

# GÜMÜŞ NANOPARTİKÜLLERİN BİYOMEDİKAL ALANINDA KULLANIMI

Gökhan NUR\*, Ali AKBULAT

İskenderun Teknik Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Hatay, Türkiye.

\* [gokhan.nur@iste.edu.tr](mailto:gokhan.nur@iste.edu.tr)

(Accepted: 01 October 2024)

(6th International Conference on Applied Engineering and Natural Sciences ICAENS 2024, 25-26 September 2024 )

**ATIF/REFERENCE:** Nur, G. & Akbulat, S. A. (2024). Gümüş Nanopartiküllerin Biyomedikal Alanında Kullanımı, *International Journal of Advanced Natural Sciences and Engineering Researches*, 8(9), 8-21.

**Özet:** Bu çalışmada, gümüş nanopartiküllerin biyomedikal alandaki çeşitli kullanımlarını incelenmiştir. Araştırmada gümüş nanopartiküllerin sentezi, karakterizasyonu ve biyomedikal uygulamadaki rolü ayrıntılı olarak ele alınmıştır. Özellikle, gümüş nanopartiküllerin antibakteriyel, anti-kanser terapötik, teşhis, optoelektronik, su dezenfeksiyonu ve klinik-farmasötik uygulamadaki potansiyeli üzerine kapsamlı araştırmalar yapılmıştır. Araştırma, gümüş nanopartiküllerin yara iyileşmesi, ilaç iletimi ve dağıtımını, diş hekimliği, kanser tedavisi, kemik rejenerasyonu ve periodontal tedavi dâhil olmak üzere çeşitli tıbbi uygulamadaki potansiyel kullanımlarını vurgulamıştır. Gümüş nanopartiküllerin sentezi için çeşitli yöntemler ve stabilizatörlerin kullanımı incelenmiş; bu nanopartiküllerin fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri ayrıntılı olarak karakterize edilmiştir. Gümüş nanopartiküllerin yaygın kullanımı ile ilgili olarak, biyolojik üretim yöntemlerine olan ilgi artmaktadır. Gümüş nanopartiküllerin çeşitli tıbbi ortamlardaki potansiyel biyomedikal uygulamaları, antimikrobiyal özellikleri ve farklı endüstrilerdeki potansiyel kullanımları üzerine araştırmalar kapsamlı bir şekilde incelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Gümüş nanopartikül, antimikrobiyal, diş, yara, kanser, ilaç dağıtım, biyomedikal

## GİRİŞ

Gümüş nanopartiküller (AgNP'ler), 100 nm'den küçük çaplı metal nanopartiküllerdir. Boyutları, şekilleri, bileşimleri, kristallikleri ve yapıları AgNP'lere yığın formlarına kıyasla üstün fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikler kazandırmaktadır. AgNP'lerin özelliklerini değiştirmek için çeşitli sentetik yöntemler, indirgeyici ajanlar ve stabilizatörler kullanılabilir ve bu da farklı alanlarda özel uygulamalara olanak tanır. AgNP'lerin anti-bakteriyel ve anti-kanser terapötikler, teşhis, optoelektronik, su dezenfeksiyonu ve klinik-farmasötik uygulamalar gibi alanlardaki potansiyeli üzerine kapsamlı araştırmalar yapılmıştır (Lee ve Jun, 2019). Gümüş nanopartiküller, antibakteriyel özellikleri ve doku rejenerasyonunu uyarma kapasiteleri nedeniyle yara iyileşmesi alanında kullanılmaktadır. Hedefe yönelik tedavi için ilaç dağıtım sistemlerinde

kullanılmak üzere incelenmektedirler. Diş hekimliği alanında, gümüş nanopartiküller diş implantlarında ve mikroplara karşı ajan olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, gümüş nanopartiküller kemik iyileşmesinin desteklenmesinde rol oynamakta ve kardiyovasküler implantlarda uygulama alanı bulmaktadır. Ayrıca, yara pansumanları, ilaç dağıtımı, biyosensörler ve tıbbi teşhis dahil olmak üzere çeşitli tıbbi ortamlarda kullanılmaktadırlar. ilaç dağıtımı, yara pansumanları, doku iskelesi ve koruyucu kaplamalar dahil olmak üzere gümüş nanopartiküllerin potansiyel biyomedikal uygulamaları, benzersiz antimikrobiyal özellikleri ve çeşitli endüstrilerdeki potansiyel kullanımları nedeniyle şu anda kapsamlı bir araştırma altındadır (Almatroudi, 2020).

## 1. GÜMÜŞ NANOPARTİKÜL SENTEZİ VE KARAKTERİZASYONU

Gümüş nanopartiküller, bir  $AgNO_3$  ve melas çözeltisinin birleştirilmesi ve ardından nanopartiküller elde etmek için otoklavlama ile üretilebilir Daha sonra nanopartiküller, boyutlarını ve polidispersite indeksini belirlemek için UV-Vis spektrofotometresi ve bir Zetasizer kullanılarak analiz edilir. Sentez süreci, aktiviteyi arttırmak ve antimikrobiyal spesifik fiziksel özellikler elde etmek için optimize edilmiştir Bu nanopartiküller, belirli suşlara karşı minimum inhibitör konsantrasyonları ile etkili bakterisidal ve fungisidal özellikler göstermektedir Dahası, gümüş nanopartiküller bakteri hücreleri içinde gümüş iyonlarını serbest bırakarak bakterisidal etkinliklerini artırır (Dorgham ve ark, 2022). Gümüş nanopartiküller, verimli ve çevre dostu üretim için potansiyel sergileyen bitki özleri, özellikle Hibiscus rosa-sinensis çiçek özü kullanılarak üretilmiştir. Sentez sürecinin optimizasyonu yanıt yüzey metodolojisi (RSM) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Biyojenik gümüş nanopartiküllerin oluşumunu araştırmak için FTIR, UV-görünür ve X-ışını kırınımı (XRD) dahil olmak üzere çeşitli spektroskopik teknikler kullanılmış, kapama ve stabilize edici ajanların varlığı doğrulanmıştır. Üretilen gümüş nanopartiküllerin morfolojik özellikleri transmisyon elektron mikroskobu (TEM) ve partikül boyutu analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Gümüş nanopartiküller antimikrobiyal, boya giderici ve antioksidan özellikler sergileyerek çeşitli uygulamalar için potansiyellerini vurgulamıştır (Sharma ve ark, 2023).

Gümüş nanopartiküllerin üretiminde fiziksel, kimyasal ve biyolojik yaklaşımları kapsayan çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Mikroorganizmalar ve bitkilerden elde edilen doğal maddelerden yararlanan biyolojik yöntemler, maliyet etkinliği, yüksek üretim verimi ve minimum toksisite nedeniyle giderek daha popüler hale gelmiştir. Azadirachta indica, Tamarix gallica, Aloe vera ve Origanum vulgare L gibi bitki özleri, gümüş nanopartiküllerin sentezinde kullanılarak çeşitli biyolojik üretim yöntemleri ortaya koymuştur (Almatroudi, 2020). Gümüş nanopartiküller, gümüşü bazik koşullar altında çözünür hale getirmek için amonyak ile bir kompleks oluşturularak üretilebilir. Gümüş ve sığır laktoferrini gibi proteinler arasındaki etkileşim üretim sürecinde esastır. Gümüş-laktoferrin komplekslerinin kullanımı, gümüş nanopartikülleri içeren çeşitli gümüş-laktoferrin komplekslerinin oluşturulmasıyla sonuçlanabilir. Üretilen gümüş

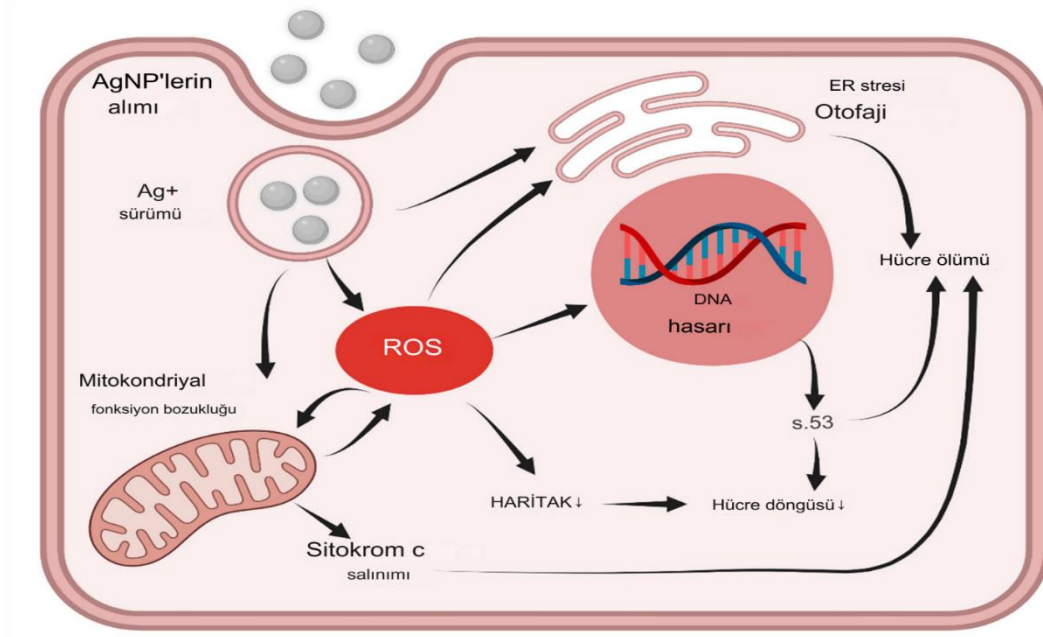
nanopartikülleri incelemek için spektroskopi, spektrometri ve elektron mikroskobu gibi karakterizasyon teknikleri kullanılmaktadır. Gümüş-laktoferrin komplekslerinin antibakteriyel etkinliği ve hücre canlılığı üzerindeki etkisi, biyolojik özelliklerini değerlendirmek için değerlendirilmiştir (Pryshchepa ve ark, 2020).

## **2. GÜMÜŞ NANOPARTİKÜLÜN BİYOMEDİKAL ALANINDA KULLANIMI**

### **2.1. Kanser Tedavisi**

Gümüş nanopartiküller (AgNPs) hem normal hem de kanserli hücreler üzerinde sitotoksik etkiler göstermekte, mitokondriyal fonksiyonu azaltarak, ROS üretimini tetikleyerek ve hücre döngüsü düzenlemesini bozarak kanser hücrelerini etkilemektedir. AgNP'ler, DNA hasarına neden olarak, kalsiyum homeostazını bozarak ve apoptozu indükleyerek kanser hücrelerinde anti-anjiyojenik ve anti-proliferatif özelliklere sahiptir. AgNP'ler endositoz yoluyla memeli hücrelerine nüfuz edebilir ve kan-beyin bariyerini geçerek çeşitli hücresel süreçler yoluyla çeşitli hücreleri etkileyebilir (Chugh ve ark, 2018).

Araştırmalar, gümüş nanopartiküllerin kanser tedavisindeki potansiyelini kapsamlı bir şekilde araştırmış, reaktif oksijen türlerini indükleme ve kanser çoklu ilaç direncini tersine çevirme yeteneklerini göstermiştir. Gümüş nanopartiküller için klinik uygulamaların araştırılması, akciğer kanseri hücre hatları üzerindeki sitotoksik etkilerini ortaya çıkarmış ve akciğer kanseri ile mücadelede potansiyellerini ortaya koymuştur. Gümüş nanopartiküller, yüzey özelliklerinde uyarlanabilirlik sunarak, kanser tedavisi hedef moleküllerine karşı özgüllüklerini ve afinitelerini artırmak için hedefleme ajanları ve diğer moleküllerle kolay etkileşimlere izin verir ( Pavelić ve ark, 2023). Gümüş nanopartiküller, bir "Truva atı" mekanizması aracılığıyla kanser hücrelerinde apoptotik hücre ölümünü başlatarak memeli hücrelerine karşı farklı sitotoksik özellikler göstermektedir. AgNP'ler, sitotoksik ilaçları belirli hücrelere taşıma yeteneğine sahiptir ve reaktif gümüş iyonları nedeniyle doğal sitotoksik özelliklere sahiptir. AgNP'ler kanser tedavisinde umut vaat etse de, sağlıklı dokular üzerinde bir miktar toksisite uygulayabilir ve hedef dışı etkileri en aza indirmek için hedefe yönelik dağıtım yöntemlerine duyulan ihtiyacın altını çizer. Kanser hücrelerinin farklı genetik profillerinin AgNP maruziyetlerine nasıl tepki verdiğinin anlaşılması, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde esastır (Kovács ve ark, 2022).



Şekil 1. AgNP'lerin alınımı takiben, nanopartiküllerden salınan Ag iyonları reaktif oksijen türlerinin oluşumu (Kovács ve ark, 2022).

## 2.2. İlaç Taşınımı ve Dağıtımı

AgNP'ler, sentez kolaylıkları, modifikasyon potansiyelleri ve çok çeşitli biyolojik aktiviteleri nedeniyle biyomedikal uygulamalarda kullanılan oldukça ticarileşmiş bir nanomateryal türüdür (Alarcon ve ark, 2012; Xiu ve ark, 2012; Liu ve ark, 2012; Yang ve ark, 2021). AgNP'lerin biyolojik işlevlerini yerine getirme mekanizmalarının, reaktif oksijen türlerinin (ROS) düzenlenmesi, inflamazom oluşumu ve hücre apoptozuna yol açan gümüş iyonlarının salınımını içerdiği düşünülmektedir (Guo ve ark, 2013; Yang ve ark, 2012; Yang ve ark, 2021). Son zamanlarda, AgNP'ler romatoid artrit tedavisinde anti-enflamatuar ilaçların verilmesi için taşıyıcı olarak kullanılmaktadır (Mani ve ark, 2016; Rao ve ark, 2018; Yang ve ark, 2021). İlginç bir şekilde, AgNP'lerin kendilerinin anti-enflamatuar aktivite sergiledikleri ve M2 polarizasyonunu teşvik edebildikleri öne sürülmüştür (Yilma ve ark, 2013; Chen ve ark, 2020; Yang ve ark, 2021). Reaktif oksijen türleri (ROS), hücre apoptoz ve anti-enflamatuar özellikler üzerinde kontrol sergileyen gümüş nanopartiküllerin (AgNP'ler) romatoid artrit (RA) tedavisi için umut verici bir nanotıp olarak hizmet edebileceği varsayılmaktadır (Yang ve ark, 2021).

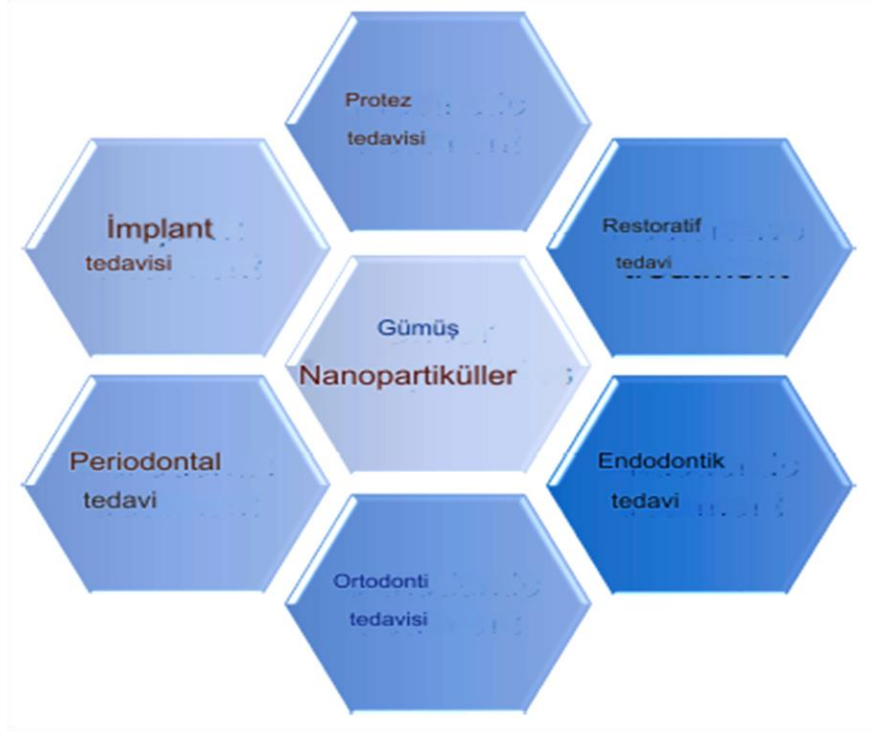
Gümüş nanopartiküller, AIDS tedavisinde ilaçların dağıtımı için nanotaşıyıcılar olarak araştırılmış ve çözünürlük, sürekli salım ve hedefleme yeteneklerinin geliştirilmesinde cesaret verici sonuçlar göstermiştir (Asl ve ark, 2023). Uzun bir süredir, gümüş nanopartiküller (AgNP'ler), öncelikle reaktif oksijen türlerinin üretilmesi yoluyla, etkili antibakteriyel ve antiviral ajanlar olarak subsitotoksik seviyelerde kullanılmaktadır. Özellikle HIV ile ilgili olarak, AgNP'ler gp120 ve gp41 ile etkileşime girerek CD4'e bağlı viral bağlanma süreci yoluyla virüs girişini engeller (Malik ve ark, 2010; Asl ve ark, 2023). AgNP'lere

dayanan HIV ile ilgili birkaç terapötik ürün FDA onayı almıştır (Dunn ve Edwards-Jones, 2004; Asl ve ark, 2023). Ayrıca AgNP'ler gümüş iyonlarına kıyasla daha üstün antibakteriyel ve antiviral özellikler sergilemektedir. AgNP'ler (Ag<sup>0</sup>) ve gümüş iyonları (Ag<sup>+1</sup>) arasındaki oksidasyon durumundaki farklılık, AgNP'leri antibakteriyel uygulamalarda yaklaşık 12 kat daha etkili hale getirmektedir (Lara ve ark, 2010; Asl ve ark, 2023).

### 2.3. Diş Hekimliği Alanında Kullanımı

Gümüş, yüzyıllardır diş tedavilerinde bir demirbaş olmuş, 19. yüzyılın ortalarında diş restorasyonu için diş dolgularının temel bir bileşeni olarak yaygın bir kabul görmüştür. Ancak 1930'lardan bu yana, estetik polimer bazlı reçinelerin kullanımına doğru bir kayma olmuş ve bu da dental amalgamlarda gümüş kullanımının azalmasına yol açmıştır (Rueggeberg, 2002; Bolenwar ve ark, 2023). Nanobilimdeki ilerlemelerle birlikte, nano yapılara sahip gümüş bazlı formülasyonlar, bakteri, virüs ve mantar gibi patojenlerle etkili bir şekilde mücadele ederek dikkate değer antibakteriyel özellikler göstermiştir. Bu durum, gümüşün potansiyeline olan ilginin yeniden artmasına ve özellikle dişçilik malzemeleri alanında heyecan verici yeni teknolojilerin geliştirilmesine yol açmıştır (Rai ve ark, 2015; Bolenwar ve ark, 2023). Gümüş nanopartiküller (AgNP'ler), antimikrobiyal özelliklerinin dental biyomateryallere entegrasyonu nedeniyle diş hekimliğinde kullanım için umut verici bir ajan olarak ortaya çıkmıştır (Zhang ve ark, 2015; Sakthi Devi, 2022). Bu durum öncelikle katyonik gümüş salınımına ve oksidatif potansiyeline bağlanmaktadır (Porenczuk ve ark, 2019; Sakthi Devi, 2022). AgNP'lerin diş hekimliğinde kullanımının çoklu ilaca dirençli bakterilere karşı ve profilaktik etkisi için etkili olduğu kanıtlanmıştır (Fernandez ve ark, 2019; Sakthi Devi, 2022).

Hassas bir şekilde kontrol edilen boyut, şekil ve işlevselliğe sahip gümüş nanopartiküller, çok çeşitli dental uygulamalarda çok yönlü temel birimler olarak düşünülebilir. Bu nanopartiküller, protetik prosedürler için çıkarılabilir protezler, doğrudan restorasyon için kompozit rezin, endodontik tedavi için irrigasyon solüsyonları ve obtürasyon materyalleri, ortodontik prosedürler için yapıştırıcı materyaller, periodontal tedavide yönlendirilmiş doku rejenerasyonu için membranlar ve dental implant tedavisi için titanyum kaplamalar üretmek üzere akrilik rezinlere entegre edilme potansiyeline sahiptir (Yin ve ark, 2020).



Şekil 2. Gümüş nanopartiküllerin diş hekimliğinde antibakteriyel uygulaması (Yin ve ark, 2020).

### **Protez Tedavisinde Kullanım**

Akrilik reçine, çıkarılabilir protezlerin üretiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Oral patojenler akrilik materyalleri kolonize etme fırsatına sahiptir ve bu da protez stomatiti gibi diş enfeksiyonlarına yol açar. Gümüş nanopartiküllerin akrilik reçineye dahil edilmesiyle Streptococcus mutans, Escherichia coli ve Staphylococcus aureus gibi bakterilerin üremesi engellenebilir (de Castro ve ark, 2018; Yin ve ark, 2020). Ayrıca, gümüş nanopartiküller içeren akrilik reçine, önemli bir fırsatçı patojen olan Candida albicans'ın protez tabanına tutunmasına karşı antifungal özellikler göstermiştir (Li ve ark, 2016; Yin ve ark, 2020).

### **Restoratif Tedavide Kullanım**

Hazırlanan diş boşluğunda bulunan artık bakteriler ve diş-restorasyon arayüzleri boyunca mikrosızıntıları kolonize eden bakteriler, diş restorasyonunda ikincil çürüklerin gelişmesine yol açabilir. Gümüş nanopartiküllerin adeziv sistemlere ve kompozit rezinlere dâhil edilmesi, düşük konsantrasyonlarda bile önemli antimikrobiyal özelliklerinden yararlanarak ikincil çürüklerin önlenmesine yardımcı olabilir (Dias ve ark, 2019; Yin ve ark, 2020). Gümüş nanopartiküllü restoratif yapıştırıcılar, karyojenik bakteriler üzerindeki geniş inhibitör etkisi nedeniyle biyofilm oluşumunu bozma potansiyeline sahiptir. Ayrıca, gümüş nanopartikülleri içeren kompozit rezin, gümüş iyonlarının günlük salınımı minimal olduğundan fibroblastlar üzerinde önemli bir zararlı etki göstermemiştir (Ai ve ark, 2017; Yin ve ark, 2020).

### **Endodontik Tedavide Kullanım**

Gümüş nanopartiküller, endodontik tedavi için intrakanal irrigasyonda sodyum hipokloritin yerini alma potansiyeline sahiptir. Ek olarak, gümüş nanopartiküllerle kaplanmış gutta-perka, kök kanalı obturasyonu için antimikrobiyal bir obturatör olarak oluşturulmuştur. Ayrıca, gümüş nanopartiküller pulpa kapama, apeksifikasyon ve dişlerdeki perforasyonların kapatılmasının etkinliğini artırmak için mineral trioksit agregatına antibakteriyel bir bileşen olarak entegre edilmiştir. Başka bir çalışma, düşük konsantrasyondaki gümüş nanopartiküllerin sodyum hipoklorite kıyasla üstün biyouyumluluk sergilediğini göstermiştir (Ioannidis ve ark, 2019; Yin ve ark, 2020). Ayrıca, gümüş nanopartikül bazlı bir irrigasyon solüsyonu, hem *Enterococcus faecalis* hem de *Staphylococcus aureus*'un yok edilmesinde sodyum hipoklorit ile eşit derecede etkili olmuştur (Mishra ve Tyagi, 2018; Yin ve ark, 2020).

### **Ortodontik Tedavide Kullanım**

Gümüş nanopartiküller, ortodontik tedavi gören hastalar için yaygın bir komplikasyon olan mine çürüklerini (beyaz nokta lezyonları) önleme potansiyeline sahiptir. Biyofilm büyümesini engellemek için reçine modifiye cam iyonomerler ve kompozit yapıştırıcılar gibi yapıştırıcı malzemelere dahil edilebilirler. Ayrıca gümüş nanopartiküller, mine çürüklerini azaltmak için ligatürler gibi ortodontik elastomerik modüllerde kullanılabilir (Hernandez-Gomora ve ark, 2017; Yin ve ark, 2020). Etkileri, bakterilerle temas ettiğinde *Streptococcus mutans*'ın materyallere yapışmasını etkilemeyi ve gümüş iyonlarının salınımı yoluyla braketler ve teller etrafındaki bakteriyel aktiviteyi engellemeyi içerir (Espinosa-Cristóbal ve ark, 2018; Yin ve ark, 2020).

### **İmplant Tedavisinde Kullanım**

İmplant tedavisi, peri-implant enfeksiyon nedeniyle önemli ölçüde tehlikeye girmektedir. Geleneksel antibakteriyel yaklaşımlar, implant prosedüründen itibaren devam eden enfeksiyon riskini ele almada etkisiz kalmakta ve uzun vadeli bir tehdit oluşturmaktadır (Pokrowiecki ve ark, 2017; Yin ve ark, 2020). Araştırmacılar şu anda implant yüzeylerinin çeşitli doping yöntemleriyle gümüş nanopartiküller kullanılarak modifikasyonuna odaklanmaktadır (Gunpath ve ark, 2020; Yin ve ark, 2020). Bu çalışma alanı, gümüş nanopartiküllerin kanıtlanmış güvenliği ve güçlü antibakteriyel özellikleri nedeniyle yaygın ilgi görmektedir. Çalışmalar, gümüş nanopartiküllerle kaplanmış titanyum implantların, farklı kaplama yöntemleriyle gümüş iyonlarının salınımını dikkatli bir şekilde yöneterek kalıcı antibakteriyel etkiler sergilediğini göstermiştir (Lampe ve ark, 2019; Yin ve ark, 2020).

### **Periodontal Tedavide Kullanım**

Periodontitis, çeşitli mikroorganizmaların neden olduğu yaygın bir kronik enflamatuvar durumu temsil eder. Enfeksiyonun etkin kontrolü, biyofilmin bozulması ve enflamasyonun azaltılması yoluyla elde edilen periodontal sorunların tedavisi için hayati önem taşımaktadır (Halkai ve ark, 2017; Yin ve ark, 2020). Geleneksel antibiyotiklerle karşılaştırıldığında, gümüş nanopartiküller bakteriyel direnç oluşturmada antibakteriyel özellikler sergilemektedir. Dahası, gümüş nanopartiküllerin sefotaksim, seftazidim, meropenem ve siprofloksasin gibi antibiyotiklerle kombinasyonu bakterisidal etkilerini önemli ölçüde artırır. Daha da önemlisi, inaktif antibiyotikler gümüş nanopartiküller ile birlikte kullanıldığında çoklu dirençli bakteri suşlarına karşı güçlü antibakteriyel aktivite kazanmaktadır (Panáček ve ark, 2016; Yin ve ark, 2020).

#### **2.4. Kemik İyileşmesi**

Kemik, kendini yenileme ve onarma yeteneğine sahip dinamik bir dokudur. Ancak kemik defektlerindeki bakteriyel enfeksiyonlar bu kendini onarma kabiliyetini engelleyebilir. Bu gibi durumlarda, travma, tümör rezeksiyonu veya genetik malformasyondan kaynaklanan büyük defektleri değiştirmek veya onarmak için yaygın olarak kemik greftleri kullanılır. Ortopedik enfeksiyonlar genellikle kemik yıkımı ve implantın yer değiştirmesi ile ilişkilidir (Soucacos ve ark, 2008; Xu ve ark, 2020). Gümüş nanopartiküller (AgNP'ler) sentetik kemik iskelelerine dopant olarak dâhil edilebilir. İmplant edildiğinde, AgNP'lerle güçlendirilmiş kristalize hidroksiapatit (HA) veya titanyum iskeleler hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakteri suşlarına karşı güçlü antibakteriyel özellikler sergilemektedir (Marsich ve ark, 2013; Xu ve ark, 2020). AgNP'lerin osteokondüktif bir biyomateryal olarak kırık iyileşmesini arttırdığı gösterilmiştir. Özellikle, AgNP'lerin MC3T3-1 hücrelerinde doğal olarak osteojenik farklılaşmayı ve matris mineralizasyonunu indüklediği gösterilmiştir (Qing ve ark, 2018; Xu ve ark, 2020). Bir fare modelinde, AgNP'lerin mezenkimal kök hücrelerin (MSC'ler) in vitro proliferasyonunu ve osteojenik farklılaşmasını uyardığı ve kemik kırıklarının iyileşme sürecini kolaylaştırdığı gösterilmiştir (Zhang ve ark, 2015; Xu ve ark, 2020).

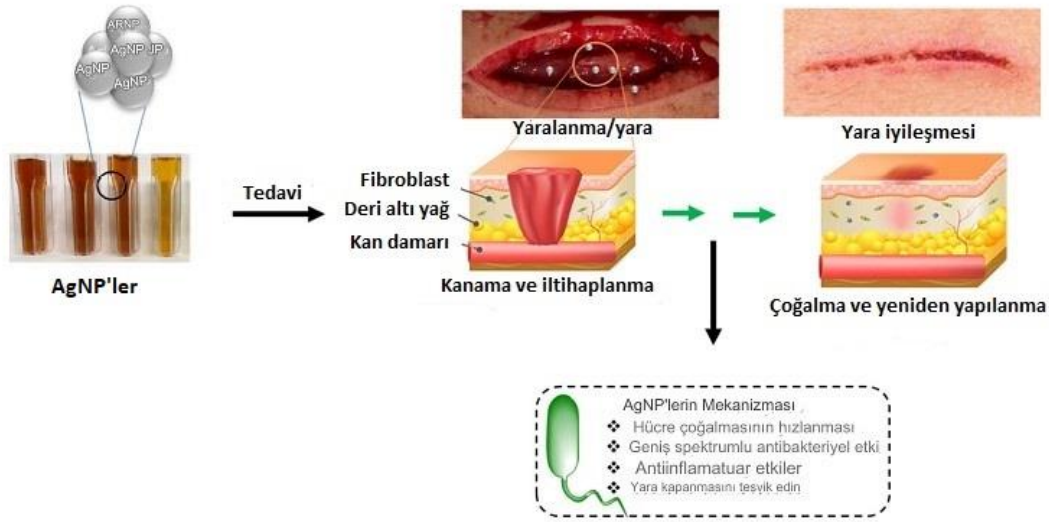
MSC'lerin kemik ve kırıkta rejenerasyonu ve onarımına katkıda bulunduğu göz önüne alındığında, AgNP'lerin kemik rejenerasyonu tedavisi üzerindeki etkilerini doğrulamak için MSC'ler üzerindeki uzun vadeli sitotoksik, genotoksik ve immünotoksik etkilerini incelemek çok önemlidir (Greulich ve ark, 2009; Greulich ve ark, 2011; Damle ve ark, 2022).

#### **2.5. Yara İyileşmesi**

Antik çağlardan bu yana, yaraların yönetiminde, yara bakımında ve enfeksiyon kontrolünde optimum iyileşmeyi desteklemek için gümüş kullanılan tedaviler uygulanmaktadır. Etkili olmalarına rağmen, bu geleneksel tedavilere toksisite, ciltte renk değişikliği ve bakteriyel direnç gibi yaygın kullanımlarını kısıtlayan bazı dezavantajlar eşlik etmektedir. Sonuç olarak, yeni yara tedavilerinin geliştirilmesine veya



mevcut tedavilerin iyileştirilmesine yönelik artan bir ilgi vardır. Gümüş nanopartiküller (AgNP'ler), yukarıda özetlenen geleneksel gümüş bazlı tedavilerle ilişkili sınırlamaların üstesinden gelme potansiyelini göstermiştir. Ayrıca, gümüş nanopartiküller, optimum iyileşmeyi kolaylaştırmak için diğer terapötik malzemelerle süslenebilir veya birleştirilebilir (Nqakala ve ark, 2021).



Şekil 3. AgNP yara iyileştirme mekanizması (Nqakala ve ark, 2021).

AgNP'ler, Şekil 3'te gösterildiği gibi, öncelikle etkileyici anti-enflamatuar ve antibakteriyel özellikleri nedeniyle yaygınca kullanılmaktadır (Berthet ve ark,2017; Nqakala ve ark, 2021). Yara iyileşmesini teşvik etmek için terapötik ajanlar olarak hizmet eder. Etkilenen bölge ile temas ettiğinde AgNP'ler mitokondriyal membran potansiyelini azaltarak nötrofil apoptozunu tetikler ve ardından sitokin üretimini azaltır. Sonuç olarak, enflamatuar yanıtın bu şekilde modüle edilmesi veya azaltılması iyileşmenin hızlanmasına yol açar (Chakrabarti ve ark, 2018; Franková ve ark, 2016; Du ve Wong, 2019; Nqakala ve ark, 2021).

AgNP'lerin bir termal yaralanma modelinde yara iyileşmesini artırdığı ve hipertrofik skarlaşmayı azalttığı bulunmuştur. Gümüş sülfadiazin ile tedavi edilen derin kısmi kalınlıktaki yaraların iyileşme süresiyle karşılaştırıldığında, AgNP'lerle tedavi edilen grup daha hızlı iyileşme ve neredeyse normal saç büyümesi ve hipertrofik skarlaşmanın azalması dâhil olmak üzere gelişmiş kozmetik görünüm göstermiştir. İyileşme sürecinde, AgNPs ile tedavi edilen grupta eş zamanlı olarak daha düşük TGF- $\beta$  seviyeleri ve artan interferon- $\gamma$  seviyeleri tespit edilmiştir. Bunlardan ilki keloidler ve hipertrofik skarlarla ilişkiliyken, ikincisi fibroblast proliferasyonunun inhibisyonunda rol oynar. Yara kenarındaki keratinositlerde daha yüksek VEGF mRNA seviyeleri tespit edilmiştir, bu da AgNP'lerin anjiyogenezi uyararak yara iyileşmesini artırabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, AgNP'lerin çeşitli sitokinleri modüle ederek ve kozmetik

etkiler üreterek yara iyileşmesinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, AgNP'lerin yara onarımına katkıda bulunduğu diğer mekanizmalar da halen araştırılmaktadır. Özellikle, AgNP'lerin cilt biyopsilerinde fibroblastların sitoplazmasında kalıcı olduğu ve hem dermis hem de epidermin yenilenmesini kolaylaştırdığı gözlemlenmiştir (Rigo ve ark,2013; Xu ve ark, 2020).

Çeşitli çalışmalar AgNP'lerin keratinositlerin çoğalmasını ve hareketini uyarabildiğini, kolajen ve hidroksiprolin seviyelerini azaltabildiğini ve fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü kolaylaştırabildiğini göstermiştir. Bu etkiler erken yara yapışmasına, kasılmasına ve kapanmasına katkıda bulunabilir (Liu ve ark, 2010; Xu ve ark, 2020). Ek olarak, AgNP'lerin enflamatuar sitokinler, VEGF ve MMP'ler dahil olmak üzere sitokinlerin ve proteinlerin üretimini düzenleyerek yara iyileşmesini desteklediği bulunmuştur (Chowdhury ve ark, 2014; Franková ve ark,2016; Xu ve ark, 2020). Bu çalışmaların bulguları, AgNP'lerin yara onarımındaki hücresel süreçler üzerindeki etkisine dair kavrayışımızı geliştirmektedir. AgNP'lerin yara iyileşmesindeki olumlu rolü, klinik yara bakımı ve ameliyat sonrası sonuçlar için umut vaat etmektedir (Xu ve ark, 2020).

## **SONUÇ**

Bu makalede, gümüş nanopartiküllerin biyomedikal alandaki çeşitli kullanımları ayrıntılı bir şekilde incelenmiş ve araştırma, gümüş nanopartiküllerin önemli potansiyellere sahip olduğunu ve birçok tıbbi uygulama alanında değerli katkılar sağlayabileceğini ortaya koymaktadır. Gümüş nanopartiküller, antibakteriyel özellikleri nedeniyle özellikle enfeksiyon kontrolünde etkili bir araç olabilir. Araştırmalar, gümüş nanopartiküllerin bakteriyel hücre zarını hedef alarak mikroorganizmaların büyümesini ve çoğalmasını engelleyebileceğini göstermektedir. Bu özellikleri sayesinde, gümüş nanopartiküllerin yara iyileşmesi, tıbbi pansumanlar ve enfeksiyon riskinin yüksek olduğu ortamlarda kullanılması gibi alanlarda büyük potansiyel taşımaktadır. Ayrıca, gümüş nanopartiküllerin anti-kanser etkileri üzerine yapılan çalışmalar da önemli sonuçlar ortaya koymaktadır. Gümüş nanopartiküllerin kanser hücrelerine zarar verme yeteneği, kanser tedavisinde yeni bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Bu nanopartiküllerin kanser hücrelerini hedef alarak hücre ölümünü tetikleyebileceği ve tümör büyümesini engelleyebileceği gösterilmiştir. Bu nedenle, gümüş nanopartiküllerin kanser tedavisinde potansiyel bir seçenek olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Gümüş nanopartiküllerin ilaç taşıma ve dağıtım, diş hekimliği, kemik rejenerasyonu ve periodontal tedavi gibi birçok tıbbi alanda potansiyel kullanımları bulunmaktadır. Bu alanlarda yapılan araştırmalar, gümüş nanopartiküllerin etkinliğini ve uygulanabilirliğini değerlendirmektedir. Özellikle ilaç taşıma ve dağıtım sistemlerinde kullanıldığında, gümüş nanopartiküllerin ilaçların hedefe yönlendirilmesini ve kontrollü salınımını sağlama potansiyeline sahip olduğu görülmektedir. Sonuç olarak, gümüş nanopartiküllerin biyomedikal alanda çeşitli kullanımları bulunmaktadır ve bu alanlarda potansiyel avantajlar sunmaktadır. Ancak, daha fazla araştırma ve geliştirme

çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Gümüş nanopartiküllerin etkinliği, güvenliği, stabilitesi ve uzun vadeli etkileri gibi konuların daha detaylı bir şekilde incelenmesi gerekmektedir.

## **KAYNAKÇA**

Lee SH, Jun BH. Silver Nanoparticles: Synthesis and Application for Nanomedicine. *Int J Mol Sci.* (2019) Feb 17;20(4):865. doi: 10.3390/ijms20040865.

Almatroudi A. Silver nanoparticles: synthesis, characterisation and biomedical applications. *Open Life Sci.* (2020) Nov 19;15(1):819-839. doi: 10.1515/biol-2020-0094.

Dorgham RA, Abd Al Moaty MN, Chong KP, Elwakil BH. Molasses-Silver Nanoparticles: Synthesis, Optimization, Characterization, and Antibiofilm Activity. *Int J Mol Sci.* (2022) Sep 6;23(18):10243. doi: 10.3390/ijms231810243.

Sharma I, Gupta P, Kango N. Synthesis and characterization of keratinase laden green synthesized silver nanoparticles for valorization of feather keratin. *Sci Rep.* (2023) Jul 18;13(1):11608. doi: 10.1038/s41598-023-38721-6.

Pryshchepa O, Pomastowski P, Rafińska K, Gołębiowski A, Rogowska A, Monedeiro-Milanowski M, Sagandykova G, Michalke B, Schmitt-Kopplin P, Gloc M, Dobrucka R, Kurzydłowski K, Buszewski B. Synthesis, Physicochemical Characterization, and Antibacterial Performance of Silver-Lactoferrin Complexes. *Int J Mol Sci.* (2022) Jun 26;23(13):7112. doi: 10.3390/ijms23137112.

Chugh H, Sood D, Chandra I, Tomar V, Dhawan G, Chandra R. Role of gold and silver nanoparticles in cancer nano-medicine. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* (2018);46(sup1):1210-1220. Epub 2018 Mar 13. doi: 10.1080/21691401.2018.1449118

Pavelić K, Kraljević Pavelić S, Bulog A, Agaj A, Rojnić B, Čolić M, Trivanović D. Nanoparticles in Medicine: Current Status in Cancer Treatment. *Int J Mol Sci.* (2023) Aug 15;24(16):12827. doi: 10.3390/ijms241612827.

Kovács D, Igaz N, Gopisetty MK, Kiricsi M. Cancer Therapy by Silver Nanoparticles: Fiction or Reality? *Int J Mol Sci.* (2022) Jan 13;23(2):839. doi: 10.3390/ijms23020839.

Alarcon EI, Udekwu K, Skog M, Pacioni NL, Stamplecoskie KG, González-Béjar M, Polisetti N, Wickham A, Richter-Dahlfors A, Griffith M, Scaiano JC. The biocompatibility and antibacterial properties of collagen-stabilized, photochemically prepared silver nanoparticles. *Biomaterials.* 2012 Jun;33(19):4947-56. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.03.033.

Xiu ZM, Zhang QB, Puppala HL, Colvin VL, Alvarez PJ. Negligible particle-specific antibacterial activity of silver nanoparticles. *Nano Lett.* 2012 Aug 8;12(8):4271-5. doi: 10.1021/nl301934w.

Liu J, Zhao Y, Guo Q, Wang Z, Wang H, Yang Y, Huang Y. TAT-modified nanosilver for combating multidrug-resistant cancer. *Biomaterials.* 2012 Sep;33(26):6155-61. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.05.035.

Yang Y, Guo L, Wang Z, Liu P, Liu X, Ding J, Zhou W. Targeted silver nanoparticles for rheumatoid arthritis therapy via macrophage apoptosis and Re-polarization. *Biomaterials.* (2021), 264:120390. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.120390.

Guo D, Zhu L, Huang Z, Zhou H, Ge Y, Ma W, Wu J, Zhang X, Zhou X, Zhang Y, Zhao Y, Gu N. Anti-leukemia activity of PVP-coated silver nanoparticles via generation of reactive oxygen species and release of silver ions. *Biomaterials.* 2013 Oct;34(32):7884-94. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.07.015.

Yang EJ, Kim S, Kim JS, Choi IH. Inflammation formation and IL-1 $\beta$  release by human blood monocytes in response to silver nanoparticles. *Biomaterials.* 2012 Oct;33(28):6858-67. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.06.016.

Mani A, Vasanthi C, Gopal V, Chellathai D. Role of phyto-stabilised silver nanoparticles in suppressing adjuvant induced arthritis in rats. *Int Immunopharmacol.* 2016 Dec;41:17-23. doi: 10.1016/j.intimp.2016.10.013.

Rao K, Roome T, Aziz S, Razzak A, Abbas G, Imran M, Jabri T, Gul J, Hussain M, Sikandar B, Sharafad S, Raza Shah M. Berberin loaded gum xanthan stabilized silver nanoparticles suppress synovial inflammation through modulation of the immune response and oxidative stress in adjuvant induced arthritic rats. *J Mater Chem B.* 2018, 6, 4486-4501. doi:10.1039/c8tb00672e

- Yilma AN, Singh SR, Dixit S, Dennis VA. Anti-inflammatory effects of silver-polyvinyl pyrrolidone (Ag-PVP) nanoparticles in mouse macrophages infected with live *Chlamydia trachomatis*. *Int J Nanomedicine*. 2013;8:2421-32. doi: 10.2147/IJN.S44090.
- Chen Y, Guan M, Ren R, Gao C, Cheng H, Li Y, Gao B, Wei Y, Fu J, Sun J, Xiong W. Improved Immunoregulation of Ultra-Low-Dose Silver Nanoparticle-Loaded TiO<sub>2</sub> Nanotubes via M2 Macrophage Polarization by Regulating GLUT1 and Autophagy. *Int J Nanomedicine*. 2020 Mar 24;15:2011-2026. doi: 10.2147/IJN.S242919.
- Asl FD, Mousazadeh M, Taji S, Bahmani A, Khashayar P, Azimzadeh M, Mostafavi E. Nano drug-delivery systems for management of AIDS: liposomes, dendrimers, gold and silver nanoparticles. *Nanomedicine (Lond)*. (2023) Feb;18(3):279-302. doi: 10.2217/nmm-2022-0248.
- Malik T, Chauhan G, Rath G, Murthy RSR, Goyal AK. Fusion and binding inhibition” key target for HIV-1 treatment and pre-exposure prophylaxis: targets, drug delivery and nanotechnology approaches. *Drug Deliv* (2017) 24(1), 608–621.
- Dunn K, Edwards-Jones V. The role of Acticoat with nanocrystalline silver in the management of burns. *Burns*. 2004 Jul;30 Suppl 1:S1-9. doi: 10.1016/s0305-4179(04)90000-9.
- Lara HH, Ayala-Nuñez NV, Ixtepan-Turrent L, Rodriguez-Padilla C. Mode of antiviral action of silver nanoparticles against HIV-1. *J. Nanobiotechnol.*(2010) 8(1), 1–10.
- Rueggeberg FA. From vulcanite to vinyl, a history of resins in restorative dentistry. *J Prosthet Dent*. 2002 Apr;87(4):364-79. doi: 10.1067/mpr.2002.123400.
- Bolenwar A, Reche A, Dhamdhare N, Rathi S. Applications of Silver Nanoparticles in Dentistry. *Cureus*. (2023) Aug 25;15(8):e44090. doi: 10.7759/cureus.44090.
- Rai M, Ingle AP, Gade AK, Duarte MC, Duran N: Three Phoma spp. synthesised novel silver nanoparticles that possess excellent antimicrobial efficacy. *IET Nanobiotechnol*. (2015), 9:280-7. doi: 10.1049/iet-nbt.2014.0068
- Zhang Y, Zheng Y, Li Y, Wang L, Bai Y, Zhao Q, Xiong X, Cheng Y, Tang Z, Deng Y, Wei S. Tantalum Nitride-Decorated Titanium with Enhanced Resistance to Microbiologically Induced Corrosion and Mechanical Property for Dental Application. *PLoS One*. 2015 Jun 24;10(6):e0130774. doi: 10.1371/journal.pone.0130774.
- Sakthi Devi R, Girigoswami A, Siddharth M, Girigoswami K. Applications of Gold and Silver Nanoparticles in Theranostics. *Appl Biochem Biotechnol*. (2022) Sep;194(9):4187-4219. doi: 10.1007/s12010-022-03963-z.
- Porenczuk A, Grzeczakowicz A, Maciejewska I, Gołaś M, Piskorska K, Kolenda A, Gozdowski D, Kopeć-Swoboda E, Granicka L, Olczak-Kowalczyk D. An initial evaluation of cytotoxicity, genotoxicity and antibacterial effectiveness of a disinfection liquid containing silver nanoparticles alone and combined with a glass-ionomer cement and dentin bonding systems. *Adv Clin Exp Med*. 2019 Jan;28(1):75-83. doi: 10.17219/acem/76160.
- Fernandez CC, Sokolonski AR, Fonseca MS, Stanisic D, Araújo DB, Azevedo V, Portela RD, Tasic L. Applications of Silver Nanoparticles in Dentistry: Advances and Technological Innovation. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 2;22(5):2485. doi: 10.3390/ijms22052485.
- Yin IX, Zhang J, Zhao IS, Mei ML, Li Q, Chu CH. The Antibacterial Mechanism of Silver Nanoparticles and Its Application in Dentistry. *Int J Nanomedicine*. (2020) Apr 17;15:2555-2562. doi: 10.2147/IJN.S246764.
- de Castro DT, Do Nascimento C, Alves OL, de Souza Santos E, Agnelli JAM, Dos Reis AC. Analysis of the oral microbiome on the surface of modified dental polymers. *Arch Oral Biol*.(2018);93:107–114. doi:10.1016/j.archoralbio.2018.06.005
- Li Z, Sun J, Lan J, Qi Q. Effect of a denture base acrylic resin containing silver nanoparticles on *Candida albicans* adhesion and biofilm formation. *Gerodontology*. (2016);33(2):209–216. doi:10.1111/ger.12142
- Dias HB, Bernardi MIB, Marangoni VS, de Abreu Bernardi AC, de Souza Rastelli AN, Hernandes AC. Synthesis, characterization and application of Ag doped ZnO nanoparticles in a composite resin. *Mater Sci Eng C*. (2019);96:391-401. doi:10.1016/j.msec.2018.10.063

- Ai M, Du Z, Zhu S, Geng H, Zhang X, Cai Q, Yang X. Composite resin reinforced with silver nanoparticles-laden hydroxyapatite nanowires for dental application. *Dent Mater.* 2017 Jan;33(1):12-22. doi: 10.1016/j.dental.2016.09.038.
- Ioannidis K, Niazi S, Mylonas P, Mannocci F, Deb S. The synthesis of nano silver-graphene oxide system and its efficacy against endodontic biofilms using a novel tooth model. *Dent Mater.* (2019);35 (11):1614-1629. doi:10.1016/j.dental.2019.08.105
- Mishra P, Tyagi S. Surface analysis of gutta percha after disinfecting with sodium hypochlorite and silver nanoparticles by atomic force microscopy: an in vitro study. *Dent Res J (Isfahan).* (2018); 15 (4):242–247.
- Hernández-Gómora AE, Lara-Carrillo E, Robles-Navarro JB, Scougall-Vilchis RJ, Hernández-López S, Medina-Solís CE, Morales-Luckie RA. Biosynthesis of Silver Nanoparticles on Orthodontic Elastomeric Modules: Evaluation of Mechanical and Antibacterial Properties. *Molecules.* 2017 Aug 25;22(9):1407. doi: 10.3390/molecules22091407.
- Espinosa-Cristóbal LF, López-Ruiz N, Cabada-Tarín D, Reyes-López SY, Zaragoza-Contreras A, Constandse-Cortéz D, Donohué-Cornejo A, Tovar-Carrillo K, Cuevas-González JC, Kobayashi T. Antiadherence and antimicrobial properties of silver nanoparticles against streptococcus mutants on brackets and wires used for orthodontic treatments. *Journal of Nanomaterials* Volume 2018, Article ID 9248527, 11 pages <https://doi.org/10.1155/2018/9248527>
- Pokrowiecki R, Zaręba T, Szaraniec B, Pałka K, Mielczarek A, Menaszek E, Tyski S. In vitro studies of nanosilver-doped titanium implants for oral and maxillofacial surgery. *Int J Nanomedicine.* 2017 Jun 6;12:4285-4297. doi: 10.2147/IJN.S131163.
- Gunpath UF, Le H, Lawton K, Besinis A, Tredwin C, Handy RD. Antibacterial properties of silver nanoparticles grown in situ and anchored to titanium dioxide nanotubes on titanium implant against *Staphylococcus aureus*. *Nanotoxicology.* (2020); 14(1):97–110. doi:10.1080/17435390.2019.1665727
- Lampe I, Beke D, Biri S, et al. Investigation of silver nanoparticles on titanium surface created by ion implantation technology. *Int J Nanomedicine.* (2019);14:4709–4721. doi:10.2147/IJN.S197782
- Halkai KR, Mudda JA, Shivanna V, Rathod V, Halkai RS. Biosynthesis, characterization and antibacterial efficacy of silver nanoparticles derived from endophytic fungi against *P. Gingivalis*. *J Clin Diagn Res.* (2017);11 (9):ZC92. doi:10.7860/JCDR/2017/24731.9963
- Panáček A, Smékalová M, Večeřová R, Bogdanová K, Röderová M, Kolář M, Kilianová M, Hradilová S, Froning JP, Havrdová M, Prucek R, Zbořil R, Kvítek L. Silver nanoparticles strongly enhance and restore bactericidal activity of inactive antibiotics against multiresistant Enterobacteriaceae. *Colloids Surf B Biointerfaces.* (2016);142:392–399. doi:10.1016/j.colsurfb.2016.03.007
- Xu L, Wang YY, Huang J, Chen CY, Wang ZX, Xie H. Silver nanoparticles: Synthesis, medical applications and biosafety. *Theranostics.* (2020) Jul 11;10(20):8996-9031. doi: 10.7150/thno.45413.
- Soucacos PN, Johnson EO, Babis G. An update on recent advances in bone regeneration. *Injury.* (2008); 39: S1-S4.
- Xu L, Wang YY, Huang J, Chen CY, Wang ZX, Xie H. Silver nanoparticles: Synthesis, medical applications and biosafety. *Theranostics.* (2020) Jul 11;10(20):8996-9031. doi: 10.7150/thno.45413.
- Marsich E, Bellomo F, Turco G, Travan A, Donati I, Paoletti S. Nano-composite scaffolds for bone tissue engineering containing silver nanoparticles: preparation, characterization and biological properties. *J Mater Sci Mater Med.* 2013 Jul;24(7):1799-807. doi: 10.1007/s10856-013-4923-4.
- Qing T, Mahmood M, Zheng Y, Biris AS, Shi L, Casciano DA. A genomic characterization of the influence of silver nanoparticles on bone differentiation in MC3T3-E1 cells. *J Appl Toxicol.* 2018 Feb;38(2):172-179. doi: 10.1002/jat.3528.
- Zhang R, Lee P, Lui VC, Chen Y, Liu X, Lok CN, To M, Yeung KW, Wong KK. Silver nanoparticles promote osteogenesis of mesenchymal stem cells and improve bone fracture healing in osteogenesis mechanism mouse model. *Nanomedicine.* 2015 Nov;11(8):1949-59. doi: 10.1016/j.nano.2015.07.016. Epub 2015 Aug 15.
- Greulich C, Kittler S, Epple M, Muhr G, Köller M. Studies on the biocompatibility and the interaction of silver nanoparticles with human mesenchymal stem cells (hMSCs). *Langenbecks Arch Surg* 394, 495–502 (2009). <https://doi.org/10.1007/s00423-009-0472-1>.

Greulich C, Diendorf J, Simon T, Eggeler G, Epple M, Köller M. Uptake and intracellular distribution of silver nanoparticles in human mesenchymal stem cells. *Acta Biomater.* 2011 Jan;7(1):347-54. doi: 10.1016/j.actbio.2010.08.003.

Damle A, Sundaresan R, Rajwade JM, Srivastava P, Naik A. A concise review on implications of silver nanoparticles in bone tissue engineering. *Biomater Adv.* (2022) Oct;141:213099. doi: 10.1016/j.bioadv.2022.213099.

Nqakala ZB, Sibuyi NRS, Fadaka AO, Meyer M, Onani MO, Madiehe AM. Advances in Nanotechnology towards Development of Silver Nanoparticle-Based Wound-Healing Agents. *Int J Mol Sci.* (2021) Oct 19;22(20):11272. doi: 10.3390/ijms222011272.

Berthet M, Gauthier Y, Lacroix C, Verrier B, Monge C. Nanoparticle-based dressing: The future of wound treatment? *Trends Biotechnol.* (2017), 35, 770-784.

Chakrabarti S, Chattopadhyay P, Islam J, Ray S, Raju PS, Mazumder B. Aspects of nanomaterials in wound healing. *Curr. Drug Deliv.* (2018), 16, 26-41.

Franková J, Pivodová V, Vágnerová H, Juránová J, Ulrichová J. Effects of silver nanoparticles on primary cell cultures of fibroblasts and keratinocytes in a wound-healing model. *J. Appl. Biomater. Funct. Mater.* (2016), 14, e137-e142.

Du J, Wong KKY. *Nanomaterials for Wound Healing: Scope and Advances*; Elsevier Inc.: Amsterdam, The Netherlands, (2019); pp.211-230.

Rigo C, Ferroni L, Tocco I, Roman M, Munivrana I, Gardin C, Cairns WR, Vindigni V, Azzena B, Barbante C, Zavan B. Active silver nanoparticles for wound healing. *Int J Mol Sci.* 2013 Mar 1;14(3):4817-40. doi: 10.3390/ijms14034817.

Liu X, Lee PY, Ho CM, Lui VC, Chen Y, Che CM, Tam PK, Wong KK. Silver nanoparticles mediate differential responses in keratinocytes and fibroblasts during skin wound healing. *ChemMedChem.* 2010 Mar 1;5(3):468-75. doi: 10.1002/cmdc.200900502.

Chowdhury S, De M, Guha R, Batabyal S, Samanta I, Hazra SK, Ghosh, TK, Konar A, Sarbani H. Influence of silver nanoparticles on post-surgical wound healing following topical application. *European Journal of Nanomedicine*, vol. 6, no. 4, 2014, pp. 237-247. <https://doi.org/10.1515/ejnm-2014-0030>

Franková J, Pivodová V, Vágnerová H, Juránová J, Ulrichová J. Effects of silver nanoparticles on primary cell cultures of fibroblasts and keratinocytes in a wound-healing model. *J Appl Biomater Funct Mater.* (2016); 14: 137-142.