, Adiponectin, Zn and Cu Levels in Obese Subjects, *BioNanoScience-Springer*.
15. Neslihan Balcı, Fikret Türkan, Halis Şakiroğlu, **Ayşenur Aygün**, Fatih Şen, Purification and characterization of glutathione s-transferase from blueberry fruit (*Vaccinium Arctostaphylos L.*) and inhibition of the effects of some pesticides on enzyme activity, *Heliyon-Elsevier*.
16. Fikret Türkan, Mehmet Salih Nas, **Ayşenur Aygun**, Mehmet Harbi Çalımlı, Halis Şakiroğlu, Fatih Şen, Glutathione s- transferase: purification and characterization of from cherry laurel (*Prunus Laurocerasus L.*) and the investigation in vitro effects of some metal ions and organic compounds on enzyme activity, *Heliyon-Elsevier*.
17. Betül Sen, **Ayşenur Aygün**, Aysun Savk, Fulya Gülbagça, Senem Karahan Gülbay, Mehmet Harbi Çalımlı, Fatih Sen*, Binary Palladium –Nickel/Vulcan carbon-based nanoparticles as highly efficient catalyst for hydrogen evolution reaction at room temperature, *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 10.1016/j.jtice.2019.04.040
18. Fikret Türkan, **Ayşenur Aygun**, Halis Şakiroğlu, Fatih Şen*, Glutathione S-Transferase: Purification and Characterization of from Cherry Laurel (*Prunus laurocerasus L.*) and the Investigation In Vitro Effects of Some Metal Ions and Organic Compounds on Enzyme Activity, *BioNanoscience (INVITED)*, 10.1007/s12668-019-00636-w
19. Yasar Karatas, **Ayşenur Aygun**, Mehmet Gulcan, Fatih Sen, A new highly active polymer supported ruthenium nanocatalyst for the hydrolytic dehydrogenation of dimethylamine-borane, *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 10.1016/j.jtice.2019.02.03

20. Mohamed Abdulhamid Ganim, Mehmet Cengiz Baloglu, **Aysenur Aygun**, Hakan Sezgin Sayiner, Yasemin Celik Altunoglu, Fatma Kandemirli, Buse Demirkan, Esra Kuyuldar, Ela Bulut, Fatih Sen*, Synergistic and Antagonistic Effects of Phenylalanine and Various Antibiotics on the Growth of Pathogenic Bacteria, BioNanoscience (INVITED), 2019, 9(2), 446-452
21. Betül Şen, **Ayşenur Aygün**, Aysun Şavk, Mehmet Harbi Çalımlı, Senem Karahan Gülbay, Fatih Şen, Bimetallic palladium-cobalt nanomaterials as Highly Efficient Catalysts for Dehydrocoupling of Dimethylamine Borane, International Journal of Hydrogen Energy, 10.1016/j.ijhydene.2019.01.215
22. **Ayşenur Aygun**, Fulya Gulbagca, Lutfiye Yıldız Ozer, Buket Ustaoglu, Yasemin Celik Altunoglu, Mehmet Cengiz Baloglu, Mehmet Nuri Atalar, Mehmet Hakkı Alma, Fatih Şen, Biogenic Platinum Nanoparticles using Black Cumin Seed and Potential Usage as Antimicrobial and Anticancer Agent, (Submit edildi)
23. **Ayşenur Aygün**, Fulya Gülbağça, Mehmet Salih Nas, Mehmet Hakkı Alma, Mehmet Harbi Çalımlı, Buket Ustaoglu, Yasemin Celik Altunoglu, Mehmet Cengiz Baloglu, Kemal Cellat, Fatih Şen, Biosynthesis of Silver Nanoparticles with Rheum ribes and their Anticarcinogenic and Antimicrobial Assay, (Submit edildi)
24. Betül Şen, **Aysenur Aygun**, Aysun Şavk, Mehmet Harbi Çalımlı, Mehmet Ferdi Fellah, Fatih Şen, Composites of Platinum-Iridium Alloy Nanoparticles and Graphene Oxide for the Dimethyl Amine Borane (DMAB) dehydrogenation at ambient conditions: An Experimental and Density Functional Theory Study, (Submit edildi)
25. Mohamed Abdulhamid Ganim Ramadan, Mehmet Cengiz Baloglu, Yasemin Celik Altunoglu, Fatma Kandemirli, Hakan Burhan, **Aysenur Aygun**, Hakan Sezgin Sayiner, Filiz Ozyigit, Fatih Şen, Evaluation of Biological Activity of 5-Fluoro-Isatin Thiosemicarbazone Derivatives, (Submit edildi)

Poster Bildirileri

1. Betül Şen, **Ayşenur Aygün**, Aysun Şavk, Senem Karahan Gülbay, Fatih Şen, Carbon Based Bimetallic Palladium-Nickel Alloy Nanohybrids As Highly Effective Catalyst For The Dehydrocoupling Of Dimethylamine Borane (DMAB), 7th Global Conference on Global Warming, 24-28 Haziran 2018, İzmir.
2. Betül Şen, **Ayşenur Aygün**, Aysun Şavk, Senem Karahan Gülbay, Fatih Şen, Monodisperse Palladium-Cobalt Alloy Nanoparticles Assembled On Graphene Oxide As

3. Highly Effective Catalyst For The Dimethylamine Borane (DMAB) Dehydrocoupling, 7th Global Conference on Global Warming, 24-28 Haziran 2018, İzmir.
4. Fatih Sen, **Ayşenur Aygun**, Betül Sen, Graphene oxide (GO) stabilized Pt-Ir nanocluster: Active and reusable nanocatalyst at room temperature dehydrogenation of dimethylamine-borane, 2 nd International Mediterranean Science and Engineering Congress (IMSEC 2017)
5. Fatih Şen, **Ayşenur Aygün**, Betül Şen, Silicon oxide-supported palladium-cobalt Nanoparticles: SuperCatalyst in Hydrogen Generation, 2 nd International Mediterranean Science and Engineering Congress (IMSEC 2017)
6. Fadime Çetin, **Ayşenur Aygün**, Melike Kayhan, Yasemin Çelik Altunoğlu, Mehmet Cengiz Baloglu, “Identification and Analysis of Hsp60 Genes in Melon”, International Conference on Agriculture, Forest, Food Sciences and Technologies Cappadocia , (ICAFOF) , Nevşehir/ Turkey, 15-17 May 2017.
7. Sabri Çevik, Cengiz Yenikaya, Betül Şen, **Ayşenur Aygün**, Fatih Şen, Metal Organic Framework based monodisperse PdCo nanohybrids as highly efficient and stable nanocatalyst for hydrogen evolution reaction, 1st International Balkan Chemistry Congress (IBCC 2018)
8. A., Karaküçük-İyidoğan, E. Oruç, MB., Köşeli, A., **Aygün**, F., Şen, Synthesis And Antimicrobial Activity of New Aryl Sulfonyl Hydrazones.

Kitap Bölümleri

1. Busra Balli, **Ayşenur Aygun**, Fatih Sen, Medicinal Applications of Photocatalysts Advances in Nanophotocatalysis and Environmental Applications, Springer, Nature
2. Betül Şen, Özde Şen, Buse Demirkan, **Ayşenur Aygün**, Esra Kuyuldar, Aysun Şavk, Fatih Şen, Monodisperse PVP stabilized Nanoclusters as Highly Efficient and Reusable Catalyst for the Dehydrogenation of Dimethyl Ammonia–Borane (DMAB), Nanocarbon and Its Composites
3. Betül Sen, Burcu Akyıldız, **Ayşenur Aygun**, Esra Kuyuldar, Buse Demirkan, Fatih Sen,
4. Nanocarbon supported catalysts for the efficient dehydrogenation of dimethylamine-borane, Nanocarbon and Its Composites
5. Betül Sen, Esra Kuyuldar, Buse Demirkan, Aysun Şavk, **Ayşenur Aygun**, Fatih Sen, Activated Carbon Supported Bimetallic Nanoparticles as Novel, Highly Active, Monodispersed and Reusable Catalyst in the Hydrogen Generation, Nanocarbon and Its Composites

6. Aysun Savk, Betül Sen, Buse Demirkan, Esra Kuyuldar, **Aysenur Aygun**, Mehmet Salih Nas, Fatih Sen, Graphene Oxide-Chitosan Furnished Monodisperse Platinum Nanoparticles as Importantly Competent and Reusable Nanosorbents for Methylene Blue Removal, Chitosan-based adsorbents for wastewater treatment, Materials Research Forum LLC, USA
7. Aysun Savk, Betül Sen, Buse Demirkan, Esra Kuyuldar, **Aysenur Aygun**, Mehmet Salih Nas, Fatih Sen, Novel Chitosan-Based Nanocomposites for Dye Removal Applications, Chitosan-based adsorbents for wastewater treatment", Materials Research Forum LLC, USA.
8. Mehmet Gülcan, Ayşenur Aygün, Fatıma Almousa, Hakan Burhan, Fatih Şen*, Graphene Functionalizations on Copper by Spectroscopic Techniques, Graphene Functionalization Strategies: From Synthesis to Applications, Springer
9. Ayşenur Aygün, Esra Akdeniz, Shukria Yassin, Fatih Şen*, Graphene based Nanomaterials for Hydrogen Storage, Graphene Functionalization Strategies: From Synthesis to Applications, Springer

Kullanılabilen Cihazlar

PCR

Dna Dizileme

RT-PCR

Nanodrop

İnverted Mikroskop

Red Floresan Mikroskop

Floresan Mikroskop

Flow Cytometry

Holografik Görüntüleme Cihazı

Jel Elektroforez Görüntüleme

FT-IR (ATR)

UV-VIS-NIR

Electrospinning

Arcdischarge

Wet Spinning

AFM

3D Yazıcı

CVD

Etiv-Vakumlu etiv

Santrifüj

Floresan Spektroskopisi

Multi-Mode Microplate Readers

Mikrotom

Bilgisayar Bilgisi

Office, Word, Excel, Blast2Go, Publisher, ORIGIN pro, Biyoinformatik (Temel seviye)

Alınan Ödüller

KASTAMONU ÜNİVERSİTESİ MÜH. ve MİMARLIK FAKÜLTESİ 1.lık ÖDÜLÜ

TÜBİTAK 2210-C Bursu