



T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**CENTAUREA BABYLONICA L. ÖZÜTÜ KULLANILARAK ÇİNKO
OKSİT NANOPARÇACIK ELDESİ ve ANTİMİKROBİYAL
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

İrem YAVUZ

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**HATAY
MART - 2023**



T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**CENTAUREA BABYLONICA L. ÖZÜTÜ KULLANILARAK ÇİNKO
OKSİT NANOPARÇACIK ELDESİ ve ANTİMİKROBİYAL
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

İrem YAVUZ
ORCID:0000-0002-4013-6223

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman
Doç. Dr. Ebru Şebnem YILMAZ
ORCID: 0000-0001-6124-4832

HATAY
MART – 2023

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**CENTAUREA BABYLONICA L. ÖZÜTÜ KULLANILARAK ÇİNKO OKSİT
NANOPARÇACIK ELDESİ ve ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

İrem YAVUZ
BİYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Doç. Dr. Ebru Şebnem YILMAZ ve 2. Danışman Prof. Dr. Bünyamin ŞAHİN danışmanlığında hazırlanan bu tez 31/03/2023 tarihinde aşağıdaki jüri üyeleri tarafından OYBİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Ebru Şebnem YILMAZ
Başkan

Doç. Dr. Yelda GÜZEL
Üye

Doç. Dr. Remziye Aysun KEPEKÇİ
Üye

Metin girmek için burayı tıklatın.

Metin girmek için burayı tıklatın.

Kod No:

Doç. Dr. Cengiz KARACA
Enstitü Müdürü

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını ve tez üzerinde Yükseköğretim Kurulu tarafından hiçbir değişiklik yapılamayacağı için tezin bilgisayar ekranında görüntülendiğinde asıl nüsha ile aynı olması sorumluluğunun tarafıma ait olduğunu beyan ederim.

İrem YAVUZ

ÖZET

***CENTAUREA BABYLONICA* L. ÖZÜTÜ KULLANILARAK ÇİNKO OKSİT NANOPARÇACIK ELDESİ ve ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dirençli mikroorganizma sayısının artması, yeni antimikrobiyal madde arayışlarını arttırmaktadır. Metalik nanoparçacıklar, çeşitli mikroorganizmalara karşı yeni bir zemin ortaya çıkarmıştır. Nanoparçacıklar oksidatif stres ile bakteri hücre duvarına ve DNA'ya zarar verebilir. Çözelti bazlı film büyütme yöntemiyle çinko oksit nanoparçacıklarını elde etmek kolay ve düşük maliyetli bir işlemdir.

Bu çalışma ile iki amaç hedeflenmiştir: (1) literatürde ilk kez çinko oksit nanoparçacık sentezi için *Centaurea babylonica* L. sulu ekstraktı (CBE) kullanılması ve (2) sentezlenen nanoparçacıkların karakterizasyonu ile antimikrobiyal etkinliğinin ortaya çıkarılması. CBE katkılı üç farklı oranda (%2,5, %5,0, %10,0) hazırlanan çinko oksit nanopartiküller (ZnNPs), Alan Emisyonu Taramalı Elektron Mikroskobu (FESEM), X-ışınları toz difraksiyonu (XRD) ve Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR) kullanılarak karakterize edildi. Nanoparçacıkların antimikrobiyal aktivitesi, disk difüzyon yöntemiyle ESKAPE patojenlere (*Enterococcus faecium*, MRSA (M4), MRSA (48), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Candida albicans*) karşı test edildi. Saf bitki ekstraktının denenen test mikroorganizmalarına karşı herhangi bir etki göstermediği, buna karşın; üç katkı oranlı hazırlanan ZnONPs, 3-14 mm arasında değişen inhibisyon zon çapları elde edildi. Test edilen izolatlara en etkili antimikrobiyal aktiviteyi %2,5 CBE katkılı ZnONPs göstermiştir.

Bu sonuçlar, *C. babylonica* L. sulu ekstresi kullanılarak çevre dostu ve biyojenik olarak sentezlenmiş ZnONP'lerin, ESKAPE patojenlere karşı alternatif bir antimikrobiyal ajan olarak geliştirilebileceğini göstermektedir.

2023, 77 sayfa

Anahtar Kelimeler: *Centaurea babylonica*, çinko oksit, nanopartikül, ESKAPE patojenler

ABSTRACT

INVESTIGATION of ZINC OXIDE NANOPARTICLE SYNTHESIS and ANTIMICROBIAL AFFECTS UTILIZING *CENTAUREA BABYLONICA* L. EXTRACT

The increase in the number of resistant microorganisms increases the search for new antimicrobial agents. Metallic nanoparticles have revealed a new area against various microorganisms. Nanoparticles can damage bacterial cell wall and DNA by oxidative stress. Obtaining zinc oxide nanoparticles by solution-based film growth method is an easy and low-cost process.

Two objectives were aimed with this study: (1) using *Centaurea babylonica* L. aqueous extract (CBE) for zinc oxide nanoparticle synthesis for the first time in the literature, and (2) characterizing the synthesized nanoparticles and revealing their antimicrobial activity. Zinc oxide nanoparticles (ZnNPs) prepared in three different ratios (2.5%, 5.0%, 10.0%) with CBE added. They were characterized using Field Emission Scanning Electron Microscopy (FESEM), X-ray powder diffraction (XRD) and Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR). The antimicrobial activity of nanoparticles was tested against ESKAPE pathogens (*Enterococcus faecium*, MRSA (M4), MRSA (48), *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Candida albicans*) by disk diffusion method. Pure plant extract did not show any effect against the tested microorganisms, however; Inhibition zone diameters ranging from 3-14 mm were obtained for ZnONPs prepared with three additive ratios. 2.5% CBE-doped ZnO NPs showed the most effective antimicrobial activity on the tested isolates.

These results showed that environmentally friendly and biogenically synthesized ZnONPs using *C. babylonica* L. aqueous extract can be developed as an alternative antimicrobial agent against ESKAPE pathogens.

2023, 77 pages

Key Words: *Centaurea babylonica*, zinc oxide, nanoparticles, ESKAPE pathogens

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez konusunun belirlenmesinde, araştırılması ve yazımı sırasında sahip olduğu bilgi birikimi ve tecrübesi ile çalışmayı yönlendiren ve her türlü yardımı esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Doç. Dr. Ebru Şebnem YILMAZ'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Laboratuvar çalışmalarım sırasında bilgi birikimi ve tecrübesiyle yardımlarını benden esirgemeyen saygıdeğer ve aynı zamanda eş danışman hocam Prof. Dr. Bünyamin ŞAHİN'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

21.YL.062 numaralı projemi destekleyen HMKÜ Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma, tüm hayatım boyunca her kararında arkamda olan, desteklerini bir an olsun düşünmeden sunan, her zaman başarı ve mutluluğumu isteyen ve bunun için ellerinden geleni yapan sevgili annem Hatice YAVUZ ve babam Celalettin YAVUZ'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	I
ABSTRACT.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
ÇİZELGELER DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	VIII
1. GİRİŞ	1
1.1. Centaurea L. Cins Özellikleri.....	2
1.2. Centaurea Türlerinin Biyolojik Farmakolojik Özellikleri ve Geleneksel Kullanımları	3
1.3. Centaurea babylonica L. Sistematigi ve Genel Özellikleri	4
1.4. Centaurea babylonica L. Fitokimyasal İçeriği	5
1.5. Bakterilerde Çoklu Antibiyotik Direnci	6
1.5.1. Vankomisin Dirençli Enterokoklar	7
1.5.2. Metisiline Dirençli Staphylococcus aureus (MRSA)	8
1.5.3. Klebsiella pneumoniae	9
1.5.4. Acinetobacter baumannii.....	10
1.5.5. Pseudomonas aeruginosa	11
1.5.6. Enterobacter türleri	12
1.5.7. Escherichia coli	13
1.6. Candida albicans	14
1.7. Nanoteknoloji/Nanopartikül Nedir?.....	15
1.8. Nanopartikül Üretimindeki Yaklaşımlar	18
1.8.1. Nanopartiküllerin Biyosentezi.....	20
1.8.2. Bitkilerin Nanopartikül Sentezinde Kullanımı	21
1.9. Çinko Oksit (ZnO) Nanopartiküller	23
1.10. Çinko oksit (ZnO) Nanopartikül Sentezi	25
1.11. ZnO'nun Antimikrobiyal Özelliği.....	26
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	28
3. MATERYAL ve YÖNTEM	45
3.1. Materyal	45
3.1.1. Bitki Materyali ve Ekstraksiyonu	45
3.1.2. Bakteri Suşları	46
3.2. Yöntem.....	47
3.2.1. Çinko Oksit Nanoparçacıkların Yeşil Sentezi.....	47
3.2.2. ZnONPs Karakterizasyonu	47
3.2.3. Nanoparçacıkların Antimikrobiyal Aktivitesinin Belirlenmesi	47
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA	49
4.1. ZnO NP'lerin Morfolojik ve Yapısal Özellikleri	49
4.1.1. X- Işını Kırınimleri.....	49
4.1.2. Nanoparçacıkların FESEM Analizi	51
4.1.2.1. Katkısız ZnONPs FESEM Sonuçları	51
4.1.2.2. % 2,5 C. babylonica Katkılı ZnONPs FESEM Analizi	53
4.1.2.3. % 5,0 C. babylonica Katkılı ZnONPs FESEM Analizi	55
4.1.2.4. %10,0 C. babylonica Katkılı ZnO NP'lerin FESEM Analizi.....	57

4.1.3. Nanoparçacıkların Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopisi (FTIR)	
Analizleri	59
4.2. Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları	62
4.3. Tartışma	64
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	67
KAYNAKLAR	68
ÖZGEÇMİŞ	76



ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1.1. Çizelge 1.1. Sistematiik sınıflandırma	5
Çizelge 2.1. Literatürde sunulan ZnO nanoparçacıklarının fizikokimyasal ve antimikrobiyal etkileriyle ilgili bazı çalışmalar	32
Çizelge 4.1. Üretilmiş olan ZnONPs hesaplanan kristallit boyutları	51
Çizelge 4.2. ESKAPE patojen izolatlarına karşı elde edilen inhibisyon zon çapları (mm) 1- Katkısız ZnONP, 2- %2,5 <i>C. babylonica</i> Katkılı ZnONP, 3- %5,0 <i>C. babylonica</i> Katkılı ZnONP, 4- %10,0 <i>C. babylonica</i> Katkılı ZnONP, 5- Katkısız ZnONP ve Bitki ekstresi, 6- Bitki ekstresi, 7- Distile su)	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Taksonun Türkiye’deki dağılımı (Adana Osmaniye Adıyaman Antalya İçel Maraş).....	5
Şekil 1.2. Çeşitli metal nanopartiküller ve bunların uygulama alanları.....	17
Şekil 1.3. Nanopartikül sentezi için kullanılan çeşitli yöntemler.....	18
Şekil 1.4. Nanopartiküllerin biyosentezini gösteren akış şeması.....	21
Şekil 1.5. Çinko Oksitlerin Çeşitli Morfolojilerin Nanopartikülleri (a: Çiçek, b: Çubuklar, c: Nanotübüller d: Nanosfer) (Kolodziejczak-Radzimska ve ark., 2014)	25
Şekil 1.6. a. ZnO NP parametrelerinin antimikrobiyal aktivite üzerine etkisi b. ZnO NP’nin antimikrobiyal aktivitesinin olası farklı mekanizmaları (ROS oluşumu, Zn ⁺² salınımı, elektrostatik etkileşimler ve ZnO NP’nin bakteriyle olan interaksyonu) (Sirelkhatim ve ark., 2015)	27
Şekil 3.1. <i>Centaurea babylonica</i> bitkisinin toprak üstü kısmı.....	45
Şekil 3.2. Çalışmada kullanılan hububat öğütücü.....	46
Şekil 4.1. Katkısız, %2,5, %5,0 ve %10,0 <i>Centaurea babylonica</i> katkılı ZnONPs X-ışını kırınım (XRD) desenleri	50
Şekil 4.2. Katkısız ZnONPs 25 KX Büyütmedeki FESEM görüntüsü	52
Şekil 4.3. Katkısız ZnONPs 50 KX Büyütmedeki FESEM görüntüsü	52
Şekil 4.4. Katkısız ZnONPs 25 KX Büyütmedeki Ölçeklendirilmiş FESEM Görüntüsü	53
Şekil 4.5. %2,5 <i>C. babylonica</i> Katkılı ZnONPs 25 KX Büyütmedeki FESEM görüntüsü	54
Şekil 4.6. %2,5 <i>C. babylonica</i> Katkılı ZnONPs 50 KX Büyütmedeki FESEM görüntüsü	54
Şekil 4.7. %2,5 <i>C. babylonica</i> Katkılı ZnONPs 25 KX Büyütmedeki Ölçeklendirilmiş FESEM Görüntüsü	55
Şekil 4.8. %5,0 <i>C. babylonica</i> Katkılı ZnONPs 25 KX Büyütmedeki FESEM görüntüsü	56
Şekil 4.9. %5,0 <i>C. babylonica</i> Katkılı ZnONPs 50 KX Büyütmedeki FESEM görüntüsü	56
Şekil 4.10. %5,0 <i>C. babylonica</i> Katkılı ZnONPs 25 KX Büyütmedeki Ölçeklendirilmiş FESEM Görüntüsü	57
Şekil 4.11. %10,0 <i>C. babylonica</i> Katkılı ZnONPs 25 KX Büyütmedeki FESEM görüntüsü	58
Şekil 4.12. %10,0 <i>C. babylonica</i> Katkılı ZnONPs 50 KX Büyütmedeki FESEM görüntüsü	58
Şekil 4.13. %10,0 <i>C. babylonica</i> Katkılı ZnONPs 25 KX Büyütmedeki Ölçeklendirilmiş FESEM Görüntüsü	59
Şekil 4.14. Katkısız ZnONP’e ait FTIR spektrumu	60
Şekil 4.15. % 2,5 <i>Centaurea babylonica</i> katkılı ZnONP’e ait FTIR spektrumu	60
Şekil 4.16. %5,0 <i>Centaurea babylonica</i> katkılı ZnONP’e ait FTIR spektrumu	61
Şekil 4.17. %10,0 <i>Centaurea babylonica</i> katkılı ZnONP’e ait FTIR spektrumu	61
Şekil 4.18. Antimikrobiyal aktivite sonucu oluşan inhibisyon zonları (1- Katkısız ZnO NP, 2- %2,5 <i>C.babylonica</i> Katkılı ZnO NP, 3- %5,0 <i>C.babylonica</i> Katkılı ZnO NP, 4- %10,0 <i>C.babylonica</i> Katkılı ZnO NP, 5- Katkısız ZnO NP ve Bitki ekstresi, 6- Bitki ekstresi, 7- Distile su)	63

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

SİMGELER

μ	: Mikron
nm	: Nanometre
g	: Gram
mL	: Mililitre
mg/mL	: Mililitre başına miligram
mm	: Milimetre
μ g/ml	: Mililitre başına mikrogram
%	: Yüzde

KISALTMALAR

MDR	: Çoklu ilaca dirençli
CDC	: ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri
WHO/DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
AMR	: Antimikrobiyal dirençli
MRSA	: Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
VRefm	: Vankomisine dirençli <i>E. faecium</i>
CC17	: Klonal kompleks 17
ESKAPE	: <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ve <i>Enterobacter</i> türleri
CA-MRSA	: Toplum Kaynaklı Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
HA-MRSA	: Hastane Kaynaklı Metisilin Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
BORSA	: Sınırdaki oksasiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
CRE	: Karbapenem dirençli Enterobacterales
CRKP	: Karbapenem dirençli <i>K. pneumoniae</i>
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
CRAB	: Karbapenem dirençli <i>A. baumannii</i>
KF	: Kistik Fibroz
İYE	: İdrar Yolu Enfeksiyonu
VVC	: Vulvo Vajinal Kandidiyaz
RVVC	: Vulvo Vajinal Kandidiyazis
MİK	: Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
MEMS/NMES	: Mikro/nano elektromekanik sistem
NP	: Nanopartikül
ZnO	: Çinko oksit
MgO	: Magnezyum oksit
CaO	: Kalsiyum oksit
CeO ₂	: Seryum dioksit
CdS	: Kadmiyum sülfür
SiO ₂	: Silisyum dioksit
ZnO	: Çinko sülfür
ROS	: Reaktif oksijen türevleri
HMKÜ	: Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi
Zn(CH ₃ COO) ₂ ·2H ₂ O	: Çinko asetat dihidrat
NH ₄ OH	: Amonyum hidroksit

FESEM : Alan Emisyonu Taramalı Elektron Mikroskobu
XRD : X-ışınları toz difraksiyonu
FTIR : Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi



1. GİRİŞ

İnsanlar eski çağlardan beri hastalıkları önlemek ve tedavi etmek için geleneksel bitki bazlı ilaçları kullanmışlardır. Tarihsel kayıtlar, 60.000 yıl kadar önce, bitkilerin ilaç olarak insanlar tarafından kullanıldığını göstermiştir. Ayurveda, geleneksel Çin Tıbbı (TCM), Kampo, geleneksel Kore tıbbı ve Unani gibi bitki temelli tıp sistemleri, birçok kültür tarafından uzun süredir uygulanmaktadır. Örneğin, atropin, kolşisin, digoksin, kinin ve morfin gibi çok sayıda alopantik ilaç sırasıyla *Atropa belladonna* L., *Colchicum autumnale* L., *Digitalis purpurea* L., *Cinchona ledgeriana* L. ve *Papaver somniferum* L.'den elde edilir. Bu ilaçlar artık küresel olarak birden fazla hastalığın yönetimi ve tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Geleneksel bitkilerden elde edilen bileşikler, benzersiz kimyasal çeşitlilikleri nedeniyle önemli biyolojik aktivitelere ve ilaç benzeri özelliklere sahiptir ve bu nedenle etkili tedavilerin keşfi ve geliştirilmesi için umut verici bir kaynaktır (Tiwana ve ark., 2021).

Ülkemiz, 12.000'e yakın bitki çeşidi ve bunların üçte birinin sadece Türkiye'de yetişen endemik türleri içermesi nedeni ile neredeyse tüm Avrupa kıtası ile boy ölçüşebilecek bir zenginliği bünyesinde barındırır. Tüm dünyada bakterilerin antibiyotiklere geliştirdikleri direnç sorunu göz önüne alındığında, az gelişmiş ülkelerde infeksiyon hastalıklarına karşı sıklıkla kullanılan tıbbi bitkiler önem arz etmektedir. Bitki özütlерinin ve bitki ürünlerinin antimikrobiyal aktivite açısından taranması, bitkilerin potansiyel olarak yeni antibiyotik protiplerini temsil ettiğini göstermiştir (Afolayan, 2003).

Çeşitli amaçlarla kullanılan bitkilerin biyolojik aktivitelerinin belirlenmesi için klasik metotlar kullanılmakla birlikte; günümüzde farklı biyolojik aktivitelerin ortaya konduğu nanoteknolojik metotlar ön plana çıkmaktadır. Tıbbi bitkiler içerikleri ve biyolojik aktiviteleriyle ilgili birçok araştırmaya konu olmaktadır. Özellikle Gram pozitif ve Gram negatif farklı grup mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde ciddi sorunlar yaşanmaktadır. Major patojenlerden biri olarak karşımıza çıkan çoklu ilaç direnci (MDR) gösteren metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)'nın tedavisinde artık yeni antimikrobiyal ajanlara olan ihtiyaç artmaktadır. MRSA gibi diğer MDR gösteren patojenler tüm topluluklarda ve çevrede yaygın bulunmaktadır (Qiao ve ark., 2018). Yeni antimikrobiyallerin araştırılması ve

geliştirilmesi antimikrobiyal direncin yayılımını önlemek ve kontrol etmek amacıyla çalışmalara zemin oluşturmaktadır (Tacconelli ve ark., 2018).

Yeşil (biyolojik) sentez yöntemi kullanılarak bitkilerin çeşitli kısımları (tohum, gövde, çiçek, yaprak ve kabuk) nanopartikül eldesi için kullanılmıştır. Bitki ekstraktlarından elde edilen nanopartiküllerin ilaç ve hedefe yönelik ilaç amaçlı kullanılabilecek tıbbi özellikleri olduğu ortaya konmuştur (Saranyaadevi ve ark., 2014). Bu amaçla tezimizde, Asteraceae familyasına ait *Centaurea babylonica* L. seçilmiştir. Metal oksit bazlı nanopartiküllerin dirençli bakterilere karşı antimikrobiyal ajan olarak kullanıldığını gösteren çalışmalar vardır (Jesline ve ark., 2015). Bunlar arasında çinko oksit nanopartiküller (ZnO NP) benzersiz fiziksel özellik, yüksek katalitik aktivite, toksik olmama, düşük maliyet ve etkili antimikrobiyal aktivite gibi özellikleriyle ön plana çıkmaktadır (Taşdemir ve ark., 2021). Yeşil sentezle elde edilen ZnO NP'lerin *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus*' un gelişimine inhibe edici etkisi olduğu gösterilmiştir (Meydan ve Seçkin, 2021).

Yapılan benzer çalışmalardan yola çıkarak bu çalışma kapsamında, *C. babylonica*'nın sulu ekstresinden ZnO NP'lerin sentezi, karakterizasyonu ve ESCAPE izolatlarına karşı antimikrobiyal aktivitesinin araştırılması amaçlanmıştır.

1.1. *Centaurea* L. Cins Özellikleri

Centaurea tüm Dünya'da özellikle Amerika, Akdeniz bölgesi, Kuzey Afrika ve Batı Asya'da dağılım gösteren, yaklaşık 500-600 türle temsil edilen yıllık, iki yıllık ve çok yıllık bir cinstir. Cinsin birçok türü halk tarafından çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Türkiye *Centaurea* cinsinin endemizmi için önemli bir merkezdir. Ülkemizde 238 türle temsil edilmektedir. Bunların 125'i endemiktir (Güner ve ark.,2012). Özellikle Güneybatı, Batı ve Anadolu'nun iç kesimlerinde doğal olarak yetişmektedir. Anadolu'da *Centaurea* L. türleri zerdali diken, Timur diken ve peygamber çiçeği olarak adlandırılır (Aksoy ve Gönüz, 2007). Bu cins *Astragalus* ve *Verbascum* cinslerinden sonra gelen üçüncü büyük cinstir (Dündar, 2017). Cinsin sistematigi ile ilgili bazı problemler moleküler tekniklerin gelişmesiyle birlikte çözülmüştür. Bu çalışmaların ışığında Türkiye *Centaurea* cinsinin nadir endemik türleri için gen ve çeşitlenme merkezlerinden biridir.

Türkiye’de *Cenraurea* türleri genellikle taşlı kalkerli uçurumlar, üzüm bağları, yol kenarları, sahil şeridi, bozkır, maki, nadas alanları, kumsallar, ormanlar, kuru çayırar, kayalık yamaçlar gibi çok farklı habitatlarda yetişebilmektedir (Açar ve Taşar, 2022).

Centaurea cinsinin farklı türleri tıbbi amaçlı kullanılmasına rağmen özellikle toprak üstü çiçekli kısımları birçok hastalığı tedavi etmek ve ağrı giderici olarak kullanılmaktadır. Tıbbi amaçlı kullanılan *Centaurea* taksonları üzerinde birçok taksonomik, sitotaksonomik, morfolojik ve anatomik çalışmalar yapılmıştır (Açar ve Taşar,2022).Türlerin etnofarmakolojik olarak kullanılabilirliğini destekleyen antibakteriyel, antiviral gibi biyolojik aktivite araştırmaları da bulunmaktadır (Bruno ve ark., 2005).

Centaurea L., Gram-pozitif, Gram-negatif ve çoklu antibiyotik dirençli (MDR) bakterilere karşı antimikrobiyal potansiyele sahip biyoaktif ikincil metabolitleri ile iyi bilinmektedir. Birçok *Centaurea* L.'nin antimikrobiyal aktivitesi araştırmacıların dikkatini çekmiştir (Naeim ve ark., 2020).

1.2. *Centaurea* Türlerinin Biyolojik Farmakolojik Özellikleri ve Geleneksel Kullanımları

Centaurea türlerinin tıbbi özellikleri, muhtemelen acı kristalli doymamış laktonların varlığından kaynaklanmaktadır. *Centaurea* türleri, geleneksel tıpta ateş ve diyabet tedavisinde diüretik olarak kullanılmıştır. Birçok *Centaurea* bileşenleri, tükürük ve mide asitlerinin akışını uyardığı ve iştah açtığı inancıyla da kullanılmaktadır. *Centaurea* türleri halk tıbbında antidiyaretik, kepek önleyici, romatizmal, iltihap önleyici, kolagog, kolleretik, sindirim, mide, kas gevşetici, hipotansif, ateş düşürücü, sitotoksik ve antibakteriyel etkileri ile ünlüdür. Tek başına veya diğer bitkilerle karıştırılarak kullanılır. Bazı türler, Doğu Asya, Avrupa (Türkiye ve İspanya) ve Batı Afrika'da (Nijer) popüler içeceklerdir.

Hindistan'da *C. cyanus*'un çiçekleri tonik, emanogog ve uyarıcıdır. Çiçekleri hafif kanamayı durdurucu etkiye sahiptir. Bir İran türü olan *C. behen*'in kökleri, kilo aldırıcı ve afrodisyak özellikleri ile anılır ve ayrıca sarılıkta kullanılır. *C. picris* suda çözülerek toz olarak , solucanları tedavi etmek ve koyun yaralarını tedavi etmek için kullanılır.

Çinli doktorlar, *C. uniflora*'yı ateş ve zehirlenme tedavileri için kullanmıştı. Etil asetatlı *C. uniflora* özütü, membran lipid peroksidasyonunu inhibe ederek, anti-

aterosklerotik etkiler gösterir. Türk halk hekimliğinde bazı *Centaurea* türleri özellikle apse (*C. iberica*), astım (*C. iberica*) gibi iltihabi durumlara ve ateşi düşürmeye (*C. calcitrapa* ve *C. jacea*) karşı önerilmiştir.

C. pulchella, *C. drabifolia*, *C. solstitialis* subsp. *solstitialis*, *C. iberica* ve *C. virgata* peptik ülser, sıtma, soğuk algınlığı, mide rahatsızlığı, karın ağrısı ve dudak çevresindeki uçuk enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Jakabszállás (Macaristan) bölgesinde, *C. sadleriana*'nın toprak üstü kısımlarının kaynatılması, çiftlik hayvanlarının (özellikle koyunların) yaralarının tedavisi için topikal olarak kullanılmıştır. *C. triumfettii* ve *C. urvillei* subsp. *stepposa* gıda maddesi olarak kullanılır ve taze iken yenmektedir. *C. pullata* Cezayir'de diğer bitkilerle birlikte “El Hammama” adı verilen yerel bir geleneksel yemeğin hazırlanmasında kullanılır. İspanya'da hipoglisemi için *C. aspera*, *C. seridis* var. *Marimata* ve *C. melitensis* karıştırılarak intravenöz (damar içi) kullanılmaktadır.

C. ornata'nın en yaygın kullanımı mide ülserlerini ve yaralarını tedavi etmek içindir. Ayrıca banyolarda, taze, kurutulmuş veya kavrulmuş kökün lapa olarak ve kök parçalarının zeytinyağı içinde hazırlandığı karışım topikal olarak uygulanır. Mide ağrısı veya dolaşım problemleri için oral olarak da uygulanabilmektedir. Ayrıca Badajoz'da (Extremadura, İspanya) leke, bacak ağrısı, iltihaplanma, hemoroid, böcek ısırıkları, çizik, romatizma, osteoartrit, genel ağrı, dolaşım, mide ağrıları, cilt kanseri, kangren, her derde deva “evrensel çare” için kullanılır. *C. ornata* ayrıca diğer İspanyol ve Portekiz bölgelerinde çürükleri, burkulmaları iyileştirmek, artrit, romatizmaya karşı veya kan temizleyici olarak kullanılır (Hodaj-Çeliku, 2017).

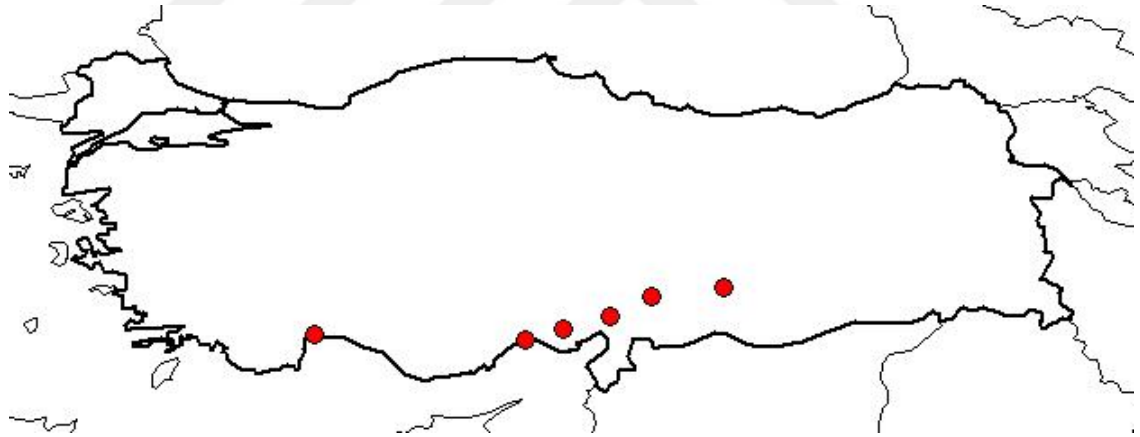
1.3. *Centaurea babylonica* L. Sistematığı ve Genel Özellikleri

Fitocoğrafik dağılıma göre *C. babylonica* (L.) L. bir Akdeniz elementidir ve Türkiye, Lübnan ve Suriye'de yayılış göstermektedir (Güvensen ve ark., 2019). *Centaurea babylonica* türüne ait sistematik sınıflandırma Çizelge 1.1'de gösterilmiştir.

Çizelge 1.1. Çizelge 1.1. Sistematik sınıflandırma

Kingdom	Plantaeae
Division	Tracheophyta
Subdivision	Spermatophytina
Class	Magnoliopsida
Superorder	Asteranae
Order	Asterales
Family	Asteraceae
Subfamily	Carduoidae
Tribu	Cardueae Cass.
Genus	Centaurea L.
Species	<i>Centaurea babylonica</i>

İki yıllık, 60-300 cm, gri tomentoz, kanatlı ekseni olan uzun bir başak benzeri çiçek salkımında düzenlenmiş çok sayıda kapituladan oluşur. Çiçekleri parlak olmayan sarı renkte, 200-1100 m yükseklikte yetişen, endemik olmayan otsu bir türdür. Taksonun Türkiye'deki dağılımı Şekil 1.1.'de gösterilmiştir.



Şekil 1.1. Taksonun Türkiye'deki dağılımı (Adana Osmaniye Adıyaman Antalya İçel Maraş)

1.4. *Centaurea babylonica* L. Fitokimyasal İçeriği

Centaurea L. geleneksel tıbbi amaçlarla yaygın bir şekilde kullanılan bir cinstir. Farklı *Centaurea* türlerinin ekstraktları ve uçucu yağlarının biyolojik aktivite çalışmaları ve bununla beraber antitümör, antidiyabetik, anti-inflamatuar, analjezik, antidepresan, antioksidan ve enzimatik özellikleri araştırılmıştır.

Centaurea'ların kimyasal bileşimi büyük ölçüde türlere özgü olarak değişmektedir. En karakteristik aktif biyolojik komponentleri ; seskiterpenler, laktonlar, flavonoidler, lignanlar, alkaloidler, fenolik bileşikler, steroidler ve terpenler gibi bileşenlerdir. Günümüzde de Centaurea L. hem farmakolojik hem de kimyasal özellikleri açısından hala az çalışılmış bir cinstir. Birçok türe ilişkin fitokimyasal içerik verileri eksik ve tamamlanmamıştır (Sharanova ve ark., 2021). *C. babylonica* da bu türlerden biridir. Daha önce *C. babylonica* ile yapılmış fitokimyasal içerik çalışmalarında kateşik tanen, indirgenmiş bileşikler, alkaloit ve antresen glikozitlerinin varlığı tespit edilmiştir (Dündar, 2017).

1.5. Bakterilerde Çoklu Antibiyotik Direnci

İlk antibiyotik olan penisilin 1928'de keşfedildi. O zamandan beri küresel sağlık ve ömür uzunluğunda muazzam bir gelişme görüldü. Ne yazık ki, ortaya çıkan antimikrobiyal direnç, küresel insan sağlığına yönelik en büyük tehditlerden biri haline geldi. Yeni bir antibiyotik sınıfının geliştirilmesinden direncin saptanmasına kadar geçen süre giderek dereceli olarak azalmaktadır. Daha fazla patojenik bakteri gittikçe birden fazla antibiyotik sınıfına direnç geliştirdiğinden, önceden tedavi edilebilen hastalıklar ölümcül hale gelecektir. Çoklu ilaca dirençli (MDR) bakterilerin (üçten fazla antibiyotik sınıfına dirençli bakteri) ortaya çıkması, tedavi seçeneklerinin sınırlandırılmasına sebep olmuştur. ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO), antimikrobiyal dirençli (AMR) patojenleri insan sağlığına yönelik bir tehdit olarak sınıflandırır.

AMR genleri çevrede doğal olarak bulunurken, AMR genlerinin varlığını ortaya koymak için antibiyotik kullanımı esas alınmıştır. Klinik ortamlarda bakteriyel patojenleri ve AMR genlerini tanımlamak için hızlı tanı yöntemlerinin olmaması, geniş spektrumlu antibiyotiklerin sıklıkla gereksiz kullanımına neden olmuştur. Şubat 2017'de, yeni antibiyotiklerle ilgili araştırma ve geliştirmeye odaklanmak ve rehberlik etmek için DSÖ, yeni antimikrobiyal ajan geliştirmeye acilen ihtiyaç duyulan patojenlerin listesini yayınlamıştır. Bu liste içerisinde ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter* türleri) patojenleri “öncelikli statü” olarak belirlenmiştir. Bazı ESKAPE patojenlerin genel özellikleri aşağıdaki kısımda belirtilmiştir (De Oliveira ve ark., 2020).

1.5.1. Vankomisin Dirençli Enterokoklar

Enterococcus faecium, enfeksiyonların önde gelen nedenlerinden biri olup, hastane kökenli suşlar vankomisine giderek daha dirençli hale gelmektedir. *Enterococcus*'un Amerika Birleşik Devletleri'nde yayılması iki ayrı dalgada gerçekleşmiştir. İlk dalga 1980'lerde başladı ve vankomisine ve ampisiline dirençli *Enterococcus faecalis*'in ortaya çıkmasına neden olan üçüncü nesil sefalosporinlerin tanıtımıyla ilişkilendirilmiştir. Vankomisine dirençli *E. faecium*'un (VRefm) hakim olduğu ikinci dalga'nın Amerika Birleşik Devletleri'nden dünyanın diğer bölgelerine yayıldığı varsayılmıştır. Birkaç Avrupa ülkesi, hastanede yatan hastalarda VRefm prevalansında artışlar bildirmiştir. Avustralya'da, *E. faecium* kan kültürü izolatlarının %47'si VRefm'dir. Klonal kompleks 17'ye (CC17) ait VRefm multilocus dizi tipleri (ST) günümüzde hastane kaynaklı enfeksiyonun önemli bir yükünden sorumludur. Vahşi ve evcil hayvanların bağırsak mikrobiyomunda oldukça yaygın olan CC17 suşları, Avrupa, Asya, Güney Amerika ve Avustralya'daki salgınlarla ilişkilendirilmiştir. CC17 suşlarının hayvanlardan insanlara zoonotik transferi büyük ölçüde bu kompleksin yayılmasına bağlansa da, taze gıdanın da önemli bir rezervuar olduğu bulunmuştur. Toplumda yayılma yüksek görünse de, CC17 suşlarının neden olduğu toplumla ilişkili enfeksiyonlar nadirdir (De Oliveira ve ark., 2020).

Diğer ESKAPE patojenlerinin neden olduğu salgınların süreleri ile karşılaştırıldığında, VRefm salgınlarının ortalama süresi yaklaşık 11 aydır. VRefm'nin hastanede yatan hastaların kan dolaşımına girişi tipik olarak antibiyotik maruziyetinden önce gelir ve bu da VRefm'in gastrointestinal sistemde baskın tür haline gelmesini sağlar. Önceki antibiyotiğe maruz kalma süresi, sonraki VRefm enfeksiyonu riski ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Avustralya'da *Enterococcus*'un neden olduğu 1.058 kan dolaşımı enfeksiyonunun 2016 ulusal anketinde, *E. faecium* izolatlarının neredeyse %50'si vankomisine dirençliydi. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2012 ve 2017 yılları arasında hastane ve toplum kaynaklı VRefm enfeksiyonu insidansı önemli ölçüde azalmıştır. VRefm ile enfekte hastaların yönetimi, izolasyon odaları, temas ön uyarıları ve özel oda temizliği ihtiyacından kaynaklanan aşırı maliyet ve kesinti nedeniyle karmaşıktır. Önemli enfeksiyonun tedavisi, genellikle artan maliyet, azalan etkinlik ve ilkinin maliyet, etkinlik ve toksisite riskine kıyasla daha büyük bir toksisite riski ile ilişkilendirilen ikinci basamak

antibiyotik tedavilerine (örneğin, tigesiklin ve daptomisin) dayanır. Enterokoklarda vankomisin direncine atfedilebilecek kötü bir sonucun ek riskini tanımlamak, büyük ölçüde komorbiditenin (ek hastalık) kafa karıştırıcı etkilerinden dolayı zor olmuştur. Çoğu çalışma, VRefm enfeksiyonunun aşırı mortalite, hastaneye yatış süresi ve özellikle VRefm bir kan dolaşımı enfeksiyonuna neden olduğunda tedavi maliyetleri ile ilişkisini göstermiştir (De Oliveira ve ark., 2020).

1.5.2. Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)

Metisilin direnci ilk olarak 1961 yılında yaygın penisilin kullanımının bir sonucu olarak *Staphylococcus aureus*'ta tanımlanmıştır. Penisilinin piyasaya sürülmesi, penisilinaz üreten *S. aureus*'un ortaya çıkışını da arttırmıştır. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ABD sağlık bakım ortamlarında hala önemli bir yük olmasına rağmen, hastane kaynaklı MRSA (HA-MRSA) insidansı azalmaktadır. Bu bulgunun aksine, aynı bölgede toplum kökenli MRSA (CA-MRSA) enfeksiyonlarının insidansı önemli ölçüde artmıştır. CA-MRSA enfeksiyonları 1980'lerde Avustralya'nın yerli nüfusu arasında ve 1990'larda Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'nın sağlıklı topluluklarında ortaya çıkmıştır. CA-MRSA'nın yaygın olduğu Kuzey Amerika'da, MRSA salgınları büyük ölçüde iki alakasız MRSA klonundan birinin ortaya çıkmasına bağlıdır. Pediatrik popülasyondan izole edilen MRSA klonu USA400, ilk salgın dalgasını başlattı ve Alaska ve Kuzeybatı Pasifik'teki yerli popülasyonlar arasında toplum kaynaklı hastalığın yaygın bir nedeni olmaya devam ediyor. 2001'den beri USA400'ün yerini MRSA USA300'ün neden olduğu bir salgın ve şu anda Kuzey Amerika ve Güney Amerika'nın kuzey bölgelerinde en yaygın CA-MRSA izolatları olan yakından ilişkili varyantlar almıştır (De Oliveira ve ark., 2020).

Bugün, MRSA'nın dünya genelindeki yükü önemli ölçüde değişmektedir. Çin'de, HA- ve CA-MRSA enfeksiyonlarının prevalansı 2007 ve 2018 yılları arasında önemli ölçüde dalgalanma göstermiştir. HA-MRSA klonları ST239-t030 ve ST239-t037'nin prevalansı önemli ölçüde azalmıştır (%20,3'ten %1'e ve %18,4'ten %0,5'e) , sırasıyla ve bunların yerini şimdi hızlı bir şekilde ortaya çıkan ST5-t2460 klonu (%0'dan %17,3'e) almıştır. Ayrıca, CA-MRSA klonları ST59 ve ST398'in insidansı da aynı süre içinde artmıştır (sırasıyla %1,0'dan %5,8'e ve %1,8'den %10,5'e). Kuzey Avrupa'da (Birleşik Krallık ve Fransa), 2015 ve 2018 yılları arasında HA-MRSA prevalansında istikrarlı bir

düşüş gözlemlenmiştir ve büyük ölçüde gelişmiş ulusal enfeksiyon kontrol programlarına bağlanmıştır. Karşılaştırıldığında, Güney Avrupa'daki (Portekiz, İspanya, İtalya ve Yunanistan) HA-MRSA oranları yüksek kalmaktadır (De Oliveira ve ark., 2020).

CA-MRSA suşları tipik olarak deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile ilişkilendirilirken, HA-MRSA suşları şiddetli pnömoni ve kan dolaşımı enfeksiyonları ile ilişkilendirilmiştir. CA- ve HA-MRSA suşları arasındaki ayrım, artık hastane ortamlarında kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olan bir ajan olarak tanımlanan CA-MRSA suşları ile belirsiz hale gelmiştir. MRSA ST80, Avrupa'da iyi tanımlanmış bir CA-MRSA ajanıdır. Artık belirli Avrupa ülkelerinde daha az yaygın hale gelmesine rağmen, CA-MRSA ST80 artık tanımlanmış sağlık bakım ortamlarında enfeksiyonun önemli bir katkısıdır. Ayrıca, CA-MRSA örneklerinin (örn., ST398) Avrupa'da çiftlik hayvanlarına (özellikle domuzlara) maruz kalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çiftlik hayvanlarına doğrudan maruz kalan bireyler, hayvancılıkla ilişkili MRSA'dan (LA-MRSA) en fazla risk altında olsalar da, artık LA-MRSA'nın Avrupa'daki hastane enfeksiyonu yüküne önemli ölçüde katkıda bulunduğu bildirilmiştir.

S. aureus'un daha az tanımlanmış ve ihmal edilmiş alt gruplarından biri sınırda oksasiline dirençli *S. aureus*'tur (BORSA). Hem toplum ortamlarında hem de hastane ortamlarında bulunan BORSA, oksasilin minimum inhibitör konsantrasyon (MİK)'ları 1 ile 8 mikro g/ml arasında olan penisiline dirençli penisiline orta düzeyde direnç ile karakterizedir. *mecA* geninden yoksun olan BORSA, gerçekten metisiline dirençli veya metisiline duyarlı değildir ve etkili BORSA enfeksiyonları yüksek dozlarda oksasiline yanıt vermeyebileceğinden, sık yanlış tanımlama, hasta tedavisi ve sonucu için önemli bir tehdit oluşturur. Genel olarak, MRSA enfeksiyonları morbidite, hastanede kalış süresi, sağlık hizmetleri maliyetleri ve yaşam kalitesi açısından ek sağlık hizmetleri yükü taşır. *S. aureus* kan dolaşımı enfeksiyonunu takiben ölüm oranı %20'yi aşmaktadır ve metisilin direncinin varlığı bağımsız olarak artan ölüm oranı ile ilişkilidir (De Oliveira ve ark., 2020).

1.5.3. *Klebsiella pneumoniae*

Sefalosporin ve karbapenem sınıfı antibiyotikler, *K. pneumoniae* gibi Enterobacterales'in neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde temel dayanak

olmuştur, ancak geniş spektrumlu beta laktamazlar (GSBL'ler) gibi enzimleri kodlayan genlerin yaygın olarak edinimiyle süreç tehlikeye girmiştir (De Oliveira ve ark., 2020).

Genellikle %40'ı aşan yüksek ölüm oranları, karbapenem dirençli Enterobacterales'in (CRE) neden olduğu ciddi enfeksiyonlarla ilişkilendirilmiştir. Etkili antimikrobiyal seçenekler genellikle kısıtlıdır ve tedavi tipik olarak toksisite riski (örn., aminoglikozitler, polimiksinler) veya diğer güvenlik endişeleri (örn., tigesiklin) olan ilaçlarla kısıtlıdır. Karbapenem dirençli *K. pneumoniae* (CRKP) suşları klinik olarak en belirgin CRE'dir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, *K. pneumoniae* tarafından taşınan karbapenemazlar ilk olarak 2001 yılında rapor edilmiştir. O zamandan beri, bu beta laktamazları kodlayan genler, birkaç Gram-negatif bakteri türü arasında yayılmıştır. 2005 ve 2010 yılları arasında, Avrupa genelinde invaziv enfeksiyonlara neden olan CRKP izolatlarında bir artış rapor edilmiştir. Avrupa'da CRKP'nin yayılması, büyük ölçüde ST11, ST15, ST101 ve ST258 suşlarına ve ST258 türevi ST512'ye atfedilen hastane ortamlarında doğrudan ve dolaylı hastadan hastaya bulaşma şeklinde gösterilmiştir. CRKP'nin küresel yükü, Hint Okyanusu kıyısı, Amerika Birleşik Devletleri ve Çin boyunca çeşitli yerlerden çıkan ardışık CRKP dalgalarıyla daha da kötüleşmiştir. CRKP'nin küresel olarak yayılması, CRKP klonu ST307 ile örneklenmiştir. ST307 klonu, sağlık bakım ortamlarında son derece yüksek bulaşma oranları göstererek, her büyük kıtada önemli bir ölçüde yayılmıştır (De Oliveira ve ark., 2020).

Son raporlar, AMR hipervirulent *K. pneumoniae* (hvKP) suşlarının da ortaya çıktığını göstermiştir. Tayvan'da hvKP, *Streptococcus pyogenes* kadar çok nekrotizan fasiit (et yiyen bakteri hastalığı) vakasına neden olmuştur ve daha yüksek bir ölüm oranı ile ilişkilidir (%47'ye karşı %19). HvKP'nin tespiti artık dünya çapında hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde rapor edilmektedir. hvKP suşlarında sıklıkla görülen önemli bir laboratuvar özelliği, hipermukoviskoz fenotipin (K1 ve K2 kapsüler serotipleri ile birlikte) varlığıdır (De Oliveira ve ark., 2020).

1.5.4. *Acinetobacter baumannii*

A. baumannii enfeksiyonları tipik olarak hastanede yatarak tedavi gören hastalarda veya sağlık sistemiyle önemli teması olan kişilerde görülür. Tarihsel olarak, *A. baumannii*, sıcak ve/veya nemli coğrafi iklimlerle ilişkilendirilmiştir. ABD'de 1987 ve

1996 yılları arasında, hem toplum hem de hastane kaynaklı enfeksiyonların sıklığının Temmuz ve Ekim ayları arasında %50 arttığı gözlemlenmiştir. 1970'lerden bu yana, *A. baumannii* ılıman iklimlerde giderek daha yaygın hale gelmiştir; bu, büyük ölçüde MDR gelişimine atfedilen bir değişimdir. *A. baumannii*'ye bağlı toplum kökenli pnömoni, Asya ve Avustralya'nın tropikal bölgelerinde, alkolün kötüye kullanımı öyküsü olan kişilerde tanımlanmıştır. *A. baumannii* enfeksiyon oranları diğer ESKAPE patojenlerine kıyasla nispeten düşük olmasına rağmen, Amerika Birleşik Devletleri, Latin Amerika ve Orta Doğu'da %60'ı aşan oranlarla tüm küresel *A. baumannii* izolatlarının yaklaşık %45'i MDR olarak kabul edilmektedir. Türkiye ve Yunanistan, %90'ı aşan MDR oranları bildirmiştir. *A. baumannii* için bu MDR seviyeleri, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*'da gözlenenlerden dört kat daha yüksektir. *A. baumannii* fizyolojisinin önemli bir yönü, hızlı direnç geliştirme eğilimidir. 2011'den 2016'ya kadar, karbapenem ve beta laktam sınıfı antibiyotiklere dirençli *A. baumannii* izolatlarının tespit oranı küresel olarak %30'un üzerinde artmıştır. MDR ve karbapenem dirençli *A. baumannii* (CRAB) izolatlarının yayılması, büyük ölçüde üç uluslararası klonal soy ile ilişkilidir: CC1, CC2 ve CC3. CC1 dünya çapında yaygındır, CC2 ve CC3 ise Avrupa ve Kuzey Amerika'da oldukça yaygındır. CC15 ve CC79, Orta ve Güney Amerika'da da baskındır. Pandrag dirençli izolatların ortaya çıkmasıyla birlikte, son çare karbapenem ve polimiksin sınıfı antibiyotikler artık etkili değildir. *A. baumannii*, iyileştirilmiş epidemiyolojik sürveyans ve terapötik geliştirme yoluyla yeterli eylem olmadan, küresel bir salgını güçlendirme kapasitesine sahiptir (De Oliveira ve ark., 2020).

1.5.5. *Pseudomonas aeruginosa*

Akuatik ortamlarda yaygın olarak bulunan *P. aeruginosa*, bağışıklığı bozulmuş hastalarda yaygın olarak ciddi solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili Gram negatif fırsatçı bir patojendir. *P. aeruginosa* tüm hastane enfeksiyonlarının %10'undan sorumlu olmakla birlikte, *P. aeruginosa*'nın toplum kökenli enfeksiyonun bir nedeni olarak kabul edilmesi de giderek artmaktadır (De Oliveira ve ark., 2020).

Düzenleyici genlerle (6-Mb genomun %8'i) kontrolü sağlanan *P. aeruginosa* genomunun plastisitesi ve uyarlanabilirliği, patojenin konakta kronik olarak kalma ve antibiyotik tedavisinden kaçınma yeteneğinin temel özellikleridir. Çok çeşitli

antimikrobiyal ajanlara özünde dirençli olan *P. aeruginosa* geniş spektrumda antibiyotik sınıflarına direnç göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, AMR oranları yüksek kalmaya devam etse de, sürveyans, direnç oranlarının düşmesine yönelik bir eğilim göstermektedir. Küresel olarak, *P. aeruginosa* AMR kalıpları büyük ölçüde farklılık gösterir. Bugün, *P. aeruginosa*'daki en yüksek AMR oranları Kuzey, Orta ve Güney Amerika, Batı ve Orta Avrupa, Çin, Hindistan ve Güneydoğu Asya'da görülmektedir. Eksternal (dış kaynaklı) antibiyotik direnç unsurlarını elde etme ve sürdürme konusunda gelişmiş bir kapasiteye sahip olan *P. aeruginosa* soyları ST235 ve ST175, yüksek riskli küresel olarak dağılmış klonlar olarak ortaya çıkmış ve hastane kaynaklı enfeksiyonların önemli bir katkısı olmaya devam etmektedir. Ayrıca, son çare olarak kullanılan polimiksin ve karbapenem sınıfı antibiyotiklere dirençli *P. aeruginosa* hastane izolatlarının yaygın dağılımı da rapor edilmiştir (De Oliveira ve ark., 2020).

Bronşektazi ve kistik fibroz (KF) gibi kronik veya kalıtsal akciğer hastalığı olan hastalar, hastaneye yatış ve intravenöz (damar içi) antibiyotik gerektiren epizodik alevlenmeler ile kalıcı pulmoner enfeksiyona karşı oldukça hassastır ve ardından MDR için seçim riski vardır. *P. aeruginosa*'nın on yıldan fazla bir süredir KF teşhisi konan hastaların akciğerlerinde canlı kaldığı gösterilmiştir. *P. aeruginosa* nemli ortamlarda kolonize olur ve bu nedenle, özellikle biyofilm oluşumunun kalıcılık, bağışıklıktan kaçınma ve antimikrobiyal direnç için zemin hazırladığı kronik yaralar, solunum desteği veya idrar yolu cihazları bağlamında birçok sağlık hizmeti ortamında bulunabilir (De Oliveira ve ark., 2020).

1.5.6. Enterobacter türleri

Son 35 yılda *Enterobacter aerogenes* (şimdi *Klebsiella aerogenes* olarak yeniden adlandırılmıştır) ve *Enterobacter cloacae* türleri, özellikle mekanik ventilasyona bağımlı olanlar olmak üzere yenidoğan servisleri ve yoğun bakım ünitelerindeki hastalar için önemli tehditler olarak ortaya çıkmıştır. Bu iki Enterobacter türünün klinik olarak önemli MDR patojenleri olarak ortaya çıkması, eşzamanlı salgın dalgalarında meydana gelmiştir. 1990'ların başından 2003'e kadar, *E. aerogenes*, Enterobacter hastane enfeksiyonunun klinik olarak en yaygın nedeniydi. Bu dönemde, Batı Avrupa'da hastane kaynaklı *E. aerogenes* enfeksiyon insidansı yüksekti ve büyük ölçüde tek bir salgın klonun

yayılmasına bağlanmıştır. Yaklaşık 2010 yılında, *E. aerogenes*, cinsin en yaygın klinik olarak izole edilmiş türü olarak *E. cloacae* tarafından yerini almıştır. *E. cloacae* kompleksinin diğer üyelerinin, özellikle *Enterococcus hormaechei*'nin klinik olarak alakalı olduğunu ve standart fenotipik tanımlamalara dayalı olarak tür düzeyinde ayırım yapmanın genellikle zor olduğunu belirtmekte fayda vardır (De Oliveira ve ark., 2020).

MDR Enterobacter türleri, hastane kaynaklı enfeksiyonlarının artan bir nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, *E. aerogenes* ST4 ve ST93, şu anda hastane enfeksiyonu ile ilişkili yaygın soyları temsil etmektedir. *E. cloacae* kompleksi için, son veriler, hastane ile ilişkili karbapenem dirençli *E. cloacae* ST178 ve ST78 izolatlarının yayılması nedeniyle karbapenem direncinin Amerika Birleşik Devletleri'nde yönlü olarak yayıldığını göstermektedir. 2005'ten önce, Enterobacter suşlarının tahmini %99,9'u karbapenemlere duyarlıydı. Karbapenem direnci artık tüm DSÖ sağlık bölgelerinde rapor edilmektedir. Ayrıca, son çare olarak kullanılan antibiyotik kolistine direnç gösteren pandrag-dirençli *E. aerogenes* de ortaya çıkmıştır. Bakteriyel enfeksiyonların tedavisini daha da karmaşık hale getiren *E. aerogenes*, mevcut tanısal test stratejileri kullanılarak saptanamayan kolistine dirençli bakteri alt popülasyonlarını barındırabilir (De Oliveira ve ark., 2020).

1.5.7. *Escherichia coli*

ESKAPE patojenler grubunun bir parçası olarak resmen tanınmamasına rağmen, AMR *Escherichia coli*, küresel olarak hem toplum hem de sağlık hizmeti ortamlarında kan dolaşımı ve idrar yolu enfeksiyonunun (İYE) ana nedeni olarak tanımlanmaktadır. Sepsis, *E. coli* İYE'nin en yaygın belirtilerinden biridir. Avustralya'da yatan hasta ve acil servis ortamlarında, *E. coli* hem kan hem de idrar kültürlerinden izole edilen en yaygın Gram negatif bakteri türüdür. Geçtiğimiz on yılda, MDR üropatojenik *E. coli*'nin birkaç pandemik klonu (örn., ST131 ve ST95) dünya çapında yayılmıştır. Yatay gen transferi yoluyla, *E. coli* tipik olarak Enterobacterales'in diğer üyelerinden direnç genleri almıştır. Avrupa genelinde aminopenisilinler, florokinolonlar, aminoglikozitler ve üçüncü kuşak sefalosporinlere karşı yüksek direnç oranları kaydedilmiştir. İnvaziv *E. coli* suşlarında karbapenem direnci nadir olmasına rağmen, Avrupa'da *E. coli* dahil olmak üzere CRE için genel durumun 2010 ve 2018 yılları arasında kötüleştiği gösterilmiştir. Ayrıca,

2016'da son çare polimiksine, kolistine direnç, Çin'deki domuz çiftliklerinden izole edilen *E. coli* suşlarında tanımlanmıştır. AMR *E. coli* şu anda hem insan hem de hayvan sağlığının karşı karşıya olduğu en büyük klinik yüklerden biridir. Bu zorlukları daha da kötüleştirmemek için, AMR politikası, araştırma ve geliştirme (Ar-Ge) ve sürveyansla ilgili kuruluşların bu patojeni kritik bir halk sağlığı sorunu olarak ele alması gerekir (De Oliveira ve ark., 2020)

1.6. *Candida albicans*

Candida albicans, insanların yaklaşık %70'inde ve kadınların yaklaşık %75'inde yaşamları boyunca en az bir kez gastrointestinal ve genitoüriner sistemde zararsız bir kommensal olarak bulunan fırsatçı bir mantar patojenidir. Bununla birlikte, bağışıklığı baskılanmış hastalar, bazı immünolojik olarak zayıf bireyler ve hatta sağlıklı kişiler için fırsatçı patojen haline gelir. *C. albicans*'ın neden olduğu enfeksiyon genellikle kandidiyaz olarak bilinir. Kandidiyaz, hastalığın şiddetine bağlı olarak iki kategoriye ayrılabilir. Birinci kategoride mukozal enfeksiyonlar yer alır ve bu mukozal enfeksiyonlar arasında en iyi bilineni, enfekte zarlarda beyaz lekeler ile karakterize olan pamukçuktur. Bu enfeksiyonlar genellikle gastrointestinal epitel hücrelerini, vajinal veya orofaringeal mukozayı etkiler. Ayrıca, Vulvo Vajinal Kandidiyaz (VVC) kadınlar arasında oldukça yaygındır ve bazıları, tekrarlayan Vulvo Vajinal Kandidiyazis (RVVC) olarak bilinen bu enfeksiyonun tekrarlayan oluşumlarını yaşar. Ancak ölüm oranı %30 civarında olan ağır hastalarda hayatı tehdit eden sistemik enfeksiyonlara neden olur. Sistemik *Candida* enfeksiyonları, HIV ile enfekte hastalar, transplant alıcıları, kemoterapi hastaları ve düşük doğum ağırlıklı bebekler dahil olmak üzere bağışıklığı baskılanmış kişilerde yaygındır. *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida dubliniensis*, *Candida parapsilosis* ve *Candida tropicalis* gibi bazı *albicans* olmayan türler, enfekte olmuş bireylerden geri kazanılsa da, *C. albicans* önemli bir bulaşıcı mantar etkeni olmaya devam etmektedir.

Tarihsel olarak, *C. albicans*, ünlü Yunan doktor Hipokrat'ın bir mikrobiyal enfeksiyon tanımladığı ve bu patojenin neden olduğu "pamukçuk" olarak adlandırdığı MÖ 400'den beri bilinmektedir. Bununla birlikte, yirminci yüzyılın sonlarına kadar diğer model organizmalar gibi çalışılmamıştır ve ilk çalışmalar esas olarak *C. albicans* suşlarının tanımlanmasıyla sınırlıdır. Dünya çapında sağlık sistemindeki gelişmelerle birlikte, yaşlıların ve bağışıklığı baskılanmış hastaların sayısı önemli ölçüde artmış ve

dolayısıyla çeşitli mikropların neden olduğu enfeksiyonlar artmıştır. Candida türlerinin ABD hastanelerinde kan dolaşımı ve kardiyovasküler enfeksiyonların en yaygın dört nedeninden biri olduğu gözlemlenmiştir. Candida'nın neden olduğu kan dolaşımı enfeksiyonları, enfekte hastalar arasında %50'ye varan ölüm oranından sorumludur. Yenidoğan bakım ünitelerinde Candida ile ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonları daha da sık görülür. Yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı, *C. albicans* potansiyel bir insan patojeni olarak önem kazanmıştır ve bu organizmanın biyolojisini anlamak için bu organizmanın detaylı bir şekilde incelenmesini gerektirmektedir. 1970'lerde ve 1980'lerde, bazı *Saccharomyces cerevisiae* laboratuvarları *C. albicans* üzerinde çalışmaya başlamıştır ve 1990'larda, çok sayıda maya laboratuvarı, *C. albicans*'ın farklı yönlerini araştırmaya geçmiştir ve bu, 1996 yılında bu patojenin genom diziliminin başlatılmasıyla sonuçlanmıştır. 2004 yılında *C. albicans*'ın genom dizisinin tamamlanması ve kullanılabilirliği, titiz araştırma faaliyetlerinin başlatılmasını mümkün kıldı ve bu önemli patojen hakkındaki bilgimizi genişletti. Son yirmi yılda, patojenite, genom yapısı ve dinamikleri, farklı koşullarda gen ekspresyon paternleri, ilaç direnci, biyofilm oluşumu ve konak-parazit etkileşimlerinin anlaşılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Hiç şüphesiz en azından mantar patojenleri için elit model organizmalar grubunun bir üyesi olarak ortaya çıkmıştır (Kabir ve ark., 2012).

1.7. Nanoteknoloji/Nanopartikül Nedir?

Nanoteknoloji, günümüzün en gelişmiş ve gelişmekte olan alanıdır. Nanoteknoloji, biyolojik, kimyasal ve fiziksel sistemlerde nano ölçekli malzemelerin uygulanmasını ve üretimini çevreler. Nanoteknoloji toplumda ve ülke ekonomisinde etkin bir rol oynamaktadır. Hücresel biyoloji, moleküler biyoloji, bilgi teknolojisi ve yarı iletken teknolojinin karşılaştırılmasında rol oynar.

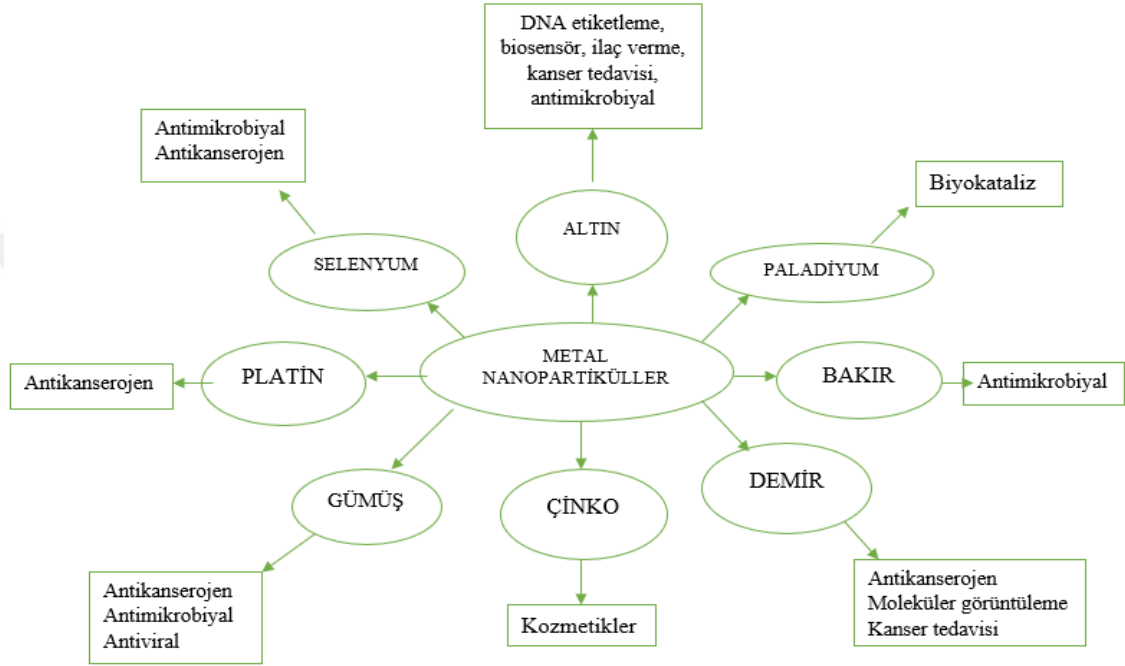
Nanoteknoloji üzerine yapılan araştırmalar nanomalzeme, nanoelektronik, sağlık biyoteknolojisi, bilgi teknolojisi ve ulusal güvenlik üretimine odaklanmıştır. Nanoteknolojinin yakın gelecekte endüstrilerde devrim yaratacağı da anlaşılmaktadır. Nanometre ölçeğindeki vurgular, ağırlıklı olarak temel bileşenlerinden geliştirilir. Örnekler, üç boyutlu nanoyapıların üretimi için kullanılan biyolojik molekül olan DNA'yı içerir. Çözeltide, birçok kimyasal kendi kendine birleşen moleküller de kümeler halinde sentezlenir. Nanopartiküller, birbirine bağlı atomların kümelenmesine dayanır ve yarıçapı

1 ile 100 nm arasında değişir. Nanolitografik üretim ve yukarıdan aşağıya litografik teknikler, mikro ve nanosistem bileşenlerini elde etmek için kullanılır. MEMS/NMES (mikro/nano elektromekanik sistem) tabanlıdır. MEMS, karakteristik uzunluğu 1 nm'den az ancak 100 nm'den fazla olmayan mekanik ve elektrik mikroskop cihazlarının bir kombinasyonudur. Son yıllarda nanomalzemelerin sentezi ve son derece benzersiz uygulamasının hayatın her alanında devrim yarattığı gözlemlenmiştir. Nanomateryal kozmetik, sağlık, biyomedikal, enerji bilimi, uzay endüstrileri, gıda ve besin takviyesi endüstrisi, ilaç-gen dağıtımı, kimyasal ve kataliz reaksiyonu ve ayrıca mekanik alanlarında aktif ve değerli bir modüler olarak hareket eder. Platin, çinko ve altın gibi reaktif olmayan soy metaller altında sınıflandırılan nanopartiküller (NP'ler), ilaç endüstrilerinde, tıbbi alanlarda ve birçok tüketici ürününde daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

21. yüzyılın en belirgin teknolojileri nanoteknoloji ve biyoteknolojidir. Nanoteknoloji, nanometre ölçeğinde belirgin bir rol gösteren nanomalzemelerin ve nanocihazların uygulanmasına, tasarımına ve geliştirilmesine dayanmaktadır (Emerich ve ark., 2007 ; Sahoo ve Labhasetwar, 2003). Biyoteknoloji, canlı hücrelerde mikro düzeyde gerçekleşen fizyolojik süreçler ve metabolik reaksiyonlarla ilgilenir. Bu iki teknolojinin, yani nanoteknoloji ve biyoteknolojinin bir kombinasyonu, hücre çalışmasında mikro ve nano düzeyde birçok yararlı aracın geliştirilmesinde ve uygulanmasında etkili bir rol oynayabilir. Enfekte hücreler ve dokulardaki yapısal ve içsel değişiklikler, potansiyel olarak çeşitli hedeflenen nanoteknolojik ilaçların üretimini ve gelişimini teşvik edebilir. Bu ilaçların, hastalıklı dokunun fizyolojik yolunun bölgesini doğru bir şekilde hedef almaları gibi çeşitli avantajları vardır (Jain, 2005). Nano ürünler enfeksiyon bölgesinde normal ilaçlardan daha fazla birikir (Vasir ve ark., 2005). Biyosentezlenmiş nanopartiküller, ilaç yüklemede, aktif biyolojik bileşiğin hedeflenen ilaç dağılımında ve azaltılmış ilaç toksisitesinde büyük etkinliğe sahiptir (Feng ve ark., 2004 ; de Kozak ve ark., 2004).

Nanopartiküller (NP'ler), organik ve inorganik malzemeden oluşan mikron altı ölçekli partiküllerdir. Nanopartiküllerin çapı 1 ila 100 nm arasında değişmektedir. Nanopartiküller, dökme malzemelere kıyasla küçük boyutlu, toksik olmayan ve çevre dostu özellikleri nedeniyle benzersiz yapıdadırlar (La Conte ve ark., 2005). NP'lerin kullanımları, etkin fiziksel ve kimyasal özelliklerinden dolayı yaşam bilimlerinde hala

nadir tercih edilse de, bu nano ölçekli malzemelerin geliştirilmesiyle ilgili çalışmalar devam etmektedir. Sonuç olarak, nanopartiküller, yaşam bilimlerinde bir dizi uygulama mevcudiyeti nedeniyle toplum üzerinde büyük ve önemli bir etkiye sahiptir. (La Conte ve ark., 2005). Çeşitli nanopartiküller ve kullanım alanları Şekil 1.2’de gösterilmiştir (Yavuz ve Yılmaz, 2021).



Şekil 1.2. Çeşitli metal nanopartiküller ve bunların uygulama alanları

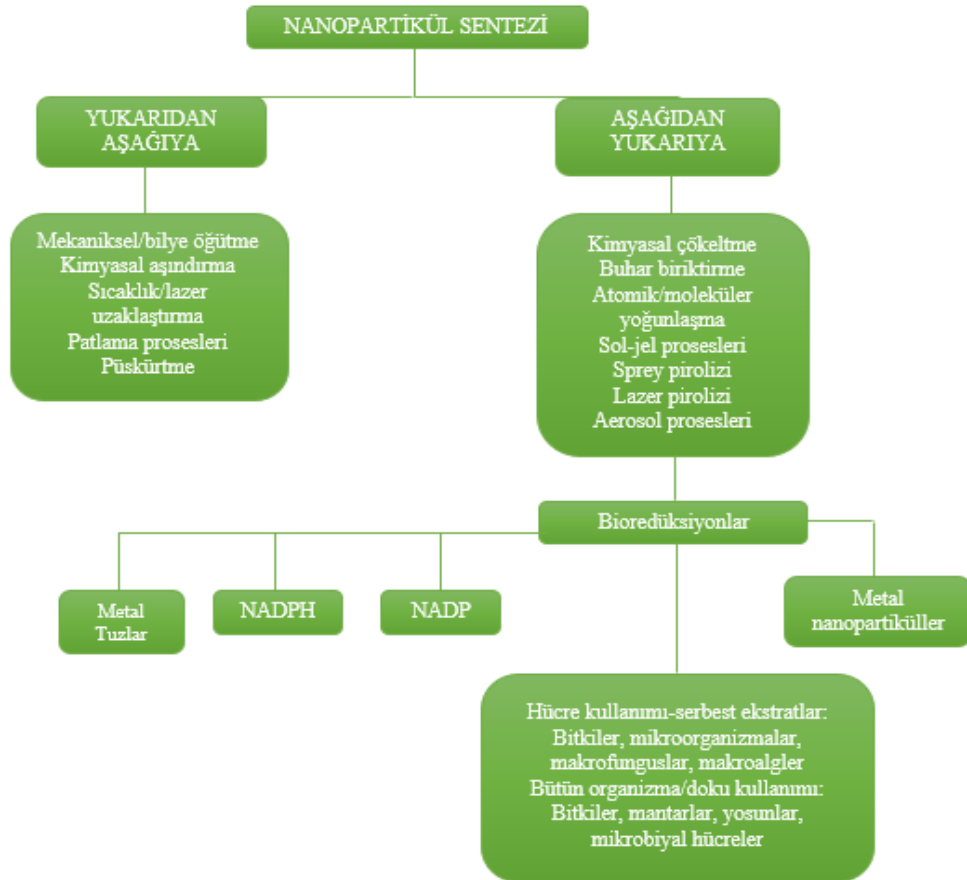
Modern çağda, nanoteknoloji alanı daha gelişmiştir, yeni nanomalzemeler, makro yığın malzemelerine kıyasla benzersiz özellikleri nedeniyle daha belirgin hale gelmiştir. Makromoleküler malzeme ile nano ölçekli malzeme arasındaki fark, nanomalzemenin yüksek hacim/yüzey oranının fizyokimyasal özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Olağanüstü ve benzersiz özellikleri nedeniyle, biyomedikal uygulamalarda ve moleküler düzeyde nanometre ölçeğinde yapılan bir dizi biyolojik işlemde mükemmel aktif üyelerdir. Daha geniş anlamda, biyoteknoloji alanında daha aktif olarak kullanılan nanomalzemelerin boyutları 10 nm ile 500 nm arasında değişmekte olup bazen 700 nm'yi aşmaktadır. Nanomalzeme, canlı hücrelerin moleküler düzeyde, reseptör bölgelerinde ve metabolik sürecin içinde iletişimde aktif bir rol oynar. Bu yöntemde nanomalzeme, canlı hücrelerin birçok biyokimyasal ve fizikokimyasal özelliği tarafından belirlenebilir

(Mody ve ark., 2009). Benzer şekilde, ilaç dağılımında, nano ölçekli görüntülemeye ve hedef tanımlamada olası ilgi düzeyi, geleneksel farmasötik ajanlarda çeşitli faydalar sunmuştur (Ali, 2020).

1.8. Nanopartikül Üretimindeki Yaklaşımlar

Günümüzde nanopartikül türlerini sentezlemek için çok sayıda fiziksel, kimyasal, biyolojik ve farklı hibrit yöntemler mevcuttur. Bunlar içinde fiziksel ve kimyasal yöntemler, toksik bileşikleriyle uygulamada sınırlamalar getirirse de nanopartikül sentezi için sıklıkla tercih edilir: hidrotermal/solvotermal, sol jel, fotokimyasal redüksiyon gibi tekniklerle, ultraviyole aerosol teknolojileri, taş baskı, lazer ablasyonu, ultrasonikasyon gibi.

Nanoparçacıkların üretilmesinde çoğunlukla iki yaklaşım kullanılır: aşağıdan yukarıya (Bottom up) ve yukarıdan aşağıya (Top down) (Şekil 1.3) (Yavuz ve Yılmaz, 2021).



Şekil 1.3. Nanopartikül sentezi için kullanılan çeşitli yöntemler

Top down (yukarıdan aşağı) yaklaşımda yapılan yöntemlerde hacimli malzemelere dışsal mekanik ve/veya kimyevi uygulamalarla enerji verilmesi akabinde malzemenin nano ölçeğe kadar küçük parçacıklara ayrılması esas alınır. Bottom up (aşağıdan yukarı) yaklaşımındaki yöntemlerle ise daha çok moleküler boyuta sahip yapıların kimyasal katalizlerle çoğaltılarak partikül eldesi gerçekleştirilir. Nanoparçacıklar şekil ve boyutlarına göre sentezlenir. Sentezlenen nanomalzemeler uygulama alanlarına göre nanoparçacıkların karakterizasyonuna bağlı olarak farklılıklar gösterir.

- Sol-Gel Tekniği; Ayrı parçacıkların veya polimerlerin entegre ağı (jel) için bir öncü görevi gören kimyasal bir çözeltiden metal oksitlerin üretimi için kullanılan ıslak bir kimyasal tekniktir. Öncü sol ya bir film oluşturmak için substrat üzerinde biriktirilebilir, istenen şekle sahip uygun bir kaba dökülebilir ya da tozları sentezlemek için kullanılabilir.
- Solvothermal Sentezi; Basınç altında ve kaynama noktalarının üzerindeki sıcaklıklarda polar çözücülerin kullanıldığı çok yönlü bir düşük sıcaklık yolu olan sentezdir. Solvothermal koşullar altında, reaktanların çözünürlüğü önemli ölçüde artar ve reaksiyonun daha düşük sıcaklıkta gerçekleşmesini sağlar.
- Kimyasal İndirgeme; Bir iyonik tuzun uygun bir ortamda sürfaktan varlığında indirgeyici maddeler kullanılarak indirgenmesidir. Yaygın olarak kullanılan indirgemelerden biridir
- Lazer Ablasyon; Bir lazer ışını ile ısıtılarak katı bir yüzeyden malzeme çıkarma işlemidir. Düşük lazer akışında, malzeme emilen lazer enerjisiyle ısıtılır ve buharlaşır veya süblimleşir. Daha yüksek akıda, malzeme plazmaya dönüştürülür. Lazer enerjisinin emildiği derinlik ve tek bir lazer darbesi tarafından kaldırılan malzeme miktarı, malzemenin optik özelliklerine ve lazer dalga boyuna bağlıdır. Bu yöntemle karbon nanotüpler üretilebilir.
- İnert Gaz Yoğuşması; Farklı metallerin ayrı potalarda, helyum veya argon gazı ile doldurulmuş, birkaç 100 paskallık tipik basınçta, ultra yüksek vakum odası içinde buharlaştırıldığı yerdir. Odadaki gaz atomları ile atomlar arası çarpışmalar sonucunda buharlaşan metal atomları kinetik enerjilerini kaybederek sıvı nitrojen dolu soğuk parmak üzerinde biriken küçük kristaller halinde yoğunlaşırlar (Vishwakarma, 2013).

1.8.1. Nanopartiküllerin Biyosentezi

Nanoparçacıkların biyosentezine duyulan ihtiyaç, fiziksel ve kimyasal işlemler maliyetli olduğu için artmıştır. Bilim insanları, nanoparçacık sentezi için daha ucuz yollar ararken, mikroorganizmaları ve ardından sentez için bitki özlerini kullanmayı tercih etmişlerdir. Normal koşullarda nano ve mikro ölçekli inorganik materyallerin sentezi için çeşitli prosesler bulunur; bu prosesler temeli nano materyallerin biyosentezi olan araştırma alanlarına katkı sağlamaktadır.

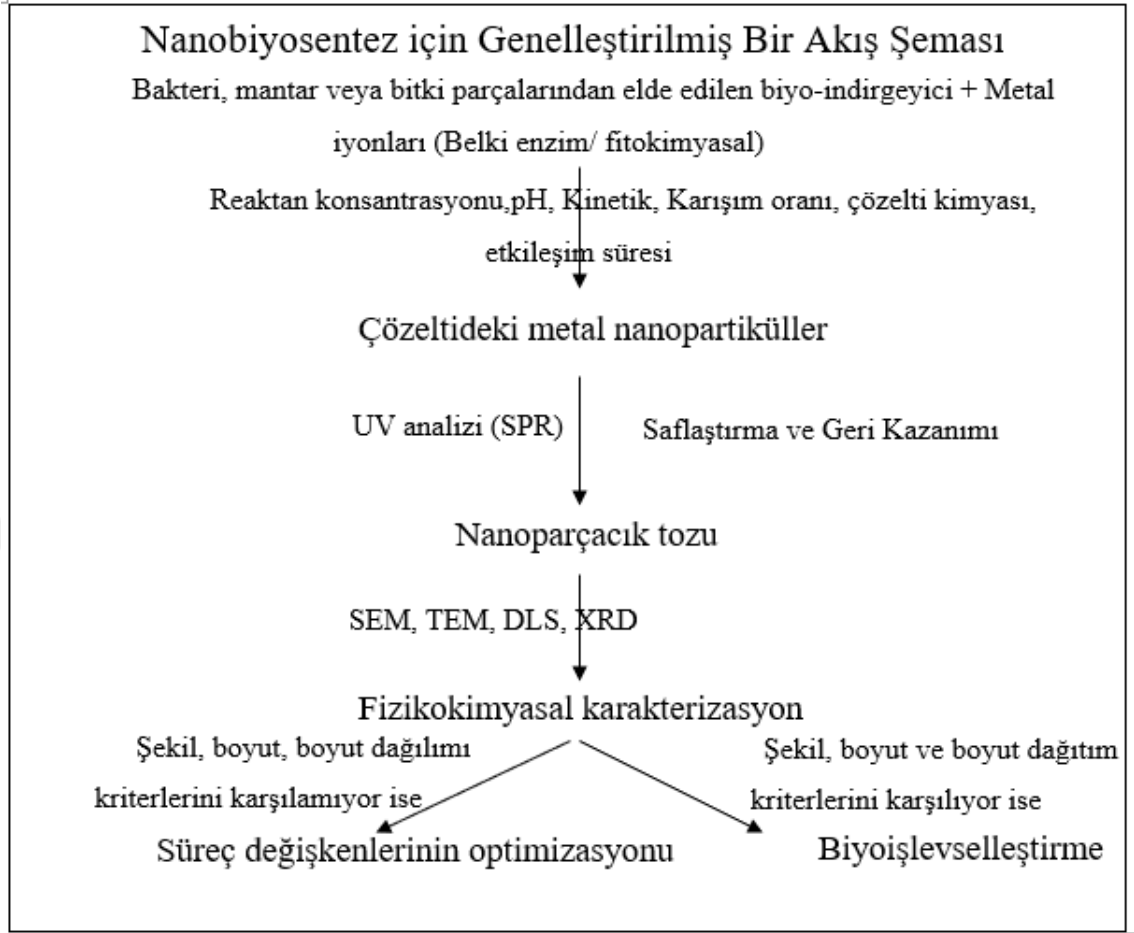
Nanopartiküllerin biyosentezi, meydana gelen ana reaksiyonun indirgeme/oksidasyon olduğu bir tür aşağıdan yukarıya (bottom up) yaklaşımdır. Anti-oksidan veya indirgeyici özelliklere sahip mikrobiyal enzimler ya da bitki fitokimyasalları genellikle metal bileşiklerinin ilgili nanoparçacıklarına indirgenmesinden sorumludur.

Yeşil kimya perspektifinden değerlendirilmesi gereken nanoparçacıkların hazırlanmasındaki üç ana adım (i) sentez için kullanılan çözücü ortamın seçimi, (ii) çevreye zarar vermeyen indirgeyici ajanın seçimi, (iii) stabilizasyon için toksik olmayan bir malzeme seçimidir.

Bugüne kadar bildirilen sentetik yöntemlerin çoğu, büyük ölçüde organik çözücülere dayanmaktadır. Bu, esas olarak kullanılan kaplama maddelerinin hidrofobikliğinden kaynaklanmaktadır. Biyolojik sistemleri kullanan sentez, yeşil kimya ilkeleriyle uyumludur: biyolojik sistemler, (i) çevre dostudur, (ii) indirgeyici ajandır ve (iii) reaksiyonda kapatma ajanıdır. Genellikle kimyasal sentez yöntemleri, tıbbi uygulamalarda ters etkilere sahip olabilen, yüzeyde adsorbe edilen bazı toksik kimyasal türlerin varlığına yol açar. Farmasötik uygulamalar için çevre dostu ve biyoyumlu oldukları için biyosentezlenmiş nanopartiküller söz konusu olduğunda bu bir sorun değildir.

Biyomimetik, malzeme oluşumu için biyolojik ilkelerin uygulanması anlamına gelir. Biyomimetikteki ilk süreçlerden biri biyo-indirgemeyi içerir. Başlangıçta nanoparçacıkları sentezlemek için bakteriler bunu daha sonra mantarlar, aktinomisetler ve daha yakın zamanda bitkilerin kullanımı takip etmiştir (Vishwakarma, 2013).

Biyolojik sistemler kullanılarak nanoparçacıkların sentezinin genel akış şeması Şekil 1.4.'te gösterilmiştir.



Şekil 1.4. Nanopartiküllerin biyosentezini gösteren akış şeması

1.8.2. Bitkilerin Nanopartikül Sentezinde Kullanımı

Bitkilerin nanoparçacıkların sentezi için kullanılmasının avantajı, kolaylıkla temin edilebilir olmaları, işlenmeleri, güvenli olmaları ve indirgemeye yardımcı olabilecek geniş bir metabolit çeşitliliğine sahip olmalarıdır.

Nanopartiküllerin sentezindeki rolleri için günümüzde pek çok bitki araştırılmaktadır. 2-20 nm boyutlarında altın nanopartiküller alfa alfa bitkileri kullanılarak sentezlenmiştir. Gümüş, nikel, kobalt, çinko ve bakır nanoparçacıkları da *Brassica juncea* (Hint hardalı), *Medicago sativa* (Alfa alfa) ve *Heliantus annus* (Ayçiçeği) bitkilerinden sentezlenmiştir. Bazı bitkilerin diğerlerine kıyasla daha yüksek konsantrasyonlarda metal biriktirdiği bilinmektedir ve bu tür bitkilere “hiperakümülatörler” denir. Araştırılan bitkilerden *Brassica juncea*, en iyi metal

biriktirme kabiliyetine sahip olduğu görülmüştür. Son zamanlarda, metal nanopartiküllerin bitki destekli indirgenmesi ve fitokimyasalların rolü ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. IR spektroskopik çalışmalar ışığında sorumlu ana fitokimyasallar terpenoidler, flavonlar, ketonlar, aldehytler amidler ve karboksilik asitler olarak tanımlanmıştır. Suda çözünür ana fitokimyasallar, direkt indirgemeden sorumlu olan flavonlar, organik asitler ve kinonlardır. *Bryophyllum* sp.(Xerophytes), *Cyprus* sp. (Mezofitler) ve *Hydrilla* sp.'de (Hidrofitler) bulunan fitokimyasallar, gümüş nanoparçacıkların sentezindeki rolleri için incelenmiştir. Kserofitlerin, gümüş nanopartiküllerin oluşumunda tautomerizasyonuna maruz kalabilen bir antrakınon olan emodin içerdiği bulunmuştur. İncelenen mezofit bitkinin, üç tip benzokinon (siperokinon, dietekinon ve remirin) içerdiği, termal inkübasyon sonrası kinonların aktivasyonu ile partikül boyutunun küçüldüğü öne sürülmüştür. Diğer fitokimyasallarla birlikte incelenen hidrofit bitkide katekol ve protokatekaldehit olduğu rapor edilmiştir. Alkali koşullar altında katekolün protokatekaldehite ve sonunda protokateşeuik aside dönüştüğü, her iki işlemde hidrojenin serbest bırakılarak nanoparçacıkların sentezinde rol oynadığı bildirildi. Kserofitler, mezofitler ve hidrofitler kullanılarak sentezlenen nanoparçacıkların boyutlarının 2-5 nm aralığında olduğu raporlanmıştır (Vishwakarma, 2013).

Son zamanlarda, *Magnolia kobus* ve *Diopyros kaki* yaprak ekstreleri kullanılarak altın nanopartiküller sentezlenmiştir. Sıcaklığın nanoparçacık oluşumuna etkisi araştırılmış ve 5-300 nm boyut aralığında polidispers parçacıkların daha düşük sıcaklıkta elde edildiği, daha yüksek sıcaklığın ise daha küçük ve küresel parçacıkların oluşumunu desteklediği bildirilmiştir (Vishwakarma, 2013).

Mantarlar ve bakteriler metal iyonlarının indirgenmesi için nispeten daha uzun bir inkübasyon süresi gerektirirken, suda çözünür fitokimyasallar bunu çok daha kısa sürede yapar. Bu nedenle, bakteri ve mantarlarla karşılaştırıldığında bitkiler, nanoparçacıkların sentezi için daha iyi adaylardır. Bitki doku kültürü teknikleri ve aşağı akış (downstream) işleme prosedürlerinden yararlanarak, bitkinin metabolik durumu vb. konular uygun şekilde ele alındığında endüstriyel ölçekte metalik ve oksit nanoparçacıkların sentezlenmesi mümkündür (Vishwakarma, 2013).

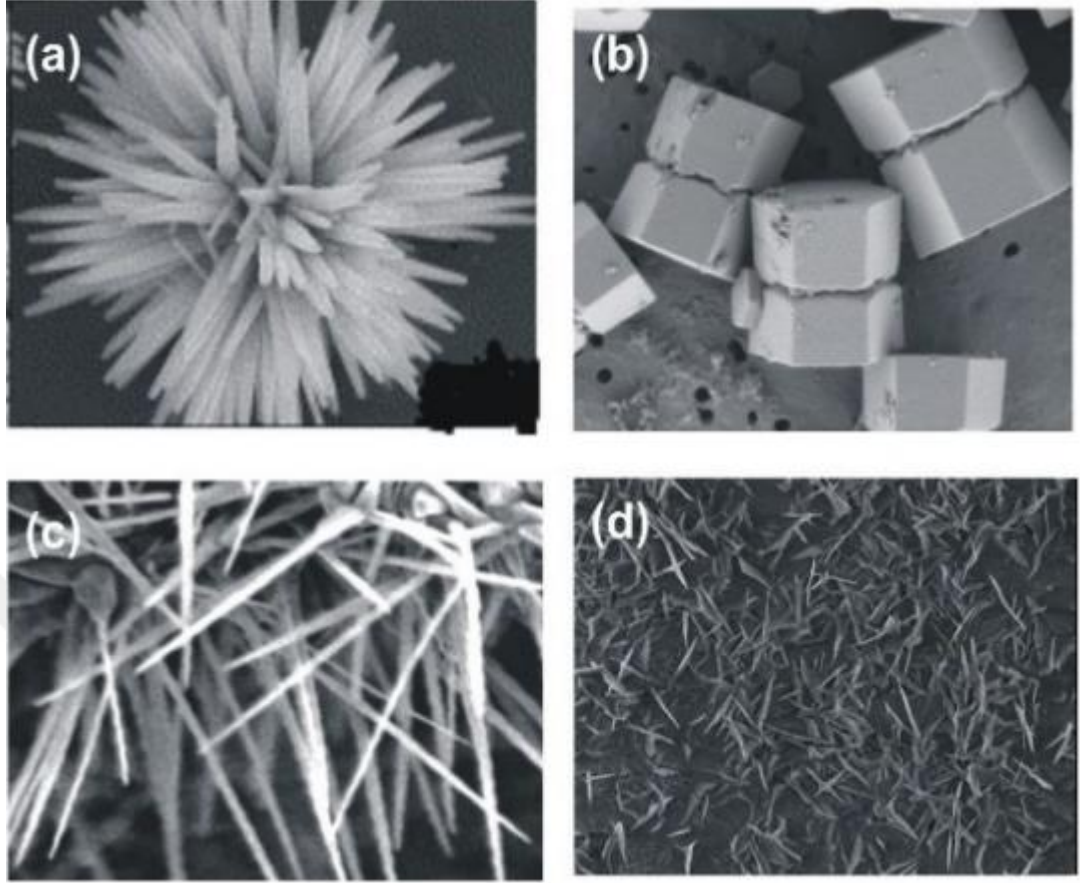
1.9. Çinko Oksit (ZnO) Nanopartiküller

Yarı iletken nanoparçacıklar, son yıllarda malzeme bilimi, kimya ve elektrik mühendisliğindeki geniş uygulamaları nedeniyle araştırmacıların dikkatini çeken çok önemli malzemelerdir. Nanopartiküllerin temelde iki farklı uyarımı vardır: *i.* eksitonik geçişler ve *ii.* derin tuzak geçişleri. Eksitonik geçişler bant kenarından (iletim bandından valans bandına) gelirken, derin tuzak geçişlerine geniş bant enerji seviyeleri ve özellikle yüksek yüzey-hacim oranlarında ortaya çıkan yüzey kusurları neden olur. Bu, yarıçapı dökme malzemenin Bohr yarıçapı ile karşılaştırılabilir hale geldiğinde, nanoparçacıkların fiziksel özelliklerinin boyuta bağımlı hale gelmesinin bir sonucudur. Ekzonik seviyeden gelen emisyon spektrumlarının herhangi bir kayma göstermediği, ancak emisyon spektrumlarının derin tuzak seviyesinden geliyorsa, uyarıcı dalga boyunun değiştirilmesiyle bazı önemli kaymalar gösterdiği gözlemlenmiştir. Nanoparçacıkların boyutunun emisyon spektrum alanı, doğrudan işlevi ve yarı iletken nanoparçacıkların optik özellikleri, etkin parçacık boyutuna güçlü bir şekilde bağlıdır. Yüzey/hacim oranı nanoparçacıkların optik özellikleri için en önemli noktadır. Bu oran derin tuzak geçişlerinin etkilerini arttırdığı için verimsiz hale gelmektedir (Vishwakarma, 2013).

Nanoteknoloji, biyolojik sistemlerdeki biyolojik makromoleküller arasındaki etkileşimin yanı sıra nanomalzemelerin fizikokimyasal özelliklerini nano düzeyde kontrol eden, nanoölçek düzeyine (1-100 nm) dayanan, son çağın en modern alanıdır. İnorganik nanomateryal özellikle metal oksit en etkilidir ve en yaygın olarak kanser tedavisi, biyoalgılama, hücre görüntüleme, ilaçlar ve gen aktarımı gibi tıp alanında kullanılır (Ali, 2020).

Son zamanlarda, ZnONPs şaşırtıcı özellikleri ve karakteristikleri nedeniyle çok dikkat çekmiştir, bu parçacıklar kimyasal reaksiyonlarda ve biyolojik türlerde foto oksitleyici ve foto-katalitik yetenek göstermiştir, bu özellikleri nedeniyle kanser tedavisinde aktif üyelerdir. Çalışmalar, çinko oksit nanoparçacıklarının, normal hücreleri bozmadan, belirli bir şekilde hızla bölünen kanser hücrelerinde sitotoksisteyi tetiklediğini göstermiştir. Benzersiz fiziksel ve kimyasal özellikleri nedeniyle ZnONPs, yüksek fotostabilite, kimyasal kararlılık, yüksek elektrokimyasal katsayı ve geniş aralıklı radyasyonu absorplama yeteneği gibi çok işlevli nanomalzemeler olarak işlev görür. Malzeme bilimlerinde ZnONPs, kovalent ve iyonik bağ nedeniyle yarı iletken olarak sınıflandırılır. ZnONPs, yüksek enerji bandı (3.37 MeV) ve geniş enerji bağı (60MeV)

nedeniyle oda sıcaklığında yüksek mekanik yetenek ve termal kararlılık nedeniyle çok dikkat çekmiştir (Zeghoud ve ark., 2022). ZnONPs bu özelliği onları modern lazer tıp teknolojisi, elektronik ve optoelektronikte daha çekici ve etkili kılar. ZnONPs ayrıca piezo ve piroelektriğin diğer olağanüstü özelliklerini de gösterir, bu özellikler parçacıkları seramik endüstrisinde daha sabit, sert ve sert malzemeler haline getirirken, hidrojen üretiminde fotokatalist, enerji üretici ve sensör dönüştürücü olarak kullanılır. ZnONPs biyoyumlu, düşük toksisiteli ve biyo ilaçlardaki uygulamaları artıran çevre dostu patiküllerdir (Agarwal ve ark., 2017). Nano malzeme ZnO, yapısında çeşitliliğe sahiptir, yeni bir malzeme olarak hareket eder ve nanoteknolojinin çeşitli alanlarında ileriye dönük uygulamalara sahiptir. ZnO, bir boyutta (1D), iki boyutta (2D) ve üç boyutta (3D) üç yapıdan oluşur. Nanomalzemenin tek boyutlu yapısı en büyük grup olarak hareket eder ve sarmallar, yaylar, nanoçubuklar, iğneler, şeritler, kayışlar, teller, taraklar ve tüpler oluşturur. 2D yapıda ZnO, nanolevhalar, nanolevhalar, nano peletler gibi çeşitli formlarda bulunur. 3D yapıda ZnO, kar taneleri, karahindibalar, iğne yapraklı kestane ve çiçek benzeri vb. oluşturur (Şekil 1.5). ZnO, bilinen tüm malzemeler arasında yapısında büyük çeşitlilik gösteren doğada bulunan malzemelerden biridir. ZnO, geniş bir özellik yelpazesi ile kendi yapısında büyük çeşitlilik gösteren tek malzemedir. ZnO NP'lerin üretiminde en yaygın olarak kullanılan sayısız teknik, sol-jel yöntemi, hidrotermal yöntem, mekanokimyasal yöntem, buhar biriktirme ve su çözeltisinde çökeltmedir. Bu işlemler, boyutlarına ve mekansal yapılarına göre farklı çinko parçacıkları ürünleri elde etmelerini sağlar (Ali, 2020).



Şekil 1.5. Çinko Oksitlerin Çeşitli Morfolojilerin Nanopartikülleri (a: Çiçek, b: Çubuklar, c: Nanotübüller d: Nanosfer) (Kolodziejczak-Radzimska ve ark., 2014)

1.10. Çinko oksit (ZnO) Nanopartikül Sentezi

Son yıllarda ZnO nanoteknolojisindeki ilerlemeler, NPs tasarlanmasını ve sentezlenmesini mümkün kılmıştır. ZnONPs biyolojik yöntemlerle sentezi, diğer proseslere göre en iyi, biyouyumlu, çevre dostu, düşük maliyetli ve düşük toksisitededir. Bunun dışında optoelektronik, elektriksel, katalitik ve fotokimyasal, antibakteriyel, antikanser, biyogörüntüleme gibi muazzam özellikler gösterir. Bu nedenle ZnONPs farklı alanlarda, özellikle tıp alanında çeşitli uygulamalara sahiptir. Nanoparçacıklar genellikle fiziksel, kimyasal ve biyolojik yöntemlerle sentezlenirler (Ali, 2020 ; Baig ve ark., 2021)

ZnONPs en yaygın üretim tekniklerinin başında mekanokimyasal işleme ve fiziksel buhar basınç sentezi gelmektedir. Diğer yandan kimyasal reaksiyonlar ve farklı öncül sentezleme yöntemleri de (termal dekompozisyon, çökeltme ve hidrotermal proses) kullanılmıştır. Nanoboyutlu malzemelerin üretiminde kullanılan en güncel teknik

mekanokimyasal procestir. Bu metot CeO_2 , ZnO , CdS , SiO_2 ve ZnS gibi çeşitli nanopartiküllerin sentezinde uygulanmaktadır (Ali, 2020; Hoang Nam ve Hoang Luong 2019).

1.11. ZnO 'nun Antimikrobiyal Özelliği

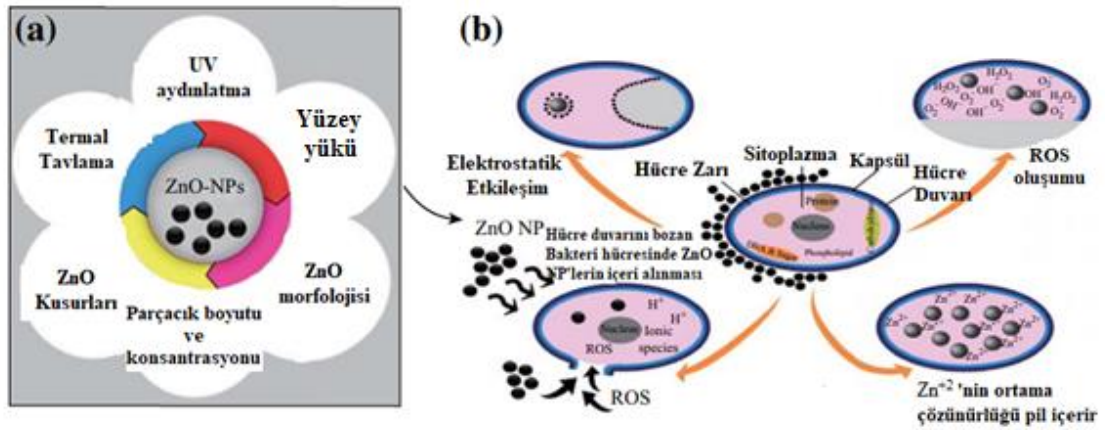
ZnO 'nun antimikrobiyal aktivitesi 1950'lerin başında gösterilmiştir ancak bu alandaki asıl çalışma 1995'te Sawai ve arkadaşlarının MgO , CaO ve ZnO tozlarıyla çeşitli bakteriler üzerindeki antimikrobiyal aktivite çalışmalarıyla başlamıştır. ABD Gıda ve İlaç Kurumu tarafından standardize edilen beş ZnO genel olarak güvenli kabul edilmektedir. Gıda endüstrisinde ZnO mikro element olarak temel gıda katkı maddelerine insanların ve hayvanların gelişimine katkı amaçlı kullanılmaktadır (Agarwal ve ark., 2017; Zeghoud ve ark., 2022).

ZnONPs antimikrobiyal aktiviteleri ile ilgili çeşitli Gram (+) bakterilerden *S. aureus* ve *Bacillus subtilis* üzerine maksimum duyarlılık gösteren araştırmalar yapılmıştır. ZnONPs ayrıca *Pseudomonas aeruginosa*, *C. jejuni* ve *E. coli*'ye karşı da antimikrobiyal aktivite sergilemiştir. ZnONPs *S. aureus*'la kıyaslandığında *E. coli*'ye karşı daha fazla duyarlı olduğu belirlenmiştir. Her iki suştaki duyarlılık farkının hücre yapısı ve antioksidanlardan kaynaklandığı ileri sürülmüştür. *S. aureus*'un hücre içeriğindeki karotenoid pigmentler oksidasyonu ve özellikle katalaz gibi antioksidan enzimlerin direncini arttırır. ZnONPs *E. coli*'deki direnç aktivitesindeki bir diğer fark *S. aureus*'la kıyaslandığında hücre membranının polaritesinin farklılığı ve *S. aureus*'un plazma membranının *E. coli*'den daha az negatif yüklü olmasından kaynaklıdır. Bu durum negatif yüklü serbest radikal iyonlarının (peroksit iyonları, hidroksil radikalleri ve süperoksit iyonları) hücreye girişini sağlayarak hücrede hasara ve nihayetinde hücre ölümüne sebep olur (Faisal ve ark., 2021).

Gram (+) bakteriler polimer peptoglikan tabaka ile birlikte ince bir hücre duvarı (20-80 nm) ve bir sitoplazmik membrana sahiptir. Oysaki Gram (-) bakterilerin hücre duvarı ince bir peptoglikan tabakayla (7-8 nm) birlikte bir plazma membranı ve dış zardan oluşan iki tabakaya sahiptir. Bu boyutlardaki nanopartiküller peptoglikan tabakadan kolayca geçip hasara sebep olarak yüksek duyarlılık gösterirler. Jel benzeri hücre sitoplazması nükleoid hariç hücresel komponentlerle çevrilidir. Sitoplazma içeriğinin ayrıca protein, karbonhidrat, nükleit asit, tuz, iyon ve yaklaşık %80 sudan oluşması

hücresinin elektriksel iletkenlik kazanmasına katkıda bulunur. Bakteri hücre duvarının toplam yükü negatiftir. Antibakteriyel aktivite terimi 2007 *Amerikan Tıbbi Genetik Sözlüğü*'ne göre bakterilerin gelişimini inhibe eden veya durduran olarak tanımlanmıştır. Antimikrobiyal ajan olarak kullanılan ilaçlar selektif toksisiteye sahiptir. Kemoteröpatik ajanlar olarak rol oynayan bu bileşenler bakteriyel enfeksiyonların önlenmesinde ve iyileştirilmesinde kullanılırlar. Antibakteriyel ajanlar bakterilere ya bakteriyostatik ya da bakteriyosidal etki gösterirler (Sirelkhatim ve ark., 2015).

ZnONPs antimikrobiyal aktivitesine etki eden temel fizikokimyasal ve yapısal faktörlerle potansiyel etki mekanizmaları Şekil 1.6'da gösterilmiştir. Bu zamana kadar açıklanan antimikrobiyal aktivite mekanizmalarına rağmen gerçek toksisite mekanizması tam olarak hala aydınlatılamamıştır. Literatürde öne sürülen ayırt edici mekanizmalar şu şekilde sıralanmıştır: hücre duvarına ZnO NP'lerin direkt teması, hücre bütünlüğünün bozulmaya bağlı olarak hasar görmesi, antimikrobiyal Zn^{+2} iyonlarının serbest salınımı ve ROS (reaktif oksijen türevleri) oluşumu (Sirelkhatim ve ark., 2015).



Şekil 1.6. a. ZnO NP parametrelerinin antimikrobiyal aktivite üzerine etkisi b. ZnO NP'nin antimikrobiyal aktivitesinin olası farklı mekanizmaları (ROS oluşumu, Zn^{+2} salınımı, elektrostatik etkileşimler ve ZnO NP'nin bakteriyle olan interaksyonu) (Sirelkhatim ve ark., 2015)

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

ZnONPs'in çeşitli alanlardaki önemi antibakteriyel aktivitelerini incelemek için küresel bir araştırma alanı olmuştur. Organik bazlı dezenfektanlarla karşılaştırıldığında eşsiz ve uzun stabil kalma özelliklerine sahip ZnO NP'ler antimikrobiyal ajan olarak kullanılmaktadır. Hacim/geniş yüzey alan oranı doğal antimikrobiyal ajan olarak kullanımlarına izin verir (Taşdemir ve ark., 2021).

Multidisipliner bir bilimdalı olan nanoteknoloji uygulamaları giderek yayımlanarak geleneksel tedavilerin yerini almaya başlamıştır. Çeşitli nanoparçacıkların özellikle tıbbi bitkiler kullanılarak sentezlenmesi bu alanlardan bir tanesidir. Tıbbi bitkiler doğal ürünler olduklarından, tedavi amacıyla kullanıldıklarında çok az veya hiç yan etkileri bulunmamaktadır. Ayrıca, sentetik ilaçlara çoklu antibiyotik direnç özelliği gösteren birçok patojen mikroorganizma ile mücadelede de etkilidirler. Literatür çalışmalarına bakıldığında, çeşitli tıbbi bitkilerden çoğunlukla çinko oksit ve gümüş nanoparçacık sentezinin/karakterizasyonunun ve antimikrobiyal çalışmalarının yapıldığı görülmektedir. Özellikle çinko oksit ile ilgili yapılan araştırmalara bakıldığında, gerek saf ve gerekse bitki özütleri kullanılarak sentezlenmiş nano boyutlardaki çinko oksit parçacıkların antimikrobiyal aktivitelerinin kayda değer olduğu araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir. Yapılan araştırmalarda gerek çinko oksit parçacığının değişen boyutuna ve gerekse sentez aşamasında kullanılan bitki özütünün yüzdelik konsantrasyonuna bağlı olarak etkinliğin değiştiği ortaya konmuştur (Taşdemir ve ark., 2021).

Centaurea türleri geleneksel tıpta pek çok araştırma alanına (antikanser, antiviral, antimikrobiyal, antifungal, antidiyabetik etki vb) konu olmuştur (Rosselli ve ark., 2005). Farmakolojik bileşenleri üzerine yapılan araştırmalarda en önemlilerinin asetlenik bileşenler, flavonoidler, alkaloidler, sesquiterpenlaktonlar ve lignanlar olduğu bildirilmiştir. Ayrıca chlorojenik, kafeik, ferulik ve p-kumarik asitler, izoquersitrin ve kumarin gibi bileşenlerin de çeşitli Centaurea türlerinde olduğu bildirilmiştir. Bunların antimikrobiyal, antioksidan ve toksik özellikleri ilgili çalışmalarla ortaya konmuştur. (Güven ve ark.,2005; Abdoli ve ark., 2021)

Literatür taramasında dünyada ve ülkemizde Centaurea türleri kullanılarak nanopartikül sentezi ve etki mekanizmaları üzerine yapılan çalışmaların oldukça sınırlı olduğu görülmüştür. Bu çalışmalar daha çok gümüş, demir, bakır metal oksit nanopartikül sentezi üzerinedir. *C. babylonica* türü üzerinde şimdiye kadar bilğimiz dahilinde

toplamda 5-6 çalışma vardır. *C. babylonica* kullanılarak yeşil sentez yöntemiyle nanopartikül sentezi yapılan literatürde hiçbir çalışma yoktur.

Bitki özleri veya uçucu yağların ökaryotik ve bakteri hücrelerinde çok farklı bir etki şekline sahip olduğu bilinmektedir. Bakteriyel hücreler için güçlü bakterisidal özellikler gösterirken, ökaryotlarda apoptozu ve farklılaşmayı, hücresel proteinlerin translasyon sonrası modifikasyonunu ve hepatik detoksifiye edici enzimlerin ekspresyonunu değiştirirler. Bu nedenle, bitki özleri prokaryotlarda ve ökaryotlarda çok farklı etkilere neden olabilir (Lazutka ve ark., 2001).

Kumarasamy ve arkadaşları (2002), *Centaurea scabiosa* L. tohumlarını antimikrobiyal aktivite açısından test etmiş ve ekstraktların sadece *Proteus mirabilis* bakterisi için etkili olduğunu bulmuşlardır. Öte yandan, *Centaurea nigra* L.'den elde edilen serotonin konjugatlarının penisiline dirençli *Escherichia coli*'ye karşı önemli antimikrobiyal aktivitesini bulmuşlardır. Ancak mevcut çalışmada, dört farklı ekstrakt kullanılarak bu bakteriye karşı çok az antimikrobiyal aktivite gözlemlenmiştir.

Bazı yazarlar, *Centaurea* türlerinin uçucu yağının antimikrobiyal aktivitesine odaklanmıştır, örneğin, Yaylı ve ark. (2005), iki *Centaurea* türünün (*Centaurea appendicigera*, K. Koch. ve *Centaurea helenioides*, Boiss & Hausskn.) uçucu yağların antimikrobiyal etkisini araştırmış ve Gram pozitif ve Gram negatif bakteriler üzerinde orta derecede antibakteriyel aktivite tespit etmişlerdir. Benzer sonuçlar *C. sessilis* Willd ve *Centaurea armena* Boiss. türünün uçucu yağları için de elde etmiştir. Bir başka çalışmada *Centaurea aladaghensis* Wagenitz'in uçucu yağının, yedi insan patojen mikroorganizmasına karşı antibakteriyel etkili olduğu gösterilmiştir (Köse ve ark., 2007). Ancak, *Centaurea parlatoris* Heldr. Ve *Centaurea nicaeensis* All'in uçucu yağlarının seçilen 14 mikroorganizma üzerinde düşük aktivite gösterdiği rapor edilmiştir (Senatore ve ark., 2008).

Ayrıca Cansaran ve ark. (2010), çeşitli *C. cankiriense* ekstraktlarının antimikrobiyal aktivitesini incelemiştir. Bu türün hem etil asetat hem de metanol özütleri 13 bakterinin üremesini engellemiştir ve etil asetat özütlerinin MİK değerleri *E. coli* için 250 mg/mL ve *S. aureus* için 62,5 mg/mL olarak bulunmuştur. Cansaran ve ark. (2010) tarafından elde edilen sonuçların aksine, *C. babylonica*'nın etil asetat ve metanol ekstraktlarının *E. coli* için 51,6 mg/mL ve *S. aureus* için 51,2 mg/mL MİK değerleri sergilediğini bulunmuştur. Sonuç olarak, *C. babylonica*'nın etil asetat ve metanol özütleri,

bu bakterilere karşı *C. cankiriense*'ninkinden daha etkili fitokimyasal bileşikler içerdiği öne sürülmüştür.

Literatürde *Centaurea* taksonlarının antifungal aktivitesi üzerine birçok çalışma bulunmasına rağmen (Dündar ve ark., 2017; Sen ve ark., 2013; Panagouleas 2003), sunulan çalışma *C. babylonica*'nın ekstraktlarının hava kısımlarının antimikrobiyal aktivitesinin ilk kayıdır ve test edilen bakteri ve mayalara karşı orta düzeyde antimikrobiyal aktivite gözlenmiştir. Ekstraktlar arasında, 14 mm inhibisyon zonu ile *C. albicans*'a karşı en etkili ekstrakt asetonik ekstrakt iken, 9 mm inhibisyon zonu ile heksan ve kloroform ekstraktları daha az etkili ekstrakttır. Cansaran ve arkadaşları (2010) *C. cankiriense*'nin etil asetat ekstraktının *C. albicans*'ta zayıf aktivite profili gösterdiğini bildirmiştir. Bitkinin çiçek ve gövde kısmından elde edilen bitki ekstraktları ile *C. albicans*'a karşı sırasıyla 12 ve 14 mm'lik inhibisyon zonları bildirmişlerdir. Benzer şekilde, etil asetat özütü de sunulan çalışmada *C. albicans*'a karşı 12 mm inhibisyon bölgesi göstermiştir. *C. babylonica* ve *C. cankiriense* ile ilgili sonuçların aksine ; Yaylı ve ark. (2005) iki *Centaurea* türü *C. sessilis* ve *C. armena*'nın *C. albicans* ve *C. tropicalis*'e karşı hiçbir antifungal aktivitesini bildirmemiştir.

Güvensen ve arkadaşlarının 2019'da *C. babylonica*'nın 7 farklı ekstraktıyla yaptıkları antimikrobiyal aktivite çalışmasında en iyi antimikrobiyal etki (MİK:1,6 mg/mL), aseton ekstresinde *Bacillus cereus*, *P. aeruginosa* ve *C. albicans*'a karşı elde edilmiştir. Aynı çalışmada ekstraktın in vitro olarak kanser hücrelerine karşı da güçlü bir antiproliferatif aktivite sergilediği tespit edilmiştir.

Çeşitli araştırmalar, farklı *Centaurea* türlerinin farklı kanser hücre dizilerinin sitotoksitesi üzerindeki etkilerine odaklanmıştır. Örneğin, Zater ve arkadaşlarının çalışmalarında (2016), *C. diluta* subsp. *algeriensis*, sitotoksite açısından araştırılmış ve 21 µg/ml IC50 değeri ile A549 hücrelerinin canlılığının azaldığını göstermiştir. Yukarıdaki sonucun aksine, mevcut çalışmada aynı hücre hattında 9 µg/ml olan IC50 değerinin *C. babylonica* (L.) L.'nin kloroform ekstraktının A549 hücrelerine karşı daha etkili olduğunu gösterdiği bulunmuştur. Ek olarak, üç farklı *Centaurea* türünün, *C. calcitrapa*, *C. ptoisimopappa* ve *C. spicata*'nın ham metanolik ve sulu ekstraktları, Erol-Dadi ve arkadaşları (2019) tarafından HeLa ve Vera hücrelerine karşı sitotoksik aktivite açısından değerlendirilmiştir. *C. calcitrapa* metanolik ekstrenin <100 µg/mL IC50 değeri ile her iki hücre hattına karşı en yüksek sitotoksiteyi gözlemlemişlerdir. Diğer iki türün

metanolik ekstraktları, IC50 değeri $\geq 250 \mu\text{g/mL}$ olan sitotoksikite sergilemiştir. Ancak sulu ekstraktın IC50 değeri *C. ptosimopappa* ve *C. spicata* için $1.000 \mu\text{g/mL}$ 'den yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde, mevcut çalışmada, sulu ekstrenin en az antiproliferatif etki gösterdiği, *C. babylonica* (L.) L.'nin metanolik ekstresinin IC50 ile A549 hücrelerinin sitotoksikitesi için en az etkili ekstre olduğu bulunmuştur.

Yakın tarihli bir çalışmada, *C. babylonica*'nın (L.) Glioma, A549 ve MCF-7 hücreleri üzerindeki antikanser aktivitesi incelendi. Dünder ve ark., (2010) burada bazı kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik bir etki meydana geldiğini açıklamışlardır. Şekerler ve ark.(2018) beş farklı *Centaurea* türünün kloroform ekstraktlarının HepG2 hücrelerine karşı antikanser etkisini araştırdı ve *C. cuneifolia* Sm. (CCC), $0.002 \mu\text{g/mL}$ IC50 değeri ile en etkili ekstrakt olduğunu bildirdiler. Artun ve ark. (2016) ayrıca *C. nerimaniae* ve *C. antiochia* dahil olmak üzere metanolik bitki ekstraktlarının sitotoksik aktivitelerini bildirmiştir. İki *Centaurea* türü, $253 \mu\text{g/mL}$ 'lik LC50 değerleriyle HeLa ve Vero hücrelerine karşı sitotoksik aktivite sergilemiştir; LC50 değerleri sırasıyla $194 \mu\text{g/mL}$ ve $1.000 \mu\text{g/mL}$ olan $427 \mu\text{g/mL}$ 'dir (Artun ve ark., 2016). Benzer şekilde mevcut çalışma, *C. babylonica*'nın metanolik ekstraktının, $239 \mu\text{g/mL}$ 'lik benzer bir LC50 değeriyle sitotoksikite sergilediğini göstermektedir. Ancak *C. babylonica* L.'nin kloroform, etil asetat ve aseton ekstraktlarının kanser hücre hatlarının sitotoksikitesi üzerine 9, 33 ve $36 \mu\text{g/mL}$ IC50 değerleri ile en etkili ekstraktlar olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, aynı cinsten veya aynı türden bitki ekstraktlarının, ekstraksiyon için kullanılan çözücülerin tipine, test edilen hücre hatlarının tipine ve bitkilerin kimyasal profillerine bağlı olarak farklı seviyelerde sitotoksikite sergilediğini göstermektedir.

Çok farklı mikroorganizma grupları olmasına rağmen nanopartiküller belirli suşlara karşı farklı derecede antimikrobiyal aktivite gösterebilirler. Genel bir kural olarak Gram (-) bakteriler ZnONPs karşı Gram (+)'lere daha az duyarlıdır. Gram (-) bakterilerin daha fazla dirençli olmaları hücre duvar yapı özellikleriyle açıklanabilir. Lipopolisakkarit tabaka özellikle antimikrobiyal özellikli pek çok bileşene karşı direnci artırır. Epidemiyolojik olarak önemli mikroorganizma gruplarının ayrı bir önemi bulunmaktadır. Örneğin *Mycobacterium tuberculosis*'e uygulanan ZnONPs bu organizmaya bakteriyostatik etki göstermiştir (Heidary ve ark., 2019). Tablo 2.1.'de ZnONPs fizikokimyasal ve antimikrobiyal etkileriyle ilgili literatür özeti verilmiştir.

Çizelge 2.1. Literatürde sunulan ZnO nanoparçacıklarının fizikokimyasal ve antimikrobiyal etkileriyle ilgili bazı çalışmalar

n	Çap (nm)	Yapı	Şekil	Materyal Kompozisyonu	Mikroorganizmalar	Biyolojik Etki	Konsantrasyon	Maruz Kalma Süresi ve Sıcaklığı	Sentez yolu	Referanslar
1	3	Oxo-alkoxy phase variety	Küre	Metal oksit çekirdeği, (-OR, -OH) yüzey gruplarının kabuğu ile çevrilidir.	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	BS	0.5-1.5 M	24 Saat 35°C	Sol-jel yöntemi	Dadi ve ark., 2019
2	50±9	Kristal	Küre	ZnO	<i>V. cholerae</i> , <i>E. coli</i> , <i>C. Jejuni</i> , <i>S. aureus</i> (MRSA)	BC	0.78; 1.56; 3,125; 6.25; 12.5; 25; 50 mM	48 Saat 37°C (<i>C. jejuni</i> için 42°C)	Kimyasal yöntem, ardından mekanik ve ısıtma işlemi	Siddique ve ark., 2013
3	50-70	Kristal	Küre	ZnO, kitosan	<i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i>	BS	30 µL/ml	37°C	Stabilize edici ajan olarak kitosan kullanan mikrodalga ısıtma	Yusof ve ark., 2019
4	8	Kristal	Küre	ZnO	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>B.subtilis</i>	BS	10-100 µg/ml	24 Saat, 35 ± 2°C	Isıl işlem sonrası sol-jel yöntemi	Azam ve ark., 2012
5	9.3±3.9	Kristal	Küre	ZnO	<i>M. tuberculosis</i>	BS, BC	1-64 µg/ml	24 Saat 37°C	Kimyasal biriktirme yöntemi	Heidary ve ark., 2019

Çizelge 2.1. (Devamı) Literatürde sunulan ZnO nanoparçacıklarının fizikokimyasal ve antimikrobiyal etkileriyle ilgili bazı çalışmalar

6	5.3, 33.9, 4.5, 21.2, 6.8, 38.2, 5.3, 6.7	Yüzey değişti rici olarak 3- glisidil oksipr opil trimeto ksisila n (GPT MS) ile kaplan mış ZnO	Küre	ZnO NP'lerin koloidal süspansiyonla rı ve sudaki GPTMS-ZnO dispersiyonla rı	<i>S. aureus, E. coli</i>	BS, BC	1.25–0.01 mg/ ml	24 Saat 37°C	NP boyutu kontrolü için değişen reaksiyo n sürelerin e sahip sol-jel yöntemi ve ardında n yüzey değiştiri ci olarak (3- glisidilo ksipropil) trimetok sisilan (GPTM S) ilavesi	da Silva B ve ark., 201
7	50 (ZnO); ~ 1000 (GO- ZnO)	Kristal	GO- ss; ZnO Küre	ZnO NP kristalleri ile kaplı iğ şeklindeki GO yapıları	<i>E. coli, S. typhimurium, B. subtilis, E. faecalis</i>	BC	100 µM	24 Saat 37°C	Değiştiril miş hummer yöntemi	Zhong ve ark., 2018

Çizelge 2.1. (Devamı) Literatürde sunulan ZnO nanoparçacıklarının fizikokimyasal ve antimikrobiyal etkileriyle ilgili bazı çalışmalar

8	~18	Kristal	Küre	ZnO	<i>S. aureus, P. aeruginosa, B. subtilis, P. mirabilis, E. coli, C. albicans, C. tropicalis</i>	BS, BC, FS	50, 100, 200 µg/ml	24 saat, bakteriler için 37°C ve maya için 28°C ila 35°C	<i>A.indica</i> ekstraktı kullanan kimyasal ve ardında n ısıt işlemleri	Elumalai ve ark., 2015
9	10	Kristal	Küre	ZnO	<i>St. aureus, P. aeruginosa, E. coli, C. albicans, A. niger, T. rubrum</i>	BC, FC	10–5187 µM	Mantarlar için 5 gün 3 hafta 34°C; bakteriler için 18 saat, 34°C.	<i>Sulu Chelidonium majus</i> ekstraktı kullanılarak kimyasal sentez	Dobrucka ve ark., 2018
10	33	Kristal	Küre	ZnO	<i>E. coli, S. choleraesuis, B. subtilis</i>	BS	10 mg/ml	48 saat, 37°C	Kimyasal ve ardından mekanik ve ısıt işlemleri	Al-Hada ve ark., 2017
11	Uzunluk 90-100; çap 80-90	Kristal	Çubuk	ZnO	<i>B. cereus, S. aureus, P. aeruginosa j S. typhimurium</i>	BS, BC	0.01–100 mg/ml	24 saat, 35°C	Sonokimyasal yöntem	Souza ve ark., 2019

Çizelge 2.1. (Devamı) Literatürde sunulan ZnO nanoparçacıklarının fizikokimyasal ve antimikrobiyal etkileriyle ilgili bazı çalışmalar

12	~30	-	Küre	ZnO	<i>C. jejuni</i> , <i>S. enterica</i> , <i>E. coli</i>	BC	0.025–0.1 mg/ml	<i>C. jejuni</i> 24 saat, 42°C. <i>S. enterica</i> , <i>E. coli</i> 16 saat, 37°C	Bitmiş bir ticari ürün olan inframat Advance d material s LLC (manche ster, CT) kullanıldı.	Xie ve ark., 2011
13	20	Kristal	Küre	ZnO	<i>S. typhimurium</i> , <i>S. aureus</i>	BC	1.33 mM	24 Saat 37°C	Sol-jel yöntemi	Akbar ve ark., 2019
14	20	Kristal	Küre	ZnO, ZnO + jelatin	<i>P. aeruginosa</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>C. albicans</i>	BS	25; 50 µg/ml	24 Saat 37°C	Kimyasal ve ardından ısıtıl işlem	Divya ve ark., 2017
15	23-26	Kristal	Küre	ZnO	<i>K. pneumonia</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. albicans</i> , <i>P. notatum</i>	BS	62.5–100 µg/ml	-	<i>Zingiber officinale</i> ekstraktı kimyasal, ardından termal ve mekanik işlem	Janaki ve ark., 2015

Çizelge 2.1. (Devamı) Literatürde sunulan ZnO nanoparçacıklarının fizikokimyasal ve antimikrobiyal etkileriyle ilgili bazı çalışmalar

16	3.7-88.8	Kristal	Çiçek si	ZnO	<i>S. aureus, E. coli, C. albicans</i>	BS	0.25; 0.5 mg/ml	24 Saat 37°C	Çeşitli sıcakta (25°C, 35°C, 55°C, 75°C) sol-jel yöntemi	Khan ve ark., 2014
17	ZnO ~ 1750 – 2250; BZnO ~ 36.7 1-51.80	Kristal	ZnO çiçek; BznO küre	ZnO	<i>E. coli</i>	BS	0.1- 0.4 g/ml	24 Saat 37°C	Islak kimyasal yöntem	Souza ve ark., 2019
18	60-70	Kristal	-	ZnO	<i>S. aureus, P. aeruginosa, E. coli</i>	BS	125–1028 µg/ml	18 saat, 35 ± 1°C	<i>Trifolium pretense</i> çiçekleri nin sulu ekstraktı nı kullanan kimyasal yöntem, ardından ısıtıl işlem	Dobrucka ve Dlugaszewska, 2016

Çizelge 2.1. (Devamı) Literatürde sunulan ZnO nanoparçacıklarının fizikokimyasal ve antimikrobiyal etkileriyle ilgili bazı çalışmalar

19	ZnO ~21.0 5; Ag- ZnO ~30.1 3	Kristal	Küre	ZnO, Ag, AgO	<i>E. coli</i> , <i>K. pneumonia</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. typhi</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Fusarium spp.</i> , <i>R. necatrix</i>	BS, FS	100 mg/ml	8–24 saat, 37°C	Kenevir sativa yapraklarının sulu ekstraktı kullanan kimyasal yöntem	Chauhan ve ark., 2020
20	22	Kristal	Küre	ZnO	<i>B. subtilis</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. Aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. oxytoca</i>	BS	NP'lerin 0,0005 g (0,5 mg) ağırlığındaki kısımları, bakterilerle tohumlanmış agar içindeki bir oyuga yerleştirildi.	24 Saat 37°C	Sol-jel yöntemi	Precious Ayanwale ve Reyes-Lopez, 2019
21	20-25	Kristal	Küre	ZnO	<i>S. aureus</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>A. flavus</i> , <i>A. fumigatus</i>	BS	20–100 µg/ml	24 Saat 37°C	Kimyasal biriktirmeye yöntemin i takiben termal ve mekanik işlem	Navale ve ark., 2015
22	200-500	Kristal	Küre (ZnO), Çubuk (ZnO Cu)	ZnO; ZnO, yol açtı. Mn, Fe, Co, Ni, Cu. Katkı içeriği %3	<i>E. coli</i>	BS	0.5 mg/ml	48 saat, 37 °C	Solvoter mal yöntem	Qi ve ark., 2019

Çizelge 2.1. (Devamı) Literatürde sunulan ZnO nanoparçacıklarının fizikokimyasal ve antimikrobiyal etkileriyle ilgili bazı çalışmalar

23	42-64	Kristal	Küre , oval	ZnO	<i>A. hydrophila, E. coli, S. aureus, P. aeruginosa, E. faecalis, S. pyogenes, A. flavus, A. niger, C. albicans</i>	BS	1.2–25 µg/ml	24 Saat 37°C	Çevre dostu bir indirgeyici ajan olarak tekrar üretilebilir bakteri aeromonas hydrophila kullanılarak çinko oksit nanoparçacıklarının biyosentezi	Jayaseelan ve ark., 2012
24	20-50	Kristal	Küre	Kimyasal olarak saf	<i>S. paratyphi, E. coli, S. aureus</i>	BS	6 mm'lik bir diske 20 µL ekstrakt uygulandı	24 Saat 37°C	<i>Tabernaemontana divaricata</i> yapraklarının sulu bir ekstraktını kullanan kimyasal, ardından ısıtıl işlem	Raja ve ark., 2018

Çizelge 2.1. (Devamı) Literatürde sunulan ZnO nanoparçacıklarının fizikokimyasal ve antimikrobiyal etkileriyle ilgili bazı çalışmalar

25	800-3000	Kristal	Çiçek si	ZnO	<i>S. aureus, E. coli</i>	BS	25–125 mg/L	18–24 saat, 37 °C	Kimyasal Çökeltim	Kumar ve ark., 2012
26	5	Kristal	Küre	Bir polistiren filme (ZnO-PS) bağlı veya bir polivinilprolidon (ZnO-PVP) jelde asılı toz formundaki ZnO-NP nanopartiküller	<i>L. monocytogenes, S. enteritidis, E. coli</i>	BS	0.1- 0.5 mg/ml	48 saat, 22 °C	Sol-jel yöntemi ve ardından ısıtıl işlem	Jin ve ark., 2009
27	4.45 ± 0.37	Kristal	Küre	ZnO	<i>S. aureus, E. coli</i>	BS	0.375–1.5 mg/ml <i>E. coli</i> ; 0.09–0.375 mg/ml <i>S. aureus</i>	24 Saat 37°C	Kimyasal Çökeltim	Saliani ve ark., 2015
28	3	Kristal	-	-	<i>S. aureus, E. coli</i>	BS	0.5–16 mg/ml	24 Saat 37°C	Sonokimyasal yöntem	Emami ve Chehrizi, 2011
29	~249	Kristal	Şekilsiz	ZnO	<i>E. coli</i>	BS	0.1.0.25 g/L	8-6 Saat 37°C	Nanofaz teknolojilerinden ve Nanoyapılı ve amorf malzemelerde n bitmiş bir ticari ürün kullanıldı	Zhang ve ark., 2007

Çizelge 2.1. (Devamı) Literatürde sunulan ZnO nanoparçacıklarının fizikokimyasal ve antimikrobiyal etkileriyle ilgili bazı çalışmalar

30	~20	Kristal	Küre	ZnO, Ag	<i>S. aureus, E. coli</i>	BS	20–70 µg/ml	24 Saat 37°C	<i>Timus vulgaris</i> yaprağı ekstresi kullanan kimyasal	Zare ve ark., 2019
31	~124.6	Kristal	Küre	ZnO	<i>S. aureus, B. subtilis, E. coli, S. paratyphi</i>	BS	20–100 µg/ml	24 Saat 37°C	Sulu bir <i>Tectona Grandis</i> (L.) ekstraktı kullanan kimyasal	Senthilkumar ve ark., 2017
32	ZnO 243; ZnO-Fe 197	Kristal	Çubuk	ZnO, Fe	<i>E. coli, B. safensis</i>	BC	15–25 µL	24 Saat 37°C	İndirgeyici ajan olarak <i>Amarantus spinosus</i> yaprağı ekstresi kullanılarak kimyasal sentez	Aiswarya ve ark., 2017
33	20-30	Kristal	Çubuk, çiçeksi, küre	ZnO	<i>E. coli, S. aureus</i>	BS	0.625–10 mg/ml	24 Saat 37°C	Solvoter mal yöntem	Zare ve ark., 2018

Çizelge 2.1. (Devamı) Literatürde sunulan ZnO nanoparçacıklarının fizikokimyasal ve antimikrobiyal etkileriyle ilgili bazı çalışmalar

34	4, 10, 30	Kristal	Küre	ZnO	<i>E. coli, S. aureus</i>	BS	12.5–1000 µg/ml	24 Saat 37°C	Solvothermal yöntem	Bai ve ark., 2015
35	70	Kristal	Küre, çubuk	ZnO	<i>E. coli</i>	BS	0, 3, 6, 12 mM/Lµ ⁻¹	12 Saat 37°C	Alfa aesar'dan (ward hill, MA, ABD) kullanılmış hazır ticari malzeme	Liu ve ark., 2009
36	ZnO 13.79 ; ZnO-Mn (5% Mn) 16.72 ; ZnO-Mn (10% Mn) 17.43	Kristal	Tohum benzeri	ZnO, Mn	<i>E. coli, K. pneumoniae, S. dysenteriae, S. typhi, P. aeruginosa, B. subtilis, S. aureus</i>	BS	50–250 µg/ml	24 Saat 37°C	Kimyasal biriktirme yöntemi	Rekha ve ark., 2010
37	3-25	Kristal	Dikenli	ZnO	<i>B. subtilis, E. coli, C. albicans</i>	BS	0.5 mg/ml	24 Saat 37°C	Sol-jel Yöntemi	Khan ve ark., 2016
38	<5	Kristal	Altıgen (CE ZnO NP); üçgen (WPE ZnO-NP)	ZnO	<i>S. epidermidis, B. subtilis, K. pneumoniae, P. aeruginosa</i>	BS	10 µg/ml	24 Saat 37°C	Su nasır özü (CE) ve in vitro elde edilen tüm bitki izodon rugosus (WPE) kullanılarak NP-ZnO'nun biyojenik sentezi	Siddiquah ve ark., 2018

Çizelge 2.1. (Devamı) Literatürde sunulan ZnO nanoparçacıklarının fizikokimyasal ve antimikrobiyal etkileriyle ilgili bazı çalışmalar

39	~28	Kristal	Küre	ZnO	<i>K. aerogenes, E. coli, P. desmolyticum, S. aureus</i>	BS	200.400 µg/kuyu	36 saat, 37 °C	Bir indirgeyici madde olarak <i>Ruta graveolens</i> saplarının sulu bir ekstraktını kullanan biyojenik sentez	Lingaraju ve ark., 2016
40	66	Kristal	Altıgen	ZnO	<i>S. aureus, Proteus sp., Acinetobacter sp, P. aerogenes, E. coli</i>	BS	20 µg/ml	24 Saat 37°C	<i>Ficus carica</i> yaprağı ekstresi kullanılarak sentez	Ehsan ve Sajjad, 2017
41	14.18	Kristal	Küre	ZnO	<i>M. luteus, S. aureus, S. pneumoniae, E. coli, P. aeruginosa</i>	BS	70–150 µg/ml	24 Saat 37°C	<i>Rubia Cordifolia</i> kök ekstresi kullanılarak sentez	Prachi ve ark., 2017
42	~1000	Kristal	Çiçeksi	Çiçek şeklindeki büyük ZnO parçacıklarının yüzeyinde Ag ve TiO ₂ nanoparçacıkları	<i>E. coli</i>	BS	0.4 g/L	24 Saat 37°C	Basit hidrotermal sentez	Pant ve ark., 2013

Çizelge 2.1. (Devamı) Literatürde sunulan ZnO nanoparçacıklarının fizikokimyasal ve antimikrobiyal etkileriyle ilgili bazı çalışmalar

43	164 ± 2	Kristal	Küre	ZnO NP'ler içeren sodyum aljinat (SA)/poli (vinil alkol) (PVA) fiber paspaslar	<i>S. aureus, E. coli</i>	BS	Çeşitli ZnO nanopartikül konsantrasyonları (%0,5, 1, 2 ve 5) içeren SA/PVA	24 Saat 37°C	Sol-jel yöntemi	Shalumon ve ark., 2011
44	20.99 - 32.24	Kristal	Altıgen	ZnO, ZnO +Fe (1-%17) ZnO	<i>E. coli, P. aeruginosa</i>	BS	1-8 mg/ml	24 Saat 30°C	Sol-jel yöntemi	Kayani ve ark., 2018
45	2-28	Kristal	Küre	ZnO	<i>Pseudomonas sp., Fusarium sp</i>	BS, FS	10 ⁻¹ N	24 Saat 37°C	Çeşitli koşullar altında sürfaktanların kullanımını içeren kimyasal yöntem	Sharma ve ark., 2010
46	60-80	Kristal	Küre	NP-ZnO, polimer ortamında eşit olarak dağılmıştır	<i>E. coli, S. aureus</i>	BS	-	24 Saat 37°C	Çinko asetilasetonatın termal ayrışmasının bir sonucu olarak elde edilen sardunya esansiyel yağı ve çinko nanoparçacıklarına dayalı yenilenebilir bir polimerin birlikte çöktürülmesiyle polimer/NP-ZnO'nun ince nanokompozit filmlerinin tek aşamalı plazma sentezi	Al-Jumaili ve ark., 2019

Çizelge 2.1. (Devamı) Literatürde sunulan ZnO nanoparçacıklarının fizikokimyasal ve antimikrobiyal etkileriyle ilgili bazı çalışmalar

47	>100	Kristal	Küre	ZnO, TG ile kaplanmış ZnO (tiyogliserol)	<i>E. coli</i>	BS, BC	8–55 mg/100 ml	12 Saat 37°C	Islak kimyasal sentez	Dutta ve ark., 2012
48	800 ± 200	Kristal	Dikenli	Yüzey modifikasyonlu ZnO-NP (800°C'nin altındaki bir sıcaklıkta bir Ar ortamında tavlama, Zn'nin uzaklaştırılması ve O boşluklarında bir artış; 1000°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda plazma oksidasyonu)	<i>E. coli, S. aureus</i>	BS	8 mg/ml	24 Saat 37°C	Buhar-sıvı-katı (VLS) yöntemi ve ardından O ₂ eksikliği olan bir argon atmosferinde tavlama ve plazma işlemi sırasında oksidasyon yoluyla yüzey modifikasyonu	Aiswarya ve ark., 2017
49	40-1200	Kristal	Küre, çubuk	ZnO, ZnO + PEG (polietilen glkol), ZnO + nişasta	<i>E. coli, S. aureus</i>	BS	1 µM - 7 mM	24 Saat 37°C	Islak kimyasal sentez	Zare ve ark., 2018
50	10-60	Kristal	Küre	ZnO	<i>A. baumannii</i>	BC	1–50 mM	12 Saat 37°C	<i>Calotropis procera</i> yapraklarının sulu bir ekstraktını kullanan sol-jel yöntemi	Tiwari ve ark., 2018

BS-bakterisidal etki. BS- bakteriyostatik etki. FS- fungistatik etki.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Bitki Materyali ve Ekstraksiyonu

Bu çalışmada *C. babylonica*'nın toprak üstü kısımları kullanılmıştır. Bitki Hatay ilinin doğal habitatlarından (Defne, Sinanlı mevki, Asi nehri kıyıları) Temmuz – Ağustos 2021'de toplanarak, tür tanımlaması Doç. Dr. Yelda GÜZEL tarafından yapılmış, HMKÜ herbaryumunda (Y.Güzel-1201) koduyla kayıt altına alınmıştır. (Şekil 3.1)



Şekil 3.1. *Centaurea babylonica* bitkisinin toprak üstü kısmı

Bitkinin toprak üstü kısımları kirlilikleri uzaklaştırmak için çeşme suyuyla yıkanmış ve oda sıcaklığında, gölge olan serin ve kuru bir ortamda yaklaşık on beş gün kurutulmuştur. Kuruyan parçalar küçük parçalara ayrılıp hububat öğütücüsünde (Lavion) toz haline getirilmiştir. (Şekil 3.2) Öğütülen kısımların sulu ekstraksiyon hazırlığı Şahin ve arkadaşlarının (2021) önerdiği hidrodestilasyon yöntemine göre yapılmıştır. Milipor filtre ile filtrasyona tabi tutulan sulu bitki özütü (ekstraktı) +4 °C nanoparçacık sentezi için saklanmıştır.



Şekil 3.2. Çalışmada kullanılan hububat öğütücü

3.1.2. Bakteri Suşları

Tez çalışmamızda kullandığımız ESKAPE patojenlerden *Entrecoccus faecium*, Metisiline dirençli *S. aureus* (M4), Metisiline dirençli *S. aureus* (48), *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* suşları HMKÜ Tıp Fakültesinden, *Acinetobacter baumannii* Doç. Dr. Azer Özad Düzgün'den (Gümüşhane Üniversitesi) temin edilmiştir.

3.2. Yöntem

3.2.1. Çinko Oksit Nanoparçacıkların Yeşil Sentezi

Çözelti bazlı film büyütme yöntemiyle ZnONPs eldesi için 0,20 M çinko asetat dihidrat ($\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) deiyonize suda çözündürülmüştür. pH değeri amonyum hidroksit (NH_4OH) kullanılarak $10,0 \pm 0,02$ 'ye ayarlanmıştır. İndirgeyici ajan olarak sulu *C. babylonica* (%2,5, %5,0, %10,0) ekstresi çözeltiye eklenmiş, deney süresince gelişme sıcaklığı $80-85^\circ\text{C}$ 'de tutulmuştur. Katkısız ZnO ve katkılı ZnONPs 80°C 'de 100 dakika bekletilerek kalsinasyonla nanoparçacıklar elde edilmiştir. Elde edilen kalsit kısım diğer tüm deneysel çalışmalar için kullanılmıştır.

3.2.2. ZnONPs Karakterizasyonu

ZnONPs morfolojik özelliklerinin (parçacık boyutu ve dağılımı) doğrulanması için Alan Emisyonu Taramalı Elektron Mikroskobu (FESEM) Evo Ls 10, Carl Zeiss NTS kullanılmıştır. Nanoparçacıkların element kompozisyonu enerji dağılımlı X-ışın spektroskopisi (EDX) ile; olası kristal faz ve oriyantasyonları ise X-ışınları toz difraksiyonu (XRD) (RIGAKU Smart Lab) ile belirlenmiştir. ZnO NP'lerin kimyasal bağ yapıları Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (SHIMADZU) kullanılarak $500-3500\text{ cm}^{-1}$ aralığında taranmıştır.

3.2.3. Nanoparçacıkların Antimikrobiyal Aktivitesinin Belirlenmesi

Agar kuyucuk difüzyon testi, bitkilerin ve mikrobiyal ekstraktların antimikrobiyal aktivitesini değerlendirmek için yaygın kullanılmaktadır. *C. babylonica* sulu ekstresi, katkısız ZnO, bitki katkılı (%2,5, %5,0, %10,0) sentezlenmiş çinkooksit nanoparçacıkların antimikrobiyal aktivite çalışması için seçilen klinik kökenli 5 bakteri (*E. faecium*, MRSA M4, MRSA M48, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*) ve 1 maya (*C. albicans*) izolatının herbirine agar kuyucuk difüzyon yöntemi uygulandı. Yöntemde, her bir izolatın 24 saatlik taze kültüründen hazırlanan McFarland 0,5 konsantrasyonu kullanıldı. İzolatların Mueller Hinton agar besiyerlerine ekimleri gerçekleştirildi.

Sentezlenen ZnONPs ayrı ayrı solüsyon şeklinde %10 DMSO(dimetil sülfoksit) içinde çözündürüldü.

Petri üzerinde kolkbor yardımıyla açılmış 7 adet kuyucuğa 50 mikrolitre (μ l) test ekstreleri (katkısız ZnO ; bitki katkılı sentezlenmiş ZnONPs (10 mg); *C. babylonica* sulu ekstresi, bitki sulu ekstresi+katkısız ZnO (eşit oranda), distile su) ilave edilerek, izolatlar 24 saat 37 °C' de aerobik olarak inkübe edilmiştir. Süre bitiminde, inhibisyon zon çapları milimetrik cetvelle ölçülerek (mm) değerlendirilmiştir.

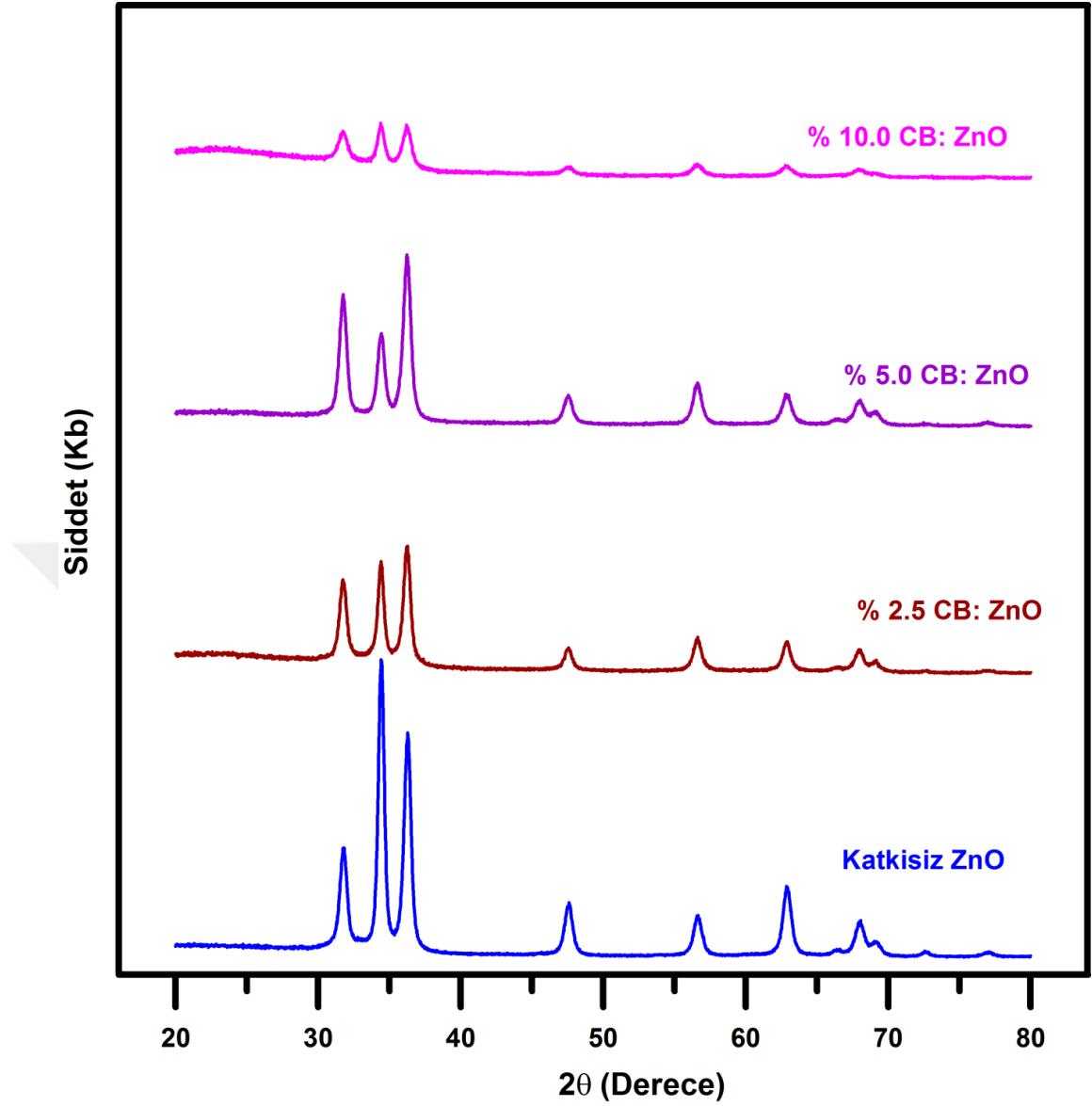


4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

4.1. ZnO NP'lerin Morfolojik ve Yapısal Özellikleri

4.1.1. X- Işını Kırınimleri

XRD (X-ışınları difraktometresi), elektromanyetik ışının özellikleri kullanılarak karakterizasyon çalışmalarında kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemin temel prensibi X-ışınları kırınımıdır. X-ışını kırınımı; üretilmiş olan malzemelerin kristal yapısı, kristallenme kalitesi ve malzemenin fiziksel ve kimyasal anlamda bileşeni ile ilgili bize bilgi verir. Yapay X-ışını üreten tüpe sahip cihaz elektromanyetik dalga ile aynı dalga boyuna sahip olacak şekilde saçılım gösterir. X-ışınının doğru bir açıyla kırılması ve saçılması için pürüzsüz bir yüzeye sahip olması gereken numuneye X-ışını gönderilir. Numuneye çarpan X-ışını, farklı açı ve şiddetlerde yansır. Böylelikle X-ışınları, analiz edilen maddenin içeriğinde gözlenen mineralojik ve elementel bileşimi tespit eder.



Şekil 4.1. Katkısız, %2,5, %5,0 ve %10,0 *Centaurea babylonica* katkılı ZnONPs X-ışını kırınım (XRD) desenleri

Sentezlenen nanoparçacıkların elde edilen XRD grafiklerine bakıldığında yapının tamamen saf ZnO'dan oluştuğu görülmektedir. 4 farklı nanoparçacık için 4 farklı XRD deseni alınmıştır (Şekil 4.1.). Bu desenlere bakıldığında; katkısız ZnO'da herhangi bir kirlilik ve benzeri bir pikin görülmediği, bununla birlikte katkılamadan sonra da yine ZnO formunda olduğu ve yapıda bir değişme meydana gelmediği görülmektedir (Soylu ve ark., 2022; Taşdemir ve ark., 2022). Fakat düzlemlerden elde edilen yansıma pigmentlerinin şiddetlerinin katkılanan organik malzemeye bağlı olarak değiştiği

görülmektedir. Bu değişim sadece kristallenme kalitesini etkilemiş olup ZnO'nun yapıda yine gözlemlendiği, yapıların yine ZnO'dan oluştuğu anlaşılmaktadır.

Çizelge 4.1. Üretilmiş olan ZnONPs hesaplanan kristallit boyutları

Numune adı	Kristal Boyutu (nm)
Katkısız ZnO	18,46
%2,5 <i>C. babylonica</i> (CB) katkılı ZnO	17,90
%5,0 <i>C. babylonica</i> (CB) katkılı ZnO	14,76
%10,0 <i>C. babylonica</i> (CB) katkılı ZnO	14,60

Çizelge 4.1.'e bakıldığında XRD verilerinden elde edilen kristallik boyutları artan *C. babylonica* konsantrasyonuna bağlı olarak azalmaktadır. Bu da bize yapıya *C. babylonica* ilave edildikçe nanoparçacığın boyutunun azaldığını gösterir.

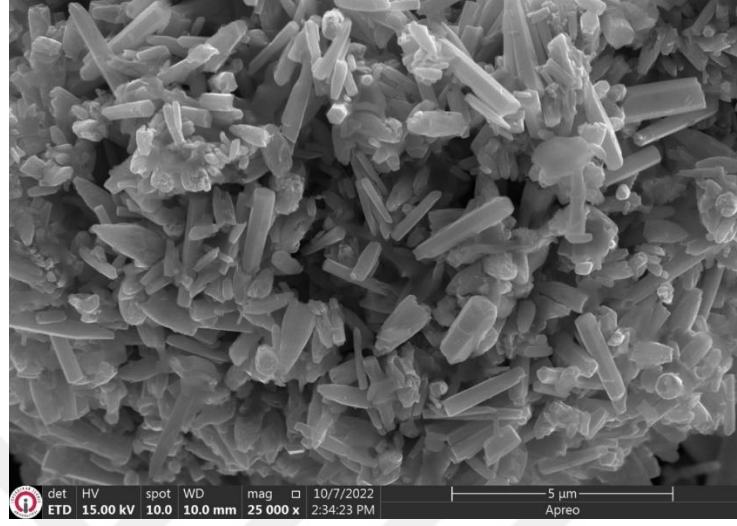
4.1.2. Nanoparçacıkların FESEM Analizi

Çözelti bazlı film büyütme yöntemi (Ardışık İyonik Tabaka Adsorpsiyon ve Reaksiyonu) uygulanarak elde edilen katkısız ve % 2,5, % 5,0, % 10,0 oranlarında *C. babylonica* katkılanmış nanoparçacıkların, morfolojilerinin ve ölçeklendirmelerinin doğrulanması için farklı büyütme oranlarında FESEM kullanılmıştır. FESEM sonuçlarında sentezlenen nanoparçacıkların morfolojilerinin genel olarak çubuk ve çiçek benzeri, nanoparçacık boyutlarının ise 412,1-1779 nm aralığında olduğu görülmüştür.

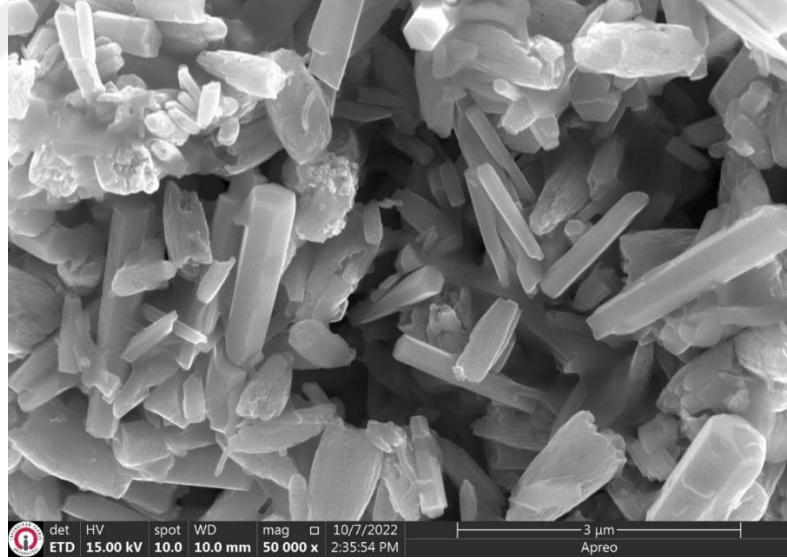
4.1.2.1. Katkısız ZnONPs FESEM Sonuçları

Şekil 4.2. 4.3 ve Şekil 4.4.'te çözelti bazlı film büyütme aracılığıyla hazırlanmış nano çubuk morfolojisindeki katkısız ZnO'ların 25.000 büyütmedeki görüntüsü gösterilmekte olup, Şekil 4.4. aynı zamanda bu yapıların kalınlıklarının ölçeklendirildiği FESEM sonucudur. Aynı yapıların 50.000 büyütmedeki görüntüsü Şekil 4.2'de gösterilmiştir. Şekil 4.3'e bakıldığında 11 farklı parçacığın kalınlıkları ölçeklendirilerek tespit edilmiştir. Bunların ortalaması alındığında ise ortalama parçacık kalınlığı 412,1 nm olarak hesaplanmıştır. Buradan yola çıkarak ürettiğimiz bu ZnO yapıların

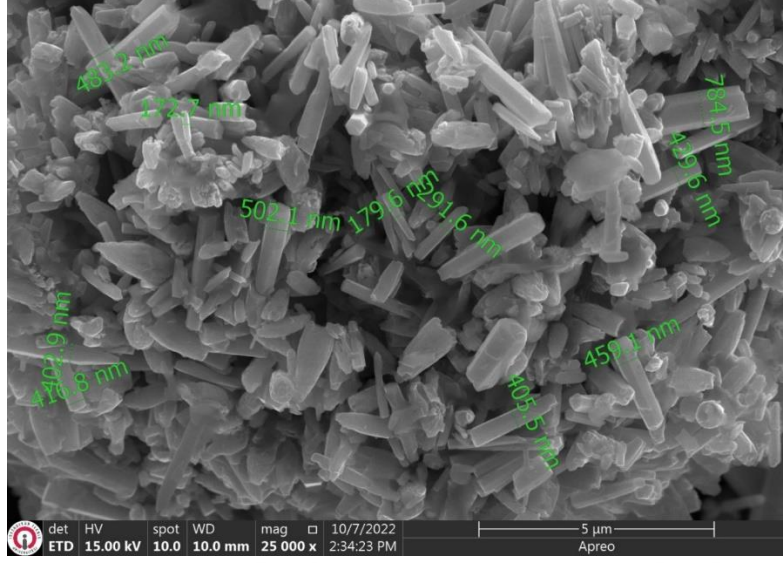
kalınlıklarının nano ölçekliği olduğu ve oluşan yapının nano-çubuk formunda olduğunu söylememiz mümkündür.



şekil 4.2. Katkısız ZnONPs 25 KX Büyütmedeki FESEM görüntüsü



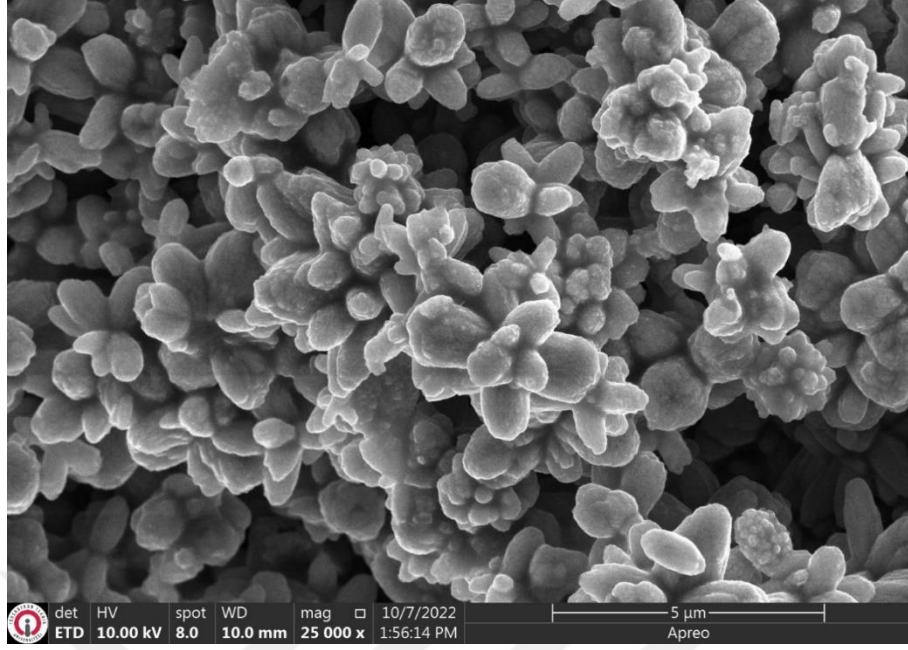
şekil 4.3. Katkısız ZnONPs 50 KX Büyütmedeki FESEM görüntüsü



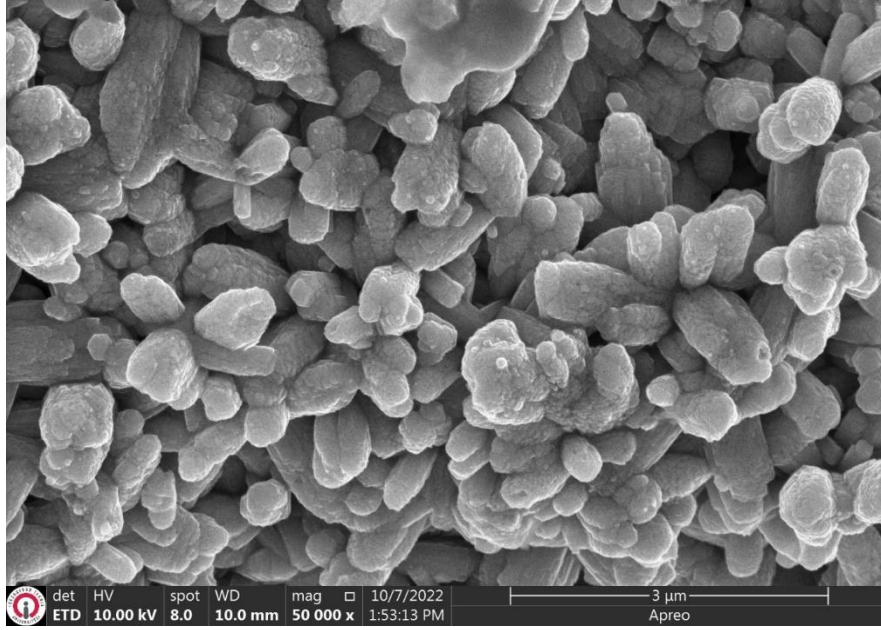
Şekil 4.4. Katkısız ZnONPs 25 KX Büyütmedeki Ölçeklendirilmiş FESEM Görüntüsü

4.1.2.2. % 2,5 *C. babylonica* Katkılı ZnONPs FESEM Analizi

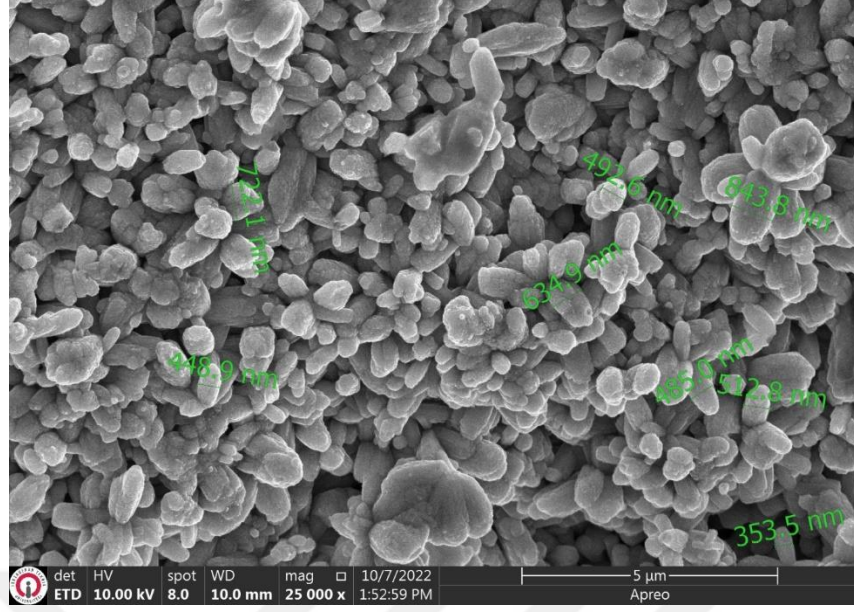
Şekil 4.5. Şekil 4.6. ve Şekil 4.7. aynı şekilde çözelti bazlı film büyütme yöntemi aracılığıyla oluşturulan, film büyütme esnasında banyo çözeltisine %2,5 oranında *C. babylonica* katkılanmasıyla elde edilmiş ZnO nano çubuk yapılarına ait FESEM görüntülerini göstermektedir. Yapıya bakıldığında özellikle ölçeklendirilmiş olan Şekil 4.7’de elde edilen yapıların uzunluk ve kalınlıkları saf yapıya oranla farklılaşmıştır. Bunun nedeni; çözelti bazlı film büyütme yöntemlerinde ortama organik malzeme ilave edildiğinde, katkılanan bu organik malzemenin çözeltideki kimyasal reaksiyonun hızını değiştirmesidir. Dolayısıyla bu reaksiyon sonucunda ortaya çıkan ZnO yapılarının tanecik boyutları da bu reaksiyonun hızına bağlı olarak değişir. Yapıya % 2,5 oranında *C. babylonica* katıldığında çözeltideki ZnO’nun çekirdeklenme hızı değiştiği için reaksiyon sonucunda tanecik boyutu da değişmiştir (Soylu ve ark., 2022). Elde edilen yapıların ortalama kalınlıkları 561,6 nm bulunmuştur



Şekil 4.5. %2,5 *C. babylonica* Katkılı ZnONPs 25 KX Büyütmedeki FESEM görüntüsü



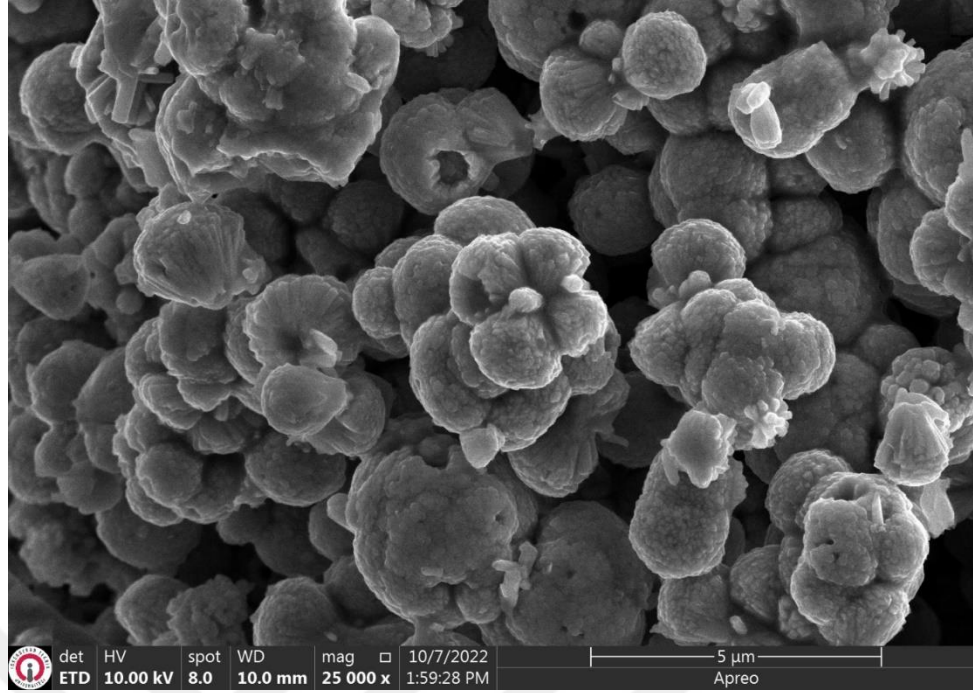
Şekil 4.6. %2,5 *C. babylonica* Katkılı ZnONPs 50 KX Büyütmedeki FESEM görüntüsü



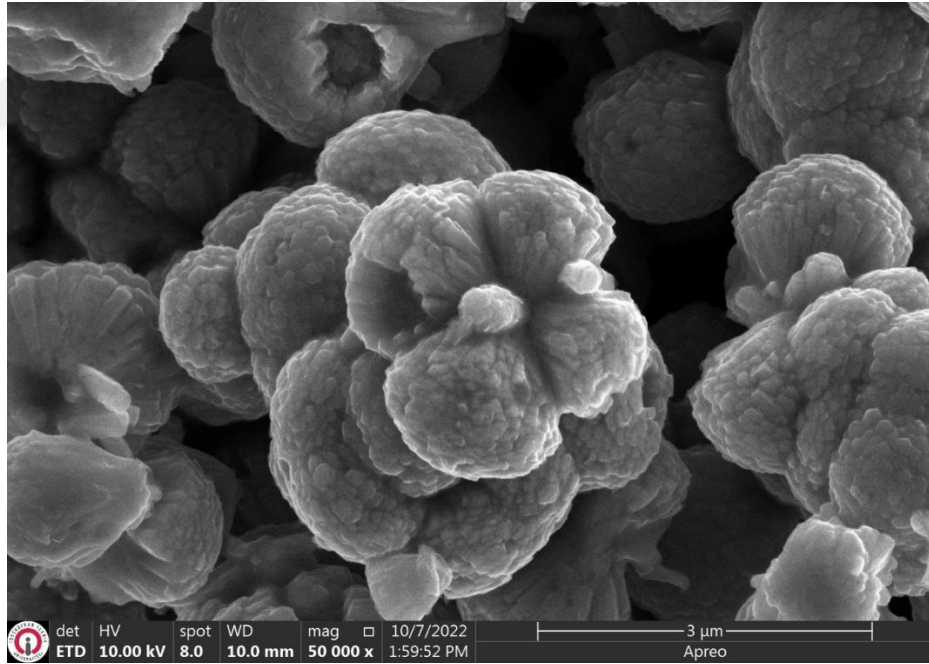
Şekil 4.7. %2,5 *C. babylonica* Katkılı ZnONPs 25 KX Büyütmedeki Ölçeklendirilmiş FESEM Görüntüsü

4.1.2.3. % 5,0 *C. babylonica* Katkılı ZnONPs FESEM Analizi

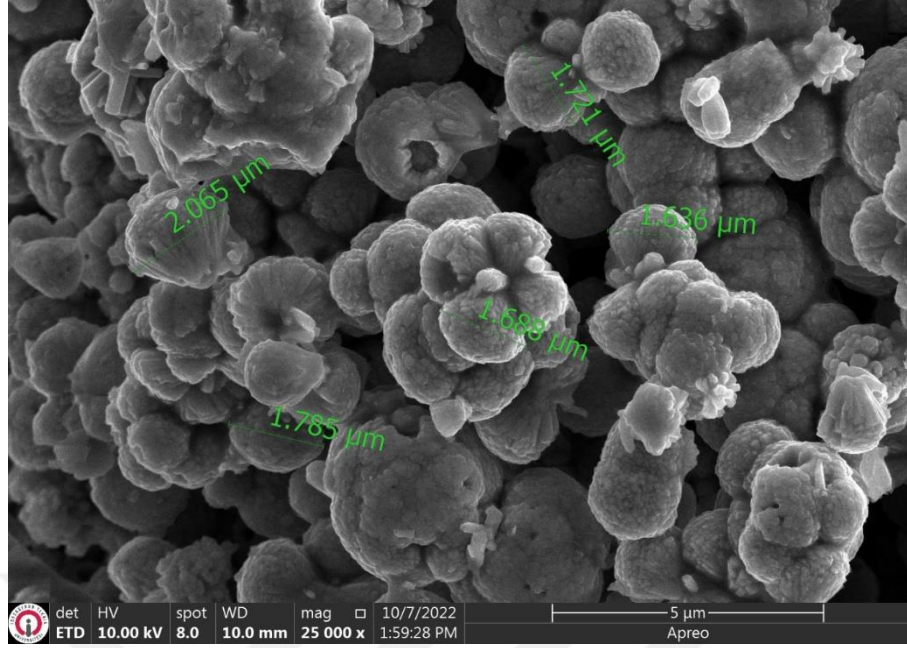
Çözelti bazlı film büyütme yöntemimizde yapıya %5,0 oranında *C. babylonica* kattığımızda değişim daha belirgin hale gelmiştir. Özellikle Şekil 4.8 ve Şekil 4.9'a baktığımızda yapının tamamen değiştiği, daha farklı bir morfolojinin oluştuğu aşıkardır. Başlangıçta dağınık halde bulunan parçacıklar bir araya gelerek daha büyük yapılar oluşmuştur. Bu yapının da ortalama tanecik boyutu değişmiştir ve 1,779 µm olarak hesaplanmıştır (Şekil 4.10).



Şekil 4.8. %5,0 *C. babylonica* Katkılı ZnONPs 25 KX Büyütmedeki FESEM görüntüsü



Şekil 4.9. %5,0 *C. babylonica* Katkılı ZnONPs 50 KX Büyütmedeki FESEM görüntüsü

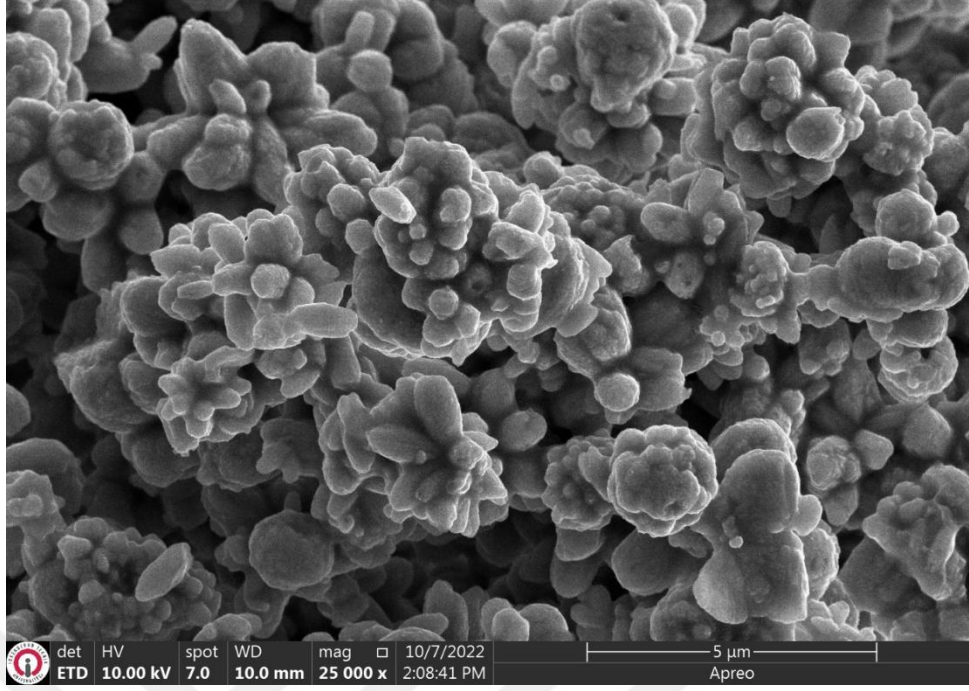


Şekil 4.10. %5,0 *C. babylonica* Katkılı ZnONPs 25 KX Büyütmedeki Ölçeklendirilmiş FESEM Görüntüsü

4.1.2.4. %10,0 *C. babylonica* Katkılı ZnO NP'lerin FESEM Analizi

Şekil 4.11 ve Şekil 4.12'ye bakıldığında yüksek oranda *C. babylonica* katıldığında ise morfolojinin tamamen değiştiği görülmüştür. Tanecikli yapıdan ziyade biraz büyük hacimli yapılar bir araya gelmiştir. Bu durum artan konstantrasyonun morfoloji üzerindeki etkisini belirgin bir şekilde göstermektedir. Şekil 4.13'e baktığımızda elde edilen parçacıkların ortalama tanecik boyutu da 612,42 nm olarak tespit edilmiştir.

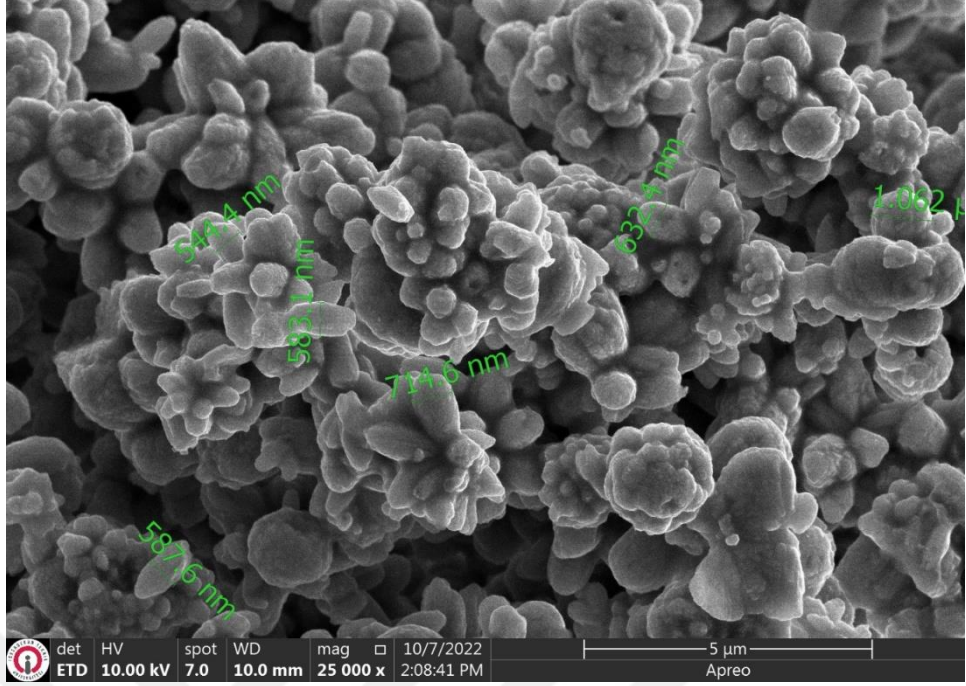
Tüm bunlar bize şunu göstermektedir; yapıya *C. babylonica* bitki ekstraktı katıldığında, bu ekstrakt literatür deneyimizden de yola çıkarak çözelti bazlı yöntemlerde çözeltinin gerek pH'ının gerekse çözeltideki reaksiyona giren malzemelerin sonucunda elde edilen ürünün kristallenme kalitesini, boyut ve dağılımını değiştirmiştir. Bu da beklendik bir sonuçtur (Taşdemir ve ark., 2021; Şahin ve ark., 2021).



Şekil 4.11. %10,0 *C. babylonica* Katkılı ZnONPs 25 KX Büyütmedeki FESEM görüntüsü



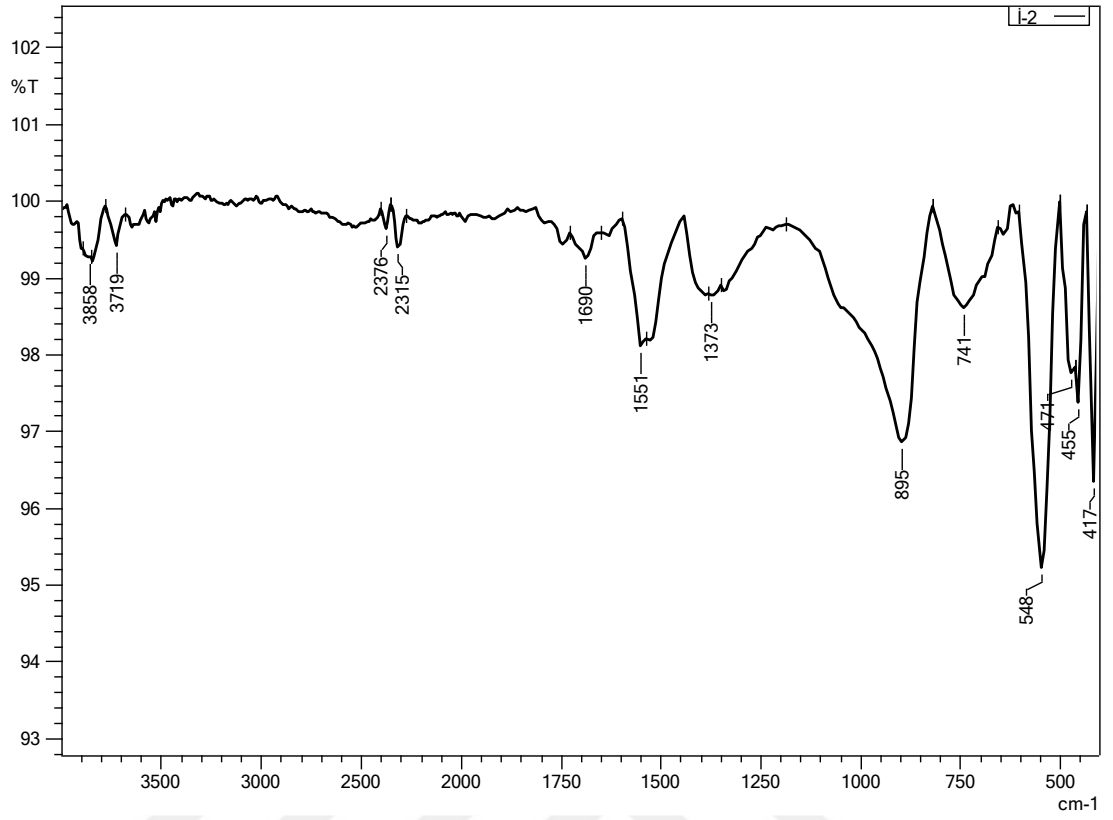
Şekil 4.12. %10,0 *C. babylonica* Katkılı ZnONPs 50 KX Büyütmedeki FESEM görüntüsü



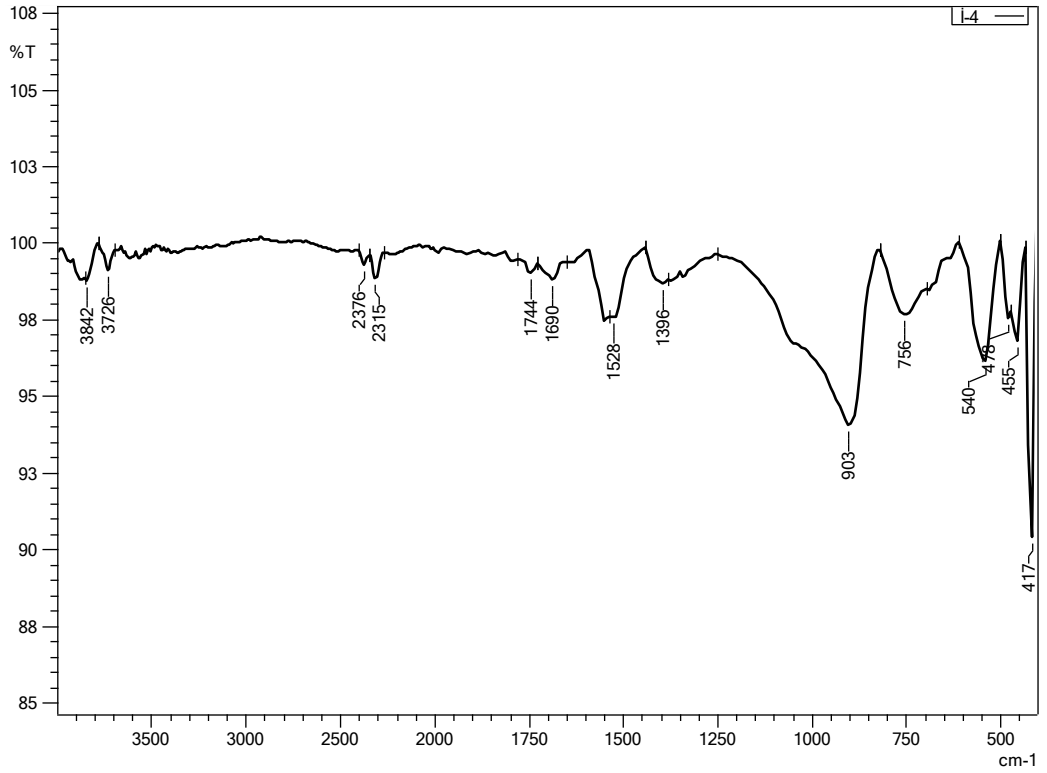
Şekil 4.13. %10,0 *C. babylonica* Katkılı ZnONPs 25 KX Büyütmedeki Ölçeklendirilmiş FESEM Görüntüsü

4.1.3. Nanoparçacıkların Fourier Dönüştümlü İnfrared Spektroskopisi (FTIR) Analizleri

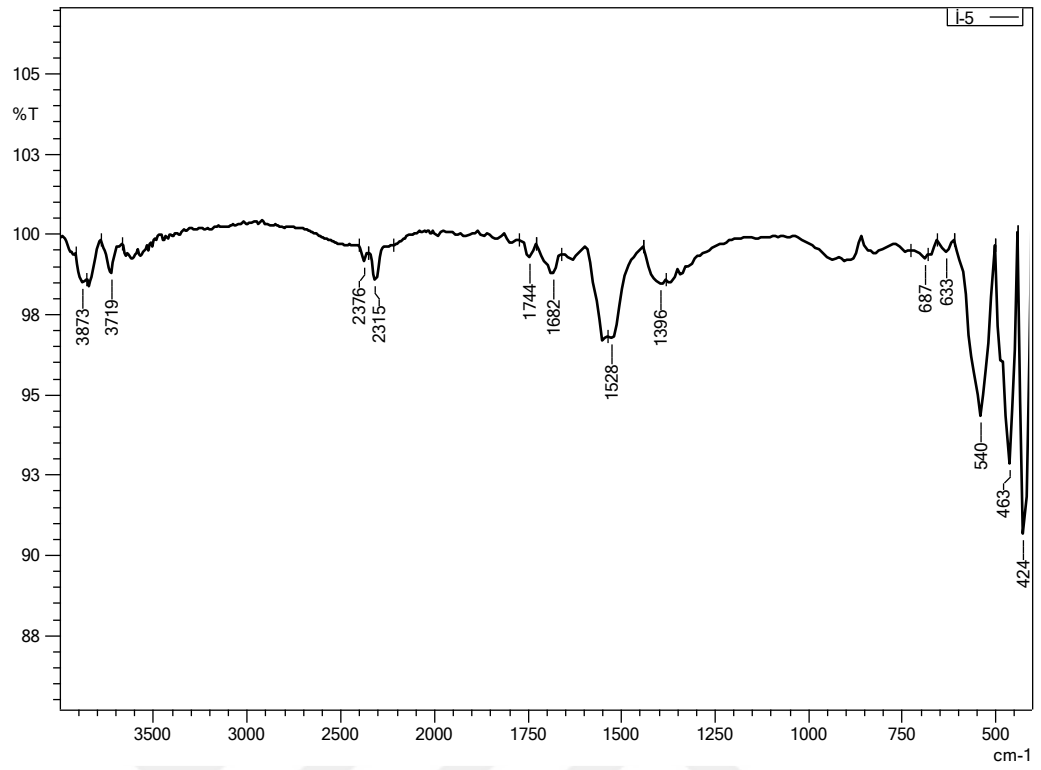
FTIR spektroskopisi, bir malzemenin kimyasal bağları hakkında bilgi edinmek için kullanılan bir teknik olup, o malzemenin elemental bileşenlerini tanımlamada kullanılmaktadır (Savaroğlu ve Ilıcan, 2018). ZnONPs sentezinin (*C. babylonica* katkılı ve katkısız) hangi kimyasal bağlar üzerinden oluştuğunu belirleyebilmek için FTIR (Shimadzu) ile analizleri yapılmıştır. Şekil 4.14 'de katkısız ZnONP FTIR spektrumuna ait O-H ve Zn-O germe, HO-H bükme titreşimleri görülmektedir. 550 cm^{-1} dalga boyundaki yapılar metal oksitlere aittir. Bu çalışmada kullanılan yapı da ZnONP yapısına ait olduğundan dolayı, 550 cm^{-1} dalga boyundaki bu belirgin pikler kullandığımız yapının ZnO olduğunu kanıtlar niteliktedir.



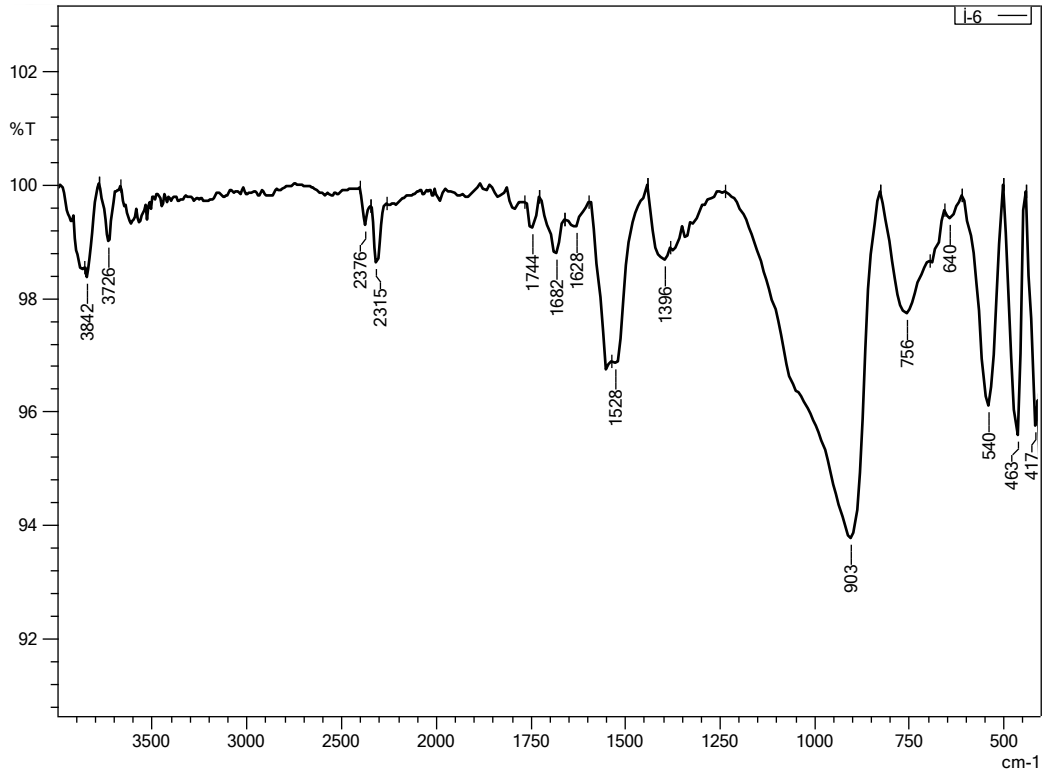
Şekil 4.14. Katkısız ZnONP'e ait FTIR spektrumu



Şekil 4.15. % 2,5 *Centaurea babylonica* katkılı ZnONP'e ait FTIR spektrumu



Şekil 4.16. %5,0 *Centaurea babylonica* katkılı ZnONP'e ait FTIR spektrumu



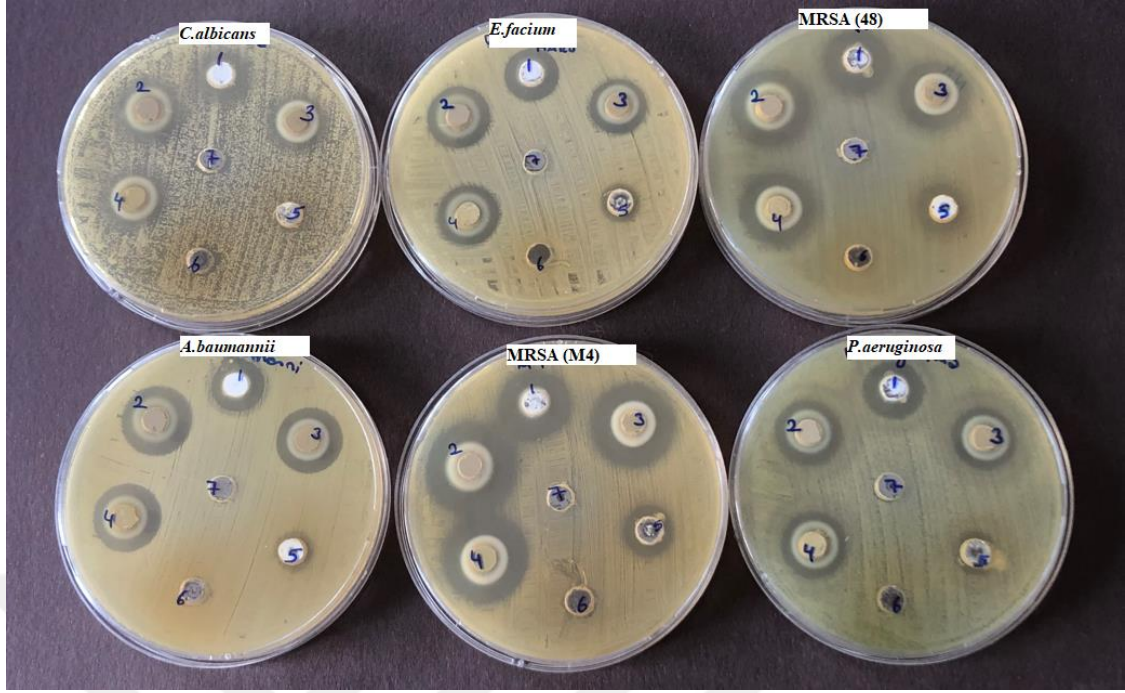
Şekil 4.17. %10,0 *Centaurea babylonica* katkılı ZnONP'e ait FTIR spektrumu

O-H ve Zn-O germe, HO-H bükme titreşimleri katkılı tüm numunelerde görülmektedir (Şekil 4.15, Şekil 4.16, Şekil 4.17) Bu da metal oksit yapıların genel karakteristik özelliğidir. Ayrıca yaklaşık 900, 740 ve 550 cm^{-1} dalga boylarındaki pikler ZnO'ya ait karakteristik titreşim pikleridir ve bu tüm numunelerde mevcuttur (Kumar ve ark., 2018; Srivinasu ve ark., 2018). Katkılanmaya bağlı, katkısız ZnONP'den farklı olarak ortaya çıkan 1396 cm^{-1} ve 1528 cm^{-1} dalga boylu pikler farklı olarak organik bileşikler ifade edip *C. babylonica* katkısının bir sonucudur. *C. babylonica*'nın temel yapısındaki farklı yağ ve asit bileşenleri bu tarz ekstra titreşim piklerini ortaya çıkarmıştır.

4.2. Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları

C. babylonica sulu ekstresi kullanılarak yeşil sentezle elde edilen ZnO NP'lerin antimikrobiyal aktivitesi agar kuyucuk difüzyon yöntemi ile çoklu antibiyotik direnci gösteren (MDR) 5 bakteri ve bir maya izolatu kullanılarak gerçekleştirildi.

Şekil 4.18'de izolatlara karşı antimikrobiyal aktivite etkinliği araştırılan katkısız ZnO NP, %2,5 *C. babylonica* katkılı ZnONP, %5,0 *C. babylonica* katkılı ZnONP, %10,0 *C. babylonica* katkılı ZnONP, *C. babylonica* sulu ekstresi, katkısız ZnO + *C. babylonica* sulu ekstresi ve negatif kontrol olarak kullanılan distile suyun oluşturduğu inhibisyon bölgeleri görülmektedir.



Şekil 4.18. Antimikrobiyal aktivite sonucu oluşan inhibisyon zonları (1- Katkısız ZnO NP, 2- %2,5 *C.babylonica* Katkılı ZnO NP, 3- %5,0 *C.babylonica* Katkılı ZnO NP, 4- %10,0 *C.babylonica* Katkılı ZnO NP, 5- Katkısız ZnO NP ve Bitki ekstresi, 6- Bitki ekstresi, 7- Distile su)

Sonuçlar değerlendirildiğinde; bitki sulu ekstresinin test edilen mikroorganizma gruplarına herhangi bir inhibisyon göstermediği, diğer denenen katkısız ZnO ve değişen oranlarda (%2,5-5,0-10,0) katkılı nanoparçacıkların 3-14 mm arasında değişen inhibisyon zon çaplarıyla etki gösterdiği tespit edilmiştir. Katkısız ZnO ve sulu bitki ekstresinin birlikte kullanıldığında test edilen mikroorganizmalara herhangi bir sinerjik etki oluşturmadığı da gözlemlenmiştir. Test edilen izolatlara en etkili antimikrobiyal aktiviteyi %2,5 *C. babylonica* katkılı ZnONPs göstermiştir (Çizelge 4.2). İnhibisyon zon sonuçlarına bakıldığında en hassas (duyarlı) izolatın MRSA M4 olduğu tespit edilmiştir.

Çizelge 4.2. ESKAPE patojen izolatlarına karşı elde edilen inhibisyon zon çapları (mm) 1- Katkısız ZnONP, 2- %2,5 *C. babylonica* Katkılı ZnONP, 3- %5,0 *C. babylonica* Katkılı ZnONP, 4- %10,0 *C. babylonica* Katkılı ZnONP, 5- Katkısız ZnONP ve Bitki ekstresi, 6- Bitki esktresi, 7- Distile su)

Suş Adı	1	2	3	4	5	6	7
MRSA (M4)	10±0,1	14±0,1	13±0,1	12±0,1	6±0,1	R	R
MRSA (48)	9±0,1	12±0,1	10±0,1	9±0,1	4±0,1	R	R
<i>E. faecium</i>	8±0,1	10±0,1	8±0,1	8±0,1	5±0,1	R	R
<i>A. baumannii</i>	8±0,1	10±0,1	9±0,1	9±0,1	3±0,1	R	R
<i>P. aeruginosa</i>	8±0,1	9±0,1	9±0,1	8±0,1	4±0,1	R	R
<i>B. albicans</i>	9±0,1	9±0,1	8±0,1	7±0,1	R	R	R

(R: Dirençli)

4.3. Tartışma

Nanoteknoloji ve nanomalzemeler teknolojinin farklı alanlarında giderek daha fazla ilgi çekmektedir. Geniş yüzey alanına sahip metalik nanopartiküller antibakteriyel ajan olarak kullanılabilirler (Khalil ve ark., 2013).

Çeşitli yöntemlerle sentezlenen nanopartiküllerde özellikle kimyasal ve fiziksel yöntemlerde tercih edilen toksik bileşiklerin riski, biyomedikal uygulamaları sınırlandırmaktadır. Bu nedenle biyolojik sistemlerin (bitki, bitki bileşenleri, bakteriler gibi) sentez için kullanılması daha güvenilir sonuçlar vermektedir. Birçok araştırma gümüş ve çinko oksit nanoparçacıklarının antimikrobiyal, antioksidan ve fotokatalitik özellikler taşıdığını göstermiştir (Shriniwas ve Subhas, 2017; Logeswari ve ark., 2013). Bazı çalışmalarda da gümüş ve çinko oksit nanoparçacıklarının önemli antibakteriyel, antiviral, antifungal ve antienflamatuvar aktiviteleri ve iyi stabilite gibi ayrıcalıklı özellikleri nedeniyle nanoteknoloji alanında ön plana çıktıkları gösterilmiştir (Klaus-Joerger ve ark., 2001; Ahmed ve ark., 2016). Bu özelliklerinden dolayı, gümüş ve çinko oksit nanopartiküller sağlık, gıda, paketlenme, tekstil ve endüstrinin farklı uygulama alanlarında yaygın şekilde kullanılmaktadır.

Bu tez çalışmasında çinko oksit nanoparçacıklarının çevre dostu bir yöntem olan “Çözelti Bazlı Film Büyütme Yöntemi” ile sentezi amaçlanmıştır. Bunun için *C. babylonica* bitki tozu kullanılmıştır. Elde edilen bitki katkılı ZnONPs karakterizasyonu

ve ESKAPE patojen olarak bildirilen 6 mikroorganizmaya karşı antibakteriyel etkinliklerinin değerlendirilmesi yapılmıştır.

ZnO NP'nin sentezinin başarıyla gerçekleştirildiğine dair birincil gösterge, bitki özütünün sarı renginin $(\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O})$ çözeltisiyle karıştırılarak koyu kahverengiye dönüşmesi idi. Daha ileri karakterizasyon analizleriyle nanoparçacıkların özellikleri bu çalışmada elde edilmiş ve sizlerin bilgisine sunulmuştur. Yılmaz ve arkadaşlarının (2018) *C. cyanus*'un çiçek ekstraktı kullanarak sentezledikleri AgNP ve ZnONP'lerinin antimikrobiyal aktivitelerini araştırdıkları çalışmalarında *E. coli* O157:H7 ve *S. aureus* kullanılmıştır. *S. aureus* için MİK değeri ZnONP ve AgNP'e karşı sırasıyla 12,5 µg/mL ve 10,63 µg/mL bulunurken; *E. coli* için bu MİK değerleri sırasıyla 6,25 µg/mL ve 3,32 µg/mL'dir. Bu çalışmaya benzer şekilde Bhumi ve Savithramma (2014) ZnONP'lerin *E. coli* ve *S. aureus*'a karşı antimikrobiyal etki gösterdiğini raporlamışlardır. Navale ve ark., (2015) *S. aureus*'a karşı ZnONPs MİK değerini 40 µg/mL bulmuşlardır. Emami-Karvani ve ark., (2011) ZnONPs (10 mg/mL) *E. coli*'ye karşı antibakteriyel etki gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. Benzer sonuçlar Mostafa ve ark., (2015) ve Lkhagvajav ve ark., (2011) tarafından AgNPs *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı MİK değerlerini sırasıyla 2,5 µg/mL ve 2 µg/mL olarak yayınlanmıştır. Bunun birlikte Fayaz ve ark., (2010) AgNPs Gram (-) bakterilere (30-35 µg/mL) Gram (+) bakterilerden (65-80 µg/mL) daha etkili olduğunu; Shameli ve ark., (2012) başka bir çalışmada AgNPs *S. aureus* ve *Salmonella typhi*'ye etkili olduğunu göstermişlerdir.

Farklı araştırmalarda ZnONPs büyüklüğünün antibakteriyel etki için önemli olduğu vurgulanmıştır (Zhang ve ark., 2007). Bu durumda azalan boyut bakteriye nüfuz edebilme yeteneğini arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda azalan boyutun antibakteriyel aktiviteyi olumlu yönde etkilediği araştırmacılar tarafından dile getirilmiştir. Fakat yapmış olduğumuz çalışmalarda azalan boyut antimikrobiyal aktiviteye pozitif yönde bir katkı sağlamamıştır. Biyolojik olarak sentezlenen ZnONPs test mikroorganizmalarımıza karşı orta düzeyde antibakteriyel aktivite göstermiştir. Bunun nedeni katkısız ZnO'nun boyutuna bağlı bir gözlemden ziyade CBE katkılanması ile boyutta meydana gelen değişimin bir sonucudur. Bir başka neden *C. babylonica* ekstresinin hazırlanışındaki farklılıktan ileri gelebilir; bitkide bulunan suda çözünmeyen pek çok etken madde (seksiterpenlaktanlar gibi) bu yöntemle açığa çıkmadığından ve sadece suda çözünebilen

flavonoid, glikozit gibi bileşenlerden kaynaklı orta düzey bir antimikrobiyal aktivite elde edilmiş olabilir.

Bazı çalışmalarda MRSA izolatlarına karşı ZnONPs antimikrobiyal aktivitesi gösterilmiştir (Kadiyala ve ark., 2018; İrfan ve ark., 2021). Genellikle Gram+ bakteriler ZnONPs karşı Gram- bakterilere göre daha hassastır. Bu durum karakteristik bakteri hücre duvarı özelliğiyle açıklanabilir (Gudkov ve ark., 2021). ZnO çözeltisi hücre duvarındaki proteinlerle kimyasal reaksiyonlara zemin oluşturarak H₂O₂ salınmasına sebep olur. Sonuçta meydana gelen kimyasal reaktanlar çeşitli antimikrobiyal aktivite gösterir (da Silva ve ark., 2019).

Literatürde antimikrobiyal aktiviteyle ilgili öngörülen durumlar şunlardır: (i) ROS oluşumu; (ii) ZnONP hücre zarı etkileşimiyle hücre geçirgenliğinin bozulması; (iii) Serbest Zn⁺² iyonları; (iv) ZnONP absorpsiyonu. Bu mekanizma(lar) geri dönüşümsüz bir şekilde hücrenin ölümüne neden olur (da Silva ve ark., 2019). Kendi çalışmamızda test mikroorganizması olarak kullanılan izolatlarda ZnONPs için farklı inhibisyon zonları elde edilmiştir. Bu durum izolatların çoklu antibiyotik direnç özelliği göstermesi, kaynaklarının farklı olması ve yukarıda değinilen olası mekanizma(lar) ile açıklanabilir.

Çoğu çalışmada pozitif kontrol olarak kullanılan siprofloksasin ve vankomisin gibi ticari antibiyotiklerin ZnONPs göre etkisinin zayıf olduğu görülmüştür (Yılmaz ve ark., 2018). Buna dayanarak ZnONPs daha ileri araştırmalar yapılarak ticari antibiyotiklerin yerine kullanılabilir. Sonuçlarımız farklı araştırmacılar tarafından elde edilen sonuçlarla desteklenmektedir (Zhang ve ark., 2007; Premanathan ve ark., 2011). Araştırmalara göre farklılıklar başta bakterilerin hücre zar yapısının değişikliklerinden kaynaklanmaktadır; bu da farklı nanoparçacık toksisitesine neden olabilmektedir. Nanopartiküllerin bakteri hücre duvarıyla temas ettikten sonra yüksek oranda reaktif oksijen türevlerini (ROS) oluşturarak da zarar verdiği bulunmuştur (Stoimenov ve ark., 2002; Zhang ve ark., 2010).

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında *C. babylonica* sulu ekstresi kullanılarak farklı katkı oranlarında %2,5, %5,0 ve %10,0 ZnONPs literatürde ilk kez sentezlenmiştir. Biyolojik olarak sentezlenen bu nanopartiküllerin karakterizasyonu için ve ESKAPE patojenlere karşı antimikrobiyal aktivitesini saptamak amacıyla çeşitli analizler gerçekleştirilmiştir. ZnONPs çözelti bazlı film büyütme yöntemi ile sentezlenmiştir. XRD, FESEM ve FTIR analizleriyle bu nanoparçacıklar karakterize edilmiştir. Test edilen mikroorganizmalara karşı %2,5 katkılı ZnONPs antimikrobiyal aktivitesi en etkin bulunmuştur.

Çoklu ilaç direnci gösteren ESKAPE mikroorganizmaların patogenezi pek çok enfeksiyon türü ile ilişkilidir. Antimikrobiyal aktivite sonuçlarımıza dayanarak ZnONPs ESKAPE patojenlere karşı iyi bir alternatif antimikrobiyal ajan adayı olarak kullanılabilir.

Sonuç olarak ZnONPs ökaryot konaklarla etkileşiminin de araştırılması önemlidir. ZnONPs deney hayvan modellerindeki farklı doku hedefli takiplerinin ESKAPE patojenler için uygun bir antimikrobiyal olup olmadığının ortaya çıkarılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu şekilde ticari antibiyotiklere alternatif etkili bir ajan olarak kullanılabilirler. Biyolojik olarak sentezlenmiş *C. babylonica* katkılı ZnONPs yeni nesil antimikrobiyal maddeler olarak öngörülebilir.

KAYNAKLAR

- Açar, M., Taşar, N., 2022. A statistical overview to the chromosome characteristics of some *Centaurea* L. Taxa distributed in the Eastern Anatolia (Turkey). **Caryologia**, 75(2): 129-141.
- Afolayan, A.J., 2003. Extracts from the shoots of *Arctotis artotoides* inhibit the growth of bacteria and fungi. **Pharm. Biol.**, 41: 22-25.
- Agarwal, H., Kumar, S. V., Rasjeshkumar, S., 2017. A review on green synthesis of zinc oxide nanoparticles – An eco-friendly approach. **Resource-Efficient Technologies**, 3(4), 406-413.
- Ahmed, S., Ahmad, M., Swami, B., Ikram, S. 2016. A review on plants extract mediated synthesis of silver nanoparticles for antimicrobial applications: a green expertise. **Journal of Advanced Research**, 7(1) 17-28.
- Aiswarya Devi, S., Harshiny, M., Udaykumar, S., Gopinath, P., Matheswaran, M., 2017. Strategy of metal iron doping and green-mediated ZnO nanoparticles: dissolubility, antibacterial and cytotoxic traits. **Toxicol Res**, 6(6): 854–65.
- Akbar, A., Sadiq, M., Imran, A., Muhammad, N., Rehman, Z., 2019. Synthesis and antimicrobial activity of zinc oxide nanoparticles against foodborne pathogens *Salmonella typhimurium* and *Staphylococcus aureus*. **Biocatal Agric Biotechnol**, 17:36–42.
- Aksoy, A. Gönüz, A., 2007. Zerdali diken (Centaurea solstitialis ssp. solstitialis L.) Bitkisinin Çiçeklerinden Elde Edilen Renkler ve Bu Renklerin Yün Halı İplikleri Üzerindeki Işık ve Yıkama Haslıkları. **Anadolu Ege Tarımsal Araştırma Enstitüsü Dergisi**, 17 (2): 51-60.
- Al-Hada, N.M., Mohamed Kamari, H., Abdullah, C.A.C., Saion, E., Shaari, A.H., Talib, Z.A., 2017. Down-top nanofabrication of binary (CdO)_x (ZnO)_{1-x} nanoparticles and their antibacterial activity. **Int J Nanomed**, 12:8309–23.
- Ali, Umar. 2020. Green Synthesis, Characterization & Therapeutic Evaluation of ZnO Nanoparticles Prepared Using Extract of *Nigella sativa* Seeds. Capital Üniversitesi **Biyoinformatik ve Biyobilimler Bölümü** Yüksek Lisans Tezi.
- Al-Jumaili, A., Mulvey, P., Kumar, A., Prasad, K., Bazaka, K., Warner, J., 2019. Eco-friendly nanocomposites derived from geranium oil and zinc oxide in one step approach. **Sci Rep**, 9:5973.
- Artun, F.T., Karagoz, A., Ozcan, G., Melikoglu, G., Anil, S., Kultur, S., Sutlupina, N., 2016. In vitro anticancer and cytotoxic activities of some plant extracts on HeLa and Vero cell lines. **JBUON**, 21(3): 720–725.
- Azam, A., Ahmed, A.S., Oves, M., Khan, M.S., Habib, S.S., Memic, A., 2012. Antimicrobial activity of metal oxide nanoparticles against Gram-positive and Gram negative bacteria: a comparative study. **Int J Nanomed**, 7:6003–9.
- Bai, X., Li, L., Liu, H., Tan, L., Liu, T., Meng, X., 2015. Solvothermal synthesis of ZnO nanoparticles and anti-infection application in vivo. **ACS Appl Mater Interfaces**, 7(2):1308–17.
- Baig, N., Kammakakam, I., Falath, W., 2021. Nanomaterials: a review of synthesis methods, properties, recent progress, and challenges. **Materials Advances**, 2, 1821-1871.
- Bhumi, G., RatnaRaju, Y., Savithramma, N. 2014. Screening of zinc oxide nanoparticles for cell proliferation synthesized through *Adhatoda vasica* nees. **Int. J. Drug Dev. and Res.**, 6:97-104.

- Bruno, M., Rosselli, S., Maggio, A., Raccuglia, R. A., Arnold, N. A., 2005. Guaianolides from *Centaurea babylonica*. **Biochemical Systematics and Ecology**, 33(8), 817-825.
- Bruno, M., Rosselli, S., Maggio, A., Raccuglia, R. A., Bastow, K. F., Lee, K. H., 2005. Cytotoxic activity of some natural and synthetic guaianolides. **Journal of natural products**, 68(7): 1042-1046.
- Cansaran, A., Dogan, N.M., Oztekin, M., Acar, G., 2010. Antimicrobial activity of various extracts of *Centaurea cankiriense* A. Duran and H. Duman. **Afr J Microbiol Res**, 4: 608–612.
- Chauhan, A., Verma, R., Kumari, S., Sharma, A., Shandilya, P., Li, X., 2020. Photocatalytic dye degradation and antimicrobial activities of Pure and Agdoped ZnO using Cannabis sativa leaf extract. **Sci Rep**, 10(1):1–16.
- Dadi, R., Azouani, R., Traor,e M., Mielcarek, C., Kanaev, A., 2019. Antibacterial activity of ZnO and CuO nanoparticles against gram positive and gram negative strains. **Mater Sci Eng C Mater Biol Appl**, 104:109968.
- de Kozak, Y., Andrieux, K., Villarroya, H., Klein, C., Thillaye-Goldenberg, B., Naud, M. C., Couvreur, P., 2004. Intraocular injection of tamoxifen-loaded nanoparticles: a new treatment of experimental autoimmune uveoretinitis. **European journal of immunology**, 34(12): 3702-3712.
- De Oliveira, D. M., Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P. N., Schembri, M. A., Beatson, S. A., Walker, M. J., 2020. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. **Clinical microbiology reviews**, 33(3): e00181-19.
- Divya, M., Vaseeharan, B., Abinaya, M., Vijayakumar, S., Govindarajan, M., Alharbi, N.S., 2017. Biopolymer gelatin-coated zinc oxide nanoparticles showed high antibacterial, antibiofilm and anti-angiogenic activity. **J Photochem Photobiol B Biol**, 178:211–8.
- Dobrucka, R., Długaszewska, J., 2016. Biosynthesis and antibacterial activity of ZnO nanoparticles using Trifolium pratense flower extract. **Saudi J Biol Sci**, 23(4):517–23.
- Dobrucka, R., Długaszewska, J., Kaczmarek, M., 2018. Cytotoxic and antimicrobial effects of biosynthesized ZnO nanoparticles using of *Chelidonium majus* extract. **Biomed Microdevices**, 20(1):5.
- Dutta, R.K., Nenavathui B.P., Gangishettyi M.K., Reddy, A.V., 2012. Studies on antibacterial activity of ZnO nanoparticles by ROS induced lipid peroxidation. **Colloids Surf B Biointerfaces**, 94:143–50.
- Dündar, E., Çiftçi, G. A., Altıntaş, A., 2017. Anticancer Activity of *Centaurea babylonica* L. **Multidisciplinary Digital Publishing Institute Proceedings**, 1(10): 1043.
- Dündar, Elif. 2017. *Centaurea babylonica* L. Bitkisi Üzerinde Farmakognozik Araştırmalar. Eskişehir Anadolu Üniversitesi **Sağlık Bilimleri Enstitüsü** Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir.
- Ehsan, S., Sajjad, M., 2017. Bioinspired synthesis of zinc oxide nanoparticle and its combined efficacy with different antibiotics against multidrug resistant bacteria. **J Biomater Nanobiotechnol**, 8(2):159–75.
- Elumalai, K., Velmurugan, S., 2015. Green synthesis, characterization and antimicrobial activities of zinc oxide nanoparticles from the leaf extract of *Azadirachta indica* (L.). **Appl Surf Sci**, 345:329–36.,
- Emami-Karvani, Z., Chehraz, P. 2011. Antibacterial activity of ZnO nanoparticle on gram-positive and gram-negative bac-teria. **Afr J Microbiol Res**, 5(18): 1368–73.

- Emerich, D. F., Thanos, C. G., 2007. Targeted nanoparticle-based drug delivery and diagnosis. **Journal of drug targeting**, 15(3): 163-183.
- Erol-Dayi, O., Pekmez, M., Bona, M., Aras-Perk, A., Arda, N., 2011. Total phenolic contents, antioxidant activities and cytotoxicity of three *Centaurea* species: *C. calcitrapa* subsp. *calcitrapa*, *C. ptosimopappa* and *C. spicata*. **Free Rad and Antioxidan**, 1: 31–36.
- Faisal, S., Jan, H., Shah, S. A., Shah, S., Khan, A., Akbar, M. T., Rizwan, M., Faheem Jan, W., Noreen, A., Khattak, A., Syed, S., 2021. Green synthesis of zinc oxide (ZnO) nanoparticles using aqueous fruit extracts of *Myristica fragrans*: their characterizations and biological and environmental applications. **ACS omega**, 6(14), 9709-9722.
- Fayaz, A.M., Balaji, K., Girilal, M., Yadav, R., Kalaichelvan, P.T., Venketesan, R. 2010. Biogenic synthesis of silver nanoparticles and their synergistic effect with antibiotics: a study against gram-positive and gram-negative bacteria. **Nanomedicine.**, 6(1):103-9.
- Feng, S. S., Mu, L., Win, K. Y., Huang, G., 2004. Nanoparticles of biodegradable polymers for clinical administration of paclitaxel. **Current Medicinal Chemistry**, 11(4): 413-424.
- Güner, A., Aslan, S., Ekim, T., Vural, M., Babaç, M.T., 2012. Türkiye Bitkileri Listesi (Damarlı Bitkiler). **Nezahat Gökyiğit Botanik Bahçesi ve Flora Araştırmaları Derneği Yayını**. İstanbul.
- Güven, K., Çelik, S., Uysal, İ., 2005. Antimicrobial activity of *Centaurea species*. **Pharmaceutical Biology**, 43(1): 67-71.
- Güvensen, N. C., Keskin, D., Güneş, H., Oktay, M. K., Yıldırım, H., 2019. Antimicrobial property and antiproliferative activity of *Centaurea babylonica* (L.) L. on human carcinomas and cervical cancer cell lines. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, 26(2): 290.
- Heidary, M., Zaker Bostanabad, S., Amini, S.M., Jafari, A., Ghalami Nobar, M., Ghodousi, A., 2019. The anti-mycobacterial activity of Ag, ZnO, and Ag- ZnO nanoparticles against MDR- and XDR-Myco bacterium tuberculosis. **Infect Drug Resist**, 12:3425–35.
- Hodaj, Çeliku. 2017. Entela. Phytocemical Study and Biological Activity of *Centaurea vlachorum* (Asteraceae)., Tirana Üniversitesi **Endüstriyel Kimya Bölümü** Doktora Tezi.
- Irfan, M., Munir, H., Ismail, H., 2021. *Moringa oleifera* gum based silver and zinc oxide nanoparticles: green synthesis, characterization and their antibacterial potential against MRSA. **Biomater Res** 25: 17
- Jain, K. K., 2005. Nanotechnology-based drug delivery for cancer. **Technology in cancer research & treatment**, 4(4): 407-416.
- Janaki, A.C., Sailatha, E., Gunasekaran, S., 2015. Synthesis, characteristics and antimicrobial activity of ZnO nanoparticles. **Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc**, 144:17–22.
- Jayaseelan, C., Rahuman, A.A., Kirthi, A.V., Marimuthu, S., Santhoshkumar, T., Bagavan, A., 2012. Novel microbial route to synthesize ZnO nanoparticles using *Aeromonas hydrophila* and their activity against pathogenic bacteria and fungi. **Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc**, 90:78–84.

- Jesline, A., John Neetu, P., Narayanan, P. M., Vani, C., 2015. Sevanan Murugan Antimicrobial activity of zinc and titanium dioxide nanoparticles against biofilm-producing methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Appl Nanosci**, 5:157–162.
- Jin, T., Sun, D., Su, J.Y., Zhang, H., Sue, H.J., 2009. Antimicrobial efficacy of zinc oxide quantum dots against *Listeria monocytogenes*, *Salmonella Enteritidis*, and *Escherichia coli* O157:H7. **J Food Sci**, 74(1):M46–52.
- Kabir, M.A., Hussain, M.A., Ahmad, Z., 2012. *Candida albicans*: A Model Organism for Studying Fungal Pathogens. **ISRN Microbiology**, 15.
- Kadiyala, U., Turali-Emre, E. S., Bahng, J. H., Kotov, N. A., VanEpps, J. S. 2018. Unexpected insights into antibacterial activity of zinc oxide nanoparticles against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). **Nanoscale** 10: 4927–4939.
- Kayani, Z., Abbas, E., Saddiqe, Z., Riaz, S., Naseem, S., 2018. Photocatalytic, antibacterial, optical and magnetic properties of Fe-doped ZnO nano-particles prepared by sol-gel. **Mater Sci Semicond Process**, 88:109–19.
- Khalil, K.A., Fouad, H., Elsarnagawy, T., Almajhdi, F.N., 2013. Preparation and characterization of electrospun PLGA/silver composite nanofibers for biomedical applications. **Int J Electrochem Sci.**, 8:3483–93
- Khan, M.F., Ansari, A.H., Hameedullah, M., Ahmad, E., Husain, F.M., Zia, Q., 2016. Sol-gel synthesis of thorn-like ZnO nanoparticles endorsing mechanical stirring effect and their antimicrobial activities: potential role as nanoantibiotics. **Sci Rep**, 6:27689.
- Khan, M.F., Hameedullah, M., Ansari, A.H., Ahmad, E., Lohani, M.B., Khan, R.H., 2014. Flower-shaped ZnO nanoparticles synthesized by a novel approach at near room temperatures with antibacterial and antifungal properties. **Int J Nanomed**, 9:853–64.
- Klaus-Joerger, T., Joerger, R., Olsson, E., Granqvist, C. 2001. Bacteria as workers in the living factory: metal-accumulating bacteria and their potential for materials science. **Trends Biotechnol.**, 19:15-20.
- Kolodziejczak-Radzimska, A., Jesionowski, T., 2014. Zinc oxide—from synthesis to application: a review. **Materials**, 7(4): 2833-2881.
- Köse, Y.B., Iscan, G., Demirci, B., Baser, K.H.C., Celik, S., 2007. Antimicrobial activity of the essential oil of *Centaurea aladagensis*. **Fitoterapia**, 78(3): 253–254.
- Kumar, K., Mandal, B., Naidu, E., Sinha, M., Kumar, S., Reddy, P., 2012. Synthesis and characterization of flower shaped Zinc Oxide nanostructures and its antimicrobial activity. **Spectrochim Acta Part A Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, 104C:171–4.
- Kumarasamy, Y., Cox, P. J., Jaspars, M., Nahar, L., Sarker, S. D., 2002. Screening seeds of Scottish plants for antibacterial activity. **Journal of ethnopharmacology**, 83(1-2): 73-77.
- La Conte, L., Nitin, N., Bao, G., 2005. Magnetic nanoparticle probes. **Materials today**, 8(5): 32-38.
- Lallo da Silva, B., Caetano, B., Chiari-Andréo, B.G., Pietro, R.C.L.R., Chiavacci, L.A., 2019. Increased antibacterial activity of ZnO nanoparticles: influence of size and surface modification. **Colloids Surf B Biointerfaces**, 177:440–7.
- Lazutka, J.R., Mierauskienė, J., Slapsyte, G., Dedonyte, V., 2001. Genotoxicity of dill (*Anethum graveolens* L.), peppermint (*Mentha piperita* L.) and pine (*Pinus sylvestris* L.) essential oils in human lymphocytes and *Drosophila melanogaster*. **Food Chem Toxicol**, 39: 485–492.

- Lingaraju, K., Raja Naika, H., Manjunath, K., Basavaraj, R., Nagabhushana, H., Nagaraju, G., 2016. Biogenic synthesis of zinc oxide nanoparticles using *Ruta graveolens* (L.) and their antibacterial and antioxidant activities. **Appl Nanosci**, 6(5):703–10.
- Liu, Y., He, L., Mustapha, A., Li, H., Hu, Z.Q., Lin, M., 2009. Antibacterial activities of zinc oxide nanoparticles against *Escherichia coli* O157:H7. **J Appl Microbiol**, 107(4):1193–201.
- Lkhagvajav, N., Yaşa, I., Çelik, E., Koizhaiganova, M., Sari, O., 2011. Antimicrobial activity of colloidal silver nanoparticles prepared by sol-gel method. **Dig. J. Nanomater. Biostruct.**, 6: 149–154.
- Logeswari, P., Silambarasan, S., Abraham, J. 2013. Ecofriendly synthesis of silver nanoparticles from commercially available plant powders and their antibacterial properties. **Scientia Iranica**, 20(3): 1049-1054.
- Meydan I., Seckin H., 2021. Green synthesis, characterization, antimicrobial and antioxidant activities of zinc oxide nanoparticles using *Helichrysum arenarium* extract. **Int J Agric Environ Food Sci**, 5(1):33-41.
- Mody, V. V., Nounou, M. I., Bikram, M., 2009. Novel nanomedicine-based MRI contrast agents for gynecological malignancies. **Advanced drug delivery reviews**, 61(10): 795-807.
- Mostafa, A.A., Sayed, S.R.M., Solkamy, E.N., Khan, M., Shaik, M.R., & Al-Warthan, S.Y.A., Adil, S.F., 2015. Evaluation of Biological Activities of Chemically Synthesized Silver Nanoparticles. **J Nanomater.**, 1-7
- Naeim, H., El-Hawiet, A., Abdel Rahman, R. A., Hussein, A., El Demellawy, M. A., Embaby, A. M., 2020. Antibacterial activity of *Centaurea pumilio* L. root and aerial part extracts against some multidrug resistant bacteria. **BMC complementary medicine and therapies**, 20(1): 1-13.
- Nam, N.H., ve Luong N.H., 2019. **Nanoparticles: synthesis and applications**. Materials for Biomedical Engineering: Inorganic Micro and Nanostructures, 211-240s, Vietnam.
- Navale, G., Thripuranthaka, M., Late, D., 2015. Shinde S Antimicrobial activity of ZnO nanoparticles against pathogenic bacteria and fungi. **JSM Nanotechnol Nanomed**, 3(1):1033.
- Panagouleas, C., Skaltsa, H., Lazari, D., Skaltsounis, A. L., Sokovic, M., 2003. Antifungal activity of secondary metabolites of *Centaurea raphanina* ssp. *mixta*, growing wild in Greece. **Pharmaceutical biology**, 41(4): 266-270.
- Pant, H., Pant, B., Sharma, R., Amarjargal, A., Kim, H., Park, C., 2013. Antibacterial and photo-catalytic properties of Ag/TiO₂/ZnO nano-owes pre-pared by facile one-pot hydrothermal process. **Ceram Int**, 39:1503–10.
- Prachi, A., Patel, R., Singh, N., Negi, D., Rawat, S., 2017. Green synthesis of zinc oxide nanoparticles using *Rubia Cordifolia* root extract against different bacterial pathogens. **Indo American journal of farmaceutical research**, 07(09): 759–65.
- Precious Ayanwale, A., Reyes-López, S.Y., 2019. ZrO₂-ZnO nanoparticles as antibacterial agents. **ACS Omega**, 4(21):19216–24.
- Premanathan, M., Karthikeyan, K., Jeyasubramanian, K., Manivannan, G. 2011. Selective Toxicity of ZnO Nanoparticles toward Gram-Positive Bacteria and Cancer Cells by Apoptosis through Lipid Peroxidation. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, 7: 184-192.

- Qi, K., Xing, X., Mengyu, L., Wang, Q., Liu, S., Lin, H., 2019. Transition metal doped ZnO nanoparticles with enhanced photocatalytic and antibacterial performances: Experimental and DFT studies. **Ceram Int**, 46(2): 1494–502.
- Qiao, M., Ying, G. G., Singer, A. C., Zhu, Y. G., 2018. Review of antibiotic resistance in China and its environment. **Environ. Int.** 110:160–172.
- Raja, A., Ashokkumar, S., Pavithra Marthandam, R., Jayachandiran, J., Khatiwada, C.P., Kaviyarasu, K., 2018. Eco-friendly preparation of zinc oxide nanoparticles using *Tabernaemontana divaricata* and its photocatalytic and antimicrobial activity. **J Photochem Photobiol B**, 181:53–8.
- Rekha, K., Nirmala, M., Nair, M.G., Anukaliani, A., 2010. Structural, optical, photocatalytic and antibacterial activity of zinc oxide and manganese doped zinc oxide nanoparticles. **Phys B Condens Matter**, 405(15): 3180–5.
- Sahoo, S. K., Labhasetwar, V., 2003. Nanotech approaches to drug delivery and imaging. **Drug discovery today**, 8(24): 1112–1120.
- Saliani, M., Jalal, R., Kafshdare Goharshadi, E., 2015. Effects of pH and temperature on antibacterial activity of zinc oxide nanofluid against *Escherichia coli* O157: H7 and *Staphylococcus aureus*. **Jundishapur J Microbiol**, 8(2):e17115.
- Saranyaadevi, K., Subha, V., Ravindran, R. E., Renganathan, S., 2014. Synthesis and characterization of copper nanoparticle using *Capparis zeylanica* leaf extract. **Int J Chem Tech Res**, 6(10): 4533–4541.
- Savaroğlu, G., Ilıcan, S., 2018. Yüksek Kaliteli ZnO Filmin Üretimi için Çözeltilerin Hazırlanmasında Ultrasesin Etkisi . **Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi** , 11 (2): 69-75 .
- Sekerler, T., Sen, A., Bitis, L., Sener, A., 2018. Anticancer, Antioxidant and Anti Inflammatory Activities of Chloroform Extracts from Some *Centaurea* Species. **Proceedings**, 2: 1542.
- Sen, A., Bitis, L., Birtoksoz-Tan, S., Bulut, G., 2013. In vitro evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of some *Centaurea* L. species. **Marmara Pharmaceutical Journal**, 17(1): 42–45.
- Senatore, F., Formisano, C., Rao, A., Bellone, G., Bruno, M., 2008. Volatile components from flower-heads of *Centaurea nicaeensis* All., *C. parlatoris* Helder and *C. solstitialis* L. ssp. *schouwii* (DC.) Dosta'1 growing wild in southern Italy and their biological activity. **Nat Prod Res**, 22: 825–832.
- Senthilkumar, N., Nandhakumar, E., Priya, P., Soni, D., Vimalan, M., Vetha Potheher, I., 2017. Synthesis, anti-bacterial, anti-arthritis, anti-oxidant and in vitro cytotoxicity activities of ZnO nanoparticles using leaf extract of *Tectona grandis* (L.). **New J Chem**, 41(18):10347–56.
- Shalumon, K.T., Anulekha, K.H., Nair, S.V., Nair, S.V., Chennazhi, K.P., Jayakumar, R., 2011. Sodium alginate/poly(vinyl alcohol)/nano ZnO composite nanofibers for antibacterial wound dressings. **Int J Biol Macromol**, 49(3):247–54.
- Shameli, K., Ahmad, M.B., Jazayeri, S.D., Shabanzadeh, P., Sangpour, Jahangirian, P., H., Gharayebi, Y., 2012. Investigation of antibacterial properties silver nanoparticles prepared via green method. **Chem Cent J**, 6:73.
- Sharma, D., Rajput, J., Kaith, B., Kaur, M., Sharma, S., 2010. Synthesis of ZnO nanoparticles and study of their antibacterial and antifungal properties. **Thin Solid Films**, 19(3):1224–9.
- Sharonova N., Nikitin E., Terenzhev D., Lyubina A., Amerhanova S., Bushmeleva K., Rakhmaeva A., Fitsev I., Sinyashin K., 2021. Comparative Assessment of the

- Phytochemical Composition and Biological Activity of Extracts of Flowering Plants of *Centaurea cyanus* L., *Centaurea jacea* L. and *Centaurea scabiosa* L.. **Plants**, 10(7):1279.
- Shriniwas, P., Subhash, K.T., 2017. Antioxidant, antibacterial and cytotoxic potential of silver nanoparticles synthesized using terpenes rich extract of *Lantana camara* L. leaves. **Biochem Biophys Reports**, 10:76–81.
- Siddiquah, A., Hashmi, S., Mushtaq, S., Renouard, S., Blondeau, J.P., Abbasi, R., 2018. Exploiting in vitro potential and characterization of surface modified Zinc oxide nanoparticles of *Isodon rugosus* extract: their clinical potential towards HepG2 cell line and human pathogenic bacteria. **EXCLI J**, 17:671–87.
- Siddique, S., Shah, Z.H., Shahid, S., Yasmin, F., 2013. Preparation, characterization and antibacterial activity of ZnO nanoparticles on broad spectrum of microorganisms. **Acta Chim Slov**, 60(3):660–5.
- Sirelkhatim, A., Mahmud, S., Seeni, A., Kaus, N. H. M., Ann, L. C., Bakhori, S. K. M., Mohamad, D., 2015. Review on zinc oxide nanoparticles: antibacterial activity and toxicity mechanism. **Nano-micro letters**, 7(3): 219-242.
- Souza, R., Haberbeck, L., Riella, H., Ribeiro, D., Carciofi, B., 2019. Antibacterial activity of zinc oxide nanoparticles synthesized by solochemical process. **Braz J Chem Eng**, 36(2):885–93.
- Soylu, S., Kara, M., Türkmen, M., Şahin, B., 2022. Synergistic effect of *Foeniculum vulgare* essential oil on the antibacterial activities of Ag-and Cu-substituted ZnO nanorods (ZnO-NRs) against food, human and plant pathogenic bacterial disease agents. **Inorganic Chemistry Communications**, 146: 110103.
- Stoimenov, P.K., Klinger, R.L., Marchin, G.L., Klabunde, K.J. 2002. Metal Oxide Nanoparticles as Bactericidal Agents. **Langmuir**, 18:6679-6686.
- Şahin, B., Soylu, S., Kara, M., Türkmen, M., Aydın, R., Çetin, H., 2021. Superior antibacterial activity against seed-borne plant bacterial disease agents and enhanced physical properties of novel green synthesized nanostructured ZnO using *Thymbra spicata* plant extract. **Ceramics International**, 47(1), 341-350.
- Tacconelli, E., Sifakis, F., Harbarth, S., Schrijver, R., van Mourik, M., Voss, A., Wolkewitz, M., 2018. Surveillance for control of antimicrobial resistance. **The Lancet Infectious Diseases**, 18(3): e99-e106.
- Taşdemir A., Aydın R., Akkaya A., Akman N., Altınay Y., Çetin H., Şahin B., Uzun A., Ayyıldız E., 2021. A green approach for the preparation of nanostructured zinc oxide: characterization and promising antibacterial behavior. **Ceramics International**, 47(14): 19362-19373.
- Taşdemir, A., Akman, N., Akkaya, A., Aydın, R., Şahin, B. 2022. Green and cost-effective synthesis of zinc oxide thin films by L-ascorbic acid (AA) and their potential for electronics and antibacterial applications. **Ceramics International**, 48(7): 10164-10173.
- Tiwana, G., Fua, L., Lu, L., Cheesman, M.J., Cock, I.E., 2021. A Review of the Traditional Uses, Medicinal Properties and Phytochemistry of *Centaurea benedicta* L. **Pharmacogn J**, 13(3): 798-812
- Tiwari, V., Mishra, N., Gadani, K., Solanki, P.S., Shah, N.A., Tiwari, M., 2018. Mechanism of anti-bacterial activity of zinc oxide nanoparticle against carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. **Front Microbiol**, 9:1218.
- Vasir, J. K., Reddy, M. K., Labhasetwar, V. D., 2005. Nanosystems in drug targeting: opportunities and challenges. **Current Nanoscience**, 1(1): 47-64.

- Vishwakarma, K. 2013. Green synthesis of ZnO nanoparticles using *Abrus precatorius* seeds extract and their characterization. Ulusal Teknoloji Enstitüsü Doktora Tezi.
- Xie, Y., He, Y., Irwin, P.L., Jin, T., Shi, X., 2011. Antibacterial activity and mechanism of action of zinc oxide nanoparticles against *Campylobacter jejuni*. **Appl Environ Microbiol**, 77(7):2325–31.
- Yavuz, İ. ve Yılmaz, E. Ş., 2021. Biyolojik Sistemli Nanopartiküller. **Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Dergisi**, 2(1), 93-108.
- Yayli, N., Yaşar, A., Güleç, C., Usta, A., Kolaylı, S., Coşkunçelebi, K., & Karaoğlu, Ş., 2005. Composition and antimicrobial activity of essential oils from *Centaurea sessilis* and *Centaurea armena*. **Phytochemistry**, 66(14): 1741-1745.
- Yayli, N., Yaşar, A., Güleç, C., Usta, A., Kolaylı, S., Coşkunçelebi, K., Karaoğlu, Ş., 2005. Composition and antimicrobial activity of essential oils from *Centaurea sessilis* and *Centaurea armena*. **Phytochemistry**, 66(14): 1741-1745.
- Yilmaz, D.D, Koca F.D., Onmaz N.E., 2018. Comparison of antimicrobial activity of bio-synthesized silver and zinc oxide nanopar-ticles using *Centaurea cyanus* L. (Cornflower) Flower extract. **Chemistry Research Journal**, 3(5):53-59.
- Yusof, N.A.A., Zain, N.M., Pauzi, N., 2019. Synthesis of ZnO nanoparticles with chitosan as stabilizing agent and their antibacterial properties against Gram-positive and Gram-negative bacteria. **Int J Biol Macromol**, 124:1132–6.
- Zare, M., Namratha, K., Alghamdi, S., Mohammad, Y.H.E., Hezam, A., Zare, M., 2019. Novel green biomimetic approach for synthesis of ZnO-Ag nanocomposite; antimicrobial activity against food-borne pathogen, biocompatibility and solar photocatalysis. **Sci Rep**, 9:8303.
- Zare, M., Namratha, K., Byrappa, K., Surendra, D., Yallappa, S., Hungund, B., 2018. Surfactant assisted solvothermal synthesis of ZnO nanoparticles and study of their antimicrobial and antioxidant properties. **J Mater Sci Technol**, 34(6):1035–43.
- Zater, H., Huet, J., Fontaine, V., Benayache Stevigny, C., Duez, P., Benayache, F., 2016. Chemical constituents, cytotoxic, antifungal and antimicrobial properties of *Centaurea diluta* Ait. subsp. algeriensis (Cross.& Dur.) Maire. **Asian Pac J Trop Med**, 9: 554–561.
- Zeghoud, S., Hemmami, H., Seghir, B. B., Amor, I. B., Kouadri, I., Rebiai, A., Messaoudi M., Ahmed, S., Pohl, P., Simal-Gandara, J., 2022. A review on biogenic green synthesis of ZnO nanoparticles by plant biomass and their applications. **Materials Today Communications**, 33, 104747.
- Zhang, L., Jiang, Y., Ding, Y., Povey, M., York, D., 2007. Investigation into the antibacterial behaviour of suspensions of ZnO nanoparticles (ZnO nanofluids). **J Nanoparticle Res**, 9:479–89.
- Zhang, L.L., Jiang, Y.H., Ding, Y.L., Daskalakis, N., Jeuken, L., Povey, M., Neill, A.J.O., York, D.W., 2010. Mechanistic investigation into antibacterial behaviour of suspensions of ZnO nanoparticles against *E. coli*. **J. Nanopart. Res.**, 12: 1625-1636
- Zhong, L., Liu, H., Samal, M., Yun, K., 2018. Synthesis of ZnO nanoparticles-decorated spindle-shaped graphene oxide for application in synergistic antibacterial activity. **J Photochem Photobiol B**, 183:293–301.

ÖZGEÇMİŞ

İlkokul, Ortaokul ve Lise öğrenimimi Ankara’da tamamladım. Gazi Üniversitesi Gazi Eğitim Fakültesi Fen Bilgisi Öğretmenliği bölümünden 2019 yılında mezun oldum. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında 2020 – 2021 Güz döneminde Yüksek Lisans öğrenimime başladım.

