



**T.C.
AKSARAY ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

BİYOTEKNOLOJİ VE MOLEKÜLER BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**FARKLI SÜRE VE DOZLARDA GÜMÜŞ NANOPARTİKÜL (AgNP)
UYGULANAN SAZAN BALIKLARINDA KAN SERUMU BH VE IGF-1
DÜZEYLERİNE ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Derya AY GÜNGÖR

DANIŞMAN

Prof. Dr. Hüseyin POLAT

AKSARAY, 2024

Aksaray Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nün 212330405 numaralı Yüksek Lisans öğrencisi Derya AY GÜNGÖR tarafından hazırlanan “**FARKLI SÜRE VE DOZLARDA GÜMÜŞ NANOPARTİKÜL (AgNP) UYGULANAN SAZAN BALIKLARINDA KAN SERUMU BH VE IGF-1 DÜZEYLERİNE ETKİSİ**” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Hüseyin POLAT

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum.....

Üye: Dr. Öğretim Üyesi Kenan ERDOĞAN

Aksaray Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum.....

Üye: Dr. Öğretim Üyesi Nuh KORMAZ

Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum.....

Tez Savunma Tarihi: 05/06/2024

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....
Prof. Dr. Mehmet Ali HINIS

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

DOĞRULUK BEYANI

Yüksek lisans tezi olarak sunduğum bu çalışmayı, akademik kurallara ve bilimsel etik, ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yol ve yardıma başvurmaksızın yazdığımı, yararlandığım eserlerin kaynakçada gösterilenlerden oluştuğunu, çalışmamda kullandığım verilerin orijinallliğini ve her türlü intihalden uzak olduğunu beyan ederim.

Enstitü tarafından belli bir zamana bağlı olmaksızın, tezimle ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara katlanacağımı bildiririm.

Derya AY GÜNGÖR

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, güler yüzünü ve samimiyetini benden esirgemeyen ve gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı düşündüğüm kıymetli danışmanım Prof. Dr. Hüseyin POLAT'a teşekkürü bir borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum.

Yaşadığım sorunlarda yardımlarını esirgemeyen eğitim ve öğretim hayatım boyunca her türlü desteğini eksik etmeyen ağabeyim Turgut AY'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Desteklerinden dolayı Aksaray Üniversitesi Yönetimine, bu çalışmanın proje ile destekleyen Amasya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne, ayrıca deneyde kullandığımız balıkları hibe olarak veren Orman ve Su İşleri Bakanlığı DSİ 7. Bölge Müdürlüğü 73. Şube Müdürlüğü Yedikır Su Ürünleri İstasyonu birimine teşekkür ederim.

Derya AY GÜNGÖR

AKSARAY, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Gümüş Nanopartiküller ve Tarihi	4
2.2 Gümüş Nanopartikül Elde Edilme Yöntemleri	5
2.3 Büyüme Hormonu	6
2.3.1 Balıklarda büyüme hormonu	7
2.4 İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1	7
2.4.1 Balıklarda insülin benzeri büyüme faktörü-1	8
2.5 BH ve IGF-1 Arasındaki İlişki	9
2.6 AgNP Üzerine Yapılan Bilimsel Araştırmalar	10
2.7 AgNP'lerin Canlılar Üzerindeki Etkileri	10
2.7.1 AgNP'lerin balıklar üzerine etkisi	11
2.7.2 AgNP'nin insan hücrelerine etkisi	13
2.7.3 Sıçanlarda iyonik ve nanopartikül gümüş kullanımı	13
2.8 Sazan Balıkları (<i>Cyprinus carpio</i>)	14
3. MALZEME VE YÖNTEM	16
3.1 Deneyde Kullanılan Malzemeler	16
3.2 Gümüş Nanopartiküllerin (Ag NP) Üretimi	16
3.3 Gümüş Nanopartiküllerin (AgNP) Karakterizasyonu	16
3.3.1 Zeta boyut analizi	17
3.3.2 Atomik kuvvet mikroskobu	17
3.3.3 Elektron mikroskobu	17
3.3.4 UV-Vis spektrumu	17
3.3.5 FT-IR	18
3.4 Deneyde Kullanılan Hayvanlar	18
3.4.1 Deney düzeneği	18
3.5 Analizler	19
3.5.1 Hormonal analiz	19
3.5.2 İstatistiksel analiz	19
4. ARAŞTIRMA BULGULARI	20
4.1 Gümüş Nanopartiküllerin (AgNP) Üretimi ve Karakterizasyonu	20
4.1.1 Zeta boyut analizi	20
4.1.2 Atomik kuvvet mikroskopisi ölçümleri	21
4.1.3 Elektron mikroskopisi ölçümleri	22
4.1.4 UV-Görünür bölge spektroskopisi	23
4.1.5 FT-IR	24
4.2 Gümüş Nanopartiküllerin Sazan Balıkları Üzerine Etkisi	25
4.2.1 Büyüme hormonu düzeyine etkisi	25
4.2.2 İnsulin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyine etkisi	25

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	28
KAYNAKLAR	31
ÖZGEÇMİŞ.....	41



YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARKLI SÜRE VE DOZLARDA GÜMÜŞ NANOPARTİKÜL (AG NP) UYGULANAN SAZAN BALIKLARINDA KAN SERUMU BH VE IGF-1 DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Derya AY GÜNGÖR

Aksaray Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Hüseyin POLAT

ÖZET

Gümüş nanopartiküller (AgNP) son yıllarda antimikrobiyal malzemelerin üretimi, elektronik teknolojisinde, endüstriyel, sağlıkla ilgili, içme suyu ve atık su arıtımında kullanılmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda AgNP'lerin maruziyetinin artması sonucu, bilim dünyasının AgNP'lerin güvenlik risklerinin araştırılması büyük ilgi görmüş durumdadır. Bu çalışmalarda AgNP'lerin sazan balıkları üzerinde büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 üzerindeki etkileri çalışılmıştır.

Bu tez çalışmasında farklı doz (0,03, 0,3 ve 3 ppm) ve sürelerde (4 ve 21 gün) AgNP ve hümitik asit kaplı gümüş nanopartiküllerin (AgNP+HA) uygulanan sazan balıkları (*Cyprinus carpio* L., 1758) kan serumu büyüme hormonu (BH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-I) düzeyleri üzerine etkisi üzerinde durulmuştur. Çalışmada sazan balıklarına uygulaması yapılacak AgNP'lerin ve AgNP+HA'lerin karakteristik özellikleri, Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR), Elektron mikroskopisi (SEM), Atomik kuvvet mikroskopisi, Zeta boyut analizi ve UV-Vis spektroskopisi yöntemleri kullanılarak tespit edilmiştir.

Yapılan kan serumu BH düzeyi analizleri sonucunda, akut ve subkronik sürede uygulanan AgNP tüm doz (0,03, 0,3 ve 3 ppm) gruplarında görülen azalma kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) olduğu belirlenmiştir. Akut sürede AgNP+HA uygulanan 0,03 ve 0,3 ppm doz gruplarındaki kan serumu BH düzeylerindeki değişim kontrol grubuna göre önemsizken ($p<0.05$), 3 ppm doz grubundaki azalma önemlidir ($p<0.05$). Subkronik sürede AgNP+HA uygulanan tüm doz gruplarındaki kan serumu BH düzeylerindeki azalmanın önemli ($p<0.05$) olduğu tespit edilmiştir. Aynı doz grupları arasında AgNP uygulanan farklı sürelerin karşılaştırmaları sonucunda, 0,03 ve 0,3 ppm grupları arasındaki BH düzeyleri değişimleri önemsizken, 3 ppm doz grupları arasındaki azalmanın önemli olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: *Cyprinus carpio*, Büyüme hormonu, İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, Gümüş nanopartikül, Hümitik asit

Haziran, 2024; 41 sayfa

M.Sc. THESIS

EFFECT ON BLOOD SERUM GH AND IGF-1 LEVELS IN CARP FISH APPLIED WITH DIFFERENT DURATIONS AND DOSES OF SILVER NANOPARTICLE (AgNP)

Derya AY GÜNGÖR

Aksaray University
Institute of Science
Department of Biotechnology and Molecular Biology

Supervisor: Prof. Dr. Hüseyin POLAT

ABSTRACT

Silver nanoparticles (AgNP) have been widely used in recent years for the production of antimicrobial materials, electronic technology, industrial, healthcare, drinking water and wastewater treatment. As a result of the increased exposure to AgNPs in recent years, research on the safety risks of AgNPs has attracted great attention from the scientific community. In these studies, the effects of AgNPs on growth hormone and insulin-like growth factor-1 in carp were studied.

In this thesis study, the blood serum of carp fish (*Cyprinus carpio* L., 1758) was treated with AgNP and humic acid coated silver nanoparticles (AgNP+HA) at different doses (0.03, 0.3 and 3 ppm) and durations (4 and 21 days). Its effect on growth hormone (GH) and insulin-like growth factor-1 (IGF-I) levels was focused on. In the study, the characteristic properties of AgNPs and AgNP+HAs to be applied to carp fish were determined using Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), Electron microscopy (SEM), Atomic force microscopy, Zeta size analysis and UV-Vis spectroscopy methods.

As a result of the blood serum GH level analysis, it was determined that the decrease in all dose groups (0.03, 0.3 and 3 ppm) of AgNP applied in the acute and subchronic periods was significant ($p < 0.05$) compared to the control group. While the change in blood serum GH levels in the 0.03 and 0.3 ppm dose groups where AgNP+HA was applied in the acute period was insignificant compared to the control group ($p < 0.05$), the decrease in the 3 ppm dose group was significant ($p < 0.05$). It was determined that the decrease in blood serum GH levels in all dose groups where AgNP+HA was applied in the subchronic period was significant ($p < 0.05$). As a result of comparisons of different AgNP applied periods between the same dose groups, it was seen that while the changes in GH levels between the 0.03 and 0.3 ppm groups were insignificant, the decrease between the 3 ppm dose groups was significant.

Keywords: *Cyprinus carpio*, Growth hormone, Insulin-like growth factor-1, Silver nanoparticle, Humic acid.

June, 2024; 41 pages

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Nano boyutta gümüş partikül.....	4
Şekil 2.2. Kimyasal yollarla AgNP sentezi (A), bakteri kullanılarak yapılan AgNP biyolojik sentezi (B).....	6
Şekil 2.3. Sazan Balığı (<i>Cyprinus carpio</i>).....	15
Şekil 4.1. Sitrat kaplı gümüş nanopartiküller.....	20
Şekil 4.2. Hümik asit kaplı gümüş nanopartiküller.....	21
Şekil 4.3. Nanopartiküllerin 2b morfolojik görüntüsü. Zeta boyut dağılımları.....	21
Şekil 4.4. Nanopartiküllerin 3b morfoloji görüntüsü. atomik kuvvet mikroskobu ölçümleri.....	22
Şekil 4.5. Elektron mikroskopisi görüntüleri.....	23
Şekil 4.6. UV-görünür bölge spektroskopisi ölçümleri.....	24
Şekil 4.7. FT-IR Spektroskopisi ölçümleri.....	25

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1. Akut ve Subkronik Sürede Gümüş Nano Partikül Uygulanan Sazan Balıklarında BH Düzeyleri.....	26
Çizelge 4.2. Akut ve Subkronik Sürede Gümüş Nano Partikül Uygulanan Sazan Balıkların IGF-I Düzeyleri.....	27



SİMGELER VE KISALTMALAR

Ag	Gümüş
AgNP	Gümüş nanopartikül
BH	Büyüme Hormonu
Cm	Santimetre
dL	Desilitre
g	Gram
HA	Hümik asit
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IMR-90	Akciğer fibroblast hücreleri
JAK2	İki Janus kinaz 2
L	Litre
Mg	Miligram
mL	Mililitre
mmol	Milimol
nm	Nanometre
NP	Nanopartikül
pH	Çözelti asit-baz derecesi
ppm	Milyonda bir birim
ROS	Reaktif oksijen türleri
STAT	Transkripsiyon aktivatörleri
U251	İnsan glioblastoma hücreleri
%	Yüzde
µL	Mikrolitre

1. GİRİŞ

Nanopartiküller (NP), hacim olarak yapılı malzemelere nazaran çok farklı ve üstün özellikte, boyut olarak 100 nm'nin altında olup ve kimyasal yapısı oldukça aktif, diğer kimyasallar maddelerle etkileşime daha yatkındırlar [1]. Günümüzde nanopartikül hayatımızın bir parçası olarak hemen hemen her alanda yer almaktadır. Başta sağlık, kimya ve mühendislik alanlarında kullanımının yaygınlaşmasıyla birlikte biyosistem ve çevre üzerinde olumsuz etkiler yaratıp yaratmayacağı sorusu merak uyandırmaktadır. Bu doğrultuda çeşitli nanopartiküllerin kullanımıyla in vitro ve in vivo deneyler yapılmaktadır.

Nanopartikülün çeşidi, miktarı ve etkileşimine (hidrofilik-hidrofobik etki) bağlı olarak çeşitli salgı miktarının değişmesi, hormonal denge üzerine etkisi ya da hücresel haberleşme gibi birçok etkileri mevcuttur [2]. Nanopartikülün hemen hemen her alanda karşımıza çıkması ve üretiminin yaygın olması bunların doğada sık sık karşımıza çıkmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte çevrede nanopartiküllerin bu kadar artmasından dolayı toprak ve su ortamına karışması kaçınılmaz büyük bir risk oluşturmaktadır [3].

Nanopartiküllerin kullanıma bağlı olarak birçok dezavantajları ve canlılar üzerindeki olumsuz etkileri bilimsel araştırmalarda gösterilmeye başlanmıştır [4]. Yapılan araştırmalarda nanopartiküllerin toksik etkilerinden ve nanopartiküllerin yapısının, kaplamalarının ve boyutlarının toksisite etkisinde önemli olduğu bildirilmektedir. Yine yapılan araştırmalarda nanopartiküllerin dokular üzerindeki kanserojen etkilerinden bahsedilmektedir. Nanopartiküller teknolojik açıdan avantajları bulunmasına rağmen olumsuz etkileri göz önüne alındığında bilimsel araştırmaların geniş bir alanda yürütülerek gerek çevresel etkisi ve gerekse canlı sağlığı açısından tüm yönleriyle incelenmesi gerekli olduğu görülmektedir.

Nanopartiküllerin en sık kullanım alanlarından biri olan tıbbi amaçlı kullanımda hücre içerisine etkisi çok farklı olmakla birlikte bunlar; hücre-hücre etkileşimi, hücre-matris etkileşimi, hücre sitoplazmasında bulunan proteinler ve hücre çekirdeğini doğrudan etkilemektedir [5,6]. Gümüş nanopartiküller (AgNP) elektriksel, optik, termal ve antibakteriyel özelliği nedeniyle geniş kullanım alanı bulunmaktadır [1]. İçme suyu ve atık su arıtımı, antibakteriyel malzemelerin üretimi, elektronik teknolojisinde iletkenlik artırmak amaçlı kullanılmaktadır [7]. Antibiyotiğe dirençli mikrobiyal

organizmaların ortaya çıkması ve artması sonucu dirençsiz ve maliyetsiz yeni etkili antimikrobiyal reaktifler geliştirmeye yönelik birçok araştırma yapılmıştır [8]. Bu problemler karşısında geniş spektrumlu aktiviteye ve antibiyotiklere göre mikrobiyal direnci tetikleme eğilimi düşük olması nedeniyle gümüş (Ag) bazlı antiseptiklerin kullanımı artmıştır [9].

Nanopartiküllerden en sık kullanılanlarından biri olan AgNP kullanımı, **Nanoteknoloji Tüketici Ürünleri Envanterinin (CPI)** yaptığı bir çalışmaya göre % 24'ünü oluşturmaktadır. Bu oranla orantılı olarak sucul ortama geçen AgNP miktarı litre cinsinde 0,03 ile 0,32 mikrogram oranında değiştiği düşünülmektedir [10,11]. Sucul ortamda yapılan birçok AgNP çalışmalarında toksik etkilerini kanıtlayacak veriler elde edilememiştir. AgNP maruziyeti sonucu sucul ortamlarda en sık karşılaşılan sorulardan bir tanesi, balıklar üzerindeki etkisini inceleyecek çok fazla çalışma bulunmamaktadır [12].

AgNP'nin balıklardaki toksisitesinin kesin mekanizmalarına ilişkin açıklamalar oldukça kısıtlıdır. Yapılan araştırmalarda tatlı suda Ag'nin akut toksisitesinin balık solungaçlarındaki belirli bölgelere bağlanması ile Na,K-ATPase aktivitesinin inhibisyonu yoluyla Na ve Cl aktif alımının azaldığı, bunun da kan plazmasından iyon kaybı sonucu sıvı hacminin düzenlemesi nedeniyle dolaşım yetmezliğine ve sonuçta balığın ölümüne neden olduğu bildirilmektedir [13,14]. Yine yapılan araştırmalarda balıkların karaciğerinde, solungaçlarında, böbreklerinde, bağırsaklarında ve kaslarında AgNP kullanımına bağlı olarak yüksek düzeyde Ag birikimi gösterilmiştir [15]. AgNP'nin bildirilen ana toksik etkisinin difüzyon veya endositoz yoluyla hücreye girmeleri ve reaktif oksijen türleri oluşturmaları, hücre içindeki proteinlere ve asitlere zarar vermeleri ve son olarak hücre proliferasyonunu engellemeleri nedeniyle oksidatif bozukluklara neden olmaktadır [16]. Birçok balık türünün solungaçlarında ve karaciğerinde AgNP'nin neden olduğu lipid peroksidasyonu, antioksidan enzim sisteminin bozulması ve glutatyon tükenmesi rapor edilmiştir [17]. Balıklarda AgNP'nin yüksek düzeydeki hasarları ile ilgili olarak, karaciğer, kas ve solungaçlarında mukus hücrelerinin çoğalmasına neden olduğu gösterilmiştir [18]. DNA hasarı ve gen ekspresyonu gibi diğer tepkiler AgNP tarafından üretilen toksisite ile ilişkilendirilmiştir [19].

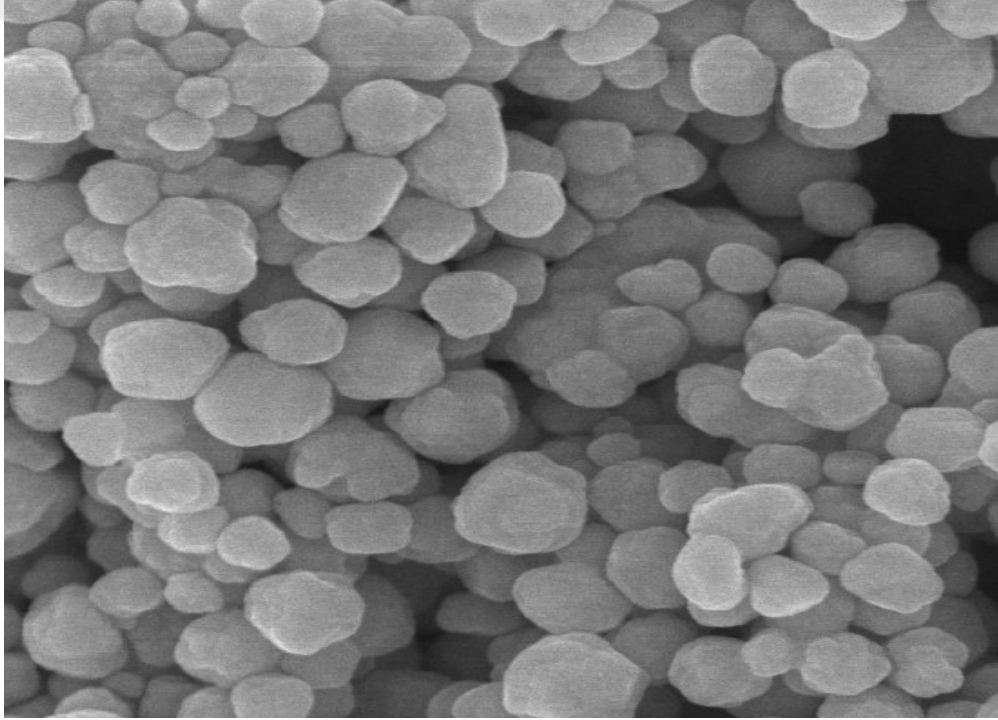
Yapılan araştırmaların çoğu, kirletici maddelere maruz kalan hayvanlarda toksisitenin fizyolojik mekanizmalarını karakterize etmiştir. Yine çalışmalarda toksik maddelerin fizyolojik etkisi olarak, hormonal, immünolojik, nörolojik ve metabolik sistemlerin etkilendiği bildirilmektedir. Teleost balık türleri üzerinde son yıllarda büyüme hormonu (BH) fizyolojisini açıklamaya yönelik araştırmalar yapılmaktadır. Büyüme hormonu (BH), diğer omurgalılarda olduğu gibi teleostlarda hipofiz bezi tarafından üretilen pluripotent bir hormondur [20]. BH, hedef dokudaki hücre zarında bulunan BH reseptörüne (BHR) bağlanarak etkisini sağlar [20,21]. Balıklarda BH, lipid, protein, karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesi, iskelet ve yumuşak doku büyümesi, üreme, bağışıklık fonksiyonu, iyonik ve ozmotik denge gibi önemli fizyolojik süreçlere katıldığı bildirilmektedir [20]. Balıklarda tıpkı memelilerde olduğu gibi BH etkisini insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) göstermektedir [22]. IGF-1 retimi hipofiz/hepatik (BH/IGF-1) eksen üzerinden salınarak dolaylı etkisini gösterdiği bildirilmektedir [23,24]. IGF-1 balıklarda büyüme, metabolizma, gelişme, üreme ve osmoregülasyon gibi birçok fizyolojik düzenlemeye katıldığı bildirilmektedir [25-28].

Balıklarda BH ve IGF-1 oldukça önemli düzenlemeler yaptığı grlmektedir. Bu nedenle tez çalışmamızda sazan balıklarına farklı doz (0.03, 0.3 ve 3 ppm) ve sürelerde (4 ve 21 gün) Ag-NP uygulanmıştır. AgNP vreye salındığında doğal organik madde ile etkileşime girer ve bu durum onların gideceği yeri, dağılımını ve nihai toksisitesini etkiler. Bu nedenle bu çalışmada hümik asit kaplı gümüş nanopartiküller (AgNP+HA) aynı sürelerde ve dozlarda uygulanmıştır. Uygulamalar sonucuda kan serumu BH ve IGF-1 düzeylerine etkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Gümüş Nanopartiküller ve Tarihi

Gümüş tarihte kullanılan en eski antiviral ve bakteri öldürücü olarak kullanılmıştır. Gümüşün varlığı ve kullanımı M.Ö. 3.500'den öncelere uzanmaktadır. Eski Mısır, geleneksel Çin tıbbında ve Hintlilerde M.Ö.1000 yıllarına kadar kullanılmıştır. O zamandan bu zamana kadar gümüş üzerinde çalışmalar yapılmış olup günümüze kadar uzanmaktadır [29]. Gümüş nanopartikül, boyutları 1 ile 100 nanometre arasında değişen iyonik gümüşe oranla daha yüzeysel büyüklük gösterir ve daha kapsamlı özelliklere sahip olmaktadır (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Nano boyutta gümüş partikül (URL-1)

Nano boyutta olması onların enzimatik özellikleri, optik ve elektriksel özellikleri açısından görüntülenmede, tespit-teşhis edilebilmesinde veya bulunduğu ortamda yayılımının gözlenmesinde büyük ayrıcalık sağlar. Günümüzde ise AgNP'lerin bakteriyel ve antiviral etkileri üzerine çalışmalar yoğunlaşmaya başlamıştır [29,30]. Çoklu ilaca dirençli mikroorganizmalardaki tehlikeli artış bilim insanlarını bu korkutucu durum karşısında gümüş ve gümüş nanopartiküle olan merakını daha da

arttırmış bulunmaktadır [31]. AgNP'lerin bakteriyel ve antiviral özellikleri sayesinde insan vücudu üzerinde kullanımı konusunda güvenilirlikleri araştırılıp ve bu doğrultuda doğru oranlarda kullanımında toksikolojik olarak güvenli bulunmuştur [32]. Geleneksel antibiyotiklerin (gentamisin, ampisilin, streptomisin ve amoksisilin) bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde AgNP'lerin etkileri büyük olup, organizmaların gümüş ile etkileşime giren bölgelerinin çok çeşitlilik göstermesi onların gümüşe direnç göstermesini engellemektedir. Spesifik hedefe özgü antibiyotiklere karşı geliştirilen mutasyon sonrası direnç AgNP'ler için mümkün olmayıp bunun için aynı anda bir dizi mutasyonlar geçirmesi gerekecek olup, bunun da olması pek mümkün değildir [33].

2.2 Gümüş Nanopartikül Elde Edilme Yöntemleri

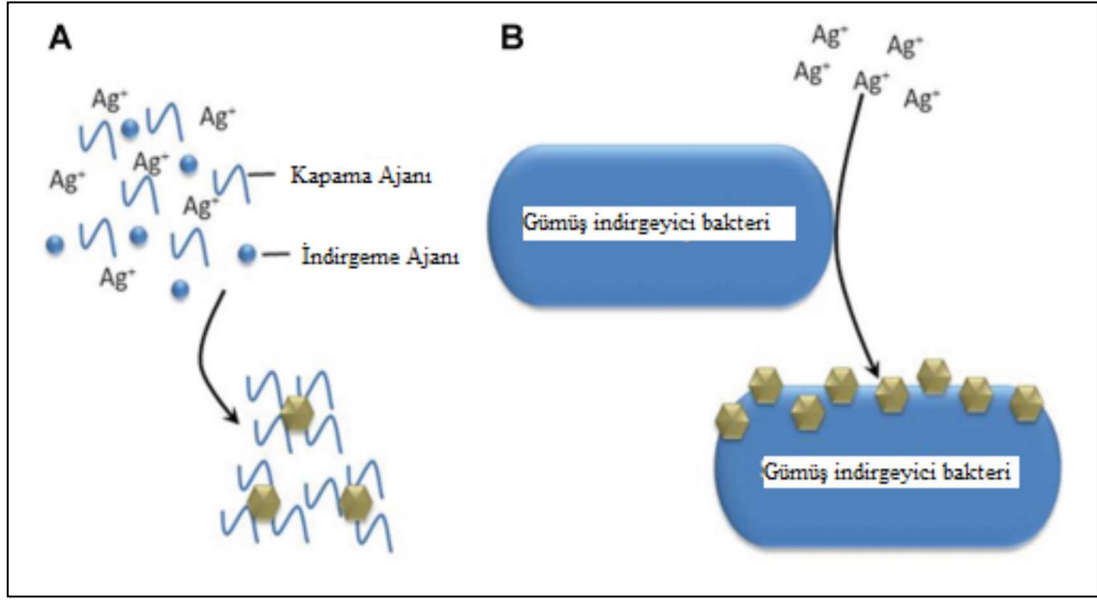
AgNP'ler bilindiği üzere uzun yıllar tedavi amaçlı kullanılmıştır. Eski Yunanlılar ve Romalılar yiyecek ve içeceklerini bozulmadan muhafaza etmek için gümüş eşyaları kullanmışlardır. Gümüş bileşikleri ülser tedavisinden yara bakımına, yanıklara ve iyileşmeyi hızlandırmak amaçlı kullanımları bulunmaktadır. AgNP'lerin çeşitli ve yaygın kullanımı onların elde edilme gereksinimini beraberinde getirmiştir. AgNP'lerin sentezi, biyolojik, fiziksel ve kimyasal yöntemlerle elde edilmektedir [34].

AgNP'lerin fiziksel yollarla elde edilmesi iki şekilde olmaktadır; mekanik ve buhar bazlı işlemlerdir. Ayrıca kıvılcım ile boşaltma, öğütme ve piroliz yöntemiyle eldesi de mümkündür [35].

Kimyasal AgNP'lerin eldesinde en sık kullanılan yöntem, gümüş iyonlarının gümüş atomlarına indirgenmesi ile gerçekleşir (Şekil 2.2).

Bu süreç iki adımı içerir; çekirdeklenme ve büyüme şeklinde gerçekleşip, çekirdeklenmenin büyüme hızının kontrolü ve düzenlenmesini içerir [36]. Kimyasal yollarla AgNP eldesi en çok kullanılan yöntemlerden olsa da kullanılan kimyasalların neden olduğu kirlilik ve toksik etki büyük önem arz etmektedir.

AgNP sentezi, biyolojik yöntemler; fiziksel ve kimyasal yöntemlerle karşılaştırılrsa da gerek çevresel gerek ekonomik bir yaklaşımla bakılır ise daha elverişli bir yoldur (Şekil 2.2). Biyolojik sentez yöntemleri, bazı mikroorganizmalardan, algler, mantarlar, ağaç kabukları, bazı bitki yaprakları, çiçek, sap, meyve, kökler ve bazı bitki tohumlarından elde edilerek sentezlenir [37].



Şekil 2.2. Kimyasal yollarla AgNP sentezi (A), bakteri kullanılarak yapılan AgNP biyolojik sentezi (B) (URL-2)

2.3 Büyüme Hormonu

Büyüme hormonu hem üretimi hem de üretim sonrası salgılanması hipotalamustaki, hipotalamik büyüme hormonu salgılayan hormon ve ghrelin hormonunun uyarılması sonucu oksintik hücreleri ürünü olan endojen büyüme hormonu salgılatıcı hormon aracılığıyla gerçekleşir. Büyüme hormonunun sentezi ve salınımında düz zincir yapısına sahip yaklaşık 620 amino asitten oluşan bir protein olan büyüme hormonu reseptörü işlev görmektedir. İki adet spesifik reseptör bağlanma bölgesine sahip büyüme hormonu kendi dizisine benzer diziye sahip büyüme hormonu reseptörüne bağlanır. Janus Kinaz 2 (JAK2) ve büyüme hormonunun reseptörlerinin tirozin fosforilasyonu büyüme hormonu reseptörünün aktive olmasını sağlar ve hücre içi reseptörlere bağlanmayı gerçekleştirir. Bu süreç Ras ile aktifleştirilen protein kinaz yolları ve transkripsiyon aktivatörleri (STAT) aracılığıyla reseptörler desteklenir. Büyüme hormonu salgılatıcı hormonuna G-proteinine bağlı reseptörler aracılığıyla etki eder. Adenil siklaz, siklik AMP, büyüme hormonu salgılayan hormon ve protein kinaz A yollarını G-proteine bağlı reseptörler aktif eder. G-proteinine bağlı reseptör; ghrelin fosfolipaz C aktivasyonu uyararak inositol 1,4,5-trifosfat ve diaçilgliserol üretimini sağlarken, sitozolik kalsiyum artışına neden olup büyüme hormonu salgılanmasını sağlar [38].

2.3.1 Balıklarda büyüme hormonu

Balıklarda büyüme önemli bir yere sahip olup hem bireysel hayatta kalma hem de neslin devamı için üreme açısından önemlidir. Ayrıca balık yetiştiriciliği açısından son derece önemli bir yere sahiptir. Yetiştiricilikte amaç kaliteli ve büyük balıkları daha ekonomik şartlar altında üretmek en önemli amaçtır. Balıkların büyümesinde birçok faktör etkili olup bunlar arasında çevresel etmenler, yem miktarı ve kalitesi, stres, suyun sıcaklığı, suyun kalitesi ve temizliği etkili olmaktadır. Ayrıca balıklarda büyümede etkili en önemli diğer bir faktör ise genetik faktörlerdir. Balıklarda büyümeyi arttırmak için çeşitli hormonlar üzerinde çalışmalar bulunmaktadır [39,40]. Bu çalışmalarda üzerinde durulan hormonlar prolaktin, tiroid hormonu, BH ve IGF-1 yer almaktadır [39,40]. Gelişmeyi ve büyümeyi kontrol eden büyüme hormonu olup hipofiz bezi kontrolünde salgılanır. Balıklarda büyüme ve üremeyi teşvik eden hormon ön hipofiz bezi aracılığıyla salgılanır. Yavru balıklarda büyüme, hipofiz bezinde üretilen ve salınan büyüme hormonu büyük ölçüde etkilidir. Balıklarda BH hücrelere aminoasit girişini artırıp protein sentezini hızlandırmasıyla gerçekleşir [40,41].

Teleost balık türleri üzerinde son yıllarda BH fizyolojisini açıklamaya yönelik araştırmalar yapılmaktadır. BH, diğer omurgalılarda olduğu gibi teleostlarda hipofiz bezi tarafından üretilen pluripotent bir hormondur [20]. BH, hedef dokudaki hücre zarında bulunan büyüme hormonu reseptörüne (BHR) bağlanarak etkisini sağlar [20,21]. Balıklarda BH, lipid, protein, karbonhidrat metabolizmasının düzenlenmesi, iskelet ve yumuşak doku büyümesi, üreme, bağışıklık fonksiyonu ve ozmotik denge gibi önemli fizyolojik süreçlere katıldığı bildirilmektedir [20]. Yine yapılan araştırmalar BH'nin iştah üzerine, yiyecek arama davranışları, saldırganlık ve avcılardan kaçınma gibi davranışın çeşitli yönlerini etkilediğini göstermiştir [42-44].

2.4 İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

Büyüme tüm omurgalılarda olduğu gibi balıklarda BH ve IGF-1 büyüme hormonunun birlikte çalışmasıyla gerçekleşir. Büyüme hormonu dolaşıma çıktıktan sonra hücre farklılaşmasını ve hücre çoğalmasını tetikleyen IGF-1 üretimini uyarır. IGF-1'in etkileyeceği dokularda endokrin, parakrin ve otokrin etkiler gösterir. Ayrıca protein sentezi dahil hücre proliferasyonu ve farklılaşması gibi süreçlerde etkilidir [45].

IGF-1 canlı organizma için çeşitli biyolojik süreçte rol almakta olup bunlardan bazıları; metabolizma, büyüme, farklılaşma ve anjiyogenez gibi önemli olayları yöneten hormondur. Fetal canlının büyümesi ve gelişmesinde IGF-1 önemli bir yere sahiptir. IGF-1 apoptoz, nörojenez, farklılaşma ve olgunlaşma, beyin hücrelerinin proliferasyonunu etkilemektedir [46,47]. IGF-1'in bunların dışında glikoz ve yağ metabolizmasını etkileyen insülin benzeri etkileri mevcuttur [48].

IGF-1'in üretiminin büyük bir kısmı karaciğerde üretilmesiyle beraber lokal olarak tüm vücut dokularında üretilmektedir. Bazı gelişim aşamalarında fetal dokuların üretimi sonucu IGF-1 kendi reseptörüne bağlanarak otokrin, parakrin ve endokrin şeklinde dolaşıma katılır [49].

IGF-1'in varlığının kontrolü İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Proteinler (IGFBP'ler) tarafından düzenlenmektedir. IGF-1'lerin ilgili dokulara yönlendirilmesi ve IGF-1'in yarılanma ömrünü uzatmaya kadar büyük etkileri mevcuttur. Altı yüksek afiniteye sahip IGFBP'lerden IGFBP-3, IGF-1'in kendi reseptörüne bağlanmasını bloke edebilme yeteneğine sahiptir. IGFBP-5'in sentezi ise IGF-1'in proteolitik yıkımını engellediği görülmektedir [50].

IGF-1'in düzenlediği önemli unsur ise gelişim aşamasındaki beyin hücrelerinin çoğalması, miyelin kaplanması, olgunlaşması, farklılaşması, nörojenezi, glikoz metabolizması ve bu hücrelerin apoptozunu önleme gibi önemli görevleri mevcut olup eksikliği durumda sinir sistemini üzerinde olumsuz etkileri olduğu bildirilmektedir [51].

2.4.1 Balıklarda insülin benzeri büyüme faktörü-1

Omurgalılarda IGF-1 birçok biyolojik süreçte yer alan büyüme faktörü olup ayrıca hormon görevi yapmaktadır. IGF-1 kontrolü kendine özgü reseptörleri ve bağlayıcı proteinler aracılığıyla gerçekleşir. Bu kontrol sistemi dış ortam ve buna alışma süreçlerinde değişiklik gösterir [52]. IGF-1'in salınımı ve miktarı beslenme ve hormonal dengeye bağlı olarak değişebilmektedir. Balıklarda bu faktörün salgılanması hipotalamus kontrolü ve büyüme faktörü etkisiyle gerçekleşmekte olup buna ilaveten beslenmeye bağlı olarak kortizol ve insülin hormonları aracılığıyla gerçekleşmektedir.

IGF-1 farklı dokularda üretimi olsa da en fazla üretim merkezi karaciğer olan büyüme hormonu kontrolünde sentezlenir [52-54].

Balıklarda tıpkı memelilerde olduğu gibi BH etkisini insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) göstermektedir [22]. IGF-1 üretimi hipofiz/hepatic (GH/IGF-1) eksen üzerinden salınarak dolaylı etkisini gösterdiği bildirilmektedir [23,44]. IGF-1 balıklarda büyüme, metabolizma, gelişme, üreme ve osmoregülasyon gibi birçok fizyolojik düzenlemeye katıldığı bildirilmektedir [25-28]. IGF-II kan seviyeleri, diyet oranı, diyetteki protein içeriği ve vücut büyüme oranı ile pozitif olarak ilişkilidir [43,45]. Değişen beslenme koşullarına ve mevsime yanıt olarak büyüme hormonu ve diğer endokrin faktörler, örneğin tiroid hormonu [55] veya östrojen [56] IGF-1 üretiminin kontrolünü etkilemektedir. IGF-1, mevsimsel büyüme gösteren ılıman balıklarda büyüme mevsimi boyunca kanda artar [21] ve artan sıcaklık [57] ve gün uzunluğu [26] ile uyarılır.

IGF-1'in üretimi çeşitli yollarla olsa da ilgili hücre ve dokuları aktive etmenin yolu, IGF-1 in kendine özgü reseptörüne bağlanmasını gerektirmektedir. IGF-1 reseptörü (IGF-1R) bağlanmayı sağlayan iki hücre dışı α -alt birimden ve tirozin kinazları barındıran iki transmembran β -alt birimden oluşmaktadır [58].

Üretilen IGF-1'ler salgılanır ve çeşitli dokularda depo edilemez. Salgılanan IGF-1'ler yüksek afiniteli, sisteince zengin tek zincirli protein ailesine ait insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı proteine (IGFBP) bağlanır. IGF-1'in endokrin, parakrin veya otokrin olarak salınımını IGFBP'ler ile yaptıkları bağlanma belirler [59].

2.5 BH ve IGF-1 Arasındaki İlişki

Büyüme hormonu salgılatıcı hormon (BHRH) hipofiz bezinden BH sentezini gerçekleştirir. BH, karaciğerde yaklaşık % 75'ini ve geri kalan % 25'lik dilim kas, yağlarda ve diğer dokulardan IGF-1'in sentezinde görev alır [60]. BH, büyümenin düzenlenmesine aracı olan IGF-1 metabolizmanın düzenlenmesinden, büyüme ve bağırsak homeostazisinin düzenlenmesini sağlayan önemli fonksiyonlara kadar önemli rollerde sahiptir. BH seviyelerindeki değişim bağırsak fonksiyonu geçirgenliği ve bakteri mikrobiyotası üzerinde etkileri çoktur. BH canlının genel büyümesini sağlayan

ve metabolik aktivitenin sürdürülmesinde önemli bir role sahip IGF-1 üretimini desteklemektedir [61,62].

Canlılarda yetişkinliğe geçişte büyüme ve kemik artışı hızlanmakta olup BH/IGF-1 miktarında artış yüksek seviyelere ulaşırken, yaşın ilerlemesine bağlı olarak BH/IGF-1 miktarında en düşük seviyelere ulaşır [63].

2.6 AgNP Üzerine Yapılan Bilimsel Araştırmalar

Nanoteknolojinin gelişimi sonucu elde edilen nanoparçacıkların hayatımıza girmesi sonucunda farklı yollardan (temas, yutma ve soluma) birçok organizma tarafından alınmasına neden olmaktadır. Yapılan bilimsel araştırmalarda, tüm yönleri ile farklı organizmalar üzerine etkilerini anlamaya yönelim önemli bir yer tutmaktadır. Bilimsel araştırmalarda risk faktörü olarak AgNP'lerin etkilerini test etmek ve değerlendirmek amacıyla tasarlanmaktadır. Yine araştırmalarda AgNP'lerin biyolojik etkilerinin ve mekanizmalarının anlaşılmasına yönelik olup temelde olası olumsuz etkilerini anlamaya ve azaltmaya yönelik yaklaşımlar yer almaktadır.

2.7 AgNP'lerin Canlılar Üzerindeki Etkileri

Gümüşün kendisi ve oluşturdukları bileşikler de geçmişten günümüze hayatın her alanında yer almaktadır. Bu kullanımı destekleyecek arkeolojik kazılarda bulunan gümüş eşyalar bulunmuştur. 20. yüzyılın başından günümüze kadar sağlık ve tıbbi amaçla kullanılan hatta besin takviyelerinde ve ikame ilaç olarak da kolloidal gümüşün sıvı içerisinde kullanımı yaygınlaşmıştır. Gümüşün oluşturduğu iyonik, nanotop veya dökme gümüş bulundukları yere bağlı olarak farklı davranır. Bazı durumlarda nanometre boyutunda metalik gümüşün vücut hücrelerine girebilme yeteneği kazanması ileri ki zamanlarda sağlık açısından olumsuz etki yapabilir [64]. AgNP üretimi, yıkanması ve taşınması işlemlerinden kaynaklı kirliliklerin doğaya salınımı çevre üzerinde olumsuz etkileri üzerinde durulmaktadır. AgNP'lerin kontrolsüz kullanımı canlı üzerinde toksik etkilerinin olup olmayacağı da merak konusu olmaktadır. Günümüzde AgNP'lerin antibakteriyel ve antiviral etkisiyle dünya genelinde malzemelerde, gıda ambalajlarında, takviye gıdalarda, kozmetiklerde, tıbbi cihazlarda, tekstilde ve su arıtmalarında sık sık kullanılmaktadır [64,65]. Antifungal

ve bakteriler üzerindeki olumsuz etkileri sayesinde AgNP'lerin sıklıkla kullanımını sağlamaktadır. Bu etkisinden dolayı bunların toksik etki yapabilecekleri ön görülmektedir.

Gümüş iyonlarının alınımı sonrasında hücre içerisinde birikimi, hücrenin ozmotik basıncını etkilemesine ve enzim sistemleri üzerinde olumsuz etkileri olmakta, hatta hücrel birikim nedeniyle hücre lizise uğramaktadır [66]. AgNP'lerin yüksek geçirgenliği yüzünden kan beyin bariyerine girebilme burda birikimi çeşitli hastalıklara yol açması hatta bu taşınım ve birikim yüzünden kan beyin bariyer bozuklukları, nöron deformasyonu, astrositlerde birikmesi sonucu şişmeler meydana gelebilir [67-69]. Kan beyin bariyerini aşan gümüş partiküller, proinflatuar faktörlerinden olan TNF- α , PGE2 ve IL-1 β endotel hücrelerinden salınmasını tetiklemekle birlikte, kan beyin bariyerini bozup diğer moleküllerin girişine sebep olmaktadır [70]. Farklı bir çalışmada doğum öncesi AgNP'nin kontrolsüz kullanımına bağlı olarak doğan farklı canlılar üzerindeki araştırmada öğrenme ve hafıza üzerinde olumsuz etkileri gözlemlenmiştir [71]. Ayrıca hafıza bozulmalarının uzun süreli bozulmalara kadar ciddi etkileri mevcut olup bu deneyde yaklaşık 50 μ g dozlarının kullanıldığı ve AgNP'lerin PVP kaplanması sonucu gerçekleştiği bulunmuştur [72].

2.7.1 AgNP'lerin balıklar üzerine etkisi

Sucul ortamındaki organizmalara yönelik toksisite hakkında çok az bilgi mevcut olmasından, çevresel tehlikelerin tahmin edilmesi ve bunların çözümü üzerine bilimsel araştırmalar günümüzde üzerinde durulan konular arasındadır. Araştırmacılar uygun model organizmalar kullanarak yapılan çalışmalarla daha fazla bilgi birikimi elde ediliyor. Suda yaşayan bir organizma olan balıklar, AgNP'lerden ciddi bir şekilde etkilenmekte olduğu bildirilmektedir. Yapılan araştırmalarda balıklarda toksisite son noktaları, hem yetişkin balıklarda hem de embriyolarda büyüme ve üreme bozukluğunu, mortaliteyi ve biyokimyasal değişiklikleri içermektedir [73].

İnsanlar için sağlıklı bir besin olarak kullanılan balıkların üzerinde Ag-NP'lerin, nasıl etki gösterdiği araştırılmaktadır. Bu nedenle toksikolojik çalışmalarda balıklar kapsamlı olarak incelenen bir modeldir. AgNP'lerin farklı balık gruplarının biyolojik sistemleri üzerindeki olumsuz etkilerini doza bağlı toksisiteyi öngören olumsuz etkilerini ele alan bu çalışmalar yer almaktadır. Uzun süreli maruz kalmanın ve

gümüşün besin ağı yoluyla biyobirikiminin etkisi ortaya çıkarılmalı ve ayrıntılı olarak tartışılmalıdır.

Su ortamında bulunan AgNP'lerin metalik gümüşe göre daha kolay emilmeleri nedeniyle diğer formlara göre daha toksik olduğu bildirilmektedir [74]. Su ortamında, AgNP'lerin girmesi birçok hayvanda fizyolojik bir tepki oluşturarak onların uyumunu ve populasyon yoğunluklarını değiştirmektedir [75]. AgNP'lerin omurgalı hücre hattına indüklediği toksisite, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu, mitokondriyal fonksiyonun azalması, apoptozu ve lipid peroksidasyonunun artması olduğu bildirilmektedir [76,77]. Çeşitli organik materyallerle kaplı AgNP parçacıkları hücre zarına doğrudan zarar verebilir, DNA replikasyonuna etki ederek genlerin ifadesinde değişikliğe neden olabileceği bildirilmektedir [78]. *Oryzias latipes* balıklarına AgNP'lerin uygulanması sonrası bazı organlarda biriktiği, hepatotoksisite ve böbrek toksisitesine neden olduğu rapor edilmiştir [79]. Suda yaşayan organizmalar olan balıklar, gümüş atığı içeren ksenobiyotiğe maruz kalmaya daha duyarlıdır. Balık solungaçları, AgNP'lerin balık vücuduna girişin birincil bölgesi olup histolojik değişiklikler çok kısa sürede meydana gelmektedir [80].

Zebra balığı, AgNP toksikolojik çalışmalarında kapsamlı bir şekilde incelenen modeldir. AgNP Zebra balığı embriyoları üzerinde yapılan çalışmada, embriyoların yumurtadan çıkması, kalp hızında değişiklikler, perikardiyal ödem hatta mortaliteyi arttırma eğilimi gözlemlenmiştir [81]. Çalışmada AgNP ile uygulama yapılan embriyolarda doz konsantrasyonuna bağlı olarak Zebra balıklarının yumurtadan daha geç çıkmasından tutun ölümcül embriyoların olmasına kadar etkileri mevcuttur [81]. Ayrıca doza bağlı olarak bükülmüş notokord, aritmi, anormal vücut yapısı gözlemlenmiştir [82]. Bu çalışmada alınan doz sonrası Transmisyon Elektron Mikroskobu (TEM) ile gözlemlenmesi sonucunda gümüş partiküllerin embriyo kanında, yumurta sarısında, beyinde ve kalbinde dağılım gösterdiği tespit edilmiştir [82]. Balıkların AgNP parçacıklara maruz bırakılması üzerine bağırsak, solungaç, kan, karaciğer ve beyin gibi farklı organlarda da birikmiştir [83,84]. AgNP uygulanması aynı zamanda hepatik hücrelerde oksidatif hasara neden olarak DNA hasarı sonucu hücrelerde lezyonlara neden olan çift sarmal kırılmalarını içermektedir [85]. Balıklar üzerinde yapılan çalışmalarda maruz kalma süresi ve konsantrasyon artışına bağlı olarak toksisitedeki farklılıkların görüldüğü bildirilmektedir [86,87].

Sazan balıklarında yapılan çalışmalarda AgNP'ler ve Ag iyonlarının karşılaştırmalı toksisitelerinin sonuçları, AgNP'lerin Ag iyonlarından biraz daha toksik olduğunu göstermiştir [87]. Sazan balıklarında AgNP'ler solungaç, böbrek, beyin ve karaciğer gibi organlardaki metabolik enzimleri değiştirdiği bildirilmektedir [88]. İncelenen tüm dokular arasında AgNP konsantrasyonundaki değişime en duyarlı olanın karaciğer olduğu gösterilmiştir [89].

2.7.2 AgNP'nin insan hücrelerine etkisi

Antimikrobiyal etkisinden dolayı gümüş partikülleri ev ürünleri, kateterlerde, yara örtülerinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmada insan glioblastoma hücreleri (U251) ile birlikte akciğer fibroblast hücreleri (IMR-90) incelenmiş olup nişasta ile kaplı AgNP'ler kullanılmıştır [90]. Çalışma sonunda hücre canlılığı, morfolojik özellikleri, oksidatif stres elementleri, toksik etkileri, hücre metabolik aktivitesindeki değişiklikler gözlemlenmiştir. Çalışmada kullanılan doz miktarındaki artışa bağlı olarak, mitokondriyel değişiklikler, hücre ATP aktivitesinde azalma eğilimi, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminde artış gözlemlenmiştir [90]. Nanopartikül uygulanan insanların hücrelerinde doza bağlı olarak hücrelerde DNA hasarı gözlemlenmiş olup bunun olumsuz etkisi kanser hücrelerinde daha belirgin gözlemlenmiştir. İnsan hücreleri bu olumsuz doz artışına bağlı olarak hücre döngüsünün G2 ya da M fazlarının işleyişlerinde bozukluklara neden olmaktadır [90]. Bu etkilerin en büyük sebebi bu parçacıkların mitokondri ve çekirdekte birikmesinden kaynaklanmaktadır [90].

2.7.3 Sıçanlarda iyonik ve nanopartikül gümüş kullanımı

Çalışmada 0,2 ve 20 mg şeklinde AgNP kullanılmış ve 20 mg iyonik gümüş kullanılıp, bu kullanıma bağlı olarak gelişimsel etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır [91,92]. Sıçanlarda hamileliğin yedinci ve yirminci günlerinde gümüş kullanılmaya başlanmıştır. Çalışma sonunda AgNP kullanımına bağlı farklı dozlarda kullanılmasına rağmen hem anne hem yavru sıçanlarda doğum ağırlığı, kanama ve yavru sıçanlarda boy-kilo üzerinde herhangi bir etkisi bulunamamıştır [91,92]. İyonik gümüş kullanımına bağlı olarak anne sıçanlarda düşük kilo alımı, yavru sıçanlarda yüksek

miktarda gümüş iyonları tespit edilmiş. Hem iyonik hem nanopartikül olarak alınan gümüş plasentadan geçip yavru sıçanlarda depolanmıştır [91,92]. Çalışmada iyonik formdaki AgNP olarak kullanılan gümüşten daha fazla oksidatif strese neden olmuştur. Gümüş kullanımına bağlı olarak beyin dokuları incelenmiş olup, iyonik formun dışında nanopartikül kullanımına bağlı olarak yüksek miktarda hipokampal skleroz gözlemlenmiştir [91,92].

2.8 Sazan Balıkları (*Cyprinus carpio*)

Sazan balıkları türler arasında en kalabalık sayıda balıklar olarak bulunmaktadır. Sazan balıkları,

Âlem: Animalia

Şube: Chordata

Altşube: Gnathostomata

Sınıf: Pisces

Altsınıf: Teleostei

Ordo: Cypriniformes

Familya: Cyprinidae

Cins: Cyprinus

Tür: *Cyprinus carpio* olarak

Sazan balıkları genellikle durgun sularda yaşar. Bazı türleri de akım hızı düşük sularda veya kıyı göllerinde yaşamaktadır (Şekil 2.3). Çevresel koşulların değişimine adapte olabilmektedir. Son yıllarda suyun kirliliği ve diğer faktörler birçok balık türlerini etkilerken sazan balıklarını daha az etkilemektedir [93].

Zararlı balık türlerinden biridir. Hızlı çoğalma özelliklerinden dolayı bunları yok etmek oldukça güçtür. Çoğalmaları uygun şartlar altında oldukça fazla olup erken olgunlaşırlar. Dişi sazan balıkları çok sayıda ve yapışkan yumurtalar üretmektedir. Üreme mevsiminde sazan balıkları yüzlerce kilometre gidebilmektedir [94].

Sazan balıkları sulu alanda beslenmeleri tohumlar, kabuklu canlılar, böcek larvaları ve yumuşakçalarla sağlarlar. Bu balıklar bu gıdaları çamur ve su ile birlikte tüketip, daha sonra solungaçları yardımıyla süzer ve tüketirler. Kış aylarında ya da gıda sıkıntısı çektikleri dönemde organik madde ve bitkilerden yararlanmayabilirler. Besin zincirinde yetişkin sazanları tüketen canlı denizde bulunmamakla birlikte orta büyüklükte sazanları bas, Murray morina ve Altın levrek gibi balıklar tüketebilirler [95].



Şekil 2.3. Sazan balığı (*Cyprinus carpio*) (URL-3)

Sazan balıklarının model organizma olmalarında en önemli unsur:

- Birçok balık türüne oranla hızlı büyümeleri,
- Çok sayıda yavru üretmeleri,
- Maliyetinin az olması,

Sucul ortamda yaşamalarından dolayı olumsuz çevre koşullarında daha az etkilenmeleri gibi sebeplerden tercih edilmektedir [96,97].

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1 Deneyde Kullanılan Malzemeler

Gümüş nitrat (Analitik reaktif ayar, %99,9), Humik asit (Teknik ayar), Sodyum bor hidrür, Trisodyum sitrat dihidrat, Polivinilpirolidon PVP10 Sigma-Aldrich (St. Louise, MO, USA)’den temin edilmiştir.

3.2 Gümüş Nanopartiküllerin (Ag NP) Üretimi

AgNP sentezi indirgenme yoluyla Chinnapongse ve arkadaşları tarafından uygulanan kimyasal yöntem ile elde edilmiştir [98]. Bunun için aşağıda belirtilen prosedür kullanılmıştır:

600 rpm’de karıştırılan 400 mL kaynar distile suya, 58.8 mmol/L AgNO₃ çözeltisinden 1.690 mL ve 34 mmol/L tribazik sodyum sitrat dihidrat çözeltisinden 2.920 mL ilave edilmiştir. Sonrasında reaksiyonu hızlandırmak için damla damla 2.000 mL 100 mmol sodyum borohidrit ilave edilmesiyle çözeltinin rengi renksiz halden sarımsı kahverengiye döner. Reaksiyon 30 dakika bu şekilde karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakılmıştır. Sonrasında 10 g/L humik asit çözeltisi hazırlanmış ve elde edilen sitrat ile stabilize edilmiş AgNP karışımına ilave edilerek 18 saat inkübe edilmiş ve humik asit ile kaplanmış AgNP’ler elde edilmiştir.

AgNP’lerin sentezlenmesinde en yaygın kullanılan yöntemlerden biri olan kimyasal indirme yönteminin tercih edilme sebeplerinden birincisi düşük maliyet olması, ikincisi ise herhangi bir agregasyon olmaksızın yüksek verim sağlamasıdır [99]. İndirgeme yöntemlerin kullanılması, çevre sularına karışan nanopartiküllerin tespitinde ve yaygın kullanılmasında önemli bir yere sahiptir.

3.3 Gümüş Nanopartiküllerin (AgNP) Karakterizasyonu

AgNP’lerin kimyasal indirgeme yöntemi kullanılarak sentezlenmesinde sonraki karakterizasyonunun incelenmesinde; UV-Vis spektrumu, zeta boyut analizi, atomik kuvvet mikroskobu ve elektron mikroskobu kullanımı ile gerçekleştirilmiştir.

3.3.1 Zeta boyut analizi

Nanopartiküllerin boyut ve boy dağılımlarını incelemek ve AFM'den elde edilen verilerle karşılaştırmak amacıyla Zeta-Sizer (3000 HSA, Malvern, İngiltere) cihazı kullanılmıştır.

Zeta Sizer, çözeltideki partiküllerin zeta potansiyeli, molekül ağırlığı ve hidrodinamik boyutu ölçümünün tespitinde kullanılmıştır. Bu cihazın kullanımında çözeltideki partiküllerin boyutlarının tayininde nanopartiküllerin biyomoleküller veya kolloidler boyut analizini tespitinde kullanılmıştır. Zeta boyut analizi yöntemi temel olarak dinamik ve elektroforetik ışık saçılması yöntemiyle çalışmaktadır. Sentez sonrası yıkanılıp santrifüjlenen nanopartiküller seyreltilmek için deionize su kullanılmış ve 2 ml kadar hacimli örnek çözeltisi, polistiren küvet içerisine konulup daha sonra örnek çözelti içerisinden lazer ışığının geçirilmesi sonucu tespit edilmiştir.

3.3.2 Atomik kuvvet mikroskobu

AgNP'lerin karakterizasyonu için yarı iletken modda atomik kuvvet mikroskobu (Nanomagnetics Instruments, Oxford, İngiltere) kullanılmıştır. Görüntüleme çalışmaları hava ortamında yarı iletken modda gerçekleştirilmiştir. Örnekler 1 $\mu\text{m/sn}$ tarama hızında, 256 x 256 piksel çözünürlükte, 500 x 500 nm'lik bir alanın görüntüsü olarak alınmıştır.

3.3.3 Elektron mikroskobu

Elektron mikroskopisi ölçümleri 60000x büyütme ile 5kV gerilim altında vakum ortamında yapılmıştır.

3.3.4 UV-Vis spektrumu

Sentezlenen AgNP'lerin UV-görünür spektrumları, seyreltilmiş collodial nanopartikül çözeltileri 300-700 nm aralığında ölçümleri alınmıştır.

3.3.5 FT-IR

Nanopartikül yüzeyindeki modifikasyonların tespiti için FTIR-ATR spektrofotometresi (Thermo Fisher Scientific, Nicolet iS10, Waltham, MA, ABD) kullanılmıştır. Fonksiyonel monomer örnekleri cihazın örnek yükleme yuvasına yerleştirilmiş olup 400-4000 cm⁻¹ dalga sayısı aralığında yüzeyde gerçekleşen toplam yansıma miktarı ile ölçülmüştür.

3.4 Deneyde Kullanılan Hayvanlar

Araştırmada kullandığımız sazan (*Cyprinus carpio*) balıklar Orman ve Su İşleri Bakanlığı DSİ 7. Bölge Müdürlüğü 73. Şube Müdürlüğü Yedikır Su Ürünleri İstasyonundan hibe yoluyla temin edilmiştir. Balıklar 250 L'lik kapasiteye sahip akvaryumlara yerleştirilerek 20 gün süreyle ortama adapte edilmiştir. Adapte etme ve deneyler süresince balıklar pelet yemle beslenmiştir. Araştırmaya alınan sazan balıkları, bir yaşından küçük, 112-120 g ağırlığında, 13-15 cm boy uzunluğundadır. Çalışmanın Etik Kurul onayı Ahi Evran Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan alınmıştır (18.04.2018 tarih ve 4 sayılı onay yazısı).

3.4.1 Deney düzeneği

Araştırma kapsamında kullanılan AgNP, yaygın üretim yöntemi olan kimyasal indirgenme ve stabilizasyon yöntemi olarak sitrat ile kaplama kullanılmıştır. AgNP, çevre sularına karışması sonucunda muhtemel doğal organik materyallerden hümik asit ile etkileşim göstermektedir. Sucul canlılar üzerine etkisi model organizma olarak seçilen sazan (*Cyprinus carpio*) balıklarında incelenmiştir.

Her grupta az tutulacak düzeyde her grupta 7 balığa yer verilmiştir. Akut ve sub-kronik fazda gruplarının toplam 112 adet balığı, her birinde 7 balık (n:7) yer alacak şekilde kullanılmıştır. Akut ve sub-kronik faz gruplarında 4 ve 21 gün süreyle adapte edilmiş sazan balıklarına 250 litrelik akvaryumlarda derişimleri 0.03, 0.3 ve 3.0 ppm olacak şekilde AgNP ve AgNP-HA farklı dozlarda ilave edilmesiyle yürütülmüştür. Kontrol gruplarında herhangi bir uygulama yapılmamıştır.

Deney sonunda fenoksi etanol 0.5 ppm anesteziik maddesi uygulaması yapılarak balıklardan kan örnekleri direk kuyruk kesme yöntemi ile alınmıştır. Kan örnekleri +4 °C’de biyokimya tüplerinde 30’dakika bekletilip daha sonra 4000 rpm’de 5 dakika süreyle soğultmalı santrifüj işlemi uygulanmıştır. Santrifüj sonucunda çıkan serumlar 100 µl olacak şekilde tüplere ayrılarak analizleri yapılacağı zamana kadar -40 °C’de muhafaza edilmiştir.

3.5 Analizler

3.5.1 Hormonal analiz

Hormon analizlerinde kullanılmak üzere ELİSA yöntemli balıklara özel üretilmiş ticari ölçüm kitleri kullanılmıştır. Bu kapsamda balıklara özel Büyüme Hormonu (BH) ve İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 (IGF-1) Cusabio kitleri ile düzey belirleme ölçümleri yapılmıştır.

3.5.2 İstatistiksel analiz

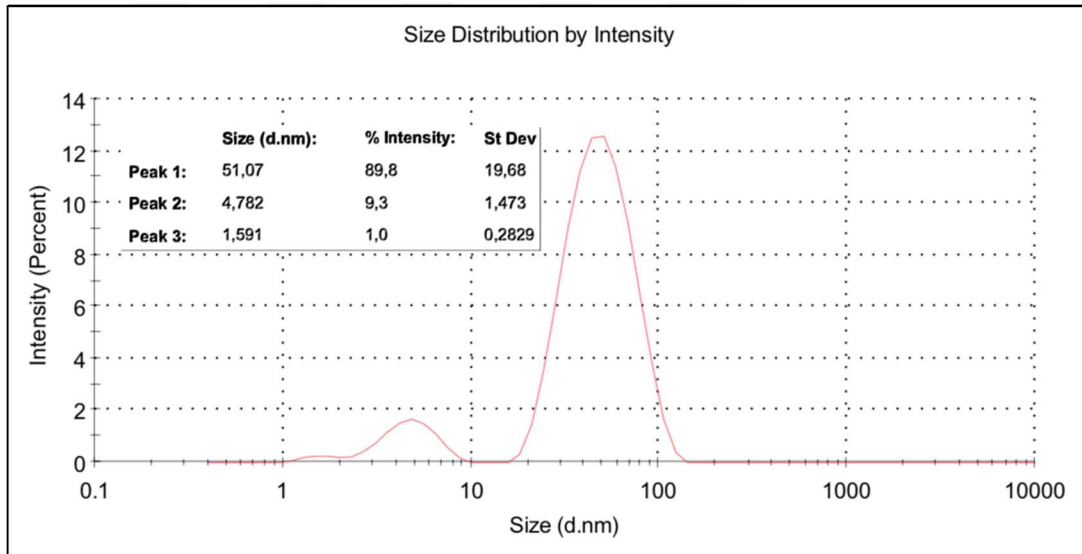
Çalışma sonunda elde edilen verilerin One Whitney U ve Kruskal Wals Testine bakılarak, Varyans analizleri Duncan’s modeline göre $p<0.05$ seviyesinde incelenmiştir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

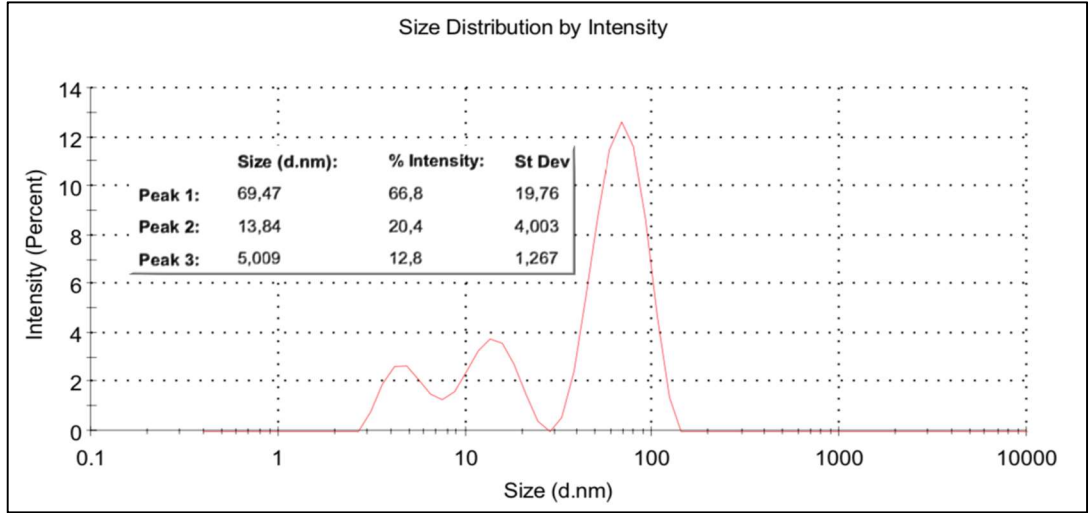
4.1 Gümüş Nanopartiküllerin (AgNP) Üretimi ve Karakterizasyon

4.1.1 Zeta boyut analizi

AgNP'lerin zeta boyut analizi 30 dakika sonikatör yardımıyla sulu ortamda gerçekleşen brownian harekete bağlı dağıtılması ile elde edilen nanopartiküllerin hidrodinamik çapları üç yaygın dağılım sonucu elde edilmiştir (Şekil 4.1). Hümk asit kaplaması sonrası, sitrat ve hümk asit kaplı yapılar gözlemlendiğinde her bir dağılım bölgesinde ortalama çaplarda artış gözlenmiştir (Şekil 4.2). Tüm bu sonuçlara göre sitrat yapısının hümk asit yapısına göre daha küçük bir moleküler boyuta sahip olması sonucuna varılabilir.



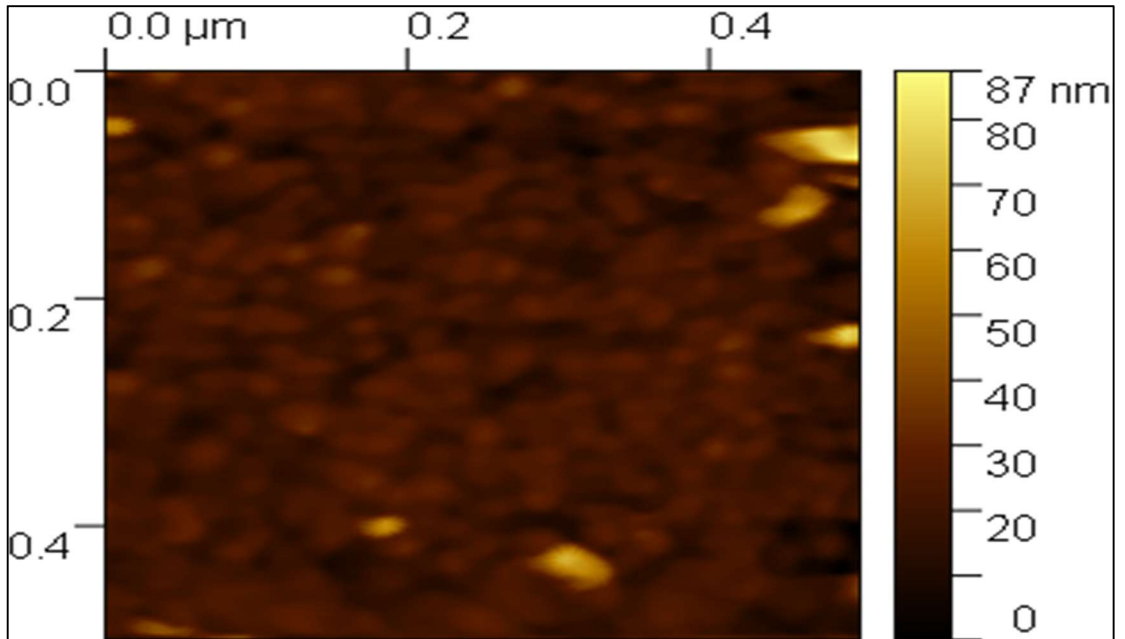
Şekil 4.1. Sitrat kaplı gümüş nanopartiküller



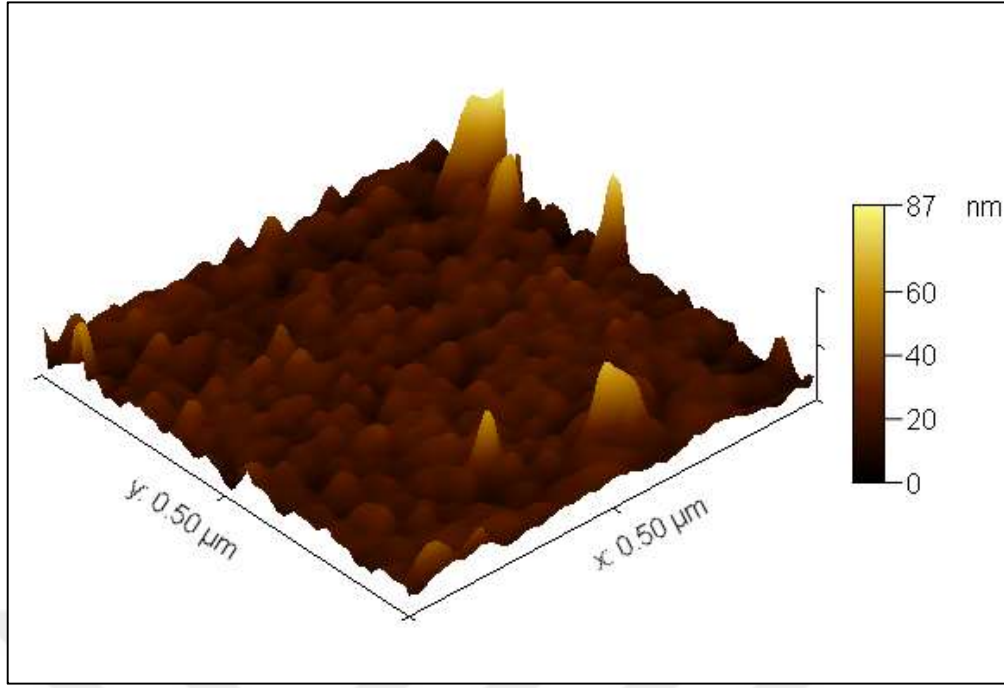
Şekil 4.2. Hümik asit kaplı nanopartiküller

4.1.2 Atomik kuvvet mikroskopisi ölçümleri

Sentez sonrası nano partiküller önce yıkanarak santrifüjlenir daha sonra deionize su ile seyreltilmiştir. Atomik kuvvet mikroskopisi ile mika yüzeyinde, sulu ortamda bulunan AgNP üzerinde kurutulması sonrasında partikül örnekleri 500nm x 500nm alanda yarı iletken modda alınan morfolojik ölçümler aşağıda gösterilmiştir (Şekil 4.3 ve Şekil 4.4). Bulunan sonuçlar zeta boyut analizi sonuçlarını destekler niteliktedir.



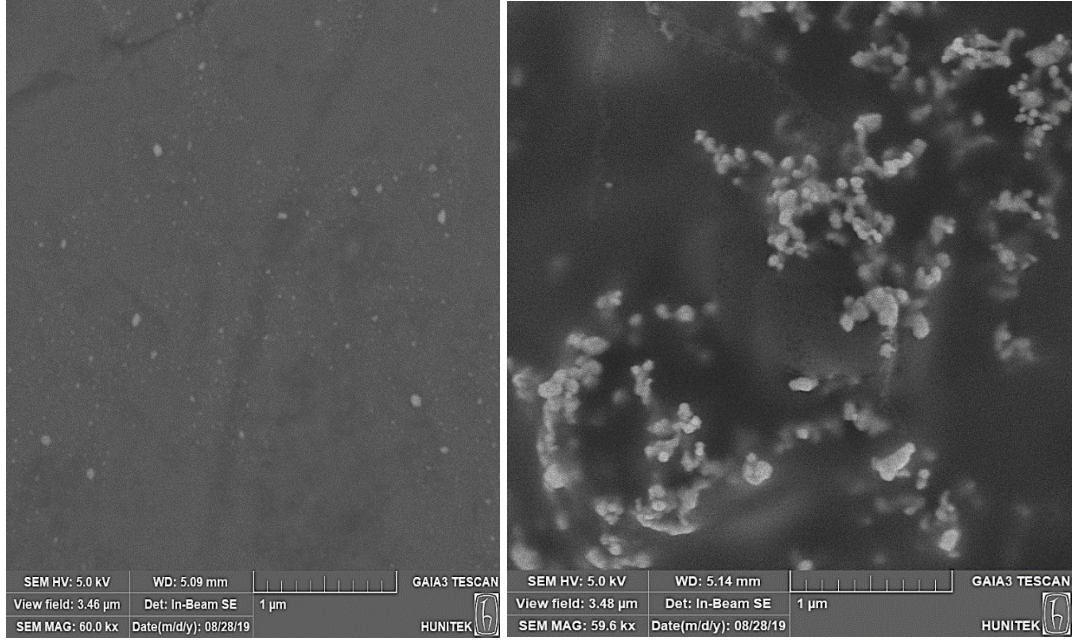
Şekil 4.3. Nanopartiküllerin 2b morfoloji görüntüsü. Zeta boyut dağılımları



Şekil 4.4. Nanopartiküllerin 3b morfoloji görüntüsü. Atomik kuvvet mikroskobu ölçümleri

4.1.3 Elektron mikroskopisi ölçümleri

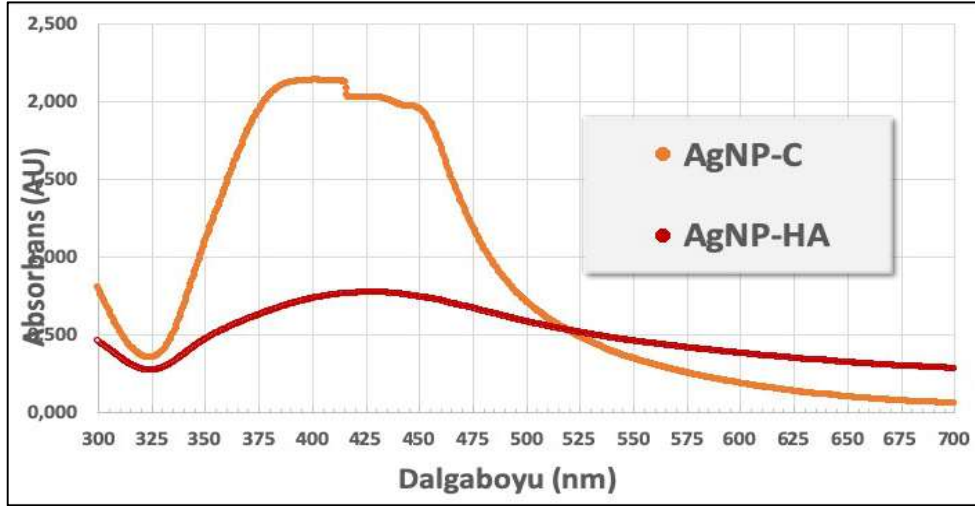
Elektron mikroskopisi sonuçları da tıpkı zeta boyut analizini sonuçlarını destekler niteliktedir. Biyolojik zarlar ve hücre yapılarından hümik asit kaplı nanopartiküllerin geçebilecek boyutlarda olduğu görülmüştür (Şekil 4.5). Hümik asit kaplı nanopartiküllerin ölçümlerinin birkaç ay içinde agregasyona uğramadığı ve stabilitesini koruduğu sonucuna varılmıştır.



Şekil 4.5. Elektron mikroskopisi görüntüleri

4.1.4 UV-Görünür bölge spektroskopisi

AgNP'lerin yapılarının 300-700 nm dalga boylarını kapsayan ultraviyole görünür bölge aralığındaki absorbansının incelenmesindeki amaç AgNP'lerin kaplamalarında istendiği gibi sitrat yapılarının hümik asit yapılarıyla yer değiştirip değiştirmediğini incelemek için bakılmıştır (Şekil 4.6). 350-475 nm aralığında AgNP'lerde şiddetli absorpsiyon gözlenmiştir. Bu şiddetli absorpsiyonun nedeni, yüzey plazmon oluşumundan kaynaklanmaktadır. AgNP'lerde maksimum absorbans değerlerinde küçük miktarlarda kayma gerçekleşmiştir. Bütün bunlar kimyasal yapıdaki yer değişiminin gerçekleştiğini ispatlar şekildedir (Şekil 4.6).

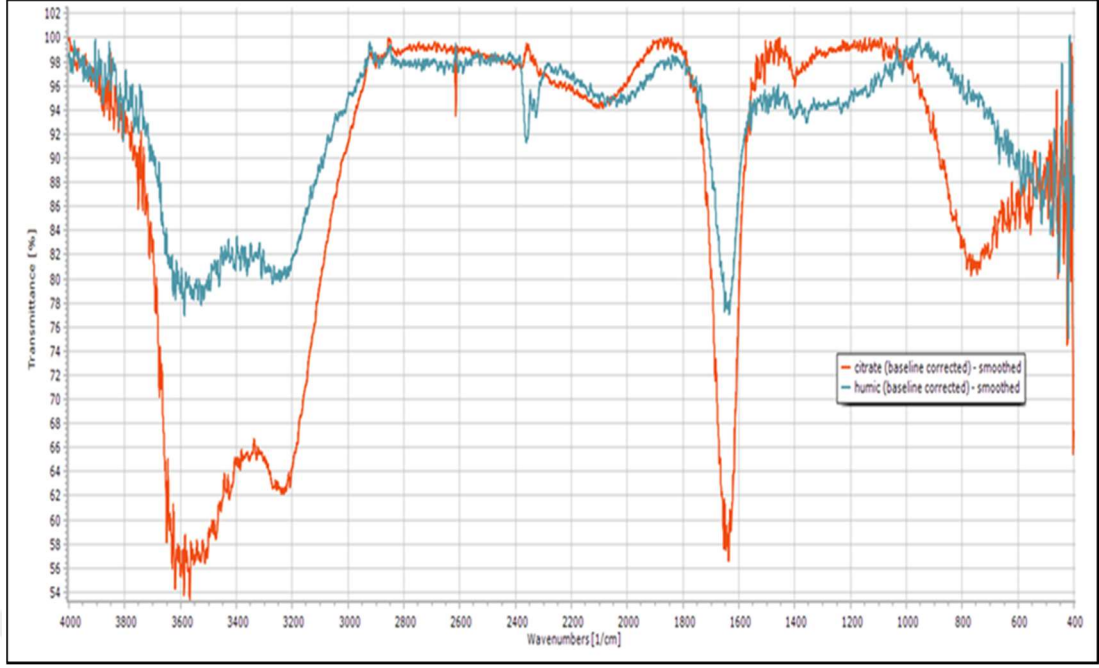


Şekil 4.6. UV-görünür bölge spektroskopisi ölçümleri

4.1.5 FT-IR

Fourier dönüşümlü kızılötesi ölçümleri, hümitik asit ve sitrat kaplı partiküllerin kimyasal yapısındaki değişimleri göstermek için kullanılmıştır (Şekil 4.7).

3500 cm^{-1} O-H gerilme titreşimi, 3200 cm^{-1} civarında alifatik C-H gerilme, 1630 cm^{-1} civarında karboksil ve ketonik gruplarda görülen C=O gerilme titreşimleri gözlenmektedir. 500 cm^{-1} civarında gözlenen Ag-O gerilme titreşimi tüm her iki spektrumda ortaktır. 2614 cm^{-1} 2362 cm^{-1} 768 cm^{-1} 'de gözlenen farklılıklar kimyasal yapıdaki değişimi doğrular niteliktedir (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. FT-IR Spektroskopisi ölçümleri

4.2 Gümüş Nanopartiküllerin Sazan Balıkları Üzerine Etkisi

4.2.1 Büyüme hormonu düzeyine etkisi

Yapılan analizler sonucunda, çizelge 4.1’ de olduğu gibi akut (4 gün) ve subkronik (21 gün) sürede AgNP uygulanan tüm doz (0,03, 0,3 ve 3 ppm) gruplarındaki kan serumu BH düzeylerindeki azalmanın kontrol grubuna göre anlamlı ($p < 0.05$) olduğu bulunmuştur. Çizelge 4.1’ deki aynı çalışmada akut sürede uygulanan AgNP+HA 0,03 ve 0,3 ppm doz gruplarındaki kan serumu BH düzeylerindeki değişim kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemsizken ($p < 0.05$), 3 ppm doz gurubundaki BH düzeyindeki azalma istatistiksel olarak önemli ($p < 0.05$) olduğu belirlenmiştir. Aynı çizelgeden görüleceği gibi subkronik sürede uygulanan tüm doz gruplarındaki kan serumu BH düzelerindeki azalmanın kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli ($p < 0.05$) olduğu tespit edilmiştir.

Çizelge 4.1’den görüleceği gibi süreler arasındaki karşılaştırmalar sonucunda AgNP uygulamaları sonucunda 0,03 ve 0,3 ppm doz grupları BH düzeleri arasındaki değişimler önemsizken ($p < 0.05$), 3 ppm doz grupları BH düzeleri arasındaki azalma

istatistiksel olarak önemli ($p<0.05$) olduğu belirlenmiştir. Farklı sürelerde uygulanan AgNP+HA doz grupları arasındaki azalma istatistiksel olarak önemlidir ($p<0.05$).

Çizelge 4.1. Akut ve Subkronik Sürede AgNP ve AgNP+HA Uygulanan Sazan Balıklarında Kan Serumı BH Düzeyleri.

Gruplar (n:7)	BH (pg/mL)	
	Akut Süre (4 gün)	Subkronik Süre (21 gün)
Kontrol	27.3±1.20 ^{a*A**}	26.9±1.17 ^{aA}
Hümkik Asit (HA)	27.8±1.12 ^{aA}	27.1±1.10 ^{aA}
0.03AgNP	23.6±1.08 ^{bA}	23.1±1.10 ^{bA}
0.3AgNP	22.4±0.96 ^{bA}	21.2±1.64 ^{bA}
3AgNP	19.4±0.54 ^{c*A}	17.1±0.50 ^{cB}
0.03AgNP+HA	26.1±0.86 ^{aA}	24.2±1.24 ^{bB}
0.3AgNP+HA	26.5±0.75 ^{aA}	24.1±1.33 ^{bB}
3AgNP+HA	18.1±0.88 ^{d*A}	16.7±0.76 ^{dB}

*: Aynı sütundaki küçük harfler arasındaki fark anlamlıdır ($p<0.05$).

**: Aynı satırdaki büyük harfler arasındaki fark anlamlıdır ($p<0.05$).

4.2.2 İnsulin benzeri büyüme faktörü-1 düzeyine etkisi

Çizelge 4.2’ de akut (4 gün) ve subkronik (21 gün) sürede AgNP ve AgNP+HA uygulanan tüm doz (0,03, 0,3 ve 3 ppm) gruplarındaki kan serumu IGF-1 düzeylerindeki azalmanın kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) olduğu tespit edilmiştir.

Yine aynı çizelgeden görüleceği gibi süreler arasındaki karşılaştırmalar sonucunda akut (4 gün) ve subkronik (21 gün) sürede AgNP ve AgNP+HA uygulanan tüm doz (0,03, 0,3 ve 3 ppm) grupları arasındaki kan serumu IGF-1 düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) olduğu belirlenmiştir.

Çizelge 4.2. Akut ve Subkronik Sürede AgNP ve AgNP+HA Uygulanan Sazan Balıklarında Kan Serumu IGF-1 Düzeyleri.

Gruplar (n:7)	IGF-1 (pg/mL)	
	Akut Süre (4 gün)	Subkronik Süre (21 gün)
Kontrol	26.3±0.64 ^{a*A**}	25.9±1.45 ^{aA}
Hümkik Asit (HA)	24.6±1.57 ^{aA}	24.3±1.40 ^{aA}
0.03AgNP	17.4±0.75 ^{cA}	14.1±0.81 ^{cB}
0.3AgNP	15.5±0.43 ^{cA}	13.7±0.67 ^{cB}
3AgNP	14.5±0.33 ^{dA}	11.1±0.59 ^{dB}
0.03AgNP+HA	20.9±0.41 ^{bA}	18.6±0.76 ^{bB}
0.3AgNP+HA	20.2±0.63 ^{bA}	17.9±0.59 ^{bB}
3AgNP+HA	17.8±0.68 ^{cA}	12.5±0.76 ^{dB}

*: Aynı sütundaki küçük harfler arasındaki fark anlamlıdır (p<0.05).

**: Aynı satırdaki büyük harfler arasındaki fark anlamlıdır (p<0.05).

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Günümüzde bilimin ilerlemesi ve alternatif yolların bulunması yeni bilgi ve donanım kazandırmanın yanı sıra ileride ne getireceği belli olmayan olumsuz sonuçlar doğurmaktadır. Olumsuz sonuçlardan en önemlisi insan ve doğa üzerine ne gibi zararların bırakılacağı, bu zararların uzun süre etkileri olup olmayacağı en önemli sorunların başında gelmektedir. Bu doğrultuda birçok alanda hatta hemen hemen hayatımızın her yerinde direkt ya da dolaylı yoldan maruz kaldığımız AgNP'ler bulunmaktadır. Sağlıkta antibakteriyel ve antifungal özellikleri, gıda paketlemede koruyucu olmaları, kozmetik alanda kullanımı, endüstriyel alanda kullanımı, biyomedikal görüntüleme cihazlarında kullanımı, ilaç sektöründe kullanımı veya biyosensörde kullanımı dahil birçok alanda geniş kullanım yelpazesi sunmaktadır. AgNP'lerin bu geniş kullanım alanları insanda ister istemez maruziyet sonrası olumlu kullanım alanlarının dışında bırakacağı olumsuz özellikler akla gelmektedir. AgNP'lerin toprak ve su gibi canlılığın sürdüğü ortamlarda çeşitli konsantrasyonlarda bulunması buradaki canlılara etkileri mevcuttur. Sucul ortamda bulunan belli konsantrasyon ve üzerindeki partiküllerin kalıntılarının bu çalışmada sazan balıklarının büyümesi üzerine etkileri araştırılmıştır.

Balıklarda büyüme, hipofiz tarafından salgılanan BH kontrolü altında olup farklı omurgalı hayvan gruplarında olduğu gibidir [100]. BH etkisi direk olarak [100] ve etkisinin büyük çoğunluğunu IGF-1 salgısı ile gerçekleştirmektedir. IGF-1 üretimi, BH tarafından uyarılan büyük kısmı karaciğer olmak üzere, kısmen kaslar ve bazı dokular tarafından üretimi gerçekleştirilir [100,101]. BH ve IGF-1 büyümeyi ve metabolik olayları kontrol eden çok fonksiyonlu faktörlerdir [100-102].

Yapılan kan serumu BH düzeyi analizleri sonucunda, akut ve subkronik sürede uygulanan AgNP tüm doz (0,03, 0,3 ve 3 ppm) gruplarında görülen azalma kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) olduğu belirlenmiştir. Akut sürede AgNP+HA uygulanan 0,03 ve 0,3 ppm doz gruplarındaki kan serumu BH düzeylerindeki değişim kontrol grubuna göre önemsizken ($p<0.05$), 3 ppm doz grubundaki azalma önemlidir ($p<0.05$). Subkronik sürede AgNP+HA uygulanan tüm doz gruplarındaki kan serumu BH düzeylerindeki azalmanın önemli ($p<0.05$) olduğu tespit edilmiştir. Aynı doz grupları arasında AgNP uygulanan farklı sürelerin karşılaştırmaları sonucunda, 0,03 ve 0,3 ppm grupları arasındaki BH düzeyleri değişimleri önemsizken ($p<0.05$), 3 ppm

doz gurupları arasındaki azalma önemli ($p<0.05$) olduğu görülmüştür. Farklı sürelerde uygulanan AgNP+HA aynı doz gurupları arasındaki azalmanın önemli ($p<0.05$) olduğu belirlenmiştir. Yapılan araştırmalarda farklı balık türlerinde toksik streslerin büyümei inhibe ettiği bilinmektedir [103,104]. Balıkların AgNP parçacıklara maruz bırakılması üzerine bağırsak, solungaç, kan, karaciğer ve beyin gibi farklı organlarda da birikmiştir [12,84]. Sazan balıklarında AgNP'ler solungaç, böbrek, beyin ve karaciğer gibi organlardaki metabolik enzimleri değiştirdiği bildirilmektedir [88]. AgNP'lerin yüksek geçirgenliği yüzünden kan beyin bariyerine girebilme burda birikimi çeşitli hastalıklara yol açması hatta bu taşınım ve birikim yüzünden kan beyin bariyer bozuklukları, nöron deformasyonu, astrositlerde birikmesi sonucu şişmeler meydana gelebilir [18,20]. Farklı organizmalar üzerinde yapılan çalışmalarda uygulama doz ve süresine bağlı olarak toksisitede de farklılıklar görülmüştür [105]. Bu çalışmada BH hormon düzeylerindeki azalma ve farklılık göstermesinin doz ve süreye bağlı olarak AgNP'lerin nörolojik toksisite etkisi sonucu olabileceğini düşündürmektedir.

AgNP'lerin omurgalı hücre hattını indüklediği toksisite, reaktif oksijen türlerinin oluşumunu, mitokondriyal fonksiyonun azalması, apoptozu ve lipid peroksidasyonunun artması olduğu bildirilmektedir [76,77]. Çeşitli organik materyallerle kaplı AgNP parçacıkları hücre zarına doğrudan zarar verebilir, DNA replikasyonuna etki ederek genlerin ifadesinde değişikliğe neden olabileceği bildirilmektedir [78]. AgNP uygulamaları aynı zamanda hepatik hücrelerde oksidatif hasara da neden olduğu bu nedenle DNA hasarı oluşturduğu buna bağlı olarak hücrelerde lezyonlara neden olan çift sarmal kırılmalarını içerdiği bildirilmektedir [106]. Sazan balıklarında AgNP'ler solungaç, böbrek, beyin ve karaciğer gibi organlardaki metabolik enzimleri değiştirdiği bildirilmektedir [88]. İncelenen tüm dokular arasında AgNP konsantrasyonundaki değişime en duyarlı olanın karaciğer olduğu gösterilmiştir [89]. Balıklar üzerinde yapılan çalışmalarda maruz kalma süresi ve konsantrasyon artışına bağlı olarak toksisitedeki farklılıkların görüldüğü bildirilmektedir [86,87].

Yine bu çalışmada akut ve subkronik sürede AgNP ve AgNP+HA uygulanan tüm doz (0,03, 0,3 ve 3 ppm) guruplarındaki kan serumu IGF-1 düzeylerindeki azalmanın kontrol grubuna göre anlamlı ($p<0.05$) olduğu tespit edilmiştir. AgNP ve AgNP+HA uygulanan aynı doz gurupların akut ve subkronik sürelerinin karşılaştırılması sonucunda kan serumu IGF-1 düzeylerindeki azalmanın anlamlı ($p<0.05$) olduğu

belirlenmiştir. Balıklar üzerine AgNP'lerin toksisite araştırmalarında en çok etkilenen organlar arasında karaciğerin etkilendiği bildirilmektedir. Yine araştırmalarda toksisitenin doz ve süreye bağlı olarak önemli düzeyde farklılık gösterdiği bildirilmektedir. Bu çalışmada IGF-1 düzeylerindeki azalma ve farklılık göstermesinin karaciğer toksitesine bağlı olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada AgNP'lerin sazan balıkları üzerinde doz ve süreye bağlı olarak BH ve IGF-1 düzeylerine önemli etkisi olduğu belirlenmiştir. Sucul ortamda yapılan birçok AgNP çalışmaları toksik etkilerini kanıtlayacak veriler elde edilememiştir. Ancak AgNP'lerin maruz kaldığı sucul ortamlarda en sık karşılaşılan sorulardan biri olan balıklar üzerindeki etkisini inceleyecek farklı doz ve sürelerdeki etkilerini belirlemeye yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görölmektedir.

KAYNAKLAR

1. Esmeray, E. ve Özata, O., 2019. Use of nanoparticles in environmental engineering and synthesis of silver nanoparticles (AgNPs) with basic laboratory materials, *European Journal of Science and Technology*, 16, 521-527.
2. Augustine, R., Hasan, E., Primavera, R., Wilson, R. J., Thakor, A. S. ve Kevadiya, B. D., 2020. Cellular uptake and retention of nanoparticles: insights on particle properties and interaction with cellular components, *Materials Today Communications*, 25, 3, 101692-9.
3. Moore, M. N., 2006. Do nanoparticles present ecotoxicological risks to the health of the aquatic environment, *Environmental Research and Technology*, 32, 8, 967-76.
4. Teow, Y., Asharani, P. V., Hande, M. P. ve Valiyaveetil, S., 2011. Health impact and safety of engineered nanomaterials, *Chemical Communications*, 47, 25, 7025-38.
5. Arvizo, R. R., Bhattacharyya, S., Kudgus, R. A., Giri, K., Bhattacharya, R. ve Mukherjee, P., 2012. Intrinsic therapeutic applications of noble metal nanoparticles: past, present and future, *Chemical Society Reviews*, 41, 7, 2943-70.
6. Desiredy, A., Conn, B. E., Guo, J., Yoon, B., Barnett, R. N., Monahan, B. M., Kirschbaum, K., Griffith, W. P., Robert, L., Whetten, R. L., Landman, U. ve Bigioni, T. P., 2013. Ultrastable silver nanoparticles, *Nature*, 501, 7467, 399-402.
7. Guan, Q., Xia, C. ve Lia, W., 2019. Bio-friendly controllable synthesis of silver nanoparticles and their enhanced antibacterial property, *Drug Discoveries & Therapeutics*, 13, 2, 62-69.
8. Kalwar, K. ve Shan, D., 2018. Antimicrobial effect of silver nanoparticles (AgNPs) and their mechanism-a mini review, *Micro & Nano Letters*, 13, 3, 277-280.
9. Jones, S. A., Bowler, P. G., Walker, M. ve Parsons, D., 2004. Controlling wound bioburden with a novel silver-containing hydrofiber dressing, *Wound Repair Regen*, 12, 3, 288-94.
10. Vance, M. E., Kuiken, T., Vejerano, E. P., McGinnis, S. P., Hochella, M. F., Rejeski, J. D. ve Hull, M. S., 2015. Nanotechnology in the real world: redeveloping the nanomaterial consumer products inventory, *Beilstein Journal of Nanotechnology*, 21, 6, 69-80.
11. Batley, G. E., Kirby, J. K. ve McLaughlin, M. J., 2013. The fate and risks of nanomaterials in aquatic and terrestrial environments, *Accounts of Chemical Research*, 46, 3, 854-862.

12. Handy, R. D., Owen, R. ve Valsami Jones, E., 2008. The ecotoxicology of nanoparticles and nanomaterials: current status, knowledge gaps, challenges and future needs, *Ecotoxicology*, 17, 5, 315-325.
13. Hogstrand, C. ve Wood, C. M., 1998. Toward a better understanding of the bioavailability, physiology, and toxicity of silver in fish: Implications for water quality criteria, *Environmental Toxicology and Chemistry*, 17, 4, 547-561.
14. Wood, C. M., Playle, R. C. ve Hogstrand, C., 1999. Physiology and modeling of mechanisms of silver uptake and toxicity in fish. *Environmental Toxicology and Chemistry, An International Journal*, 18, 1, 71-83.
15. Bacchetta, C., López, G., Pagano, G., Muratt, D. T., de Carvalho, L. M. ve Monserrat, J. M., 2016. Toxicological effects induced by silver nanoparticles in Zebra fish (*Danio rerio*) and in the bacteria communities living at their surface, *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 97, 4, 456-462.
16. McShan, D., Ray, P. C. ve Yu, H., 2014. Molecular toxicity mechanism of nanosilver, *Journal of Food and Drug Analysis*, 22, 1, 116-127.
17. Ale, A., Bacchetta, C., Rossi, A. S., Galdopórpora, J., Desimone, M. F., de la Torre, F. R., Gervasio, S. ve Cazenave, J., 2018. Nanosilver toxicity in gills of a neotropical fish: Metal accumulation, oxidative stress, histopathology and other physiological effects, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 148, 6, 976-984.
18. Wu, Y. ve Zhou, Q., 2013. Silver nanoparticles cause oxidative damage and histological changes in medaka (*Oryzias latipes*) after 14 days of exposure, *Environmental Toxicology and Chemistry*, 32, 1, 165-173.
19. Gagné, F., André, C., Skirrow, R., Gélinas, M., Auclair, J., Van Aggelen, G., Turcotte, P. ve Gagnon, C., 2012. Toxicity of silver nanoparticles to rainbow trout: a toxicogenomic approach, *Chemosphere*, 89, 5, 615-622.
20. Reinecke, M., Björnsson, B. T., Dickhoff, W. W., McCormick, S. D., Navarro, I., Power, D. M. ve Gutiérrez, J., 2005. Growth hormone and insulin-like growth factors in fish: where we are and where to go, *General and Comparative Endocrinology*, 142, 1-2, 20-4.
21. Pérez Sánchez, J., Caldúch Giner, J. A., Mingarro, M., Vega Rubín de Celis, S., Gómez Requeni, P., Saera Vila, A., Astola, A. ve Valdivia, M. M., 2002. Overview of fish growth hormone family. New insights in genomic organization and heterogeneity of growth hormone receptors, *Fish Physiology and Biochemistry*, 27, 3-4, 243-258.
22. Reinecke, M. ve Collet, C., 1998. The phylogeny of the insulin-like growth factors, *International Review of Cytology*, 183, 1-94.

23. Butler, A. A. ve Le Roith, D., 2001. Control of growth by the somatotrophic axis: growth hormone and the insulin-like growth factors have related and independent roles, *Annual Review of Physiology*, 63, 1, 141-164.
24. Björnsson, B. T., Johansson, V., Benedet, S., Einarsdottir, I. E., Hildahl, J., Agustsson, T. ve Jönsson, E., 2002. Growth hormone endocrinology of salmonids: regulatory mechanisms and mode of action, *Fish Physiology and Biochemistry*, 27, 3, 227-242.
25. Weber, G. ve Sullivan, C. V., 2000. Effects of insulin-like growth factor-I on in vitro wnal oocyte maturation and ovarian steroidogenesis in striped bass, *Morone saxatilis*, *Biology of Reproduction*, 63, 4, 1049-57.
26. McCormick, S. D., 2001. Endocrine control of osmoregulation in Teleost fish, *American Zoologist*, 41, 4, 781-794.
27. Pozios, K. C., Ding, J., Degger, B., Upton, Z. ve Duan, C., 2001. IGFs stimulate Zebrafish cell proliferation by activating MAP kinase and PI3-kinase-signaling pathways, *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 280, 4, 1230-9.
28. Castillo, J., Codina, M., Martínez, M. L., Navarro, I. ve Gutiérrez, J., 2004. Metabolic and mitogenic effects of IGF-I and insulin on muscle cells of rainbow trout, *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 286, 5, 935-41.
29. Russell, A. D. ve Hugo, W. B., 1994. Antimicrobial activity and action of silver, *Progress in Medicinal Chemistry*, 31, 351-370.
30. Silva, L. P., Silveira, A. P., Bonatto, C. C., Reis, I. G. ve Milreu, P. V., 2017. Silver nanoparticles as antimicrobial agents, *Nanostructures for Antimicrobial Therapy*, 26, 577-596.
31. Pareek, V., Gupta, R. ve Panwar, J., 2018. Do physico-chemical properties of silver nanoparticles decide their interaction with biological media and bactericidal action, *Materials Science & Engineering C, Materials for Biological Applications*, 90, 739-749.
32. 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, 2346-53.
33. Pal, S., Tak, Y. K. ve Song, J. M., 2007. Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? a study of the gram-negative bacterium *Escherichia coli*, *Applied and Environmental Microbiology*, 73, 6, 1712-20.
34. Shanmuganathan, R., Karuppusamy, I., Saravanan, M., Muthukumar, H., Ponnuchamy, K. ve Ramkumar, V. S., 2019. Synthesis of silver nanoparticles

and their biomedical applications - a comprehensive review, *Current Pharmaceutical Design*, 25, 24, 2650-2660.

35. Pourzahedi, L. ve Eckelman. M. J., 2015. Comparative life cycle assessment of silver nanoparticle synthesis routes, *Environmental Science Research*, 2, 4, 361-369.
36. Zhang, Z., Zhang, X., Xin, Z., Deng, M., Wen, Y. ve Song, Y., 2011. Synthesis of monodisperse silver nanoparticles for ink-jet printed flexible electronics, *Nanotechnology*, 22, 42, 425601-4.
37. Pantidos, N., 2014. Biological synthesis of metallic nanoparticles with bacteria, fungi and plants, *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology*, 5, 5, 1000233-7.
38. Kökü, A. W. ve Kökü, M. J., 2002. Clinical pharmacology of human growth hormone and its secretagogues, *Immune Endocrine & Metabolic Disorders*, 2, 1, 27-52.
39. Hernandez, M. J., Gasca Leyva, E., Leon, C. J. ve Vergara, C. M., 2003. A growth model for gilthead seabream (*Sparus aurata*), *Ecological Modelling*, 165, 2, 265-283.
40. Gabillard, J. C., Weil, C., Rescan, P. Y., Navarro, I., Guiterrez, J. ve Le Bail, P. Y., 2003. Effects of environmental temperature on IGF1, IGF2, and IGF type I receptor expression in Rainbow Trout (*Onchorhynchus mykiss*), *General and Comparative Endocrinology*, 133, 2, 233-42.
41. Devlin, R. H., Biagi, C. A. ve Yesaki, T. Y., 2004. Growth, viability and genetic characteristics of GH transgenic coho salmon strains, *Aquaculture*, 236, 1-4, 607-632.
42. Peter, R. E. ve Marchant, T. A., 1995. The endocrinology of growth in carp and related species, *Aquaculture*, 129, 1-4, 299-321.
43. Pérez-Sanchez, J., 2000. The involvement of growth hormone in growth regulation, energy homeostasis and immune function in the gilthead sea bream (*Sparus aurata*): a short review, *Fish Physiology and Biochemistry*, 22, 2, 135-144.
44. Björnsson, B. T., Johansson, V., Benedet, S., Einarsdottir, I. E., Hildahl, J., Agustsson, T. ve Jönsson, E., 2004. Growth hormone endocrinology of salmonids: regulatory mechanisms and mode of action. fish growth and metabolism. Environmental, nutritional and hormonal regulation, *Fish Physiology and Biochemistry*, 27, 3-4, 227-242.
45. Duan, C., Ren, H. ve Gao, S., 2010. Insulin-like growth factors (IGFs), IGF receptors, and IGF-binding proteins: roles in skeletal muscle growth and differentiation, *General and Comparative Endocrinology*, 167, 3, 344-51.

46. Hellström, A., Ley, D., Hallberg, B., Löfqvist, C., Pupp, I. H., Ramenghi, L. A., Borg, J., Smith, L. E. H. ve Hard, A. L., 2017. IGF-1 as a drug for preterm infants: a step-by-step clinical development, *Current Pharmaceutical Design*, 23, 38, 5964-5970.
47. D'Ercole, A. J. ve Ye, P., 2008. Expanding the mind: Insulin-like growth factor-I and brain development, *Endocrinology*, 149, 12, 5958-5962.
48. LeRoith, D. ve Yakar, S., 2007. Mechanisms of disease: metabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1, *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 3, 3, 302-10.
49. Han, V. K., D'Ercole, A. J. ve Lund, P. K., 1987. Cellular localization of somatomedin (insulin-like growth factor) messenger RNA in the human fetus, *Science*, 236, 4798, 193-7.
50. Clemmons, D. R., 1998. Role of insulin - like growth factor binding proteins in the control of IGF actions, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 140, 1-2, 19-24.
51. Joseph D'Ercole, A. ve Ye, P., 2008. Expanding the mind: insulin-like growth factor I and brain development, *Endocrinology*, 149, 12, 5958-5962.
52. Hakuno, F. ve Takahashi, S. I., 2018. IGF-1 receptor signaling pathways, *Journal of Molecular Endocrinology*, 61, 1, 69-86.
53. Ohlsson, C., Mohan, S., Sjögren, K., Tivesten, Å., Isgaard, J., Isaksson, O., Jansson, J. O. ve Svensson, J., 2009. Role of liver-derived Insulin-like growth factor-I, *Endocrine Reviews*, 30, 5, 494-535.
54. Bertucci, J. I., Blanco, A. M., Sundarajan, L., Rajeswari, J. J., Velasco, C. ve Unniappan, S., 2019. Nutrient regulation of endocrine factors influencing feeding and growth in fish, *Frontiers in Endocrinology*, 10, 83-85.
55. Gröschl, M., Knerr'im, B., Topf, H. G., Schmid, P., Rascher, W. ve Rauh, M., 2003. Endocrine responses to the oral ingestion of a physiological dose of essential amino acids in humans, *Journal of Endocrinology*, 179, 2, 237-44.
56. Kajimura, S., Uchida, K., Yada, T., Riley, L. G., Byatt, J. C., Collier, R. J., Aida, K., Hirano, T. ve Grau, E. G., 2001. Stimulation of Insulin-like growth factor-I production by recombinant bovine growth hormone in *Mozambique tilapia*, *Oreochromis mossambicus*, *Fish Physiology and Biochemistry*, 25, 221-230.
57. Beckman, K. B. ve Ames, B. N., 1998. The free radical theory of aging matures, *Physiological Reviews*, 78, 2, 547-81.
58. LeRoith, D., Holly, J. M. P. ve Forbes, B. E., 2021. Insulin-like growth factors: ligands, binding proteins and receptors, *Molecular Metabolism*, 52, 101245-21.

59. Jones, J. I. ve Clemmons, D. R., 1995. Insulin-like growth factors and their binding proteins: Biological actions, *Endocrine Reviews*, 16, 1, 3-34.
60. Waters, M. J. ve Brooks, A. J., 2011. Growth hormone receptor: structure function relationships, *Hormone Research in Paediatrics*, 76, 1, 12-6.
61. Bratusch Marrain, P., Vierhapper, H., Grubeck Loebenstein, B., Waldhäusl, W. ve Nowotny, P., 1981. Antidiabetic action of somatostatin after oral glucose loading: due to suppression of glucagon and growth hormone or of intestinal carbohydrate absorption, *Hormone and Metabolic Research*, 13, 6, 305-9.
62. Leblond, C. P. ve Carriere, R., 1955. The effect of growth hormone and thyroxine on the mitotic rate of the intestinal mucosa of the rat, *Endocrinology*, 56, 3, 261-6.
63. Hammer, R. E., Brinster, R. L., Rosenfeld, M. G., Evans, R. M. ve Mayo, K. E., 1985. Expression of human growth hormone-releasing factor in transgenic mice results in increased somatic growth, *Nature*, 315, 6018, 413-6.
64. Rezvani, I., Rafferty, A., McGuinness, C. ve Kennedy, J., 2019. Adverse effects of nanosilver on human health and the environment, *Acta Biomaterialia*, 94, 145-159.
65. Benn, T. M. ve Westerhoff, P., 2008. Nanoparticle silver released into water from commercially available sock fabrics, *Environmental Science & Technology*, 42, 11, 4133-4139.
66. Marin, S., Vlasceanu, G. M., Tiplea, R. E., Bucur, I. R., Lemnaru, M., Marin, M. M. ve Grumezescu, A. M., 2015. Applications and toxicity of silver nanoparticles: a recent review, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 15, 16, 1596-604.
67. Tang, J., Xiong, L., Zhou, G., Wang, S., Wang, J., Liu, L., Li, J., Yuan, F., Lu, S. ve Wan, Z., 2010. Penetration and distribution of silver nanoparticles across the blood-brain barrier in vitro, *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 10, 10, 6313-7.
68. Sharma, H. S., Ali, S. F., Hussain, S. M., Schlager, J. J. ve Sharma, A., 2009. Influence of engineered nanoparticles from metals on the blood-brain barrier permeability, cerebral blood flow, brain edema and neurotoxicity. An experimental study in the rat and mice using biochemical and morphological approaches, *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 9, 8, 5055-72.
69. Dan, M., Wen, H., Shao, A. ve Xu, L., 2018. Silver nanoparticle exposure induces neurotoxicity in the rat hippocampus without increasing the blood-brain barrier permeability, *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 14, 7, 1330-1338.
70. Trickler, W. J., Lantz, S. M., Murdock, R. C., Schrand, A. M., Robinson, B. L., Newport, G. D., Schlager, J. J., Oldenburg, S. J., Paule, M. G. ve Slikker, W., 2010. Silver nanoparticle induced blood-brain barrier inflammation and

increased permeability in primary rat brain microvessel endothelial cells, *Toxicological Sciences*, 118, 1, 160-70.

71. Wu, J. J., Yu, C. H., Tan, Y., Hou, Z., Li, M., Shao, F. ve Lu, X. X., 2015. Effects of prenatal exposure to silver nanoparticles on spatial cognition and hippocampal neurodevelopment in rats, *Environmental Research*, 138, 67-73.
72. Antsiferova, A., Kopaeva, M. ve Kashkarov, P., 2018. Effects of prolonged silver nanoparticle exposure on the contextual cognition and behavior of mammals, *Materials*, 11, 4, 558-5.
73. Khan, M. S., Jabeen, F., Qureshi, N. A., Asghar, M. S., Shakeel, M. ve Noureen, A., 2015. Toxicity of silver nanoparticles in fish: a critical review, *Environmental Science*, 6, 5, 211-227.
74. Drake, P. L. ve Hazelwood, K. J., 2005. Exposure-related health effects of silver and silver compounds: A review, *The Annals of Occupational Hygiene*, 49, 7, 575-85.
75. Luoma, S. N. ve Rainbow, P. S., 2008. Metal contamination in aquatic environments: science and lateral management, *Journal of Fish Biology*, 75, 1911-1912.
76. Schrand, A. M., Braydich Stolle, L. K., Schlager, J. J., Dai, L. ve Hussain, S. M., 2008. Can silver nanoparticles be useful as potential biological labels, *Nanotechnology*, 19, 23, 235104-4.
77. Arora, S., Jain, J., Rajwade, J. M. ve Paknikar, K. M., 2009. Interactions of silver nanoparticles with primary mouse fibroblasts and liver cells, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 236, 3, 310-8.
78. Sharma, V. K., Siskova, K. M., Zboril, R. ve Gardea Torresdey, J. L., 2014. Organic-coated silver nanoparticles in biological and environmental conditions: fate, stability and toxicity, *Advances in Colloid and Interface Science*, 204, 15-34.
79. Kim, J. Y., Kim, K. T., Lee, B. G., Lim, B. J. ve Kim, S. D., 2013. Developmental toxicity of Japanese medaka embryos by silver nanoparticles and released ions in the presence of humic acid, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 92, 57-63.
80. Hawkins, A. D., Thornton, C., Kennedy, A. J., Bu, K., Cizdziel, J., Jones, B. W., Steevens, J. A. ve Willett, K. L., 2015. Gill histopathologies following exposure to nanosilver or silver nitrate, *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 78, 5, 301-15.
81. Asharani, P. V., Wu, Y. L., Gong, Z. ve Valiyaveetti, S., 2008. Toxicity of silver nanoparticles in Zebrafish models, *Nanotechnology*, 19, 25, 255102-255108.

82. Asharani, P. V., Lianwu, Y., Gong, Z. ve Valiyaveettil, S., 2011. Comparison of the toxicity of silver, gold and platinum nanoparticles in developing Zebrafish embryos, *Nanotoxicology*, 5, 1, 43-54.
83. Handy, R. H., Owen, R. ve Valsami Jones, E., 2008. The ecotoxicology of nanoparticles and nanomaterials: current status, knowledge gaps, challenges, and future needs, *Ecotoxicology*, 17, 5, 315-25.
84. Choi, J. E., Kim, S., Ahn, J. H., Youn, P., Kang, J. S., Park, K., Yi, J. ve Ryu, D. Y., 2009. Induction of oxidative stress and apoptosis by silver nanoparticles in the liver of adult Zebrafish, *Aquatic Toxicology*, 100, 2, 151-9.
85. Rothkamm, K. ve Lobrich, M., 2003. Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses, *Proceeding of the National Academy of Sciences*, 100, 9, 5057-62.
86. Rathore, R. S. ve Khangarot, B. S., 2002. Effect of temperature on the sensitivity of sludge worm *Tubifex tubifex* muller to selected heavy metals, *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 53, 1, 27-36.
87. Hedayati, A., Kolangi, H., Jahanbakhshi, A. ve Shalvei, F., 2012. Evaluation of silver nanoparticles ecotoxicity in Silver carp (*Hypophthalmichthys molitrix*) and Goldfish, *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine*, 15, 3, 172-177.
88. Reddy, T. K., Reddy, S. J. ve Prasad, T., 2013. Effect of silver nanoparticles on energy metabolism in selected tissues of aeromonas hydrophila infected indian major carp, *Catla Catla*, *IOSR Journal of Pharmacy*, 3, 1, 49-55.
89. Lee, B., Duong, C., Cho, J., Lee, J., Kim, K., Seo, Y., Kim, P., Choi, K. ve Yoon, J., 2012. Toxicity of citrate-capped silver nanoparticles in Common carp (*Cyprinus carpio*), *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2012, 262670-45.
90. Asharani, P. V., Mun, G. D. K., Hande, M. P. ve Valiyaveettil, S., 2009. Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells, *ACS Nano*, 3, 2, 279-90.
91. Yu, W. J., Son, J. M., Lee, J., Kim, S. H., Lee, I. C. ve Baek, H. S., 2014. Effects of silver nanoparticles on embryo-fetal development in pregnant mothers and rats, *Nanotoxicology*, 8, 1, 85-91.
92. Van der Zande, M., Vandebriel, R. J., Doren, E. V., Kramer, E., Rivera, Z. H. ve Serrano-Rojero, C. S., 2012. Distribution, elimination, and toxicity of silver nanoparticles and silver ions in rats after 28-day oral exposure, *ACS Nano*, 6, 8, 7427-42.
93. Gilligan, D., Gehrke, P. ve Schiller, C., 2005. Testing methods and ecological consequences of large-scale removal of common carp, *NSW Department of Primary Industries*, 4, 21-28.

94. Barus, V., 2002. *Cyprinus carpio*, The freshwater fishes of Europe, 5, 85-179.
95. Graham, K., Lowry, M. B. ve Walford, T. R., 2005. Carp in NSW: evaluation of distribution, fisheries and fishing methods, NSW Major Industries Division, 75, 72-74.
96. Brown, P., Sivakumaran, K. P., Stoessel, D., Giles, A., Green, C. ve Walker, T., 2003. Carp population biology in Victoria, Marine and Freshwater Resources Institute, 12, 53-55.
97. Crivelli, A. J., 1981. Biology of the carp, *Cyprinus Carpio* Linneaus in Cammargue, Southern France, Journal of Fish Biology, 18, 3, 271-290.
98. Chinnapongse, S. L., Maccuspie, R. I. ve Hackley, V. A., 2011. Persistence of singly dispersed silver nanoparticles in natural freshwaters, synthetic seawater, and simulated estuarine waters, Science of the Total Environment, 409, 12, 2443-50.
99. Kim, J. S., Yoon, T. J., Yu, K. N., Kim, B. G., Park, S. J., Kim, H. W., Lee, K. H., Park, S. B., Lee, J. K. ve Cho, M. H., 2006. Toxicity and tissue distribution of magnetic nanoparticles in mice, Toxicological Sciences, 89, 1, 338-47.
100. Reinecke, M., Björnsson, B. T., Dickhoff, W. W., McCormick, S. D., Navarro, I., Power, D. M. ve Guitierrez, J., 2005. Growth hormone and insulin-like growth factors in fish: where are we and where to go, General and Comparative Endocrinology, 142, 1-2, 20-4.
101. Björnsson, B. T., Johansson, V., Benedet, S., Einarsdottir, I. E., Hildahl, J., Agustsson, T. ve Jönsson, E., 2004. Growth hormone endocrinology of salmonids: regulatory mechanisms and mode of action: fish growth and metabolism, Environmental, Nutritional and Hormonal Regulation, 27, 3-4, 227-242.
102. Cappola, A. R., Bandeen-Roche, K., Wand, G. S., Volpato, S. ve Fried, L. P., 2001. Association of IGF-I levels with muscle strength and mobility in older women, The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 86, 9, 4139-46.
103. Kajimura, S., Uchida, K., Yada, T., Riley, L. G., Byatt, J. C., Collier, R. J., Aida, K., Hirano, T. ve Grau, E. G., 2001. Stimulation of Insulin-like growth factor-I production by recombinant bovine growth hormone in *Mozambique tilapia*, *Oreochromis mossambicus*, Fish Physiology and Biochemistry, 25, 221-230.
104. Leung, L. Y., Kwong, A. K., Man, A. K. ve Woo, N. Y., 2008. Direct actions of cortisol, thyroxine and growth hormone on IGF-I mRNA expression in sea bream hepatocytes, Comparative Biochemistry and Physiology, 151, 4, 705-10.
105. Shaluei, F., Hedayati, A., Jahanbakhshi, A., Kolangi, H. ve Fotovat, M., 2013. Effect of subacute exposure to silver nanoparticle on some hematological and

plasma biochemical indices In silver carp (*Hypophthalmichthys molitrix*), Human & Experimental Toxicology, 32, 12, 1270-7.

106. Rothkamm, K. ve Lobrich, M., 2003. Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low X-ray doses, Proceeding of National and Academy of Sciences, 100, 9, 5057-62.
107. URL-1 <<https://tr.hwnanomaterial.com/20nm-nano-silver-particles-antibacterial-principle-p461.html>>, Erişim tarihi:10.11.2023.
108. URL-2 <Altınsoy, B., Karatoprak, GŞ., Öçsoy, I., 2016. Microbial Synthesis, Structural Analysis, Antimicrobial and Determination of Anticancer Properties. Proje No: THD-2016-6466>, Erişim tarihi:10.11.2023.
109. URL-3 <https://stock.adobe.com/ch_fr/images/freshwater-fish-carp-cyprinus-carpio-feeding-with-boilie-in-the-beautiful-clean-pond-underwater-shot-in-the-lake-wild-life-animal-carp-in-the-nature-habitat-with-nice-background/216573729>, Erişim tarihi: 10.11.2023.



ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı: Derya AY GÜNGÖR

EĞİTİM BİLGİLERİ (Kurum ve Yıl)

Lisans : Cumhuriyet Üniversitesi Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü (2013-2018)

Yüksek Lisans : Aksaray Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, 2021-2024

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLERİ

TEZDEN ÜRETİLEN YAYINLAR, SUNUMLAR VE PATENTLER

Kongrelerde Sunulan Bildiri

1. Ay Güngör, D., ve Polat, H. 2024. Farklı Süre ve Dozlarda Gümüş Nanopartikül (Ag NP) Uygulanan Sazan Balıklarında Kan Serumunda BH ve IGF-1 Düzeylerine Etkisi, 4. Uluslararası Boğaziçi Bilimsel Çalışmalar Kongresi, İstanbul, Bildiriler Kitabı, 115-126.