

Yeşil Sentez Yoluyla Selenyum Nanopartikül (SeNP) Sentezi

Berat Çınar Acar*¹, Zehranur Yüksekdağ¹, Tuğba Şahin¹, Elif Açar¹, Filiz Kara²

¹Gazi Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, 06500, Ankara, Türkiye

²Başkent Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Endüstri Mühendisliği Bölümü, 06790, Ankara, Türkiye

Öne Çıkanlar

- Selenyum nanopartiküllerinin (SeNP) yeşil sentezi
- SeNP sentezinde kullanılan biyolojik kaynaklar
- SeNP'lerin biyolojik aktiviteleri.

Makale Bilgileri

Geliş: 07/04/2023

Kabul: 04/05/2023

Anahtar Kelimeler

Nanoteknoloji,
Yeşil Sentez,
Selenyum Nanopartikül,
Biyolojik Aktivite

Öz

Nanopartiküller küçük boyutları, yüksek biyolojik aktiviteleri, biyoyararlanımları, düşük toksisite ve yaygın kullanımları nedeniyle büyük ilgi alanı hâline gelmiştir. Son yıllarda sentez aşamasında toksik kimyasalların kullanılması, maliyetin yüksek olması ve sentezlenen partiküllerin kararsız olması nedeniyle fiziksel ve kimyasal yöntemlere alternatif olarak yeşil sentez adı verilen bir yöntem ortaya çıkmıştır. Yeşil sentezde bitki özleri, mantar, maya, bakteri kültürü filtratı gibi biyolojik kaynaklar yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu biyolojik kaynakların kullanılmasıyla birçok metal (gümüş, altın, çinko, selenyum vb.) sentezlenmiş ve hızla sentezlenmeye devam etmektedir. Selenyum insan vücudu için gerekli bir eser elementtir. Biyolojik kaynaklar kullanılarak sentezlenen selenyum nanoparçacıklarının (SeNP) inorganik ve organik Se'ye kıyasla benzersiz fiziksel, kimyasal özelliklere ve biyolojik aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir.

Selenium Nanoparticle (SeNP) Synthesis Through Green Synthesis

Highlights

- Green synthesis of selenium nanoparticles (SeNP)
- Biological resources used in the synthesis of SeNP
- Biological activities of SeNP

Article Info

Received: 07/04/2023

Accepted: 04/05/2023

Keywords

Nanotechnology,
Green Synthesis,
Selenium Nanoparticle,
Biological Activity

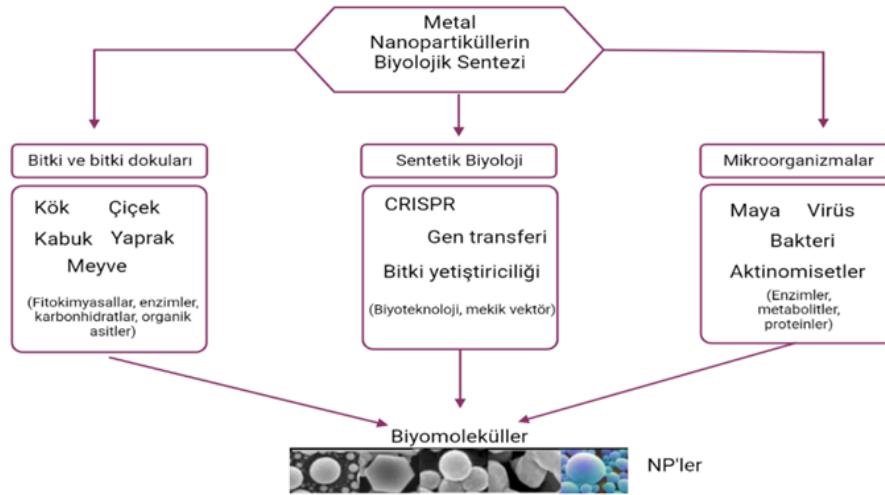
Abstract

Nanoparticles have become an area of great interest due to their small size, high biological activity, bioavailability, low toxicity, and widespread use. In recent years, a method called green synthesis has emerged as an alternative to physical and chemical methods due to the use of toxic chemicals in the synthesis stage, the high cost and the instability of the synthesized particles. Biological sources such as plant extracts, fungal, yeast, bacterial culture filtrate is widely used in green synthesis. Many metals (silver, gold, zinc, selenium etc.) have been synthesized using these biological resources and continue to be synthesized rapidly. Selenium is an essential trace element for the human body. It has been determined that selenium nanoparticles (SeNP) synthesized using biological sources have unique physical, chemical properties, and biological activity compared to inorganic and organic Se.



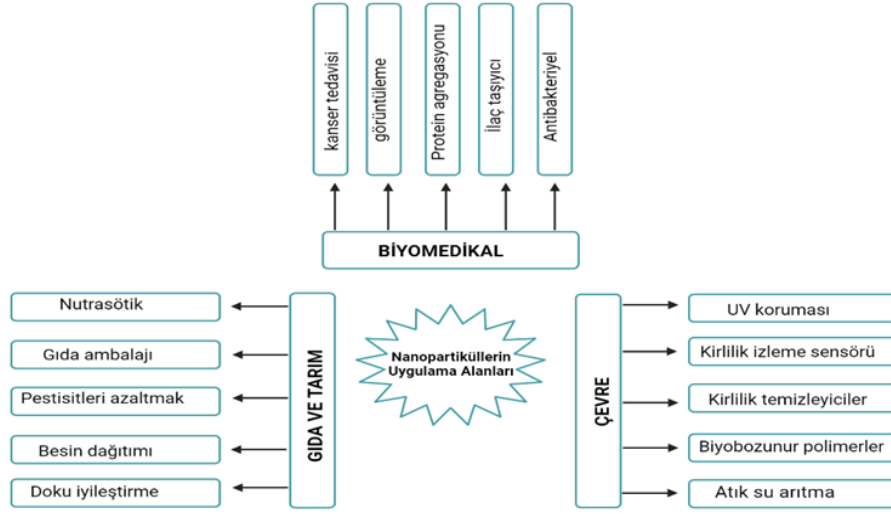
1. GİRİŞ

Nanoteknoloji, son birkaç on yılda bilim ve teknoloji alanında ortaya çıkmış ve malzeme bilimi, biyomedikal, çevre, tarım gibi alanları önemli ölçüde etkileyerek hızlı bir büyüme göstermiştir [1]. Malzeme bilimlerinin en dinamik araştırma alanlarından bir olan nanoteknoloji, nanomalzemelerin benzersiz özelliklerinden dolayı çeşitli bilimsel ve tıbbi alanlarda uygulanabilmektedir. Nanoteknoloji destekli teknikler, nano boyutlu ortamlar üretmek için oldukça yeni yöntemlerdir ve uygulamaları benzersiz stratejilerin kullanılmasını içermektedir. Nanomalzemeler, biyokimya, tıp, enerji ve elektrik alanları gibi çeşitli bilimsel ve mühendislik araştırma alanları için önemli bileşenler olarak kullanılmaktadır [2-4]. Parkinson ve Alzheimer hastalığı (REF) gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde de umut verici bir yaklaşımla kullanılmaktadır. Nanopartiküller (NP'ler) boyutları 1 ila 100 nm arasında değişen nano boyutlu parçacıklar olarak tanımlanır ve sentezi tüm dünyada önemli ölçüde artmaktadır [5, 6]. Nanopartikül sentezi için fiziksel (buharlaştırma-yoğunlaştırma, lazer ablasyon, mikrodalga ışınımı, ultraviyole ışınımı, ultrasonik alan vb.) ve kimyasal (redoks sistemi, mikroemülsiyon yöntemi, elektrokimyasal sentez yöntemi vb.) yöntemler kullanılmaktadır. Ancak, bu yöntemlerle sentezlenen nanopartiküllerin sentez aşamasında, toksik etki gösteren kimyasalların kullanılması, partikül kararlılıklarının iyi olmaması ve kullanılan teknolojilerin yüksek maliyetli olması nedeniyle, son yıllarda yeşil sentez olarak adlandırılan alternatif yöntemlerle nanopartikül sentezi gerçekleştirilmektedir [7]. Nanopartiküllerin biyosentezinde kullanılan mikrobiyal kaynaklı yeşil sentez, çevre üzerindeki kontrol kolaylığı, büyük ölçekli sentez yapılabilmesi nedeniyle önemli avantajlar sağlamaktadır [8]. Ayrıca, mikroorganizma bileşenleri stabilize edici ajanlar olarak hareket ettiği için, NP'ler başka stabilize edici ajanlara da gereksinim duymamaktadır [9]. Şekil 1'de metal nanopartiküllerin biyolojik sentezine yer verilmektedir.



Şekil 1. Metal nanopartiküllerin biyolojik sentezi [10]

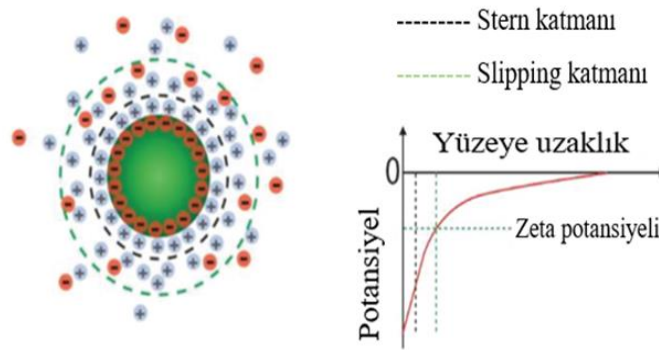
Nanopartiküller genellikle küresel şekilli olarak kabul edilmelerine rağmen, çeşitli geometrik ve düzensiz şekillerde de görülebilmektedir. Nanoparçacık boyutu ve morfolojisi, elektron mikroskobu veya taramalı prob mikroskobu gibi yüksek çözünürlüklü mikroskopi teknikleri kullanılarak nanometre altı çözünürlükte tek parçacık düzeyinde ölçülebilmektedir ve incelenmekte olan nanoparçacıkların şekli hakkında son derece ayrıntılı bilgi sağlamaktadır [11]. Nanopartiküller, son derece küçük boyutlarından (1-100 nm) dolayı, benzersiz elektronik ve optik özellikler sergilemektedirler. Küçük boyutları, belirli bir hacimde daha fazla yüzey işlevselliği sağlamaktadır. Nanopartiküller, yığın malzemelere göre çok daha yüksek bir yüzey-kütle oranına sahiptir. Bu nedenle yüzey atomları ve yüzey enerjisi, malzeme özelliklerine önemli şekilde katkı sağlamaktadır. Artan yüzey-hacim oranları sayesinde de farklı uygulamalar için işlevselleştirilebilen geniş bir dış yüzey alanına sahiptir [12, 13]. Bu benzersiz özelliklerinden dolayı da, biyomedikal, tıp, çevre, tarım ve endüstriyel alanlar dâhil olmak üzere çeşitli alanlarda önemli roller oynamaktadırlar (Şekil 2).



Şekil 2. Nanopartiküllerin farklı alanlardaki uygulamaları [14]

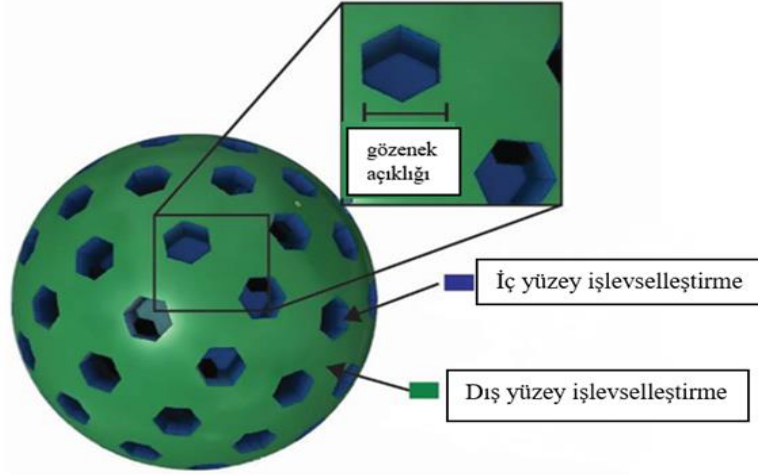
Nanopartikül sentezinin amacı, nanopartiküllerin tek dağılımlı bir popülasyonunu elde etmek olsa da gerçek dünyadaki bir numune her zaman belirli bir varyasyon derecesi göstermektedir. Bu nedenle, nanopartikül boyut dağılımı, sentez prosedürünün kontrolünün ve kalitesinin gerçek bir ölçüsüdür. Tahmin edilen boyut değeri ise yalnızca bu dağılımdan türetilen ortalama bir niceliği ifade etmektedir [15].

Nanoparçacık yüzeyindeki yükler, çözeltideki serbest iyonlar tarafından taranarak iki iyon katmanına yol açmaktadır: Stern katmanı olarak adlandırılan birinci katman nanoparçacık yüzeyinde adsorbe edilmiş iyonlardan oluşmaktadır, durağan ancak yayılan iyonlardan oluşan ikinci katman ise parçacıkla birlikte hareket etmektedir. Yüzey yükü ve koloidal stabilitenin tipik bir ölçüsü, parçacıkları çevreleyen durağan yük tabakası ile çözelti potansiyeli arasındaki elektrik potansiyeli farkı olarak tanımlanan zeta potansiyeli tarafından verilmektedir (Şekil 3). Zeta potansiyeli özelliğine sahip süspansiyonlar $\geq 15\text{mV}$ 'de genellikle koloidal olarak kararlı kabul edilmektedir [11, 16].



Şekil 3. Süspansiyon halindeki nanoparçacıkların yüzey yükü ve zeta potansiyeli [11, 16]

Gözenekli yapıya sahip nanopartiküllerin sentezlenme olasılığı, nanomalzemelerin uygulama alanını büyük ölçüde genişletmektedir [19, 20]. Gözeneklilik, nanoparçacıklara, yüzey-hacim oranlarında önemli bir artış sağlamakla birlikte (Şekil 4) gözenekli nanopartiküller terapötiklerin iletimi ve hedeflenmesi, hastalık teşhisi gibi etkileriyle farmasötik ve tıbbi alanlarda büyük ilgi görmektedir [21-23]. Gözenekli nanoparçacıkların geliştirilmesini ve karakterizasyonunu sağlamak için; i) gözenek açıklığının boyutu; ii) gözenekli boşluğun boyutları ve hacmi; iii) gözenekli yapının birbirine bağlantısı yani dışarıdan sadece yüzeysel gözeneklere mi yoksa tüm dâhili gözenekli ağa mı erişilebildiği; iv) özgül yüzey alanı (iç ve dış yüzeyin toplamı); v) yüzey-hacim oranı; vi) iç ve dış yüzey işlevselleştirmesi gibi gözenekliliğin farklı seviyelerde araştırılması gerekmektedir [11].



Şekil 4. Gözenekli nanoparçacık [11]

Çeşitli boyut, şekil ve bileşimlerdeki metal ve metal bazlı nanoparçacıklar (NP), endüstriyel ve tıbbi uygulamalar için kimyasal ya da fiziksel yöntemlerle iyi verim ve miktarlarda elde edilebilmektedir [24]. Ancak, nanopartikül sentezleme aşamalarında bu yöntemler çevre ve canlı sağlığı üzerinde potansiyel olarak toksik etki sunmaktadır [25, 26]. Bu nedenle, NP'leri elde etmek için sentezlemesi kolay, daha düşük maliyetli, kullanılan malzeme (organizma) spektrumu oldukça geniş ve çevre dostu bir yöntem olan yeşil sentez uygulamaları daha fazla tercih edilmeye başlanmıştır. Metal bazlı NP'lerin yeşil sentezi için çoğunlukla mantar, bakteri, maya, alg ve bitki özleri gibi biyolojik materyaller kullanılmaktadır [27-29]. En yaygın kullanılan metalik nanopartiküller Ag, Au, Se, Ce, Fe, Ti ve Zn'dir [30]. Bu derleme çalışmasında; çeşitli biyolojik kaynaklar kullanılarak yeşil sentez ile selenyum nanopartiküllerin elde edilmesi, bunların kullanım alanları ve biyolojik aktiviteleri hakkında detaylı bilgi verilmektedir.

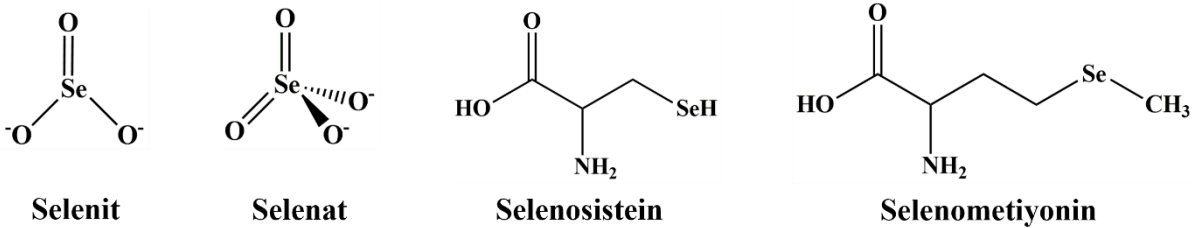
2. SELENYUM (Se)

Selenyum (Se), 1818'de İsveçli bir kimyager olan Berzelius (1818) tarafından keşfedilmiştir [31]. Periyodik tablonun 6A grubunda yer alan ve atom numarası 34 olan Se, farklı oksidasyon basamaklarına sahip metaloid (yarı metal) bir elementtir [32]. Toz formu kırmızı, camsı formu siyah ve kristal formu metalik gri olarak gözlenmektedir [30]. Selenyum (Se), çok sayıda fizyolojik ve metabolik süreçte yer almaktadır. Yaklaşık 25 selenoprotein parçası olduğu için memeliler, bakteriler, bazı böcekler ve nematodlar, arkealar ve algler gibi çeşitli organizmalar için temel bir mikro besin kaynağıdır [33-35]. Bitkilerde Se'nin önemli bir metabolik rolü bulunmamaktadır. Yüksek inorganik Se konsantrasyonları Se-amino asitlerin oluşumuna yol açabilmekte ve selenoproteinlere dâhil edilmesi toksisite oluşturabilmektedir. Selenyumun, toksik ve faydalı dozlar arasında dar bir aralığı bulunmaktadır. Düşük dozlarda Se, antioksidan, antimikrobiyal veya stres modüle edici bir madde olarak çeşitli faydalı etkileri tetikleyebilmektedir. Bu nedenle Se, doza ve kimyasal formuna bağlı olarak toksisite oluşturabilmektedir [35]. Vitaminler ve Mineraller Uzman Grubu (EVM), Se'nin günlük alım dozunu kadınlar için 60 µg, erkekler için 70 µg olarak tavsiye etmektedir. 400 µg'ın üzerindeki doz miktarı toksik olarak kabul edilmekte ve selenoz olarak bilinen bir bozukluğa yol açmaktadır [36, 37].

Vücutta önemli bir eser element olan selenyum (Se), bağışıklık sistemini iyileştirmek [38], sinir sisteminin fizyolojik aktivitesini güvence altına almak [39] ve serbest radikal türlerinin neden olduğu oksidatif hasarla mücadele etmek [40] gibi olağanüstü yararlar göstermektedir. Ayrıca, insan vücudundaki selenoproteinlerin ve selenobileşiklerin bir parçası olan selenyum, üreme, DNA sentezi, tiroid hormonu, metabolizma faaliyetlerinde ve enfeksiyonlardan korunma, kardiyovasküler hastalık, kanser, diyabet ve hiperkolesterolemi gibi çeşitli hastalıkları önlemede de kritik bir rol oynamaktadır [41, 42].

3. SELENYUM NANOPARTİKÜLÜ (SeNP)

SeNP'ler, terapötik alanındaki geniş uygulamaları nedeniyle dünya çapında büyük ilgi görmektedir. Se'nin yüksek terapötik potansiyeline rağmen, zayıf stabilite, düşük biyoyararlanım ve biyoaktivite gibi özellikleri, klinik uygulamalardaki kullanımını sınırlandırmaktadır. Selenyum; inorganik (selenit ve selenat) ve organik (selenometiyonin ve selenosistein) olmak üzere iki şekilde bulunmaktadır (*Şekil 5*). SeNP'ler, inorganik selenyuma kıyasla daha düşük toksisiteye, serbest radikal türlerine karşı daha yüksek etkinliğe ve kabul edilebilir biyoyararlanıma sahiptirler. Ayrıca, deneysel verilere dayanarak, SeNP'lerin toksisitesi, selenat, selenit ve selenometiyonin gibi diğer organik ve inorganik bileşiklerden daha düşük olarak sınıflandırılmaktadır [2, 43-45].



Şekil 5. Selenyum bileşiklerinin kimyasal yapıları

SeNP'lerin, bağışıklık sisteminin stabilizasyonunda ve savunma yanıtının aktivasyonunda ümit verici rol oynaması bu nanomalzemeyi avantajlı hale getirmektedir [46]. Bağışıklık sisteminin düzenlenmesi ve antioksidan savunma sistemi gibi çok sayıda fizyolojik ve metabolik süreçte yer alan SeNP'lerin biyolojik hücrelere ve dokulara nüfuz etme konusunda güçlü bir yeteneği bulunmaktadır. Bu da onların oksidatif stresi ve enflamasyonu inhibe etme potansiyelini düşündürmektedir [3, 4]. Bu benzersiz avantajlar sayesinde, son zamanlarda SeNP'ler, nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanımına yönelik bilim insanlarının büyük ilgisini çekmektedir [47].

4. SELENYUM NANOPARTİKÜLLERİN SENTEZLENME YÖNTEMLERİ

NP'lerin sentez sürecinde, indirgeyici ve stabilize edici ajanlar ana faktörlerdir ve sentezde asıl amaç, minimum partikül boyutu ve maksimum stabilite ile nanopartikül elde edilmesidir [48, 49]. Selenyum nanopartikülünün sentezi için fiziksel, kimyasal ve biyolojik yöntemleri içeren üç yöntem kullanılmaktadır [50]. Nanoselenyum hazırlamanın ana yöntemi, selenyum tuzlarının indirgenmesidir. Sodyum selenit, sodyum selenat, selenyum dioksit, sodyum selenosülfat veya seleniöz asit SeNP'lerin sentezinde kullanılan başlıca kimyasallardır [51-53]. Nanopartiküllerin kimyasal sentezi, sentez reaksiyonunu başlatmak için kontrollü bir ortamda kimyasal maddelerin kullanıldığı bir yoldur [1]. Kimyasal yöntemde selenyum tuzlarını SeNP'lere indirgemek için organik veya inorganik ajanlar kullanılmaktadır [6, 54]. Ancak kimyasal metodolojiler, sentez protokolünde toksik kimyasalların kullanılması nedeniyle çok fazla tercih edilmemektedir. SeNP'lerin sentezinde askorbik asit veya şekerler gibi toksik olmayan reaktifler kullanılmış ancak bu indirgenlerin kullanımıyla elde edilen nanopartikülün kararsızlığı nedeniyle uygulamalar sınırlı kalmıştır. Ancak glukoz, kitosan veya polivinil alkol (PVA) gibi stabilizatörler eklenerek bu durumun iyileştirilebildiği görülmüştür.

SeNP'lerin genellikle sulu ortamda büyük kümeler halinde toplanmaya yatkın olması biyoaktivitelerinde, biyoyumluluklarında ve biyoyararlanımlarında azalmalarına neden olmaktadır. Bu nedenle, selenyum nanopartikül sentezinde uygun stabilizatör kullanımı oldukça önemlidir. Öte yandan, kullanılan stabilizatörlerin bazı kalıntıları, elde edilen SeNP'lerin farmasötik ve tıbbi alanlardaki uygulamalarını sınırlandırabilmektedir [53, 55].

Son yıllarda fiziksel ve kimyasal yöntemlere alternatif yeşil sentez yoluyla SeNP sentezlenmesi büyük ilgi uyandırmıştır [53]. Yeşil sentez yöntemi, çeşitli biyolojik kaynaklar (birçok mikroorganizma ve bitki özleri) kullanılarak gerçekleştirilen çevre dostu ve güvenli bir sentez yöntemidir [56]. Bu tür yöntemlerin ana varsayımı, ekstraktta doğal olarak bulunan maddelerin hem dengeleyici hem de indirgeyici olarak kullanılmasıdır [57]. Çizelge 1'de SeNP'in yeşil sentezinde kullanılan organizmalar ve elde edilen SeNP'nin boyut, şekil ve uygulamalarına yönelik bilgiler yer almaktadır.

Çizelge 1. SeNP'in yeşil sentezi ile ilgili yapılan çalışmalar

Organizma	Öncü madde	Boyut (nm)	Şekil	Uygulamalar	Referans
<i>Enterococcus faecalis</i>	Sodyum selenit	29-195	Küresel	Antibakteriyel	[58]
<i>Withania somnifera</i> 'nın yaprak özü	Selenöz asit	40-90	Küresel	Antibakteriyel ve anioksidan	[59]
<i>Brassica oleracea</i>	Sodyum selenit	10-25	Küresel polidispers	Antikariyojenik	[60]
<i>Acinetobacter</i> sp.	Sodyum selenit	78	Şekilsiz	Antikanser	[61]
<i>Azadirachta indica</i> yaprak ekstraktı	Sodyum selenit	153 ve 287	Küresel	Antibakteriyel	[62]
Kurutulmuş <i>Vitis vinifera</i> ekstresi	Selenöz asit	3-18	Küresel	-	[63]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Sodyum selenit	96	Küresel	-	[64]
<i>R. eutropha</i> liyofilize kültürü	Sodyum selenit	40-120	Küresel	Antimikrobiyal	[65]
<i>Catathelasma ventricosum</i>	Sodyum selenit	50	Küresel	Antidiyabetik Antioksidan	[66]
<i>Trichoderma</i> sp.	Selenyum dioksit	20-220	Küresel ve yalancı küresel	-	[67]
<i>Gliocladium roseum</i>	Sodyum selenit	20-80	Küresel kristal monodispers	-	[68]

4.1. Bitkilerin Kullanılmasıyla SeNP'in Yeşil Sentezi

Biyolojik materyal olarak bitki özlerinin kullanımı, NP'lerin sentezlenmesi için hızlı, düşük maliyetli ve aynı zamanda çevreyle uyumlu kanıtlanmış yöntemlerden birisidir. Bitki sekonder metanolleri ve biyomolekülleri aracılığıyla metallerin tuzlarını elemental nanopartiküllere indirgemekte ve reaksiyon ortamında oluşan renk değişimi ile sentez görsel olarak gözlemlenebilmektedir [6, 10, 69]. Alvi ve ark. (2021) narenciye meyvesinden, *Citrus limon* (limon) ve *Citrus paradisi* (greyfurt) ekstraktları ile boyutları 300-550 nm arasında değişen selenyum nanopartiküllerini sentezleyip bunların karakterizasyonunu yapmışlar ve çeşitli patojenlere karşı antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Ayrıca araştırmacılar, turunçgil meyvesinden elde edilen SeNP'lerin antimikrobiyal aktivitelerini karşılaştırdıklarında *C. limon*'un NP'lerinin daha iyi antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir [70]. *Azadirachta indica* bitkisinin yaprak ekstraktının kullanılarak selenyum nanopartikülün sentezlendiği ve antibakteriyel aktivitesinin belirlendiği başka bir çalışmada, sentezlenen nanopartiküllerin iki farklı boyutta (153 ve 287 nm), küresel ve pürüzsüz yüzeyli şekillerde olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, SeNP'lerin, seçilmiş Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı konsantrasyona bağlı olarak geniş spektrumlu antibakteriyel aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir [62].

4.2. Bakteri Kullanılmasıyla SeNP'in Yeşil Sentezi

Bakteri kullanılmasıyla SeNP'lerin biyosentezi, kolay kullanım, kısa sentez süresi ve basit genetik manipülasyon gibi avantajları ile çevre dostu yeni bir yol olarak rapor edilmiştir [71, 72]. *Bacillus subtilis* [71], *Pantoea agglomerans* [73], *Synechococcus leopoliensis* [74], *Pseudomonas aeruginosa* [64], *Enterococcus faecalis* [58], *Rhodococcus aetherivorans* BCP1 [75] bakterileri SeNP sentezinde biyolojik materyal olarak kullanılmışlardır. Mikroorganizmalar ve ürettikleri metabolitler metal iyonlarını elemental metale dönüştürme yoluyla nanopartikül sentezlerler. Bu yöntemin kullanılmasıyla inorganik selenit (SeO_3^{2-}) veya selenat (SeO_4^{2-}) çeşitli morfolojideki (küresel, altıgen, poligonal ve üçgen) elemental selenyum (Se) nanopartiküllerine indirgenmektedir [72, 76].

Mikroorganizma aracılığı ile gerçekleştirilen sentez, nanopartiküllerin üretildiği yere göre hücre içi ve hücre dışı sentez olarak sınıflandırılmaktadır. Hücre içi sentez yöntemi, metal iyonlarının enzimler tarafından hücreye taşınmasıyla gerçekleşirken, hücre dışı sentezde kültür süpernatantında bulunan metabolitlerin (enzimler ve proteinler gibi) metallerle doğrudan teması söz konusudur. Hücre dışı sentezde reaksiyon basit ve hızlı gerçekleşir. Ayrıca, elde edilen NP'lerin geri kazanımı ve saflaştırılmasında ekstra basamaklara (hücre içi sentezdeki gibi) gereksinim duyulmadığı için daha fazla kullanılmaktadır [10, 77]. Xu ve ark. (2019) çalışmalarında *Lactococcus lactis* NZ9000 bakterisini kullanmışlar ve selenyum nanopartiküllerinin biyosentezini gerçekleştirerek antioksidan ve antiinflamatuvar aktivitelerini incelemişlerdir. Elde ettikleri verilere göre, *L. lactis* NZ9000'in, toksik selenit oksianyonunu toksik olmayan elementel selenyuma indirgediğini ve biyojenik SeNP'lerin, bağırsak epitel hücrelerini hidrojen peroksit (H_2O_2) ve Enterotoksijenik *Escherichia coli* (ETEC) K88'in neden olduğu yaralanmaya karşı koruduğunu tespit etmişlerdir [78]. Kora ve Rastogi (2016), *P. aeruginosa* ATCC 27853 suşunu kullanarak yeşil sentez ile başarılı bir şekilde SeNP elde etmişlerdir. Selenit indirgemesi sırasında oluşan elemental kırmızı selenyum nanoparçacıklarının amorf, küresel yapıda ve çapının 96 nm civarında olduğu ve önceki raporlara kıyasla dar bir boyut dağılımı gösterdiğini bildirmişlerdir [64].

4.3. Mantar Kullanılarak SeNP'in Yeşil Sentezi

Mantar kullanılarak SeNP'nin yeşil sentezi mantarların kültürleme işleminin kolay olması, ağır metal katyonları içeren yüksek konsantrasyonlu ortamlarda dahi gelişebiliyor olması, yüksek selenyum derişimine sahip ortamlarda hayatta kalıp, çoğalabilmesi gibi önemli avantajlarından dolayı araştırmacılar tarafından kapsamlı olarak incelenmektedir [72, 79]. NP mikosentezi, mantar biyokütlesini kolayca ölçeklendirebilen, düşük maliyetli bir sentez yoludur [72, 80]. Mantarlar indirgeyici proteinleri ve enzimleri hücre dışı ortama salarken, bu biyomoleküller selenyumun zararlı inorganik ve organik formlarını zararsız ve/veya daha az zararlı hale getirerek SeNP'ler olarak çöktürürler [72, 81].

Biyolojik materyal olarak mantarın kullanıldığı bir çalışmada patojenik olmayan ağaç mantarı *G. roseum* ile 20-80 nm boyut aralığında, küre şeklinde SeNP sentezi gerçekleştirilmiş ve araştırmacılar tarafından X ışını kristalografisi (XRD) analizi ile parçacık yapılarının altıgen kristal olduğunu, zeta potansiyel analizi ile de parçacıkların oldukça kararlı olduklarını belirlemiştir [68]. Liu ve ark. (2018) ise *Catathelasma ventricosum* kaynaklı polisakkaritlerin varlığında selenyum nanoparçacıkları sentezleyerek antidiyabetik aktivitesi üzerine çalışmışlardır. Yaptıkları çalışmada ilk kez selenyum nanoparçacıklarını sentezlemek için dengeleyici madde olarak *Catathelasma ventricosum*'dan ekstrakte edilen polisakkaritleri (CVP) kullanmışlardır. Geçirimli elektron mikroskobu (TEM), Dinamik ışık saçılımı methodu (DLS) sonuçlarına göre, büyüyen SeNP'lerin aglomere olmasını önlemek için SeNP'lerin CVP molekülleri tarafından stabilize edildiğini ortaya koymuşlardır. CVP'lerin kullanımı ile elde edilen SeNP'lerin vücut ağırlığını, kan şekeri, antioksidan enzim aktivitelerini ve lipid seviyelerini önemli ölçüde iyileştirebileceğini bildirmişlerdir [66].

4.4. Maya Kullanılarak SeNP'in Yeşil Sentezi

Mayalar, selenit/selenatın metabolik detoksifikasyon yollarını ve bunların selenometiyonine dönüşümünü araştırmak için kullanılan uygun biyolojik model sistemlerdir [72, 82]. Çeşitli çalışmalar, ökaryotik mikroorganizmalar olan mayaların, toksik metallere karşı oldukça yüksek toleransları nedeniyle metalik NP'leri sentezlemek için kullanılabilirliğini kanıtlamıştır [83-85]. Rasouli (2019), *Nematospora coryli* mayasını kullanarak selenyum nanopartiküllerinin biyosentezini gerçekleştirmiş ve bunların anti-candida ve antioksidan aktivitelerini incelemiştir. Sonuçlar, *N. coryli* mayasından başarılı bir şekilde SeNP sentezlendiğini göstermiştir. Araştırmacı, SeNP'lerin TEM görüntülerini alarak, parçacık boyutlarının 50 ila 250 nm arasında değişen küresel formlar olduğunu bildirmiştir. XRD analizi sonucu keskin bir pik elde edilememesinden dolayı, biyosentezlenmiş SeNP'lerin kristal olmayan bir yapıya sahip olduğunu rapor etmiştir. SeNP'lerin anti-candida aktivite sonuçlarına göre ise, SeNP'lerin *C. albicans*'n büyümesini inhibe edebildiğini rapor etmiştir [86]. Selenyum nanoparçacıklarının yeşil sentezi için *Rhodotorula mucilaginosa* R-8441 suşunun seleniti elemental SeNP'lere indirgeme yeteneği gösterdiği tespit edilmiştir. Araştırmacılar SeNP üretiminin ilk teyidini, SeNP'lerin karakteristik özelliği olan reaksiyon karışımındaki reaksiyonun 48 saat içinde kiremit kırmızısına dönüşmesiyle belirlemişlerdir. Ayrıca, UV-görünür spektrumda SeNP'lerin varlığını doğrulamışlardır. Analiz sonucuna göre, 1 mM'lik konsantrasyonda 61 nm boyutta, küresel formda SeNP'lerin sentezlendiği ve farklı derişimlerde çeşitli boyutlarda SeNP'lerin elde edilebildiği bildirilmiştir [87].

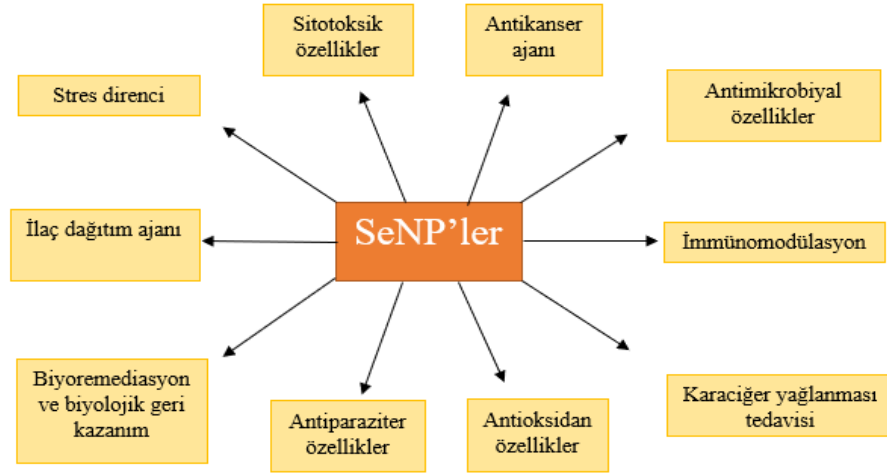
5. SELENYUM NANOPARTİKÜLÜN UYGULAMA ALANLARI

Selenyum nanopartikül, yüksek biyolojik aktivite, biyoyararlanım, düşük toksisite, yüksek partikül dağılımı ve geniş yüzey alanı gibi benzersiz özelliklerinden dolayı tarım, gıda tıp uygulamaları gibi uygulamalar için umut verici bir malzeme olarak kabul edilmektedir [50, 73, 88]. Tarım uygulamalarında antimikrobiyal ajanlar, büyüme destekleyiciler, ekin biyo-güçlendiricileri ve nutrasötikler olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır [35, 89, 90]. Ayrıca, zirai kimyasalların kontrollü salınımı, bunların kullanılan ürünlerin etkinliğini artıracak şekilde bitkinin farklı organlarına teslimi; mantarlar ve bakteriler gibi patojen mikroorganizmaların neden olduğu zararlıların ve hastalıkların kontrolü, bitkilerin fizyolojik ve biyokimyasal süreçlerini geliştirerek, mahsul büyümesini, verimini ve kalitesini iyileştirerek yarı gerekli mikro besinler olarak kullanımı, ekinlerin Se ile biyolojik olarak güçlendirilmesi, abiyotik stresin hafifletilmesi ve yenilebilir gıdaların nutrasötik değerini arttırmak için de etkin olarak kullanılmaktadır [5, 35, 91-93].

Gıda teknolojisi, günlük olarak tüketilen gıdayı iyileştirmek amacıyla sürekli değişim göstermektedir. Tüketicilerin gıda kalitesi ve sağlığa getirdiği faydalar konusunda artan ilgisinin olduğu yeni tüketim eğilimleri olmakla birlikte, temel amaç besin değerini kaybetmeden gıda kalitesini iyileştirmektir [94]. SeNP'lere dayalı olarak sunulan yan ürünler, kimyasal stabilite, biyoyumlulukları, düşük toksisite, doku, tat, aroma, renk gibi gelişmiş özellikleri, dayanıklılık, işlenebilirlik ve raf ömrü boyunca stabilite gibi özellikler ile ilgilidir. Gıda teknolojisinde, SeNP'ler gıda ambalajı, gıdalardaki patojenlerin büyümesini kontrol etmek ve hayvan kaynaklı gıdalardaki Se içeriğini artırmak için kullanılabilir [95, 96]. Ayrıca, SeNP'lerin antimikrobiyal etkisi; hücre zarının depolarizasyonu, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi, membran rüptürü, hücre içi materyal sızıntısı, DNA hasarı, protein disfonksiyonu, ATP tükenmesi, enzimatik aktivite kaybı ve biyofilmlerin inhibisyonundan kaynaklanmaktadır [35].

Araştırmacılar, SeNP'lerin serbest radikallerin neden olduğu hücre hasarını kontrol ederek antikanser tedavilerinde kanser önleyici bir ajan olarak kullanılabilirliğini bildirmişlerdir. Ayrıca selenyum nanoparçacıklar yarı iletken yapıları nedeniyle birçok hastalığın erken teşhisinde kullanılan nano-biyosensör imalatında bir bileşen olarak ve nanocihazların yapımında kullanılabilir [42, 97]. Selenyum nanoparçacıklar, selenyum ile karşılaştırıldığında antioksidan, diyet takviyesi, antimikrobiyal ajan, antikanser ajan ve antidiyabetik ajan olarak yaygın bir kullanım alanına sahiptir [50]. Sisplatin, çeşitli kanserlerin tedavisinde en yaygın kullanılan antikanser ilaçlardan birisidir, ancak nefrotoksikite ve organ hasarına yol açan, derin oksidatif strese neden olan aktive edici inflamatuvar yol aracılığıyla aracılık edilen genotoksikite gibi ciddi toksik etkiler üretmektedir. Li ve ark. (2011), 11-mercapto-1-undecanol (MUN) ile dekore edilmiş SeNP'lerin, insan böbrek HK-2 proksimal tübüler hücrelerinde sisplatin kaynaklı nefrotoksikiteyi azalttığını bildirmiştir. Bu nedenle, antikanser ilaçların SeNP'lerle kombinasyonu, sitotoksik antikanser ilaçlarla ilişkili toksisiteyi azaltmak için kullanılabilir [30, 98]. Niozomlar, ilaçların biyolojik özelliklerini artıran yeni hedefli ilaç dağıtım sistemlerinden birisidir. Haddadian ve ark. (2022), SeNP'lerin anti-bakteriyel ve anti-kanser aktivitesini arttırmak için yeşil sentezle sentezlenmiş selenyum nanopartiküllerinin niozoma yüklenmesini gerçekleştirmişlerdir. Niozom yüklü SeNP'lerin farklı formülasyonları hazırlanmış ve hazırlanan niozomların fiziksel ve kimyasal özellikleri incelenmiştir. Sentezlenen niozom yüklü SeNP'lerin ve serbest SeNP'lerin standart patojen bakteri suşlarına karşı antibakteriyel ve anti-biyofilm etkileri ve ayrıca meme kanseri hücre hatlarına karşı antikanser aktivitesi araştırılmıştır. Niozom yüklü SeNP'ler ve serbest SeNP'ler ile tedavi edilen meme kanseri hücre dizilerindeki apoptotik genlerin ekspresyon seviyesi ölçülmüş ve niozom yüklü SeNP'lerin uygun bir ilaç taşıyıcı sistem olarak kullanılabilir önemli anti-mikrobiyal, anti-biyofilm ve anti-kanser etkileri olduğu sonucuna varılmıştır [99].

Ağır metaller ve kimyasallarla kirlenmiş su ve toprak, selenyum nanoparçacık kullanılarak arıtılabilir [50]. Prasad ve Selvaraj (2014), *Terminalia arjuna* yaprağı ekstresi kullanılarak sentezlenen SeNP'lerin arsenit (As III) ile işlenmiş insan lenfositleri üzerindeki etkisini incelemişlerdir. 3-(4,5-dimetilthiazol-2-yl)-2,5-difeniltetrazolium bromit (MTT) testi kullanılarak hücre canlılığı ve Comet testi kullanılarak DNA hasarı üzerine yapılan çalışmalar, SeNP'lerin As III kaynaklı hücre ölümü ve DNA hasarına karşı koruyucu etkisini ortaya koymuştur. Bu yaklaşımın, özellikle arsenikle kirlenmiş yeraltı suları ve arsenik vakalarının yaygın olduğu bir alanda arsenik kaynaklı ROS aracılı toksik tehlikeyi en aza indirmek için kullanılabilir olduğu ileri sürülmüştür [100, 101]. Selenyum nanoparçacıklarının uygulama alanları Şekil 6'da verilmiştir.



Şekil 6. Selenyum nanoparçacıklarının uygulamaları [72]

6. SELENYUM NANOPARTİKÜLLERİNİN BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ

6.1. Antioksidan Aktivite

Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (RNS) serbest radikalleri, insan vücudunda genellikle çeşitli fizikokimyasal ve biyokimyasal reaksiyonlar sırasında üretilmektedir. Bu reaksiyonlar sırasında yüksek miktarlarda üretilen süperoksit ve hidrojen peroksit gibi ara kompleksler, ölümcül hastalıkların oluşmasına yol açan hücre hasardan sorumlu yapılardır [42]. SeNP'ler, reaktif oksijen ve nitrojen türleri gibi serbest radikallerin temizlenmesinde ve biyokimyasal reaksiyon sırasında üretilen içeriklerin düzenlenmesinde önemli roller üstlenerek hücreleri hasardan ve oksidatif stresten korumaktadırlar [49].

SeNP'ler antioksidan özellikleri sayesinde, potansiyel olarak Huntington, Parkinson ve Alzheimer hastalıkları gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde de kullanılabilir [102]. Transgenik *Caenorhabditis elegans*'ın (*C. elegans*) Huntington hastalığı modeli üzerinde yapılan bir çalışmada, solucan düşük dozlarda SeNP ($2 \mu\text{M}$ 'dan daha az) ile desteklendiğinde, *C. elegans*'ta Huntington proteininin birikiminin azaldığı, organizmayı oksidatif hasarlardan koruduğu, nörolojik arızalı davranışsal işlevi dengelemeye yardımcı olduğu belirtilmiştir [102, 103]. Xu ve ark. (2019), *Lactobacillus casei* ATCC 393 bakterisi kullanarak sentezledikleri biyojenik SeNP'lerin, oksidatif stresin neden olduğu bağırsak epitel bariyeri işlev bozukluğunu hafifletmek için antioksidan aktivite sergilediğini, oksidatif stresle ilişkili bağırsak bozukluklarının önlenmesi ve tedavisi için alternatif selenyum takviyelerinin kullanılabilirliğini göstermişlerdir [104].

6.2. Antibiyofilm Aktivite

Biyofilm, canlı veya cansız bir yüzeye yapışarak kendi ürettikleri organik bir ekzopolisakkarit (EPS) matriks içine gömülü ve hareketsiz olarak birbirine, bir katı yüzeye veya bir ara yüzeye geri dönüşümsüz olarak tutunmuş hâlde yaşayan mikroorganizmaların oluşturduğu topluluktur [105, 106]. Mikrobiyal biyofilm, özellikle gıda endüstrisinde, gıdanın bozulmasına veya mikrobiyal hastalıkların bulaşmasına yol açabilecek sürekli bir kontaminasyon kaynağı oluşturdukları için ciddi problemlere neden olabilmektedir [96, 107].

Selenyum nanoparçacıklar, çeşitli enfeksiyöz hastalıklar için tek başına veya geleneksel antibiyotiklerle kombinasyon halinde kullanımı önerilen güçlü anti-biyofilm ve anti-patojen ajanlardır [108, 109]. SeNP'ler, konsantrasyona bağlı olarak biyofilm gelişimini önleyerek bakterisidal etki gösterebilmektedir [110, 111]. SeNP'ler, biyofilm oluşumunu engellemek amacıyla kateterler, lensler ve kalp kapakçıkları gibi tıbbi cihazların üzerine kaplanarak da kullanılabilir [103]. *Enterococcus faecalis*, endodontik başarısızlığa yol açan en dirençli biyofilm oluşturan türlerden birisidir [112]. *E. faecalis*, biyofilm oluşturabilme, oksijensiz, pH 11,5 gibi alkali ortamlarda ve 60°C'ye kadar çıkabilen sıcaklıklarda gelişebilme, lenfositleri etkisiz hale getirebilme, stres koşullarında genleri ifade etme ve farklı metabolik yolları aktive etme gibi etkileriyle bilinmektedir. Bu bakterinin neden olduğu hastalıklar ve zararlı etkilerinin önüne geçilmesi oldukça zordur [113, 114]. Miglani ve Tani-Ishii (2021) yaptıkları çalışmada biyosentezlenmiş selenyum nanoparçacıklarının *E. faecalis*'e karşı antimikrobiyal ve antibiyofilm aktivitesini incelemiştir. Çalışmada SeNP'lerin, enfekte kök kanallarının dezenfeksiyonu için etkili bir antimikrobiyal ve antibiyofilm ajanı olarak kullanılma potansiyelinin olduğu bildirilmiştir. Antibiyofilm testinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tüm test gruplarında büyümedeki azalma anlamlı çıkmış ($p < 0,001$) ve SeNP'lerin biyofilmlerin büyümesini %65 oranında engellediği gözlenmiştir [109]. Ullah ve ark. (2023) selenyum nanoparçacıklarının seçilmiş biyofilm üreten patojenik bakteriler üzerindeki anti-biyofilm etkisini incelemiştir. Biyolojik olarak *Bacillus subtilis* BSN313 tarafından üretilen 700 µg/mL konsantrasyonunda SeNP'ler, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Salmonella typhi* ATCC 14028 ve *Staphylococcus aureus* ATCC 25923'ün biyofilmlerine karşı yüksek antibiyofilm (sırasıyla %85,7, %78,3 ve %89,6) ve potansiyel antibakteriyel aktivite göstermiştir [111].

6.3. Antibakteriyel Aktivite

SeNP'ler, ROS'u indükleyerek, hücreleri parçalayarak, metabolik yolları inhibe ederek veya nükleik asit hasarlarına neden olarak ve arızalı proteinler üreterek antimikrobiyal aktivite gösterebilmektedir [35, 103]. Selenyum nanopartiküller, patojen mikroorganizmaların büyümesinin inhibisyonunda etkili oldukları için terapötik ajan olarak kullanılmaktadır [7, 50, 115]. Shoeibi ve Mashreghi (2017) *E. faecalis* bakterisini kullanarak selenyum nanoparçacıkları sentezlemişler ve SeNP'lerin antimikrobiyal aktivitelerini incelemiştir. Yapılan çalışmada SeNP'lerin antimikrobiyal etkisi, *S. aureus* (PTCC 1431), *B. subtilis* (PTCC 1420), *E. coli* (PTCC 1399), *P. aeruginosa*'ya (PTCC 1074) karşı disk difüzyon yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Ancak sonuçlar, SeNP'lerin yalnızca *S. aureus*'a karşı antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir [58]. Menon ve ark. (2020) yaptıkları çalışmada biyosentezlenmiş selenyum nanoparçacıklarının antimikrobiyal aktivitesini, Gram-negatif bakteriler *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Pseudomonas* sp., *Serratia* sp. ve *Proteus* sp. ile Gram-pozitif bakteri *S. aureus*'a karşı analiz etmişlerdir. 100 µg/mL konsantrasyonda uygulanan selenyum nanopartiküllere karşı en yüksek duyarlılığı gösteren suşun *Klebsiella* sp. olduğu ve *Serratia* sp.'nin de yüksek duyarlılık gösterdiğini rapor etmişlerdir. Kullanılan konsantrasyondaki SeNP'lere karşı en dirençli suşun *S. aureus* olduğu ve bunu *Pseudomonas* sp. ve *E. coli* suşlarının takip ettiği bildirilmiştir [7].

6.4. Antifungal Aktivite

Mantarlar hemen hemen her yerde gelişim gösterebilmektedir ve vücudun çeşitli bölgelerine kolaylıkla yayılabilecekleri için insan sağlığı için oldukça tehlike oluşturmaktadırlar [116]. Antifungal etkilere sahip SeNP'ler özellikle klinik enfeksiyonlar için tercih edilmektedir. Shoeibi ve ark. (2017) çalışmalarında *Klebsiella* bakterisinden sentezlenen SeNP'leri kullanarak klinik mantar cinsi olan *Malassezia* ve *Aspergillus* üzerindeki etkisini incelemişler ve kullanılan nanopartikülün antifungal etkisinin bulunduğunu tespit etmişlerdir [117]. Shakibaie ve ark. (2015), *Bacillus* sp. MSh-1 bakterisi aracılığıyla sentezlenen selenyum nanopartiküllerinin antifungal aktivitesini *Aspergillus fumigatus* (100 µg/mL) ve *Candida albicans*'a (70 µg/mL) karşı minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) ile yapmışlar ve biyojenik SeNP'lerin yararlı antifungal ajanlar olduğunu göstermişlerdir [118]. Shahbaz ve ark. (2023) yaptıkları çalışmada *Melia azedarach* yaprağı ekstresi kullanılarak yeşil sentezlenmiş selenyum nanopartiküllerinin *Fusarium mangifera*'ya karşı *in vitro* antifungal aktivitesini değerlendirmişlerdir. Farklı SeNP konsantrasyonlarının *F. mangifera*'ya karşı antifungal aktiviteye sahip olduğunu ve SeNP konsantrasyonları arttıkça inhibisyon zon çapının da arttığını bildirmişlerdir [119].

6.5. Antikanser Aktivite

Kanser, dünyada kalp rahatsızlığından sonra ikinci ölüm nedenidir. Birçok kanser türü için, kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi ya da ilaç kullanımı yaygın olarak tercih edilen tedavi yöntemleridir [120]. Selenyum nanopartiküller hücre apoptozunu arttırmakta, antikanser ilaçlarla birlikte kullanıldığında ise ilaçların etkinliğini artırarak antikanser etki göstermektedir [50]. Kanser tedavisi için metaller, polimerler, biyomoleküler malzemeler ve yarı iletkenler dâhil olmak üzere çeşitli antikanser maddeler kullanılmıştır. Bu fonksiyonel antikanser maddeleri arasında, selenyum nanopartiküller de antikanser biyomateryalleri olarak büyük önem kazanmıştır. SeNP'ler organik ve inorganik selenyum bileşiklere göre daha az miktarda toksisiteye sahiptir ve biyo-SeNP'lerin yüksek aktivitesi antikanser gibi birçok terapötik uygulamada kullanılmaktadır [121]. SeNP'ler, kanser hücresi büyümesini yavaşlatmak ve hücre zarının toksisite belirtilerini göstermek için kanser kemoterapisinde oldukça etkili bir perspektife sahiptir. Özellikle SeNP'lerin, kolon kanseri, karaciğer kanseri, meme kanseri, prostat kanseri ve akciğer kanseri dâhil olmak üzere çeşitli kanserlere karşı etkili olduğu bildirilmiştir [116, 122].

Birçok çalışma, SeNP'lerin kanserle savaştığı anahtar mekanizmanın, reaktif oksijen türlerini (ROS), tümör proteinlerini (p53) ve kaspaz ailesindeki proteinleri düzenleyen apoptotik sinyal yollarının indüksiyonu olduğunu bildirmiştir [123-125]. Hedefleyici bir ligand olan Transferrin (Tf), çok sayıda terapötik ilacı, TfR'leri (transferrin reseptörü) aşırı eksprese eden malign bölgelere ulaştırmak için kullanılan bir ilaç taşıyıcısıdır [126, 127]. SeNP'lerin yüzey kimyasını değiştirerek, Tf nanoparçacıklara konjuge edilebilmektedir. Bu ilaç verme sistemi, birincil kanserler ve metastatik kanserler gibi kanserin farklı aşamalarını hedeflemek için kullanılmaktadır. Huang ve ark. (2013) yaptıkları çalışmada Tf-SeNP'lerin, p53 aracılı apoptozu indükleyerek çıplak fare modelinde *in vivo* tümör büyümesini önemli ölçüde inhibe ettiğini bildirmişlerdir. SeNP'lerin bu kanser hedefli tasarımının, daha yüksek etkinlik ve azaltılmış yan etkilerle kanserin sinerjistik tedavisi için kullanılabileceğini rapor etmişlerdir [128]. Spyridopoulou ve ark. (2021), *L. casei* ATCC 393 tarafından sentezlenen biyojenik SeNP'lerin pro-apoptotik aktivitesini ve bunların ölmekte olan kolon kanseri hücrelerinde immünojenikliği teşvik etme potansiyellerini araştırmışlar ve biyojenik SeNP'lerin HT29 veya CT26 kolon kanseri hücrelerinde kaspaz bağımlı apoptozu indüklediğini açıklamışlardır. Ayrıca SeNP ile tedavinin, apoptotik hücre ölümünü indükleyerek ve bağışıklık tepkilerini tetikleyerek tümör hücrelerini yok etmek için etkili bir yol olabileceğini bildirmişlerdir [129].

6.6. Antidiyabetik Aktivite

Diabetes mellitus, insülin eksikliğinin yanı sıra α -amilaz ve α -glikosidaz gibi karbonhidrat parçalayıcı enzimlerin aşırı ekspresyonu nedeniyle kan şekeri seviyesinin yükseldiği metabolik bir hastalıktır. Dünya genelinde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde diyabetli hasta sayısında hızlı bir artış görülmektedir [85]. Bazı araştırmacılar SeNP'lerin geliştirilmiş pankreatik adacık fonksiyonu ve teşvik edilmiş glikoz kullanımı ile sinerjistik antidiyabetik aktiviteye sahip olduğunu ve kan şekeri seviyesini düzenlemede etkili kontrol yeteneği nedeniyle diyabet tedavisinde selenyum nanoparçacıklarının kullanıldığını bildirmiştir [42, 50, 130]. SeNP'lerin hücre içi oksidatif stresi azalttığı, glikoz ile insülin alımını arttırdığı tespit edilmiştir [30, 131]. *D. mellitus* hastalarının vücudu, oksidatif ve inflamatuvar yanıtı azaltmak için daha fazla antioksidan türe ihtiyaç duymaktadır. Bu bakımdan selenyum nanopartiküller, oksidatif hasarı azaltarak ve insülini duyarlı hale getirerek hipoglisemik aktiviteyi önleyebildikleri için anti-hipoglisemik ajan olarak kullanılabilir [1, 132].

7. TARTIŞMA

Selenyum, insan vücudundaki biyolojik ve metabolik mekanizmanın düzgün çalışması için gerekli olan temel bir mikro besindir. Selenyum eksikliği, kanser ve nörolojik, kas, bağışıklık gibi çeşitli bozuklukların oluşmasına yol açmaktadır. Yeşil yolla sentez uygulamaları, daha yüksek biyoyumluluk, biyoaktivite ve daha düşük sitotoksikite özellikleri nedeniyle kimyasal indirgeme yöntemlerine göre daha fazla avantaj sağlamaktadır. Ayrıca, pahalı kimyasalların kullanımını ortadan kaldırdığı ve çevre dostu bir yöntem olduğu için sıklıkla tercih edilmektedir [42]. SeNP'ler antioksidan, antibiyofil, antimikrobiyal, antidiyabetik, antikanser gibi çeşitli biyolojik ve terapötik uygulamalara sahiptir [116]. SeNP'lerin özellikleri (sentez türü, kullanılan konsantrasyon ve elde edilen NP boyutu gibi) biyolojik aktivitelerini doğrudan etkileyen faktörlerdir ve değerlendirmeleri sırasında dikkate alınmalıdır [31]. Biyolojik özellikleri nedeniyle, SeNP'ler farklı araştırma alanlarında incelenmekte ve bu da canlı organizmaların sağlığı üzerinde birleşen çeşitli sorunlara çözüm sağlamaya odaklanan çok sayıda çalışmaya yol açmaktadır [35].

SeNP'ler bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyonlar, iltihaplanma, nörodejeneratif bozukluklar, diyabet, ilaca bağlı toksisite gibi çok çeşitli hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır [30]. SeNP'lerin yeşil sentez yöntemi ile eldesinin; kolay uygulanabilir olması, düşük maliyetli olması, çevre ve canlı sağlığı açısından güvenli, etkin ve verimli bir uygulama olması ve yüksek biyolojik aktivite (antioksidan, antikanser, antimikrobiyal) göstermesi gibi nedenlerden dolayı alternatif bir uygulama yöntemi olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir. Bazı uygulamalarda toksik etkilerine dair kanıt eksikliği nedeniyle SeNP'lerin insan, hayvan ve çevre sağlığına yönelik risk oluşturmadığından emin olmak için daha fazla araştırmaya ve *in vivo* testlere ihtiyaç duyulmaktadır [35]. Bu derleme, SeNP'lerin biyosentezi konusunda daha ileri çalışmalar için bir kaynak görevi görmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI/ÇAKIŞMASI BİLDİRİMİ

Yazarlar arasında çıkar çatışması/çakışması bulunmamaktadır.

YAZAR KATKI ORANI

Berat Çınar Acar: Metodoloji, Araştırma, Makalenin yazımı-Orijinal taslak. **Zehranur Yüksekdağ:** Metodoloji, Araştırma, Makalenin yazımı- İnceleme ve Düzenleme. **Tuğba Şahin:** Metodoloji, Araştırma, Makalenin yazımı-Orijinal taslak. **Elif Açar:** Metodoloji, Araştırma, Makalenin yazımı-Orijinal taslak. **Filiz Kara:** Metodoloji, Araştırma.

KAYNAKLAR

- [1] Nayak, V., Singh, K. R., Singh, A. K., Singh, R. P. (2021). Potentialities of selenium nanoparticles in biomedical science. *New Journal of Chemistry*, 45(6), 2849-2878.
- [2] Lee, E., Lee, M., Kwon, S., Kim, J., Kwon, Y. (2022). Systematic and mechanistic analysis of AuNP-induced nanotoxicity for risk assessment of nanomedicine. *Nano Convergence*, 9(1), 27.
- [3] Park, J., Kim, T. H., Kwon, O., Ismail, M., Mahata, C., Kim, Y., Kim, S. (2022). Implementation of convolutional neural network and 8-bit reservoir computing in CMOS compatible VRRAM. *Nano Energy*, 104, 107886.
- [4] Yoon, J., Shin, M., Kim, D., Lim, J., Kim, H. W., Kang, T., Choi, J. W. (2022). Bionanohybrid composed of metalloprotein/DNA/MoS₂/peptides to control the intracellular redox states of living cells and its applicability as a cell-based biomemory device. *Biosensors and Bioelectronics*, 196, 113725.
- [5] Prasad, R., Kumar, V., Kumar, M. et al. (2017). Nanotechnology and shelf-life of animal foods. In: *Nanotechnology: Food and Environmental Paradigm* (edited by R. Prasad, V. Kumar & M. Kumar). Pp. 1–344. Singapore: Springer.
- [6] Ndwandwe, B. K., Malinga, S. P., Kayitesi, E., Dlamini, B. C. (2021). Advances in green synthesis of selenium nanoparticles and their application in food packaging. *International Journal of Food Science and Technology*, 56(6), 2640-2650.

- [7] Menon, S., KS, S. D., Agarwal, H., Shanmugam, V. K. (2019). Efficacy of biogenic selenium nanoparticles from an extract of ginger towards evaluation on anti-microbial and anti-oxidant activities. *Colloid and Interface Science Communications*, 29, 1-8.
- [8] Gurunathan, S., Kalishwaralal, K., Vaidyanathan, R., Venkataraman, D., Pandian, S. R. K., Muniyandi, J., Eom, S. H. (2009). Biosynthesis, purification and characterization of silver nanoparticles using *Escherichia coli*. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 74(1), 328-335.
- [9] Singh, P., Kim, Y. J., Zhang, D., Yang, D. C. (2016). Biological synthesis of nanoparticles from plants and microorganisms. *Trends in Biotechnology*, 34(7), 588-599.
- [10] Ahmad, F., Ashraf, N., Ashraf, T., Zhou, R. B., Yin, D. C. (2019). Biological synthesis of metallic nanoparticles (MNPs) by plants and microbes: Their cellular uptake, biocompatibility, and biomedical applications. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 103, 2913-2935.
- [11] Modena, M. M., Rühle, B., Burg, T. P., Wuttke, S. (2019). Nanoparticle characterization: What to measure? *Advanced Materials*. 31(32), 1901556.
- [12] Talapin, D. V., Shevchenko, E. V. (2016). Nanoparticle Chemistry. *Chemical Reviews*. 116, 10343-10345.
- [13] Gong, C., Dias, M.R.S., Wessler, G.C., Taillon, J.A., Salamanca-Riba, L.G., Leite, M.S. (2017). Near- field optical properties of fully alloyed noble metal nanoparticles. *Advanced Optical Materials*. 5(1), 1600568.
- [14] Koul, B., Poonia, A. K., Yadav, D., Jin, J. O. (2021). Microbe-mediated biosynthesis of nanoparticles: Applications and future prospects. *Biomolecules*, 11(6), 886.
- [15] Hirschele, P., Preiß, T., Auras, F., Pick, A., Völkner, J., Valdepérez, D., Witte, G., Parak, W. J., Rädler, J. O., Wuttke, S. (2016). Exploration of MOF nanoparticle sizes using various physical characterization methods—is what you measure what you get? *CrystEngComm*, 18(23), 4359-4368.
- [16] Kulkarni, V. S. (2009). *Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems: Science and Technology*, William Andrew, Oxford.
- [17] Sakulkhu, U., Mahmoudi, M., Maurizi, L., Coullerez, G., Hofmann-Antenbrink, M., Vries, M., Motazacker, M., Rezaee, F., Hofmann, H. (2015). Significance of surface charge and shell material of superparamagnetic iron oxide nanoparticle (SPION) based core/shell nanoparticles on the composition of the protein corona. *Biomaterials Science*, 3, 265.
- [18] Jo, D. H., Kim, J. H., Lee, T.G, Kim, J. H. (2015). Size, surface charge, and shape determine therapeutic effects of nanoparticles on brain and retinal diseases. *Nanomedicine*, 11(7), 1603-1611.
- [19] Liu, J., Wu, C., Xiao, D., Kopold, P., Gu, L., Van Aken, P. A., Maier, J., Yu, Y. (2016). MOF-derived hollow co9s8 nanoparticles embedded in graphitic carbon nanocages with superior li-ion storage. *Small*. 12(17), 2354-64.
- [20] Baeza, A., Ruiz-Molina, D., Vallet-Regí, M. (2017). Recent advances in porous nanoparticles for drug delivery in antitumoral applications: Inorganic nanoparticles and nanoscale metal-organic frameworks. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 14(6), 783-796.
- [21] Min, Y., Caster, J. M., Eblan, M. J., Wang, A. Z. (2015). Clinical translation of nanomedicine. *Chemical Reviews*, 115(19), 11147–11190.
- [22] Shi, J., Kantoff, P. W., Wooster, R., Farokhzad, O. C. (2017). Cancer nanomedicine: Progress, challenges, and opportunities. *Nature Reviews Cancer*, 17(1), 20-37.
- [23] Cabral, H., Miyata, K., Osada, K., Kataoka, K. (2018). Block copolymer micelles in nanomedicine applications. *Chemical Reviews*, 118(14), 6844-6892.
- [24] Anselmo, A. C., Mitragotri, S. (2019). Nanoparticles in the clinic: An update. *Bioengineering & Translational Medicine*, 4(3):e10143.
- [25] Sportelli, M. C., Izzi, M., Volpe, A., Clemente, M., Picca, R. A., Ancona, A., Cioffi, N. (2018). The pros and cons of the use of laser ablation synthesis for the production of silver nano-antimicrobials. *Antibiotics*, 7(3), 67.
- [26] Kharisov, B. I., Dias, H. R., Kharissova, O. V. (2019). Mini-review: Ferrite nanoparticles in the catalysis. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(7), 1234-1246.
- [27] Abdalla, S. S., Katas, H., Azmi, F., Busra, M. F. M. (2020). Antibacterial and anti-biofilm biosynthesised silver and gold nanoparticles for medical applications: Mechanism of action, toxicity, and current status. *Current Drug Delivery*, 17(2), 88-100.
- [28] Sánchez-López, E., Gomes, D., Esteruelas, G., Bonilla, L., Lopez-Machado, A. L., Galindo, R., Souto, E. B. (2020). Metal-based nanoparticles as antimicrobial agents: An overview. *Nanomaterials*, 10(2), 292.
- [29] Csakvari, A. C., Moisa, C., Radu, D. G., Olariu, L. M., Lupitu, A. I., Panda, A. O., Pop, G., Chambre, D., Socoliuc, V., Copolovici, L., Copolovici, D. M. (2021). Green synthesis, characterization, and antibacterial properties of silver nanoparticles obtained by using diverse varieties of *Cannabis sativa* leaf extracts. *Molecules*, 26(13), 4041.
- [30] Khurana, A., Tekula, S., Saifi, M. A., Venkatesh, P., Godugu, C. (2019). Therapeutic applications of selenium nanoparticles. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 802-812.

- [31] Ranjitha, V. R., Rai, V. R. (2021). Selenium nanostructure: Progress towards green synthesis and functionalization for biomedicine. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 51, 117-135.
- [32] Pouri, S., Motamedi, H., Honary, S., Kazeminezhad, I. (2018). Biological synthesis of selenium nanoparticles and evaluation of their bioavailability. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 60, e17160452.
- [33] Araie, H., Shiraiwa, Y. (2016). Selenium in algae. *The Physiology of Microalgae*, 281-288.
- [34] Vinković Vrček, I. (2018). Selenium nanoparticles: Biomedical applications. *Selenium*, 393-412.
- [35] Garza-García, J. J. O., Hernández-Díaz, J. A., Zamudio-Ojeda, A., León-Morales, J. M., Guerrero-Guzmán, A., Sánchez-Chiprés, D. R., López-Velázquez, J. C., García-Morales, S. (2022). The role of selenium nanoparticles in agriculture and food technology. *Biological Trace Element Research*, 200, 2528-2548.
- [36] Sanjuán, R., Domingo-Calap, P. (2016). Mechanisms of viral mutation. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73, 4433-4448.
- [37] Ozer, T., Henry, C. S. (2021). Based analytical devices for virus detection: Recent strategies for current and future pandemics. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 144, 116424.
- [38] Ilkhani, H., Farhad, S. (2018). A novel electrochemical DNA biosensor for Ebola virus detection. *Analytical Biochemistry*, 557, 151-155.
- [39] Park, J., Kim, T. H., Kwon, O., Ismail, M., Mahata, C., Kim, Y., Kim, S. (2022). Implementation of convolutional neural network and 8-bit reservoir computing in CMOS compatible VRRAM. *Nano Energy*, 104, 107886.
- [40] Nidzworski, D., Siuzdak, K., Niedziałkowski, P., Bogdanowicz, R., Sobaszek, M., Ryl, J., Weiher, P., Sawczak, M., Wnuk, E., Goddard III, W.A., Jaramillo-Botero, Andrés, Ossowski, T. (2017). A rapid-response ultrasensitive biosensor for influenza virus detection using antibody modified boron-doped diamond. *Scientific Reports*, 7(1), 1-10.
- [41] Ramya, S., Shanmugasundaram, T., Balagurunathan, R. (2015). Biomedical potential of actinobacterially synthesized selenium nanoparticles with special reference to anti-biofilm, anti-oxidant, wound healing, cytotoxic, and anti-viral activities. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 32, 30-39.
- [42] Bisht, N., Phalwal, P., Khanna, P. K. (2022). Selenium nanoparticles: A review on synthesis and biomedical applications. *Materials Advances*, 3(3), 1415-1431.
- [43] Zhang, J., Wang, X., Xu, T. (2008). Elemental selenium at nano size (Nano-Se) as a potential chemopreventive agent with reduced risk of selenium toxicity: Comparison with se-methylselenocysteine in mice. *Toxicological Sciences*, 101(1), 22-31.
- [44] Kang, L., Wu, Y., Zhang, J., An, Q., Zhou, C., Li, D., Pan, C. (2022). Nano-selenium enhances the antioxidant capacity, organic acids and cucurbitacin B in melon (*Cucumis melo L.*) plants. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 241, 113777.
- [45] Zhou, J., Liu, Y., Hu, Y., Zhang, D., Xu, W., Chen, L., Cai, J. (2023). Selenium nanoparticles synergistically stabilized by starch microgel and EGCG: Synthesis, characterization, and bioactivity. *Foods*, 12(1), 13.
- [46] Ikram, M., Javed, B., Raja, N. I. (2021). Biomedical potential of plant-based selenium nanoparticles: A comprehensive review on therapeutic and mechanistic aspects. *International Journal of Nanomedicine*, 16, 249.
- [47] Choi, H. K., Yoon, J. (2023). Nanotechnology-assisted biosensors for the detection of viral nucleic acids: An Overview. *Biosensors*, 13(2), 208.
- [48] Mellinas, C., Jiménez, A., Garrigós, M. D. C. (2019). Microwave-assisted green synthesis and antioxidant activity of selenium nanoparticles using *Theobroma cacao* L. bean shell extract. *Molecules*, 24(22), 4048.
- [49] Pyrzyńska, K., Sentkowska, A. (2021). Biosynthesis of selenium nanoparticles using plant extracts. *Journal of Nanostructure in Chemistry*, 12, 467-480.
- [50] Kumar, A., Prasad, K. S. (2021). Role of nano-selenium in health and environment. *Journal of Biotechnology*, 325, 152-163.
- [51] Bhattacharjee, A., Basu, A., Bhattacharya, S. (2019). Selenium nanoparticles are less toxic than inorganic and organic selenium to mice *in vivo*. *The Nucleus*, 62, 259-268.
- [52] Boroumand, S., Safari, M., Shaabani, E., Shirzad, M., Faridi-Majidi, R. (2019). Selenium nanoparticles: Synthesis, characterization and study of their cytotoxicity, antioxidant and antibacterial activity. *Materials Research Express*, 6(8), 0850d8.
- [53] Sentkowska, A., Pyrzyńska, K. (2022). The influence of synthesis conditions on the antioxidant activity of selenium nanoparticles. *Molecules*, 27(8), 2486.
- [54] Sharma, G., Pandey, S., Ghatak, S., Watal, G. Rai, P. K. (2017). Potential of spectroscopic techniques in the characterization of "green nanomaterials". *Nanomaterials in Plants, Algae, and Microorganisms*, 1, 59-77.
- [55] Vieira, A. P., Stein, E. M., Andregueti, D. X., Cebrián-Torrejón, G., Doménech-Carbó, A., Colepicolo, P., Ferreira, A. M. D. (2017). "Sweet Chemistry": A green way for obtaining selenium nanoparticles active against cancer cells. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 28, 2021-2027.
- [56] Balasooriya, E. R., Jayasinghe, C. D., Jayawardena, U. A., Ruwanthika, R. W. D., Mendis de Silva, R., Udagama, P. V. (2017). Honey mediated green synthesis of nanoparticles: New era of safe nanotechnology. *Journal of Nanomaterials*, 2017.

- [57] Bartosiak, M., Giersz, J., Jankowski, K. (2019). Analytical monitoring of selenium nanoparticles green synthesis using photochemical vapor generation coupled with MIP-OES and UV–Vis spectrophotometry. *Microchemical Journal*, 145, 1169-1175.
- [58] Shoeibi, S., Mashreghi, M. (2017). Biosynthesis of selenium nanoparticles using *Enterococcus faecalis* and evaluation of their antibacterial activities. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 39, 135-139.
- [59] Alagesan, V., Venugopal, S. (2019). Green synthesis of selenium nanoparticle using leaves extract of withania somnifera and its biological applications and photocatalytic activities. *Bionanoscience*, 9, 105-116.
- [60] Dhanraj, G., Rajeshkumar, S. (2021). Anticariogenic effect of selenium nanoparticles synthesized using *Brassica oleracea*. *Journal of Nanomaterials*, 1-9.
- [61] Wadhvani, S. A., Gorain, M., Banerjee, P., Shedbalkar, U. U., Singh, R., Kundu, G. C., Chopade, B. A. (2017). Green synthesis of selenium nanoparticles using *Acinetobacter* sp. SW30: Optimization, characterization and its anticancer activity in breast cancer cells. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 6841.
- [62] Mulla, N. A., Otari, S. V., Bohara, R. A., Yadav, H. M., Pawar, S. H. (2020). Rapid and size-controlled biosynthesis of cytocompatible selenium nanoparticles by *Azadirachta indica* leaves extract for antibacterial activity. *Materials Letters*, 264, 127353.
- [63] Sharma, G., Sharma, A. R., Bhavesh, R., Park, J., Ganbold, B., Nam, J. S., Lee, S. S. (2014). Biomolecule-mediated synthesis of selenium nanoparticles using dried *Vitis vinifera* (raisin) extract. *Molecules*, 19(3), 2761-2770.
- [64] Kora, A. J., Rastogi, L. (2016). Biomimetic synthesis of selenium nanoparticles by *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853: An approach for conversion of selenite. *Journal of Environmental Management*, 181, 231-236.
- [65] Srivastava, N., Mukhopadhyay, M. (2015). Green synthesis and structural characterization of selenium nanoparticles and assessment of their antimicrobial property. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, 38, 1723-1730.
- [66] Liu, Y., Zeng, S., Liu, Y., Wu, W., Shen, Y., Zhang, L., Li, C., Chen, H., Liu, A., Shen, L., Wang, C. (2018). Synthesis and antidiabetic activity of selenium nanoparticles in the presence of polysaccharides from *Catathelasma ventricosum*. *International Journal of Biological Macromolecules*, 114, 632-639.
- [67] Diko, C. S., Zhang, H., Lian, S., Fan, S., Li, Z., Qu, Y. (2020). Optimal synthesis conditions and characterization of selenium nanoparticles in *Trichoderma* sp. WL-Go culture broth. *Materials Chemistry and Physics*, 246, 122583.
- [68] Srivastava, N., Mukhopadhyay, M. (2015). Biosynthesis and structural characterization of selenium nanoparticles using *Gliocladium roseum*. *Journal of Cluster Science*, 26, 1473-1482.
- [69] Deepa, B. Ganesan, V. (2015). Biogenic synthesis and characterization of selenium nanoparticles using the flower of *Bougainvillea spectabilis* willd. *International Journal of Science and Research*, 4, 690–695
- [70] Alvi, G. B., Iqbal, M. S., Ghaith, M. M. S., Haseeb, A., Ahmed, B., Qadir, M. I. (2021). Biogenic selenium nanoparticles (SeNPs) from citrus fruit have anti-bacterial activities. *Scientific Reports*, 11(1), 4811.
- [71] Wang, T., Yang, L., Zhang, B., Liu, J. (2010). Extracellular biosynthesis and transformation of selenium nanoparticles and application in H₂O₂ biosensor. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 80(1), 94-102.
- [72] Zambonino, M. C., Quizhpe, E. M., Jaramillo, F. E., Rahman, A., Santiago Vispo, N., Jeffryes, C., Dahoumane, S. A. (2021). Green synthesis of selenium and tellurium nanoparticles: current trends, biological properties and biomedical applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), 989.
- [73] Torres, S. K., Campos, V. L., León, C. G., Rodríguez-Llamazares, S. M., Rojas, S. M., Gonzalez, M., Smith, C., Mondaca, M. A. (2012). Biosynthesis of selenium nanoparticles by *Pantoea agglomerans* and their antioxidant activity. *Journal of Nanoparticle Research*, 14, 1-9.
- [74] Hnain, A., Brooks, J., Lefebvre, D. D. (2013). The synthesis of elemental selenium particles by *Synechococcus leopoliensis*. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 97, 10511-10519.
- [75] Presentato, A., Piacenza, E., Anikovskiy, M., Cappelletti, M., Zannoni, D., Turner, R. J. (2018). Biosynthesis of selenium-nanoparticles and-nanorods as a product of selenite bioconversion by the aerobic bacterium *Rhodococcus aetherivorans* BCP1. *New Biotechnology*, 41, 1-8.
- [76] Estevam, E. C., Griffin, S., Nasim, M. J., Denezhkin, P., Schneider, R., Lilischkis, R., Dominguez-Alvarez, E., Witek, K., Latacz, G., Keck, C., Schäfer, K. H., Kieć-Kononowicz, K., Handzlik, J., Jacob, C. (2017). Natural selenium particles from *Staphylococcus carnosus*: Hazards or particles with particular promise? *Journal of Hazardous Materials*, 324, 22-30.
- [77] Rajeshkumar, S., Veena, P., Santhiyaa, R. V. (2018). Synthesis and characterization of selenium nanoparticles using natural resources and its applications. *Exploring the Realms of Nature for Nanosynthesis*, 63-79.
- [78] Xu, C., Qiao, L., Ma, L., Yan, S., Guo, Y., Dou, X., Zhang, B., Roman, A. (2019). Biosynthesis of polysaccharides-capped selenium nanoparticles using *Lactococcus lactis* NZ9000 and their antioxidant and anti-inflammatory activities. *Frontiers in Microbiology*, 10, 1632.

- [79] Boroumand Moghaddam, A., Namvar, F., Moniri, M., Md. Tahir, P., Azizi, S., Mohamad, R. (2015). Nanoparticles biosynthesized by fungi and yeast: A review of their preparation, properties, and medical applications. *Molecules*, 20(9), 16540-16565.
- [80] Sarkar, J., Dey, P., Saha, S., Acharya, K. (2011). Mycosynthesis of selenium nanoparticles. *Micro and Nano Letters*, 6(8), 599-602.
- [81] Joshi, S. M., De Britto, S., Jogaiyah, S., Ito, S. I. (2019). Mycogenic selenium nanoparticles as potential new generation broad spectrum antifungal molecules. *Biomolecules*, 9(9), 419.
- [82] Herrero, E., Wellinger, R. E. (2015). Yeast as a model system to study metabolic impact of selenium compounds. *Microbial Cell*, 2(5), 139.
- [83] Kowshik, M., Deshmukh, N., Vogel, W., Urban, J., Kulkarni, S. K., Paknikar, K. M. (2002). Microbial synthesis of semiconductor CdS nanoparticles, their characterization, and their use in the fabrication of an ideal diode. *Biotechnology and Bioengineering*, 78(5), 583-588.
- [84] Kumar, P., Senthamil Selvi, S., Lakshmi Prabha, A., Prem Kumar, K., Ganeshkumar, R. S., Govindaraju, M. (2012). Synthesis of silver nanoparticles from *Sargassum tenerrimum* and screening phytochemicals for its antibacterial activity. *Nano Biomedicine and Engineering*, 4(1), 12-16.
- [85] Saratale, R. G., Karuppusamy, I., Saratale, G. D., Pugazhendhi, A., Kumar, G., Park, Y., Ghodake, G. S., Bharagava, R. N., Banu, J. R. Shin, 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.
- [86] Rasouli, M. (2019). Biosynthesis of selenium nanoparticles using yeast *Nematospora coryli* and examination of their anti- candida and anti- oxidant activities. *IET Nanobiotechnology*, 13(2), 214-218.
- [87] Ashengroph, M., Tozandehjani, S. (2022). Optimized resting cell method for green synthesis of selenium nanoparticles from a new *Rhodotorula mucilaginosa* strain. *Process Biochemistry*, 116, 197-205.
- [88] Chen, T., Wong, Y. S., Zheng, W., Bai, Y., Huang, L. (2008). Selenium nanoparticles fabricated in *Undaria pinnatifida* polysaccharide solutions induce mitochondria-mediated apoptosis in A375 human melanoma cells. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 67(1), 26-31.
- [89] Nabi, F., Arain, M. A., Hassan, F., Umar, M., Rajput, N., Alagawany, M., Syed, S. F., Soomro, J., Somroo, F., Liu, J. (2020). Nutraceutical role of selenium nanoparticles in poultry nutrition: A review. *World's Poultry Science Journal*, 76(3), 459-471.
- [90] Galić, E., Radić, K., Golub, N., Vitali Čepo, D., Kalčec, N., Vrčec, E., Vinković, T. (2022). Utilization of olive pomace in green synthesis of selenium nanoparticles: Physico-chemical characterization, bioaccessibility and biocompatibility. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16), 9128.
- [91] Shang, Y., Hasan, M. K., Ahammed, G. J., Li, M., Yin, H., Zhou, J. (2019). Applications of nanotechnology in plant growth and crop protection: A review. *Molecules*, 24(14), 2558.
- [92] Quiterio-Gutiérrez, T., Ortega-Ortiz, H., Cadenas-Pliego, G., Hernández-Fuentes, A. D., Sandoval-Rangel, A., Benavides-Mendoza, A., Cabrera-de la Fuente, M., Juárez-Maldonado, A. (2019). The application of selenium and copper nanoparticles modifies the biochemical responses of tomato plants under stress by *Alternaria solani*. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(8), 1950.
- [93] Sarwar, N., Akhtar, M., Kamran, M. A., Imran, M., Riaz, M. A., Kamran, K., Hussain, S. (2020). Selenium biofortification in food crops: Key mechanisms and future perspectives. *Journal of Food Composition and Analysis*, 93, 103615.
- [94] Singh, T., Shukla, S., Kumar, P., Wahla, V., Bajpai, V. K., Rather, I. A. (2017). Application of nanotechnology in food science: Perception and overview. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1501.
- [95] Biji, K. B., Ravishankar, C. N., Mohan, C. O., Srinivasa Gopal, T. K. (2015). Smart packaging systems for food applications: A review. *Journal of Food Science and Technology*, 52, 6125-6135.
- [96] Khiralla, G. M., El-Deeb, B. A. (2015). Antimicrobial and antibiofilm effects of selenium nanoparticles on some foodborne pathogens. *LWT-Food Science and Technology*, 63(2), 1001-1007.
- [97] Siangproh, W., Dungchai, W., Rattanarat, P., Chailapakul, O. (2011). Nanoparticle-based electrochemical detection in conventional and miniaturized systems and their bioanalytical applications: A review. *Analytica Chimica Acta*, 690(1), 10-25.
- [98] Li, Y., Li, X., Wong, Y. S., Chen, T., Zhang, H., Liu, C., Zheng, W. (2011). The reversal of cisplatin-induced nephrotoxicity by selenium nanoparticles functionalized with 11-mercapto-1-undecanol by inhibition of ROS-mediated apoptosis. *Biomaterials*, 32(34), 9068-9076.
- [99] Haddadian, A., Robattorki, F. F., Dibah, H., Soheili, A., Ghanbarzadeh, E., Sartipnia, N., Hajrasouliha, S., Pasban, K., Andalibi, R., Ch, M., Azari, A., Chitgarzadeh, A., Kashtali, A., Mastali, F., Noorbazargan, H., Mirzaie, A. (2022). Niosomes-loaded selenium nanoparticles as a new approach for enhanced antibacterial, anti-biofilm, and anticancer activities. *Scientific Reports*, 12(1), 21938.

- [100] Prasad, K. S., Selvaraj, K. (2014). Biogenic synthesis of selenium nanoparticles and their effect on As (III)-induced toxicity on human lymphocytes. *Biological Trace Element Research*, 157, 275-283.
- [101] Hosnedlova, B., Kepinska, M., Skalickova, S., Fernandez, C., Ruttkay-Nedecky, B., Peng, Q., Baron, M., Melçova, M., Opatrilova, R., Zidkova, J., Bjørklund, G., Sochor, J., Kizek, R. (2018). Nano-selenium and its nanomedicine applications: A critical review. *International Journal of Nanomedicine*, 2107-2128.
- [102] Cong, W., Bai, R., Li, Y. F., Wang, L., Chen, C. (2019). Selenium nanoparticles as an efficient nanomedicine for the therapy of Huntington's disease. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 11(38), 34725-34735.
- [103] Nikam, P. B., Salunkhe, J. D., Minkina, T., Rajput, V. D., Kim, B. S., Patil, S. V. (2022). A review on green synthesis and recent applications of red nano selenium. *Results in Chemistry*, 100581.
- [104] Xu, C., Qiao, L., Ma, L., Guo, Y., Dou, X., Yan, S., Zhang, B., Roman, A. (2019). Biogenic selenium nanoparticles synthesized by *Lactobacillus casei* ATCC 393 alleviate intestinal epithelial barrier dysfunction caused by oxidative stress via Nrf2 signaling-mediated mitochondrial pathway. *International Journal of Nanomedicine*, 4491-4502.
- [105] Muhammad, M. H., Idris, A. L., Fan, X., Guo, Y., Yu, Y., Jin, X., Qiu, J., Guan, X., Huang, T. (2020). Beyond Risk: Bacterial Biofilms and Their Regulating Approaches. *Frontiers in Microbiology*, 11, 928.
- [106] Efe, F., Yüksekdağ, Z., Çınar Acar, B. (2022). *Lactobacillus* cinsi bakteriler tarafından üretilen biyosümfektanların anti-biyofilm ve anti-mikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi. *Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi*, 3(2): 102-115. ISSN 2757-5543.
- [107] Van Houdt, R., Michiels, C. W. (2010). Biofilm formation and the food industry, a focus on the bacterial outer surface. *Journal of Applied Microbiology*, 109(4), 1117-1131.
- [108] San Keskin, N. O., Akbal Vural, O., Abaci, S. (2020). Biosynthesis of noble selenium nanoparticles from *Lysinibacillus* sp. NOSK for antimicrobial, antibiofilm activity, and biocompatibility. *Geomicrobiology Journal*, 37(10), 919-928.
- [109] Miglani, S., Tani-Ishii, N. (2021). Biosynthesized selenium nanoparticles: Characterization, antimicrobial, and antibiofilm activity against *Enterococcus faecalis*. *Peer J*, 9, e11653.
- [110] Alam, H., Khatoon, N., Khan, M. A., Husain, S. A., Saravanan, M., Sardar, M. (2020). Synthesis of selenium nanoparticles using probiotic bacteria *Lactobacillus acidophilus* and their enhanced antimicrobial activity against resistant bacteria. *Journal of Cluster Science*, 31, 1003-1011.
- [111] Ullah, A., Mirani, Z. A., Binbin, S., Wang, F., Chan, M. W. H., Aslam, S., Yonghong, L., Hasan, N., Naveed, M., Hussain, S., Khatoon, Z. (2023). An elucidative study of the anti-biofilm effect of selenium nanoparticles (SeNPs) on selected biofilm producing pathogenic bacteria: A disintegrating effect of SeNPs on bacteria. *Process Biochemistry*, 126, 98-107.
- [112] Dioguardi, M., Di Gioia, G., Illuzzi, G., Arena, C., Caponio, V. C. A., Caloro, G. A., Zhurakivska, K., Adipietro, I., Troiano, G., Lo Muzio, L. (2019). Inspection of the microbiota in endodontic lesions. *Dentistry Journal* 2(2):1-15
- [113] Jhajharia, K., Parolia, A., Shetty, K. V., Mehta, L.K. (2015). Biofilm in endodontics: A review. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry* 5(1), 1-12
- [114] Prada, I., Micó-Muñoz, P., Giner-Lluesma, T., Micó-Martínez, P., Collado-Castellano, N., Manzano-Saiz, A. (2019). Influence of microbiology on endodontic failure: literature review. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal* 24, e364-e372.
- [115] Nguyen, T. H., Vardhanabhuti, B., Lin, M., Mustapha, A. (2017). Antibacterial properties of selenium nanoparticles and their toxicity to Caco-2 cells. *Food Control*, 77, 17-24.
- [116] Vijayakumar, S., Chen, J., Divya, M., Durán-Lara, E. F., Prasannakumar, M., Vaseeharan, B. (2022). A review on biogenic synthesis of selenium nanoparticles and its biological applications. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 32(7), 2355-2370.
- [117] Shoeibi, S., Mozdziak, P., Golkar-Narenji, A. (2017). Biogenesis of selenium nanoparticles using green chemistry. *Topics in Current Chemistry*, 375, 1-21.
- [118] Shakibaie, M., Mohazab, N. S., Mousavi, S. A. A. (2015). Antifungal activity of selenium nanoparticles synthesized by *Bacillus* species Msh-1 against *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans*. *Jundishapur Journal of Microbiology*, 8(9).
- [119] Shahbaz, M., Akram, A., Raja, N. I., Mukhtar, T., Mehak, A., Fatima, N., Ajmal, M., Ali, K., Nilofar Mustafa, N., Abasi, F. (2023). Antifungal activity of green synthesized selenium nanoparticles and their effect on physiological, biochemical, and antioxidant defense system of mango under mango malformation disease. *Plos One*, 18(2), e0274679.
- [120] Ehrenstein, J. K., van Zon, S. K. R., Duijts, S. F. A., van Dijk, B. A. C., Dorland, H. F., Schagen, S. B., Bültmann, U. (2020). Type of cancer treatment and cognitive symptoms in working cancer survivors: An 18-month follow-up study. *Journal of Cancer Survivorship*, 14, 2, 158-167.

- [121] Salem, S. S., Fouda, M. M., Fouda, A., Awad, M. A., Al-Olayan, E. M., Allam, A. A., Shaheen, T. I. (2020). Antibacterial, cytotoxicity and larvicidal activity of green synthesized selenium nanoparticles using *Penicillium corylophilum*. *Journal of Cluster Science*, 32, 351-361.
- [122] Chen, F., Zhang, X. H., Hu, X. D., Liu, P. D., Zhang, H. Q. (2018). The effects of combined selenium nanoparticles and radiation therapy on breast cancer cells *in vitro*. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 46(5), 937-948.
- [123] Cruz, L. Y., Wang, D., Liu, J. (2019). Biosynthesis of selenium nanoparticles, characterization and X-ray induced radiotherapy for the treatment of lung cancer with interstitial lung disease. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 191, 123-127.
- [124] Abdelfattah, M. S., Badr, S. E., Lotfy, S. A., Attia, G. H., Aref, A. M., Abdel Moneim, A. E., Kassab, R. B. (2020). Rutin and selenium co-administration reverse 3-nitropropionic acid-induced neurochemical and molecular impairments in a mouse model of Huntington's disease. *Neurotoxicity Research*, 37, 77-92.
- [125] Othman, M. S., Obeidat, S. T., Al-Bagawi, A. H., Fareid, M. A., Fehaid, A., Moneim, A. E. A. (2022). Green-synthesized selenium nanoparticles using berberine as a promising anticancer agent. *Journal of Integrative Medicine*, 20(1), 65-72.
- [126] Yoon, D. J., Kwan, B. H., Chao, F. C., Nicolaidis, T. P., Phillips, J. J., Lam, G. Y., Mason, A. B., Weiss, W. A., Kamei, D. T. (2010). Intratumoral Therapy of Glioblastoma Multiforme Using Genetically Engineered Transferrin for Drug Delivery Genetically Engineered Tf-Toxin Conjugates for GBM Therapy. *Cancer Research*, 70(11), 4520-4527.
- [127] Zhang, P., Hu, L., Yin, Q., Zhang, Z., Feng, L., Li, Y. (2012). Transferrin-conjugated polyphosphoester hybrid micelle loading paclitaxel for brain-targeting delivery: synthesis, preparation and *in vivo* evaluation. *Journal of Controlled Release*, 159(3), 429-434.
- [128] Huang, Y., He, L., Liu, W., Fan, C., Zheng, W., Wong, Y. S., Chen, T. (2013). Selective cellular uptake and induction of apoptosis of cancer-targeted selenium nanoparticles. *Biomaterials*, 34(29), 7106-7116.
- [129] Spyridopoulou, K., Aindelis, G., Pappa, A., Chlichlia, K. (2021). Anticancer activity of biogenic selenium nanoparticles: apoptotic and immunogenic cell death markers in colon cancer cells. *Cancers*, 13(21), 5335.
- [130] Deng, W., Xie, Q., Wang, H., Ma, Z., Wu, B., Zhang, X. (2017). Selenium nanoparticles as versatile carriers for oral delivery of insulin: Insight into the synergic antidiabetic effect and mechanism. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 13(6), 1965-1974.
- [131] Zhao, S. J., Wang, D. H., Li, Y. W., Han, L., Xiao, X., Ma, M., Wan, D. C., Hong, A., Ma, Y. (2017). A novel selective VPAC2 agonist peptide-conjugated chitosan modified selenium nanoparticles with enhanced anti-type 2 diabetes synergy effects. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 2143.
- [132] Al-Quraishy, S., Dkhil, M. A., Abdel Moneim, A. E. (2015). Anti-hyperglycemic activity of selenium nanoparticles in streptozotocin-induced diabetic rats. *International Journal of Nanomedicine*, 6741-6756.