



Veteriner Hekimlikte Nanoteknoloji

Yiğit ALTAV^{1,a}, Ahmet Levent BAŞ^{2,b,✉}, Fatih ERCİ^{3,c}, Erdal KOCABAŞ^{4,d}

¹Arion İlaç Ar-Ge Merkezi İstanbul, Türkiye

²Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Klinik Öncesi Bilimler Bölümü Veterinerlik Farmakoloji ve Toksikolojisi ABD, Konya-Türkiye

³Necmettin Erbakan Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoteknoloji Bölümü, Konya-Türkiye

⁴Necmettin Erbakan Üniversitesi Ahmet Keleşoğlu Eğitim Fakültesi Kimya Eğitimi Bölümü, Konya-Türkiye

^aORCID: 0000-0002-9394-0530; ^bORCID: 0000-0002-1214-0436; ^cORCID: 0000-0002-3044-7343; ^dORCID: 0000-0002-0980-0894

Geliş Tarihi/Received
22.02.2019

Kabul Tarihi/Accepted
08.05.2019

Yayın Tarihi/Published
31.12.2019

Öz

Nanoteknoloji, biyoloji, biyoteknoloji, tıp ve veteriner hekimliği alanlarındaki uygulamalar için yeni bakış açısı ortaya çıkarmaktadır. Hayvan sağlığı ve üretiminde mükemmellik, hayvanlar için etkili uygulamalar ve ürünler oluşturmak amacıyla nanoteknolojinin kullanımı yeni olanaklar sağlamaktadır. Nano ölçekte madde üretme ve manipüle etme kabiliyeti, veteriner hekimliğin çeşitli alanlarında uygulama için fırsatlar sunmaktadır. Veteriner hekimlikte özellikle ilaç formülasyonlarında ve diğer ilgili alanlarda yaygın olarak kullanılan nanomalzemeler, polimerik nanopartiküller, dendrimerler, lipozomlar, metalik nanopartiküller ve nanoemülsiyonlardan oluşmaktadır. Akıllı ilaç taşıyıcı sistemler, nanoaşılar, nanoterapötikler ve adjuvanlar hayvan sağlığı ve üretiminde devrim potansiyeline sahiptir. Nanomalzemeler, hastalık teşhisi, tedavisi, ilaç hedefleme ve iletimi, hayvan beslenmesi, hayvan ıslahı, üreme, doku mühendisliği ve hayvansal ürünlere katma değer için sayısız uygulama alanı oluşturmaktadır. Önümüzdeki yıllarda, nanoteknolojide devam eden araştırmalar hayvan sağlığı bilimini ve teknolojisini yenileyecek ve hayvan üretimini artırmaya yardımcı olacaktır. Veteriner hekimlikte nanoteknoloji, tanı, tedavi ve ayrıca moleküler ve hüresel üreme için yeni gelişmeler sağlama potansiyeline sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Akıllı İlaç, Hayvan Sağlığı, Nanoteknoloji

Nanotechnology in Veterinary Medicine

Abstract

Nanotechnology has picked out a new point of view for the implementations which are in disciplines of biology, biotechnology and almost every veterinary and animal science. The usage of nanotechnology has provided a new opportunity to constitute the efficient implementations and productions for animals, and the perfection in animal health and animal production. The ability to produce and manipulate matter on a nanoscale offers opportunities for implementation in various areas of animal sciences. The nanometaterials that are commonly used in veterinary clinic, especially formulation of pharmaceutical product and other related branches consists of polymeric nanoparticles, dendrimers, liposomes, metallic nanoparticles and nanoemulsions. Smart drug delivery systems, nano-vaccines, nano-therapeutics and adjuvants have the potential to revolutionize animal health and production. Nanomaterials constitute numerous applications for disease diagnosis, treatment, drug targeting and transmission, animal nutrition, animal breeding, reproduction, tissue engineering and added value for animal products. In the coming years, ongoing research in nanotechnology will help to improve animal health science and technology, and help to increase animal production. Veterinary nanotechnology has the potential to provide diagnosis, treatment and also new tools for molecular and cellular reproduction.

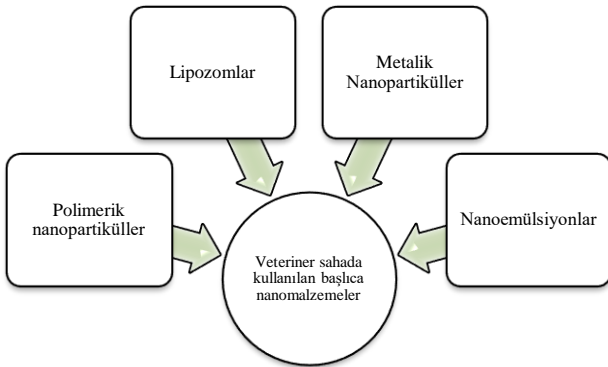
Key Words: Smart Medication, Animal Health, Nanotechnology

GİRİŞ

Nanobilim, moleküler ölçekte fonksiyonel sistemlerin tasarım ve mühendisliğini içeren multidisipliner bir alandır. Nano ölçekte malzeme ve cihazların sentezi, karakterizasyonu ve uygulamasına odaklanmış bir uygulamalı bilim alanıdır. Genel olarak, nanobilim yeni ve benzersiz materyaller oluşturmak için nano ölçekte maddeyi manipüle etme sanatı ve bilimi olarak tanımlanabilir. Nano ölçekli materyaller genellikle en az 100

nm'den az olan yapısal bileşenlere sahip materyaller olarak kategorize edilir. Son yıllarda, nanometre boyutlu ölçek teknolojileri ve biyolojik teknolojilerin bir araya gelmesi nanobiyoteknoloji adıyla yeni bir alan oluşturdu. Bu yeni alan ileri biyoteknoloji için nanometre ölçeğinde materyallerin oluşturulması, manipülasyonu ve kullanımı üzerine odaklanmaktadır. Nanoyapıları sentezlemek için yukarıdan aşağıya (top-down) ve aşağıdan yukarıya yöntemleri (bottom-up) olmak üzere iki temel yaklaşım vardır (1).

Nanoteknolojinin günümüzde nanoboyuttaki yapıların yığın hallerinden bağımsız olmak üzere, onları oluşturan elementlere bağlı olarak, farklı özellikler sergilemelerinden dolayı kullanım alanı oldukça genişlemiştir (2). Sıklıkla kullanılan nano malzemeler içerisinde nanopartiküller, karbon nanotüpler, lipit nanotüpler, nanokompozitler ve nanokristaller sayılabilmektedir. Tanımlanmış kimyasal, optik ve mekanik özelliklere sahip oldukları için, nanopartiküllerin kullanımı bu yüzyılda bir ivme kazanmaktadır. Nanoteknoloji nanometre ölçeğinde yapılar ve süreçlerle ilgilenen geniş bir teknoloji yelpazesi için ortak bir terimdir. Nanometre ölçeğine (10–9 m) geçiş, kuantum-fiziksel etkilerin, optik, manyetik, elektronik, mekanik ve kimyasal özelliklerin baskınlığında bir artışa yol açmaktadır (3). Tüm teknoloji alanlarının temel dönüşüm potansiyeli nedeniyle, nanoteknoloji sadece yakın gelecekte teknolojik gelişmeyi etkilemeyecek, aynı zamanda ekonomik, ekolojik ve sosyal çıkarımlara sahip olacağı düşünülmektedir. Nanometre aralığına boyut küçültme, çoğu zaman yeni uygulamalar için faydalı olan ve aynı malzemenin makroskobik parçaları durumunda oluşmayan karakteristik özelliklere yol açar. Bunlar, örneğin düşük sıcaklıklarda daha yüksek kırılma mukavemetinin yanı sıra yüksek sıcaklıklarda süper esneklik, ek elektronik durumların oluşumu, yüzey yapılarının yüksek kimyasal seçiciliği ve belirgin şekilde artırılmış bir yüzey enerjisidir (4).



Şekil 1. Veteriner sahada kullanılan başlıca nanomalzemeler

Son yıllarda, nanoteknolojideki büyük evrim, akıllı terapötik/teşhis edici madde taşıyıcı deneylerinin yapılmasına ve bu alandaki ilerlemelere olanak sağladı. Bu teknolojik ilerlemeler ile birlikte geliştirilen akıllı terapötikler sayesinde semptomlar ortaya çıkmadan önce hastalıkları teşhis edebilmekte, enfekte olmuş/kötü huylu hücrelere ve sağlıklı olanlara zarar vermede seçici bir şekilde bakılabilmektedir. Bu terapötiklerin PH değerindeki, sıcaklıktaki veya belirli kimyasal maddelerin varlığındaki değişikliklere verdikleri tepkiler sayesinde, akıllı ilaç taşıyıcı sistemleri kararlarını kendi kendini düzenleyen mekanizmalar yoluyla bağımsız olarak verecek şekilde tasarlanabilir (5, 6).

Nano-ilaçlar, biyolojik engelleri aşabilen, özellikle etkilenen dokuları hedef alan, akıllı ilaç taşıyıcı sistem görevi gören ve bir hastalığın teşhis ve tedavisini birleştiren yüksek verimli bileşikler geliştirmeye yönelik çalışmaları içermektedir. Bu özellik, nanomalzemelerin gösterdiği

spesifik fiziksel-kimyasal özelliklerle bağlantılıdır. Nanomalzemeler, reaktivitenin artmasına neden olan çok geniş bir yüzey alanına sahiptir. Bu reaksiyonlar katalitik veya fotokatalitik olabilir veya iyonları serbest bırakan nanomalzemeler söz konusu olduğunda, gelişmiş yüzey alanı yoluyla iyonların salınımının artmasına neden olabilir. Nanometre ölçeğinde, malzemenin fiziksel-kimyasal özelliklerini değiştiren kuantum mekanik etkiler oluşabilir. Makro ölçekli bileşiklerle karşılaştırıldığında, küçük boyutlu nanomalzemeler biyolojik engellerin üstesinden gelmede avantaj sağlayabilmektedirler. Boyut, şekil ve yüzey fonksiyonelleştirmeye dayalı özelliklerin kullanılması ile gerçekleştirilen tasarımlar hedefli ilaç dağıtım sistemleri geliştirmek için kullanılmaktadırlar (7, 8).

Nanoteknoloji veteriner hekimlere terapötikler, teşhis aracı, doku mühendisliği, aşı üretimi ve modern dezenfektanlar dahil olmak üzere tıp hekimlerine sunduğu birçok uygulama alanına benzer uygulama seçenekleri sunmaktadır. Nano uygulamalar hali hazırda hayvan sağlığı ve üretimi ve hayvan beslenmesi alanında kullanılmaktadır. İlaçların doğrudan hedef hücrelere verilmesi, çiftlik hayvanlarında ilaç kalıntılarını en aza indiren ve çok düşük dozların kullanılmasını sağlayan yenilikçi bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (9).

İlaç dağıtımında temel olarak, nanoteknolojinin faydaları;

- Gelişmiş stabilite
- Görünür çözünürlük
- Etki bölgesinde ilaç konsantrasyonunda artış (etkinlik artışı)
- Sağlıklı hedef olmayan dokularda azalan ilaç konsantrasyonu (azaltılmış sistemik toksisite)
- Kontrollü salım.

Farmasötik davranışları (örneğin zayıf çözünürlük), farmakokinetik (örneğin, çok hızlı eliminasyon), farmakodinamikler (örneğin, ters yan etkiler) veya terapötik yanıt (örneğin, spesifik bir durum için etkinlik eksikliği) nedeniyle daha önce bulunmayan ilaçlar güvenli bir şekilde yakın zamanda nanoteknoloji sayesinde kullanıma sunulabileceklerdir. Nanoteknoloji bu eksikliklerin birçoğunu ele almak ve geleneksel tedaviye dirençli bazı klinik problemlerin üstesinden gelmek için fırsatlar sunmaktadır.

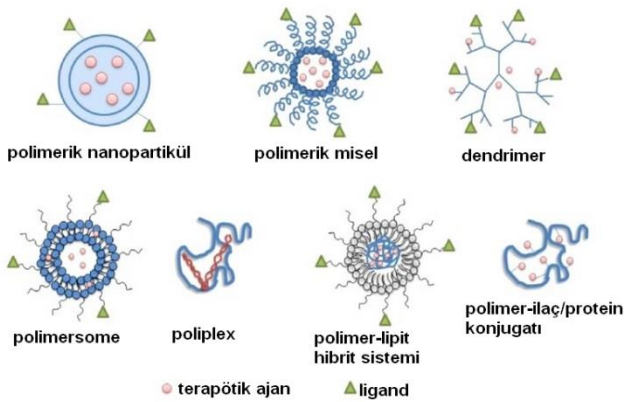
Nanoteknolojideki gelişmeler, 'akıllı' ilaç taşınmasında belirli bölgelerin hedef alınmasına ve ilaç salınımının kontrol edilmesine olanak sağlamaktadır. Strateji genellikle monoklonal antikorlar gibi hedefe yönelik ligandların nano partiküllerin yüzeyine bağlanmasını içerir, bunlar daha sonra sistemik dolaşımında hedef dokuya taşınır. Tümörler, enfeksiyonlar ve iltihaplanma durumlarında, damarların nanopartiküllere geçirgen olması, ekstrasvazasyon ve hedef dokuda birikmelerine izin vermesi nedeniyle durum farklıdır. Bu fenomen, "artırılmış geçirgenlik ve tutunma" (EPR) etkisi olarak bilinir ve nanopartiküllerin spesifik bölgelere hem aktif hem de pasif hedeflenmesini kolaylaştırır. Pasif hedefleme, küçük parçacıkların sızdıran damarlardan hedef dokuya hareketini içerir. Aktif hedefleme, hem nanoparçacıkların yüzeyine eklenmiş hedefleme ligandlarına hemde manyetik nanoparçacıkların

istenilen etki bölgesine yönlendirilmesi için alternatif bir manyetik alan uygulanmasına dayanır (10).

Hayvansal ilaç taşınımı için çeşitli nanoformülasyonlar kullanılmaktadır. Veteriner hekimlikte kullanılan ilaç taşıyıcı sistemlerde yer alan başlıca nanomalzeme türlerinin kısa bir açıklaması aşağıda bulunmaktadır.

1. Polimerik nanopartiküller

Polimerik nanopartiküller (PN), çekirdek ve çevre yapılarındaki morfolojileri ve bileşimleri ile tanımlanır. Terapötik madde yani aktif bileşen, nanopartikül (NP) yüzeyine konjuge edilir veya kapsülenererek polimerik çekirdeğin içinde korunur. PN hem doğal hem de sentetik polimerleri kullanan çeşitli formlarda bulunabilir. Polimerik NP platformları, katı polimerik NP, polimerik misel, polimer konjugat, dendrimer, polimer, polipleks ve polimer-lipit hibrit sistemi dahil olmak üzere benzersiz fizikokimyasal yapıları ile karakterize edilmektedirler. Polimer ve yüzey özellikleri, morfoloji ve kompozisyon istenilen ilacın yüklenmesi için, biyoyumluluk, hedefleme, bozunma ve kontrollü salım kinetiğini elde etmek için kolayca tasarlanabilir ve optimize edilebilir. NP'lerin işlevselleştirilmesi, uzun kanda kalma süresinin elde edilmesine, spesifik olmayan dağılımın azaltılmasına ve hedefleme ligandına (peptit, aptamer, antikor/ antikor fragmanı, küçük molekül) sahip dokuları veya spesifik hücre yüzeyi antijenlerini hedeflemeye yardımcı olur (11).



Şekil 2. Polimerik nanopartikül platformları (12)

Günümüzde veteriner hekimlikte araştırmaların en önemli ve gelecek vaat eden alanlarından biri "dendrimerler" olarak bilinen nanomalzemelerin ilaç sistemlerinde çalışılmasıdır. Dendrimerler, hücrelerden bin kat daha küçük olan sentetik polimerlerdir. Dendrimerler çalışma amacına uygun çeşitli boyutlarda sentezlenebilir ve yüzey özellikleri değiştirilerek biyolojik ajanlarla etkileşime girmeleri sağlanabilir. Dendrimerlerin belirgin üç özelliği, onları farmakolojik ajanlar olarak mükemmel bir aday haline getirmektedir. İlk önce, bir ilacın moleküllerini yapılarında tutabilir ve bir dağıtım aracı olarak hizmet edebilirler. İkincisi, hücrelere çok kolay bir şekilde girebilir ve doğrudan hedefe ilaç bırakabilir. Üçüncüsü ve en önemlisi, dendrimerler bağışıklık sistemi tepkilerini tetiklememektedir (13, 14).

2. Lipozomlar

Lipozomlar temel olarak fosfolipitler, hidrofilik bir başlığa sahip amfifilik moleküller ve iki apolar hidrofobik zincirden oluşur. Fosfolipitler sulu çözeltiler içinde dağıldıklarında, amfipatik yapıları nedeniyle membran oluşturma eğilimi yüksektir (15). Lipozomlar hem hidrofobik hem de hidrofilik maddeleri taşıyabilen oldukça esnek bir dağıtım sistemidir. Antikorlara veya ligandlara konjuge edilebilir ve amaçlanan kullanım için uygunluklarını optimize etmek üzere tasarlanabilir. Lipozomlar topikal, intravenöz ve kas içi uygulamalar için uygundur, ancak gastrointestinal sistemdeki bozulmaya karşı duyarlı oldukları için, oral kullanıma nadiren uygundur (16). Aslında lipozomlar, güvenli olma, biyolojik bozunabilirlik, biyoyumluluk ve aynı zamanda hem hidrofilik hem de hidrofobik preparatları yüklemeye kabiliyetleri nedeniyle çok ilginç ilaç dağıtım sistemleridir. Yüklenen ilaçlar basit difüzyon veya hücre internalizasyonu yoluyla salınabilir. Bununla birlikte, en büyük dezavantajları, zayıf stabilite, kısa depolama kapasiteleri, kapsüllerin kolay oksidasyonu ve içeriklerin hızlı salınımıdır (17).

3. Metalik nanopartiküller

Altın, gümüş, platin ve paladyum gibi asil metallerin metalik nanoparçacıkları, kozmetikten medikal ve eczacılığa kadar olan ürünlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Altın nanoparçacıkları biyomedikal uygulamalarda (18, 19), ayırma bilimlerinde (20), hastalık teşhislerinde (21) ve farmasötik alanlarda (22) yoğun olarak kullanılmaktadır. Gümüş nanopartiküllerin daha hızlı yara iyileşmesini teşvik edebilen hem anti bakteriyel hem de antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir. Bu avantajlı özelliklerden dolayı, gümüş nanopartiküller, ticari olarak temin edilebilen yara örtüleri, farmasötik preparatlar ve tıbbi implant kaplamalarına entegre edilmiştir (23-26). Ek olarak, demir (27), bakır oksit (28), çinko oksit (29) diğer metalik nanoparçacıklar da tıbbi tedavilerde, farmasötik formülasyonlarda ve anti-bakteriyel uygulamalarda kullanılmıştır.

Aynı zamanda, çiftlik hayvanlarının ve kuşların büyüme oranını, bağışıklık ve üreme durumunu iyileştiren nano-ZnO gibi ticari kullanım için birçok nanomineraller mevcuttur. Örneğin, genç domuz yavrularında bu nanominerallerin kullanımının ishal sıklığını da azalttığı bilinmektedir (30, 31). Metal nanopartiküllerin kullanımının sağladığı bu faydalar ile birlikte sebep oldukları toksik etkiye göz önüne almak yararlı olacaktır. Çünkü nano-ZnO ile gerçekleştirilen çalışmalarda özellikle düşük dozlarda bile bu nanomalzemelerin toksik etki gösterebileceği ortaya çıkarılmıştır (32). Yapılan çalışmalarda Nano-Zn'nin subklinik mastitis olan ineklerde kullanımı süt üretimini arttırdığı bildirilmiştir (33). Nanometaller ayrıca, antimikrobiyal etkiye (örneğin, nano-çinko oksit), dış çevreden ve UV'ye karşı korumaya (nano-titanyum dioksit) ve ekstra dayanıklılığa (nano-titanyum nitrür) sahip daha iyi paketleme malzemelerinin geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Fizyolojik parametrelerden toksik bileşiklere

kadar hemen hemen her şeyi tespit etmek için karbon nanotüplerden ve metal nanopartiküllerden oluşan çok amaçlı nanosensörlerde geliştirilmektedir ve bu nanosensörlerin gıdalardaki, biyolojik veya kimyasal kirlenmenin çok küçük bir konsantrasyonda bile tespit edilmesine olanak sağladığı bilinmektedir (5, 34).

4. Nanoemülsiyon

"Mikroemülsiyon" terimi genellikle yağ, su ve yüzey aktif cisimlerinin (sümfaktan) ve yardımcı sümfaktanın (kosümfaktan) bir araya getirilmesiyle oluşan termodinamik olarak stabilizotropik ve 5-100 nm damlacık büyüklüğüne sahip kolloidal sistemlerdir (35, 36). Yağ (O), su (W) ve yüzey aktif madde (S) karışımları, bileşimlerine ve çevre koşullarına (özellikle sıcaklık) bağlı olarak çeşitli farklı sistemler oluşturabilir. Birbirleri ile dengede olan bir, iki, üç veya daha fazla ayrı faz oluşturabilirler.

Mikroemülsiyon oluşumunu etkileyen başlıca faktörler:

1. Yağ, sümfaktan, yardımcı sümfaktan, su fazlarının yapısı ve bileşimi,
2. Yağ/sümfaktan ve sümfaktan/yardımcı sümfaktan oranları,
3. Sıcaklık,
4. pH,
5. Mikroemülsiyona yüklenecek aktif maddenin fizikokimyasal özellikleri olarak sıralanabilmektedir (37).

Su içinde bir yağ mikroemülsiyonu, sulu bir ortam içinde dağılmış küçük küremsi parçacıklardan (yağ, yüzey aktif madde ve muhtemelen yardımcı yüzey aktif madde içeren) oluşan termodinamik olarak stabil bir koloidal dispersiyondur. Mikroemülsiyondaki parçacık büyüklüğü tipik pestisit parçacıklarından yaklaşık 250 kat daha küçük olabilir (38).

Nanoemülsiyonlar, 100 nm damlacık büyüklüğüne sahip emülsiyonlardır. Tipik bir nanoemülsiyon yağ, su ve bir emülgatör içerir. Bir emülgatörün eklenmesi, ara yüzey gerilimini azalttığı için küçük boyutlu damlacıkların oluşturulması için kritiktir. Emülgatör ayrıca, nanoemülsiyonları itici elektrostatik etkileşimler ve sterik engelleme yoluyla stabilize etmede rol oynar (39). Kullanılan emülgatör genel olarak bir sümfaktanıdır ancak proteinler ve lipitler nanoemülsiyonların hazırlanmasında da etkili olmuştur. Literatürde, kendiliğinden oluşan termodinamik olarak kararlı mikroemülsiyonlarla karıştırılan, nanoemülsiyonların kesin bir tanımına ilişkin bazı karışıklıklar vardır (40, 41). Klasik emülsiyonlar (veya makroemülsiyonlar), nanoemülsiyonlar ve mikroemülsiyonlar arasındaki ana farklar, Tablo 1 'de özetlendiği gibi damlacık boyutu aralığında ve stabilite özellikleri yönünden ortaya çıkmaktadır.

Nanoemülsiyonlar, uzun süreli kinetik stabiliteleri, saydam veya yarı saydam görünümüleri, konvansiyonel emülsiyonlardan daha çok yerçekimi sedimantasyonu veya krem oluşturma gibi kendine ait özellikleri sebebi ile birçok alanda kullanımları büyük ilgi görmüştür (42-44). Nanoemülsiyonlar, ilaç dağıtımı, gıda kalitesinin iyileştirilmesi, kozmetik endüstrisinde kişisel bakım ürünü

ve veteriner ilaç endüstrisi gibi pek çok alanda yaygın olarak uygulanmaktadır (45-47)

Tablo 1. Makroemülsiyonlar, nanoemülsiyonlar (aynı zamanda miniemülsiyonlar olarak da bilinir) ve mikroemülsiyonların karşılaştırılması (39).

	Makroemülsiyon	Nanoemülsiyon	Mikroemülsiyon
Boyut	1-100 µm	20-500 nm	10-100 nm
Şekil	Küresel	Küresel	Küresel, lameller
Stabilite	Termodinamik olarak kararsız, kinetik olarak az kararlı	Termodinamik olarak kararsız, kinetik olarak kararlı	Termodinamik olarak kararlı
Hazırlanma biçimi	Yüksek ve düşük enerji yöntemleri	Yüksek ve düşük enerji yöntemleri	Düşük enerji yöntemleri
Polidispersite	Genellikle yüksek (> %40)	Genellikle düşük (< %10-20)	Genellikle düşük (< %10)

VETERİNER PARAZİTOLOJİ ARAŞTIRMALARINDA NANOTEKNOLOJİ

Daha uzun doz aralıklarını destekleyen yeni bir ilaç dağıtım sisteminin geliştirilmesi ve parazitlere karşı ilaç aktivitesinin artması nano-parazitolojide incelenen ana konulardan bazılarıdır. Aktif ve aktif olmayan hedefleme, lipozomlar, katı lipit nanoparçacıkları ve hidrofobik polimerik nanoparçacıklar'ın kullanımları bu alanda oldukça yaygın olmaya başlamıştır (48).

Parazitoloji araştırmalarında veteriner hekimler için en önemli sorunlardan biri, ilaç direncinin gelişmesidir (49). Nanopartiküller, geleneksel ilaçlara direnç riskini azaltmak, direnç mekanizmalarından bazıları önlemek, ilaç biyoyararlanımını artırmak ve tedavinin hedefini güçlendirmek için güçlü bir araç olarak kullanılabilir olanağı sunmaktadır. Yeni antiparaziter ilaçlarda TiO₂@Ag nanopartiküllerinin kullanımı gibi nanoteknolojiden yararlanılarak veteriner hekimlik için çevre dostu ve ucuz bir yaklaşımla yeni ilaçların geliştirilmesi seçeneği oluşmaktadır (50). Nanopartiküller, ilaç-parazit etkileşimini kolaylaştırarak, ektoparazitlerin kitlesel kontrolünde veteriner ilaçlarına yardımcı olabilmektedirler. Yaygın olarak nanokabuklar (nanoshells) olarak bilinen aktif altın kaplı cam partiküller paraziti hedefleyerek ve ilaç dağıtımını kolaylaştırarak enfeksiyonun fiziksel olarak tahrip olmasını sağlar ve veteriner hekimlikte antiparaziter uygulamalarda kolaylaştırıcı rol üstlenebilmektedirler. Ayrıca nanokabuklar, biyosensörler olarak konak parazitinin incelenmesinde faydalı olabilirler (51).

Nanoteknoloji ayrıca, parazitler aşılar için adjuvanların geliştirilmesine izin vererek mevcut düşük etkinliklerini artırır. Yardımcı maddeler olarak nanoparçacıkların kullanıldığı aşılar, aynı zamanda ana histo-uyumluluk kompleks sınıf I ve sınıf II yollarını eşzamanlı olarak aktive ederek veya konakçı immün sistemini karşılamak için antijen görünürlüğünü ve ömrünü artırarak hem antikor hem de hücrel immün yanıtı indüklemeye potansiyeline sahiptir. Son zamanlarda, nano-mikropartiküle edilmiş bir sıtma aşısı, sadece tek bir doz ile uzun süreli koruyucu antikor titreleri ortaya çıkarmıştır (52).

VETERİNER AŞI ÇALIŞMALARINDA NANOTEKNOLOJİ

Aşı, bulaşıcı hastalıkların önlenmesi ve kontrolü için güçlü bir araçtır (53). Bu nedenle, veteriner biyolojik ürünleri, hayvan hastalıklarını önleme ve kontrol etmeyi amaçlamakla kalmaz, aynı zamanda, insanlarda tüketim esnasında zoonoz veya enfeksiyondan kaçınmayı ve gıda hayvanlarının üretim verimliliğini arttırmayı amaçlar (54). Nanoteknolojinin veteriner aşılarında uygulanması henüz başlangıç aşamasındadır. Bu konudaki bilgilerin bir kısmı, insan aşılarının geliştirilmesinde kullanılan küçük hayvan modellerinden edinilebilir. Genel olarak nanoaşılar, taşıyıcılar ve/veya adjuvanlar olarak nanopartiküller kullanan yeni nesil aşılardır. Nanopartiküller ve patojenler arasındaki benzer ölçek (büyüklük) nedeniyle, bağışıklık sistemi iyi uyarılarak hücresel ve humoral bağışıklık tepkileri tetiklenir. Nanoaşının diğer yararları kandaki kalış sürelerini arttırmak için kan akışında daha iyi stabilite, gelişmiş bağışıklık sistemi uyarımı, güçlendirici dozlara gerek kalmaması, soğuk zincirin korunmasına gerek kalmaması ve aktif hedefleme yaratma kabiliyeti bulunmasıdır (55). Nanoteknoloji ile birlikte enjeksiyonsuz mukozal bağışıklık kazandırma, gıda üretiminde ve hayvancılık endüstrisinde aşılamaı kolaylaştırabilirken aynı zamanda çiftliklerde ciddi ekonomik kayıplara neden olabilecek hastalıklara karşı yeterli koruma sağlar. Birçok nanopartikül taşıyıcı sistem aracı, kitlesel immünizasyon için enjeksiyonsuz aşılamaı sağlamak amacıyla veteriner biyolojik ürünlerin geliştirilmesinde test edilmiştir (56-59). Küçük hayvan modelleri ve klinik denemeler ile yapılan araştırmalar sonucunda NP taşıyıcıların birçok uygulama yolunda (deri altı, damar içi, solunabilir ve kas içi) terapötik ve aşı etkisini arttırdığını göstermiştir (60-62). NP taşıyıcıların, aktif maddeyi fizyolojik ortamdan koruduğu ve aktif madde ile hedefi arasındaki etkileşime yardımcı olduğu düşünülmektedir. Günümüzde halihazırda onaylanmış ve piyasada mevcut olan çeşitli nanofarmasötikler bulunmaktadır ve bu mevcut nanofarmasötikler çoğunlukla kanser ilaçlarını kapsüllemek için kullanılmaktadır. Ancak, nanoteknolojinin bu tür ilaçlar dışında da aşı uygulamalarında yer aldığı bilinmektedir. Örneğin onaylanan ve piyasada mevcut olan tek ürün İsviçre'de grip için geliştirilen bir nanoaşıdır (63).

Aşı teknolojisindeki gelişmeler ile birlikte günümüzde aşılar sentetik peptitler ve rekombinant proteinlerden oluşan daha güvenli antijenleri içermektedir (64). Önemli bir oranda ayarlanabilir nanoparçacık bazlı adjuvanlar aşıların daha az sıklıkta ve uygun bir uygulama yolu ile ve hastaların kendilerini güvenli bir şekilde tedavi etmelerini sağlayan uygulama yöntemleriyle uygulayabilecekleri şekilde tasarlanmaları mümkündür. Örneğin, insanlara dermal olarak aşı sağlayan nanoteknoloji temelli bir cihaz örneği olan NanoPatch® aşı sistemi evcil hayvanlarda kullanım için uygun olabilir. Nanopatch cildin dış katmanlarının ağrısız olarak perforasyonunu sağlayan binlerce aşı kaplı mikro enjeksiyon kullanma temelli bir teknolojidir. Nanopatch'in mikro enjeksiyonlarının uçları aşı malzemesiyle kaplanmış ve cilt yüzeyinin hemen altındaki

bağışıklık hücreleri ile reaksiyona girecek şekilde dizayn edilmektedir. Ayrıca, Nanopatch, klinik öncesi hayvan çalışmalarında standart intramüsküler enjeksiyonlara kıyasla Fluvax® aşılarında ~ 100 kat daha az doz kullanımına yol açtığı bilinmektedir (65, 66).

NANOMALZEMELERİN TOKSİK ETKİLERİ

Nanomalzemelerin biyolojik özellikleri fizikokimyasal özelliklerine bağlı olarak değişebildiği için nanopartiküllerin potansiyel toksisitesi nanopartiküllerin kimyasal bileşimi, yükü, boyutu ve şekli gibi çok çeşitli faktörlerden de etkilenebilir (67). Özellikle nanopartiküllerin meydana getirdiği toksisitede görülen ortak mekanizmalar, mutajenez ve potansiyel kanserojen sonuçlara neden olan DNA hasarı, oksidatif hasar, proteinler ve enzimlerle etkileşimler, hücresel apoptoz, mitokondriyal hasar ve sitoskelet sistem ve hücre dışı matris bozulmaları olarak sıralanabilir (68-71). NP nedeniyle meydana gelen reaktif oksijen türleri (ROS), konağın homeostatik redoks durumunu değiştirir. NP'ler, nekroz faktörü- α ve interlökinler (IL) -1, IL-6 ve IL-8 dahil olmak üzere çeşitli pro-enflamatuar genlerin transkripsiyonunu düzenleyerek nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) sinyalini aktive eder ve oksidatif strese yol açarlar ve bunu takiben ciddi DNA hasarına ve apoptoz'a sebep olurlar (72). Bu tip toksisitenin bir örneği olarak gümüş nanopartiküllerin hücreye difüzyon veya endositoz yoluyla girerek mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna yol açtığı, hücre içindeki proteinlere ve nükleik asitlere zarar verdiği, hücre proliferasyonunu önlediği ve ROS oluşumuna neden olduğu bilinmektedir (73).

Nanopartiküllerin çevre dokularla etkileşiminde sergilediği davranış boyut, şekil ve yüzey reaktivitesinin bir fonksiyonudur. Bir parçacık ne kadar küçük olursa, yüzey alan hacim oranı o kadar büyük ve kimyasal reaktivitesi ile biyolojik aktivitesi de o kadar yüksek olur. Nano malzemelerin daha yüksek kimyasal reaktivitesi, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin artmasına neden olur. Ayrıca, hücre içi sinyal aktivasyonu ve enzimlerin etkisiz hale getirilmesi, uyarılması, pro-enflamatuar sitokinlerin salgılanması ve saliverilmesi, kemokinler ve nükleer faktör aktivasyonu ve değişimi de nanomalzemelerin sebep olduğu diğer hücresel süreçler olarak karşımıza çıkmaktadır (74).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Nanoteknoloji kullanılarak üretilen veya geliştirilen veteriner tıbbi ürünlerin hayvan sağlığı sektöründeki ticari uygulamaları henüz başlangıç aşamasında bulunmaktadır. Buna karşın yakın zamanda hayvanlar için beklenen nanoteknolojik uygulamaların teşhis, hedeflenen ilaç iletimi ve minimal yan etkilerle ilişkili etkili tedavileri içermesi beklenmektedir. Buna karşılık, gıda üretimi için yetiştirilen hayvanlarda nanoteknoloji uygulamalarının hayvan yemini daha verimli hale getirmeye, sürü sağlığını sürdürmeye, doğurganlığı ve büyümeyi arttırmaya ve hayvan kimliğini korumaya odaklanması beklenmektedir. Nanoteknoloji, tarım ve hayvancılık uygulamalarında çok sayıda yenilik sunarken, oluşturabileceği dezavantajlarında dikkate

alınması gerekmektedir. Günümüzde benzersiz fiziksel ve kimyasal özellikleri sahip nanomalzemelerin insan sağlığı ve çevre için risk oluşturma potansiyeline sahip olabileceği de göz ardı edilmemelidir. İnsanlarda, hayvanlarda ve çevrede meydana gelecek olan nanomalzeme etkileşiminin iyi anlaşılması, risk değerlendirmelerinin sağlamlığını ve alaka düzeyini artıracaktır.

Nanoteknoloji kullanımında özellikle tıp ve veteriner alanda özellikle toksisite, nanotaşıyıcı kalıntıları ve üretim maliyetleri ile ilgili uygulamalarda zorluklar devam etmektedir. Ancak, tıp ve veteriner hekimliği ile birlikte mühendislik ve temel bilimler dahil olmak üzere çeşitli disiplinler arasındaki iş birliği bu sorunların çözümüne katkıda bulunacaktır ve veteriner hekimlikte nanoteknolojinin kullanımına daha fazla olanak sağlayacaktır. Bu bağlamda, nanoteknolojinin veteriner hekimlik alanında kullanılmaya başlandığı ve gelecekte de yoğun bir şekilde uygulama alanı bulacağı öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

- Vijayaraghavan K, Ashokkumar T. (2017). Plant-mediated Biosynthesis of Metallic Nanoparticles: A Review of Literature, Factors Affecting Synthesis, Characterization Techniques and Applications. *J Environ Chem Eng.* 5(5): 4866–4883.
- Albanese A, Tang PS, Chan WC. (2012). The Effect of Nanoparticle Size, Shape, and Surface Chemistry in Biological Systems. *Annu Rev Biomed Eng.* 14: 1-16.
- Issa B, Obaidat I, Albiss BA, Haik Y. (2013). Magnetic Nanoparticles: Surface Effects and Properties Related to Biomedicine Applications. *Int J Mol Sci.* 14(11): 21266-21305.
- Somorjai GA, Li Y. (2011). Impact of Surface Chemistry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108(3): 917–924.
- Manuja A, Kumar B, Singh RK. (2012). Nanotechnology Developments: Opportunities for Animal Health and Production. *Nanotechnology Dev.* 2: 17-25.
- Scott NR. (2007). Nanoscience in Veterinary Medicine. *Vet Res Commun.* 1: 139–144.
- Foss Hansen S, Larsen BH, Olsen SI, Baun A. (2009). Categorization Framework to Aid Hazard Identification of Nanomaterials. *Nanotoxicology.* 1(3): 243–250.
- Berkner S, Schwirn K, Voelker D. (2016). Nanopharmaceuticals: Tiny Challenges for The Environmental Risk Assessment of Pharmaceuticals. *Environ Toxicol Chem.* 35(4): 780–787.
- Troncarelli MZ, Brandão HM, Gern JC, Guimarães AS, Langoni H. (2013). Nanotechnology and Antimicrobials in Veterinary Medicine. In: *Microbial pathogens and strategies for combating them: science, technology and education.* Méndez-Vilas A. (eds). Cilt 1. s. 1-774. Formatex Research Center, Badajoz, Spain.
- Pesticides A, Authority VM. Nanotechnologies for Pesticides and Veterinary Medicines: Regulatory Considerations. Final Report. Erişim: https://apvma.gov.au/sites/default/files/publication/15626-nanotechnologies-pesticides-veterinary-medicines_regulatory-considerations_july2015.pdf Erişim tarihi: 06.07.2015
- Alexis F, Pridgen E, Molnar LK, Farokhzad OC. (2008). Factors Affecting the Clearance and Biodistribution of Polymeric Nanoparticles. *Mol Pharm.* 5(4): 505–515.
- Prabhu RH, Patravale VB, Joshi MD. (2015). Polymeric Nanoparticles for Targeted Treatment in Oncology: Current Insights. *Int J Nanomedicine.* 10: 1001-1018.
- Sekhon BS. (2012). Nanoprobes and Their Applications in Veterinary Medicine and Animal Health. *Res J Nanosci Nanotechnol.* 2: 1–16.
- Chakravarthi PV, Balaji SN. (2010). Applications of Nanotechnology in Veterinary Medicine. *Vet. World.* 3(10): 477-480.
- Papahadjopoulos D, Kimelberg HK. (1974). Phospholipid Vesicles (Liposomes) as Models for Biological Membranes: Their Properties and Interactions with Cholesterol and Proteins. *Prog Surf Sci.* 4: 141–144.
- Meena NS, Sahnı YP, Thakur D, Singh RP. (2018). Applications of Nanotechnology in Veterinary Therapeutics. *J Entomol Zool Stud.* 6(2): 167–175.
- Jurj A, Braicu C, Pop LA, Tomuleasa C, Gherman CD, Berindan-Neagoe I. (2017). The New Era of Nanotechnology, an Alternative to Change Cancer Treatment. *Drug Des Devel Ther.* 11: 2871-2890
- Sperling RA, Gil PR, Zhang F, Zanella M, Parak WJ. (2008). Biological Applications of Gold Nanoparticles. *Chem Soc Rev.* 37: 1896–1908.
- Puvanakrishnan P, Park J, Chatterjee D, Krishnan S, Tunnell JW. (2012). In Vivo Tumor Targeting of Gold Nanoparticles: Effect of Particle Type and Dosing Strategy. *Int J Nanomedicine.* 7: 1251-1258.
- Sýkora D. et al. (2010). Application of Gold Nanoparticles in Separation Sciences. *J Sep Sci.* 33(3): 372–387.
- Torres-Chavolla E, Ranasinghe RJ, Alocilja EC. (2010). Characterization and Functionalization of Biogenic Gold Nanoparticles for Biosensing Enhancement. *IEEE Trans Nanotechnol.* 9: 533–538.
- Bhumkar DR, Joshi HM, Sastry M, Pokharkar VB. (2007). Chitosan Reduced Gold Nanoparticles as Novel Carriers for Transmucosal Delivery of Insulin. *Pharm Res.* 24(8): 1415–1426.
- Huang Y, Li X, Liao Z, Zhang G, et al. (2007). A Randomized Comparative Trial Between Acticoat and SD-Ag in The Treatment of Residual Burn Wounds, Including Safety Analysis. *Burns.* 33(2): 161–166.
- Pollini M, Paladini F, Catalano M, et al. (2011). Antibacterial Coatings on Haemodialysis Catheters by Photochemical Deposition of Silver Nanoparticles. *J Mater Sci Mater Med.* 22(9): 2005–2012.
- Erci F, Koc R, Isildak I. (2018). Green Synthesis of Silver Nanoparticles Using *Thymbra Spicata* L. Var. *Spicata* (Zahter) Aqueous Leaf Extract and Evaluation of Their Morphology-Dependent Antibacterial and Cytotoxic Activity. *Artif Cells, Nanomedicine, Biotechnol.* 46(1): 150–158.
- Erci F, Torlak E. (2019). Antimicrobial and Antibiofilm Activity of Green Synthesized Silver Nanoparticles by Using Aqueous Leaf Extract of *Thymus Serpyllum*. *Sak Univ J Sci.* 23(3): 333–339.
- Pankhurst QA, Connolly J, Jones SK, Dobson J. (2003). Applications of Magnetic Nanoparticles in Biomedicine. *J Phys D Appl Phys.* 36(13): R167-R181
- Altikatoglu M, Attar A, Erci F, Cristache CM, Isildak I. (2017). Green Synthesis of Copper Oxide Nanoparticles Using *Ocimum Basilicum* Extrct and Their Antibacterial Activity. *Fresenius Environ. Bull.* 26(12A): 7832–7837.

29. Brayner R, Ferrari-Iliou R, Brivois N, Djediat S, Benedetti MF, Fiévet F. (2006). Toxicological Impact Studies Based on Escherichia Coli Bacteria in Ultrafine ZnO Nanoparticles Colloidal Medium. *Nano Lett.* 6(4): 866–870.
30. Mishra A, Swain RK, Mishra SK, Panda N, Sethy K. (2014). Growth Performance and Serum Biochemical Parameters as Affected by Bano Zinc Supplementation in Layer Chicks. *Indian J Anim Nutr.* 31(4): 384–388.
31. Yang ZP, Sun LP. (2006). Effects of Nanometre ZnO on Growth Performance of Early Weaned Piglets. *J Shanxi Agric Sci.* 3: 577–588.
32. Pasupuleti S, Alapati S, Ganapathy S, Anumolu G, Pully NR, Prakhya BM. (2012). Toxicity of Zinc Oxide Nanoparticles through Oral Route. *Toxicol Ind Health.* 28(8): 675–686.
33. Rajendran D. (2013). Application of Nano Minerals in Animal Production System. *Res J Biotechnol.* 8(3): 1–3.
34. Dalkıran B, Erden PE, Kılıç E. (2017). Amperometric Biosensors Based on Carboxylated Multiwalled Carbon Nanotubes-Metal Oxide Nanoparticles-7, 7, 8, 8-tetracyanoquinodimethane Composite for the Determination of Xanthine. *Talanta.* 167: 286–295.
35. Kronberg B, Lindman B, Holmberg K, Jönsson B. (2002). Surfactants and Polymers in Aqueous Solution. John Wiley & Sons Ltd. Chichester.
36. Fanun M. (2008). Microemulsions: Properties and Applications. I. baskı. CRC Press. Boca Raton.
37. Lawrence MJ, Rees GD. (2000). Microemulsion-Based Media As Novel Drug Delivery Systems. *Adv Drug Deliv Rev.* 45(1): 89–121.
38. Kah M, Beulke S, Tiede K, Hofmann T. (2013). Nanopesticides: State of Knowledge, Environmental Fate, and Exposure Modeling. *Crit Rev Environ Sci Technol.* 43(16): 1823–1867.
39. Mason TG, Wilking JN, Meleson K, Chang CB, Graves SM. (2006). Nanoemulsions: Formation, Structure and Physical Properties. *J Phys Condens Matter.* 18(41): R635–R666
40. McClements DJ. (2012). Nanoemulsions Versus Microemulsions: Terminology, Differences and Similarities. *Soft Matter.* 8: 1719–1729.
41. Anton N, Vandamme TF. (2011). Nano-emulsions and Micro-emulsions: Clarifications of The Critical Differences. *Pharm Res.* 28(5): 978–985.
42. Pan H, Yu L, Xu J, Sun D. (2014). Preparation of Highly Stable Concentrated W/O Nanoemulsions by PIC Method at Elevated Temperature. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Asp.* 447: 97–102.
43. Fryd MM, Mason TG. (2012). Advanced Nanoemulsions. *Annu Rev Phys Chem.* 63: 493–518.
44. Yu H, Huang Q. (2012). Improving The Oral Bioavailability of Curcumin Using Novel Organogel-Based Nanoemulsions. *J Agric Food Chem.* 60(21): 5373–5379.
45. Silva HD, Cerqueira MÂ, Vicente AA. (2012). Nanoemulsions for Food Applications: Development and Characterization. *Food Bioproc Tech.* 5(3): 854–867.
46. Yukuyama M, Ghisleni DDM, Pinto TdJA, Bou-Chacra N. (2016). Nanoemulsion: Process Selection and Application in Cosmetics—A Review. *Int J Cosmetic Sci.* 38(1): 13–24.
47. Vandamme TF, Anton N. (2010). Low-Energy Nanoemulsification to Design Veterinary Controlled Drug Delivery Devices. *Int J Nanomedicine.* 5: 867.
48. Santos-Magalhães NS, Mosqueira VC. (2010). Nanotechnology Applied to The Treatment of Malaria. *Adv Drug Deliv Rev.* 62(4-5): 560–575.
49. Molento MB. (2009). Parasite Control in The Age of Drug Resistance and Changing Agricultural Practices. *Vet Parasitol.* 163(3): 229–234.
50. Allahverdiyev AM, Abamor ES, Bagirova M, et al. (2013). Investigation of Antileishmanial Activities of TiO₂@ Ag Nanoparticles on Biological Properties of L. Tropica and L. Infantum Parasites, In Vitro. *Exp Parasitol.* 135(1): 55–63.
51. Cruz AA, Molento MB. (2015). Nanotechnology: Meeting the Future of Veterinary Parasitology Research. *Pesqui. Vet. Bras.* 35(10): 842–843.
52. Dinglasan RR, Armistead JS, Nyland JF, Jiang X, Mao HQ. (2013). Single-Dose Microparticle Delivery of A Malaria Transmission-Blocking Vaccine Elicits A Long-Lasting Functional Antibody Response. *Curr Mol Med.* 13(4): 479–487.
53. Panda AK. (2012). Nanotechnology in Vaccine Development. *Proc. Natl. Acad. Sci. India Sect. B Biol. Sci.* 82(1): 13–27.
54. Roth JA. (2011). Veterinary Vaccines and Their Importance to Animal Health and Public Health. *Procedia Vaccinol.* 5: 127–136.
55. Gheibi Hayat SM, Darroudi M. (2019). Nanovaccine: A Novel Approach in Immunization. *J Cell Physiol.* 1-7
56. Van Oirschot JT. (2001). Present and Future of Veterinary Viral Vaccinology: A Review. *Vet Q.* 23(3): 100–108.
57. Gerdt V, Mutwiri GK, Tikoo SK, Babiuk LA. (2006). Mucosal Delivery of Vaccines in Domestic Animals. *Vet Res.* 37(3): 487–510.
58. Taghavi A, Allan B, Mutwiri G, et al. (2009). Enhancement of Immunoprotective Effect of CpG-ODN by Formulation with Polyphosphazenes Against E. Coli Septicemia in Neonatal Chickens. *Curr Drug Deliv.* 6(1): 76–82.
59. Calderon-Nieva D, Goonewardene KB, Gomis S, Foldvari M. (2017). Veterinary Vaccine Nanotechnology: Pulmonary and Nasal Delivery in Livestock Animals. *Drug Deliv Transl Res.* 7(4): 558–570.
60. Look M, Bandyopadhyay A, Blum JS, Fahmy TM. (2010). Application of Nanotechnologies for Improved Immune Response Against Infectious Diseases in the Developing World. *Adv Drug Deliv Rev.* 62(4-5): 378–393.
61. Csaba N, Garcia-Fuentes M, Alonso MJ. (2009). Nanoparticles For Nasal Vaccination. *Adv Drug Deliv Rev.* 61(2): 140–157.
62. Kim MG, Park JY, Shon Y, Kim G, Shim G, Oh YK. (2014). Nanotechnology and Vaccine Development. *Asian J Pharm Sci.* 9(5): 227–235.
63. Weissig V, Pettinger TK, Murdock N. (2014). Nanopharmaceuticals (part 1): Products on The Market. *Int J Nanomedicine.* 9: 4357-4373.
64. Nordly P, Madsen HB, Nielsen HM, Foged C. (2009). Status and Future Prospects of Lipid-Based Particulate Delivery Systems As Vaccine Adjuvants and Their Combination with Immunostimulators. *Expert Opin Drug Deliv.* 6(7): 657–672.
65. Scheerlinck JPY, Gloster S, Gamvrellis A, Mottram PL, Plebanski M. (2006). Systemic Immune Responses In Sheep, Induced By A Novel Nano-Bead Adjuvant. *Vaccine.* 24(8): 1124–1131.
66. Corrie S, Depelseñaire A, Kendall M. (2012). Introducing The Nanopatch: A Skin-Based, Needle-Free Vaccine Delivery System. *Aust. Biochem.* 43(3): 17–20.
67. Card JW, Jonaitis TS, Tafazoli S, Magnuson BA. (2011) An Appraisal of the Published Literature on the Safety and Toxicity of Food-Related Nanomaterials. *Crit Rev Toxicol.* 41(1): 20–49.

68. You C-C, De M, Rotello VM. (2005) Monolayer-Protected Nanoparticle-Protein Interactions. *Curr Opin Chem Biol.* 9(6): 639-646.
69. Pernodet N, Fang X, Sun Y, et al. (2006). Adverse Effects of Citrate/Gold Nanoparticles on Human Dermal Fibroblasts. *Small.* 2(6): 766-773.
70. Park E-J, Choi J, Park Y-K, Park K. (2008). Oxidative Stress Induced by Cerium Oxide Nanoparticles in Cultured BEAS-2B Cells. *Toxicology.* 245(1-2): 90-100.
71. Zhao J, Castranova V. (2011). Toxicology of Nanomaterials Used in Nanomedicine. *Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 14(8): 593-632.
72. Khanna P, Ong C, Bay B, Baeg G. (2015). Nanotoxicity: An Interplay of Oxidative Stress, Inflammation and Cell Death. *Nanomaterials.* 5(3): 1163-1180.
73. McShan D, Ray PC, Yu H. (2014). Molecular Toxicity Mechanism of Nanosilver. *J Food Drug Anal.* 22(1): 116-127.
74. Jain SK, Sahni Y, Rajput N, Gautam V. (2011). Nanotoxicology: An Emerging Discipline. *Vet World.* 4(1): 35-40.

✉ **Yazışma Adresi:**

Ahmet Levent BAŞ
Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Klinik Öncesi
Bilimler Bölümü, Veteriner Farmakoloji ve Toksikolojisi
Anabilim Dalı, Konya-TÜRKİYE
e-posta: alevent@selcuk.edu.tr