



T.C
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İN VİVO YARA MODELİNDE *NEPETA CATARIA* BİTKİ
ÖZÜTÜ İLE BİYSENTEZLENMİŞ GÜMÜŞ
NANOPARTİKÜLLERİN YARA İYİLEŞTİRİCİ ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Berfin Rumeysa SARI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SAĞLIK VE BİYOMEDİKAL BİLİMLER (DİSİPLİNLERARASI)

ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Çiğdem AYDIN ACAR

T.C
BURDUR MEHMET AKİF ERSOY ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İN VİVO YARA MODELİNDE *NEPETA CATARIA* BİTKİ
ÖZÜTÜ İLE BİYOSENTEZLENMİŞ GÜMÜŞ
NANOPARTİKÜLLERİN YARA İYİLEŞTİRİCİ ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Berfin Rumeysa SARI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SAĞLIK VE BİYOMEDİKAL BİLİMLER (DİSİPLİNLERARASI)

ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Çiğdem AYDIN ACAR

Bu Araştırma ‘‘*Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü*’’ tarafından ‘‘0943-YL-23 proje numarası’’ ile desteklenmiştir.

BURDUR-2023

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tezimin tüm aşamalarında, bilgi birikimi ve tecrübesiyle beni destekleyen, yardımlarını esirgemeyen, yanına çekinmeden gidebildiğim, samimiyetini benden esirgemeyen kıymetli ve danışman hoca statüsünü hakkıyla yerine getiren Sayın Doç. Dr. Çiğdem AYDIN ACAR'a, tez çalışması sürecinde bilgilerini benimle paylaşan sayın Dr. Öğr. Üyesi Şükriye YEŞİLOT ve Vet. Hek. Simge GARLI'ya, aynı zamanda laboratuvarını bize açan ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Özlem ÖZMEN'e,

Bugünlere ulaşmam için sahip oldukları bütün imkânları seferber eden, yaşadığı süre boyunca bana sonsuz desteklerini sunan sevgili babam Abdurrahman SARI'ya, hayatımdaki tüm olumsuzlukları sonsuz destekleri ile güzelliklere çeviren sevgili annem Ayten SARI'ya, yüksek lisans eğitimimde göstermiş olduğu destek ve yardımlarından dolayı Sayın Dr. Öğr. Üyesi Sema SARI'ya, Yüksek Lisans eğitimim ve tez çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen, en zor ve stresli zamanlarımda motive edici desteği sağlayan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK SAYFASI	i
KABUL ve ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
BEYAN SAYFASI	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
TÜRKÇE ÖZET	ix
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	x
1. GİRİŞ	1
1.1.Amaç	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yara	3
2.1.1. Yara İyileşmesi	3
2.1.2 Akut Yara İyileşmesi	4
2.1.3. Kronik Yara İyileşmesi	6
2.1.4. Yara Örtüleri	7
2.1.4.1. Geleneksel Yara Örtüsü	8
2.1.4.2. Modern Yara Örtüsü	8
2.1.5. Yara İyileşmesinde Karşılaşılan Sorunlar	9
2.1.6. Yara İyileşmesinde Yeni Yaklaşımlar	10
2.2 Gümüşün Tıpta Kullanımı	11
2.3. Nanoteknoloji	12
2.3.1. Nanoteknolojinin Yara İyileştirme Etkinliği	12
2.3.2. Gümüş Nanopartiküller	13
2.4. Kedi Nanesi (<i>Nepeta cataria</i>)	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Etik Kurul Onayı	17
3.2. Kullanılan Gereçler	17
3.3. <i>Nepeta cataria</i> (Kedi Nanesi) Bitki Özütünün Hazırlanması	18
3.4. <i>Nepeta cataria</i> Bitki Özütü ile Gümüş Nanopartiküllerin (Nc-AgNP) Biyosentezi	19
3.5. Gümüş Nanopartiküllerin Karakterizasyonu	18
3.6. Hayvan Deney Gruplarının Oluşturulması	19
3.7. Yara Modelinin Oluşturulması	20
4. BULGULAR	22
4.1. Gümüş Nanopartiküllerin Yeşil Sentezi	22
4.2. Gümüş Nanopartiküllerin Karakterizasyonu	22
4.3. Gümüş Nanopartiküllerin Yara İyileştirme Etkinliğinin <i>In Vivo</i> Olarak Değerlendirilmesi	27
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	33
KAYNAKLAR	34
ÖZGEÇMİŞ	43

ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	Akut yara iyileşmesinin 4 fazı	5
Şekil 2.2.	Kronik yaraların yüzde dağılımının grafik gösterimi (Singh ve ark., 2022)	7
Şekil 2.3.	Gümüş nanopartiküllerin antibakteriyel etki mekanizması (McNeilly ve ark., 2021)	15
Şekil 2.4.	<i>Nepeta cataria</i> (Kedi Nanesi) (Anonim, 2023)	16
Şekil 4.1.	<i>Nepeta cataria</i> bitki özütü kullanılarak gümüş nanopartiküllerin biyosentezi; (A) <i>Nepeta cataria</i> bitki özütü (B) Gümüş nitrat (C) Gümüş nanopartiküller (Nc-AgNP)	22
Şekil 4.2.	<i>Nepeta cataria</i> bitki özütü kullanılarak sentezlenen Nc-AgNP'lerin UV-Vis spektrumu	22
Şekil 4.3.	<i>Nepeta cataria</i> bitki özütü kullanılarak sentezlenen Nc-AgNP'lerin XRD deseni	24
Şekil 4.4.	<i>Nepeta cataria</i> bitki özütü kullanılarak sentezlenen Nc-AgNP'lerin FE-SEM görüntüsü	25
Şekil 4.5.	<i>Nepeta cataria</i> bitki özütü kullanılarak sentezlenen Nc-AgNP'lerin TEM görüntüsü	25
Şekil 4.6.	<i>Nepeta cataria</i> bitki özütü kullanılarak sentezlenen gümüş nanopartiküllerin EDX analizi	26
Şekil 4.7.	<i>Nepeta cataria</i> özütü ile biyosentezlenmiş Nc-AgNP'lerin yara iyileşmesi üzerine etkileri. Grup I (negatif kontrol), Grup II (%1'lik gümüş sülfadiazin (silverdin), Grup III (vazelin), Grup IV (%1 Nc-AgNP+Vazelin)	27
Şekil 4.8.	Deney gruplarında yaraların günlere göre yara kapanma yüzdesi	28

TABLÖLAR

Tablo 3.1. Sıçanların deney ve kontrol gruplarına göre dağılımı	20
Tablo 4.1. Gözlemlenen kristal tepe noktalarının kristal boyutu ve miller indeksi (Hkl) değeri	24



SİMGELER ve KISALTMALAR

UV	Ultraviole
NP	Nanopartikül (Nanoparçacık)
AgNP	Gümüş Nanopartikül
Nc-AgNP	<i>Nepeta cataria</i> ile Sentezlenen Gümüş Nanopartikül
dH₂O	Distile su
AgNO₃	Gümüş nitrat
Ag	Gümüş
Au	Altın
Zn	Çinko
Cu	Bakır
NO	Azot Monooksit
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
MDR	Çoklu İlaç Direnci
EDX	Enerji Dağıtıcı X-Ray Analizi
FE-SEM	Taramalı elektron mikroskobu
XRD	Toz X-ışını kırınımı
i.m	İntra Muskuler
FCC	Yüzey Merkezli Kübün

ÖZET

İn Vivo Yara Modelinde *Nepeta Cataria* Bitki Özütü ile Biyosentezlenmiş Gümüş Nanopartiküllerin Yara İyileştirici Etkisinin Araştırılması

Yara iyileşme süreci, özellikle antimikrobiyal direncin artması nedeniyle önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Bu çalışmada, *Nepeta cataria* bitki özütü kullanılarak gümüş nanopartiküllerin çevre dostu bir yöntemle sentezlenmesi, karakterizasyonu ve gümüş nanopartiküllerin saf vazeline entegre edilmiş halinin sıçanlarda oluşturulmuş *in vivo* yara modeli üzerindeki iyileştirici etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaç doğrultusunda gümüş nanopartiküller *Nepeta cataria* (kedi nanesi) bitki özütü ile biyosentezlenmiş (Nc-AgNP) ve sentezlenen nanopartiküllerin UV-vis, FE-SEM, TEM, EDX ve XRD gibi yöntemlerle karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen Nc-AgNP'lerin UV-vis spektrofotometrede 438 nm dalga boyunda güçlü bir absorbans piki verdiği belirlenmiştir. Nc-AgNP'lerin FE-SEM ve TEM analizleri sentezlenen nanopartiküllerin küresel bir morfolojiye sahip olduğunu göstermiştir. XRD analizi ile Nc-AgNP'lerin ortalama kristalit boyutu 15,74 nm hesaplandı. Aynı zamanda EDX spektrum analizi gümüş nanopartiküllerin göstergesi olan 3 keV'de baskın bir emisyon enerjisi sergilemiştir. Nc-AgNP'lerin yara iyileştirici özellikleri 4 gruba ayrılmış toplam 20 wistar albino erkek sıçanda oluşturulan yara modelleri üzerinde *in vivo* olarak değerlendirilmiştir. 10 günlük tedavi sonrası Vazelin+Nc-AgNP (Grup IV) tedavisi uygulanan grupta yara kapanma yüzdesi en yüksek düzeyde %94, silverdin (Grup II) uygulanan pozitif kontrol grubunda %89, vazelin uygulanan vehicle kontrol (Grup III) grubunda %70 ve negatif kontrol (Grup I) grubunda yaklaşık %64 oranında yara kapanma yüzdesi belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlar ışığında *Nepeta cataria* bitki özütü kullanılarak sentezlenen Nc-AgNP'lerin yara iyileştirmesini destekleme ve hızlandırma açısından umut vaat edici olduğu düşünülmekte ve beraberinde detaylı toksisite çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gümüş Nanopartikül, *In Vivo*, Nanoteknoloji, *Nepeta cataria*, Yara İyileşmesi

ABSTRACT

Investigation of Wound Healing Effect of Biosynthesized Silver Nanoparticles with *Nepeta cataria* Plant Extract in an In vivo Wound Model

The wound healing process has become an important health problem, especially due to the increase in antimicrobial resistance. In this study, it was aimed to synthesize and characterize silver nanoparticles with an environmentally friendly method using *Nepeta cataria* plant extract and to investigate the healing effects of silver nanoparticles integrated into pure vaseline on the *in vivo* wound model created in rats. For this purpose, silver nanoparticles were biosynthesized (Nc-AgNP) with *Nepeta cataria* (catnip) plant extract, and the synthesised nanoparticles were characterised by methods such as UV-vis, FE-SEM, TEM, EDX and XRD. It was determined that the synthesised Nc-AgNPs gave a strong absorbance peak at 438 nm wavelength in the UV-vis spectrophotometer. FE-SEM and TEM analyses of Nc-AgNPs showed that the synthesised nanoparticles had a spherical morphology. Based on XRD analysis, the average crystallite size of Nc-AgNPs was calculated at 15,74 nm. At the same time, EDX spectrum analysis exhibited a dominant emission energy at 3 keV, indicative of silver nanoparticles. The wound healing properties of Nc-AgNPs were evaluated *in vivo* on wound models created in a total of 20 Wistar albino male rats, divided into 4 groups. After 10 days of treatment, the highest wound closure rate was 94% in the Vaseline+Nc-AgNP (Group IV) treatment group, 89% in the positive control group where silverdin (Group II) was applied, 70% in the vehicle control (Group III) group where vaseline was applied, and approximately 64% in the negative control (Group I) group. In light of the results obtained, Nc-AgNPs synthesised using *Nepeta cataria* plant extract are thought to be promising in terms of supporting and accelerating wound healing, and detailed toxicity studies are needed.

Key Words: *In vivo*, Nanotechnology, *Nepeta cataria*, Silver Nanoparticle, Wound Healing

1. GİRİŞ

Cilt, mikrobiyal, kimyasal, mekanik ve termal streslere karşı doğal bir koruyucu görevi görür ve bu nedenle travma ve yanıklar gibi çeşitli yaralanmalara maruz kalabilir (Saghafi ve ark., 2023). Cilt, mikroorganizmalara karşı ilk savunma hattı olarak işlev görür ve cildin hasar görmesi, savunma fonksiyonunun kaybına neden olur, bu da daha büyük bir enfeksiyon riskine yol açar. Yaraların mikrobiyal kolonizasyonu, yara iyileşmesinin gecikmesine neden olduğu için önemli bir tehdittir (Haidari ve ark., 2021; Herron ve ark., 2014). Yara oluşumları sonrası mevcut bakterilerin yara iyileşmesini engellediği ve buna bağlı olarak da hastaların ölümünden sorumlu olduğu bilinmektedir (Jhumi ve ark., 2023). Çoklu ilaç direnci (MDR) genellikle birden fazla antibiyotiğin kullanımı sonucunda birçok patojen bakteriye karşı gelişir. Çoklu ilaca dirençli enfeksiyonların iyileşmesi sorunlu bir konudur ve geniş spektrumlu antibiyotiklerle çoklu tedavi gerektirir, bu da genellikle toksisite ve yüksek maliyetle ilişkilendirilir (Mekkawy ve ark., 2017).

Yara yönetimi, tıbbın çeşitli alanlarında hem klinisyenler hem de araştırmacılar için zorluklar yaratmaktadır. Bu alandaki son gelişmeler, yaraları hücresel düzeyde hedef alan ve salt nem azaltmanın ötesine geçen yenilikçi teknolojilerin dâhil edilmesini içermektedir. Düşük maliyetleri ve kimyasal stabiliteyi nedeniyle, özellikle de kronik yaralardaki ilaca dirençli patojenlere karşı yüksek verimlilik ve yüksek antibakteriyel aktiviteleri nedeniyle, gümüş nanopartiküllerin (AgNP'ler) kullanımı bu alanda iyi adaylar olarak kabul edilmektedir (Popescu ve ark., 2023).

Son yıllarda nanoteknoloji modern araştırmaların giderek arttığı bir alandır. Nanoteknoloji aynı zamanda 1-100 nm arasında değişen büyüklükteki nanopartiküllerin sentezini de içerir (Keat ve ark., 2015). Gümüş bazlı bileşikler içeren çeşitli formülasyonlar, on dokuzuncu yüzyıldan bu yana birçok antimikrobiyal uygulamada kullanılmıştır. Bunlar arasında gümüş nanopartiküller benzersiz fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerinden dolayı en çok ilgiyi çeken nanopartikül türü olmuştur (Bai ve ark., 2021). AgNP'lerin antibakteriyel özellikleri, molekülün bağlanma yüzeyi ile yakından ilişkilidir; bu da AgNP'ler gibi daha küçük

moleküllerin daha büyük antibakteriyel özellikler sergilemesine neden olur (Rybka ve ark., 2022). Gümüş nanopartiküller kapsamlı bir şekilde araştırılmış ve hem *in vitro* hem de canlı organizmalarda (*in vivo*) yapılan deneyler AgNP'lerin antibakteriyel özelliklere sahip olduğunu göstermiştir (Aldakheel ve ark., 2023). *In vitro* çalışmalar bir noktaya kadar yara iyileşmesi konusunda bilgi vermektedir. Ancak canlı bir hayvan üzerinde yapılan çalışmalar yara iyileştirme etkinliğini daha kesin sonuçlarla göstermektedir (Jahromi ve ark., 2018).

1.1. Amaç

Bu çalışmada, *Nepeta cataria* bitki özütü kullanılarak gümüş nanopartiküllerin çevre dostu bir yöntemle sentezlenmesi, karakterizasyonu ve gümüş nanopartiküllerin saf vazeline entegre edilmiş halinin sıçanlarda oluşturulmuş *in vivo* yara modeli üzerindeki iyileştirici etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yara

Yara, normal anatomik yapı ve fonksiyonda hasar veya bozulma olarak tanımlanır. Bu, derinin epitelyal bütünlüğündeki basit bir kırılmadan daha derin olabilir, tendonlar, kaslar, damarlar, sinirler, parankimal organlar ve hatta kemik gibi yapılarına da zarar vererek deri altı dokuya kadar uzanabilir (Velnar ve ark., 2009). Yaralar bazen “sessiz salgınlar” olarak adlandırılır çünkü tedavi edilmezlerse uzuvların, bacakların kaybına ve hatta ölüme neden olabilirler (Singh ve ark., 2022). Deri, deri altı yağ veya dermal adiposit tabakası dâhil olmak üzere epidermis ve dermisten oluşan karmaşık bir yapıdır. Bariyere yönelik çevresel zorluklar, güneşten gelen zararlı UV (morötesi) ışınlarının nüfuz etmesini, zararlı patojenlerin istilasını ve suyun buharlaşmasını içerir. Daha da önemlisi, deri, organizmanın hayatta kalması için gerekli bir işlev olan altta yatan organları da korur. Vücut için dış ortamdan koruyucu bir kalkan olarak cilt, sürekli olarak olası yaralanmalara maruz kalır ve bu nedenle yara iyileşmesi, tüm yüksek organizmaların hayatta kalması için hayati bir süreçtir (Takeo ve ark., 2015).

Yaraların çeşitli nedenleri vardır; bazıları cerrahi müdahaleden kaynaklanır, bazıları çeşitli darbeler sonucudur ve diğerleri basınç, kayma gibi dışsal faktörlerin veya diyabet, vasküler hastalık gibi altta yatan koşulların bir sonucudur (Lindholm ve Searle, 2016). Yaralar akut ve kronik yaralar olarak sınıflandırılırlar. Akut yara, deride ani bir yaralanmadır. Derinin epidermis veya dermis tabakalarındaki derinliğine ve boyutuna bağlı olarak 2-3 aylık zaman diliminde iyileşebilir (Alven ve Aderibigbe, 2020). Öte yandan, kronik yaralar, genellikle diyabet gibi diğer hastalıkların bir komplikasyonu olan, zor çözülen çok karmaşık olaylardır (Bellu ve ark., 2021; Wilkinson ve Hardman, 2020).

2.1.1. Yara İyileşmesi

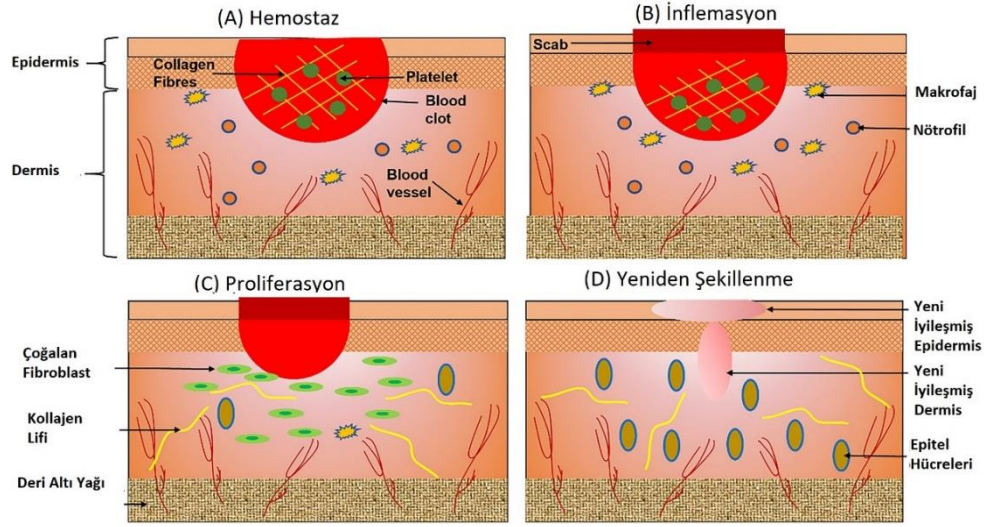
Yara iyileşmesi, enflamasyon, yeniden epitelizasyon ve etkilenen dokuların restorasyonu dâhil olmak üzere hücresel olayları içeren karmaşık bir biyolojik

süreçtir. Tüm bu olaylar, çeşitli büyüme faktörleri, sitokinler, matris proteinleri ve çeşitli hücre tipleri tarafından kontrol edilir (Bhattacharya ve ark., 2015). Yaraların iyileşme süreci, büyük ölçüde yaralanmanın kapsamına ve türüne bağlı olarak değişmektedir (Veith ve ark., 2019). Deri hasarından sonra yara iyileşmesi, başta keratinositler, fibroblastlar, damarların endotel hücreleri ve toplanan bağışıklık hücreleri ve bunlarla ilişkili hücre dışı matris olmak üzere derinin birçok hücresel oyuncusu arasındaki etkileşimi içerir (Martin ve Nunan, 2015). Bununla birlikte, iyileşme süreci, bakteriyel istilanın altında yatan patolojik mekanizma tarafından bozulduğunda, yara iyileşemez ve kronik bir yara haline gelir (Bai ve ark., 2020). Yara iyileşmesinin altında yatan hücresel ve moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılması, nihayetinde yara onarım/rejenerasyon sürecini etkilemesine ve hızlandırmasına izin verecektir. Bu, özellikle yoğun doku kaybı ve yara izi durumlarında, ciddi yanık hastalarına ve ampütelere fayda sağlayacaktır (Takeo ve ark., 2015).

Akut yaralar genellikle beklenen veya öngörülebilir iyileşme oranını takiben dört hafta içinde tamamen ve komplikasyonsuz iyileşir. Yaranın boyutu, derinliği ve yaralanma derecesi iyileşme sürecini etkileyen faktörlerdir. Ancak kronik yaraların iyileşme süreci akut yaralardan daha uzun ve farklıdır (Nguyen ve ark., 2023; Shi ve ark., 2020).

2.1.2 Akut Yara İyileşmesi

Akut yara iyileşmesi, hemostaz, inflamasyon, proliferasyon fazı ve yeniden şekillenme fazı dâhil olmak üzere ardışık ve örtüşen fazlardan oluşur (Şekil 2.1). (Subramaniam ve ark., 2021; Wang ve ark., 2018; Wilkinson ve Hardman, 2020).



Şekil 2.1. Akut yara iyileşmesinin 4 fazı (Deng ve ark., 2022)

2.1.2.1. Hemostaz

Yaralanmadan hemen sonra, hasarlı kan damarları hızlı bir şekilde kasılır ve damar hasarından kaynaklanan kanamayı önleyen bir kan pıhtısı oluşur ve bu prosedürler başarılı hemostazı aktive eder (Wang ve ark., 2018).

2.1.2.2. İnflamasyon

Hemostaz aktivasyonunun ardından, istilacı mikroorganizmalara karşı bir bağışıklık bariyeri oluşturmak amacıyla hümmoral ve hüccresel inflamatuvar faz gelir. Yara iyileşmesinin ilk aşaması olan inflamasyon, ilk hemostazı takip eder ve vücudu istilacı patojenlerden korumaya ve ölü dokuyu uzaklaştırmaya yardımcı olan doğuştan gelen bağışıklık sisteminin başlatılması için gereklidir (Baron ve ark., 2020; Velnar ve ark., 2009).

2.1.2.3. Proliferasyon

Proliferatif faz, yaralı dokuların onarımı ve Ekstrasellüler matriks sentezi yoluyla anjiyogenezin başlatılmasıyla başlar. Bu aşama yaralanmayı takip eden yaklaşık 3. günde başlar ve yara iyileşene kadar devam eder (Singh ve ark., 2022). İyileşmenin proliferatif fazı, keratinositlerin, fibroblastların, makrofajların ve endotel

hücrelerinin yara kapanmasını, matriks birikimini ve anjiyojenezi düzenlemek için kapsamlı aktivasyonu ile karakterize edilir (Wilkinson ve Hardman, 2020).

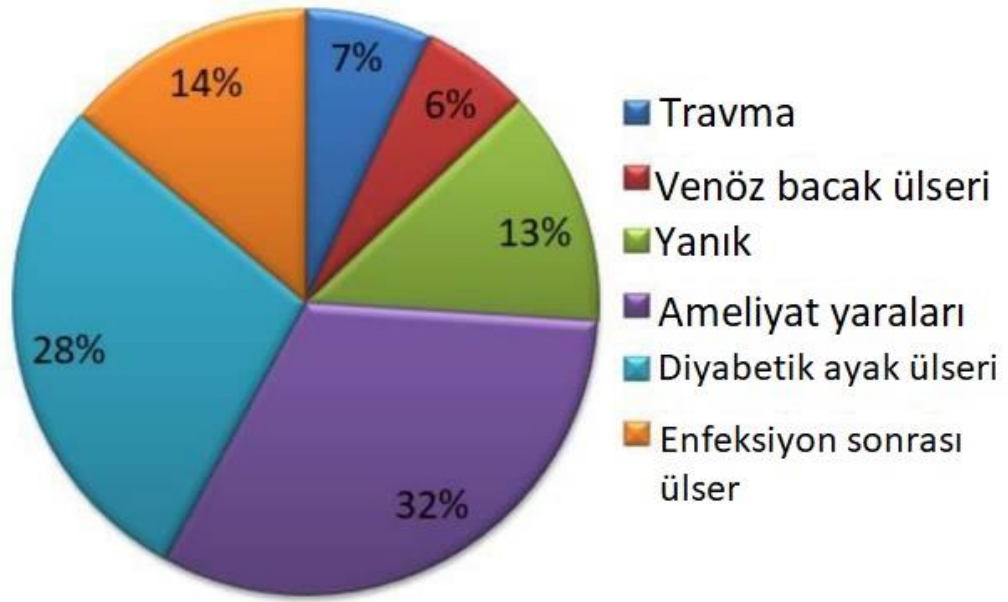
2.1.2.4. Yeniden Şekillenme

Hücrel bağ dokusunun oluşumunu ve son yara izinin doğasını belirleyen yeni epiteliumun güçlendirilmesini içerir. Hücrel granüler doku birkaç aydan yaklaşık 2 yıla kadar hücresiz bir kütleye dönüşür (Boateng ve ark., 2008).

2.1.3. Kronik Yara İyileşmesi

Kronik bir yara oluşumu, patogenetik faktörlerin bir kompleksinin neden olduğu normal yara iyileşmesindeki bozulmalar nedeniyle önemli ölçüde daha ciddi sonuçlara yol açar. Kronik yaralanmalar, enfekte yaraları, bacak ve basınç ülserlerini, farklı orjinlere sahip yanıkları ve diyabetik ayak sendromunu içerir (Şekil 2.2.) (Brumberg ve ark., 2021). Bu yaralar, yüksek derecede bakteri kolonizasyonunu arttıran inflamasyon, subepitelial dokularda azalmış oksijenasyon, hasarlı fibroblast ve gecikmiş yeniden epitelizasyon ile karakterize edilir (Nqakala ve ark., 2021; Hamdan ve ark., 2017). 65 yaş üstü yaşlılarda kronik yaralara sık rastlanmaktadır. Bu nedenle yaşlanan popülasyonla birlikte kronik yarası olan hasta sayısının artması ve bu popülasyonda uzun süre devam eden bir sorun olarak devam etmesi beklenmektedir (Nguyen ve ark., 2023).

Enfeksiyonların kontrolünün sağlanması kronik yaraların tedavisinde oldukça önemlidir. Bakteriler cilt florasının ve yaraların normal bir parçasıyken, kolonizasyon ile birlikte klinik enfeksiyon arasındaki kritik eşik değerinin 10^5 bakteri olduğu bildirilmiştir. Hasarlı ciltte, bakteriler alttaki dokulara ulaşarak iltihaplanmaya neden olabilir, bu da iltihaplı hücrelerden proteazların ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) salınmasına yol açar (Paladini ve Pollini, 2019). Kronik yaralar bakteriyel enfeksiyonlara daha yatkındır ve bakımı zordur (Singh ve ark., 2022).



Şekil 2.2. Kronik yara tipleri ve görülme oranları (Singh ve ark., 2022)

2.1.4. Yara Örtüleri

Yara örtüleri, dış kontaminasyondan kaynaklanan yaraları örtmek için kullanılır ve anti-bakteriyel ve anti-inflamatuar özelliklere sahiptirler (Parastar ve ark., 2023). 1960'larda George Winter tarafından yapılan dönüm noktası niteliğindeki araştırmalar, kurumaya bırakılan yaraların, nemli bir ortamda iyileşen yaralara kıyasla kötü kozmetiklikle birlikte yavaş iyileşme eğiliminde olduğunu göstermiştir (Ousey ve ark., 2016). Günümüzde yara tedavi sürecinin oldukça yüksek maliyetli olması, artan nüfus için uygun fiyatlı yara pansumanlarının tasarlanmasına ihtiyaç doğurmuştur. Amerika Birleşik Devletleri kronik yaraların tedavisi için yılda yaklaşık 20 milyar dolar harcarken, Birleşik Krallık 2012'de kronik yaraların tedavisi için yaklaşık 184 milyon sterlini harcamıştır. Hâlihazırda kullanılan yara örtü malzemelerinin bazıları, zayıf antimikrobiyal etki, zayıf mekanik performans ve yara iyileşme sürecini hızlandırmak için nem sağlayamama gibi çeşitli sınırlamalara sahiptir. Araştırmacıların uygun maliyetli daha gelişmiş yara pansumanları geliştirmelerine acil bir ihtiyaç vardır (Alven ve Aderibigbe, 2020).

Tasarlanan yara pansumanlarının belirli kriterleri karşılaması gerekmektedir:

(1) Nemli bir ortam sağlayabilmeli; (2) stres ve basınca karşı mekanik stabilite

sergilemeli; (3) hücre göçünü ve epitelizasyonunu kolaylaştırmalı; (4) yaralara düşük adezyon gösterme yeteneğine sahip olmalı; (5) belirli yara koşullarına uyum sağlamak için elastik doku ve esnekliği koruma yeteneğine sahip olmalı; (6) steril olmalı, toksik ve alerjik olmamalı; (7) dokunun yeniden şekillenmesini desteklemeli ve doku immün yanıtlarını tetiklememeli; (8) pansumanın değiştirilmesi ağrısız olmalı ve yeni oluşan dokuya zarar vermemeli; (9) ekonomik olmalı; (10) En önemlisi, dış tehditlere karşı koruyucu bir bariyer görevi görmelidir (Ahmad, 2022; Alven ve ark., 2021; Dhivya ve ark., 2015; Konop ve ark., 2021).

2.1.4.1. Geleneksel Yara Örtüsü

Geleneksel olarak yara bölgesinde koruyucu bariyer eksikliğini telafi etmek ve böylece yarayı dış kontaminasyondan korumak için yara örtüleri uygulanmaktadır. Birincil işlevleri, yara eksüdalarının buharlaşmasına izin vererek ve zararlı bakterilerin yaraya girmesini önleyerek yarayı kuru tutmaktır. Bununla birlikte, sıcak ve nemli bir yara ortamına sahip olmanın daha hızlı ve başarılı yara iyileşmesi sağladığı artık kanıtlanmıştır (Boateng ve ark., 2008). Geleneksel yara pansumanları yeterli yara drenajı sağlamaz, ağrıyla ilişkili sık değişiklikler gerektirir ve istenen mekanik özelliklerden, yapışma özelliklerinden, uyarılara yanıt verme özelliklerinden ve doğal biyoaktiviteden yoksundur (Ahmad, 2022). Klinik uygulamada yaygın olarak kullanılan pansumanlar (gazlı bez, sterilize edilmiş emici pamuk ve bandajlar) ekonomik olmalarına rağmen, yalnızca fiziksel koruma sağlayabilirler ve yara iyileşmesi ve enfeksiyonu önleme konusunda sınırlı faydaları vardır (Shi ve ark., 2020).

2.1.4.2. Modern Yara Örtüsü

Modern pansumanlar genellikle yaraları örtmek ve yara iyileşmesi için nemli bir ortam oluşturmak için kullanılır (Nguyen ve ark., 2023). Etkili ve yenilikçi stratejiler arasında, yeni yara örtüleri, karmaşık yara iyileşme sürecinin desteklenmesi ve hızlandırılması için uygulanabilir yara bakım ürünleri olarak büyük bir küresel etkiye sahiptir (Ahmad, 2022). Farklı terapötik komplekslerin birleştirilmesi yoluyla ek işlevsellik elde edilmiştir. Bu nedenle, yalnızca pasif bir

bariyer görevi gören klasik yara örtüsü malzemelerinin (örneğin pamuk ve yün) yerini, aktif bileşiklerin transferine izin veren aynı zamanda koruyucu bir ortam oluşturabilen, teknolojik olarak daha gelişmiş yara örtüleri almaktadır. Sonuç olarak hem sentetik hem de doğal malzemelerin farklı kombinasyonları geliştirilmiştir (Mihai ve ark., 2019).

Geç kaynama gösteren kronik yaralar için geleneksel tedavi yöntemleri, lokal veya sistemik ilaç uygulamasını içerir. Bununla birlikte, düşük çözünürlük ve düşük biyoaktivite gibi sınırlamalar nedeniyle bu ilaçların performansı yetersizdir. Nanobiyoteknoloji, bu sınırlamaların üstesinden gelmeye yardımcı olabilecek ilaç, gen ve eksozom dağıtım sistemlerinin geliştirilmesi için kullanılmıştır (Jiang ve ark., 2022).

2.1.5. Yara İyileşmesinde Karşılaşılan Sorunlar

Uygun olmayan bir onarım süreci cilt kaybı, enfeksiyon başlangıcı gibi ciddi hasarlara neden olabilir ve bunun sonucunda cilt altı dokulara ve hatta sistemik dokulara zarar verebilir (Negut ve ark., 2018). Yaraların iyileşmesinde en sık karşılaşılan sorun enfeksiyon etkeni ile kolonizasyondur. Cilt mikrobiyotasını oluşturan bakteriler, diğer patojenlerin kolonizasyonunu önlemede faydalı bir role sahip olsa da yara bölgesinde kritik bir eşiğe ulaştıklarında, özellikle biyofilm oluşturlarsa iyileşme sürecini engelleyebilirler. Yüksek düzeyde bakteri, çoklu dirençli organizmalar ve bakteriyel biyofilmler, özellikle kronik yaralarda yara iyileşme sürecini etkileyebilir. Ek olarak, dış patojenler yarayı doğrudan enfekte edebilir ve yetersiz bir iyileşme sürecine yol açabilir (Fong ve Wood, 2006; Mihai ve ark., 2019). Biyofilmler, kronik yaralardan alınan biyopsi örneklerinin %60' ında ve akut yaralardan alınan biyopsi örneklerinin %6' sında tanımlanmıştır (Palladini ve Pollini, 2019). Antibiyotikler, antibakteriyel özellikleri nedeniyle yara iyileşme sürecinde uygulanmaktadır, ancak kullanımları sistemik toksisite ve antibiyotiğe direnç gibi sınırlamalarla karşı karşıya kalmıştır (Parastar ve ark., 2023).

Mikroorganizmaların, farklı sitotoksik etki mekanizmalarına sahip, yapısal olarak çeşitli ilaç sınıflarının öldürücü dozlarına yanıt vermemesi genel olarak çoklu

ilaç direnci olarak adlandırılır. Patojenik mikroorganizmaların antimikrobiyal ilaçlara karşı çoklu ilaç direnci, bakteri ve mantar kökenli patojenik hastalıkların başarılı bir şekilde teşhis ve tedavisine yönelik başlıca endişe haline gelmiştir (Dakal ve ark., 2016). Antimikrobiyal direnç, bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitler zamanla evrimleştiğinde ve ilaca daha az yanıt verdiğinde ortaya çıkar, bu da enfeksiyonları tedavi etmeyi zorlaştırır ve hastalık, ciddi hastalık ve ölüm riskini artırır. Bu nedenle, bunların üstesinden gelen yeni bileşiklerin tasarlanması ve geliştirilmesi gerekmektedir (Shehabeldine ve ark., 2022).

2.1.6. Yara İyileşmesinde Yeni Yaklaşımlar

Bozulmuş yara iyileşmesi, modern dünyada önemli bir tıbbi sorundur. Dünyanın dört bir yanındaki bilim insanları, iyileşmeyen yaraların iyileşmesini hızlandırabilecek ideal bir yara örtüsü yaratmaya çalışmaktadır (Konop ve ark., 2021). Yara iyileşmesinin karmaşıklığını *in vitro* ortamda oluşturmak mümkün değildir ve bu durum hayvan modellerinin kullanılmasını gerektirir. Bugüne kadar, yara iyileştirme çalışmaları, iyileşme süreçlerinin insanlarla eşdeğer ve karşılaştırılabilir olmasını sağlamak için domuz gibi büyük hayvan modelleriyle sınırlandırılmıştır. Ancak, bu tür araştırmalar için büyük hayvanları kullanmak, barındırmak zor olabilir ve her zaman pratik değildir. Kemirgenler büyük hayvanlara kıyasla daha kolay barındırma, hızlı üreme gibi özelliklerinden dolayı *in vivo* çalışmalarda daha sık kullanılmaktadır. (Stan ve ark., 2021). Yara tedavisindeki son gelişmelere rağmen, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar hala önemli mortalite ve morbiditeye yol açan en kollektif ve ağırlı durumlardan biri olarak kabul edilmektedir (Konop ve ark., 2021).

19. yüzyılın başlarında yara enfeksiyonu ve yanık bakımı için gümüş müstahzarları geliştirildi. Bununla birlikte, 1940'larda gümüşün tıbbi uygulamaları yerini antibiyotiklerin klinik kullanımına bırakmıştır. Antibiyotiklerin kötüye kullanılmasıyla bakteriyel direnç özellikle 1980'li yıllardan itibaren dünya çapında bir sorun haline gelmiş ve bu yüzyılın başlarında özellikle nanoteknolojinin gelişmesiyle gümüş yeniden ilgi görmeye başlamıştır. (Xu ve ark., 2020).

2.2 Gümüşün Tıpta Kullanımı

Gümüş (Ag), MÖ 69'da yara iyileştirici olarak kullanıldığı belgelenen en eski metallere biridir. Gümüş, antimikrobiyal özelliklere sahip olduğu kabul edilen ve enfeksiyonların tedavisinde önemli bir rol üstlenen yumuşak, beyaz, parlak bir geçiş metalidir. Gümüşün antibakteriyel aktivitesi esas olarak, gümüş içeren bir maddeden salınan ve bakteriyel yaşamı destekleyen tiyol enzim ve protein grupları ile etkileşime giren, böylece hücre solunumunu etkileyen ve hücreleri öldüren gümüş iyonlarına atfedilir (Nakamura ve ark., 2019). Gümüş ve bileşikler binlerce yıldır antibakteriyel ve terapötik uygulamalar için kullanılmaktadır (Xu ve ark., 2020). İyon halindeki gümüş eski çağlarda, özellikle Mısır'da kullanılmıştır. Bu iyon, özellikle zor yaraları tedavi etmek için, gümüş iyonu bileşimi ile bir yara sargısı şeklinde kullanılmıştır. Hipokrat bile kitaplarının çoğunda gümüşün yara iyileşme sürecindeki önemli etkisini anlatmıştır. Genel olarak, gümüş birçok avantajlı özellik içerir, özellikle geniş spektrumlu antibakteriyel özellikler, gümüş bazlı kremler ve diğer merhemler, benzer şekilde gümüş nanopartikül ürünleri, yara rejenerasyon sürecini destekleyebilen farklı iyileştirici formlarda kullanılabilir (Rybka ve ark., 2022).

Topikal olarak uygulanan bir dizi gümüş bazlı tedavi, olumlu sonuçlarla kronik yaralar üzerinde kapsamlı bir şekilde değerlendirilmiştir. Gümüş tedavisine bakteriyel direnç, deride (agryria) ve diğer mukozal vücut kısımlarında mavi-gri bir renk değişikliği sıklıkla gümüş bazlı bileşiklerle uzun süreli kullanım veya temas sonucu gelişmektedir. Gümüş nitrat ve gümüş sülfadiazin gibi gümüş bileşikler, kronik yara ve yanık enfeksiyonlarını tedavi etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu bileşikler, özellikle gümüş sülfadiazin, doku toksisitesine neden olabilir. Bu dezavantajı ortadan kaldırmak için, yüksek yüzey-hacim oranına sahip gümüş nanopartiküller sentezlendi, bu da bu malzemeleri düşük konsantrasyonlarda daha verimli hale getirdi ve böylece geleneksel gümüş bileşiklerine kıyasla toksisiteyi azalttı. Sonuç olarak, pazarlara hâlâ hakim olan gümüş bazlı sistemler, şu anda insan sağlığını ve esenliğini iyileştirmek için yeni ve yenilikçi yara tedavi teknolojilerine dönüştürülüyor (Hamdan ve ark., 2017; Mihai ve ark., 2019; Nqakala ve ark., 2021).

2.3. Nanoteknoloji

Modern tıbbın gelişimi, sürekli olarak biyomedikal bilimler ve mühendislikteki ilerlemelerle şekillenmiştir. Tarihsel olarak, mikrobiyoloji, genetik, biyokimya ve farmakoloji gibi bilimlerde kaydedilen ilerleme, modern terapötik tekniklerin büyümesini büyük ölçüde etkilemiştir (Alzate-Correa ve ark., 2022). Nanoteknoloji, 21. yüzyılın en umut verici teknolojilerinden biridir. Nanomalzemeler, küçük bir boyuta ve yüksek bir yüzey-hacim oranına sahiptir. Daha yüksek yüzey/hacim oranları nedeniyle daha büyük maddelere kıyasla gelişmiş reaktivite ve dolayısıyla daha iyi etkinlik sunar (Bayda ve ark., 2019; Guerra ve ark., 2018; Sanzari ve ark., 2019).

Nano ölçekli malzemelerin bilimi ve teknolojisinin kökleri kimyanın kendisi kadar eskidir (Suh ve ark., 2009). Nanobilimin gelişimi, bilim adamlarının maddenin sürekli olup olmadığı ve bu nedenle sonsuza kadar daha küçük parçalara bölünebilir mi yoksa küçük, bölünmez ve yok edilemez parçacıklardan mı oluştuğu sorusunu düşündükleri MÖ 5. yüzyılda Yunanlılar ve Demokritos zamanına kadar izlenebilir (Bayda ve ark., 2019). Bir Japon bilim adamı olan Norio Taniguchi, 1974 yılında “nanoteknoloji” terimini ilk kullanan ve tanımlayan kişi olmuştur (Hulla ve ark., 2015, Bayda ve ark., 2019).

Nanoteknoloji, yüzey bilimi, moleküler biyoloji, mikroelektronik ve doku mühendisliği dâhil olmak üzere birçok bilimsel disiplin arasında bir işbirliği yaparak var olur (Smith ve ark., 2018). Nanoteknoloji, çok çeşitli hastalıkların hem tespitini hem de tedavisini yapabilme potansiyeline sahiptir. Çapı bir saç telinin binde biri kadar olan sistemleri içeren bu teknolojiler, dünyanın ana hastalık ve ölüm kaynaklarını önemli ölçüde etkileyecektir (Kirtane ve ark., 2021).

2.3.1. Nanoteknolojinin Yara İyileştirme Etkinliği

Yeni bir teknoloji olarak nanoteknoloji, diğer birçok tıbbi sorunun yanı sıra yara iyileşmesine de odaklanmaktadır. Gümüş, Altın (Au), Çinko (Zn), Bakır (Cu), Azot monoksit (NO) ve ayrıca antibiyotik içeren nanopartiküller yara iyileşmesinde

kullanılanlardan bazılarıdır (Ghaffari ve ark., 2018). Nanoteknoloji tabanlı teşhis ve tedavi yaklaşımları, normal yara iyileşme sürecinin karmaşıklığını, hücre tipi özgüllüğünü ve düzenleyici molekül bolluğunun yanı sıra kronik yaraların patofizyolojisini hedeflemek için mükemmel bir fırsat sunar. Kavramsal olarak, kutanöz yara iyileşmesi, nanoterapötiklerin kullanımı için önemli avantajlara sahiptir. Topikal uygulama gerektirir, çok faktörlü ve hücre tipine özgü olabilir ve terapötik ajan, sınırlı bir süre için veya yara iyileşene kadar kullanılır (Hamdan ve ark., 2017). Başta nanopartiküller olmak üzere nanoteknoloji platformları, yara iyileşme sürecini hızlandırmak için yeni terapötik materyaller olarak kullanılmaktadır (Ataide ve ark., 2022).

2.3.2. Gümüş Nanopartiküller

Nanopartiküller (NP), nanoyapının temel bir bileşenidir ve kendine özgü boyuta ve özelliklere sahiptir. NP uygulamaları, esas olarak ilaç ve gen iletimi, doku mühendisliği ve floresan biyolojik etiketleri içerir (Bai ve ark., 2020). İstenen fizikokimyasal özelliklere ve biyolojik işlevlere sahip sayısız nanopartikül üretmek için çeşitli malzemeler (yani polimerler, lipitler, inorganik malzemeler, metal iyonları ve bunların kombinasyonları) kullanılmıştır (Ataide ve ark., 2022, Sanzari ve ark., 2019). Nanopartiküllerin karakterizasyonları şekillerine (çubuk, üçgen, çokyüzlü, sekizgen, yuvarlak) dayanmaktadır ve çeşitli NP'ler arasında, metal NP'ler, ayırt edici özelliklerinden dolayı son yıllarda daha fazla dikkat çekmiştir (Devi ve ark., 2022). Farklı metal nanopartiküller arasında gümüş nanopartiküller, benzersiz anti-inflamatuar özellikleri ve çoklu ilaca dirençli mikroorganizmaların doğal ve nozokomiyal suşlarına karşı antibakteriyel aktivitesi nedeniyle en aktif nanopartiküllerdir ve yara iyileşmesini destekler (Bai ve ark., 2020).

Gümüş nanopartiküller, dünya çapında üretilen ilk on nanopartikül arasındadır ve antimikrobiyal, antifungal, sitotoksik ve fitotoksik özellikleriyle bilinirler (Kruszka ve ark., 2020). AgNP'ler, benzersiz özellikleri ve gıda teknolojisi, tıp, tarım ve çevre teknolojisi gibi geniş uygulama yelpazesi sayesinde farklı alanlarda çalışan birçok araştırma grubunun ilgisini çekmiştir (Elbeshehy ve ark., 2015; Jiang ve ark., 2022). Antibiyofilm aktivitesine sahip AgNP'ler olgun biyofilm

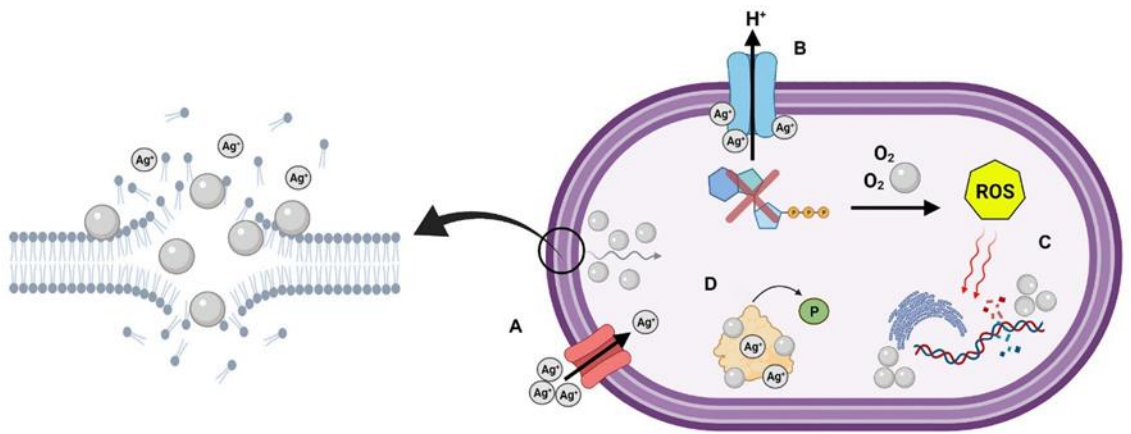
yara enfeksiyonlarının üstesinden gelmek için umut verici bir yaklaşım olarak kabul edilir (Haidari ve ark., 2021).

AgNP'ler, boyutları 1–100 nm aralığında olan bir nanomalzeme olarak tanımlanır. Bu nanopartiküller, toplu haldeki gümüşle kıyasla daha büyük kapasite ve daha yüksek yüzey (alan-hacim oranı) alanına sahip olarak gösterilmiştir. Nano ölçekte, bu malzeme benzersiz elektriksel, optik ve katalitik özellikler sergiler, bu da hedeflenen ilaç dağıtımı, teşhis, tespit ve görüntüleme için ürünlerin araştırılmasına ve üretilmesine yol açmıştır (Bruna ve ark., 2021; Yin ve ark., 2020). Gümüş nanopartiküller, çok çeşitli mikroorganizmalara karşı mükemmel bakteri yok edici özellikler göstermiştir (Siddiqi ve ark., 2018). Gümüş nanopartiküller, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Vibria cholera*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Syphillis typhus* ve *Staphylococcus aureus* gibi bulaşıcı organizmalara karşı bile antimikrobiyal ajanlar olarak bilinir (Flieger ve ark., 2021; Bondarenko ve ark., 2013; Nqakala ve ark., 2021).

Geliştirilmiş terapötik özelliklere sahip biyouyumlu nanopartiküller üretmek için farklı, fiziksel ve kimyasal yöntemler önerilmiştir. Fiziksel yöntemler genellikle yüksek sıcaklık ve/veya yüksek basınç gerektirir; bu durum, nanopartiküllerin yüksek miktarda üretimi için uygun maliyetli olmayabilir. Kimyasal yöntemlerle, istenen özelliklere (boyut, miktar vb.) sahip nanopartiküller üretebilir. Bununla birlikte, kimyasal sentezde toksik ve tehlikeli çözücülerin kullanılması, kimyasal süreçlerin eksikliklerinden biridir (Khorrami ve ark., 2018; Xu ve ark., 2021). Nanopartiküllerin biyolojik sentezi, metal nanopartiküllerin çevre dostu, uygun maliyetli, enerji verimli ve güvenilir olarak üretimini sağlamaya yönelik ortaya çıkmıştır (Ramkumar ve ark., 2017). AgNP'lerin biyolojik sentezi bakteri, mantar, maya, aktinomisetler ve bitki özlerini içerir (Siddiqi ve ark., 2018). Biyolojik sentez yolları, çevre dostu teknoloji oldukları için geleneksel kimyasal veya fiziksel olanlara göre birçok avantaja sahiptir (Durán ve ark., 2016).

2.3.2.1. Gümüş Nanopartiküllerin Antibakteriyel Mekanizması

Gümüş nanopartiküllerin antibakteriyel etkilerinin mekanizması tam olarak açıklığa kavuşturulmamış olsa da çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Gümüş nanopartiküllerin, bakterileri öldürme mekanizması olarak kabul edilebilecek gümüş iyonlarını sürekli olarak serbest bırakabildikleri bilinmektedir. AgNP'lerin gram negatif organizmaların hücre duvarlarında geçirgenliğin artmasını sağladığı ve hücre ölümüne neden olan çukurlar oluşturduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle genel olarak AgNP'ler hücre duvarında denatürasyona ve oksitlemeye neden olur, bu da organellerin yırtılmasına yol açarak hücre lizisine neden olur (Bapat ve ark., 2018; Yin ve ark., 2020). Daha önce yapılan çalışmalar, nano boyutlu partiküllerin reaktif oksijen türleri (ROS) üreterek veya hücre içi oksidatif stresi artırarak sitotoksisiteyi indüklediğini ve apoptoz ve nekrozu içeren hücre ölümünü tetiklediğini göstermiştir (Mousavi ve ark., 2018). Reaktif oksijen türleri, hücre zarı bozulmasının ve deoksiribonükleik asit (DNA) modifikasyonunun provokasyonunda temel bir ajan olabilir. Kükürt ve fosfor, DNA'nın önemli bileşenleri olduğundan, gümüş iyonlarının DNA'daki kükürt ve fosfor ile etkileşimi, DNA replikasyonunda, hücre çoğalmasında sorunlara neden olabilir ve hatta mikroorganizmaların yok olmasına neden olabilir. Ayrıca, gümüş iyonları, sitoplazmada ribozomları denatüre ederek proteinlerin sentezini inhibe edebilir. (Yin ve ark., 2020) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Gümüş nanopartiküllerin antibakteriyel etki mekanizması (McNeilly ve ark., 2021)

Birçok nanopartikülün kendisi içsel terapötik ajanlardır, örneğin AgNP'ler, antibiyotiğe dirençli suşlar dâhil olmak üzere mantarlara ve bakterilere karşı geniş spektrumlu antimikrobiyal özellikler gösterir. Son yıllarda AgNP'ler yara pansumanı ve yönetimi için biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Bhubhanil ve ark., 2021).

2.4. Kedi Nanesi (*Nepeta cataria*)

Nepeta cinsi, biyoaktif ikincil metabolitler açısından zengin olan Lamiaceae familyasına aittir. *Cataria* kelimesi Latince kedi anlamına gelen “*Catus*” kelimesinden türemiştir. *Nepeta cataria*, 50–100 cm yüksekliğe kadar büyüyen çok yıllık bir bitkidir. Ağırlıklı olarak Güney ve Doğu Avrupa, Orta Doğu, Orta Asya ve Çin’de yetiştirilmektedir (Nadeem ve ark., 2022; Vukić ve ark., 2022). Yaygın olarak kedi nanesi olarak bilinen *Nepeta cataria* L., kedigiller üzerindeki nepetalakton bileşiklerinin neden olduğu etkilerinden dolayı evcil hayvan oyuncak endüstrisinde popülerdir (Lungoci ve ark., 2022). *N. cataria*’nın biyoaktif bileşikleri, tarih öncesi dönemlerde kullanılmıştır ve analjezik, anti-astım, anti-kanser, anti-inflamatuar ve anti-mikrobiyal, anti-artrit, anti-piretik, hepatoprotektif ve anti-trombotik dahil olmak üzere çok çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olduğu rapor edilmiştir (Nadeem ve ark., 2022; Yang ve ark., 2020; Vukić ve ark., 2022).



Şekil 2.4. *Nepeta cataria* (Kedi Nanesi) (Anonim, 2023)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu çalışmaya 20 adet Wistar albino erkek sıçanı dâhil edilmiştir. Deneyler, Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün hayvan araştırmaları yönergelerine uygun olarak yapıldı ve Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulundan etik kurul izinleri alınarak (30.03.2023 tarih ve 1025 sayılı), MAKÜ Deney Hayvanları Üretim ve Deneysel Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.2. Kullanılan Gereçler

1. Gümüş Nanopartiküllerin Oluşturulması
 - *Nepeta cataria*
 - Whatman no:1 filtre kağıdı
 - Gümüş nitrat (AgNO_3)
 - Distile su (dH_2O)
 - Metanol
2. Hayvan Gruplarının Oluşturulması
 - 20 adet Wistar albino erkek sıçan (250 ± 50 g)
 - Euro Type 2 kafes
3. Yara Modelinin Oluşturulması
 - Ketamin/ksilazin kombinasyonu
 - %70 etanol
 - Batikon
 - Bopsy punch (5mm)
4. Yara İyileşmesi
 - Silverdin (%1 gümüş sülfadiazin)
 - Vazelin
 - %1'lik AgNP+Vazelin
 - Dijital kumpas

3.3. *Nepeta cataria* (Kedi Nanesi) Bitki Özütünün Hazırlanması

Biyosentez işleminde kullanmak için kurutulmuş *Nepeta cataria* bitkisi yerel bir marketten temin edildi (Marka: Bioline, lot no: 6970117121360). Bitki 1 gr olacak şekilde tartıldı. 100 ml distile su (dH₂O) ile karıştırıldı. Karışım mikrodalgada 2 dakika (900W) kaynatıldı. Bitki özütü soğumaya bırakıldı. Soğuduktan sonra elde edilen bitki özütü whatman no:1 filtre kağıdı ile süzülde ve *Nepeta cataria* sulu bitki özütü elde edildi (Simsek ve ark., 2021).

3.4. *Nepeta cataria* Bitki Özütü ile Gümüş Nanopartiküllerin (Nc-AgNP) Biyosentezi

100 ml dH₂O ile 5 mM AgNO₃ (Gümüş nitrat) solüsyonu hazırlandı. *Nepeta cataria* bitki özütü ve 5 mM AgNO₃ solüsyonu 1:9 oranında hazırlandı. (Jalab ve ark., 2021). 90 ml 5 mM AgNO₃ solüsyonu ve 10 ml *Nepeta cataria* bitki özütü karıştırıldı. Karışım mikrodalgada (900W) 2 dakika kaynatıldı. Renk değişimini takiben çözelti 10.000 rpm'de 15 dakika santrifüjlendi, süpernatant atıldı ve distile su ile yıkanarak işlem tekrarlandı. Son olarak, metanol ile yıkama yapıldı ve NP'ler gece boyunca 40°C'de kurutularak toz haline getirildi.

3.5. Gümüş Nanopartiküllerin Karakterizasyonu

Metal iyonlarının indirgenmesi, AgNP'lerin reaksiyon ortamındaki renk değişimi açısından görsel olarak incelendi ve gümüş nanopartikülleri karakterize etmek için yaygın olarak kullanılan UV-vis spektrofotometre, Taramalı elektron mikroskobu (FE-SEM), Enerji Dağılımı X-Işını Analizi (EDX), Transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ve X-ışını kırınımı (XRD) (Khan ve ark., 2022) teknikleri kullanıldı.

Biyosentezlenmiş Nc-AgNP'lerin UV spektrumunu UV-Vis spektrofotometre (T60, PG Instruments Ltd, Japan) kullanılarak 300–600 nm dalga boyu aralığında ölçülmüştür.

Nc-AgNP'lerin yüzey morfolojisi ve boyutunun belirlenmesi FE-SEM ve TEM analizleri ile ve elemental analizi EDX ile gerçekleştirildi. FE-SEM, TEM ve EDX analizleri Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezinde (ÇOBİLTUM) gerçekleştirildi.

Nc-AgNP'lerin kristal yapılarının karakterizasyonu ve faz tanımlaması gerçekleştirilebilmek için XRD analizi yapıldı (Khan ve ark., 2022). XRD analizleri Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Bilimsel ve Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezinde (BİLTEKMER) gerçekleştirildi. Kristal alan boyutu, D. Scherrer'in denklemi kullanılarak hesaplandı ($D = K\lambda / \beta \cos\theta$).

D; AgNP'lerin kristalit boyutu, λ ; X-ışını kaynağının dalga boyu (1.54056 Å), β ; radyan cinsinden kırınım zirvesinin yarı maksimumundaki (FWHM) tam genişlik, k; değişen Scherrer sabitidir. 0,9 ila 1 ve θ radyan cinsinden Bragg açısıdır (Asif ve ark., 2022; Labulo ve ark., 2022).

3.6. Hayvan Deney Gruplarının Oluşturulması

Bu çalışmaya ortalama ağırlıkları 250 ± 50 g olan, 10 haftalık toplam 20 Wistar albino erkek sıçan dâhil edildi. Hayvanlar Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Deney Hayvanları Ünitesinden temin edildi. Sıçanlar, iyi havalandırılan bir alanda 25 ± 2 °C sabit sıcaklıkta ve patojen içermeyen, 12 saatlik aydınlık/karanlık döngüsü olan bir ortamda tutuldu. Her bir kafeste 5 rat olacak şekilde Euro Type 2 kafeslere yerleştirildi. Sıçanlar, ad libitum olarak standart kemirgen yemi ve musluk suyuyla beslendi. Sıçanlar araştırmada kullanılmadan önce ortama alışmaları için bir hafta süre verildi.

Tablo 3.1. Sıçanların deney ve kontrol gruplarına göre dağılımı

	Deney Grubu	Hayvan Sayısı	Yapılan Uygulama
I.	Negatif Kontrol	5	Herhangi bir uygulama yok
II.	Pozitif Kontrol	5	%1'lik gümüş sülfadiazin krem (Silverdin)
III.	Vehicle Kontrol	5	Vazelin
IV.	Nano-formulasyon	5	Vazelin+Nc-AgNP (%1)

20 sıçan, her birinde 5 sıçan bulunan rastgele dört gruba dağıtıldı. Gruplar şu şekildeydi: pozitif kontrol grubu (%1'lik gümüş sülfadiazin krem (silverdin)), negatif kontrol grubu (herhangi bir uygulama yok) grubu, vehicle kontrol grubu (vazelin) ve Nano-formulasyon (%1'lik Vazelin + Nc-AgNP) grubu.

3.7. Yara Modelinin Oluşturulması

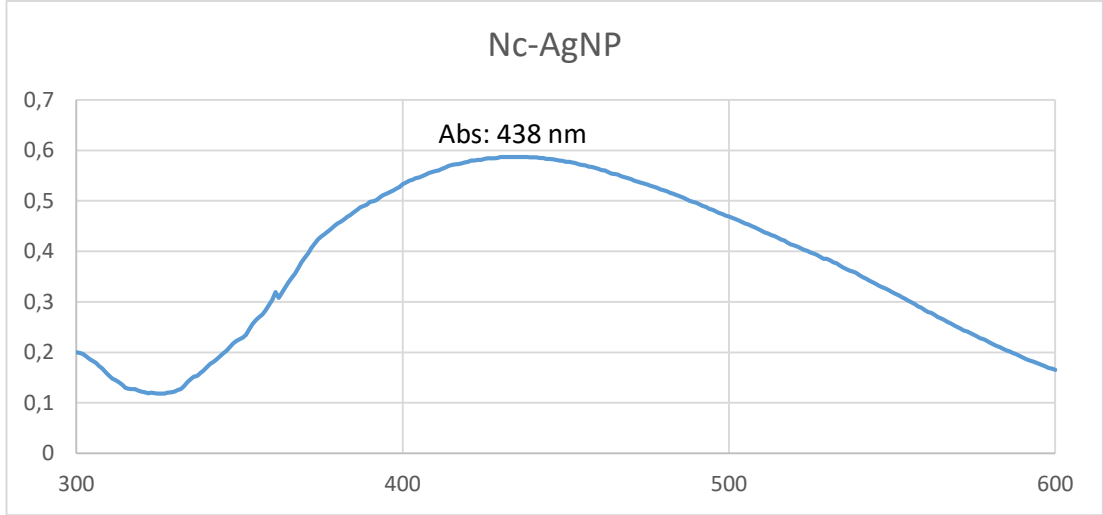
Sıçanlar yara oluşturma öncesinde uygun anestezi dozunu belirlemek amacıyla tartıldı. Anestezide intraperitoneal olarak ketamin/ksilazin kombinasyonu (90 mg/kg-10 mg/kg) kullanıldı. Anestezisi etkisi altında hayvanlar ameliyat masasına ventral dekübit pozisyonda yerleştirildi. Hayvanın sırt derisindeki tüyler bir tıraş makinesi ile alındı, %70 etanol ve batikon ile silindi. Sıçanların sırtları tıraş edildikten sonra, aseptik bir ortamda, biopsi punch kullanılarak dorsumda yaklaşık 5 mm çapında, bir cilt yarası oluşturuldu (Scandorieiro ve ark., 2023).

Tedavi öncesi lezyon çapları ölçüldü. Belirlenen süre aralığında hergün yara bakımları yapılarak; görüntüleme ve milimetrik ölçümler gerçekleştirildi. Negatif kontrol grubu dışında Silverdin, Vazelin ve Vazelin+Nc-AgNP'ler lezyonlara her gün topikal olarak uygulandı ve 1-4-7 ve 10. günlerde lezyon çapları iç kenarlarından dijital kumpasla (mm cinsinden) ölçüldü. Yara kontraksiyonu aşağıda formüle edildiği gibi yara bölgesindeki azalmanın yüzdesi olarak hesaplandı. Epitelizasyon süresi, yaranın açılmasından sonra arkasında ham yara bırakmaması için gereken gün sayısı olarak kaydedildi (Moglad vd., 2020).

$$Yara kontraksiyon (\%) = \frac{(ilk\ g\ddot{u}n\ yara\ alanı - son\ g\ddot{u}n\ yara\ alanı)}{ilk\ g\ddot{u}n\ yara\ alanı} \times 100$$

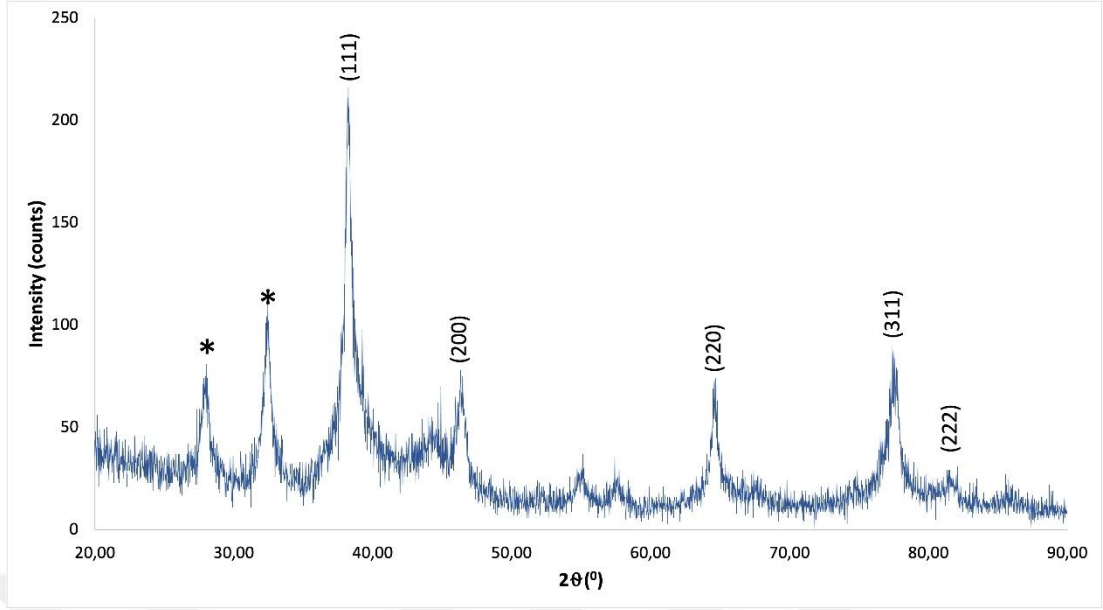
Son ölçümleri takip eden günde tüm gruptaki hayvanlar i.m. olarak uygulanan %10'luk Ketamin ve %2'lik Ksilazin anestezisi altında cerrahi ekzanguinasyon ile sakrifiye edildi.





Şekil 4.2. *Nepeta cataria* bitki özütü kullanılarak sentezlenen Nc-AgNP'lerin UV-Vis spektrumu

Nepeta cataria sulu bitki özütü kullanılarak sentezlenen gümüş nanopartiküllerin kristallize yapısı, X-ışını kırınımı (XRD) yoluyla incelenmiştir (Şekil 4.3). Üretilen Nc-AgNP'lerin XRD analizlerinde, gümüşün (111), (200), (220), (311) ve (222) düzlemlerine karşılık gelen $38,24^\circ$, $46,31^\circ$, $64,70^\circ$, $77,48^\circ$ ve $82,11^\circ$ 2θ değerlerinde beş ana tepe noktası gözlemlendi ve standart toz kırınım kartıyla (Joint Committee on Powder Diffraction Standards (JCPDS), gümüş Kart No. 04–0783) karşılaştırıldı (Şekil 4.3). XRD analizi, ortaya çıkan parçacıkların (FCC (face-centered cubic)) gümüş nanopartiküller olduğunu doğruluyor/gösteriyor. Aynı zamanda XRD grafiğinde görüldüğü gibi birkaç atanmamış pik (yıldızlarla işaretlenmiş) belirlendi ve bu piklerin bitki özütünün organik kısımlarından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü. Ayrıca $82,11^\circ$ 'de gözlenen pikin yüz merkezli kübik (FCC) (222) düzleminden kaynaklandığı bilinmektedir. XRD deseninden (111) düzlemine ait pikin diğer pike göre daha yoğun olduğu görüldü. Buradan, bu mevcut sentezde oluşturulan gümüş nanopartiküllerinin FCC yapısına sahip kristal yapıda olduğu sonucu çıkarıldı. Benzer sonuçlar yapılan diğer çalışmalarda da rapor edildi (Theivasanthi ve ark., 2012; Vijayan ve ark., 2018; Vanaja ve Annadurai, 2013). XRD analizine dayalı olarak Debye Scherrer formülü kullanılarak ortalama kristalit boyutu 15.74 nm hesaplandı (Tablo 4.1).

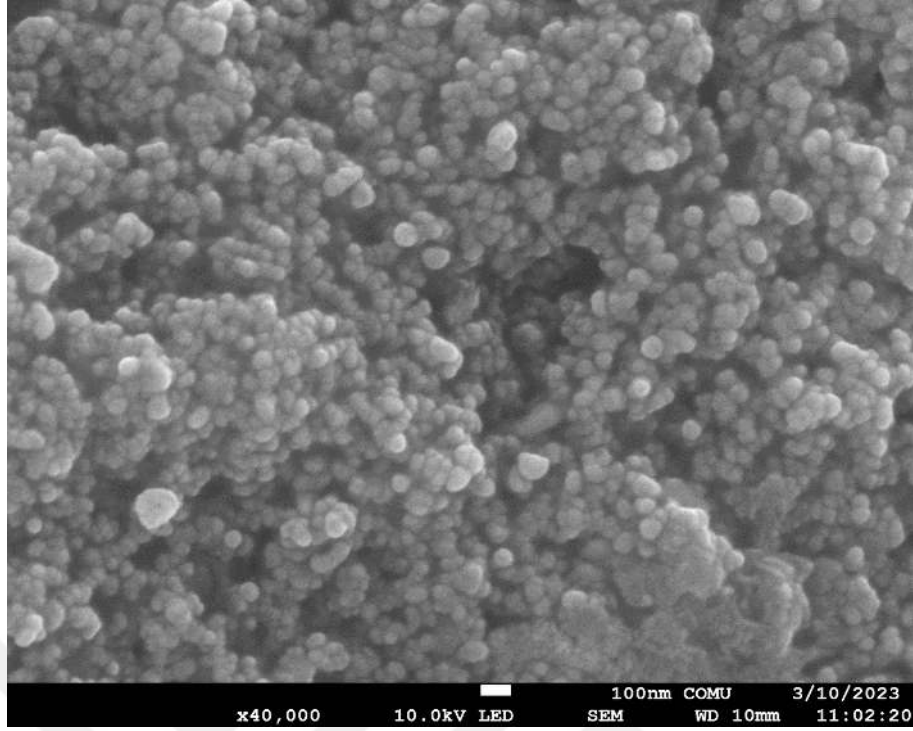


Şekil 4.3. *Nepeta cataria* bitki özütü kullanılarak sentezlenen Nc-AgNP’lerin XRD deseni

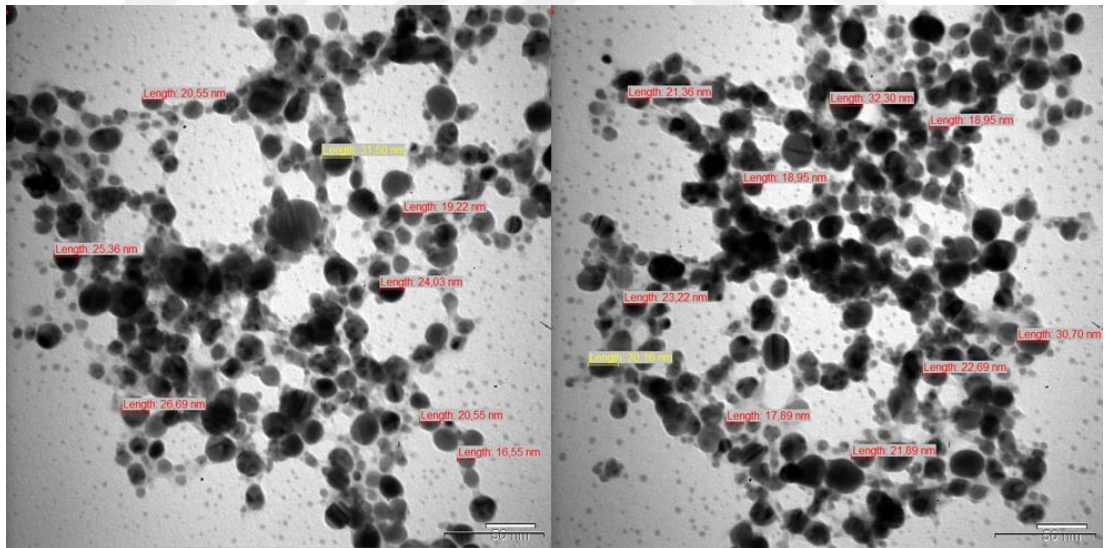
Tablo 4.1. Gözlemlenen kristal tepe noktalarının kristal boyutu ve miller indeksi (Hkl) değeri

Peak position 2q (°)	Hkl	Crystalline Size (nm)	Average Crystalline Size (nm)
38,24	111	14,64	15.74
46,31	200	8,68	
64,70	220	16,94	
77,48	311	11,57	
82,11	222	26,85	

Nc-AgNP’lerin morfolojik özellikleri ve boyutunun belirlenmesi için TEM ve FE-SEM kullanıldı. FE-SEM ve TEM görüntüleri (Şekil 4.4-4.5) biyosentezlenmiş Nc-AgNP’lerin temel olarak küçük boyutlu ve küresel bir yapıya sahip olduğunu ortaya koydu. Aynı zamanda TEM ölçümlerine dayalı olarak Nc-AgNP’lerin boyutları minimum 16,55 nm, maksimum 32,30 nm olarak ölçüldü.



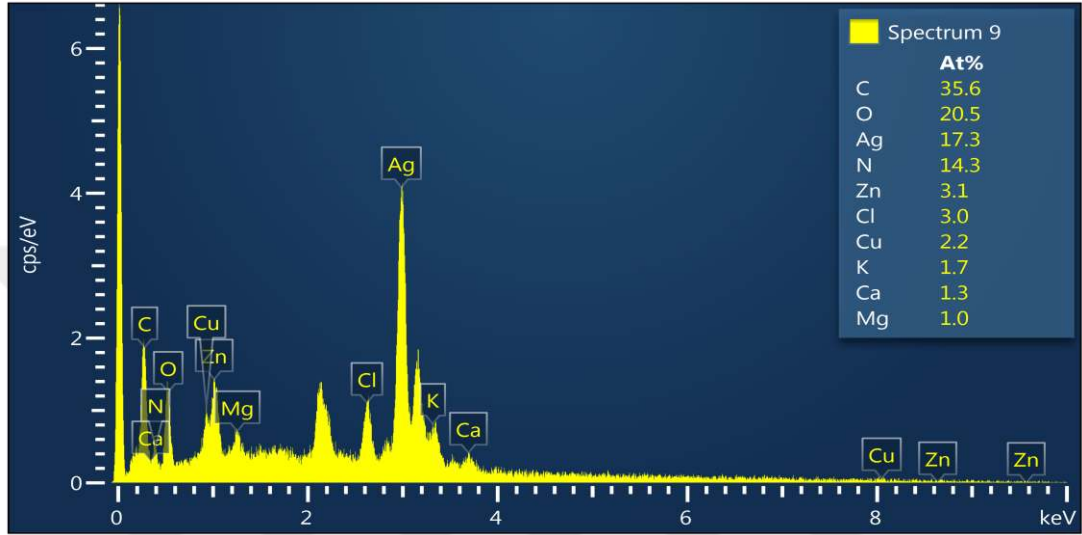
Şekil 4.4. *Nepeta cataria* bitki özütü kullanılarak sentezlenen Nc-AgNP'lerin FE-SEM görüntüsü



Şekil 4.5. *Nepeta cataria* bitki özütü kullanılarak sentezlenen Nc-AgNP'lerin TEM görüntüsü

EDX analizi ile Nc-AgNP'lerin elemental bileşimi belirlendi (Şekil 4.6). Sentezlenen Nc-AgNP'ler, yüzey plazmon rezonansı nedeniyle EDX analizinde 3 keV'de tipik bir absorpsiyon zirvesi sergiledi. Bu bulgu elemental gümüşün varlığını doğruladı (Akhatova ve ark., 2023). Nc-AgNP EDX analizinde Ag (%17.3)'nin

yanısıra karbon (C) (%35,6), oksijen (O) (%20,5), azot (N) (%14,3), Zn (%3,1), klor (Cl) (%3,1), Cu (%2,2), potasyum (K) (%1,7), kalsiyum (Ca) (%1,3) ve magnezyum (Mg) (%1,0) belirlendi. Ag sinyalleri ile birlikte bu elementlerin varlığının, Nc-AgNP'lerin sentezinde kullanılan bitki özütünün fito-bileşenlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Elemike ve ark., 2017).



Şekil 4.6. *Nepeta cataria* bitki özütü kullanılarak sentezlenen gümüş nanopartiküllerin EDX analizi

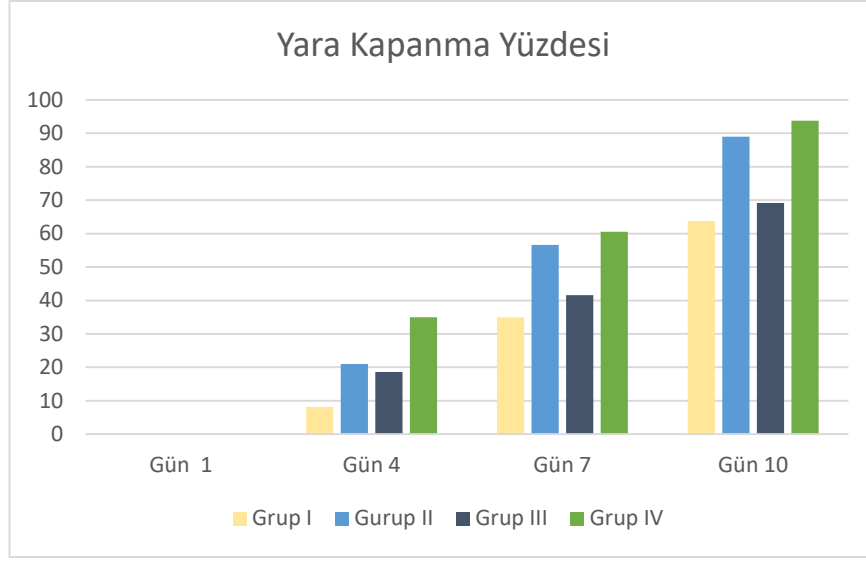
4.3. Gümüş Nanopartiküllerin Yara İyileştirme Etkinliğinin *İn Vivo* Olarak Değerlendirilmesi

Nc-AgNP'lerin yara iyileştirme yetenekleri, Wistar albino erkek sıçanlarda eksizyon yara modeli kullanılarak test edildi. Geliştirilen gümüş nanopartiküllerin (Nc-AgNP+Vazelin (%1)) yara iyileştirme etkinliği 10 gün boyunca takip edildi. Yara modelinin oluşumunu takiben 1, 4, 7 ve 10. günlerde Nc-AgNP tedavi uygulaması öncesinde yara alanı ölçümleri gerçekleştirildi. 7. günden itibaren tüm gruplarda hızlı bir kapanma görüldü. Vazelin+Nc-AgNP tedavi grubu (Grup IV) negatif kontrol (Grup I), vehicle kontrol (Grup III) ve pozitif kontrol (Grup II) grubuna kıyasla anlamlı derecede hızlı bir iyileşme gösterdi. 10. gün yapılan ölçümlerde Şekil 4.7'de görüldüğü gibi yara alanları her iki tedavi grubunda da (Grup II ve Grup IV) önemli ölçüde azaldı. Şekil 4.7'de tüm deney gruplarındaki

yara alanlarının görsel bir temsili sağlandı. Yara iyileşmesinin kantitatif değerlendirmesi ise yara kapanma yüzdesi olarak Şekil 4.8'de sunuldu.



Şekil 4.7. *Nepeta cataria* özütü ile biyosentezlenmiş Nc-AgNP'lerin yara iyileşmesi üzerine etkileri. Grup I (negatif kontrol), Grup II (%1'lik gümüş sülfadiazin (silverdin)), Grup III (vazelin), Grup IV (%1 Nc-AgNP+Vazelin).



Şekil 4.8. Deney gruplarında yaraların günlere göre yara kapanma yüzdesi

Oluşturulan hayvan gruplarındaki yaralar, 10 günlük tedavi sonrası Vazelin+Nc-AgNP tedavisi uygulanan grupta yara kapanma yüzdesi en yüksek düzeyde %94 olarak belirlendi. Buna karşılık, silverdin uygulanan pozitif kontrol grubunda %89, vazelin uygulanan vehicle kontrol grubunda %70 ve negatif kontrol grubunda yaklaşık %64 oranında yara kapanma yüzdesi belirlendi (Şekil 4.8).

5. TARTIŞMA

Yara iyileşmesi, hasarlı yapıları yeni hücre ve dokularla değiştiren ardışık moleküler, fizyolojik, biyokimyasal ve hücresel süreçleri içeren çok karmaşık ve dinamik bir süreçtir (Algahtani ve ark., 2021; Kong ve ark., 2022). Yara iyileşmesinde temel amaç yaranın en kısa sürede ve en az yan etkiyle iyileşmesidir. Günümüzde yara tedavisinde oral, parenteral ve lokal olarak alınan birçok farklı terapötik kullanılmaktadır. Ancak birçoğunun yara iyileşmesinin gecikmesi ve bakterilerin direnci gibi ciddi sınırlamaları vardır (Adibhesami ve ark., 2017; Algahtani ve ark., 2021). Antibiyotiklerin keşfi ile birlikte yara bakımı konusunda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Ancak bakterilerin çoğunun zamanla antibiyotiklere direnç geliştirmeye başladığı görülmüştür (Cadinoiu ve ark., 2022).

Günümüzde gümüş, yara iyileşmesinde gümüş sülfadiazin gibi topikal farmasötik formülasyonlarda kullanılmaktadır; ancak bu ilaç aynı zamanda alerjik reaksiyonlar gibi olumsuz etkilere de neden olabilmektedir. Özellikle, yara enfeksiyonlarını tedavi etmek için yaygın olarak kullanılan topikal bir antibiyotik olan gümüş sülfadiazin'e karşı mikrobiyal direncin halihazırda yara bakımını etkilediği rapor edilmiştir (Scandorieiro ve ark., 2023). Bu sebeple çok sayıda araştırmacı, antibiyotiğe dirençli bakteriyel enfeksiyonları tedavi etme stratejisiyle ilgilenmeye başlamıştır (Cadinoiu ve ark., 2022).

Son yıllarda nanoteknoloji tıpta, yaralar, kalp-damar hastalıkları, diyabet ve kanser gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Lakkim ve ark., 2023). Nanopartiküllerin, antibiyotikler de dâhil olmak üzere geleneksel antibakteriyel ajanlara göre birçok avantajı vardır. Genellikle üretimleri ekonomik ve hazırlanma süreçleri kolaydır (Thomaz ve ark., 2020). Kong ve ark. (2022) yapmış oldukları bir çalışmada Fare modellerinde, riklinin/AgNP'lerden oluşan hidrojellerin enfekte yara onarımını destekleyebildiğini rapor edilmiştir (Kong ve ark., 2022). Adibhesami ve ark. (2017) yaptığı bir diğer çalışmada ise AgNP ile tedavi edilmiş farelerin, piyasada çeşitli bakteriyel enfeksiyon türlerini tedavi etmek için kullanılan bir antibiyotik olan gentamisin ile benzer iyileşme sürelerinin olduğu bildirilmiştir (Adibhesami ve ark., 2017).

Bu çalışmada, yara iyileşmesi için, kolay uygulama imkânı sağlayan ve düşük toksisiteye sahip, AgNP'lere dayalı güvenli, biyouyumlu bir formülasyon üretilmesi amaçlanmıştır. AgNP'ler *Nepeta cataria* bitki özütü kullanılarak çevre dostu ve oldukça ekonomik bir yöntem olan yeşil sentez metodu kullanılarak sentezlendi. Daha önce yapılan çalışmalarda AgNP'lerin biyosentezi için çeşitli türlere ait bitkilerin yaprakları, kökleri, çiçekleri, meyveler, vb. gibi çeşitli kısımlarından başarıyla yararlanılmıştır. Yapmış olduğumuz çalışmada mikrodalga destekli tek basamaklı yeşil sentez metodu ile *Nepeta cataria* bitki özütü kullanılarak başarılı bir şekilde gümüş nanopartiküllerin sentezi gerçekleştirilmiştir.

AgNP'lerin oluşum süreci, görsel renk değişiklikleri veya UV-vis spektrofotometre kullanılarak izlenebilir (Vanlalveni ve ark., 2021). AgNP'ler, yüzey plazmon titreşimlerinin uyarılması nedeniyle elektromanyetik spektrumun (400-450 nm) görünür aralığındaki radyasyonu emer ve bu sebeple AgNP'ler birçok ortamda kahverengi olarak gözlemlenir (Awad ve ark., 2021). Yaptığımız çalışmada da çözeltinin kahverengi rengine dönüşümü gözlemlenmiştir bu da yeşil sentez yöntemiyle AgNP üretimini başarıyla gerçekleştirdiğimizi gösteren ilk bulgu olmuştur. Ayrıca gümüş nanopartikül oluşumunu Uv-vis spektrofotometre kullanılarak da desteklenmiştir. UV-vis spektroskopisi, NP'lerin özelliklerini belirlemede oldukça sık kullanılan bir tekniktir. 2 ila 100 nm boyut aralıklarındaki çeşitli metal NP'leri analiz etmek için genellikle 300 ila 600 nm arasındaki ışık dalga boyları kullanılır (Asif ve ark., 2022; Khan ve ark., 2022). Yapmış olduğumuz çalışmada sentezlenen Nc-AgNP'ler 438 nm'de güçlü bir pik sergilemiştir. Bu sonuç AgNP sentezinin başarıyla sentezlendiğini gösteren bir diğer bulgudur. Ayrıca çalışmaya başlandığı tarihte gümüş indirgenmesi için *Nepeta cataria* bitki özütünü kullanan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışma kullanılan biki özütü bakımından özgünlük içermektedir.

Nc-AgNP'lerin yüzey morfolojisi ve element bileşimleri, bir EDX detektörü ile donatılmış FE-SEM taramasıyla belirlendi (Khan ve ark., 2022). Yapılan analizlerde sentezlenen Nc-AgNP'lerin küresel ve 100 nm den küçük boyutlarda olduğu belirlendi. Nc-AgNP'lerin EDX profili, 3 keV'de güçlü bir tepe noktası sergileyerek parçacıkların AgNP olduğunu doğruladı. Palani ve ark. (2015) sentetik

melanoidin bakteri özleri ile yeşil sentezlenmiş AgNP'ler için 3.3 keV'de belirledikleri pik ile benzer bir sonuç bildirdi (Palani ve ark., 2015). XRD analizi ile nanopartiküllerin ortalama kristalit boyutunu 15,74 nm olarak bulundu. Ayrıca yapılar yüzey merkezli kübik birim hücre olarak belirlendi. FCC malzemeleri için yüksek yoğun tepe noktası genellikle numunede gözlenen (111) düzlemine ait pikin yansımasıdır. Piklerin yoğunluğu, gümüş nanopartiküllerin yüksek kristallik derecesini yansıtıyordu. XRD deseninden (111) düzlemine ait pikin diğer pike göre daha yoğun olduğu görüldü. Buradan, bu mevcut sentezde oluşturulan gümüş nanopartiküllerinin FCC yapısına sahip kristal yapıda olduğu belirlendi. Labulo ve ark. (2022) *Morinda lucida* bitki özünden yeşil sentez yöntemiyle sentezlenen gümüş nanopartiküller üzerindeki çalışmaları bu çalışmadaki bulgularla uyumluydu (Labulo ve ark., 2022).

Yapmış olduğumuz çalışmada aynı zamanda Nc-AgNP'lerin yara iyileştirici özelliği *in vivo* olarak yara modeli oluşturulan sıçanlarda denenmiştir. Yara modelleri üzerinde kullanılmak için üretilen Nc-AgNP'ler vazeline entegre edilerek gümüş bazlı krem formülasyonunda farmasötik bir ilaç haline getirildi. Grup II (%1'lik gümüş sülfadiazin krem) ve Grup IV'de (Vazelin+Nc-AgNP) (Şekil 4.7) 10. günde yara kapanma yüzdesi sırasıyla %94 ve %89 olarak belirlendi. Bu bulgular gümüş bazlı ilaçların yara iyileşmesini desteklediğini ortaya koydu. Bu sonuçlar, aynı zamanda patojenlere karşı bir bariyer görevi gördüğü, yara iyileşmesine yardımcı olduğu ve fazla eksüdanın uzaklaştırılmasını kolaylaştırdığı için pansumanlarda gümüş nanopartiküllerin uygunluğunu bildiren önceki çalışmalarla uyumlu olarak belirlendi (Scandorieiro ve ark., 2023). Ayrıca gümüş nanopartiküller deney süreci boyunca herhangi bir alerjik reaksiyona neden olmadı.

Gümüş nanopartiküllerin yara iyileşmesine etkisinin anlaşılmasından günümüze kadar AgNP'ler birçok çalışmaya konu olmuştur. Yaptığımız çalışmada eksizyon yara modeli üzerinde Nc-AgNP'lerin etkileri incelenmiştir. Gaikwad ve ark. (2022) yaptığı bir çalışmada ise gümüş nanojelin hem eksizyon yara modeli üzerindeki etkisi hemde yanık yara modeli üzerindeki etkisi incelenmiş ve her iki yara modelinde de yaklaşık %98 oranında yara kapanması gözlemlenmiştir (Gaikwad ve ark., 2022). Diniz ve ark. (2020) gümüş nanopartikül bazlı formülasyonların *in*

vivo yara iyileşme etkisini incelemiş ve gümüşün neden olduğu antibakteriyel etkiyi, elektron taşıma zinciri gibi hayati hücresel süreçlerde yer alan bakteriyel plazma membranları, proteinler ve enzimler ile etkileşime girme yeteneği ile ilişkilendirmiş ve yara iyileşme süreçlerinin farklı evrelerinde gümüş nanopartiküllerin farklı etkisi olduğunu ortaya koymuştur (Diniz ve ark., 2020). Yaptığımız çalışmada da ilk 7 günde Grup IV’de diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha hızlı bir iyileşme sergilediği gözlemlenmiştir. Bu etki yara kapanma aşmasının ilk iki aşaması olan homeostaz ve inflamasyon fazlarıyla ilişkilendirilebilir. Gümüş nanopartiküllerinin hücreler için tehlikeli olduğu, hücre büyümesini ve çoğalmasını engellediği ve konsantrasyonlara ve maruz kalma süresine bağlı olarak hücre ölümünü tetiklediğini bildiren çalışmalarda mevcuttur (Desai ve ark., 2022). Bakteriyel hücre zarları gümüş iyonları tarafından yok edilebilir, bu da bakterilerin solunumunu durdurabilir. Yapılan bir araştırmaya göre gümüş, nano ölçekte daha güçlü bir bakteri yok edici etkiye sahip çünkü hücre zarındaki DNA'ya bağlanabiliyor ve bakteri hücrelerinde genetik materyalin çoğalmasını durdurabiliyor (Aldakhell ve ark., 2023). Tüm bulgulara dayanarak gümüş nanopartiküllerin bu özellikleri sayesinde yara kapanma sürecini olumlu bir şekilde etkilediğini ve gümüş nanopartikül bazlı formülasyonların yara iyileşme sürecinde etkili bir materyal olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Yaptığımız çalışma, gümüş nanopartiküllerin hazırlanmasında düşük maliyetli, çevre dostu ve kolay bir yöntem olduğu için sentez işlemi sırasında bitki özünün kullanılmasının iyi bir seçenek olduğunu gösterdi. Gümüş nanopartiküller *Nepeta cataria* (kedi nanesi) bitki özünüyle başarılı bir şekilde sentezlendi. Gümüş nanopartikül oluşumu ilk olarak reaksiyonun renk değişimi incelenerek gözlemlendi. Biyosentezlenmiş gümüş nanopartiküller UV-vis spektrofotometre, FE-SEM, TEM, EDX ve XRD teknikleri kullanılarak karakterize edildi. UV-vis absorpsiyon spektrumu, 438 nm'de maksimum bir absorpsiyon piki sergiledi. TEM analizi ile Nc-AgNP'lerin boyutları minimum 16,55 nm, maksimum 32,30 nm olarak ölçüldü. Nc-AgNP'lerin saf kristal karakteri, 3 keV'deki baskın emisyon enerjisi ile gösterildiği gibi tamamen gümüşten oluşuyordu. Nc-AgNP'lerin ortalama kristalit boyutu XRD analizi ile 15,75 nm olarak belirlendi. Wistar albino erkek sıçanları üzerinde yapılan *in vivo* testlerde Nc-AgNP'ler %94'lük bir yara kapanma yüzdesi gösterdi.

Elde edilen sonuçlar ışığında *Nepeta cataria* bitki özütü kullanılarak sentezlenen Nc-AgNP'lerin yara iyileştirmesini destekleme ve hızlandırma açısından umut vaat edici olduğu düşünülmekte ve beraberinde detaylı toksisite çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Adibhesami M, Ahmadi M, Farshid AA, Sarrafzadeh-Rezaei F, Dalir-Naghadeh B (2017).** Effects of silver nanoparticles on *Staphylococcus aureus* contaminated open wounds healing in mice: An experimental study. *Vet. Res. Forum.*, **8(1)**, 23-28.
- Ahmad N (2022).** In Vitro and In Vivo Characterization Methods for Evaluation of Modern Wound Dressings. *Pharmaceutics.*, **15(1)**, 42.
- Akhatova F, Konnova S, Kryuchkova M, Batasheva S, Mazurova K, Vikulina A, Volodkin D, Rozhina E (2023).** Comparative Characterization of Iron and Silver Nanoparticles: Extract-Stabilized and Classical Synthesis Methods. *Int. J. Mol. Sci.*, **24(11)**, 9274.
- Aldakheel FM, Sayed MME, Mohsen D, Fagir MH, El Dein DK (2023).** Green Synthesis of Silver Nanoparticles Loaded Hydrogel for Wound Healing; Systematic Review. *Gels.*, **9(7)**, 530.
- Algahtani MS, Ahmad MZ, Shaikh IA, Abdel-Wahab BA, Nourein IH, Ahmad J (2021).** Thymoquinone Loaded Topical Nanoemulgel for Wound Healing: Formulation Design and In-Vivo Evaluation. *Molecules.*, **26(13)**, 3863.
- Alven S, Aderibigbe BA (2020).** Chitosan and Cellulose-Based Hydrogels for Wound Management. *Int. J. Mol. Sci.*, **21(24)**, 9656.
- Alven S, Buyana B, Feketshane Z, Aderibigbe BA (2021).** Electrospun Nanofibers/Nanofibrous Scaffolds Loaded with Silver Nanoparticles as Effective Antibacterial Wound Dressing Materials. *Pharmaceutics.*, **13(7)**, 964.
- Alzate-Correa D, Lawrence WR, Salazar-Puerta A, Higueta-Castro N, Gallego-Perez D (2022).** Nanotechnology-Driven Cell-Based Therapies in Regenerative Medicine. *AAPS. J.*, **24(2)**, 43.
- Asif M, Yasmin R, Asif R, Ambreen A, Mustafa M, Umbreen S (2022).** Green Synthesis of Silver Nanoparticles (AgNPs), Structural Characterization, and their Antibacterial Potential. *Dose Response.*, **20(1)**, 15593258221088709.
- Ataide JA, Zanchetta B, Santos ÉM, Fava ALM, Alves TFR, Cefali LC, Chaud MV, Oliveira-Nascimento L, Souto EB, Mazzola PG (2022).** Nanotechnology-Based Dressings for Wound Management. *Pharmaceutics (Basel).*, **15(10)**, 1286.
- Awad MA, Al Olayan EM, Siddiqui MI, Merghani NM, Alsaif SSA, Aloufi AS (2021).** Antileishmanial effect of silver nanoparticles: Green synthesis, characterization, in vivo and in vitro assessment. *Biomed Pharmacother.*, **137**, 111294.
- Bai MY, Ku FY, Shyu JF, Hayashi T, Wu CC (2021).** Evaluation of Polyacrylonitrile Nonwoven Mats and Silver-Gold Bimetallic Nanoparticle-

Decorated Nonwoven Mats for Potential Promotion of Wound Healing In Vitro and In Vivo and Bone Growth In Vitro. *Polymers (Basel)*, **13**(4), 516.

Bai Q, Han K, Dong K, Zheng C, Zhang Y, Long Q, Lu T (2020). Potential Applications of Nanomaterials and Technology for Diabetic Wound Healing. *Int. J. Nanomedicine*, **15**, 9717-9743.

Bapat RA, Chaubal TV, Joshi CP, Bapat PR, Choudhury H, Pandey M, Gorain B, Kesharwani P (2018). An overview of application of silver nanoparticles for biomaterials in dentistry. *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.*, **91**, 881-898.

Baron JM, Glatz M, Proksch E (2020). Optimal Support of Wound Healing: New Insights. *Dermatology*, **236**(6), 593-600.

Bayda S, Adeel M, Tuccinardi T, Cordani M, Rizzolio F (2019). The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical-Physical Applications to Nanomedicine. *Molecules*, **25**(1), 112.

Bellu E, Medici S, Coradduzza D, Cruciani S, Amler E, Maioli M (2021). Nanomaterials in Skin Regeneration and Rejuvenation. *Int. J. Mol. Sci.*, **22**(13), 7095.

Bhattacharya S, Aggarwal R, Pal Singh V, Ramachandran S, Datta M (2015). Downregulation of miRNAs during Delayed Wound Healing in Diabetes: Role of Dicer. *Mol. Med.*, **21**, 847-860.

Bhubhanil S, Talodthaisong C, Khongkow M, Namdee K, Wongchitrat P, Yingmema W, Hutchison JA, Lapmanee S, Kulchat S (2021). Enhanced wound healing properties of guar gum/curcumin-stabilized silver nanoparticle hydrogels. *Sci. Rep.*, **11**(1), 21836.

Boateng JS, Matthews KH, Stevens NEH, Eccleston MG (2008). Wound healing dressings and drug delivery systems: A review. *J. Pharm. Sci.*, **97**(8), 2892-923.

Bondarenko O, Juganson K, Ivask A, KaFE-SEMets K, Mortimer M, Kahru A (2013). Toxicity of Ag, CuO and ZnO nanoparticles to selected environmentally relevant test organisms and mammalian cells in vitro: a critical review. *Arch. Toxicol.*, **87**(7), 1181-200.

Brumberg V, Astrelina T, Malivanova T, Samoilov A (2021). Modern Wound Dressings: Hydrogel Dressings. *Biomedicines*, **9**(9), 1235.

Bruna T, Maldonado-Bravo F, Jara P, Caro N (2021). Silver Nanoparticles and Their Antibacterial Applications. *Int. J. Mol. Sci.*, **22**(13), 7202.

Cadinoiu AN, Rata DM, Daraba OM, Ichim DL, Popescu I, Solcan C, Solcan G (2022). Silver Nanoparticles Biocomposite Films with Antimicrobial Activity: In Vitro and In Vivo Tests. *Int. J. Mol. Sci.*, **23**(18), 10671.

Choi JS, Jung HC, Baek YJ, Kim BY, Lee MW, Kim HD, Kim SW (2021). Antibacterial Activity of Green-Synthesized Silver Nanoparticles Using *Areca catechu* Extract against Antibiotic-Resistant Bacteria. *Nanomaterials (Basel)*., **11(1)**, 205.

Dakal TC, Kumar A, Majumdar RS, Yadav V (2016). Mechanistic Basis of Antimicrobial Actions of Silver Nanoparticles. *Front. Microbiol.*, **7**, 1831.

Deng X, Gould M, Ali MA (2022). A review of current advancements for wound healing: Biomaterial applications and medical devices. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.*, **110(11)**, 2542-2573.

Desai AS, Singh A, Edis Z, Haj Bloukh S, Shah P, Pandey B, Agrawal N, Bhagat N (2022). An In Vitro and In Vivo Study of the Efficacy and Toxicity of Plant-Extract-Derived Silver Nanoparticles. *J. Funct. Biomater.*, **13(2)**, 54.

Devi N, Rani K, Kharb P, Kaushik P (2022). Bio-Fabrication of *Euryale ferox* (Makhana) Leaf Silver Nanoparticles and Their Antibacterial, Antioxidant and Cytotoxic Potential. *Plants (Basel)*., **11(20)**, 2766.

Dhivya S, Padma VV, Santhini E (2015). Wound dressings- a review. *Biomedicine (Taipei)*., **5(4)**, 22.

Diniz FR, Maia RCAP, Rannier L, Andrade LN, V Chaud M, da Silva CF, Corrêa CB, de Albuquerque Junior RLC, P da Costa L, Shin SR, Hassan S, Sanchez-Lopez E, Souto EB, Severino P (2020). Silver Nanoparticles-Composing Alginate/Gelatine Hydrogel Improves Wound Healing In Vivo. *Nanomaterials (Basel)*., **10(2)**, 390.

Durán N, Nakazato G, Seabra AB (2016). Antimicrobial activity of biogenic silver nanoparticles, and silver chloride nanoparticles: an overview and comments. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **100(15)**, 6555-6570.

Elbeshehy EK, Elazzazy AM, Aggelis G (2015). Silver nanoparticles synthesis mediated by new isolates of *Bacillus spp.*, nanoparticle characterization and their activity against Bean Yellow Mosaic Virus and human pathogens. *Front. Microbiol.*, **6**, 453.

Elemike EE, Fayemi OE, Ekennia AC, Onwudiwe DC, Ebenso EE (2017). Silver Nanoparticles Mediated by Costus afer Leaf Extract: Synthesis, Antibacterial, Antioxidant and Electrochemical Properties. *Molecules*., **22(5)**, 701.

Flieger J, Franus W, Panek R, Szymańska-Chargot M, Flieger W, Flieger M, Kołodziej P (2021). Green Synthesis of Silver Nanoparticles Using Natural Extracts with Proven Antioxidant Activity. *Molecules*., **26(16)**, 4986.

Fong S., Wood F (2006). Nanocrystalline silver dressings in wound management: a review. *Int. J. Nanomedicine*., **1(4)**, 441-9.

Gaikwad S, Birla S, Ingle AP, Gade A, Ingle P, Golińska P, Rai M (2022). Superior in vivo Wound-Healing Activity of Mycosynthesized Silver Nanogel on Different Wound Models in Rat. *Front. Microbiol.*, **13**, 881404.

Ghaffari S, Alihosseini F, Rezayat Sorkhabadi SM, Arbabi Bidgoli S, Mousavi SE, Haghighat S, Afshar Nasab A, Kianvash N (2018). Nanotechnology in Wound Healing; FE-SEM Solid Dosage Forms Containing Curcumin-Ampicillin Solid Lipid Nanoparticles, *in-Vitro*, *Ex-Vivo* and *in-Vivo* Characteristics. *Adv. Pharm. Bull.*, **8(3)**, 395-400.

Guerra FD, Attia MF, Whitehead DC, Alexis F (2018). Nanotechnology for Environmental Remediation: Materials and Applications. *Molecules.*, **23(7)**, 1760.

Haidari H, Bright R, Garg S, Vasilev K, Cowin AJ, Kopecki Z (2021). Eradication of Mature Bacterial Biofilms with Concurrent Improvement in Chronic Wound Healing Using Silver Nanoparticle Hydrogel Treatment. *Biomedicines.*, **9(9)**, 1182.

Hamdan S, Daunert S, Deo S, Dikici E, Drakulich S, Pastar I (2017). Tomic-Canic M, Nanotechnology-Driven Therapeutic Interventions in Wound Healing: Potential Uses and Applications. *ACS. Cent. Sci.*, **3(3)**, 163-175.

Herron M, Agarwal A, Kierski PR, Calderon DF, Teixeira LB, Schurr MJ, Murphy CJ, Czuprynski CJ, McAnulty JF, Abbott NL (2014). Reduction in wound bioburden using a silver-loaded dissolvable microfilm construct. *Adv. Healthc. Mater.*, **3(6)**, 916-28.

Hulla J, Sahu S, Hayes A (2015). Nanotechnology: History and future. Human & Experimental Toxicology. *Human & Experimental Toxicology.*, **34(12)**, 1318-1321.

Jahromi MAM, Zangabad PS, Basri SMM, Zangabad KS, Ghamarypour A, Aref AR, Karimi M, Hamblin MR (2018). Nanomedicine and advanced technologies for burns: Preventing infection and facilitating wound healing. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **123**, 33-64.

Jalab J, Abdelwahed W, Kitaz A, Al-Kayali R (2021). Green synthesis of silver nanoparticles using aqueous extract of *Acacia cyanophylla* and its antibacterial activity. *Heliyon.*, **7(9)**, e08033.

Jhumi IJ, Arafat TA, Karmakar PC, Arifuzzaman M, Hossain MS, Akhtar N, Asaduzzaman SM (2023). Silver Nanoparticle Incorporated Human Amniotic Membrane Gel Accelerates Second-Degree Burn Wound Healing in Wister Rat. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, **2023**, 9808556.

Jiang T, Li Q, Qiu J, Chen J, Du S, Xu X, Wu Z, Yang X, Chen Z, Chen T (2022). Nanobiotechnology: Applications in Chronic Wound Healing. *Int. J. Nanomedicine.*, **17**, 3125-3145.

Keat CL, Aziz A, Eid AM, Elmarzugi NA (2015). Biosynthesis of nanoparticles and silver nanoparticles. *Bioresour and Bioprocess.*, **2**, 47.

Khan J, Naseem I, Bibi S, Ahmad S, Altaf F, Hafeez M, Almoneef MM, Ahmad K (2022). Green Synthesis of Silver Nanoparticles (Ag-NPs) Using *Debregeasia Salicifolia* for Biological Applications. *Materials (Basel)*., **16(1)**, 129.

Khorrami S, Zarrabi A, Khaleghi M, Danaei M, Mozafari MR (2018). Selective cytotoxicity of green synthesized silver nanoparticles against the MCF-7 tumor cell line and their enhanced antioxidant and antimicrobial properties. *Int. J. Nanomedicine*., **13**, 8013-8024.

Kirtane AR, Verma M, Karandikar P, Furin J, Langer R, Traverso G (2021). Nanotechnology approaches for global infectious diseases. *Nat. Nanotechnol.*, **16(4)**, 369-384.

Kong C, Chen S, Ge W, Zhao Y, Xu X, Wang S, Zhang J (2022). Riclin-Capped Silver Nanoparticles as an Antibacterial and Anti-Inflammatory Wound Dressing. *Int. J. Nanomedicine*., **17**, 2629-2641.

Konop M, Rybka M, Drapala A (2021). Keratin Biomaterials in Skin Wound Healing, an Old Player in Modern Medicine: A Mini Review. *Pharmaceutics*., **13(12)**, 2029.

Kruszka D, Sawikowska A, Kamalabai Selvakesavan R, Krajewski P, Kachlicki P, Franklin G (2020). Silver nanoparticles affect phenolic and phytoalexin composition of *Arabidopsis thaliana*. *Sci. Total Environ.*, **716**, 135361.

Labulo AH, David OA, Terna AD (2022). Green synthesis and characterization of silver nanoparticles using *Morinda lucida* leaf extract and evaluation of its antioxidant and antimicrobial activity. *Chem. Zvesti.*, **76(12)**, 7313-7325.

Lakkim V, Reddy MC, Lekkala VVV, Lebaka VR, Korivi M, Lomada D (2023). Antioxidant Efficacy of Green-Synthesized Silver Nanoparticles Promotes Wound Healing in Mice. *Pharmaceutics*., **15(5)**, 1517.

Lindholm C, Searle R (2016). Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency. *Int. Wound J. Suppl.*, **2**, 5-15

Lungoci C, Motrescu I, Filipov F, Jitareanu CD, Teliban G-C, Ghitau CS, Puiu I, Robu T (2022). The Impact of Salinity Stress on Antioxidant Response and Bioactive Compounds of *Nepeta cataria* L. *Agronomy*., **12(3)**, 562.

Ma Z, Zhang K, Guo W, Yu W, Wang J, Li J (2023). Green synthesis of silver nanoparticles using *Eucommia ulmoides* leaf extract for inhibiting stem end bacteria in cut tree peony flowers. *Front. Plant. Sci.*, **14**, 1176359.

Martin P, Nunan R (2015). Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *Br. J. Dermatol.*, **173(2)**, 370-378.

McNeilly O, Mann R, Hamidian M, Gunawan C (2021). Emerging Concern for Silver Nanoparticle Resistance in *Acinetobacter baumannii* and Other Bacteria. *Front. Microbiol.*, **12**, 652863.

Mekkawy AI, El-Mokhtar MA, Nafady NA, Yousef N, Hamad MA, El-Shanawany SM, Ibrahim EH, Elsabahy M (2017). In vitro and in vivo evaluation of biologically synthesized silver nanoparticles for topical applications: effect of surface coating and loading into hydrogels. *Int. J. Nanomedicine.*, **12**, 759-777.

Mihai MM., Dima MB., Dima B., Holban AM (2019). Nanomaterials for Wound Healing and Infection Control. *Materials.*, **12(13)**, 2176.

Moglad EH, Hamad AM, Fatima F, Devanathadesikan Seshadri V, Naz M (2022). Antimicrobial and wound healing activities of certain Sudanese medicinal plants. *Saudi J. Biol. Sci.*, **27(7)**, 1766-1772.

Mousavi SM, Hashemi SA, GhaFE-SEMi Y, Atapour A, Amani AM, Dashtaki AS, Babapoor A, Arjmand O (2018). Green synthesis of silver nanoparticles toward bio and medical applications: review study. *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.*, **46**, 855-872

Nadeem A, Shahzad H, Ahmed B, Muntean T, Waseem M, Tabassum A (2022). Phytochemical profiling of antimicrobial and potential antioxidant plant: *Nepeta cataria*. *Front. Plant. Sci.*, **13**, 969316.

Nakamura S, Sato M, Sato Y, Ando N, Takayama T, Fujita M, Ishihara M (2019). Synthesis and Application of Silver Nanoparticles (Ag NPs) for the Prevention of Infection in Healthcare Workers. *Int. J. Mol. Sci.*, **20(15)**, 3620.

Negut I, Grumezescu V, Grumezescu AM (2018). Treatment Strategies for Infected Wounds. *Molecules.*, **23(9)**, 2392.

Nguyen HM, Ngoc Le TT, Nguyen AT, Thien Le HN, Pham TT (2023). Biomedical materials for wound dressing: recent advances and applications. *RSC. Adv.*, **13(8)**, 5509-5528.

Nqakala ZB, Sibuyi NRS, Fadaka AO, Meyer M, Onani MO, Madiehe AM (2021). Advances in Nanotechnology towards Development of Silver Nanoparticle-Based Wound-Healing Agents. *Int. J. Mol. Sci.*, **22(20)**, 11272.

Ousey K, Cutting KF, Rogers AA, Rippon MG (2016). The importance of hydration in wound healing: reinvigorating the clinical perspective. *J. Wound Care.*, **25(3)**, 124-130.

Paladini F, Pollini M (2019). Antimicrobial Silver Nanoparticles for Wound Healing Application: Progress and Future Trends. *Materials (Basel).*, **12(16)**, 2540.

Palani R, Ayyasamy PM, Kathiravan R, Subashni B (2015). Rapid decolorization of synthetic melanoidin by bacterial extract and their mediated silver nanoparticles as support. *J. Appl. Biol. Biotechnol.*, **3(02)**, 6–11.

Parastar H, Farahpour M.R, Shokri, R, Jafarirad S, Kalantari M (2023). Acceleration in healing of infected full-thickness wound with novel antibacterial γ -AIOOH-based nanocomposites. *Prog. Biomater.*, **12**, 123–136.

Popescu I, Constantin M, Solcan G, Ichim DL, Rata DM, Horodincu L, Solcan C (2023). Composite Hydrogels with Embedded Silver Nanoparticles and Ibuprofen as Wound Dressing. *Gels.*, **9(8)**, 654.

Ramkumar VS, Pugazhendhi A, Gopalakrishnan K, Sivagurunathan P, Saratale GD, Dung TNB, Kannapiran E. (2017) Biofabrication and characterization of silver nanoparticles using aqueous extract of seaweed *Enteromorpha compressa* and its biomedical properties. *Biotechnol. Rep. (Amst).*, **14**, 1-7.

Rybka M, Mazurek L, Konop M (2022). Beneficial Effect of Wound Dressings Containing Silver and Silver Nanoparticles in Wound Healing-From Experimental Studies to Clinical Practice. *Life (Basel).*, **13(1)**, 69.

Saghafi Y, Baharifar H, Najmoddin N, Asefnejad A, Maleki H, Sajjadi-Jazi SM, Bonkdar A, Shams F, Khoshnevisan K (2023). Bromelain- and Silver Nanoparticle-Loaded Polycaprolactone/Chitosan Nanofibrous Dressings for Skin Wound Healing. *Gels.*, **9(8)**, 672.

Sanzari I, Leone A, Ambrosone A (2019). Nanotechnology in Plant Science: To Make a Long Story Short. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **7**, 120.

Scandorieiro S, Kimura AH, de Camargo LC, Gonçalves MC, da Silva JVH, Risso WE, de Andrade FG, Zaia CTBV, Lonni AASG, Dos Reis Martinez CB, Durán N, Nakazato G, Kobayashi RKT (2023). Hydrogel-Containing Biogenic Silver Nanoparticles: Antibacterial Action, Evaluation of Wound Healing, and Bioaccumulation in Wistar Rats. *Microorganisms.*, **11(7)**, 1815.

Shehabeldine AM, Salem SS, Ali OM, Abd-Elsalam KA, Elkady FM, Hashem AH. (2022). Multifunctional Silver Nanoparticles Based on Chitosan: Antibacterial, Antibiofilm, Antifungal, Antioxidant, and Wound-Healing Activities. *J. Fungi. (Basel).*, **8(6)**, 612.

Yang S, Bai M, Yang J, Yuan Y, Zhang Y, Qin J, Kuang Y, Sampietro DA. (2020). Sampietro, Chemical composition and larvicidal activity of essential oils from *Peganum harmala*, *Nepeta cataria* and *Phellodendron amurense* against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Saudi. Pharm. J.*, **28(5)**, 560-564.

Shi C, Wang C, Liu H, Li Q, Li R, Zhang Y, Liu Y, Shao Y, Wang J (2020). Selection of Appropriate Wound Dressing for Various Wounds. *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **8**, 182.

Siddiqi KS, Husen A, Rao RAK (2018). A review on biosynthesis of silver nanoparticles and their biocidal properties. *J. Nanobiotechnology.*, **16(1)**, 14.

Simsek A, Pehlivanoglu S, Aydin Acar C (2021). Anti-proliferative and apoptotic effects of green synthesized silver nanoparticles using *Lavandula angustifolia* on human glioblastoma cells. *3 Biotech.*, **11(8)**, 374.

Singh M, Thakur V, Kumar V, Raj M, Gupta S, Devi N, Upadhyay SK, Macho MK, Banerjee A, Ewe D, Saurav K (2022). Silver Nanoparticles and Its Mechanistic Insight for Chronic Wound Healing: Review on Recent. *Progress Molecules.*, **27(17)**, 5587.

Smith WR, Hudson PW, Ponce BA, Rajaram Manoharan SR. (2018). Nanotechnology in orthopedics: a clinically oriented review. *BMC Musculoskelet Disord.*, **19(1)**, 67.

Stan D, Tanase C, Avram M, Apetrei R, Mincu NB, Mateescu AL, Stan D.- (2021). Wound healing applications of creams and "smart" hydrogels. *Exp. Dermatol.*, **30(9)**, 1218-1232.

Subramaniam T, Fauzi MB, Lokanathan Y, Law JX (2021). The Role of Calcium in Wound Healing. *Int. J. Mol. Sci.*, **22(12)**, 6486.

Suh WH, Suslick KS, Stucky GD, Suh YH (2009). Nanotechnology, nanotoxicology, and neuroscience. *Prog. Neurobiol.*, **87(3)**, 133-170.

Takeo M, Lee W, Ito M (2015). Wound healing and skin regeneration. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, **5(1)**, a023267.

Theivasanthi T, Alagar M (2012). Electrolytic Synthesis and Characterizations of Silver Nanopowder. *Nano Biomedicine and Engineering.*, **4(2)**, 58-65.

Thomaz L, Gustavo de Almeida L, Silva FRO, Cortez M, Taborda CP, Spira B (2020). In vivo Activity of Silver Nanoparticles Against *Pseudomonas aeruginosa* Infection in *Galleria mellonella*. *Front. Microbiol.*, **11**, 582107.

Vanaja M, Annadurai G (2013). *Coleus aromaticus* leaf extract mediated synthesis of silver nanoparticles and its bactericidal activity. *Appl. Nanosci.*, **3**, 217–223.

Vanlalveni C, Lallianrawna S, Biswas A, Selvaraj M, Changmai B, Rokhum SL (2021). Green synthesis of silver nanoparticles using plant extracts and their antimicrobial activities: a review of recent literature. *RSC. Adv.*, **11(5)**, 2804-2837.

Veith AP, Henderson K, Spencer A, Sligar AD, Baker AB (2019). Therapeutic strategies for enhancing angiogenesis in wound healing. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **146**, 97-125.

Velnar T, Bailey T, Smrkolj V (2009). The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J. Int. Med. Res.*, **37(5)**, 1259-1654

Vijayan R, Joseph S, Mathew B (2018). Green synthesis of silver nanoparticles using *Nerualia zeylanica* leaf extract and evaluation of their antioxidant, catalytic, and antimicrobial potentials. *Particulate Science and Technology.*, **37(7)**, 1-11.

Vukić MD, Vuković NL, Mladenović M, Tomašević N, Matić S, Stanić S, Sapienza F, Ragno R, Božović M, Kačániová M (2022). Chemical Composition of Various *Nepeta cataria* Plant Organs' Methanol Extracts Associated with In Vivo

Hepatoprotective and Antigenotoxic Features as well as Molecular Modeling Investigations. *Plants (Basel)*, **11(16)**, 2114.

Wang PH, Huang BS, Horng HC, Yeh CC, Chen YJ (2018). Wound healing. *J. Chin. Med. Assoc.*, **81(2)**, 94-101.

Wilkinson HN, Hardman MJ (2020). Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol.*, **10(9)**, 200223.

Xu L, Wang YY, Huang J, Chen CY, Wang ZX, Xie H (2020). Silver nanoparticles: Synthesis, medical applications and biosafety. *Theranostics.*, **10(20)**, 8996-9031.

Yin IX, Zhang J, Zhao IS, Mei ML, Li Q, Chu CH (2020). The Antibacterial Mechanism of Silver Nanoparticles and Its Application in Dentistry. *Int. J. Nanomedicine.*, **15**, 2555-2562.

