



## Nanotechnology-Based Antimicrobial Surface-Coating Technologies and Their Potential Applications

Gökhan Gurur Gökmen<sup>1,a</sup>, Duygu Kışla<sup>1,b,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Food Engineering, Faculty of Engineering, Ege University, 35100 Bornova, Izmir, Turkey

\*Corresponding author

ARTICLE INFO	ABSTRACT
<p><i>Review Article</i></p> <p>Received : 30/09/2021 Accepted : 11/04/2022</p> <p><b>Keywords:</b> Nanotechnology Nanoparticles Antimicrobial Surface coating Pathogen</p>	<p>Nanotechnology has a wide study field including organic and/or inorganic particles smaller than 100 nanometers and all kinds of technological studies developed using these particles. In the production of nanoparticles, top-down approaches in which macro-sized materials were reduced to nano-sizes and bottom-up approaches in which atoms / molecules were increased to nano-sizes by different chemical reactions, are used. Currently, nanoparticles produced by top-down approaches might be used in many industries such as food industry, water treatment systems, cosmetics, and medicine. Microorganisms that tend to move, adhere, and colonize a solid surface, cause the formation of microbial biofilm on these surfaces. Microbial biofilms show high resistance to traditional antimicrobial applications in industrial environments especially where food is processed, water piping systems, biological tissues and medical implants. Therefore, the requirement has emerged to make not only the surfaces in direct contact with people, but also the surfaces in contact with food, to be resistant to microorganisms by different antimicrobial coating techniques. In this review, it is aimed to give information about the production methods of nanomaterials, different antimicrobial surface-coating techniques, the mechanism of antimicrobial nanoparticles on microorganisms and potential applications of antimicrobial surfaces.</p>

Türk Tarım – Gıda Bilim ve Teknoloji Dergisi, 10(5): 821-837, 2022

## Nanoteknoloji Temelli Antimikrobiyal Yüzey Kaplama Teknolojileri ve Potansiyel Uygulama Alanları

MAKALE BİLGİSİ	ÖZ
<p><i>Derleme Makale</i></p> <p>Geliş : 30/09/2021 Kabul : 11/04/2022</p> <p><b>Anahtar Kelimeler:</b> Nanoteknoloji Nanomalzemeler Antimikrobiyal Yüzey kaplama Patojen</p>	<p>Nanoteknoloji, 100 nanometreden daha küçük boyutlara sahip organik ve/veya inorganik partiküller ve bu partikülleri kullanarak geliştirilen her türlü teknolojik çalışmaları kapsayan geniş bir çalışma alanına sahiptir. Nanopartiküllerin üretiminde makro boyutlardaki malzemelerin nano boyutlara indirildiği top-down yaklaşımları ve atom / moleküllerin farklı kimyasal reaksiyonlarla nano boyutlara çıkarıldığı bottom-up yaklaşımından faydalanılmaktadır. Günümüzde daha çok top-down yaklaşımlarla üretilen nanopartiküller gıda sanayii, su arıtma sistemleri, kozmetik ve tıp gibi pek çok endüstriyel alanda kullanılabilir. Katı bir yüzeye doğru hareket etme, tutunma ve kolonileşme eğilimindeki mikroorganizmalar, bu yüzeylerde mikrobiyal biyofilm oluşumuna neden olmaktadır. Özellikle gıdaların işlendiği endüstriyel ortamlarda, su boru sistemlerinde, biyolojik dokularda ve tıbbi implantlarda mikrobiyal biyofilm oluşumları geleneksel antimikrobiyal uygulamalara karşı yüksek direnç göstermektedir. Bu nedenle yalnızca doğrudan insanlarla temas halinde olan yüzeyler değil gıdaların temas ettiği yüzeylerin de farklı antimikrobiyal kaplama teknikleriyle mikroorganizmalara karşı dirençli hale getirilmesi ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Bu derleme çalışmasında, nanomalzemelerin üretim yöntemleri, farklı antimikrobiyal yüzey kaplama teknikleri, antimikrobiyal nanopartiküllerin mikroorganizmalar üzerindeki etki mekanizmaları ve antimikrobiyal yüzeylerin potansiyel kullanım alanları hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.</p>

<sup>a</sup> [gokhangurur@hotmail.com](mailto:gokhangurur@hotmail.com)

<sup>b</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1180-0682> | [duygu.kisla@ege.edu.tr](mailto:duygu.kisla@ege.edu.tr)

<https://orcid.org/0000-0002-6993-3883>



This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License

## Giriş

Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi'ne göre sağlık hizmetiyle ilişkili enfeksiyonların (HCAI, healthcare-associated infection) Avrupa'da her yıl dört milyondan fazla kişinin, ABD'de ise yaklaşık 1,7 milyon kişinin hastalanmasına neden olduğu tahmin edilmektedir. Bu enfeksiyonlara bağlı olarak ise ABD'de 99.000, Avrupa'da 37.000 kişinin ölümüne doğrudan veya dolaylı olarak neden olduğu düşünülmektedir (ECDC, 2013). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 yılında yayınladığı bildiride bakterilerle mücadelede antibiyotiklerin yetersiz kaldığı, bu nedenle de yenilikçi antibiyotik ikameleri veya takviyeleri için araştırma – geliştirmenin gerekliliği ve önemi vurgulanmıştır (WHO, 2017). Ayrıca yayınlanan bildiride insan sağlığı için en yüksek riski oluşturan 12 bakteri ailesi ise *Acinetobacter baumannii* (Karbapenem dirençli), *Pseudomonas aeruginosa* (Karbapenem dirençli), *Enterobacteriaceae* [Karbapenem dirençli, GSBL (Genişlemiş Spektrumlu Beta-Laktamaz) üreten], *Enterococcus faecium* (Vankomisin dirençli), *Staphylococcus aureus* (Metisilin dirençli, Vankomisin dirençli), *Helicobacter pylori* (Klaritromisin dirençli), *Campylobacter* spp. (Florokinolon dirençli), *Salmonella* (Florokinolon dirençli), *Neisseria gonorrhoeae* (Sefalosporin dirençli, Florokinolon dirençli), *Streptococcus pneumoniae* (Penisilin duyarlı olmayan), *Haemophilus influenzae* (Ampisilin dirençli), *Shigella* spp. (Florokinolon dirençli) şeklinde açıklanmıştır. Bu bakterilerin ortak özellikleri, bilinen ve geleneksel olarak uygulanmakta olan antibakteriyellerden en az birine karşı dirençli olmalarıdır. Bu nedenle de Dünya Sağlık Örgütü, yayınladığı bildiride hem kamu kurumlarına hem de özel kuruluşlara bu tehlikeli bakteri grupları ile mücadelede alternatif yeni antibakteriyel ajanlar geliştirilmesi için destek çağrısında bulunmuştur.

Mulani ve ark. (2019) bilinçsiz ve sürekli olarak antibiyotik kullanımı ve hastane enfeksiyonlarına maruz kalma sonucunda dünyadaki hastane kaynaklı enfeksiyonların %15,5'inden sorumlu olan çoklu ilaç direncine sahip bakterilerin ortaya çıkmasına neden olduğunu belirtmişlerdir. “ESKAPE” terimi ise çoklu ilaç direncine sahip ve giderek virülansı artmakta olan 6 patojeni tanımlamak için kullanılmaktadır. *E. faecium*, *Staph. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* ve *Enterobacter* spp. türlerinden oluşan ESKAPE patojenleri hastane kaynaklı enfeksiyonların çoğundan sorumlu olmakla birlikte antibakteriyel ajanların etkisinden de kaçma yeteneğine sahiptirler (Mulani ve ark. 2019, Zhen ve ark., 2019).

Geleneksel olarak mikroorganizmaların inhibisyonunda antibiyotikler, fungusitler ve antiviral ilaçların da dahil olduğu antimikrobiyal reaktifler ve çeşitli farmasötik olmayan kimyasallar kullanılmıştır. Bununla birlikte bu reaktiflerin yaygın bir şekilde kullanımı, çevre kirliliği ve potansiyel antimikrobiyal direnç konusunda derin endişelere neden olmaktadır (Boda ve Basu, 2016). Ayrıca, mikroorganizmalar bir kez bir yüzeye tutunup o bölgede kolonize olduklarında, biyofilm oluşması da kaçınılmaz olmaktadır. Antibiyotikler gibi geleneksel antimikrobiyal ajanların da planktonik mikroorganizma enfeksiyonları üzerindeki etkinliği bilinmektedir, ancak bir biyofilmi inhibe etmek veya ortadan kaldırmak için her iki

uygulama da yetersiz kalmaktadır (Costerton, 1995). Bu durum ise antimikrobiyal reaktiflere karşı koruyucu bir difüzyon bariyeri sağlayan biyofilm matrisiyle açıklanmaktadır.

Patojen mikroorganizmaların yüzeylere tutunmasını önlemek veya inhibe etmek için geliştirilen en yenilikçi yaklaşım, antifouling ve/veya sidal özelliklere sahip kaplamalarla kendi kendini dezenfekte edebilen antimikrobiyal yüzeylerin oluşturulmasıdır. Bu kaplamalar temas halinde mikroorganizmaları öldürebilmekte, onları uzaklaştırmakta ve/veya yüzeyde biyofilm oluşumunu önleyebilmektedir. Bu özellikleriyle de özellikle medikal ekipmanlar için oldukça ilgi çekici olmaktadır. Antimikrobiyal kaplama geliştirmek için literatürde pek çok fiziksel ve kimyasal teknoloji açıklanmıştır. Bunlar içerisinde en çok yer alanlar ise aktif ajanların (gümüş, bakır, çinko veya antibiyotiklerin nanopartikülleri) kullanımıyla elde edilen kaplamalar, mikroorganizma ile temas halinde aktifleşen hareketsizleştirilmiş moleküller (kuaterner amonyum polimerleri veya peptitler) ya da ışık varlığında aktive olan moleküllerden (Titanyum dioksit [TiO<sub>2</sub>] gibi) elde edilen kaplamalardır (Chen, 2014; Dizaj, 2014).

Günümüzde bile halen genel hastane odalarının yüzey hijyeni için herhangi bir mikrobiyolojik kalite kontrol standardı bulunmamaktadır (Rawlinson ve ark., 2019). Bu durum oldukça şaşırtıcı olmakla birlikte hastane kaynaklı enfeksiyon verilerine bakıldığında, bu standartların gerekliliği ve geliştirilmesine karşı duyulan ihtiyaç da oldukça açıktır. Dancer (2004) tarafından hastane yüzeyleri için iki maddeden oluşan bir hijyen standardı önerilmiştir: i) indikatör organizmaların izlenmesi ve ii) örneklenen bir alandaki toplam aerobik koloni sayımı. Bu standartlardan ilki *Staph. aureus*, *Clostridium difficile* ve vankomisin dirençli enterokoklar (indikatör organizmalar) gibi klinik öneme sahip mikroorganizmalar için klinik alanın takip edilmesiyle ilgilidir ve bu mikroorganizmalar için bir yüzey kontaminasyon standardı da <1 kob/cm<sup>2</sup> olarak önerilmiştir. İkinci standart ise toplam aerobik koloni sayımı (AKS) ile ilgilidir. ABD ve İsveç gibi ülkelerin gıda işleme tesisleri için oluşturdukları işletme yüzeylerinde toplam AKS standartları halihazırda mevcuttur (<5 kob/cm<sup>2</sup>) ve bu standartların hastanelerdeki el temas yüzeyleri için de kullanılması önerilmiştir.

Son yıllarda sağlık ve biyomedikal endüstrilerinde, su arıtma sistemlerinde, gıda paketleme ve depolamasını içeren farklı sanayi kuruluşlarında artan mikrobiyal kontaminasyon riski büyük bir endişe oluşturmuş ve bu durum antimikrobiyal yüzeylere olan bilimsel ve endüstriyel ilginin artmasına neden olmuştur (Bogdanos ve Sakkas, 2019; Gustavsson ve ark., 2019). Kontamine yüzey kaynaklı enfeksiyonlar bir zamanlar yalnızca sınırlı yaşam alanına maruz kalan astronotlar ve hastanede ameliyat sırasında veya çeşitli doku tedavileri sırasında tıbbi ekipmanlara temas etmek durumunda kalan insanlarla sınırlıyken, son zamanlarda yukarıda bahsedilen ortamlarda gıdalarla veya doğrudan insanlarla temas sonucu akut solunum sendromu ve metisilin dirençli *Staph. aureus* gibi ciddi enfeksiyon kaynaklarının da ortaya çıktığı belirtilmiştir (Darouiche, 2004; Wilson ve ark., 2007; Chan ve ark., 2015). Bu durumlar göz önüne alındığında antimikrobiyal yüzeyler sadece savunma,

havacılık ve tıp endüstrisi alanlarında değil, aynı zamanda günlük hayatımızda sıklıkla kullandığımız musluk, masa, sandalye ve kapı kollarından bilgisayar klavyeleri, cep telefonları, tekstil ürünlerine kadar karşımıza çıkan hemen her yüzeyde kendine yer bulma potansiyeline sahiptir (Adlhart ve ark., 2018).

Bu çalışmanın amacı nanomalzemelerin üretim yöntemleri, farklı antimikrobiyal yüzey kaplama teknikleri, antimikrobiyal nanopartiküllerin mikroorganizmalar üzerindeki etki mekanizmaları ve antimikrobiyal yüzeylerin potansiyel kullanım alanları ile ilgili yapılan çalışmaları derlemek ve antimikrobiyal yüzey kaplama teknolojisinde yapılacak olan çalışmalarda araştırmacılara ışık tutmaktır.

## Nanomalzemeler ve Antimikrobiyal Yüzeyler İçin Önemi

### *Nanomalzemeler*

Atomsal ve nano boyuttaki sistemleri ifade eden nano yapılar farklı fiziksel, kimyasal ve termal proseslerin bir arada kullanılmasıyla elde edilmektedir. Bu şekilde farklı süreç kombinasyonlarıyla üretilen nano yapılar sayesinde antimikrobiyal özellikteki ajanların veya antibiyotiklerin salınımı, kendi kendini temizleyebilen kumaşlar, esnek ve dayanımı yüksek malzemeler ve nano boyutlarda makina imalatı gibi farklı alanlarda kendine yer bulabilmektedir (Ersöz ve ark., 2018). Avrupa Komisyonu'nun nanomalzeme tanımı için yayınladığı Tavsiye Kararına göre nanomateryal, bağlanmamış halde veya biriktirilmiş ya da yığın olarak partikülleri içeren doğal, tesadüfi veya üretilmiş bir malzemeyi ifade eder ve burada parçacık boyutu dağılımının %50 veya daha fazlasının 1 – 100 nm boyut aralığında olması gerektiği belirtilmiştir (European Commission, 2011).

Nanopartikül üretiminde top-down ve bottom-up olmak üzere iki farklı yaklaşımdan faydalanılmaktadır. Top-down yaklaşımında makro boyutlardaki bütün haldeki malzeme farklı fiziksel ve kimyasal yöntemlerle nano boyutlara indirgenirken bottom-up yaklaşımda ise nanopartikül, atom ve moleküllerin çeşitli kimyasal işlemlerle nano boyutlara getirilmesiyle elde edilmektedir (Yazıcı, 2009). Top-down ve bottom-up yaklaşımlarında kullanılan başlıca yöntemler Şekil 1.'de gösterilmiştir (Yazıcı, 2009; Ateş ve Bahçeci, 2015).

Nanopartikül içeren veya kaplanmış malzemelerin diğer malzemelerden ayrılan en önemli iki özelliği artırılmış yüzey alanı ve kuantum davranışlarıdır. Nanopartiküllerin yüzey / hacim oranının artması reaktivite, direnç, sertlik ve elektriksel özelliklerinin de daha duyarlı hale gelmesine olanak sağlamaktadır. Buna ek olarak, partiküllerin nano düzeyde boyutlarının azalmasıyla malzeme kuantum özellik kazanmakta ve optik, elektrik ve manyetik özellikleri bakımından makro boyutlara kıyasla daha farklı davranabilmektedir (Mongillo, 2007; Ramsden, 2011).

### *Antimikrobiyal Yüzeyler*

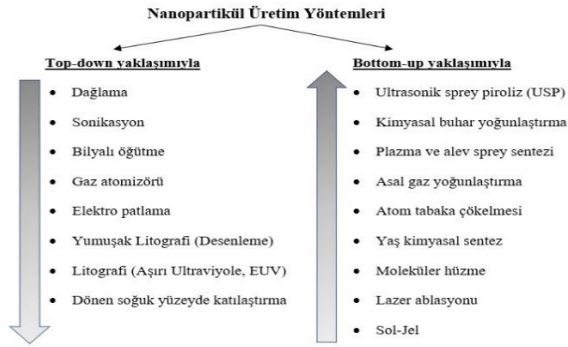
Doğaları gereği katı bir yüzeye doğru hareket etme ve bu bölgelerde kolonileşme eğiliminde olan mikroorganizmalar, tutunup çoğalabildikleri bu yüzeylerde zamanla mikrobiyal biyofilm oluşturmaktadırlar (Garrett ve ark., 2008). Mikrobiyal biyofilmlerin çeşitli hastalıklara ve ekonomik kayıplara neden olması ve geleneksel antibiyotik uygulamalara karşı yüksek direnç göstermesi

gibi nedenler bilim insanlarını mikrobiyal kolonizasyona karşı direnç gösteren sentetik yüzeyler ve/veya yüzey kaplamaları üzerine araştırma yapmaya itmiştir (Thomas ve ark., 2005; Bowler, 2018).

Antimikrobiyal özellikte malzeme geliştirirken malzeme yüzeylerinin topografik ve hidrofobik özelliklerinin kontrol edilebilir olması, yüzey – mikroorganizma etkileşimi üzerinde de etkili olmaktadır. Bu tür yüzeyler geliştirilirken çeşitli kimyasal ve fiziksel yaklaşımlar kullanılmaktadır. Kimyasal yaklaşımlar daha çok işlevselleştirme, kimyasal modifikasyon veya nanopartiküller, antibiyotikler ve polimerler gibi antimikrobiyal özellikteki malzemeler ile kaplama yöntemlerinden oluşmaktadır. Bu kimyasal yaklaşımlar ve kaplama yöntemleri, kullanılan antimikrobiyal ajana karşı mikroorganizmanın direnç gösterme olasılığı veya kullanılan ajanın toksisitesi ile sınırlanmaktadır (Zeng ve ark., 2018). Fiziksel yaklaşımlar ise mikrobiyal tutunmayı ve kolonizasyonu önlemek için malzeme yüzey topografyasında değişiklikler yapma temeline dayanmaktadır. Bu yaklaşımla elde edilen yüzeylerde mikrobiyal tutunmanın yüzey pürüzlülüğüne, nano modellemeye ve kullanılan nanomateryalin geometrik özelliklerine bağlı olduğu belirtilmiştir (Van der Westen ve ark., 2018; Idumah ve ark., 2019). Antimikrobiyal bir yüzey oluşturmak için birden fazla teknik ve strateji kullanılmaktadır ancak bunlar temel olarak üç yaklaşım altında sınıflandırılabilir (Song ve ark., 2020): i) yüzeye antimikrobiyal ajanların entegre edildiği yaklaşım; ii) mikrobiyal tutunmalara karşı direnç özellikleri gösteren malzemelerin entegre edildiği yaklaşım ve iii) her iki yaklaşımın da birlikte kullanıldığı yaklaşımlardır.

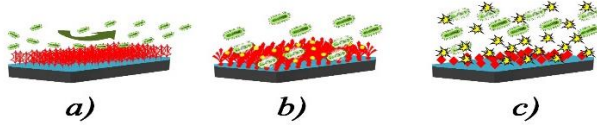
Günümüzde halihazırda pazarlanmakta olan veya araştırma aşamasındaki ürünler çeşitli antimikrobiyal kaplama teknolojileriyle geliştirilebilmektedir. Bu teknolojilerin bazıları, yüzeyden salınan organik antimikrobiyallerden [antimikrobiyal ajan olarak Triklosan [5-kloro-2-(2,4-diklorofenoksi)-fenol] içeren Microban] diğerleri ise inorganik antimikrobiyallerden (gümüş iyonu gibi) oluşmaktadır. Salınabilir antimikrobiyalleri kullanan bu tekniklerin en büyük dezavantajı mikrobiyal direnci indüklemeye potansiyelidir çünkü bu ürünler sürekli olarak çevreye aktif bileşiklerin salınımını yapmaktadır. Mikroorganizmaların bu bileşiklere uzun süre maruz kalması -kaçınılmaz olarak- kullanılan antimikrobiyallere karşı mikrobiyal direncin artmasına yol açacaktır. Buna rağmen Page ve ark. (2009) gümüş (Ag) veya bakıra (Cu) direnç gösteren çok az sayıda mikroorganizma olduğunu belirtmiştir.

Antimikrobiyal yüzey tasarımında nanomalzemelerin kullanımı, eşsiz fiziksel ve kimyasal özellikleri sayesinde mikrobiyal inhibisyonda büyük umut vadetmektedir. Nanomalzemelerin hacme göre geniş yüzey alanları, mikroorganizmaların membranları ile etkileşimi mümkün kıldığı gibi nanomalzemeler ile yapılan yüzey kaplamaları üstün antimikrobiyal özellikli malzemeler geliştirilmesine de olanak tanımaktadır (Rai ve ark., 2017). Antimikrobiyal yüzey tasarımında kullanılan nano malzemeler metal nanopartikülleri (Parham ve ark., 2016), karbon nanopartikülleri (Dizaj ve ark., 2015), nanopartikül – antibiyotik hibritleri (Moorcroft ve ark., 2018), kil mineralleri (MMT, montmorillonit) (Rapacz-Kmita ve ark., 2017) ve polimer nanokompozitler (Harito ve ark., 2019) şeklindedir.



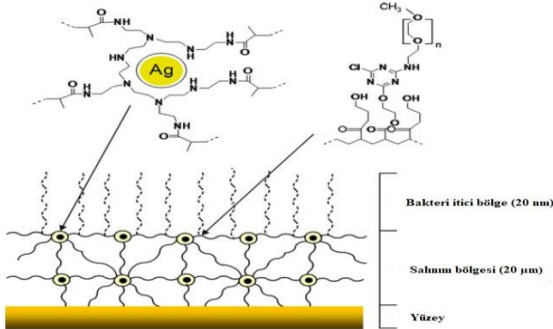
Şekil 1. Nanopartikül üretiminde kullanılan top-down ve bottom-up yaklaşımları (Yazıcı, 2009; Ateş ve Bahçeci, 2015)

Figure 1. Top-down and bottom-up approaches used in nanoparticle production (Yazıcı, 2009; Ateş and Bahçeci, 2015)



Şekil 2. a) Tutunma önleyici yüzey modeli, b) Temas öldürücü yüzey modeli, c) Antimikrobiyal ajan salınımlı yüzey modeli.

Figure 2. a) A pattern of anti-adhesive surface, b) A pattern of contact-killing surface, c) A pattern of antimicrobial agent releasing surface.



Şekil 3. Tutunma önleyici ve antimikrobiyal gümüş nanopartikül salınımlı yüzey modeli. Yüzeydeki ağ modeli, polietilenimin ile çapraz bağlı ve polietilen glikol ile yüzeye aşılansmış poli (2-hidroksietilakrilat)'tan oluşmaktadır. Polietilenimin bağlantıları, içerisindeki şablon konteynırların karakteristik özellikleri sayesinde nanopartikül oluşturan gümüş iyonlarını ( $Ag^+$ ) alabilmektedir (Ho ve ark., 2004).

Figure 3. Concept of anti-adhesive and antimicrobial silver nanoparticle releasing surface. The network is composed of poly (2-hydroxyethylacrylate) crosslinked with polyethyleneimine and surface-grafted with polyethylene glycol. The polyethyleneimine junctions take up silver ions ( $Ag^+$ ), which then form nanoparticles due to the template character of these nano-containers (Ho et al., 2004).

## Antimikrobiyal Yüzey Tasarımında Temel Yaklaşımlar

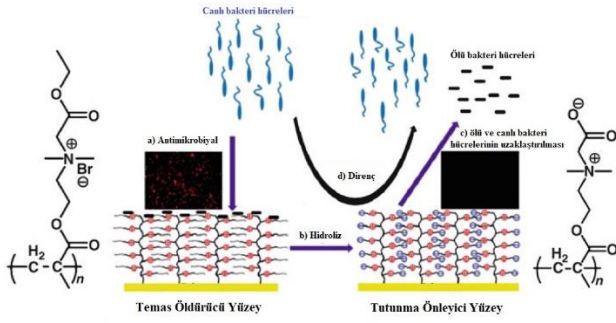
Önceki bölümlerde de vurgulandığı gibi özellikle mikrobiyal biyofilmlere karşı geleneksel antibiyotiklerin yetersiz kalması sonucu doğan alternatif antibiyotik ikameleri bulma ihtiyacı, antimikrobiyal kaplamaların daha çok önem kazanmasına neden olmuştur. Herhangi bir yüzeyde biyofilm oluşumu tamamlandıktan sonra mikrobiyal kaynaklı enfeksiyon ve toksinlerin yayılması da kaçınılmaz olmaktadır. Hemen her yüzeyde bulunabilen biyofilmler, planktonik hücreler veya dağılmış küçük biyofilmlerin bir yüzeye tutunmasıyla başlayarak hücre proliferasyonunu takip eden hücre dışı bir polisakkaritin ekspresyonu ile meydana gelmektedir (Landini ve ark., 2010). Bu polisakkarit matrisler, içinde barındırdıkları hücreleri antibiyotik muamelelerine karşı normale göre bin kata kadar daha fazla korumaktadır. Bu nedenle geliştirilecek olan antimikrobiyal yüzeylerin öncelikle mikrobiyal tutunmayı ve kolonizasyonu önlemesi gerekmektedir (Tiller, 2008). Antimikrobiyal yüzey tasarımında ele alınan temel yaklaşımlar tutunma önleyici, temas öldürücü (temas aktif) ve antimikrobiyal ajanların salındığı yüzeyler olarak sınıflandırılmaktadır.

### Tutunma Önleyici

Mikroorganizmaların yüzeylere tutunması iki aşamalı bir model kullanılarak açıklanmaktadır. Bunlardan ilki spesifik olmayan fizikokimyasal etkileşimlerin aracılık ettiği ilk, hızlı ve geri dönüşümlü olan Faz I; ikincisi ise türe özgü tutunma proteinlerinin yer aldığı kilitlenme aşaması olan Faz II şeklinde tanımlanmaktadır (Cloutier ve ark., 2015). Tutunma önleyici yüzey kaplamaları için kullanılan en yaygın stratejiler, substrat yüzeylerine pek çok farklı yöntemle bağlanabilen polimer katmanlardan ve fırçalardan oluşmaktadır. Ayrıca kullanılan polimerlerin türleri lineerden dallıya, yıldız şeklinde veya homo - polimerlerden blok - kopolimerlere kadar çeşitlilik göstermektedir (Zhao ve Brittain, 2000; Cheng ve ark., 2008; Fundeanu ve ark., 2010). Bu polimerlerin hepsinin ortak noktası ise çoğu durumda hidrofilitik özellikte olmalarıdır. Polimerler yüzeylere yüksek yoğunlukta uygulandıkları için genellikle polimer fırçalar olarak adlandırılmaktadırlar. Yüzeye bağlanan polimer zincirlerin yoğunluğu ne kadar yüksek olursa, tutunma önleyici özellikleri de o kadar iyi olmaktadır. Ayrıca bağlanan polimerlerin zincir uzunlukları da mikrobiyal tutunmayı önlemede büyük bir öneme sahiptir. Zincir uzunluğu arttıkça, yüzeyin tutunma önleyici özellikleri de bir o kadar artmaktadır (Bridges ve Garcia, 2008). Tutunma önleyici yüzeylere ait bir model örneği Şekil 2a'da şematize edilmiştir.

Polimer fırçalar ile oluşturulmuş yüzeylerin tutunma önleyici mekanizmaları, suyla etkileşime geçerek sterik bir engel oluşturan fırçaların yüzeye yakın bölgelerde itici bir tabaka oluşturması şeklinde açıklanmaktadır (Roosjen ve ark., 2004). Başka bir tutunma önleyici yüzey yaklaşımı ise yüzeye yaklaşan mikroorganizmaların bağlanma bölgelerinin (tutunma proteini veya polisakkaritler) aktif olarak kesilmesi ile elde edilmektedir. Bu sayede mikroorganizmaların yüzeylere tutunması engellenmiş olacaktır (Kristensen ve ark., 2008) ve bu tip yüzeyler daha çok hidrolitik enzimler kullanılarak elde edilebilmektedir.





Şekil 4. Temas öldürücü ve tutunma önleyici yaklaşımla geliştirilmiş bir yüzey örneği. a) Antimikrobiyal özellikteki katyonik poli (*N, N*-dimetil-*N*-(etoksikarbonilmetil)-*N*-[2'-(metakriloloksi)etil]-amonyum bromür) yüzeydeki bakterileri etkili bir şekilde öldürür. b) Yüzeğe bağlanan polimer, hidroliz sonucu kirlenmeye karşı dirençli zwitteriyonik türevine dönüştürülür. c) Yüzeyde kalan ölü bakteri hücreleri zwitteriyonik yüzeyden uzaklaştırılır. d) Zwitteriyonik yüzeyin kendisi bakteriyel yapışmaya karşı oldukça dirençlidir (Cheng ve ark., 2008).

Figure 4. An example of a surface developed by contact-killing and anti-adhesion approach. a) Antimicrobial cationic poly (*N, N*-dimethyl-*N*-(ethoxycarbonylmethyl)-*N*-[2'-(methacryloyloxy)ethyl]-ammonium bromide) effectively kills bacteria on the surface. b) The polymer is converted into the corresponding nonfouling zwitterionic derivative upon hydrolysis. c) Dead bacteria remaining on the surface are repelled from the zwitterionic surface. d) The zwitterionic surface itself is highly resistant to bacterial adhesion (Cheng et al., 2008).

Proteazlar, glikosidazlar ve lipazlar gibi hidrolazların yüzeylere bağlanması durumunda mikroorganizmaların tutunmalarının engellenebildiği kabul edilmektedir ve konuyla ilgili olarak immobilize subtilisinin *Ulva linza* ve diatom *Navicula perminuta* gibi deniz mikroorganizmalarının tutunmalarını önlemede çok etkili oldukları gösterilmiştir (Leroy ve ark., 2008; Tasso ve ark., 2009).

Tutunma önleyici yüzeylerin ilk örneği, polietilen glikol (PEG) içeren blok kopolimerler kullanarak yüzey modifikasyonunu gerçekleştiren Humphries ve ark. (1987) tarafından yapılmıştır. Araştırmacılar çalışmalarında PEGilasyon sonrasında elde ettikleri yüzeylerin *Pseudomonas* spp., *Serratia marcescens* ve *Str. mutans* türlerinin tutunmalarını %99 oranında engellediğini belirtmişlerdir.

Tutunma önleyici yüzeyler, yüzeyde biyofilm oluşmadan önce bakterilerin kolayca uzaklaştırılmasını sağlamak için bakteriler ile yüzey arasındaki tutunma kuvvetini azaltmaktadır. Bu özellikteki yüzeyler, yüzeye temas sonucu ortaya çıkan HCAI'yi önleyebilir veya azaltabilirken yüzeyin bulunduğu ortamdaki mikroorganizmaları öldürerek sayısının azalmasını sağlayamamaktadır (Zhang ve ark., 2013). Tutunma önleyici yüzey kaplama uygulamalarında nanoyapılar oldukça önemlidir çünkü üç boyutlu nanomorfolojide etkin hava tutulması bu yüzeyleri süperhidrofobik ve kaygan hale getirmektedir. *Staph. aureus*'un nanoyapılı hidrofilik alüminyum yüzeyinde, elektro-parlatılmış düz yüzeye

kıyasla tutunmasının dört kat azaltılarak koloni oluşturan birimlerde (kob) %88'lik bir azalmayla sonuçlandığı bildirilmiştir (Hizal ve ark., 2017). Nanoyapılı yüzeyler başka bir çalışmada elektrospun polistiren nanofiler kullanılarak hazırlanmıştır. Oksijen plazması ile muamele sonrasında, 40 mV'lik negatif zeta potansiyeli sayesinde *Escherichia coli* tutunmasını sınırlayan süperhidrofilik bir yüzey elde edilmiştir. Florlamadan sonra ise bakterilere karşı kendi kendini temizleme yeteneğine sahip süperhidrofobik bir yüzey elde edilmiş, bu sayede de başlangıçta tutunan bakteriler sonraki yıkama ile etkin bir şekilde uzaklaştırılmıştır (Yuan ve ark., 2017).

### Temas Öldürücü (Temas aktif) Yüzeyler

Temas öldürücü yüzey kaplamaları, kullanılan antimikrobiyal ajanların yalnızca ihtiyaç halinde aktive olması bu sayede de kaplanan yüzeydeki miktarının tükenmesini önlemek amacıyla geliştirilmiştir. Antimikrobiyal ajanların esnek ve hidrofobik özellikteki polimer zincirler yardımıyla malzeme yüzeyine kovalent olarak bağlandığı bu sistemlerde, antimikrobiyal mekanizmanın kullanılan ajanın temas anı itibarıyla hücre duvarı ve membranına zarar vererek hücre ölümünü gerçekleştirildiği düşünülmektedir (Tiller ve ark., 2001; Lewis ve Klibanov, 2005). Temas öldürücü yüzeylerin basit bir modeli Şekil 2b.'de şematize edilmiştir. Temas öldürücü yüzeylerde ana mekanizmalar, fiziksel parçalama veya iyon dengesinin bozulması gibi membran etkileşimlerine dayandığından hem katyonik bileşikler [Kuaterner Amonyum Bileşikleri (KAB), kitosan, Antimikrobiyal Peptitler (AMP) vb.] hem de enzimler bu sistemler için en aktif bileşiklerdir (Green ve ark., 2011). Temas öldürücü yüzey modeline ait ilk örnek Isquit ve ark. (1972) tarafından cam yüzeylerini DOW5700 olarak da anılan silan 3-(trimetoksilil)-propildimetiloktadesil amonyum klorür ile modifiye ettikleri çalışmada gösterilmiştir. Model, bir polimer yardımıyla cam yüzeyine bağlanan membran aktif bir antimikrobiyalin Gr (+) bakteri hücre duvarına nüfuz ederek, hücre zarına ulaşması ve mikroorganizmayı öldürmesi fikri üzerine inşa edilmiştir.

Temas öldürücü yüzeyler, antimikrobiyal ajanların salınmadan mikroorganizmaların inaktive edilmesi prensibine dayanmaktadır. Bu yüzeylerde iki farklı mekanizmanın yer aldığı düşünülmektedir (Krumm ve Tiller, 2014): i) antimikrobiyal ajanın bir polimer zinciri yardımıyla substrat yüzeyine bağlandığı ve mikroorganizmanın sitoplazma membranına ulaşan antimikrobiyallerin sitoplazmayı delmesine / parçalamasına izin verdiği, ii) alternatif olarak, selüloz nanofillerine aşlanmış 3-aminopropil trimetoksililan gibi pozitif yüklü KAB'lerin hücre zarındaki fosfolipitleri ayırması sonucu bakterilerin öldürülmesi (Tiller ve ark., 2001; Bieser ve Tiller, 2011) durumlarıdır.

Polimer fırçalar, antimikrobiyal ajan salınımı olmaksızın temas öldürücü yüzeylerin hazırlanmasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu durum, polimer fırçalar yardımıyla yüzeye bağlanan antimikrobiyal moleküllerin bir kez bir yüzeye bağlandıktan sonra aktivitelerinin çoğunu kaybetmesiyle açıklanmaktadır (Murata ve ark., 2007; Gao ve ark., 2011). Polimer fırçalar, aktif moleküller için esnek bir çapa görevi görürken, aynı zamanda bu moleküller bakteride veya bakteri içerisindeki hedef etki

bölgesine ulaşabilmelidir. KAB ve/veya AMP'leri yüzeylere bağlamadaki etkinlikleri ispatlanan polimer fırçaların, antimikrobiyal yüzey etkinliğindeki en önemli parametreleri polimer zincir uzunluğu ve zincir yoğunluğudur (Muszanska ve ark., 2014).

Temas öldürücü yüzeyler içerisinde yer alan ve diğerlerinden tamamen farklı bir yaklaşım ise yüzeylere hareketsiz hale getirilmiş bakteriyofajların bağlanmasıdır (Melo ve ark., 2016). Bakteriyofajlar, bakterileri enfekte eden, oldukça etkili ve temas öldürücü yüzey çalışmalarında kullanılmak için nispeten uygun maliyetli virüslerdir. Bakteriyofajlar konakçıya özgü olmalarına rağmen hem Gr (+) hem de Gr (-) bakteri türlerini enfekte edebilen geniş bir konak aralığına sahip olabilmektedirler (Reardon, 2014). Bakteriyofajların fizorpsiyon (fiziksel adsorpsiyon), elektrostatik bağlanma ve kovalent bağlanma yollarıyla farklı yüzeylere bağlanması (altın, cam, hidrojel) ile ilişkili pek çok çalışma yapılmıştır (Hosseinioust ve ark., 2011; Tawil ve ark., 2013; Hosseinioust ve ark., 2014). Özellikle neme karşı çok hassas olan fajlar kurutulduklarında aktivitelerini kaybedebilmektedirler. Buna rağmen hem ıslatma ile tekrar aktivasyonları mümkündür hem de polisakarit eklenmesi ile stabiliteyi arttırılabilmektedir (Hosseinioust ve ark., 2014).

#### **Antimikrobiyal Ajanların Salındığı Yüzeyler**

Antimikrobiyal ajanların salındığı yüzeyler, salınımını gerçekleştirdiği maddeler açısından ve tasarımları gereği toksik özelliktedirler ve bu durum da bu tip yüzeylerin bazı dezavantajlara sahip olmasına ve halen kavramsal tartışmaların odağında olmasına neden olmaktadır. Ayrıca bu yüzeylerin saldıkları ajanlar yavaş yavaş inaktif hale geldiklerinden, maruz kalan mikroorganizmalarda (özellikle bakteriler) yeni bir direnç oluşumunu indükleyebilme ihtimali de göz önünde bulundurulmalıdır (Krumm ve Tiller, 2014). Salınım bazlı kaplamalar, sürekli olarak antimikrobiyal bileşik salınımıyla hem yüzeye tutunmuş hem de kaplanmış yüzeye yaklaşan planktonik bakterilerin öldürülmesini sağlamaktadırlar (Şekil 2c.). Sisteme dahil edilen antimikrobiyal ajanların salınımı, sulu ortama difüzyon ya da kovalent bağların erozyon / degradasyonu ile veya hidrolizi ile sağlanmaktadır (Campoccia ve ark., 2013). Geleneksel antimikrobiyal inhibisyon yöntemleriyle karşılaştırıldığında, substrat yüzeyinden sistemik toksisite veya ekotoksisite sınırlarını aşmadan, doğrudan elüsyonla bölgesel olarak yüksek bir antimikrobiyal ajan sağlama imkânı sunmaktadır. Sistem, antimikrobiyal ajan salınımının yalnızca ihtiyaç duyulduğunda gerçekleşmesini sağladığı için, mikroorganizmaların salınan ajanlara karşı direnç kazanma ihtimalleri de en aza indirilmektedir (Cloutier ve ark., 2015).

Mikroorganizmaların uzaklaştırıldığı ve/veya temas halinde öldürüldüğü antimikrobiyal yüzey sistemleri her ne kadar etkili ve fonksiyonel görünse de özellikle nemli ve biyolojik atıklarla kirlenmiş yüzeyler zamanla bu etkilerini kaybetmektedirler. Bunun nedeni mikroorganizma veya proteinler dışında yüzeye tutunabilen ve yüzeye bağlı haldeki polimerlerin işlevlerini kaybetmesine neden olan çok çeşitli malzemelerin olmasıdır. Ayrıca, özellikle temas öldürücü yüzeylerde yüksek konsantrasyonlarda mikroorganizmaların öldürülmesi sonucu yüzeyde

meydana gelen ölü hücre kalıntıları da mikrobiyal kirliliğe neden olmakta ve yüzeyin etkinliğini kaybetmesiyle sonuçlanmaktadır. Tutunma önleyici ve temas öldürücü yüzeylerdeki bu eksikliklerden dolayı antimikrobiyal ajanların salındığı yüzeylerin geliştirildiği yaklaşımlar ortaya çıkmıştır. Salınım bazlı bir sistem geliştirmek için özellikle son yıllarda çok çeşitli antimikrobiyal bileşikler geliştirilmiştir. Bunlardan en eski olanı ve halen en yaygın olarak kullanılan yüzeylerin antimikrobiyal ajan ile kaplanması veya gözenekli yüzeylere ajanların emdirilmesi şeklindedir. Kaplama işleminde antimikrobiyal ajanların özel bir bağlama mekanizması içermemesi, yüzeye kaplanan ajanların hızlı bir şekilde salınımı ile sonuçlanmaktadır (Abe ve ark., 2011). Antimikrobiyal yüzey salınım sistemlerinde en çok kullanılan ajanlar ise poli (metakrilik asit) (PMMA), poliakrilik asit (PAA), poli (laktik-koglikolik asit) (PLGA), hidroksiapatit, poliüretan (PÜ), hyaluronik asit ve kitosan şeklindedir (Hetrick ve ark., 2006).

Tiller (2011) antimikrobiyal ajanların salındığı sistemlerin kendi içerisinde üç farklı mekanizmayla tasarlanabileceğini belirtmiştir. Bunlar; kontrollü salınım, tetiklenen salınım, antimikrobiyal ajanların katalitik olarak üretildiği ve salındığı yüzeyler şeklinde sınıflandırılmaktadır.

#### **Kontrollü Salınım**

Salınım temelli yüzeyler arasında antimikrobiyal ajanların kontrollü salınımı kullanılan en eski yaklaşımdır. Bu yaklaşımla geliştirilen yüzeylerde, salınan antimikrobiyal ajanlar genellikle mikroorganizmaların tamamen yok edildiği bir öldürme bölgesi ve yüzeyden uzaklaştıkça mikroorganizmalar öldürülme de hücelere zarar verildiği bir dış inhibisyon bölgesinden oluşmaktadır. Bu sistemlerin en büyük dezavantajı ise yüzeye bağlanan aktif bileşenlerin zamanla tükenmesi ve sistemin etkinliğini kaybetmesidir. Bu nedenle antimikrobiyal ajanların kontrollü salındığı yüzeylerde belirli periyotlarda kaplama işleminin yenilenmesi gerekmektedir. Kontrollü salınım özellikli antimikrobiyal bir yüzey geliştirmek için kullanılacak kaplama materyalleri gümüş bileşenleri, furanonlar, iyodür ve nitrik oksit gibi kolayca salınabilen aktif bileşenlerdir (Kristinsson ve ark., 1991; Nablo ve Schoenfish, 2003; de Nys ve ark., 2006).

#### **Tetiklenen Salınım**

Yukarıda bahsedilen kontrollü salınım sistemlerinde ortaya çıkan sürekli salınımına bağlı olarak yüzeye bağlanan rezervuar ajanın tükenmesi ve mikroorganizmalarda meydana gelebilecek antimikrobiyal direnç oluşumu gibi eksikliklere karşı bir çözüm olarak geliştirilen tetiklenen salınım sistemlerinde, antimikrobiyal ajanın biyofilm oluşumu veya pH değişimi gibi belirlenen parametrelerdeki değişikliklere bağlı olarak salınması amaçlanmaktadır. Bunun için de polimer matris içine hapsedilmiş veya yüzeye farklı bağlayıcılar ile bağlanmış antimikrobiyalın kontaminasyona özgü enzim ve metabolit gibi bir biyokimyasal faktörle yüzeyden salınımı gerçekleştirilmektedir (Tiller, 2011). Tetiklenen salınım sistemlerinin ilk örneği Suzuki ve ark. (1998) tarafından gerçekleştirilmiştir. Araştırmacılar önceki çalışmalarında (Tanihara ve ark., 1998) bir yara enfeksiyonu durumunda kandaki trombin miktarının önemli derecede arttığını belirlemişlerdir. Buna göre de enfeksiyon durumunda kullanılmak üzere kapsüledikleri Gentamisin

antibiyotiğini polivinil alkol ve trombin ile bozunabilir özellikteki peptid bağları ile bağlamışlardır. Geliştirilen sisteme göre, yara enfeksiyonu durumunda ortamda artan trombin miktarına bağlı olarak peptid bağları bozunmakta ve Gentamisin serbest bırakılmaktadır. Bu sayede *Staph. aureus* ve *P. aeruginosa* hücreleri, enfeksiyonun erken safhalarında öldürülmektedir (Suzuki ve ark., 1998).

*Antimikrobiyal Ajanların Katalitik Olarak Üretildiği ve Salındığı Yüzeyler*

Salınım temelli yüzey teknolojilerinde en yenilikçi ve en umut verici yaklaşımlardan biri olan antimikrobiyal ajanların katalitik şekilde üretildiği ve salındığı bu sistemlerde, tükenmeyen bir salınım sistemi elde edilmesi amaçlanmıştır. Bu sistemler teorik olarak mükemmel görüneler de salınımı gerçekleştirilen katalitik ajanlar oldukça reaktif özelliktedirler ve bu da onları potansiyel olarak toksik özellikli yapmaktadır. Ayrıca, katalitik bir antimikrobiyal ajan üretmek için sistemin sürekli olarak bir enerji kaynağı (UV/ görünür ışık, elektrik akımı, kimyasal enerji vb.) ile beslenmesi gerekliliği de bu yaklaşımın dezavantajları arasındadır. Bu yaklaşımda katalitik antimikrobiyal ajan üretmek için kullanılan katalizörler ise daha çok inorganik nano materyallerden, organik fotoduyarlatıcılardan veya bazı enzimlerden oluşmaktadır (Tiller, 2011).

Doğada anataz, rutil ve brukit formlarında bulunan titanyum dioksit ( $TiO_2$ ) kristallerinin anataz ve rutil formlarının fotokatalitik özellikte olduğu, bu özellikleri ise nanoboyutlardaki  $TiO_2$ 'nin anataz ve rutil formlarının yüzey kusurlarından dolayı gösterdiği belirtilmektedir (Zeiger ve ark., 1977; Watanabe ve ark., 1999). Nadtochenko ve ark. (2006) tarafından yapılan çalışmada farklı  $TiO_2$  materyallerinden ve UV ışık kullanılarak üretilen reaktif  $TiO_2$  varlığında *E. coli* K12 suşunda 3-5 log kob/ml aralığında inhibisyon olduğu belirtilmiştir. Yüksek antimikrobiyal etkisi sayesinde mükemmel bir salınım materyali olarak görülen  $TiO_2$ 'nin farklı sanayilerde kullanımını zorlaştıran üç temel dezavantajı vardır. Bunlar: i) sistemin çalışması için gerekli su ihtiyacı, ii) enerji kaynağı olarak UV ışık gereksinimi ve iii) katalitik  $TiO_2$ 'nin zamanla bütün organik materyalleri degrade etmesi. Bu nedenle fotokatalitik  $TiO_2$  temelli salınım sistemlerinin cam, kalsiyum karbonat veya silika gibi inorganik yüzeylerin olduğu ortamlarda, su ve UV ışık varlığında başarılı bir şekilde kullanımı mümkün olmaktadır (Houlding ve Gratzel, 1983; Dung ve ark., 1984).

Antimikrobiyal katalitik bileşen üretmek için kullanılabilir bir diğer katalizör de sudur. UV ışık, su ve oksijen varlığında ışıkla aktive olan bölgelerde hidroksil radikalleri, süperoksit radikal anyonları, hidrojen peroksit ve diğer reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretilmesini sağlamaktadır. Öte yandan, bu bileşiklerin yarı ömürleri milisaniye bazında olduğu için, salınabilecekleri ve etkin olabilecekleri bölgeler de mikrometre altı mesafelerdir (Jaeger ve Bard, 1979).

Yukarıda anlatılan yaklaşımlarla geliştirilen antimikrobiyal yüzeyler tek bir yaklaşımdan oluşan katmanlardan oluşabileceği gibi birden fazla yaklaşımın birlikte kullanıldığı çok katmanlı sistemlerden de oluşabilmektedir. Bu şekilde iki farklı yaklaşım (tutunma önleyici ve antimikrobiyal ajan salınımı) kullanılarak geliştirilen bir yüzey örneği Ho ve ark. (2004) tarafından

yayınlanmıştır. Araştırmacıların geliştirdikleri yüzey kaplama materyali, iki katmanlı olarak gümüş iyonlarının ( $Ag^+$ ) salındığı bir salınım ve mikrobiyal tutunmanın engellendiği bir tutunma önleyici katmandan oluşmaktadır (Şekil 3.). Şekilde 3.'te de görüldüğü gibi gümüş nanopartikülleri hidrofilik özellikteki polietilenimin çapraz bağlarından oluşan bir polimer ağ içerisine hapsedilmiştir. Bu ağ gümüş iyonlarını selektif olarak tekrar tekrar yüzeye bağlanan PEG gümüş iyonlarının polimer ağı difüzyonunu engellemeyen ancak mikroorganizmaları etkili bir şekilde uzaklaştırabilme özelliğindedir (Ho ve ark., 2004). Temas öldürücü ve tutunma önleyici yaklaşımlarının birlikte kullanılarak geliştirilen ilk antimikrobiyal yüzey çalışması örneği ise Cheng ve ark. (2008) tarafından geliştirilmiştir. Araştırmacılar altın yüzeyine atom transfer radikal polimerizasyon (ATRP) yöntemiyle poli [N, N-dimetil-N-(etoksikarbonilmetil)-N-[2'-(metakriloloksi)etil]-amonyum bromür] polimerini aşlamışlardır. Katyonik özellikteki bu polimer, yüzeye gelen *E. coli* K12'yi temas anında etkili bir şekilde öldürmüş daha sonra ise baş grubun hidroliziyle zwitteriyonik bir özellik kazanarak hem ölü hem de canlı bakteri hücrelerinin yüzeyden uzaklaştırılmasını sağlamıştır (Şekil 4.). Çalışma prensibi ve etkinliği açısından çok iyi tasarlanmış olan bu sistemin tek dezavantajı ise polimer yapıdaki temas öldürücü özellik sağlayan rezervuarın zamanla tükenerek sistemin yalnızca tutunma önleyici olarak çalışabilecek olmasıdır. Ayrıca Sambhy ve ark. (2006) gümüş bromür nanopartikülleri ve poli (4-vinilpiridinyum) tuzlarından oluşan ve suda çözünmeyen bir kompozit geliştirmişler ve bu sayede hem antimikrobiyal ajan salınımı hem de temas öldürücü özelliğe sahip bir yüzey elde etmişlerdir. Burada gümüş nanopartikülü sürekli salınarak yüzeye yaklaşan mikroorganizmaları öldürmekte, KAB ise yüzeye tutunan mikroorganizmaları öldürmektedir.

### Antimikrobiyal Yüzey Kaplama Teknikleri

Yüzey kaplamalarının endüstriyel uygulamalardaki ilk rolü, korozyon ve mekanik dirençten koruma sağlamaktı (Jiang ve ark., 2017). Gelişen teknolojiyle birlikte nanobilimdeki ilerlemeler de artmış, bu sayede polimer / nanokompozit bazı kaplamalar ve antimikrobiyal yüzeyler gibi çeşitli amaçlar için geliştirilmiş ve kullanılmıştır (Kausar, 2018). Farklı teknikler kullanılarak geliştirilen antimikrobiyal yüzeylere dair yapılan çalışmalar Çizelge 1.'de verilmiştir. Antimikrobiyal özellikte bir yüzey geliştirmek için çeşitli fiziksel ve kimyasal teknikler kullanılmaktadır. Bu teknikleri basitten karmaşığa doğru biriktirme, katılama, işlevselleştirme ve implantasyon şeklinde dört grupta incelemek mümkündür. Biriktirme tekniği nanopartiküllerin bir yüzey üzerinde daldırma, püskürtme veya eğirme gibi yöntemlerle yüzeye bağlandığı ve daha çok ince film kaplamalar veya difüzyon bariyer kaplamaları elde edilmek için kullanılmakta olan bir yöntemdir. İmplantasyon tekniği ise elektroegirme, mikro-ark oksidasyon, fiziksel buhar biriktirme (PVD), kimyasal buhar biriktirme (CVD) ve elektrobiriktirme gibi daha kompleks sistemlerin kullanıldığı, daha fonksiyonel ve çok katmanlı kaplama modellerinin tasarlanabildiği bir kaplama tekniğidir (Nagaraja ve ark., 2020).

Çizelge 1. Farklı kaplama teknikleri ile geliştirilen yüzeylerin mikroorganizmalar üzerindeki antimikrobiyal etkileri.  
Table 1. Antimicrobial effects of surfaces developed by different coating techniques on microorganisms.

Teknik	Kaplama materyali	Yüzey (substrat)	Hedef mikroorganizma	İnhibisyon	Kaynak
Biriktirme (daldırma)	Polimalamid	Cam	<i>Staph. aureus</i> MTCC 3160	%100	Nagaraja ve ark., 2019
			<i>E. coli</i> MTCC 1687	%31,8	
Biriktirme	Piperazin polimeri	Cam	<i>Mycobacterium smegmatis</i> MTCC 944	%100	Jalageri ve ark., 2019a
			<i>Candida albicans</i> MTCC 7253	%41,9	
Plazma biriktirme	Gümüş katkılı elmas benzeri karbon (Ag-DLC)	Silikon (Si)	<i>Staph. aureus</i> MTCC 3160	%95,7	Cloutier ve ark., 2014
Biriktirme (plazma polimerizasyonu)	İzopentil nitrit (IPN)	Polietilen tereftalat (PET)	<i>E. coli</i> ATCC 25922	>%99	
Atmosfer Basıncı Plazma Kimyasal Buhar Biriktirme (APCVD), Yanma Kimyasal Buharı Biriktirme (CCVD)	Silikon oksit (SiO <sub>2</sub> ) ve Gümüş nanopartikülleri	Borosilikat cam	<i>Staph. epidermidis</i> ATCC 35984	Bakteriyostatik etki	Michl ve ark., 2015
Biriktirme (daldırma)	Jeffamin polimeri	Cam	<i>E. coli</i>	%100	Zimmermann ve ark., 2011
			<i>Staph. aureus</i> MTCC 3160, <i>E. coli</i> MTCC 1687, <i>M. smegmatis</i> MTCC 944 (tüberküloz varyantı), <i>C. albicans</i> MTCC 7253	%99	Jalageri ve ark., 2019b
Plazma uygulaması	0-20 dk uygulama süresi	Cerrahi dikiş ipi (polipropilen, polietilen tereftalat, polidioksanon, glikolik asit)	<i>E. coli</i> K12	Bakteriyel tutunma yalnızca PP dikiş iplerinde zamanla lineer azalma göstermiştir	Serrano ve ark., 2015
Plazma biriktirme (Atmosfer basıncı plazma)	Nisin peptit	Paslanmaz çelik	<i>Bacillus subtilis</i> 168	%100	Duday ve ark., 2013
İmplantasyon (Plazma daldırma)	Zn/Ag	Titanyum	<i>E. coli</i> ATCC 25922	%99	Jin ve ark., 2014
İmplantasyon (Plazma)	Zirkonyum oksit (ZrO <sub>2</sub> )	Mg-Ca ve Mg-Sr alaşımları	<i>Staph. aureus</i>	%100	Zhao ve ark., 2014

### Antimikrobiyal Yüzeylerde Hedef Bakteri Bölgeleri

Antimikrobiyal bir ajanın etkili olabilmesi için mikrobiyal hedef bölgelerine ulaşması ve buradaki bileşenler ile etkileşime girmesi gerekmektedir. Örneğin, glutaraldehit (GTA), proteinlerle kuvvetli bir şekilde reaksiyona girerek çapraz bağ oluşturmakta, bu sayede de muhtemelen normal enzimatik aktiviteyi inhibe ederek önemli hayati fonksiyonların durmasına neden olmaktadır (Maillard, 2002). Kullanılan antimikrobiyal türüne bağlı olarak, hedeflenen bölge hücre içerisinde olmasına rağmen mikrobiyal hücre ile antimikrobiyal ajanın ilk reaksiyonu hücre yüzeyine ilk bağlanma ile gerçekleşmektedir.

Antimikrobiyallerin hücre içine nüfus edebilmeleri ve hedef bölgeye ulaşmaları için hücrenin dış tabakasında bazı değişiklikler meydana gelebilmektedir. Antimikrobiyal ajanın hücrenin dış tabakasında, sitoplazma membranında ve hücre sitoplazmasında meydana getirdiği hasarlar; hedef bölgenin doğasına bağlı olarak ajanın sidal ve statik etkisine katkıda bulunmaktadır (Maillard, 2002). Sonuç olarak antimikrobiyal bir ajanın genel etki mekanizmasının mikroorganizmanın temelde üç farklı bölgesiyle etkileşimiyle ilişkili olduğu söylenebilir: i) hücre duvarı bileşenleriyle etkileşim; ii) sitoplazmik



membran ile etkileşim ve iii) hücre sitoplazmasındaki bileşenler ile etkileşim. Farklı antimikrobiyal ajanların kullanıldığı ve bu ajanların farklı mikroorganizmalar üzerindeki etki mekanizmalarına ait çalışmalar Çizelge 2a ve b.'de sunulmuştur.

Mikroorganizmaların sitoplazma membranı üzerinde etkili olan antimikrobiyal ajanlar, öncelikle hücre içi bileşenlerden potasyumun ( $K^+$ ), ardından inorganik fosfatların, amino asitlerin, 260 nm'de absorbe edilen materyallerin, nükleik asit ve proteinlerin sızması şeklinde etki göstermektedir (Lambert ve Hammond, 1973). Hücre içi bileşenlerin sızması durumu her zaman hücre ölümüyle sonuçlanmadığından daha çok bakteriyostatik bir etkiye neden olduğu görülmektedir. Söz konusu bileşenlerin sızıntı hızı ve kapsamı ise mikroorganizma türüne, membran aktif maddelerin tipine ve kullanılan antimikrobiyalin verimini etkileyen faktörlere (konsantrasyon ve sıcaklık gibi) bağlıdır (Davies ve ark., 1968). Yukarıda da bahsedildiği gibi proteinlerle güçlü bir etkileşime girebilen GTA, Gr (-) bakterilerde, hücre duvarı bileşenleriyle, özellikle lipoproteinlerle etkileşime girmektedir. Yüksek konsantrasyonlardaki GTA, hücre duvarı yapısındaki proteinlerle yüksek derecede çapraz bağlanma yapmaları sonucu bakteri hücrelerinin temel işlevlerinin tümünü olmasa da çoğunu gerçekleştiremeyecekleri anlamına gelmekte ve bu durum da bakterisidal bir etkiyle sonuçlanmaktadır (Walsh ve ark., 1999).

Bir mikroorganizma, antimikrobiyal bir madde ile muamele edildiğinde potansiyel hedef bölgeleri genellikle hücre yapısından ve biyosentetik yollardan oluşmaktadır. Geçmişten bugüne yapılan çalışmalar neticesinde, bakteri hücreesindeki potansiyel hedef bölgeleri ve onların antimikrobialleri altı kategoride sınıflandırılmıştır. Bunlar; hücre duvarı biyosentezi ( $\beta$ -laktamlar, glikopeptidler), hücre zarları (kolistin, daptomisin), protein biyosentezi (aminoglikozitler, makrolidler, tetrasiklinler, oksazolidinonlar, streptograminler), DNA replikasyonu (florokinolonlar), RNA sentezi (ansamisinler) ve folat biyosentezidir (sülfonamidler, antifolatlar) (Lange ve ark., 2007).

Vankomisin gibi tek bir hedef bölgeyi etkileyen antibiyotikler, zamanla mikroorganizmanın yatay gen transferi veya mutasyon gibi yollarla mikroorganizmanın antibiyotiğe karşı direnç kazanmasına neden olabilmektedir (Okano ve ark., 2017). Bu tip mikroorganizmalar antibiyotikleri indirgeyen veya değiştiren enzimleri, antibiyotiklerin hedef bölgeye ulaşmasını engelleyen yapısal modifikasyonları veya mekanizmaları ya da antibiyotik tarafından indüklenen yeni biyosentez yollarını geliştirerek antibiyotiğin öldürücü veya zarar verici etkisinde kaçmaktadırlar (Fernandes, 2006; Dunning Hotopp, 2011). Bu durum da evrimin doğal seleksiyon kurallarına göre antibiyotiğe dirençli türlerin gelişmesine ve çoğalmasına olanak sağlamaktadır.

## Uygulama Alanları

Önceki bölümlerde de belirtildiği gibi antimikrobiyal özellikteki metal, enzim, antimikrobiyal peptid, antibiyotikler ve diğer ajanlar kullanılarak geliştirilen yüzeyler çeşitli patojen mikroorganizmalara karşı yüksek

antimikrobiyal etki göstermektedirler. Bu durum antimikrobiyal nanopartiküllerin günlük hayatımızda karşımıza çıkabilecek bütün endüstriyel alanlarda kendine potansiyel bir kullanım alanı bulabileceği anlamına gelmektedir. Aşağıda bazı endüstriyel alanlarda yapılan yüzey kaplama çalışmalarıyla ilgili bilgiler derlenmiştir.

### Gıda Sanayii

Gıda sanayiinde, gelişen sanayi ve teknolojiyle birlikte üreticilerin öncelikli hedefi ürettikleri gıdaların raf ömrünün artırılması, tazeliğinin korunması ve kalite özelliklerinin artırılmasıyla birlikte daha güvenilir gıdaların tüketiciye sunulması olmuştur. Bu nedenle nano ölçekteki partiküllerle geliştirilen gıda ambalajlarında yalnızca antimikrobiyal özellik değil ambalaj materyallerinin oksijen sızdırma özellikleri ve gıdada meydana gelebilecek mikrobiyal kontaminasyon kaynaklı veya enzimatik bozulmalara karşı tüketiciyi anında uyaracak nanosensör sistemlerinin de geliştirilmesi amaçlanmıştır (Saka ve Gülel, 2015; Hoseinnejad ve ark., 2018).

Antimikrobiyal gıda ambalajı üretiminde çoğunlukla poli (vinil alkol), poli (etilen glikol), poli ( $\epsilon$ -kaprolakton) polimerlerini içeren ve metal nanopartiküllerden oluşan bir polimer metrik kullanılmaktadır (Dobrucka ve Ankiel, 2018; Valencia ve ark., 2019). Gıda sanayiinde kullanılacak olan antimikrobiyal ambalajlar genellikle antimikrobiyal ajanların iyonik veya kovalent bağlar ile polimer yüzeyine bağlanması ya da polimer yüzeyine adsorpsiyonu olmak üzere iki yöntemle üretilmektedir (Dobrucka ve Ankiel, 2018). Bu amaçla yapılan çalışmaların çoğunda Ag, Ag-Cu, CuO, ZnO ve TiO<sub>2</sub> gibi nanometallerin yüksek antimikrobiyal özellik ve yüksek stabilite gösterdikleri belirtilmiştir. Bunun yanında, özellikle uzun raf ömrüne sahip gıda ambalajlarında kullanılacak olan antimikrobiyal maddelerin ambalajdan ürüne salınan miktarlarının hassas bir şekilde tespit edilmesi ve belirtilmesi yasal olarak da zorunlu hale getirilmiştir (Sekhavat Pour ve ark., 2015; Hoseinnejad ve ark., 2018). Lomate ve ark. (2018) solvent buharlaştırma yöntemiyle düşük yoğunluklu polietilen / Cu film geliştirmişler ve Cu nanometallerinin varlığıyla ambalajın antimikrobiyal ve mekanik özelliklerinin geliştirildiğini açıklamışlardır. Ayrıca, literatürde nişasta / poli (vinil alkol) ZnO kullanarak ambalajın UV bariyer ve mekanik özellikleri (Jayakumar ve ark., 2019), montmorillonit / CuO nanokompoziti ile kitosan filmlerin antimikrobiyal, optik ve mekanik özelliklerinin (Nouri ve ark., 2018) geliştirildiği gibi farklı ambalaj örnekleri de mevcuttur. Lu ve ark. (2018) çift eksenli yönlendirilmiş propilen ve düşük yoğunluklu polietilenden (BOPP/LDPE) oluşan geleneksel filmi soğuk plazma uygulamasıyla nanofibrillenmiş selüloz (NC) ve nisin ile kaplamışlar ve gelişmiş oksijen bariyeri ve antimikrobiyal özellikli aktif ambalaj geliştirmeyi amaçlamışlardır. Yapılan çalışmalar sonucunda, NC ve nisin kaplaması ile elde edilen ambalajın oksijen geçirgenliğinin anlamlı bir şekilde azaldığı, *Listeria monocytogenes*'e karşı antimikrobiyal özelliklerinin ise kaplama solüsyonundaki nisin miktarı ile doğru orantılı olarak arttığı belirtilmiştir. Bu çalışmalara ek olarak, dünyanın en büyük cam eşya üreticilerinden biri olan ve ülkemizde faaliyet göstermekte olan Şişecam A.Ş., 2020 yılı aralık ayında patentini aldıkları V-block teknolojisini geliştirmişlerdir (Anon, 2021).

Çizelge 2a. Antimikrobiyal yüzey kaplamada kullanılan maddeler ve farklı mikroorganizmalar üzerindeki etki mekanizmaları.

Table 2a. Materials used in antimicrobial surface coating and their mechanisms of action on different microorganisms.

Kaplama ajanı	Hedef mikrobiyal suşlar	Etki mekanizması	Kaynak
Gümüş (Ag)	<i>Staph. aureus</i> (ATCC 25923, PTCC 1431) <i>E. coli</i> (ATCC 25922, ATCC 10536, K12) <i>Bacillus spp.</i>	Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte tiyol gruplarına bağlanarak enzimlerin deaktivasyonuna neden olduğu ve solunum zincirini inhibe ettiği düşünülmektedir. Gümüş iyonları, bakteriyel hücre duvarında peptidoglikan tabakanın yıkımına ve hücre zarında lizise neden olmaktadır. Ayrıca DNA zincirindeki bazlara bağlanan gümüş iyonları, DNA replikasyonunu engellemektedir. ROS üretimine neden olur.	Jung ve ark., 2009 Choi ve ark., 2008 El Badawy ve ark., 2010 Mirzajani ve ark., 2011 Xiu ve ark., 2011
Bakır (Cu)	Çeşitli Gr (+) ve Gr (-) bakteriler ile yapılan çalışmalar mevcuttur.	ROS üretimine ve antioksidanların tükenmesine neden olmaktadır. Bakteriyel hücre yapılarında lipid peroksidasyonlarını indüklemektedir. Protein fonksiyonlarında bozulmaya ve enzim aktivitelerinde kayba neden olmaktadır.	Lemiere ve ark., 2013
Çinko (Zn)	Metisilin dirençli <i>Staph. aureus</i>	Enzimatik aktiviteyi engellemektedir.	Samani ve ark., 2012
Galyum (Ga)	Çeşitli Gr (+) ve Gr (-) bakteriler ile yapılan çalışmalar mevcuttur.	Demir benzeri davranışıyla bakteriyel metabolizmayı bozmaktadır.	Kelson ve ark., 2013
Kuaterner Amonyum Bileşikleri (KAB) ve Oktenidin	<i>E. coli</i> ATCC 25922 <i>P. aeruginosa</i> ATCC 25853 <i>Staph. aureus</i> ATCC 25923	Bakteriyel enzimler ve hücre zarı bileşenlerinde moleküller arası etkileşimleri bozmaktadır.	Pereira ve ark., 2008 Melo ve ark., 2011 Baier ve ark., 2013
Klorheksidin	<i>Staph. aureus</i> (ATCC 6538, COL) <i>Staph. epidermidis</i> 138	Negatif yüklü bakteriyel hücre duvarına bağlanarak hücre zarının bozulmasına ve hücre lizisine neden olmaktadır.	Kim ve ark., 2008 Harris ve ark., 2006
Furanonlar	<i>Staph. epidermidis</i> ATCC 35984	Bakteriyel Quorum-sensing ve bakteriyel kolonileşme yollarını etkilemektedir.	Baveja ve ark., 2004
Nitrik oksit	Çeşitli Gr (+) ve Gr (-) bakteriler ile yapılan çalışmalar mevcuttur.	Difüzyondan sonra hücre zarı boyunca nitrozatif ve oksidatif stres uygulamakta ve bakteriyel sinyalleri bozmaktadır.	Carpenter ve Schoenfisch, 2012 Michl ve ark., 2015 Rong ve ark., 2019
Triklosan	<i>E. coli</i> (MF2494, MF2892, MF2411, MF3582) <i>S. Agona</i> MF2409, <i>S. Senftenberg</i> MF2098, <i>S. Montevideo</i> MF2096, <i>S. Typhimurium</i> MF2113, <i>S. Enteritidis</i> MF3534 <i>L. monocytogenes</i> (MF1509, MF3131, MF3132, MF3134, MF3643) <i>Staph. aureus</i> (MF3675, MF3674, MF1981, MF3714, MF3715), <i>Staph. simulans</i> MF3625, <i>Staph. epidermidis</i> MF1892, <i>Staph. cohnii</i> MF3624 <i>Serratia spp.</i> (MF3309, MF3324), <i>S. proteamaculans</i> MF3626, <i>S. marcescens</i> (MF2336, MF2602)	Enoil-açıl taşıyıcı protein redüktaz (ENR) enzimine bağlanarak, yağ asidi sentezini bozmaktadır.	Moretro ve ark., 2011
Titanyum dioksit (TiO <sub>2</sub> )	<i>E. coli</i> K12	Fotokatalitik olarak ROS üretimine neden olmaktadır.	Rtimi ve ark., 2013

Çizelge 2b. Antimikrobiyal yüzey kaplamada kullanılan maddeler ve farklı mikroorganizmalar üzerindeki etki mekanizmaları.

Table 2b. Materials used in antimicrobial surface coating and their mechanisms of action on different microorganisms.

Lizozim	<i>E. coli</i> ATCC 25922 <i>Staph. aureus</i> ATCC 25923 <i>Staph. epidermidis</i> ATCC 14990 <i>K. pneumoniae</i> ATCC 4352 <i>P. fluorescens</i> ATCC 13525 <i>C. albicans</i> ATCC 10231 <i>B. anthracis</i> Sterne 34F2 <i>A. baylyi</i> ADP1	Bakteriyel hücre duvarında, peptidoglikanların glikozidik bağlarının hidrolizini katalize etmektedir.	Eby ve ark., 2009 Zhou ve ark., 2014
Asilaz	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 10145	Özellikle gram negatif bakterilerde Quorum-sensing mekanizmalarını etkilemektedir.	Ivanova ve ark., 2015
Antimikrobiyal peptidler (AMP)	<i>Staph. aureus</i> ATCC 25923 <i>P. aeruginosa</i> H1001: lux-CDABE	Kullanılan AMP'nin türüne bağlı olarak mikrobiyal hücrelerde trans membran gözenek oluşumunu ve çeşitli metabolik inhibisyon mekanizmalarını içermektedir.	Kazemzadeh-Narbat ve ark., 2013

V-block teknolojisi, kimyasal buhar biriktirme (chemical vapour deposition, CVD) yöntemiyle yaklaşık 500 – 600°C sıcaklıktaki cam malzemelere %15'lik bakır sülfat pentahidrat ( $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) çözelti buharının püskürtülmesi işlemine dayanmaktadır. Aktif antimikrobiyal bakır nanopartikülleri içeren çözelti buharı, sıcak cam malzeme ile temas ettiğinde kimyasal olarak etkileşime girmekte ve 25 nm'den daha ince bir yüzey kaplaması elde edilmektedir. Şişecam firmasının farklı laboratuvarlarda yaptırdığı analiz raporlarına göre, geliştirilen cam malzemelerin COVID-19 (Sars-Cov-2)'a karşı 1 saat içerisinde %94,1 virüsidal etki, Poliovirüs Type 1, Adenovirüs Type 5 ve Murine Norovirüs türlerine karşı ise 10 dakika içerisinde %50, 60 dakika içerisinde %83,33 inhibisyon gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca *Staph. aureus* ATCC 6538P ve *E. coli* ATCC 8739'a karşı sırasıyla %82 ve %84,84 log kob/cm<sup>2</sup> inhibisyon (24 saatte), *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404 küfüne karşı ise 48 saatte %86,02 log kob/cm<sup>2</sup> inhibisyon gösterdiği belirtilmiştir (Anon, 2021).

#### Su Arıtma

Özellikle içme suları başta olmak üzere kaynak, sulama ve kullanım sularında meydana gelebilecek toksik metal iyonları, boyalar ve patojen mikroorganizmalardan kaynaklanabilecek kirlilik insan sağlığı için ciddi bir tehlike barındırmakta ve suların bu tarz kirliliklerden arındırılması için çeşitli teknolojiler üzerinde çalışılmaktadır (Zare ve ark., 2018). Antimikrobiyal metal nanopartiküllerinin keşfedilmesiyle birlikte bunların tek başına veya doğal / sentetik polimer kombinasyonlarıyla birlikte kullanımı, sudaki kontaminasyonlar üzerinde oldukça kolay ve etkili bir teknik olarak geliştirilmiştir (Pradeep ve Anshup, 2009). Ag, TiO<sub>2</sub> ve ZnO gibi antimikrobiyal nanometallerin tek başlarına su arıtma sistemlerinde kullanılması, kararsız olmaları ve suda homojen dağılıma sorunları nedeniyle verimi düşürse de polimerlerle birlikte veya yüzey kaplama materyali olarak kullanımı bu sorunları ortadan kaldırmaktadır. *Penicillium citrinum* Dierck ve *Scopulariopsis brumptii* Salvanet – Duval küfleri ile sentezlenen gümüş nanopartiküllerinin atık sudan patojen bakteri uzaklaştırılmasında (Moustafa, 2017), TiO<sub>2</sub> / tragakant zank nanokompozit kullanımının ise atık sudan metilen mavisinin fotokatalitik eliminasyonunda kullanılması (Rahimdokht ve ark., 2018) etkili olduğu belirtilmiştir.

#### Kozmetik Sanayii

Güneş kremleri, sabunlar, şampuanlar, diş macunları ve yüz kremleri çeşitli ürün grubunun yer aldığı kozmetik sanayiinde nanomalzemelerin kullanımıyla ürünlerin en fazla güneşten koruyucu ve UV radyasyona karşı koruma sağlama özellikleri geliştirilmektedir (Patel ve ark., 2011). ZnO, SiO<sub>2</sub> ve TiO<sub>2</sub> gibi metal nanopartikülleri güneş kremlerinde fotostabilite ve fiziksel koruyucu ajanlar olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada soğuk krem formülasyonunda kullanılmak üzere *Adhatoda vasica* yaprağı ekstraktı kullanılarak antimikrobiyal ve antioksidan özellikli ZnO nanopartikülleri sentezlenmiş (Leong ve Oh, 2018), başka bir çalışmada ise ZnO içeren soğuk kremlerin klinik deri patojenlerine karşı önemli derecede direnç gösterdiği belirtilmiştir (Sonia ve ark., 2017).

#### Biyomedikal Uygulamalar

Biyoaktif özellikteki nanopartiküllerin mükemmel fizikokimyasal ve mekanik özelliklerinden dolayı antimikrobiyal özellikte gelişmiş biyomalzeme üretimi için yenilikçi ve etkili bir alternatif sunmaktadır. Antimikrobiyal metal nanopartikül içeren biyomalzemeler ilaç dağıtımı (vücuda alınan ilacın hedef bölgeye iletilmesi), biyosensörler, diş hekimliği ve doku mühendisliği gibi farklı alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Nair ve ark., 2011; Jamaledin ve ark., 2020; Makvandi ve ark., 2020). Literatürde ilaçların hedef bölgeye iletilmesi için çeşitli nanopartikül yaklaşımlarından faydalanılmıştır. Bunlardan bazıları; ışığa duyarlı ilaç dağıtımı için Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> / glukoz / Ag kullanımı (Chen ve ark., 2013), fototerml kontrollü ilaç dağıtımı için Au / poli (laktik asit) nanokompozit kullanımı (Campardelli ve ark., 2014), kemo-fototerml tedavi için grafen oksit / Ag (Shi ve ark., 2014) kullanımınıdır. Antimikrobiyal metal nanopartiküller ve iletken polimer (polianilin, polifuran ve polipirrol) kombinasyonlarından oluşan biyosensörler hidrojen peroksit, tirozinaz, glikoz ve kolesterolü saptamak için yaygın olarak kullanılmıştır (Devi ve ark., 2012; Tang ve ark., 2015). Diş hekimliği uygulamalarında kullanılan gelişmiş teknolojilere rağmen biyomalzemeler üzerinde meydana gelen mikrobiyal biyofilmler, tedavi sonrası ikincil çürüklerin ve tekrar tedavi gerektiren enfeksiyonların oluşumuna neden olmaktadır (Makvandi ve ark., 2016; Makvandi ve ark., 2020). Ağız

boşluğunda meydana gelen mikroorganizma kaynaklı hastalıkların tedavisinde kullanılan dental materyaller mikrobiyal kolonizasyonu ve biyofilm oluşumunu önlemede yeterli gelmemekte, ancak polimer matris ve metal nanopartikül kombinasyonlarının birlikte kullanımıyla geliştirilen biyomalzemeler ise mikroorganizma proliferasyonunu inhibe ederek bu enfeksiyonların oluşumunu ortadan kaldırmaktadır (Makvandi ve ark., 2017, Makvandi ve ark., 2018). Ayrıca Champagne ve Helfritch (2013) yaptıkları çalışmada farklı biriktirme teknikleri (plazma püskürtme, wire-arc püskürtme ve soğuk püskürtme) ile alüminyum yüzeyleri bakır (Cu) nanopartikülleri ile kaplamışlar ve metisilin dirençli *Staph. aureus* (MRSA)'a karşı en etkili kaplama tekniğini tespit etmeyi amaçlamışlardır. Yaptıkları çalışma sonucunda soğuk püskürtme yöntemi ile yaptıkları yüzey kaplama işleminin MRSA inhibisyonunda diğer yüzey kaplama tekniklerine göre bin kat daha etkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu veriler ışığında soğuk püskürtme tekniği ile geliştirdikleri hasta yemek masalarının, özellikle hastanelerde oldukça sık karşılaşılan, biyofilm oluşturabilen ve metisilin dirençli *Staph. aureus*'a karşı yenilikçi ve önemli bir gelişme olduğu açıkça görülmektedir.

## Sonuç

İnsan sağlığı için en tehlikeli mikroorganizma grupları arasında nozokomiyal enfeksiyon kaynağı ESKAPE patojenleri olsa da 2019 yılı itibarıyla bütün dünyayı etkileyen Sars-Cov-2 (COVID-19) gibi virüsler de uygun mutasyonlardan sonra çok tehlikeli ve öldürücü olabilmektedir. Bu tür patojenler, canlılıklarını devam ettirebilecekleri uygun konakçıyı bulana kadar günlük hayatımızda her yerde karşımıza çıkabilecek olan cam, metal, ahşap, plastik, tekstil vb. gibi çeşitli yüzeylere tutunarak, doğrudan temas veya farklı etmenler sonucu insan vücuduna geçmektedirler. İnorganik yüzeylere temas sonucu bulaş olma olasılıkları ise en fazla okul, hastane, kafe, restoran, otobüs gibi insanların kalabalık olarak bir arada buldukları ortamlarda çok yüksektir. Bu tarz yerlerde kullanılan malzemelerin her ne kadar çok iyi temizlenmesi gerektiği bilinse de gerek kafe ve restoranlardaki bardak, tabak gibi malzemelerin gerekse toplu taşıma araçlarındaki yüzeylerin hijyen şartlarını sağlayıp sağlayamadıklarının kontrolü yeterince yapılamamaktadır. Bu nedenle, insanların toplu olarak buldukları yerlerde kullanılan malzemelerin uygun teknik ve nanomalzemelerle geliştirilmesi mikrobiyal ve viral kaynaklı hastalıklarla mücadelede oldukça etkili olacaktır. Yüzey kaplama teknolojileri, özellikle biyofilm oluşturarak virülans özelliklerini arttıran mikroorganizmalarla mücadelede geliştirilen en etkili ve en yenilikçi yaklaşımdır. Bu derleme çalışmasında da vurgulandığı gibi etkili bir antimikrobiyal kaplama, yüzeydeki patojen popülasyonunu kontrol edebilme, çeşitli ortamlarda stabil (mekanik, tribolojik ve kimyasal olarak) kalabilme, toksikolojik riskleri ve antimikrobiyal direnci en aza indirme ve düşük maliyetli ve kolay uygulanabilir olma gibi özelliklere sahip olmalıdır. Bu nedenle gelecekte yapılması planlanan nanomalzemeler kullanılarak antimikrobiyal yüzey geliştirme çalışmalarının bu noktaların hepsini olmasa bile çoğunu ele almayı hedeflemesi gerekmektedir.

## Kaynaklar

- Abe A, Genzer J, De Jeu WH, Kobayashi S, Leibler L, Long TE, Manners I, Terentjev EM, Vicent M, Voit B, Wegner G, Wiesner U. 2011. Advances in Polymer Sciences. In: Börner HG, Lutz J-F (editors). Bioactive Surfaces. Springer, London. ISBN 978-3-642-20155-4.
- Adlhart C, Gouveia I, Melo LF, Crijns F. 2018. Surface modifications for antimicrobial effects in the healthcare setting: A critical overview. Journal of Hospital Infection, 99: 239–249. doi: 10.1016/j.jhin.2018.01.018.
- Ateş H, Bahçeci E. 2015. Nano malzemeler için üretim yöntemleri. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi Part C: Tasarım ve Teknoloji, 3(2): 483-499.
- Anon 2021. Raporlar, Paşabahçe. <https://campaigns.pasabahce.com/tr/v-block/raporlar> [Erişim tarihi, 27.05.2021].
- Baier G, Cavallaro A, Friedemann K, Müller B, Glasser G, Vasilev K, Landfester K. 2013. Enzymatic degradation of poly(l-lactide) nanoparticles followed by the release of otenidine and their bactericidal effects. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 10(1): 131–139. doi: 10.1016/j.nano.2013.0.
- Baveja J, Willcox MD, Hume EB, Kumar N, Odell R, Poole-Warren L. 2004. Furanones as potential antibacterial coatings on biomaterials. Biomaterials, 25(20): 5003–5012. doi: 10.1016/j.biomaterials.2004.02.
- Bieser AM, Tiller JC. 2011. Mechanistic considerations on contact-active antimicrobial surfaces with controlled functional group densities. Macromolecular Bioscience, 11: 526-534. doi: 10.1002/mabi.201000398.
- Boda SK, Basu B. 2016. Engineered biomaterial and biophysical stimulation as combinatorial strategies to address prosthetic infection by pathogenic bacteria. Journal of Biomedical Materials Research Part B, 105(7): 2174–2190. doi: 10.1002/jbm.b.33740.
- Bogdanos DP, Sakkas LI. 2019. Infections: Viruses and Bacteria. In: Mosaic of Autoimmunity. Elsevier, pp 203–213. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814307-0.00021-9>.
- Bowler PG. 2018. Antibiotic resistance and biofilm tolerance: A combined threat in the treatment of chronic infections. Journal of Wound Care, 27(5): 273–277. doi: 10.12968/jowc.2018.27.5.273.
- Bridges AW, Garcia AJ. 2008. Anti-inflammatory polymeric coatings for implantable biomaterials and devices. Journal of Diabetes Science and Technology, 2: 984-994. doi: 10.1177/193229680800200628.
- Bromham L. 2008. Why do species vary in their rate of molecular evolution? Biology Letters, 5(3): 401–404. doi: 10.1098/rsbl.2009.0136.
- Campardelli R, Della Porta G, Gomez L, Irusta S, Reverchon E, Santamaria J. 2014. Au-PLA nanocomposites for photothermally controlled drug delivery. Journal of Materials Chemistry B, 2(4): 409–417. doi:10.1039/c3tb21099e.
- Campoccia D, Montanaro L, Renata C. 2013. Biomaterials: A review of the biomaterials technologies for infection-resistant surfaces. Biomaterials, 34(34): 8533–8554. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.07.089.
- Carpenter AW, Schoenfisch MH. 2012. Nitric oxide release: Part II. Therapeutic applications. Chemical Society Reviews, 41: 3742-3752. doi: 10.1039/C2CS15273H.
- Champagne VK, Helfritch D. 2013. A demonstration of the antimicrobial effectiveness of various copper surfaces. Journal of Biological Engineering, 7: 8. doi: 10.1186/1754-1611-7-8.
- Chan JFW, Lau SKP, To KKW, Cheng VCC, Woo PCY, Yuen K. 2015. Middle east respiratory syndrome coronavirus: Another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. Clinical Microbiology Reviews, 28(2): 465–522. doi: 10.1128/CMR.00102-14.
- Chen J, Guo Z, Wang H-B, Gong M, Kong XK, Xia P, Chen Q-W. 2013. Multifunctional Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@C@Ag hybrid nanoparticles as dual modal imaging probes and near-infrared light-responsive drug delivery platform. Biomaterials, 34(2): 571–581. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.10.002.

- Chen X, Hirt H, Li Y, Gorr SU, Aparicio C. 2014. Antimicrobial GL13K peptide coatings killed and ruptured the wall of *Streptococcus gordonii* and prevented formation and growth of biofilms. *PLoS One*, 9(11): e111579. doi: 10.1371/journal.pone.0111579.
- Cheng G, Xue H, Zhang Z, Chen S, Jiang S. 2008. A switchable biocompatible polymer surface with self-sterilizing and nonfouling capabilities. *Angewandte Chemie International Edition*, 47: 8831-8834. doi: 10.1002/anie.200803570.
- Choi O, Deng KK, Kim NJ, Ross L, Surampalli RY, Hu Z. 2008. The inhibitory effects of silver nanoparticles, silver ions, and silver chloride colloids on microbial growth. *Water Research*, 42: 3066-3074. doi: 10.1016/j.watres.2008.02.021.
- Cloutier M, Tolouei R, Lesage O, Lévesque L, Turgeon S, Tatoulian M, Mantovani D. 2014. Deposited via a hybrid plasma process on the long-term antibacterial features of silverdoped diamond like carbon coatings deposited via a hybrid plasma process. *Biointerphases*, 9(2): 029013. doi: 10.1116/1.4871435.
- Cloutier M, Mantovani D, Rosei F. 2015. Antibacterial coatings: Challenges, perspectives, and opportunities. *Trends Biotechnol* 3(11): 1–16. doi: 10.1016/j.tibtech.2015.09.002.
- Costerton JW, Lewandowski Z, Caldwell DE, Korber DR, Lappin-Scott HM. 1995. Microbial Biofilms. *Annual Review of Microbiology*. 49: 711–745.
- Dancer SJ. 2004. How do we assess hospital cleaning? A proposal for microbiological standards for surface hygiene in hospitals, *Journal of Hospital Infection*, 56(1): 10–15. doi: 10.1016/j.jhin.2003.09.017.
- Darouiche RO. 2004. Treatment of infections associated with surgical implants. *The New England Journal of Medicine*, 350(14): 1422–1429. doi: 10.1056/NEJMra035415.
- Davies A, Bentley M, Field BS. 1968. Comparison of the action of vantocil, cetrinide and chlorhexidine on *Escherichia coli* and its spheroplasts and the protoplasts of Gram-positive bacteria. *Journal of Applied Bacteriology*, 31: 448–461. doi: 10.1111/j.1365-2672.1968.tb00394.x.
- De Nys R, Givskov M, Kumar N, Kjelleberg S, Steinberg PD. 2006. Furanones. *Progress in Molecular and Subcellular Biology*, 42: 55–86
- Devi R, Yadav S, Pundir CS. 2012. Au-colloids–polypyrrole nanocomposite film-based xanthine biosensor. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 394: 38–45. doi: 10.1016/j.colsurfa.2011.11.021.
- Dizaj SM, Lotfipour F, Barzegar-Jalali M, Zarrintan MH, Adibkia K. 2015. Antimicrobial activity of the metals and metal oxide nanoparticles. *Materials Science and Engineering: C*, 44: 278-284. doi: 10.1016/j.msec.2014.08.031.
- Dizaj SM, Mennati A, Jafari S, Khezri K, Adibkia K. 2015. Antimicrobial activity of carbon-based nanoparticles. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 5(1): 19. doi: 10.5681/apb.2015.003.
- Dobrucka R, Ankiel M. 2019. Possible applications of metal nanoparticles in antimicrobial food packaging. *Journal of Food Safety*, 39(2): e12617. doi: 10.1111/jfs.12617.
- Duday D, Vreuls C, Moreno M, Frache G, Boscher ND, Zocchi G, Archambeau C, Van De Weerd C, Martial J, Choquet P. 2013. Surface & coatings technology atmospheric pressure plasma modified surfaces for immobilization of antimicrobial nisin peptides. *Surface and Coatings Technology*, 218: 152–161. doi: 10.1016/j.surfcoat.2012.12.045.
- Dunning Hotopp JC. 2011. Horizontal gene transfer between bacteria and animals. *Trends in Genetics*, 27(4): 157–163. doi: 10.1016/j.tig.2011.01.005.
- Dung DH, Serpone N, Gratzel M. 1984. Integrated systems for water cleavage by visiblelight – sensitization of TiO<sub>2</sub> particles by surface derivatization with ruthenium complexes. *Helvetica Chimica Acta*, 67(4): 1012–1018. doi: 10.1002/hlca.19840670413.
- Eby DM, Luckarift HR, Johnson GR. 2009. Hybrid antimicrobial enzyme and silver nanoparticle coatings for medical instruments. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 1(7): 1553–1560. doi:10.1021/am9002155.
- ECDC, 2013. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals 2011-2012. Stockholm: ECDC. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/healthcare-associated-infections-antimicrobial-use-PPS.pdf> [Erişim tarihi: 25.08.2021]
- El Badawy AM, Silva BG, Morris B, Scheckel KG, Suidan MT, Tolaymat TM. 2010. Surface charge-dependent toxicity of silver nanoparticles. *Environmental Science & Technology*, 45(1): 283-287. doi: 10.1021/es1034188.
- Ersöz M, Işıtan A, Balaban M. 2018. Nanoteknoloji 1. BilalOfest Basım-Yayın &Matbaacılık.
- European Commission. 2011. Definition of a Nanomaterial. [http://ec.europa.eu/environment/chemicals/nanotech/faq/definition\\_en.htm](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/nanotech/faq/definition_en.htm). [Erişim tarihi: 39.07.2021].
- Fernandes P. 2006. Antibacterial discovery and development—the failure of success?. *Nature biotechnology*, 24(12): 1497-1503.
- Fundeanu I, Klee D, Schouten AJ, Busscher HJ, van der Mei HC. 2010. Solvent-free functionalization of silicone rubber and efficacy of PAAm brushes grafted from an amino-PPX layer against bacterial adhesion. *Acta Biomaterialia*, 6(11): 4271-4276. doi: 10.1016/j.actbio.2010.06.010.
- Garrett TR, Bhakoo M, Zhang Z. 2008. Bacterial adhesion and biofilms on surfaces. *Progress in Natural Science*, 18(9):1049–1056. doi: 10.1016/j.pnsc.2008.04.001.
- Gao G, Lange D, Hilpert K, Kindrachuk J, Zou Y, Cheng JTT, Kazemzadeh-Narbat M, Yu K, Wang R, Straus SK, Brooks DE, Chew BH, Hancock REW, Kizhakkedathu JN. 2011. The biocompatibility and biofilm resistance of implant coatings based on hydrophilic polymer brushes conjugated with antimicrobial peptides. *Biomaterials*, 32(16): 3899-3909. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.02.013.
- Green JD, Fulghum T, Nordhaus MA. 2011. Review of immobilized antimicrobial agents and methods for testing. *Biointerphases*, 6(4): 13–28. doi: 10.1116/1.3645195.
- Gustavsson R, Mandenius C-F, Löfgren S, Schepel T, Lindner P. 2019. *In situ* microscopy as online tool for detecting microbial contaminations in cell culture. *Journal of Biotechnology*, 296: 53–60. doi: 10.1016/j.jbiotec.2019.03.011.
- Harito C, Bavykin DV, Yuliarto B, Dipojono HK, Walsh FC. 2019. Polymer nanocomposites having a high filler content: synthesis, structures, properties, and applications. *Nanoscale*, 11(11): 4653–4682. doi: 10.1039/C9NR00117D.
- Harris LG, Mead L, Müller-Obenlander E, Richards RG. 2006. Bacteria and cell cytocompatibility studies on coated medical grade titanium surfaces. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 78A(1): 50-58. doi: 10.1002/jbm.a.30611.
- Hetrick EM, Schoenfisch MH, Hetrick EM, Hetrick EM. 2006. Reducing implant-related infections: Active release strategies. *Chemical Society Reviews*, 35: 780–789. doi: 10.1039/b515219b.
- Hizal F, Rungraeng N, Lee J, Jun S, Busscher HJ, van der Mei HC, Choi CH. 2017. Nanoengineered superhydrophobic surfaces of aluminum with extremely low bacterial adhesivity. *ACS Applied Material & Interfaces*, 9(13): 12118-12129. doi: 10.1021/acsami.7b01322.
- Ho CH, Tobis J, Sprich C, Thomann R, Tiller JC. 2004. Nanoseparated polymeric networks with multiple antimicrobial properties. *Advanced Materials*, 16(12): 957–961. doi: 10.1002/adma.200306253.
- Hosseinioust Z, Van de Ven TG, Tufenkji N. 2011. Bacterial capture efficiency and antimicrobial activity of phage-functionalized model surfaces. *Langmuir*, 27(9): 5472-5480. doi: 10.1021/la200102z.

- Hosseinioust Z, Olsson AL, Tufenkji N. 2014. Going viral: Designing bioactive surfaces with bacteriophage. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 124: 2-16. doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.05.036.
- Hoseinejad M, Jafari SM, Katouzian I. 2018. Inorganic and metal nanoparticles and their antimicrobial activity in food packaging applications. *Critical Reviews in Microbiology*, 44(2): 161-181. doi: 10.1080/1040841X.2017.1332001.
- Houling VH, Gratzel M. 1983. Photochemical H<sub>2</sub> generation by visible-light – sensitization of TiO<sub>2</sub> particles by surface complexation with 8-hydroxyquinoline. *Journal of American Chemical Society*, 105(17): 5695–5696.
- Humphries M, Nemcek J, Cantwell JB, Gerrad JJ. 1987. The use of graft-copolymers to inhibit the adhesion of bacteria to solid-surfaces. *FEMS Microbiology Ecology*, 3(5): 297–304. doi: 10.1111/j.1574-6968.1987.tb02380.x.
- Idumah CI, Hassan A, Ihuoma DE. 2019. Recently emerging trends in polymer nanocomposites packaging materials. *Polymer-Plastics Technology and Materials*, 58(10): 1054–1109. doi: 10.1080/03602559.2018.1542718.
- Isquith AJ, Abbott EA, Walters PA. 1972. Surface-bonded antimicrobial activity of an organosilicon quaternary ammonium chloride. *Applied Microbiology*, 24(6): 859-863. doi: 10.1128/am.24.6.859-863.1972.
- Ivanova K, Fernandes MM, Mendoza E, Tzanov T. 2015. Enzyme multilayer coatings inhibit *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation on urinary catheters. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 99(10): 4373–4385. doi:10.1007/s00253-015-6378-7.
- Jaeger CD, Bard AJ. 1979. Spin trapping and electron-spin resonance detection of radical intermediates in the photodecomposition of water at TiO<sub>2</sub> particulate systems. *The Journal of Physical Chemistry*, 83(24): 3146–3152.
- Jalageri MD, Puttaiahgowda MY, Parambil MA, Kulal A. 2019a. Design of multifunctionalized piperazine polymer and its activity toward pathogenic microorganisms. *Journal of Applied Polymer Science*, 136(19): 47521. doi: 10.1002/app.47521.
- Jalageri MD, Yashoda MP, Ajithkumar MP, Varadavenkatesan T. 2019b. Synthesis and fabrication of highly functionalized Jeffamine antimicrobial polymeric coating. *Polymers for Advanced Technologies*, 30(7): 1616–1627. doi: 10.1002/pat.4592.
- Jamaledin R, Di Natale C, Onesto V, Taraghdari ZB, Zare EN, Makvandi P, Vecchione R, Netti PA. 2020. Progress in microneedle-mediated protein delivery. *Journal of Clinical Medicine*, 9(2): 542. doi: 10.3390/jcm9020542.
- Jayakumar A, Heera KV, Sumi TS, Joseph M, Mathew S, Praveen G, Nair IC, Radhakrishnan EK. 2019. Starch-PVA composite films with zinc-oxide nanoparticles and phytochemicals as intelligent pH sensing wraps for food package application. *International Journal of Biological Macromolecules*, 136: 395-403. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2019.06.018.
- Jiang CC, Cao YK, Xiao GY, Zhu RF, Lu YP. 2017. A review on the application of inorganic nanoparticles in chemical surface coatings on metallic substrates. *Royal Society of Chemistry*, 7: 7531–7539. doi: 10.1039/C6RA25841G.
- Jin G, Qin H, Cao H, Qian S, Zhao Y, Peng X, Zhang X, Liu X, Chu PK. 2014. Biomaterials synergistic effects of dual Zn/Ag ion implantation in osteogenic activity and antibacterial ability of titanium. *Biomaterials*, 35(27): 7699–7713. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.05.074.
- Jung WK, Koo HC, Kim KW, Shin S, Kim SH, Park YH. 2009. Antibacterial activity and mechanism of action of the silver ion in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Applied and Environmental Microbiology*, 74(7): 2171–2178. doi: 10.1128/AEM.02001-07.
- Kausar A. 2018. Polymer coating technology for high performance applications: Fundamentals and advances. *Journal of Macromolecular Science Part A*, 55(5): 440–448. doi: 10.1080/10601325.2018.1453266.
- Kazemzadeh-Narbat M, Lai BFL, Ding C, Kizhakkedathu JN, Hancock REW, Wang R. 2013. Multilayered coating on titanium for controlled release of antimicrobial peptides for the prevention of implant-associated infections. *Biomaterials*, 34(24): 5969–5977. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.04.03.
- Kelson AB, Carnevali M, Truon-Le V. 2013. Gallium-based anti-infectives: Targeting microbial iron-uptake mechanisms. *Current opinion in Pharmacology*, 13(5): 707-716. doi: 10.1016/j.coph.2013.07.001.
- Kim WH, Lee SB, Oh KT, Moon SK, Kim KM, Kim KN. 2008. The release behavior of CHX from polymer-coated titanium surfaces. *Surface and Interface Analysis*, 40(34): 202-204. doi: 10.1002/sia.2809.
- Kristensen JB, Meyer RL, Laursen BS, Shipovskov S, Besenbacher F, Poulsen CH. 2008. Antifouling enzymes and the biochemistry of marine settlement. *Biotechnology Advances*, 26(5): 471–481. doi: 10.1016/j.biotechadv.2008.05.005.
- Kristinsson KG, Jansen B, Treitz U, Schumacher-Perdreau F, Peters G, Pulverer G. 1991. Antimicrobial activity of polymers coated with iodine-complexed polyvinylpyrrolidone. *Journal of Biomaterials Applications*, 5(3): 173–184. doi: 10.1177/088532829100500303.
- Krumm K, Tiller JC. 2014. Kontaktaktiv oder durch biozide. *Nachrichten aus der Chemie*, 62(10): 984-987. doi: 10.1515/nachrchem.2014.62.10.984.
- Lambert PA, Hammond SM. 1973. Potassium fluxes. First indications of membrane damage in micro-organisms. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 54(2): 796–799. doi: 10.1016/0006-291X(73)91494-0.
- Landini P, Antoniani D, Burgess JG, Nijland R. 2010. Molecular mechanisms of compounds affecting bacterial biofilm formation and dispersal. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 86: 813–823. doi: 10.1007/s00253-010-2468-8.
- Lange RP, Locher HH, Wyss PC, Then RL. 2007. The targets of currently used antibacterial agents: Lessons for drug discovery. *Current Pharmaceutical Design*, 13(30): 3140–3154. doi: 10.2174/138161207782110408.
- Lemire JA, Harrison JJ, Turner RJ. 2013. Antimicrobial activity of metals: Mechanisms, molecular targets, and applications. *Nature Reviews Microbiology*, 11: 371–384. doi: 10.1038/nrmicro3028.
- Leong HJ, Oh SG. 2018. Preparation of antibacterial TiO<sub>2</sub> particles by hybridization with azelaic acid for applications in cosmetics. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 66: 242-247. doi: 10.1016/j.jiec.2018.05.035.
- Leroy C, Delbarre-Ladrat C, Ghillebaert F, Compere C, Combes D. 2008. Effects of commercial enzymes on the adhesion of a marine biofilm-forming bacterium. *Biofouling*, 24(1): 11–22. doi: 10.1080/08927010701784912.
- Lewis K, Klibanov AM. 2005. Surpassing nature: rational design of sterile-surface materials. *Trends in Biotechnology*, 23(7): 343–348. doi: 10.1016/j.tibtech.2005.05.004.
- Lomate GB, Dandi B, Mishra S. 2018. Development of antimicrobial LDPE/Cu nanocomposite food packaging film for extended shelf life of peda. *Food Packaging and Shelf Life*, 16: 211-219.
- Maillard JY. 2002. Bacterial target sites for biocide action. *Journal of applied microbiology*, 92: 16-27.
- Makvandi P, Ghaemy M, Mohseni M. 2016. Synthesis and characterization of photo-curable bis-quaternary ammonium dimethacrylate with antimicrobial activity for dental restoration materials. *European Polymer Journal*, 74: 81–90. doi: 10.1016/j.eurpolymj.2015.11.011.
- Makvandi P, Esposito Corcione C, Paladini F, Gallo AL, Montagna F, Jamaledin R, Pollini M, Maffezzoli A. 2017. Antimicrobial modified hydroxyapatite composite dental bite by stereolithography. *Polymers for Advanced Technologies*, 29(1): 364–371. doi:10.1002/pat.4123.



- Makvandi P, Jamaledin R, Jabbari M, Nikfarjam N, Borzacchiello A. 2018. Antibacterial quaternary ammonium compounds in dental materials: A systematic review. *Dental Materials*, 34(6): 851–867. doi: 10.1016/j.dental.2018.03.014.
- Makvandi P, Wang C, Zare EN, Borzacchiello A, Niu L, Tay FR. 2020. Metal-based nanomaterials in biomedical applications: Antimicrobial activity and cytotoxicity aspects. *Advanced Functional Materials*, 30(2): 1910021. doi:10.1002/adfm.201910021
- Melo LD, Palombo RR, Petri DFS, Bruns M, Pereira EMA, Carmona-Ribeiro AM. 2011. Structure-activity relationship for quaternary ammonium compounds hybridized with poly (methyl methacrylate). *ACS Applied Materials & Interfaces*, 3(6): 1933–1939. doi: 10.1021/am200150t.
- Melo LD, Veiga P, Cerca N, Kropinski AM, Almeida C, Azeredo J, Sillankorva S. 2016. Development of a phage cocktail to control *Proteus mirabilis* catheter-associated urinary tract infections. *Frontiers in Microbiology*, 7: 1024. doi: 10.3389/fmicb.2016.01024.
- Michl TD, Coad BR, Doran M, Osiecki M, Kafshgari MH, Voelcker NH, Hüslér A, Vasilev K, Griesser HJ. 2015. Nitric oxide releasing plasma polymer coating with bacteriostatic properties and no cytotoxic side effects. *Chemical Communications*, 51(32): 7058–7060. doi:10.1039/c5cc01722j.
- Mirzajani F, Ghassempour A, Aliahmadi A, Esmaeili MA. 2011. Antibacterial effect of silver nanoparticles on *Staphylococcus aureus*. *Research in Microbiology*, 162: 542-549. doi: 10.1016/j.resmic.2011.04.009.
- Mongillo JF. 2007. *Nanotechnology 101*. Westport: Greenwood Publishing Group. ISBN-13: 978-0-313-33880-9.
- Moorcroft SC, Jayne DG, Evans SD, Ong ZY. 2018. Stimuli-responsive release of antimicrobials using hybrid inorganic nanoparticle-associated drug-delivery systems. *Macromolecular Bioscience*, 18(12): 1800207. doi: 10.1002/mabi.201800207.
- Moretro T, Hoiby-Petersen GS, Habimana O, Heir E, Langsrud S. 2011. Assessment of the antibacterial activity of a triclosan-containing cutting board. *International Journal of Food Microbiology*, 146(2): 157-62. doi: 10.1016/j.ijfoodmicro.2011.02.017.
- Moustafa MT. 2017. Removal of pathogenic bacteria from wastewater using silver nanoparticles synthesized by two fungal species. *Water Science*, 31(2): 164–176. doi: 10.1016/j.wsj.2017.11.001.
- Mulani MS, Kamble EE, Kumkar SN, Tawre MS, Pardesi KR. 2019. Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review. *Frontiers in Microbiology*, 10: 539. doi: 10.3389/fmicb.2019.00539.
- Murata H, Koepsel RR, Matyjaszewski K, Russell AJ. 2007. Permanent, non-leaching antibacterial surfaces-2: How high-density cationic surfaces kill bacterial cells. *Biomaterials*, 28(2): 4870-4879. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.06.012.
- Muszanska AK, Rochford ET, Gruszka A, Bastian AA, Busscher HJ, Norde W, van der Mei HC, Herrmann A. 2014. Antiadhesive polymer brush coating functionalized with antimicrobial and RGD peptides to reduce biofilm formation and enhance tissue integration. *Biomacromolecules*, 15(6): 2019-2026. doi: 10.1021/bm500168s.
- Nablo BJ, Schoenfisch MH. 2003. Antibacterial properties of nitric oxide-releasing sol-gels. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 67A(4): 1276–1283. doi: 10.1002/jbm.a.20030.
- Nadtochenko V, Denisov N, Sarkisov O, Gumy D, Pulgarin C, Kiwi J. 2006. Laser kinetic spectroscopy of the interfacial charge transfer between membrane cell walls of *E. coli* and TiO<sub>2</sub>. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 181(2-3): 401–407. doi: 10.1016/j.jphotochem.
- Nagaraja A, Puttaiahgowda YM, Kulal A, Parambil AM, Varadavenkatesan T. 2019. Synthesis, characterization, and fabrication of hydrophilic antimicrobial polymer thin film coatings. *Macromolecular Research*, 27(3): 301–309. doi: 10.1007/s13233-019-7040-5.
- Nagaraja A, Jalageri MD, Puttaiahgowda YM. 2020. A thirst for polymeric antimicrobial surfaces/coatings for diverse applications. In: Snigdha S, Thomas S, Radhakrishnan E, Kalarikkal N (editors). *Engineered Antimicrobial Surfaces. Materials Horizons: From Nature to Nanomaterials*. Springer, Singapore. doi: 10.1007/978-981-15-4630-3\_2.
- Nair MB, Kretlow JD, Mikos AG, Kasper FK. 2011. Infection and tissue engineering in segmental bone defects—a mini review. *Current Opinion in Biotechnology*, 22(5): 721–725. doi: 10.1016/j.copbio.2011.02.005.
- Nouri A, Yarak MT, Ghorbanpour M, Agarwal S, Gupta VK. 2018. Enhanced antibacterial effect of chitosan film using Montmorillonite/CuO nanocomposite. *International Journal of Biological Macromolecules*, 109: 1219–1231. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2017.11.119.
- Okano A, Isley NA, Boger DL. 2017. Peripheral modifications of [ $\psi$  [CH<sub>2</sub>NH] Tpg<sub>4</sub>] vancomycin with added synergistic mechanisms of action provides durable and potent antibiotics. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(26): E5052–E5061. doi: 10.1073/pnas.1704125114.
- Page K, Wilson M, Parkin IP. 2009. Antimicrobial surfaces and their potential in reducing the role of the inanimate environment in the incidence of hospital-acquired infections. *Journal of Material Chemistry*, 19: 3819-3831. doi: https://doi.org/10.1039/B818698G.
- Parham S, Wicaksono DH, Bagherbaigi S, Lee SL, Nur H. 2016. Antimicrobial treatment of different metal oxide nanoparticles: A critical review. *Journal of Chinese Chemical Society*, 63(4): 385–393. doi: 10.1002/jccs.201500446.
- Patel A, Prajapati P, Boghra R. 2011. Overview on application of nanoparticles in cosmetics. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences and Clinical Research*, 1(2): 40–55.
- Pereira EM, Kosaka PM, Rosa H, Vieira DB, Kawano Y, Petri DF, Carmona-Ribeiro AM. 2008. Hybrid materials from intermolecular associations between cationic lipid and polymers. *The Journal of Physical Chemistry B*, 112(31): 9301–9310. doi: 10.1021/jp801297t.
- Pradeep T, Anshup. 2009. Noble metal nanoparticles for water purification: A critical review. *Thin Solid Films*, 517(24): 6441–6478. doi: 10.1016/j.tsf.2009.03.195.
- Rahimdokht M, Pajootan E, Ranjbar-Mohammadi M. 2018. Titania/Gum Tragacanth nanohydrogel for methylene blue dye removal from textile wastewater using response surface methodology. *Polymer International*, 68(1): 134-140. doi:10.1002/pi.5706.
- Rai M, Ingle AP, Pandit R, Paralikar P, Gupta I, Chaud MV, dos Santos CA. 2017. Broadening the spectrum of small molecule antibacterials by metallic nanoparticles to overcome microbial resistance. *International Journal of Pharmaceutics*, 532(1): 139–148. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.08.127.
- Ramsden J. 2011. *Nanotechnology: An introduction*. Elsevier. ISBN: 978-0-08-096447-8.
- Rapacz-Kmita A, Bucko M, Stodolak-Zych E, Mikolajczyk M, Dudek P, Trybus M. 2017. Characterisation, *in vitro* release study, and antibacterial activity of montmorillonite-gentamicin complex material. *Material Science and Engineering: C*, 70(1): 471–478. doi: 10.1016/j.msec.2016.09.031.
- Rawlinson S, Ciric L, Cloutman-Green E. 2019. How to carry out microbiological sampling of healthcare environment surfaces? A review of current evidence. *Journal of Hospital Infection*, 103(4): 363-374. doi: 10.1016/j.jhin.2019.07.015.
- Reardon S. 2014. Phage therapy gets revitalized. *Nature*, 510: 15-16. doi: 10.1038/510015a.
- Rong F, Tang Y, Wang T, Feng T, Song J, Li P, Huang W. 2019. Nitric oxide-releasing polymeric materials for antimicrobial applications: A review. *Antioxidants*, 8(11): 556. doi: 10.3390/antiox8110556.
- Roosjen A, Van der Mei HC, Busscher HJ, Norde W. 2004. Microbial adhesion to poly (ethylene oxide) brushes: Influence of polymer chain length and temperature. *Langmuir*, 20(25): 10949-10955. doi: 10.1021/la048469l.

- Rtimi S, Baghriche O, Pulgarin C, Lavanchy JC, Kiwi J. 2013. Growth of TiO<sub>2</sub>/Cu films by HiPIMS for accelerated bacterial loss of viability. *Surface and Coatings Technology*, 232: 804–813. doi: 10.1016/j.surfcoat.2013.06.102.
- Saka E, Gülel GT. 2015. Gıda Endüstrisinde Nanoteknoloji Uygulamaları. *Etlük Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*, 26(2): 52-57. doi: 10.35864/evmd.513387.
- Samani S, Hossainipour SM, Tamizifar M, Rezale HR. 2012. *In vitro* antibacterial evaluation of sol-gel derived Zn-, Ag-, and (Zn+Ag)-doped hydroxyapatite coatings against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Society for Biomaterials*, 101A(1): 222-230. doi: 10.1002/jbm.a.34322.
- Sambhy V, MacBride MM, Peterson BR, Sen A. 2006. Silver bromide nanoparticle/polymer composites: dual action tunable antimicrobial materials. *Journal of the American Chemical Society*, 128(30): 9798–9808. doi: 10.1021/ja061442z.
- Sekhvat Pour Z, Makvandi P, Ghaemy M. 2015. Performance properties and antibacterial activity of crosslinked films of quaternary ammonium modified starch and poly (vinyl alcohol). *International Journal of Biological Macromolecules*, 80: 596–604. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015.07.008.
- Serrano C, García-Fernandez L, Fernandez-Blazquez JP, Barbeck M, Ghanaati S, Unger R, Kirkpatrick J, Arzt E, Funk L, Turon P, del Campo A. 2015. Nanostructured medical sutures with antibacterial properties. *Biomaterials*, 52: 291 – 300. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.02.039.
- Shi J, Wang L, Zhang J, Ma R, Gao J, Liu Y, Zhang C, Zhang Z. 2014. A tumor-targeting near-infrared laser-triggered drug delivery system based on GO@Ag nanoparticles for chemophotothermal therapy and X-ray imaging. *Biomaterials*, 35(22): 5847–5861. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.03.042.
- Sonia S, Linda Jeeva Kumari H, Ruckmani K, Sivakumar M. 2017. Antimicrobial and antioxidant potentials of biosynthesized colloidal zinc oxide nanoparticles for a fortified cold cream formulation: A potent nanocosmeceutical application. *Materials Science and Engineering: C*, 79: 581–589. doi: 10.1016/j.msec.2017.05.059.
- Song B, Zhang E, Han X, Zhu H, Shi Y, Cao Z. 2020. Engineering and application perspectives on designing an antimicrobial surface. *ACS applied materials & interfaces*, 12(19): 21330–21341.
- Suzuki Y, Tanihara M, Nishimura Y, Suzuki K, kakimaru Y, Shimizu Y. 1998. A new drug delivery system with controlled release of antibiotic only in the presence of infection. *Journal of Biomedical Materials Research*, 42(1): 112–116. doi: 10.1002/(SICI)1097-4636(199810)42:1<112:AID-JBM14>3.0.CO;2-N.
- Tang W, Li L, Zeng X. 2015. A glucose biosensor based on the synergistic action of nanometer-sized TiO<sub>2</sub> and polyaniline. *Talanta*, 131: 417–423. doi: 10.1016/j.talanta.2014.08.019.
- Tanihara M, Suzuki Y, Nishimura Y, Suzuki K, Kakimaru Y. 1998. Thrombin-sensitive peptide linkers for biological signal-responsive drug release systems. *Peptides*, 19(3): 421–425. doi: 10.1016/S0196-9781(97)00420-8.
- Tanihara M, Suzuki Y, Nishimura, Suzuki K, kakimaru Y, Fukunishi Y. 1999. A novel microbial infection-responsive drug release system. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88(5): 510–514. doi: 10.1021/js980418j.
- Tasso M, Pettitt ME, Cordeiro AL, callow ME, Callow JA, Werner C. 2009. Antifouling potential of Subtilisin A immobilized onto maleic anhydride copolymer thin films. *Biofouling* 25: 505–516. doi: 10.1080/08927010902930363.
- Tawil N, Sacher E, Mandeville R, Meunier M. 2013. Strategies for the immobilization of bacteriophages on gold surfaces monitored by surface plasmon resonance and surface morphology. *The Journal of Physical Chemistry C*, 117(13): 6686–6691. doi: 10.1021/jp400565m.
- Tiller JC, Liao C, Lewis K, Klivanov AM. 2001. Designing surfaces that kill bacteria on contact. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(11): 5981–5985. doi: 10.1073/pnas.111143098.
- Tiller JC. 2008. Coatings for prevention or deactivation of biological contamination. In: Kohli R, Mittal KL (editors). *Developments in surface contamination and cleaning*. William Andrew, Norwich, NY. ISBN 978-0-8155-1555-5.
- Tiller JC. 2010. Antimicrobial Surfaces. *Advances in Polymer Science*, 240: 193–217. doi:10.1007/12\_2010\_101.
- Thomas JG, Litton I, Rinde H. 2005. Economic impact of biofilms on treatment costs. In: Pace JL, Rupp ME, Finch RG (editors). *Biofilms, infection, and antimicrobial therapy*. CRC Press. ISBN 9780429136184.
- Valencia GA, Zare EN, Makvandi P, Gutiérrez TJ. 2019. Self-assembled carbohydrate polymers for food applications: A review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 18(6): 2009–2024. doi: 10.1111/1541-4337.12499.
- Van derWesten R, Sjollem J, Molenaar R, Sharma PK, Van der Mei HC, Busscher HJ. 2018. Floating and tether-coupled adhesion of bacteria to hydrophobic and hydrophilic surfaces. *Langmuir*, 34(17):4937–4944. doi: 10.1021/acs.langmuir.7b04331.
- Yazıcı E. 2009. Ultrasonik sprey piroliz tekniğiyle küresel gümüş nano-parçacıklarının üretimi. Yüksek Lisans Tezi. Fen bilimleri Enstitüsü, İstanbul Teknik Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.
- Walsh SE, Maillard JY, Simons C, Russell AD. 1999. Studies on the mechanisms of the antibacterial action of orthophthalaldehyde. *Journal of Applied Microbiology*, 87(5): 702–710. doi: 10.1046/j.1365-2672.1999.00913.x.
- Watanabe T, Nakajima A, Wang R, Minabe M, Koizumi S, Fujishima A, Hashimoto K. 1999. Photocatalytic activity and photoinduced hydrophilicity of titanium dioxide coated glass. *Thin Solid Films*, 351(1-2): 260–263. doi: 10.1016/S0040-6090(99)00205-9.
- WHO, 2017. World Health Organization (WHO) publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. <https://www.who.int/ru/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. [Erişim tarihi: 18.07.2021]
- Wilson JW, Ott CM, Honer Zu Bentrup K, Ramamurthy R, Quick L, Porwollik S, Cheng P, McClelland M, Wilson JW, Ott CM, Ho K, Tsaprailis G, Radabaugh T, Hunt A, Fernandez D, Richter E, Shah M, Kilcoyne M, Joshi L, Hing S, Parra M, Dumars P, Norwood K, Bober R, Devich J, Ruggles A, Goulart C, Rupert M, Stodieck L, Stafford P, Catella L, Schurr MJ, Buchanan K, Morici L, Mcracken J, Allen P, Hammond T, Vogel J, Nelson R, Pierson DL, Nickerson CA. 2007. Space flight alters bacterial gene expression and virulence and reveals a role for global regulator Hfq. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(41): 16299–16304. doi: 10.1073/pnas.0707155104.
- Xiu AM, Ma J, Alvarez PJJ. 2011. Differential effect of common ligands and molecular oxygen on antimicrobial activity of silver nanoparticles versus silver ions. *Environmental Science & Technology*, 45: 9003–9008. doi: dx.doi.org/10.1021/es201918f.
- Yuan Y, Hays MP, Hardwidge PR, Kim J. 2017. Surface characteristics influencing bacterial adhesion to polymeric substrates. *Royal Society of Chemistry*, 7: 14254-14261. doi: 10.1039/C7RA01571B.
- Zare EN, Motahari A, Sillanpää M. 2018. Nanoadsorbents based on conducting polymer nanocomposites with main focus on polyaniline and its derivatives for removal of heavy metal ions/dyes: A review. *Environmental Research*, 162: 173-195. doi: 10.1016/j.envres.2017.12.025.
- Zeiger HJ, Henrich VE, Dresselhaus G. 1977. Interaction of O<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>O with surface defects on TiO<sub>2</sub> and SrTiO<sub>3</sub>. *Bulletin of the American Physical Society*, 22: 419–419.

- Zeng Q, Zhu Y, Yu B, Sun Y, Ding X, Xu C, Wu YW, Tang Z, Xu FJ. 2018. Antimicrobial and antifouling polymeric agents for surface functionalization of medical implants. *Biomacromoles*, 19(7): 2805–2811. doi: 10.1021/acs.biomac.8b00399.
- Zhang X, Wang L, Levanen E. 2013. Superhydrophobic surfaces for the reduction of bacterial adhesion. *Royal Society of Chemistry*, 3: 12003-12020. doi: 10.1039/C3RA40497H.
- Zhao B, Brittain WJ. 2000. Polymeric brushes: Surface-immobilized macromolecules. *Progress in Polymer Science*, 25(5): 677-710. doi: 10.1016/S0079-6700(00)00012-5.
- Zhao Y, Ibrahim M, Kan W, Wu G, Wang C, Zheng Y, Yeung KWK, Chu PK. 2014. Enhanced antimicrobial properties, cytocompatibility, and corrosion resistance of plasma-modified biodegradable magnesium alloys. *Acta Biomaterialia*, 10(1): 544–556. doi: 10.1016/j.actbio.2013.10.012.
- Zhen X, Lundborg CS, Sun X, Hu X, Dong H. 2019. Economic burden of antibiotic resistance in ESKAPE organisms: A systematic review. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 8(1): 1–23. doi: 10.1186/s13756-019-0590-7.
- Zhou B, Li Y, Deng H, Hu Y, Li B. 2014. Antibacterial multilayer films fabricated by layer-by-layer immobilizing lysozyme and gold nanoparticles on nanofibers. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 116: 432–438. doi: 10.1016/j.colsurfb.2014.01.016.
- Zimmermann R, Pfuch A, Horn K, Heft A, Ro M, Linke R, Schnabelrauch M. 2011. An approach to create silver containing antibacterial coatings by use of atmospheric pressure plasma chemical vapour deposition (APCVD) and combustion chemical vapour deposition (ccvd) in an economic way. *Plasma Process and Polymers*, 8(4): 295–304. doi: 10.1002/ppap.201000113.