



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences

**Okside Amilozlu Gümüş Nanopartiküllerin
Kurkumin ve Sinnamaldehit ile
Antibakteriyel Sinerjik Aktivitesinin Saptanması**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YL-21.15

UMUT YILMAZ

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Bilim Alan Kodu: 1039.09



BALIKESİR
2021

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OKSİDE AMİLOZLU GÜMÜŞ NANOPARTİKÜLLERİN
KURKUMİN VE SİNNAMALDEHİT İLE
ANTİBAKTERİYEL SİNERJİK AKTİVİTESİNİN SAPTANMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ
YL-21.15

UMUT YILMAZ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. GÜLHAN VARDAR ÜNLÜ

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Bilim Alan Kodu: 1039.09

Proje No: 2020/56-Balıkesir Üniversitesi BAP

BALIKESİR
2021



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ KABUL VE ONAY

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde **Prof. Dr. Gülhan VARDAR ÜNLÜ** tarafından yürütülmüş ve
tamamlanmış olan

**“OKSİDE AMİLOZLU GÜMÜŞ NANOPARTİKÜLLERİN KURKUMİN VE
SİNNAMALDEHİT İLE ANTİBAKTERİYEL SİNERJİK AKTİVİTESİNİN
SAPTANMASI”**

başlıklı tez çalışması,
Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 11/08/2021

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Mehmet ÜNLÜ
Balıkesir Üniversitesi
(**Başkan**)

Prof. Dr. Gülhan VARDAR ÜNLÜ
Balıkesir Üniversitesi
Üye (**Danışman**)

Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN
Fırat Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi,
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 25/08/2021 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Osman İrfan İLHAK
Enstitü Müdürü

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi **beyan ederim.**

11/08/2021

Umut YILMAZ

TEŐEKKÜR

Tezimin y¼r¼t¼lmesinde bana rehberlik eden ve her t¼rl¼ desteğini esirgemeyen danışman hocam Sayın **Prof. Dr. G¼lhan VARDAR ÜNLÜ**'ye, bilimsel katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Sayın **Prof. Dr. Mehmet ÜNLÜ**'ye, laboratuvar çalıőmalarındaki katkılarından dolayı **Dr. Öğr. Üyesi Tuğba KULA ATİK**'e ve **Biyolog Yener ÖZEL**'e, partik¼llerin sentez ve analizleri konusundaki yardımlarından dolayı **Prof. Dr. Sema BAğDAT**'a, **Doç. Dr. Feyzullah TOKAY**'a, **Doç. Dr. Ruhan BENLİKAYA**'ya, bu araőtırmaya sağladığı desteklerden dolayı Balıkesir Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinat¼rl¼ę¼ne, hastane rutin mikrobiyoloji ve COVID-19 Tanı Laboratuvarı çalıőanlarına, tez d¼nemim boyunca her zaman her koőulda yanımda olan, hiçbir yardımını ve desteğini esirgemeyen sevgili aileme teőekk¼rlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER	i
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Nanoteknolojinin Tanımı ve Tarihçesi.....	3
2.2. Gümüşün Tarihçesi	4
2.3. Gümüş ve Gümüş Nanopartiküllerin Tıptaki Kullanımı.....	5
2.4. Gümüş Nanopartiküllerin Antibakteriyel Aktivitesi.....	8
2.5. Kurkumin	10
2.6. Sınnamaldehit.....	12
2.7. Amiloz.....	13
2.8. Gümüş Nanopartiküllerin Sentezi	14
2.9. Nanopartiküllerin Karakterizasyonu	15
2.9.1. Fourier Dönüşümü Kızılötesi Spektroskopisi	15
2.10. Bakteriler.....	16
2.10.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	16

2.10.2. <i>Escherichia coli</i>	17
2.10.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	18
2.10.4. <i>Enterococcus faecalis</i> ve <i>Enterococcus faecium</i>	19
2.10.5. <i>Listeria monocytogenes</i>	20
2.10.6. <i>Salmonella</i> Typhimurium.....	21
2.10.7. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	22
2.10.8. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	23
2.10.9. <i>Acinetobacter lwoffii</i> ve <i>Acinetobacter baumannii</i>	23
2.11. Antibakteriyel Aktivite.....	24
2.11.1. Disk Difüzyon Yöntemi	24
2.11.2. Agar Kuyucuk Difüzyon Yöntemi	25
2.11.3. Mikrodilüsyon Yöntemi	25
2.11.4. Dama Tahtası Yöntemi	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Kullanılan Cihazlar	27
3.2. Kullanılan Kimyasallar	27
3.3. Bakteri Kökenleri	27
3.4. Komplekslerin Sentezi	28
3.4.1. Okside Amiloz	28
3.4.2. Okside Amilozlu Kurkumin Kompleksi	28
3.4.3. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksi	28
3.4.4. Okside Amilozlu Kurkumin-Gümüş Nanopartikül Kompleksi	29
3.4.5. Okside Amilozlu Sınnamaldehit Kompleksi.....	29

3.4.6. Okside Amilozlu Sinnamaldehit-Gümüş Nanopartikül Kompleksi.....	29
3.5. Komplekslerin FT-IR Karakterizasyonu.....	30
3.6. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin	
TEM Karakterizasyonu	30
3.7. Komplekslerin Antibakteriyel Aktivitelerinin Saptanması.....	30
3.7.1. Bakteri Süspansiyonlarının Hazırlanması.....	30
3.7.2. Disk Difüzyon Yöntemi	31
3.7.3. Agar Kuyucuk Difüzyon Yöntemi	31
3.7.4. Mikrodilüsyon Yöntemi	31
3.7.5. Dama Tahtası Yöntemi	32
4. BULGULAR.....	35
4.1. Amilozlu Komplekslerin FT-IR Karakterizasyon Sonuçları	35
4.2. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin TEM ile	
Karakterizasyonu.....	39
4.3. Komplekslerin Antibakteriyel Etkinliğinin Disk Difüzyon Yöntemiyle	
Belirlenmesi	39
4.4. Komplekslerin Antibakteriyel Etkinliğinin Agar Kuyucuk Difüzyon	
Yöntemiyle Belirlenmesi	41
4.5. Komplekslerin Antibakteriyel Etkinliğinin Mikrodilüsyon Yöntemiyle	
Belirlenmesi.....	42
4.6. Kurkumin veya Sinnamaldehit ile Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül	
Kompleksinin Sinerjik Etkileşimi.....	46

5. TARTIŞMA.....	47
5.1. Okside Amiloz ve Okside Amiloz Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Antibakteriyel Etkinliği.....	48
5.2. Kurkumin ve Okside Amilozlu Kurkumin Kompleksinin Antibakteriyel Etkinliği.....	50
5.3. Okside Amilozlu Kurkumin-Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Antibakteriyel Etkinliği.....	51
5.4. Sinnamaldehit ve Okside Amilozlu Sinnamaldehit Kompleksinin Antibakteriyel Etkinliği.....	52
5.5. Okside Amilozlu Sinnamaldehit-Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Antibakteriyel Etkinliği.....	53
5.6. Kurkumin ve Sinnamaldehit ile Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Sinerjik Etkileşimi	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	55
KAYNAKLAR	56
ÖZGEÇMİŞ.....	69

ÖZET

OKSİDE AMİLOZLU GÜMÜŞ NANOPARTİKÜLLERİN KURKUMİN VE SİNNAMALDEHİT İLE ANTİBAKTERİYEL SİNERJİK AKTİVİTESİNİN SAPTANMASI

Çoklu antibiyotik-dirençli bakteriler infeksiyonların tedavisinde ciddi problemler yaratmaktadır. Bu nedenle yeni antibakteriyel ajanların geliştirilmesine gereksinim duyulmaktadır. Antibakteriyel aktivitesi nedeniyle geçmişte yaygın olarak kullanılmış olan gümüşün nanopartikül formu, çevre dostu bir indirgeyici ajan ve stabilizatör olan okside amiloz kullanılarak sentezlendi. Ayrıca okside amilozlu kurkumin ve sinnalaldehit komplekslerinin yanı sıra her iki komplekse gümüş nanopartikül eklenerek okside amilozlu kurkumin-gümüş nanopartikül kompleksi ve okside amilozlu sinnalaldehit-gümüş nanopartikül kompleksi elde edildi. Sentezlenen komplekslerin karakterizasyonu fourier dönüşüm kızılötesi spektroskopisi ve transmisyon elektron mikroskopisi kullanılarak yapıldı.

Ticari ve sentezlenen komplekslerin antibakteriyel aktiviteleri, Kirby-Bauer disk difüzyon yöntemi, agar kuyucuk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemi ile belirlendi. Bu çalışmada standart ve klinik örneklerden soyutlanan çoklu antibiyotik dirençli bakteri kökenleri kullanılmıştır. Gram pozitif standart kökenler, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* ATCC 43300, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Enterococcus faecium* ATCC 6057 ve *Listeria monocytogenes* F 1483, Gram negatif standart kökenler, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Salmonella* Typhimurium ATCC 14028, *Stenotrophomonas maltophilia* ATCC 17666, *Acinetobacter lwoffii* ATCC 19002, *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606, çoklu antibiyotik dirençli kökenler, *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae* olarak seçilmiştir.

Kurkumin ile okside amilozlu kurkumin kompleksinin denendiği tüm bakterilerde antibakteriyel aktivitenin düşük olduğu ve aralarında kayda değer bir fark olmadığı gözlenmesine karşın, sinnalaldehit, okside amilozlu sinnalaldehit ve

okside amilozlu gümüş nanopartikül komplekslerinin denendiği tüm bakterilerde antibakteriyel aktivitenin olduğu görülmüştür.

Dama tahtası yöntemi kullanılarak okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksi ile kurkumin veya sinnamaldehit arasındaki sinerjik aktivite, *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinde denendi. Sonuç olarak, okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksi ile kurkumin arasında kısmi sinerji, sinnamaldehitle arasında ise sinerji saptandı. Sentezlenen bu komplekslerin, bitki özütleri ve uçucu yağ bileşenleri ile birlikte topikal kullanımının değerlendirilebileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antibakteriyel aktivite, gümüş nanopartikül, kurkumin, sinnamaldehit, sinerji

ABSTRACT

DETERMINATION OF ANTIBACTERIAL SYNERGIC ACTIVITY OF OXIDIZED AMYLOSE SILVER NANOPARTICLES WITH CURCUMIN AND SINNAMALDEHYDE

Multiple antibiotic-resistant bacteria creates serious problems in the treatment of infections. Therefore, there is a need to develop new antibacterial agents. The nanoparticle form of silver, which has been widely used in the past due to its antibacterial activity, was synthesized using oxidized amylose, an environmentally friendly reducing agent and stabilizer. In addition to curcumin and cinnamaldehyde complexes with oxidized amylose, silver nanoparticles were added to both complexes and curcumin with oxidized amylose-silver nanoparticle complex and cinnamaldehyde with oxidized amylose-silver nanoparticle complex were obtained. Characterization of synthesized complexes was performed using Fourier transform infrared spectroscopy and transmission electron microscopy.

Antibacterial activities of commercial and synthesized complexes were determined by Kirby-Bauer disk diffusion method, agar well diffusion and microdilution method. In this study, standard strains and multiple antibiotic resistant bacterial strains isolated from clinical samples were used. Gram-positive standard strains, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* ATCC 43300, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Enterococcus faecium* ATCC 6057 and *Listeria monocytogenes* F 1483, Gram-negative standard strains, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Salmonella* Typhimurium ATCC 14028, *Stenotrophomonas maltophilia* ATCC 17666, *Acinetobacter lwoffii* ATCC 19002, *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606, multiple antibiotic resistant strains, *S. aureus*, *P. aeruginosa* and *K. pneumoniae* were selected.

Although it was observed that the antibacterial activity of curcumin and curcumin with oxidized amylose complex was low in all tested bacteria and there was no significant difference between them, it was observed that cinnamaldehyde,

cinnamaldehyde with oxidized amylose complex and silver nanoparticle complex with oxidized amylose had antibacterial activity in all tested bacteria.

The synergistic activity between silver nanoparticle complex with oxidized amylose and curcumin or cinnamaldehyde were tested in *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* strains using the checkerboard method. As a result, partial synergy was found between silver nanoparticle complex with oxidized amylose and curcumin , and synergy with cinnamaldehyde. It is thought that the topical use of these synthesized complexes together with plant extracts and essential oil components can be evaluated.

Keywords: *Antibacterial activity, silver nanoparticle, curcumin, cinnamaldehyde, synergy*

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AFM	: Atomic Force Microscopy
AgNP	: Gümüş Nanopartikül Kompleksi
ATCC	: American Type Culture Collection
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
Cin	: Sınnamaldehit
CLSI	: The Clinical and Laboratory Standarts Institute
Cur	: Kurkumin
ÇAD	: Çoklu Antibiyotik Dirençli
DD	: Disk Difüzyon
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DS	: Distile Su
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA	: Food and Drug Administration
FEMA	: Flavor and Extract Manufacturers Association
FİK	: Fraksiyonel İnhibisyon Konsantrasyon
FİKİ	: Fraksiyonel İnhibisyon Konsantrasyon İndeksi
FT-IR	: Fouirer Transform Infrared Spektrofotometre
GRAS	: Generally Recognized As Safe

GSBL	: Geniş Spektrumlu Beta Laktamaz
HE	: Hektoen Enterik Agar
IFRA	: International Fragrance Research Association
KAMHB	: Katyon Ayarlı Müeller-Hinton Broth
KIA	: Kligler's Iron Agar
KKMHA	: Koyun Kanlı Müeller-Hinton Agar
KOB	: Koloni Oluşturan Birim
MBK	: Minimum Bakterisidal Konsantrasyon
MHA	: Müeller-Hinton Agar
MHB	: Müeller-Hinton Broth
MİK	: Minimum İnhibisyon Konsantrasyon
MRSA	: Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	: Metisiline Duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
NNI	: National Nanotechnology Initiative
nm	: Nanometre
NP	: Nanopartikül
OA	: Okside Amiloz
OA-AgNP	: Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksi
OACin	: Okside Amilozlu Sınnamaldehit Kompleksi
OACin-AgNP	: Okside Amilozlu Sınnamaldehit Gümüş Nanopartikül Kompleksi
OACur	: Okside Amilozlu Kurkumin Kompleksi
OACur-AgNP	: Okside Amilozlu Kurkumin Gümüş Nanopartikül Kompleksi
ROS	: Reactive Oxygen Species

SEM	: Scanning Electron Microscope
SH	: Tiyol
SS	: <i>Salmonella Shigella</i> Agar
SPM	: Scanning Probe Microscopy
STM	: Scanning Tunneling Microscope
TEM	: Transmission Electron Microscopy
TSI	: Triple Sugar Iron Agar
XLD	: Xylose Lysine Deoxycholate Agar
XRD	: X-Ray Diffraction

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Nano boyutlarının karşılaştırılması	3
Şekil 2.2. Gümüş nanopartiküllerin biyolojik etkileri	7
Şekil 2.3. Gümüş nanopartiküllerin antibakteriyel etki mekanizması	9
Şekil 2.4. Gümüş iyonlarının antibakteriyel etkisi.....	10
Şekil 2.5. Kurkuminin kimyasal yapısı.....	10
Şekil 2.6. Kurkuminin biyolojik etkileri	11
Şekil 2.7. Sinalmaldehitin kimyasal yapısı	12
Şekil 2.8. Amilozun kimyasal yapısı	13
Şekil 2.9. Disk difüzyon yöntemi	25
Şekil 2.10. Mikrodilüsyon yöntemi	26
Şekil 3.1. Sentezlenen komplekslerin fiziksel görünüşleri.....	30
Şekil 3.2. Birinci mikropakada OA-AgNP seri dilüsyonunun hazırlanması	32
Şekil 3.3. İkinci mikropakada Cur veya Cin seri dilüsyonunun hazırlanması.....	33
Şekil 3.4. Dama tahtası mikropakasının inkübasyon sonrası görünüm şeması	33
Şekil 4.1. Amilozun FT-IR analizi.....	35
Şekil 4.2. Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin FT-IR analizi	36
Şekil 4.3. Okside amilozlu kurkumin kompleksinin FT-IR analizi	36
Şekil 4.4. Okside amilozlu kurkumin-gümüş nanopartikül kompleksinin FT-IR analizi	37
Şekil 4.5. Okside amilozlu sinmalaldehyt kompleksinin FT-IR analizi	38
Şekil 4.6. Okside amilozlu sinmalaldehyt-gümüş nanopartikül kompleksinin FT-IR analizi	38
Şekil 4.7. Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin TEM görüntüleri ...	39

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 4.1. Kurkumin, Sinnamaldehit ve Sentezlenen Komplekslerin Standart Karşı Disk Difüzyon Yöntemiyle Antibakteriyel Aktivite Sonuçları ...	40
Tablo 4.2. Kurkumin, Sinnamaldehit ve Sentezlenen Komplekslerin Çoklu Antibiyotik Dirençli Kökenlere Karşı Disk Difüzyon Yöntemiyle Antibakteriyel Aktivite Sonuçları	41
Tablo 4.3. Kurkumin, Sinnamaldehit ve Sentezlenen Komplekslerin Standart Kökenlere Karşı Agar Kuyucuk Difüzyon Yöntemiyle Antibakteriyel Aktivite Sonuçları	42
Tablo 4.4. Kurkumin, Sinnamaldehit ve Sentezlenen Komplekslerin Çoklu Antibiyotik Dirençli Kökenlere Karşı Agar Kuyucuk Difüzyon Yöntemiyle Antibakteriyel Aktivite Sonuçları	42
Tablo 4.5. Okside Amiloz ve Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Standart Kökenlere Karşı Mikrodilüsyon Yöntemiyle Antibakteriyel Aktivite Sonuçları	43
Tablo 4.6. Kurkumin, Okside Amilozlu Kurkumin Kompleksi ve Okside Amilozlu Kurkumin-Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Standart Kökenlere Karşı Mikrodilüsyon Yöntemiyle Antibakteriyel Aktivite Sonuçları	43
Tablo 4.7. Sinnamaldehit, Okside Amilozlu Sinnamaldehit Kompleksi ve Okside Amilozlu Sinnamaldehit-Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Standart Kökenlere Karşı Mikrodilüsyon Yöntemiyle Antibakteriyel Aktivite Sonuçları	44
Tablo 4.8. Okside Amiloz ve Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Çoklu Antibiyotik Dirençli Kökenlere Karşı Mikrodilüsyon Yöntemiyle Antibakteriyel Aktivite Sonuçları	44
Tablo 4.9. Kurkumin ve Okside Amilozlu Kurkumin Kompleksi ve Okside Amilozlu Kurkumin-Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Çoklu Antibiyotik Dirençli Kökenlere Karşı Mikrodilüsyon Yöntemiyle Antibakteriyel Aktivite Sonuçları	45

Tablo 4.10. Sinnamealdehit, Okside Amilozlu Sinnamealdehit Kompleksi ve Okside Amilozlu Sinnamealdehit-Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Çoklu Antibiyotik Dirençli Kökenlere Karşı Mikrodilüsyon Yöntemiyle Antibakteriyel Aktivite Sonuçları	45
Tablo 4.11. Kurkumin ile Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Sinerji Çalışma Sonuçları	46
Tablo 4.12. Sinnamealdehit ile Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Sinerji Çalışma Sonuçları.....	46

1. GİRİŞ

Günümüzde antibakteriyel direnç önemli ölçüde artmıştır ve yeni etkili antibakteriyel ajanların keşfedilmesine acil gereksinim vardır (Hammer vd. 1999). Özellikle infeksiyon hastalıklarının tedavisinde antibiyotiklerin bilinçsiz kullanılması sonucunda çoklu antibiyotik dirençli (ÇAD) bakteriler klinik örneklerden sıklıkla soyutlanmaktadır. Bu yüzden yeni antibakteriyel ajanların geliştirilmesine gereksinim duyulmaktadır. Gümüş, periyodik tabloda argenteum kısaltması olan Ag kimyasal sembolü ile 47. sırada yer alan beyaz ve parlak metalik bir elementtir. Saf gümüş şekil verilebilir ve yüksek elektriksel ve termal iletkenliğe sahiptir (Hirano, 2009).

Nanoteknoloji; hastalıkların tanınması, teşhisi ve tedavisindeki uygulamaları 21. yüzyılda bireysel ve nüfus temelli sağlıkta devrim yaratma potansiyeline sahip yeni bir alandır (Aschengrau vd. 2008). Nanoteknoloji, daha büyük maddeden önemli ölçüde farklılık gösteren yeni ve boyutla ilişkili fiziko-kimyasal özelliklere sahip olabilen nanopartiküller (NP'ler) üretilmesiyle hızla gelişmektedir (Ju-Nam ve Lead, 2008). Metalik nanopartiküller günümüzde kozmetik, gıda, tekstil, tıp vb. çeşitli uygulama alanlarına sahiptir. Özellikle demir, altın, selenyum, bakır, çinko ve gümüş en yaygın şekilde kullanılan nanopartiküllerdir (Arfat vd. 2017; Pulit-Prociak vd. 2016).

Antibiyotiklerin keşfinden önce hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Gümüş, günümüzde de etkili bir antibakteriyel ajan olarak bilinmekte ve klinik kullanımı bulunmaktadır (Klasen, 2000). Gümüş nanopartiküller (AgNP'ler) çok çeşitli mikroorganizmalara karşı mükemmel bakterisidal özellikler göstermiştir. Piyasada ilaç, kateterler, kemik çimentosu ve yapay kalp kapakçıkları gibi AgNP'leri içeren birçok biyomedikal ürün bulunmaktadır (Roe vd. 2008). Bu maddelerden bazıları gümüş nitrat, sülfadiazinin gümüş tuzu ve diğer sülfonamid kombinasyonları gibi en popüler gümüş formlarının tıbbın farklı alanlarında uygulamaları bulunmaktadır (Balcázar vd. 2015).

Kurkumin (Cur); halk dilinde "zerdeçal" olarak bilinen, *Zingiberaceae* familyasına *Curcuma longa* bitkisine ait rizomlardan elde edilen ve geleneksel olarak antimikrobiyal ajan ve böcek kovucu olarak kullanılan maddedir (Araújo ve Leon, 2001). Sınnamaldehit (Cin) ise, *Lauraceae* familyasına ait olan tarçının kabuk uçucu yağında, yüksek oranda en çok bulunan bileşendir (Doyle ve Stephens, 2019).

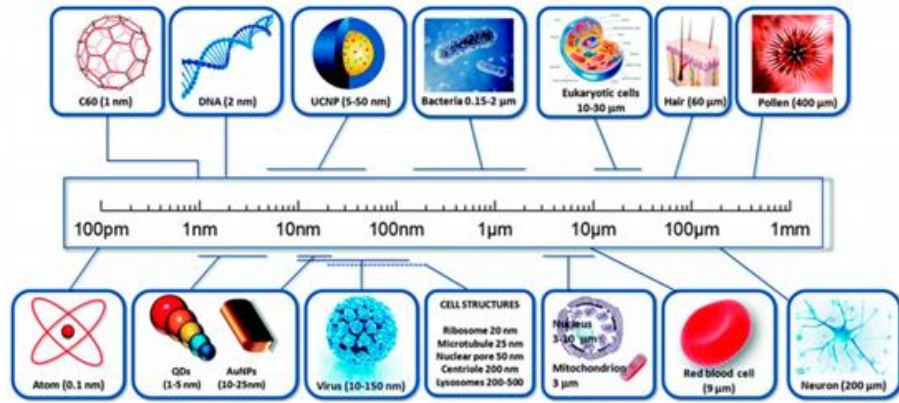
Bu ęalıřmada, Cur ve Cin yanı sıra okside amiloz kullanarak kimyasal yöntemle sentezlenmiş okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksi (OA-AgNP), okside amilozlu kurkumin kompleksi (OACur), okside amilozlu kurkumin-gümüş nanopartikül kompleksi (OACur-AgNP), okside amilozlu sınnamaldehit kompleksi (OACin), okside amilozlu sınnamaldehit-gümüş nanopartikül kompleksi (OACin-AgNP) disk difüzyon, agar kuyucuk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemleri ile on iki farklı standart ve dört klinik örnekten soyutlanan ęoklu antibiyotik dirençli bakteri kökenlerine karşı antibakteriyel etkinliğini OA-AgNP'lerin Cur ve Cin ile sinerjik aktivitesini inceledik.

Üretim yöntemine bakılmaksızın, AgNP ve komplekslerin tıpta, sağlık hizmetlerinde ve biyoteknolojide alternatif bir antimikrobiyal ajan, biyosensör, ilaç taşıyıcısı olarak kullanılmaları günümüzde büyük önem taşımaktadır. ęalıřmamızdan elde ettiğimiz sonuçların tüm dünyada artmakta olan antibiyotik direnci sorununa katkıda bulunabileceği düşünölmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nanoteknolojinin Tanımı ve Tarihçesi

Boyutları 1 ile 100 nanometre (nm) arasında değişen yapıların ve moleküllerin incelenmesi sonucunda elde edilen bilgileri pratik uygulamalarda kullanılmasına nanoteknoloji adı verilir (Şekil 2.1). Nano, 'cüce' veya 'çok küçük bir şey' anlamına gelen Yunanca bir ön eke aittir ve metrenin milyonda birini (10^{-9} m) ifade eder (Bayda vd. 2019; Li ve Chen 2011; Ravishankar ve Jamuna Bai 2011)



Şekil 2.1. Nano boyutlarının karşılaştırılması (Gnach vd. 2015)

Nanoteknoloji, atomik ve moleküler seviyede çalışılarak, gelişmiş ve yeni fiziksel, kimyasal, biyolojik özelliklere ait yapılar ortaya çıkmasını sağlamaktadır. (Mansoori ve Soelaiman, 2005). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Ulusal Nanoteknoloji İnsiyatifi (NNI), nanoteknolojiyi "benzersiz fenomenlerin kimya, fizik ve biyolojiden tıp, mühendislik ve elektroniğe kadar çok çeşitli alanlarda yeni uygulamaları mümkün kıldığı ve nano ölçekte (1 ile 100 nm) yürütülen bir bilim, mühendislik ve teknoloji" olarak tanımlar (NNI, 2021). Bu tanım, nanoteknoloji için iki koşulun gerekliliğini vurgulamaktadır. Birincisi partiküllerin şekil ve boyutlarının önemi, ikinci ise insanlığın yararı için kullanılmak amacıyla yeni partiküllerin gelişimine öncülük etmesidir (Allho, 2007).

Amerikalı fizikçi ve Nobel Ödülü sahibi Richard Feynman, 1959'da nanoteknoloji kavramını ilk kez Amerikan Fizik Derneği'nin yıllık toplantısı sırasında kullandı. Feynman, California Institute of Technology'de (Caltech) "altta çok şey var" başlıklı bir konferans sundu. Feynman, "Britannica Ansiklopedisi'nin 24 cildinin tamamını neden bir iğne başına yazamıyoruz" hipotezini ortaya attı (Toumey, 2008). Feynman, hipotezlerinin kanıtlanmasından dolayı modern nanoteknolojinin babası olarak kabul edildi. Nanoteknoloji terimini ilk kez 1974 yılında Japon bilim insanı Norio Taniguchi tanımlamıştır. Nanoteknolojiyi "genel olarak maddelerin bir atomla veya bir molekülle birleştirilme, şekil değiştirme ve sağlamlaştırılma işlemidir" şeklinde açıklamıştır (Taniguchi vd. 1974).

Feynman'ın fikirlerinden bu yana, fizikçiler Gerd Binnig ve Heinrich Rohrer'in IBM Zürich Araştırma Laboratuvarı'nda taramalı tünel açma mikroskobu (STM) adında yeni bir mikroskop türü icat etmesine kadar nanoteknolojide sınırlı ilerleme olmuştur (Binnig vd. 1982 a,b). Binnig ve Rohrer birlikte, STM tasarımları nedeniyle 1986'da Nobel Fizik Ödülü'nü almışlardır. Bu buluş, günümüzde nanoteknoloji araştırmacıları için önerilen araçlar olan atomik kuvvet mikroskobu (AFM) ve taramalı prob mikroskoplarının (SPM) geliştirilmesine de yol açmıştır (Binnig vd. 1986; Binnig vd. 1990).

Nanoteknolojiye ilgi 21. yüzyılın başında artarak devam etmiş ve özellikle birçok hastalığın teşhisi ve tedavisi için tıp alanında büyük potansiyele sahip olabileceği vurgulanmıştır (Kinnear vd. 2017). Bu nedenle, nanotıp birçok araştırmacı tarafından nanoteknolojinin en ilgi çekici uygulama alanlarından biri olarak kabul edilmektedir (Weissig vd. 2014).

2.2. Gümüşün Tarihçesi

Gümüş, Keldaniler tarafından yaklaşık MÖ 4.000'e kadar bilinen, altın ve bakırdan sonra kullanılan üçüncü metalik elementtir (Kristel vd. 2013). Aynı zamanda yedi gezegeni haftanın yedi gününe ve vücudun bazı kısımlarına bağlayan simyacılar, gümüşü aya benzeterek "gümüş ay" terimini kullanmışlardır. Tarihin babası olarak bilinen Herodot, Pers krallarının birçoğunun suyu yıllarca taze tutan gümüş kaplarda taşınmayan suyu içmediklerini bildirmiştir (Islam vd. 2013).

Milattan önce Eski Fenikeliler, Yunanlılar, Romalılar ve Mısırlılar yiyecek ve suyu korumak için gümüşü kullandıkları kaydedilmiştir. Makedonlar daha iyi yara iyileşmesi sağlamak, cerrahi infeksiyonları önlemek için gümüş tabakaları kullanmışlardır. Hipokrat, ülser tedavisi ve yara iyileşmesini desteklemek için gümüş preparatlar kullanmıştır. Yirminci yüzyılın ilk yarısında keşfedilen antibiyotiklerin kullanılmaya başlanmasına kadar gümüş ve gümüş-protein kompleksleri yaygın olarak kullanılmıştır. Bu formülasyonlar topikal olarak (çözelti, merhem veya kolloidlerin veya folyoların doğrudan uygulanmasıyla) veya ağızdan (oral kullanım) verilmiştir (Kristel vd. 2013; Alexander, 2009).

2.3. Gümüş ve Gümüş Nanopartikülerin Tıpta Kullanımı

Tıbbi bir ajan olarak kullanılan gümüş nitratin ilk net kaydı MÖ 702-705'te Gabor tarafından bildirilmiştir. Paracelsus, 1520 yılında gümüşü yaraların tedavisi ve dahili uygulamalarda kullanmıştır. Angelo Sala 1614'te, gümüş nitrati bir müşil olarak ve beyin infeksiyonlarının tedavisi için vermiştir (Kristel vd. 2013).

Şarap, su, süt ve sirkenin gümüş kaplarda saklandığını 19. yy'a gelindiğinde, daha uzun süre bozulmadan kaldıkları görülmüştür (Andrew vd. 2013). Aynı zamanda Alman kadın doğum uzmanı Doktor Carl Siegmund Franz Crede bebeklerdeki yenidoğan konjuktivitini önlemek için gümüş nitrat göz damlası kullanımına öncülük etmiştir. İlk önce %2'lik bir çözelti kullanmış, ancak bu daha yüksek konsantrasyonun neden olduğu tahriş nedeniyle %1'lik bir çözeltiliye indirilmiştir (Joseph vd. 2013). Crede 1891'de yara antisepsisi için kolloidal gümüşü ilk kullanan kişi olarak kabul edilmiştir (Medici vd. 2019).

Gümüşün kullanım amaçları ile ilgili Medici vd. (2019) yayımlanan yayında aşağıdaki bilgiler verilmiştir. Bu yayına göre kolloidal gümüş, 20. yüzyılın başlarında, örneğin hastanelerde bir mikrop öldürücü olarak tıbbi uygulamada yaygın olarak kullanılmıştır. Prestijli tıp dergileri, gümüş kolloidal solüsyonlarının etkinliğini, hiçbir olumsuz dezavantajı olmayan bakterisitler olarak tanımlamıştır. Örneğin, 1918'de T. H. Anderson-Wells'in Lancet dergisinde bir kolloidal gümüş preparatının “böbreklerde herhangi bir tahriş ve ciltte pigmentasyona sebep

olmayacağını ve intravenöz olarak güvenli bir şekilde kullanılabileceğini” bildiren bir makalesi yayınlanmıştır.

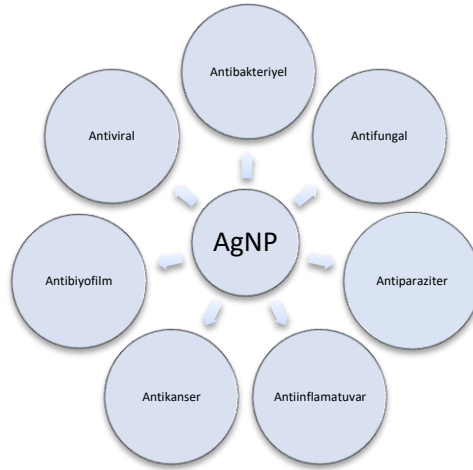
Gümüş tuzları geçmişte konjunktivit, gastroenterit, bel soğukluğu ve sifiliz gibi infeksiyonlara karşı antibakteriyel maddeler olarak ve aynı zamanda nikotin bağımlılığını tedavi etmek için kullanılmıştır. Merck Index birinci baskısı 1889 yılında yayımlanmış ve farmasötik amaçlar için en az 18 gümüş tuzu listelenmiştir. Bu tuzlar içinde en yaygın olarak kullanılan gümüş nitrat (AgNO_3), simyacılar tarafından “ay kostiği” olarak adlandırılmıştır. Roma döneminde *Lapis infernalis* olarak da bilinen bu maddenin ilk uygulamaları, MÖ 69 yılına kadar uzanmaktadır. Aynı zamanda %0.5'lik AgNO_3 çözeltisi olarak yanıkların ve kutanöz siğillerin tedavisinde de başarılı bir şekilde kullanılmıştır (Bellinger vd. 1970; Sterling vd. 2001). Gümüş arsfenamin (bileşik 606 olarakta bilinmektedir) ilk olarak 1910 yılının başlarında sifilise ve tripanozomiyaza karşı, başarılı bir şekilde kullanılmış olup, 1928 yılında Alexander Fleming tarafından penisilin keşfedilmesi ve bu madde ile tedavi edilen hastalar arasında arjiri vakaları sebebiyle tıbbi uygulamaları sonlandırılmıştır.

İlk gümüş protein formülasyonu Alman kimyager Arthur Eichengrün tarafından bulundu ve 1897'de terapötik uygulamaya girdi. Genellikle albümin ile gümüşün kombine edilmesinden oluşan %8'lik Protargol, antibiyotiklerin bulunmasından önce gonore tedavisi için kullanılmıştır. Argyrol, başka bir gümüş protein formülasyonu olup, 1902'de Dr. Albert Coombs Barnes ve Hermann Hille tarafından bel soğukluğunun tedavisinde önerilmiştir ve bugün hala klinik olarak kullanılmaktadır. Argyrol ayrıca, mukozadaki lokal infeksiyonların tedavisi için önerilmektedir (Vaupel vd. 2005).

Gümüş sülfadiazin 1960'larda keşfedilmiş olup, bir Ag^+ iyonunun sülfonamid isimli antibiyotiğe bağlandığı bir komplekstir ve topikal antibiyotik olarak yanık yaralarının tedavisinde kullanılmıştır. Gümüş sülfadiazin ve enrofloksasinin % 1'lik krem formülasyonu, bir antibakteriyel-antimikotik emülsiyon olarak veteriner hekimlik uygulamalarında da yaygın olarak kullanılmaktadır. Gümüş sülfadiazin, Dünya Sağlık Örgütü'nün temel ilaçlar listesi'ne dahil edilmiş ve etkinliği ve yan etkileri konusundaki uzun süreli değerlendirmeye bakılmaksızın, hala ticari olarak

satılmaktadır (Storm-Versloot vd. 2010; Wasiak vd. 2013). Gümüş asetat ise, aslında bir pestisitir. Ancak Avrupa'da ilk kez 1970'lerin başında sigara içmeyi caydırıcı bir pastil, birkaç yıl sonra da sakız olarak kullanılmıştır. Gümüş asetat dumanla temas ettiğinde, sigara içenlerin ağızda itici bir metalik tat oluşturmakta, böylece sigara tüketimini engellemektedir (Jensen vd. 1991, Rose vd. 2010).

Gümüş nanopartiküller yüksek biyouyumluluk ve işlevselleştirilmiş potansiyele sahip olduklarından ve kolayca tespit edilebildiklerinden dolayı kullanılmaktadır (Baranwal vd. 2018). Gümüş nanopartiküllerin kendine özgü fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri vardır (Wypij vd. 2018). Bu özelliklerin partiküllerin sahip olduğu şekil ve boyutlardan etkilendiği bildirilmektedir (Lee vd., 2019). Bu nanopartiküller özellikle son yıllarda antimikrobiyal ve antikanser uygulamaları ile öne çıkmaktadır. Günümüzde de bu konu ilaç olarak kullanım potansiyellerinden dolayı ilgi çekmektedir (Dhand vd. 2016; Wypij vd. 2018).



Şekil 2.2. Gümüş nanopartiküllerin (AgNP) biyolojik etkileri

Gümüş nanopartiküllerin (AgNP), şekil 2.2' de görüldüğü gibi antioksidan, antikanser, antiinflamatuvar, antifungal, antiviral, antiparaziter ve antibakteriyel gibi geniş biyolojik aktiviteleri nedeniyle araştırmacıların dikkatini çekmektedir (Dakal vd. 2016; Kim vd. 2007). Gümüş nanopartiküllerin geniş yüzey alanları, canlılığı etkileyen bakteri membranından kolaylıkla girebilmesi nedeniyle antibakteriyel aktiviteyi artırmaktadır (Haukvik vd. 2010; Zheng vd. 2010). Ayrıca AgNP'ler, diğer

nanopartiküllere kıyasla çok düşük uçuculuğa sahip olması, yüksek sıcaklık aralıklarını tolere edebilmesi ve mikroorganizmaların üremesini sınırlayabilmesi özellikleriyle öne çıkmaktadır (Bhawana vd. 2011; Jeyaraj vd. 2013; Kumar vd. 2016).

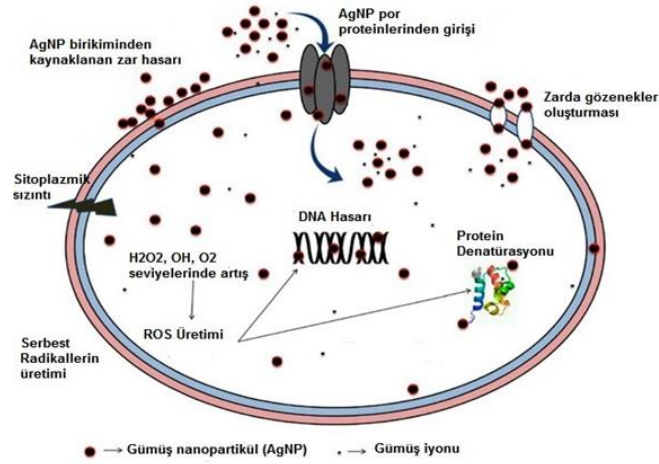
2.4. Gümüş Nanopartiküllerin Antibakteriyel Aktivitesi

Gümüşün ve bileşiklerinin antibakteriyel aktivitesi uzun zamandır bilinmektedir (Liao C. vd. 2019). Gümüş ve gümüş nanopartiküllerin (AgNP), Gram negatif bakteriler (*Escherichia*, *Pseudomonas*, *Salmonella* ve *Vibrio*) Gram pozitif bakteriler (*Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Listeria*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*) ve antibiyotiklere dirençli kökenlerin (örn. *Acinetobacter*, *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus faecium*) üremesini engellediği bilinmektedir. Bu yüzden AgNP'ler umut verici antimikrobiyal ajanlar arasında sayılmaktadır (Liao S. vd. 2019; Samuel vd. 2020; Yin vd. 2020).

Gümüş nanopartiküllerin Gram pozitif bakterilere karşı antibakteriyel etkilerinin Gram negatif bakterilerden daha belirgin olduğu ve bunun, Gram negatif bakterilerin gözenekli olmayan hücre duvarlarının nanopartiküllerin (NP) girişini engellemesi ile ilgili olabileceği belirtilmiştir. Proteinler ve komplekslerle kovalent bağlantıları olan Gram pozitif bakteri hücre duvarının nispeten gözenekli yapısının, yabancı moleküllerin penetrasyonuna izin verdiği düşünülmektedir (Zaidi vd. 2017).

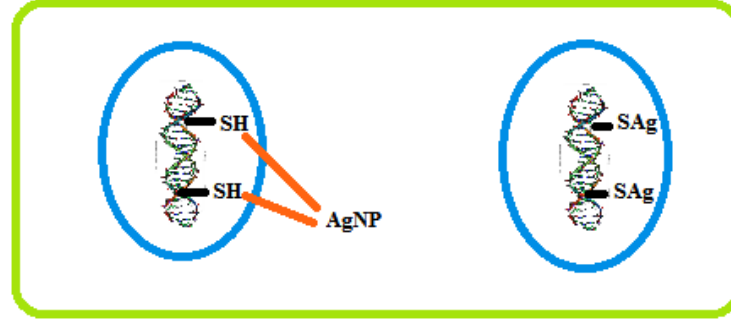
Nanopartiküllerin antibakteriyel etkilerini gösterebilmeleri için, bakteri hücreleri ile temas halinde olmaları gerekir. Nanopartiküller, elektrostatik çekim, Van der Waals kuvvetleri, reseptör-ligand ve hidrofobik etkileşimler ile bakterilere temas ederler (Bayındır, 2009). Şekil 2.3'teki gibi bakterilere temas ettikten sonra, bakteri zarını geçer ve hücre zarının şeklini ve işlevini bozar. Daha sonra, oksidatif strese, heterojen değişikliklere, bozulmuş hücre zarı geçirgenliğinin yol açtığı elektrolit denge bozukluklarına ve DNA, lizozomlar, ribozomlar ve enzimler gibi bakterilerin hücresel temel bileşenleri ile etkileşime girerek de enzim inhibisyonuna ve protein deaktivasyonuna sebep olurlar (Altuner, 2013; Yang vd. 2009). Reaktif oksijen türleri (ROS), süperoksit radikaller (O_2), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil

radikaller (OH) gibi kısa ömürlü oksidanlardan oluşur (Raffi vd. 2010; Baek ve An, 2011). Bu türlerin yüksek reaktivitesi nedeniyle ROS, peptidoglikana ve hücre zarına, DNA, ribozom ve proteinlere zarar vermektedir (Pelgrift ve Friedman, 2013).



Şekil 2.3. Gümüş nanopartiküllerin antibakteriyel etki mekanizması (Liao vd. 2019)

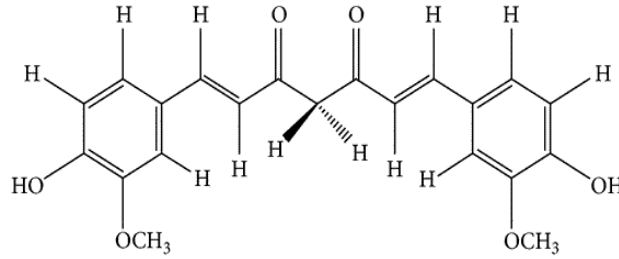
Şekil 2.4' de görüldüğü gibi gümüş iyonları bakterinin içine doğru difüze olur ve burada bakteri enzimleriyle reaksiyona girerek enzimlere bağlanır. Bu şekilde bakterilerin büyümesi ve çoğalması engellenmiş olur. Ayrıca bakteri hücre duvarına ve hücre zarına bağlandığı, tiyol grupları ile etkileşime girerek solunum enzimlerinin de inhibe ederek bakterinin ölmesine yol açtığı belirlenmiştir (Jung vd. 2008). Liao vd. (1997) yılında hazırladıkları çalışmalarında tiyol (-SH) grupları bulunduran aminoasitler ile (-SH) grubu içermeyen aminoasitlere gümüş iyonlarının etkisini araştırmış ve çalışmada sonucunda (-SH) grubu içeren aminoasitlerde gümüş iyonlarının tiyol gruplarına bağlandıkları görülmüştür ve sonucunda enzimlerin işlevinin etkisiz hale getirildiğini bildirmiştir.



Şekil 2.4. Gümüş iyonlarının antibakteriyel etkisi

2.5. Kurkumin

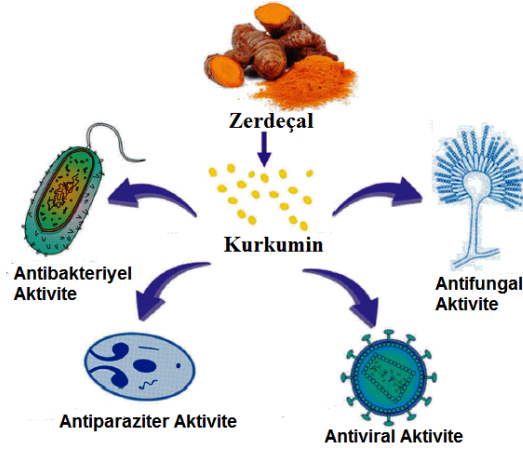
Kurkumin *Zingiberaceae* familyasına ait *Curcuma longa* bitkisinin rizomundan elde edilen, kimyasal adı [(E, E) -1,7-bis (4-hidroksi-3-metoksi-fenil) - 1,6-heptadien-3,5-diyon] olan halk dilinde "zerdeçal" olarak bilinen bileşendir.



Şekil 2.5. Kurkuminin kimyasal yapısı

Kurkumin ilk olarak Vogel ve Pelletier tarafından 1815'te *Curcuma longa* rizomlarından izole edilmiştir. Cur ilk kez 1842'de Vogel tarafından saflaştırılmıştır (Prasad vd. 2014). Asya halklarının sosyo-kültürel yaşamında önemli bir yere sahip olan Cur, ilaç, baharat, gıda koruyucu ve renklendirici olarak kullanılmaktadır (Anderson vd. 2000). Aynı zamanda geleneksel olarak böcek kovucu ajan ve yara iyileştirici olarak kullanılmıştır (Rudrappa ve Bais 2008).

Yapılan kapsamlı araştırmalar, Cur'in Şekil 2.6' da görüldüğü gibi güçlü antioksidan, antiinflamatuvar, antikanser, antifungal, antiviral ve antibakteriyel özelliklere sahip olduğunu göstermektedir (Pizzo vd. 2010; Aggarwal ve Harikumar, 2009; Wang vd. 2009). Cur, Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından "genel olarak güvenli" (GRAS) olarak kabul edilmektedir (FDA, 2020).



Şekil 2.6. Kurkuminin biyolojik etkileri (Rai vd. 2020)

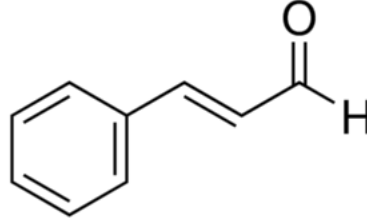
Kurkuminin ayrıca, son derece hidrofobik, ışığa duyarlı, alkali ve *in vivo* ortamda pratik olarak kararsız olduğu bilinmektedir. Özellikle nanopartikül haline getirilen Cur'in, yüksek yüzey alanı /hacim oranı nedeniyle, hem znrlğ hem de znme hızı artırılabilir (Knetsch ve Koole, 2011). Ayrıca, küçük partikül boyutu, Cur'in sistemik dolaşımda kalma süresini uzatabilir, dağılımını değiştirebilir (Mohanty ve Sahoo, 2010).

Kurkumin nanopartikülü, gelişmiş sulu faz znrlğ ve basit dağılabilirliği nedeniyle Cur'den daha gelişmiş antibakteriyel aktivite sergilemektedir. *Bacillus subtilis*, *S. aureus*, *Helicobacter pylori* ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı antibakteriyel aktivite görülmüştür (Basniwal vd. 2011). Antibakteriyel aktivitesi saptanmış olan Cur'in etki mekanizması, bakteri hücre duvarına tutunması ve bütünlüğünü bozması sonucunda hücrenin içine nüfuz etmesi Őeklinindedir. Böylece, hücre organellerinin yapısı da bozularak, hücre canlılığı sona ermektedir (Zheng vd. 2020).

2.6. Sinnamaldehit

Lauraceae familyasına ait olan tarçının (*Cinnamomum zeylanicum*) dahil olduğu 250 bitki türünden oluşan *Cinnamomum* cinsi içindeki birkaç ağacın iç kabuğundan elde edilmektedir. Bu bileşen 1834'te Jean Baptiste Dumas ve Eugène-Melchior Péligot tarafından tarçın uçucu yağından elde edilmiş ve 1854'te İtalyan kimyager Luigi Chiozza tarafından da laboratuvarında sentezlenmiştir (Shreaz vd. 2016; Vasconcelos vd. 2018).

Sinnamaldehyt (3-fenil-2-propenal), tarçın uçucu yağında, özütleme türüne bağılı olarak %62-95 arasında değışen bir oranda bulunmaktadır (Khasnavis ve Pahan, 2012; Shreaz vd. 2016).



Şekil 2.7. Sinnamaldehitin kimyasal yapısı

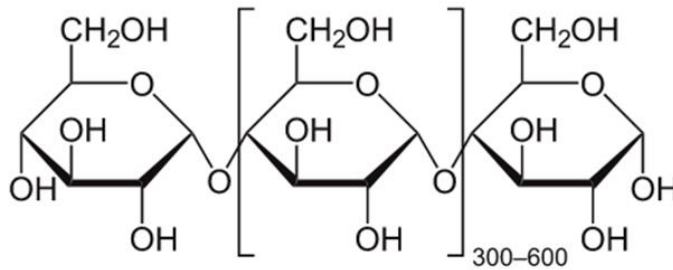
Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve Aroma ve Özüt Üreticileri Derneğı (FEMA) tarafından GRAS olarak tanımlanmış ve konsey tarafından A statüsü (gıda maddelerinde kullanılabilir) onayı verilmiştir (Friedman, 2017). Cin, böcek öldürücü (Huang ve Ho, 1988), antiinflamatuvar (Liao vd. 2008), immünmodülatör (Koh vd. 1998), antikanser (Imai vd. 2002), antifungal (Bang vd. 2000) ve antibakteriyel etkiler gibi farklı biyolojik aktiviteler göstermektedir (Doyle ve Stephens, 2019; Sadhna vd. 2010). Mevcut araştırmalar, Cin'in hücre duvar sentezinin, membran fonksiyonunun ve spesifik enzim aktivitelerinin inhibisyonuna bağılı olarak antimikrobiyal aktivite gösterdiğini düşündürmektedir (Di Pasqua vd. 2007; Gill ve Holley, 2006).

Birçok çalışma, Cin'in hem Gram pozitif hem de Gram negatif bakteriler üzerindeki antimikrobiyal etkilerini kanıtlamıştır (Trinh vd. 2015; Utchariyakiat vd.

2016; Yap vd. 2015). Gram negatif bakteriler karmaşık hücre duvar yapısı nedeniyle, bitki özleri, uçucu yağları ve bileşenlerine Gram pozitif bakterilerden daha dirençlidir (Trombetta vd. 2005). Gram pozitif bakteri hücre duvarı, hidrofobik moleküllerin hem hücre duvarına hem de sitoplazmaya kolayca nüfuz etmesine ve etki etmesine izin verir (Nazzaro vd. 2013). Cin tarafından zara bağlı veya zara gömülü enzimlerin inhibisyonu, protein yapısında değişikliklere neden olarak bakteriyostatik etkinin ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Helander vd. 1998). Cin'in, ayrıca OmpA, OmpC ve OmpR gibi membran porinlerinin ve amino asit taşıyıcılarının gen ekspresyonunu azaltma yeteneğine sahip olduğu, aktif taşımayı ve hücre zarından difüzyonu bozduğu da bildirilmiştir (Amalaradjou ve Venkitanarayanan, 2011a, b).

2.7. Amiloz

Bitkilerde depolanan ana karbonhidratlardan nişasta iki glikoz polimer bileşeni içermektedir. Bunlardan birisi suda çözünebilen amiloz, diğeri suda çözünemeyen amilopektindir (Seung, 2020). Nişasta, alerjik olmayan, ucuz, GRAS olarak tanımlanan, doğal karbonhidrat polimeridir. Amiloz, α (1 \rightarrow 4) glikosidik bağlarla birbirine bağlanan α -D- glikoz birimlerinden oluşan bir polisakarittir (Zhu, 2017).



Şekil 2.8. Amilozun kimyasal yapısı

Amiloz, çoğu doğal nişastanın $\lt; 35\%$ini oluşturmaktadır. Nişasta granülleri içindeki amilozun kesin konumu bilinmemektedir. X-ışını saçılma verileri, amilozun çoğunlukla granülün amorf bölgelerinde meydana geldiğini göstermektedir (Jenkins ve Donald, 1995). Yaygın bir teori, amiloz varlığının, amorf boşlukları doldurarak

nişasta granülünün depolama verimliliğini artırdığıdır (Donald vd. 2001). Amiloz farklı birçok alanda önemli bir koyulaştırıcı, su bağlayıcı, jelleştirici ve stabilizatör ajan olarak kullanılmaktadır. Kimyasal modifikasyon, polisakkaritlerin özelliklerini değiştirmek için kullanılan yaygın bir yoldur ve bunlardan en çok kullanılanı ise, oksidasyon işlemidir (Ashogbon ve Akintayo, 2014). Oksidasyon işleminde, polisakkaritin çok sayıdaki hidroksil, aldehit veya karboksil grupları oksitlenmektedir. Oksitlenen gruplar, polisakaritlerin sulu çözelti içindeki çözünürlük performanslarını iyileştirmektedir. (Gumul vd. 2014).

2.8. Gümüş Nanopartikül Komplekslerinin Sentezi

Gümüş nanopartikül kompleksleri (AgNP) fiziksel, kimyasal ve biyolojik yollardan sentezlenebilir (Iravani vd. 2014). Nanopartiküller fiziksel yöntemle, atmosferik basınçta bir tüp fırını kullanarak buharlaşma-yoğuşma ile hazırlanmaktadır (Kruis vd. 2000). Fiziksel yöntemlerin avantajları, yüksek saflıkta AgNP'lerin oluşması, indirgeyici ajan olarak kullanılan radyasyon ve tehlikeli kimyasalları içermemesi iken, dezavantajları düşük verim, yüksek enerji tüketimi, çözücü kirliliği ve düzgün dağılım eksikliğidir (Shameli vd. 2010; Jung vd. 2006).

Gümüş nanopartiküllerin biyolojik sentezi (yeşil sentez), bitkisel özütlerden ve/veya mikroorganizmalardan elde edilen, alternatif bir yaklaşım olarak ortaya çıkmıştır. Biyolojik sentez, kimyasal ve fiziksel sentez yöntemlerine göre çeşitli avantajlara sahiptir. Basit, uygun maliyetli, çevre dostu, yüksek verim ve/veya üretim için kolayca ölçeklendirilebilmesi bilinen avantajlarından (Husen vd. 2014; Siddiqi vd. 2016). Biyolojik sentezin ana dezavantajı ise, uzun reaksiyon süresidir. Ancak mikrodalga yardımcı sentez yoluyla geleneksel termal ısıtmaya kıyasla reaksiyon hızı ve ürün verimi artırılabilir (Chain vd. 2016). Biyolojik yöntemlerle sentezlenen AgNP'lerin boyutu 1 ile 600 nm aralığında değişmektedir (Swamy vd. 2015).

Kimyasal yöntemle, gümüş nanopartikülleri hazırlamak için su veya organik çözücüler kullanılır (Wiley vd. 2005; Tao vd. 2006). Bu işlemde metal öncüller, indirgeyici ve dengeleyici ajanlar gibi üç ana bileşen kullanılmaktadır. Genel olarak,

gümüş nanomalzemeler “yukarıdan aşağıya” ve “aşağıdan yukarıya” olarak sınıflandırılan iki yöntemle elde edilebilir (Deepak vd. 2011). “Yukarıdan aşağıya” yöntemi, yığın haldeki bir maddenin alınması ve parçalara ayrılması anlamına gelmektedir (Amulyavichus vd. 1998). "Aşağıdan yukarıya" yöntemi ise, atomik olarak dağılmış bir fazdan, yoğunlaşmış katı bir faza doğru geçişi tanımlamaktadır. Kimyasal yöntemlerin en büyük avantajı, düşük verime sahip fiziksel yöntemlerin aksine üretim kolaylığı, düşük maliyet ve yüksek verimdir. Bu yöntemin dezavantajı, üretilen partiküllerin yüzeyleri kimyasal madde ile kaplandığı için beklenen saflıkta elde edilememesidir. Partikül agregasyonunun önlenmesi için daha ileri adım gerektiren AgNP'lerin iyi karakterize edilebilecek büyüklükte hazırlanması da dikkat edilmesi gereken bir başka noktadır (Malik vd. 2002).

2.9. Nanopartiküllerin Karakterizasyonu

Nanopartiküllerin fizikokimyasal özelliklerinin belirlenmesi sentezlenen partiküllerin işlevsel yönlerini değerlendirmek için önemlidir. Gümüş nanopartiküllerini (AgNP) karakterize etmek için UV-Vis spektrofotometrisi, X-ışını difraktometrisi (XRD), transmisyon elektron mikroskobu (TEM), kızılötesi spektroskopisi (IR), taramalı elektron mikroskobu (SEM) gibi farklı birçok mikroskop kullanılmaktadır (Hall vd. 2007; Gerwert vd. 1999; Wang, 2000).

2.9.1. Fourier Dönüşümü Kızılötesi (FT-IR) Spektroskopisi

Fourier Dönüşümü Kızılötesi (FT-IR) spektroskopisi genellikle anahtar fonksiyonel grupları tanımlamak veya serbest amin grupları, sistein kalıntıları ya da karboksil gruplarının elektrostatik çekimi ile sentezlenmiş AgNP'lere spesifik olarak bağlanan biyomolekülleri karakterize etmek için kullanılmaktadır (Roy vd. 2012). FT-IR spektrumları, AgNP sentezinde kullanılan organizma/türün özelliklerine göre değişmektedir (Elsayed vd. 2018).

Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi kullanılarak, 10^{-3} düzeyinde küçük adsorbans/absorbans değişikliklerini tespit etmek mümkün hale gelmekte ve

nanopartiküllere kovalent olarak bağlanmış fonksiyonel moleküllerin doğrulanması veya katalitik işlem sırasında enzim ve substrat arasında meydana gelen etkileşimler tanımlanabilmektedir (Baudot vd. 2010; Barth ve Zscherp, 2002). Kızılötesi spektrometrelerinin avantajları, verilerin çok kısa sürede alınabilmesi ve daha az örnek gereksinimi ile karakterizasyon işleminin gerçekleştirilmesidir (Kumar ve Barth, 2010). Aynı zamanda kızılötesi spektroskopisi, gümüş nanopartikülü gibi biyolojik maddeleri tanımlamak için uygun, değerli, non-invaziv, uygun maliyetli ve basit bir tekniktir (Kazarian ve Chan, 2006; Liu ve Webster, 2007).

2.10. Bakteriler

2.10.1. *Staphylococcus aureus*

Üremeleri sırasında birbirlerinden ayrılmayarak üzüm salkımına benzemeleri nedeniyle 1880'de Ogston tarafından stafilokok adı verilmiştir. Stafilokoklar Rosenbach tarafından 1884 yılında ilk olarak hasta örneklerinden soyutlanmıştır. (Bilgehan, 2000). *S. aureus* ise, üremeleri sırasında oluşturdukları karotenoid pigment nedeniyle kolonilerinin altın sarısı renginde görülmesi nedeniyle bu isim verilmiştir. *S. aureus* 0.5-1.5 µm çapında, hareketsiz, fakültatif anaerop, Gram pozitif, yüksek konsantrasyonda tuz içeren besiyerlerinde (%10 NaCl) ve 18-40°C geniş ısı aralıklarında üreyebilen katalaz ve koagülaz pozitif koklardır (Murray vd. 2013).

Stafilokoklar koagülaz üretimi, protein A varlığı ve N-asetilglukozamin içeren türe özgül ribitol teikoik asit (polisakkarit A) ile tanımlanır. Konak dokularına tutunmayı sağlayan ve fagositozdan koruyan yapısal komponentler, çok sayıda toksin ve hidrolitik enzimleri içeren virülans faktörleri bulunmaktadır. Gıda zehirlenmeleri, toksik şok sendromu, haşlanmış deri sendromu toksine bağlı hastalıklarıdır. İmpetigo, folikülit, fronkül, karbunkül, yara infeksiyonları piyojenik hastalıkları ve bakteriyemi ve sepsis sistemik hastalıkları oluşturur. Bu bakteriler özellikle burunda olmak üzere deri ve mukozal yüzeylerde normal florada bulunur. Kalın peptidoglikan tabaka varlığı ve dış membran yokluğu nedeniyle bu bakteriler kuru yüzeylerde uzun süre kalabilirler. Kişiden kişiye doğrudan temas ya da kontamine eşyalarla (örn.

yatak çarşafı, giyecekler) bulaşabilirler. Kıymık, dikiş, protez, kateter gibi yabancı cisim varlığı, geçirilmiş cerrahi girişim ve normal florayı baskılayan antibiyotik kullanımı nedeniyle enfeksiyona neden olurlar. Bebeklerde haşlanmış deri sendromu, kötü hijyene sahip küçük çocuklarda impetigo ve diğer deri enfeksiyonları, menstrüel dönemdeki kadınlarda toksik şok sendromu, intravasküler kateteri olanlarda bakteriyemi ve endokardit, şanti olanlarda menenjit, solunum fonksiyon yetmezliği veya geçirilmiş viral solunum yolu enfeksiyonu olanlarda ise pnömonin etkenidir. Hastane ve toplum kökenli metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) enfeksiyonları tüm dünyada önemli bir problemdir. MRSA günümüzde toplum kaynaklı deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının en yaygın etkenidir. Piyojenik enfeksiyonlardan bu bakterilerin tanımlanmasında mikroskopi önemli olmasına rağmen, toksine bağlı enfeksiyonlarda yarar sağlamamaktadır. Stafilokoklar seçici olmayan besiyerlerine ekildiklerinde hızla ürerler. *S. aureus*'u kontamine örneklerden soyutmak için mannitol-tuz agar gibi seçici besiyeri kullanılmaktadır. *S. aureus* kökenleri koyun kanlı agarda beta hemoliz yapmaktadır (Murray vd. 2013).

Antibiyotik tedavisinden önce lokal enfeksiyonlarda insizyon ve drenaj yapılmaktadır. Sistemik enfeksiyonların tedavisi için antibiyotik gereklidir. Ampirik tedavi uygulanmasında MRSA'ya etkili antibiyotikler seçilmelidir. Tedavide trimetoprim-sülfametoksazol, doksisisiklin veya minosiklin, klindamisin, vankomisin daptomisin, tigesiklin ve linezolid kullanılabilir. Uygun yara temizliği ve antiseptik solüsyonların kullanımı, enfeksiyonların önlenmesine yardımcı olur. Hastane enfeksiyonunu önlemede sağlık personelinin elini yıkamasının hastalar arasındaki yayılımı önlemede önemi vurgulanmaktadır (Murray vd. 2013).

2.10.2. *Escherichia coli*

İlk kez 1885 yılında Dr. Theodor Escherich tarafından bebek dışkılarından soyutlanan bir bakteridir. Kalın bağırsaktan soyutlandığı için *Bacterium coli commune* olarak adlandırılmıştır ve 19. yüzyılın sonlarına doğru *Escherichia* cins ismi olmuştur. Bu bakteri 1950 yılına kadar insan ve hayvanların gastrointestinal sisteminde normal florada bulunan, patojen olmayan bir mikroorganizma olarak kabul edilmiştir (Topçu vd. 2002). *E. coli* Gram negatif, katalaz pozitif, oksidaz negatif, fakültatif anaerob bir mikroorganizma olup, insanların ve çoğu sıcakkanlı

hayvanların doğal bağırsak florasında yer alır. Peritrik flagellalarıyla hareketlidir, fakat hareketleri yavaştır (Gönül ve Karapınar, 1994).

Bağırsak dışı infeksiyonlar arasında bakteriyemi, üriner sistem infeksiyonları, yenidoğan menenjit ve karın içi infeksiyonları yer alır. Birçok infeksiyon endojen kaynaklı olmakla birlikte gastroenterit oluşturan kökenler genellikle ekzojen kaynaklıdır. Bu mikroorganizmalar birçok kültür ortamında hızlı ürerler. Yaygın infeksiyon gelişmediği sürece, enterik patojenler semptomatik olarak tedavi edilirler. Antibiyotik tedavisi, *in vitro* duyarlılık testlerine göre yapılmalıdır. Kontrol önlemleri ile hastane kaynaklı infeksiyon riski azaltılmaktadır. Örneğin, kısıtlı antibiyotik kullanımı, gereksiz üriner katater kullanımından kaçınılması gerekmektedir. Hijyen koşullarının sağlanması, gastroenterit yapan kökenlerle karşılaşma riskini azaltır (Murray vd. 2013).

2.10.3. *Pseudomonas aeruginosa*

Bazı yaralarda ve özellikle cerrahi girişimlerden sonra ameliyat yeri ve gaz bezlerinde yeşil mavimsi bir irinin oluşumu göze çarpmakta ve 1882'de Gessard tarafından bu bakteri mavi irin etkeni olarak gösterilmiştir. *Bacterium aeruginosum*, *Bacillus aeruginosum*, *Pseudomonas polycolor* gibi isimlerle anılmıştır. (Bilgehan, 2000). *P. aeruginosa* hareketli, düz veya hafif kıvrımlı, Gram negatif, aerop basillerdir, karakteristik olarak çiftler halinde bulunurlar (Murray vd. 2013).

Nonfermentatif, basit besinlere gereksinim duymaktadırlar. Çeşitli virülans faktörleri, vardır. Bu bakterinin flajella, pili, lipopolisakkarit, aljinat kapsül gibi adezinleri, ekzotoksin A, piyosiyenin, elastaz, proteaz, fosfolipaz C, ekzoenzim S ve T toksinleri ve enzimleri önemli virülans faktörleridir. Solunum yolu, üriner sistem, deri ve yumuşak doku, kulak ve göz, bakteriyemi ve endokardit gibi infeksiyonlara neden olurlar. Doğada her yerde ve çiçekler, lavabolar, tuvaletler, mekanik solunum ve diyaliz makineleri gibi hastanenin nemli ortamlarında bulunurlar. Özellikle geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedavi olan yatan hastaların solunum cihazı kullandığında veya hastanede kalma süresi uzadığında, solunum yolu ve gastrointestinal sistemde geçici olarak kolonize olabilmektedirler. Rutin besiyerlerinde kısa sürede üreyen bu bakteri karakteristik koloni morfolojisi değerlendirildiğinde kanlı besiyerinde β -

hemoliz, Müeller-Hinton besiyerinde pigment üretimi (mavi, mavi-yeşil, kahverengi) ve aromatik kokusu (üzümsü koku) ile tanımlanabilir. Sıklıkla etkili antibiyotiklerin kombine (örn. aminoglikozitler ve β -laktam antibiyotikler) kullanımı etkili iken, monoterapi genellikle etkisizdir. Bu durum dirençli kökenlerin gelişimine de neden olmaktadır. Hastane infeksiyonu kontrol önlemleri steril tıbbi cihazların kontaminasyonunu önlemek ve nozokomiyal geçişi azaltmak üzerine yoğunlaşmalıdır (Murray vd. 2013).

2.10.4. *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*

Enterococcus üyeleri 1984 yılına kadar D grubu *Streptococcus* olarak sınıflandırılmış, ancak genomik DNA analizinin sonucunda ayrı bir cins sınıflandırması uygun görülmüştür. Klinik olarak önemli iki tür *Enterococcus faecalis* ve *Enterococcus faecium*'dur. Çiftler ve kısa zincirler şeklinde görülen Gram pozitif, fakültatif anaerop, sporsuz koklardır, hücre duvarı, grup D gliserol, teikoik asit gibi gruba özgül antijenler içerir (Fisher vd., 2009).

Bu bakterilerin virülansı, konak yüzeylerine yapışma yeteneği, biyofilm oluşturması ve antibiyotiklere direnç durumuna göre belirlenmektedir. Oluşturduğu hastalıklar arasında; idrar yolu ve yara infeksiyonları, peritonit, endokardit ve bakteriyemi bulunmaktadır. İnsan ve hayvanların gastrointestinal sistemini kolonize eder; geniş spektrumlu antibiyotiklerin normal bakteriyel floranın dengesini bozduğu durumlarda, diğer mukozal yüzeylere yayılabilmektedir. İnfeksiyonların çoğu endojendir, bazıları hastadan hastaya bulaş sonucu ortaya çıkar. Uzun süre hastanede yatan ve özellikle enterokokların doğal olarak dirençli olduğu sefalosporinler gibi geniş spektrumlu antibiyotik kullanan hastalarda infeksiyon etkenidir. Rutin kullanımda olan besiyerlerinde kolayca üreyebilen enterokoklar, katalaz negatif, L-pirolidonil arilamidaz pozitif, safra tuzu ve optokine dirençlidir. Bir aminoglikozid grubundan bir antibiyotik ile penisilin, ampisilin veya vankomisin gibi hücre duvarına etkili olan antibiyotiklerin kombinasyonu ciddi infeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. *E. faecium*, *E. faecalis*'e göre daha dirençlidir. 1972'de vankomisinin klinik kullanıma girmesinden sonra dirençli enterokokların ortaya çıkışı sadece 15 yıl sürmüştür (Metan vd. 2005). *Enterococcus*'larda altı farklı tip vankomisin direnci gösterilir: *Van-A*, *Van-B*, *Van-C*, *Van-D*, *Van-E* ve *Van-G*

(Gilmore, 2002). *Van-A* hem vankomisine hem de teikoplanine dirençli olması nedeniyle en önemli direnç tipi iken, *Van-B* vankomisine dirençlidir ancak teikoplanine duyarlı, *Van-C* ise sadece vankomisine kısmen dirençlidir (Kaçmaz ve Aksoy, 2005). Antibiyotik dirençli bakteriler için, linezolid, daptomisin, tigesiklin ve kinopristin/dalfopristin gibi yeni klinik kullanıma girmiş ilaçlar tercih edilebilmektedir. Bu ilaçların her birine karşı giderek artan oranda direnç gelişmektedir ve çoğu köken (özellikle *E. faecium*) tarafından oluşturulan infeksiyonlar herhangi bir antibiyotikle tedavi edilememektedir. *Enterococcus* infeksiyonlarını önlemek ve kontrol altına almak güçtür. Enfekte hastaların izolasyonu, hasta ile temasta eldiven ve önlük gibi kişisel koruyucu ekipmanların giyilmesi bu bakteriler ile kontaminasyon riskini düşürmektedir (Murray vd. 2013).

2.10.5 *Listeria monocytogenes*

Salmonelloz, shigellosis, yersiniosis gibi bulaşıcı hastalıktan farklı olarak listeriosis, bulucusunun adını taşımaz. Cambridge'deki laboratuvar hayvanları arasında yayılan salgını araştıran Murray, Webb ve Swann nedeni keşfettiklerinde, *Erysipelothrix*, *Listerella* ve son olarak *Listeria* gibi jenerik isimlerden önce *Bacterium monocytogenes* adını kullanmışlardır. Dolayısıyla hastalık mevcut adı genel kullanıma girene kadar uzun yıllar listerellosis olarak adlandırıldı (Murray vd. 1926). Ancak daha sonra antiseptiği bulan Dr. Lister'i onurlandırmak için *Listeria* isimlendirmesini yapmışlardır (Seeliger, 1988).

Listeria monocytogenes fakültatif hücre içi bir patojen olduğu için antikorların etkisinden kaçabilir. Virülan kökenler; hücreye tutunma faktörleri (internalinler), hemolizinler (listeriyolizin O ve iki fosfolipaz C enzimi) ve aktin aracılı hücre içi hareketi sağlayan bir protein (*ActA*) üretir. Geniş pH aralığında, 4°C de ve tuz varlığında üreyebilmeleri nedeniyle kontamine gıdalarda bulunan bakterilerin diğer mikroorganizmalardan ayrıştırılmasında kolaylık sağlar. Toprak, su ve bitkilerden, insanlardan ve çeşitli hayvanlardan ve (düşük düzey gastrointestinal taşıyıcılık) soyutlanabilir. Hastalık, kontamine gıdaların tüketilmesi (örn. kontamine süt ve peynir, işlenmiş etler, özellikle lahana gibi çiğ sebzeler) veya anneden bebeğe transplasental yolla bulaşır; yıl boyunca sporadik olgular ve epidemiler görülebilir. Yenidoğanlar, yaşlılar, gebe kadınlar ve hücrel immün yetmezliği olan hastalar,

hastalık gelişimi açısından yüksek risk altındadır. Yeni doğanlarda yaptığı infeksiyonlardan erken başlangıçlı hastalık, granülamatöz infanseptika, uterusdan transplasental olarak geçer; birçok organda yaygın apseler ve granülomlar ile karakterizedir. Geç başlangıçlı hastalık ise, doğum sırasında veya doğumdan kısa süre sonra kazanılır; menenjit veya meningoensefalit ile birlikte sepsis oluşur. Sağlıklı yetişkinlerde hastalık, sıklıkla grip benzeri şekilde görülür, gastroenterit de görülebilir. Hastalık gebelerde ve hücrel immün yetmezliği olan bireylerde primer ateşli bakteriyemi, hipotansiyon ve menenjit ile birlikte yaygın şekilde görülebilir. Mikroskopik inceleme duyarlı değildir, kültür için 2-3 günlük inkübasyon veya 4°C de zenginleştirme gereklidir. Bakterilerin oda ısısında hareketli olması, kolonilerinin zayıf beta hemolitik olması, 4°C’de ve yüksek tuz konsantrasyonlarında üreyebilme yeteneği tanı için yardımcı özelliklerdir. Ciddi hastalıkların tedavisinde seçilecek antibiyotikler penisilin veya ampisilindir, tek başlarına veya gentamisin ile kombine olarak kullanılabilir. Yüksek risk altındaki bireyler, hayvansal kökenli çiğ veya az pişmiş gıdalar, krem peynir ve yıkanmamış çiğ sebzeleri tüketmekten kaçınmalıdır (Murray vd. 2013).

2.10.6. *Salmonella Typhimurium*

Salmonella, ilk tanımlayan Eberth tarafından 19. yüzyılın başlarında, çalışılmaya başlanmış ve daha sonra Gaffky, insan tifo ateşinden sorumlu basili izole etmiştir (Le Minor vd. 1991). Daha sonra, 1885'te Theobald Smith, Daniel Elmer Somon ile birlikte, enfekte olmuş domuzların bağırsaklarından *Salmonella*'yı soyutlamıştır. (D'Aoust vd. 1989). Bakteri suşu, Smith ile çalışan patolog Dr. Daniel Elmer Salmon tarafından *Salmonella* olarak adlandırıldı (Eng vd. 2015).

Salmonella, insan ve hayvanlarda önemli bir enterik bakteriyel patojendir. *Salmonella* cinsi *Enterobacteriaceae* ailesine ait iki tür içerir: *S. enterica* ve *S. bongori* (Shinohara vd. 2008). İlki, Romen rakamları ile gösterilen altı alt türden oluşur ve flagellar (H) ve somatik (O) yapıları ile birbirinden farklılık gösteren 2600'den fazla serotipi içerir (Coburn vd. 2007; Eng vd. 2015). *Salmonella enterica* serovar Typhimurium, 2.600 farklı serovarından biridir (Branchu vd. 2008). *Salmonella*, *Enterobacteriaceae* familyasına ait üre negatif, büyük çoğunluğu H₂S pozitif, hareketli, glikozdan asit üreten, laktoz negatif, oksidaz negatif ve fakültatif

anaerop, Gram negatif basillerdir (Grimont ve Weill, 2007; Mezal vd. 2014). *Salmonella* infeksiyonlarının patogenezinde birçok virülans faktörünün çeşitli roller oynadığı gösterilmiştir. Bu faktörler arasında flagella, kapsül, plazmidler, adhezyon sistemleri olup, *Salmonella*' da üç tip sekresyon sistemi bulunmaktadır (Daigle, 2008; Sabbagh vd. 2010). *Salmonella* her yerde bulunur ve kuru ortamda son derece kalıcıdır, aynı zamanda günlerden birkaç aya kadar değişen sürelerde suda da kalıcıdır. *S. enterica* serovaryları çeşitli konaklara ve rezervuarlara sahiptir ve hem insanlarda hem de hayvanlarda hastalığa neden olabilir. Konakda birkaç serovar haricinde, *S. enterica* serovarylarının çoğu konağa adapte olmuştur ve bu hastalığa neden olabilir (Rebecca ve Andrea, 2017).

Salmonella-Shigella agar (SS), ksiloz-lizin-deoksikolat agar (XLD) ve hektoen enterik (HE) agar plakaları gibi diğer katı seçici besiyerleri daha spesifik izolasyon ve tanımlama için kullanılır. Karakteristik bir metabolik özelliği olan hidrojen sülfür üretimi, bu üç seçici ortam türünde siyah merkezli koloniler tarafından gösterilir. Kligler'in demir agarı (KIA) ve üç şekerli demir (TSI) agarında gaz ve hidrojen sülfür üretimi ve ayrıca sarı renklenmeye yol açan dekstroz fermentasyonu yer alır. TSI ortamı aynı zamanda sükröz fermentasyonunu tespit etmesine rağmen, her iki ortam da glikoz ve/veya laktozu fermente etme kabiliyetini belirlemek için kullanılır (Fàbrega ve Vila, 2013). Seftriakson ve siprofloksasin, invaziv *Salmonella* infeksiyonlarının tedavisi için tercih edilen ilaçlardır (Glynn vd. 1998; Wong vd. 2014). Son zamanlarda, azitromisin, FDA tarafından *Salmonella* infeksiyonlarının tedavisi için ek bir ajan olarak onaylanmıştır (Sjolund vd. 2011).

2.10.7. *Klebsiella pneumoniae*

İlk olarak 1882'de Carl Friedlander tarafından pnömoniden ölen hastaların akciğerlerinden izole edilen bir bakteri olarak tanımlanmıştır (Friedlaender, 1882). Gram boyama tekniğini geliştiren Danimarkalı bilim insanı Hans Christian Gram, ve 1884 te *K. pneumoniae*'dan *S. pneumoniae*'yı ayırt etmiştir. Daha sonra Alman bakteriyolog Edward Klebs tarafından *Klebsiella* türü olarak isimlendirilmiştir.

Klebsiella pneumoniae uçları yuvarlak, kısa, hareketsiz, sporsuz fakültatif anaerop, Gram negatif bir bakteridir. Genellikle uç uca ikişer ikişer kısa zincirler

şeklinde ve tek tek bulunurlar. Genel kullanım besiyerlerinde ürerler. Optimal 37°C ve pH 7 de iyi ürerler. Bakterilerin polisakkarit yapısında geniş bir kapsülü bulunur. Bakteriyel pnömonilerin yaklaşık olarak %2'si *K. pneumoniae* tarafından meydana getirilir. Bunun dışında idrar yollarına, peritona ve kulak gibi organlara yerleşerek çeşitli infeksiyonlara neden olurlar (Bilgehan, 2000).

Klebsiella kökenleri genellikle birden fazla antibiyotiğe dirençlidir. *K. pneumoniae* ampisiline direnç sağlayan beta laktamaza sahiptir. Genişletilmiş spektrumlu beta laktamazlar (GSBL) pozitif olan *Klebsiella* kökenleri, karbapenemler dışında hemen hemen tüm beta laktam antibiyotiklere dirençlidir. Ayrıca aminoglikozitler, florokinolonlar, tetrasiklinler, kloramfenikol ve trimetoprim /sülfametoksazola dirençli kökenler klinik örneklerden soyutlanır (Murray vd. 2013).

2.10.8 *Stenotrophomonas maltophilia*

İlk olarak 1943'te bir plevral efüzyonu olan hastadan soyutlanmış ve *Bacterium bookeri* adı verilmiştir. Daha sonra 1961'de *Pseudomonas maltophilia* olarak yeniden adlandırılmıştır. 1983'te *Xanthomonas* cinsine ve en son 1993'te *Stenotrophomonas*'a taşınmıştır. *S. maltophilia*, birkaç polar flagella ile hareketli, fermentatif, zorunlu aerop ve katalaz pozitif, oksidaz negatif Gram negatif bir basildir. *Stenotrophomonas* infeksiyonları, bağışıklığı zayıflamış bireylerde yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. *S. maltophilia* çevresel çoklu antibiyotik dirençli bakteridir. *S. maltophilia* plastiğe yapışma ve bakteri filmleri (biyofilmler) oluşturma özelliğine sahiptir. Sulu ortamlarda, toprakta ve bitkilerde bulunan bu bakteri, hem hastane/klinik ortam içinde hem de dışında su ile ilişkili kaynaklardan soyutlanmıştır. *S. maltophilia*, iki indüklenebilir kromozomal metalo laktamazın üretilmesi nedeniyle birçok geniş spektrumlu antibiyotiğe (tüm karbapenemler dahil) doğal olarak dirençlidir. Genellikle tigesiklin, piperasilin ve seftazidime duyarlıdır (Brooke, 2012; Murray vd. 2013).

2.10.9. *Acinetobacter lwoffii* ve *Acinetobacter baumannii*

Acinetobacter, hareketsiz çubuk anlamına gelen Yunanca bir kelimedir. İki önemli türü *Acinetobacter baumannii* ve *Acinetobacter lwoffii*'dir. *A. baumannii*

bakteriyolog Paul Baumann'dan adını almıştır. *Acinetobacter lwoffii* ise eskiden *Mima polymorpha* veya *Acinetobacter calcoaceticus* gibi isimlerle kullanılmıştır.

Acinetobacter zorunlu aerob, oksidaz negatif, küt kısa Gram negatif kokobasillerdir. Doğada saprofit olan bu bakteri, hastane ortamında mekanik solunum cihazları gibi nemli yüzeylerde ve deri gibi kuru yüzeylerde yaşayabilir. Sağlıklı bireylerin çok az bir kısmında normal orofarengeal floranın bir elemanı olarak bulunur ve hastanede yatış sürecinde çoğalarak yüksek sayıya ulaşır. *Acinetobacter* cinsi; glikozu okside eden türler (en sık *A. baumannii*) ve glikozu okside etmeyen türler (en sık *A. lwoffii* ve *A. haemolyticus*) olmak üzere iki gruba ayrılır. İnsanda oluşan infeksiyonların en sık etkeni *A. baumannii* 'dir. *Acinetobacter*'ler fırsatçı patojen olup, solunum yolu, üriner sistem ve yaralarda infeksiyonlara yol açar ayrıca sepsise de neden olurlar. Geniş spektrumlu antibiyotik kullanan, cerrahi operasyon geçirmiş hastalar, *Acinetobacter* infeksiyonları için risk altındadır. Hastanede yatan hastalarda nozokomiyal yara ve akciğer infeksiyonları da önemli bir problem haline gelmiştir; çünkü infeksiyonların birçoğu karbapenemleri de içerecek şekilde çoklu antibiyotik dirençli kökenler ile gelişir. *In vitro* duyarlılık test sonuçlarına göre özgül tedavi uygulanmalıdır (Murray vd. 2013).

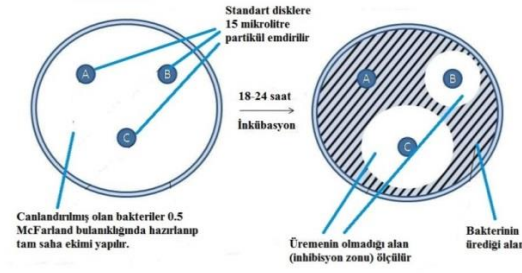
2.11. Antibakteriyel Aktivite

Antimikrobiyal duyarlılık testleri, bir antimikrobiyal ajanın belli bir bakteri türüne karşı *in vitro* etkinliğini saptamak amacıyla uygulanan testlerdir. Önemli bakteriyel izolatların antimikrobiyal duyarlılıklarını saptamak klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarının temel görevlerinden biridir. Bu amaçla birçok yöntem arasından seçim yapılabilir. Bu yöntemler içinde sıvı mikrodilüsyon, makrodilüsyon, disk difüzyon, antimikrobik gradient ve otomatize sistemler yer alır (CLSI, 2006).

2.11.1. Disk Difüzyon Yöntemi

Disk difüzyon yöntemi, 1972 Uluslararası Antimikrobiyal Duyarlılık Testi Ortak Çalışması raporunda tanımlanan ilkelere ve dünya çapındaki uzman grupların deneyimlerine dayanan standartlaştırılmış bir yöntemdir. 1940'ta geliştirilen disk difüzyon yöntemi, rutin antimikrobiyal duyarlılık testleri için birçok klinik

mikrobiyoloji laboratuvarında kullanılan bir yöntemdir (Heatley, 1944). Ucuz ve uygulaması basit olan bu yöntem Kirby Bauer tarafından geliştirilmiştir.



Şekil 2.9. Disk difüzyon yöntemi (EUCAST, 2021)

Antimikrobiyal duyarlılık testine yönelik en eski yaklaşımlardan biri olan disk difüzyon yöntemi, rutin klinik mikrobiyoloji laboratuvarlarında yaygın kullanılan antimikrobiyal duyarlılık testlerinden biri olmaya devam etmektedir. Özel ekipman gerektirmeyen bu yöntemde güç üreyen bakteriler de dahil olmak üzere bakteriyel patojenlerin çoğunu test etmek olanaklıdır (EUCAST 2021).

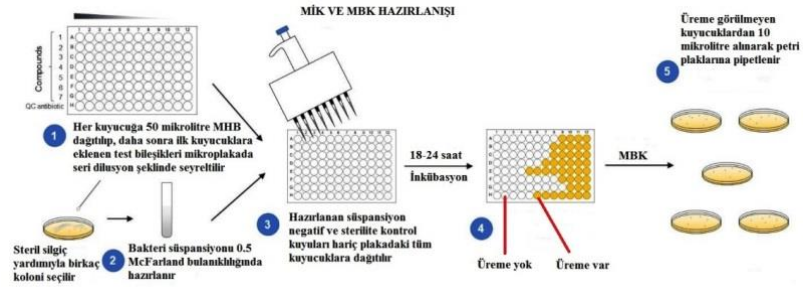
2.11.2. Agar Kuyucuk Difüzyon Yöntemi

Bakterilerin antibakteriyel ajanlara olan hassasiyetlerini belirlemek için çeşitli duyarlılık testleri bulunmaktadır. Bu testler arasında antibiyotik emdirilmiş diskler kullanılarak yapılan antibiyogram, antibiyotik içeren sıvı besiyeri kullanan mikro veya makrodilüsyon testleri yanında farklı agar besiyeri kullanan agar dilüsyon yöntemi sayılabilmektedir. Bu çalışmada agar kuyucuk difüzyon yönteminin standardize edilmesine yönelik çalışmalar yapılmış ve agar disk difüzyon yöntemi referans olarak kullanılmıştır (Aytar vd. 2019).

2.11.3. Mikrodilüsyon Yöntemi

Mikrodilüsyon yöntemi hem klinik uygulamada hem de araştırma amaçlı yaygın olarak kullanılmakta olup, European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) tarafından minimum inhibisyon konsantrasyon (MİK) değerlerinin tayininde kullanılan uluslararası referans bir yöntemdir. Mueller-

Hinton sıvı besiyeri, dilüsyon duyarlılık testlerinde en çok kullanılan besiyeridir. Makrodilüsyon yöntemine göre daha az miktarda besiyeri kullanılır. Mikrodilüsyon yöntemi sayesinde çok sayıda farklı bakterinin basit, ucuz bir şekilde bir antibakteriyel ajana karşı test edilmesi mümkün olmaktadır (EUCAST, 2021).



Şekil 2.10. Mikrodilüsyon yöntemi (URL-1)

2.11.4. Dama Tahtası Yöntemi

Antimikrobiyeller arasındaki sinerjik etkileşimi belirlemede kullanılan en yaygın yöntemdir. Dama tahtası yöntemi, bakterilerin farklı konsantrasyon kombinasyonlarında antibakteriyel ajanla inkübe edildiği ve gece boyunca inkübasyondan sonra büyüme inhibisyonu için değerlendirildiği standart minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) testinin bir modifikasyonudur (Brennan-Krohn ve Kirby, 2019).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Cihazlar

Çalışmada otoklav (Hirayama HG-50), hassas terazi (Sartorius, CPA224S), etüv (Mettler IN 160), biyogüvenlik kabini (Labconco), manyetik karıştırıcı (IKA, RT S5000), liyofilizasyon cihazı (Christ, Alpha 1-4 LD Plus), fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (Perkin Elmer Spectrum 65 FT-IR attenuated total reflectance spektrometre) kullanıldı.

3.2. Kullanılan Kimyasallar

Çalışmada kullandığımız malzemeler jel geçirgenlik kromatografisi (GPC) analizine göre ortalama polimerizasyon derecesi 1230 olan amiloz (Biosynth Carboxynth), gümüş nitrat (Acs Reagent), bakır sülfat (Sigma-Aldrich) hidrojen peroksit (H₂O₂, %30.0), kurkumin (Sigma-Aldrich), trans-sinamaldehit (Sigma-Aldrich) ayrıca diyaliz torbası (Sigma-Aldrich, 33 mm) ticari olarak temin edildi.

3.3. Bakteri Kökenleri

Bu çalışmada, standart Gram pozitifler; *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus aureus* ATCC 43300 (MRSA), *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Enterococcus faecium* ATCC 6057, *Listeria monocytogenes* F 1483. Standart Gram negatifler; *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Salmonella Typhimurium* ATCC 14028 *Stenotrophomonas maltophilia* ATCC 17666, *Acinetobacter lwoffii* ATCC 19002, *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 ve klinik örneklerden soyutlanan çoklu antibiyotik dirençli bakteri kökenleri, *S. aureus* ve *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* bakteri kökenleri kullanılmıştır.

3.4. Komplekslerin Sentezi

3.4.1. Okside Amiloz

Okside amiloz, iki aşamalı bir yöntemle hazırlandı (Lyu vd. 2017). İlk aşamada amilozun, granül yapısını tahrip etmek için oksitlendi, böylece amilozun sulu çözelti içindeki çözünürlüğü artırıldı. Amiloz (60 g) manyetik karıştırıcıda %30 H₂O₂, (15 ml) %0,05 CuSO₄ (2 ml) çözeltisi ile karıştırıldı. Oksidan olarak H₂O₂ kullanılırken, katalizör olarak CuSO₄ kullanıldı. Beher içine konulan bu maddeler 40°C' de 15 dk boyunca karıştırıldı. Bu karışıma 400 ml kaynamış su eklenerek 75°C' de 15 dk boyunca manyetik karıştırıcıda reaksiyona sokuldu. İkinci aşamada, aynı karışıma 400 ml kaynamış su eklenerek 100°C' de 30 dk boyunca karıştırıldı. Bu karışım oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra, çözelti 20 dk boyunca 3000 rpm'de santrifüj edildi. Eşit olarak altı parçaya bölünen süpernatanın birincisi, bakır iyonlarını uzaklaştırmak amacıyla, diyaliz torbasına konuldu ve deiyonize su içeren beherde karanlık ortamda oda ısısında 2 gün boyunca tutuldu.

3.4.2. Okside Amilozlu Kurkumin Kompleksi

Okside amiloz çözeltisine olan süpernatanın ikinci kısmı 100 ml kaynamış DS eklenerek 55°C' ye soğutuldu. Daha sonra çözeltiye Cur (1 g) ilave edildi ve manyetik karıştırıcı üzerinde oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Yukarıda tarif edildiği gibi elde edilen madde diyaliz torbasına konularak karanlık ortamda tutuldu (Kharat, vd. 2017; Lyu vd.2019).

3.4.3. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksi

Okside amiloz çözeltisine olan süpernatanın üçüncü kısmı 100 ml kaynamış DS eklenerek çözüldü. Bu çözeltiye 0,02 mol/L AgNO₃ (75 ml) ilave edildi ve karanlıkta 100°C'de 120 dk süresince tutuldu. Çözeltinin oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve diyaliz torbası kullanılarak fazla AgNO₃'ın uzaklaştırılması için yukarıda tarif edildiği gibi diyalize edildi (Kharat, vd.2017; Lyu vd. 2019).

3.4.4. Okside Amilozlu Kurkumin-Gümüş Nanopartikül Kompleksi

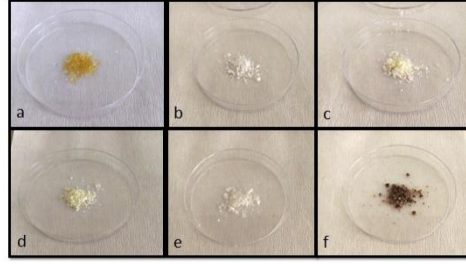
Okside amiloz çözeltisine olan süpernatanın dördüncü kısmı 100 ml kaynamış DS eklenerek çözüldü. Bu çözeltiye 0,02 mol/L AgNO₃ (75 ml) ilave edildi ve karanlıkta 100°C'de 120 dk süresince tutuldu. Bu çözelti içine Cur (1 g) ilave edildi ve karışım daha sonra sürekli karıştırılarak oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Bu karışım fazla Cur'i uzaklaştırmak için 15 dk boyunca 12000 rpm'de santrifüj edildi. Fazla AgNO₃'ü uzaklaştırmak için yukarıda tarif edildiği gibi diyalize edildi (Kharat vd. 2017; Lyu vd. 2019).

3.4.5. Okside Amilozlu Sinnamealdehit Kompleksi

Okside amiloz çözeltisine olan süpernatanın beşinci kısmı 100 ml kaynamış DS eklenerek 55°C'ye soğutuldu. Bu çözeltiye Cin (1 ml) eklendi ve karışım daha sonra manyetik karıştırıcıda oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Cin'i uzaklaştırmak için yukarıda tarif edildiği gibi diyalize edildi (Kharat vd. 2017; Lyu vd. 2019).

3.4.6. Okside Amilozlu Sinnamealdehit-Gümüş Nanopartikül Kompleksi

Okside amiloz çözeltisine olan süpernatanın altıncı kısmı 100 ml kaynamış DS eklenerek çözüldü. Bu çözeltiye 0,02 mol/L AgNO₃ (75 ml) ilave edildi ve karanlıkta 100°C'de 120 dk süresince tutuldu. Bu çözelti içine Cin (1 ml) ilave edildi ve karışım daha sonra sürekli karıştırılarak oda sıcaklığına soğutuldu. Serbest Cin ve AgNO₃'ü uzaklaştırmak için yukarıda tarif edildiği gibi diyalize edildi (Kharat vd. 2017; Lyu vd. 2019). Hazırlanan tüm kompleksler steril falkon tüpler içersine alınarak Manisa Celal Bayar Üniversitesi Deneysel Fen Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezine liyofilizasyon işlemi için teslim edildi.



Şekil 3.1. Sentezlenen komplekslerin fiziksel görünümleri, a: okside amiloz, b: okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksi, c: okside amilozlu kurkumin kompleksi, d: okside amilozlu kurkumin-gümüş nanopartikül kompleksi, e: okside amilozlu sinmaldehit kompleksi, f: okside amilozlu sinmaldehit-gümüş nanopartikül kompleksi

3.5. Komplekslerin FT-IR Karakterizasyonu

Okside amiloz gümüş, Cur ve Cin içeren komplekslerin FT-IR spektrumları, bir fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometreden elde edildi. Zayıflatılmış toplam yansıma (Attenuated Total Reflection-ATR) ünitesi kullanılarak dalga sayısı aralığı 4000 cm^{-1} ile 400 cm^{-1} aralığında çözünürlükteydi (Lyu vd. 2019).

3.6. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin TEM Karakterizasyonu

Okside amiloz gümüş nanopartikül kompleksi boyutunu belirlemek için transmisyon elektron mikroskobu (FEI, Tecnai G2 Spirit Biotwin) kullanıldı. TEM numunelerini hazırlamak için 1 mg/mL konsantrasyonda $10\text{ }\mu\text{L}$ karbon kaplı bakır ızgara üzerine damlatıldı ve havada kurutuldu. ODTÜ Merkez Laboratuvarı AR-GE Eğitim ve Ölçme Merkezine gönderilerek karakterizasyon analizi yapıldı.

3.7. Komplekslerin Antibakteriyel Aktivitesinin Saptanması

3.7.1. Bakteri Süspansiyonlarının Hazırlanması

Standart ve klinik örneklerden soyutlanan bakteri kökenleri %5 koyun kanlı Müeller Hinton Agar (KKMHA) besiyerine ekildi. Üretilmiş her bir bakteri kökeninden dört beş koloni seçilerek McFarland 0,5 (10^8 kob/ml) yoğunlukta olacak şekilde bakteri süspansiyonları hazırlandı (EUCAST, 2021).

3.7.2. Disk Difüzyon Yöntemi

Okside amiloz, OACur, OACur-AgNP, OACin, OACin-AgNP komplekslerinin her biri steril distile su (DS) kullanılarak, Cur ve Cin ise, dimetilsülfoksit (DMSO) kullanılarak 256 mg/ml şekilde stok solüsyonları hazırlandı. Bu solüsyonlardan her biri çapı 6 mm olan disklere 15 µL (3.84 mg) olarak emdirildi. Test edilecek bakteri kökenleri KKMHA'a ekilerek 18 saat 37°C'de inkübe edildi. Yukarıda tanımlandığı gibi, hazırlanan süspansiyonlar için her bir bakteri kökeninin ayrı bir KKMHA kullanılarak silgiç yardımı ile tam saha ekimi yapıldı. Bu petri plaklarına kompleksleri içeren diskler yerleştirilerek, 37°C'de 18 saat inkübe edildi (EUCAST, 2021). Çalışmalar üç kez tekrarlandı.

3.7.3. Agar Kuyucuk Difüzyon Yöntemi

Agar kuyucuk difüzyon yöntemi, komplekslerin antibakteriyel aktivitesini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmaktadır (Aytar vd. 2019). Disk difüzyon yönteminde kullanılan prosedüre benzer şekilde, bakteri süspansiyonu hazırlanıp Müeller Hinton Agar (MHA) plağı yüzeyine, tam saha yayıldı. Daha sonra, 6 mm çapında steril bir delici uç ile kuyucuk açılıp istenen konsantrasyonda 100 µL antimikrobiyal kompleks eklendi. Daha sonra petri plakları, 37 °C' de 18 saat inkübe edildi. Çalışmalar üç kez tekrarlandı. Antibakteriyel ajanın besiyeri ortamında yayılıp test edilen bakteri kökeninin üremesini engellemesi test edildi (Aytar vd. 2019; EUCAST, 2019; 2021).

3.7.4. Mikrodilüsyon Yöntemi

Minimum inhibisyon konsantrasyon ve MBK değerleri sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile 96 kuyucuklu U tabanlı steril mikrolakalar kullanılarak belirlendi. Tüm çalışmalar Katyon Ayarlı Müeller Hinton Broth (KAMHB) besiyeri kullanılarak yapıldı. Mikrolakalardaki her bir kuyucuğa 50 µl KAMHB pipetlendi. Komplekslerin seri dilüsyonları 4 mg/ml-1,9375 µg/ml aralığında olacak şekilde yapıldı. Bakteri süspansiyonları 1/100 oranında dilüe edildi (10⁶ kob/ml). Mikrolakalardaki her bir kuyucuğa son konsantrasyon 5x10⁵ kob/ml olacak şekilde 50µl bakteri süspansiyonu eklendi. Mikrolaka üzerinde üreme kontrolü

(KAMHA+bakteri), çözücü kontrolü (KAMHA+DS veya DMSO) ve komplekslerin sterilite kontrolü (KAMHA+Kompleks) için birer kuyucuk kullanıldı. Mikroplakaların kapakları kapatılarak 18 saat 37°C’de inkübe edildi. Bakteri üremesinin gözle görülmediği en düşük konsantrasyon MİK değeri olarak belirlendi. Çalışmalar üç kez tekrarlandı. Minimal bakterisidal konsantrasyonun tespiti için, MİK değerleri belirlendikten sonra mikropkaya üzerinde bakteri üremesi görülmeyen kuyucukların her birinden 10 µl alınarak KKMHA’a pipetlendi. Daha sonra besiyerleri 37°C’ de 18 saat inkübe edildi. KKMHA üzerinde bakterilerin %99,9’unu öldüren en küçük konsantrasyon MBK değeri olarak saptandı (EUCAST,2021).

3.7.5. Dama Tahtası Yöntemi

OA-AgNP ile Cur ve Cin arasındaki etkileşim dama tahtası yöntemi ile belirlendi (Eliopoulos, 1988; Eliopoulos ve Moellering, 1996). Bu çalışmada her bir bakteri kökeni için 2 adet steril 96 kuyucuklu “U” tabanlı mikropkaya kullanıldı. Birinci mikropkadaki her bir kuyucuğa KAMHB’dan 50 µl dağıtıldı ve birinci test örneği olan OA-AgNP MİK değerinin 4 sulandırım üstünden başlayıp 4 sulandırım altına kadar, dikey düzlemde yukarıdan aşağıya doğru dilüe edildi (Şekil 3.2.).

KOMPLEKSİN SERİ DİLÜSYON ALANI								MİK ALANI		KONTROL ALANI	
								OA AgNP	Cur/ Cin		
0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	0,25	2	a	c
0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	0,12	1	a	c
0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,5	a	c
0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,25	a	c
0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,12	b	d
0,007	0,007	0,007	0,007	0,007	0,007	0,007	0,007	0,007	0,06	b	d
0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,03	b	d
0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,01	b	d

Şekil 3.2. Birinci mikropkadaki OA-AgNP seri dilüsyonunun hazırlanması

^aPozitif kontrol (KAMHB+Bakteri), ^bÇözücü kontrolü (KAMHB+DS/DMSO+Bakteri), ^cNegatif kontrolü (KAMHA), ^dSterilite kontrolü (KAMHA/Kompleks)

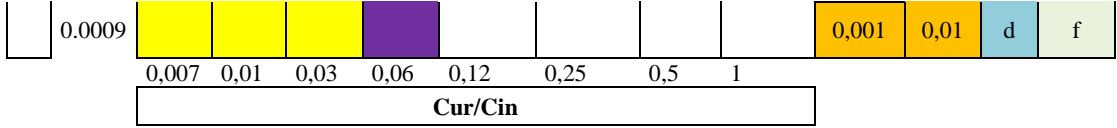
İkinci mikropkaya ise, 100 µl KAMHB dağıtıldı ve Cur veya Cin’in MİK değerinin 4 sulandırım üstünden 4 sulandırım altına kadar, yatay düzlemde sağdan

sola doğru dilüe edildi. Yapılan dilüsyonlar, diğer mikropalakaya birebir aynı kuyucuğa olmak üzere 50 µl aktarıldı. (Eliopoulos ve Moellering, 1996). Sonuç olarak kuyucuklarda her iki kompleksin farklı konsantrasyonları elde edilmiş oldu (Şekil 3.3).

KOMPLEKSLERİN SERİ DİLÜSYON ALANI								BOŞ ALAN			
0,01	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	x	x	x	x
0,01	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	x	x	x	x
0,01	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	x	x	x	x
0,01	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	x	x	x	x
0,01	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	x	x	x	x
0,01	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	x	x	x	x
0,01	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	x	x	x	x
0,01	0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	x	x	x	x

Şekil 3.3. İkinci mikropalakada Cur veya Cin seri dilüsyonunun hazırlanması

OAAgNP	KOMPLEKSLERİN SERİ DİLÜSYON ALANI								OAAg NP ^a	^b Cur/ Cin	Kontrollar	
											c	e
0.12								0,25	2	c	e	
0.06								0,12	1	c	e	
0.03								0,06	0,5	c	e	
0.01								0,03	0,25	c	e	
0.007								0,01	0,12	d	f	
0.003								0,007	0,06	d	f	
0.001								0,003	0,03	d	f	



Şekil 3.4. Dama tahtası mikrolakasının inkübasyon sonrası görünüm şeması

Renkli alan açıklamaları Sarı: bakteri üreyen, beyaz: bakteri üremeyen ve mor: FİKİ hesaplanacak kuyucuklar. a: OA-Ag (Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksi) ve b: Cur/Cin (Kurkumin/Sinamaldehit) MİK değeri, c: Pozitif kontrol (KAMHB+Bakteri), d: Çözücü kontrolü (KAMHB+DS/DMSO+Bakteri), e: Negatif kontrolü (KAMHA), f: Sterilite kontrolü (KAMHA/Kompleks)

Dama tahtası yöntemi ile OA-AgNP ve Cur kombinasyonunun *S. aureus* ATCC 29213 kökeni için şematik olarak görünümü şekil 3.4'de verilmiştir. Bakteri süspansiyonları 3.5.1.'de tarif edildiği gibi hazırlandı. Bu süspansiyonlardan 100µl birinci mikrolakanın besiyeri ve komplekslerin sterilite kontrol kuyucukları hariç diğer tüm kuyucuklara pipetlendi. Birinci mikrolaka üzerinde üreme kontrolü (KAMHB+bakteri), besiyeri kontrolü (KAMHB), çözücü kontrolü (DS veya DMSO+KAMHB+bakteri) ve sterilite kontrolü (KAMHB+OA-AgNP/Cur/Cin) için kuyucuklar kullanıldı. Mikrolakalar 37°C'de 18 saat inkübe edildi. Tüm çalışmalar üç kez tekrarlandı. OA-AgNP ile Cur ve Cin arasındaki etkileşimin belirlenmesi için FİKİ (fraksiyonel inhibisyon konsantrasyon indeksi) hesaplaması için aşağıdaki formül kullanıldı (Eliopoulos ve Moellering, 1996).

$$FİKİ = FİK \text{ OA-AgNP} + FİK \text{ Cur/Cin}$$

$$FİKİ = \frac{\text{Kombinasyondaki OA-AgNP MİK}}{\text{OA-AgNP MİK}} + \frac{\text{Kombinasyondaki Cur/Cin MİK}}{\text{Cur/Cin MİK}}$$

Hesaplanan FİKİ değerlerinin yorumu sınır değerlere göre yapıldı. Li vd. (2013)'e göre etkileşimler aşağıdaki şekilde değerlendirildi:

≤0,5: sinerji,

>0,50-0,75: kısmi sinerji,

>0,75-1,00: aditif etki,

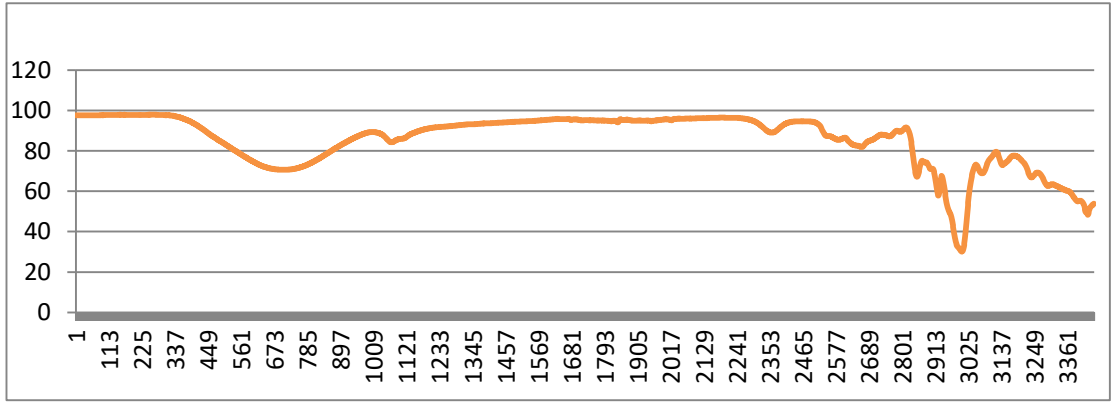
>1,00-4,00: indifferent

>4,00: antagonizma

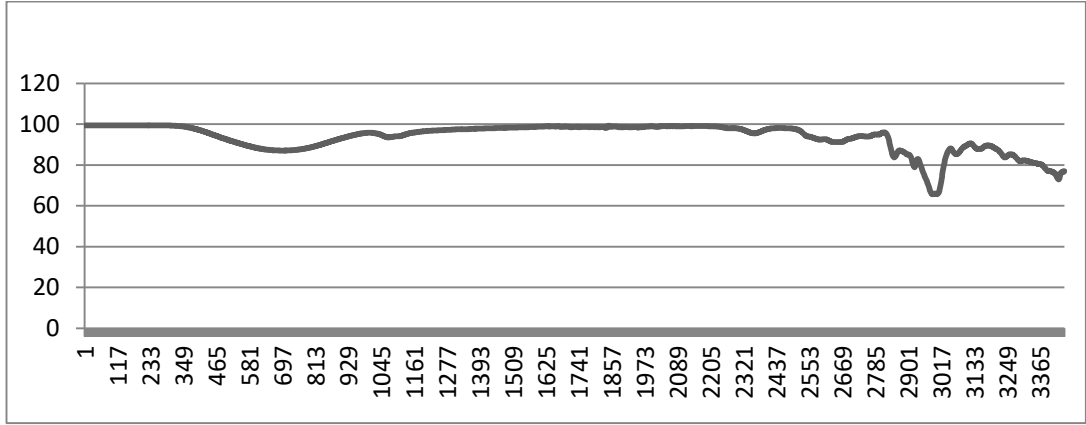
4. BULGULAR

4.1. Amilozlu Komplekslerin FT-IR Karakterizasyon Sonuçları

Yalın amiloz spektrumunda 1335 cm^{-1} ve 2928 cm^{-1} 'de $-\text{C-H}$ (metilen) fonksiyonel grubuna ait sırasıyla eğilme ve gerilme titreşimleri görülmektedir (Şekil 4.1). OACur-AgNP, OACur ve OA-AgNP komplekslerine ait spektrumlar incelendiğinde ise bu piklerin aynı dalga sayılarında yer aldığı ancak merkezlerinin daraldığı ve şiddetlerinin azaldığı tespit edilmiştir (Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4). Yalın amiloz spektrumunda, 997 cm^{-1} 'de görülen aromatik yapıya bağlı $-\text{OH}$ gruplarına ait olan keskin pikin, elde edilen OACur-AgNP, OACur ve OA-AgNP komplekslerine ait spektrumlarda şiddetinin azaldığı ve 997 cm^{-1} ve 1016 cm^{-1} merkezli iki ayrı pik şeklinde bölündüğü görülmektedir. Benzer şekilde, yalın amiloz spektrumunda 857 cm^{-1} 'de görülen aromatik C-H düzlem içi eğilme pikinin, OACur OA-AgNP, OACur ve OA-AgNP komplekslerine ait spektrumlarda 847 cm^{-1} 'de frekansına kaydığı tespit edilmiştir (Şekil 4.1, Şekil 4.2).

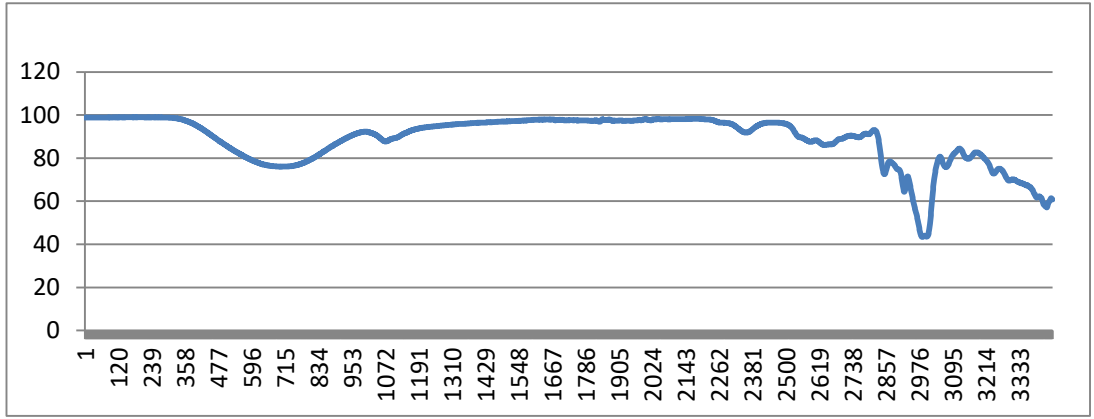


Şekil 4.1. Amilozun FT-IR analizi

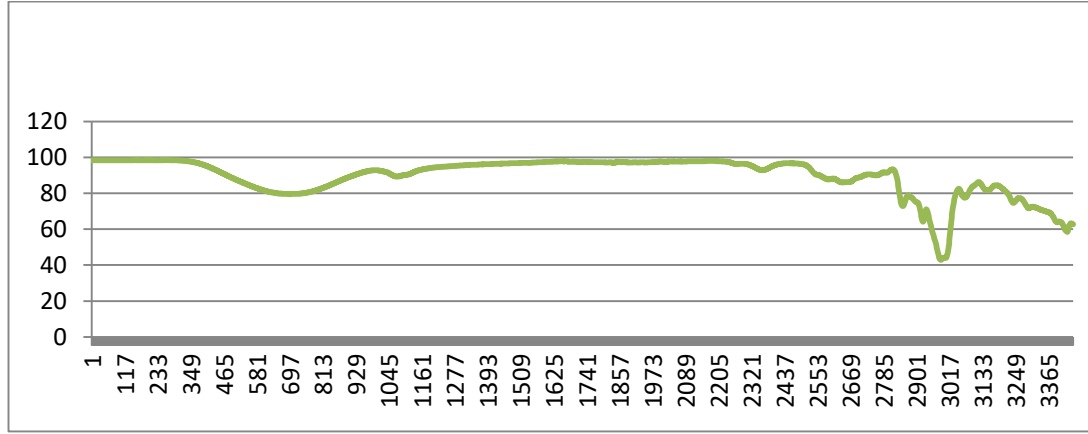


Şekil 4.2. Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin FT-IR analizi

OACur-AgNP ve OACur komplekslerine ait FT-IR spektrumları incelendiğinde, 1734 cm^{-1} dalga sayısında gözlenen pikin Cur molekülüne ait -C=O (karbonil) gerilmesi olduğu düşünülmektedir (Şekil 4.3, Şekil 4.4). Elde edilen bu veriler, amiloz yüzeyinin her iki kompleks (OACur-AgNP ve OACur) için de başarılı bir şekilde Cur ile kaplandığını göstermektedir. Raporlanan çalışmalar incelendiğinde, kompleks yapılarında yer alan Ag^+ 'nin (OACur-AgNP ve OA-AgNP) belirgin bir etkiye sahip olamayacağı belirtilmelidir. Çünkü, kızılötesi ışınların enerjisi, Ag^+ türlerinin titreşimi için yeterli değildir (Klein vd. 2014; Xia vd. 2011). Ancak, OA-AgNP'lerinin bağlı bulunduğu OACur-AgNP ve OA-AgNP komplekslerine ait spektrumlar, yalın amiloz spektrumu ile kıyaslandığında piklerde gözlenen kayma veya şiddet değişiklikleri AgNP ile gerçekleşen etkileşime bağlanabilir (Lyu vd. 2019).



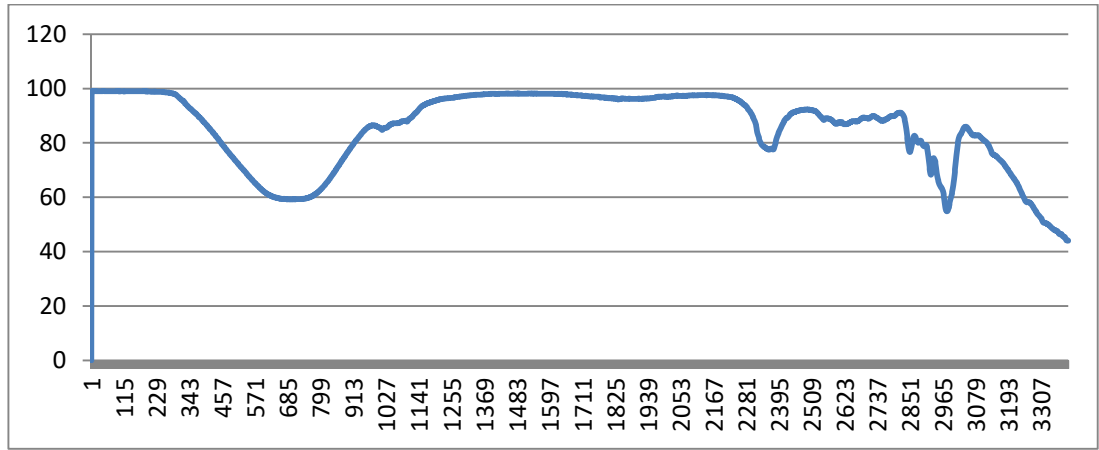
Şekil 4.3. Okside amilozlu kurkumin kompleksinin FT-IR analizi



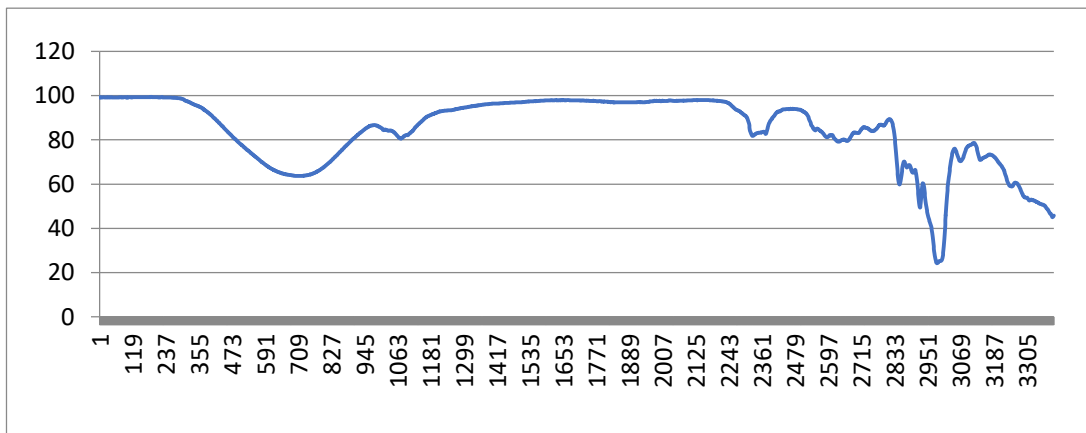
Şekil 4.4. Okside amilozlu kurkumin-gümüş nanopartikül kompleksinin FT-IR analizi

FT-IR spektrumlarının incelenmesi ile elde edilen ve yukarıda belirtilen tespitler, amiloz yapısının, Cur ve Ag⁺ iyonları kullanılarak başarı ile modifiye edildiğini göstermektedir. OACin-AgNP ve OACin komplekslerine ait FT-IR spektrumları incelendiğinde, 1646 cm⁻¹ dalga sayısında gözlenen pik yarılmaması, pik merkezinin genişlemesi ve pik şiddetinin artması okside amiloz yüzeyinin Cin molekülü ile kaplandığını göstermektedir. Söz konusu pik merkezinin genişlemesinin Cin yapısında bulunan -C=O (karbonil) grubundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Yalın amiloz spektrumunda 1335 cm⁻¹ ve 2928 cm⁻¹'de -C-H (metilen) fonksiyonel grubuna ait sırasıyla eğilme ve gerilme titreşimleri görülmektedir. OACin-AgNP ve OACin komplekslerine ait spektrumlar incelendiğinde ise bu piklerin aynı dalga sayılarında yer aldığı ancak merkezlerinin daraldığı, yeni yarıma merkezlerinin

oluştugu ve şiddetlerinin değiştiği tespit edilmiştir. Yalın amiloz spektrumunda, 999 cm^{-1} 'de görülen aromatik yapıya bağlı $-\text{OH}$ gruplarına ait olan keskin pikin, elde edilen OACin-AgNP ve OACin komplekslerine ait spektrumlarda şiddetinin değiştiği, pik merkezinin 1021 cm^{-1} 'e kaydığı ve yeni pik yarılmalarının olduğu grlmektedir (şekil 4.5, şekil 4.6).



şekil 4.5. Okside amilozlu sinamaldehyit kompleksi FT-IR analizi

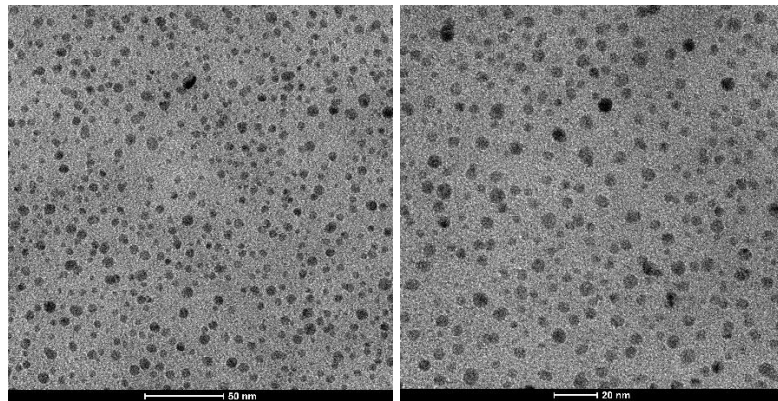


şekil 4.6. Okside amilozlu sinamaldehyit-gümüş nanopartikül kompleksinin FT-IR analizi

Raporlanan çalışmalar incelendiğinde, kompleks yapısında yer alan OACin-AgNP belirgin bir etkiye sahip olamayacağı belirtilmektedir. Çünkü, kızılötesi (IR) ışınların enerjisi, Ag⁺ türlerinin titreşimi için yeterli değildir (Klein vd. 2014; Xia vd. 2011). Ancak, AgNP'lere bağlı bulunduğu OACin-AgNP kompleksine ait spektrumlar, yalın amiloz spektrumu ile kıyaslandığında piklerde gözlenen kayma veya şiddet değişiklikleri AgNP ile gerçekleşen etkileşime bağlanabilir (Lyu vd. 2019). FT-IR spektrumlarının incelenmesi ile elde edilen ve yukarıda belirtilen tespitler, amiloz yapısının, Cin ve Ag⁺ iyonları kullanılarak modifiye edildiğini göstermektedir.

4.2. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin TEM ile Karakterizasyonu

Sentezlenen OA-AgNP kompleksinin TEM görüntüleri şekil 4.7.'de görülmektedir. Gümüş nanopartiküllerin çapının 5 nm ile 10 nm aralığında değiştiği saptanmıştır. OA-AgNP kompleksinin boyutlarının yaklaşık 8,8 nm olduğu tahmin edilmektedir. Sonuç olarak, bu komplekslerin okside amiloz kullanılarak başarılı bir şekilde sentezlenebileceği gösterilmiştir. Böylece, okside amilozun, AgNP için indirgeyici olabileceği ve AgNP'lerin stabilitesini artırmak için taşıyıcı bir ajan olarak kullanılabilmesi saptanmıştır.



Şekil 4.7. Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin TEM görüntüleri

4.3. Komplekslerin Antibakteriyel Etkinliğinin Disk Difüzyon Yöntemiyle Belirlenmesi

Okside amilozun, denenen tüm standart ve klinik örneklerden soyutlanan bakteri kökenlerine karşı inhibisyon zonu oluşturmadığı görüldü. Cur, OACur, OA-AgNP, ve OACur-AgNP komplekslerinin standart bakteri kökenlerine karşı DD yöntemiyle antibakteriyel aktivite sonuçları incelendiğinde, Cur ve OACur kompleksinin standart bakteri kökenlerine karşı antibakteriyel aktivite göstermediği, inhibisyon zonlarının, OA-AgNP için 8 - 11 mm, OACur-AgNP için 7 - 11 mm aralığında değiştiği belirlendi. (Tablo 4.1).

Cin, OACin ve OACin-AgNP kompleksinin standart bakteri kökenlerine karşı antibakteriyel aktivite sonuçları, inhibisyon zonlarının Cin için 16 - >30 mm, OACin için 8-10 mm ve OACin-AgNP için 8-11 mm aralığında değiştiğini gösterdi. En fazla etkiyi inhibisyon zon aralığı 21- >30 mm aralığında değişen Cin'in sahip olduğu görüldü (Tablo 4.1).

Cur, Cin ve sentezlenen komplekslerin ÇAD bakteri kökenlerine karşı antibakteriyel aktivite sonuçları, OACur kompleksi ve Cur'in ÇAD bakteri kökenlerine karşı antibakteriyel aktivite göstermediği, inhibisyon zonlarının OA-AgNP için 7-9 mm, OACur-AgNP için 8-10 mm, OACin ve OACin-AgNP kompleksleri için 7-11 mm aralığında değiştiğini gösterdi. En fazla etkiyi inhibisyon zon aralığı 19-28 mm aralığında değişen Cin'in sahip olduğu tespit edildi (Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Kurkumin, Sinalaldehit ve Sentezlenen Komplekslerin Standart Kökenlere Karşı Disk Difüzyon Yöntemiyle Antibakteriyel Aktivite Sonuçları

Bakteriler	Kompleksler							
	OA	OA-AgNP	Cur	OACur	OACur-AgNP	Cin	OACin	OACin-AgNP
<i>S. aureus</i> MSSA	-	9	-	-	9	28	8	9
<i>S. aureus</i> MRSA	-	9	-	-	9	>30	9	9
<i>E. faecalis</i>	-	9	-	-	9	26	8	8
<i>E. faecium</i>	-	8	-	-	8	25	8	8
<i>L. monocytogenes</i>	-	10	-	-	7	21	9	9
<i>E. coli</i>	-	8	-	-	8	>30	8	8
<i>K. pneumoniae</i>	-	8	-	-	7	22	8	8
<i>P. aeruginosa</i>	-	9	-	-	9	16	8	8

<i>S. Typhimurium</i>	-	10	-	-	10	>30	9	10
<i>S. maltophilia</i>	-	8	-	-	8	>30	8	9
<i>A. lwoffii</i>	-	11	-	-	10	>30	10	10
<i>A. baumannii</i>	-	11	-	-	11	>30	10	11

OA: Okside amiloz, AgNP: Gümüş nanopartikül, Cur: Kurkumin, Cin: Sınnamaldehit, - : İnhibisyon zonu görülmedi

Tablo 4.2. Kurkumin, Sınnamaldehit ve Sentezlenen Komplekslerin Çoklu Antibiyotik Dirençli Kökenlere Karşı Disk Difüzyon Yöntemiyle Antibakteriyel Aktivite Sonuçları

Bakteriler	Kompleksler							
	OA	OA-AgNP	Cur	OACur	OACur-AgNP	Cin	OACin	OACin-AgNP
<i>S. aureus</i> MSSA	-	7	-	-	9	22	8	9
<i>S. aureus</i> MRSA	-	8	-	-	9	28	8	8
<i>K. pneumoniae</i>	-	7	-	-	8	20	7	8
<i>P. aeruginosa</i>	-	9	-	-	10	19	10	11

OA: Okside amiloz, AgNP: Gümüş nanopartikül, Cur: Kurkumin, Cin: Sınnamaldehit, - : İnhibisyon zonu görülmedi

4.4. Komplekslerin Antibakteriyel Etkinliğinin Agar Kuyucuk Difüzyon Yöntemiyle Belirlenmesi

Okside amiloz, Cur ve OACur'in denenen tüm standart ve ÇAD bakteri kökenlerine karşı inhibisyon zonu oluşturmadığı görüldü. İnhibisyon zonlarının OA-AgNP için 11-14 mm, OACur-AgNP için 11-15 mm, OACin ve OACin-AgNP için 10-14 mm aralığında değiştiği belirlendi. En fazla etkiyi denenen tüm standart bakteri kökenlerinde inhibisyon zonu >30 mm olan Cin'in gösterdiği görüldü (Tablo 4.3).

Cur, Cin ve sentezlenen komplekslerin ÇAD bakteri kökenlerine karşı antibakteriyel aktivite sonuçları, OACur ve Cur'in ÇAD bakteri kökenlerine karşı antibakteriyel aktivite göstermediğini, inhibisyon zonlarının OA-AgNP için 11-14 mm, OACur-AgNP için 12-15 mm, OACin ve OACin-AgNP için 11-17 mm, aralığında değiştiğini gösterdi. En fazla etkiye inhibisyon zon aralığı 24 - >30 mm aralığında değişen Cin'in sahip olduğu görüldü. Bu etki *S. aureus* kökenleri için >30

mm olarak saptanırken, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* için <30 mm olarak gözlemlendi (Tablo 4.4).

Tablo 4.3. Kurkumin, Sınnamaldehit ve Sentezlenen Komplekslerin Standart Kökenlere Karşı Agar Kuyucuk Difüzyon Yöntemiyle Antibakteriyel Aktivite Sonuçları

Bakteriler	Kompleksler							
	OA	OAAgNP	Cur	OACur	OACur-AgNP	Cin	OACin	OACin-AgNP
<i>S. aureus</i> MSSA	-	13	-	-	14	>30	12	12
<i>S. aureus</i> MRSA	-	13	-	-	13	>30	12	12
<i>E. faecalis</i>	-	11	-	-	12	>30	10	10
<i>E. faecium</i>	-	11	-	-	12	>30	11	11
<i>L. monocytogenes</i>	-	11	-	-	11	>30	11	11
<i>E. coli</i>	-	12	-	-	12	>30	12	12
<i>K. pneumoniae</i>	-	12	-	-	13	>30	11	12
<i>P. aeruginosa</i>	-	14	-	-	14	>30	13	14
<i>S. Typhimurium</i>	-	12	-	-	12	>30	11	12
<i>S. maltophilia</i>	-	11	-	-	11	>30	11	11
<i>A. lwoffii</i>	-	14	-	-	14	>30	14	14
<i>A. baumannii</i>	-	14	-	-	15	>30	14	14

OA: Okside amiloz, AgNP: Gümüş nanopartikül, Cur: Kurkumin, Cin: Sınnamaldehit, - : İnhibisyon zonu görülmedi

Tablo 4.4. Kurkumin, Sınnamaldehit ve Sentezlenen Komplekslerin Çoklu Antibiyotik Dirençli Kökenlere Karşı Agar Kuyucuk Difüzyon Yöntemiyle Antibakteriyel Aktivite Sonuçları

Bakteriler	Kompleksler							
	OA	OAAgNP	Cur	OACur	OACur-AgNP	Cin	OACin	OACin-AgNP
<i>S. aureus</i> MSSA	-	14	-	-	14	>30	14	15
<i>S. aureus</i> MRSA	-	13	-	-	14	>30	13	15
<i>K. pneumoniae</i>	-	11	-	-	12	24	11	12
<i>P. aeruginosa</i>	-	14	-	-	15	26	15	17

4.5. Komplekslerin Antibakteriyel Etkinliğinin Mikrodilüsyon Yöntemiyle Belirlenmesi

Okside amiloz ve OA-AgNP kompleksinin standart bakteri kökenlerine karşı antibakteriyel aktivite sonuçları, okside amilozun antibakteriyel aktivite göstermediği, OA-AgNP'nin MİK değer aralığının 0.01-0.03 mg/ml aralığında değiştiğini gösterdi. En fazla etki standart *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* kökenlerine karşı görüldü (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Okside Amiloz ve Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Standart Kökenlere Karşı Mikrodilüsyon Yöntemiyle Antibakteriyel Aktivite Sonuçları

Bakteriler	Kompleksler			
	OA		OAAgNP	
	MİK	MBK	MİK	MBK
<i>S. aureus MSSA</i>	-	-	0.03	0.06
<i>S. aureus MRSA</i>	-	-	0.03	0.12
<i>E. faecalis</i>	-	-	0.06	0.12
<i>E. faecium</i>	-	-	0.06	0.06
<i>L. monocytogenes</i>	-	-	0.03	0.12
<i>E. coli</i>	-	-	0.01	0.01
<i>K. pneumoniae</i>	-	-	0.01	0.06
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	0.03	0.06
<i>S. Typhimurium</i>	-	-	0.03	0.06
<i>S. maltophilia</i>	-	-	0.03	0.06
<i>A. lwoffii</i>	-	-	0.01	0.01
<i>A.baumannii</i>	-	-	0.01	0.01

MİK: Minimum inhibisyon konsantrasyon, MBK: Minimum bakterisidal konsantrasyon -;Üreme görülmedi

Cur, OACur ve OACur-AgNP kompleksinin standart bakteri kökenlerine karşı antibakteriyel aktivite sonuçları, MİK değer aralığının Cur için 0.5-2 mg/ml, OACur için 0.12-2 mg/ml ve OACur-AgNP için 0.007-0.06 mg/ml aralığında değiştiğini gösterdi. En fazla etkiye OACur-AgNP'nin sahip olduğu görüldü. Bu etki *A. baumannii* için 0.007 mg/ml olarak saptanırken, *S. maltophilia*, *S. Typhimurium* ve *E. coli* için 0.01 mg/ml olarak bulundu (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Kurkumin, Okside Amilozlu Kurkumin Kompleksi ve Okside Amilozlu Kurkumin-Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Standart Kökenlere Karşı Mikrodilüsyon Yöntemiyle Antibakteriyel Aktivite Sonuçları

Bakteriler	Kompleksler
------------	-------------

	Cur		OACur		OACur-AgNP	
	MİK	MBK	MİK	MBK	MİK	MBK
<i>S. aureus</i> MSSA	2	4	1	2	0.03	0.06
<i>S. aureus</i> MRSA	2	4	1	2	0.03	0.06
<i>E. faecalis</i>	2	2	2	8	0.06	0.06
<i>E. faecium</i>	2	2	2	8	0.06	0.06
<i>L. monocytogenes</i>	1	4	2	4	0.03	0.03
<i>E. coli</i>	1	1	1	2	0.01	0.01
<i>K. pneumoniae</i>	1	2	1	4	0.06	0.06
<i>P. aeruginosa</i>	0.5	1	1	4	0.03	0.06
<i>S. Typhimurium</i>	2	4	0.12	0.50	0.01	0.03
<i>S. maltophilia</i>	4	4	0.25	0.50	0.01	0.06
<i>A. lwoffii</i>	2	2	0.25	1	0.03	0.03
<i>A.baumannii</i>	1	1	0.50	2	0.007	0.01

MİK: Minimum inhibisyon konsantrasyon, MBK: Minimum bakterisidal konsantrasyon -:Üreme görülmedi
Cin, OACin ve OACin-AgNP kompleksinin standart bakteri kökenlerine karşı antibakteriyel aktivite sonuçları, MİK değer aralığının Cin için 0.01-1 mg/ml, OACin için 0.5-4 mg/ml ve OACin-AgNP için 0.06-2 mg/ml aralığında değiştiğini gösterdi. En fazla etkiye Cin’ni sahip olduğu görüldü. Bu etki standart bakteri kökenleri *K. pneumoniae* *A. lwoffii* ve *A. baumannii* için 0.01 mg/ml olarak bulundu (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Sinamaldehit, Okside Amilozlu Sinamaldehit Kompleksi ve Okside Amilozlu Sinamaldehit-Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Standart Kökenlere Karşı Mikrodilüsyon Yöntemiyle Antibakteriyel Aktivite Sonuçları

Bakteriler	Kompleksler					
	Cin		OACin		OACin-AgNP	
	MİK	MBK	MİK	MBK	MİK	MBK
<i>S. aureus</i> MSSA	0.25	2	2	4	1	2
<i>S. aureus</i> MRSA	0.25	2	2	8	0.50	1
<i>E. faecalis</i>	1	1	2	2	0.25	2
<i>E. faecium</i>	0.25	0.50	2	2	0.25	2
<i>L. monocytogenes</i>	0.25	1	0.50	4	0.12	0.50
<i>E. coli</i>	0.12	0.25	4	8	0.12	2
<i>K. pneumoniae</i>	0.01	0.03	0.50	2	0.03	0.06
<i>P. aeruginosa</i>	1	2	2	1	0.06	1
<i>S. Typhimurium</i>	0.25	0.50	4	4	0.06	0.25
<i>S. maltophilia</i>	0.03	0.06	2	4	0.12	0.50
<i>A. lwoffii</i>	0.01	0.06	1	4	0.03	1
<i>A.baumannii</i>	0.01	0.03	1	2	0.03	2

MİK: Minimum inhibisyon konsantrasyon, MBK: Minimum bakterisidal konsantrasyon -:Üreme görülmedi

Okside amiloz ve OA-AgNP kompleksinin ÇAD bakteri kökenlerine karşı antibakteriyel aktivite sonuçları, okside amilozun antibakteriyel aktivite göstermediğini, OA-AgNP’nin MİK değer aralığının 0.06-0.25 mg/ml aralığında

değiştiğini gösterdi. En fazla etki *K. pneumoniae* ÇAD bakteri kökenine karşı görüldü (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Okside Amiloz ve Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Çoklu Antibiyotik Dirençli Kökenlere Karşı Mikrodilüsyon Yöntemiyle Antibakteriyel Aktivite Sonuçları

Bakteriler	Kompleksler			
	OA		OAAgNP	
	MİK	MBK	MİK	MBK
<i>S. aureus MSSA</i>	-	-	0.12	0.50
<i>S. aureus MRSA</i>	-	-	0.25	0.25
<i>K. pneumoniae</i>	-	-	0.06	0.12
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	0.12	0.12

MİK: Minimum inhibisyon konsantrasyon, MBK: Minimum bakterisidal konsantrasyon -: Üreme görülmedi
Cur, OACur ve OACur-AgNP kompleksinin ÇAD bakteri kökenlerine karşı antibakteriyel aktivite sonuçları, MİK değer aralığının Cur için 2-4 mg/ml, OACur için 1-4 mg/ml ve OACur-AgNP için 0.03-0.12 mg/ml aralığında değiştiğini gösterdi. En fazla etkiye OACur-AgNP'nin sahip olduğu belirlendi. Bu etki *P. aeruginosa* ve *K. pneumoniae* ÇAD bakteri kökenlerine karşı 0.03 mg/ml olarak bulundu (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Kurkumin ve Okside Amilozlu Kurkumin Kompleksi ve Okside Amilozlu Kurkumin-Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Çoklu Antibiyotik Dirençli Kökenlere Karşı Mikrodilüsyon Yöntemiyle Antibakteriyel Aktivite Sonuçları

Bakteriler	Kompleksler					
	Cur		OACur		OACur-AgNP	
	MİK	MBK	MİK	MBK	MİK	MBK
<i>S. aureus MSSA</i>	2	2	1	2	0.12	0.25
<i>S. aureus MRSA</i>	2	4	2	4	0.12	0.50
<i>K. pneumoniae</i>	4	8	4	4	0.03	0.03
<i>P. aeruginosa</i>	4	4	4	8	0.03	0.12

MİK: Minimum inhibisyon konsantrasyon, MBK: Minimum bakterisidal konsantrasyon -: Üreme görülmedi

Cin, OACin ve OACin-AgNP kompleksinin ÇAD bakteri kökenlerine karşı antibakteriyel aktivite sonuçları, MİK değer aralığının Cin için 0.25-1 mg/ml, OACin kompleksi için 0.25-4 mg/ml ve OACin-AgNP için 0.06-0.12 mg/ml aralığında değiştiğini gösterdi. En fazla etkiye OACin-AgNP'nin sahip olduğu belirlendi. Bu etki *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* ÇAD bakteri kökenleri için 0.06 mg/ml olarak bulundu (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Sinnamealdehit, Okside Amilozlu Sinnamealdehit Kompleksi ve Okside Amilozlu Sinnamealdehit-Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Çoklu Antibiyotik Dirençli Kökenlere Karşı Mikrodilüsyon Yöntemiyle Antibakteriyel Aktivite Sonuçları

Bakteriler	Kompleksler					
	Cin		OACin		OACin-AgNP	
	MİK	MBK	MİK	MBK	MİK	MBK
<i>S. aureus</i> MSSA	0.25	0.5	0.25	0.50	0.12	0.25
<i>S. aureus</i> MRSA	0.5	1	0.25	0.50	0.12	0.50
<i>K. pneumoniae</i>	0.5	1	4	4	0.06	0.12
<i>P. aeruginosa</i>	1	1	2	2	0.06	0.06

MİK: Minimum inhibisyon konsantrasyon, MBK: Minimum bakterisidal konsantrasyon -: Üreme görülmedi

4.6. Kurkumin veya Sinnamealdehit ile Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Sinerjik Etkileşimi

Cur veya Cin ile OA-AgNP kompleksinin sinerjik etkileşimi, standart bakteri kökenleri ile *S. aureus* ve *P. aeruginosa* ÇAD bakteri kökenlerine karşı dama tahtası yöntemi kullanılarak belirlendi. Sinerji mikroplokasında bakteri üremesi olmayan en düşük konsantrasyondaki fraksiyonel inhibisyon konsantrasyon (FİK) değerleri toplanarak, fraksiyonel inhibisyon konsantrasyon indeksi (FİKİ) hesaplandı. En küçük FİKİ değeri baz alınarak Cur veya Cin ile OA-AgNP kompleksinin etkileşimi değerlendirildi.

Etkileşim sonuçları incelendiğinde denenen tüm bakteri kökenlerine karşı Cur/Cin - OA-AgNP kombinasyonları için sırasıyla kısmi sinerji ve sinerji saptandı (Tablo 4.11 ve 4.12).

Tablo 4.11. Kurkumin ile Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Sinerji Çalışma Sonuçları

Bakteriler	FİK OAAgNP / FİKCur	FİKİ	Etkileşim
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0.06 /0.50	0.56	Kısmi Sinerji
<i>S. aureus</i> ÇAD	0.12 /0.50	0.62	Kısmi Sinerji
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	0.12 /0.50	0.62	Kısmi Sinerji
<i>P. aeruginosa</i> ÇAD	0.25 /0.25	0.75	Kısmi Sinerji

FİK: Fraksiyonel inhibisyon konsantrasyon, FİKİ: Fraksiyonel inhibisyon konsantrasyon indeksi

Tablo 4.12. Sınnamaldehyit ile Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Sinerji Çalışma Sonuçları

Bakteriler	FİK OAAgNP / FİK Cin	FİKİ	Etkileşim
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0.12/0.12	0.24	Sinerji
<i>S. aureus</i> ÇAD	0.06/0.12	0.18	Sinerji
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	0.12/0.24	0.37	Sinerji
<i>P. aeruginosa</i> ÇAD	0.12/0.24	0.37	Sinerji

FİK: Fraksiyonel inhibisyon konsantrasyon, FİKİ: Fraksiyonel inhibisyon konsantrasyon indeksi

5. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) antimikrobiyal ilaç direncinin, halk sağlığı açısından en büyük on küresel tehditten biri olduğunu bildirmiştir (WHO, 2020). Antibiyotik dirençli bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde yaşanan zorluklar nedeniyle yeni antibakteriyel ajanların araştırılması öncelikli hale gelmiştir (CDC, 2020).

Nanoteknoloji, nanometre ölçeğinde (1 nm ila 100 nm) şekil ve boyutlarına göre yapıların, cihazların ve sistemlerin tasarımı, karakterizasyonu ve uygulaması olarak tanımlanır (Liao S. vd. 2019). Bu teknoloji kullanılarak daha etkili ve az toksik antibakteriyel komplekslerin geliştirilmesinin mümkün olabileceği düşünülmektedir. Gümüş nanopartiküllerin (AgNP), geniş yüzey/hacim oranları ve kristalografik yüzey yapıları nedeniyle antibakteriyel aktivitelerinin olduğu bildirilmiştir (Alves, 2018; Zhang vd. 2016; McNeilly vd. 2021).

Gümüş nanopartikülleri sentezlenirken indirgeyici ve stabilize edici madde olarak patates nişastası, grafen oksit, kersetin ve amiloz gibi birçok madde kullanılmaktadır (Cholula-Díaz vd. 2018; Lyu vd. 2019; Yuan vd. 2017; Zhu vd. 2021). Okside amilozun sentezinde, oksidan olarak hidrojen peroksit, katalizör olarak ise bakır sülfat kullanılmış ve iki aşamalı bir oksidasyon yöntemi ile başarılı bir şekilde hazırlanmıştır (Zhou vd. 2016).

Yapılan çalışmalarda, kimyasal veya biyolojik olarak sentezlenmiş AgNP'lerin Gram pozitif ve Gram negatif bakteri kökenlerine karşı antibakteriyel aktivitesi bildirilmiştir (Khan vd. 2019; Loo vd. 2018; Silva Santos vd. 2016). Lyu vd. (2019) tarafından okside amiloz kullanılarak sentezlenen OA-AgNP, OACur ve OACur-AgNP komplekslerinin *S. aureus* ve *P. aeruginosa* bakteri kökenlerine karşı antibakteriyel etkisinin olduğu bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda OA-AgNP ve bu kompleksin Cur ve Cin eklenmiş formları kullanılmıştır. Bu çalışmada sentezlenen komplekslerin antibakteriyel aktiviteleri, 12 standart ve dört ÇAD bakteri kökenine karşı disk difüzyon, agar kuyucuk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemleri ile belirlenmiştir.

5.1. Okside Amiloz ve Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Antibakteriyel Etkinliği

Lyu vd. (2019)'nin bildirdiği gibi bizim çalışmamızda da okside amiloz için antibakteriyel aktivite saptanmamıştır. Bu çalışmada, 3.84 mg OA-AgNP içeren diskler kullanılarak denenen tüm bakterilere karşı 7-11 mm aralığında inhibisyon zonları saptanmıştır. Hazırlanan disklerdeki OA-AgNP miktarının az olabileceği dikkate alınarak çok daha fazla etken madde kullanılmasına imkan sağlayan agar kuyucuk difüzyon yöntemi uygulanmıştır. Bu yöntemde her bir kuyucuğa OA-AgNP kompleksinden 25.6 mg eklenmiş ve inhibisyon zonlarının tüm bakterilere karşı 11-14 mm aralığında değiştiği gözlenmiştir. Ayrıca OA-AgNP'nin denenen tüm bakterilere karşı antibakteriyel etkinliği mikrodilüsyon yöntemi ile de belirlenmiştir. OA-AgNP'nin minimum inhibisyon konsantrasyon (MİK) değerlerinin 0.01-0.25 mg/ml aralığında ve minimum bakterisidal konsantrasyon (MBK) değerlerinin ise, 0.01-0.50 mg/ml aralığında değiştiği ve güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu görülmüştür. Sonuçlar göz önüne alındığında OA-AgNP kompleksinin besiyerine yeteri kadar yayılmadığı düşünülmüş ve bu tarz çalışmalarda DD ve agar kuyucuk difüzyon yöntemleri yerine sıvı mikrodilüsyon yönteminin seçilmesinin daha doğru olacağı kanısına varılmıştır.

Lyu vd. (2019) yaptıkları çalışmada TEM kullanarak OA-AgNP'nin boyutlarının 18.8-20.6 nm aralığında olduğunu bildirmiştir. Bizim sentezlediğimiz OA-AgNP'nin boyutlarının ise yaklaşık 5-10 nm aralığında değiştiği görülmüştür. Bu kompleks ile ilgili benzer başka bir yayına rastlanmamış olup, farklı yöntemlerle sentezlenen AgNP'lerin antibakteriyel aktivitesi ile ilgili birçok yayın bulunmaktadır (Garza-Cervantes vd. 2020; Martinez-Castannon vd. 2008; Silva Santos vd. 2016).

Selüloz, β -1,4-glikosidik bağlarından oluşan yapısal bir polisakarittir. Garza-Cervantes vd. (2020) tarafından indirgeyici ajan olarak askorbik asit ve selüloz kullanılmış ve boyutları yaklaşık 140.79-85.41 nm aralığında değişen AgNP'ler sentezlenmiştir. Araştırmacılar standart bakteri kökenleri *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ile ÇAD *S. aureus* ve *P. aeruginosa* kökenlerine karşı bizim sonuçlarımız ile de uyumlu olarak AgNP'ler için antibakteriyel aktivite bildirmiştir. (Tablo 4.5 ve 4.8).

Silva Santos vd. (2016) bitki patojeni olan *Xanthomonas spp.*'yi kullanarak fermentatif ortamda 10 nm boyutunda AgNP'ler sentezlemiş ve standart ve klinik bakteri kökenlerine karşı (*S. aureus*, *E. coli*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* ve *A.*

baumannii) agar kuyucuk difüzyon yöntemi ile AgNP'lerin antibakteriyel aktivitesini belirlemiştir. Agar kuyucuğuna 25 mg AgNP eklenerek yapılan sözkonusu çalışmada inhibisyon zonunun 10-12.9 mm aralığında değiştiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar bizim sonuçlarımız ile benzerlik göstermektedir (Tablo 4.3).

Martinez-Castannon vd. (2008) gallik asit kullanarak farklı boyutlarda (7, 29, 89 nm) AgNP'ler sentezlemiş ve standart bakteri kökenleri *S. aureus* ve *E. coli*' ye karşı mikrodilüsyon yöntemiyle AgNP'lerin antibakteriyel aktivitelerini incelemiş ve AgNP'lerden 29 ve 89 nm boyutunda olanların her iki köken için MİK değerlerinin 0.01-0.03 mg/ml aralığında olduğunu saptamıştır. Agnihotri vd. (2014) tarafından kimyasal yöntemle sentezlenen ve boyutları 5-100 nm aralığında değişen AgNP'lerin *S. aureus*, *E. coli* kökenlerine karşı mikrodilüsyon ve disk difüzyon yöntemleri ile antibakteriyel aktiviteleri çalışılmış ve boyutları küçük olan AgNP'lerin daha etkili olduğu, 15-20 nm aralığındaki AgNP'lerin MİK ve MBK değerlerinin 0.03-0.11 mg/ml aralığında değiştiği görülmüştür. Bizim sonuçlarımız ile kıyaslandığında, *S. aureus* ve *E. coli* kökenlerine karşı MİK ve MBK değer aralığının (0.01-0.12 mg/ml) çok yakın olduğu saptandı (Tablo 4.5).

Sentezlenen AgNP'lerin yanı sıra ticari olarak temin edilen nanopartiküllerinde antibakteriyel aktivitelerini saptayan çalışmalar bulunmaktadır. Parvekar vd. (2020) 5 nm boyutundaki AgNP'lerin standart *S. aureus* kökenine karşı antibakteriyel aktivitesini mikrodilüsyon yöntemi kullanarak belirlemiş ve MİK/MBK değerlerinin 0.62 mg/ml olduğunu bildirmiştir. Ansari vd. (2013) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, ticari olarak temin edilen ve boyutları 5-10 nm aralığında değişen AgNP'ler 32 farklı genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) pozitif *E. coli* kökenine karşı antibakteriyel aktivitesi mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenmiş ve MİK/MBK değerlerinin 0.01-0.04 mg/ml aralığında değiştiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da standart *E. coli* kökenine karşı aynı yöntem ile MİK/MBK değerleri 0.01 mg/ml olarak saptandı (Tablo 4.5)

5.2. Kurkumin ve Okside Amilozlu Kurkumin Kompleksinin Antibakteriyel Etkinliği

Curcuma longa'nın aktif bileşeni olan Cur, birçok çalışmada antibakteriyel aktivitesi açısından incelenmiştir (Zorofchian Moghadamtousi vd. 2014). Itzia

Azucena vd. (2019) ticari olarak temin ettikleri Cur'in, iki enterotoksijenik *E. coli* kökenine karşı antibakteriyel aktivitesini agar kuyucuk difüzyon yöntemi ile araştırmış ve aktivite bildirmemiştir. Başka bir çalışmada ise, Adamzack vd. (2020) tarafından standart ve klinik bakteri kökenlerine karşı mikrodilüsyon yöntemi ile antibakteriyel aktivite incelenmiş ve MİK değerleri, *S. aureus* için 0.25 mg/ml, *E. faecalis* için 0.50 mg/ml, *E. coli* ve *K. pneumoniae* için 2 mg/ml, *P. aeruginosa* ve *S. maltophilia* için 5 mg/ml olarak bildirilmiştir. Bu veriler bizim sonuçlarımız ile uyumlu bulunmuştur (Tablo 4.6).

Yasbolaghi Sharahi vd. (2019) ticari olarak temin ettikleri Cur'in antibakteriyel aktivitesini, yanık yaralarından soyutladıkları *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* klinik kökenleri ile standart *E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* ve *A. baumannii* kökenlerine karşı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlemiş ve MİK değer aralıklarının 0.12-0.51 mg/ml, standart *P. aeruginosa* kökeni için, bizim çalışmamıza benzer olarak MİK değerinin 0.5 mg/ml olduğu saptanmıştır (Tablo 4.6).

Betts ve Wareham (2014), Cur'in antibakteriyel aktivitesini bir standart ve 8 adet *A. baumannii* ÇAD kökenine karşı mikrodilüsyon yöntemi ile incelemiş ve MİK değerinin denedikleri tüm bakteri kökenleri için >0.25 mg/ml olarak bildirmiştir. Çalışmamızda da OACur kompleksi ile standart *A. lwoffii* ve *A. baumannii* kökenleri için benzer sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 4.6).

Aşkar ve Deveboynu (2018) *Curcuma longa* bitkisinden hazırlanan ve içeriğindeki Cur miktarı belirtilmemiş olan özütü kullanarak, ESBL pozitif *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis* ve *S. aureus* (MRSA) bakteri kökenlerine karşı antibakteriyel aktiviteyi DD ve mikrodilüsyon yöntemleri ile incelemiş. DD yönteminde sadece *S. aureus*'a karşı 8 mm'lik inhibisyon zonu bildirilmiş, diğer kökenler için inhibisyon zonu gözlenmemiştir. Mikrodilüsyon yöntemiyle belirledikleri MİK değerlerinin ise, tüm bakteriler için 4.87-78 mg/ml aralığında olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda, standart ve ÇAD bakteri kökenlerinin hiç birinde inhibisyon zonu görülmezken MİK değerlerinin, 0.5-4 mg/ml aralığında olduğu saptanmıştır. Lyu vd. (2019) kimyasal yöntemle sentezlenen OACur

kompleksi için standart *S. aureus* ve *P. aeruginosa* kökenlerine karşı antibakteriyel aktiviteyi çalışmamızla benzer olarak zayıf olduğu bildirmiştir.

5.3. Okside Amilozlu Kurkumin Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Antibakteriyel Etkinliği

Lyu vd. (2019) tarafından sentezlenen OACur-AgNP kompleksinin standart bakteri kökenleri *S. aureus* ile *P. aeruginosa*'ya karşı antibakteriyel aktivitesi incelenmiş ve bakteri canlılığına karşı güçlü inhibitör etki bildirilmiştir. Bu çalışmada aynı yöntemle sentezlenen OACur-AgNP'lerin antibakteriyel aktivitesi EUCAST ve CLSI rehber kitapçıklarına uygun olarak incelenmiştir. Farklı inceleme yöntemlerinin kullanılması, çalışmaların kıyaslanabilir olmasını güçleştirdiği için, standart yöntemlerin kullanılmasının, sonuçların değerlendirilmesinde kolaylık sağlayacağı düşünülmektedir.

Song vd. (2019) Cur ile modifiye edilmiş ve boyutu 30-40 nm aralığında değişen AgNP'lerin, *E. coli* ve *B. subtilis* kökenlerine karşı bakteriyostatik ve bakterisidal etkilerini gözlemiş, Cur'in MİK değeri 0.062 mg/ml iken Cur ile modifiye edilmiş CurAgNP kompleksinin MİK değerinin 0.008 mg/ml'ye düştüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda *E. coli* kökeninde MİK değerinin 1 mg/ml'den 0.001 mg/ml'ye düştüğü gözlenmiştir (Tablo 4.6). Ortaya çıkan bu etkinin AgNP'den kaynaklandığı düşünülmektedir.

Jaiswal ve Mishra (2017), 25-35 nm boyutunda sentezledikleri CurAgNP'lerin yanı sıra AgNP, AgNO₃ ve Cur'in antibakteriyel aktivitesini *P. aeruginosa*, *E. coli*, *B. subtilis* ve *S. aureus* kökenlerinde mikrodilüsyon yöntemiyle incelemiş, tüm bakterilere karşı MİK değerlerini CurAgNP için 0.002-0.01 mg/ml, AgNP için 0.01 mg/ml, AgNO₃ için 0.006-0.01 mg/ml ve Cur için 0.28-0.60 mg/ml olarak bildirmiştir. Bizim sonuçlarımız ile kıyaslandığında MİK değerlerinin OACur-AgNP için 0.007-0.06 mg/ml, OA-AgNP için 0.01-0.12 mg/ml, Cur için ise, 0.5-2 mg/ml aralığında değiştiği görülmüştür.

5.4. Sinnamaldehit ve Okside Amilozlu Sinnamaldehit Kompleksinin Antibakteriyel Etkinliği

Cinnamomum zeylanicum (tarçın), Hindistan, Sri Lanka, Çin ve Madagaskar'da yabancı olarak yetişen ve *Lauraceae* ailesine ait bir bitki türüdür. *C. zeylanicum* uçucu yağının %65-80'ini oluşturan Cin, güçlü antibakteriyel aktivite gösteren biyoaktif bir bileşendir (Doyle ve Stephens, 2019; Firmino vd. 2018; Friedman, 2017).

Ünlü vd. (2010) Cin'in antibakteriyel aktivitesini *S. aureus*, *E. faecalis*, *A. lwoffii*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. Typhimurium* ve *L. monocytogenes* kökenlerine karşı DD ve mikrodilüsyon yöntemleri ile incelemiş ve denenen tüm bakterilere karşı 18 - >40 mm aralığında inhibisyon zonuna ve 0.14-1.12 mg/ml aralığında MİK değerlerine sahip olduğunu bildirmiştir. Farklı bir çalışmada Zhang vd. (2015) %92.4 oranında Cin içeren *C. zeylanicum* uçucu yağının antibakteriyel aktivitesini DD ve mikrodilüsyon yöntemleri ile incelemiş ve standart *S. aureus* ve *E. coli* kökenleri için inhibisyon zonunu sırasıyla 28.7 ve 19.2 mm, MİK değerini 1 mg/ml ve MBK değerini ise sırasıyla 2 ve 4 mg/ml olarak bildirmiştir. Braga Paiano vd. (2020) %86.5 Cin içeren *C. zeylanicum* uçucu yağının antibakteriyel aktivitesi için DD yöntemini kullanmış ve standart *S. aureus*, *E. coli* kökenlerine karşı inhibisyon zonlarını 29-38 mm olarak bildirmiştir. Çalışmamızda ise, Cin'in inhibisyon zon aralığının 16 - >30 mm ve MİK değerlerinin 0.01-1 mg/ml aralığında değiştiği gözlemlendi (Tablo 4.1 ve 4.7).

Özel (2017), %57.41 oranında Cin içeren *C. zeylanicum* uçucu yağı ile yaptığı çalışmada standart *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *L. monocytogenes*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. Typhimurium*, *S. maltophilia* ve *A. lwoffii* kökenlerine karşı antibakteriyel aktiviteyi DD ve mikrodilüsyon yöntemi ile incelemiş ve tüm bakterilere karşı inhibisyon zonunun 17-38 mm ve MİK değerinin 0.01-1 mg/ml aralığında değiştiğini bildirmiştir.

Alizadeh Behbahani vd. (2020) *C. zeylanicum* uçucu yağında %71.50 oranında Cin bulunduğunu bildirmiş ve standart *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* kökenlerine karşı antibakteriyel aktiviteyi DD, agar kuyucuk difüzyon ve mikrodilüsyon yöntemleri ile sırasıyla tüm kökenlere karşı 18-26 mm ve 19-29 mm aralığında inhibisyon zonu, 0.78-3.12 mg/ml aralığında MİK değeri bildirmiştir.

5.5. Okside Amilozlu Sinamaldehyit-Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Antibakteriyel Etkinliği

Sentezlenen OACin-AgNP kompleksinin antibakteriyel aktivitesinin mikrodilüsyon yönteminde Cin ve OACin'e göre daha yüksek olduğu görölmektedir (Tablo 4.7). Edis vd. (2020) *C. zeylanicum* ekstraktı AgNP kompleksinin *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli* ve *P. aeruginosa* kökenlerine karşı antibakteriyel aktivitesini DD ve agar kuyucuk difüzyon yöntemleri ile incelemiş ve inhibisyon zonunu DD yönteminde *S. aureus* ve *E.coli* için sırasıyla 10 ve 9 mm olarak saptarken, agar kuyucuk difüzyon yönteminde, tüm kökenlere karşı 10-15 mm aralığında değişen inhibisyon zonu bildirmiştir. Edis vd. (2020), bizim çalışmamızdan farklı olarak *C. zeylanicum* ekstraktı kullanmıştır. Ayrıca bu çalışmada kullanılan kompleksin ve uygulanan miktarların farklı olmasından dolayı tam bir kıyaslama yapılamamaktadır.

5.6. Kurkumin ve Sinamaldehyit ile Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Sinerjik Etkileşimi

Kurkumin ve Cin ile AgNP etkileşimin incelendiği az sayıda çalışma bulunmaktadır. Song vd. (2019) AgNP ile polivinilpirolidonu (PVP) birleştirerek PVP-AgNP kompleksini sentezlemiş ve Cur ile *E. coli* ve *B. subtilis* kökenlerine karşı sinerjik etkileşim bildirmiştir.

Diğer bir çalışmada ise, Ghosh vd. (2013) sodyum sitrat kullanarak 25-40 nm boyutunda AgNP'leri sentezlemiş ve Cin ile etkileşimini çok sayıda bakteri kökenine karşı incelemiş ve *S. aureus* ve *P. aeruginosa* için FİKİ değerlerini sırasıyla 0.53 ve 0.56 mg/ml olarak bulmuş ve bu sonuçlar kısmi sinerji olarak yorumlanmıştır. Bizim çalışmamızda Cin ile OA-AgNP kompleksi arasında *S. aureus* ve *P. aeruginosa* kökenleri için sinerji saptanmıştır.

Gümüş iyonları arasındaki etkileşimlerin bir sonucu olarak bu iyonların kümeleşme eğilimleri nedeniyle tek başlarına kullanılmasının uygun olmayacağı ve kümeleşmeyi önlemek için organik (örn: amiloz, sitrik asit) veya inorganik taşıyıcıların (silika, grafen veya titanyum dioksit gibi stabilizatörler) kullanılabileceği

bildirilmiştir (Kedziora vd. 2018). Sentezlediğimiz komplekslerin taşıyıcı maddesini oluşturan amiloz, su bağlayıcı, jelleştirici ve stabilizatör özelliklerinden dolayı tercih edilmiştir. AgNP'lerin üzerindeki pozitif yükün, amilozun polimer zincirinde bulunan -OH grupları ile bağlanması sonucu NP'lerin stabil hale geldiği bildirilmiştir (Khan vd. 2013). Ayrıca amilozun oksitlenmesiyle komplekslerin suda çözünürlüğü de önemli ölçüde artmaktadır. Amiloz ile stabil hale gelen AgNP'lerin etki mekanizması değerlendirildiğinde, bakteri içine giren AgNP'lerden salınan gümüş iyonlarının (Ag^+) hücre zarına, zar proteinlerine ve DNA bazlarına bağlanması sonucu reaktif oksidatif türlerin (ROS) üretildiği, sonuç olarak da metabolik süreçlerin bozulmasına bağlı olarak bakterilerin ölümüne neden olduğu bildirilmiştir (Tang ve Zheng 2018).

Yapılan birçok çalışmaya göre Cur'nin, bakterinin hücre zarı, duvarı, proteinleri ve genetik materyalini hedefleyerek etkili olduğunu, ayrıca Cur'nin, antibakteriyel aktivitesini artırmak için diğer bileşenlerle sinerjik etkileşim gösterebileceği bildirilmiştir (Zheng vd. 2020). Cin'in etki mekanizması değerlendirildiğinde ise, çeşitli proteinlere bağlanarak bakteriyel aminoasit dekarboksilasyonunu inhibe ettiği, ATPaz aktivitesini baskılayarak membran hasarı oluşturduğu, bakteri hücre yüzeyini parçaladığı ve hücrese glutatyon seviyesini azalttığı birçok çalışmada bildirilmiştir (Helander vd. 1998; Gill ve Holley, 2006; Kim vd. 2004).

Bu çalışmada sentezlenen OA-AgNP kompleksi ile Cur/Cin kombinasyonlarında kısmi sinerji ve sinerjik etkileşimlerin saptanmasının temelinde, Cur/Cin'in bakteri membranına verdiği hasara bağlı olarak OA-AgNP kompleksinin bakteri içine girmesinin kolaylaştığı ve bu mekanizmaya bağlı olarak sinerjik etkileşimlerin gerçekleştiği düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Stabilizatör olarak kullanılan okside amilozun, antibakteriyel aktivitesinin olmadığı saptandı.
- 2- Cur ile OACur benzer antibakteriyel aktivite gösterdi.
- 3- Cin ile OACin'in antibakteriyel aktivitesinin Cur içeren komplekslere kıyasla daha fazla olduğu gözlemlendi.
- 4- OA-AgNP, OACur-AgNP ve OACin-AgNP komplekslerinin mikrodilüsyon yönteminde güçlü antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu gözlemlendi.

- 5- *S. aureus* ve *P. aeruginosa* kökenlerine karşı Cur ile OA-AgNP arasında kısmi sinerji, Cin ile OA-AgNP arasında sinerji saptandı.
- 6- Sinerji çalışmalarında klinik örneklerden soyutlanmış farklı tür ve sayıda bakteri kökenleri kullanılabilir.
- 7- Ayrıca, bu çalışmada denenen kombinasyonların zamana bağlı ölüm eğrisi yöntemi ile de araştırılmasının yararlı olacağı düşünülmektedir.
- 8- Sentezlenen komplekslerin sitotoksik aktivitesi ve *in vivo* deneysel çalışmaları da yapılabilir.
- 9- OA-AgNP içeren komplekslerle, antibiyotikler, antiseptikler ve çeşitli biyoaktif maddeler arasındaki etkileşimi saptamak için sinerji çalışmaları yapılabilir.

KAYNAKLAR

Adamczak, A., Ożarowski, M., & Karpiński, T. M. (2020). Curcumin, a Natural Antimicrobial Agent with Strain-Specific Activity. *Pharmaceuticals*, 13(7), 153. doi:10.3390/ph13070153.

Aggarwal, B. B. and Harikumar, K. B. (2009). Potential therapeutic effects of curcumin: the anti-inflammatory agent against neurodegenerative cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 41, 40–59.

Agnihotri S, Mukherji S, and Mukherji S. (2014). Size controlled silver nanoparticles synthesized over the range 5–100 nm using the same protocol and their antibacterial efficacy. *Royal Society of Chemistry Advances*; 4, 3974–3983.

Alizadeh Behbahani, B., Falah, F., Lavi Arab, F., Vasiee, M. and Tabatabaee Yazdi, F. (2020). Chemical Composition and Antioxidant, Antimicrobial, and Antiproliferative Activities of Cinnamomum zeylanicum Bark Essential Oil. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1–8. doi:10.1155/2020/5190603.

Alves, T. F., Chaud, M. V., Grotto, D., Jozala, A. F., Pandit, R., Rai, M., & dos Santos, C. A. (2017). Association of Silver Nanoparticles and Curcumin Solid Dispersion: Antimicrobial and Antioxidant Properties. *AAPS PharmSciTech*, 19(1), 225–231. doi:10.1208/s12249-017-0832-z.

- Arfat, Y. A., Ahmed, J., Hiremath, N., Auras, R. and Joseph, A. (2017). Thermo-mechanical, rheological, structural and antimicrobial properties of bionanocomposite films based on fish skin gelatin and silver-copper nanoparticles. *Food Hydrocoll.* 62, 191–202.
- Aschengrau, A., Seage, G. and Sudbury, M. A. (2008). *Essentials of Epidemiology in Public Health*.
- Ashogbon, A. O. and Akintayo, E. T. (2014). Recent trend in the physical and chemical modification of starches from different botanical sources: A review. *Starch-Starke*, 66 (1–2), 41–57.
- Altuner, E. E. (2013). Nano Kremlerin Üretimi. (Yüksek Lisans Tezi). Ulusal Tez Merkezi 335313,
- Alexander J. W. (2009). History of the medical use of silver. *Surgical Infect (Larchmt)*. 10(3):289-92. doi: 10.1089/sur.2008.9941.
- Allho, F. (2007). On the Autonomy and Justification of Nanoethics. *Nanoethics*, 1, 185–210.
- Amalaradjou, M. A. and Venkitanarayanan, K. (2011a). Effect of trans-cinnamaldehyde on inhibition and inactivation of *Cronobacter sakazakii* biofilm on abiotic surfaces. *Journal of Food Protection*, 74, 200–208.
- Amalaradjou, M. A. and Venkitanarayanan, K. (2011b). Effect of trans-cinnamaldehyde on reducing resistance to environmental stresses in *Cronobacter sakazakii*. *Foodborne Pathog Disease Journal*, 8(3), 403–409.
- Amulyavichus, A., Daugvila, A., Davidonis, R. and Sipavichus, C. (1998). Study of chemical composition of nanostructural materials prepared by laser cutting of metals. *Physics of Metals and Metallography*. 85, 111–117.
- Andrew, J. Thorley, T. and Tetley, D. (2013). New perspectives in nanomedicine. *Pharmacology and Therapeutic*.
- Anderson, A. M., Mitchell, M. S. and Mohan, R. S. (2000). Isolation of curcumin from turmeric. *Journal of Chemical Education*. 77, 359–360.
- Ansari, M. A., Khan, H. M., Khan, A. A., Cameotra, S. S., and Pal, R. (2013). Antibiofilm efficacy of silver nanoparticles against biofilm of extended spectrum β -lactamase isolates of *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *Applied Nanoscience*, 4.(7), 859–868. doi:10.1007/s13204-013-0266-1.
- Araújo, C. C., and Leon, L. L. (2001). Biological activities of *Curcuma longa* L. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 96, 723-8.
- Aşkar, Ş ve Deveboynu, Ş. (2018). Investigation of In-Vitro Antibacterial Activity of Curcuma longa Commercial Extract. *Avrasya Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1 (1), 1-6 . Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/avrasyasbd/issue/37987/438861>.
- Aytar, M., Oryaşın, E., Başbülbul, G., Bozdoğan, B. (2019). Agar well difüzyon yönteminde standardizasyon çalışması. *Bartın University International Journal of Natural and Applied Sciences* , 2 (2) , 138-145 . Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/jonas/issue/50486/611508>.
- Baek, Y. W. and An, Y. J. (2011). Microbial toxicity of metal oxide nanoparticles to *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, and *Streptococcus aureus*. *Science of the Total Environment*. 409 (8), 1603-1603. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.01.014>.
- Bang, K.H, Lee, D. W, Park, H.M, Rhee, Y. H. (2000). Inhibition of fungal cell wall synthesizing enzymes by trans- cinnamaldehyde. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 64:1061-63.
- Basniwal, R. K., Buttar, H. S., Jain, V. K. and Jain, N. (2011). Curcumin nanoparticles: preparation, characterization, and antimicrobial study. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 59, 2056–2061. 2011. 10.1021/jf104402t.

- Bellinger, C. G. and Conway, H. (1970). Effects of silver nitrate and sulfamylon on epithelial regeneration. *Plastic and Reconstructive Surgery* 45, 582–585.
- Bhawana, Basniwal, R. K., Buttar, H. S., Jain, V.K. and Jain, N. (2011). Curcumin nanoparticles: preparation, characterization, and antimicrobial study. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 59(5), 2056–2061.
- Baranwal, A., Srivastava, A., Kumar, P., Bajpai, V. K., Maurya, P. K., and Chandra, P. (2018). Prospects of nanostructure materials and their composites as antimicrobial agents. *Frontiers in Microbiology*. 9, 422. doi:10.3389/fmicb.2018.00422.
- Barth, A. and Zscherp, C. (2002). What vibrations tell us about proteins. *Quarterly Reviews of Biophysics*. 35, 369–430.
- Balcázar, J. L., Subirats, J. And Borrego, C. M., (2015). The role of biofilms as environmental reservoirs of antibiotic resistance. *Frontiers in Microbiology*. 6, 1216.
- Baudot, C., Tan, C. M., Kong, J.C. (2010). FT-IR spectroscopy as a tool for nano-material characterization. *Infrared Phys. Technol.*, 53, 434–438.
- Bayda, S., Adeel, M., Tuccinardi, T., Cordani, M., and Rizzolio, F. (2019). *The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical–Physical Applications to Nanomedicine. Molecules*, 25(1), 112. doi:10.3390/molecules25010112.
- Bayındır, M. (2009). Nanoteknoloji, Disiplinler Arası Yeni Bir Bilim Dalı. Kanser Tedavisinden Kozmetiğe, Yeni Enerji kaynaklarından Akıllı İlaçlara. Ütopya Yayınları. İstanbul.
- Betts, J. W. and Wareham, D. W. (2014). In vitro activity of curcumin in combination with epigallocatechin gallate (EGCG) versus multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *BioMed Central (BMC) Microbiology*, 14(1), 172. doi:10.1186/1471-2180-14-172.
- Bilgehan, H. (2000). Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi.
- Binnig, G., Rohrer, H., Gerber, C. and Weibel, E. (1982a). Tunneling through a controllable vacuum gap. *Applied Physics Letters*. 40, 178.
- Binnig, G., Rohrer, H., Gerber, C., Weibel, E. (1982b). Surface Studies by Scanning Tunneling Microscopy. *Physical Review Letters*. 49, 57–61.
- Binnig, G., Quate, C. F., Gerber, C. (1986). Atomic Force Microscope. *Physical Review Letters*. 56, 930–933.
- Binnig, G. (1990). Atomic Force Microscope and Method for Imaging Surfaces with Atomic Resolution. U.S. Patent 4724318A.
- Brooke, J. S. (2012). *Stenotrophomonas maltophilia*: an Emerging Global Opportunistic Pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, 25(1), 2–41. doi:10.1128/cmr.00019-11.
- Braga Paiano, R., Bonilla, J., Moro De Sousa R. L., Micke Moreno, A. and Sampaio Baruselli, P. (2020). Chemical composition and antibacterial activity of essential oils against pathogens often related to cattle endometritis. *J Infect Dev Ctries*. 14(2):177-183. doi: 10.3855/jidc.12076. PMID: 32146452.
- Branchu, P., Bawn, M., and Kingsley, R. A. (2018). Genome Variation and Molecular Epidemiology of *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium Pathovariants. *Infection and immunity*, 86(8), e00079-18. <https://doi.org/10.1128/IAI.00079-18>
- Brennan-Krohn, T., and Kirby, J. E. (2019). Antimicrobial Synergy Testing by the Inkjet Printer-assisted Automated Checkerboard Array and the Manual Time-kill Method. *Journal of visualized experiments: JoVE*, (146), 10.3791/58636. <https://doi.org/10.3791/58636>

CDC, (Centers for Disease Control and Prevention). <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html> (13 Mart 2020).

Clinical and Laboratory Standards Institute/NCCLS. (2006). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Supplement M100-S16. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa.

Coburn, B., Grassl, G. A. and Finlay, B. (2007). Salmonella, the host and disease: a brief review. *Immunology and Cell Biology*. 85:112–118

Chain, R. B., Monzo-Cabrera, J. and Solyom, K. (2016). Microwave-Assisted Plant Extraction Processes. In *Alternative Energy Sources for Green Chemistry*; Stefanidis, G., Stankiewicz, A., Eds.; RSC Publishing: London, UK, Chapter 2; pp. 34–63, ISBN 978-1-78262-140-9.

Cholula-Díaz, J. L., Lomeli-Marroquín, D., Pramanick, B., Nieto-Argüello, A., Cantú-Castillo, L. A., and Hwang, H. (2018). Synthesis of colloidal silver nanoparticle clusters and their application in ascorbic acid detection by SERS. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 163, 329–335. doi:10.1016/j.colsurfb.2017.12.051.

Daigle F. (2008). Typhi genes expressed during infection or involved in pathogenesis. *Journal of Infection in Developing Countries*. 2(6):431–437.

Dakal, T. C., Kumar, A., Majumdar, R. S., and Yadav, V. (2016). *Mechanistic Basis of Antimicrobial Actions of Silver Nanoparticles*. *Frontiers in Microbiology*, 7. doi:10.3389/fmicb.2016.01831.

D'Aoust, J.Y. (1989). In: *Salmonella. Foodborne Bacterial Pathogens*. Doyle M.P, editor. New York: Marcel Inc; pp. 327–445.

Deepak, V., Umamaheshwaran, P. S., Guhan, K., Nanthini, R. A., Krithiga, B., Jaithoon, N. M. and Gurunathan, S. (2011). Synthesis of gold and silver nanoparticles using purified URAK. *Colloid Surface* 86, 353–358.

Di Pasqua R., Betts G., Hoskins N., Edwards M., Ercolini D. And Mauriello G. (2007). Membrane toxicity of antimicrobial compounds from essential oils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55:4863-70.

Donald, A. M., Lisa Kato, K., Perry, P. A., Waigh, T. A. (2001). Scattering studies of the internal structure of starch granules. *Starch/Staerke* 53: 504–512.

Doyle, A. A., and Stephens, J. C. (2019). A review of cinnamaldehyde and its derivatives as antibacterial agents. *Fitoterapia*, 104405. doi:10.1016/j.fitote.2019.104405

Dhand, V., Soumya, L., Bharadwaj, S., Chakra, S., Bhatt, D. and Sreedhar, B. (2016). Green synthesis of silver nanoparticles using Coffea arabica seed extract and its antibacterial activity. *Materials Science and Engineering: C - Journal*. 58, 36-43. doi: 10.1016/j.msec.2015.08.018.

Edis, Z., Haj Bloukh, S., Ibrahim, M. R. and Abu Sara, H. (2020). "Smart" Antimicrobial Nanocomplexes with Potential to Decrease Surgical Site Infections (SSI). *Pharmaceutics*. 12(4):361. doi: 10.3390/pharmaceutics12040361.

Eliopoulos, G. M. and Eliopoulos, C.T. (1988). Antibiotic combinations: Should they be tested?. *Clinical Microbiology Reviews*, 1:139-156.

Eliopoulos G, and Moellering R.C. (1996). Antimicrobial Combinations. In: Lorian V., Ed., *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 4th ed, Williams & Wilkins Co., Baltimore: 330-396.

Elsayed, M. A., Othman, A. M. Hassan, M. M. And Elshafei, A. M. (2018). Optimization of silver nanoparticles biosynthesis mediated by *Aspergillus niger* NRC1731 through application of statistical methods: Enhancement and characterization. *Biotech*, 8, 132. doi: 10.1007/s13205-018-1158-6.

Eng S. K., Pusparajah, P., Mutalib, N. S. A., Ser, H. L., Chan, K. G. and Lee L. H. (2015) *Salmonella*: a review on pathogenesis epidemiology and antibiotic resistance. *Frontiers in Life Sciences and Related Technologies*. 8(3):284–293

EUCAST (2019). Disk Diffusion Method for Antimicrobial Susceptibility Testing. Version 7.0 (January 2019)

EUCAST (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) (2021). "Antimicrobial susceptibility testing: EUCAST disk diffusion method" www.eucast.org.

FDA, (Food and Drug Administration), (2020). GRN No. 822 Curcumin Available online: [https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/?set GRAS Notices&id 822](https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/?set=GRAS%20Notices&id=822)

Fàbrega, A. and Vila, J. (2013). *Salmonella enterica* serovar Typhimurium skills to succeed in the host: virulence and regulation. *Clinical microbiology reviews*, 26(2), 308–341. <https://doi.org/10.1128/CMR.00066-12>.

Friedlaender, C. (1882). Ueber die Schizomyceten bei der acuten fibrösen Pneumonie. *Archives of Pathological Anatomy and Physiology and of Clinical Medicine*. 87, 319–324. doi: 10.1007/BF01880516

Friedman, M. (2017). Chemistry, Antimicrobial Mechanisms, and Antibiotic Activities of Cinnamaldehyde against Pathogenic Bacteria in Animal Feeds and Human Foods. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 65 10406-10423. doi: 10.1021/acs.jafc.7b04344.

Fisher, K. and Carol, Y. R. (2009). "The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*". *Microbiology*. 155 (6): 1749-1757. doi:10.1099/mic.0.026385-0.

Firmino, D. F., Cavalcante, T. T. A., Gomes, G. A., Firmino, N. C. S., Rosa, L. D., De Carvalho, M. G. and Catunda, F. E. A. (2018). Antibacterial and antibiofilm activities of *Cinnamomum* sp. essential oil and cinnamaldehyde: antimicrobial activities. *The Scientific World Journal*. doi: 10.1155/2018/7405736.

Garza-Cervantes, J. A., Mendiola-Garza, G., de Melo, E. M., Dugmore, T. I. J., Matharu, A. S., and Morones-Ramirez, J. R. (2020). Antimicrobial activity of a silver-microfibrillated cellulose biocomposite against susceptible and resistant bacteria. *Scientific Reports*, 10(1). doi:10.1038/s41598-020-64127-9

Gerwert, K. (1999). Molecular reaction mechanisms of proteins monitored by time-resolved FTIR-spectroscopy. *Biological Chemistry*. 380, 931–935.

Ghosh, I. N., Patil, S. D., Sharma, T. K., Srivastava, S. K., Pathania, R. and Navani, N. K. (2013). Synergistic action of cinnamaldehyde with silver nanoparticles against spore-forming bacteria: a case for judicious use of silver nanoparticles for antibacterial applications. *International Journal of Nanomedicine*. 8:4721-31. doi: 10.2147/IJN.S49649.

Gill A. O., Holley R. A. (2006). Inhibition of membrane bound ATPases of *Escherichia coli* and *Listeria monocytogenes* by plant oil aromatics. *International Journal of Food Microbiology*. 111:170-74.

Gilmore, M. (2002). *The Enterococci: Pathogenesis, Molecular Biology and Antibiotic Resistance* Washington, DC: *American Society for Microbiology*.

Glynn M. K., Bopp. C., Dewitt, W., Dabney, P., Mokhtar M, Frederick. J. A. (1998). Emergence of multidrug-resistant *Salmonella enterica* serotype typhimurium DT104 infections in the United States. *The New England Journal of Medicine*. 338:1333–1338. 10.1056/NEJM199805073381901.

Gönül, S., ve Karapınar, M. (1994). "*Escherichia coli* Patojenitesi ve Gıdalardaki Önemi" *Turkish Journal of Biology*, (18): 47-60.

- Gnach, A., Lipinski, T., Bednarkiewicz, A., Rybka, J. and Capobianco, J. A. (2015). Upconverting nanoparticles: Assessing the toxicity. *Chemical Society Reviews*. 44, 1561–1584.
- Grimont, P. A. D. and Weill, F. X. (2007). *Antigenic Formulae of the Salmonella Serovars*, 9 ed. WHO Collaborating Center for Reference and Research on Salmonella Institut Pasteur, Paris.
- Gumul, D., Krystyjan, M., Buksa, K., Ziobro, R., and Zięba, T. (2014). The influence of oxidation, extrusion and oxidation/extrusion on physico-chemical properties of potato starch. *Starch-Stärke*, 66(1–2), 190–198.
- Hall, J. B., Dobrovolskaia, M. A., Patri, A. K., McNeil, S. E. (2007). Characterization of nanoparticles for therapeutics. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. 2, 789–803.
- Hammer, K. A., Carson, C. F. and Riley, T. V. (1999). Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. *Journal of Applied Microbiology*, 86, 985–990.
- Haukvik, T., Bruzell, E., Kristensen, S. and Tønnesen, H. H. (2010). Photokilling of bacteria by curcumin in selected polyethylene glycol 400 (PEG 400) preparations: studies on curcumin and curcuminoids, XLI. *Pharmazie* 65(8), 600–606.
- Heatley, N. G. A. (1944). A method for the assay of penicillin. *Biochemical Journal*. 38:61–65. doi: 10.1042/bj0380061.
- Helander, I. M., Alakomi, H. L., Latva, K., Mattila Sandholm, T., Pol, I., Smid, E. J., Gorris, L. G. M., and Von Wright, A. (1998). Characterization of the action of selected essential oil components on Gram-negative bacteria. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 46, 3590–3595.
- Hirano, S. (2009). A current overview of health effect research on nanoparticles. *Environmental Health and Preventive Medicine*. 14, 223–225.
- Huang Y, Ho SH. (1988). Toxicity and antifeedant activities of cinnamaldehyde against the grain storage insects, *Tribolium castaneum* (Herbst) and *Sitophilus zeamais* Motsch. *Journal of Stored Products Research*, 34:11-17.
- Husen, A. and Siddiqi, K. S. (2014). Phytosynthesis of nanoparticles: concept, controversy and application. *Nanoscale Research Letters*. 9:229.
- Imai, T., Yasuhara, K., Tamura, T., Takizawa, T., Ueda, M., Hirose, M., Mitsumori, K. (2002). Inhibitory effects of cinnamaldehyde on 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung carcinogenesis in rasH2 mice. *Cancer Letters*, 175: 9-16.
- Iravani, S., Korbekandi, H., Mirmohammadi, S.V., and Zolfaghari, B. (2014). Synthesis of silver nanoparticles: Chemical, physical and biological methods. *Research in Pharmaceutical Sciences*. 9, 385–406.
- Itzia Azucena, R. C., José Roberto, C. L., Martin, Z. R., Rafael, C. Z., Leonardo, H. H., Gabriela, T.-P., and Araceli, C. R. (2019). Drug Susceptibility Testing and Synergistic Antibacterial Activity of Curcumin with Antibiotics against Enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Antibiotics*. 8(2), 43. doi:10.3390/antibiotics8020043.
- Jaiswal, S., and Mishra, P. (2017). Antimicrobial and antibiofilm activity of curcumin-silver nanoparticles with improved stability and selective toxicity to bacteria over mammalian cells. *Medical Microbiology and Immunology*, 207(1), 39–53. doi:10.1007/s00430-017-0525-y.
- Jensen, E. J., Schmidt, E., Pedersen, B. and Dahl, R. (1991). Effect on smoking cessation of silver acetate, nicotine and ordinary chewing gum. Influence of smoking history. *Psychopharmacology*, 104, 470–474.
- Jenkins, P. J. and Donald, A. M. (1995). The influence of amylose on starch granule structure. *International Journal of Biological Macromolecules* 17: 315–321.

- Jeyaraj, M., Sathishkumar, G., Sivanandhan, G., Mubarak Ali, D., Rajesh, M., Arun, R., Kapildev, G., Manickavasagam, M., Thajuddin, N., Premkumar, K. (2013). Biogenic silver nanoparticles for cancer treatment: An experimental report. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 106, 86–92.
- Joseph, A., Lemire, J., Harrison, J. and Raymond Turner, J. (2013). Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets and applications. *Nature Reviews Microbiology*. 11(6):371-84.
- Ju-Nam, Y., and Lead, J. R. (2008). Manufactured nanoparticles: An overview of their chemistry, interactions and potential environmental implications. *The Science of the Total Environment* 400 (1-3) 396-414.
- Jung, W. K., Koo, H. C., Kim, K. W., Shin, S., Kim, S. H. and Park, Y. H., (2008). Antibacterial Activity and Mechanism of Action of the Silver Ion in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Applied of Environmental Microbiology*. 74(7), 2127-2128. doi:10.1128/AEM.02001-07.
- Jung, J., Oh, H., Noh, H., Ji, J. and Kim, S. (2006). Metal nanoparticle generation using a small ceramic heater with a local heating area. *Journal of Aerosol Science*. 37, 1662–1670
- Kacmaz B. and Aksoy A. (2005). Antimicrobial resistance of enterococci in Turkey. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 25:535–538
- Kazarian, S.G.; Chan, K.L. (2006). Applications of ATR-FTIR spectroscopic imaging to biomedical samples. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.*, 1758, 858–867.
- Kędziora, A. Speruda, M. Krzyżewska, E. Rybka, J. Łukowiak, A. Bugła-Płoskońska, G. (2018). Similarities and Differences between Silver Ions and Silver in Nanoforms as Antibacterial Agents. *International Journal of Molecular Sciences*. 2;19(2):444. doi: 10.3390/ijms19020444.
- Khan, M., Khan, A. U., Alam, M. J., Park, S., & Alam, M. (2019). Biosynthesis of silver nanoparticles and its application against phytopathogenic bacterium and fungus. *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*, 1–12. doi:10.1080/03067319.2019.1654465.
- Khan, Z., Singh, T., Hussain, J. I., Obaid, A. Y., AL-Thabaiti, S. A., & El-Mossalamy, E. H. (2013). Starch-directed green synthesis, characterization and morphology of silver nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 102, 578–584. doi:10.1016/j.colsurfb.2012.08.057.
- Kharat, M., Du, Z. and Zhang, G., (2017). Physical and Chemical Stability of Curcumin in Aqueous Solutions and Emulsions: Impact of pH, Temperature, and Molecular Environment. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 65(8):1525-1532.
- Khasnavis, S. and Pahan, K. (2012). Sodium benzoate, a metabolite of cinnamon and a food additive, upregulates neuroprotective Parkinson disease protein DJ-1 in astrocytes and neurons. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*. 7, 424–435.
- Kim, H. O, Park, S.W, Park, H.D. (2004). Inactivation of *Escherichia coli* O157:H7 by cinnamic aldehyde purified from *Cinnamomum cassia* shoot. *Food Microbiology*, 21:105-110.
- Kim, J. S., Kuk, E., Yu, K. N., Kim, J.-H., Park, S. J., Lee, H. J., ... Cho, M.-H. (2007). Antimicrobial effects of silver nanoparticles. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 3(1), 95–101. doi:10.1016/j.nano.2006.12.001
- Kinncar, C., Moore, T. L., Rothen-Rutishauser, B., Petri-Fink, A. (2017). Form Follows Function: Nanoparticle Shape and Its Implications for Nanomedicine. *Chemical Reviews*. 117, 11476–11521.
- Klasen, H. J. (2000). Historical review of the use of silver in the treatment of burns. *International Society for Burn Injuries*. 26, 117–130.
- Klein, B., Vanier, N. L., Moomand, K., Pinto, V. Z., Colussi, R., Da Rosa Zavareze, E., and Dias, A. R. G. (2014). Ozone oxidation of cassava starch in aqueous solution at different pH. *Food Chemistry*, 155, 167-173.

- Koh, W. S, Yoon, S. Y, Kwon, B. M, Jeong, T. C, Nam, K. S, Han, M. Y. (1998). Cinnamaldehyde inhibits lymphocyte proliferation and modulates T cell differentiation. *International Journal of Immunopharmacology*, 20:643-60.
- Knetsch, M. L. W. and Koole, L. H. (2011). New strategies in the development of antimicrobial coatings: The example of increasing usage of silver and silver nanoparticles, *Polymers (Basel)*, vol. 3, no. 1, pp. 340–366.
- Kristel M., Natalie L., Jacques M., Simon S., Rob V. H. (2013). Antimicrobial silver: uses, toxicity and potential for resistance. *BioMetals*. 26:4, 609-621.
- Kruis, F. E., Fissan, H. and Rellinghaus, B. (2000). Sintering and evaporation characteristics of gas-phase synthesis of size-selected PbS nanoparticles. *Materials Science and Engineering: A* 69, 329–334.
- Kumar, S.; Barth, A. (2010). Following enzyme activity with infrared spectroscopy. *Sensors*. 10, 2626–2637.
- Kumar, B., Smita, K., Seqqat, R., Benalcazar, K., Grijalva, M. and Cumbal, L. (2016). In vitro evaluation of silver nanoparticles cytotoxicity on hepatic cancer (hep-g2) cell line and their antioxidant activity: Green approach for fabrication and application. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 159, 8–13.
- Le Minor L. (1991). The genus *Salmonella*. In: Balows A, Truper H.G, Dworkin C, Harder W, Scheilfer K.H, editors. *The Prokaryotes*. 2760–2774.
- Lee, S. H. and Jun, B. H. (2019). Silver Nanoparticles: Synthesis and Application for Nanomedicine. *International Journal of Molecular Sciences*. 20, 1-24.
- Li, Y. F., and Chen, C. (2011) Fate and toxicity of metallic and metalcontaining nanoparticles for biomedical applications. *Small* 7:2965–2980.
- Li Y. J, Pan CZ, Zhao ZW, Zhao ZX, Chen HL and Lu WB. (2013). Effects of a combination of amlodipine and imipenem on 42 clinical isolates of *Acinetobacter baumannii* obtained from a teaching hospital in Guangzhou, China. *BMC Infectious Diseases*, 13:1-9.
- Liao, B. C, Hsieh, C.W., Liu, Y. C., Tzeng, T. T., Sun, Y.W, Wung, B. S. (2008). Cinnamaldehyde inhibits the tumor necrosis factor- α -induced expression of cell adhesion molecules in endothelial cells by suppressing NF- κ B activation: Effects upon I κ B and Nrf2. *Toxicology and Applied Pharmacology*; 229:161-71.
- Liao, C., Li, Y. and Tjong, S. C. (2019). Bactericidal and cytotoxic properties of silver nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences*, 20, 449.
- Liao, S., Zhang, Y., Pan, X., Zhu, F., Jiang, C., Liu, Q., Cheng, Z., Dai, G., Wu, G. ... Wang, L. (2019). Antibacterial activity and mechanism of silver nanoparticles against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Nanomedicine*. 14, 1469–1487.
- Liau, S. Y., Read, D. C., Pugh, W. J., Furr, J. R. and Russell, A. D. (1997). Interaction of Silver Nitrate with Readily Identifiable Groups: Relationship to the Antibacterial Action of Silver Ions, *Letters in Applied Microbiology*. 25, 279-283. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1472-765x.1997.00219>.
- Liu, H. and Webster, T. J. (2007). Nanomedicine for implants: A review of studies and necessary experimental tools. *Biomaterials*, 28, 354–369.
- Loo, Y. Y., Rukayadi, Y., Nor-Khaizura, M. A. R., Kuan, C. H., Chieng, B. W., Nishibuchi, M., & Radu, S. (2018). In Vitro Antimicrobial Activity of Green Synthesized Silver Nanoparticles Against Selected Gram-negative Foodborne Pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 9. doi:10.3389/fmicb.2018.01555.

- Lyu, Y., Ren, H., Yu, M., Li, X., Li, D., and Mu, C. (2017). Using oxidized amylose as carrier of linalool for the development of antibacterial wound dressing. *Carbohydrate Polymers*, 174, 1095-1105.
- Lyu, Y., Yu, M., Liu, Q., Zhang, Q., Liu, Z., Tian, Y., ... Changdao, M. (2019). Synthesis of silver nanoparticles using oxidized amylose and combination with curcumin for enhanced antibacterial activity. *Carbohydrate Polymers*, 115573. doi:10.1016/j.carbpol.2019.115573.
- Malik, M. A., O'Brien, P. and Revaprasadu, N. (2002). A simple route to the synthesis of core/shell nanoparticles of chalcogenides. *Chemistry of Materials*. 14, 2004–2010.
- Mansoori, G., and Fauzi Soelaiman, T. (2005). Nanotechnology—An Introduction for the Standards Community. *Journal of ASTM International*. 2, 1–22.
- Martínez-Castañón, G. A., Niño-Martínez, N., Martínez-Gutierrez, F., Martínez-Mendoza, J. R., and Ruiz, F. (2008). Synthesis and antibacterial activity of silver nanoparticles with different sizes. *Journal of Nanoparticle Research*, 10(8), 1343–1348. doi:10.1007/s11051-008-9428-6
- McNeilly, O., Mann, R., Hamidian, M., and Gunawan, C. (2021). Emerging Concern for Silver Nanoparticle Resistance in *Acinetobacter baumannii* and Other Bacteria. *Frontiers in Microbiology*. 12:652863. doi: 10.3389/fmicb.2021.652863.
- Medici, S., Peana, M. F., Nurchi, V. M. and Zoroddu, M. A. (2019). The medical uses of silver: history, myths and scientific evidence. *Journal of Medicinal Chemistry*. doi:10.1021/acs.jmedchem.8b01439.
- Metan G., Zarakolu P. and Unal S. (2005). Rapid detection of antibacterial resistance in emerging Gram-positive cocci. *Journal of Hospital Infection*. 61:93–99.
- Mezal, E. H, Sabol, A. Khan, M. A. Ali, N. Stefanova, R., Khan, A. A. (2010). Isolation and molecular characterization of *Salmonella enterica* serovar Enteritidis from poultry house and clinical samples during. *International Journal of Food Microbiology*. 38:67–74.
- Islam, M. S., Curtis Larimer, Anil Ojha, Ian Nettleship. (2013). Antimycobacterial efficacy of silver nanoparticles as deposited on porous membrane filters. *Materials Science and Engineering*.1;33(8):4575-81.
- Mohanty, C., Sahoo, S. K. (2010). The in vitro stability and in vivo pharmacokinetics of curcumin prepared as an aqueous nanoparticulate formulation. *Biomaterials*. 31:6597–6611. doi:10.1016/j.biomaterials.2010.04.062.
- Murray, E. G. D., Webb, R. E. and Swann, M. B. R. (1926). A disease of rabbits characterised by a large mononuclear leucocytosis, caused by a hitherto undescribed bacillus *Bacterium monocytogenes* (n.sp.). *The Journal of Pathology and Bacteriology*. 29, 407-439. doi.org/10.1002/path.1700290409
- Murray, P. R., Rosenthal, K. S., Pfaller, M. A., Tıbbi Mikrobiyoloji. 7. Baskı. Ankara, Pelikan Kitabevi, 2013.
- NNI (National Nanotechnology Initiative), (2021). Available online: www.nano.gov. (10.02.2021 alındı).
- Nazzaro, F., Fratianni, F., De Martino, L., Coppola, R., De Feo, V. (2013). Effect of Essential Oils on Pathogenic Bacteria. *Pharmaceuticals*. 6, 1451-1474.
- Parvekar, P., Palaskar, J., Metgud, S., Maria, R., and Dutta, S. (2020). The minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) of silver nanoparticles against *Staphylococcus aureus*. *Biomaterial Investigations in Dentistry*, 7(1), 105–109. doi:10.1080/26415275.2020.1796674.

- Pelgrift, R. Y., Friedman, A. J., (2013). Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance. *Advance Drug Delivery Review*, 65 (15), 1803-1815. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.07.011>.
- Pizzo, P., Scapin, C., Vitadello, M., Florean, C., Gorza, L. (2010). Grp 94 acts as a mediator of curcumin-induced antioxidant defence in myogenic cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 14, 970–981.
- Prasad, S., Gupta, S. C., Tyagi, A. K. and Aggarwal, B. B. (2014). Curcumin, a component of golden spice: From bedside to bench and back. *Biotechnology Advances*. 32, 1053–1064.
- Pulit-Prociak, J., Chwastowski, J., Kucharski, A., Banach, M. (2016). Functionalization of textiles with silver and zinc oxide nanoparticles. *Applied Surface Science* 385, 543–553.
- Raffi, M., Mehrwan, S., Bhatti, T.M., Akhter J. I., Hameed, A., Yawar, W., Masood ul Hasan, M. (2010). Investigations into the antibacterial behavior of copper nanoparticles against *Escherichia coli*. *Annals of Microbiology*. 60, 75–80 <https://doi.org/10.1007/s13213-010-0015-6>
- Rai, M., Ingle, A. P., Pandit, R., Paralikar, P., Anasane, N., Santos C. A. D. (2020). Curcumin and curcumin-loaded nanoparticles: antipathogenic and antiparasitic activities. *Expert Review of Anti-infective Therapy* (4):367-379. doi: 10.1080/14787210.2020.1730815.
- Ravishankar, Rai V. and Jamuna Bai, A. (2011). Nanoparticles and their potential application as antimicrobials. In *Science against Microbial Pathogen: Communicating Current Research and Technological Advances*; Méndez-Vilas, A., Ed.; Formatex Research Center: Badajoz, Spain; Volume 2, pp. 197–209.
- Rebecca, Z. S. and Andrea M. A. (2017). Preharvest Salmonella risk contamination and the control strategies. In: *Current Topics in Salmonella and Salmonellosis*. London: *InTechOpen*; pp. 193–213.
- Roe, D., Karandikar, B., Bonn-Savage, N., Gibbins, B., Rouillet, J. B. (2008). Antimicrobial surface functionalization of plastic catheters by silver nanoparticles. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 61(4), 869–876. doi:10.1093/jac/dkn034.
- Rose, J. E., Behm, F. M., Murugesan, T. and McClernon, F. J. (2010). Silver acetate interactions with nicotine and non-nicotine smoke components. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. 18, 462–469.
- Roy, S., Mukherjee, T., Chakraborty, S. and Das, T. K. (2012). Biosynthesis, characterisation & antifungal activity of silver nanoparticles synthesized by the fungus *Aspergillus foetidus* MTCC8876. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*. 8, 197–205.
- Rudrappa, T. and Bais, H. P. (2008). Curcumin, a known phenolic from *Curcuma longa*, attenuates the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 in whole plant and animal pathogenicity models, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, vol. 56, no. 6, pp. 1955–1962.
- Sabbagh, S.C, Forest, C.G, Lepage, C, Leclerc, J.M, Daigle, F. (2010). So similar, yet so different: Uncovering distinctive features in the genomes of *Salmonella enterica* serovars Typhimurium and Typhi. *FEMS Microbiology Letters*. 305(1):1–13.
- Sadhna, R. S, Libin, R. S, Javier, Z., Bibiana, R. G., Lynn, L., Mendel, F. (2010). Carvacrol and cinnamaldehyde inactivate antibiotic-resistant *Salmonella enterica* in buffer and on celery and oysters. *Journal of Food Protection*;73:234-40.
- Samuel, M. S., Jose, S., Selvarajan, E., Mathimani, T., Pugazhendhi, (2020). A. Biosynthesized silver nanoparticles using *Bacillus amyloliquefaciens* application for cytotoxicity effect on A549 cell line and photocatalytic degradation of p-nitrophenol. *Journal of Photochemistry and Photobiology*. 202, 111642.
- Seeliger, H. P. R. (1988). Listeriosis—history and actual developments. *Infection* 16: 80–84.

- Seung, D. (2020). Amylose in starch: towards an understanding of biosynthesis, structure and function. *New Phytologist*. 228(5):1490-1504. doi:10.1111/nph.16858.
- Shameli, K., Ahmad, M. B., Yunus, W. M. Z. W., Ibrahim, N.A., Gharayebi, Y. and Sedaghat, S. (2010). Synthesis of silver/montmorillonite nanocomposites using γ -irradiation. *International Journal of Nanomedicine*. 5, 1067–1077.
- Shreaz, S.; Wani, W.A.; Behbehani, J.M.; Raja, V.; Irshad, M.; Karched, M.; Ali, I.; Siddiqi, W.A.; Hun, L.T. (2016). Cinnamaldehyde and its derivatives, a novel class of antifungal agents. *Fitoterapia*, 112, 116–131.
- Siddiqi, K. S., Husen, A. and Rao, R. A. (2018). A review on biosynthesis of silver nanoparticles and their biocidal properties. *Journal of Nanobiotechnology*. 16, 14.
- Silva Santos, K., Barbosa, A., Pereira da Costa, L., Pinheiro, M., Oliveira, M., and Ferreira Padilha, F. (2016). Silver Nanocomposite Biosynthesis: Antibacterial Activity against Multidrug-Resistant Strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *Molecules*, 21(9), 1255. doi:10.3390/molecules21091255.
- Shinohara N. K. S, Barros V.B. De Jimenez, S. M. C, Machado E., De C. L., Dutra Filho R.A.F... De L JL (2008) Salmonella spp., importante agente patogênico veiculado em alimentos. *Ciênc Amp Saúde Coletiva* 13(5):1675–1683.
- Sjolund Karlsson, M., Joyce, K., Blickenstaff, K., Ball, T., Haro, J., Medalla, F. M., Fedorka-Cray, P., Zhao, S., Crump, J. A., Whichard, J. M. (2011). Antimicrobial susceptibility to azithromycin among *Salmonella enterica* isolates from the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 55:3985–3989. 10.1128/AAC.00590-11.
- Song, Z., Wu, Y., Wang, H., and Han, H. (2019). Synergistic antibacterial effects of curcumin modified silver nanoparticles through ROS-mediated pathways. *Materials Science and Engineering: C*. doi:10.1016/j.msec.2018.12.053.
- Sterling, J. C., Handfield-Jones, S., Hudson, P. M. (2001). Guidelines for the management of cutaneous warts. *Br. The Journal of Dermatology*. 144, 4–11.
- Storm-Versloot, M. N., Vos, C. G., Ubbink, D. T., Vermeulen, H. (2010). Topical silver for preventing wound infection. *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD006478.
- Swamy, M. K., Sudipta, K. M., Jayanta, K. and Balasubramanya, S. (2015). The green synthesis, characterization, and evaluation of the biological activities of silver nanoparticles synthesized from *Leptadenia reticulata* leaf extract. *Applied Nanoscience*. 5, 73–81.
- Tao, A., Sinsersuksakul, P. and Yang, P. (2006). Polyhedral silver nanocrystals with distinct scattering signatures. *Angewandte Chemie International Edition*. 45, 4597–4601.
- Tang, S. and Zheng, J. (2018). Antibacterial Activity of Silver Nanoparticles: Structural Effects. *Advanced Healthcare Materials*, 7(13), 1701503. doi:10.1002/adhm.201701503.
- Taniguchi, N., Arakawa, C. and Kobayashi, T. (1974). On the basic concept of nano-technology. In Proceedings of the International Conference on Production Engineering, Tokyo, Japan.
- Tran, Q. H., Nguyen, V. Q., and Le, A.T. (2013). Silver nanoparticles: synthesis, properties, toxicology, applications and perspectives. *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, 4(3), 033001. doi:10.1088/2043-6262/4/3/033001
- Trinh, N.T., Dumas, E., Thanh, M. L., Degraeve, P., Ben Amara, C., Gharsallaoui, A., Oulahal, N. (2015). Effect of a Vietnamese *Cinnamomum cassia* essential oil and its major component trans-cinnamaldehyde on the cell viability, membrane integrity, membrane fluidity, and proton motive force of *Listeria innocua*. *Canadian Journal of Microbiology*. 61(4), 263–271.

Trombetta, D., Castelli, F., Sarpietro, M. G., Venuti, V., Cristani, M., Daniele, C., Saija, A., Mazzanti, G. and Bisignano, G. (2005). Mechanisms of antibacterial action of three monoterpenes. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 49, 2474–2478.

Topçu, A., Söyletir, G., Doğanay, M. (2002). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji içinde: Bakteriyel İnfeksiyonlar, Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul. 1564-1575.

Toumey, C. P. (2008). *Reading Feynman Into Nanotechnology*. *Techné: Research in Philosophy and Technology*, 12(3), 133–168. doi:10.5840/techne20081231

Unlu, M., Ergene, E., Unlu, G. V., Zeytinoglu, H. S., and Vural, N. (2010). *Composition, antimicrobial activity and in vitro cytotoxicity of essential oil from Cinnamomum zeylanicum Blume (Lauraceae)*. *Food and Chemical Toxicology*, 48(11), 3274–3280. doi:10.1016/j.fct.2010.09.001

URL:1-<https://emerypharma.com/biology/minimum-inhibitory-concentration/> 21.06.2021 tarihinde alındı.

Utcharyiakiat, I., Surassmo, S., Jaturanpinyo, M., Khuntayaporn, P., Chomnawang, M. T. (2016). Efficacy of cinnamon bark oil and cinnamaldehyde on antimultidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and the synergistic effects in combination with other antimicrobial agents. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 16, 158.

Vasconcelos, N. G., Croda, J., and Simionatto, S. (2018). Antibacterial mechanisms of cinnamon and its constituents: A review. *Microbial Pathogenesis*, 120, 198–203. doi:10.1016/j.micpath.2018.04.036

Vaupel, E. (2005). Arthur Eichengrün Tribute to a Forgotten Chemist, Entrepreneur, and German Jew. *Angewandte Chemie*. 44(22), 3344–3355. doi:10.1002/anie.200462959.

Yang, W., Shen, C. and Ji, Q., (2009). Food storage material silver nanoparticles interfere with DNA replication fidelity and bind with DNA. *Nanotechnology*. 20(8), 085102. DOI:10.1088/0957-4484/20/8/085102.

Yasbolaghi Sharahi, J., Ahovan, Z. A., Taghizadeh Maleki, D., Riahi Rad, Z., Shariati, A., Bostanghadiri, N., Goudarzi, M., Abbasi, E., Hashemi, A. (2020). *In vitro* antibacterial activity of curcumin-meropenem combination against extensively drug-resistant (XDR) bacteria isolated from burn wound infections. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 10(1): 3-10.

Yap, P. S., Krishnan, T., Chan, K. G., Lim, S. H. (2015). Antibacterial mode of action of *Cinnamomum verum* bark essential oil, alone and in combination with piperacillin, against a multi-drug-resistant *Escherichia coli* strain. *Journal of Microbiology and Biotechnology*. 25(8), 1299–1306.

Yener, Ö. (2017). *Cinnamomum zeylanicum* uçucu yağı ile bileşenlerinin antibakteriyel aktivitesinin ve topikal antibiyotiklerle sinerjisinin araştırılması. *Ulusal Tez Merkezi*. 471446.

Yin, I. X., Zhang, J., Zhao, I. S., Mei, M. L., Li, Q., Chu, C. H. (2020). The Antibacterial Mechanism of Silver Nanoparticles and Its Application in Dentistry. *International Journal of Nanomedicine*. 15, 2555–2562.

Yuan, Y. G., Peng, Q. L., and Gurunathan, S. (2017). Effects of Silver Nanoparticles on Multiple Drug-Resistant Strains of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* from Mastitis-Infected Goats: An Alternative Approach for Antimicrobial Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3), 569. doi:10.3390/ijms18030569.

Zaidi, S., Misba, L., and Khan, A. U. (2017). Nano-therapeutics: a revolution in infection control in post antibiotic era. *Nanomedicine*. 13, 2281–2301. doi:10.1016/j.nano.2017.06.015.

Zhang, Y., Liu, X., Wang, Y., Jiang, P., and Quek, S. (2015). Antibacterial activity and mechanism of cinnamon essential oil against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Food Control*, 59, 282–289. doi:10.1016/j.foodcont.2015.05.032.

- Zhang, X. F., Liu, Z. G., Shen, W., and Gurunathan, S. (2016). Silver Nanoparticles: Synthesis, Characterization, Properties, Applications, and Therapeutic Approaches. *International journal of molecular sciences*, 17(9), 1534.
- Zheng, Z., Zhang, X., Carbo, D., Clark, C., Nathan, C. A. and Lvov, Y. (2010). Sonication-assisted synthesis of polyelectrolyte-coated curcumin nanoparticles. *Langmuir*. 26(11), 7679–7681.
- Zheng, D., Huang, C., Huang, H., Zhao, Y., Khan, M. R. U., Zhao, H., and Huang, L. (2020). Antibacterial Mechanism of Curcumin: A Review. *Chemistry and Biodiversity*. doi:10.1002/cbdv.202000171.
- Zhou, Y., Li, X., Lv, Y., Shi, Y., Zeng, Y., Li, D., and Mu, C. (2016). Effect of oxidation level on the inclusion capacity and solution stability of oxidized amylose in aqueous solution. *Carbohydrate Polymers*, 138, 41–48. doi:10.1016/j.carbpol.2015.11.040.
- Zhu, F. (2017). Encapsulation and delivery of food ingredients using starch based systems. *Food Chemistry*, 229, 542–552. doi:10.1016/j.foodchem.2017.02.101.
- Zhu, J., Ni, H., Hu, C., Zhu, Y., Cai, J., Liu, S., Gao, J., Yang, H., and Liu, H. (2021). Rapid synthesis and characterization of silver-loaded graphene oxide nanomaterials and their antibacterial applications. *Royal Society Open Science*, 8(2), 201744. <https://doi.org/10.1098/rsos.201744>.
- Zorofchian Moghadamtousi, S., Abdul Kadir, H., Hassandarvish, P., Tajik, H., Abubakar, S., and Zandi, K. (2014). A Review on Antibacterial, Antiviral, and Antifungal Activity of Curcumin. *BioMed Research International*, 1–12. doi:10.1155/2014/186864.
- Xia, L., Wenyuan, G., Qianqian, J., Yanli, W., Xinhua, G., and Luqi, H. (2011). Physicochemical, crystalline, and thermal properties of native, oxidized, acid, and enzyme hydrolyzed Chinese yam (*Dioscorea oppositifolia* Thunb) starch. *Starch*, 63(10), 616-624.
- Wang, Y., Lu, Z., Wu, H. and Lv, F. (2009). Study on the antibiotic activity of microcapsule curcumin against foodborne pathogens. *International Journal of Food Microbiology*. 136, 71–74.
- Wang, Z. L. (2000). transmission electron microscopy of shape-controlled nanocrystals and their assemblies. *The Journal of Physical Chemistry B*. 104, 1153–1175.
- Wasiak, J., Cleland, H., Campbell, F. and Spinks, A. (2013). Dressings for superficial and partial thickness burns. *Cochrane Database Syst. Rev.*, CD002106.
- Weissig, V., Pettinger, T. K., Murdock, N. (2014). Nanopharmaceuticals (part 1): Products on the market. *International Journal of Nanomedicine*. 9, 4357–4373.
- WHO (World Health Organization) <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (13 Ekim 2020).
- Wiley, B., Sun, Y., Mayers, B.; Xia, Y. (2005). Shape-controlled synthesis of metal nanostructures: The case of silver. *Chemistry*, 11, 454–463.
- Wong, M. H., Yan, M., Chan, E. W., Biao, K., and Chen, S. (2014). Emergence of clinical *Salmonella enterica* serovar Typhimurium isolates with concurrent resistance to ciprofloxacin, ceftriaxone, and azithromycin. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 58 (7), 3752–3756. <https://doi.org/10.1128/AAC.02770-13>.
- Wypij, M., Czarnecka, J., Swiecimska, M., Dahm, H., Rai, M., Golinska, P. (2018). Synthesis, characterization and evaluation of antimicrobial and cytotoxic activities of biogenic silver nanoparticles synthesized from *Streptomyces xinghaiensis* OF1 strain. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 34, 1-13.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Umut YILMAZ
Eğitim	
Lise	Yeni Biga Lisesi (2014)
Lisans	Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi (2014-2019)
Yüksek Lisans	Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı (2019-2021)
Doktora	-
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	Orta derece (YÖKDİL: 56.25, Mart 2020)
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kuruluş Adı	Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti



Eğitimde, bilimde, sanatta çağdaş...

