

Nanoteknolojide Nano Gümüşün Antibakteriyel Özelliği

Elest İrem CANSIZ¹, Sahra KIRMUSAOĞLU^{1*}

¹ Haliç Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye.

Geliş Tarihi: 13.05.2018

***Sorumlu Yazar e mail:** sahrakirmusaoglu@halic.edu.tr **Kabul Tarihi:** 24.07.2018

Özet

Nano gümüşün antibakteriyel özelliğinin önemi çok eskilere dayanmaktadır ve günümüzde farklı alanlarda geliştirilmekte olup insan yaşamı için kolaylıklar sunmaktadır. Nanoteknolojide, nano gümüş parçacıklarının antibakteriyel etkisi oldukça fazladır. Nano gümüş, sağlık, kozmetik endüstrisi gibi birçok sektörde kullanılabilir. Gümüş, toksik olmamasından dolayı metal, fayans, boya ve tekstil gibi çeşitli malzemelerin yüzeylerine kaplanabilir.

Nano gümüş partikülleri, çeşitli etki mekanizmaları ile bakterileri elimine edebilirler. Nano gümüş, tedavi edilmesi zor dirençli bakterilerde dahi reaktif oksidatif türlerinin (ROS) oluşumuna neden olarak, membran hasarı, solunum enzimleri gibi proteinlerin inaktivasyonuna ve bu DNA hasarına neden olur. Hasar gören bu mikroorganizmalar da immün sistem hücreleri tarafından kolaylıkla ortadan kaldırılırlar.

Nano gümüş, insan sağlığını tehdit eden bakteri, virüs gibi patojenik mikroorganizmalar üzerinde kolay ve kalıcı olarak etki sağlayan antibakteriyel özelliği ile dikkat çekmektedir. Bu teknoloji sağlık endüstrisinin yanı sıra, tekstil ve gıda endüstrisinde de geliştirilerek kullanılabilir. Derlememizde, bütün bunlar ve nano gümüşün etki mekanizması özetlenmiş, bu yolla, nano gümüşün endüstrinin çeşitli alanlarında kullanılması için geliştirilmesinin önemini vurgulamak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Nanoteknoloji, Nano gümüş, Antibakteriyel

Antibacterial Properties of Nano Silver in Nanotechnology

Abstract

The importance of antibacterial feature of nano silver is based on old times. Nano silver which has been being developed in distinct areas provides convenience for the

life of humans. The antibacterial effect of nano silver particles is considerably high in nanotechnology. Nano silver can be used in many sectors such as health, and cosmetics. Silver can be coated with many materials such as metals, tile, paint and textile, due to its non-toxicity.

Nano silver can eliminate bacteria by many action mechanisms. Nano silver particles cause membrane damage, DNA damage and inactivation of proteins such as respiratory enzymes by causing production of reactive oxygen species (ROS), even in the treatment of the resistant bacteria of which treatment is difficult. This microorganisms damaged are eliminated by cells of immun system easily.

Nano silver takes an attention with its irreversible effect against pathogenic microorganisms which threaten human health such as bacteria and viruses. This technology can be developed and used in textile and food industries as well as health industry. In our review, all of these and action mechanism of nano silver are summarized, by this way, emphasizing the importance of the development of nano silver for its usage in various fields of industries is aimed.

Keywords: Nanotechnology, Nano silver, Antibacterial

1. Giriş

Bakterilerin antibiyotiklere karşı oluşturdukları direnç her geçen gün artmaktadır. Bunun önüne geçebilmek ve özellikle infeksiyonların tedavisi için yeni alternatif ajanların ve bunların antibiyotiklerle kombinasyonlarının geliştirilmesi gerekmektedir. Son zamanlarda, doğal bileşenler olarak besin ve bitki ekstraktları ve nano partiküller araştırılmaktadır. Nanoteknoloji, biyoloji, kimya, fizik, mühendislik bilimlerini kapsayan interdisipliner bir alandır. Gümüş, altın ve bakır antibakteriyel aktivitesi olan nanopartiküllere birer örnektir. Nano gümüş partikülleri (AgNPs), antibiyotiklere alternatif ilaç, sensör, spektroskop ve kataliz olarak birçok alanda kullanılmaktadır. Bu alanlar sağlık başta olmak üzere gıda, tekstil gibi endüstride kullanılabilir. AgNPs, yanan dokuda veya açık yaralarda olası yara infeksiyonunu önlemek için yara kremlerinde, uzun süreli sonda kullanımlarında idrar yolu infeksiyonunu önlemek için sonda yüzeylerinde, sabunlarda, duvar boyalarında, çamaşır makinalarında kullanılmaktadır [1, 2]. Bu derlemede, gümüş nanopartiküllerin kullanım alanları, antibakteriyel

etki mekanizmaları ve günümüze kadar yapılan çalışmalar özetlenmiştir.

1.1. Nanoteknoloji

Nanoteknoloji, atom ve moleküler seviyede (1-100 nm arasında) çalışarak, gelişmiş ve yeni fiziksel, kimyasal, biyolojik özelliklere ait yapılar ortaya çıkmasını sağlamıştır. Genelde malzemenin özelliği ve cihazların çalışma yöntemleri geleneksel modellemelere ve teorilere dayanmaktadır. Bu geleneksel modellemeler ve teoriler ise 100 nm'den büyük boyutlar ele alınarak yapılan varsayımların sonucunda ortaya çıkmıştır. Kritik boyutlar 100 nm'nin altına indiğinde ise geleneksel teoriler ve modeller, ortaya çıkan sonuçları açıklamakta yetersizdir [3].

Daha sağlam, daha kaliteli, uzun zaman kullanışlı, daha ucuz, daha hafif, daha küçük cihazlar geliştirme isteği prensibi mevcuttur. Minyatürizasyon olarak tanımlanabilen bu eğilim, birden fazla mühendislik çalışmalarının temelini oluşturmaktadır. Minyatürizasyonun sadece kullanılan parçaların az yer kaplamasından ve küçük boyutlarda olmasından çok daha önemli tarafları vardır. Minyatürizasyon, üretiminde daha az malzeme kullanılması, enerji maliyetinin daha düşük olup fonksiyonunun fazla olması, kullanışlı olması ile uygulamada kendini göstermektedir. Nanoteknolojinin başlıca amaçları şu şekilde sıralanmaktadır [3]:

- Nanometre boyutlu yapıların analizi,
- Nanometre boyutunda bulunan yapıların fiziksel özelliklerinin anlaşılması,
- Nanometre boyutlu yapıların imalatı,
- Yeni özellikteki malzeme ve ürünlerin üretimi,
- Çevresel sorunlara karşı yeni çözüm yollarının üretilmesi,
- Yeni uygulama alanlarının oluşturulması,
- Pratik uygulamalar için başlangıç koşullarının optimize edilmesi [3, 4].

1.2. Nanopartiküller

Boyutları 100 nm ve altında kalan tozlar olarak tanımlan nanopartiküller ise nanoboyutlu malzemelerin, dolayısıyla nanoteknolojinin temelini oluşturmaktadır [5, 6]. Bu partiküller diğer ticari malzemelerden genelde farklı ve üstün olan özelliklere sahiptir. Nanopartiküllerin (NP) yaygın kullanılmasının sebebi, nanopartiküllerin, kuantum boyutunun etkilerinin yüksek olması, elektronik yapısının boyut bağımlı olması, yüzey atomlarının farklı karakteristik özelliklere ve yüksek yüzey/hacim oranına sahip olmasıdır [7]. NP sentezi, bu yapıların oluşturduğu sıradışı özellikleri sebebiyle, yüksek aktiviteli katalizörlerin, optik uygulamalar için özel teknolojik malzemeler ile birlikte süper iletkenlerin, aşınmaya karşı kullanılan katkıların, yüzey aktif maddelerin, ilaç taşıyıcıların ve özel teşhis aletleri gibi birçok teknolojik ve farmakolojik ürünlerin hazırlanmasında kullanılmaktadır. NP'ler, bu kullanım alanlarının yanı sıra, malzemelerin nanoboyut seviyesinde kontrolü, nano taşıyıcılar, sensörler, nanomakinalar ve yüksek yoğunluğu bulunan veri depolama hücreleri gibi kendine özgü işlevselliği bulunan minyatürleştirilmiş aygıtların oluşturulmasına olanak sağlamaktadır [7, 8].

1.3. Nano Gümüş'ün Anti-Bakteriyel Özelliği

Gümüş nanopartikülleri, antibakteriyel ve dezenfekte etme özelliğinden ve biyosensör uygulamalarındaki başarılı sonuçlarından dolayı, üzerinde çok çalışmalar yapıldığı malzemeler olup, günümüze kadar çeşitli yöntemlerle üretimleri yapılmıştır. Nano Gümüş ve kolloidal gümüş, antibakteriyel özellikleri ve bakterilerin zamanla antimikrobiyal ajanlara karşı geliştirebildikleri direnci gümüşe karşı geliştiremediklerinden dolayı, uzun zamandır bilim insanlarının ilgi alanına girmektedir. Geçmişte Persler, Yunan ve Romalılar, gümüşün antibakteriyel etkisinin olduğunu keşfettiklerinde, gıdalarını gümüş kaplarda muhafaza etmişlerdir. Orta çağlardaki veba salgınlarında, aristokratların yemek takımlarında gümüş kullanmalarının, vebadan korunmalarına yardımcı

olduğu belirlenmiştir. Nano boyuttaki gümüşün, mikroorganizmalar üzerinde etkinliğinin olduğu belirtilmiştir [9].

1.3.1. Nano Gümüş Etkileri

Hücre zarından hızla geçebilmektedir. Antibakteriyel, antivirüs, antifungal ve antimikrobik özellikler taşıdıkları için sağlık alanında önemli bir yere sahiptir. Dokumacılık sektöründen kozmetik sektöre, farmakoloji sektöründen halı sanayisine kadar birçok çeşitli kullanım alanlarına sahiptir. En önemli etkisi ise tedavi amaçlı kullanılmasıdır [9].

1.3.2. Nano Gümüş Partiküllerinin Hücre Zarından Geçişi

Nano Gümüş partikülleri; bakteri ve mikroorganizmaların hücre duvarı ve hücre zarından geçerek bakteri ve mikroorganizmanın DNA'sını inhibe eder. Bu durumda, çoğalan mikroorganizmaların üremesi engellenir.

Gümüşün etkisiyle ortaya çıkan elektronlar, hücre zarını yırtarak mikroorganizmaların DNA ve RNA'sının kendilerini replike ederek çoğalma özelliklerini yok eder. Bakteri ve mantarlar zarları bölünerek çoğalabildikleri için, zarları gümüş etkisi ile ortaya çıkan elektronlar sayesinde yırtıldığında çoğalmaları da engellenir. Böylece mikrobik aktiviteleri etkisiz hale gelir [10, 11].

1.4. Nanopartiküllerin Antibakteriyel Aktivite Mekanizmaları

Tıpta NP'lerin artan kullanımı, NP'lerin potansiyel antibakteriyel mekanizmalarını araştıran çok sayıdaki çalışmaya yol açmıştır [12]. Metal NP'ler bakterilerin metabolik aktivitesini değiştirebilir [13]. Bu etki, hastalıkları tedavi etmek için bakterileri yok etmek açısından büyük bir avantaj teşkil eder. NP'lerin biyofilmlere girme yeteneği, Ag inhibisyonlu gen ifadesine dayalı biyofilm oluşumunu engellemek için pratik bir yöntem de sağlar [14].

NP'lerin antibakteriyel etkilerini gösterebilmeleri için, bakteriyel hücrelerle temas halinde olmaları gerekir. NP'ler, elektrostatik çekim, Van der Waals kuvvetleri, reseptör ligand ve hidrofobik etkileşimler ile bakterilere temas ederler. NP'ler bakterilere temas ettikten sonra, bakteri zarını geçerler ve hücre zarının şeklini, işlevini bozarlar. Daha sonra, NP'ler, oksidatif strese, heterojen değişikliklere, bozulmuş hücre zarı geçirgenliğinin yol açtığı elektrolit denge bozukluklarına, ve DNA, lizozomlar, ribozomlar ve enzimler gibi bakterilerin hücresel temel bileşenleri ile etkileşime girerek de enzim inhibisyonuna ve protein deaktivasyonuna sebep olurlar [15,16].

1.4.1. Reaktif Oksidatif Türlerin Oluşumu

Metal nanoparçacıklar tarafından reaktif oksidatif türlerin (ROS) üretimi antibakteriyel etkinliklerinde büyük rol oynamaktadır. ROS, süperoksit radikaller (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikaller (OH^-) ve singlet oksijen (1O_2) gibi kısa ömürlü oksidanlardan oluşur [17,18]. Bu türlerin yüksek reaktivitesi nedeniyle ROS, peptidoglikana ve hücre zarlarına, DNA, mRNA, ribozomlara ve proteinlere zarar verebilir [19].

1.4.2. Protein İnaktivasyonu ve DNA'nın Yok Edilmesi

Metal atomlar enzimlerin tiyol grubuyla bağlanma eğilimi gösterir ve sonucunda enzimlerin işlevini etkisiz hale getirir. Metal iyonlarının kendi içinde pirimidin ve pürin baz çiftleri arasına bağlanarak anti-paralel iki zincir arasındaki hidrojenin bağlarını bozduğu ve DNA molekülünün yok edildiği de görülmüştür. Metal iyonlarının hücrenin içine girdikten sonra DNA'ya tutunma eğilimi olduğu kanıtlanmıştır [20].

1.4.3. Solunum Enzimleri ve Hücre Membran İnhibisyonu

Nano gümüş partiküllerinin, antimikrobiyal toksisite çalışmalarından ziyade antimikrobiyal etki mekanizmasını anlamak için araştırmalar

yapılmaktadır. Nano gümüş partiküllerin toksisitesinin, konvansiyonel gümüş ve gümüş dışındaki ağır metallere kıyasla daha fazla olduğu, yapılan *in vitro* çalışmalarda ortaya konulmuştur.

Yapılan çalışmalar sonucu gümüşün bakteri hücre duvarına ve hücre zarına bağlandığı, tiyol grupları ile etkileşime girerek solunum enzimlerini inhibe ettiği ve böylece mikroorganizmanın ölmesine yol açtığı belirlenmiştir. Liau ve arkadaşları 1997 yılında gümüş iyon çalışmalarında tiyol (-SH) grupları bulduran aminoasitler ile tiyol (-SH) grubu içermeyen aminoasitlere gümüş iyonlarının etkisini araştırmışlardır. Yaptıkları çalışma sonucunda tiyol (-SH) grubu içeren aminoasitlerde gümüş iyonlarının tiyol gruplarına bağlandıkları görülmüştür [21].

Feng ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları çalışmada gümüş iyonlarının Gram-pozitif *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) ve Gram-negatif *E. coli* bakterileri üzerinde meydana gelen morfolojik farklılıklarını incelemişlerdir. Bu çalışmada iyon kaynağı olarak gümüş nitrat ($AgNO_3$) bileşimini kullanmışlardır. Gram-pozitif *S. aureus*'un kalın hücre duvarı buldurması sebebi ile gümüş iyonlarına karşı daha fazla direnç gösterdiği görülmüştür. DNA'nın kendini sadece serbest haldeyken replike ettiği ve gümüş nitrat ile DNA'nın kendisini kopyalama yeteneğini kaybettiği gözlemlenmiştir [22].

2010 yılında, Li ve arkadaşları tarafından gümüş nanopartiküllerinin *E. coli* üzerindeki antibakteriyel etkisini inceleyen bir çalışma yapılmıştır. Gümüş nanopartiküllerinin, *E. coli* hücre membran yapısını bozup hücreye girerek, tiol (-SH) gruplarındaki hidrojen atomlarının lokasyonunu değiştirerek (-S-Ag-), hücresel solunum enzimlerinin inhibisyonuna sebep oldukları bildirilmiştir. Böylece, hücre zarı geçirgenliği değişen ve solunumu bloke olan bakterinin büyümesi gümüş NP'ler tarafından durdurulmuştur [23].

Çoğul dirençli izolatların tedavisi için AgNP ile çeşitli antibiyotiklerin kombinasyon çalışmaları bazı bilim insanları tarafından yapılmıştır. Singh ve arkadaşları (2013), AgNP lerin küçük dozlarında bile β -laktam sınıfı antibiyotiklere karşı sinerjistik etkisinin olduğunu ve

bu antibiyotiklerin etkisini 1000 kat kadar artırdığını gözlemlemiştir [24]. Panáček ve arkadaşları (2016), AgNP lerin farklı antibiyotikler ile kombinasyonlarında sinerjistik etki gösterip, bu kombinasyonların çoğul dirençli β -laktamaz ve karbapenemaz üreten *Enterobacteriaceae* izolatları üzerinde ki minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerini düşürdüğünü gözlemlemiştir [25]. Gurunathan (2015), AgNP lerin meropenem ile kombinasyonlarında, *E. coli* ve *Klebsiella pneumoniae* üzerinde sinerjistik etki gösterdiği ve bakterilerin %75 inden daha fazlasını yok ettiği sonucuna varmışlardır [26].

Gümüş nano partiküllerinin toksisitesi, bulunduğu çevrenin pH ı ve katyon miktarı, yüzeyin yapısı ve partiküllerin boyutu gibi faktörlerden etkilenir [27]. Holt ve arkadaşlarının 2005 yılındaki yaptıkları çalışmalarında, ortamdaki potasyum (K^+) miktarındaki artışın, gümüşün mikroorganizmalara karşı olan toksisitesini artırdığını gözlemlemiştir [28].

1.5. Nano Gümüş Kullanım Alanları

Gümüşün metalik formunun ve bileşik formunun güçlü bir antibakteriyel etkisinin bulunduğu uzun zamandır bilinmektedir. Bakteriler üzerindeki engelleyici etkisi birçok araştırmacı tarafından gözlemlenmiştir. Bu çalışmalarda gümüşün, mikroorganizmaların DNA moleküllerine etki etmektedir. Bu etki ile DNA'nın çoğalmasını engellemek ve bunun yanında bakteri proteinlerindeki $-SH$ gruplarıyla etkileşerek inaktive olmaları sağlanır.

Güçlü bir antibakteriyel etki olmasından ve toksik etki yaratmamasından dolayı gümüş ve gümüş bileşikleri, günlük hayatta kullanıma uygun ve zararlı mikroorganizmaların fazla bulunduğu birçok yüzeyde ve alanda üretim sırasında veya üretimden sonra yüzeylere kaplama yapılarak kullanılabilir. Gümüş etkisi bulunan materyaller kimyasal olarak daha dayanıklıdır ve bu materyaller gümüş iyonlarını uzun süre yüzeylerinde tutarak antibakteriyel özelliklerini korurlar [29, 30].

2. Sonuçlar

Nano gümüş, insan sağlığında sorun oluşturan bakteri ve virüs gibi mikroorganizmalar üzerinde kolay ve kalıcı olarak etki sağlayan antibakteriyel özelliği ve hücrelere toksik etki yaratmaması ile dikkat çekmektedir. Bu teknoloji sağlık endüstrisinin yanı sıra tekstil ve gıda endüstrisinde de geliştirilerek kullanılabilir. Bu derlemede nano partiküller, nano gümüşün antibakteriyel aktivitesi ve etki mekanizmalarının özetlenmesiyle, ileride yapılacak çalışmalara ışık tutacaktır.

Bu bilgiler ışığında, nano gümüşün çeşitli etki mekanizmalarına ve hedef mikroorganizmaya yönelik uygun antibiyotik kombinasyon çalışmaları yapılarak, kombinasyondaki ajanların uygun dozları bulunup geliştirilerek, infeksiyonlara neden olan çoğul ilaç dirençli suşların tedavisine olanak sağlanabilir. Ayrıca, çeşitli yüzeylerde tıbbi ve gıda endüstrisinde kullanılan ekipmanlarda iç ve dış yüzey uygulamalarında kullanılan boya gibi materyallerde ve tekstilde uygulamaları geliştirilebilir.

3. Kaynaklar

- [1] Pandit R., Green synthesis of silver nanoparticles from seed extract of *Brassica nigra* and its antibacterial activity. *Nusantara Biosci.* 7 (1), (2015), 15-19. DOI: 10.13057/nusbiosci/n070103
- [2] Rai, M., Yadav, A., Gade, A., Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnology advances*, 27(1), (2009), 76-83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2008.09.002>
- [3] Kulinowski, K., Nanotechnology: From “Wow” to “Yuck”? *Bulletin of Science, Technology & Society.* 24 (1), (2003), 13-20. DOI: 10.1177/0270467604263112
- [4] Lines, M.G., Nanomaterials for practical functional uses, *Journal of Alloys and Compounds.* 449 (1-2), (2008), 242-245. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2006.02.082>
- [5] Rao, C.N.R., Müller, A., *The Chemistry of Nanomaterials: Synthesis, Properties and Applications* (1) WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim: (2005).

- [6] Miller, J.C., Serrato R., Represas-Cardenas J. M., Kundahl, G., “The Handbook of Nanotechnology”. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey: (2004).
- [7] Liveri V.T., Controlled Synthesis of Nanoparticles in Microheterogeneous Systems. Springer Science+Business Media, Inc., New York: (2006).
- [8] Goldstain, A., Handbook of Nanophase Materials, Marcel Dekker Inc. New York: (1997).
- [9] Altuner, E.E., Nano Kremlerin Üretimi. Karaelmas Fen ve Mühendislik Dergisi. 4(1), (2014), 52-57. DOI: <https://doi.org/10.7212/zkufbd.v4i1.118>
- [10] Bayındır, M., Nanoteknoloji, Disiplinler Arası Yeni Bir Bilim Dalı. Kanser Tedavisinden Kozmetiğe, Yeni Enerji kaynaklarından Akıllı İlaçlara. Ütopya Yayınları. (2) İstanbul: (2009).
- [11] Altuner, E.E., Nano Kremlerin Üretimi. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi, (2013).
- [12] Huh, A.J., Kwon Y.J., “Nanoantibiotics”: a new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. J Control Release, 156(2), (2011), 128–145. DOI:10.1016/j.jconrel.2011.07.002
- [13] Chatzimitakos, T.G., Stalikas CD Qualitative Alterations of Bacterial Metabolome after Exposure to Metal Nanoparticles with Bactericidal Properties: A Comprehensive Workflow Based on (1)H NMR, UHPLC-HRMS, and Metabolic Databases. 15(9), (2016), 3322–3330. DOI: 10.1021/acs.jproteome.6b00489
- [14] Zhao L., Ashraf M.A., Influence of Silver-hydroxyapatite Nanocomposite Coating on Biofilm Formation of Joint Prosthesis and Its Mechanism, 64(5), (2015), 506-513. DOI: 10.7727/wimj.2016.179
- [15] Shrivastava S., Bera T., Roy A., Dash D.. Characterization of enhanced antibacterial effects of novel silver nanoparticles. Nanotechnology. 18(22), (2007), 225103. DOI:10.1088/0957-4484/18/22/225103
- [16] Yang, W., Shen, C., Ji, Q., Food storage material silver nanoparticles interfere with DNA replication fidelity and bind with DNA. Nanotechnology. 20(8), (2009), 085102. DOI:10.1088/0957-4484/20/8/085102
- [17] Raffi, M., Hussain, F., Bhatti, T.M., Akhter, J.I., Hameed, A., Hasan, M.M., Antibacterial characterization of silver nanoparticles against *E. coli* ATCC-15224. Journal of Material Science and Technology. 24 (2), (2008) 192-196. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13213-010-0015-6>
- [18] Baek, Y.W., An, Y.J., Microbial toxicity of metal oxide nanoparticles to *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, and *Streptococcus aureus*, Science of the Total Environment. 409 (8), (2011), 1603-1603. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.01.014>

- [19] Pelgrift, R.Y., Friedman, A.J., Nanotechnology as a therapeutic tool to combat microbial resistance. *Advance Drug Delivery Review*, 65 (15), (2013), 1803-1815. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.07.011>
- [20] Jung, W. K., Koo, H.C., Kim, K.W., Shin, S., Kim, S.H., Park, Y.H., Antibacterial Activity and Mechanism of Action of the Silver Ion in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Applied of Environmental Microbiology*. 74(7), (2008), 2127-2128. DOI:10.1128/AEM.02001-07
- [21] Liao, S.Y., Read, D.C., Pugh, W.J., Furr, J.R., Russell, A.D., Interaction of Silver Nitrate with Readily Identifiable Groups: Relationship to the Antibacterial Action of Silver Ions, *Letters in Applied Microbiology*. 25, (1997), 279-283. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1472-765x.1997.00219.x>
- [22] Feng, Q.L., Wu, J., Chen, G.Q., Cui, F.Z., Kim, T.N., Kim, J.O., A Mechanistic Study of the Antibacterial Effect of Silver Ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*, John Wiley and Sons. (2000), 662-668. DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-4636\(20001215\)52:4<662::aid-jbm10>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-4636(20001215)52:4<662::aid-jbm10>3.0.co;2-3)
- [23] Li, W., Xie, X., Shi, Q., Zeng, H., Ou, S., Chen, Y., Antibacterial Activity and Mechanism of Silver Nanoparticles on *Escherichia coli*, *Applied Microbial and Cell Physiology*. 85, (2010), 1115-1122. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-009-2159-5>
- [24] Singh, R., Wagh, P., Wadhvani, S., Gaidhani, S., Kumbhar, A., Bellare, J., & Chopade, B. A. Synthesis, optimization, and characterization of silver nanoparticles from *Acinetobacter calcoaceticus* and their enhanced antibacterial activity when combined with antibiotics. *International journal of nanomedicine*, 8, (2013), 4277. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S48913>
- [25] Panáček, A., Smékalová, M., Večeřová, R., Bogdanová, K., Röderová, M., Kolář, M., Kilianova, M., Silver nanoparticles strongly enhance and restore bactericidal activity of inactive antibiotics against multiresistant *Enterobacteriaceae*. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 142, (2016), 392-399. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.03.007>
- [26] Gurunathan, S., Biologically synthesized silver nanoparticles enhances antibiotic activity against Gram-negative bacteria. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 29, (2015), 217-226. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2015.04.005>
- [27] Can, C., Körlü, A. Antibakteriyel Tekstil Üretiminde Sıkça Kullanılan Gümüşün Etki Mekanizması ve Toksisitesi. *Electronic Journal of Textile Technologies*, 5(3), (2011), 54-59.
- [28] Holt, K., Bard, A., Interaction of Silver (I) Ions with the Respiratory Chain of *Esherichia Coli*: An Electrochemical and Scanning Electrochemical Microscopy Study of the Antimicrobial Mechanism of Micromolar Ag. (2005). DOI: <https://doi.org/10.1021/bi0508542>

- [29] Kawashita, M., Tsuneyama, S., Miyaji, F., Kokubo, T., Kozuka, H., Yamamoto, K., Antibacterial silver-containing silica glass prepared by sol-gel method. *Biomaterials*. 21, (2000), 393-398. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(99\)00201-x](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(99)00201-x)
- [30] Toshikazu, T. Antimicrobial agent composed of silica-gel with silver complex, *Inorganic Materials*. 6(283), (1999) 505-51. DOI: <https://doi.org/10.11451/mukimate1994.6.505>