

Gümüş Nanopartiküllerin Bitkiler Aracılı Yeşil Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

Plant-Mediated Green Synthesis of Silver Nanoparticles and Evaluation of Their Biological Activities

Merve DÜZGÜN¹
ORCID: 0009-0008-1280-4985
Aslı KARA^{1*}
ORCID: 0000-0002-0347-0222

¹Hitit Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi,
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü Ço-
rum, Türkiye

Corresponding author:

Aslı KARA
Hitit Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi,
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü
Çorum, Türkiye
E-mail: aslicapli@hitit.edu.tr
Tel: +90 364 2277000-1614

Received date : 22.04.2024
Accepted date : 27.05.2024

DOI: 10.52794/hujpharm.1472081

ÖZET

Gümüş nanopartiküller (AgNP), diğer metalik nanopartiküller ile kıyaslandığında yapısal özelliklerinin uygun olması, bakteri direncinin çok düşük olması, düşük konsantrasyonlarda toksik olmaması, bakteri, virüs ve diğer ökaryotik mikroorganizmalar için yüksek antimikrobiyal işlevselliği dışında, hücredeki toksisite miktarını düşürebilmesi ile kendine özgü özelliklere sahiptir. AgNP'lerin sentezinin kolay işlenebilir, ölçülebilir ve ekonomik açıdan ulaşılabılır faydalara sahip olmaları bu partiküllere elektronik, gıda paketlenme, kozmetik endüstrisi, tıbbi çalışmalarda farklı şekillerde kullanılabilme imkânı sağlar. AgNP'lerin fiziksel ve kimyasal yöntemler kullanılarak sentezi toksik kimyasalların kullanımını içermektedir. Son yıllarda bu kimyasalların kullanımını engellemek için güncel bazı yöntemler geliştirilmiş olup, yeşil sentez bu yöntemlerden ekonomik, kolay işlenebilir, ulaşılabılır materyallerden elde edilmesi ile tercih edilebilirliği yüksek bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu makalenin amacı, bitkiler aracılığıyla AgNP'lerin yeşil sentezi, karakterizasyonu ve biyolojik aktivitelerinin güncel literatür verileri ile desteklenerek incelenmesidir. Biyosentezlenmiş AgNP'lerin biyolojik aktivite tayinleri ve buna bağlı olarak farklı alanlarda kullanımları ileriye dönük çalışmalar için araştırmacıların ilgi odağı olma potansiyeline sahip olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: AgNP, Biyolojik aktivite, Gümüş nanopartiküller, Yeşil sentez.

ABSTRACT

Compared to other metallic nanoparticles, silver nanoparticles (AgNP) have unique features such as their suitable structural properties, very low bacterial resistance, non-toxicity at low concentrations, high antimicrobial functionality for bacteria, viruses and other eukaryotic microorganisms, as well as the ability to reduce the amount of toxicity in the cell. The fact that the synthesis of AgNPs is easy to process, measurable and has economically attainable benefits provides the opportunity for these particles to be used in different ways in electronics, food packaging, cosmetics industry, medical studies. Synthesis of AgNPs using physical and chemical methods involves the use of toxic chemicals. In recent years, some current methods have been developed to prevent the use of these chemicals, and green synthesis appears to be a highly preferable method as it is obtained from economical, easily processable and accessible materials. The aim of this article is to examine the green synthesis, characterization and biological activities of AgNPs through plants, supported by current literature data. It is thought that the biological activity determinations of biosynthesized AgNPs and their use in different fields will have the potential to be the focus of attention of researchers for prospective studies.

Keywords: AgNP, Biological activity, Silver nanoparticles, Green synthesis.

1.Giriş

Nanoteknoloji 1 nm ile 100 nm boyundaki malzemelerin anlaşılmasını, kontrol edilmesini, atomal seviyede değiştirilip işlevsel hale getirilmesini ve bu nano yapıların farklı alanlarda kullanım potansiyelini araştıran bir mühendislik yaklaşımıdır [1]. Nanoteknolojinin temelinde moleküler düzeyde çalışmak, atomal seviyede yapılanmak ve yeni moleküler yapılanmalar aracılığıyla kapsamlı nanoürünlerin düzenlenmesi yer almaktadır [2]. En az bir boyutu 100 nm'den küçük olan malzemeler ya da bunların birleşmesiyle oluşan yapılar nano malzemeler olarak tanımlanır. Nano yapıli malzemelerin sentezlenmesini içeren nanoteknolojide yeni ilerlemeler için ilk basamak nanopartiküllerin (NP) üretilmesidir. NP'ler, nano boyutlarından dolayı makro boyuttaki moleküllerden optik, elektriksel, fiziksel ve kimyasal özellikleri ile farklılık sergilerler.

Son yıllarda gümüş, bakır, altın, çinko, demir gibi metal nanopartiküllere olan talep gittikçe artmaktadır. Metal nanopartiküllerin kataliz etme, kan dolaşımında uzun süre kalma, tümör hücrelerini spesifik olarak hedefleme, ilaç taşıma sistemlerinde, tanı ve tedavide kullanıma elektrik ve malzeme endüstrisi gibi alanlarda çalışılması onların öncelikli olarak tercih edilme sebeplerini oluşturmaktadır [2-3]. Özellikle gümüş nanopartiküller insanlar üzerinde düşük toksik etki göstermeleri, bakteri direncinin yok denecek kadar düşük seviyelerde olması [4], anti-fungal [5], anti-inflamatuvar [6], anti-viral [7] ve anti-anjiyogenez [8] aktiviteye sahip olması, bakteri, virüs ve diğer ökaryotik mikroorganizmalar için yüksek antimikrobiyal etkinliğinin olması [3] ve kanser gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde terapötik olarak rol alması özelliklerinden dolayı biyomedikal ve tıp alanında önemli ilgi kazanmıştır [9].

Nanopartiküllerin sentezlenmesinde kullanılan fiziksel ve kimyasal yöntemler, uzun yıllardır bilindikleri ve uygulandıkları için geleneksel yöntemler olarak da adlandırılmaktadırlar. Bu fiziksel ve kimyasal yöntemler yukarıdan aşağıya (top-down) ve aşağıdan yukarıya (bottom-up) olarak iki temel yaklaşımla incelenmektedir. Bu yöntemler ile nanopartiküllerin sentezi mümkün olmasına rağmen metal iyonlarının indirgenmesi, nanopartiküllerin oluşumundan sonra yüzeyde meydana gelecek değişiklikler ve stabilitenin sağlanması için indirgeyici ve stabilize edici kimyasalların kullanımını içermektedir. Kullanılan bu kimyasalların toksik olması hücrelerde gen hasa-

rına neden olan ve kanserleşmeyi tetikleyen kanserojenik ve vücudun aşırı reaksiyon gösterdiği alerjenik durumlara neden olur. Vücuda verilen zarara ek olarak bu malzemelerin atıklarının salınması çevreye ve beraberinde de ekosisteme zarar vermektedir [1]. Geleneksel yöntemlerin bu dezavantajları toksik olan kimyasalların kullanımını içermeyen, düşük maliyetli, daha yüksek saflıkta, insan sağlığı ve çevre ile biyoyumlu, daha sürdürülebilir nano malzemelerin üretilebilmelerini sağlayan yeşil sentez ya da çevre dostu sentez olarak tanımlanan biyolojik yaklaşımın oluşmasına imkân sağlamıştır [10].

Belirli şekil ve boyutlardaki nanopartiküller biyolojik teknikler kullanılarak üretilebilmektedir. Nanopartiküllerin yeşil sentez ile üretiminde bitkiler, bakteriler, funguslar, mayalar ve algler kullanılabilirler [10]. Bununla birlikte bitkilerin kök, gövde, yaprak, meyve ve tohumlarını da içeren bileşenleri, çeşitli nanopartiküllerin sentezlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu bitki ekstraktları kullanılarak istenilen boyuta, şekile ve bileşime sahip NP'ler üretilebilmektedir. Ekstratların yapısında mevcut olan fitokimyasallar, NP sentezinde doğal stabilize edici ve indirgeyici ajanlar olarak görev alırlar [11].

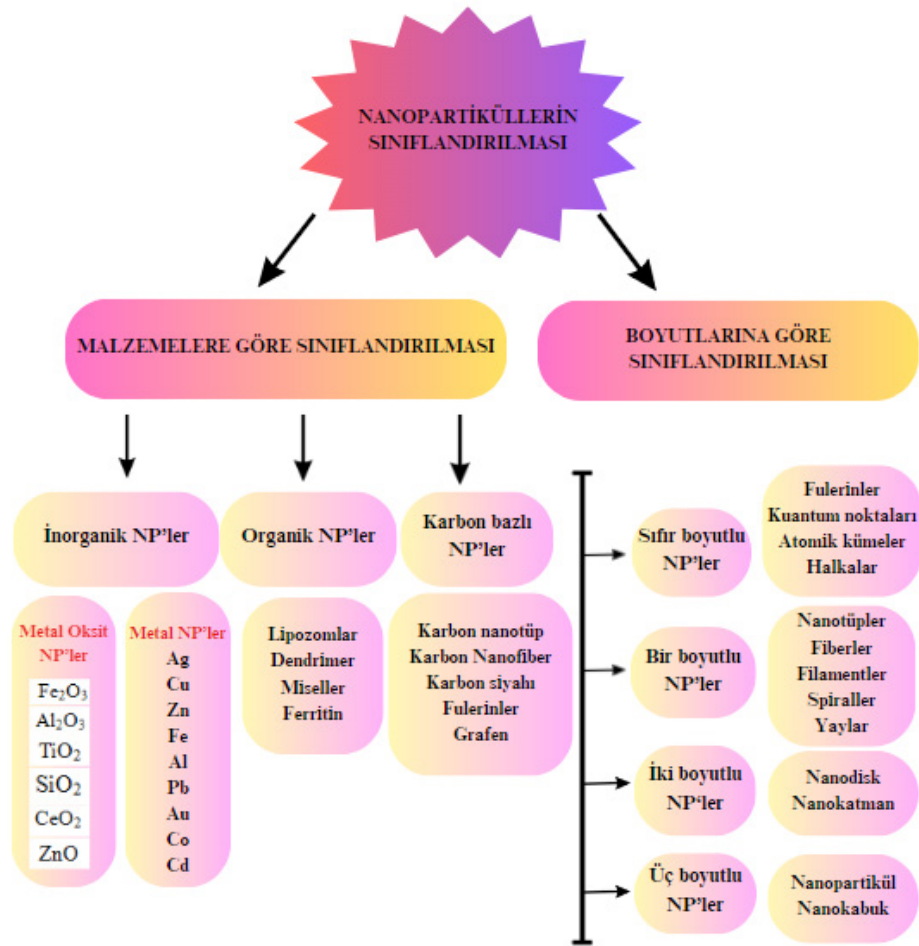
1.1. Nanopartiküllerin Sınıflandırılması

Nanopartiküller genel olarak sentez aşamasında kullanılan malzemelere ve boyutlarına göre sınıflandırılmaktadır (Şekil 1) [12].

NP'ler sentez aşamasında kullanılan malzemelere göre sınıflandırıldıklarında karbon bazlı NP'ler, organik NP'ler ve inorganik NP'ler olarak 3 sınıfa ayrılırlar [12].

Fulerinler, grafen, karbon nano tüpler, karbon nanofiberler ve karbon siyahı grupları karbon bazlı nanopartiküllerdir. Fulerinler yarı iletken, iletken ve süper iletken özellik gösterebilirler. Grafen, dayanıklı, ışık emilimi ve elektrik iletkenliğine sahiptir. Karbon nano tüpler yüksek elektrik ve ısı iletkenliğine sahip elastik materyallerdir. Karbon nanofiberler yüksek termal ve elektriksel iletkenliğe sahiptir. Karbon siyahı grupları ise UV bozunmasına karşı dayanıklı, yüksek elektrik iletkenliğine sahip materyallerdir [13, 14].

Dendrimer, miseller, lipozom ve ferritin gibi moleküller organik nanopartiküllerdir. Bu nanopartiküller biyobozunur yapıda, toksik özelliklere sahip olmayan, ilaç taşıma kapasitesi yüksek ve elektromanye-



Şekil 1. NP'lerin malzeme ve boyuta göre sınıflandırılması

Tablo 1. Organik nanopartiküllerin özellikleri [3,15,16]

Organik NP	Özellikleri
Dendrimer	Yüksek dallı yapıya sahip ve işlevsel grupların konumlanabileceği boşluklara sahiptir.
Miseller	Kolay elde edilebilir, radyoaktif işaretlenmesi mümkün, hidrofilik ve hidrofobik grupları ile çözünürlüğü az olan maddeleri çözünür hale getirerek emilimlerini artırırlar.
Lipozomlar	Biyoyumlu, yüksek ilaç bağlama verimliliğine sahip, geri dönüştürülebilir ve iyonik olmayan sistemlerdir.
Ferritin	İlaç taşınması, aşı geliştirme, biyoanaliz, hastalık tanı ve tedavisinde kullanılır. Ferritin NP'leri yüzeyleri işlevsellik kazandırmak için fiziksel ve kimyasal olarak değiştirilebilir ve terapötik maddeler veya problemler için kısımlarına kapsüllenebilir.

tik radyasyona karşı duyarlı, stabil ürünlerdir (Tablo 1) [3, 15,16].

İnorganik nanopartiküller, karbon bazlı olmayan nanopartiküllerdir. Metal ve metal oksit bazlı nanopartiküller olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar [13].

Metal oksit nanopartiküller, ilaç ve görüntüleme taşıyıcı sistem olarak kullanılabilir. Titanum oksit (TiO₂), silikon oksit (SiO₂), seryum oksit (CeO₂), demir oksit (Fe₂O₃), çinko oksit (ZnO) ve alüminyum oksit (Al₂O₃) gibi metal oksit NP'ler

oksijen ile sentezlendiklerinde daha yüksek reaktiviteye ve gelişmiş özelliklere sahip olurlar. En yaygın kullanılanları ise çinko oksit ve titanyum oksittir. Bu maddeler birçok kozmetik ürününde cildi UV ışınlarına karşı korumada ve gıdalara beyazlık sağlamak için kullanılır [3,12].

Metalik nanopartiküller (MNP), nanometre boyutunda metallere üretilen nanopartiküllerdir. Hemen hemen bütün metal iyonları nanopartikül sentezinde kullanılabilirler. Genellikle Gümüş (Ag), Bakır (Cu), Çinko (Zn), Demir (Fe), Alüminyum (Al), Kurşun (Pb), Altın (Au), Kobalt (Co) ve Kadmiyum (Cd) metalleri NP sentezinde kullanılır. Bu metaller kullanılarak farklı özelliklere sahip nanopartiküller sentezlenebilmektedir (Tablo 2) [13].

Metal nanopartiküller çeşitli alanlarda geniş kapsamlı bir uygulamaya sahiptir. Metalik nanomateryallerin şekilleri, boyutları ve bileşimleri fiziksel, kimyasal ve optik özellikleriyle büyük ölçüde bağlantılı olmasından dolayı, nano boyutlu materyallere dayalı

teknolojiden kimyaya, tıp ve ilaç taşıma sistemlerine kadar birçok farklı alanda kullanılmaktadır [17]. Metal nanopartiküller boyutlarının küçük olmaları ve yüzey modifikasyonlarına sahip olmaları nedeniyle dolaşımında uzun süre kalabilir ve tümör hücrelerini hedefleyerek kanser çalışmalarında etkili olabilirler. Özellikle altın ve gümüş, hedefli ilaç taşıyıcı sistemlerde sıklıkla kullanılan metalik nanopartiküllerdir [2]. Son zamanlarda AgNP'ler üstün fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklere sahip olmaları nedeniyle detaylı bir şekilde araştırılmaktadır. Bu partiküllerin üstünlükleri toplu formlarına kıyasla boyut, şekil, bileşim, kristallik ve yapısından kaynaklanır [17]. Daha önceki çalışmalar bu özelliklerin çeşitli sentetik yöntemler, indirgeyici ajanlar ve stabilizatörler aracılığıyla değiştirilebileceğini destekler niteliktedir [18]. AgNP'lerin büyüklüğü belirli uygulamalarda kullanılmak için ayarlanabilir. Çeşitli yüzey özelliklerine sahip olmalarına ek olarak yuvarlak, oktahedral, polihedral, çubuk gibi farklı şekillerde oluşturulabilirler.

Tablo 2. Çeşitli metal nanopartiküllerin özellikleri ve uygulama alanları [3,13]

MNP	Özellikleri ve uygulama alanları
Gümüş	Antibakteriyel, antifungal, antiviral, antikanserojen
Çinko	Antibakteriyel, korozif, antifungal, UV filtre edici
Demir	Antikanserojen, moleküler görüntüleme, kanser tedavisi
Alüminyum	Nem, ısı ve güneş ışığına hassas
Kurşun	Yüksek stabilite ve yüksek toksisite
Altın	DNA etiketleme, biyosensör, ilaç verme, kanser tedavisi, antimikrobiyal
Bakır	Antimikrobiyal, yüksek ısı ve şekil alabilme
Kobalt	Stabil olmayan, toksik, magnetik
Kadmiyum	Yarı iletken, çözünmeyen yapı

1.2. Gümüş Nanopartiküllerin Özellikleri

Gümüş nanopartiküller nanoteknolojide önemli bir yeniliktir. AgNP'ler boyut, dağılım, morfoloji, yüzey ve optik özellikler, elektrik iletkenliği, yüksek termal davranış, fiziksel, biyolojik ve katalitik özelliklere sahiptir. Bu önemli özellikleri AgNP'lerin araştırmacılar tarafından büyük ilgi görmesine neden olmuştur [12,19].

1.2.1. Şekil Ve Boyut

Yapılan farklı çalışmalar sıcaklığın, çözelti pH'sının, öncül konsantrasyonunun, kapatma maddesinin öncül maddeye göre molar oranının, partikülün oluşturulmasında kullanılan indirgeyici madde türlerinin, öncül madde ile AgNP'lerin farklı kristalografik düzlemleri arasında oluşan kimyasal etkileşimin gücünün ve sentez yönteminin AgNP'lerin şekil ve boyutlarını belirlemede önemli özellikler olduklarını ortaya koymuştur. AgNP'ler sentezlenme yöntemlerine bağlı olarak farklı partikül büyüklüklerine ve küp, prizma, küre, çubuk, tel, plaka gibi çeşitli şekillerde nanopartiküller üretilebilir [19]. Örneğin *Xanthomonas oryzae* bakterisi kullanılarak hazırlanan AgNP'lerin sentezinde, 14,86 nm büyüklüğünde küresel, üçgen ve çubuk şeklinde partiküller oluşurken, *Pseudomonas stutzeri* AG259 bakterisi kullanılarak sentez yapıldığında yaklaşık 200 nm civarında üçgen ve altıgen şekillere sahip partiküller oluşmuştur [19,20].

Shah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *Bacillus* türlerinin kültür süpernatantları gibi biyolojik indirgeyici ajanlar kullanılarak üretilen AgNP'lerin küresel, çubuk, sekizgen, altıgen, üçgen ya da çiçeğe benzeyen farklı şekillere sahip olabileceği belirtilmiştir. [21-22].

AgNP'lerin şekil ve büyüklüklerinin farklı olabilmesi onların antimikrobiyal etkinliği artırma ve hücre toksisitesini azaltma yönünde işlevsel hale gelmesini sağlamaktadır. Ek olarak partikül büyüklüklerinin 10 nm'den küçük olması yüzey alanının genişlemesine sebep olacağından dolayı antifungal etkileşimin artmasına da katkı sağlayacaktır [23].

1.2.2. Optik Özellikler

AgNP'lerin dikkat çeken optik özellikleri, partiküllerin ışıkla olan etkileşimlerinden kaynaklanır [24]. AgNP'ler, yüzey plazmon rezonansı (SPR) aracılı-

ğıyla, herhangi bir organik ya da inorganik kromofordan daha yüksek verimde ışıkla etkileşime girebilir. AgNP'nin güçlü etkileşimi iletken elektron yoğunluğunun serbest yol ile kıyaslandığında daha küçük boyutlarla sınırlandırılmasının ve metalik gümüşteki dielektrik işlevinin frekans bağımlılığının bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu iki etkenin birleşimi SPR ile ilgili özelliklerin açığa çıkmasına sebep olur [19]. AgNP'lerin SPR'si şekil, boyut, dielektrik ortam ve birbirlerine yakın olarak bulunan partiküller arasındaki elektromanyetik etkileşime bağlıdır [24]. Bu değişkenler AgNP'lerin plazmon zirvesini 393–738 nm ve 500-1000 nm [25] aralığında ayarlamak için kullanılabilir. Bu nedenle AgNP'lerin SPR'si güçlü görünür ve kızılötesi saçılma ve absorpsiyon ile sonuçlanır. Bu sonuçlar AgNP'lerin fototermal, termolitik ve lazer tedavileri için gelişmelere fırsat sağlar. Yapılan benzer çalışmaların sonuçları AgNP'lerin radyasyon tedavisi ile antikanser etkinliklerini artırabileceğini de ortaya çıkarmıştır [24].

1.2.3. Elektriksel Özellikler

AgNP'lerin koloidal çözeltilerdeki önemli elektriksel özelliklerinden biri zeta potansiyelidir. AgNP'ler, yüzeylerinde yüksek elektrik yüküne karşılık olarak büyük bir zeta potansiyeline sahiptir. Partiküllerin nano boyuttan mikro ölçeğe kadar büyümesinin engellenmesi ve bunun içinde topaklanmanın önlenmesi gerekir. Bu büyük zeta potansiyeli, partiküller arasında kuvvetli bir itmeye neden olarak topaklanmayı ve partikül büyüklüğünün artmasını engelleyebilir. Nanosüspansiyonların kararlı halde kalabilmesi için yaklaşık -25 mV değerindeki zeta potansiyelin partiküllerin birleşmesini engelleyecek enerjiye sahip olduğunu göstermiştir [19]. Örneğin *Origanum vulgare* kullanılarak AgNP'lerin sentezlendiği çalışmada -26 ± 0.77 mV civarında bir zeta potansiyel değeri bildirilmiştir [26].

1.2.4. Çözünürlük

AgNP'ler 50 nm'den büyük boyutlarda olduğunda yüzey yükünün düşük olmasına bağlı olarak suda iyi çözünme özelliklerine sahip olmayabilirler. Yüzey kaplaması, sıcaklık, büyüklük, şekil, iyonik güç ve pH AgNP'lerin çözünmesini etkileyen değişkenlerdir. Nanopartiküller arasında meydana gelen elektrostatik itme kaynaklı yüzey yükünün bozulması

da sıvılarda partikül birikme olasılığını arttırır. Peretyazhko ve arkadaşlarının çalışma sonuçları, küçük boyuta sahip gümüş nanopartiküllerin büyük partiküllerden daha fazla gümüş iyonu saldığını ve bundan dolayı da daha çözünür hale geldiklerini ortaya koymuştur. Ayrıca daha fazla çözünür halde olmaları biyolojik ortamlarda uzun vadeli olarak stabilitelelerini korumalarını da sağlamıştır [27].

1.2.5. Toksikite

AgNP'ler kirlilik giderme, atık su arıtma, gıda saklama kapları, gıda koruma, kozmetik ürünler, solunum tüpleri ve kataterler, cerrahi aletler, tekstil, kontraseptifler ve oda spreyi gibi ürünlerin içeriğinde de yer almaktadır [2,12]. Bu özellikler AgNP'lerin farklı alanlardaki uygulamalarını arttırırken, insanlar ve çevrede oluşturduğu riskleri en aza indirmek için gereklidir [12].

Önceki çalışmalar, küçük boyutlara sahip partiküllerin daha büyük yüzey alanına sahip olduklarından dolayı büyük partiküllere göre daha yüksek oranlarda toksisiteye neden olabildiğini göstermiştir [28]. Çoğunlukla 10 nm'den küçük AgNP'lerin karaciğer ana hedef organ olmakla birlikte, dalak ve böbrekte toksisiteye neden olduğunu ve bu duruma Ag⁺ iyonlarının aracılık ettiği görülmüştür [24]. Sıçanların karaciğer hücrelerinde AgNP'lerin düşük miktarlarda kullanılmalarına rağmen oksidatif hasara ve mitokondriyal işlev bozukluğuna neden olduğu görülmüştür. Farklı araştırmalar AgNP'lerin kan-testis bariyerini geçip testislerde birikerek sperm üreme sistemi üzerinde toksik etkilere neden olduğunu göstermiştir. AgNP'ler toksik etkilere neden olmalarının yanında insan akciğer hücrelerini tedavi etmek için antitümör ajan olarak kullanılabilir [12]. Ayrıca bu partiküllerin antibakteriyel, antikanser ve antioksidan etkilerine yönelik birçok çalışma yapılmış olup çok sayıda antibakteriyel bileşik ile karşılaştırıldığında iyi biyoyumluluk sergileyerek yüksek bir antimikrobiyel etki gösterdiği görülmüştür.

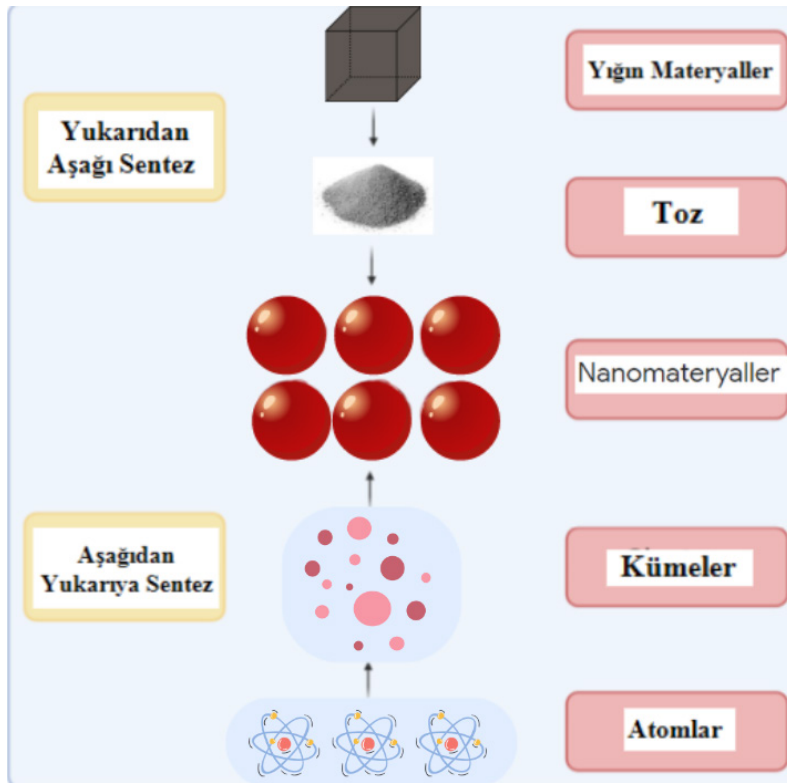
AgNP'lerin toksisiteleriyle ilgili yapılan çalışmalardan özetle kesin bir sonuç çıkarmak zor olsa da farklı toksikolojik özelliklere sahip olduğu sonucu anlaşılabilir. Farklı sonuçların elde edilmesinde sentez yöntemlerinin farklı olması, çeşitli boyutlarda olmaları, kapatma maddelerinin olup olmaması ya da farklı organizmalar veya hücrelere uygulanmaları gibi etkenler etkili olabilir.

1.3. Gümüş Nanopartiküllerin Üretim Yöntemleri

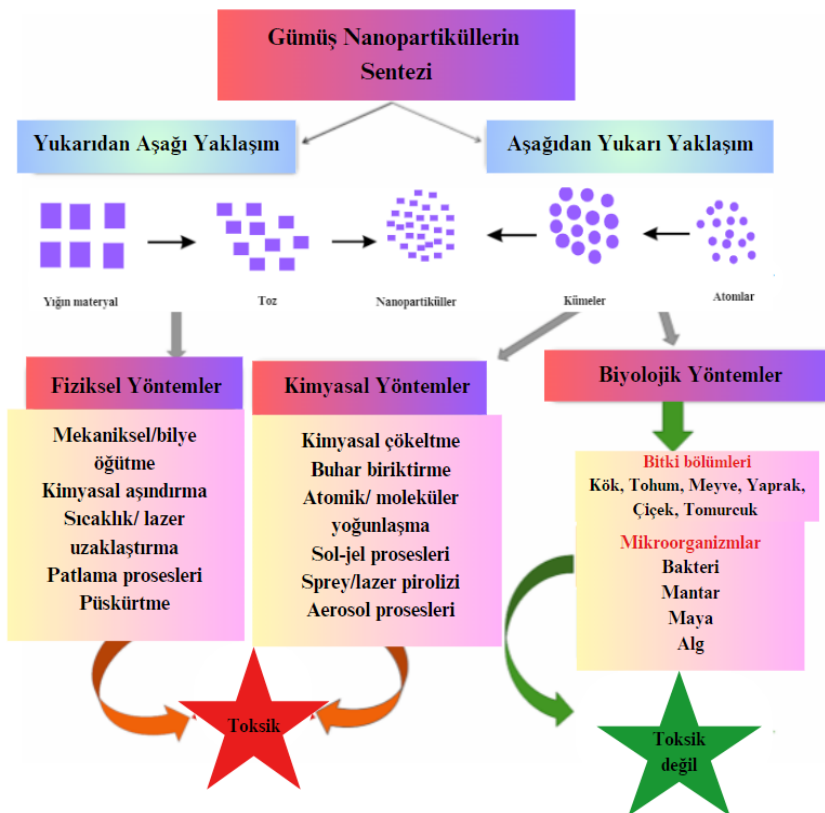
Nanopartiküllerin sentezinde çoğunlukla yukarıdan aşağıya (Top-down) ve aşağıdan yukarıya (bottom-up) olmak üzere iki temel yaklaşım kullanılır. Bu iki yaklaşım fiziksel, kimyasal ve biyolojik olmak üzere üç farklı sentez yöntemini birleştirmektedir. Fiziksel yöntem yukarıdan aşağıya yaklaşımını kullanırken kimyasal ve biyolojik yöntemler aşağıdan yukarıya yaklaşımını kullanır. Yukarıdan aşağıya yaklaşım yığın halde bulunan materyalin enerjinin transformasyonu ile toz hale getirilip düzenlenmesiyle nano boyutlarda ürün oluştururken, aşağıdan yukarıya yaklaşım atomlar gibi öncü yapıları kullanarak kimyasal reaksiyonlar ile sırasıyla kümeleri ve nano boyutlu yapıları oluşturur (Şekil 2) [12].

Fotolitografi, frezeleme yöntemleri, elektron ışını litografisi ve iyon plazma aşındırma büyük materyallerin işlenerek nano boyutlu yapıların oluşturulduğu yukarıdan aşağıya üretim tekniklerinden (top-down) bazılarıdır. Sol-jel işleme, lazer piroliz, plazma veya alev püskürtme sentezi, kimyasal buhar biriktirme, monomer moleküllerin birleşmesi ile NP oluşturulması aşağıdan yukarıya (bottom-up) üretim tekniklerine örnektir (Şekil 3) [12].

Gümüş nanopartiküllerin sentezinde yukarıda bahsedilen fiziksel ve kimyasal yöntemlerin sıklıkla kullanımı mevcuttur. Kimyasal yöntemler esaslı atomlar veya moleküller gibi temel yapı taşlarını kullanarak NP'lerin sentezlendiği aşağıdan yukarıya yaklaşım içerisinde yer alır [23]. AgNP'lerin kimyasal sentezinde genellikle metal öncülleri, indirgeyici ve stabilize edici ajanlar olmak üzere üç temel bileşen vardır. AgNP'ler başlıca gümüş nitrat (AgNO₃), gümüş perklorat (AgClO₄) ve gümüş tetrafloroborat (AgBF₄) gibi gümüş tuzlarının indirgenmesinden üretilir [17]. Çoğunlukla gümüş iyonlarını indirgemek için sodyum sitrat, askorbat, sodyum borohidrit, elementel hidrojen N,N-dimetilformamid (DMF) gibi çeşitli indirgeyici ajanlar kullanılır [12,14]. İndirgeyici ajan gümüş iyonunu gümüş metale indirger ve gümüş iyonları kümeler halinde toplanır. Kümelerin oluşumunun engellenmesi için stabilize edici ajanların kullanımı tercih edilebilir. Aynı şekilde sentez sırasında gümüşün nano boyutlarda kalmasının sağlanabilmesi için de bu stabilize edici ajanlar gereklidir [29]. Polivinil alkol (PVA), polietilen glikol (PEG), kitosan ve glukonik asit bu amaçla kullanılan maddelerdir. Kimyasal yöntemde



Şekil 2. Yukarıdan aşağıya (Top-down) ve aşağıdan yukarıya (Bottom-up) sentez şemaları.



Şekil 3. AgNP'lerin sentez (fiziksel, kimyasal, biyolojik) yöntemleri.

kullanılan kapama maddeleri, küresel şekle sahip ve daha küçük NP'ler üretmek için NP'lerin büyümesinin denetlenebilmesini sağlar [30].

AgNP'lerin kimyasal sentezinde kullanılan sol jel yönteminde süreç çoğunlukla öncüllerin hidroliziyle başlar ve beş adımda ilerler. Sonrasında birbirine bitişik olan moleküller, yoğunlaşma adımına doğru hareket ederken bağlar oluşmaya başlar. Ortaya çıkan jel sonrasında süperkritik, termal ve dondurarak kurutma yoluyla kurutulur ve her birinde farklı boyut ve özellikte AgNP'ler üretilir. En sonunda kalan su uzaklaştırılır [31]. Aerosol temelli işlemler kapamaların uygulanması için kullanılmaktadır ve belirli derecede ısıtılmış ortamda bir yüzeye püskürtülen kimyasal öncüllerin pirolize maruz bırakılması sonucu NP'ler oluşturulur. Bu yöntem ile dar boyut dağılım aralığına sahip nano yapılar üretilebilir. Kimyasal buhar biriktirme, kimyasal bir tepkime ile bir ya da daha fazla uçucu öncül içerir. Substrata dayalı ve yüksek saflıkta homojen yapıda NP üretilmesine izin veren bir yöntemdir [32]. Uçucu, metal organik öncül bileşiklerin buharlaştırıldığı, buharın ince bir film yüzeyine soğuk ortamda püskürtüldüğü ve maddenin ani soğuma ile yoğunlaştırılarak NP haline getirildiği atomik/moleküler yoğunlaşma gibi yöntemler kimyasal yöntemler içerisinde yer alır [10]. Bu çalışmaların genelinde NP'lerin belirli bir boyuta ve morfolojiye sahip olmaları hedeflenir [23].

Fiziksel yöntemlerin esası, yığın halde bulunan materyalin enerji kullanılarak toz haline daha sonrasında nano boyutlu yapılara dönüştürüldüğü yukarıdan aşağıya yaklaşım içerisinde yer alır [23]. AgNP'lerin fiziksel sentezi, atmosferik basınç altında oluşturulan yoğunlaştırma ve buharlaştırma basamaklarının kullanıldığı mekanik ve buhar temelli süreçleri içermektedir [12]. Senteze malzemelerin buharlaştırılmasıyla başlanır ve yoğunlaştırma ile süreç devam eder. Partikül büyüklüğü farklı yöntemlerde farklı enerji türlerinin kullanılmasıyla azaltılabilir. Örneğin, lazer ablasyon yönteminde ışık enerjisi, öğütücüler (bilyeli, mekanik, titreşimli) ile öğütme işleminde mekanik enerji, buhar biriktirme yönteminde termal enerji gibi çeşitli enerji türlerinin kullanımıyla azaltılabilir. Çeşitli yöntemler kullanılarak küçük boyutlara getirilen AgNP'lerin tekrardan bir araya gelerek toplanmasını engellemek için stabilizatör kullanılmaktadır [12,33]. En sık kullanılan fiziksel yöntemlerden olan lazer ablasyon yönteminde kullanılan polivinil pirolidon (PVP) hem elektrolit olarak hem de stabilizatör olarak kullanılır. Yüksek

saflığa sahip AgNP'ler, soğutulacak sıvı içerisinde gümüş damlacıklarının yoğunlaşmasından dolayı bu yöntemle sentezlenir [12]. İndirgeyici bir ajan olmadan PVP matrisinde AgNP'lerin sentezlenmesi için kullanılan diğer bir teknik sprey pirolizdir. Bu teknikte AgNO₃ ve polivinilalkolün (PVA) sulu çözeltisi elektrik ile ısıtılan bir reaktöre enjekte edilir. Sonrasında ultrasonik olarak küçük parçalara ayrılır ve AgNP'leri oksijenle etkileşimden koruyarak onları azot gazı ile reaktörden uzaklaştırır [12,34]

Fiziksel ve kimyasal yöntemler ile üretilen AgNP'ler üretimde yüksek verim, çözünürlük, kararlılık gibi çekici özelliklere sahip olmakla birlikte biyolojik senteze göre daha pahalı, çevreye daha az faydalı, toksik ve daha fazla emek gerektirir [17,35]. Kimyasal yöntemlerde biyolojik risk oluşturan zararlı kimyasallar (stabilize edici ve indirgeyici ajanlar gibi) kullanırken, fiziksel yöntemlerde yüksek enerji ihtiyacı vardır [12]. Sentezlenen AgNP'lerin çok çeşitli kullanım alanları vardır ve bu yüzden hem ekonomik hem de çevreye karşı duyarlı olması önemlidir. Bu riskleri en aza indiren sürdürülebilir NP'lerin hazırlanmasına ihtiyaç duyulmaktadır [12,36]. Bu ihtiyaçları karşılayacak toksik olmayan çözücüler, yüksek sıcaklık ve basınç gerektirmeyen daha ulaşılabilir ve yaygın kaynaklardan üretilen, ekonomik, biyolojik yöntemler tercih edilmeye başlanmıştır [12,35,37]. Biyolojik yöntemler ile üretilen AgNP'ler, NP sentezi aşamasında ortaya çıkan zararlı yan ürünlerin tesirlerini azaltma becerileri nedeniyle diğer yöntemlerle üretilen AgNP'lerden daha fazla dikkat çekmektedir [38]. Biyolojik yöntemde, biyolojik olarak aktif bileşiklerin indirgeyici özelliklerinden faydalanılarak metal tuzlarının kullanımı ile NPler sentezlenmektedir. AgNP'lerin üretilmesinde mantar, maya, alg, bakteri gibi biyolojik organizmalar kullanılmakla birlikte, bitkiler yaygın ve kolay ulaşılma, ekonomik açıdan uygun olma, hızlı ve toksik kimyasalların kullanımına ihtiyaç duymama ve bitkinin çeşitli bölgelerinden sentezlenme avantajlarından dolayı diğer organizmalara göre daha çok tercih edilirler [9,39]. Araştırmaya göre bitki özleri diğer organizmalar ile kıyaslandığında daha stabil olma, metal iyonlarını daha hızlı indirgeyebilme ve mikroorganizmalara kıyasla boyutlarını daha kolay büyütebilme özelliklerine sahiptir. Bu da bitkilerin neden daha fazla tercih edildiğini net olarak açıklamaktadır [40].

Biyolojik malzemelerden üretilen NP'ler, biyojenik NP'ler olarak tanınır ve bu süreçte yeşil sentez ola-

rak bilinmektedir [41]. Yeşil sentez ile NP'lerin hazırlanmasında indirgeyici ve stabilize edici maddeler görev alır. İndirgeyici maddenin ve stabilizasyonu sağlayacak maddenin yeşil sentez içerisinde bir alternatifinin olması gerekir. Kimyasal yöntemlerde kullanılan hidrazin, sodyum borohidrit (NaBH_4) gibi çevresel sorunlara yol açan indirgeyici maddelerin değiştirilmesi ile kimyasal yöntem yine kendi gibi aşağıdan yukarıya bir yaklaşım olan biyogenik indirgeme ile değiştirilebilir. Bu işlem ile doğal ürünün bir bölümü veya ekstraktı bu toksik kimyasalların yerine geçmektedir. Bitkilerde indirgeyici ve stabilize edici ajanlar olarak flavonoidler, terpenoidler ve kofaktörler gibi bazı fitokimyasallar kullanılır. Ayrıca protein ve klorofildeki metabolitler, üretilen AgNP'ler için kapama maddesi olarak kullanılabilir [38]. Bu durum çevreyi kirletmeyen, düşük maliyetli NP'lerin üretilmesini sağlar [38,42].

2. Yeşil Sentez Yöntemi İle Üretilen Gümüş Nanopartiküllerin Üretim Kaynakları

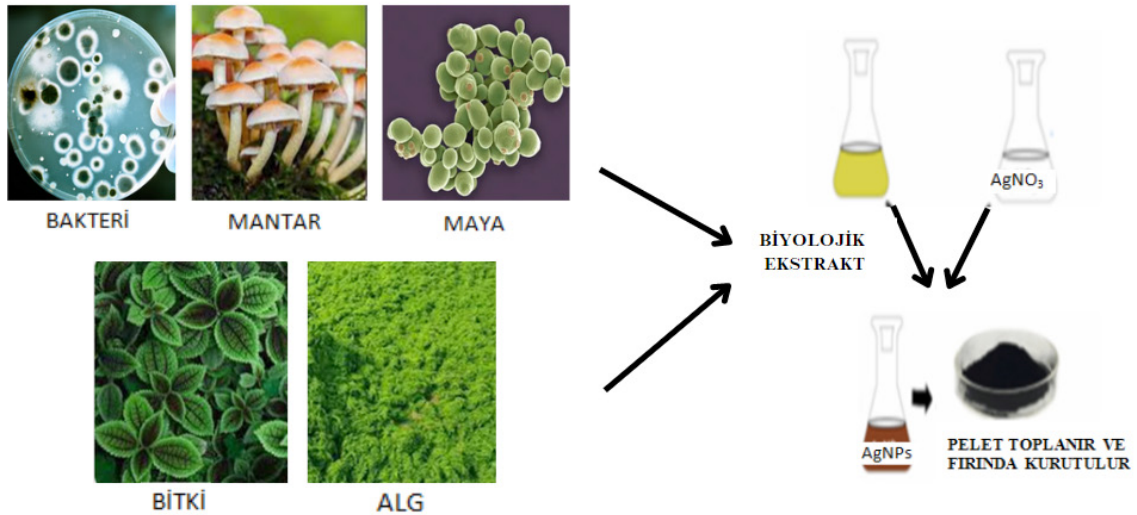
Yeşil sentez metal iyonlarının biyolojik organizmaların hücre içi ve hücre dışı metabolitlerini kullanarak indirgenmesini ve biyolojik polisakaritlerle kaplanarak kararlı halde kalmasını hedefleyen bir yaklaşımdır. Nanopartiküllerin yeşil sentez yöntemi

ile sentezlenmesinde bitkiler, bakteriler, funguslar, algler, mayalar gibi biyolojik organizmaların hücre içi metabolitlerini içeren ekstraktlar yada saflaştırılmış enzimler, pigmentler, polisakaritler gibi biyomoleküller, indirgeyici ve stabilize edici ajan olarak kullanılır (Şekil 4) [31,43].

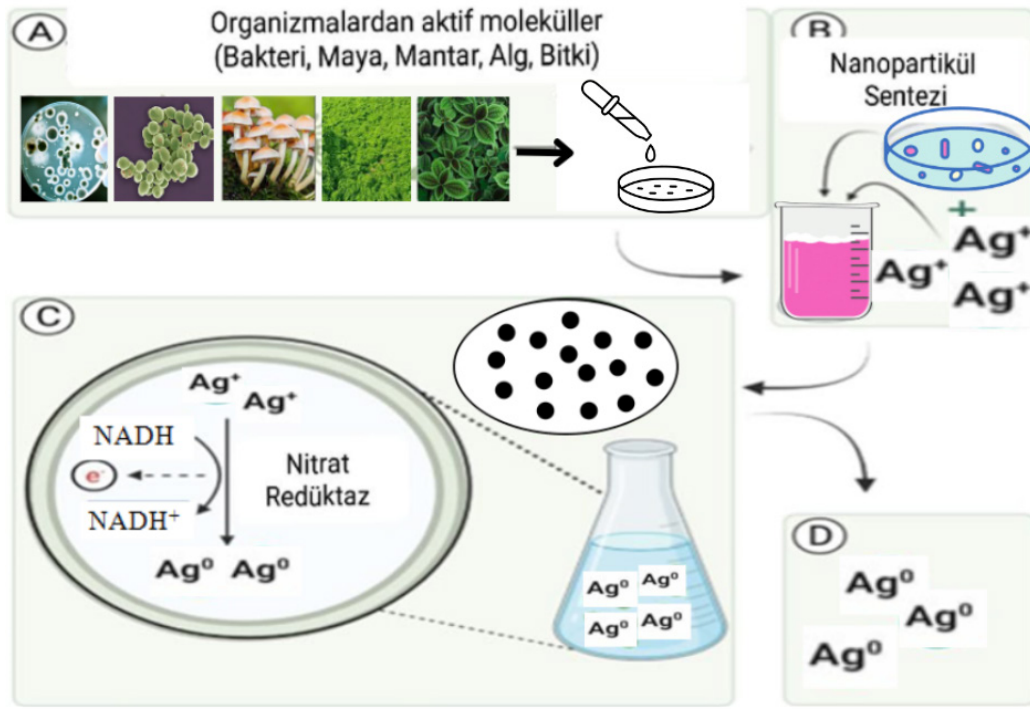
Organizmaların çoğunluğunda bulunan redüktaz enzimleri metal tuzlarının hücre içerisinde depolanmasını ve organizmaya zararlı olan toksik maddelerden uzaklaştırılmasını yani detoksifikasyonunu sağlamaktadır [1]. Biyolojik organizmalar bu özellikleri ile hücrelerinin içerisine aldıkları metal iyonlarını indirger ve metal nanopartiküllerin oluşmasını sağlar. Organizmada bulunan redüktaz enzimlerini içeren ekstraktlar ile ya da saf haldeki redüktaz enzimleri ile hücrenin dışarısında bulunan metal iyonları indirgenerek metal nanopartiküllere dönüştürülebilmektedir (Şekil 5) [43].

2.1. Gümüş Nanopartiküllerin Bakteriler Aracılı Sentezi

Hücre içerisinde AgNP agregasyonunun keşfi ve bakteri kaynaklı AgNP'lerin ilk kanıtı, 1999 yılında Klaus ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma sonucunda gümüş madeninden elde edilen ve gram negatif bir toprak bakterisi olan *Pseudomonas stutzeri* ile mümkün olmuştur [44]. *Streptomyces* sp.



Şekil 4. Biyolojik organizmaların ekstraktları kullanılarak AgNP sentezi.



Şekil 5. Biyolojik organizmaların enzimleri kullanılarak AgNP sentezi.

LK3 ve *Bacillus licheniformis* gibi bakteri türleri NADH'ye bağımlı nitrat redüktaz enzimi ile gümüş iyonunu indirgeyerek NP oluşturur. Reaksiyon sırasında gümüş nitratta (AgNO_3) bulunan nitrat iyonları (NO_3^-), 2 elektronu alıp ardından 2 elektron ve su bırakarak nitrite (NO_2^-) indirgenir. Bu reaksiyon sonucunda açığa çıkan elektronlar elementel gümüşü oluşturmak için gümüş iyonuna katılır [19]. Bu mekanizma elektron taşıma yolları ve enzimatik metal indirgeme işlemlerine bağlıdır.

2.2. Gümüş Nanopartiküllerin Mayalar Aracılı Sentezi

Mayalar kullanılarak AgNP'lerin sentezlenmesi mümkündür [38]. Örneğin, Korbekandi ve arkadaşları, genellikle bira mayası olarak da bilinen *Saccharomyces cerevisiae*'yi kullanarak biyotransformasyon aşamasında AgNP'lerin kullanımını açıklamıştır. Bu aşamada NP sentezinin, hücre çekirdeği ve zarı gibi farklı bölgelerinde, hücre zarına ve çoğunlukla maya hücrelerinin dışına yapışma şeklinde meydana geldiğini ifade etmişlerdir. Bu nedenle sadece basit besinler kullanarak, ölçek büyütme, kullanımının kolay olması ve laboratuvar şartlarında düzenlene-

bilmesi nedeniyle NP sentezi için bakteriler yerine tercih edilebilirler [38,45].

2.3. Gümüş Nanopartiküllerin Mantarlar Aracılı Sentezi

Mantarlar hücre duvarı içerisinde bulunan indirgeyici ajanlar, enzimler ve protein içeriğinden dolayı NP sentezinde kullanılır [46]. Mantar aracılığı ile sentezlenen ilk metal NP, *Verticillium* kullanılarak üretilen ortalama 25 ± 12 nm boyutlarına sahip AgNP'lerdir. NP'lerin sentezlenmesi birkaç aşamadan oluşur. İlk aşama, miselyal hücre duvarı enzimlerindeki COO- grupları ile Ag^+ iyonlarının elektrostatik etkileşimini içermektedir. Bu etkileşim mantar hücrelerinin yüzeylerinde bulunan pozitif yüke sahip gümüş iyonlarının emilmesine neden olur. Bu ikinci aşama gümüş iyonlarının hücre duvarındaki enzimler ile indirgenmesi, sonrasında gümüş çekirdeklerinin oluşumu ve AgNP'lerin sentezlenmesiyle sonuçlanır [38].

2.4. Gümüş Nanopartiküllerin Algler Aracılı Sentezi

Algler ikincil metabolitler, proteinler, enzimler ve karbonhidratlardan oluşan çeşitli organik bileşikler içerir. Bu organik bileşikler AgNP'lerin sentezlenmesinde indirgeyici ajan olarak kullanılır [46-47]. Bir yeşil alg türü olan *Chaetomorpha linum* sahip olduğu alg metabolitleri ile AgNO₃'ün indirgenmesini sağlar. Esas olarak terpenoidler ve flavonoidler, NP'lerin kaplanması ve stabilizasyonunu kolaylaştırır [38]. Alglerin ucuz, etkili ve çevreye zararlı olmamaları onların hem NP üretiminde hem de tarım, tıp ve ilaç gibi sektörlerde yaygın olarak kullanılmasına olanak verir [46].

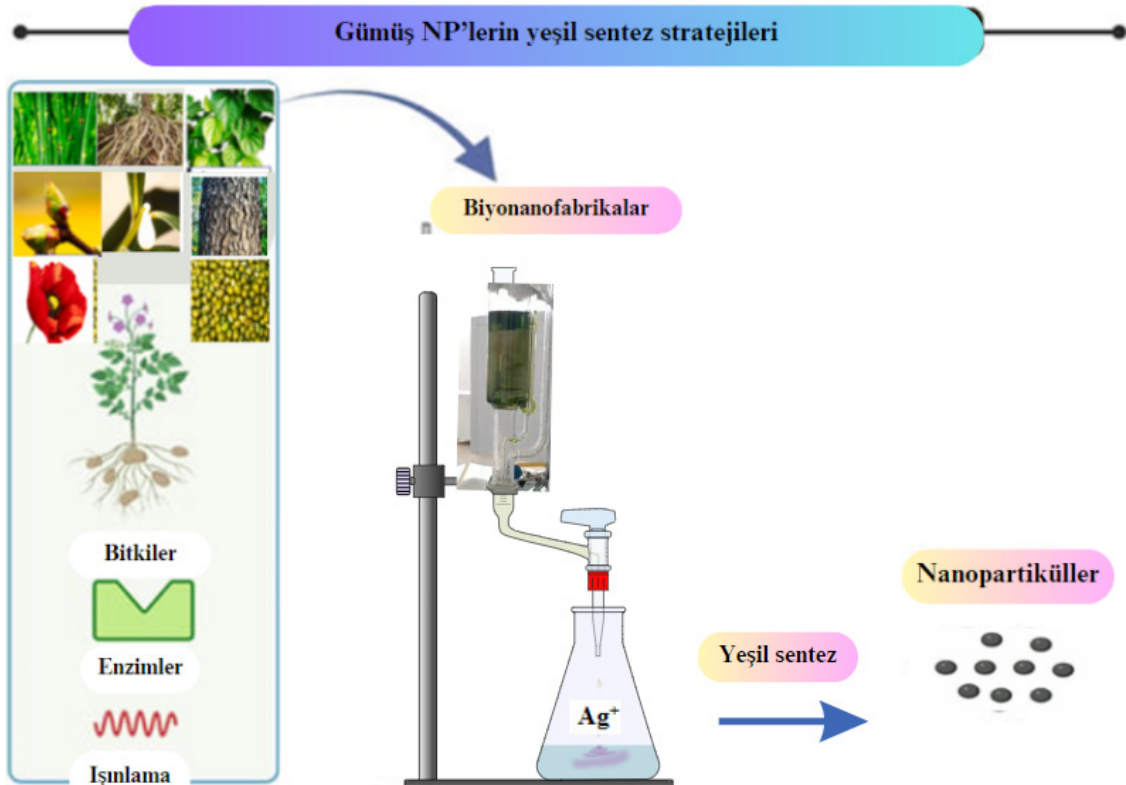
2.5. Gümüş Nanopartiküllerin Bitkiler Aracılı Sentezi

Yeşil sentez için gerekli kimyasal metabolitler öncelikle bitki organlarından alınıp NP öncülleri ile inkübe edilerek NP'ler sentezlenir (Şekil 6). Sentezlenen NP'ler santrifüjleme ve yıkama ile toplanır. NP'lerin

karakterizasyonu çeşitli yöntemler ile yapılır ve bunların değerlendirilmesi yapılırken Ag⁺ iyonlarının salım özelliklerini değiştiren partikül büyüklüğü, sıcaklık, pH, çevresel etkenler gibi farklı değişkenler dikkate alınarak analiz edilir. Farklı etkenlere maruz kalan AgNP'ler farklı fizikokimyasal özellikler gösterebileceğinden dolayı uygulanmadan önce iyi bir optimizasyonunun yapılması gereklidir [38].

Nanopartikül sentezinde bitki özütlerinin kullanımı işlemin daha kısa sürede gerçekleşmesini sağlar. Bitkilerin kullanımı, toksik maddeleri içermemesi, yüksek sıcaklık ve basınç şartlarında hiçbir maliyete gerek duyulmaması nedeniyle üretimde büyük avantaj sağlamaktadır [46]. Bitkiler aracılığı ile NP üretimi kolay, hızlı, ekonomik, çevre dostu, kaynaklarının yaygın ve ulaşılabilir olması gibi sebeplerden dolayı diğer yöntemlere kıyasla daha çok tercih edilmektedir [12].

Bitki kaynaklarının farklı olması AgNP'lerin özelliklerini belirler. Fitokimyasalların konsantrasyonu ve bitkide bulunan fitokimyasalların birbirleriyle kombinasyonları, bitki kaynağıyla bağlantılı olarak değişiklik gösterir [19]. Kinonlar ve proteinler gibi



Şekil 6. AgNP'lerin yeşil sentez stratejileri.

fitokimyasallar açısından zengin olan bitkiler kullanılarak sentezlenen AgNP'lerin daha kararlı bir yapıya sahip oldukları gösterilmiştir [23]. Bu nedenlerle AgNP'lerin özellikleri ekstrakt içeriği ve bileşimi denetlenerek seçilebilir. AgNP'lerin bitki ekstraktları kullanılarak sentezlenmesi çoğunlukla sulu bir gümüş nitrat çözeltisinin sulu bir bitki ekstraktı ile karıştırılması ile oluşur ve reaksiyonlar oda sıcaklığında sadece birkaç dakika içerisinde gerçekleşir [19].

Bitkilerin kök, gövde, yaprak, çiçek, tohum, meyve, kallus, kabuk ve rizomlarını içeren bitki özleri, farklı şekillerde ve boyutlarda AgNP'lerin üretilmesinde kullanılır (Şekil 7) [12]. Bitkilerde bulunan protein, amino asit, polisakkarit, enzim ve organik asit gibi bileşikler sentez için kaplayıcı ve indirgeyici ajan olarak işlev görmektedir [3,46].

2.5.1. Kök Ekstraktları

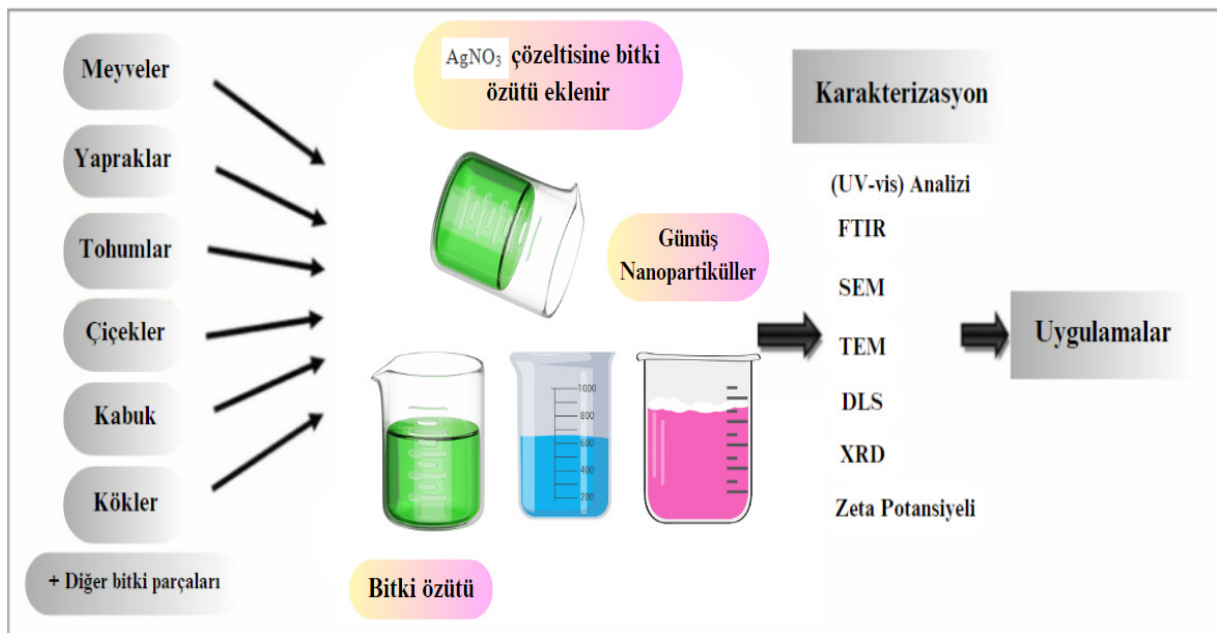
Medicago sativa (yonca) ile metal NP'lerin üretimi, bitkinin bir parçası kullanılarak AgNP'lerin sentezlenmesine dair geçmişteki ilk kayıtlardan biridir. Bitkinin kökleri agarlı ortamda biyoredüksiyon mekanizması ile indirgenen gümüşü (Ag^{+} 'dan Ag^0 'a) emer yükseltgenme halinde (Ag^0) sürgünlere gönderir. Sürgünlere gönderilen Ag atomları bir araya gelip daha büyük yapılanmalar meydana getirerek

NP'lerin üretilmesi ile kendilerini düzenler (Şekil 8). Yapılan analizler, Ag atomlarının, bitkinin iç bölgeğinde biriktiğini böylelikle çekirdeklenme ve NP oluştuğunu göstermiştir [38].

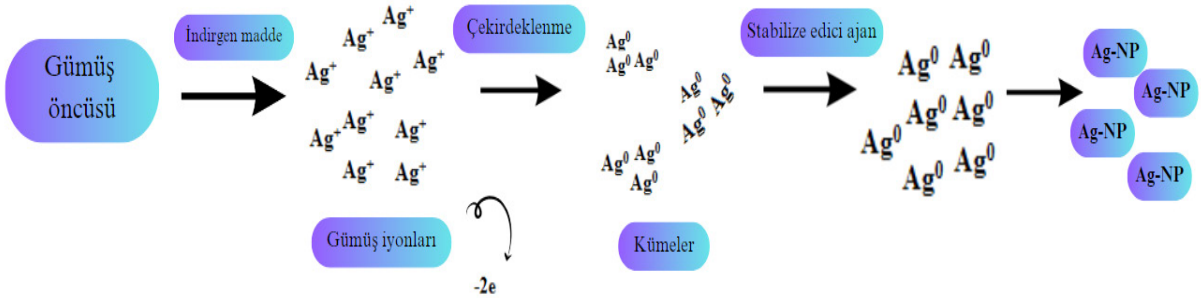
AgNP'lerin sentezlenmesi için üzüm ailesinden bir bitki olan *Cissus quadrangularis*'in kök ekstraktlarının kullanıldığı bir çalışmada üretilen AgNP'ler, *Klebsiella planticola* ve *Bacillus subtilis* bakterileri için antibakteriyel bir etki göstermiştir [50].

2.5.2. Tohum Ekstraktları

AgNP'lerin bitki tohumları kullanılarak sentezlendiğini göstermek için sütleşen familyasına ait *Jatropha curcas* ile çalışma yapılmıştır. Bitkinin temel bileşeninin curcacycline A ve curcacycline B olmak üzere iki curcain enzimi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu yapıların indirgeyici ve kapama ajan rolünü üstlenerek AgNP sentezini sağladıklarını bildirmişlerdir. Oluşan NP'ler 20-40 nm boyutunda ve farklı şekillerdedir. Daha küçük boyutlu NP'lerin curcacycline A ve curcacycline B tarafından stabilize edilirken, büyük boyutlu NP'lerin curcain enzimi tarafından stabilize edildiği gösterilmiştir. Bu açıklamanın temeli proteinlerin peptitlerinde bulunan karbonil gruplarının metalleri kuvvetli bir şekilde bağlayabilmesine dayanır. Bu sayede yığılma engellenir ve kapama maddesi olarak kullanılabilir [51].



Şekil 7. Yeşil sentez yöntemiyle bitkilerden AgNP eldesi.



Şekil 8. Gümüş iyonlarının biyoredüksiyonu ile gümüş nanopartiküllerin yeşil sentezi.

2.5.3. Yaprak Özleri

Kıvanç ve arkadaşları, *Parthenocissus quinquefolia L'nin* (Amerikan sarmaşığı) yaprak özütünü kullanarak AgNP üretimini incelenmiştir. Bitkinin seçiminde antibakteriyel, antifungal ve antioksidan özelliklerinin olması etkili olmuştur. 2-hidroksietil metakrilat (HEMA), bitki hücre duvarında doğal olarak bulunan pektin, çapraz bağlayıcı MBA ve NaOH kullanımı ile pektin/p(HEMA-ko-AAc) hidrojel sentezlendikten sonra üzerine gümüş nitrat çözeltisi eklenmiştir. Hidrojellerde meydana gelen renk değişimi AgNP üretildiğinin bir göstergesi olarak takip edilmiştir. Çalışmanın başlangıcında beyaz renkli hidrojellerde kahve rengin oluşmasıyla (Ag⁺'nin Ag⁰'a indirgenmesiyle) AgNP'lerin üretildiği gösterilmiştir. Bu çalışma *Parthenocissus quinquefolia L.* yaprak özütü kullanılarak Ag⁺'nin Ag⁰'a indirgenmesinin ve antimikrobiyal/yara örtücü potansiyele sahip bir malzemenin ekonomik ve toksik olmayan yeşil sentez yöntemi ile üretiminin mümkün olduğunu göstermiştir [52].

2.5.4. Meyve Özleri

Alpinia nigra bitkisinin meyve özlerinden AgNP sentezi Baruah ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada incelenmiştir. Bitkinin meyve ekstraktı, saponinler, glikozitler, alkaloidler, steroidler ve polifenoller yüksek miktarda içermektedir. Çalışmada indirgeyici ve stabilize edici ajan olarak *Alpinia nigra*'nın meyvelerinin sulu ekstraktı kullanılmıştır. AgNO₃ çözeltisine meyvelerin sulu ekstraktının eklenip karıştırılması ile çözeltinin rengi kırmızımsı kahverengiye dönüşmüştür. Renk dönüşümünün olması AgNP'lerin sentezlenmesine bağlı olarak gerçekleşmiştir ve ortalama partikül çapı 6 nm olan NP'ler sentezlenmiştir.

Çalışmanın başlangıcında beklendiği gibi meyvenin sulu ekstraktı hem AgNO₃'ün indirgenmesini hem de NP'lerin stabilizasyonu sağlamıştır. AgNP'lerin antimikrobiyal etkinliklerinin incelenmesi sonucunda sırasıyla gram negatif ve gram pozitif *Klebsiella pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus* bakterilerine karşı antibakteriyel, patojenik bir mantar *Candida albicans*'a karşı da antifungal etkinlik gösterdiği gösterilmiştir [53].

2.6. Gümüş Nanopartiküllerin Karakterizasyonu

Karakterizasyon, nanopartiküllerin boyut, şekil, yüzey alanı, morfoloji, yük ve dağılımının belirlenmesini tanımlamaya yarar. NP sentezleme işleminin başarılı olup olmadığını anlaşılması sağlanır [54]. Sentez işleminin anlaşılması ve karakterizasyonu için UV-görünür spektroskopisi (UV-VIS), taramalı elektron mikroskobu (SEM), transmisyon elektron mikroskobu (TEM), atomik kuvvet mikroskopisi (AFM), reaktif oksijen türlerinin (ROS) tespiti, dinamik ışık saçılımı (DLS), Brunauer-Emmett-Teller (BET) yöntemi, röntgen analizi, nükleer manyetik rezonans, kütle spektrometrisi, agar kuyusu difüzyon modeli, Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR), X-ışını kırınımı (XRD), X-ışını fotoelektron spektroskopisi (XPS) gibi teknikler kullanılır (Şekil 9) [55-56]. AgNP'lerin karakterizasyon tekniklerine ait örnekler Tablo 3'te sunulmuştur.

2.6.1. UV-Görünür Bölge Spektroskopisi (UV-VIS)

Nanopartiküllerin oluşumunun doğrulanması ve NP'lerin yeşil sentezini belirlemek için en yaygın kullanılan yöntem UV-vis spektroskopisidir [48,57].

Bu yöntemde NP süspansiyonun yoğunluğu belirlenebilir ve AgNP gibi metalik NP'lerin yüzey plazmon rezonansı aracılığıyla renk absorpsiyon modellerini ve difüzyon, salım gibi özelliklerini belirlemek için de tercih edilir. AgNP'ler yüzey plazmon rezonansı nedeniyle görünür bölgede özgül bantlara sahiptir ve bu bantlar sayesinde ortaya çıkan karakteristik pikler NP oluşumunu doğrular [57]. Tekniğin hızlı, hassas ve kullanımının kolay olması tercih edilirliliğini de arttırmaktadır [48].

2.6.2. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR)

FTIR spektroskopisinde, farklı formlardaki (katı, sıvı, gaz) örneklerin emisyon ve absorpsiyonundan kızılötesi spektrum oluşur. Her bir işlevsel grubun diğer moleküllerden farklı belirli frekans aralıklarını absorbe etmesinden dolayı her işlevsel grup için karakteristik işaretler gözlemlenir ve grupların tanımlanması sağlanır [57]. Gümüş iyonlarının indirgenmesi ve stabilizasyonunda görevli bitkiler, bakteriler, funguslar gibi organizmalardan biyosentezlenen ekstraktlardaki fonksiyonel gruplar FTIR tekniği

aracılığıyla belirlenebilir [48,54]. Yöntemin uygun maliyetli, kullanışlı ve kolay olması tercih edilmesini sağlamaktadır.

2.6.3. Geçirimli Elektron Mikroskobu (TEM)

TEM, nanopartiküllerin partikül boyutu, morfolojisi ve dağılımlarının ölçülmesi için kullanılır. Numune üzerine bir elektron ışınının yansıtıldığı ve numune ile etkileşime girerek görüntünün oluşturulduğu bir yöntemdir. Gönderilen ışık demetinin AgNP'lerin içinden geçmesi ve elektronlar ile etkileşmesi sonucu görüntü oluşur. Bu görüntü sayesinde AgNP'lerin boyutu ve morfolojisi kontrol edilebilir [48,54,57,58].

2.6.4. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)

SEM, nanopartiküllerin boyut dağılımları, şekilleri, yüzey morfolojilerinin analizi ve karakterizasyonu için kullanılır. Partikül agregasyonunun saflığı hakkında bilgi sağlama ve 10 nm'den küçük partikülleri çözüme yetenekleri SEM'in avantajı iken, NP'lerin iç yapısının incelenmesinin mümkün olmayışı dezavantajı olarak görülebilir [48,54].



Şekil 9. AgNP'lerin karakterizasyon yöntemleri

2.6.5. Zeta Potansiyel Analizi

Kolloidal çözeltilerde NP yüzey yükünün belirlenmesi için kullanılır. NP'lerin yüzey yükü, NP'lerin yüzeyinde ince bir tabaka oluşturan (Stern tabakası olarak adlandırılır) karşı iyonları çeker. Karşı iyonları çekme sırasında oluşturulan ince tabaka NP'ler çözelti içerisinde yayılırken onlarla birlikte davranır. Bu tabakanın çevresindeki elektrik potansiyeline zeta potansiyeli denir [59]. Zeta potansiyeli NP'de kararlılığı gösterir ve potansiyelin yüksek mutlak değere sahip olması NP'lerin daha kararlı olduğu anlamına gelir. NP'ler (+30 mV)-(-30 mV) zeta potansiyel aralığında kararlıdır. Zeta potansiyel değeri için pH önemli bir değişkendir ve pH'nın yüksekliği zeta potansiyelini düşürmektedir [60].

2.6.6. X-Işını Kırınım Analizi (XRD)

Yöntemin temeli bir numunenin X ışınları ile maruz bırakılması ve sonrasında numuneyi terk eden ışınların yoğunluklarının ve saçılma açılarının ölçülmesidir [60]. Bu yöntem, nanopartiküllerin kristallik derecesi hakkında bilgi edinilmesini sağlar [49]. Bu teknik partiküllerin kabaca boyutlarını ve çeşitli bileşiklerin çözünürlüğünü belirler [54].

2.6.7. Dinamik Işık Saçılımı (DLS)

DLS, süspansiyondaki NP'lerin hızı (Brownian hareket ve Stokes-Einstein denklemi kullanılarak) ve boyutları arasında ilişkinin varlığına ve şiddetine bağlı olarak ışık girişiminin ölçülmesini kapsamaktadır. Süspansiyondaki nanopartiküllerin difüzyon hareketine ilişkin bilgi sağlayarak 20-200 nm arasındaki partikül boyutlarını belirlemek için kullanılır [48,60].

3. Gümüş Nanopartiküllerin Biyolojik Uygulamaları

AgNP'ler ayarlanabilir ve düşük boyut, düşük toksisite ve biyouyumluluk gibi özelliklerinden dolayı ilaç taşıma sistemleri, hastalıkların tanı ve tedavisi, gıda ve kozmetik endüstrisi gibi birçok alanda kullanıma uygundur. Ayrıca AgNP'lerin antibakteriyel, anti-fungal ve anti-viral aktiviteye sahip olmaları onlara çeşitli hastalıkların tedavisinde terapötik olarak rol alabilme imkânı sağlar. Bu amaçla uygulanan diğer nanopartiküllere kıyasla AgNP'ler pato-

jenik mikroorganizmaların azaltılmasında ve mikrobiyal enfeksiyonların tedavi edilmesinde önemli bir kullanım avantajı sergiler [71]. AgNP'lerin biyolojik uygulamalarına ait örnekler Tablo 4'te sunulmuştur.

Partikül büyüklüğü AgNP'lerin bakterisidal aktivitelerinde önemli bir etkidir. Daha küçük partikül büyüklüğüne sahip AgNP'ler daha büyük yüzey hacmine sahip olduğundan dolayı bakterilere daha geniş temas alanı sunar. Küçük boyutlu AgNP'ler daha büyük partiküllere göre çok daha kolay ve hızlı çözünür, bu durum salınan metal miktarının artmasına ve neticisinde de daha kuvvetli bakterisidal aktiviteye sebep olur [71-72]. AgNP'ler birçok Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri üzerinde önemli seviyede antibakteriyel etkiye sahip olsa da Gram-negatif suşların Gram-pozitif suşlara göre hücre duvarının geçilmesinin kolay olması onları daha duyarlı hale getirir [73-75].

3.1. Gümüş Nanopartiküllerin Antibakteriyel Aktiviteleri

Mevcut literatürdeki bilgiler AgNP'lerin antibakteriyel aktivite gösterdiklerini ve mekanizmanın tam olarak açıklanamamasına karşın antibakteriyel aktivitesine dair üç temel mekanizma olduğunu destekler [74]. Birinci mekanizma AgNP'lerin dış membrana yapışıp hareket etmesi, hücreye yapışmasından kaynaklı stabil olmayan ve hasar görmesine sebebiyet verdiği (hücre duvarında sülfür içeren proteinlerle etkileşimi sonucunda hücre duvarının yırtılmasına neden olur) iç membranda toplanması, membran geçirgenliğinin artması ile hücre içeriğinin dışarıya yayılması ve ölüme sebep olmasıdır. İkinci mekanizmada AgNP'ler hücre içeriğinde bulunan DNA, proteinler, sülfür ve fosfor gruplarıyla etkileşimi ile yapı ve fonksiyon değişikliğine neden olarak hücre içerisine girer. Tiyol grupları ile etkileşim sonucunda reaktif oksijen türleri (ROS) ve serbest radikallerin salını tetiklenir. Hücrede hasar meydana getirilerek apoptoz yolu aktive edilir ve membrandaki solunum zinciri değiştirilebilir. Son mekanizma ise AgNP'lerden salınan gümüş iyonlarının yük ve boyutları nedeniyle hücre bileşenleriyle etkileşime girerek metabolik yol ve membranda değişikliğe yol açmasıdır [73-75].

Tablo 3. Bitki ekstraktları kullanılarak sentezlenen AgNP'lerin çeşitli özellikleri ve karakterizasyon yöntemleri.

Kullanılan Bitki	Yaygın Adı	Kullanılan Bitki Bölümü	AgNP Boyutu	AgNP Şekli	AgNP Karakterizasyon Yöntemi	Ref.
Allium cepa	Mısır/ arpacık soğanı	Kabuk	14-61 nm	Çoğunlukla küresel	UV-Vis, FE-SEM, TEM- AFM, EDX, XRD, FTIR, Zeta potansiyeli	[61]
Calotropis gigantea	Taç çiçeği	Yaprak ve Çiçek	87-256 nm	Küresel	UV-Vis, FTIR, SEM, EDS, Zeta potansiyeli	[62]
Solanum turvum	Üzüm	Meyve	27 nm	Küresel	UV-Vis, FTIR, DLS, SEM, EDS, TEM	[63]
Ligustrum vulgare	Adi Kurtbağrı	Meyve	50-200 nm	Küresel, Üçgen Altgen, Çubuk, Küboid	UV-Vis, SEM, EDX, TEM, DLS, FT-IR ve MALDI-TOF	[64]
Garcinia gummi-gutta	Gummigut Ağacı	Meyve	24-29 nm	Küresel	FTIR, XRD, Zeta potansiyeli, SEM ve TEM	[65]
Andrographis paniculata	Acıların kralı	Yaprak	20-50 nm	Küresel	TEM, UV-Vis, XRD, FTIR, Zeta potansiyeli, ROS tespiti	[66]
Plumeria alba	Amerikan Fulu	Çiçek	36,19 nm	Küresel	SEM, FTIR, UV-Vis, DSC, DLS ve XRD	[67]
Piper longum	Uzun Biber	Meyve	40-70 nm	Küresel	FTIR, UV-Vis, DLS, SEM,	[68]
Chenopodium murale	Isırgan Yapraklı Kaz Ayağı	Yaprak	30-50 nm	Küresel	UV-Vis, TEM, Gaz kromatografik-kütle spektrometrik analizi	[69]
Ricinus communis	Hint Fasulyesi	Kök ve yaprak	29-38 nm	Küresel	UV-Vis, FTIR, XRD, TEM	[70]

3.2. Gümüş Nanopartiküllerin Antifungal Aktiviteleri

Uzun yıllardır mantar kaynaklı enfeksiyonların hastalık ve ölüm oranlarına önemli derecede etki ettiği bilinmektedir. Araştırmalar patojen mantarların yol açtığı maruziyetlerin AgNP'lerin fungisidal işlevlerinden faydalanılarak düzenlenebileceğini göstermiştir. Sodyum dodesil sülfat (SDS) gibi ajanlar ile stabilize edilen AgNP'ler, mantar enfeksiyonunda mantar önleyici bir ilaç olan flukonazol ile kıyaslandığında güçlü antifungal etki gösterir. *Aspergillus niger*, *Phoma glomerata*, *Candida albicans* gibi fitopatogenleri önleyici aktivite sergiler [54]. Partikül boyutu, şekli ve kapatma maddesi biyogenik AgNP'lerin antifungal aktivitesini etkiler [76]. AgNP'lerin antifungal aktivitesinden sorumlu iki temel mekanizma olduğu kabul edilir. Birinci mekanizma mantar hücrelerinin AgNP'leri küçük boyutta olmalarından dolayı rahatça içeri alması ve hücre duvar yapısının bozulmasına neden olmasıdır. Diğer mekanizmada AgNP'lerden salınan Ag⁺ iyonu ROS ve serbest radikaller ile DNA replikasyonunu ve ATP sentezini durdurur. Böylelikle mantar hücrelerinin ölümüne neden olur [54].

3.3. Gümüş Nanopartiküllerin Antiviral Aktiviteleri

Virüs kaynaklı hastalıklar için üretilen antiviral ilaçlara karşı gelişen direnç araştırmacıları yeni antiviral ajanlar bulma arayışına itmiştir. Yeni antiviral ajanın virüs ligandı ile hücre zarı arasındaki etkileşimi bozarak virüsün hücreye tutunmasını ve girişini engellemesi gerekir. AgNP'lerin etki mekanizmaları değerlendirildiğinde, AgNP'ler ile virüsün yüzey proteinleri arasındaki etkileşim antiviral etki göstererek hücrelerin enfekte olmalarını azaltır [73,77]. Virüs yapısının karmaşıklığı NP'lerin virüslerle etkileşim mekanizması hakkındaki bilgileri sınırlamakla birlikte literatürde yer alan bilgilere göre temel olarak iki mekanizmayı içerir [54]. İlk mekanizmada AgNP'ler, virüsün dış kabuğuna bağlanır, yüzey proteinlerinin yapısında değişikliğe neden olur ve virüsün konak hücre resöptörlerine bağlanması engellenir. İkinci mekanizmada ise AgNP'ler virüsün genetik materyaline (DNA veya RNA) bağlanır ve virüsün konakçı hücre içerisinde replikasyonu engellenir [54,77].

Tablo 4. Bitki ekstraktları kullanılarak sentezlenen AgNP'lerin çeşitli özellikleri ve biyolojik uygulamaları.

Kullanılan Bitki	AgNP Boyutu	AgNP Karakterizasyon Yöntemi	AgNP Uygulama Alanları	Referans
Tectona grandis	10-30 nm	TEM, XRD, FTIR, UV-VIS	AgNP'ler çeşitli Gram- pozitif ve Gram- negatif bakterilere karşı güçlü antibakteriyel etki ve <i>Candida Albicans</i> 'a karşı antifungal aktivite sergilemiştir.	[78]
Holigarna arnottiana	18 nm	TEM, FTIR, UV- VIS	AgNP'ler DLA hücrelerine karşı antikanser etki, <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> ve <i>Staphylococcus aureus</i> dahil olmak üzere çeşitli bakteriyel patojenlere karşı antibakteriyel aktivite göstermiştir.	[79]
Tridax procumbens	11,1 - 45,4 nm	TEM, XRD, FTIR	AgNP'ler <i>Escherichia coli</i> , <i>Shigella spp.</i> , <i>Aeromonas spp.</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ve <i>Candida tropicalis</i> karşı antimikrobiyal aktivite ve A459'a karşı antikanser aktivite sergilemiştir.	[80]
Yeşil çay (<i>Camellia sinensis</i>)	15-33 nm	SEM, FTIR, UV- VIS	AgNP'ler <i>Staphylococcus aureus</i> ve <i>Klebsiella sp.</i> 'ye karşı orta seviyede antibakteriyel aktivite sergilemiştir.	[81]
<i>Corylus colurna</i> L.	17,5 nm	TEM, FTIR, UV- VIS	AgNP'ler <i>P. cactorum</i> , <i>P. capsici</i> , <i>P. cinnamomi</i> , <i>P. citrophthora</i> , <i>P. palmivora</i> ve <i>P. nicotianae</i> türlerine karşı antifungal aktivite sergilemiştir.	[82]
<i>Tilia rubra</i> DC.	5-15 nm	TEM, XRD, FTIR	AgNP'ler <i>Candida albicans</i> üzerinde önemli antifungal etki göstermiştir.	[83]
<i>Ruscus aculeatus</i> L.	32,6 nm	SEM, XRD, FTIR, UV- VIS	AgNP'ler çalışmada kullanılan toplamda 15 Gram- negatif ve Gram- pozitif bakteriye karşı antibakteriyel etkinlik sergilemiştir. Ek olarak bazı konsantrasyonlarda uygulanan AgNP'ler MCF-7 hücreleri için sitotoksik etki göstermiştir.	[84]
<i>Punica granatum</i> L.	61 – 97 nm	TEM, SEM, FTIR, XRD, UV- VIS, DLS, EDX	AgNP'ler Tütün mozaik virüsü ile enfekte olmuş bitkiler için antiviral etkinlik sergilemiştir.	[85]
<i>Lampranthus coccineus</i>	10-27 nm	TEM, FTIR, UV- VIS	AgNP'ler <i>L. Coccineus</i> 'ın heksan ekstraktı HAV-10 virüsüne HSV-1 virüsüne karşı yüksek antiviral aktivite sergilerken, sulu ekstraktı HSV-1'e karşı zayıf antiviral aktivite gösterdi ve HAV-10 ve CoxB4 virüslerine karşı antiviral aktivite sergilememiştir.	
<i>Rhizobium leguminosarum</i> bv.	13,7-40 nm	TEM, SEM, FTIR, DLS, EDX	AgNP'lere maruz kalan bakla bitkileri fasulye sarı mozaik virüsüne karşı antiviral aktivite sergilemiştir.	[87]

4. Sonuç

Araştırmalarda fazla miktarda toksik kimyasal madde kullanımının olumsuz etkileri nedeniyle bilim insanları yakın zamanda yeşil sentez yöntemine yönelmiştir. Bu süreçte özelleştirilebilir, olumsuz etkilere yol açan toksik indirgeyici ve stabilize edici ajanların kullanılmadığı, ekonomik, kolay işlenebilir, ulaşılabilir kaynaklardan elde edilebilir, hastalıkların tanı ve tedavisi gibi günlük ve bilimsel birçok alanda kullanıma uygun olan AgNP'ler çokça dikkat çekmiştir. Çeşitli şekil, boyut, çözünürlük, optik ve elektriksel özellikleriyle AgNP'lerin üretilebilir olması onlara farklı yapısal ve işlevsel özellikler kazandırdığından birçok alanda kullanım avantajı sağlar. NP'lerin üretiminde fiziksel ve kimyasal yöntemlerin kullanımına ek olarak bakteri, alg, mantar ve özellikle bitki gibi biyolojik organizmalardan AgNP'lerin üretilmesi diğer yöntemlere kıyasla kolay, maliyetsiz ve toksik kimyasal kullanımını içermemesi yöntemin tercih edilebilirliğini artırır. Biyolojik yöntemler içerisinde mikrobiyal sentezin aksine, bitkisel fitosentez yöntemi hücre besleme gibi karmaşık bir süreç içermemesi ve kaynaklarının daha ulaşılabilir olması süreci avantajlı hale getirir. AgNP'ler, bitkinin kök, gövde, yaprak, çiçek, meyve, tohum, kabuk gibi birçok bölümünü kullanabildiği gibi indirgeyici ve stabilize edici ajan olarak bitkinin hücre içi metabolitlerini içeren ekstraktlar, enzimler, polisakkaritler gibi biyomolekülleri kullanarak sentezlenebilir. TEM, SEM, AFM, DLS, ROS tespiti, UV-VIS, FTIR ve XRD gibi teknikler kullanılarak AgNP'leri karakterize eden boyut, morfoloji, yüzey yükü ve dağılım özellikleri tespit edilebilir. Bu özellikler AgNP'lerin terapötik özellikleri ve antibakteriyel, anti-fungal, anti-viral, anti-kanser gibi biyolojik uygulamaları için önemlidir. Küçük boyuta sahip AgNPler büyük partiküllere kıyasla daha fazla yüzey alanına sahip olduğundan mikrobiyal teması artırabilir. Partiküllerin kolay hazırlanabilmesi ve çözünür olması, salınan Ag⁺ iyonu miktarının artmasına bağlı olarak antimikrobiyal etkinliği aynı şekilde artırabilir. Yeşil sentez yöntemi ile üretilen AgNP'lerin bu olumlu özellikleri ve biyolojik aktiviteleri onlara tıp, biyomedikal, gıda, kozmetik, tekstil, çevre, tarım, mühendislik gibi birçok farklı alanda kullanım imkânı sunmakla birlikte, araştırmacılara ileriye dönük çalışmalar için katkıda bulunma potansiyeline sahiptir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar arasında herhangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırmacıların Katkı Beyanı

Fikir/Kavram, Tasarım – M.D.; Denetleme/Danışmanlık – A.K.; Literatür Tarama, Veri Toplama ve Kaynaklar – M.D.; Yorumlama, Yazma ve Düzenleme – M.D., A.K.; Eleştirel İnceleme – A.K.

Referanslar

1. Mutaf T, Çalışkan Bilgin G, Öncel S, Elibol M. Metal nanopartiküllerin mikroalgler aracılığı ile yeşil sentezi. *EgeJ-FAS*. 2023;40(1):81-89. <https://doi.org/10.12714/egej-fas.40.1.12>
2. Marangoz Ö, Yavuz O. "Nano-ilaç taşıma sistemleri ve toksikolojik değerlendirmeleri." *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2020;77(4):509-526. <https://doi.org/10.5505/Turk-Hijyen.37790>
3. Yavuz İ, Yılmaz EŞ. Biyolojik Sistemli Nanopartiküller. *Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi*. 2021;2(1):93-108. <https://doi.org/10.5281/zenodo.4843592>
4. Rathi Sre PR, Reka M, Poovazhagi R, Arul Kumar M, Murgesan K. Antibacterial and cytotoxic effect of biologically synthesized silver nanoparticles using aqueous root extract of *Erythrina indica* lam. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*. 2015;135:1137-44. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.08.019>
5. Wiley BJ, Im SH, Li ZY, McLellan J, Siekkinen A, Xia Y. Maneuvering the surface plasmon resonance of silver nanostructures through shape-controlled synthesis, *J Phys Chem B*. 2006;110(32):15666-15675. <https://doi.org/10.1021/jp0608628>
6. Panáček A, Kolář M, Večeřová R, Pucek R, Soukupová J, Kryštof V, Kvítek L, et al. Gümüş nanopartiküllerin *Candida* türlerine karşı antifungal aktivitesi. *Biyomateryaller*. 2009;30(31):6333-6340. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.07.065>
7. Nadworny PL, Wang J, Tredget EE, Burrell RE. Anti-inflammatory activity of nanocrystalline silver in a porcine contact dermatitis model. *NBM*. 2008;4(3):241-251. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2008.04.006>
8. Rogers JV, Parkinso CV, Choi YW, Sheshock JL, Hussain SM. A preliminary assessment of silver nanoparticle inhibition of monkeypox virus plaque formation. *Nanoscale Research Letters*. 2008;3:129-133. <https://doi.org/10.1007/s11671-008-9128-2>

9. Althubiti AA, Alsudir SA, Alfahad AJ, Alshehri AA, Bakr AA, Alamer AA, Alrasheed RH, Tawfik EA. Green Synthesis of Silver Nanoparticles Using *Jacobaea maritima* and the Evaluation of Their Antibacterial and Anticancer Activities. *Int J Mol Sci.* 2023;24(22):16512. doi: 10.3390/ijms242216512
10. Ersöz M, Işıtan A, Balaban M. Denizli: ISBN 978-975-6992-77-7. Basım; 2018. 274s.
11. Hano C, Abbasi BH. Plant-Based Green Synthesis of Nanoparticles: Production, Characterization and Applications. *Biomolecules.* 2021;12(1):31. <https://doi.org/10.3390/biom12010031>
12. Dhaka A, Mali SC, Sharma S, Trivedi R. A review on biological synthesis of silver nanoparticles and their potential applications. *Results Chem.* 2023;101108. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2023.101108>
13. Çalışkan G. (2020) Mikroalglerden biyojenik nanopartiküllerin sentezlenmesi ve kullanım potansiyelinin araştırılması. <https://acikbilim.yok.gov.tr/handle/20.500.12812/363636>
14. Zahoor M, Nazir N, Ifkhar M, Naz S, Zekker I, Burlakovs J, Ali Khan F. A review on silver nanoparticles: Classification, various methods of synthesis, and their potential roles in biomedical applications and water treatment. *Water.* 2021;13(16):2216. <https://doi.org/10.3390/w13162216>
15. Bulut M, Ezgi A. Dendrimerlerin önemi ve kullanım alanları. *Teknik Bilimler Dergisi.* 2012;2(1):5-11.
16. Wang Z, Gao H, Zhang Y, Liu G, Niu G, Chen X. Functional ferritin nanoparticles for biomedical applications. *Front Chem Sci Eng.* 2017;11(4):633-646. <https://doi.org/10.1007/s11705-017-1620-8>
17. Lee SH, Jun BH. Silver Nanoparticles: Synthesis and Application for Nanomedicine. *Int J Mol Sci.* 2019;20(4):865. <https://doi.org/10.3390/ijms20040865>
18. El-Nour KMM, Eftaiha A, Al-Warthan A, Ammar RAA. Synthesis and applications of silver nanoparticles. *Arab J Chem.* 2010;3:135-140. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2010.04.008>
19. Ratan ZA, Haidere MF, Nurunnabi M, Shahriar SM, Ahammad AJS, Shim YY, Reaney MJT, Cho JY. Green Chemistry Synthesis of Silver Nanoparticles and Their Potential Anticancer Effects. *Cancers (Basel).* 2020;12(4):855. <https://doi.org/10.3390/cancers12040855>
20. Narayanan KB, Sakthivel N. Biosynthesis of silver nanoparticles by phytopathogen *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* strain BXO8. *J Microbiol Biotechnol.* 2013;23:1287-1292. <https://doi.org/10.4014/jmb.1304.04047>
21. Zhang XF, Liu ZG, Shen W, Gurunathan S. Silver nanoparticles: synthesis, characterization, properties, applications, and therapeutic approaches. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9):1534. <https://doi.org/10.3390/ijms17091534>
22. Shah M, Fawcett D, Sharma S, Tripathy SK, Poinern GEJ. Green synthesis of metallic nanoparticles via biological entities. *Materials.* 2015;8(11):7278-7308. <https://doi.org/10.3390/ma8115377>
23. Beykaya M, Çağlar A. Bitkisel Özütlere Kullanılarak Gümüş-Nanopartikül (AgNP) Sentezlenmesi ve Antimikrobiyal Etkinlikleri Üzerine Bir Araştırma. *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Ve Mühendislik Bilimleri Dergisi.* 2016;16(3):631-641. <https://doi.org/10.5578/fmbd.34220>
24. Wei L, Luyounş J, Xu H, Patel A, Chen ZS, Chen G. Silver nanoparticles: synthesis, properties, and therapeutic applications. *Drug Discov Today.* 2015;20(5):595-601. <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.2014.11.014>.
25. Mahmoud MA, El-Sayed MA. Different plasmon sensing behavior of silver and gold Nanorods. *J Phys Chem Lett.* 2013;4:1541-154. <https://doi.org/10.1021/jz4005015>
26. Sankar R, Karthik A, Prabu A, Karthik S, Shivashangari KS, Ravikumar V. *Origanum vulgare* mediated biosynthesis of silver nanoparticles for its antibacterial and anticancer activity. *Colloids Surf. B Biointerfaces.* 2013;108:80-84. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.02.033>
27. Zhang X, Heidari Majd M. Synthesis of halloysite nanotubes decorated with green silver nanoparticles to investigate cytotoxicity, lipid peroxidation and induction of apoptosis in acute leukemia cells. *Sci Rep.* 2023;13(1):17182. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-43978-y>
28. Sriram MI, Kalishwaralal K, Barathmanikant S, Gurunathan S. Size-based cytotoxicity of silver nanoparticles in bovine retinal endothelial cells. *Nanoscience Methods.* 2012;1(1):56-77. <https://doi.org/10.1080/17458080.2010.547878>
29. Chugh D, Viswamalya VS, Das B. Green synthesis of silver nanoparticles with algae and the importance of capping agents in the process. *JGEB.* 2021;19(1):126. <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00228-w>
30. Yaqoob AA, Umar K, Ibrahim MNM. Silver nanoparticles: various methods of synthesis, size affecting factors and their potential applications—a review. *Appl Nanosci.* 2020;10(5):1369-1378. <https://doi.org/10.1007/s13204-020-01318-w>
31. Huston M, DeBella M, DiBella M, Gupta A. Green Synthesis of Nanomaterials. *Nanomaterials (Basel).* 2021;11(8):2130. <https://doi.org/10.3390/nano11082130>
32. Ungureanu C, Tihan GT, Zgărian RG, Fierascu I, Baroi AM, Răileanu S, Fierăscu RC. Metallic and Metal Oxides Nanoparticles for Sensing Food Pathogens—An Overview of Recent Findings and Future Prospects. *Materials (Basel).* 2022;15(15):5374. <https://doi.org/10.3390/ma15155374>
33. Xu L, Wang YY, Huang J, Chen CY, Wang ZX, Xie H. Silver nanoparticles: Synthesis, medical applications and biosa-

- fety. *Theranostics*. 2020;10(20):8996. <https://doi.org/10.7150/thno.45413>
34. Islam MA, Jacob MV, Antunes E. A critical review on silver nanoparticles: From synthesis and applications to its mitigation through low-cost adsorption by biochar. *JEM*. 2021;281:111918. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2020.111918>
35. Khan HA, Ghufuran M, Shams S, Jamal A, Kha A, Abdullah Awan ZA, Khan MI. Green synthesis of silver nanoparticles from plant *Fagonia cretica* and evaluating its anti-diabetic activity through indepth in-vitro and in-vivo analysis. *Front pharmacol*. 2023;14:1194809. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1194809>
36. Alabdallah NM, Hasan MM. Plant-based green synthesis of silver nanoparticles and its effective role in abiotic stress tolerance in crop plants. *Saudi J Biol Sci*. 2021;28(10):5631-5639. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.05.081>
37. Tariq M, Mohammad KN, Ahmed B, Siddiqui MA, Lee J. Biological synthesis of silver nanoparticles and prospects in plant disease management. *Molecules*. 2022;27(15): 4754. <https://doi.org/10.3390/molecules27154754>
38. Jain AS, Pawar PS, Sarkar A, Junnuthula V, Dyawanapelly S. Bionanofactories for Green Synthesis of Silver Nanoparticles: Toward Antimicrobial Applications. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11993. <https://doi.org/10.3390/ijms222111993>
39. Alghuthaymi MA, Rajkuberan C, Santhiya T, Krejcar O, Kuča K, Periakaruppan R, Prabukumar S. Green Synthesis of Gold Nanoparticles Using *Polianthes tuberosa* L. Floral Extract. *Plants (Basel)*. 2021;10(11):2370. <https://doi.org/10.3390/plants10112370>
40. Drummer S, Madzimbamuto T, Chowdhury M. Green Synthesis of Transition-Metal Nanoparticles and Their Oxides: A Review. *Materials (Basel)*. 2021;14(11):2700. <https://doi.org/10.3390/ma14112700>
41. Rana A, Yadav K, Jagadevan S. A comprehensive review on green synthesis of nature-inspired metal nanoparticles: Mechanism, application and toxicity. *J Clean Prod*. 2020;272:122880. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2020.122880>
42. Hussain I, Singh NB, Singh A, Singh H, Singh SC. Green synthesis of nanoparticles and its potential application. *Biotechnol Lett*. 2016;38:545-560. <https://doi.org/10.1007/s10529-015-2026-7>
43. Singh P, Kim YJ, Zhang D, Yang DC. Biological synthesis of nanoparticles from plants and microorganisms. *Trends Biotechnol*. 2016;34(7):588-599. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2016.02.006>
44. Klaus T, Joerger R, Olsson E, Granqvist CG. Silver-based crystalline nanoparticles, microbially fabricated. *PNAS*. 1999;96(24): 13611-13614. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.24.13611>
45. Korbekandi H, Mohseni S, Mardani Jouneghani R, Pourhossein M, Irvani S. Biosynthesis of silver nanoparticles using *Saccharomyces cerevisiae*. Artificial cells, nanomedicine, and biotechnology. 2016;44(1):235-239. <https://doi.org/10.3109/21691401.2014.937870>
46. Günay K, Leblebici Z. (2021). *Nasturtium officinale* R. Br. bitkisinin yaprak ekstraktı kullanılarak, çinko (Zn) nanopartikülünün (NP) biyosentezi ve nanopartikülün MCF-7 meme kanseri hücreleri üzerine sitotoksik etkisi (Master's thesis, Nevşehir Hacı Bektaş Veli Üniversitesi). <http://hdl.handle.net/20.500.11787/5461>
47. Alassali A, Cybulska I, Brudecki GP, Farzanah R, Thomson MH. Methods for upstream extraction and chemical characterization of secondary metabolites from algae biomass. *Adv Tech Biol Med*. 2016;4(1):2379-1764. <http://dx.doi.org/10.4172/2379-1764.1000163>
48. Hossain N, Islam MA, Chowdhury MA. Synthesis and characterization of plant extracted silver nanoparticles and advances in dental implant applications. *Heliyon*. 2022;8(12):e12313. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12313>
49. Nicolae-Maranciuc A, Chicea D, Chicea LM. Ag Nanoparticles for Biomedical Applications-Synthesis and Characterization-A Review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(10):5778. <https://doi.org/10.3390/ijms23105778>
50. Tiwari S, Verma SK, Bhagat P, Yadav S, Sharma R, Aseri GK, Sohal JS, et al. An overview of the phytosynthesis of various metal nanoparticles. *3 Biotech*. 2021;11(11):478. <https://doi.org/10.1007/s13205-021-03014-0>
51. Bar H, Bhui DK, Sahoo GP, Sarkar P, De SP, Misra A. *Jatropha curcas* lateksini kullanarak gümüş nanopartiküllerin yeşil sentezi. *Kolloidler ve Yüzeyler A: Fizikokimyasal ve Mühendislik Yönleri*. 2009;339(1-3):134-139. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2009.02.00>
52. Kıvanç MR, Önder A, Cömert Önder F, İlgin P. Pektin/p(HEMA-ko-AAc) Hidrojellerine Gömülü Gümüş Nanopartiküllerin Yeşil Sentez Yöntemi olarak *Parthenocissus quinquefolia* L. Bitki Özütü ile Üretilmesi. *Lapseki Meslek Yüksekokulu Uygulamalı Araştırmalar Dergisi*. 2023;4(7):12-19.
53. Baruah D, Yadav RNS, Yadav A, Das AM. *Alpinia nigra* fruits mediated synthesis of silver nanoparticles and their antimicrobial and photocatalytic activities. *J Photochem Photobiol B*. 2019;201:111649. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2019.111649>
54. Bamal D, Singh A, Chaudhary G, Kumar M, Singh M, Rani N, Mundlia P, et al. Silver Nanoparticles Biosynthesis, Characterization, Antimicrobial Activities, Applications, Cytotoxicity and Safety Issues: An Updated Review. *Nanomaterials (Basel)*.

- 2021;11(8):2086. <https://doi.org/10.3390/nano11082086>
55. Pei J, Fu B, Jiang L, Sun T. Biosynthesis, characterization, and anticancer effect of plant-mediated silver nanoparticles using *Coptis chinensis*. *Int J Nanomedicine*. 2019;14:1969–1978. <https://doi.org/10.2147/IJN.S188235>
 56. Alsareii SA, Manaa Alamri A, AlAsmari MY, Bawahab MA, Mahnashi MH, Shaikh I A, et al. Synthesis and Characterization of Silver Nanoparticles from *Rhizophora apiculata* and Studies on Their Wound Healing, Antioxidant, Anti-Inflammatory, and Cytotoxic Activity. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2022;27(19):6306. <https://doi.org/10.3390/molecules27196306>.
 57. Chandraker SK, Ghosh MK, Lal M, Shukla R. A review on plant-mediated synthesis of silver nanoparticles, their characterization and applications. *Nano Express*. 2021;2(2):022008. <https://doi.org/10.1088/2632-959X/ac0355>
 58. Habeeb Rahuman HB, Dhandapani R, Narayanan S, Palanivel V, Paramasivam R, Subbarayalu R, Thangavelu S, Muthupandian S. Medicinal plants mediated the green synthesis of silver nanoparticles and their biomedical applications. *IET Nanobiotechnol*. 2022;16(4):115-144. <https://doi.org/10.1049/nbt2.12078>
 59. Kumar A, Dixit CK. Methods for characterization of nanoparticles. In: *Advances in nanomedicine for the delivery of therapeutic nucleic acids*. Elsevier. 2017;43–58. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100557-6.00003-1>
 60. Joudeh N, Linke D. Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: a comprehensive review for biologists. *J Nanobiotechnology*. 2022;20(1):262. <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01477-8>
 61. Baran MF, Keskin C, Baran A, Hatipoğlu A, Yıldıztekin M, Küçükaydin S, Kurt K, et al. Green Synthesis of Silver Nanoparticles from *Allium cepa L.* Peel Extract, Their Antioxidant, Antipathogenic, and Anticholinesterase Activity. *Molecules*. 2023;28(5):2310. <https://doi.org/10.3390/molecules28052310>
 62. Kemala P, Idroes R, Khairan K, Ramli M, Jalil Z, Idroes GM, Tallei TE, et al. Green Synthesis and Antimicrobial Activities of Silver Nanoparticles Using *Calotropis gigantea* from Ie Seu-Um Geothermal Area, Aceh Province, Indonesia. *Molecules*. 2022;27(16):5310. <https://doi.org/10.3390/molecules27165310>
 63. Vanti GL, Kurjogi M, Basavesha KN, Teradal NL, Masaphy S, Nargund VB. *Solanum torvum* aracı gümüş nanopartikülünün *Xxanthomonas axonopodis* pv'ye karşı sentezi ve antibakteriyel aktivitesi. *punicae ve Ralstonia solanacearum*. *Bi-yoteknoloji Dergisi*. 2020;309:20-28. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2019.12.009>
 64. Singh P, Mijakovic I. Green synthesis and antibacterial applications of gold and silver nanoparticles from *Ligustrum vulgare berries*. *Sci Rep*. 2022;12(1):7902. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-11811-7>
 65. Kurian JT, Balasubramanian B, Meyyazhagan A, Pappuswamy M, Alanazi AM, Rengasamy KR, Arumugam VA, et al. One-Pot Synthesis of Silver Nanoparticles from *Garcinia gummi-gutta*: Characterisation, Antimicrobial, Antioxidant, Anti-Cancerous and Photocatalytic Applications. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2023;28(8):169. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2808169>
 66. Gopalakrishnan V, Radha KV, Devasena T. *Andrographis paniculata* kullanılarak sentezlenen gümüş nanopartikülleri eritrosit modelinde oksidatif stresi iyileştirir. *Malzeme Araştırma Ekspres*. 2019;6(8):0850b6. <https://doi.org/10.1088/2053-1591/ab24ea>
 67. Mata R, Nakkala JR, Sadras, SR. Catalytic and biological activities of green silver nanoparticles synthesized from *Plumeria alba* (frangipani) flower extract. *Mater Sci Eng C*. 2015;51:216-225. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.02.053>
 68. Reddy NJ, Nagoor Vali D, Rani M, Rani SS. Evaluation of antioxidant, antibacterial and cytotoxic effects of green synthesized silver nanoparticles by *Piper longum fruit*. *Mater Sci Eng C*. 2013;34:115–122. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2013.08.039>
 69. Abdel Aziz MS, Shaheen MS, El-Nekeety AA, Abdel-Wahab MA. Antioxidant and antibacterial activity of silver nanoparticles biosynthesized using *Chenopodium murale* leaf extract. *J Saudi Chem Soc*. 2014;18(4):356–363. <https://doi.org/10.1016/j.jscs.2013.09.011>
 70. Gul A, Shaheen A, Ahmad I, Khattak B, Ahmad M, Ullah R, Bari A. Green Synthesis, Characterization, Enzyme Inhibition, Antimicrobial Potential, and Cytotoxic Activity of Plant Mediated Silver Nanoparticle Using *Ricinus communis* Leaf and Root Extracts. *Biomolecules*. 2021;11(2):206. <https://doi.org/10.3390/biom11020206>
 71. Huq MA, Ashrafudoulla M, Rahman MM, Balusamy SR, Akter S. Green Synthesis and Potential Antibacterial Applications of Bioactive Silver Nanoparticles: A Review. *Polymers (Basel)*. 2022;14(4):742. <https://doi.org/10.3390/polym14040742>
 72. Pangli H, Vatanpour S, Hortamani S, Jalili R, Ghahary A. Incorporation of Silver Nanoparticles in Hydrogel Matrices for Controlling Wound Infection. *J Burn Care Res*. 2021;42(4):785-793. <https://doi.org/10.1093/jbcr/iraa205>
 73. Sakthi Devi R, Girigoswami A, Siddharth M, Girigoswami K. Applications of Gold and Silver Nanoparticles in Theranostics. *Applied biochemistry and biotechnology*. 2022;194(9):4187–4219. <https://doi.org/10.1007/s12010-022-03963-z>
 74. Bruna T, Maldonado-Bravo F, Jara P, Caro N. Silver Nanoparticles and Their Antibacterial Applications. *International*

- journal of molecular sciences. 2021;22(13): 7202. <https://doi.org/10.3390/ijms22137202>
75. de Lacerda Coriolano D, de Souza JB, Bueno EV, Medeiros SMFRDS, Cavalcanti IDL, Cavalcanti IMF. Antibacterial and antibiofilm potential of silver nanoparticles against antibiotic-sensitive and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strains. *Braz J Microbiol.* 2021;52(1):267–278. <https://doi.org/10.1007/s42770-020-00406-x>
 76. Mussin J, Giusiano G. Biogenic silver nanoparticles as antifungal agents. *Front Chem.* 2022;10:1023542. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.1023542>
 77. Salleh A, Naomi R, Utami ND, Mohammad AW, Mahmoudi E, Mustafa N, Fauzi MB. The Potential of Silver Nanoparticles for Antiviral and Antibacterial Applications: A Mechanism of Action. *Nanomaterials (Basel, Switzerland).* 2020;10(8):1566. <https://doi.org/10.3390/nano10081566>
 78. Younis HM, Hussein HA, Khaphi FL, Saeed ZK. Green biosynthesis of silver and gold nanoparticles using Teak (*Tectona grandis*) leaf extract and its anticancer and antimicrobial activity. *Heliyon.* 2023;9(11). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21698>
 79. Ajaykumar AP, Sabira O, Binitha VS, Varma SR, Mathew A, Jayaraj KN, Janish PA. Bio-Fabricated Silver Nanoparticles from the Leaf Extract of the *Poisonous Plant*, *Holigarna arnottiana*: Assessment of Antimicrobial, Antimitotic, Anticancer, and Radical-Scavenging Properties. *Pharmaceutics.* 2023;15(10):2468. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15102468>.
 80. Pungle R, Nile SH, Makwana N, Singh R, Singh RP, Kharat AS. Green Synthesis of Silver Nanoparticles Using the *Tridax procumbens* Plant Extract and Screening of Its Antimicrobial and Anticancer Activities. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:9671594. <https://doi.org/10.1155/2022/9671594>
 81. Widatalla HA, Yassin LF, Alrasheid AA, Rahman Ahmed SA, Widdatallah MO, Eltilib SH, Mohamed AA. Green synthesis of silver nanoparticles using *green tea* leaf extract, characterization and evaluation of antimicrobial activity. *Nanoscale Adv.* 2022;4(3):911-915. <https://doi.org/10.1039/d1na00509j>
 82. Gevrek C, Yiğit U, Türkan M. *Corylus colurna L.* (Türk Fındığı)'nin yaprak ekstraktı kullanılarak sentezlenen gümüş nanopartiküllerin optimizasyonu ve antifungal aktivitesi. *Akademik Ziraat Dergisi, 12(Özel Sayı).* 2023;159-172. <https://doi.org/10.29278/azd.1335259>
 83. Öztürk BY, Öztürk D. *Tilia rubra DC.* ekstraktı kullanılarak gümüş nanopartikülün hücre dışı biyosentezi ve antifungal aktivitesi. *Biyolojik Çeşitlilik ve Koruma.* 2020;13(3):244-251. <https://doi.org/10.46309/biodicon.2020.764145>
 84. Karakaya F. (2021). Yeşil sentez yöntemiyle *Ruscus aculeatus L.* bitkisi kullanılarak gümüş nanopartiküllerin sentezi ve antibiyofilm, antimikrobiyal, antikanser aktivitelerinin incelenmesi (Master's thesis, Bartın Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü). <http://hdl.handle.net/11772/6878>.
 85. Al-Askar AA, Aseel DG, El-Gendi H, Sobhy S, Samy MA, Hamdy E, El-Messeiry S. Antiviral Activity of Biosynthesized Silver Nanoparticles from Pomegranate (*Punica granatum L.*) Peel Extract against Tobacco Mosaic Virus. *Plants (Basel, Switzerland).* 2023;12(11):2103. <https://doi.org/10.3390/plants12112103>
 86. Haggag EG, Elshamy AM, Rabeh MA, Gabr NM, Salem M, Youssif KA, Samir A. Antiviral potential of green synthesized silver nanoparticles of *Lampranthus coccineus* and *Malpighia lutea*. *Int J Nan.* 2019;14:6217–6229. <https://doi.org/10.2147/IJN.S214171>
 87. Abdelkhalek A, Yassin Y, Abdel-Megeed A, Abd-Elsalam KA, Moawad H, Behiry SI. *Rhizobium leguminosarum* bv. *viciae*-Mediated Silver Nanoparticles for Controlling Bean Yellow Mosaic Virus (BYMV) Infection in Faba Bean Plants. *Plants (Basel).* 2022;12(1):45. <https://doi.org/10.3390/plants12010045>