



YEŞİL YÖNTEMLE SENTEZLENEN BİYOAKTİF NANOPARTİKÜLLER

Harun ÇİFTÇİ^{1*}, Çiğdem ER ÇALIŞKAN², Kübra ÖZTÜRK³, Burcu YAZICI⁴

¹Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya ABD, 40100, Kırşehir, Türkiye

²Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Ziraat Fakültesi, Tarla Bitkileri Bölümü, 40100, Kırşehir, Türkiye

³Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Proje Yönetim Ofisi, 40100, Kırşehir, Türkiye

⁴Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp ABD, 40100, Kırşehir, Türkiye

Özet: Nanoteknoloji, bilimin tüm alanlarında uygulanan umut verici teknolojilerden biri haline gelmiştir. Biyoteknolojik olarak üretilen metalik nanopartiküller (NP), biyomedikal ve fizyokimyasal alanlardaki kapsamlı uygulamaları nedeniyle bilimsel uygulama ve teknoloji platformlarında ilgi görmektedir. Son yıllarda sentetik ilaçların kullanımı sonucu meydana gelen yan etkiler ve bunların yol açtığı medikal ve ekonomik sorunlar tedavilerde bitki kullanımını tekrar popüler hale getirmiştir. Bitkilerden değişik yöntemlerle elde edilen bitki ekstraktları ile 100 nm'den daha küçük boyutta, ekolojik, toksik olmayan metal esaslı (altın, gümüş, pallyum, mangan, çinko gibi) NP'ler sentezlenebilmektedir. NP'lerin boyutları ve şekilleri değişikçe partiküllerin fiziksel, kimyasal, biyoaktif, optik, elektriksel, katalitik ve toksisite özellikleri de değişmektedir. Yeşil sentez olarak da bilinen biyolojik sentez; yüksek basınca, yüksek sıcaklık değerlerine ve toksik kimyasallara gerek duyulmadan NP'lerin kolay ve ekolojik olarak elde edilmesinde kullanılan pratik yöntemdir. NP'lerin yeşil sentezi bakteri, mantar, maya, virüs, mikroalg ve bitki biyokütlesi/özü gibi farklı biyomateriyaller kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Metalik NP'lerin bitki aracılı biyosentezi, bitkide bulunan organik fonksiyonel gruplar içeren biyomoleküller (proteinler, vitaminler, amino asitler, enzimler, polisakaritler, sitratlar, organik asitler gibi) aracılığıyla gerçekleşir. Medikal alanlarda NP'lerin artan uygulaması, NP'lerin biyolojik etkileşimlerinin mekanizmalarının ve potansiyel toksisitelerinin daha iyi anlaşılmasını gerekli kılmaktadır. Bu derlemede, fiziksel, kimyasal ve yeşil sentez dâhil NP'lerin sentez yolları açıklanmaktadır. Ayrıca literatürde güncel çalışmalarda verilen partikül karakterizasyonu yöntemleri ve partiküllerin antibakteriyel, antifungal ve antiviral aktivite gibi özellikleri ayrıntılı olarak tartışılmaktadır.

Anahtar kelimeler: Nanopartikül, Yeşil sentez, Nanopartiküllerin etki mekanizmaları, Biyoaktif özellikler


Bioactive Nanoparticles Synthesized By Green Method


Abstract: Nanotechnology has become one of the promising technologies applied in all fields of science. Biotechnologically produced metallic nanoparticles (NP) attract attention in scientific application and technology platforms due to their extensive in applications biomedical and physicochemical fields. In recent years, the side effects caused by the use of synthetic drugs the medical and economic problems caused by them have made the use of plants in the treatment popular again. Non-toxic, ecological, metal-based and size of less than 100 nm NPs (such as gold, silver, palladium, manganese, zinc) using obtained plant extracts from plants by different methods can be synthesized. As the size and shape of the NPs change, the physical, chemical, bioactive, optical, electrical, catalytic and toxicity properties of the particles also change. Biological synthesis, also known as green synthesis; It is the preferred practical method for obtaining NPs easily and ecologically without the need for high pressure, high temperatures values and toxic chemicals. Green synthesis of NPs is performed using different biomaterials such as bacteria, fungi, yeast, viruses, microalgae and plant biomass/extract. Plant-mediated biosynthesis of metallic NPs occurs through biomolecules (such as proteins, vitamins, amino acids, enzymes, organic acids, polysaccharides and citrates) containing organic functional groups in the plant. Increasing application of NPs in medical fields requires a better understanding of the mechanisms of biological interactions and potential toxicities of their. In this review, synthesis ways of NPs including physical, chemical and green synthesis are explained. In addition, the particle characterization methods given in current studies in the literature and the properties of particles such as antibacterial, antifungal and antiviral activity are discussed in detail.


Keywords: Nanoparticle, Green synthesis, Mechanisms of effect nanoparticles, Bioactive properties


*Sorumlu yazar (Corresponding author): Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya ABD, 40100, Kırşehir, Türkiye

E mail: harunciftci@yahoo.com (H. ÇİFTÇİ)

Harun ÇİFTÇİ  <https://orcid.org/0000-0002-3210-5566>

Çiğdem ER ÇALIŞKAN  <https://orcid.org/0000-0001-5821-7489>

Kübra ÖZTÜRK  <https://orcid.org/0000-0002-4488-0164>

Burcu YAZICI  <https://orcid.org/0000-0003-2887-1361>

Gönderi: 25 Ekim 2020

Kabul: 26 Kasım 2020

Yayınlanma: 01 Ocak 2021

Received: October 25, 2020

Accepted: November 26, 2020

Published: January 01, 2021

Cite as: Çiftçi H, Çalışkan ÇE, Öztürk K, Yazıcı B. 2021. Bioactive nanoparticles synthesized by green method. BSJ Eng Sci, 4(1): 29-42.

1. Giriş

Nanoteknoloji; fizik, kimya, biyoloji, çevre, malzeme bilimi, tıp ve eczacılık gibi çeşitli bilim alanlarındaki

teknolojik ilerlemeler ve ileri düzeydeki araştırmaların desteğiyle kilit disiplinlerden biri olarak ortaya çıkmıştır (Çiftçi ve ark., 2019). Nanoteknoloji, madde boyutunun 1-100 nm aralığına düşecek şekilde manipüle edilmesi ve



kontrol edilmesi olarak tanımlanabilir (Ahmed ve ark., 2017). Nanoteknoloji kavramı ilk olarak Richard Feynman tarafından 1959'da düzenlenen American Physical Society'nin (APS) toplantısında tanıtılmıştır (Feynman, 1959). "Nano" terimi, cüce anlamına gelen Yunanca *nanos* kelimesinden türetilmiştir ve tek bir yönde düzenlenmiş üç atomun uzunluğuna eşit olan metrenin milyarda birini ifade etmektedir (Thakkar ve ark., 2010). Nanoteknolojinin temelini oluşturan NP'ler, belirli boyutları, şekilleri, bileşimleri, daha büyük yüzey alanı/hacim oranları ve tek tek bileşenlerin saflığı nedeniyle dikkat çekici özelliklere sahiptir (Jacob ve ark., 2017; Khan ve ark., 2019). NP'lerin kazandıkları bu özellikler sentez aşamasında kullanılan farklı yöntemlerden kaynaklanmaktadır. Bu özellikler; antimikrobiyal, antikanser, antienflamatuar, yüzey aktif, ilaç taşıyıcı ve farmakolojik ürünlerin hazırlanmasına olanak sağlamıştır. NP'lerin sentezinde fiziksel ve kimyasal sentez yöntemleri oldukça pahalı olmakla birlikte toksik yan ürünlerin oluşmasına neden olmaktadır. Yeşil yöntem ise daha uygun maliyetlidir, sentezlenmesi kolaydır, çevreye olan kimyasal yükü azaltır ve sentez sırasında gereksiz işlemleri ortadan kaldırır (Kumari ve ark., 2019). Biyolojik materyallerden üretilen NP'ler, biyojenik NP'ler olarak bilinir ve ilgili sentez süreci, yeşil sentez olarak adlandırılır. NP'lerin yeşil sentezi, prokaryotik/ökaryotik hücrelerin veya indirgeme ajanları olarak görev yapan ekstrakte edilmiş biyomoleküllerin kullanılmasını içermektedir (Jeevanandam ve ark., 2016). Bitki biyokütlesi/özütü, çeşitli biyolojik malzemelerden, NP sentezinde diğer mikroskobik organizmalara göre çeşitli inert avantajlara sahiptir. Metalik NP'lerin bitki aracılı biyosentezi, bitki biyokütlesinde bulunan ve organik fonksiyonel grupları içeren biyomoleküller aracılığıyla gerçekleşir (Iravani, 2011). Sentez yönteminin yanı sıra kullanılan teknikler NP'lerin nano ölçekli aralıkta olmasını sağlayan önemli bir unsurdur. Ayrıca, sıcaklık, pH, indirgeyici ajanların konsantrasyonu, metal iyon konsantrasyonu, etkileşim süresi, basınç gibi çevresel faktörler de sentezde anahtar rol oynamaktadır (Rana ve ark., 2020).

Bu derlemede, fiziksel, kimyasal ve yeşil sentez dahil NP'lerin sentez yöntemleri açıklanmaktadır. Ayrıca partikül karakterizasyonu yöntemleri ve partiküllerin antibakteriyel, antifungal ve antiviral aktivite gibi özellikleri ayrıntılı olarak tartışılmaktadır.

2. Nanopartiküller

"Nanopartikül" terimi, nano araştırmalarda yapı taşları olarak kullanılan ve 100 nm' den daha küçük boyuttaki maddeleri tanımlamak için kullanılır (Manivasagan ve ark., 2016). NP'ler küçük boyutları, çok miktarda bağlanma alanı içeren büyük yüzey alanları, elektronik yapı, ara yüzey reaktivitesi gibi belirgin seviyede farklı fizikokimyasal ve morfolojik özelliklere sahiptir (Bogunia-Kubik ve Sugisaka, 2016). NP'lerin boyutları ve şekilleri değiştikçe partiküllerin fiziksel, kimyasal, optik, elektriksel, ısı, katalitik, biyoaktivite ve toksisite

özellikleri de değişmektedir. Partikül büyümesini önleyebilmek için ayırıcı ajanlar kullanılarak istenilen boyutta NP'ler üretilmektedir. Bunlara ek olarak; çeşitli partiküllerden meydana gelen NP'ler tek bir çeşit partikülden oluşan NP'lere göre farklı katalitik, manyetik, optik özelliklere sahip olabilmektedir (He ve Shi, 2012; Shin ve ark., 2015). NP atomlarının yaklaşık %40-50'sinin yüzeyde olmasından dolayı reaktivitesi yüksektir (Sneed ve ark., 2015). Bu özellikler NP'lerin diğer malzemelere oranla önemini artırmaktadır.

2.1. Nanopartiküllerin Sentezi

NP'ler fiziksel, kimyasal ve biyolojik teknikler kullanılarak üretilmektedir.

2.1.1. Fiziksel yöntemler

Metalik NP'lerin sentezine yönelik fiziksel yöntemler arasında buharlaşma-yoğunlaşma, lazer ablasyonu, elektroliz, difüzyon, plazma arkı, püskürtme biriktirme, piroliz ve yüksek enerjili bilyalı öğütme yer almaktadır (Iravani ve ark., 2014). Buharlaşma-yoğunlaştırma genellikle atmosferik basınçta bir tüp fırın kullanılarak gerçekleştirilir fakat bu yöntemin bazı dezavantajları vardır; örneğin, tüp fırın büyük bir yer kaplar, kaynak malzeme etrafındaki ortam sıcaklığını yükseltirken büyük miktarda enerji tüketir ve termal stabilizeye ulaşmak için çok zaman gerektirir (Korbekandi ve ark., 2015). Lazer ablasyon yöntemi, tipik olarak, çeşitli çözücüler içinde koloidal NP'ler üretmek için tasarlanmıştır. Lazer ablasyon işlemi, vakum altında ve bazı inert gazların varlığında haznedede gerçekleşir (Khodashenas ve Ghorbani, 2014). Bu tekniğin diğer metal kolloid üretim yöntemlerine kıyasla önemli bir avantajı, solüsyonlarda kimyasal reaktiflerin bulunmamasıdır (Iravani ve ark., 2014). Yüksek enerjili bilyeli frezelemede, makro veya mikro ölçekli malzemeleri kimyasal değişiklik olmadan nano kristal yapılara indirgemek için yüksek darbeli çarpışmalar kullanılır. NP'lerin sentezi için sprey piroliz alanında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir ve çeşitli araştırmacılar, farklı bileşimler, şekiller ve boyutlarda partiküllerin üretilmesindeki çok yönlülüğünü göstermiştir (Lines, 2008). Fiziksel yöntemlerin genel dezavantajları, yoğun enerji kullanımı ve maliyetli vakum sistemleri veya ekipmanı gerektirmeleridir.

2.1.2. Kimyasal yöntemler

NP'lerin sentezine yönelik kimyasal yöntemler arasında; kimyasal indirgeme, mikro emülsiyon, elektrokimyasal ve termal ayrışma yer alır. İnorganik ve organik ajanlar ile gerçekleştirilen kimyasal indirgemedede ekipman kullanımının kolaylığı nedeniyle metal partiküllerin sentezinde yaygın olarak tercih edilen yöntemlerden biridir. Sodyum borohidrid (NaBH_4) (Kim ve ark., 2007), potasyum bitartarat ($\text{KC}_4\text{H}_5\text{O}_6$) (Tan ve ark., 2003), metoksi polietilen glikol ($\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$), trisodyum sitrat dihidrat (Rivas ve ark., 2001), askorbat (Iravani ve ark., 2014) ve elementel hidrojen bu yöntemde yaygın kullanılan indirgeyici ajanlardır. Bu kimyasal maddeler metalik iyonları indirger ve metalik NP'lerin oluşumuna sebep olur. Brust ve ark. (1994),

organik çözücü içinde dağılması ve saf tozlar olarak yeniden ayrıştırılması kolay olan monodispartiküller üretmek için indirgeyici ajan olarak sodyum borhidrür kullanarak altın NP'leri (AuNP) sentezlemiştir (Brust ve ark., 1994). Mikro emülsiyon yöntemi ise, boyut, morfoloji, geometri, homojenlik ve yüzey alanı gibi parçacık özelliklerinin kontrolünü sağlayan çok yönlü ve tekrarlanabilir bir tekniktir (Ganguli ve ark., 2008; Martínez-Rodríguez ve ark., 2014). Elektrokimyasal sentez yönteminde, bir elektrolit içindeki anot ve katot olarak adlandırılan iki veya daha fazla elektrot arasında elektrik akımı geçirme işlemidir. Bu teknikte, anot elektrolit içindeki metal iyon türlerine oksitlenebilir ve metal iyonu daha sonra stabilizatör desteğiyle katot tarafından metale indirgenir. Sentez elektrot-elektrolit ara yüzeyinde meydana gelmektedir (Ramimoghdam ve ark., 2014). Partikül büyüklüğünü kontrol etmek için, elektrik akımı ve voltaj beslemesinin yoğunluğu değiştirilebilir (Sharma ve ark., 2018). Bu metodla üretilen NP'ler boyut kontrolünün iyi olması nedeniyle uniform bir boyut dağılımına ve yüksek saflığa sahip olmakla birlikte, basit, ucuz, çevre dostu ve maliyet olarak uygundur (Starowicz ve ark., 2011; Ramimoghdam ve ark., 2014; Kefeni ve ark., 2017). Rodríguez-Sánchez ve ark. (2000) 2 ila 7 nm arasında değişen gümüş NP'lerini (AgNP) hazırlamak için metal bir anodun aprotik bir çözücü içinde çözünmesine dayanan elektrokimyasal prosedür kullanmıştır. Araştırmacılar ayrıca, akım yoğunluğunu değiştirerek farklı Ag parçacık boyutlarının elde edilmesinin mümkün olduğunu göstermişlerdir (Rodriguez-Sanchez ve ark., 2000). Ma ve ark. (2004), elektrokimyasal yöntemle sulu bir çözelti içinde dar boyut dağılımlarına sahip küresel AgNP (10–20 nm) sentezlemişlerdir (Ma ve ark., 2004). Kimyasal sentez yolunun çeşitli faydaları olmasına rağmen, yüksek miktarda çözücüler, yüzey aktif maddeler ve diğer kimyasalların kullanılması sentezlenmiş NP'lerin biyoaktif uygulama alanlarını sınırlamaktadır (Narayanan ve Sakthivel, 2010). Bu nedenle, bazı araştırmacılar NP sentezi için temiz, biyoyumlu, toksik olmayan ve çevre dostu yöntemler geliştirmeye çalışmıştır (Dauthal ve Mukhopadhyay, 2016).

3. Yeşil Yöntem (Biyosentez)

NP'lerin yeşil sentezi bakteri (Hulkoti ve Taranath, 2014), mantar, maya (Moghaddam ve ark., 2015), virüs (Dujardin ve ark., 2003), mikroalg (Schrofel ve ark., 2011) ve bitki biyokütlesi/özü (Mittal ve ark., 2013) gibi farklı biyomateryaller kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Bu alanda çeşitli biyolojik organizmaların kullanımı, artan başarıları ve sentez aşamasındaki kolaylıklar nedeniyle hızla gelişmektedir. Yeşil yöntem sayesinde farklı şekil, boyut, içerik ve fizikokimyasal özelliklere sahip NP'ler sentezlenebilmektedir. Bitkiler ve mikroorganizmalarda bulunan proteinler, enzimler, fenolik bileşikler, aminler, alkaloidler ve pigmentler gibi moleküller, indirgeme

yaparak tek adımda NP üretimini gerçekleştirmektedir (Karnani ve Chowdhary, 2013; Shah ve ark., 2015; Parveen ve ark., 2016).

Mikroorganizmalar toksik kimyasallar ve zor koşullar olmaksızın ortam şartlarında NP'leri sentezleme yeteneğine sahiptir. Bu yolla oluşan NP'lerin özellikleri kimyasal olarak sentezlenmiş NP'lere oldukça benzemekte ve mikroorganizmalar sentezini biyoelekstraksiyon ve enzim aracılı minerallerin indirgenmesi ile gerçekleştirmektedir (Bäuerlein, 2003). Biyolojik indirgenmede proteinler, karbonhidratlar ve biyomembranlar rol almaktadır. Mikroorganizmalardaki redüktazlar, örneğin sülfat redüktaz NP'lerin sentezinde birçok biyolojik indirgeme sürecinde önemli işlevler üstlenmektedir (Han ve ark., 2007). Diğer doğal kaynaklarla kıyaslandığında bakteriler yeşil sentez için nispeten kolay şekilde manipüle edilmelerinden dolayı geniş bir araştırma alanına sahiptir. Birçok bakteri, oda sıcaklığında ve hafif kültür şartlarında çeşitli morfolojilere sahip NP'ler üretme potansiyeline sahiptir (Thakkar ve ark., 2010). NP'lerin oluştukları yerler bakterilerin indirgeyici türlerine göre değişiklik gösterir. Hücrenin içinde veya hücre duvarında bulunan indirgeyici enzimler veya fonksiyonel gruplar hücre içi oluşumda yer almaktadır. Bundan dolayı oluşturulan NP'ler sınırlı alandadır ve bazen hücreden çıkarılması zordur. NP'ler ekstraselüler olarak, genellikle indirgeyici enzimler çözücü ortamda çözüldüğünde veya bakteriler enzimlerini hücre dışına saldırdığında meydana gelirler (Nath ve Banerjee, 2013). Hussein ve ark. (2007), *Pseudomonas aeruginosa* kullanarak AuNP'lerin hücre dışı sentezini incelemiştir (Hussein ve ark., 2007). Öte yandan Kalimuthu ve ark. (2008) belediye atık suyundan izole edilen *Bacillus licheniformis* kullanılarak yaklaşık 50 nm boyutunda AgNP'leri sentezlemiştir (Kalimuthu ve ark., 2008). Nair ve Pradeep (2002), ayran içinde bulunan laktik asit bakterisi hücrelerindeki metal iyonlarının reaksiyonu ile Au, Ag nanokristallerini ve bunların alaşımlarını sentezlemiştir (Nair ve Pradeep, 2002). Ölü/inaktif bakteriyel biyokütelerin bile, hücre duvarındaki belirli organik fonksiyonel grupların varlığı nedeniyle metal iyonlarını NP'lere indirgeme potansiyeli gösterdiği bilinmektedir (Sneha ve ark., 2010).

Diğer yeşil yöntemlerde olduğu gibi alg ile NP üretimi de çevre dostu uygulamalardandır. Alglerin zor çevresel şartlara dayanıklı olmaları ve NP sentezinde redükleyici ajan olan fenolik bileşikler ve organik maddeleri bünyelerinde bulundurmaları nedeniyle uygulamalarda önemli yere sahiptirler (Khan ve ark., 2019). NP'lerin alg aracılı sentezi; alg özü, metal öncü çözeltisi ve alg özütünün metal öncü çözeltisi ile inkübe edilmesini içerir (Sharma ve ark., 2016). Sıvı alg özünün metal öncü çözeltisi ile karıştırılmasıyla reaksiyon başlatılır. Karışımının renk değişimi, reaksiyonun başlamasının tipik bir göstergesidir, ardından partiküller bir araya gelerek NP büyümesi meydana gelir, böylece farklı boyut ve şekilde termodinamik olarak kararlı NP'ler oluşur (Prasad ve ark., 2016; Fawcett ve ark., 2017).

Literatür, mikroalglerin son yıllarda AgNP'lerin biyosentezi için yaygın olarak kullanıldığını ortaya koymaktadır. Bao ve ark. (2018), *Neochloris oleoabundans*'ın sulu ekstraktını kullanılarak AgNP'lerin biyosentezini bildirmişlerdir (Bao ve ark., 2018). Kusumaningrum ve ark. (2018), *Chlorella pyrenoidosa* kullanılarak antimikrobiyal AgNP'leri sentezlemişlerdir (Kusumaningrum ve ark., 2018). Yapılan çalışmalarda mikroalgler tarafından sentezlenen AgNP'lerin, tarımsal uygulamalarda patojenleri kontrol etmede etkili oldukları belirtilmektedir (Terra ve ark., 2019).

Mantarlarla NP üretimi intrasellüler veya ekstrasellüler olabilmektedir (Yadav ve ark., 2015). Ekstrasellüler yol intrasellüler yolla karşılaştırıldığında çok hızlıdır, ancak ekstrasellüler yolla daha büyük boyutta NP'ler sentezlenebilir (Narayanan ve Sakthivel, 2010). Yadav ve ark. (2015), boyuttaki bu farklılığın muhtemelen mantar içindeki parçacıkların çekirdeklenmesinden kaynaklanabileceğini bildirmiştir (Yadav ve ark., 2015). Fungusların kolay üretilmeleri, biyokütle oluşturmaları, üretim sürecinde ekstrasellüler enzimleri hücre dışına salmaları ve büyük ölçekli üretimlerinin kolay olması önemli avantajları arasında yer alır (Khan ve ark., 2018). İntrasellüler üretimde NP'ler hücre içerisinde oluşurken, ekstrasellüler üretimde süpernatant veya filtrat kullanılması ile hücrenin dış yüzeyinde oluşur. İşin doğasından intrasellüler olarak üretilen NP'leri elde etmek daha zordur (Singh ve ark., 2016). Bu da ekstrasellüler uygulamalara ayrı bir avantaj sağlamaktadır. Bhardwaj ve ark. (2018), *Pleurotus citrinopileatus* (sarı istiridye mantarı) kullanarak, antibakteriyel aktiviteye sahip yaklaşık 7 nm boyutundaki küresel AgNP'leri sentezlemişler (Bhardwaj ve ark., 2018). Başka bir çalışmada da Ismail ve ark., (2015), *Pleurotus Ostreatus* kullanarak hücre dışı üretimle küresel, 17.5 nm boyutunda antikanser aktiviteye sahip NP sentezini başarıyla gerçekleştirmişler (Ismail ve ark., 2015). Aktinomisellerden metal NP'lerin biyojenik sentezi ve bunların biyomedikal ve terapötik uygulamaları hakkında çalışmalarda mevcuttur (Golinska ve ark., 2014). Aktinomiseller kültüründe hücre duvarı ve hücre zarından salgılanan enzimler gümüş ve altın iyonlarının azalmasına, proteinler ise NP oluşumunun stabilizasyonuna yardımcı olur (Sukanya ve ark., 2013). NP'lerin biyosentezinde kullanılan biyomateryallerden bitki biyokütlesi/özütlerinin kullanımı daha güvenilir ve çevre dostu bir yöntem olarak kabul edilmiştir. Bitki aracılı biyosentez diğer biyomateryallere göre; güvenli kullanım, uygun maliyet, basit süreç, hücre kültürlerinin ayrıntılı bakımının ortadan kaldırılması, hızlı sentez, çevreye duyarlı, daha kararlı NP'ler, NP boyutu ve şekli üzerinde daha iyi kontrol ve büyük ölçekli sentez için daha uygun olması gibi avantajlara sahiptir (Shankar ve ark., 2004). Fitonanoteknolojinin biyoyumlu olması ve çözücü olarak su kullanılması, sentezlenen NP'lerin toksik olmayan bir yapıya sahip olmasını sağlayarak biyomedikal ve çevre alanındaki kullanımını

arttırmaktadır (Singh ve ark., 2016). NP sentezi için gövde, yaprak, çiçek, meyve, kök, lateks, tohum ve tohum kabuğu gibi farklı bitki parçaları kullanılabilir. Fakat bitki ekstraktlarını kullanarak gerçekleştirilen sentez işlemlerinin, mikrobiyal süreçlere veya tüm bitkinin kullanılmasına dayalı yöntemlere kıyasla daha kolay ve daha az maliyetli olmaları önemli bir avantaj oluşturmaktadır (Beattie ve Haverkamp, 2011). Bhati-Kushwaha ve Malik (2013), AgNP biyosentezi için *Verbena encelioides*'in yaprak ve gövde özlerini hazırlayarak, her iki özütün de NP'leri başarıyla sentezlediğini doğrulamıştır (Bhati-Kushwaha ve Malik, 2013). Benzer şekilde Paulkumar ve ark. (2014), AgNP sentezinde *Piper nigrum*'un yaprak ve gövde özlerini kullanırken oluşan farklılıkları gözlemlemiş ve reaksiyonun 10 dakikada başladığını, yaprak için 2 saatte ve gövde ekstraktları için 4 saatte sona erdiğini belirtmişler. Ek olarak, kökten sentezlenen AgNP'lerin boyutu 9–30 nm iken, yaprak özlerinden sentezlenen AgNP'lerin TEM görüntülerinde küçük (4–14 nm) ve büyük (20–50 nm) boyutlu NP'leri gözlemlemişler (Paulkumar ve ark., 2014).

Bitkilerde bulunan terpenoidler, flavonlar, ketonlar, aldehitler, proteinler, amino asitler, vitaminler, alkaloidler, tanenler, fenolikler, saponinler ve polisakkaritler gibi biyomoleküller, metallerin indirgenmesinde önemli rol oynamaktadır (Nath ve Banerjee, 2013). Umadevi ve ark. (2013) *Solanum lycopersicum* (domates) bitkisinin meyve özünü kullanarak AgNP'leri sentezlemiş ve *S. lycopersicum* meyve ekstraktında bulunan sitrik asidin indirgeyici ajan olarak davrandığını ve malik asidin biyolojik olarak indirgenmiş AgNP'lerinin kapatılmasından sorumlu olduğunu ifade etmişler (Umadevi ve ark., 2013). Benzer olarak Noruzi ve ark. (2011), gül yaprakları kullanılarak AuNP'lerinin sentezini incelemişler ve çiçek özütünün bol miktarda şeker ve protein içerdiğini bu nedenle de tetrakloroaurat tuzunun AuNP'lerine indirgenmesinden sorumlu olduğunu belirlemişlerdir (Noruzi ve ark., 2011). Geleneksel kimyasal ve fiziksel yöntemlerde; metal iyonların indirgenmesinde yer alan indirgeyici ajanlar ve sentezlenen NP'lerin oluşması istenmeyen aglomerasyonunu önlemek için eklenen stabilize ajanlar, çevre ve hücre için toksisite riski içermektedir. Biyoyumluluk özelliği olan NP'lerin yeşil sentez yöntemiyle üretiminde ise bu ajanlar, kullanılan biyolojik organizmalarda doğal olarak yer almaktadır (Hussain ve ark., 2016).

Bu nedenle, bu inceleme sonraki bölümlerde, özellikle metal ve metal oksit NP'lerin yeşil sentezi, sentez parametrelerini, etki mekanizmalarını, karakterizasyonunu ve uygulama alanlarına odaklanmaktadır. Çeşitli mikroorganizmaların ve bitkilerin aracılık ettiği NP sentezine ilişkin bazı güncel çalışmalar Tablo 1'de ve Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 1. Farklı mikroorganizmalardan sentezlenen metalik nanopartiküller ve tıbbi özellikleri

| Organizma | NP türü | Lokasyon | Karakterizasyon | Boyut (nm) | Şekil | Tıbbi özelliği | Referanslar |
|------------------------------------|---------|----------|-------------------------------|------------|------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| <i>Sargassum swartzii</i> | Au | HD | UV-Vis, FT-IR, XRD, HR-TEM, | 35 | Küresel | Sitotoksik | Dhas, 2014 |
| <i>Klebsiella pnömonisi</i> | Au | HD | UV-Vis, XRD FT-IR, | 10-15 | Küresel, | Anti-bakteriyel Aktivite | Prema ve ark., 2016 |
| <i>Magnusiomyces ingens LH-F1</i> | Au | HD | TEM, FT-IR, SEM | 10-80 | Küre, üçgen ve altıgen | Katalitik etki | Zhang ve ark., 2016 |
| <i>Pseudomonas deceptionensis</i> | Ag | HD | UV-Vis, XRD, EDX, FE-TEM | 10-30 | Küresel | Anti-mikrobiyal ve Anti-biyofilm | Jo ve ark., 2016 |
| <i>Penicillium crustosum</i> | Au | HD | UV-Vis, TEM, EDX, DLS, FT-IR, | 20-50 | Küresel | Biyokimyasal parametre etkisi | Roy ve Das, 2016 |
| <i>Escherichia coli</i> | FeO | HD | UV-Vis, DLS, FESEM, EDX, TEM, | 18 ± 2 | Küresel | Anti-koagulan aktivite | Crespo ve ark., 2017 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa.</i> | HI | HI | | | | | |
| <i>Penicillium italicum</i> | Ag | HD | UV-Vis, SEM | 33 | - | Anti-mikrobiyal | Nayak ve ark., 2018 |
| <i>Shewanella loihica</i> | Cu | HD | TEM, SEM, EDX, XRD, XPS | 10-16 | Kübik | Anti-bakteriyel aktivite | Lv ve ark., 2018 |
| <i>Trichoderma longibrachiatum</i> | Ag | HD | UV-Vis, TEM, FT-IR, DLS | 10 | Küresel | Anti-fungal aktivite | Elamawi ve ark., 2018 |

HD= hücre dışı; HI= hücre içi; NP= nanopartikül; FT-IR= fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi; UV-Vis= UV-görünür spektroskopisi; DLS= dinamik ışık saçılımı; EDX= enerji yayılımı X-ışını Analizi; XRD= X-ışını kırınımı; XPS= X-ışını foto-elektron spektroskopisi; SEM= taramalı elektron mikroskobu; TEM= transmisyon elektron mikroskobu; HR-TEM= yüksek çözünürlüklü transmisyon elektron mikroskobu; FESEM= alan taramalı elektron mikroskobu.

4. Neden Yeşil Sentez

Fiziksel ve kimyasal yöntemler üzerine yapılan çalışmalar; metal esaslı NP'lerin boyutu, morfolojisi, stabilitesi ve reaktivitesi gibi fizikokimyasal özelliklerin deneysel koşullardan, metal iyonları ve indirgeyici ajanlar arasındaki etkileşim kinetiğinden ve stabilize edici ajan ile metal arasındaki adsorpsiyondan güçlü bir şekilde etkilendiğini ortaya koymuştur (Sharma ve ark., 2009). Yeşil sentezin mevcut şartlarda diğer yöntemlere kıyasla daha düşük verimli olmasına rağmen, enerji ihtiyacı olmaması ve çevreye uygun koşullarda, toksik kimyasallar ve çözücüler kullanılmaması, süreci daha güvenli hale getirdiğinden yaygın olarak tercih edilmektedir (Mohanpuria ve ark., 2008). Oldukça kararlı ve iyi karakterize edilmiş NP'lerin biyolojik üretimi organizma türleri, hücre büyümesi, enzim aktivitesi, optik büyüme, reaksiyon koşulları ve uygun biyokatalizör gibi parametreler optimize edilerek elde edilebilir (Shankar ve ark., 2004). Ayrıca yeşil sentezlenmiş NP'ler, diğer yöntemlerle sentezlenmiş NP'ler ile kıyaslandığında daha yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Bu antimikrobiyal aktivitenin, biyosentezlenmiş NP'leri kapatmada ve ardından stabilize etmede işlev gören birkaç proteinin sinerjistik etkisi sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (Roy ve ark., 2019). NP'lerin elektronik, optik, manyetik ve katalitik özellikler gibi temel özellikleri NP boyutu ve şekli tarafından kontrol edilir. Biyolojik sistemlerin kontrol edilebilirlik kolaylığı nedeniyle, NP'lerin yeşil sentezi, kimyasal sentezden daha uygun bir yöntemdir (Ghorbani ve ark., 2011).

4.1. Nanopartiküllerin Yeşil Sentezi için Kritik Parametreler

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, homojen boyut ve morfolojiye sahip NP'ler üretmek için rasyonel olarak kararlı bir sistem kurulmaya çalışılmıştır (Kathiresan ve ark., 2009). Reaksiyon sıcaklığı, pH, inkübasyon süresinin

ve konsantrasyon sentezlenen NP'lerin şeklinde, boyutunda, stabilitesinde ve nükleasyon sürecinde önemli değişikliklere neden olabilmektedir. Çalışmalarda mikroorganizmanın optimal büyümesi için gerekli en yüksek sıcaklık tercih edilmektedir. Çünkü yüksek sıcaklıkta NP sentezinden sorumlu enzim daha aktiftir. Aynı zamanda, bu teknikte en etkili faktörlerden birisi de pH'dır ve farklı pH değerlerinde farklı NP'ler sentezlenebilir. Gurunathan ve ark. (2009), AgNP'lerin çoğunun *Escherichia coli*'de pH 10'da sentezlendiğini göstermiştir (Gurunathan ve ark., 2009). Bitkilerde ise pH değişiklikleri, doğal fitokimyasalların yükünde farklılıklara neden olur. Bu durum, bağlanma kabiliyetlerinin ve NP sentezi esnasında metal iyonlarının azalmasına neden olarak NP'lerin morfolojisini ve verimini etkileyebilmektedir. Örneğin, *Avena sativa* ekstraktında, pH 3 ve 4' de çok sayıda küçük boyutlu AuNP oluşurken, pH 2'de NP agregasyonu gözlemlenmiştir. Bu yüzden, çok düşük pH değerlerinde, indirgeme boyunca NP agregasyonunun hakim olduğu öne sürülmüştür (Singh ve ark., 2016). Reaksiyon süresinde metalik NP'lerin sentezi için boyut ve şekli kontrol etmede önemli bir rol oynar. Rajeshkumar ve ark. (2013), *Vibrio alginolyticus* süpernatanı kullanılarak AgNP'lerin hücre dışı sentezinde, reaksiyon süresinin artması ile verimin yükseldiğini ve UV-görünür spektroskopisi (UV-Vis) pikinde önemli bir kayma oluşturmadığını göstermişlerdir. Tersine, hücre içi sentezin UV-Vis pikinde daha yüksek dalga boyuna doğru kayma oluşturduğunu ve hücre dışı AgNP sentezinde NP'lerin boyutunu etkilemeden zamana bağlı verimin gözlemlendiği sonucuna varmışlardır (Rajeshkumar ve ark., 2013). Tek hücre proteini (*Spirulina platensis*) kullanılarak hücre dışı olarak sentezlenen Ag ve Au NP'ler için benzer gözlemler kaydedilmiştir (Govindaraju ve ark., 2008). Bitki özü kullanılarak sentezlenen NP'lerin inkübasyon süresi, NP'lerin morfolojik özelliklerini ve

niteliklerinde meydana gelen değişimi gözlemlemek için incelenmiştir (Rajendran ve Sen, 2016). Saklama koşulları ve ışığa maruz kalma gibi diğer faktörler de bakır oksit NP'lerin (CuONP) reaksiyon süresini etkilemektedir. Uzun süreli inkübasyon süresinin partiküllerin topaklaşmasına ve küçülmesine neden olduğu belirtilmiştir (Saif ve ark., 2016). Reaktan

konsantrasyonu (biyomoleküller veya metal tuzları), metalik NP oluşumunu önemli ölçüde etkilemektedir. Yapılan bir çalışmada reaksiyon ortamında *Penicillium brevicompactum* süpernatanı ve altın tuzu konsantrasyonunun değişimi ile AuNP'lerin boyut ve şeklinin önemli ölçüde etkilendiği görülmüştür.

Tablo 2. Çeşitli bitkilerden sentezlenen metalik nanopartiküller ve tıbbi özellikleri

| Tıbbi bitki | NP türü | Kısım | Karakterizasyon | Boyut (nm) | Şekil | Tıbbi özelliği | Referanslar |
|-------------------------------------|--|--------------|---|------------------|--|--|-------------------------------|
| <i>Helicteres isora</i> | Ag | Kök | Uv-Vis, SPR, TEM, XRD, FT-IR | 16-95 | Kübik | Anti-oksidan, Anti-bakteriyel | Bhakya ve ark., 2015 |
| <i>Artocarpus heterophyllus</i> | Ag | Tohum | TEM, SAED, EDAX, SEM, FT-IR | 90-100 | Kristal, Düzensiz küresel | Anti-bakteriyel | Jagtab ve Bapat, 2013 |
| <i>Prunus serrulata</i> | Ag ve Au | Meyve | UV - Vis, FE-TEM, EDX, FT-IR, XRD, DLS | 66 (Ag), 65 (Au) | Küresel (Ag) Altıgen (Au) | Anti-enflematuar | Singh ve ark., 2018 |
| Tarçın | Ag | Bütün bitki | UV-Vis, EDAX, FE-SEM, FT-IR | 50-70 | Küresel | Anti-mikrobiyal | Premkumar ve ark., 2018 |
| <i>Caesalpinia pulcherrima</i> | Ag | Yaprak | Uv-Vis, XRD, SEM, TEM, EDAX | 78.9 - 98.54 | Küresel | Sitotoksik, Anti-oksidan | Deepika ve ark., 2020 |
| <i>Phoenix dactylifera</i> | Ag | Çiçek | Uv-Vis, SEM, EDX, | 95 (Au), 27 (Ag) | Düzensiz dağılık | Sitotoksik | Banu ve ark., 2018 |
| <i>Trifolium pratense</i> | ZnO | Çiçek | UV-Vis, FT-IR, TXRF, SEM | 60-70 | - | Anti-bakteriyel | Dobruca ve Dhugaszewska, 2016 |
| <i>Nyctanthes arbor-tristis</i> | ZnO | Çiçek | UV-Vis, FT-IR, XRD, DLS, TEM, | 12-32 | Kristal yapı | Anti-fungal | Jamdagni ve ark., 2018 |
| <i>Passiflora caerulea</i> | ZnO | Yaprak | UV-Vis, XRD, FT-IR, SEM, EDAX, AFM | 37.67 | Kristal Küresel Kübik İğne benzeri naoyapı | Anti-bakteriyel | Santhoshkumar ve ark., 2017 |
| <i>Berberis aristata</i> | ZnO | Kökler | UV-Vis, XRD, SEM, EDX, DLS | 20-40 | Altıgen | Anti-bakteriyel, Anti-oksidan | Chandra ve ark., 2019 |
| <i>Justicia wynaadensis</i> | ZnO | Yaprak | SEM, FT-IR, XRD, | 39 | | Antimitotik ve DNA bağlanma potansiyeli | Hemanth Kumar ve ark., 2019 |
| <i>P. granatum (Punicaceae)</i> | Pt | Meyve kabuğu | UV-Vis, TEM, XRD, FESEM, FT-IR. | 20.12 | Küresel | Anti-kanser | Şahin ve ark., 2018 |
| <i>P. gymnospora (Dictyotaceae)</i> | Pt | Bütün bitki | FT-IR, UV-vis, XRD, FESEM, EDX, HR-TEM | 5-50 | Kesik Oktahedral | Anti-mikrobiyal, Anti-kanser, Anti-oksidan | Ramkumar ve ark., 2017 |
| <i>C. speciosus (Costaceae)</i> | Pt | Yaprak | XRD, FT-IR, Raman, SEM, HR-TEM, EDS, DRS, PL, XPS | 10-50 | Küresel | Anti-oksidan, Anti-diyabetik, Foto-katalizör | Surya ve ark., 2019 |
| <i>X. strumarium (Asteraceae)</i> | Pt | Yaprak | FT-IR, PXRD, SEM-EDX, TEM | 22 | Kübik, dikdörtgen | Anti-bakteriyel, Anti-fungal, Anti-kanser | Kumar ve ark., 2019 |
| <i>Albizia adianthifolia</i> | FeCl ₂ ve FeCl ₃ | Yaprak | Uv-Vis, XRD, FT-IR, SEM | 32-100 | Küresel Şekilli | Stotoksik | Sulaiman ve ark., 2018 |
| Yeşil ve siyah çay yaprakları | FeCl ₃ | Yaprak | SEM, FT-IR, EDX, UV-Vis | 42-60 | Küresel | Anti-bakteriyel, Anti-fungal | Asghar ve ark., 2018 |

NP= nanopartikül; FT-IR= fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi; UV-Vis= UV-görünür spektroskopisi; DLS= dinamik ışık saçılımı; EDX= enerji yayılımı X-ışını Analzi; XRD= X-ışını kırınımı; XPS= X-ışını foto-elektron spektroskopisi; SEM= taramalı elektron mikroskobu; TEM= transmisyon elektron mikroskobu; HR-TEM= yüksek çözünürlüklü transmisyon elektron mikroskobu; FESEM= alan taramalı elektron mikroskobu.

Küresel AuNP'ler 1 mM altın tuzunda 50 nm olarak gözlenirken, 2 mM'de NP'lerin boyutu (10~70 nm) artmıştır. 3 mM altın tuzunda, küresel, üçgen ve elmas benzeri partiküllerle daha büyük NP'lerin (50-120 nm)

oluşumu gözlenmiştir (Mishra ve ark., 2011). Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada ise, daha düşük metal tuzu konsantrasyonunda küresel NP oluşumu ve daha yüksek metal tuzu konsantrasyonunda üçgen ve altıgen

nanoplatların oluşumu bildirilmiştir (Pimprikar ve ark., 2009). Çevresel ve beslenme parametrelerinin manipüle edilmesiyle de NP'lerin boyut ve şekil kontrollü sentezi sağlanabilir (Husseiny ve ark., 2015). Bitki özütü kullanılarak NP sentezi, büyük ölçüde bitki özütlerinde bulunan biyomolekül türlerine ve kullanılan hacme bağlıdır (Devatha ve ark., 2018). Mehdi ve ark. (2017), yaptıkları çalışmada NP'lerin hızlı biyo-indirgeme ve stabilizasyonunu sağlamak için öncü ile bağlanan çözeltide daha fazla kimyasal bileşen bulunduğundan, kullanılan özüt hacmi ne kadar yüksek olursa sentez oranının o kadar hızlı olduğunu göstermiştir (Mehdi ve ark., 2017; Toledo ve ark., 2018). Bulgular, NP'lerin sentezi için kullanılan ekstraktın hacminin ve türünün morfolojik özellikleri ve biyolojik aktiviteleri üzerinde önemli etkiye sahip olduğunu kanıtlamıştır (Sumera ve ark., 2018).

4.2. Nanopartiküllerin Uygulamaları

Metal NP'ler, biyomedikal, ilaç, tıp, tarım, çevre, enerji, vb. alanlarda kullanımı gün geçtikçe artmaktadır (Pereira ve ark., 2015). Paklitaksel, metotreksat ve doksorubisin gibi ilaçların spesifik salınımı için AuNP'ler uygulanmıştır (Rai ve ark., 2015). AuNP'ler ayrıca tümör tespiti, anjiyogenez, genetik hastalık ve genetik bozukluk teşhisi, foto-görüntüleme ve fototermal tedavilerde de kullanılmıştır. Demir oksit NP'leri, kanser tedavisi, hipertermi, ilaç verme, doku onarımı, hücre etiketleme, hedefleme ve immünolojik testler, biyolojik sıvıların detoksifikasyonu, manyetik rezonans görüntüleme ve manyetik olarak duyarlı ilaç dağıtımında uygulanmaktadır (Huang ve ark., 2007; Khlebtsov ve Dykman, 2011; Iv ve ark., 2015). AgNP'lerin birçok antimikrobiyal amaç için ve ayrıca antikanser, antiinflamatuvar ve yara tedavisi uygulamalarında kullanımı mevcuttur (Ahamed ve ark., 2010). Ayrıca AgNP'ler en çekici nanomalzemeler arasındadır. Tanı, tedavi, ilaç dağıtımı, tıbbi cihaz kaplaması ve kişisel sağlık bakımı dahil olmak üzere birçok biyomedikal uygulamada kullanımı yaygındır (Ge ve ark., 2014). Biyoyumlu, toksik olmayan, kendi kendini temizleyen, cilde uyumlu, antimikrobiyal ve dermatolojik özelliklere sahip çinko ve titanyum NP'lerde biyomedikal, kozmetik, ultraviyole bloke edici ajanlarda kullanılmaktadır (Ambika ve Sundrarajan, 2015; Zahir ve ark., 2015).

İlaçların *biyoyararlanım* düzeyine ulaşması için doz optimizasyonu gereklidir ve alınan ilacın belirli bir hedefi olması gerekir. Yani, uygun *biyoyararlanımı* elde etmek için teorik olarak yüksek dozlarda ilaç alınmalıdır, ancak bu daha fazla yan etkiye neden olacaktır. NP'ler ile bölgeye özel ilaç dağıtımı sağlanabilmektedir (Hanafy ve ark., 2019; Wang ve ark., 2017). Bu yaklaşım sayesinde uygun ilaç dozu kullanılacak ve yan etkiler önemli ölçüde azaltılabilecektir. İlaçların belirli hedefler için küçük miktarlarda kullanılması hem ilaç maliyetini düşürür hem de hasta konforunu artırır (Menon ve ark., 2017).

4.3. Nanopartiküllerin Karakterizasyonu

NP'lerin boyutlarını, şekillerini, dağılımlarını, yüzey morfolojilerini ve yüzey alanlarını belirlemek için çeşitli

karakterizasyon teknikleri kullanılır. Karakterizasyonda yer alan spektroskopik ve difraktografik teknikler arasında UV-Vis, dinamik ışık saçılımı (DLS), enerji dağıtıcı spektroskopisi (EDS), X-ışını kırınımı (XRD), Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi (FT-IR), X-ışını foto-elektron spektroskopisi (XPS) ve Raman spektroskopisi bulunur (Shah ve ark., 2015; Menon ve ark., 2017). Bunlar bileşimi, yapıyı ve kristal fazı analiz etmek için kullanılan dolaylı yöntemlerdir. NP'lerin boyutunu ve morfolojik özelliklerini belirlemek için taramalı elektron mikroskobu (SEM), transmisyon elektron mikroskobu (TEM), yüksek çözünürlüklü transmisyon elektron mikroskobu (HR-TEM) ve atomik kuvvet mikroskobu (AFM) kullanılmaktadır (Quester ve ark., 2013). Genel olarak, metalik NP'ler, 190-1100 nm aralığında UV-Vis spektroskopisi ile izlenen yüzey plazmon rezonansından (SPR) dolayı etkili optik özelliklere sahiptir (Sharma ve ark., 2016). Farklı malzemeler için absorpsiyon spektrumları farklıdır, örneğin AgNP'ler için bu spektrum 400-450 nm (Aboelfetoh ve ark., 2017), AuNP'ler için 500-550 nm arasında ve ZnONP'ler için 350 ile 390 nm arasındadır (Shukla ve Iravani, 2017). Sulu ortamda partikül boyutundaki bir artış, bant yoğunluğundaki artışla gösterilir. UV/Vis-difüz yansıtma spektrometresi (DRS) optik absorpsiyon, geçirgenlik ve yansıtmayı ölçmek için kullanılabilen tam donanımlı bir cihazdır. DRS, malzemenin fotoaktivitesini ve iletkenliğini belirlemek için nanomateriyellerin bant aralıklarını hesaplamada kullanılan bir tekniktir (Khan ve ark., 2017). FT-IR spektroskopisi ise, sentez ve yüzey kimyasının altında yatan mekanizmayı araştırmak için, NP'lere bağlı fonksiyonel grupları tanımlamada kullanılır. Sulu doğal ekstrakt ve reaksiyon ortamının geçirgenlik spektrumları arasındaki karşılaştırma ve sürece dahil olan biyomoleküller hakkında fikir sahibi olmayı sağlar (Dahoumane ve ark., 2016). NP'lere bağlı en yaygın fonksiyonel gruplar -C = O, -NH₂ ve -SH'dir (Jena ve ark., 2014). Bununla birlikte, FT-IR'ın kullanımı, karmaşık biyolojik matristeki IR absorpsiyon bantlarının yüksek derecede örtüşmesi nedeniyle belirli sınırlamalara sahiptir. Ek olarak, XPS gibi diğer karakterizasyon teknikleri, üretilen NP'ler ile onları çevreleyen biyomoleküller arasındaki etkileşimler hakkında bilgi verir (Dahoumane ve ark., 2016). NP'lerin sıvı haldeki yüzey yükü, hidrodinamik çapı ve dağılımı DLS spektroskopisi ile ölçülür ve partikül stabilitesi zeta potansiyeli ile belirlenir. Safılık, kristalin boyutu, geometri, yönelim ve fazlar XRD verileri ile belirlenebilirken, genel olarak kırınım modelleri, yapısal bilgiyi elde etmek için Toz Kırınım Standartları Ortak Komitesi (JCPDS)'nin standart kristalografik veri tabanı ile karşılaştırılır (Shah ve ark., 2015).

NP'lerin özellikleri, SEM, TEM, HR-TEM ve AFM gibi gelişmiş mikroskobik tekniklerle incelenen morfolojilerinden tahmin edilir. SEM, nano ölçekte parçacıklar hakkında bilgi sağlar ve NP'lerin toplu veya matristeki yüzey morfolojisini ve dağılımını belirlemeye

yardımcı olur. TEM, yaygın olarak boyut ve şekil için kullanılır ve aynı zamanda, düşük büyütmeden yüksek büyütme kadar değiştiği için malzeme katmanlarının sayısı hakkında bilgi sağlayabilir. Ancak her ikisi de Enerji yayımlı X-ışını Analizi (EDX) veya enerji dağılım spektrometresi (EDS) ile birleştirildiğinde, mevcut metaller hakkında bilgi verir (Oza ve ark., 2012). Bazı durumlarda, hücre içi sentezlenen NP'lerin, lokalizasyonu SEM ve TEM tarafından belirlenebilir. Ancak kesin şekil, boyut ve kristal yapının belirlenmesi için mutlaka HR-TEM gereklidir. AFM ise yüzey topografyası hakkında bilgi sağlar. TEM görüntüleri esas olarak üç boyutlu NP'lerin iki boyutlu bir görüntüsünü temsil ederken, AFM sentezlenmiş parçacıkların üç boyutlu bilgilerini elde etmek içinde kullanılabilir (Ouester ve ark., 2013; Khan ve ark., 2017).

5. Nanopartiküllerin Etki Mekanizmaları

5.1. Anti-mikrobiyal etki mekanizması

Enfeksiyona neden olan bakterilerin % 70'inden fazlasının kullanılan antimikrobiyal maddelere dirençli olduğu bilinmektedir. Bu anlamda yeni ve etkili antimikrobiyal ajanların geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır. Bakır, titanyum, gümüş, altın ve çinko gibi metal NP'lerin her biri, çeşitli antimikrobiyal aktivite özelliklerine sahiptir (Malakodi ve ark., 2014). NP'ler, oksidatif stresin indüksiyonu ve metal iyonunun salınması, (Chandra ve ark., 2019) ayrıca NP'lerin yüzeyinden hidrojen peroksit oluşumu (Rai ve ark., 2009) yoluyla antimikrobiyal aktivitelerini sergilerler. AgNP'lerin, gümüş iyonu vererek ve solunum enzimlerini inhibe ederek antibakteriyel aktivite sergilediği, hücre zarına zarar veren ve hücrel enzimleri inaktive eden aşırı reaktif oksijen türlerini (ROS) ürettiği ileri sürülmektedir (Pal ve ark., 2007; Lazar, 2011). NP'ün antimikrobiyal mekanizması ayrıca bakteri hücre duvarının bileşimine de bağlıdır (Bolla ve ark., 2011). AgNP'ler bakterilerin hücre zarına bağlanarak ve birikerek zar hasarına neden olurken zar geçirgenliğini artırdığı bildirilmiştir (Devi ve Joshi, 2012). Bakteriyel hücre zarının geçirgenlik derecesi NP'lerin boyutuna ve konsantrasyonuna bağlıdır. Bunun nedeni, küçük parçacık boyutunun hücre zarına kolay nüfuz etmesi ve ayrıca ribozomlar gibi hücre organelleriyle etkileşerek hücre ölümüne yol açmaya yardımcı olmasıdır. Raffi ve ark. (2008), *E. coli* hücrelerinin AgNP'lerle muamelesi sonunda DNA replikasyonunu etkilediğini göstererek, NP'lerin DNA polimeraz enzimi üzerinde bir etkiye sahip olduğunu bildirmişler (Raffi ve ark., 2008). Cha ve ark. (2015), kazein'in patojenik bakterilere karşı etkili antibakteriyel aktivite gösteren bakır NP (CuNP) sentezini bildirmiştir. CuNP'lerin antibakteriyel aktivitesi ve standart olarak ofloksasin ve kanamisin antibiyotikleri kullanılarak inhibisyon bölgesi analizi belirlenmiştir. CuNP'ler, standart antibiyotiklerden elde edilen inhibisyon bölgesine neredeyse eşit olan iyi bir inhibisyon bölgesi sergilemiştir; bu, CuNP'lerin standart antibiyotikler tarafından sergilenen etkiye benzer bir

etkiye sahip olduğu anlamına gelmektedir. Yukarıda belirtildiği gibi, kanamisinin antibakteriyel aktivitesini sergilediği mekanizma, protein sentezinde rol oynayan enzimleri inhibe etme özelliğiyledir. Benzer şekilde CuNP'lerin de enzim inhibisyonu yoluyla antibakteriyel aktivite sergilediği öne sürülebilir (Cha ve ark., 2015). Yapılan bu çalışmalar, NP'lerin hücrel enzimi doğrudan veya dolaylı olarak inhibe ettiğini ve antibakteriyel etkiye neden olduğunu göstermektedir.

5.2. Sitotoksik Etki Mekanizması

NP'ler, apoptozu veya hücre döngüsünün durdurulmasını indükleyerek sitotoksik etkilerini gösterirler. NP'ler, kanserli hücrelere çekirdek yoluyla girer ve sonuçta hücre ölümüne yol açan DNA kırılmasına neden olur. Ayrıca, ROS'un oluşturulmasıyla glutasyon ve tioredoksin sistemlerinin bozulması sitotoksik etkiler meydana getirir (Menon ve ark., 2018). ROS'lar, biyolojik moleküllerle doğrudan etkileşime girerek veya dolaylı olarak oksidatif stres uygulayarak, apoptoz veya nekroz yoluyla hücre ölümünü tetikleyerek hücrel hasara neden olabilir. Ortaya çıkan oksidatif stres NP kaynaklı sitotoksitenin merkezi mekanizmalarından biri olarak ortaya çıkmıştır (Lin ve ark., 2006; Xia ve ark., 2006; Carlson ve ark., 2008). Örneğin Pan ve ark. (2009), 1.4 nm trifenilfosfin monosülfonat başlıklı AuNP'lere hücrel yanıtı incelemiş ve AuNP'lerle tedavinin artmış ROS üretimi ve mitokondriyal potansiyel kaybı ile ilişkili olduğunu ve nekrotik hücre ölümüyle sonuçlandığını bulmuşlar (Pan ve ark., 2009). AuNP'lerin oksidatif stresi tetikleyen kesin mekanizması iyi anlaşılmamıştır. Bununla birlikte, yüksek hücre içi ROS'un bir sonucu olarak, mitokondriyal işlevde bozulma yoluyla meydana geldiği düşünülmektedir. Wahab ve ark. (2014), 10-15 nm sitrathlı AuNP'lerin indüklediği hücre içi ROS seviyelerinde doza bağlı bir artışın, kaspaz 3 ve 7'nin yukarı regülasyonu ile ilişkili olduğunu ve mitokondriyal disfonksiyon yoluyla apoptozu yol açtığını bildirmişler (Wahab ve ark., 2014).

5.3. Anti-Enflamatuar Etki Mekanizması

NP'lerin, potansiyel bir anti enflamatuar ajan olarak etkilerinin olduğu belirlenmiştir ve bu NP'lerin geniş bir yüzey alanı/hacim oranına sahip oldukları dolayısıyla sitokinler ve iltihaplanmaya yardımcı enzimler gibi iltihap artırıcıları bloke etmede iyi sonuçlar verdikleri ortaya konulmuştur. Dokular yaralandığında veya bir patojen tarafından saldırıya uğradığında meydana gelen hasara bağlı olarak inflammatuar bir yanıt üretirler. Bu yanıt, mücadelede yardımcı olan makrofajların ve kök hücrelerin toplanmasına yol açar ve makrofajlar, iltihaplanma sürecini düzenlemede önemli bir rol oynar (Wynn ve Vannella, 2014). Makrofajlar büyük, heterojen, tek çekirdekli, fagositik hücreler olmakla birlikte kemik iliğinde üretilirler, kan dolaşımında monositler olarak adlandırılan beyaz kan hücreleri (WBC'ler) olarak bulunurlar. Makrofajlar iki tiptedir: pro-enflamatuar M1 makrofajları ve alternatif olarak anti-enflamatuar reaksiyonlara yanıt olarak aktive olan ve etkilenen doku ve organların yeniden şekillenmesi sürecini indükleyen

M2 makrofajlarıdır. Makrofajlar, yanıtın durumuna bağlı olarak bu iki fenotip arasındaki dönüşümle inflamatuvar sürecini başlatır, düzenler ve sürdürür (Bianchi ve Manfredi, 2014). Metal NP'ler vücuda nazal, oral veya dermal yollardan girer. Metal NP'ler vücuda girdikten sonra dolaşım sistemine geçerek, kan plazmasındaki proteinlerle etkileşime girer ve bu etkileşim, NP'yi çevreleyen bir protein korona oluşumuna yol açar (Bahadar ve ark., 2016). İmmüoglobulin (IgG), immüoglobulin M (IgM) ve fibrinojen neredeyse tüm NP maruziyetinde tespit edilen ortak proteinlerdir (Zheng, 2015). Çalışmalara göre, IgG ve IgM doğal inflamatuvar süreçte rol oynamaktadır (SchwartzAlbiez ve ark., 2009). Protein koronasının oluşumu, bileşimi ve protein bağlanma modelleri, NP'lerin yüzey yükü, boyutu, geometrik şekli, hidrofobiklik derecesi, yüzey pürüzlülüğü ve eğriliği gibi fiziksel özelliklerine bağlıdır. Çünkü protein koronası, NP'nin dış morfolojisini değiştirerek ona biyolojik bir kimlik verir (Walkey ve Chan, 2012; Gunawan ve Lim, 2014). Protein kaplı metal NP'ler, iltihaplanma bölgelerinde makrofajlar veya nötrofiller ile etkileşime girdiğinde, hücre yüzey reseptörleriyle ilk teması geçen protein koronadır. Büyük ölçüde serum proteinlerinden oluşan bu protein korona, M2 makrofajındaki reseptörler için bir ligand görevi görür ve anti-enflamatuvar M2 makrofajlarını aktive eder. Bu makrofajlar NP alımında çok önemli bir role sahiptir. Bu yolla antienflamatuvar etki meydana getirir (Mahmoudi ve ark., 2011).

5.4. Anti-Fungus Etki Mekanizması

Metal NP'lerin etki şeklini araştırmayı amaçlayan mikrobiyolojik deneylerin çoğu, mantarlar yerine bakteriler üzerinde gerçekleştirilmiştir. Antimikrobiyal aktivite genellikle serbest hücre bütünlüğü hasarı ve ROS oluşumu da dâhil olmak üzere birkaç mekanizma ile ilişkilendirilir. Bu mekanizmalardan bazılarının mantar hücrelerinde de meydana gelmesi muhtemel olsa da, bununla ilgili çok fazla kanıt yoktur ve mantarlarda bu varsayımları doğrulamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Dahası, çok az çalışma, hücre zarı hasarını veya NP'lerin hücre içi birikimini kontrol eden altta yatan moleküler süreçleri araştırmıştır. Zn^{2+} iyonları çeşitli bakteri ve mantar türlerine karşı antimikrobiyal aktivite sergiler. Çinko oksit NP'lerin ($ZnONP$) çözünmesi, mikrobik hücrelere difüzyonunu kolaylaştırarak antimikrobiyal aktiviteye katkıda bulunan Zn^{2+} iyonlarını salmaktadır (Pasquet ve ark., 2014). *Saccharomyces cerevisiae*, *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* (Kasemets ve ark., 2009) ile yapılan çalışmalarda Zn^{2+} antimikrobiyal iyonların salınımı gözlenmiştir. Zn^{2+} salınımı ayrıca antifungal etki için çok önemli bir mekanizmadır (Reddy ve ark., 2007). AgNP'ler tarafından indüklenen hücre içi ROS birikiminin ayrıca *C. albicans*'ta hücre ölümünü indüklediği gösterilmiştir (Hwang ve ark., 2012).

$ZnONP$ 'ler ve Zn bileşikleri ise *Fusarium graminearum*, *Penicillium citrinum* ve *Aspergillus flavus*'ta ROS ve mikotoksin üretiminin inhibisyonunu indükler (Savi ve

ark., 2013). Bu örneklerin dışında, daha önce belirtildiği gibi, literatürün büyük bir kısmı bakterilere odaklanmıştır. NP'lerin anti fungal etki mekanizmalarının daha detaylı anlaşılması için farklı mantar türlerini ve farklı NP tiplerini içeren daha ileri çalışmalar gereklidir.

6. Sonuç ve Öneriler

NP'lerin boyutları, şekilleri ve bileşimi partiküllerin fiziksel, kimyasal, biyoaktif, optik, elektriksel, katalitik ve toksisite özelliklerini etkiler. Bu nedenle onların sentezlerini, karakterizasyonlarını ve olası toksisitelerini tam olarak anlamak için yeni araştırmalara ihtiyaç vardır. Bitki ekstraktları kullanılarak yapılan yeşil sentez; yüksek basınç, sıcaklık, enerji ve zehirli kimyasalların kullanılmasına gerek olmadan NP'lerin kolay, ekonomik ve çevre dostu olarak elde edilmesi için kullanılan en pratik yöntemdir. NP'lerin antikanser, antimikrobiyal, antiviral ve antifungal aktivitelere sahip olmaları nedeniyle biyomedikal uygulamalarda her geçen gün önemini daha da artıracaktır. Devam eden ve yeni planlanacak çalışmalarla NP temelli yeni nesil ilaçların sentezinin gerçekleştirileceğini ve böylece hedefe yönelik yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesine katkı sağlanacağını beklemekteyiz.

Katkı Oranı Beyanı

HÇ fikri tasarladı. HÇ, KÖ, ÇEÇ ve BY literatür araştırması yaptı. HÇ, KÖ ve ÇEÇ makaleyi hazırladı. HÇ, KÖ ve BY verileri analiz etti. Tüm yazarlar makaleyi inceledi ve onayladı.

Çatışma Beyanı

Yazarlar bu çalışmada hiçbir çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmektedirler.

Kaynaklar

- Aboelfetoh EF, El-Shenody RA, Ghobara MM. 2017. Eco-friendly synthesis of silver nanoparticles using green algae (*Caulerpa serrulata*): reaction optimization, catalytic and antibacterial activities. *Environ Monit Assess*, 189(7): 349.
- Ahamed M, AlSalhi MS, Siddiqui MKJ. 2010. Silver nanoparticle applications and human health. *Clin Chim Acta*, 411(23-24): 1841-1848.
- Ahmed S, Chaudhry SA, Ikram S. 2017. A review on biogenic synthesis of ZnO nanoparticles using plant extracts and microbes: a prospect towards green chemistry. *J Photochem Photobiol B*, 166: 272-284.
- Ambika S, Sundrarajan M. 2015. Green biosynthesis of ZnO nanoparticles using *Vitex negundo* L. extract: spectroscopic investigation of interaction between ZnO nanoparticles and human serum albumin. *J Photochem Photobiol B*, 149: 143-148.
- Asgar MA, Zahir E, Shahid SM, Khan MN, Iqbal J, Walker G. 2018. Iron, copper and silver nanoparticles: green synthesis using green and black tea leaves extracts and evaluation of antibacterial, antifungal and aflatoxin B1 adsorption activity. *Lebensm Wiss Technol*, 90: 98-107.
- Bahadar CH, Maqbool F, Niaz K, Abdollahi M. 2016. Toxicity of nanoparticles and an overview of current experimental models. *Iran Biomed J*, 20(1): 1-11.

- Banu H, Renuka N, Faheem SM, Ismail R, Singh V, Saadatmand Z, Khan SS, Narayanan K, Raheem A, Premkumar K, Vasanthakumar G. 2018. Gold and silver NPs biomimetically synthesized using date palm pollen extract-induce apoptosis and regulate p53 and Bcl-2 expression in human breast adenocarcinoma cells. *Biol Trace Elem Res*, 186(1): 122-134.
- Bao Z, Lan CQJ, Biointerfaces SB. 2018. Mechanism of light-dependent biosynthesis of silver nanoparticles mediated by cell extract of *Neochloris oleoabundans*. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 170: 251-257.
- Bäuerlein E. 2003. Biomineralization of unicellular organisms: An unusual membrane biochemistry for the production of inorganic nano- and microstructures. *Angew Chem*, 42: 614-641.
- Beattie IR, Haverkamp RG. 2011. Silver and gold nanoparticles in plants: sites for the reduction to metal. *Metallomics*, 3(6): 628-632.
- Bhakya S, Muthukrishnan S, Sukumaran M, Muthukumar M. 2015. Biogenic synthesis of silver nanoparticles and their antioxidant and antibacterial activity. *Appl Nanosci*, 6(5): 1-12.
- Bhardwaj AK, Shukla A, Maurya S, Singh SC, Uttam KN, Sundaram S, Singh MP, Gopal R. 2018. Direct sunlight enabled photo-biochemical synthesis of silver nanoparticles and their Bactericidal Efficacy: photon energy as key for size and distribution control. *J Photochem Photobiol B, Biol*, 88: 42-49.
- Bhati-Kushwaha H, Malik CP. 2013. Biopotential of *Verbena encelioides* (stem and leaf powders) in silver nanoparticle fabrication. *Turk J Biol*, 37(6): 645-654.
- Bianchi ME, Manfredi AA. 2014. How macrophages ring the inflammation alarm. *Proc Natl Acad Sci USA*, 111(8): 2866-2867.
- Bogunia-Kubik K, Sugisaka M. 2002. From molecular biology to nanotechnology and nanomedicine. *Biosystems*, 65(2-3): 123-138.
- Bolla JM, Alibert-Franco S, Handzlik J, Chevalier J, Mahamoud A, Boyer G, Kieć-Kononowicz K, Pagès JM. 2011. Strategies for bypassing the membrane barrier in multidrug resistant gram-negative bacteria. *FEBS Lett*, 585(11): 1682-1690.
- Brust M, Walker M, Bethell D, Schiffrin J, Whyman R. 1994. Synthesis of thiol derivatised gold nanoparticles in a two-phase liquid/liquid system. *J Chem Soc Chem Comm*, 7(7): 789-912.
- Cai J, Cheng-Jun Y, Xiu-Tai Y, Li-Ping Z. 2019. Biosynthesis of copper oxide nanoparticles and their potential synergistic effect on alloxan induced oxidative stress conditions during cardiac injury in Sprague-Dawley rats. *J Photochem Photobiol B Biol*, 198: 11557.
- Carlson C, Hussain SM, Schrand AM, Braydich-Stolle LK, Hess KL, Jones RL, Schlager JJ. 2008. Unique cellular interaction of silver nanoparticles: size-dependent generation of reactive oxygen species. *J Phys Chem B*, 112(43): 13608-13619.
- Cha HS, Hong J, McGuffie M, Yeom B, VanEpps JS, Kotov NA. Shape-dependent biomimetic inhibition of enzyme by nanoparticles and their antibacterial activity. *ACS Nano*. 2015;9:9097-9105.
- Chandra H, Patel D, Kumari P, Jangwan JS, Yadav S. 2019. Phytomediated synthesis of zinc oxide nanoparticle of *Berberis aristata*: characterisation, antioxidant activity and antibacterial activity with special reference to urinary tract infection. *Mater Sci Eng C*, 102: 212-220.
- Çiftci H, Demir G, Er Çalışkan Ç, Yurter K, Burgucu O, Acar Ş, Öztürk İC, Şen SM. 2019. Hemşirelik öğrencilerine nanoteknoloji konusunda verilen eğitimin etkinliğinin değerlendirilmesi. *BSJ Health Sci*, 2(3): 65-70.
- Crespo K, Baronetti J, Quinteros M, Paez P, Paraje M. 2017. Intra- and extracellular biosynthesis and characterization of iron nanoparticles from prokaryotic microorganisms with anticoagulant activity. *Pharm Res*, 34(3): 591-598.
- Dahoumane A, Wujcik EK, Jeffries C. 2016. Noble metal, oxide and chalcogenide-based nanomaterials from scalable phototrophic culture systems. *Enzym Microb Technol*, 95: 13-27.
- Dauthal P, Mukhopadhyay M. 2016. Noble metal nanoparticles: plant-mediated synthesis, mechanistic aspects of synthesis, and applications. *Ind Eng Chem Res*, 55(36): 9557-9577.
- Deepika S, Selvaraj CI, Roopan SM. 2020. Screening bioactivities of *Caesalpinia pulcherrima* L. swartz and cytotoxicity of extract synthesized silver nanoparticles on HCT116 cell line. *Mater Sci Eng C*, 106: 110279.
- Devatha CP, Jagadeesh K, Patil M. 2018. Effect of Green synthesized iron nanoparticles by *Azadirachta Indica* in different proportions on antibacterial activity. *Env Nanotechnol. Monit Manag*, 9: 85-94.
- Devi LS, Joshi SR. 2012. Antimicrobial and synergistic effects of silver nanoparticles synthesized using: soil fungi of high altitudes of Eastern Himalaya. *Mycobiology*, 40(1): 27-34.
- Dhas ST. 2014. Biosynthesis of gold nanoparticles using *Sargassum swartzii* and its cytotoxicity effect on HeLa cells. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 133: 102-106.
- Dobručka R, Długaszewska J. 2016. Biosynthesis and antibacterial activity of ZnO nanoparticles using *Trifolium pratense* flower extract. *Saudi J Biol Sci*, 23(4):517-523.
- Dujardin E, Peet C, Stubbs G, Culver JN, Mann S. 2003. Organization of metallic nanoparticles using tobacco mosaic virus templates. *Nano Lett*, 3: 413-417.
- Elamawi RM, Al-Harbi RE, Hendi AA. 2018. Biosynthesis and characterization of silver nanoparticles using *Trichoderma longibrachiatum* and their effect on phytopathogenic fungi. *Egyptian J Biological Pest Control*, 28(1): 28.
- Fawcett D, Verduin JJ, Shah M, Sharma SB, Poinern GEJ. 2017. A review of current research into the biogenic synthesis of metal and metal oxide nanoparticles via marine algae and seagrasses. *J Nanosci*, 2017(4): 1-15.
- Feynman R. 1959. There's plenty of room at the bottom" at California institute of technology. *Caltech Eng Sci*, 23: 22-36.
- Ganguli AK, Ahmad T, Vaidya S, Ahmed J. 2008. Microemulsion route to the synthesis of nanoparticles. *Pure Appl Chem*, 80(11): 2451-2477.
- Ge L, Li Q, Wang M, Ouyang J, Li X, Xing MM. 2014. Nanosilver particles in medical applications: synthesis, performance, and toxicity. *Int J Nanomedicine*, 9: 2399-2407.
- Ghorbani HR, Safekordi AA, Attar H, Rezayat M. 2011. Biological and non-biological methods for silver nanoparticles synthesis. *Chem Biochem Eng Q*, 25(3): 317-326.
- Golinska P, Wypij M, Ingle AP, Gupta I, Dahm H, Rai M. 2014. Biogenic synthesis of metal nanoparticles from actinomycetes: biomedical applications and cytotoxicity. *Appl Microbiol Biotechnol*, 98(19): 8083-8097.
- Gopalu K, Matheswaran J, Govindan SK, Evgeny K. 2020. *Hylotelephium telephium* flower extract-mediated biosynthesis of CuO and ZnO nanoparticles with promising antioxidant and antibacterial properties for healthcare applications. *Adv Charac Powder Mater*, 72: 1264-1272.
- Govindaraju K, Basha SK, Kumar VG, Singaravelu G. 2008. Silver, gold and biometallic nanoparticles production using single-cell protein (*Spirulina plantensis*). *Geitler J Mater Sci*, 43: 5115-5122.
- Gowri M, Latha N, Rajan M. 2019. Copper oxide nanoparticles synthesized using *Eupatorium odoratum*, *Acanthospermum*

- hispidum leaf extracts, and its antibacterial effects against pathogens: a comparative study. *Bio Nano Sci*, 9: 545-552.
- Gunalan S, Sivaraj R, Venkatesh R. 2012. Aloe barbadensis Miller mediated green synthesis of mono-disperse copper oxide nanoparticles: optical properties. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 97: 1140-1144.
- Gunawan C, Lim M. 2014. Nanoparticle-protein corona complexes govern the biological fates and functions of nanoparticles the biological fates and functions of nanoparticles. *J Mater Chem B*, 15(2): 2060-2083.
- Gurunathan Set al. 2009. Biosynthesis, purification and characterization of silver nanoparticles using *Escherichia coli*. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 74(1): 328-335.
- Han G, Ghosh P, Rotello VM. 2007. Multi-functional gold nanoparticles for drug delivery. *Adv Exp Med Biol*, 620: 48-56.
- Hanafy NA, Leporatti S, El-Kemary MA. 2019. Mucoadhesive hydrogel nanoparticles as smart biomedical drug delivery system. *Appl Sci*, 9(5): 825.
- He X, Shi H. 2012. Size and shape effects on magnetic properties of Ni nanoparticles. *Particuology*, 10 (4): 497-502.
- Hemant Kumar NK, Andia JD, Manjunatha S, Murali M, Amruthesh KN, Jagannath S. 2019. Antimitotic and DNA-binding potential of biosynthesized ZnO-NPs from leaf extract of *Justicia wynaadensis* (Nees) Heyne - A medicinal herb. *Biocatal. Agric Biotechnol*, 18: 101024.
- Huang X, Jain PK, El-Sayed IV, El-Sayed M. 2007. Gold nanoparticles: interesting optical properties and recent applications in cancer diagnostics and therapy. *Nanomedicine*, 2(5): 681-693.
- Hulkoti NI, Taranath TC. 2014. Biosynthesis of nanoparticles using microbes—a review *Colloids Surf B: Biointerfaces*, 121: 474-483.
- Hussain I, Singh NB, Singh A, Singh H, Singh SC. 2016. Green synthesis of nanoparticles and its potential application. *Biotechnol Lett*, 38(4): 545-560.
- Husseiny MI, El-Aziz MA, Badr Y, Mahmoud MA. 2007. Biosynthesis of gold nanoparticles using *Pseudomonas aeruginosa*. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 67(3-4): 1003-1006.
- Husseiny SM, Salah TA, Anter HA. 2015. Biosynthesis of size controlled silver nanoparticles by *Fusarium oxysporum*, their antibacterial and antitumor activities. *Beni-suef Univ J Basic Appl Sci*, 4(3): 225-231.
- Hwang IS, Lee J, Hwang JH, Kim KJ, Lee DG. 2012. Silver nanoparticles induce apoptotic cell death in *Candida albicans* through the increase of hydroxyl radicals. *FEBS J*, 279(7): 1327-1333.
- Iravani S, Korbekandi H, Mirmohammadi SV, Zolfaghari B. 2014. Synthesis of silver nanoparticles: chemical, physical and biological methods. *Res Pharm Sci*, 9: 385-406.
- Iravani S. 2011. Green synthesis of metal nanoparticles using plants. *Green Chem*, 13: 2638-2650.
- Ismail AFM, Ahmed MM, Salem AAM. 2015. Biosynthesis of silver nanoparticles using mushroom extracts: induction of apoptosis in HepG2 and MCF-7 cells via caspases stimulation and regulation of BAX and Bcl-2 gene expressions. *J Pharm Biomed Sci*, 5(1): 1-9.
- Iv M, Telischak N, Feng D, Holdsworth SJ, Yeom KW, Daldrup-Link HE. 2015. Clinical applications of iron oxide nanoparticles for magnetic resonance imaging of brain tumors. *Nanomedicine (Lond)*, 10(6): 993-1018.
- Jacob JM, Sharma S, Balakrishnan RM. 2017. Exploring the fungal protein cadre in the biosynthesis of PbSe quantum dots. *J Hazard Mater*, 324: 54-61.
- Jagtap U, Bapat VA. 2013. Green synthesis of silver nanoparticles using *Artocarpus heterophyllus* Lam. seed extract and its antibacterial activity. *Ind Crop Prod*, 46: 132-137.
- Jamdagni P, Khatri P, Rana JS. 2018. Green synthesis of zinc oxide nanoparticles using flower extract of *Nyctanthes arbor-tristis* and their antifungal activity. *J King Saud Univ Sci*, 30(2): 168-175.
- Jeevanandam J, Chan YS, Danquah MK. 2016. Biosynthesis of metal and metal oxide nanoparticles. *Chem Bio Eng Rev*, 3(2): 55-67.
- Jena J, Pradhan N, Nayak RR, Dash BP, Sukla LB, Panda PK, Mishra BK. 2014. Microalga *Scenedesmus sp.*: a potential low-cost green machine for silver nanoparticle synthesis. *J Microbiol Biotechnol*, 24(4): 522-533.
- Jo JH, Singh P, Kim YJ, Wang C, Mathiyalagan R, Jin CG, Yang DC. 2016. *Pseudomonas deceptionensis* DC5-mediated synthesis of extracellular silver nanoparticles. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 44(6): 1576-1581.
- Kalimuthu K, Babu RS, Venkataraman D, Bilal M, Gurunathan S. 2008. Biosynthesis of silver nanoparticles by *Bacillus licheniformis*. *Coll Surf B Biointerf*, 65: 150-153.
- Karnani RL, Chowdhary A. 2013. Biosynthesis of silver nanoparticle by eco-friendly method. *Ind J Nano Sci*, 1(2): 25-31.
- Kasemets K, Ivask A, Dubourguier HC, Kahru A. 2009. Toxicity of nanoparticles of ZnO, CuO and TiO₂ to yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Toxicol In Vitro*, 23(6): 1116-1122.
- Kathiresan K, Manivannan S, Nabeel MA, Dhivya B. 2009. Studies on silver nanoparticles synthesised by a marine fungus, *Penicillium fellutanum* isolated from coastal mangrove sediment. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 71(1): 133-137.
- Kefeni KK, Msagati TAM, Mamba BB. 2017. Ferrite nanoparticles: Synthesis, characterisation and applications in electronic device. *Mat Sci Eng B-Solid*, 215: 37-55.
- Khan AU, Khan M, Malik N, Cho MH, Khan MM. 2019. Recent progress of algae and blue-green algae-assisted synthesis of gold nanoparticles for various applications. *Bioprocess Biosyst Eng*, 42: 1-15.
- Khan AU, Malik N, Khan M, Cho MH, Khan MM. 2018. Fungi-assisted silver nanoparticle synthesis and their applications. *Bioprocess Biosyst Eng*, 41(1): 1-20.
- Khan I, Saeed K, Khan I. 2019. Nanoparticles: properties, applications and toxicities. *Arab J Chem*, 12(7): 908-931.
- Khlebtsov N, Dykman L. 2011. Biodistribution and toxicity of engineered gold nanoparticles: a review of *in vitro* and *in vivo* studies. *Chem Soc Rev*, 40(3): 1647-1671.
- Khodashenas B, Ghorbani HR. 2014. Synthesis of copper nanoparticles: an overview of the various methods. *Kor J Chem Eng*, 31: 1105-1109.
- Kim JS, Kuk E, Yu KN, Kim JH, Park SJ, Lee HJ. 2007. Antimicrobial effects of silver nanoparticles. *Nanomed NBM*, 3(1): 95-101.
- Korbekandi H, Iravani S, Abbass A, Hashim E. 2015. Silver Nanoparticles, Nanotechnology and Nanomaterials. *The Delivery of Nanoparticles*. ISBN 978-953-51-0615-9.
- Kumar PV, Kala SMJ, Prakash K. 2019. Green synthesis derived Pt-nanoparticles using *Xanthium strumarium* leaf extract and their biological studies. *J Environ Chem Eng*, 7(3): 103146.
- Kumari S, Tyagi M, Jagadevan S. 2019. Mechanistic removal of environmental contaminants using biogenic nano-materials. *Int J Environ Sci Technol*, 16(5): 1-16.
- Kusumaningrum HP, Zainuri M, Marhaendrajaya I, Subagio A. 2018. Nanosilver microalgae biosynthesis: cell appearance based on SEM and EDX methods. *J Phy: Conference Series*, 1025: 012084.
- Lazar V. 2011. Quorum sensing in biofilms—how to destroy the bacterial citadels or their cohesion/power? *Anaerobe*, 17:

- 280-285.
- Lin W, Huang YW, Zhou XD, Mai Y. 2006. *In vitro* toxicity of silica nanoparticles in human lung cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol*, 217(3): 252-259.
- Lines MG. 2008. Nanomaterials for practical functional uses. *J Alloys Compounds*, 449(1-2): 242-245.
- Lv Q, Zhang B, Xing X, Zhao Y, Cai R, Wang W, Gu Q. 2018. Biosynthesis of copper nanoparticles using *Shewanella loihica* PV-4 with antibacterial activity: novel approach and mechanisms investigation *J Hazard Mater*, 347: 141-149.
- Ma H, Yin B, Wang S, Jiao Y, Pan W, Huang S, Chen S, Meng F. 2004. Synthesis of silver and gold nanoparticles by a novel electrochemical method. *Chem Phys Chem*.24(5):, 68-75.
- Mahmoudi M, Lynch I, Ejtehadi MR, Monopoli MP, Bombelli FB, Laurent S. 2011. Protein–Nanoparticle interactions: opportunities and challenges. *Chem Rev*, 111(9): 5610-5637.
- Malarkodi C, Rajeshkumar S, Paulkumar K, Vanaja M, Gnanajobitha G, Annadurai G. 2014. Biosynthesis and antimicrobial activity of semiconductor nanoparticles against oral pathogens. *Bioinorgan Chem Appl*, 2014: 10.
- Malik MA, Wani MY, Hashim MA. 2012. Microemulsion method: a novel route to synthesize organic and inorganic nanomaterials: 1st nano update *Arabian J Chem*, 5: 397-417.
- Manivasagan P, Venkatesan J, Sivakumar K, Kim SK. 2016. Actinobacteria mediated synthesis of nanoparticles and their biological properties: A review. *Crit Rev in Microbiol*, 42(2): 209–221.
- Martínez-Rodríguez RA, Vidal-Iglesias FJ, Solla Gullón J, Cabrera CR, Feliu JM. 2014. Synthesis of Pt nanoparticles in water-in-oil microemulsion: effect of HCl on their surface structure. *J Am Chem Soc*, 136(4): 1280-1283.
- Mehdi F, Kourosh R, Ahmad Z, Hossein A, Fakhraddin N, Rasoul K. 2017. A novel green synthesis of zero valent iron nanoparticles (NZVI) using three plant extracts and their efficient application for removal of Cr(VI) from aqueous solutions. *Adv Powder Technol*, 28(1): 122-130.
- Menon S, Rajeshkumar A, Kumar V. 2017. A review on biogenic synthesis of gold nanoparticles, characterization, and its applications. *Resource-Efficient Technol*, 3(4): 516-527.
- Menon S, Shrudhi Devi KS, Santhiya R, Rajeshkumar S, Kumar V. 2018. Selenium nanoparticles: a potent chemotherapeutic agent and an elucidation of its mechanism. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 170: 280-292.
- Mishra A, Tripathy SK, Wahab R, Jeong SH, Hwang I, Yang YB, Kim YS, Shin HS, Yun SI. 2011. Microbial synthesis of gold nanoparticles using the fungus *Penicillium brevicompactum* and their cytotoxic effects against mouse mayo blast cancer C₂C₁₂ cells. *Appl Microbial Biotechnol*, 92(3): 617-630.
- Mittal AK, Chisti Y, Banerjee UC. 2013. Synthesis of metallic nanoparticles using plant extracts. *Biotechnol Adv*, 31: 346-356.
- Moghaddam AB, Namvar F, Moniri M, Tahir PM, Azizi S, Mohamad R. 2015. Nanoparticles biosynthesized by fungi and yeast: a review of their preparation, properties, and medical applications. *Molecules*, 20(9): 16540-16565.
- Mohanpuria P, Rana N, Yadav S. 2008. Biosynthesis of nanoparticles: technological concepts and future applications. *J Nanopart Res*, 10(3): 507–517.
- Nagajothi PC, Pandurangan M, Kim DH, Sreekanth TVM, Shim J. 2017. Green synthesis of iron oxide nanoparticles and their catalytic and in vitro anticancer activities. *J Cluster Sci*, 28(1): 245-257.
- Nair B, Pradeep T. 2002. Coalescence of nanoclusters and formation of submicron crystallites assisted by *Lactobacillus* strains. *Cryst Growth Design*, 2(4): 293-298.
- Narayanan KB, Sakthivel N. 2010. Biological synthesis of metal nanoparticles by microbes. *Adv Coll Interf Sci*, 156(1-2): 1-13.
- Nath D, Banerjee P. 2013. Green nanotechnology – a new hope for medical biology. *Environ Toxicol Pharmacol*, 36(3): 997-1014.
- Nayak BK, Nanda A, Prabhakar V. 2018. Biogenic synthesis of silver nanoparticle from wasp nest soil fungus, *Penicillium italicum* and its analysis against multi drug resistance pathogens. *Biocatal Agric Biotechnol*, 16: 412-418.
- Nicolas J, Mura S, Brambilla D, Mackiewicz N, Couvreur P. 2013. Design, functionalization strategies and biomedical applications of targeted biodegradable/biocompatible polymer-based nanocarriers for drug delivery. *Chem Soc Rev*, 42 (3): 1147-1235.
- Nikalje AP. 2015. Nanotechnology and its applications in medicine. *Med Chem*, 5(2): 81-89.
- Noruzi M, Zare D, Khoshnevisan K, Davoodi D. 2011. Rapid green synthesis of gold nanoparticles using *Rosa hybrida* petal extract at room temperature. *Spectrochim Acta Part A*, 79(5): 1461-1465.
- Oza G, Pandey S, Mewada A, Kalita G, Sharon M. 2012. Facile biosynthesis of gold nanoparticles exploiting optimum pH and temperature of fresh water algae *Chlorella pyrenoidosa*. *Adv Appl Sci Res*, 3(3): 1405.
- Pal S, Tak YK, Song JM. 2007. Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the gram-negative bacterium *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol*, 73(6): 1712-1720.
- Pan Y, Leifert A, Ruau D, Neuss S, Bornemann J, Schmid G, Brandau W, Simon U, Jahnen-Dechent W. 2009. Gold nanoparticles of diameter 1.4 nm trigger necrosis by oxidative stress and mitochondrial damage. *Small*, 5(18): 2067-2076.
- Parveen K, Banse V, Ledwani L. 2016. Green synthesis of nanoparticles: Their Advantages and Disadvantages. 2nd International Conference on Emerging Technologies: Micro to Nano, India.
- Pasquet J, Chevalier Y, Pelletier J, Couval E, Bouvier D, Bolzinger MA. 2014. The contribution of zinc ions to the antimicrobial activity of zinc oxide. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp*, 457: 263-274.
- Paulkumar K, Gnanajobitha G, Vanaja M, Rajeshkumar S, Malarkodi C, Pandian K, Annadurai G. 2014. Piper nigrum leaf and stem assisted green synthesis of silver nanoparticles and evaluation of its antibacterial activity against agricultural plant pathogens. *Sci World J*, 2014(7): 1-9.
- Pereira L, Mehboob F, Stams AJ, Mota MM, Rijnaarts HH, Alves MM. 2015. Metallic nanoparticles: microbial synthesis and unique properties for biotechnological applications, bioavailability and biotransformation. *Crit Rev Biotechnol*, 35(1): 114-128.
- Pimprikar PS, Joshi SS, Kumar AR, Zinjarde SS, Kulkarni SK. 2009. Influence of biomass and gold salt concentration on nanoparticles synthesis by the tropical marine yeast *Yarrowia lipolytica* NCIM 3589. *Colloids Surf B*, 74(1): 309-316.
- Prasad R, Pandey R, Barman I. 2016. Engineering tailored nanoparticles with microbes: quo vadis? *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 8(2): 316-330.
- Prema P, Iniya P, Immanuel G. 2016. Microbial mediated synthesis, characterization, antibacterial and synergistic effect of gold nanoparticles using *Klebsiella pneumoniae* (MTCC-4030). *RSC Adv*, 6(6): 4601-4607.
- Premkumar J, Sudhakar T, Dhakal A, Shrestha JB, Krishnakumar S, Balashanmugam P. 2018. Synthesis of silver nanoparticles (AgNPs) from cinnamon against bacterial pathogens. *Biocatal*

- Agric Biotechnol, 15: 311-316.
- Quester K, Avalos-Borja M, Castro-Longoria E. 2013. Biosynthesis and microscopic study of metallic nanoparticles. *Micron*, 54: 1-27.
- Raffi M, Hussain F, Bhatti TM, Akhter JI, Hameed A, Hasan MM. 2008. Antibacterial characterization of silver nanoparticles against *E. coli* ATCC-15224. *J Mater Sci Technol*, 24: 192-196.
- Rai M, Ingle AP, Birla S, Yadav A, Santos CA. 2015. Strategic role of selected noble metal nanoparticles in medicine. *Crit Rev Microbiol*, 42(5): 696-719.
- Rai M, Yadav A, Gade A. 2009. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnol Adv*, 27(1): 76-83.
- Rajendran K, Sen S. 2016. Optimization of process parameters for the rapid biosynthesis of hematite nanoparticles. *J Photochem Photobiol B Biol*, 159: 82-87.
- Rajeshkumar S, Malarkodi C, Paulkumar K, Vanaja M, Gnanajobitha G, Annadurai G. 2013. Intracellular and extracellular biosynthesis of silver nanoparticles by using marine bacteria *Vibrio alginolyticus*. *Nanosci Nanotechnol Int J*, 3: 21-25.
- Ramimoghadam D, Bagheri S, Hamid SBA. 2014. Progress in electrochemical synthesis of magnetic iron oxide nanoparticles. *J Magn Magn Mater*, 368: 207-229.
- Ramkumar VS, Pugazhendhi A, Prakash S, Ahila NK, Vinoj G, Selvam S, Kumar G, Kannapiran E, Rajendran RB. 2017. Synthesis of platinum nanoparticles using seaweed *Padina gymnospora* and their catalytic activity as PVP/PtNPs nanocomposite towards biological applications. *Biomed Pharmacother*, 92: 479-490.
- Rana A, Yadav K, Jagadevan S. 2020. A comprehensive review on green synthesis of nature-inspired metal nanoparticles: Mechanism, application and toxicity. *J of Cleaner Prod*, 272: 122880.
- Reddy KM, Feris K, Bell J, Wingett DG, Hanley C, Punnoose A. 2007. Selective toxicity of zinc oxide nanoparticles to prokaryotic and eukaryotic systems. *Appl Phys Lett*, 90: 2139021-2139023.
- Rivas L, Sanchez-Cortes S, Garcia-Ramos JV, Morcillo G. 2001. Growth of silver colloidal particles obtained by citrate reduction to increase the raman enhancement factor. *Langmuir*, 17(3): 574-577.
- Rodriguez-Sanchez L, Blanco MC, Lopez-Quintela MA. 2000. Electrochemical synthesis of silver nanoparticles. *J Phys Chem B*, 104: 9683-9688.
- Roy A, Bulut O, Some S, Mandal AK, Yilmaz MD. 2019. Green synthesis of silver nanoparticles: biomolecule-nanoparticle organizations targeting antimicrobial activity. *RSC Adv*, 9: 2673-2702.
- Roy S, Das TK. 2016. Effect of biosynthesised silver nanoparticles on the growth and some biochemical parameters of *Aspergillus foetidus*. *J Env Chem Eng*, 4(2): 1574-1583.
- Şahin B, Aygün A, Gündüz H, Şahin K, Demir E, Akocak S, Şen F. 2018. Cytotoxic effects of platinum nanoparticles obtained from pomegranate extract by the green synthesis method on the MCF-7 cell line. *Colloid Surf B*, 163: 119-124.
- Saif S, Tahir A, Chen Y. 2016. Green synthesis of iron nanoparticles and their environmental applications and implications. *Nanomaterials*, 6 (11): 209.
- Santhoshkumar J, Kumar SV, Rajeshkumar S. 2017. Synthesis of zinc oxide nanoparticles using plant leaf extract against urinary tract infection pathogen. *Res Efficient Technol*, 3(4): 459-465.
- Sathishkumar G, Logeshwaran V, Sarathbabu S, Jha PK, Jeyaraj M, Rajkuberan C, Senthilkumar N, Sivaramakrishnan S. 2018. Green synthesis of magnetic Fe₃O₄ nanoparticles using *Couroupita guianensis* Aubl. fruit extract for their antibacterial and cytotoxicity activities. *Artif Cell Nanomed. Biotechnol*, 46(3): 589-598.
- Savi GD, Bortoluzzi AJ, Scussel VM. 2013. Antifungal properties of zinc-compounds against toxigenic fungi and mycotoxin. *Int J Food Sci Technol*, 48(9): 1834-1840.
- Schrofel A, Kratosova G, Krautova M, Dobrocka E, Vavra I. 2011. Biosynthesis of gold nanoparticles using diatoms-silica-gold and EPS-gold bionanocomposite formation. *J Nanoparticle Res*, 13:3207-3216.
- SchwartzAlbiez R, Monteiro RC, Rodriguez M, Binder CJ, Shoenfeld Y. 2009. Natural antibodies, intravenous immunoglobulin and their role in autoimmunity, cancer and inflammation. *Clin Exp Immunol*, 158(1): 43-50.
- Shah M, Fawcett D, Sharma S, Tripathy SK, Poinern GEJ. 2015. Green synthesis of metallic nanoparticles via biological entities. *Materials (Basel)*, 8(11): 7278-7308.
- Shankar SS, Rai A, Ahmad A, Sastry M. 2004. Rapid synthesis of Au Ag, and bimetallic Au core-Ag shell nanoparticles using Neem (*Azadirachta indica*) leaf broth. *J Coll Interf Sci*, 275(2): 496-502.
- Sharma A, Goyal AK, Rath G. 2018. Recent advances in metal nanoparticles in cancer therapy. *J Drug Target*, 26(8): 617-32.
- Sharma A, Sharma S, Sharma K, Siva PK, Vashishtha A, Singh P, Kumar R, Rathi B, Agrawal V. 2016. Algae as crucial organisms in advancing nanotechnology: a systematic review. *J Appl Phycol*, 28: 1759-1774.
- Sharma VK, Yngard RA, Lin Y. 2009. Silver nanoparticles: green synthesis and their antimicrobial activities. *Adv Coll Interface Sci*, 145(1-2): 83-96.
- Shin SW, Song IH, Um SH. 2015. Role of physicochemical properties in nanoparticle toxicity. *Nanomaterials*, 5(3): 1351-1365.
- Shukla AK, Iravani S. 2017. Metallic nanoparticles: green synthesis and spectroscopic characterization. *Environ Chem Lett*, 15(2): 223-231.
- Singh P, Ahn S, Kang JP, Veronika S, Huo Y, Singh H, Chokkaligam M, El-Agamy Farh M, Aceituno VC, Kim YJ, Yang DC. 2018. In vitro anti-inflammatory activity of spherical silver nanoparticles and monodisperse hexagonal gold nanoparticles by fruit extract of *Prunus serrulata*: a green synthetic approach. *Artif. Cells, Nanomed Biotechnol*, 46(8): 2022-2032.
- Singh P, Kim YJ, Zhang D, Yang DC. 2016. Biological synthesis of nanoparticles from plants and microorganisms. *Trends in Biotechnol*, 34(7): 588- 599. Singh P, Kim YJ, Zhang DB, Yang DC. 2016. Biological Synthesis of Nanoparticles from Plants and Microorganisms. *Trends Biotechnol*, 34(7): 588-599.
- Sneed BT, Young AP, Tsung CK. 2015. Building up strain in colloidal metal nanoparticle catalysts. *Nanoscale*, 7: 12248-12265.
- Sneha K, Sathishkumar M, Kim S, Yun YS. 2010. Counter ions and temperature incorporated tailoring of biogenic gold nanoparticles. *Proc Biochem*, 45(9): 1450-1458.
- Starowicz M, Starowicz P, Zukrowski J, Przewoźnik J, Lemański A, Kapusta C, Banaś J. 2011. Electrochemical synthesis of magnetic iron oxide nanoparticles with controlled size. *J Nanopart Res*, 13(12): 7167-7176.
- Sukanya MK, Saju KA, Praseetha PK, Sakthivel G. 2013. Therapeutic potential of biologically reduced silver nanoparticles from Actinomycete cultures. *J Nanosci*, 2013: 1-8.
- Sulaiman GM, Tawfeeq AT, Naji AS. Biosynthesis, characterization of magnetic iron oxide nanoparticles and evaluations of the cytotoxicity and DNA damage of human

- breast carcinoma cell lines. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2018;46(6):1215-1229.
- Sumera A, Muhammad BT, Tahir I, Arslan L, Muhammad A. 2018. Green synthesis and characterization of novel iron particles by using different extracts. *J Alloy Compd.* 732: 935-944.
- Surya C, John NAA, Pandiyan V, Ravikumar S, Amutha P, Sobral AJ, Krishnakumar B. 2019. *Costus speciosus* leaf extract assisted CS-Pt-TiO₂ composites: synthesis, characterization and their bio and photocatalytic applications. *J Mol Struct.* 1195(5): 787-795.
- Tan Y, Dai Y, Li Y, Zhua D. 2003. Preparation of gold platinum, palladium and silver nanoparticles by the reduction of their salts with a weak reductant-potassium bitartrate. *J Mater Chem.* 13: 1069-1075.
- Terra ALM, Kosinski RDC, Moreira JB, Costa JAV, Morais MGD. 2019. Microalgae biosynthesis of silver nanoparticles for application in the control of agricultural pathogens. *J Environ Sci Health, Part B.* 54(8): 709-716.
- Thakkar KN, Mhatre SS, Parikh, RY. 2010. Biological synthesis of metallic nanoparticles. *Nanomedicine: NBM.* 6: 257-262.
- Toledo LdASd, Rosseto HC, Bruschi ML. 2018. Iron oxide magnetic nanoparticles as antimicrobials for therapeutics. *Pharmaceut Dev Technol.* 23(4): 316-323.
- Umadevi M, Bindhu MR, Sathe VA. 2013. Novel synthesis of malic acid capped silver nanoparticles using *Solanum lycopersicum* fruit extract. *J Mater Sci Technol.* 29(4): 317-322.
- Vennila K, Chitra L, Balagurunathan R, Palvannan T. 2018. Comparison of biological activities of selenium and silver nanoparticles attached with bioactive phytoconstituents: green synthesized using *Spermacoce hispida* extract. *Adv Nat Sci Nanosci Nanotechnol.* 9(1): 015005.
- Wahab R, Dwivedi S, Khan F, Mishra YK, Hwang IH, Shin HS, Musarrat J, Al-Khedhairy AA. 2014. Statistical analysis of gold nanoparticle-induced oxidative stress and apoptosis in myoblast (C2C12) cells. *Colloids Surf B: Biointerfaces.* 123: 664-672.
- Walkey CD, Chan WCW. 2012. Understanding and controlling the interaction of nanomaterials with proteins in a physiological environment. *Chem Soc Rev.* 41(7): 2780-2799.
- Wang Z, Colombi Ciacchi L, Wei G. 2017. Recent advances in the synthesis of graphene-based nanomaterials for controlled drug delivery. *Appl Sci.* 7(11): 1175.
- Wynn TA, Vannella KM. 2016. Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity.* 44(3): 450-462.
- Xia T, Kovochich M, Brant J, Hotze M, Sempf J, Oberley T, Sioutas C, Yeh JI, Wiesner MR, Nel AE. 2006. Comparison of the abilities of ambient and manufactured nanoparticles to induce cellular toxicity according to an oxidative stress paradigm. *Nano. Lett.* 6: 1794-1807.
- Yadav A, Kon K, Kratosova G, Duran N, Ingle AP, Rai M. 2015. Fungi as an efficient mycosystem for the synthesis of metal nanoparticles: progress and key aspects of research. *Biotechnol Lett.* 37(11): 2099-2120.
- Zahir AA, Chauhan IS, Bagavan A, Kamaraj C, Elango G, Shankar J, Arjaria N, Roopan SM, Rahuman AA, Singh N. 2015. Green synthesis of silver and titanium dioxide nanoparticles using *Euphorbia prostrata* extract shows shift from apoptosis to G0/G1 arrest followed by necrotic cell death in *Leishmania donovani*. *Antimicrob Agents Chemother.* 59(8): 4782-4799.
- Zhang X, Qu Y, Shen W, Wang J, Li H, Zhang Z, Li S, Zhou J. 2016. Biogenic synthesis of gold nanoparticles by yeast *Magnusiomyces ingens* LH-F1 for catalytic reduction of nitrophenols. *Colloids Surf A.* 497: 280-285.
- Zheng J. 2015. Serum protein adsorption and excretion pathways of metal nanoparticles. *Nanomedicine.* 10(17): 2781-2794.