



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



**OKSİDE AMİLOZLU GÜMÜŞ  
NANOPARTİKÜLLERİN  
TOPIKAL ANTİBİYOTİKLERLE  
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS*  
KÖKENLERİNE KARŞI SİNERJİK ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

YL-22.05

**MEHMET ERKAN ÇELEBİ**

**Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**

Bilim Alan Kodu: 1039.09



**BALIKESİR**

2022

**T.C.**

**BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OKSİDE AMİLOZLU GÜMÜŞ NANOPARTİKÜLLERİN  
TOPIKAL ANTİBİYOTİKLERLE  
STAPHYLOCOCCUS AUREUS KÖKENLERİNE KARŞI  
SİNERJİK ETKİSİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
YL-22.05**

**MEHMET ERKAN ÇELEBİ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. GÜLHAN VARDAR ÜNLÜ**

**Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
Bilim Alan Kodu: 1039.09**

**BALIKESİR  
2022**



T.C.  
**BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**TEZ KABUL VE ONAY**

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı  
çerçevesinde Mehmet Erkan ÇELEBİ tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan

**“Okside Amilozlu Gümüş Nanopartiküllerin Topikal Antibiyotiklerle  
*Staphylococcus aureus* Kökenlerine Karşı Sinerjik Etkisi”**

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: 20/12/2021**

**TEZ SINAV JÜRİSİ**

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

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

Prof. Dr. Zulal AŞÇI TORAMAN  
Fırat Üniversitesi  
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi,  
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 19/01/2022 tarihinde teslim edilmiştir.

Prof. Dr. Osman İlhan İLHAK  
Enstitü Müdürü

## BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- 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 çalışmada 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 kayıpları kabullendiğimi **beyan ederim.**

20 / 12 / 2021

İmza

**Mehmet Erkan ÇELEBİ**

## TEŞEKKÜR

Tezimin yürütülmesinde bana rehberlik eden ve her türlü desteğini esirgemeyen danışman hocam Sayın **Prof. Dr. Gülhan VARDAR ÜNLÜ**'ye, tez sürecindeki bilimsel katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanı'mız Sayın **Prof. Dr. Mehmet ÜNLÜ**'ye, laboratuvar çalışmalarındaki katkılarından dolayı **Dr. Öğr. Üyesi Tuğba KULA ATİK**'e yüksek lisans eğitimimin her aşamasında bana yardımcı olan **Biyolog Yener ÖZEL**'e, gümüş nanopartiküllerin sentez ve analizleri konusundaki yardımlarından dolayı **Prof. Dr. Sema BAĞDAT**'a, **Doç. Dr. Feyzullah TOKAY**'a, **Doç. Dr. Ruhan BENLİKAYA**'ya, tez dönemim boyunca bana destek olan Balıkesir Devlet Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı ve Covid-19 Tanı Laboratuvarı'ndaki çalışma arkadaşlarıma, her zaman ve her koşulda yanımda olan ve desteğini esirgemeyen sevgili eşim **Berrin Çelebi**, kızım **Niran Çelebi** ve oğlum **Emir Çelebi**'ye teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	i
<b>ÖZET</b> .....	iv
<b>ABSTRACT</b> .....	v
<b>ŞİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	vi
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b> .....	vii
<b>TABLolar DİZİNİ</b> .....	ix
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	3
2.1. Nanopartiküller .....	3
2.2. Amiloz .....	5
2.3. Gümüş.....	6
2.4. Nanopartiküllerin Sentez Yöntemleri .....	6
2.5. Gümüş Nanopartikülü .....	8
2.6. Gümüş Nanopartiküllerin Antibakteriyel Aktivitesi.....	8
2.7. <i>Staphylococcus aureus</i> .....	10
2.7.1. Epidemiyoloji .....	10
2.7.2. Virülans Faktörleri .....	11
2.7.3. Laboratuvar Tanı .....	15
2.7.4. Tedavi, Korunma ve Kontrol .....	15
2.8. Antibiyotikler .....	18
2.8.1. Gentamisin .....	18
2.8.2. Siprofloksasin.....	19
2.8.3. Mupirosin .....	20
2.8.4. Fusidik Asit .....	21

2.9. Antibakteriyel Duyarlılık Testleri.....	21
2.9.1. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi.....	22
2.9.2. Dama Tahtası Yöntemi.....	23
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>27</b>
3.1. Kullanılan Cihazlar .....	27
3.2. Kullanılan Kimyasallar .....	27
3.3. Bakteri Kökenleri.....	27
3.4. Oksitlenmiş Amilozun Hazırlanması.....	28
3.5. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Hazırlanması .....	29
3.6. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin FT-IR Karakterizasyonu .....	31
3.7. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin TEM Karakterizasyonu .....	31
3.8. Antibiyotiklerin Belirlenmesi .....	31
3.9. Antibiyotiklerin Stok Çözeltilerinin Hazırlanması .....	31
3.10. Antibakteriyel Etkinliğin Belirlenmesi.....	32
3.11. Sinerjik Etkileşimlerin Belirlenmesi.....	35
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>40</b>
4.1. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin FT-IR Spektrometresi ile Karakterizasyonu .....	40
4.2. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin TEM ile Karakterizasyonu .....	41
4.3. Klinik Örneklerden Soyutlanan <i>Staphylococcus aureus</i> Kökenlerinin Özellikleri .....	42
4.4. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemiyle Antibakteriyel Etkinliğin Belirlenmesi.....	44
4.5. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Antibiyotiklerle Kombinasyon Sonuçları.....	45
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>49</b>

5.1. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Sentezi ve TEM Analizi	49
5.2. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Antibakteriyel Aktivitesi	50
5.3. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Antibiyotikler ile Sinerjik Etkileşimi	51
5.3.1. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Gentamisin ile Sinerjik Etkileşimi	52
5.3.2. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Siprofloksasin ile Sinerjik Etkileşimi	54
5.3.3. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Mupirosin ile Sinerjik Etkileşimi	56
5.3.4. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Fusidik Asit ile Sinerjik Etkileşimi	56
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	<b>58</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>59</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>70</b>



## ÖZET

### OKSİDE AMİLOZLU GÜMÜŞ NANOPARTİKÜLLERİN TOPIKAL ANTİBİYOTİKLERLE STAPHYLOCOCCUS AUREUS KÖKENLERİNE KARŞI SİNERJİK ETKİSİ

Patojen bakterilerin antibiyotiklere karşı direnç geliştirmesi, enfeksiyonların tedavisinde ciddi problemler yaratmaktadır. Bu nedenle yeni antibakteriyel ajanların geliştirilmesine gereksinim duyulmaktadır. Bu çalışmada yaygın bir fitokimyasal olan amiloz, hidrojen peroksit ve bakır sülfat yardımıyla okside edilip, gümüş nitrat ile birleştirilerek okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksi sentezlenmiştir. Bu kompleksin, fourier dönüşüm kızılötesi spektroskopisi ve yüksek kontrastlı geçirimli elektron mikroskobu kullanılarak karakterizasyonu yapılmıştır.

Bu kompleks ve topikal kullanımı olan antibiyotiklerden gentamisin, siprofloksasin, mupirosin, fusidik asitin antibakteriyel aktiviteleri, klinik örneklerden soyutlanan 50 *Staphylococcus aureus* kökenine karşı sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin MİK değeri 16-250 µg/ml, MBK değeri ise 600-4000 µg/ml aralığında bulunmuştur. Ayrıca antibiyotikler ile arasındaki sinerjik aktivite, dama tahtası yöntemi kullanılarak 10 klinik kökene karşı denenmiştir. Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksi ile gentamisin arasında sinerji, siprofloksasin ve mupirosin ile sinerji/kısmi sinerji, fusidik asit arasında kısmi sinerji saptanmıştır.

Bu çalışmada sentezlenen okside amilozlu gümüş nanopartiküllerin ve bu dört antibiyotik ile kombinasyonlarının etkili topikal ajanlar olarak kullanılabileceği, farklı cins ve tür bakterilere karşı çeşitli antibiyotiklerle de kombinasyonlarının araştırılması gerektiği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Amiloz, antibakteriyel aktivite, gümüş nanopartikül, sinerji, *Staphylococcus aureus*

## ABSTRACT

### SYNERGISTIC EFFECT OF OXIDIZED AMYLOSE SILVER NANOPARTICLES WITH TOPICAL ANTIBIOTICS AGAINST *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* STRAINS

The development of resistance of pathogenic bacteria to antibiotics creates serious problems in the treatment of infections. Therefore, there is a need to develop new antibacterial agents. In this study, a common phytochemical, amylose, oxidized with the help of hydrogen peroxide and copper sulfate, combined with silver nitrate, silver nanoparticle complex with oxidized amylose was synthesized and characterized using Fourier transform infrared spectroscopy and transmission electron microscopy.

Antibacterial activities of this complex and topical antibiotics gentamicin, ciprofloxacin, mupirocin, fusidic acid were determined by liquid microdilution method against 50 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from clinical specimens. The MIC value of the oxidized amylose silver nanoparticle complex were found to be between 16-250  $\mu\text{g/ml}$  and the MBK value between 600-4000  $\mu\text{g/ml}$ . In addition, synergistic activity with antibiotics was tested against 10 clinical strains using the checkerboard method. Synergy was detected between oxidized amylose silver nanoparticle complex and gentamicin, synergy/partial synergy with ciprofloxacin and mupirocin, partial synergy with fusidic acid.

It is thought that the synthesized oxidized amylose silver nanoparticles and their combinations with these four antibiotics can be used as effective topical agents, and their combinations with different antibiotics against different genera and species of bacteria should be investigated.

**Keywords:** *Amylose, antibacterial activity, silver nanoparticle, synergy, Staphylococcus aureus*

## SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ATCC	: American Type Culture Collection
AgNP	: Gümüş Nanopartikülleri
Ag	: Gümüş
KKMHA	: Koyun Kanlı Mueller-Hinton Agar
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention
KOB	: Koloni Oluşturan Birim
CLSI	: The Clinical and Laboratory Standards Institute
ÇİDB	: Çoklu İlaç Dirençli Bakteri
DSM	: Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen
EUCAST	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
FDA	: Food and Drug Administration
MBK	: Minimum Bakterisidal Konsantrasyonu
MHB	: Mueller-Hinton Broth
MİK	: Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
MRSA	: Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MSSA	: Metisiline Duyarlı <i>Staphylococcus aureus</i>
MTCC	: Microbial Type Culture Collection
NCIM	: National Collection of Industrial Microorganisms
OAAgNP	: Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksi
ODTÜ	: Orta Doğu Teknik Üniversitesi
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
TEM	: Transmission Electron Microscope (Geçirimli Elektron Mikroskobu)
TSST-1	: Toksik Shock Syndrome Toxin-1 (Toksik Şok Sendrom Toksini-1)
TNF- $\alpha$	: Tumor Necrosis Factor Alfa (Tümör Nekroz Faktörü Alfa)

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Santimetreden küçük boyutların karşılaştırılması .....	3
Şekil 2.2. Lycurgus kupası, ışık kaynağı önde (sol) ışık kaynağı arkada (sağ) .....	4
Şekil 2.3. Amilozun kimyasal şeması .....	5
Şekil 2.4. Gümüş elementi .....	6
Şekil 2.5. Nanopartikül sentez yöntemleri .....	7
Şekil 2.6. Gümüş nanopartiküllerin antibakteriyel aktivitelerinin şematik gösterimi .	9
Şekil 2.7. <i>Staphylococcus aureus</i> yüzey ve salgı proteinleri .....	12
Şekil 2.8. Sıvı mikrodilüsyon yöntemi grafiği .....	23
Şekil 2.9. Dama tahtası yönteminin uygulama algoritması. ....	24
Şekil 2.10. FİKİ değerinin hesaplanacağı kuyucuklar (FİKİ 1, 2, 3, 4).....	25
Şekil 3.1. Okside amilozun hazırlanması.....	28
Şekil 3.2. Diyaliz işlemi.....	29
Şekil 3.3. Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin hazırlanması.....	29
Şekil 3.4. Liyofilizasyon cihazı .....	30
Şekil 3.5. Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksi. ....	30
Şekil 3.6. Sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile antibakteriyel etkinliğin belirlenmesi. ....	33
Şekil 3.7. Sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile MİK belirlenmesi.....	33
Şekil 3.8. Koyun kanlı agarda minimum bakterisidal konsantrasyon testi.....	34
Şekil 3.9. Birinci mikroplakada yapılan seri dilüsyon. ....	35
Şekil 3.10. İkinci mikroplakada antibiyotik seri dilüsyonu. ....	36
Şekil 3.11. Dama tahtası yönteminde ikinci mikroplakanın birinci mikroplakaya aktarılması.....	36
Şekil 3.12. Birinci mikroplakanın (Dama tahtası mikroplakası) son hali.....	37
Şekil 3.13. Dama tahtası yöntem ile kombinasyon çalışma plağı.....	38

<b>Şekil 3.14.</b> Şekil 3.10 şeması (Mavi alanlar üreme olan kuyucuklar) .....	38
<b>Şekil 4.1.</b> Amilozun FT-IR spektrum grafiği.....	40
<b>Şekil 4.2.</b> Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin FT-IR spektrum grafiği. .....	41
<b>Şekil 4.3.</b> Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin TEM görüntüsü.....	41



## TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 2.1.</b> <i>Staphylococcus aureus</i> kökenlerinin direnç profilleri.....	17
<b>Tablo 3.1.</b> Antibiyotik hazırlamada kullanılan çözücü ve sulandırıcılar.....	32
<b>Tablo 3.2.</b> Antibiyotik klinik sınır değerleri tablosu ( $\mu\text{g/ml}$ ).....	34
<b>Tablo 3.3.</b> FİKİ değerlendirme tablosu. ....	39
<b>Tablo 4.1.</b> Kökenlerin metisilin direncine göre dağılımı. ....	42
<b>Tablo 4.2.</b> Kökenlerin kliniklere göre dağılımı. ....	42
<b>Tablo 4.3.</b> Kökenlerin birimlere göre dağılımı.....	43
<b>Tablo 4.4.</b> Kökenlerin örnek tipine göre dağılımı. ....	43
<b>Tablo 4.5.</b> Antibiyotiklerin MİK değerleri dağılımı ( $\mu\text{g/ml}$ ). ....	44
<b>Tablo 4.6.</b> Antibiyotiklerin direnç sayı ve oranları. ....	44
<b>Tablo 4.7.</b> Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin MİK ve MBK değerleri dağılımı ( $\mu\text{g/ml}$ ). ....	45
<b>Tablo 4.8.</b> Antibiyotikler ve OAAgNP'nin kombinasyon çalışmasına alınan kökenlere karşı MİK değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ ). ....	45
<b>Tablo 4.9.</b> Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin gentamisin ile kombinasyon sonuçları.....	46
<b>Tablo 4.10.</b> Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin siprofloksasin ile kombinasyon sonuçları.....	47
<b>Tablo 4.11.</b> Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin mupirosin ile kombinasyon sonuçları.....	47
<b>Tablo 4.12.</b> Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin fusidik asit ile kombinasyon sonuçları.....	48

## 1. GİRİŞ

İlk ticari antibiyotik olan penisilin, 1928'de Alexander Fleming tarafından keşfedilmiştir. O zamandan beri yeni antibiyotiklerin keşfinin yanı sıra bakteriler de direnç genleri paylaşımı yaparak kendi direnç mekanizmalarını geliştirmiştir. Aslında bakteriyel patojenler hayatta kalmanın ve yeni ilaçlara direnmenin yollarını her zaman arayacaktır (CDC, 2020).

Antimikrobiyal dirence yol açan yeni direnç mekanizmaları geliştirerek güçlenen bakteriyel patojenlerin ortaya çıkması ve yayılması, enfeksiyonları tedavi etmede güçlükler yaratmaktadır. Klinik kullanımda olan antibiyotiklere dirençli bakterilerin, küresel çapta hızla yayılmasıyla bu bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisi giderek daha zor hale gelmektedir. Bundan dolayı acilen yeni antibakteriyel maddelere gereksinim duyulmaktadır (WHO, 2020).

Günümüzde antibiyotik direnci gelişmesini engellemek için yapılan antibiyotiklerin kısıtlı bildirimi nedeniyle tüketimin sınırlı olması, ilaç firmalarının yeni antibiyotik araştırmalarını büyük ölçüde azaltmış, piyasada yeni bir antibiyotik üretilemez duruma gelmiştir (CDC, 2020; Lewis, 2012). Klinik kullanımda olan antibiyotiklerin başka antibiyotikler ya da biyoaktif bileşikler ile kombinasyonları, antibiyotik direncinin önüne geçmenin en kolay ve ucuz yolu olarak bildirilmiş ve günümüzde yaygın olarak araştırılmaktadır (Ejim vd., 2011; Naik vd., 2017).

Nanoteknoloji, nanometre boyutunda atomik, moleküler ve makromoleküler düzeyde tasarlanmış yeni maddelerin geliştirilmesini sağlar (Navalakhe ve Nandedkar, 2007). Bu sayede benzersiz özellikler sergileyen yeni moleküller oluşturulmaktadır. Birçok farklı yöntem ile sentezlenebilen nanopartiküllerin, biyoloji ve tıp uygulamalarındaki araştırmaları büyük önem taşımaktadır. Nanopartiküller, aktif maddenin sürekli ve kontrollü salımını sağlayan aşı implantı, hasarlı dişlerin onarımı, kanser hücrelerinin tespit edilmesi amacıyla biyosensör olarak kullanımı, kan beyin bariyerini geçebilmesi sayesinde Alzheimer ve Parkinson hastalıklarının tedavisinin

yanı sıra antibakteriyel etkinliği konusunda da yoğun bir şekilde araştırılmaktadır (Contera vd., 2020; Zahin vd., 2020).

Gümüş, antibakteriyel etkisi çok iyi bilinen bir metaldir. Gümüş nanopartiküller geniş yüzey/hacim oranları ve kristalografik yüzey yapıları ile artan kimyasal aktiviteleri sayesinde antibakteriyel etki açısından umut verici nanomalzemeler arasında bulunmaktadır (Morones vd., 2005).

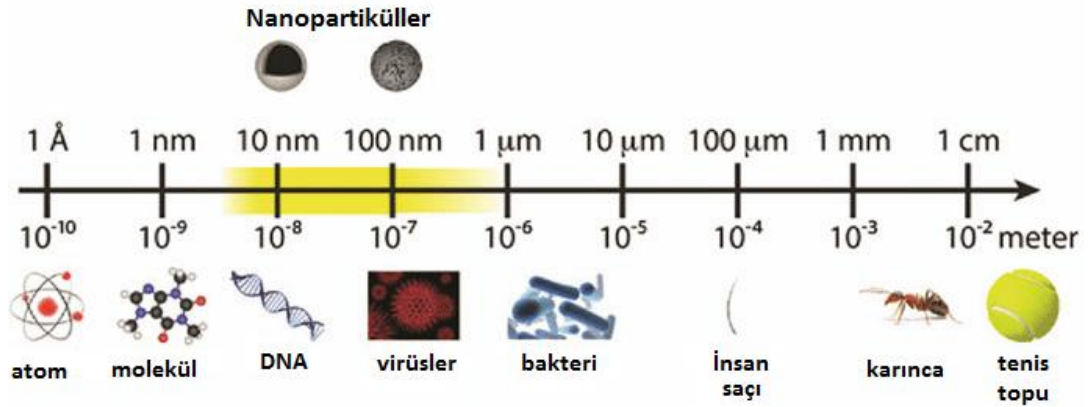
Bu çalışmada, klinik örneklerden soyutlanmış 50 *S. aureus* kökenine karşı okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksi (OAAgNP) ile topikal kullanımı olan antibiyotiklerden gentamisin, siprofloksasin, mupirosin ve fusidik asitin antibakteriyel etkinlikleri sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle test edilmiştir. Kombinasyon deneylerinde ise 10 *S. aureus* kökeni seçilerek OAAgNP ile topikal antibiyotiklerin etkileşimi dama tahtası (checkerboard) yöntemiyle test edilmiştir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Nanopartiküller

Bilim ve teknolojiye yeni keşifler nanoteknolojinin hızla gelişmesini, insan yaşamını kolaylaştıran yeni ürünlerin ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Fiziksel, kimyasal ve biyolojik yöntemler ile elde edilen nanomateryaller, yüzey-hacim oranının fazla olmasına bağlı olarak ortaya çıkan eşsiz özellikleri sayesinde ilaç ve optik sanayi, sensör üretimi, enerji depolama gibi birçok alanda kullanılmaya başlanmıştır (Hanks vd., 2015; Haverkamp vd., 2007; Haverkamp ve Marshall, 2009; Tunca, 2015).



Şekil 2.1. Santimetreden küçük boyutların karşılaştırılması (Pabbati vd., 2021).

Nanometre sözcüğü milyarda bir metre ( $1 \times 10^{-9}$  m) anlamına gelmektedir. Moleküllerin farklı atom veya moleküller ile işlenerek 1-100 nm boyutuna indirgenmesi ile oluşan yeni yapılara nanopartikül adı verilmiştir (Şekil 2.1). Nanoteknoloji ile işlevsel, küçük hacimli, tasarruflu, dayanıklı, ucuz ve iyi nüfuz eden olağanüstü yeni özelliklere sahip maddelerin üretilmesi olanaklı hale gelmiştir (Ateş, 2015; Callister ve Rethwisch, 2010; Kumar, 2008).

British Museum koleksiyonunda bulunan Lycurgus kupası, Antik Roma'nın cam endüstrisindeki en önemli başarılarından biri ve nanopartiküllerin M.S. 4. yüzyıldan

beri hayatımızda olduğunun kanıtı olmuştur. Dikroik camın en eski örneği olan bu kupa, doğrudan ışıktta yeşil görünürken, içinden ışık geçtiğinde kırmızı-mor görünmektedir (Şekil 2.2). İslam dünyasında ve Avrupa’da 9.-17. yüzyıllarda kullanılan parlak seramik sırların ve vitrayların, altın, gümüş ve bakır nanopartiküller içerdiği tespit edilmiştir (Bayda vd., 2019; Deshmukh, 2019).



Şekil 2.2. Lycurgus kupası, ışık kaynağı önde (sol) ışık kaynağı arkada (sağ)  
(Bazzicalupi vd., 2014).

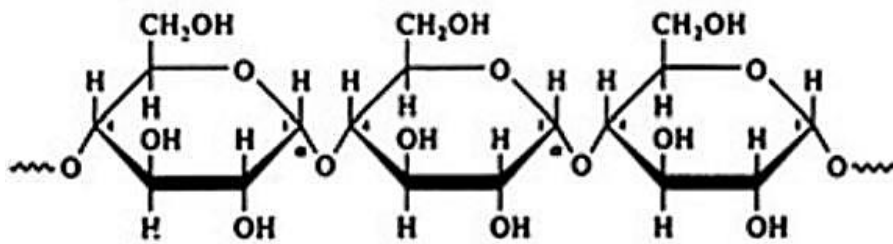
Michael Faraday 1857 yılında “Philosophical Transactions of the Royal Society” dergisinde yayımlanan “The Bakerian Lecture: Experimental Relations of Gold (and Other Metals) to Light” başlıklı makalesinde, boyutu küçülen altının farklı özellikler sergilediğinden bahsederek nanoteknolojinin temellerini atmıştır. Ünlü fizikçi Richard P. Feynman’ın 29 Kasım 1959’da Amerikan Fizikçiler Cemiyeti yıllık toplantısında “There’s Plenty of Room at the Bottom” konulu konuşması, nanobilim ve nanoteknoloji çağının başlangıç noktası olarak kabul edilmektedir. Feynman, kuantum elektrodinamiği alanında yaptığı çalışmalar dolayısıyla 1965 yılında Nobel Fizik Ödülü’ne layık görülmüştür. Nanoteknoloji terimi ise ilk defa 1974 yılında Prof. Norio Taniguchi (Tokyo Bilim Üniversitesi) tarafından kullanılmaya başlanmıştır (Deshmukh, 2019; Esmeray ve Özata, 2019; Schaming ve Remita, 2015).

Heinrich Rohrer ve Gerd Karl Binning tarafından 1981 yılında keşfedilen tarama tünel mikroskobu, günümüzde nanoteknolojik araştırmalarda kullanılan atomik kuvvet mikroskobu ve taramalı prob mikroskoplarının geliştirilmesini sağlamıştır. Bu keşifler nanopartiküller ile çalışmayı kolaylaştırmıştır (Bayda vd., 2019; Schaming ve Remita, 2015).

Son yıllarda birçok alanda olduğu gibi tıp alanında da nanoteknolojik araştırmalar hız kazanmış, hastalıkların teşhis ve tedavisindeki yüksek potansiyeli keşfedilmiştir. Bu bağlamda yapılan araştırmalarla daha şimdiden birçok nanofarmasötik ürün insanoğlunun kullanımına sunulmuştur (Farjadian vd., 2019; Weissig vd., 2014; Weissig ve Guzman-Villanueva, 2015).

## 2.2. Amiloz

Bitkilerin ana depo maddesi olan nişastanın iki bileşeninden biridir. Amiloz kokusu hoş olmayan ve suda çözünmeyen beyaz renkli bir tozdur.  $(C_6H_{10}O_5)_n$  kimyasal formüllü amiloz, 1-4 alfa bağları ile bağlanmış yaklaşık 100-10.000 glikoz monomerinden oluşan doğrusal bir polisakkarittir (şekil 2.3). Tüm karasal bitkilerde ve yeşil alglerde bulunmaktadır (Busi vd., 2014; Seung, 2020).



şekil 2.3. Amilozun kimyasal şeması (Vázquez vd., 2012).

Amilozun, sulu çözeltilerde sola doğru sarmal form oluşturduğu ve bu sarmalın hidrofobik molekülleri yakalayabildiği bildirilmiştir. Biyolojik olarak parçalanabilir ve yenilenebilir olması, doğada bolca bulunması onu iyi bir hammadde yapmaktadır. Tüm bu özellikler, amiloza ve hibrit moleküllerine olan ilgiyi artırmaktadır (FDA, 2019; Nishimura ve Akiyoshi, 2017).

### 2.3. Gümüş

Gümüş, latince karşılığı “argentum” olan periyodik cetvelde Ag ile simgelenen ve 47. sırada yer alan, beyaz, parlak bir elementtir. MÖ. 4000 yıllarından beri insanlar tarafından bilinen, kolay işlenebilen ve yumuşak bir metaldir (Şekil 2.4). En eski gümüş buluntuların takı olduğu, mücevher ve lüks eşya yapımında kullanıldığı saptanmıştır. Eski Mısır’da bir süre altından iki kat daha değerli olmuştur (Roesky, 2018). Gümüş bileşikleri eski Fenikeliler, Yunanlılar, Romalılar ve Mısırlılar tarafından yiyecek ve su koruyucu olarak kullanılmıştır. Hipokrat ve Makedonlar tarafından ise yara iyileşmesinde, yara enfeksiyonunun önlenmesinde ve tedavisinde kullanılmıştır (Alexander, 2009; Ebrahimezhad vd., 2016).



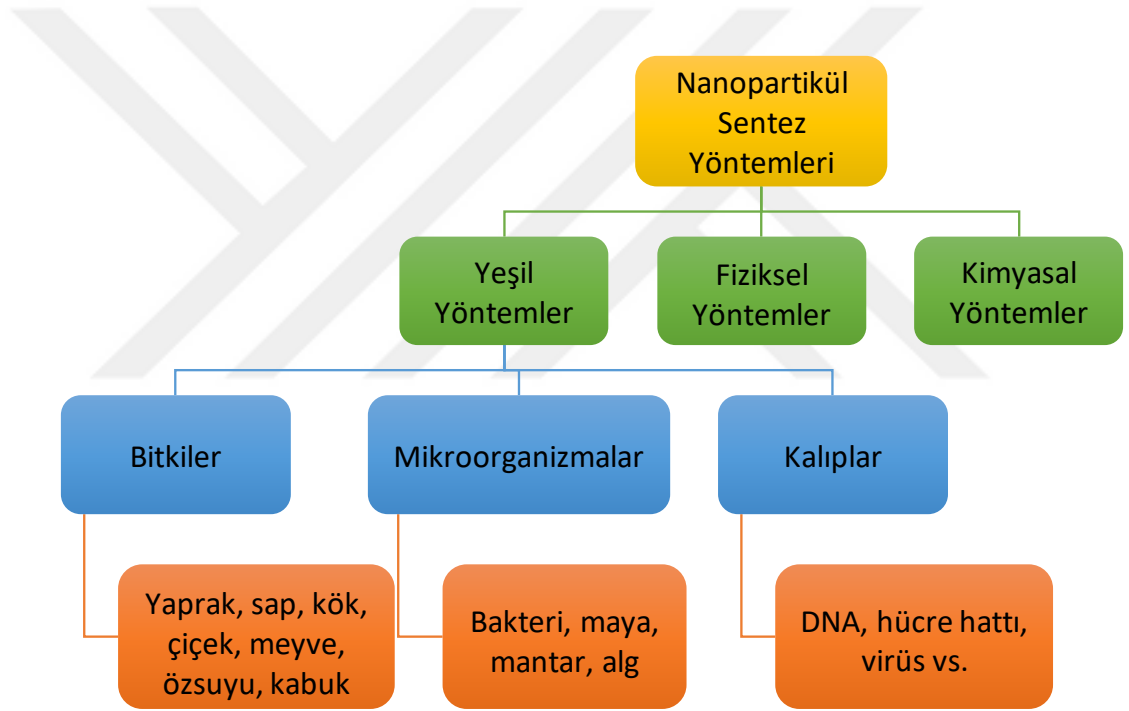
Şekil 2.4. Gümüş elementi (Britanica ve The Editors of Encyclopaedia Britannica, 2020).

### 2.4. Nanopartiküllerin Sentez Yöntemleri

Nanopartiküller, sentez yöntemi açısından aşağıdan yukarıya ya da yukarıdan aşağıya yaklaşımı olarak iki kategoride sınıflandırılmaktadır. Aşağıdan yukarıya yaklaşımı, atomik veya moleküler boyuttaki daha küçük bileşenlerin daha büyük ve organize sistemleri oluşturmak için doğal bir fiziksel ilke veya dıştan uygulanan bir güç sayesinde, kendi kendine bir araya geldiği bir yaklaşımdır. Bu yaklaşımın belirgin bir avantajı, nispeten daha az kusurlu ve daha homojen kimyasal bileşime sahip metalik nanoparçacıklar elde etme olasılığının artmasıdır. Yukarıdan aşağıya yaklaşım ise büyük parçalardan daha küçük parçalar oluşturmaya dayanan daha hassas bir

yaklaşımıdır. Bu yaklaşımın dezavantajı, yüzey yapısının kusurlu olmasıdır (Arole ve Munde, 2014; Thakkar vd., 2010).

Nanopartikül sentezinde fiziksel, kimyasal ve yeşil sentez yöntemleri kullanılmaktadır (Şekil 2.5). Fiziksel ve kimyasal yöntemlerde toksik çözücülerin kullanımı, tehlikeli yan ürünlerin üretilmesi, yüksek enerji gereksinimi gibi birçok sorunla karşılaşmaktadır (Thakkar vd., 2010). Nanoparçacıkların doğadaki biyolojik kaynaklar kullanılarak sentezi enerji verimliliği, düşük maliyet ve toksik olmayan ürünlerin ortaya çıkması nedeniyle çevre dostu bir yaklaşım olarak kabul görmektedir. Yeşil sentez olarak adlandırılan bu yöntemler yaygın olarak araştırılmaktadır (Ahmad vd., 2019; Swamy vd., 2015).



Şekil 2.5. Nanopartikül sentez yöntemleri.

Gümüş nanopartikül sentezinde metal iyonunun indirgenmesi, kimyasal moleküller kullanılarak yapılabilmektedir. Bu moleküller bitkilerin çoğunda bulunan fenolik bileşikler, azot bileşikleri, terpenoidler, flavonoidler olabileceği gibi nişasta, amiloz gibi glikoz polimerleri olabilmektedir. Bu moleküllerin hidroksil ve karboksil grupları, nanopartikül sentezinde indirgeyici ve sabitleştirici ajanlar olarak hareket edebilmektedir. Nanopartikülün stabilitesi, metalik nanopartiküller ile bu

fitokimyasallar arasındaki istikrarlı bir bağ oluşumuna atfedilmektedir (Abdul Salam vd., 2012; Kanchana vd., 2010; Mohamad vd., 2013).

## **2.5. Gümüş Nanopartikülü**

Gümüşün antibakteriyel etkisi antik çağlarda fark edilmiştir. Eski medeniyetler, gıdalarını gümüş kaplarda saklamışlar ve gümüş çatal, kaşık, bıçak gibi gereçlerle kendilerini hastalıklardan korumaya çalışmışlardır. Zaman içinde yapılan birçok çalışma ile gümüş iyonlarının ve tuzlarının bakteriler için güçlü toksik etki gösterdiği saptanmıştır. Nanoteknolojinin gelişmeye başlamasıyla birlikte nano boyuttaki gümüş partikülünün potansiyeli ile ilgili çalışmalar daha da artmıştır. Yapılan bir çalışmada, aşırı dallanmış amfifilik polimerler ile gümüş nanopartikül hibritlerinin toksik olmayan çevre dostu kaplamalar olabileceği, malzemelerin parçacık boyutunun küçültülmesinin biyouyumluluklarını iyileştirmek için etkili ve güvenilir bir yol olduğu bildirilmiştir. Böylece, nanoteknoloji ile birçok materyalin biyoloji ve tıp gibi alanlarda uygulamalarını kolaylaştırmak ve daha iyi verim almak amacıyla modifiye edilebilmesinin önü açılmıştır (Aymonier vd., 2003; Kim vd., 2007; Silver ve Phung, 1996).

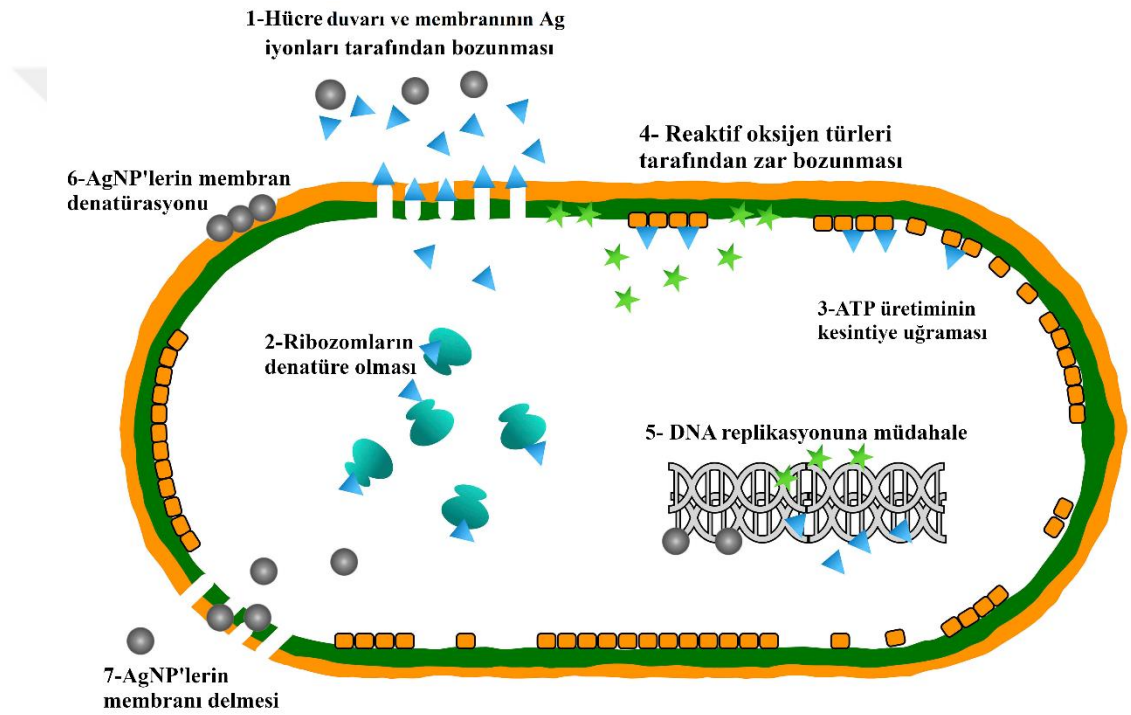
## **2.6. Gümüş Nanopartiküllerin Antibakteriyel Aktivitesi**

Antibiyotiklerin etki mekanizmaları, hücre duvarı biosentezinin inhibisyonu, protein sentezinin inhibisyonu, DNA replikasyon ve onarımının inhibisyonu ve folat koenzim biosentezinin inhibisyonu olmak üzere dört ana başlık altında toplanmaktadır (Procop vd., 2017).

Gümüş nanoparçacıkların antibakteriyel etkilerinin mekanizması, tam olarak açıklığa kavuşturulmamış olsa da Şekil 2.6'da çeşitli antibakteriyel mekanizmalar önerilmiştir. Gümüş nanopartiküller, sürekli olarak gümüş iyonlarını serbest bırakabilir. Bu iyonlar elektrostatik çekim ve kükürt proteinlerine afinite nedeniyle hücre duvarına ve sitoplazmik membrana yapışarak zarın geçirgenliğini artırabilir ve



bakteri bütünlüğünün bozulmasına yol açabilir. Serbest gümüş iyonlarının bakteri hücrelerine girmesi solunum enzimlerinin devre dışı kalmasına, bu da reaktif oksijen türlerinin üretilmesine ve ATP üretiminin kesintiye uğramasına neden olabilir. Reaktif oksijen türleri, hücre zarının bozulmasında ve DNA modifikasyonunun başlamasında ana etken olabilir. DNA'nın önemli bileşenleri olan kükürt ve fosforla gümüş iyonlarının etkileşimi, DNA replikasyonunda ve hücre çoğalmasında sorunlara, hatta bakterilerin ölümüne neden olabilir. Ayrıca gümüş iyonları, sitoplazmada ribozomları denatüre ederek proteinlerin sentezini engelleyebilir (Kırmusaoğlu ve Cansız, 2018; Yin vd., 2020).



**Şekil 2.6.** Gümüş nanopartiküllerin antibakteriyel aktivitelerinin şematik gösterimi

(Yin vd., 2020).

Serbest gümüş iyonlarının yanı sıra, gümüş nanopartiküller de bakterileri öldürebilir. Gümüş nanopartiküller, nano boyutu nedeniyle bakteri hücre duvarına nüfuz etme ve ardından hücre zarının yapısını değiştirme yeteneğine sahiptir. Gümüş nanopartiküller, hücre yüzeyine yapışarak hücre duvarında oluşan çukurlarda birikebilir. Biriken bu nanopartiküller hücre zarı denatürasyonuna neden olabilir. Sitoplazmik zarın denatürasyonu organelleri parçalayabilir ve hatta hücre lizisine neden olabilir. Ek olarak, gümüş nanopartiküller bakteriyel sinyal iletiminde rol oynayabilir. Bakteriyel sinyal iletimi, protein substratlarının fosforilasyonundan

etkilenir ve nanopartiküller, peptit substratları üzerindeki tirozin kalıntılarını defosforile edebilir. Sinyal iletiminin bozulması, hücre apoptozisine ve hücre çoğalmasının sona ermesine yol açabilir. Hem hücre duvarına hem protein sentezine hem de DNA replikasyonuna etki edebilen Ag iyonları bu özellikleri ile oldukça etkili antibakteriyel ajanlardır (Altuner, 2014; Kırmusaoğlu ve Cansız, 2018; Yin vd., 2020).

## 2.7. *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus*, fakültatif anaerobik koşullarda, 18-40°C aralığındaki sıcaklıklarda kolaylıkla üreyebilen, hareketsiz, sporsuz, katalaz ve koagülaz pozitif, Gram pozitif koktur. *Micrococcaceae* familyasının bir üyesi olan stafilokoklar, yüzyıllardır insanlarda çeşitli hastalıklara neden olmuştur. İlk olarak 1882 yılında İskoç cerrah Sir Alexander Ogston tarafından cilt yaralarında gözlemlenmiş ve üzüm salkımı gibi gözükmelerinden dolayı *Staphylococcus* (Yunanca staphylos "üzüm" ve kokkos "tohum") olarak tanımlanmıştır (Adams ve Moss, 2008). Alman bir hekim olan Friedrich J. Rosenbach, stafilokokların 2 farklı pigment oluşturan kolonilerini gözlemlemiş ve beyaz pigmentli olanları *Staphylococcus albus* (Latince "beyaz"), sarı pigmentli olanları *Staphylococcus aureus* (Latince "altın") olarak adlandırmıştır (Bilgehan, 2000; Licitra, 2013; Rosenbach, 1884).

Stafilokok genomu, profajlar, plazmidler ve transpozonlar ile dairesel bir kromozomdan (~2800 bp) oluşmaktadır. Virülansı ve antibiyotiklere direnci düzenleyen genler, kromozomda ve ekstra kromozomal yapılarda bulunur. Bu genler, ekstra kromozomal elementler yoluyla stafilokok kökenleri veya diğer Gram pozitif bakteri kökenleri arasında aktarılabilir (Lowy, 1998).

### 2.7.1. Epidemiyoloji

*S. aureus*, doğada, toprakta, eşyaların üzerinde, insanların ve hayvanların deri veya mukozal yüzeylerinde bulunabilen, Gram pozitif bakterilere özgü kalın peptidoglikan tabakası sayesinde kuru yüzeylerde uzun süre canlı kalabilen bir



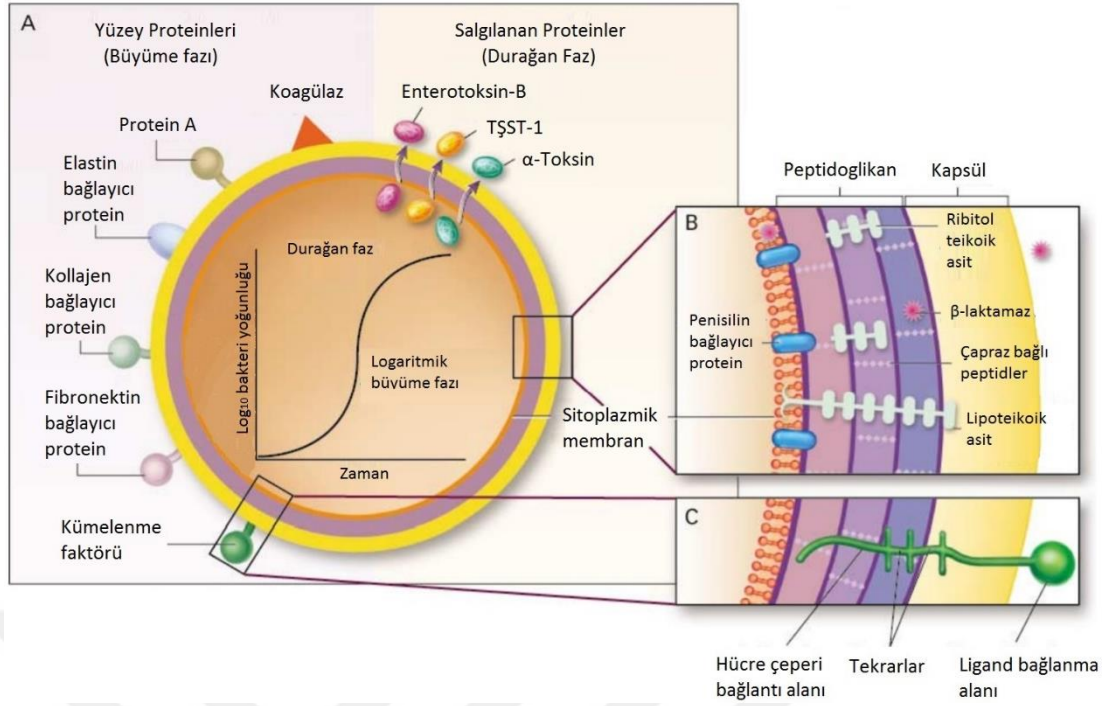
bakteridir. Sağlıklı insanların %30'unda nazofarinks taşıyıcılığı bulunurken bu oran hastanede uzun süre yatan hastalarda, sağlık personellerinde ve sık invaziv işleme maruz kalanlarda daha yüksek seviyelere çıkabilmektedir. Deri ve nazofarinkste bulunması nedeniyle hastane enfeksiyonlarının başlıca nedenleri arasındadır. Yabancı cisim varlığı ya da cerrahi girişimlerden sonra hafif cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarına, mikrobiyotanın baskılandığı geniş spektrumlu antibiyotik kullanımları sonrasında ise sepsis ve pnömoni gibi ciddi enfeksiyonlara neden olabilmektedir (Bilgehan, 2000; Murray vd., 2016; Tong vd., 2015).

### 2.7.2. Virülans Faktörleri

*S. aureus*'un, konağın immun yanıtından kaçabilmesini ve hayatta kalarak çoğalabilmesini sağlayan birçok virülans faktörü bulunmaktadır (Tam ve Torres, 2019). Şekil 2.7'de şematize edilen bu virülans faktörler, bakteriyi fagositozdan koruyan ve konak hücrelere tutunmayı sağlayan yapısal elementler (kapsül, slime vb.), toksinler (sitotoksinler, eksfoliatif toksinler, vb.) ve hidrolitik enzimler (koagülaz, hyalüronidaz, lipazlar vb.) olmak üzere 3 grupta özetlenebilir (Murray vd., 2016).

Çoğu stafilokok kapsül üretebilmektedir. Tanımlanan 11 kapsüler polisakkarit serotipinden 5. ve 8. tipleri, insan enfeksiyonlarının yüzde 75'inden sorumludur. Metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) izolatlarının çoğu 5. tip kapsül taşıdığı bildirilmektedir. Kapsül, immun sistem hücrelerinin enfeksiyon bölgesine kemotaksisini ve bakteri fagositozunu engelleyerek virülansı artırmaktadır (Lowy, 1998; O'Riordan ve Lee, 2004).

Slime tabakası, hücre dışı polisakkaritler, glikoproteinler ve glikolipidlerden oluşan gevşek biçimde paketlenmiş, bakteriyi saran bir yapıdır. Hücre hareketliliğine ve besinleri yakalamaya yardımcı olur. Hücreleri birbirine bağlar ve antibiyotiklere karşı koruma sağlar. Yabancı cisimlere tutunmayı kolaylaştırarak enfeksiyona ve kolonizasyona katkı sağlamaktadır (Cunha vd., 2019; Murray vd., 2016; Nayak vd., 2007).



**Şekil 2.7.** *Staphylococcus aureus* yüzey ve salgı proteinleri (Lowy, 1998).

Yüzey proteinlerinden biri olan protein A (Spa) sayesinde bakteri, Ig G'nin Fc alanına bağlanarak antikora bağlı fagositozdan kaçabilmektedir. Ayrıca, kompleman karşıtı etkisi bulunmaktadır. Fibronektin bağlayıcı protein (FnbpA ve FnbpB) ise bakterinin, vücudun temel proteinlerinden biri olan fibronektine bağlanmasını sağlamaktadır. Kümelenme faktörü (ClfA ve ClfB), bakterilerin fibrinojene bağlanarak aglütinasyonuna ve bu sayede fagositlerden kaçarak apse oluşumuna neden olmaktadır. Apseler, hem konak immün yanıtında hem de bakterinin hayatta kalmasında önemli bir oluşumdur. Bakterinin kollajen substratlarına ve kollajen dokulara yapışmasına kollojen bağlayıcı protein (Cna) aracılık etmektedir. Bu protein, *S. aureus*' un neden olduğu kemik ve eklem enfeksiyonlarında önemli bir virülans faktörü olduğu saptanmıştır (Foster, 1998; Murray vd., 2016).

*S. aureus*' un toksinlerinden  $\alpha$ -toksin ( $\alpha$ -hemolizin), konak hücre zarlarında gözenek oluşumunu, iyon oranlarındaki değişiklikleri, zar bütünlüğünün kaybını, stres-sinyal yollarının aktivasyonunu ve hücre ölümünü tetiklemektedir (Bhakdi ve Tranum-Jensen, 1991; Husmann vd., 2006).  $\beta$ -toksin (Sfingomiyelinaz C) ise hücre yüzeyindeki sfingomyelin miktarına bağlı olarak hücre parçalanmasına varan düzeyde membran fosfolipitlerinin hidrolizini katalize eden ısıya duyarlı bir proteindir. Eritrosit, fibroblast, lökosit ve makrofaj gibi birçok hücre için toksik etkilidir.

Stafilokok patogenezinde çok sayıda işlevi olan, fenolde çözünen modüller olarak adlandırılan, peptid ailesinin bir üyesi olan  $\delta$ -toksin ( $\delta$ -hemolizin), *S. aureus* kökenlerinin çoğu tarafından üretilen, memelilerde birçok hücre tipine sitolitik etki gösteren bir polipeptittir (Otto, 2014). Yapılan bir çalışmada,  $\delta$ -toksinin mast hücre degranülasyonunu tetikleyerek atopik dermatitin gelişiminde önemli bir katkısı olduğu saptanmıştır (Cheung vd., 2015; Murray vd., 2016; Nakamura vd., 2013).

Panton-Valentine lökositidin (PVL),  $\alpha$ -toksine benzer olarak hücre zarında gözenek oluşumunu tetikleyen bir etki göstermektedir. İnsan ve tavşan nötrofillerinin PVL'ye oldukça duyarlı olduğu ve hızla hücre ölümüne neden olduğu ortaya konmuştur (Löfller vd., 2010). PVL'nin ana hedefinin miyeloid hücreler olduğu ve toksinin düşük konsantrasyonlarının bile apoptoza neden olduğu bildirilmiştir (Bien vd., 2011; Genestier vd., 2005). Bikomponent olarak PVL ile birlikte bulunan  $\gamma$ -toksin, lökositlere ve makrofajlara karşı sitolitik etki göstermektedir (Murray vd., 2016).

Eksfoliyatif toksinler (ETA, ETB ve ETD), serin proteaz olup insan ve hayvan derisinde keratinositlerin ayrışmasına neden olmaktadır. İnsanlarda stafilokokal haşlanmış deri sendromu ve büllöz impetigo gibi stafilokokal cilt enfeksiyonları ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca eksfoliyatif toksinlerin süperantijenik aktiviteye sahip oldukları gösterilmiştir (Imanishi vd., 2019; Nishifuji vd., 2008).

Stafilokokal enterotoksin (SE) olarak 9 farklı toksin tanımlanmıştır (SEA'dan SEE'ye ve SEG'den SEJ'ye). T hücre proliferasyonunu ve sitokin salınımını uyarılmasından dolayı süperantijen olarak sınıflandırılır. İntestinal peristaltizmi ve sıvı kaybını artırarak bulantı ile şiddetli kusmaya neden olmaktadır. Hastalık genellikle kendi kendini sınırlamakta ve nadiren hastaneye yatışı gerektirmektedir. Özellikle SEA'nın dünya çapında stafilokokal gıda zehirlenmelerinin en yaygın nedeni olduğu saptanmıştır (Argudín vd., 2010; Balaban ve Rasooly, 2000).

Toksik şok sendrom toksini-1 (TSST-1), interlökin-1, interlökin-2, TNF- $\alpha$  ve diğer sitokinlerin salınımını uyardığından dolayı süperantijen olarak sınıflandırılan, proteolize dayanıklı ve kromozom tarafından kodlanan bir ekzotoksindir. Epitel hücrelerinde düşük konsantrasyonlarda bile yüksek düzeyli sitotoksositeye neden olmaktadır. Stafilokokal enterotoksinler gibi bulantı ve kusmaya neden olmaz. Bakteri

vajina veya yara gibi ortamlarda lokalize olmasına rağmen TSST-1, mukozal bariyerlerden geçebildiği için sistemik etki göstererek hipovolemik şok, çoklu organ yetmezliği ve ölümün görüldüğü toksik şok sendromu tablosuna neden olmaktadır. Toksik şok sendromu, 1980'lerde vajinal tampon kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan salgınla bilinen ciddi ve ölümcül bir hastalıktır (Otto, 2014; Wilson vd., 2011).

*S. aureus* kökenleri, serbest ve bağlı koagülaz olmak üzere iki tipte koagülaz oluşturmaktadır. Hücre duvarına bağlı koagülaz, fibrinojeni fibrine dönüştürmek suretiyle stafilocokların kümelenmesine neden olur. Serbest koagülaz ise benzer etkiyi globulin plazma faktörü ile etkileşerek stafilotrombin oluşturmak suretiyle göstermektedir. Bu faktör, fibrinojenin fibrine dönüşmesine katalize eder. Ayrıca koagülazın enfeksiyon bölgesinde bir fibrin tabakası oluşturarak bakteriyi fagositozdan koruduğu, apse ve biyofilm oluşumuna katkı yaptığı düşünülmektedir (Murray vd., 2016; Otto, 2014).

Vücudun birçok dokusunda bol miktarda bulunan hyaluronik asidin, dokuların ve cildin esnekliğini sağlamak, su dengesini sağlamak, hücre çoğalmasına yardımcı olmak ve bağışıklığı düzenlemek gibi işlevleri bulunmaktadır. Stafilocok türlerinden yalnızca *S. aureus* tarafından üretilen hyalüronidaz, hyaluronik asidin  $\beta$ -1,4 glikozidik bağını parçalayan bakteriyel enzimdir. Hyalüronidaz enziminin, patojenlerin memeli dokularında yayılmasına ve lezyon boyutunun artmasına neden olan bir ajan olduğu bildirilmiştir (Duran-Reynals, 1933; Hynes ve Walton, 2000; Ibberson vd., 2014; Laurent ve Fraser, 1992).

*S. aureus* yüzeyine bağlanan plazminojeni, fibrinolizin (stafilokinaz) enzimi ile aktive ederek plazminin oluşmasına neden olmaktadır (Mölkänen vd., 2002). Plazmin, fibrin pıhtılarını ve hücre dışı matriks bileşenlerini parçalama kapasitesi olan güçlü bir serin proteazdır (Deutsch ve Mertz, 1970). Araştırmalar, plazminin bakteri yüzeyine bağlanan IgG'yi ve C3b'yi ortadan kaldırarak fagositoz mekanizmasının bozulmasına yol açtığını ortaya çıkarmıştır (Rooijackers vd., 2005).

Enfeksiyon sırasında aktive olan nötrofillerden, hücre dışına DNA ve protein parçacıkları içeren azurfilik granüller salınmaktadır. Nötrofil hücre dışı tuzakları denilen bu parçacıkların bakterilere yapışarak öldürdüğü saptanmıştır. Deneysel olarak

DNAz enzimi ile kolayca parçalandığı gösterilen bu yapılar, *S. aureus*' un ürettiği nükleaz sayesinde kolayca yok edilerek bakterinin kaçabilmesini sağlamaktadır. DNA'yı hidrolize edebilen ısıya dayanıklı enzimler olan nükleazlar, enfeksiyonlar sırasında biyofilm oluşumunu da düzenlemektedir (Berends vd., 2010; Brinkmann vd., 2004). Lipazlar ise lipitleri parçalayan ve vücuttaki sebase kistlerde barınmayı sağlayan enzimlerdir. Bu virülans faktörleri sayesinde *S. aureus* piyogenik, sistemik ve toksine bağlı birçok enfeksiyona neden olabilmektedir (Murray vd., 2016).

### 2.7.3. Laboratuvar Tanı

*S. aureus*, 0.5–1.5 µm çapında, hareketsiz, sporsuz, mikroskopta düzensiz kümeler oluşturmuş şekilde görüntülenen, Gram pozitif koktur. Fakültatif anaerobik koşullarda, 18-40°C aralığındaki sıcaklıklarda üreyebilir. Seçici olmayan besiyerlerinde kolaylıkla ürer. Zenginleştirilmiş genel üretim besiyeri olan %5 koyun kanlı Mueller-Hinton agarda (KKMHA) β-hemolitik, altın sarısı koloniler oluştururlar. Katalaz, tüp koagülaz ve Voges-Proskauer testi pozitif, PYR testi negatiftir. *S. aureus*' u kontamine olmuş numunelerden soyutlamak için mannitol-tuz agar, Vogel-Johnson agar, Chapman agar gibi özel seçici besiyerleri kullanılabilir (Murray vd., 2016).

### 2.7.4. Tedavi, Korunma ve Kontrol

Penisilin 1942 yılından itibaren bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yoğun olarak kullanılmış, bunun sonucu olarak *S. aureus* kökenlerine karşı hızla direnç gelişmiştir. Bu direnç, 1960'lı yıllarda beta laktamaza dirençli yarı sentetik penisilinlerin (metisilin oksasilin, nafsilin) keşfini hızlandırmıştır. Kısa zaman sonra bu antibiyotiklere de dirençli kökenler ortaya çıkmaya başlamıştır (Topçu vd., 2002). Günümüzde *S. aureus* kökenleri, metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ve metisiline duyarlı *S. aureus* (MSSA) olarak gruplandırılmaktadır. Metisiline dirençli suşlar tüm beta laktam antibiyotiklere ve beta laktamaz inhibitör kombinasyonlarına karşı direnç gösterirler. Metisiline dirençli stafilokokların genellikle eritromisin, klindamisin,

kloramfenikol, tetrasiklin, trimetoprim-sulfametoksazol, kinolonlar ve aminoglikozidlere de direnç gösterdiği bildirilmektedir. Geçmiş yıllarda *S. aureus* kökenleri ile ilgili yapılan bazı araştırmalarda direnç profilleri belirlenmiş olup Tablo 2.1’de sunulmuştur (Armstrong, 1999).

*S. aureus*’ a bağlı deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında öncelikle insizyon ve drenaj, sonrasında topikal antibiyotiklerle tedavi uygulanmaktadır. Sistemik enfeksiyonlarda *in vitro* duyarlılık testlerinin sonuçlarına göre uygun antibiyotik tedavisi tercih edilmektedir. Antibiyotik seçimi, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Antibiyotik Duyarlılık Testlerinin Standardizasyonu Çalışma Grubu’nun yayınladığı kısıtlı bildirim tablosu dikkate alınarak yapılmaktadır (Aydemir vd., 2016). Bu tabloya göre, *S. aureus* için A grubu antibiyotikler: Benzil penisilin, sefoksitin (metisilin direnci için), eritromisin, klindamisin, trimetoprim-sülfametoksazol, B grubu antibiyotikler: Vankomisin, teikoplanin, tetrasiklin, siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin, C grubu antibiyotikler: Gentamisin, linezolid, fusidik asit, rifampisin, mupirosin, tigesiklin, daptomisin olarak belirlenmiştir. Bunun yanı sıra el yıkama, doğru yara temizliği ve dezenfektan kullanımı enfeksiyonların önlenmesinde yararlı uygulamalardır (Murray vd., 2016).

**Tablo 2.1.** *Staphylococcus aureus* kökenlerinin direnç profilleri.

	(Durmaz Çetin vd., 2004)		(Şenbayrak Akçay vd., 2005)		(Vardar-Ünlü vd., 2006)		(Güngör vd., 2012)		(Nazik vd., 2018)		(Kula-Atik ve Uzun, 2020)		(Duran vd., 2021)	
	MRSA	MSSA	MRSA	MRSA	MSSA	MRSA	MSSA	MRSA	MRSA	MSSA	MRSA	MSSA	MRSA	MSSA
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Penisilin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	172 (100)	379 (89.6)
Eritromisin	182 (70)	123 (30)	-	-	-	36 (84)	12 (13)	-	112 (70)	35 (15.2)	66 (38.4)	0		
Klindamisin	-	-	-	-	-	30 (70)	3 (3)	-	87 (55.4)	13 (5.7)	60 (34.9)	28 (6.6)		
Kotrimoksazol	39 (15)	37 (9)	-	-	-	32 (74)	1 (1)	8 (21.6)	4 (3.1)	-	18 (10.5)	12 (2.8)		
Gentamisin	161 (62)	57 (14)	-	-	-	36 (84)	4 (4)	20 (54.1)	81 (50.9)	17 (7.6)	55 (32)	36 (8.5)		
Daptomisin	-	-	-	-	-	-	-	2 (5.4)	-	-	4 (2.3)	0		
Tigesiklin	-	-	-	-	-	-	-	2 (5.4)	-	-	-	-		
Teikoplanin	-	-	-	-	-	-	-	6 (16.2)	-	-	0	0		
Klindamisin	-	-	-	-	-	-	-	19 (51.4)	-	-	-	-		
Siprofloksasin	161 (62)	0	-	-	-	35 (81)	4 (4)	18 (48.6)	101 (63.9)	25 (11)	49 (28.5)	27 (6.4)		
Rifampisin	-	-	-	-	-	10 (23)	0	20 (54.1)	66 (91.6)	4 (57.1)	-	-		
Tetrasiklin	169 (65)	197 (48)	-	-	-	41 (95)	16 (17)	28 (75.7)	63 (43.4)	22 (10.5)	58 (33.7)	0		
Levofloksasin	-	-	-	-	-	-	-	-	87 (61.2)	21 (10.2)	-	-		
Mupirosin (DDD)	-	-	8 (9)	31 (31.6)	9 (10.6)	-	-	-	-	-	-	-		
Fusidik Asit	42 (16)	13 (3)	9 (10)	-	-	-	-	-	94 (63)	13 (6)	-	-		
Amikasin	156 (60)	16 (4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Sefazolin	260 (100)	135 (33)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

MRSA: Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus*, MSSA: Metisiline Duyarlı *Staphylococcus aureus* DDD: Düşük Düzey Direnç (8-256 mg/L)

## 2.8. Antibiyotikler

### 2.8.1. Gentamisin

Gentamisin, aminoglikozid grubunda yer alan bir antibiyotiktir. İlk olarak 1963 yılında *Micromonospora purpurea* ve *M. echinospora*'dan elde edilmiştir. FDA'dan 1969 yılında kas içi, 1971 yılında damar içi kullanım onayı almıştır. Gentamisin suda çözünür, geniş bir pH aralığında stabil ve nispeten ısıya dayanıklı bir bileşiktir (Weinstein vd., 1963).

Bakterilerin 30S ribozomundaki spesifik reseptör bölgelerine bağlanan gentamisin, anormal bakteriyel polipeptit sentezine neden olarak etki gösteren bakterisidal bir ajandır. Vücutta metabolize edilmeden böbrekler yoluyla atılmaktadır. Yapılan araştırmalarda, yüksek dozlarda nefrotoksik ve ototoksik potansiyele sahip olduğu saptanmıştır (Mooellering ve Yao, 2009; Pestka, 1971).

Gentamisin, hem *S. aureus* hem de *S. epidermidis*'e karşı etkili bir antibiyotiktir. MRSA kökenlerine karşı direnç oranları Tablo 2.1'de verilmiş olup % 32-84 aralığında değişmektedir. Diğer birçok Gram pozitif koka (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans* grubu, *Streptococcus pyogenes* ve *Enterococcus faecalis* gibi) karşı zayıf aktivite gösterdiği için penisilin ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır. *Enterobacteriaceae* ailesinin çoğu üyesine ve *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerine karşı etkili olmasına rağmen klinik kullanım öncesi duyarlılık testleri ile doğrulanmalıdır. *Serratia marcescens*, *Providencia*'nın birçok izolatu, *P. aeruginosa* dışındaki *Pseudomonas* türleri ve tüm anaerobik bakteriler gentamisine dirençlidir (Appel, 1978).

Oral, parenteral ve topikal kullanımı olan bu antibiyotiğin gastrointestinal emilimi düşüktür. Primer olarak böbreklerden atılır. Diğer antibiyotiklere dirençli Gram negatif bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda, hastane enfeksiyonlarında, komplike üriner sistem enfeksiyonlarında, sepsis, peritonit, otitis eksterna ve diğer



intra-abdominal enfeksiyonlarda, endokardit, neonatal sepsis, deri, yumuşak doku ve oküler enfeksiyonlarında tercih edilebilmektedir (Montie ve Patamasucon, 1995; Pancoast, 1988).

### 2.8.2. Siprofloksasin

Siprofloksasin 2. kuşak florokinolon grubu bir antibiyotiktir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1987 yılında, Türkiye'de ise 1989 yılında klinik kullanıma sunulmuştur. İlk kinolon grubu antibiyotik olan nalidiksik asitin kimyasal olarak modifiye edilmesiyle elde edilmiştir (Davis vd., 1996; şenol, 2002).

Bu antibiyotik, DNA giraz enzimini inhibe ederek bakterisidal etki gstermektedir. Gastrointestinal sistemden iyi emilen bu antibiyotik, geniş spektrumlu olmasının yanı sıra uştun biyoyararlanımı, iyi doku geçişi, uzun yarı oşmrü olan bir ajandır. BOS dışındaki tım vücut sıvılarında ve dokularda, serum düzeyinin uştünde konsantrasyonlara ulaşabilmektedir (Mooellering ve Yao, 2009; şenol, 2002).

Siprofloksasin, tım stafilokok turlerine karşı etkili bir antibiyotiktir. MRSA kokenlerine karşı direnç oranları Tablo 2.1'de verilmiş olup % 28.5-81 aralığında değişmektedir. *Streptococcus* ve *Enterococcus* turleri daha az duyarlıdır. Gram negatif bakterilere ve *P. aeruginosa* kokenlerine karşı diğer florokinolonlardan 2-4 kat daha etkili olduğu *in vitro* alışmalarda gsterilmiştir (LeBel, 1988).

Oral, parenteral ve topikal formları bulunan siprofloksasin, diğer antibakteriyel ajanlara dirençli patojenlerin neden olduğu sorunlu enfeksiyonlar için iyi bir alternatiftir. Üriner sistem, gastrointestinal sistem ve alt solunum yolu enfeksiyonları ile gonore, osteomyelit gibi enfeksiyonların tedavisinin yanı sıra diyabetik ayak ve karın içi enfeksiyonlarında, dışuk riskli nötropenik hastalarda kombinasyon olarak kullanımı söz konusudur (Somer, 2002; şenol, 2002).

### 2.8.3. Mupirosin

Mupirosin, 1971 yılında *Pseudomonas fluorescens*'den izole edilen, 1985 yılında klinik kullanıma giren poliketid bir antibiyotiktir. Esasen 4 farklı pseudomonik asitin karışımından elde edilmiştir. Kimyasal yapısında 9-hidroksi nonanyonik asit parçaları taşımaktadır (Khoshnood vd., 2019; Matthijs vd., 2014).

Diğer antibiyotiklerden yapısal olarak farklı olan bu antibiyotik, hedeflenen bakterilerde protein sentezini engelleyerek etki göstermektedir. Esasen, izölösil-tRNA sentetaz enzimini rekabetçi inhibisyon ile inhibe ederek protein sentezini engeller ve bakterinin ölümüne neden olur. Oral ve parenteral uygulandığında iyi absorbe olmakla birlikte, metabolik yıkımının hızlı (15 dk.) olması nedeniyle topikal kullanımı tercih edilmektedir. Vücuttan böbrekler yoluyla atılır (Bojarska vd., 2014; Tucaliuc vd., 2019).

Mupirosin, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *L. monocytogenes* ve *Corynebacterium* spp. gibi Gram pozitif bakterilerin yanı sıra *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *M. catarrhalis*, *B. pertussis* ve *P. multocida* gibi bazı Gram negatif bakterilere karşı yüksek antibakteriyel aktiviteye sahiptir. *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *P. mirabilis*, *P. vulgaris*'e karşı az duyarlı bulunmuştur. MRSA kökenlerine karşı direnç oranları Tablo 2.1'de verilmiş olup % 9-31.6 aralığında değişmektedir (Sutherland vd., 1985).

MRSA'a bağlı yumuşak doku ve cilt enfeksiyonlarının tedavisinde ya da bu bakteri ile enfeksiyon riski olan hastaların ampirik tedavisinde en yaygın kullanılan topikal antibiyotik olduğu kabul edilmektedir. Özellikle dekolonizasyon tedavisinde yaygın, hatta gelişi güzel kullanıldığı bölgelerde izole edilen *S. aureus* kökenlerinde, %81'e varan mupirosin direnci tespit edilmiştir. Yine bu çalışmalarda, direncin kökeninin plazmid aracılığı *mupA* geninden kaynaklandığı bildirilmektedir (Poovelikunnel vd., 2018). Son yıllarda, mupirosin'in MRSA'ya karşı etkinliğini artırmak için farklı yağlar (biberiye yağı, kaprilik/kaprik trigliserit) ile mupirosin yüklü polimerik nano kapsüller geliştirilmiştir (Rubenick vd., 2017).

#### 2.8.4. Fusidik Asit

Fusidik asit, 1962 yılında maymun dışkılarından soyutlanan *Fusidium coccineum* mantarından elde edilmiştir. Kimyasal olarak sefalosporin P ve helvolik asit ile ilişkili fusidan sınıfına ait steroid benzeri bir antibiyotiktir ve bu grup bileşiklerin tek temsilcisidir (Verbist, 1990).

Fusidik asit, bakteri ribozomu üzerinde translokasyon için gerekli bir bakteri proteini olan uzama faktörü G'ye ve ribozoma bağlanarak bakterinin protein sentezini inhibe etmek suretiyle etki göstermektedir. Aktivitesi esas olarak bakteriyostatiktir, ancak daha yüksek konsantrasyonlarda bakterisidal etki gösterebilir (Collignon ve Turnidge, 1999).

Fusidik asit, büyük boyutu ve bu bakterilerin dış zarındaki porinler yoluyla taşınmayı desteklemeyen lipofilitesi nedeniyle Gram negatif bakterilere karşı sınırlı aktiviteye sahiptir. *Corynebacterium*, *Nocardia*, *Neisseria*, *Chlamydia* ve bazı anaerob türlerine karşı antibakteriyel etkisi olmasına rağmen genellikle stafilokok enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır (Fernandes, 2016). MRSA kökenlerine karşı direnç oranları Tablo 2.1'de verilmiş olup % 10-63 aralığında değişmektedir.

Fusidik asidin topikal formülasyonları şu anda toplam kullanımın üçte ikisini oluşturmakta ve impetigo, folikülit, eritrazma, enfekte travmatik yaralar dahil olmak üzere yüzeysel kutanöz enfeksiyonların tedavisinde monoterapi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Mükemmel kemik penetrasyonu nedeniyle, osteomyelit ve septik artrit tedavisi için oldukça değerlidir. Oral veya intravenöz fusidik asit, ağır stafilokok enfeksiyonlarının tedavisi için başka bir antistafilokokal ajan ile kombinasyon halinde kullanılabilir (Dobie ve Gray, 2004).

#### 2.9. Antibakteriyel Duyarlılık Testleri

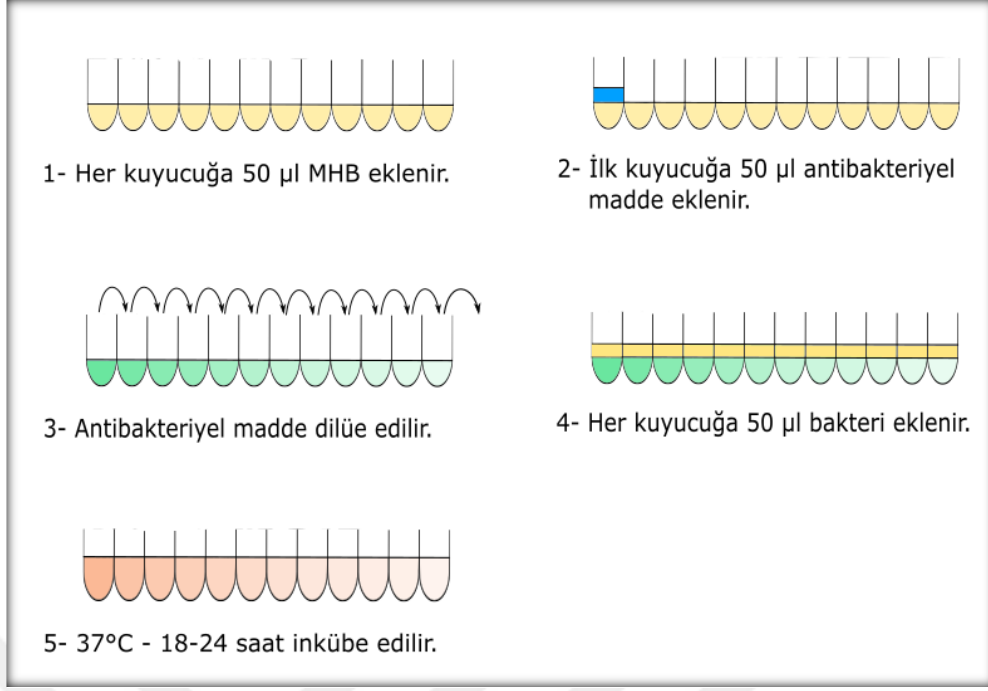
Bir antibakteriyel ajanın bir bakteri türüne karşı *in vitro* etkinliğini saptamak amacıyla yapılan bu testler besiyeri, pH, çevresel koşullar, bakteri sayısı gibi parametrelerden etkilenmektedir. Antibakteriyel duyarlılık test yöntemlerinin

standardize edilerek yayınlandığı CLSI ve EUCAST kılavuz kitapçıkları, klinik laboratuvarlara oldukça büyük kolaylık sağlamaktadır. Antibakteriyel maddelerin aerop ve fakültatif anaerop bakteri kökenlerine karşı test edilmesinde, pH'sı 7.2-7.4 aralığında olan Mueller-Hinton sıvı besiyeri (MHB) veya Mueller-Hinton agar kullanılması tavsiye edilmektedir. Bakteri süspansiyonu, genellikle 18-24 saat inkübe edilmiş plakta tek düşmüş kolonilerden 0.5 McFarland ( $1 \times 10^8$  kob/ml) bulanıklığında serum fizyolojik ya da MHB ile ayarlanmaktadır. Yapılan testlerde doğru sonuçlar elde edebilmek için rehber kitapçıklarda önerilen inkübasyon koşulları ve sürelerine uyulmalıdır. Testler için  $36 \pm 1^\circ\text{C}$  sıcaklık ve 16-20 saat inkübasyon tavsiye edilmektedir (Aydemir vd., 2016; CLSI, 2018).

### **2.9.1. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi**

Dilüsyon yöntemleri, antibakteriyel maddelerin minimum inhibisyon konsantrasyon (MİK) değerini saptamak için kullanılmaktadır. İnkübasyon süresi sonunda bir bakterinin gözle görülebilen üremesini engelleyen en düşük antibiyotik konsantrasyonu MİK olarak tanımlanmaktadır. Sıvı mikrodilüsyon testinde, U tabanlı 96 kuyucuklu steril plastik mikropalakalara sıvı besiyeri küçük hacimlerde (50  $\mu\text{l}$ ) dağıtılır. Sonrasında, ilk kuyucuklara aynı miktarda antibakteriyel madde eklenip, 8-10 kez al-ver yapılarak sonraki kuyucuklara seri dilüsyon yapılır. Tüm kuyucuklara aynı miktarda bakteri süspansiyonu eklenerek kılavuzda belirtilen şartlarda inkübasyona tabi tutulur (Şekil 2.8).

Minimum bakterisidal konsantrasyon (MBK) değeri ise test edilen bakterinin %99.9'unu öldüren en küçük antibakteriyel ilaç konsantrasyonunun belirlenmesine dayanmaktadır. Bu amaçla mikrodilüsyon plakalarında üreme olmayan kuyucuklardan katı besiyerine ekim yapılır. Sıcaklık  $36 \pm 1^\circ\text{C}$  ve 16-20 saat inkübasyon sonrasında katı besiyerinde bakteri üremesinin olmadığı en düşük konsantrasyon MBK değeri olarak belirlenir (Aydemir vd., 2016; CLSI, 2018; Procop vd., 2017).



**Şekil 2.8.** Sıvı mikrodilüsyon yöntemi grafiği.

### 2.9.2. Dama Tahtası Yöntemi

Antibakteriyel maddeler arasındaki sinerjik etkileşimi belirlemek için kullanılan en yaygın yöntem dama tahtası yöntemidir. “U” tabanlı 96 kuyucuklu 2 adet mikrolaka kullanılarak yapılan yöntemde, birinci antibakteriyel madde MİK değerinin 2-3 sulandırım üstünden başlayıp 5-6 sulandırım altına kadar, birinci mikrolakada dikey düzlemde yukarıdan aşağıya doğru seri dilüsyon yapılırken, ikinci antibakteriyel madde ise MİK değerinin 2-3 sulandırım üstünden 5-6 sulandırım altına kadar, ikinci mikrolakada yatay düzlemde sağdan sola doğru seri dilüsyon yapılır. İkinci mikrolakada yapılan dilüsyonlar, birinci mikrolakada birebir aynı kuyucuğa olmak üzere 50 µl aktarılır. Böylelikle her kuyucukta her iki antibakteriyel maddenin farklı kombinasyonları elde edilir (Eliopoulos ve Eliopoulos, 1988; Pillai vd., 2005). Bakteri süspansiyonları EUCAST kriterlerine göre  $10^6$  kob/ml hazırlanıp her bir kuyucuğa 100 µl eklenerek, 37°C’de 18 saat inkübasyona tabi tutulur. Süre sonunda her iki antibakteriyel maddenin ve kombinasyondaki maddelerin MİK değeri saptanır (Şekil 2.9).

BİRİNCİ MİKROPLAKA - X MADDESİ SERİ DİLÜSYON ALANI								KONTROL		MADDE MİK ALANI		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	512X	512X	512X	512X	512X	512X	512X	512X	POZİTİF KONTROL	NEGATİF KONTROL	512X	512Y
B	256X	256X	256X	256X	256X	256X	256X	256X			256Y	256Y
C	128X	128X	128X	128X	128X	128X	128X	128X			128X	128Y
D	64X	64X	64X	64X	64X	64X	64X	64X			64X	64Y
E	32X	32X	32X	32X	32X	32X	32X	32X			32X	32Y
F	16X	16X	16X	16X	16X	16X	16X	16X			16X	16Y
G	8X	8X	8X	8X	8X	8X	8X	8X			8X	8Y
H	4X	4X	4X	4X	4X	4X	4X	4X			4X	4Y

Açıklama: Yukarıdaki konsantrasyonları elde etmek için 50 µl MHB üstüne A1-8 ve A11 kuyucuklarına 50 µl - 1024X, A12 kuyucuğuna 50 µl - 1024Y eklenip yukarıdan aşağıya seri dilüsyon yapılır. Son konsantrasyon 1/2 sulandırma nedeniyle yarıya düşer.

İKİNCİ MİKROPLAKA - MADDE Y SERİ DİLÜSYON ALANI								KULLANILMAYAN ALAN				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	4Y	8Y	16Y	32Y	64Y	128Y	256Y	512Y				
B	4Y	8Y	16Y	32Y	64Y	128Y	256Y	512Y				
C	4Y	8Y	16Y	32Y	64Y	128Y	256Y	512Y				
D	4Y	8Y	16Y	32Y	64Y	128Y	256Y	512Y				
E	4Y	8Y	16Y	32Y	64Y	128Y	256Y	512Y				
F	4Y	8Y	16Y	32Y	64Y	128Y	256Y	512Y				
G	4Y	8Y	16Y	32Y	64Y	128Y	256Y	512Y				
H	4Y	8Y	16Y	32Y	64Y	128Y	256Y	512Y				

Açıklama: Yukarıdaki konsantrasyonları elde etmek için 50 µl MHB üstüne 8.sütuna 50 µl - 1024Y eklenip sağdan sola seri dilüsyon yapılır. Son konsantrasyon sulandırma nedeniyle yarıya düşer.

BİRİNCİ MİKRO PLAKA SON HALİ - DAMA TAHTASI PLAKASI								KONTROL		MADDE MİK ALANI		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	128X + Y	128X + 2Y	128X + 4Y	128X + 8Y	128X + 16Y	128X + 32Y	128X + 64Y	128X + 128Y	POZİTİF KONTROL	NEGATİF KONTROL	256X	256Y
B	64X + Y	64X + 2Y	64X + 4Y	64X + 8Y	64X + 16Y	64X + 32Y	64X + 64Y	64X + 128Y			128X	128Y
C	32X + Y	32X + 2Y	32X + 4Y	32X + 8Y	32X + 16Y	32X + 32Y	32X + 64Y	32X + 128Y			64X	64Y
D	16X + Y	16X + 2Y	16X + 4Y	16X + 8Y	16X + 16Y	16X + 32Y	16X + 64Y	16X + 128Y			32X	32Y
E	8X + Y	8X + 2Y	8X + 4Y	8X + 8Y	8X + 16Y	8X + 32Y	8X + 64Y	8X + 128Y			16X	16Y
F	4X + Y	4X + 2Y	4X + 4Y	4X + 8Y	4X + 16Y	4X + 32Y	4X + 64Y	4X + 128Y			8X	8Y
G	2X + Y	2X + 2Y	2X + 4Y	2X + 8Y	2X + 16Y	2X + 32Y	2X + 64Y	2X + 128Y			4X	4Y
H	X + Y	X + 2Y	X + 4Y	X + 8Y	X + 16Y	X + 32Y	X + 64Y	X + 128Y			2X	2Y

Açıklama: İkinci mikropalkanın A satırı, birinci mikropalkanın A satırına olmak üzere tüm satırlar 50 µl hacimde birinci mikroplakaya aktarılır. 1-8. sütunlara 100 µl, 9,11 ve 12. sütunlara 50 µl bakteri süspansiyonu eklendiğinde, son konsantrasyonlar 1-8 de 4 kat, 11-12 de 2 kat azalmış olur.

Şekil 2.9. Dama tahtası yönteminin uygulama algoritması.

İnkübasyon sonunda, madde MİK değeri ile üremeyi inhibe eden en düşük konsantrasyonu içeren kuyucuklardaki maddelerin MİK değeri kullanılarak, aşağıdaki formüllerin yardımıyla fraksiyonel inhibisyon konsantrasyon indeksi (FİKİ) değeri hesaplanıp, Tablo 2.2'ye göre yorum yapılmaktadır (Li vd., 2013). Dama tahtası mikroplakasında, üreme olan ve FİKİ değeri hesaplanması gereken kuyucuklar Şekil 2.10'da örnek olarak gösterilmiştir.

A MADDESİ (OAAgNP)										KONTROL ALANI		
											MİK <sub>A</sub>	MİK <sub>B</sub>
	FİKİ 1											
		FİKİ 2										
			FİKİ 3									
			FİKİ 4									
<b>B MADDESİ (Antibiyotik)</b>												
MİK <sub>A</sub> : A maddesinin MİK değeri, MİK <sub>B</sub> : B maddesinin MİK değeri, Sarı renk ile belirtilen kuyucuklar bakteri üremelerini ifade eder.												

**Şekil 2.10.** FİKİ değerinin hesaplanacağı kuyucuklar (FİKİ 1, 2, 3, 4).

FİKİ değerinin örnek olarak hesaplanması,

$$FİK_A = \frac{\text{Kombinasyondaki A MİK'i}}{MİK_A} \quad FİK_B = \frac{\text{Kombinasyondaki B MİK'i}}{MİK_B}$$

$$FİKİ = FİK_A + FİK_B$$

**Tablo 2.2.** FİKİ değerlendirme tablosu.

FİKİ Değeri	Etkileşim
≤ 0.50	Sinerji
> 0.50-0.75	Kısmi sinerji
> 0.75-1.00	Aditif etki
> 1.00-4.00	Etkisiz
> 4.00	Antagonizma

Dama tahtası testinin değerlendirilmesi aşağıdaki tanımlarla yapılmaktadır.

**Sinerji:** Sinerji kelimesi “birlikte çalışmak” anlamına gelen yunanca “sinergos” kelimesinden gelmektedir. Sinerji pozitif bir ilişkidir. Maddelerin ayrı olarak test edildiklerinde elde edilen etkilerin toplamından daha büyük bir etkinlik oluşmasıdır. Yani  $1+1, 2$  den büyük ise sinerji ortaya çıkmaktadır (Anderson vd., 1978; Pemovska vd., 2018).

**Kısmi sinerji/Aditif etki:** İki maddenin kombinasyonda oluşturdukları etki, ayrı ayrı etkilerinin toplamına eşit olduğu, yani  $1+1=2$  olduğu durumdur (Ayanoglu-Dülger, 1996).

**Etkisiz:** İki maddenin kombinasyonundan elde edilen sonuç, bunlardan en etkin olan maddenin sonucundan farklı olmadığında, yani  $1+1=1$  olduğu durum etkisiz olarak kabul edilmektedir (Pillai vd., 2005).

**Antagonizma:** Negatif bir ilişki olup, maddeler ayrı olarak test edildiklerinde oluşan etkilerin toplamından belirgin şekilde daha düşük bir etkinlik elde ediliyorsa, yani  $1+1<1$  olduğu duruma antagonizma adı verilmektedir (Ayanoglu-Dülger, 1987).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Kullanılan Cihazlar

Çalışmamızda, Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na ait otoklav (Hirayama HG-50), etüv (Memmert IN160), pastör fırını (Binder ED53), hassas terazi (Sartorius TE214S), ısıtıcılı manyetik karıştırıcı (IKA RT5), biyogüvenlik kabini (Labonco), Balıkesir Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Anabilim Dalı'na ait ısıtıcılı manyetik karıştırıcı (Heidolph MR3001K), fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (Perkin Elmer Spectrum 65), Manisa Celal Bayar Üniversitesi Deneysel Fen Bilimleri Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne (DEFAM) ait liyofilizasyon cihazı (Christ Alpha 1-4 LD Plus), Orta Doğu Teknik Üniversitesi (ODTÜ) Merkezi Laboratuvar ARGE Eğitim Ölçme Merkezi'ne ait yüksek kontrastlı geçirimli elektron mikroskobu (FEI, Tecnai G2 Spirit Biotwin) kullanıldı.

#### 3.2. Kullanılan Kimyasallar

Çalışma kapsamında, % 99.0 saflıkta gümüş nitrat (AFG Bioscience LLC, USA), amiloz (Carbosynth Ltd, GB), hidrojen peroksit, bakır sülfat ve selüloz membranlı diyaliz torbası (Sigma-Aldrich Co LLC, USA) Mueller Hinton broth ve Mueller Hinton agar (Oxoid, USA) kullanılmıştır.

#### 3.3. Bakteri Kökenleri

Bu çalışmada, Balıkesir Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen klinik örneklerden soyutlanan elli adet *S. aureus* kökeni kullanılmıştır. Bu bakterilerin tanımlanması ve metisiline

duyarlılık testi BD Phoenix 100 (Becton, Dickinson and Company, USA) cihazı ile yapılmıştır. Çalışma boyunca kontrol kökeni olarak *S. aureus* ATCC 29213 kullanılmıştır.



**Şekil 3.1.** Okside amilozun hazırlanması.

#### **3.4. Oksitlenmiş Amilozun Hazırlanması**

Amiloz (60 gr) ile %30'luk  $H_2O_2$  (15 ml) ve % 0,05'lik  $CuSO_4$  (2 ml) karıştırılarak okside edildi. Bu işlemde  $H_2O_2$  okside edici madde,  $CuSO_4$  katalizör görevi yapmaktadır. Oksitlenmiş amiloz elde etmek için amiloz,  $40^\circ C$  ve  $75^\circ C$ 'de 15'er dakika karıştırılarak kuru oksidasyon yapıldı. Bu karışımın üzerine 400 ml kaynamış distile su eklenerek  $100^\circ C$ 'de 30 dakika karıştırılmaya devam edildi (Şekil 3.1). Elde edilen karışım, 3000 rpm devirde 20 dakika santrifüj edildi. Daha sonra süpernatant, içinde bulunan serbest bakır iyonlarını uzaklaştırmak amacıyla, selüloz membranlı diyaliz torbasında oda ısısında 2 gün süresince distile suya karşı diyaliz

edildi (Şekil 3.2). Bu işlem sonunda elde edilen çözelti Manisa Celal Bayar Üniversitesi'nde bulunan liyofilize cihazında kurutularak okside amiloz elde edildi.



Şekil 3.2. Diyaliz işlemi.

### 3.5. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Hazırlanması

Okside amiloz (5 gr), 500 ml kaynamış distile suda tamamen çözüldü. Üzerine 0.02 mol/l  $\text{AgNO}_3$  (75 ml) solüsyonu eklendi. Bu solüsyon karanlık ortamda  $100^\circ\text{C}$ 'de 120 dakika karıştırıldı. Süre sonunda karışımın renginin süt beyazdan sarıya döndüğü gözlemlendi (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin hazırlanması.

Daha sonra çözelti oda sıcaklığına soğutuldu ve serbest iyonları uzaklaştırmak için selüloz diyaliz torbası kullanılarak oda ısısında 2 gün boyunca distile suya karşı diyaliz edildi. Daha sonra solüsyon, Manisa Celal Bayar Üniversitesi DEFAM’da liyofilize cihazı kullanılarak kurutuldu (Şekil 3.4). Böylece oksitlenmiş amilozlu gümüş nanopartikül kompleksi elde edildi (Şekil 3.5).



**Şekil 3.4.** Liyofilizasyon cihazı (Manisa CBÜ DEFAM).



**Şekil 3.5.** Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksi.

### **3.6. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin FT-IR Karakterizasyonu**

Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin FT-IR spektrumları, Balıkesir Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde bulunan fourier dönüşümlü kızılötesi spektrometresinde, zayıflatılmış toplam yansıma (Attenuated total reflection-ATR) tekniği kullanılarak, dalga sayısı 4000  $\text{cm}^{-1}$  ile 400  $\text{cm}^{-1}$  aralığında elde edilmiştir.

### **3.7. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin TEM Karakterizasyonu**

Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin boyutunu belirlemek için yüksek kontrastlı geçirimli elektron mikroskobu (TEM) kullanıldı. Bir mg/ml konsantrasyonda hazırlanan numunenin 10  $\mu\text{l}$ 'si karbon kaplı bakır ızgara üzerine damlatılıp, havada kurutularak ODTÜ Merkez Laboratuvarı AR-GE Eğitim ve Ölçme Merkezi'ne gönderildi. Numunenin görüntülenmesi bu merkezde yapıldı.

### **3.8. Antibiyotiklerin Belirlenmesi**

Çalışma kapsamında topikal olarak uygulanabilen antibiyotikler seçildi. Gentamisin, siprofloksasin, fusidik asit ve mupirosin etken maddeleri Bilim İlaç firmasından temin edildi.

### **3.9. Antibiyotiklerin Stok Çözeltilerinin Hazırlanması**

Antibiyotik etken maddeleri ile birlikte gönderilen protokollerden uygun çözücü/sulandırıcı çeşidi ve potens değeri belirlendi. İstenen antibiyotik

konsantrasyonunun hazırlanması CLSI kriterleri doğrultusunda yapıldı (Tablo 3.1). Hassas terazide tartılan antibiyotiklerin uygun çözücülerle 1280 µg/ml'lik stok çözeltileri hazırlandı. Hazırlanan stok çözeltiler 1 ml'lik miktarlarda ayrı tüplere konuldu ve test edilecekleri zamana kadar -20°C'de saklandı. Sıvı mikrodilüsyon çalışması öncesinde çözdürülen antibiyotik stok solüsyonu 1/10 dilüe edilerek 128 µg/ml'lik çalışma solüsyonları elde edildi.

**Tablo 3.1.** Antibiyotik hazırlamada kullanılan çözücü ve sulandırıcılar.

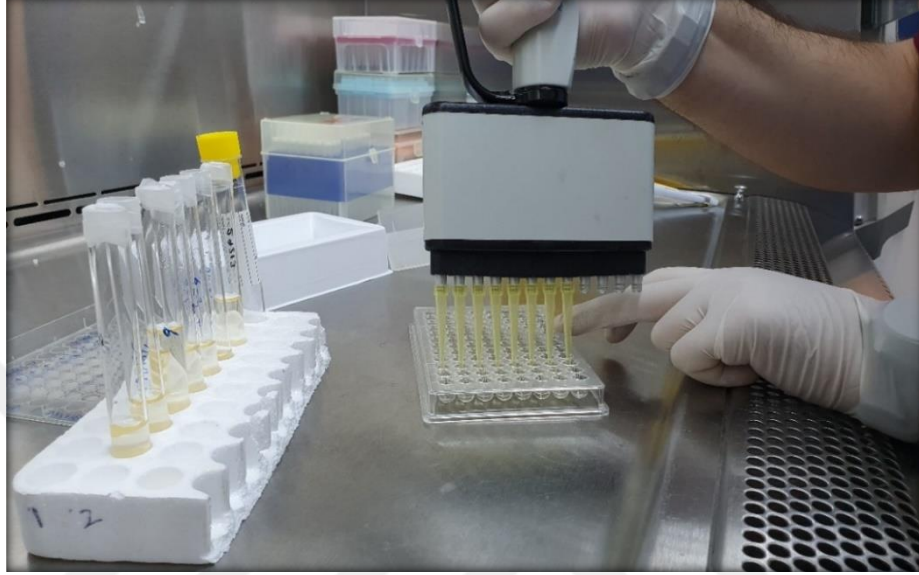
Antibiyotik	Çözücü	Sulandırıcı
Gentamisin	Su	Su
Siprofloksasin	Su	Su
Mupirosin	Su	Su
Fusidik asit	Su	Su

### 3.10. Antibakteriyel Etkinliğin Belirlenmesi

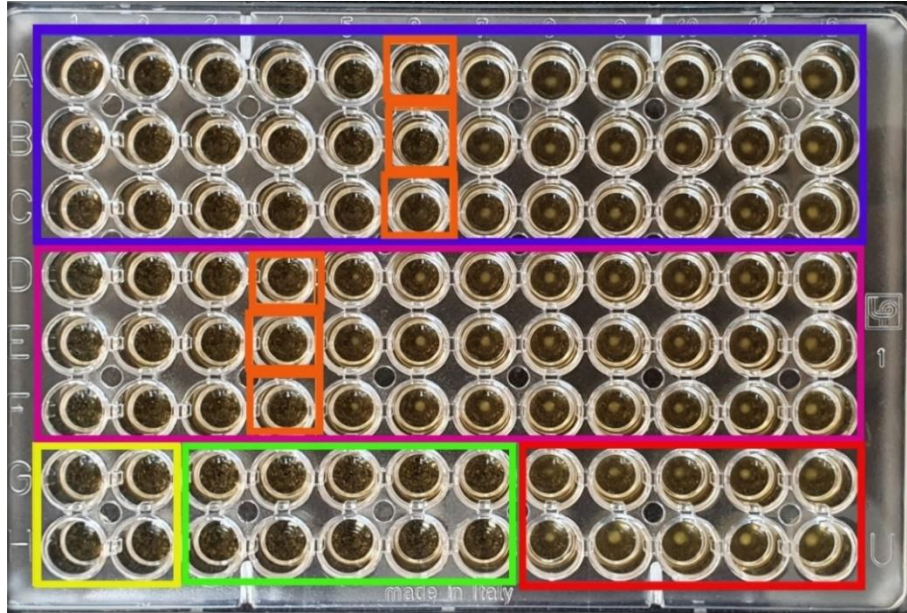
Sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile gentamisin, siprofloksasin, mupirosin, fusidik asit ve OAAgNP'nin MİK ve MBK değerleri 96 kuyucuklu U tabanlı steril mikroplakalar kullanılarak belirlendi. Tüm çalışmalar katyon ayarlı Mueller-Hinton broth (KAMHB) (Becton and Dickinson, ABD) besiyeri kullanılarak yapıldı. Mikroplakalardaki her bir kuyucuğa 50µl KAMHB eklendi. OAAgNP 8000 µg/ml, gentamisin, siprofloksasin, mupirosin ve fusidik asit konsantrasyonları 64 µg/ml olacak şekilde solüsyonlar hazırlandı. Bu çözeltilerden 50 µl ilk kuyucuklara eklenip pipetle 10 kez al-ver yaparak sonraki kuyucuklara seri dilüsyon yapıldı (Şekil 3.6). Sonrasında KKMHA'da üretilmiş her bir bakteri kökeninden dört beş koloni seçilerek McFarland 0.5 ( $10^8$  kob/ml) yoğunlukta olacak şekilde bakteri süspansiyonları hazırlandı. Bakteri süspansiyonları 1/100 oranında ( $10^6$  kob/ml) dilüe edildi. Mikroplakalardaki her bir kuyucuğa bu süspansiyondan 50 µl ( $5 \times 10^5$  kob/ml) eklendi. Mikroplaka üzerinde üreme kontrolü (KAMHB+bakteri), çözücü kontrolü (KAMHB+bakteri+distile su), besiyeri kontrolü (KAMHB) ve sterilite kontrolü (KAMHB+ OAAgNP, gentamisin, siprofloksasin, mupirosin, fusidik asit) için birer



kuyucuk kullanıldı. Mikroplakaların kapakları kapatılarak 18-24 saat 37°C’de inkübe edildi. Bakteri üremesinin gözle görülmediği en düşük konsantrasyon MİK değeri olarak belirlendi. *S. aureus* kökeninin antibiyotik sınır değerleri EUCAST kılavuzundan alınmış olup Tablo 3.2’de sunulmuştur. Tüm çalışmalar 3 kez tekrarlanarak doğrulanmıştır (Şekil 3.7).



Şekil 3.6. Sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile antibakteriyel etkinliğin belirlenmesi.



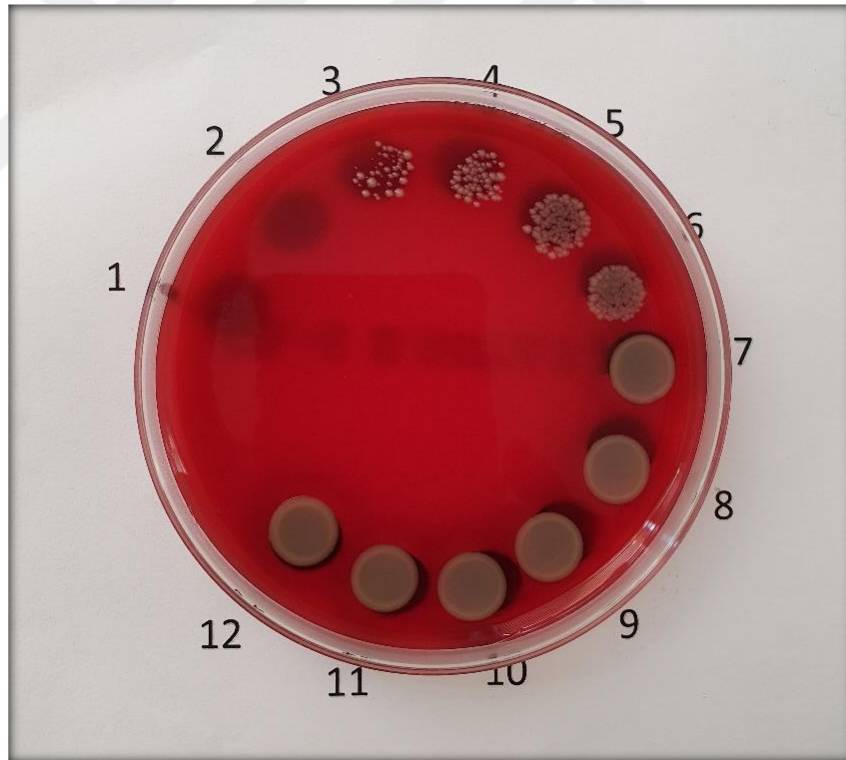
Şekil 3.7. Sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile MİK belirlenmesi (Sarı: Çözücü kontrol alanı, Kırmızı: Pozitif kontrol alanı, Yeşil: Sterilite kontrol alanı, Mavi: OAAgNP MİK alanı, Mor: Antibiyotik MİK alanı, Turuncu: MİK kuyucukları).

**Tablo 3.2.** Antibiyotik klinik sınır değerleri tablosu ( $\mu\text{g/ml}$ ) (EUCAST, 2019).

Antibiyotik	Duyarlı	Dirençli
Gentamisin	$\leq 1$	$> 1$
Siprofloksasin	$\leq 1$	$> 1$
Mupirosin	$\leq 1$	$> 1$
Fusidik Asit	$\leq 1$	$> 256$

Mupirosinde belirtilen sınır değerler, nazal dekontaminasyon için belirlenmiştir.

Minimum bakterisidal konsantrasyon (MBK) tespiti için, mikropilaka üzerinde bakteri üremesi görülmeyen kuyucukların her birinden  $10\mu\text{l}$  alınarak birbirine karışmayacak şekilde KKMHA'a ekim yapıldı (Şekil 3.8). Besiyerleri  $37^\circ\text{C}$ 'de 18-24 saat inkübe edildi. KKMHA üzerinde bakterilerin %99.9'unu öldüren en küçük konsantrasyon MBK olarak belirlendi (CLSI, 2018; Procop vd., 2017).



**Şekil 3.8.** Koyun kanlı agarda minimum bakterisidal konsantrasyon testi.



### 3.11. Sinerjik Etkileşimlerin Belirlenmesi

Antibiyotikler ve OAAgNP arasındaki etkileşim dama tahtası yöntemi ile belirlendi. Bu amaçla 2 adet 96 kuyucuklu “U” tabanlı steril mikropkaya kullanıldı. Birinci mikropkayanın her bir kuyucuğuna KAMHB’den 50 µl dağıtıldı ve Şekil 3.9’de görüldüğü gibi 50 µl OAAgNP, MİK değerinin 2-3 sulandırım üstünden başlayıp 5-6 sulandırım altına kadar, dikey düzlemde yukarıdan aşağıya doğru seri dilüsyon yapıldı.

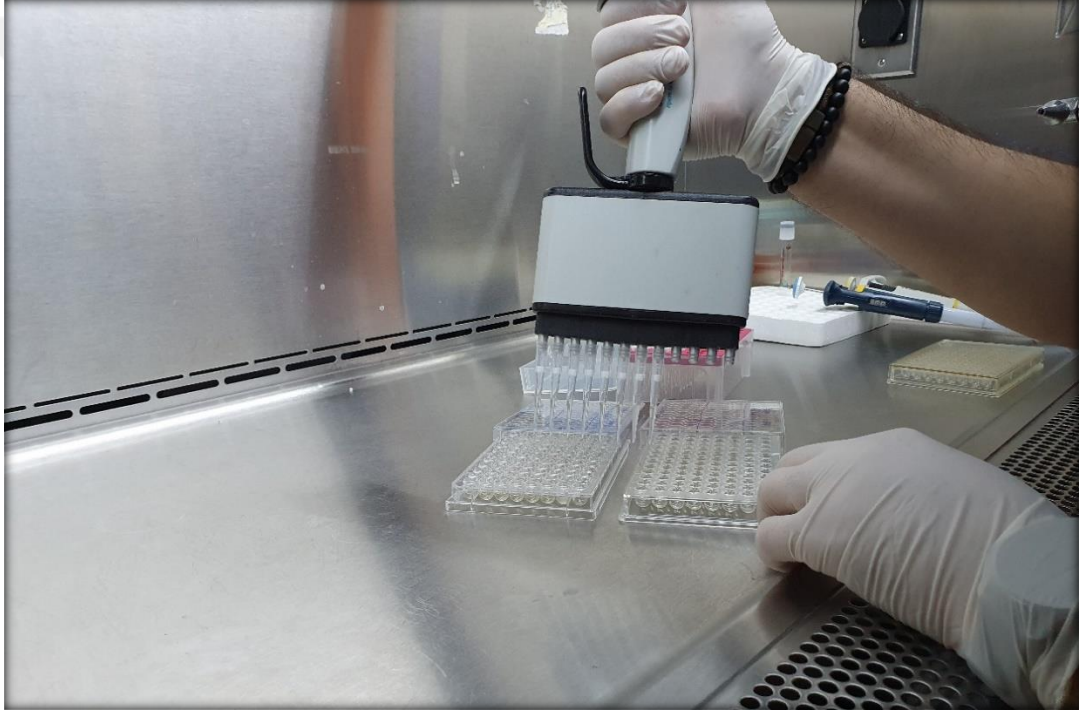
OAAgNP SERİ DİLÜSYON ALANI								KONTROL ALANI		MİK ALANI	
4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	4000	ÜREME KONTROLÜ (KAMHB + BAKTERİ)	BESİYERİ KONTROLÜ (KAMHB)	4000	32
2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000			2000	16
1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000			1000	8
500	500	500	500	500	500	500	500			500	4
250	250	250	250	250	250	250	250	ÇÖZÜCÜ KONTROLÜ (KAMHB + BAKTERİ)	STERİLİTE KONTROLÜ (KAMHB + OAAgNP ANT.)	250	2
125	125	125	125	125	125	125	125			125	1
62	62	62	62	62	62	62	62			62	0.50
31	31	31	31	31	31	31	31			31	0.25

Şekil 3.9. Birinci mikropkaya yapılan seri dilüsyon.

İkinci mikropkaya ise 70 µl KAMHB dağıtıldı ve 8. sütundaki kuyucuklara 70 µl kombinasyonu yapılacak antibiyotik MİK değerinin 2-3 sulandırım üstünden başlayıp 5-6 sulandırım altına kadar yatay düzlemde sağdan sola doğru seri dilüsyon yapıldı (Şekil 3.10). İkinci mikropkaya yapılan dilüsyonlar, diğer mikropkaya birebir aynı kuyucuğa olmak üzere 50 µl aktarıldı (Şekil 3.11). Böylelikle, Şekil 3.12’de görüldüğü gibi her kuyucukta her iki antibakteriyel maddenin farklı kombinasyonları elde edildi (Pillai vd., 2005).

İKİNCİ MİKROPLAKA - ANTİBİYOTİK SERİ DİLÜSYON ALANI								KULLANILMAYAN BOŞ ALAN			
0.25	0.50	1	2	4	8	16	32				
0.25	0.50	1	2	4	8	16	32				
0.25	0.50	1	2	4	8	16	32				
0.25	0.50	1	2	4	8	16	32				
0.25	0.50	1	2	4	8	16	32				
0.25	0.50	1	2	4	8	16	32				
0.25	0.50	1	2	4	8	16	32				
0.25	0.50	1	2	4	8	16	32				

**Şekil 3.10.** İkinci mikropalakada antibiyotik seri dilüsyonu.



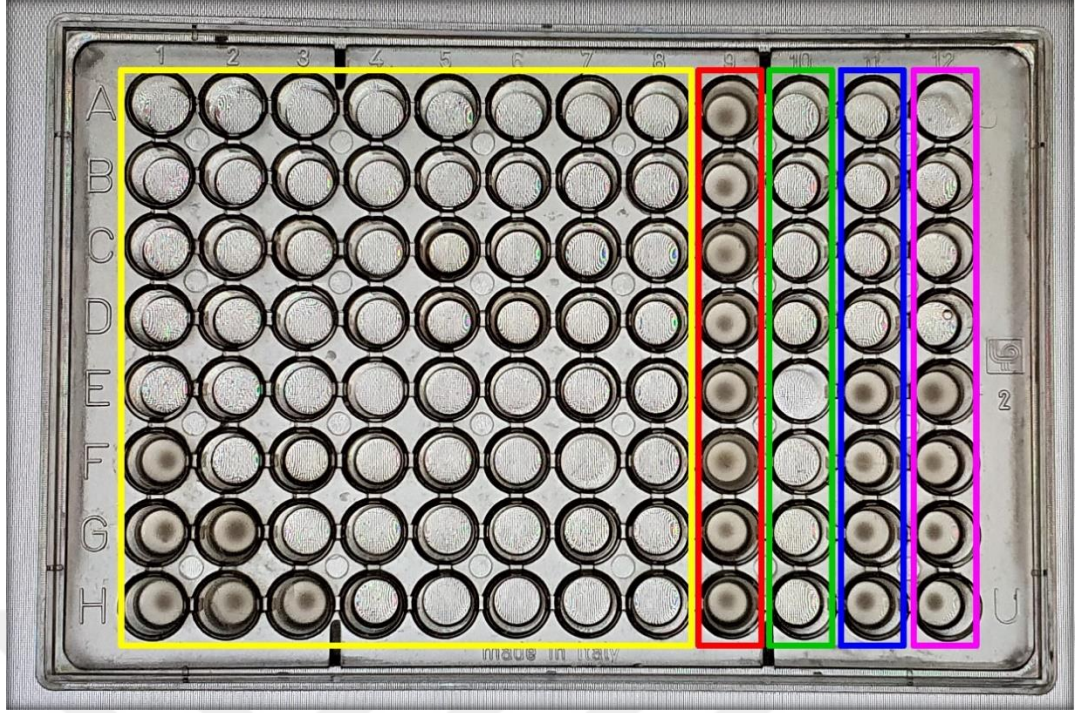
**Şekil 3.11.** Dama tahtası yönteminde ikinci mikropalakanın birinci mikropalakaya aktarılması.

Seçilen her bir köken için KKMHA'da üretilmiş dört beş koloni alınarak McFarland 0,5 ( $10^8$  kob/ml) yoğunlukta olacak şekilde bakteri süspansiyonları hazırlandı. Bu süspansiyonlar 1/100 oranında ( $10^6$  kob/ml) dilüe edilerek 100  $\mu$ l birinci mikropalakanın besiyeri kontrolü ve sterilite kontrolü kuyucukları hariç diğer tüm kuyucuklara eklendi. Birinci mikropalaka üzerinde üreme kontrolü (KAMHB+bakteri), besiyeri kontrolü (KAMHB), çözücü kontrolü (KAMHB+distile su+bakteri) ve

sterilite kontrolü (KAMHB+OAAgNP/Antibiyotik) için 4'er kuyucuk kullanıldı. Mikroplakalar 37°C'de 18-24 saat inkübe edildi. Tüm çalışmalar üç kez tekrarlanarak doğrulandı. Dama tahtası mikroplakalarının hazırlık şemaları Şekil 3.9, 3.10 ve 3.12'de, inkübasyon sonrası mikroplakaların görünümü Şekil 3.13, diyagramı Şekil 3.14'de gösterilmiştir.

KOMBİNASYON DİLÜSYON ALANI								KONTROL ALANI		MİK ALANI	
2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	ÜREME KONTROLÜ (KAMHB + BAKTERİ)	BESİYERİ KONTROLÜ (KAMHB)	4000	32
0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16			2000	16
1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000			1000	8
0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16			500	4
250	250	250	250	250	250	250	250	ÇÖZÜCÜ KONTROLÜ (KAMHB + SU+ BAKTERİ)	STERİLİTE KONTROLÜ (KAMHB + OAAgNP/ ANT.)	250	2
0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16			125	1
62	62	62	62	62	62	62	62			62	0.50
0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16			31	0.25
31	31	31	31	31	31	31	31				
0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16				
16	16	16	16	16	16	16	16				
0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16				

**Şekil 3.12.** Birinci mikroplakanın (Dama tahtası mikroplakası) son hali.



**Şekil 3.13.** Dama tahtası yöntem ile kombinasyon çalışma plağı (Sarı: Kombinasyon alanı, Kırmızı: Pozitif Kontrol, Yeşil: Negatif Kontrol, Mavi: Antibiyotik MİK alanı, Mor: OAAgNP MİK alanı).

KOMBİNASYON DİLÜSYON ALANI								KONTROL ALANI		MİK ALANI	
2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	2000	ÜREME KONTROLÜ (KAMHB + BAKTERİ)	BESİYERİ KONTROLÜ (KAMHB)	4000	32
0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16			2000	16
1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000			1000	8
500	500	500	500	500	500	500	500			500	4
250	250	250	250	250	250	250	250	ÇÖZÜCÜ KONTROLÜ (KAMHB + BAKTERİ)	STERİLİTE KONTROLÜ (KAMHB + OAAgNP/ ANT.)	250	2
0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16			125	1
125	125	125	125	125	125	125	125			62	0.50
62	62	62	62	62	62	62	62			31	0.25
0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16				
31	31	31	31	31	31	31	31				
0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16				
16	16	16	16	16	16	16	16				
0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16				

**Şekil 3.14.** Şekil 3.10 şeması (Mavi alanlar üreme olan kuyucuklar)

Antibiyotikler ile OAAgNP arasındaki etkileşimin belirlenmesi için FİKİ (fraksiyonel inhibisyon konsantrasyonu indeksi) değerleri hesaplandı. Aşağıdaki formüller kullanılarak hesaplanan FİKİ değerlerinin yorumu, Tablo 3.3'ye göre yapıldı.

$$FİK_{OAAgNP} = \frac{\text{Kombinasyondaki OAAgNP MİK'i}}{MİK_{OAAgNP}} \quad FİK_{Antibiyotik} = \frac{\text{Kombinasyondaki Antibiyotik MİK'i}}{MİK_{Antibiyotik}}$$

$$FİKİ = FİK_{OAAgNP} + FİK_{Antibiyotik}$$

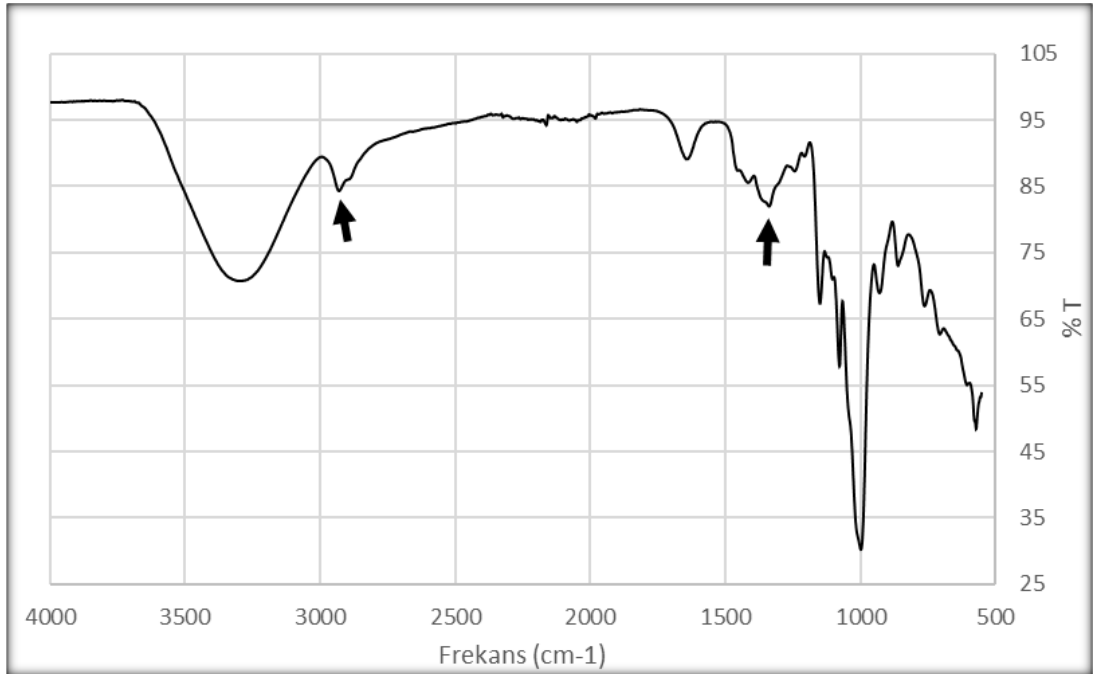
**Tablo 3.3.** FİKİ değerlendirme tablosu.

FİKİ Değeri	Etkileşim
≤ 0.50	Sinerji
> 0.50-0.75	Kısmi sinerji
> 0.75-1.00	Aditif etki
> 1.00-4.00	Etkisiz
> 4.00	Antagonizma

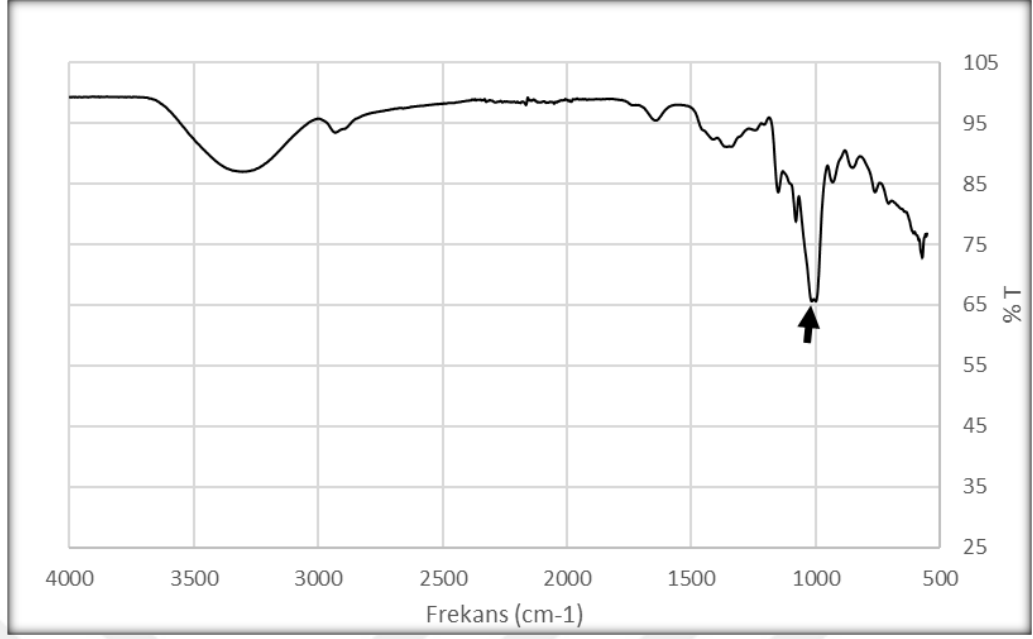
## 4. BULGULAR

### 4.1. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin FT-IR Spektrometresi ile Karakterizasyonu

Saf amilozun FT-IR analiz grafiği incelendiğinde  $1335\text{ cm}^{-1}$  ve  $2928\text{ cm}^{-1}$ 'de -C-H (metilen) fonksiyonel grubuna ait sırasıyla eğilme ve gerilme titreşimleri görülmektedir (Şekil 4.1). OAAgNP'ne ait spektrum incelendiğinde ise bu piklerin aynı dalga sayılarında yer aldığı ancak merkezlerinin daraldığı ve şiddetlerinin azaldığı tespit edilmiştir (Şekil 4.2). Saf amiloz spektrumunda,  $997\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen aromatik yapıya bağlı -OH gruplarına ait olan keskin pikin, elde edilen OAAgNP'ne ait spektrumda şiddetinin azaldığı ve  $997\text{ cm}^{-1}$  ve  $1016\text{ cm}^{-1}$  merkezli iki ayrı pik şeklinde bölündüğü görülmektedir. Benzer şekilde, saf amiloz spektrumunda  $857\text{ cm}^{-1}$ 'de görülen aromatik C-H düzlem içi eğilme pikinin, OAAgNP'ne ait spektrumlarında  $847\text{ cm}^{-1}$  frekansına kaydığı tespit edilmiştir (Şekil 4.1, Şekil 4.2).



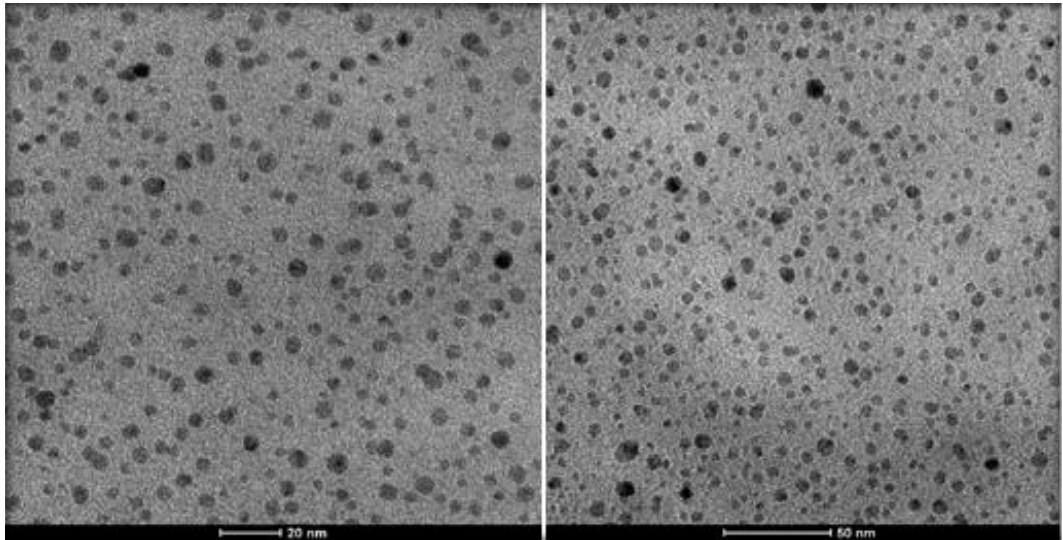
Şekil 4.1. Amilozun FT-IR spektrum grafiği.



**Şekil 4.2.** Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin FT-IR spektrum grafiği.

#### **4.2. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin TEM ile Karakterizasyonu**

Sentezlenen OAAgNP'nin TEM görüntüleri incelendiğinde gümüş nanopartiküllerin çapının 3 nm ile 8 nm aralığında değiştiği saptanmıştır (Şekil 4.3).



**Şekil 4.3.** Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin TEM görüntüsü.

OAAgNP'nin boyutunun ortalama 6.4 nm olduğu tahmin edilmektedir. Bu kompleksin okside amiloz kullanılarak başarılı bir şekilde sentezlenebileceği ve AgNP için indirgeyici olabileceği, stabilitesini artırmak için taşıyıcı bir ajan olarak kullanılabilmesi görülmüştür.

### 4.3. Klinik Örneklerden Soyutlanan *Staphylococcus aureus* Kökenlerinin Özellikleri

Kullanılan 50 kökenin tanımlanması ve metisiline duyarlılık testleri BD Phoenix 100 (Becton, Dickinson and Company, USA) cihazında yapılmıştır. Bu testler sonunda 8 (%16) köken metisiline dirençli, 42 (%84) köken metisiline duyarlı olarak bulunmuştur (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Kökenlerin metisilin direncine göre dağılımı.

Metisilin Direnci	Köken Sayısı	Yüzde (%)
MRSA	8	16
MSSA	42	84

MRSA: Metisilin dirençli *S. aureus*, MSSA: Metisilin duyarlı *S. aureus*

Soyutlanan kökenlerin 23'ü (%46) poliklinik, 13'ü (%26) servis ve 14'ü (%28) yoğun bakım hastalarından soyutlanmıştır (Tablo 4.2). Örneklerin kliniklere göre dağılımları Tablo 4.3'de verilmiştir.

**Tablo 4.2.** Kökenlerin kliniklere göre dağılımı.

Klinik Tipi	Köken Sayısı	Yüzde (%)
Poliklinik	23	46
Servis	13	26
Yoğun bakım	14	28



**Tablo 4.3.** Kökenlerin birimlere göre dağılımı.

<b>Bölüm</b>	<b>Köken Sayısı</b>	<b>Yüzde (%)</b>
Acil Tıp	3	6
Anesteziyoloji ve Reanimasyon	7	14
Beyin ve Sinir Cerrahisi	2	4
Çocuk Hastalıkları	1	2
Deri ve Zührevi Hastalıklar	5	10
Enfeksiyon Hastalıkları	1	2
Genel Cerrahi	8	16
Göz Hastalıkları	2	4
İç Hastalıkları	2	4
Kadın Hastalıkları ve Doğum	1	2
Kardioloji	3	6
KBB ve Baş Boyun Cerrahisi	2	4
Kalp ve Damar Cerrahisi	3	6
Nöroloji	1	2
Ortopedi ve Travmatoloji	5	10
Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi	1	2
Üroloji	3	6

Bu kökenlerin 21'i (%42) yara, 10'u (%20) trakeal aspirat, 7'si (%14) idrar, 5'i (%10) kan, 4'ü (%8) apse, 2'si (%4) burun ve 1'i (%2) konjonktiva kültüründen soyutlanmıştır (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Kökenlerin örnek tipine göre dağılımı.

<b>Örnek Tipi</b>	<b>Köken Sayısı</b>	<b>Yüzde (%)</b>
Apse	4	8
Burun	2	4
İdrar	7	14
Kan	5	10
Konjonktiva	1	2
Trakeal Aspirat	10	20
Yara	21	42

#### 4.4. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemiyle Antibakteriyel Etkinliğin Belirlenmesi

Gentamisin, siprofloksasin, fusidik asit ve mupirosinin antibakteriyel aktivitesi 50 *S. aureus* kökenine karşı sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle belirlenmiştir. Antibiyotiklerin MİK değerlerinin dağılımı Tablo 4.5'te verilmiştir.

**Tablo 4.5.** Antibiyotiklerin MİK değerleri dağılımı ( $\mu\text{g/ml}$ ).

Antibiyotik	MİK Değerleri												
	0.01	0.03	0.06	0.12	0.25	0.50	1	2	4	8	16	32	>32
Gentamisin	-	4	5	12	18	7	2	-	-	1	-	-	1
Siprofloksasin	-	-	-	2	25	9	3	4	1	-	1	4	1
Mupirosin	-	1	22	16	9	-	1	-	-	-	-	-	1
Fusidik asit	-	5	5	14	16	5	2	1	-	1	-	-	1

Tablo 4.6 'da ise antibiyotiklerin direnç sayı ve oranları gösterilmiştir. Üç kökenin birden fazla antibiyotiğe dirençli olduğu saptanmıştır.

**Tablo 4.6.** Antibiyotiklerin direnç sayı ve oranları.

Antibiyotik	Dirençli	
	Sayı	Yüzde (%)
Gentamisin	1	1
Siprofloksasin	8	16
Fusidik asit	1	2
Gentamisin+Siprofloksasin	1	2
Siprofloksasin+Fusidik Asit	1	2
Siprofloksasin+Mupirosin+Fusidik Asit	1	2

Kullanılan kökenlere karşı OAAgNP'nin antibakteriyel etkinliği sıvı mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiş ve MİK değerinin 16-250  $\mu\text{g/ml}$  aralığında ve MBK değerinin 62-4000  $\mu\text{g/ml}$  aralığında olduğu bulunmuştur (Tablo 4.7). Yapılan kontrol çalışmalarında okside amilozun antibakteriyel etkinliğinin olmadığı, *S. aureus* ATCC 29213 kökenine karşı OAAgNP MİK değerinin 125  $\mu\text{g/ml}$  olduğu saptanmıştır.

**Tablo 4.7.** Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin MİK ve MBK değerleri dağılımı ( $\mu\text{g/ml}$ ).

MİK / MBK	MİK ve MBK Değerleri									
	16	31	62	125	250	500	1000	2000	4000	8000
MİK	1	2	20	23	4	-	-	-	-	-
MBK	-	-	1	2	6	22	8	9	2	-

#### 4.5. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Antibiyotiklerle Kombinasyon Sonuçları

Kombinasyon çalışması için 3'ü MRSA, 7'si MSSA olmak üzere toplam 10 adet köken seçilmiş, saptanan OAAgNP ve antibiyotiklerin MİK değeri Tablo 4.8'de listelenmiştir.

**Tablo 4.8.** Antibiyotikler ve OAAgNP'nin kombinasyon çalışmasına alınan kökenlere karşı MİK değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ ).

Köken Sıra No	MİK Değerleri				
	Gentamisin	Siprofloksasin	Mupirosin	Fusidik asit	OAAgNP
3	1.00	0.12	0.12	0.12	62
6	8.00	0.25	0.06	0.06	31
9	0.25	0.25	0.06	1.00	62
12	1.00	16.00	0.25	0.12	62
21	0.50	4.00	0.25	2.00	62
24	0.12	0.50	1.00	0.50	62
25	0.50	32.00	0.06	0.50	62
34	0.50	1.00	0.25	0.50	62
35	0.25	1.00	0.25	0.25	62
41	0.25	0.50	0.12	0.12	62

Kombinasyon çalışmaları dama tahtası yöntemi ile yapılmış, inkübasyon sonunda dama tahtası mikropalakasında üreme görülmeyen en düşük konsantrasyonları içeren kuyucuğun hem OAAgNP, hem de antibiyotik için fraksiyonel inhibisyon konsantrasyon (FİK) değerleri hesaplanıp toplanarak fraksiyonel inhibisyon konsantrasyon indeksi (FİKİ) değeri bulunmuş, en küçük FİKİ değeri baz alınarak kombinasyonun etkileşimi Tablo 3.3'e göre değerlendirilmiştir.

Bu kökenlerde okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin gentamisin ile kombinasyon sonuçları Tablo 4.9'de listelenmiş olup, test edilen tüm kökenlerde sinerji saptanmıştır.

**Tablo 4.9.** Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin gentamisin ile kombinasyon sonuçları.

Köken Sıra No	FİK <sub>NP</sub> / FİK <sub>GN</sub>	FİKİ	Etkileşim
3	0.125 / 0.125	0.25	Sinerji
6	0.250 / 0.250	0.50	Sinerji
9	0.125 / 0.062	0.19	Sinerji
12	0.125 / 0.125	0.25	Sinerji
21	0.125 / 0.125	0.25	Sinerji
24	0.125 / 0.250	0.38	Sinerji
25	0.250 / 0.125	0.38	Sinerji
34	0.250 / 0.125	0.38	Sinerji
35	0.125 / 0.125	0.25	Sinerji
41	0.250 / 0.125	0.38	Sinerji

NP: OAAgNP, GN: Gentamisin

Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin siprofloksasin ile kombinasyon sonuçları Tablo 4.10'da listelenmiş olup test edilen beş kökende sinerji, beş kökende kısmi sinerji saptanmıştır.

**Tablo 4.10.** Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin siprofloksasin ile kombinasyon sonuçları.

Köken Sıra No	FİK <sub>NP</sub> / FİK <sub>SİP</sub>	FİKİ	Etkileşim
3	0.500 / 0.030	0.53	Kısmi Sinerji
6	0.250 / 0.007	0.26	Sinerji
9	0.500 / 0.015	0.52	Kısmi Sinerji
12	0.250 / 0.250	0.50	Sinerji
21	0.250 / 0.031	0.28	Sinerji
24	0.015 / 0.125	0.14	Sinerji
25	0.250 / 0.015	0.27	Sinerji
34	0.500 / 0.015	0.52	Kısmi Sinerji
35	0.500 / 0.015	0.52	Kısmi Sinerji
41	0.007 / 0.500	0.51	Kısmi Sinerji

NP: OAAgNP, SİP: Siprofloksasin

Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin mupirosin ile kombinasyon sonuçları Tablo 4.11’de listelenmiş olup test edilen iki kökende sinerji, sekiz kökende kısmi sinerji saptanmıştır.

**Tablo 4.11.** Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin mupirosin ile kombinasyon sonuçları.

Köken Sıra No	FİK <sub>NP</sub> / FİK <sub>MUP</sub>	FİKİ	Etkileşim
3	0.500 / 0.007	0.51	Kısmi Sinerji
6	0.250 / 0.007	0.26	Sinerji
9	0.500 / 0.007	0.51	Kısmi Sinerji
12	0.007 / 0.500	0.51	Kısmi Sinerji
21	0.500 / 0.031	0.53	Kısmi Sinerji
24	0.500 / 0.062	0.75	Kısmi Sinerji
25	0.007 / 0.500	0.51	Kısmi Sinerji
34	0.500 / 0.031	0.53	Kısmi Sinerji
35	0.500 / 0.031	0.53	Kısmi Sinerji
41	0.250 / 0.250	0.50	Sinerji

NP: OAAgNP, MUP: Mupirosin

Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin fusidik asit ile kombinasyon sonuçları Tablo 4.12’de listelenmiş olup test edilen tüm kökenlerde kısmi sinerji saptanmıştır.

**Tablo 4.12.** Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin fusidik asit ile kombinasyon sonuçları.

<b>Köken Sıra No</b>	<b>FİK<sub>NP</sub> / FİK<sub>FA</sub></b>	<b>FİKİ</b>	<b>Etkileşim</b>
3	0.062 / 0.500	0.56	Kısmi Sinerji
6	0.250 / 0.500	0.75	Kısmi Sinerji
9	0.250 / 0.500	0.75	Kısmi Sinerji
12	0.500 / 0.125	0.63	Kısmi Sinerji
21	0.500 / 0.250	0.75	Kısmi Sinerji
24	0.500 / 0.031	0.53	Kısmi Sinerji
25	0.500 / 0.015	0.52	Kısmi Sinerji
34	0.500 / 0.062	0.56	Kısmi Sinerji
35	0.500 / 0.125	0.63	Kısmi Sinerji
41	0.500 / 0.125	0.63	Kısmi Sinerji

NP: OAAgNP, FA: Fusidik asit

## 5. TARTIŞMA

Bakterilerde, klinik kullanımda olan antibiyotiklere karşı direncin gittikçe artması, halk sağlığını tehdit eden en önemli problemlerden biri olarak bildirilmektedir. Bunun sonucunda enfeksiyonların tedavisinde zorluklar, hatta ölümler görölmektedir. Bu yüzden acilen yeni antibakteriyel ilaçların geliştirilmesine gereksinim duyulmaktadır (WHO, 2020).

Nanoteknoloji sayesinde metaller nano boyuta indirildiğinde kimyasal, fiziksel ve optik özellikleri büyük ölçüde değiştirilmiş benzersiz özelliklere sahip yeni maddeler ortaya çıkmaktadır. Gümüş ise yanıkların, yaraların ve çeşitli bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için metalik gümüş, gümüş nitrat, gümüş sülfadiazin formunda çok eski zamanlardan beri kullanılmaktadır. Son yıllarda yoğun bir şekilde araştırılan nanopartikül formundaki metalik gümüş, potansiyel bir antibakteriyel ajan olarak umut vermektedir (Rai vd., 2009).

### 5.1. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Sentezi ve TEM Analizi

Çalışmamızda, Zhou vd. (2016)'nin yaptığı gibi oksidan olarak hidrojen peroksit ve katalizör olarak bakır sülfat kullanılarak iki aşamalı bir oksidasyon yöntemi ile oksidasyon seviyesi ve karboksil içeriği yüksek olan oksitlenmiş amiloz hazırlanmıştır. Bu araştırmacılar, eklenen karboksil grupları nedeniyle oksitlenmiş amilozun sudaki çözünürlüğünün arttığını bildirmiştir.

Lyu vd. (2017) tarafından indirgen madde olarak okside amiloz kullanılarak okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksi sentezlenmiş ve yüksek kontrastlı geçirimli elektron mikroskobu görüntüleri değerlendirilerek boyutunun yaklaşık 18.8 nm olduğu tahmin edilmiştir. Mohan vd. (2016) ise nişasta ve dekstroz kullanarak

sentezledikleri AgNP'n boyutunun 15-23 nm aralığında olduğunu bildirmiştir. Ateş vd. (2020), kimyasal bir yöntem ile sentezleyip kitosan ile kapladıkları AgNP'n boyutunun 20-80 nm aralığında olduğunu saptamıştır. Bizim sentezlediğimiz OAAgNP boyutları da TEM ile değerlendirilmiş ve 3-8 nm aralığında olduğu saptanmıştır. Ayrıca literatürde farklı boyutta sentezlenmiş birçok AgNP yayını bulunmaktadır (Ahmad vd., 2019; Crisan vd., 2021).

## **5.2. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Antibakteriyel Aktivitesi**

Değişik yöntemlerle sentezlenerek farklı boyutta gümüş nanopartiküllerin elde edildiği ve bu nanopartiküllerin *S. aureus* kökenlerinin yanı sıra birçok bakteriye karşı antibakteriyel etkinlik gösterdiği bildirilmiştir (Mustatea vd., 2014; Qamer vd., 2021; Tang ve Zheng, 2018). Kimyasal bir yöntemle gallik asit kullanarak 7, 29, 89 nm boyutunda AgNP sentezleyen Martínez-Castañón vd. (2008), metisiline duyarlı *S. aureus* ATCC 25923 kökenine karşı yaptıkları antibakteriyel aktivite testlerinde MİK değerini 7.5-33.6 µg/ml aralığında bulmuştur. Diğer bir çalışmada Kora ve Sashidhar (2015), *Anogeissus latifolia* (Hint) ve *Boswellia serrata* (Günlük) sakızı kullanarak ortalama 5.7, 7.5 nm boyutunda sentezledikleri AgNP kullanarak aynı kökene karşı MİK ve MBK değerini sırasıyla 10 ve 12 µg/ml olarak saptamıştır. Anh vd. (2019), *Arachis pintoi* özü kullanarak 4-24 nm boyutunda AgNP sentezlemiş ve bu partiküllerin metisiline dirençli *S. aureus* ATCC 43300 kökenine karşı MİK değerini 16.52 µg/ml olarak bildirmiştir.

Jang vd. (2015) tarafından stabilizatör olan setil trimetil amonyum bromür ve indirgeyici ajan olarak da *Artemisia capillaris* özütü kullanarak 10.7-22.3 nm boyutunda sentezlenen AgNP ile 19 MRSA, 1 MSSA kökenine karşı yapılan çalışmada MİK değeri 15.6-62.5 µg/ml aralığında saptanmıştır. Diğer bir çalışmada Konappa vd. (2021), *Trichoderma harzianum* filtratı kullanarak 72 nm boyutunda AgNP sentezlemiş ve bu partiküllerin *S. aureus* NCIM-2079 kökenine karşı MİK değerini 256 µg/ml olarak bildirmiştir.



Lyu vd. (2020), tarafından okside amiloz kullanılarak ortalama 18.8 nm boyutunda sentezlenen OAAgNP'nin *S. aureus* ATCC 6538 kökenine karşı antibakteriyel etkinliği, ultraviyole görünür spektrofotometre ile OD<sub>600</sub> değeri ölçülerek belirlenmiş ve güçlü antibakteriyel aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda aynı yöntem ile sentezlediğimiz OAAgNP klinik örneklerden soyutlanan 8 MRSA, 42 MSSA kökenine karşı sıvı mikrodilüsyon yöntemiyle test edilmiştir. Çalışmanın sonucunda bu partiküllerin MRSA kökenlerine karşı OAAgNP'nin MİK ve MBK değerleri sırasıyla 31-250 µg/ml, 62-4000 µg/ml aralığında, MSSA kökenlerine karşı ise 16-250 µg/ml, 125-4000 µg/ml aralığında bulunmuştur. Martínez-Castañón vd. (2008) ve Smekalova vd. (2016) yaptıkları çalışmalarda AgNP boyutu ile antibakteriyel aktivite arasındaki ilişkiyi araştırmış ve partikül boyutu arttıkça antibakteriyel etkinliğin azaldığını bildirmiştir.

### **5.3. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Antibiyotikler ile Sinerjik Etkileşimi**

İnsanlarda ve hayvanlarda uygun olmayan ve denetimsiz antibiyotik kullanımı çoklu ilaca dirençli bakterilerin ortaya çıkmasına yol açmakta ve yeni antibakteriyel ajanların ve yaklaşımların geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Mevcut kullanımda olan antibakteriyel ilaçlardan farklı kombinasyonların türetilmesinin, yeni antibakteriyel ilaç keşfetmekten daha kolay ve ucuz olduğu kanısına varılmıştır. AgNP hem hücre zarının geçirgenliğini artırarak, hem de protein ve DNA sentezini inhibe ederek antibakteriyel etki gösterdiği dikkate alındığında, bu madde ile birlikte kullanılan antibiyotiklerin bakteri hücresine girişinin kolaylaşmasına bağlı olarak, olumlu bir etkileşimin olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde, farklı cins ve tür bakteriler ile yapılmış, AgNP-antibiyotik kombinasyonlarına yönelik çalışmalar bulunmakla birlikte, OAAgNP-antibiyotik kombinasyonuna yönelik herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır (Bruna vd., 2021). Kombinasyon çalışmalarında dama tahtası yönteminin yanı sıra çoğu çalışma disk difüzyon yöntemi kullanılarak yapılmıştır (Birla vd., 2009; Fayaz vd., 2010; Shahverdi

vd., 2007). Sinerji testlerinin amacı MİK değerinden daha düşük konsantrasyonlar kullanılarak antibakteriyel etki elde etmek iken, disk difüzyon yöntemiyle mevcut antibiyotik disklerine AgNP eklenerek ya da agar kuyucuk yöntemiyle sinerjik aktivite testleri yapılmaya çalışılmıştır. Bunun yanı sıra AgNP'nin katı agarda ne ölçüde yayılabileceğine dair de çok az bilgi bulunmaktadır. Ayrıca bu yöntemin sonuçlarını değerlendirmek ve sinerjistik olarak sınıflandırmak için bir standart bulunmamaktadır. (Smekalova vd., 2016; Yılmaz, 2021).

### **5.3.1. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Gentamisin ile Sinerjik Etkileşimi**

Gentamisin, stafilokokal deri enfeksiyonlarının topikal tedavisinde sıklıkla tercih edilen, bakteri ribozomunun 30S birimine bağlanarak protein sentezini inhibe eden, aminoglikozit grubu, geniş spektrumlu bir antibiyotiktir (Mohan vd., 2015).

Kalyani vd. (2019) *Annona squamosa* sulu yaprak özütü ile 6.6-9 nm boyutunda AgNP sentezlemiştir. *S. aureus* NCIM-2079 kökenine karşı agar kuyucuk difüzyon yöntemiyle yapılan kombinasyon testlerinde AgNP (25 µg/ml) inhibisyon zonu 16.25 mm, gentamisin (50 µg/ml) inhibisyon zonu 20.28 mm, AgNP-gentamisin kombinasyonunun ise 22.06 mm olarak ölçülmüş, kombinasyonun sinerjik aktivite gösterdiği yorumu yapılmıştır.

Saratale vd. (2017), *Argyria nervosa* sulu yaprak özütünden sentezlediği AgNP'n boyutunu ortalama 15 nm (5-35 nm) olarak belirlemiştir. *S. aureus* kökenine karşı 600 nm'de optik yoğunluk ölçülerek yapılan testlerde bu partiküllerin MİK ve MBK değerleri sırasıyla 60 ve 80 µg/ml olarak bulunmuştur. Disk difüzyon yöntemiyle yapılan kombinasyon testinde ise nanopartiküllü (25 µl) ve nanopartikülsüz gentamisin (120 µg) disklerinin inhibisyon zonu sırasıyla 19.2 ve 17.4 mm olarak ölçülmüş, sinerjik aktivite gözlemlendiği rapor edilmiştir.

Rangarajan vd. (2018) tarafından *Lepidosphaeria* sp. PM0651419 mantar kökeni kullanılarak, hücre dışı sentez yoluyla 60-80 nm boyutunda AgNP sentezlenmiştir. *S. aureus* 209P (ATCC 6538P), *S. aureus* ATCC 6338, MRSA E-710 kökenlerine karşı agar kuyucuk yöntemi ile test edilen AgNP sırasıyla 15, 15, 17 mm, gentamisin (100 µg/ml) ise 0, 10, 0 mm inhibisyon zonu oluşturmuştur. AgNP-gentamisin kombinasyonunun inhibisyon zonu ise sırasıyla 17, 16, 14 mm olarak ölçülmüş ve sinerjik aktivite olarak yorumlanmıştır.

Moteriya vd. (2017) tarafından *Cassia roxburghii* sulu yaprak özütü kullanılarak AgNP sentezlenmiş ve bunların boyutunun 15-20 nm aralığında olduğu saptanmıştır. *S. aureus* ATCC 29737 kökenine karşı agar disk difüzyon yöntemiyle test edilen AgNP ve gentamisin (10 µg) diski inhibisyon zonları sırasıyla 0, 16 mm ölçülmüştür. Yapılan kombinasyon çalışmasında AgNP içeren gentamisin diskinin inhibisyon zonu ise 16 mm ölçülmüş ve sinerjik aktivite saptanmamıştır.

Buszewski vd. (2018) tarafından yapılan çalışmada *Streptacidiphilus durhamensis* kökeni kullanılarak 8-48 nm boyutunda AgNP sentezlenmiştir. *S. aureus* ATCC 6338 kökenine karşı yapılan testlerde AgNP (100 µg/ml) ve gentamisin (30 µg) sırasıyla 10, 25 mm inhibisyon zonu oluşturmuştur. Tek disk ile yapılan sinerji testinde AgNP ile gentamisin birlikte 22.3 mm inhibisyon zonu oluşturmuş ve antagonizma olarak yorumlanmıştır. Daha önce de belirtildiği gibi disk difüzyon yönteminde gümüş nanopartiküllerin agar içine ne derece yayılabildiği ile ilgili bilgilerin yetersiz olması ve bu kombinasyon deneylerinde farklı etkileşimlerin gözlenmesi nedeniyle dama tahtası yönteminin önemi ortaya çıkmaktadır.

Dama tahtası yöntemiyle yapılan AgNP-gentamisin kombinasyon çalışmalarından biri Rastogi vd. (2015) tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada, *Cochlospermum gossypium*'dan elde edilen kondagogu sakızı, indirgen/stabilize edici madde olarak kullanılıp 3.4-8.2 nm boyutunda AgNP sentezlenmiştir. Bu partiküllerin gentamisin ile yapılan kombinasyon deneylerinde FİKİ değeri, metisiline duyarlı *S. aureus* ATCC 25923 kökenine karşı 0.45, *S. aureus* ATCC 49834 kökenine karşı ise 0.70 olarak bulunmuş ve sırasıyla sinerji, aditif etki olarak yorumlanmıştır. Bir diğer çalışmada ise Smekalova vd. (2016), gümüş nitratin, D-maltoz ve sodyum borohidrit

tarafından indirgenmesi yoluyla kimyasal olarak 8 nm ve 28 nm boyutunda iki farklı AgNP sentezlemiştir. Dama tahtası yöntemi ile yapılan AgNP-gentamisin kombinasyon deneyinde *S. aureus* GP0004 kökenine karşı FİKİ değeri 0.40 ve 0.50 olarak bulunmuş, bu partiküllerin her iki boyutunda da sinerji saptanmıştır. Punjabi vd. (2018) *Pseudomonas hibiscicola* ile 40 nm boyutunda hücre dışı sentezlenen AgNP, metisiline dirençli *S. aureus* ATCC 43300 kökenine karşı test edilmiş, AgNP-gentamisin kombinasyonunun FİKİ değeri 0.50 olarak hesaplanmış ve sinerjistik etki gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise seçilen 10 klinik *S. aureus* kökeni ile yapılan OAAgNP-gentamisin kombinasyon testinde FİKİ değeri 0.19-0.38 aralığında hesaplanmış ve tüm kökenlerde sinerji saptanmıştır.

### **5.3.2. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Siprofloksasin ile Sinerjik Etkileşimi**

Siprofloksasin, DNA replikasyonunu engelleyerek bakterisidal etki gösteren oral, topikal ve intravenöz formülasyonları bulunan, Gram pozitif ve negatif bakterilere etkili geniş spektrumlu florokinolon grubu bir antibiyotiktir (Davis vd., 1996).

Devi ve Joshi (2012), topraktan elde ettikleri *Aspergillus terreus* SP5, *Paecilomyces lilacinus* SF1 ve *Fusarium* sp. MP5 mantar kökenleri ile 5-50 nm boyutunda küresel üç farklı AgNP sentezlemiştir. Bu nanopartiküllerin antibakteriyel aktivitesini saptamak için *S. aureus* MTCC 96 kökeni kullanılmıştır. Disk difüzyon yöntemiyle yapılan testte siprofloksasinin inhibisyon zonu 34 mm, *A. terreus* SP5, *P. lilacinus* SF1 ve *Fusarium* sp. MP5 kökenlerinden sentezlenen AgNP'n inhibisyon zonu sırasıyla 8, 10, 10 mm olarak ölçülmüştür. Siprofloksasin disklerine 3 farklı AgNP (20 µl) emdirilerek yapılan kombinasyon testlerinde, inhibisyon zonu sırasıyla 38, 35, 38 mm bulunmuştur.

El-Mekawy vd. (2021), topraktan soyutlanan *Aspergillus flavus* KF946095 kökeni ile 56 nm boyutunda AgNP sentezlemiştir. Bu nanopartikülleri ve

siprofloksasini 6 mm çapındaki disklere emdirerek *S. aureus* DSM 1104 kökenine karşı disk difüzyon yöntemiyle duyarlılık testleri yapmıştır. Siprofloksasin (30, 60 µg/ml) disklerinde inhibisyon zonu sırasıyla 3, 9.5 mm, AgNP (20, 40 µg/ml) disklerinde ise 12, 18.8 mm olarak ölçülmüştür. Tek disk difüzyon yöntemiyle yapılan kombinasyon testinde inhibisyon zonları 30 µg/ml siprofloksasin - 20 µg/ml AgNP içeren diskte 28 mm, 60 µg/ml siprofloksasin - 40 µg/ml AgNP bulunan diskte ise 62 mm olarak belirlenmiş ve sinerjik etki olarak yorumlanmıştır. Aynı yöntem ile yapılan diğer çalışmada Saratale vd. (2017), *S. aureus* kökenine karşı AgNP (25 µl) emdirilmiş ve emdirilmemiş siprofloksasin diskinin (5 µg) inhibisyon zonunu sırasıyla 29.1, 27.1 mm olarak ölçmüş, sinerjik aktivitenin görüldüğünü bildirmiştir.

Tyagi vd. (2019), entomopatojenik bir mantar olan *Beauveria bassiana*'dan hücre dışı sentez yöntemiyle 10-50 nm aralığında değişen boyutta üçgen, dairesel ve altıgen şekilli AgNP sentezlemiştir. Bu nanopartiküllerin *S. aureus* kökenine karşı yapılan duyarlılık testinde AgNP ve siprofloksasin MİK değeri sırasıyla 4.5 ve 0.7 ppm (µg/ml) saptanmıştır. Farklı bir yöntemle yapılan kombinasyon çalışmasında, siprofloksasin ile AgNP'nin 1:1 oranında karıştırıldığında MİK değerinin 0.5 ppm'e düştüğü saptanmış ve bu sonucu sinerjik aktivite olarak yorumlamıştır.

Rastogi vd. (2015) dama tahtası yöntemiyle yaptıkları çalışmada, *S. aureus* ATCC 25923 ve *S. aureus* ATCC 49834 kökenlerine karşı, AgNP-siprofloksasin kombinasyonunun FİKİ değerini sırasıyla 0.70 ve 0.60 bulmuş, sonucu aditif etki olarak bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da aynı yöntemle OAAgNP-siprofloksasin kombinasyonunun FİKİ değeri 0.14-0.53 aralığında hesaplanmış ve beş kökende sinerji, diğer kökenlerde kısmi sinerji saptanmıştır.

### **5.3.3. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Mupirosin ile Sinerjik Etkileşimi**

Mupirosin, impetigo, folikülit gibi yüzeysel cilt enfeksiyonlarının etkeni olan stafilokoklara ve burunda MRSA kolonizasyonuna karşı oldukça etkili dar spektrumlu topikal bir antibiyotiktir (Khoshnood vd., 2019).

Patates bitkisinin patojenik mantarı olan *Phytophthora infestans* kökenini kullanarak 5-80 nm boyutunda AgNP sentezleyen Thirumurugan vd. (2016), dama tahtası yöntemiyle yaptıkları testlerde *S. aureus* ATCC 25922 kökenine karşı AgNP-mupirosin kombinasyonunun FİKİ değerini 0.30 hesaplamış ve sinerjik aktivite olarak yorumlamıştır. Bizim çalışmamızda da aynı yöntemle OAAgNP ve mupirosin arasında kombinasyon deneyleri yapılmış, FİKİ değeri 0.26-0.75 aralığında bulunmuş ve iki kökende sinerji, sekiz kökende kısmi sinerji saptanmıştır.

### **5.3.4. Okside Amilozlu Gümüş Nanopartikül Kompleksinin Fusidik Asit ile Sinerjik Etkileşimi**

Fusidik asit, cilt enfeksiyonlarının yanı sıra kronik kemik ve eklem enfeksiyonlarını tedavi etmek için kullanılan antistafilokokal bir antibiyotiktir. (Fernandes, 2016).

Bu antibiyotiğin AgNP ile kombinasyon çalışması, Sayed Metwally vd. (2018) tarafından farklı bir yöntemle yapılmıştır. Bu çalışmada kimyasal bir yöntemle gümüş nitrat, sodyum sitrat ile indirgenerek AgNP sentezlenmiştir. Bu partiküllerin ortalama 36 nm boyutunda ve üçgen şekilli olduğu, Beckman Coulter parçacık boyut analizörü ve TEM ile saptanmıştır. Elde edilen AgNP'nin antibakteriyel aktivitesi, fusidik aside dirençli 14 MRSA ve 6 MSSA kökenine karşı denenmiş tüm kökenler 100 µg/ml içeren sabit konsantrasyondaki nanopartiküllere duyarlı olarak bulunmuştur. Aynı sabit konsantrasyon kullanılarak AgNP-fusidik asit kombinasyonunun tüm kökenlere

karşı duyarlı olduğu da bildirilmiştir. Bu çalışmada disk difüzyon ya da dama tahtası gibi sık kullanılan bir metod kullanılmamasından dolayı çalışmamız ile karşılaştırma yapılamamaktadır. Yaptığımız araştırma sonucunda bu yayın dışında AgNP-fusidik asit kombinasyon çalışmasına rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise OAAgNP ile fusidik asit kombinasyonlarının FİKİ değeri 0.52-0.75 aralığında hesaplanmış ve tüm kökenlerde kısmi sinerji saptanmıştır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Denenen 50 *S. aureus* kökeninde, OAAgNP'nin MİK değerlerinin 16-250 µg/ml aralığında değiştiği, indirgen madde olarak kullanılan okside amilozun antibakteriyel etkisinin olmadığı saptanmıştır.
- Üç MRSA, yedi MSSA olmak üzere on *S. aureus* kökeni ile yapılan sinerji testlerinde tüm kökenlerde OAAgNP-gentamisin arasında sinerji, OAAgNP-fusidik asit arasında ise kısmi sinerji bulunmuştur. OAAgNP-siprofloksasin arasında 5 kökende sinerji, 5 kökende kısmi sinerji, OAAgNP-mupirosin arasında ise 2 kökende sinerji, 8 kökende kısmi sinerji bulunmuştur.
- Antibakteriyel maddelerin bakterisidal veya bakteriyostatik etki şeklini belirlemeye yarayan zamana bağlı ölüm eğrisi deneyleri ile bu kombinasyonların desteklenmesinin yararlı olacağı düşünülmektedir.
- *In vitro* sitotoksosite testleri ile OAAgNP'nin canlı hücrelere etkilerinin araştırılması, sonraki çalışmalar için önemli bir adım olacaktır.
- Deney hayvanları ile yapılacak *in vivo* denemeler OAAgNP'nin klinik denemeleri için önemli bir basamak olacaktır.
- Okside amilozlu gümüş nanopartikül kompleksinin farklı cins ve türlere ait bakterilere karşı etkinliği, farklı antibiyotikler ile kombinasyon çalışmaları önerilebilir.
- Etnobotanik çalışmalar ile antibakteriyel etkinliği olduğu düşünülen bitkilerin sulu özütünden nanopartiküller sentezlenerek, antibakteriyel etkinlikleri ve topikal antibiyotiklerin yanı sıra diğer antibakteriyellerle sinerjik aktiviteleri araştırılabilir.



## KAYNAKLAR

- Abdul Salam, H., Raju, R., Murugesan, K., P, J., Gunalan, S. ve Sivaraj, R. (2012). Plants: Green Route for Nanoparticle Synthesis. *International Research Journal of Biological Sciences*, 1, 85-90.
- Adams, M. R. ve Moss, M. O. (2008). *Food microbiology* (3rd ed.). Cambridge, UK: RSC Publishing.
- Ahmad, S., Munir, S., Zeb, N., Ullah, A., Khan, B., Ali, J., ... Ali, S. (2019). Green nanotechnology: A review on green synthesis of silver nanoparticles - an ecofriendly approach. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 5087-5107. doi:10.2147/IJN.S200254
- Alexander, J. W. (2009). History of the medical use of silver. *Surgical Infections*, 10(3), 289-292. doi:10.1089/sur.2008.9941
- Altuner, E. E. (2014). Nano Kremlerin Üretimi. *Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi*, 4(1), 52-57.
- Anderson, E. T., Young, L. S. ve Hewitt, W. L. (1978). Antimicrobial synergism in the therapy of gram-negative rod bacteremia. *Chemotherapy*, 24(1), 45-54. doi:10.1159/000237759
- Anh, N. P., Quang, P. N. M., Van, D. T., Van, L. T. C., Linh, D. N., Minh, N. V., ... Tri, N. (2019). Biosynthesis of silver nanoparticles using *Arachis pintoi* extract and its antibacterial activity. *Journal of Biochemical Technology*, 10(4), 16-25.
- Appel, G. B. (1978). Gentamicin in 1978. *Annals of Internal Medicine*, 89(4), 528. doi:10.7326/0003-4819-89-4-528
- Argudín, M. Á., Mendoza, M. C. ve Rodicio, M. R. (2010). Food Poisoning and *Staphylococcus aureus* Enterotoxins. *Toxins*, 2(7), 1751-1773. doi:10.3390/toxins2071751
- Armstrong, D. (1999). Infectious Diseases. J. Cohen (Ed.), *Staphylococci and the micrococaceae* içinde . London: Mosby-Harcourt Publishers Ltd.
- Arole, D. V. M. ve Munde, P. S. V. (2014). Fabrication of nanomaterials by top-down and bottom-up approaches – an overview. 17 Eylül 2021 tarihinde <https://www.semanticscholar.org/paper/FABRICATION-OF-NANOMATERIALS-BY-TOP-DOWN-AND-%E2%80%93-AN-Arole-Munde/34f8921434fb256c9c8cca886722b5c920a1e4d2> adresinden erişildi.
- Ateş, H. (2015). Nano parçacıklar ve nano teller. *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi Part C: Tasarım ve Teknoloji*, 3(1), 437-442.
- Ateş, M., Yılmaz, E., Kar, B. ve Kars Durukan, İ. (2020). Synthesis and Characterization of Silver Nanoparticles and Coating with Chitosan. *Journal of Polytechnic*. doi:10.2339/politeknik.632079
- Ayanoğlu-Dülger, G. (1987). Antibiyotik-antibiyotik olumsuz etkileşimleri. *Ankem Dergisi*, 1(3), 298-304.
- Ayanoğlu-Dülger, G. (1996). *İlaç Etkileşmelerinin Farmakolojik Esasları* (1. bs., C. 28). İstanbul: İstanbul Eczacı Odası Yayınları.

- Aydemir, Ş., Çöplü, N., Gülay, Z., Gür, D., Hasdemir, U., Karahan, Z. C., ... Söyletir, G. (2016). Antibiyotik Duyarlılık Testleri, EUCAST: Uygulama, Yorum ve Uzman Kurallar. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 46(2016), 212.
- Aymonier, C., Schlotterbeck, U., Antonietti, L., Zacharias, P., Thomann, R., Tiller, J. ve Mecking, S. (2003). Hybrids of silver nanoparticles with amphiphilic hyperbranched macromolecules exhibiting antimicrobial properties. *Chemical communications (Cambridge, England)*, 8, 3018-9. doi:10.1039/B208575E
- Balaban, N. ve Rasooly, A. (2000). Staphylococcal enterotoxins. *International Journal of Food Microbiology*, 61(1), 1-10. doi:10.1016/s0168-1605(00)00377-9
- Bayda, S., Adeel, M., Tuccinardi, T., Cordani, M. ve Rizzolio, F. (2019). The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical-Physical Applications to Nanomedicine. *Molecules*, 25(1). doi:10.3390/molecules25010112
- Bazzicalupi, C., Bianchi, A., García-España, E. ve Delgado-Pinar, E. (2014). Metals in supramolecular chemistry. *Inorganica Chimica Acta*, 417, 3-26. doi:10.1016/j.ica.2014.03.001
- Berends, E. T. M., Horswill, A. R., Haste, N. M., Monestier, M., Nizet, V. ve von Köckritz-Blickwede, M. (2010). Nuclease expression by *Staphylococcus aureus* facilitates escape from neutrophil extracellular traps. *Journal of Innate Immunity*, 2(6), 576-586. doi:10.1159/000319909
- Bhakdi, S. ve Tranum-Jensen, J. (1991). Alpha-toxin of *Staphylococcus aureus*. *Microbiological Reviews*, 55(4), 733-751. doi:10.1128/mr.55.4.733-751.1991
- Bien, J., Sokolova, O. ve Bozko, P. (2011). Characterization of Virulence Factors of *Staphylococcus aureus*: Novel Function of Known Virulence Factors That Are Implicated in Activation of Airway Epithelial Proinflammatory Response. *Journal of Pathogens*, 2011, 601905. doi:10.4061/2011/601905
- Bilgehan, H. (2000). *Klinik Mikrobiyoloji Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları* (10. bs.). İzmir: Fakülteler Kitabevi.
- Birla, S. s., Tiwari, V. v., Gade, A. k., Ingle, A. p., Yadav, A. p. ve Rai, M. k. (2009). Fabrication of silver nanoparticles by *Phoma glomerata* and its combined effect against *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Letters in Applied Microbiology*, 48(2), 173-179. doi:10.1111/j.1472-765X.2008.02510.x
- Bojarska, J., Maniukiewicz, W., Fruziński, A., Jędrzejczyk, M., Wojciechowski, J. ve Krawczyk, H. (2014). Structural and spectroscopic characterization and Hirshfeld surface analysis of major component of antibiotic mupirocin – pseudomonic acid A. *Journal of Molecular Structure*, 1076, 126-135. doi:10.1016/j.molstruc.2014.07.049
- Brinkmann, V., Reichard, U., Goosmann, C., Fauler, B., Uhlemann, Y., Weiss, D. S., ... Zychlinsky, A. (2004). Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science (New York, N.Y.)*, 303(5663), 1532-1535. doi:10.1126/science.1092385
- Bruna, T., Maldonado-Bravo, F., Jara, P. ve Caro, N. (2021). Silver Nanoparticles and Their Antibacterial Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), 7202. doi:10.3390/ijms22137202
- Busi, M. V., Barchiesi, J., Martín, M. ve Gomez-Casati, D. F. (2014). Starch metabolism in green algae. *Starch—Stärke*, 66(1-2), 28-40. doi:10.1002/star.201200211

- Buszewski, B., Railean-Plugaru, V., Pomastowski, P., Rafińska, K., Szultka-Mlynska, M., Golinska, P., ... Dahm, H. (2018). Antimicrobial activity of biosilver nanoparticles produced by a novel *Streptacidiphilus durhamensis* strain. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 51(1), 45-54. doi:10.1016/j.jmii.2016.03.002
- Callister, W. D. ve Rethwisch, D. G. (2010). *Materials science and engineering: An introduction* (8th ed.). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons.
- CDC. (2020, 13 Mart). About Antibiotic Resistance. 13 Eylül 2021 tarihinde <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html> adresinden erişildi.
- Cheung, G. Y. C., Yeh, A. J., Kretschmer, D., Duong, A. C., Tuffuor, K., Fu, C.-L., ... Otto, M. (2015). Functional characteristics of the *Staphylococcus aureus*  $\delta$ -toxin allelic variant G10S. *Scientific Reports*, 5(1), 18023. doi:10.1038/srep18023
- CLSI. (2018). *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically* (11th ed., C. CLSI Standart M07). Wayne, Pa.: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- Collignon, P. ve Turnidge, J. (1999). Fusidic acid in vitro activity. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 12, S45-S58. doi:10.1016/S0924-8579(98)00073-9
- Contera, S., Bernardino de la Serna, J. ve Tetley, T. D. (2020). Biotechnology, nanotechnology and medicine. *Emerging Topics in Life Sciences*, 4(6), 551-554. doi:10.1042/ETLS20200350
- Crisan, C.M., Mocan, T., Manolea, M., Lasca, L.I., Tâbâran, F.-A., Mocan, L. (2021). Review on Silver Nanoparticles as a Novel Class of Antibacterial Solutions. *Appl. Sci.*11, 1120. <https://doi.org/10.3390/app11031120>
- Cunha, R. C., Rosa, M. D. H. da, Silva, C. da, Santos, F. D. S. ve Leite, F. P. L. (2019). Staphylococcal slime layers and biofilm from different origins. *Ciência Rural*, 49(5), e20180783. doi:10.1590/0103-8478cr20180783
- Davis, R., Markham, A. ve Balfour, J. A. (1996). Ciprofloxacin. *Drugs*, 51(6), 1019-1074. doi:10.2165/00003495-199651060-00010
- Deshmukh, K. (2019). Nanotechnology in Ancient Era. M. Khoobchandani ve A. Saxena (Ed.), *Biotechnology Products in Everyday Life* içinde , EcoProduction (ss. 3-14). Cham: Springer International Publishing. doi:10.1007/978-3-319-92399-4\_1
- Deutsch, D. G. ve Mertz, E. T. (1970). Plasminogen: Purification from Human Plasma by Affinity Chromatography. *Science*, 170(3962), 1095-1096. doi:10.1126/science.170.3962.1095
- Devi, L. S. ve Joshi, S. R. (2012). Antimicrobial and Synergistic Effects of Silver Nanoparticles Synthesized Using Soil Fungi of High Altitudes of Eastern Himalaya. *Mycobiology*, 40(1), 27-34. doi:10.5941/MYCO.2012.40.1.027
- Dobie, D. ve Gray, J. (2004). Fusidic acid resistance in *Staphylococcus aureus*. *Archives of Disease in Childhood*, 89(1), 74-77. doi:10.1136/adc.2003.019695
- Duran, H., Çeken, N. ve Kula-Atik, T. (2021). Çeşitli Klinik Örneklerden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarının Antibiyotik Direnç Oranları. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 51(3), 233-238. doi:doi:10.5222/TMCD.2021.72687

- Duran-Reynals, F. (1933). Studies on a certain spreading factor existing in bacteria and its significance for bacterial invasiveness. *The Journal of Experimental Medicine*, 58(2), 161-181. doi:10.1084/jem.58.2.161
- Durmaz Çetin, B., Özcan, N., Oktar, M., Gündüz, A. ve Gül, M. (2004). Yara örneklerinde izole edilen stafilocok suşlarının çeşitli antibiyotiklere direncinin araştırılması. *The Medical Bulletin of Sisli Etfal Hospital*, 38(2), 44-47.
- Ebrahiminezhad, A., Raee, M. J., Manafi, Z., Sotoodeh Jahromi, A. ve Ghasemi, Y. (2016). Ancient and Novel Forms of Silver in Medicine and Biomedicine. *Journal of Advanced Medical Sciences and Applied Technologies*, 2(1), 122. doi:10.18869/nrip.jamsat.2.1.122
- Ejim, L., Farha, M. A., Falconer, S. B., Wildenhain, J., Coombes, B. K., Tyers, M., ... Wright, G. D. (2011). Combinations of antibiotics and nonantibiotic drugs enhance antimicrobial efficacy. *Nature Chemical Biology*, 7(6), 348-350. doi:10.1038/nchembio.559
- Eliopoulos, G. M. ve Eliopoulos, C. T. (1988). Antibiotic combinations: Should they be tested? *Clinical Microbiology Reviews*, 1(2), 139-156.
- El-Mekkawy, R. M., Almanaa, T. N., Yassin, M. A., Rabie, G. ve Saleh, N. (2021). Silver Nanoparticles (AgNPs) Biosynthesized by *Aspergillus flavus* KF946095, their Characterization and Antibacterial Activity. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, 15(1), 105-113. doi:10.22207/JPAM.15.1.05
- Esmeray, E. ve Özata, O. (2019). Nanopartiküllerin Çevre Mühendisliğinde Kullanımı ve Temel Laboratuvar Malzemeleri ile Gümüş Nanopartikül (AgNPs) Sentezi. *European Journal of Science and Technology*, 521-527. doi:10.31590/ejosat.570308
- EUCAST. (2019). The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0. <https://eucast.org/> adresinden erişildi.
- Farjadian, F., Ghasemi, A., Gohari, O., Roointan, A., Karimi, M. ve Hamblin, M. R. (2019). Nanopharmaceuticals and nanomedicines currently on the market: Challenges and opportunities. *Nanomedicine (London, England)*, 14(1), 93-126. doi:10.2217/nnm-2018-0120
- Fayaz, A. M., Balaji, K., Girilal, M., Yadav, R., Kalaichelvan, P. T. ve Venketesan, R. (2010). Biogenic synthesis of silver nanoparticles and their synergistic effect with antibiotics: A study against gram-positive and gram-negative bacteria. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 6(1), 103-109. doi:10.1016/j.nano.2009.04.006
- FDA. (2019, 1 Nisan). Code of Federal Regulations—Title 21—Food and Drugs—21CFR 170.3. FDA.
- Fernandes, P. (2016). Fusidic Acid: A Bacterial Elongation Factor Inhibitor for the Oral Treatment of Acute and Chronic Staphylococcal Infections. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(1), a025437. doi:10.1101/cshperspect.a025437
- Foster, T. (1998). Surface protein adhesins of *Staphylococcus aureus*. *Trends in Microbiology*, 6(12), 484-488. doi:10.1016/S0966-842X(98)01400-0
- Genestier, A.-L., Michallet, M.-C., Prévost, G., Bellot, G., Chalabreysse, L., Peyrol, S., ... Genestier, L. (2005). *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin directly targets mitochondria and induces Bax-independent apoptosis of human neutrophils. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(11), 3117-3127. doi:10.1172/JCI22684

- Güngör, S., Karaayak Uzun, B., Gül Yurtsever, S. ve Baran, N. (2012). Kan kültürlerinden izole edilen *Staphylococcus aureus* suşlarında antibiyotiklere direnç. *Ankem Dergisi*, 26(4), 171-175. doi:10.5222/ankem.2012.171
- Hanks, N. A., Caruso, J. A. ve Zhang, P. (2015). Assessing *Pistia stratiotes* for phytoremediation of silver nanoparticles and Ag(I) contaminated waters. *Journal of Environmental Management*, 164, 41-45. doi:10.1016/j.jenvman.2015.08.026
- Haverkamp, R. ve Marshall, A. (2009). The mechanism of metal nanoparticle formation in plants: Limits on accumulation. *Journal of Nanoparticle Research*, 11, 1453-1463. doi:10.1007/s11051-008-9533-6
- Haverkamp, R., Marshall, A. T. ve Van Agterveld, D. (2007). Pick your carats: Nanoparticles of gold–silver–copper alloy produced in vivo. *Journal of Nanoparticle Research*, 9(4), 697-700. doi:10.1007/s11051-006-9198-y
- Husmann, M., Dersch, K., Bobkiewicz, W., Beckmann, E., Veerachato, G. ve Bhakdi, S. (2006). Differential role of p38 mitogen activated protein kinase for cellular recovery from attack by pore-forming *S. aureus* alpha-toxin or streptolysin O. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 344(4), 1128-1134. doi:10.1016/j.bbrc.2006.03.241
- Hynes, W. L. ve Walton, S. L. (2000). Hyaluronidases of Gram-positive bacteria. *FEMS microbiology letters*, 183(2), 201-207. doi:10.1111/j.1574-6968.2000.tb08958.x
- Ibberson, C. B., Jones, C. L., Singh, S., Wise, M. C., Hart, M. E., Zurawski, D. V. ve Horswill, A. R. (2014). *Staphylococcus aureus* Hyaluronidase Is a CodY-Regulated Virulence Factor. *Infection and Immunity*, 82(10), 4253-4264. doi:10.1128/IAI.01710-14
- Imanishi, I., Nicolas, A., Caetano, A.-C. B., Castro, T. L. de P., Tartaglia, N. R., Mariutti, R., ... Le Loir, Y. (2019). Exfoliative toxin E, a new *Staphylococcus aureus* virulence factor with host-specific activity. *Scientific Reports*, 9(1), 16336. doi:10.1038/s41598-019-52777-3
- Jang, H., Lim, S. H., Choi, J. S. ve Park, Y. (2015). Antibacterial properties of cetyltrimethylammonium bromide-stabilized green silver nanoparticles against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Archives of Pharmacal Research*, 38(10), 1906-1912. doi:10.1007/s12272-015-0605-8
- Kalyani, R. L., Ch, V. S., ra1, Vijaykumar2, P. P. N., Pammi3, S. V. N., Rajkumar, M., ... Murthy4, K. V. R. (2019). Biosynthesis of Silver Nanoparticles using *Annona squamosa* Leaf Extract with Synergistic Antibacterial Activity. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 81(6), 1036-1044. doi:10.36468/pharmaceutical-sciences.601
- Kanchana, A., Devarajan, S. ve Ayyappan, S. R. (2010). Green synthesis and characterization of palladium nanoparticles and its conjugates from *Solanum trilobatum* leaf extract. *Nano-Micro Letters*, 2(3), 169-176. doi:10.1007/BF03353637
- Khoshnood, S., Heidary, M., Asadi, A., Soleimani, S., Motahar, M., Savari, M., ... Abdi, M. (2019). A review on mechanism of action, resistance, synergism, and clinical implications of mupirocin against *Staphylococcus aureus*. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 109, 1809-1818. doi:10.1016/j.biopha.2018.10.131
- Kırmusaoğlu, S. ve Cansız, E. İ. (2018). Nanoteknolojide Nano Gümüşün Antibakteriyel Özelliği. *Haliç Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 1(1), 87-94.

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

Konappa, N., Udayashankar, A. C., Dhamodaran, N., Krishnamurthy, S., Jagannath, S., Uzma, F., ... Jogaiah, S. (2021). Ameliorated Antibacterial and Antioxidant Properties by *Trichoderma harzianum* Mediated Green Synthesis of Silver Nanoparticles. *Biomolecules*, 11(4), 535. doi:10.3390/biom11040535

Kora, A. J. ve Sashidhar, R. B. (2015). Antibacterial activity of biogenic silver nanoparticles synthesized with gum ghatti and gum olibanum: A comparative study. *The Journal of Antibiotics*, 68(2), 88-97. doi:10.1038/ja.2014.114

Kula-Atik, T. ve Uzun, B. (2020). Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarının Metisiline ve Diğer Antimikrobiyal Ajanlara Direnç Durumlarının Değerlendirilmesi. *Klinik Dergisi*, 33(2), 132-136.

Kumar, V. (Ed.). (2008). *Nanosilicon*. Oxford: Elsevier.

Laurent, T. C. ve Fraser, J. R. (1992). Hyaluronan. *FASEB journal: Official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 6(7), 2397-2404.

LeBel, M. (1988). Ciprofloxacin: Chemistry, Mechanism of Action, Resistance, Antimicrobial Spectrum, Pharmacokinetics, Clinical Trials, and Adverse Reactions. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 8(1), 3-30. doi:10.1002/j.1875-9114.1988.tb04058.x

Lewis, K. (2012). Recover the lost art of drug discovery. *Nature*, 485(7399), 439-440. doi:10.1038/485439a

Li, Y. jun, Pan, C. zhi, Zhao, Z. wen, Zhao, Z. xiang, Chen, H. ling ve Lu, W. bo. (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), 548. doi:10.1186/1471-2334-13-548

Licitra, G. (2013). Etymologia: *Staphylococcus*. *Emerging Infectious Diseases*, 19(9), 1553. doi:10.3201/eid1909.ET1909

Lowy, F. D. (1998). *Staphylococcus aureus* Infections. *New England Journal of Medicine*, 339(8), 520-532. doi:10.1056/NEJM199808203390806

Löffler, B., Hussain, M., Grundmeier, M., Brück, M., Holzinger, D., Varga, G., ... Peters, G. (2010). *Staphylococcus aureus* panton-valentine leukocidin is a very potent cytotoxic factor for human neutrophils. *PLoS pathogens*, 6(1), e1000715. doi:10.1371/journal.ppat.1000715

Lyu, Y., Ren, H., Yu, M., Li, X., Li, D. ve Mu, C. (2017). Using oxidized amylose as carrier of linalool for the development of antibacterial wound dressing. *Carbohydrate Polymers*, 174, 1095-1105. doi:10.1016/j.carbpol.2017.07.033

Lyu, Y., Yu, M., Liu, Q., Zhang, Q., Liu, Z., Tian, Y., ... Changdao, M. (2020). Synthesis of silver nanoparticles using oxidized amylose and combination with curcumin for enhanced antibacterial activity. *Carbohydrate Polymers*, 230, 115573. doi:10.1016/j.carbpol.2019.115573

- Martínez-Castañón, G. A., Niño-Martínez, N., Martínez-Gutierrez, F., Martínez-Mendoza, J. R. ve 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
- Matthijs, S., Vander Wauven, C., Cornu, B., Ye, L., Cornelis, P., Thomas, C. M. ve Ongena, M. (2014). Antimicrobial properties of *Pseudomonas* strains producing the antibiotic mupirocin. *Research in Microbiology*, 165(8), 695-704. doi:10.1016/j.resmic.2014.09.009
- Mohamad, N. A. N., Arham, N. A., Jai, J. ve Hadi, A. (2013). Plant Extract as Reducing Agent in Synthesis of Metallic Nanoparticles: A Review. *Advanced Materials Research*, 832, 350-355. doi:10.4028/www.scientific.net/AMR.832.350
- Mohan, M., Shetty, D., Shetty, T. ve Banerjee, S. (2015). Gentamicin: Myths and Truths. *Journal of Health and Allied Sciences NU*, 05(02), 004-007. doi:10.1055/s-0040-1703879
- Mohan, S., Oluwafemi, O. S., Songca, S. P., Jayachandran, V. P., Rouxel, D., Joubert, O., ... Thomas, S. (2016). Synthesis, antibacterial, cytotoxicity and sensing properties of starch-capped silver nanoparticles. *Journal of Molecular Liquids*, 213, 75-81. doi:10.1016/j.molliq.2015.11.010
- Montie, T. ve Patamasucon, P. (1995). Aminoglycosides: The complex problem of antibiotic mechanisms and clinical applications. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 14(2), 85-87. doi:10.1007/BF02111863
- Mooellering, R. C. Jr. ve Yao, J. D. C. (2009). Antibakteriyel Ajanlar. İ. Köksal (Çev.), *Klinik Mikrobiyoloji* içinde (9. Baskı., C. 1-2, C. 1, ss. 1077-1107). Ankara: Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti.
- Morones, J. R., Elechiguerra, J. L., Camacho, A., Holt, K., Kouri, J. B., Ramírez, J. T. ve Yacaman, M. J. (2005). The bactericidal effect of silver nanoparticles. *Nanotechnology*, 16(10), 2346-2353. doi:10.1088/0957-4484/16/10/059
- Moteriya, P., Padalia, H. ve Chanda, S. (2017). Characterization, synergistic antibacterial and free radical scavenging efficacy of silver nanoparticles synthesized using *Cassia roxburghii* leaf extract. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 15(2), 505-513. doi:10.1016/j.jgeb.2017.06.010
- Mölkänen, T., Tyynelä, J., Helin, J., Kalkkinen, N. ve Kuusela, P. (2002). Enhanced activation of bound plasminogen on *Staphylococcus aureus* by staphylokinase. *FEBS Letters*, 517(1), 72-78. doi:10.1016/S0014-5793(02)02580-2
- Murray, P. R., Rosenthal, K. S. ve Pfaller, M. A. (2016). *Tıbbi Mikrobiyoloji* (7. Baskı., C. 1-1). Ankara: Pelikan Kitabevi.
- Mustatea, G., Calinescu, I., Gavrila, A., Dobre, A. ve Pop, C. (2014). Silver Nanoparticles: Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity. *Revista de Chimie -Bucharest- Original Edition-*, 65, 15-19.
- Naik, M. M., Prabhu, M. S., Samant, S. N., Naik, P. M. ve Shirodkar, S. (2017). Synergistic Action of Silver Nanoparticles Synthesized from Silver Resistant Estuarine *Pseudomonas aeruginosa* Strain SN5 with Antibiotics against Antibiotic Resistant Bacterial Human Pathogens. *Thalassas: An International Journal of Marine Sciences*, 33(1), 73-80. doi:10.1007/s41208-017-0023-4
- Nakamura, Y., Oscherwitz, J., Cease, K. B., Chan, S. M., Muñoz-Planillo, R., Hasegawa, M., ... Núñez, G. (2013). *Staphylococcus*  $\delta$ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature*, 503(7476), 397-401. doi:10.1038/nature12655

- Navalakhe, R. M. ve Nandedkar, T. D. (2007). Application of nanotechnology in biomedicine. *Indian Journal of Experimental Biology*, 45(2), 160-165.
- Nayak, N., Nag, T. C., Satpathy, G. ve Ray, S. B. (2007). Ultrastructural analysis of slime positive & slime negative *Staphylococcus epidermidis* isolates in infectious keratitis. *Indian Journal of Medical Research*, 125(6), 767-771.
- Nazik, S., Cingöz, E., Şahin, A. R. ve Güler, S. (2018). Kan Kültürlerinden İzole Edilen *Staphylococcus aureus* Suşlarında Metisilin Direncinin Yıllara Göre Değişimi. *Kocaeli Med J*, 7(1), 32-36.
- Nishifuji, K., Sugai, M. ve Amagai, M. (2008). Staphylococcal exfoliative toxins: “molecular scissors” of bacteria that attack the cutaneous defense barrier in mammals. *Journal of Dermatological Science*, 49(1), 21-31. doi:10.1016/j.jdermsci.2007.05.007
- Nishimura, T. ve Akiyoshi, K. (2017). Amylose engineering: Phosphorylase-catalyzed polymerization of functional saccharide primers for glyco biomaterials. *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 9(2), e1423. doi:https://doi.org/10.1002/wnan.1423
- O’Riordan, K. ve Lee, J. C. (2004). *Staphylococcus aureus* Capsular Polysaccharides. *Clinical Microbiology Reviews*, 17(1), 218-234. doi:10.1128/CMR.17.1.218-234.2004
- Otto, M. (2014). *Staphylococcus aureus* toxins. *Current Opinion in Microbiology*, Host-microbe interactions: bacteria, 17, 32-37. doi:10.1016/j.mib.2013.11.004
- Pabbati, R., Kondakindi, V. ve Firdoz, S. (2021). Applications of Nanomaterials in Biomedical Engineering (ss. 51-86). doi:10.1007/978-981-15-9916-3\_3
- Pancoast, S. J. (1988). Aminoglycoside Antibiotics in Clinical Use. *Medical Clinics of North America*, 72(3), 581-612. doi:10.1016/S0025-7125(16)30760-X
- Pemovska, T., Bigenzahn, J. W. ve Superti-Furga, G. (2018). Recent advances in combinatorial drug screening and synergy scoring. *Current Opinion in Pharmacology*, 42, 102-110. doi:10.1016/j.coph.2018.07.008
- Pestka, S. (1971). Inhibitors of Ribosome Functions. *Annual Review of Microbiology*, 25(1), 487-562. doi:10.1146/annurev.mi.25.100171.002415
- Pillai, S. K., Moellering, R. C. Jr. ve Eliopoulos, G. M. (2005). Antimicrobial combinations. V. Lorian (Ed.), *Antibiotics in laboratory medicine* içinde (5th ed., ss. 365-439). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Poovelikunnel, T. T., Gethin, G., Solanki, D., McFadden, E., Codd, M. ve Humphreys, H. (2018). Randomized controlled trial of honey versus mupirocin to decolonize patients with nasal colonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *The Journal of Hospital Infection*, 98(2), 141-148. doi:10.1016/j.jhin.2017.10.016
- Procop, G. W., Church, D. L., Hall, G. S., Janda, W. M., Koneman, E. W., Schreckenberger, P. C. ve Woods, G. L. (2017). *Koneman’s color atlas and textbook of diagnostic microbiology* (7. Baskı.). Ankara: Hipokrat Yayınevi.
- Punjabi, K., Mehta, S., Chavan, R., Chitalia, V., Deogharkar, D. ve Deshpande, S. (2018). Efficiency of Biosynthesized Silver and Zinc Nanoparticles Against Multi-Drug Resistant Pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 9, 2207. doi:10.3389/fmicb.2018.02207



- Qamer, S., Romli, M. H., Che-Hamzah, F., Misni, N., Joseph, N. M. S., AL-Haj, N. A. ve Amin-Nordin, S. (2021). Systematic Review on Biosynthesis of Silver Nanoparticles and Antibacterial Activities: Application and Theoretical Perspectives. *Molecules*, 26(16), 5057. doi:10.3390/molecules26165057
- Rai, M., Yadav, A. ve Gade, A. (2009). Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnology Advances*, 27(1), 76-83. doi:10.1016/j.biotechadv.2008.09.002
- Rangarajan, S., Verekar, S., Deshmukh, S. K., Bellare, J. R., Balakrishnan, A., Sharma, S., ... Chimote, G. (2018). Evaluation of anti-bacterial activity of silver nanoparticles synthesised by coprophilous fungus PM0651419. *IET Nanobiotechnology*, 12(2), 106-115. doi:10.1049/iet-nbt.2017.0037
- Rastogi, L., Kora, A. J. ve Sashidhar, R. B. (2015). Antibacterial effects of gum kondagogu reduced/stabilized silver nanoparticles in combination with various antibiotics: A mechanistic approach. *Applied Nanoscience*, 5(5), 535-543. doi:10.1007/s13204-014-0347-9
- Roesky, H. W. (2018). Geschichten des Silbers: Stories of Silver. *Chemkon*, 25(5), 196-198. doi:10.1002/ckon.201800002
- Rooijackers, S. H. M., van Wamel, W. J. B., Ruyken, M., van Kessel, K. P. M. ve van Strijp, J. A. G. (2005). Anti-opsonic properties of staphylokinase. *Microbes and Infection*, 7(3), 476-484. doi:10.1016/j.micinf.2004.12.014
- Rosenbach, F. J. (1884). *Mikro-organismen bei den Wund-Infektions-Krankheiten des Menschen*. Wiesbaden: J.F. Bergmann. doi:10.5962/bhl.title.22955
- Rubenick, J. B., Rubim, A. M., Bellé, F., Nogueira-Librelotto, D. R. ve Rolim, C. M. B. (2017). Preparation of mupirocin-loaded polymeric nanocapsules using essential oil of rosemary. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53(1). doi:10.1590/s2175-97902017000116101
- Saratale, G. D., Saratale, R. G., Benelli, G., Kumar, G., Pugazhendhi, A., Kim, D.-S. ve Shin, H.-S. (2017). Anti-diabetic Potential of Silver Nanoparticles Synthesized with *Argyrea nervosa* Leaf Extract High Synergistic Antibacterial Activity with Standard Antibiotics Against Foodborne Bacteria. *Journal of Cluster Science*, 28(3), 1709-1727. doi:10.1007/s10876-017-1179-z
- Sayed Metwally, D. E., El Sherbiny, E. A. E. S., Ramadan, H. S., Mohamed Ahmed, M. M., Mohamed Ahmed, M. M. ve Abd Elmageed, M., men Gameel. (2018). Study of the Antimicrobial Effect of the Different Combinations of Silver Nano-Particles, Antibiotics, Laser and Photo-Sensitizer on Gram Positive and Gram Negative Bacteria. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 7(04), 2947-2960. doi:10.20546/ijcmas.2018.704.335
- Schaming, D. ve Remita, H. (2015). Nanotechnology: From the ancient time to nowadays. *Foundations of Chemistry*, 17(3), 187-205. doi:10.1007/s10698-015-9235-y
- 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
- Shahverdi, A. R., Fakhimi, A., Shahverdi, H. R. ve Minaian, S. (2007). Synthesis and effect of silver nanoparticles on the antibacterial activity of different antibiotics against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 3(2), 168-171. doi:10.1016/j.nano.2007.02.001
- Silver, S. ve Phung, L. T. (1996). Bacterial Heavy Metal Resistance: New Surprises. *Annual Review of Microbiology*, 50(1), 753-789. doi:10.1146/annurev.micro.50.1.753

Smekalova, M., Aragon, V., Panacek, A., Prucek, R., Zboril, R. ve Kvitek, L. (2016). Enhanced antibacterial effect of antibiotics in combination with silver nanoparticles against animal pathogens. *The Veterinary Journal*, 209, 174-179. doi:10.1016/j.tvjl.2015.10.032

Somer, A. (2002). Pediatride Kinolonların Kullanımı. *ANKEM Dergisi*, 16(4), 409-415.

Sutherland, R., Boon, R. J., Griffin, K. E., Masters, P. J., Slocombe, B. ve White, A. R. (1985). Antibacterial activity of mupirocin (pseudomonic acid), a new antibiotic for topical use. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 27(4), 495-498. doi:10.1128/AAC.27.4.495

Swamy, M. K., Akhtar, M. S., Mohanty, S. K. ve Sinniah, U. R. (2015). Synthesis and characterization of silver nanoparticles using fruit extract of *Momordica cymbalaria* and assessment of their in vitro antimicrobial, antioxidant and cytotoxicity activities. *Spectrochimica Acta. Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 151, 939-944. doi:10.1016/j.saa.2015.07.009

Şenbayrak Akçay, S., Oğuzoğlu, N., Şengöz İnan, A., Küçükercan, M. ve Çobanoğlu, F. (2005). Deri ve Yumuşak Doku infeksiyonlarından izole Edilen Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* Suşlarının Fusidik Asid ve Mupirosin Duyarlılığı. *Klinik Dergisi*, 18(3), 117-120.

Şenol, E. (2002). Siprofloksasin. *Ankem Dergisi*, 16(3), 382-384.

Tam, K. ve Torres, V. J. (2019). *Staphylococcus aureus* Secreted Toxins & Extracellular Enzymes. *Microbiology spectrum*, 7(2), 10.1128/microbiolspec.GPP3-0039-2018. doi:10.1128/microbiolspec.GPP3-0039-2018

Tang, S. ve Zheng, J. (2018). Antibacterial Activity of Silver Nanoparticles: Structural Effects. *Advanced Healthcare Materials*, 7(13), 1701503. doi:10.1002/adhm.201701503

Thakkar, K. N., Mhatre, S. S. ve Parikh, R. Y. (2010). Biological synthesis of metallic nanoparticles. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 6(2), 257-262. doi:10.1016/j.nano.2009.07.002

Thirumurugan, G., Seshagiri Rao, J. V. L. N. ve Dhanaraju, M. D. (2016). Elucidating pharmacodynamic interaction of silver nanoparticle—Topical deliverable antibiotics. *Scientific Reports*, 6(1), 29982. doi:10.1038/srep29982

Tong, S. Y. C., Davis, J. S., Eichenberger, E., Holland, T. L. ve Fowler, V. G. (2015). *Staphylococcus aureus* infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(3), 603-661. doi:10.1128/CMR.00134-14

Topçu, A. W., Söyletir, G. ve Doğanay, M. (2002). *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi (C. 1-2)*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri.

Tucaliuc, A., Blaga, A. C., Galaction, A. I. ve Cascaval, D. (2019). Mupirocin: Applications and production. *Biotechnology Letters*, 41(4-5), 495-502. doi:10.1007/s10529-019-02670-w

Tunca, E. Ü. (2015). Nanoteknolojinin temeli nanopartiküller ve nanopartiküllerin fitoremediasyonu. *Ordu Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi*, 5(2), 23-34.

Tyagi, S., Tyagi, P. K., Gola, D., Chauhan, N. ve Bharti, R. K. (2019). Extracellular synthesis of silver nanoparticles using entomopathogenic fungus: Characterization and antibacterial potential. *SN Applied Sciences*, 1(12), 1545. doi:10.1007/s42452-019-1593-y

Vardar-Ünlü, G., Ünlü, M. ve Yağmuroğlu, A. (2006). Klinik örneklerden soyutlanan *Staphylococcus aureus* ve koagülaz negatif stafilkok izolatlarında mupirosin direnci. *Ankem Dergisi*, 20(4), 222-225.

Vázquez, A., Cyras, V., Alvarez, V. ve Morán, J. (2012). Starch/Clay Nano-Biocomposites. *Green Energy and Technology* içinde (C. 50, ss. 287-321). doi:10.1007/978-1-4471-4108-2\_11

Verbist, L. (1990). The antimicrobial activity of fusidic acid. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 25(suppl B), 1-5. doi:10.1093/jac/25.suppl\_B.1

Weinstein, M. J., Luedemann, G. M., Oden, E. M. ve Wagman, G. H. (1963). Gentamisin, A New Broad-Spectrum Antibiotic Complex. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 161, 1-7.

Weissig, V. ve Guzman-Villanueva, D. (2015). Nanopharmaceuticals (part 2): Products in the pipeline. *International Journal of Nanomedicine*, 10, 1245-1257. doi:10.2147/IJN.S65526

Weissig, V., Pettinger, T. K. ve Murdock, N. (2014). Nanopharmaceuticals (part 1): Products on the market. *International Journal of Nanomedicine*, 9, 4357-4373. doi:10.2147/IJN.S46900

WHO. (2020, 13 Ekim). Antimicrobial resistance. *Antimicrobial resistance*. 13 Eylül 2021 tarihinde <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> adresinden erişildi.

Wilson, G. J., Seo, K. S., Cartwright, R. A., Connelley, T., Chuang-Smith, O. N., Merriman, J. A., ... Fitzgerald, J. R. (2011). A novel core genome-encoded superantigen contributes to lethality of community-associated MRSA necrotizing pneumonia. *PLoS pathogens*, 7(10), e1002271. doi:10.1371/journal.ppat.1002271

Yılmaz, U. (2021). *Okside Amilozlu gümüş nanopartiküllerin kurkumin ve sinemaldehit ile antibakteriyel sinerjik aktivitesinin saptanması*. (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi). Balıkesir Üniversitesi, Balıkesir.

Yin, I. X., Zhang, J., Zhao, I. S., Mei, M. L., Li, Q. ve Chu, C. H. (2020). The Antibacterial Mechanism of Silver Nanoparticles and Its Application in Dentistry. *International Journal of Nanomedicine*, 15, 2555-2562. doi:10.2147/IJN.S246764

Zahin, N., Anwar, R., Tewari, D., Kabir, Md. T., Sajid, A., Mathew, B., ... Abdel-Daim, M. M. (2020). Nanoparticles and its biomedical applications in health and diseases: Special focus on drug delivery. *Environmental Science and Pollution Research*, 27(16), 19151-19168. doi:10.1007/s11356-019-05211-0

Zhou, Y., Li, X., Lv, Y., Shi, Y., Zeng, Y., Li, D. ve 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

## ÖZGEÇMİŞ

<b>KİŞİSEL BİLGİLER</b>	
Adı Soyadı	Mehmet Erkan Çelebi
<b>EĞİTİM BİLGİLERİ</b>	
Lise	Aydın - Bozdoğan Lisesi (1994)
Önlisans	Uludağ Üniversitesi SHMYO Tıbbi Laboratuvar (1996)
Lisans	Balıkesir Üniversitesi FEF Biyoloji (2018)
Yüksek Lisans	Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı (2019- )
Doktora	-
<b>YABANCI DİL BİLGİSİ</b>	
İngilizce	YÖKDİL:33
<b>ÜYE OLUNAN MESLEKİ KURULUŞLAR</b>	



Eğitimde, bilimde, sanatta çağdaş...



Balıkesir Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Dekanlık Binası  
Çağış Yerleşkesi/BALIKESİR



(0 266) 612 14 62  
sagbilen@balikesir.edu.tr  
<http://www.balikesir.edu.tr>

