

Biyokimyada Yeni Yaklaşımlar

Editörler: Doç. Dr. İsmet Meydan
Doç. Dr. Uğur Özdek



ÖZGÜR
YAYINLARI

Biyokimyada Yeni Yaklaşımlar

Editörler:

Doç. Dr. İsmet Meydan

Doç. Dr. Uğur Özdek



Published by

Özgür Yayın-Dağıtım Co. Ltd.

Certificate Number: 45503

📍 15 Temmuz Mah. 148136. Sk. No: 9 Şhitkamil/Gaziantep

☎ +90.850 260 09 97

📞 +90.532 289 82 15

🌐 www.ozgurayinlari.com

✉ info@ozgurayinlari.com

Biyokimyada Yeni Yaklaşımlar

Editörler: Doç. Dr. İsmet Meydan • Doç. Dr. Uğur Özdek

Language: Turkish

Publication Date: 2025

Cover design by Mehmet Çakır

Cover design and image licensed under CC BY-NC 4.0

Print and digital versions typeset by Çizgi Medya Co. Ltd.

ISBN (PDF): 978-625-8562-41-5

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub1069>



This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). To view a copy of this license, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>
This license allows for copying any part of the work for personal use, not commercial use, providing author attribution is clearly stated.

Suggested citation:

Meydan, İ. (ed), Özdek, U. (ed) (2025). *Biyokimyada Yeni Yaklaşımlar*. Özgür Publications.

DOI: <https://doi.org/10.58830/ozgur.pub1069>. License: CC-BY-NC 4.0

The full text of this book has been peer-reviewed to ensure high academic standards. For full review policies, see <https://www.ozgurayinlari.com/>



Önsöz

Biyokimya, canlı sistemlerin moleküler düzeyde anlaşılmasını sağlayan temel bilim dallarından biri olarak, son yıllarda teknolojik gelişmelerle birlikte önemli bir dönüşüm sürecine girmiştir. Özellikle nanoteknoloji ve yapay zekâ gibi disiplinler arası alanların biyokimyaya entegrasyonu, hem temel bilimlerde hem de tanı, tedavi ve aşı geliştirme süreçlerinde çığır açıcı yenilikleri beraberinde getirmiştir. Bu gelişmeler, biyokimyayı yalnızca klasik analiz yöntemleriyle sınırlı bir alan olmaktan çıkararak, geleceği şekillendiren dinamik ve yenilikçi bir bilim dalı hâline getirmiştir.

Biyokimyada Yeni Yaklaşımlar adlı bu kitap, biyokimyanın güncel ve gelecek vaat eden uygulamalarını bütüncül bir bakış açısıyla ele almayı amaçlamaktadır. Kitapta yer alan bölümler; güncel ve stratejik öneme sahip konuları kapsamaktadır. Bu başlıklar, modern biyokimyanın yalnızca teorik yönünü değil, aynı zamanda klinik, farmasötik ve endüstriyel uygulamadaki etkilerini de ortaya koymaktadır.

Bu kitap, önlisans, lisans ve lisansüstü öğrencilerinin yanı sıra, akademisyenler, araştırmacılar ve sağlık alanında çalışan profesyoneller için güncel bir başvuru kaynağı olmayı hedeflemektedir. Alanında uzman yazarların katkılarıyla hazırlanan bölümler, okuyucuya hem kuramsal altyapı hem de uygulamaya dönük bir perspektif sunmaktadır.

Bilimsel bilginin hızla değiştiği ve geliştiği günümüzde, bu eserin biyokimya alanında çalışan ve bu alana ilgi duyan tüm okuyucular için yol gösterici olmasını temenni eder, kitabın hazırlanmasında emeği geçen tüm yazarlara ve katkı sunanlara teşekkür ederim.

İçindekiler

Önsöz	iii
Bölüm 1	
Nanoteknoloji ve Antioksidanlar	1
<i>Nuran Bazancir</i>	
Bölüm 2	
Nanoaşı Kavramı ve Temel Prensipler	25
<i>Nuran Bazancir</i>	
Bölüm 3	
Biyokimyada Multidisipliner Yaklaşımlar: Nanoteknoloji, Yapay Zeka ve Biyosensörler	51
<i>Sema Kaptanoğlu</i>	
<i>Fatma Calayır</i>	
<i>Ali Rıza Kul</i>	
Bölüm 4	
The Role of Radiation on Ion Channels: Molecular Mechanisms, Cellular Responses, and Clinical Implications	71
<i>Adem Ahlatcı</i>	
Bölüm 5	
Mitokondriyal Disfonksiyonun Yaşlanmadaki Rolü	89
<i>Ahmet Ufuk Kömüroğlu</i>	

Artificial Intelligence–Driven Biochemical Diagnostic Systems: Methods,
Clinical Applications, and Future Perspectives

109

Fatma Calayır

Sema Kaptanoğlu

Ali Rıza Kul

Nanoteknoloji ve Antioksidanlar 8

Nuran Bazancir¹

Abstract

Oksidatif stres, reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin (ROS/RNS) aşırı üretimi ile antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin bozulması sonucu ortaya çıkan ve proteinler, lipitler ile nükleik asitlerde hasara yol açan temel bir patofizyolojik süreçtir. Bu durum; kanser, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif bozukluklar, diyabet ve yaşlanma gibi çok sayıda kronik hastalığın gelişiminde merkezi bir rol oynamaktadır. Endojen ve eksojen antioksidanlar oksidatif stresi sınırlamada önemli olsa da, konvansiyonel antioksidan uygulamaların düşük biyoyararlanım, hızlı metabolizma, dokuya özgü hedeflenememe ve doz bağımlı pro-oksidan etki gibi ciddi kısıtlılıkları bulunmaktadır.

Bu kitap bölümünde, nanoteknolojinin antioksidan stratejilere kazandırdığı yenilikçi yaklaşımlar kapsamlı bir şekilde ele alınmaktadır. Nanotaşıyıcı sistemlerin, antioksidan molekülleri enzimatik ve kimyasal degradasyondan koruyarak biyoyararlanımı artırması, kontrollü ve hedefe yönelik salım sağlaması ve terapötik etkinliği optimize etmesi ayrıntılı olarak tartışılmaktadır. Ayrıca, seryum oksit, mangan oksit ve platin gibi metal oksit nanopartiküllerin sergilediği enzim-mimetik (nanozim) aktiviteler sayesinde intrinsik antioksidan etki gösterebilmesi, nanoteknolojinin yalnızca taşıyıcı değil aynı zamanda aktif terapötik ajan olarak da kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

Bölümde liposomlar, nanoemülsiyonlar, dendrimerler, polimerik nanopartiküller ve metal oksit nanoyapılar gibi başlıca nanotaşıyıcı platformlar; avantajları, sınırlılıkları ve klinik potansiyelleri açısından karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Ayrıca biyoyararlanımın artırılması, pasif ve aktif hedefleme mekanizmaları, uyaran-duyarlı salım sistemleri ve klinik/preklinik uygulama örnekleri değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, nanoteknoloji tabanlı antioksidan yaklaşımlar, oksidatif stresle ilişkili hastalıkların tedavisinde daha etkili, güvenli ve hedefe yönelik terapötik stratejiler geliştirilmesi için güçlü bir potansiyel sunmaktadır.

1 Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu, 65800, Tuşba. VAN nuranbazancir@yyu.edu.tr

1. GİRİŞ

Oksidatif stres, serbest radikallerin organizmalarda üretimi ile antioksidan savunma sistemleri arasında bulunan dengenin bozulmasıyla ortaya çıkan aynı zamanda hücrel bileşenlerde (proteinler, nükleik asitler, lipitler) hasara neden olan patofizyolojik bir durumdur. ROS (reaktif oksijen türleri) ve RNS (reaktif nitrojen türleri) normal hücrel metabolizmanın (fagositoz, mitokondriyal elektron taşıma zinciri gibi) doğal yan ürünleri olarak üretilmektedir (Gürkan, 2013). Ancak çevresel faktörler (kirleticiler, sigara, UV radyasyon) ve patolojik süreçlerle birlikte bu üretim artabilmektedir. Kontrolsüz olarak ROS/RNS birikimi, protein karbonilasyonu, DNA zincir kırıkları, lipid peroksidasyonu gibi geri dönüşümsüz moleküler hasarlara neden olur. Bu durum kanser, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar (Parkinson, Alzheimer), yaşlanma ve diyabet gibi bir çok kronik durumun patogeneğinde kritik bir rol oynar (Gürkan, 2013)

Bu zararlı etmenlere karşı, organizmalar birçok katmandan oluşan bir antioksidan savunma ağı geliştirmiştir. Bu ağ, eksojen antioksidanlar (E ve C vitaminleri, polifenoller, karotenoidler gibi besinlerle alınan bileşikler) ve endojen antioksidanlar (katalaz, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz gibi enzimler ve ürik asit, glutatyon gibi düşük molekül ağırlıklı moleküller) olmak üzere iki ana koldan oluşur (Borek, 2004).

Antioksidanlar, serbest radikalleri etkisiz hale getirerek veya oluşumlarını engelleyerek oksidatif stresin zararlı etkilerini azaltan bileşiklerdir. Endojen antioksidan sistemlerin (ör., enzimler ve glutatyon) yanı sıra C ve E vitaminleri, polifenoller (resveratrol, kuersetin vb.) gibi eksojen antioksidanlar da vücudun oksidatif strese karşı savunmasında önemlidir (Ricordi et al., 2015). Nitekim, antioksidan takviyelerinin serbest radikal zincir reaksiyonlarını kesintiye uğratarak veya radikal oluşumunu engelleyerek hücrel hasarı azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle oksidatif stres ilişkili hastalıkların önlenmesi veya tedavisinde antioksidan tedaviler cazip bir strateji olarak uzun süredir araştırılmaktadır (Zuo et al., 2015)

Antioksidan bileşiklerin klinik uygulamalarında karşılaşılan en büyük handikap, bu moleküllerin düşük biyoyararlanım profilleridir. Sindirim sistemindeki degradasyon ve metabolik eliminasyon süreçleri, antioksidanların doku spesifik etkisini minimize etmektedir. Dahası, doz-yanıt ilişkisindeki lineer olmayan sapmalar sonucu ortaya çıkabilen pro-oksidan aktivite, tedavinin güvenliğini tehdit edebilmektedir. Bu faktörlerin bileşimi, antioksidanların terapötik bir strateji olarak standart klinik protokollere entegrasyonunu güçleştirmektedir (Ya F Zverev & A Ya Rykunova, 2022). Son yirmi yılda nanoteknoloji disiplindeki paradigma değişimi, antioksidanların

konvansiyonel kısıtlamalarını aşmak adına stratejik olanaklar sunmuştur (Apostolova ve Victor, 2015). Nanotaşıyıcı sistemler, hassas antioksidan molekülleri enzimatik ve kimyasal degradasyona karşı koruyarak yapısal stabilitelerini muhafaza etmekte; aynı zamanda çözünürlük ve permeabilite profillerini optimize ederek sistemik biyoyararlanımı maksimize etmektedir. Bu ileri formülasyon stratejileri, aktif bileşenlerin spesifik doku veya intrasellüler hedeflere hassas salınımını sağlarken, non-spesifik etkileşim riskini de minimize etmektedir (Fragou ve ark., 2023). Dahası, belirli nanoyapıların sergilediği “nano-mimetik” özellikler, bu materyallerin doğal enzimler gibi reaktif oksijen türlerini (ROS) doğrudan süpürmesine imkan tanımaktadır. Dolayısıyla, bu sistemler hem kargo taşıyıcı hem de intrinsik antioksidan ajan olarak sinerjik bir fonksiyon sergilemektedir (Zafar ve ark., 2019).

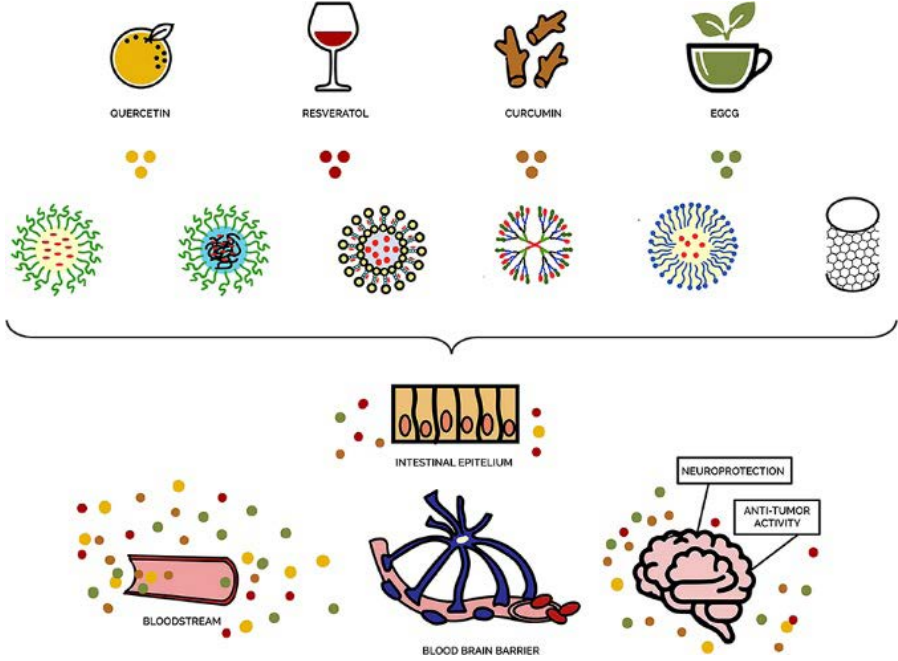
2. NANOTEKNOLOJİ İLE ANTİOKSIDAN ETKİNLİĞİN ARTIRILMASI

Geleneksel antioksidan uygulamalarda görülen en büyük sorunlardan biri, antioksidan bileşiklerinin hedef dokuya yeterli oranda ulaşamaması ve etki sürelerinin kısıtlı olmasıdır. Nanoteknolojik yaklaşımlar bu durumu çözmek için devreye girmektedir. Genel anlamda nanoteknoloji, antioksidan etkinliğini; **Antioksidan taşıyıcı nanoyapılar** kullanarak antioksidan moleküllerin vücutta **kararlılığını ve biyoyararlanımını yükselterek ve kendiliğinden antioksidan özellikte nanomalzemeler** geliştirerek doğrudan ROS’un temizlenmesini sağlayarak arttırır. İlk yaklaşımda, vitaminler veya polifenoller gibi hassas antioksidan bileşikler nano-boyuttaki taşıyıcı sistemlerin içine yüklenir. Bu nanotaşıyıcılar, antioksidanları çevresel degradasyondan koruyarak, örneğin sindirim kanalında parçalanmalarını veya hücre dışı ortamlarda inaktive olmalarını engeller. Ayrıca nanoenkapsülasyon ile antioksidanların çözünürlüğü ve emilimi artırılır; bu sayede daha yüksek oranda antioksidan aktif formda dolaşıma katılır. (Choi & McClements, 2020). Nanopartiküller, nanokapsüller ve miseller aracılığıyla gerçekleştirilen enkapsülasyon stratejileri, antioksidanların salım kinetiğini kontrol altına alarak biyolojik yarı ömürlerini uzatmakta ve doku spesifik hedeflenmeye olanak tanımaktadır. Flavonoid türevi fitokimyasalların karakteristik özelliği olan kısıtlı biyoyararlanım sorunu, modern nanotaşıyıcı platformların entegrasyonu ile büyük ölçüde elimine edilmiştir. Nitekim Zverev ve Rykunova (2022), flavonoidlerin nano-ölçekli sistemlerle formüle edilmesinin, bu bileşiklerin biyolojik engelleri aşma yeteneğini artırdığını ve farmakolojik yanıtı maksimize ettiğini ortaya koymuşlardır. Bu özgün yapılar, sürdürülebilir bir salım profili sağlayarak antioksidan etkinliğin doku düzeyinde optimize edilmesine katkıda bulunmaktadır (Y. Zverev & A. Rykunova, 2022).

İkinci yaklaşım da ise, nanomalzemenin kendisinin antioksidan etki göstermesidir. Bu anlamda geliştirilen “**nano-antioksidan**” sistemler, yapılarındaki fonksiyonel gruplar veya elementler sayesinde ROS’u enzimler gibi ortadan kaldırabilmektedir. İnorganik nanopartiküller bu bağlamda öne çıkmaktadır. Nanoteknolojik antioksidanlar arasında seryum oksit, yüzeyindeki elektron transfer süreçleri aracılığıyla serbest radikalleri nötralize eden dinamik bir redoks profili sergilemektedir (Hirst ve ark., 2009). Bu süreç, SOD enziminin biyolojik işlevini taklit ederek oksidatif stresi moleküler düzeyde sönmölemektedir. Platin bazlı sistemler de benzer bir katalitik yolak izleyerek H_2O_2 degradasyonunu gerçekleştirmekte ve inflamatuvar yanıtı modöle etmektedir. İnorganik sistemlerin yanı sıra, polidopamin nanopartiküller gibi organik yapılar da melanini andıran kimyasal mimarileri sayesinde intrinsik antioksidan kapasite sunmaktadır. Bu polimerik yapılar, içerdikleri fenolik ve aromatik gruplar vasıtasıyla ROS ile doğrudan reaksiyona girerek akut inflamasyon modellerinde sitoprotektif etki göstermektedir (Li ve ark., 2020).

3. NANOFORMÖLASYONLAR VE NANOTAŞIYICI SİSTEMLER

Nano-taşıyıcı sistemler, oral olarak alındığında önce bağırsak epiteline ve kan dolaşımına geçer. Sonrasında kan-beyin bariyerini geçebilmekte ve böylece beyinde anti-tümör ve nöroprotektif etkiler gösterebilmektedir (Vaiserman et al., 2020).



Şekil 1. Çeşitli nanoteknolojik platformlar aracılığıyla kuersetin, resveratrol, kurkumin ve EGCG gibi polifenolik bileşiklerin hedeflenmiş doku iletim mekanizmalarını gösteren şematik gösterim

Liposomlar:

Lipozomlar, fosfolipitlerin sulu fazda kendiliğinden organize olarak oluşturduğu, biyomembran mimetik özelliklerine sahip nano ölçekli veziküler sistemlerdir. 1960'lı yıllardan bu yana farmasötik ve nutrasötik iletiminde altın standartlardan biri olarak kabul edilen bu yapılar, amfifilik doğaları sayesinde hem hidrofilik (örneğin C vitamini) hem de hidrofobik (örneğin kuersetin) antioksidanları eş zamanlı olarak enkapsüle edebilme yeteneğine sahiptir. Temel bileşenleri olan fosfatidilkolin gibi moleküller sayesinde yüksek biyoyararlanım ve düşük toksisite profili sergileyerek klinik uygulamalarda güvenli bir taşıyıcı platform sunarlar (Ricci et al., 2024).

Antioksidan etkinliği optimizasyonunda lipozomal sistemler, aktif bileşenlerin çevresel degradasyonunu önleme ve kontrollü salım profilleri sunma yetenekleriyle dikkat çekmektedir. Resveratrol gibi düşük biyoyararlanım ve zayıf permeabilite karakteristiğine sahip polifenoller, lipozomal enkapsülasyon sayesinde hem kimyasal stabilite kazanmakta hem de hücresel düzeyde daha yüksek etkinlik sergilemektedir. Ricci ve ark. (2024) tarafından yapılan çalışma, toz formdaki lipozomal resveratrolün üç aylık periyotta

fizikokimyasal bütünlüğünü koruduğunu doğrulamıştır. Araştırma sonuçlarına göre; lipozomal formülasyonun antioksidan kapasitesi (DPPH ve FRAP ölçümleriyle) korunurken, sitotoksik profilinin serbest forma kıyasla anlamlı düzeyde azaldığı saptanmıştır. Özellikle 3T3-L1 fibroblast hatlarında, 10 µg/mL konsantrasyondaki serbest resveratrol hücre canlılığını %20 seviyelerine indirirken, lipozomal sistemin bu oranı %55 düzeyinde tutması, kontrollü salım mekanizmasının ani toksisite maruziyetini sınırlamadaki başarısını kanıtlamaktadır (Ricci et al., 2024; Li et al., 2020)

Nanoemülsiyonlar:

Nanoemülsiyonlar, bir sıvı fazın (sıklıkla lipid fazı) ikinci bir sürekli faz içerisinde nanometrik boyutlardaki damlacıklar şeklinde disperse edilmesiyle elde edilen kinetik olarak kararlı kolloidal sistemlerdir. Özellikle lipofilik antioksidanların sulu dispersiyonlarda stabilize edilerek biyoyararlanımının artırılmasında etkin bir strateji sunarlar. Damlacık çapının genellikle 100 nm'nin altında olması, bu sistemlere konvansiyonel emülsiyonlardan farklı olarak üstün bir fiziksel stabilite ve optik saydamlık kazandırmaktadır. Uygun sürfaktan seçimi ve yüksek basınçlı homojenizasyon gibi yüksek enerjili tekniklerin kullanımıyla oluşturulan bu yapılar, antioksidan bileşenlerin çözündüğü hidrofobik bir rezervuar görevi görerek hedef dokulara iletimi kolaylaştırır (Choi & McClements, 2020)

Hidrofobik antioksidanların oral biyoyararlanımındaki dramatik artışlar, son yıllarda nanoemülsiyon teknolojisi ile ilişkilendirilmektedir. Kurkumin ve resveratrol gibi polifenolik bileşiklerin nanoemülsiyon formülasyonları, hem kimyasal stabilizasyonu hem de trans-epitelyal geçirgenliği artırmaktadır. Sessa ve ark. (2014) tarafından yürütülen Caco-2 hücre kültürü çalışmaları, resveratrolün nanoemülsiyon formunda geleneksel preparatlara kıyasla daha yüksek permeabilite ve kontrollü salım karakteristiği sergilediğini doğrulamaktadır (Sessa et al., 2014). Benzer şekilde Mamadou ve ark. (2017), “kendiliğinden emülsifiye olan sistemler” (SNEDDS/SMEDDS) kullanılarak hazırlanan resveratrol formülasyonlarının, in vivo modellerde biyoyararlanımı anlamlı derecede yükseldiğini ortaya koyarak bu teknolojinin terapötik potansiyelini vurgulamışlardır (Mamadou et al., 2017)

Nanoemülsiyonlar, termodinamik instabilite risklerine rağmen, özellikle oral yoldan alınan antioksidanların biyolojik etkinliğini artırmada literatürce desteklenen en başarılı taşıyıcı sistemlerden biridir. Hassas moleküllerin korunması ve kontrollü dağılımı konusundaki yetenekleri, bu sistemleri hem biyomedikal araştırmalarda hem de ticari uygulamalarda stratejik bir araç haline getirmektedir. Uygun modifikasyonlarla stabilize edilen nanoemülsiyonlar,

modern ilaç ve gıda teknolojisinde yüksek performanslı bir dağıtım sistemi olarak kabul edilmektedir (Choi & McClements, 2020).

Dendrimler:

Dendrimler; merkezi bir çekirdekten dışa doğru simetrik olarak büyüyen, yüksek oranda dallanmış ve monodispers karakterde üç boyutlu makromoleküler nano yapılarıdır. Bu polimerik sistemler, her bir dallanma katmanıyla tanımlanan “nesil” (generation, örn. G4, G5) hiyerarşisine göre sınıflandırılır. Poliamidoamin (PAMAM) gibi yaygın dendrimetik yapılar, terminal uçlarında bulunan çok sayıda reaktif fonksiyonel grup (kuaterner aminler vb.) sayesinde geniş bir yüzey modifikasyon kapasitesi sunar. Bu özgün geometri, dendrimler hem iç kavitelerinde konuk molekül barındırabilen hem de yüzeyinde multivalent etkileşimlere izin veren ideal bir taşıyıcı platform haline getirmektedir.

Literatürde dendrimlerin, özellikle oksidatif stres hassasiyeti yüksek olan dokularda (örneğin retina epitel) koruyucu birer platform olarak kullanılabileceği vurgulanmaktadır. İnsan retina epitel hücre hattında (ARPE-19) yürütülen çalışmalarda, gallik asit yüklü PAMAM sistemlerinin oksidatif hasarı minimize ederek hücre viabilitesini (canlılığını) artırdığı saptanmıştır. Dendrimlerin üç boyutlu ve dallanmış mimarisi, kargonun kademeli olarak serbest bırakılmasına (sustained release) olanak tanıyarak terapötik etkinin uzun süreli korunmasını sağlamaktadır. Bu bulgular, dendrimleri oküler hastalıklar başta olmak üzere oksidatif kökenli patolojilerde ileri teknoloji ilaç taşıyıcıları olarak konumlandırmaktadır (Sripunya et al., 2024b).

Doğrudan radikal süpürme yeteneklerinin yanı sıra dendrimler, metal şelatlama kapasiteleri sayesinde antioksidatif savunmaya dolaylı yoldan katkı sağlarlar. Özellikle poliamin yapıdaki dendrimlerin Fe^{+2} ve Cu^{+2} gibi geçiş metallerini kompleksleştirme yeteneği, serbest radikal üretiminde kilit rol oynayan Fenton reaksiyonlarını inhibe etmektedir. Bu metal şelatlama mekanizması, hidroksil radikallerinin oluşumunu kaynağında engelleyerek oksidatif hasarın progresyonunu durdurmaktadır. Dolayısıyla dendrimler, hem aktif süpürücü hem de pro-oksidan metal iyonlarını inaktive eden sekonder bir savunma hattı olarak çift fonksiyonlu bir profil sergilemektedir (Ates et al., 2025; Kasapçopur Özel & Birdane, 2014).

Dendrimlerin biyomedikal uygulamalarındaki en belirgin limitasyon, özellikle yüksek jenerasyonlu türevlerinin hücre membran bütünlüğünü bozarak indüklediği doz bağımlı sitotoksisitedir. Bu olumsuz etkileri minimize etmek amacıyla, dendrimer yüzeyindeki katyonik grupların nötralizasyonu veya polietilen glikol (PEG) ile fonksiyonelleştirilmesi (PEGilasyon) gibi yüzey

modifikasyon tekniklerine başvurulmaktadır. Ayrıca, dendrimerlerin basamaklı sentez süreçlerinin (divergent veya convergent metodolojiler) getirdiği yüksek üretim maliyetleri ve saflaştırma zorlukları, endüstriyel ölçekli üretimin önündeki temel engelleri oluşturmaktadır (Sripunya et al., 2024a).

4. POLİMERİK NANOPARTİKÜLLER

Polimerik nanopartiküller, biyolojik olarak parçalanabilen veya kararlı polimerlerden üretilen, genellikle 100-300 nm boyutlarında küresel partiküllerdir. Bu partiküller, ilaç ve aktif madde taşıyıcı olarak tıpta yaygın kullanım alanına sahiptir. En çok bilinen örneklerden biri **PLGA (poly-laktik-co-glikolik asit)** nanopartikülleridir. PLGA ve benzeri polimerler, vücutta yavaş yıkıma uğrayarak yükledikleri aktif maddeyi kontrollü şekilde serbest bırakabilirler. Antioksidanların taşınmasında polimerik nanopartiküller oldukça başarılı sonuçlar vermektedir.

Antioksidanların klinik etkinliğini sınırlayan biyolojik bariyerler, polimerik ve katı lipid nanopartiküllerin kullanımıyla aşılabilmektedir. Dhawan ve ark. (2011), kuersetin yüklü katı lipid nanopartiküllerin Alzheimer patolojisinde beyin dokusuna penetrasyonunu artırdığını ve oksidatif stresi baskılayarak hafıza performansını optimize ettiğini raporlamıştır. Bu tür nanotaşıyıcılar, aktif bileşeni enzimatik degradasyondan korunurken, kontrollü salım kinetiği sayesinde doku düzeyinde sürdürülebilir bir terapötik etki yaratmaktadır. Dolayısıyla, polimerik nanoplatformlar, özellikle nörodejeneratif süreçlerin yönetiminde antioksidan bazlı müdahalelerin başarısını artıran kritik birer farmasötik araçtır (Dhawan et al., 2011). Polimerik nanopartiküller ayrıca **yüzey modifikasyonları** ile aktif hedefleme yapmaya uygundur. Örneğin yüzeyine antikör eklenmiş bir polimerik nanopartikül, oksidatif strese maruz kalmış endotel hücrelerini tanıyarak onlara yapışabilir ve antioksidanı direkt orada salabilir. Kim ve ark. (2010), HIV-TAT peptidi ile kapladıkları platin nanopartiküllerin bir model organizma olan *C. elegans*'ta hücre içine girişinin dramatik şekilde arttığını ve normal platin NP'lere kıyasla %1 dozla aynı antioksidan etkinin elde edildiğini göstermiştir. Bu örnek, polimerik veya hibrit sistemlerde hücre içi alımı artırmak için yüzeylere penetran peptit eklenmesinin ne denli etkili olabileceğini göstermektedir (Karabulut & Gülay, 2016; Kim et al., 2010).

Polimerik taşıyıcıların yapısal esnekliği, patolojik mikroçevreye yanıt verebilen **"akıllı" salım sistemlerinin** dizayn edilmesine olanak tanımaktadır. Bu kapsamda, özellikle inflamatuvar odaktaki aşırı reaktif oksijen türleri (ROS) konsantrasyonuna duyarlı, uyarıcı-cevaplı polimerik nanoplatformlar geliştirilmiştir. Zhang ve ark. (2017), β -siklodekstrin iskeletine ROS varlığında

hidrolize olabilen fenilboronik ester fonksiyonel gruplarını entegre ederek, yüksek H_2O_2 düzeylerinde otonom olarak dağılan ve yüklü antioksidanını salan bir sistem tasarlamışlardır. Fare peritonit modellerinde test edilen bu ROS-duyarlı nanotaşıyıcıların, inflamatuvar yanıtı ve oksidatif doku hasarını anlamlı derecede baskıladığı rapor edilmiştir. Bu bulgular, polimerik nanopartiküllerin yalnızca pasif kontrollü salım sistemleri değil, aynı zamanda patolojik uyaranlara spesifik tepki veren ileri teknoloji biyomedikal araçlar olarak kullanılabileceğini kanıtlamaktadır (Li et al., 2020).

Polimerik taşıyıcı sistemlerin klinik uygulamalarında karşılaşılan potansiyel riskler, doku içi kalıntı birikimi ve buna bağlı gelişebilecek kronik toksisitedir. Bununla birlikte, PLGA gibi FDA (Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) onaylı biyobozunur polimerler; metabolik yollar aracılığıyla laktik ve glikolik asit monomerlerine hidrolize edilerek vücuttan güvenli bir şekilde uzaklaştırılmaktadır. Buna rağmen, yeni nesil polimerik materyallerin uzun vadeli biyouyumluluk profilleri ve immünolojik yanıtları üzerindeki detaylı *in vivo* analizlerin sürekliliği, sistem güvenilirliği açısından elzemdir (Y. F. Zverev & A. Y. Rykunova, 2022).

5. METAL OKSİT NANOPARTİKÜLLER

Metal oksit nano-yapıların sağladığı enzim mimetik aktivite (nanozim), geleneksel antioksidanların aksine uzun süreli ve sürdürülebilir bir koruma periyodu sunmaktadır. Seryum oksit nanopartikülleri, yüzeylerindeki oksijen boşlukları (oxygen vacancies) aracılığıyla radikal süpürme kinetiğini optimize ederek, hücrel redoks dengesinin yeniden kurulmasında kilit rol oynar. Bu rejeneratif mekanizma, nanomedikal yaklaşımlarda kronik oksidatif stresle karakterize edilen patolojilerin yönetiminde devrimsel bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

Mangan bazlı nanozimlerin terapötik potansiyeli, hem nörodejeneratif hem de enflamatuvar modellerde ampirik olarak doğrulanmıştır. Yapılan araştırmalarda, bu sistemlerin Parkinson hastalığı *in vitro* modellerinde nörotoksin kaynaklı apoptozu inhibe ettiği; *in vivo* fare modellerinde ise kütanöz enflamasyon ve ROS aracılı doku hasarını belirgin şekilde söndürdüğü saptanmıştır. Özellikle, Mn_3O_4 nanopartiküllerinin süperoksit radikallerini süpürme kapasitesinin, eş değer konsantrasyonlardaki CeO_2 sistemlerinden daha yüksek olduğunun bildirilmesi, mangan bazlı nano-katalizörlerin redoks regülasyonunda seryum kadar, hatta bazı durumlarda seryumdan daha etkin birer ajan olabileceğini göstermektedir (Sun et al., 2019).

Literatürde seryum ve mangan dışındaki metal bazlı sistemlerin de geniş bir antioksidan spektrumuna sahip olduğu bildirilmektedir. Platin nanopartiküller,

sergiledikleri güçlü enzim mimetik özellikler sayesinde ultraviyole (UV) radyasyonu kaynaklı kütanoöz hasarın önlenmesinde ve inhalasyon yoluyla alınan sigara dumanının indüklediği pulmoner inflamasyonun hafifletilmesinde efektif birer ajan olarak öne çıkmaktadır. Altın nanopartiküller ise, doğrudan katalitik aktivitelerinden ziyade, sitrat veya polifenol gibi antioksidan fonksiyonel gruplarla modifiye edildiklerinde sinerjik bir radikal süpürme kapasitesi sergilemektedir (Gatto et al., 2018)

Metal oksit nanopartiküllerin biyomedikal entegrasyonundaki temel kısıtlayıcı faktör, bu materyallerin biyobozunur olmayan doğasından kaynaklanan dokusal biyobirikim ve potansiyel uzun vadeli toksisitedir. Seryum oksit gibi inorganik yapılar, endojen enzimler tarafından metabolize edilemedikleri için retiküloendotelyal sistemde uzun süreli retansiyon (tutulmuş) sergileyebilirler. Bu kalıcılık, kronik dönemde organ birikimi ve granülomatöz reaksiyonlar gibi istenmeyen patolojik süreçleri tetikleme riski taşımaktadır. Bu nedenle, antioksidan terapötik adaylar olarak önerilen inorganik platformların, farmakokinetik ve toksikolojik profillerinin multimodüler analizlerle titizlikle değerlendirilmesi zorunluluk arz etmektedir (Dhall & Self, 2018).

Nanotaşıyıcı sistemlerin antioksidanlar açısından temel özellikleri ve karşılaştırması Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Nanotaşıyıcı sistemlerin antioksidanlar açısından temel özellikleri ve karşılaştırması

Nanotaşıyıcı Tipi	Örnek Uygulamalar	Avantajlar	Dezavantajlar
Liposomlar	- Liposomal C vitamini ve kuersetin formülasyonları; - Topikal antioksidan kremlerde liposom kullanımı.	- Biyouyumlu ve güvenli yapılar; - Hem hidrofilik hem hidrofobik antioksidanları taşıyabilir; - Kontrollü salım yaparak etkinin süresini uzatır; - Yüzey modifikasyonları ile hedeflendirme mümkündür.	- Fiziksel kararsızlık: zamanla birleşme (agregasyon) ve içerik sızdırma riski; - Stabilite için özel formülasyon gerekebilir; - Üretim maliyeti ve ölçeklendirme zorlukları vardır.

Nanotaşıyıcı Tipi	Örnek Uygulamalar	Avantajlar	Dezavantajlar
Nanoemülsiyonlar	- CoQ10 nanoemülsiyon ile oral biyoyararlanımda ≈ 2 kat artış; - Nanoemülsiyon formda vitamin E içeren gıda takviyeleri.	- Hidrofobik antioksidanların çözünürlüğünü ve emilimini artırır; - Küçük damlacık boyutu sayesinde kararlı ve saydam formülasyonlar; - Gıda ve kozmetik uygulamalarda kolayca kullanılabilir.	- Termodinamik olarak kararsız: uzun vadede faz ayrılması olabilir; - Stabilite için emülgatörlere ihtiyaç duyar; - Formülasyondaki yağların oksidasyonu engellenmelidir.
Dendrimerler	- PAMAM dendrimer + Galik asit ile retina hücrelerinde ROS inhibisyonu; - Fenil gruplarla fonksiyonlandırılmış dendrimerlerin radikal süpürme uygulamaları.	- Çok dallı yapı = yüksek yükleme kapasitesi; - Kontrollü ve yavaş salım imkânı; - Yüzey fonksiyonları ile radikal süpürücü veya metal şelatlayıcı özellik kazandırılabilir.	- Yüksek jenerasyonlarda yüzey pozitif yük fazlalığı nedeniyle sitotoksikite riski; - Üretimleri kompleks ve maliyetli; - Büyük yapılar retiküloendotelial sistemde birikebilir.
Polimerik Nanopartiküller	- PLGA nanopartikül ile kürkürmin koruması ve Alzheimer modelinde etkinlik; - Polidopamin NP ile akut inflamasyon tedavisi.	- Kontrollü salım ile uzun etki süresi; - Biyobozunur materyaller (örn. PLGA) ile güvenli kullanım; - Yüzey modifikasyonu (PEG, antikor vb.) ile hedefleme yapılabilir; - Stimülduyarlı (pH, ROS vs.) “akıllı” sistemler geliştirilebilir.	- Parçalanma ürünleri veya monomerler toksik olabilir (tasarıma bağlı); - Kontrollü üretim şart, aksi halde boyut dağılımı değişebilir; - Makrofajlar tarafından hızla temizlenme riski (PEGileme ile azaltılabilir).
Metal Oksit Nanopartiküller	- Nano-seryum oksit (CeO_2) ile nörodejeneratif hastalık modellerinde koruma; - Mn_3O_4 nanozim ile inflamasyon azaltma.	- Kendi başına enzimatik antioksidan aktivite (SOD, Katalaz taklidi) gösterebilir; - Sürekli katalitik aktivite ile tükenmeden ROS temizleme potansiyeli; - Kombine (multi-enzyme) etki gösterebilen nanozimler mevcuttur.	- Biyobirikim ve uzun vadeli toksisite potansiyeli yüksektir; - Vücutta parçalanmaz, atılımı zordur; - Yanlış dozda pro-oksidan etki gösterebilir (doz optimizasyonu kritik).

6. BİYÖYARARLANIM VE HEDEFLEME MEKANİZMALARI

Nanoteknolojik taşıyıcı sistemlerin en önemli katkılarından biri, antioksidanların **biyoyararlanımını yükseltmeleri** ve **hedef dokuya iletimini sağlamalarıdır**. Biyoyararlanım, verilen bir maddenin sistemik dolaşıma etkin formda geçme oranı olarak tanımlanır. Antioksidanların çoğu için düşük biyoyararlanım, etkinlik sınırlayıcı bir faktördür; örneğin polifenoller genellikle oral alımdan sonra %1-2 gibi çok düşük oranlarda emilirler(Aqil et al., 2013). Nano-taşıyıcılar bu sorunu çeşitli mekanizmalarla aşar:

Koruma ve kontrollü salım:

Nanoenkapsülasyon teknolojisi, labil karakterdeki antioksidan bileşenleri gastrointestinal sistemin (GİS) ekstrem pH koşullarından, proteolitik enzim etkilerinden ve hızlı metabolik biyotransformasyon süreçlerinden izole ederek moleküler bütünlüklerini muhafaza eder. Özellikle yeşil çay polifenolu olan **epigallocateşin gallat (EGCG)** gibi, bağırsak lümeninde oksidatif ve enzimatik süreçlerle hızla degradasyona uğrayan hassas bileşenler, nanotaşıyıcı sistemler içerisinde stabilize edildiklerinde biyolojik aktivitelerini yitirmeden emilim yüzeyine ulaşabilmektedir (Pervin et al., 2019).

Bu nanoteknolojik platformlar, kargonun çevresel stres faktörlerine karşı fizikokimyasal direncini artırarak, aktif formdaki bileşenlerin sistemik dolaşıma katılımını ve hedef dokulardaki biyoaktivitesini garanti altına alır. Ayrıca, nanotaşıyıcıların sağladığı **kademeli salım (sustained release)** kinetiği, antioksidanın intestinal epitel üzerindeki retansiyon süresini uzatarak pasif difüzyon ve aktif transport mekanizmaları için gerekli olan optimal konsantrasyon gradyanını sürdürülebilir kılar (Čolić et al., 2024).

Yüzey alanı ve çözünürlük artışı:

Nanometre ölçeğindeki taşıyıcı sistemler, hidrofobik antioksidanların sulu ortamlardaki çözünürlük profillerini fiziksel olarak optimize eder. Özellikle lipofilik karakterdeki vitaminler ve karotenoidler için tasarlanan **nanoemülsiyon damlacıkları** veya **katı lipid nanopartiküller (SLN)**, aktif moleküllü son derece küçük boyutlarda disperse ederek emilim sürecinde maksimize edilmiş bir toplam yüzey alanı sunar.

Damlacık boyutunun küçülmesiyle birlikte, aktif maddenin bağırsak mukozası ile temas eden efektif konsantrasyonu artmakta ve difüzyon hızı ivme kazanmaktadır. Gupta ve ark. (2016) tarafından yürütülen bir çalışmada, **β -karoten nanoemülsiyonlarının** intestinal modellerde karotenoid biyoyararlanımını belirgin şekilde yükselttiği ve bileşiğin sindirim sırasında oluşan karışık misellere (mixed micelles) entegrasyon oranını artırdığı gösterilmiştir(Choi & McClements, 2020; Gupta et al., 2016).

Bu nanoteknolojik müdahale, yalnızca çözünürlük kısıtlarını aşmakla kalmaz, aynı zamanda hidrofobik kargonun intestinal epitelden geçişini kolaylaştıran biyofiziksel bir avantaj sağlar.

Hedef dokuya pasif birikim (EPR etkisi):

Nanotaşıyıcıların genellikle **100-200 nm** boyut aralığında dizayn edilmesi, inflamatuvar süreçlerin veya tümöral oluşumların gözlemlendiği dokularda spesifik bir farmakokinetik avantaj sağlar. Bu durum, literatürde **Artırılmış Geçirgenlik ve Tutulum (Enhanced Permeability and Retention - EPR)** fenomeni olarak tanımlanmaktadır. Patolojik bölgelerdeki düzensiz anjiyogenez sonucu vasküler endotel yapısı daha geçirgen hale gelirken, yetersiz lenfatik drenaj mekanizması nanopartiküllerin interstisyel alanda birikmesine olanak tanır.

Kronik inflamasyonun söz konusu olduğu dokularda kılcal damar duvarlarındaki fenestrasyonların genişlemesi, dolaşımdaki nanopartiküllerin bu bölgelere ekstravaze olmasını (sızmasını) sağlar. Bu pasif hedefleme mekanizması sayesinde, antioksidan yüklü taşıyıcılar hasarlı doku üzerinde lokalize olarak aktif bileşenin bu bölgelerdeki konsantrasyonunu maksimize eder(Porfire et al., 2014).

Li ve ark. (2020) tarafından sunulan derlemede, çeşitli inflamatuvar hastalıklarda antioksidan yüklü nanoplatformların EPR etkisiyle patolojik odaklara yoğunlaştığı ve bu sayede sistemik yan etkileri minimize ederken yerel düzeyde yüksek antioksidan kapasite sağladığı vurgulanmıştır. Bu pasif birikim stratejisi, özellikle romatoid artrit, ateroskleroz ve iskemik hasar gibi oksidatif stresin domine ettiği lokalize patolojilerde tedavi başarısını artıran kritik bir unsurdur(Li et al., 2020).

Aktif hedefleme ve hücre içi alım mekanizmaları:

Nanotaşıyıcıların yüzey mimarisinin uygun ligandlar ile fonksiyonelleştirilmesi, antioksidan kargonun belirli hücre tiplerine veya spesifik reseptörlere yüksek afinite ile yönlendirilmesine olanak tanır. Özellikle **kan-beyin bariyerini (KBB)** aşmak amacıyla yüzeyine transferrin veya apolipoprotein gibi ligandlar konjuge edilmiş nanopartiküller, antioksidanları santral sinir sistemine aktif transport mekanizmalarıyla taşıyabilmektedir.

Teleanu ve ark. (2019), beyin hedefli nanotaşıyıcıların Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklarda antioksidanları nöronlara efektif bir şekilde ileterek oksidatif hasarı azalttığını bildirmiştir. Benzer şekilde, yüzeyine folik asit eklenmiş nanopartiküller, folat reseptörlerini aşırı eksprese eden (overexpressed) kanser hücrelerine antioksidan ve antikanser ajanları seçici olarak teslim edebilmektedir (Teleanu et al., 2018).

Aktif hedefleme stratejilerinde bir diğer inovatif yaklaşım ise **hücre penetrasyon peptitlerinin (CPP)** kullanımıdır. TAT peptidi gibi küçük katyonik peptitler, nanopartiküllerin plazma membranından translokasyonunu kolaylaştırarak antioksidanın doğrudan sitoplazmaya girişini sağlar. Bu durum, antioksidanın hücre içi organellerde, özellikle de hücrel ROS üretiminin ana merkezi olan mitokondriyal matrikste etkisini göstermesine imkan tanır.

Mitokondri hedefli antioksidan iletimi, serbest radikal hasarının kaynağında sönmülmesi açısından kritik bir öneme sahiptir. MitoQ gibi moleküller bu amaçla geliştirilmiş olsa da, nanotaşıyıcılar aracılığıyla gerçekleştirilen organel-spesifik iletim, daha güvenli ve stabil bir antioksidan dağılımı sunmaktadır (Apostolova ve Victor, 2015).

Stimüli-tepkili salım mekanizmaları:

Nanotaşıyıcı sistemlere entegre edilen **stimüli-tepkili (uyaran-cevaplı)** özellikler, antioksidan kargonun sadece spesifik patolojik uyarılara yanıt olarak serbest bırakılmasını mümkün kılar. Örneğin, **pH-duyarlı** polimerlerle fonksiyonelleştirilmiş bir nanopartikül, fizyolojik pH değerlerinde stabil kalırken, inflamatuvar süreçlerin veya tümöral dokuların asidik mikroçevresinde yapısal bozunmaya uğrayarak antioksidanı hedeflenen odakta salar. Bu seçici salım mekanizması, sağlıklı dokulardaki hedef dışı etkileri (off-target effects) minimize ederek terapötik indeksi yükseltir (Li et al., 2020).

Benzer şekilde, **ROS-duyarlı** sistemler, reaktif oksijen türlerinin yüksek konsantrasyonda bulunduğu oksidatif stres bölgelerinde tetiklenerek antioksidan salımını gerçekleştirir. Bu mekanizmalar sayesinde tedavinin spesifitesi maksimize edilirken, sağlıklı hücrelerin gereksiz antioksidan yüklenmesine maruz kalması önlenir.

İncelenen tüm bu mekanizmaların ortak çıktısı, antioksidan tedavilerin nanoteknolojik müdahaleler aracılığıyla daha hedefe yönelik, efektif ve güvenli bir platforma taşınmasıdır. Nanotaşıyıcılar; antioksidanların **doğru zamanda, doğru anatomik lokasyonda ve optimal terapötik konsantrasyonda** sunulmasını sağlar.

Nitekim literatürde, nanoteknolojik formülasyonların kronik hastalık modellerinde hem oksidatif hasarı hem de buna bağlı gelişen inflamatuvar ve dejeneratif süreçleri inhibe etmede konvansiyonel yöntemlere kıyasla üstünlüğü defalarca kanıtlanmıştır. Bu üstünlüğün temel dayanağı, nanotaşıyıcıların sağladığı dramatik **biyoyararlanım artışı** ve gelişmiş **doku hedefleme** kabiliyetleridir (Kamaly et al., 2013).

7. KLİNİK VE FARMASÖTİK UYGULAMALAR

Nanoteknoloji destekli antioksidan stratejiler, *in vitro* çalışmalar ve hayvan modellerinde umut verici sonuçlar sergilemiş olsa da, bu başarıların klinik pratiklere translasyonu henüz sınırlı düzeydedir. Bu durumun temel nedeni, geliştirilen gelişmiş nano-antioksidan platformlarının büyük bir kısmının halen preklinik araştırma evresinde bulunması ve insan deneklerdeki farmakolojik profillerinin tam olarak karakterize edilememiş olmasıdır (DİKME & PADAK).

Buna rağmen, son on yıllık süreçte bu alanda niteliksel bir ivme yakalanmış; belirli nanoterapi protokolleri klinik deneme fazlarına geçmiş veya kısıtlı endikasyonlarda ticari formülasyonlar olarak piyasaya sürülmüştür. Laboratuvar ölçeğinden klinik uygulamaya (bench-to-bedside) geçiş sürecinde karşılaşılan temel zorluklar ve güncel durum şu başlıklar altında incelenmektedir:

Preklinik başarılar:

Antioksidan özellikli nanopreparatların multifaktöryel patolojiler üzerindeki terapötik etkinliği, güncel literatürde kapsamlı ampirik verilerle desteklenmektedir. Nanoteknolojik yaklaşımlar, konvansiyonel antioksidan moleküllerin farmakokinetik limitasyonlarını aşarak çeşitli hastalık modellerinde hedefe yönelik bir koruma mekanizması oluşturmaktadır. Örneğin, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBD) modellerinde nanokatalaz veya süperoksit dismutaz (SOD) mimetikleri gibi nano-formülasyonların, intestinal mukoza düzeyindeki reaktif oksijen türlerini (ROS) anlamlı derecede sönmülediği ve mukozal bariyer bütünlüğünü koruduğu saptanmıştır. Bu nanoyapılar, doku hasarını doğrudan patolojik odaklarda inhibe ederek sistemik komplikasyon riskini minimize etmektedir (Zhang et al., 2020).

Kardiyovasküler sistem odaklı araştırmalarda ise antioksidan yüklü lipid bazlı nanopartiküllerin aterosklerotik lezyonlara karşı sergilediği yüksek afinite dikkat çekmektedir; bu taşıyıcıların lezyon bölgesinde selektif olarak birikmesi, lokal oksidatif stresi baskılamakta ve endotel dokusunun fizyolojik fonksiyonlarını restore etmektedir (Andersen, 2004).

Nörodejeneratif süreçlerin baskılanması noktasında, hem organik polimerik hem de inorganik nano-antioksidanların serebral dokuda oksidatif hasarı azalttığı ve nöroinflamatuvar yanıtı hafiflettiği Alzheimer ve Parkinson modellerinde bildirilmiştir. Özellikle lipid ve polimer temelli nanotaşıyıcıların, fizikokimyasal modifikasyonlar aracılığıyla kan-beyin bariyerini (KBB) aşarak terapötik ajanları doğrudan nöronal hücrelere ulaştırabilmesi, santral sinir sistemi hastalıklarında inovatif tedavi protokollerinin önünü açmıştır (Singh et al., 2017).

Oksidatif stresin domine ettiği astım ve romatoid artrit gibi kronik enflamatuvar rahatsızlıklarda da antioksidan nanopartikül müdahaleleri doku yıkımını önlemede ve klinik semptomları iyileştirmede üstün bir performans sergilemiştir. Elde edilen tüm bu başarılı prelinik çıktılar, nanoteknoloji tabanlı antioksidan stratejilerin geniş bir hastalık yelpazesinde yüksek bir translasyonel potansiyele sahip olduğunu teyit etmektedir (Vaiserman et al., 2020).

8. KLİNİK DENEMELER VE MEVCUT UYGULAMALAR

Antioksidan nanomedisinerin insan denekler üzerindeki klinik çalışmaları henüz sınırlı bir hacme sahip olsa da, bu alandaki translasyonel ilerlemeleri temsil eden kritik örnekler bulunmaktadır. Özellikle **kurkuminin** lipozomal ve miseller gibi farklı nanoformülasyonları, onkolojik süreçlerde ve kronik inflamatuvar patolojilerde destekleyici adjuvan tedavi olarak klinik denemelere dahil edilmiştir. Chopra ve ark. (2021) tarafından raporlandığı üzere, nanokurkumin türevleri konvansiyonel kurkumin takviyeleriyle kıyaslandığında sistemik dolaşımda daha yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşmakta ve biyokimyasal belirteçler düzeyinde daha efektif bir anti-inflamatuvar yanıt sergilemektedir (Chopra et al., 2021).

Benzer bir başarı, **lipozomal glutatyon** takviyeleri ile gerçekleştirilen çalışmalarda da gözlenmiştir. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan araştırmalar, lipozomal taşıyıcıların plazma glutatyon seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artırdığını ve buna paralel olarak oksidatif stres belirteçlerini düşürdüğünü doğrulamıştır. Ayrıca, Koenzim Q10'un nanoteknolojik bir türevi olan **NanoQ10**, biyoeşdeğerlik analizlerinde standart yumuşak jel kapsüllere oranla plazma düzeylerini yaklaşık iki kat artırmış; bu verimlilik artışı sonucunda ürün bazı ülkelerde ticari besin takviyesi olarak raflarda yerini almıştır (Bulbake et al., 2017).

Farmasötik uygulamaların yanı sıra, **nanoresveratrol** ve **nanokersetin** gibi bileşenleri ihtiva eden dermokozmetik formülasyonlar, kütanöz antioksidan savunmayı güçlendirme potansiyelleri ile pazarlanmaktadır. Bu uygulamalar her ne kadar doğrudan terapötik ilaç statüsünde değerlendirilmesede, nanoteknolojik modifikasyonların antioksidan biyoyararlanımı üzerindeki artırıcı etkisinin pratikte karşılık bulduğunu ve gelecekteki klinik protokoller için bir temel oluşturduğunu açıkça ortaya koymaktadır (Çetin & İlkaç, 2025).

Farmasötik Ürün Geliştirme

Günümüzde klinik otoriteler tarafından doğrudan “nano-antioksidan” sınıfında onaylanmış bir ilaç henüz bulunmasada, prelinik fazlarda elde edilen başarılı sonuçlar neticesinde birçok aday sistem klinik geliştirme sürecine dahil edilmiştir. Bu bağlamda, **seryum oksit nanopartikül** dispersiyonları,

radoterapi alan onkoloji hastalarında sağlıklı dokuları koruma amaçlı **radycoprotektif** bir strateji olarak öne çıkmaktadır. Hayvan modellerinden elde edilen veriler, nanoseryumun radyasyon kaynaklı reaktif oksijen türleri (ROS) hasarını belirgin şekilde sönmleyerek sağlıklı hücre popülasyonlarını stabilize ettiğini doğrulamaktadır (Dhall & Self, 2018).

Bir diğer dikkat çekici gelişme, bir nitroksit radikali olan **Tempol** yüklü nanopartikül formülasyonlarının, akut radyasyon sendromuna karşı **Faz I güvenlilik çalışmalarına** başlamış olmasıdır. Bu sistemlerde, Tempol molekülünün süperoksit dismutaz (SOD) mimetik etkisinden yararlanılarak hücrel redoks dengesi korunmaktadır. Ayrıca, diabetes mellitus kaynaklı nöropati ve nefropati gibi kronik komplikasyonların patogeneğinde rol oynayan oksidatif stresin eliminasyonu için antioksidan enzim taşıyan nanoplatformlar üzerine araştırmalar derinleşmektedir (Vancev et al., 2025)

Özellikle SOD veya katalaz gibi biyolojik olarak kırılğan yapıdaki enzimlerin, koruyucu bir nanotaşıyıcı matrisi içerisine **enkapsüle edilmesi**, bu enzimlerin proteolitik yıkımdan korunmasını ve hedef hücrelere aktif formda iletilmesini sağlamaktadır. Bu teknolojik yaklaşım, doğal antioksidan enzimlerin klinik terapideki kullanım kısıtlarını aşarak, oksidatif stres kaynaklı sistemik hastalıkların tedavisinde yeni bir farmasötik dönem başlatma potansiyeline sahiptir (Klyachko et al., 2014).

9. KOZMETİK VE DESTEKLEYİCİ SAĞLIK UYGULAMALARI

Nanoteknolojinin antioksidan sahasındaki en dinamik ve hızlı pratik yansımaları, şüphesiz kozmetik endüstrisinde gözlemlenmektedir. Günümüzde pek çok dermokozmetik formülasyonda; “nano-enkapsüle vitamin C/E” veya “koenzim Q10 nanopartikülleri” gibi teknolojik bileşenler standart birer unsur haline gelmiştir. Bu sistemlerin temel dizayn amacı, doğal yollarla stratum korneum (cilt bariyeri) tabakasını aşmakta güçlük çeken hidrofilik veya yüksek moleküler ağırlıklı antioksidanları; lipozomlar, niozomlar veya nanoemülsiyonlar aracılığıyla dermis tabakasına efektif bir şekilde iletmektir (Ricci et al., 2024).

Bilimsel literatürdeki bulgular, nanolipozomal formdaki C vitamininin dermal kolajen sentezini stimüle ettiğini ve ultraviyole (UV) kaynaklı fotohasarın onarımında kritik rol oynadığını göstermektedir. Benzer şekilde, nano-enkapsüle koenzim Q10 ihtiva eden topikallerin, derideki endojen antioksidan enzim seviyelerini anlamlı derecede yükselttiği kanıtlanmıştır (Bilal & Iqbal, 2020).

Bu tip inovatif ürünlerin farmasötik ilaçlara kıyasla çok daha hızlı ticarileşebilmesinin temel nedeni, tabi oldukları kozmetik regülasyonların ve onay prosedürlerinin ilaç ruhsatlandırma süreçlerine göre daha kısa sürede tamamlanmasıdır. Bu durum, antioksidan nanoformülasyonların klinik ilaç pazarından önce kozmetik ve destekleyici sağlık ürünleri segmentinde geniş bir uygulama alanı bulmasına zemin hazırlamıştır (Pivetta et al., 2019).

10. SONUÇ

Nanoteknoloji tabanlı antioksidan stratejilerin klinik pratiklere entegrasyonu sürecinde aşılması gereken bir dizi kritik bariyer bulunmaktadır. Bu engellerden ilki, üretim süreçlerinin endüstriyel ölçeklendirilmesi ve standardizasyonu ile ilgilidir. Laboratuvar ölçeğinde sentezlenen nanopartiküllerin, klinik kullanım için gerekli olan yüksek miktarlarda ve her partide aynı fizikokimyasal özellikleri (parti-parti güvenilirlik) koruyarak üretilmesi zorunludur. Boyut dağılımı, yüzey yükü ve kargo yükleme kapasitesi gibi parametrelerin tutarlılığı, hem terapötik etkinliğin hem de hasta güvenliğinin sağlanması için İyi İmalat Uygulamaları (GMP) standartlarında sıkı bir kalite kontrol mekanizması gerektirmektedir. Ayrıca, sentez protokollerinin karmaşıklığı, ticari sürdürülebilirliği tehdit edebilecek yüksek üretim maliyetlerine yol açabilmekte; bu durum, maliyet-etkin üretim metodlarının geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır (Li et al., 2020).

İkinci temel zorluk, nanotaşıyıcıların biyo-güvenlik profilleri ve potansiyel toksisite riskleridir. Nanopartiküllerin akut ve kronik toksikolojik etkilerinin, doku bazlı birikim kapasitelerinin ve organ fonksiyonları üzerindeki uzun vadeli etkilerinin kapsamlı bir şekilde analiz edilmesi gerekmektedir. Özellikle inorganik metal oksit nanopartiküller gibi biyobozunur olmayan sistemlerin vücutta kalma potansiyeli, kronik toksisite ve sistemik inflamatuvar yanıtlar açısından ciddi endişeler doğurmaktadır. Hayvan modellerinde gözlenen güvenli doz aralıklarının insan fizyolojisine doğrudan ekstrapole edilememesi, olası immünolojik reaksiyonların ve hedef dışı (off-target) etkilerin titizlikle değerlendirilmesini gerektirir. İdeal bir nano-antioksidanın, terapötik görevini tamamladıktan sonra metabolize edilerek zararsız yan ürünlere dönüşmesi veya vücuttan tamamen eliminasyonu, FDA ve EMA gibi regülatör otoritelerin onay süreçlerinde talep ettiği en temel kriterler arasındadır (Choi & McClements, 2020).

Üçüncü olarak, terapötik dozajın optimizasyonu ve oksidatif stresin dinamik doğasıyla uyumlu bir tedavi protokolünün belirlenmesi süreci büyük belirsizlikler içermektedir. Oksidatif stres, patolojinin türüne ve evresine göre değişkenlik gösterdiğinden, statik bir antioksidan yaklaşımı her klinik senaryoda yeterli olmayabilir. Antioksidan miktarının ve uygulama süresinin hassas bir

şekilde kalibre edilmemesi; yetersiz dozda etkisiz kalma riski taşıırken, aşırı dozda endojen antioksidan savunma mekanizmalarının baskılanmasına veya paradoksal olarak pro-oksidan etkilerin tetiklenmesine yol açabilir. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) fizyolojik sinyal yollarındaki kritik rolleri göz önüne alındığında, müdahalenin sadece patolojik seviyeyi hedefleyen “hassas redoks dengeleme” prensibine dayanması elzemdir. Bu gereksinim, gelecekte biyobelirteç duyarlı ve geri beslemeli salım yapabilen “akıllı” nanotaşıyıcı sistemlerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır (Kim et al., 2010).

Mevcut teknik ve regülatif zorluklara rağmen, nanoteknoloji tabanlı antioksidan yaklaşımlarının yakın gelecekte klinik pratikte stratejik bir konum edinmesi öngörülmektedir. Oksidatif stresin pek çok kronik patolojinin etiolojisinde merkezi bir rol oynadığı gerçeği, redoks dengesini hedefleyen yenilikçi ve spesifik tedavi modalitelerine olan gereksinimi artırmaktadır (Li et al., 2020).

Literatürdeki güncel eğilimler, antioksidan nanoterapötiklerin özellikle inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBD) ve artrit gibi enflamatuvar süreçlerde; Alzheimer ve Parkinson gibi nörodejeneratif bozukluklarda; diyabetik komplikasyonlarda ve ileri düzey dermatolojik uygulamalarda öncü rol üstleneceğine işaret etmektedir. Halihazırda preklinik aşamalarda başarılı sonuçlar sergileyen aday sistemlerin, takip eden 5-10 yıllık periyotta kapsamlı klinik deneme evrelerine geçiş yapması beklenmektedir. Nitekim Li ve ark. (2020) tarafından sunulan gelecek projeksiyonlarında, mevcut farmakokinetik ve toksikolojik bariyerlerin aşılmasıyla birlikte, antioksidan nanoterapilerin klinik uygulamalara entegrasyonunun öngörülebilen bir zaman diliminde gerçekleşeceği vurgulanmıştır. Bu teknolojik dönüşüm tamamlandığında; daha güvenli, hedefe yönelik ve kişiselleştirilmiş (personalize) tedavi protokolleri aracılığıyla, kronik hastalık yönetiminde hasta yaşam kalitesinin ve tedavi çıktılarının optimize edilmesi mümkün olacaktır (Li et al., 2020).

Kaynaklar

- Andersen, J. K. (2004). Oxidative stress in neurodegeneration: cause or consequence? *Nature medicine*, 10(Suppl 7), S18-S25.
- Aqil, F., Munagala, R., Jeyabalan, J., & Vadhanam, M. V. (2013). Bioavailability of phytochemicals and its enhancement by drug delivery systems. *Cancer Letters*, 334(1), 133-141. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.canlet.2013.02.032>
- Ates, B., Trital, A., Mani, V. J., Xu, L., Kenlee, J., Ercal, N., & Yang, H. (2025). Engineered Multifunctional Drug-Loaded Dendrimer Nanoparticles for Glaucoma: Triple Mechanism via Antioxidant Activity, Iron Chelation, and Enhanced Ocular Transport. *Biomacromolecules*, 26(12), 8726-8738. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.5c01704>
- Bilal, M., & Iqbal, H. M. (2020). New insights on unique features and role of nanostructured materials in cosmetics. *Cosmetics*, 7(2), 24.
- Borek, C. (2004). Dietary antioxidants and human cancer. *Integrative cancer therapies*, 3(4), 333-341.
- Bulbake, U., Doppalapudi, S., Kommineni, N., & Khan, W. (2017). Liposomal formulations in clinical use: an updated review. *Pharmaceutics*, 9(2), 12.
- Choi, S. J., & McClements, D. J. (2020). Nanoemulsions as delivery systems for lipophilic nutraceuticals: strategies for improving their formulation, stability, functionality and bioavailability. *Food Science and Biotechnology*, 29(2), 149-168. <https://doi.org/10.1007/s10068-019-00731-4>
- Chopra, H., Dey, P. S., Das, D., Bhattacharya, T., Shah, M., Mubin, S., Mais-hu, S. P., Akter, R., Rahman, M. H., & Karthika, C. (2021). Curcumin nanoparticles as promising therapeutic agents for drug targets. *Molecules*, 26(16), 4998.
- Čolić, M., Kraljević Pavelić, S., Peršurić, Ž., Agaj, A., Bulog, A., & Pavelić, K. (2024). Enhancing the bioavailability and activity of natural antioxidants with nanobubbles and nanoparticles. *Redox Report*, 29(1), 2333619. <https://doi.org/10.1080/13510002.2024.2333619>
- Çetin, Y. C., & İlktaç, H. Y. (2025). ALZHEİMER HASTALIĞINDA RES-VERATROLÜN NÖROPROTEKTİF ETKİLERİ. *Nuh Naci Yazgan Üniversitesi Sağlık Araştırmaları Dergisi*, 1(1), 46-55.
- Dhall, A., & Self, W. (2018). Cerium Oxide Nanoparticles: A Brief Review of Their Synthesis Methods and Biomedical Applications. *Antioxidants (Basel)*, 7(8). <https://doi.org/10.3390/antiox7080097>
- Dhawan, S., Kapil, R., & Singh, B. (2011). Formulation development and systematic optimization of solid lipid nanoparticles of quercetin for improved brain delivery. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 63(3), 342-351. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2010.01225.x>

- DİKME, R., & PADAK, M. NANOTEKNOLOJİ ve SAĞLIK. *SAĞLIK & BİLİM*, 21.
- Gatto, F., Moglianetti, M., Pompa, P. P., & Bardi, G. (2018). Platinum Nanoparticles Decrease Reactive Oxygen Species and Modulate Gene Expression without Alteration of Immune Responses in THP-1 Monocytes. *Nanomaterials*, 8(6), 392. <https://www.mdpi.com/2079-4991/8/6/392>
- Gupta, A., Eral, H. B., Hatton, T. A., & Doyle, P. S. (2016). Nanoemulsions: formation, properties and applications. *Soft matter*, 12(11), 2826-2841.
- Gürkan, G. (2013). *Fen Bilgisi Öğretmen Adayları ve Öğretmenlerinin Biyoteknoloji ve Genetik Mühendisliği Bilgi Düzeylerinin Çeşitli Değişkenler Açısından Karşılaştırılması* Inonu University (Turkey)].
- Kamaly, N., Fredman, G., Subramanian, M., Gadde, S., Pesic, A., Cheung, L., Fayad, Z. A., Langer, R., Tabas, I., & Cameron Farokhzad, O. (2013). Development and in vivo efficacy of targeted polymeric inflammation-resolving nanoparticles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(16), 6506-6511. <https://doi.org/doi:10.1073/pnas.1303377110>
- Karabulut, H., & Gülay, M. Ş. (2016). Antioksidanlar. *Veterinary Journal of Mehmet Akif Ersoy University*, 1(1), 65-76.
- Kasapçopur Özel, G. S., & Birdane, Y. O. (2014). Antioksidanlar.
- Kim, J., Shirasawa, T., & Miyamoto, Y. (2010). The effect of TAT conjugated platinum nanoparticles on lifespan in a nematode *Caenorhabditis elegans* model. *Biomaterials*, 31(22), 5849-5854. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.03.077>
- Klyachko, N. L., Haney, M. J., Zhao, Y., Manickam, D. S., Mahajan, V., Suresh, P., Hingtgen, S. D., Mosley, R. L., Gendelman, H. E., & Kabanov, A. V. (2014). Macrophages offer a paradigm switch for CNS delivery of therapeutic proteins. *Nanomedicine*, 9(9), 1403-1422.
- Li, C.-W., Li, L.-L., Chen, S., Zhang, J.-X., & Lu, W.-L. (2020). Antioxidant Nanotherapies for the Treatment of Inflammatory Diseases [Review]. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, Volume 8 - 2020. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00200>
- Mamadou, G., Charrueau, C., Dairou, J., Nzouzi, N. L., Eto, B., & Ponchel, G. (2017). Increased intestinal permeation and modulation of presystemic metabolism of resveratrol formulated into self-emulsifying drug delivery systems. *International journal of pharmaceutics*, 521(1-2), 150-155.
- Pervin, M., Unno, K., Takagaki, A., Isemura, M., & Nakamura, Y. (2019). Function of Green Tea Catechins in the Brain: Epigallocatechin Gallate and its Metabolites. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(15), 3630. <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/15/3630>
- Pivetta, T. P., Silva, L. B., Kawakami, C. M., Araujo, M. M., Del Lama, M. P. F., Naal, R. M. Z., Maria-Engler, S. S., Gaspar, L. R., & Marcato, P. D.

- (2019). Topical formulation of quercetin encapsulated in natural lipid nanocarriers: Evaluation of biological properties and phototoxic effect. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 53, 101148.
- Porfire, A. S., Leucuța, S. E., Kiss, B., Loghin, E., & Pârnu, A. E. (2014). Investigation into the role of Cu/Zn-SOD delivery system on its antioxidant and antiinflammatory activity in rat model of peritonitis. *Pharmacological Reports*, 66(4), 670-676. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.03.011>
- Ricci, A., Stefanuto, L., Gasperi, T., Bruni, F., & Tofani, D. (2024). Lipid Nanovesicles for Antioxidant Delivery in Skin: Liposomes, Ufasomes, Ethosomes, and Niosomes. *Antioxidants*, 13(12), 1516. <https://www.mdpi.com/2076-3921/13/12/1516>
- Ricordi, C., Garcia-Contreras, M., & Farnetti, S. (2015). Diet and inflammation: possible effects on immunity, chronic diseases, and life span. *Journal of the American College of Nutrition*, 34(sup1), 10-13.
- Sessa, M., Balestrieri, M. L., Ferrari, G., Servillo, L., Castaldo, D., D'Onofrio, N., Donsì, F., & Tsao, R. (2014). Bioavailability of encapsulated resveratrol into nanoemulsion-based delivery systems. *Food chemistry*, 147, 42-50.
- Singh, N., Savanur, M. A., Srivastava, S., D'Silva, P., & Mughesh, G. (2017). A redox modulatory Mn3O4 nanozyme with multi-enzyme activity provides efficient cytoprotection to human cells in a Parkinson's disease model. *Angewandte Chemie*, 129(45), 14455-14459.
- Sripunya, A., Chittasupho, C., Mangmool, S., Angerhofer, A., & Imaram, W. (2024a). Gallic Acid-Encapsulated PAMAM Dendrimers as an Antioxidant Delivery System for Controlled Release and Reduced Cytotoxicity against ARPE-19 Cells. *Bioconjugate Chemistry*, 35(12), 1959-1969. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.4c00475>
- Sripunya, A., Chittasupho, C., Mangmool, S., Angerhofer, A., & Imaram, W. (2024b). Gallic Acid-Encapsulated PAMAM Dendrimers as an Antioxidant Delivery System for Controlled Release and Reduced Cytotoxicity against ARPE-19 Cells. *Bioconjugate Chemistry*, 35, 1959 - 1969.
- Sun, T., Jiang, D., Rosenkrans, Z. T., Ehlerding, E. B., Ni, D., Qi, C., Kutryeff, C. J., Barnhart, T. E., Engle, J. W., Huang, P., & Cai, W. (2019). A Melanin-Based Natural Antioxidant Defense Nanosystem for Theranostic Application in Acute Kidney Injury. *Advanced Functional Materials*, 29(48), 1904833. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/adfm.201904833>
- Teleanu, D. M., Chircov, C., Grumezescu, A. M., Volceanov, A., & Teleanu, R. I. (2018). Blood-Brain Delivery Methods Using Nanotechnology. *Pharmaceutics*, 10(4), 269. <https://www.mdpi.com/1999-4923/10/4/269>
- Vaiserman, A., Koliada, A., Zayachkivska, A., & Lushchak, O. (2020). Nano-delivery of Natural Antioxidants: An Anti-aging Perspective [Review].

Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, Volume 7 - 2019. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00447>

- Vancev, A. N., Gorelkin, P. V., Barykin, E. P., Kolmogorov, V. S., Timoshenko, R. V., Mitkevich, V. A., Petrushanko, I. Y., Varshavskaya, K. B., Salikhov, S. V., & Klyachko, N. L. (2025). Impact of Antioxidants on Mechanical Properties and ROS Levels of Neuronal Cells Exposed to β -Amyloid Peptide. *ChemBioChem*, 26(1), e202400786.
- Zhang, R., Liu, R., Liu, C., Pan, L., Qi, Y., Cheng, J., Guo, J., Jia, Y., Ding, J., & Zhang, J. (2020). A pH/ROS dual-responsive and targeting nanotherapy for vascular inflammatory diseases. *Biomaterials*, 230, 119605.
- Zuo, L., Zhou, T., Pannell, B., Ziegler, A., & Best, T. (2015). Biological and physiological role of reactive oxygen species—the good, the bad and the ugly. *Acta physiologica*, 214(3), 329-348.
- Zverev, Y., & Rykunova, A. (2022). Modern nanocarriers as a factor in increasing the bioavailability and pharmacological activity of flavonoids. *Applied Biochemistry and Microbiology*, 58(9), 1002-1020.
- Zverev, Y. F., & Rykunova, A. Y. (2022). Modern nanocarriers as a factor in increasing the bioavailability and pharmacological activity of flavonoids. *Applied Biochemistry and Microbiology*, 58(9), 1002-1020.
- Zverev, Y. F., & Rykunova, A. Y. (2022). Modern Nanocarriers as a Factor in Increasing the Bioavailability and Pharmacological Activity of Flavonoids. *Appl Biochem Microbiol*, 58(9), 1002-1020. <https://doi.org/10.1134/s0003683822090149>

Nanoaşı Kavramı ve Temel Prensipler

Nuran Bazancir¹

Özet

Nanoteknolojideki hızlı gelişmeler, aşı bilimine yenilikçi ve dönüştürücü yaklaşımlar kazandırmış; bu bağlamda nanoaşılar (nanovaksinler), modern immünizasyon stratejilerinin merkezinde yer almaya başlamıştır. Nanoaşılar, antijenlerin nanometre ölçeğindeki taşıyıcı sistemler aracılığıyla bağışıklık sistemine sunulmasını temel alan, hedefe yönelik, kontrollü ve yüksek etkinlikli aşı platformlarıdır. Bu sistemler, antijen stabilitesini artırmaları, antijen ve adjuvanların eş zamanlı sunumuna olanak tanınmaları ve hem humoral hem de hücrel bağışıklık yanıtlarını güçlü biçimde indükleyebilmeleriyle konvansiyonel aşı teknolojilerinden belirgin şekilde ayrılmaktadır.

Bu kitap bölümünde, nanoaşı kavramı ve temel prensipleri kapsamlı bir şekilde ele alınmakta; nanoaşılarda klasik aşı sistemlerine kıyasla sunduğu avantajlar moleküler ve hücrel düzeyde tartışılmaktadır. Polimerik, lipid bazlı, inorganik ve biyomimetik nanotaşıyıcı sistemler ayrıntılı olarak incelenerek, bu platformların antijen sunumu, çapraz sunum ve immün yanıt polarizasyonu üzerindeki etkileri açıklanmaktadır. Ayrıca nanopartikül boyutu, yüzey yükü, morfoloji ve biyobozunurluk gibi biyofiziksel parametrelerin nanoaşı etkinliği ve güvenliği üzerindeki belirleyici rolleri vurgulanmaktadır.

Bölümde, nanoaşılarda hücrel etki mekanizmaları, antijen sunan hücrelerle etkileşimleri ve doğuştan gelen bağışıklık sistemini aktive etme kapasiteleri detaylandırılmakta; COVID-19 mRNA-LNP aşılı ve kanser nanoaşılarda gibi güncel klinik ve preklinik örnekler üzerinden bu teknolojinin translatyonel değeri ortaya konmaktadır. Son olarak, nanoaşılarda güvenlik, toksisite ve regülasyon boyutları ile gelecekteki araştırma yönelimleri değerlendirilerek, nanoaşılarda enfeksiyöz hastalıklar ve kanser immünoterapisinde umut vadeden bir aşı paradigması sunduğu sonucuna varılmaktadır.

1 Öğr. Gör. Nuran BAZANCİR, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi,, Van Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksek Okulu Ünvan, Kurum Bilgisi, mail adresi, ORCID ID: 0000-0002-9034-7547

1. Nanoaşı Nedir? Tanımı ve Genel Kavram

Nanoteknoloji tabanlı aşı platformları olarak nitelendirilen nanoaşılar (nanovaksinler); antijenik bileşenlerin nanometre ölçeğindeki taşıyıcı sistemler aracılığıyla organize edildiği yenilikçi immünizasyon araçlarıdır. Modern immünoterapide devrim niteliğinde bir yaklaşım sunan bu yapılar; antijenin hedeflenmiş bir biçimde iletilmesi, immünojenik kapasitenin optimize edilmesi ve çok fonksiyonlu bileşenlerin tek bir platformda entegrasyonuna olanak tanımlarıyla öne çıkarlar (He et al., 2025) .

Nanoaşı mekanizması, nanopartikül formundaki taşıyıcıların antijeni dış etkenlere karşı korumasının ötesinde, bu bileşenlerin spesifik bağışıklık hücrelerine hassas bir doğrulukla ulaştırılmasını sağlar. Bu süreçte antijen ile adjuvanın (bağışıklık yanıtını güçlendirici madde) aynı taşıyıcı sistem içinde eş zamanlı olarak sunulması, bağışıklık sisteminin aktivasyonunda sinerjik bir etki yaratır. Teknik bir perspektifle nanoaşı konsepti; antijenin doğrudan kendisinin, kullanılan adjuvanın veya her ikisini kapsayan taşıyıcı matrisin nano ölçekte yapılandırıldığı tüm sistemleri içerir. Bu sofistike yapısal özellikler, geleneksel aşı metodlarından farklı olarak, nanoaşının hem güçlü bir humoral (antikor temelli) yanıt hem de kapsamlı bir hücresel (T hücresi aracılı) bağışıklık yanıtı uyarmasına imkan tanır (Saleh et al., 2025).

Nanoaşı formülasyonlarının fiziksel boyutları, genel olarak birkaç on nanometre ile birkaç yüz nanometre spektrumunda yer almaktadır. Literatürde, özellikle 50–250 nm aralığındaki nanopartiküller taşıyıcıların, doku spesifik biyodağılım ve sistemik dolaşım süresi (farmakokinetik stabilite) açısından en üst düzey performansı sergilediği kaydedilmektedir. Bu morfolojik avantajlar sayesinde söz konusu platformlar, antijenlerin hedef hücre gruplarına iletimini optimize etmekte, antijen sunum süreçlerini iyileştirmektedir. Aynı zamanda doğal bağışıklık sinyallerini valide edilmiş bir güvenlik çerçevesinde aktive ederek, güçlü efektör T-hücresi yanıtlarının indüklenmesine olanak tanımaktadır. Artırılmış stabilite, fonksiyonel etkinlik ve lojistik kolaylıklar sunan nanoaşı teknolojileri, geleneksel vaksinolojiden modern immünoterapiye geçişte merkezi bir rol oynayarak aşı mühendisliğinde yeni bir dönemi başlatmıştır (Baruah et al., 2023). Yakın geçmişte deneyimlenen COVID-19 pandemisi ise, ileri nanoteknolojik yaklaşımların yeni nesil aşılarda tasarımı, geliştirilmesi ve klinik uygulama süreçlerindeki kritik fonksiyonunu ve stratejik vazgeçilmezliğini somut bir biçimde tescil etmiştir (He et al., 2025).

Özetle nanoaşı paradigması, malzeme bilimi ile immünoloji disiplinlerinin sinerjik birleşimi neticesinde ortaya çıkan inovatif bir aşılama stratejisini temsil etmektedir. Bu yaklaşımın temel dayanağı, nanoteknolojik metodolojiler

vasıtasıyla antijenik yapıların kontrollü, spesifik hedeflere odaklı ve biyofiziksel açıdan kararlı bir formda immün sisteme takdim edilmesidir.

2. Nanoaşların klasik aşı teknolojilerine göre avantajları

Konvansiyonel aşı formülasyonları ile mukayese edildiğinde; nano-platformlar, antijenik stabilitenin maksimize edilmesi, efektör immün yanıtın belirli bir yönde (hücresele veya humoral) hassas bir şekilde modüle edilebilmesi ve antijen ile adjuvan gibi fonksiyonel bileşenlerin tek bir taşıyıcı matris bünyesinde eş zamanlı olarak entegre edilebilmesi gibi stratejik üstünlükler sağlamaktadır. Müteakip kısımlarda, nanoaşların klasik sistemlere yönelik avantajları, literatürde yaygın olarak kullanılan nanotaşıyıcı çeşitleri ve bu sistemlerin moleküler düzeydeki etki mekanizmaları detaylı bir teknik perspektifle irdelenecektir (He et al., 2025).

Nanovaksin teknolojilerinin geleneksel immünizasyon yöntemlerine kıyasla sunduğu stratejik avantajlar, moleküler ve sistemik düzeyde şu şekilde detaylandırılabilir:

Artmış antijen stabilitesi: Antijenik bileşenlerin nanotaşıyıcı matrisler içerisinde enkapsüle edilmesi veya partikül yüzeyine konjuge edilmesi, bu yapıların enzimatik proteolize ve termal denatürasyona karşı direncini artırır. Bu koruyucu mekanizma, aşı antijenlerinin in vivo ortamda biyolojik aktivitelerini yitirmeden daha uzun süre kalmasını sağlar. Özellikle yapısal hassasiyeti yüksek olan protein ve peptit temelli antijenler, nanotaşıyıcılar sayesinde ekstrem fizyolojik koşullarda bile konformasyonel bütünlüklerini koruyabilmektedir. Bu durum, nihai ürünün raf ömrünü uzatırken, soğuk zincir gereksinimlerini esneterek saha koşullarındaki operasyonel etkinliği optimize eder (Li et al., 2023).

Geliştirilmiş antijen sunumu ve immünojenisite: Nanopartiküler sistemler, antijenlerin profesyonel antijen sunan hücrelere (APC), özellikle de dendritik hücrelere ulaştırılmasında yüksek verimlilik sergiler. Nanometre ölçeğindeki bu yapılar, interstisyel dokulardan lenf düğümlerine pasif difüzyon veya aktif taşıma yoluyla kolayca drene olarak fagositik hücreler tarafından internalize edilir. Bu süreç, antijenin hem MHC Sınıf I hem de MHC Sınıf II yolakları üzerinden sunulmasını (çapraz sunum) tetikler. Sonuç olarak nanoaşlar, klasik aşların odaklandığı humoral (antikor) yanıtın ötesine geçerek, sitotoksik T lenfosit (CTL) aktivasyonunu içeren güçlü bir hücresele bağışıklık profili oluşturur (Kim et al., 2019).

Hedefe yönelik teslim ve kontrollü salım: Nanotaşıyıcı platformlar, yüzeylerine entegre edilen spesifik ligandlar (antikorlar, peptitler veya karbonhidratlar) aracılığıyla belirli hücre popülasyonlarını tanıyacak şekilde

fonksiyonel hale getirilebilir. Bu “akıllı” dağıtım mekanizması, antijenin doğrudan immün kompetan hücrelere ulaşmasını sağlar. Ayrıca, PLGA gibi biyobozunur polimerler kullanılarak geliştirilen sistemler, antijenin salım kinetiğini zamana yayarak bir “depo etkisi” (depot effect) yaratır. Antijenin günler veya haftalar boyu süren sürekli salımı, bağışıklık sisteminin kesintisiz uyarılmasını sağlayarak, tekrarlayan rapel (booster) doz ihtiyacını minimize etme potansiyeline sahiptir (Lin et al., 2025).

Adjuvan entegrasyonu ve güçlü innate aktivasyon: Nanovaksin platformları, antijen ile immünomodülatör adjuvan moleküllerin (örneğin TLR agonistleri) aynı taşıyıcı birim içerisinde ko-enkapsülasyonuna olanak tanır. Bu eş zamanlı sunum, dendritik hücrelerin antijeni bünyesine alırken aynı zamanda güçlü maturasyon sinyalleri (tehlike sinyalleri) almasını sağlar. Adjuvanın partikülün yapısal bir bileşeni haline getirilmesi, bağışıklık yanıtının hem kantitatif hem de kalitatif derinliğini artırır (Nam et al., 2017).

Daha az yan etki ve toksisite: Hassas hedefleme ve kontrollü salım özellikleri, antijen ve adjuvanların sistemik dolaşıma kontrolsüz dağılımını engelleyerek “hedef dışı” (off-target) etkileri ve sistemik toksisite riskini önemli ölçüde azaltır. Birçok nano-platformun PLGA veya lipidler gibi biyoyumlu ve biyobozunur materyallerden sentezlenmesi, bu yapıların vücutta laktik asit veya glikolik asit gibi doğal metabolitlere parçalanmasını sağlar. Bu biyokimyasal özellik, uzun vadeli güvenlik profilini güçlendirirken, özellikle lipid nanopartiküllerin hücre zarı ile olan yapısal benzerliği immün toleransı ve biyogüvenliği artırmaktadır (Maji et al., 2023).

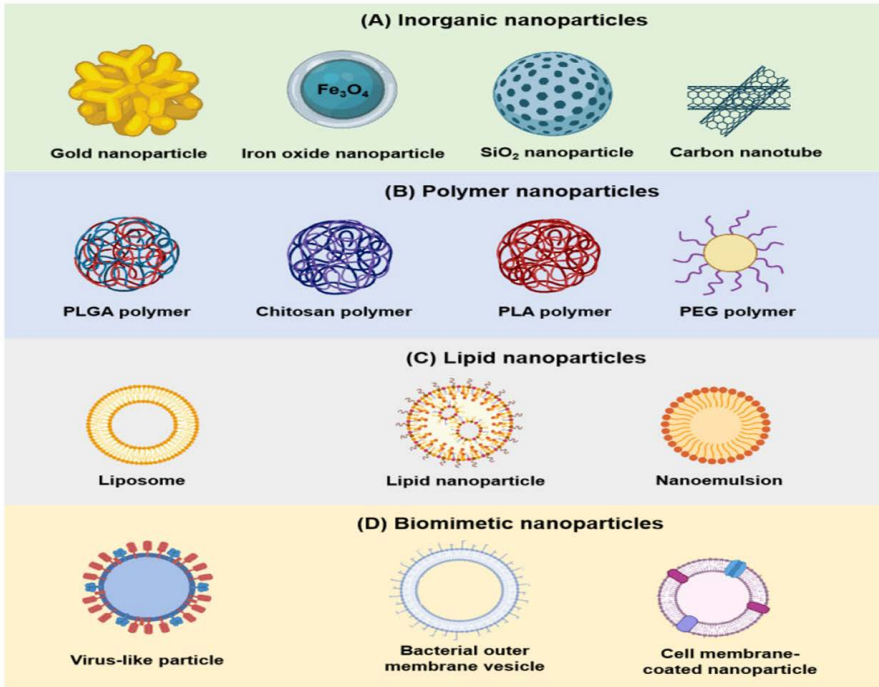
Esneklik ve çok yönlülük: Nanovaksin tasarımı, modüler bir mühendislik yaklaşımına izin vererek farklı patojenlere veya hastalık tiplerine göre hızlıca adapte edilebilir. Tek bir nanopartikül bünyesine birden fazla antijenin veya adjuvan kombinasyonunun entegre edilebilmesi, polivalan aşılardan geliştirilmesini kolaylaştırır. Bu teknolojik esneklik, hem geniş spektrumlu kombine aşılardan üretiminde hem de kanser immünoterapisinde kullanılan kişiselleştirilmiş neoantijen stratejilerinde devrim niteliğinde bir uygulama alanı sunmaktadır (He et al., 2025).

Nanoaşılardan sunduğu bu teknik ve fonksiyonel üstünlükler, hem enfeksiyöz hastalıkların kontrol altına alınmasında hem de onkolojik immünoterapi stratejilerinde paradigma değiştirici ilerlemelerin önünü açmıştır. Özellikle düşük immünojenisite sergileyen antijenlerin biyolojik etkinliğinin artırılması, erişimi güç hücre popülasyonlarına spesifik antijen iletiminin gerçekleştirilmesi ve yüksek mutasyon kapasitesine sahip değişken patojenlere karşı heterolog (çapraz) koruma sağlanması gibi kritik gereksinimlerde, nanoteknoloji tabanlı aşı platformları distinktif çözümler sunmaktadır. Bununla beraber, nanoaşılardan

tasarım ve uygulama süreçlerindeki bu potansiyel avantajların realize edilmesi, büyük ölçüde hedeflenen immünolojik amaca uygun nanotaşıyıcı sistemlerin rasyonel seçimine bağlıdır (Wang et al., 2025).

3. Kullanılan nanotaşıyıcı sistemler

Nanoaşıların tasarımlarında birçok farklı nanotaşıyıcı sistemler kullanılmaktadır. Bu taşıyıcılar; hem bağışıklık sisteminin verdiği yanıtın istendiği gibi şekillenmesine hemde antijenlerin en etkili mekanizmada sunulmasını sağlar. Başlıca nanotaşıyıcı türleri ve gösterdikleri özellikler aşağıda özetlenmiştir:



Şekil 1. Nanoaşı platformlarında kullanılan başlıca nanopartikül sınıfları. (A) İnorganik nanopartiküller: Altın, demir oksit, silika, karbon nanotüp gibi inorganik malzemelerden oluşan nanotaşıyıcılardır. (B) Polimerik nanopartiküller: PLGA, PLA, kitosan gibi doğal veya sentetik polimerlerden üretilen, biyobozunur yapıda nanotaşıyıcılar. (C) Lipid nanopartiküller: Lipozomlar, katı lipid nanoparçacıklar (SLN) veya nanoemülsiyonlar gibi lipid bileşenlerden oluşan vesiküler sistemler. (D) Biyomimetik nanopartiküller: Virüs-benzeri partiküller (VLP), bakteriyel dış membran vezikülleri (OMV) veya hücre zarı kaplı nanopartiküller gibi canlı yapıların özelliklerini taklit eden sistemler.

İnorganik Nanopartiküller:

İnorganik materyallerden sentezlenen nano ölçekli taşıyıcı sistemler olan inorganik nanopartiküller; altın nanopartiküller, demir oksit nanotancikleri, silika nanojelleri ve karbon nanotüpler gibi çeşitli yapıları kapsamaktadır. Söz konusu partiküller, yüksek yapısal stabilite sergilemeleri ve biyolojik sistemlerle uyumlu doğaları nedeniyle aşı teknolojilerinde taşıyıcı platformlar olarak literatürde geniş yer bulmuştur. Bu sistemler, antijenlerin yüzeylerine konjugasyon veya adsorpsiyon yöntemleriyle bağlanması aracılığıyla ilgili immün hücrelere hedeflenmiş bir sunum gerçekleştirebilmektedir. Özellikle altın ve demir oksit bazlı nanopartiküller, sahip oldukları intrinsik (doğal) adjuvan özellikleri sayesinde, taşıdıkları antijenin yanı sıra doğal bağışıklık sistemini de stimüle edebilme kapasitesine sahiptir (Guzmán-Mendoza et al., 2020).

İnorganik nanotaşıyıcıların sağladığı bir diğer kritik avantaj ise termal ve çevresel faktörlere karşı gösterdikleri dirençtir; bu durum aşı formülasyonlarının genel stabilitesine ve raf ömrüne olumlu katkı sağlar. Ancak, bu yüksek kararlılık düzeyi biyolojik açıdan bazı riskleri de beraberinde getirebilmektedir. Biyobozunur olmayan inorganik yapıların vücutta uzun süreli biyobirikimi, kronik inflamasyon veya fibrozis gibi patolojik süreçleri tetikleyebilir. Bu doğrultuda güncel araştırmalar, bu olumsuz etkileri minimize etmek amacıyla biyolojik olarak parçalanabilir inorganik nanopartikül sistemlerinin geliştirilmesi üzerine yoğunlaşmaktadır. Bu teknolojiler günümüzde özellikle kanser immünoterapisinde taşıyıcı ve immünostimülan olarak kullanılmasının yanı sıra, virüs benzeri parçacık tasarımları gibi çeşitli viral aşı çalışmalarında da etkin bir şekilde değerlendirilmektedir (Luo et al., 2017).

Polimerik Nanopartiküller:

Biyobozunur ve biyouyumlu polimerik matrislerden sentezlenen bu nanotaşıyıcı sistemler, antijen ve adjuvanların polimerik bir yapı içine enkapsüle edilmesi veya yüzey modifikasyonu yoluyla tutundurulması esasına dayanmaktadır. Polimerik nanopartiküller, geleneksel aşı taşıyıcı sistemlerine kıyasla antijenlerin enzimatik degradasyona karşı korunması, kontrollü salım mekanizmalarıyla biyolojik etkinliğin süresinin uzatılması ve spesifik doku hedefleme kapasitesi gibi stratejik avantajlar sunmaktadır. Bu taşıyıcıların fizikokimyasal özellikleri, sentez ve formülasyon parametreleri üzerinden hassas bir şekilde modüle edilebilmekte; böylelikle partikül boyutu, yüzey yükü ve morfoloji gibi değişkenler optimize edilerek aşının immünolojik performansı artırılabilir.

Literatürde en sık başvurulanan polimerik materyaller; poli (laktik-ko-glikolik asit) (PLGA), polilaktik asit (PLA), kitosan ve polietilen glikol (PEG) olarak öne çıkmaktadır. Özellikle FDA onaylı bir polimer olan PLGA, yüksek biyouyumluluğu ve vücut içerisinde hidroliz yoluyla kademeli olarak parçalanabilme özelliği nedeniyle tıbbi uygulamalarda en çok tercih edilen materyaldir. PLGA matrisine yüklenen antijenler, polimerin kontrollü hidrolizi sayesinde yavaş bir salım profili sergileyerek uzun süreli bir immün stimülasyon meydana getirir. Nitekim fare modellerinde yürütülen influenza araştırmaları, PLGA nanopartiküllerine enkapsüle edilen antijenlerin hem humoral (antikor) hem de hücre (T hücresi) yanıtlarda süreklilik sağladığını ve farklı virüs alt tiplerine karşı çapraz koruma kapasitesini artırdığını kanıtlamıştır. Üretim süreçlerinin iyi karakterize edilmiş olması, bu sistemlerin biyodistribüsyon ve immün hücre etkileşimlerinin optimize edilmesine olanak tanımaktadır. Güncel çalışmalar doğrultusunda polimerik nanopartikül platformları, enfeksiyöz hastalıklara karşı profilaktik aşıların geliştirilmesinde ve kanser immünoterapisinde terapötik yaklaşımlar olarak yoğun şekilde incelenmektedir (Stephens & Varga, 2020; Wang et al., 2022; Wang et al., 2025; Zhou et al., 2022).

Lipid Nanopartiküller:

Büyük ölçüde veya tamamen lipid bazlı moleküllerden sentezlenen bu nanotaşıyıcı sistemler; lipozomlar, katı lipid nanopartiküller (SLN) ve nanoyapılı lipid taşıyıcılar (NLC) gibi çeşitli alt kategorileri bünyesinde barındırmaktadır. Lipid nanopartiküller, yüksek biyolojik uyumlulukları ve düşük intrinsik toksisite profilleri ile literatürde öne çıkmakta; aynı zamanda hem hidrofobik hem de hidrofilik karakterdeki antijenleri bünyelerinde stabilize edebilme yetenekleriyle çok yönlü bir kullanım sunmaktadır. Bu sistemler, antijen ve adjuvanları kapsülleyerek veya yüzey etkileşimleriyle koruyarak enzimatik degradasyonu engellemekte ve hedef hücrelere membran füzyonu yoluyla etkin bir şekilde iletebilmektedir.

Özellikle fosfolipid çift katmanlı veziküler yapılar olan lipozomlar, sulu çekirdeklerinde hidrofilik, lipid tabakalarında ise hidrofobik molekülleri taşıyabilme kapasitesine sahiptir. Bu yapısal avantaj, oral yolla uygulanan aşıların gastrointestinal sistemdeki sert koşullardan korunarak immün sisteme ulaştırılmasına olanak tanır. Lipid nanopartiküller, endüstriyel ölçeklenebilirlik ve yüksek enkapsülasyon verimliliği açısından da stratejik bir öneme sahiptir. Lipidlerin hücre (T hücresi) membranlara benzerliği, bu sistemlerin immün sistem tarafından iyi tolere edilmesini sağlayarak yan etki riskini minimize etmektedir. Nitekim COVID-19 pandemisi sürecinde kullanılan iyonize lipid nanopartikül

(LNP) teknolojisi, mRNA'nın hücre içine güvenli transferini gerçekleştirerek nanoaşı konseptinin başarısını küresel ölçekte kanıtlamıştır.

Buna karşın, lipid nanopartiküllerin özellikle büyük molekülü protein veya mRNA gibi yapılar için sınırlı yükleme kapasitesi sunması önemli bir kısıtlılık olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca, mRNA yüklü LNP'lerin stabilite korunumu için gereksinim duyduğu aşırı düşük sıcaklık koşulları (-70°C), lojistik ve depolama süreçlerinde zorluklara neden olmaktadır. Güncel araştırmalar, bu dezavantajları gidermek ve formülasyon stabilitesini artırmak üzerine yoğunlaşmaktadır. Mevcut kısıtlılıklara rağmen lipid nanopartikül platformları, Pfizer-BioNTech ve Moderna gibi onaylanmış aşılardaki etkinliğiyle modern aşı teknolojisinin temel taşlarından biri haline gelmiştir (Hennigan & Lavik, 2023; Hui Yi et al., 2015).

Biyomimetik Nanopartiküller:

Biyolojik sistemlerin veya viral yapıların spesifik fonksiyonel özelliklerini taklit eden nanotaşıyıcı sistemler olarak tanımlanan biyomimetik nanopartiküller; virüs benzeri partiküller (VLP), bakteriyel veziküller ve hücre zarı ile kaplanmış nanopartiküller gibi inovatif yaklaşımları kapsamaktadır. Bu sistemler, sahip oldukları karmaşık biyolojik konfigürasyonlar sayesinde antijenleri spesifik immün hücrelere yüksek etkinlikte ulaştırabilmekte ve güçlü immünolojik yanıtları tetikleyebilmektedir.

Virüs benzeri partiküller (VLP), gerçek virüslerin yapısal proteinlerinin kendiliğinden organize olmasıyla meydana gelen ancak replikasyon yeteneği bulunmayan, genetik materyalden yoksun boş kapsid yapılarındandır (Wang et al., 2024). VLP'ler, hedef patojenin antijenik mimarisini birebir yansıttıkları için bağışıklık sistemi tarafından "yabancı istilacı" olarak tanımlanmakta ve bu sayede yüksek düzeyde nötralizan antikor sentezine yol açmaktadır. Bu teknoloji günümüzde HPV ve Hepatit B aşılarında klinik başarıyla uygulanmaktadır.

Dış membran vezikülleri (OMV) ise Gram-negatif bakterilerin sekrete ettiği, yaklaşık 50-200 nm çapındaki bakteriyel membran fragmanlarıdır. OMV'ler, bünyelerinde doğal olarak lipopolisakkarit (LPS) ve çeşitli membran proteinleri gibi patojen ilişkili moleküler desenler (PAMP) barındırdıkları için, ek bir adjuvana gerek duymaksızın kuvvetli bir doğal bağışıklık aktivasyonu sağlarlar. Genetik mühendisliği yöntemleriyle spesifik antijenleri sunacak şekilde modifiye edilebilen bu veziküller, hedef patojene karşı özgül immünite geliştirilmesinde kritik rol oynar; nitekim invaziv meningokok hastalıklarına karşı geliştirilen OMV bazlı aşılar, bu yaklaşımın koruyuculuğunu kanıtlamıştır.

Biyomimetik nanoteknolojinin bir diğer önemli kolu olan hücre zarı kaplı nanotaşıyıcılar, polimerik veya inorganik bir çekirdeğin eritrosit, trombosit

veya tümör hücre zarlarıyla enkapsüle edilmesi esasına dayanır. Bu “kamuflej” stratejisi, nanopartikülün sistemik dolaşımında immün sistem tarafından erken eliminasyonunu engelleyerek biyoyararlanım süresini uzatmakta veya belirli dokulara seçici olarak hedeflenmesini sağlamaktadır.

Biyomimetik sistemler, üstün hedefleme kabiliyetleri ve yüksek immünojenik profilleri ile literatürde öne çıksalar da; çok aşamalı üretim süreçleri, yüksek maliyetleri ve endüstriyel ölçeklendirme zorlukları bu teknolojinin başlıca kısıtlılıklarıdır. Günümüzde büyük oranda preklinik araştırmalar safhasında olmalarına rağmen biyomimetik nanotaşıyıcılar, gelecekte hem enfeksiyon hastalıklarının profilaksisinde hem de kanser immünoterapisinde devrim niteliğinde aşı platformları olma potansiyelini korumaktadır (Gao et al., 2022; Hou et al., 2005).

4. Nanoaşılarda hücresel düzeyde etki mekanizmaları

Nanoaşılarda, biyolojik sistemlere dahil edildiklerinde konvansiyonel aşılardan belirgin şekilde ayrılan bir biyodağılım kinetiği ve hücresel etkileşim profili sergilerler. Nanopartiküler yapılar, optimize edilmiş boyut avantajları sayesinde enjeksiyon bölgesinden lenfatik drenaj yoluyla “draining” lenf nodlarına hızla transfer olabilirler (Lu et al., 2021). Lenf düğümlerinde yerleşik bulunan dendritik hücreler (DH) ve makrofajlar gibi profesyonel antijen sunucu hücreler (APC’ler), bu partikülleri endositoz veya fagositoz yolları aracılığıyla internalize ederler.

Partikül boyutunun, hücresel alım mekanizmasını ve dolayısıyla uyarılacak immün yanıtın niteliğini belirlediği bilinmektedir. Bu bağlamda:

- 20–200 nm çapındaki nanopartiküller genellikle endositoz yoluyla alınarak güçlü hücresel (T hücresi) yanıtları tetikleme eğilimindedir.
- 0.5–5 µm aralığındaki daha büyük partiküller ise fagositoz yoluyla işlenerek öncelikle humoral (antikor temelli) bağışıklık yanıtlarını stimüle eder.

Bu nedenle nanoaşı tasarımında partikül morfolojisi ve boyutu, hedeflenen immünolojik çıktıya göre modüle edilmesi gereken stratejik bir parametredir (Kim et al., 2019).

Antijen İşleme ve Çapraz Sunum (Cross-Presentation) Mekanizması

APC’ler tarafından internalize edilen nanoaşılarda, antijenik determinantları uygun bağışıklık yollarında sunabilmesi için özgül bir işleme sürecinden geçmesi gerekmektedir. Klasik immünolojide eksojen (dış kaynaklı) antijenler, endozomal/lizozomal sistemde degradasyona uğrayarak MHC Sınıf II

molekülleri aracılığıyla yüzeye sunulur ve CD4+T hücrelerini (yardımcı T hücreleri) aktive eder.

Ancak nanoaşaların en kritik avantajlarından biri, antijenleri bu konvansiyonel yolun ötesine taşıyarak MHC Sınıf I sunum yolağına dahil edebilme kapasitesidir (Kim et al., 2019). Normal şartlarda sadece hücre içinde üretilen (endojen) antijenlere özgü olan bu yolak, nanoaşaların uyardığı “çapraz sunum” (cross-presentation) mekanizması ile eksojen antijenlere de açılır. Bu süreç temel olarak iki ana endozomal kaçış stratejisiyle gerçekleşir:

1. Endozomal Rüptür: Nanopartikülün endozomal vezikül içerisinde neden olduğu ozmotik şişme ve fiziksel parçalanma sonucu içeriğin sitozole salınması.
2. Membran Füzyonu: Partikülün endozomal membran ile birleşerek antijeni doğrudan sitozole bırakması.

Sitozole transfer edilen antijenik peptitler, proteazlar tarafından uygun boyuta getirildikten sonra endojen antijen işleme yoluna dahil olur; endoplazmik retikulumda MHC Sınıf I molekülleriyle kompleks oluşturarak hücre yüzeyine eksprese edilir. Bu mekanizma, dışarıdan verilen bir antijenin CD8+ T hücrelerinde klonal genişleme ve sitotoksik aktivite başlatmasını sağlar. Özellikle tümör hücrelerinin veya viral enfeksiyonların eliminasyonunda CD8+ T hücre yanıtlarının hayati rolü, nanoaşaların bu alandaki terapötik değerini pekiştirmektedir (Alloatti et al., 2016; Embgenbroich & Burgdorf, 2018; Joffre et al., 2012).

Nanopartiküllerin fizikokimyasal yüzey karakteristikleri, hücresel etkileşim dinamikleri ve intrasellüler sinyal yolları üzerinde belirleyici bir role sahiptir. Pozitif yüklü (katyonik) nanopartiküller, anyonik karakterdeki hücre zarlarıyla kurdukları güçlü elektrostatik etkileşimler neticesinde antijen sunucu hücreler (APC'ler) tarafından daha efektif bir şekilde internalize edilmektedir. Dahası, bu katyonik sistemlerin endozomal veziküller içerisinde protonları tamponlayarak ozmotik basınç artışına ve takiben membran bütünlüğünün bozulmasına yol açtığı bilinmektedir; literatürde “proton süngeri etkisi” olarak tanımlanan bu fenomen, antijenin sitozole transferini kolaylaştırarak çapraz sunum kapasitesini artırmaktadır (Roopngam, 2019). Özellikle PLGA gibi asidik gruplar barındıran polimerik yapılarda yüzey yükünün modülasyonu, bu mekanizma üzerinden immünolojik çıktıyı doğrudan etkilemektedir. Yüzey yükünün yanı sıra, partikül morfolojisi (örneğin küresel yapılara kıyasla çubuk veya fiber geometrileri), hidrofobisite derecesi ve yüzeydeki hedefleyici ligandların varlığı, hücresel tanıma mekanizmalarını ve tetiklenen immün yanıtın polarizasyonunu doğrudan modüle etmektedir. Bu veriler ışığında

nanoaşı tasarımı, hücresel düzeydeki etkileşimlerin hassas bir şekilde optimize edilmesi esasına dayanmaktadır (Silva et al., 2015).

Nanoaşların immünolojik etkinliği, yalnızca antijen transferiyle sınırlı kalmayıp, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin eşzamanlı aktivasyonu da ilişkilidir. Nanopartiküllerin hem taşıyıcı hem de intrinsik birer adjuvan olarak işlev görmesi, bu platformların stratejik önemini artırmaktadır. Nanotaşıyıcı yüzeyine entegre edilen patojen ilişkili moleküler desenler (PAMP), dendritik hücrelerin antijeni internalize ederken aynı zamanda kritik tehlike sinyalleri almasını sağlamaktadır. Söz gelimi, bir TLR4 agonisti olan MPL-A içeren nanoaşı sistemleri, dendritik hücrelerin TLR4 yolağı üzerinden aktivasyonuna ve CD80 ile CD86 gibi kostimülatör moleküllerin ekspresyonuna olanak tanıyarak T hücresi sunum verimliliğini maksimize etmektedir. Bu durum, nanotaşıyıcılara dahil edilen adjuvan bileşenlerin, hücresel düzeyde gelişen bağışıklık yanıtının hem şiddetini hem de niteliğini programlayabildiğini kanıtlamaktadır (Hamdy et al., 2008; Silva et al., 2015).

5. Antijen sunumu ve immün yanıt ilişkisi

Aşıların protektif etkinliği, ihtiva ettikleri antijenlerin uygun immünolojik efektör mekanizmalarla eşleştirilmesine doğrudan bağlıdır; bu bağlamda antijen sunum süreci, adaptif bağışıklığın spesifikasyonunda ve yönlendirilmesinde merkezi bir konuma sahiptir. Nanoaşı platformları, antijen sunum dinamiklerini hem kalitatif hem de kantitatif açıdan modüle ederek gelişecek immün yanıtın karakteristik özelliklerini belirleme kapasitesine sahiptir. Geleneksel aşı yaklaşımları ekseriyetle güçlü bir humoral (antikor) yanıt tesis etmeyi odada tutarken, nano-ölçekli platformlar hem humoral hem de hücresel bağışıklık bileşenlerini eşzamanlı olarak stimüle etmeyi hedeflemektedir.

Nanopartiküler sistemler aracılığıyla gerçekleştirilen kontrollü antijen salımı ve lenf nodu odaklı biyodağılım, antijenlerin immün sistem tarafından daha uzun süreli ve efektif bir biçimde işlenmesine olanak tanımaktadır. Bu durum, profesyonel antijen sunucu hücreler olan dendritik hücreler ile T lenfositleri arasındaki etkileşim sıklığını ve niteliğini artırmaktadır. Nitekim nanopartikül bazlı aşıların sistemik eliminasyona veya biyodegradasyona uğramadan biyolojik ortamlardaki persistansını koruyabilmesi, dendritik hücre olgunlaşması, T hücre klonal ekspansiyonu ve B hücre aktivasyonu için gerekli olan kritik süreci desteklemektedir. Sonuç olarak, bu zamansal avantaj daha matür ve güçlü bir adaptif immün yanıtın oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Özellikle ikincil lenfoid organlara yönelik hedeflendirme stratejileri, antijenlerin doğrudan lenf nodlarına iletilmesini sağlayarak dendritik hücre-T hücresi etkileşimini maksimize etmekte ve bu etkileşim üzerinden sitokin sekresyon

profili ile yardımcı T hücre polarizasyonunu belirleyici şekilde etkilemektedir (Saleh et al., 2025).

Çapraz sunum mekanizması, özellikle onkolojik ve viral immünoprofilaksi stratejilerinde antijen sunumu ile immün yanıt arasındaki ilişkinin kavranması açısından kritik bir fenomendir. Nanovaccine platformları, normal şartlarda sadece endojen epitoplara yanıt veren $CD8^+ T$ lenfositlerini, eksojen antijenlerin antijen sunucu hücrelerdeki (APC) MHC Sınıf I yolağına efektif bir şekilde yönlendirilmesi yoluyla sürece dahil edebilme yeteneğine sahiptir. Viral replikasyonun kontrol altına alınması ve malign transformasyona uğramış hücrelerin elimine edilmesi için elzem olan sitotoksik T lenfosit (CTL) yanıtları, antijenlerin bu spesifik intrasellüler yolağa girmesiyle optimize edilmektedir.

Literatürdeki çalışmalar, belirli nanotaşıyıcı formülasyonlarının konvansiyonel aşı yaklaşımlarına kıyasla çok daha yüksek düzeyde $CD8^+ T$ hücresi aktivasyonu sağladığını ortaya koymuştur. Nitekim nanopartiküler sistemlerle iletilen tümör antijenlerinin, serbest formdaki antijenlere oranla $CD8^+ T$ hücrelerini belirgin şekilde daha etkili aktive ettiği ve bunun sonucunda tümör progresyonunu anlamlı ölçüde baskıladığı kanıtlanmıştır; bu bulgular nanoaşının terapötik immün yanıt oluşturmadaki potansiyelini doğrulamaktadır (Castellino et al., 2006).

Antijen sunum süreçlerinin bir diğer temel boyutu ise B hücresi aracılı humoral yanıtların modülasyonudur. B lenfositler, antijenleri yüzey reseptörleri (BCR) vasıtasıyla tanımakta olup, nanopartiküllerin antijenleri tekrarlayan ve multivalent bir geometride yüzeylerinde sunması, B hücre tanıma frekansını ve BCR çapraz bağlanmasını (cross-linking) artırmaktadır.

Özellikle virüs benzeri partiküller (VLP) gibi sistemler, bu yüksek yoğunluklu antijen sunumu sayesinde güçlü antikor yanıtları tetiklemektedir. Ayrıca nanotaşıyıcılar, yardımcı T (T_H) hücreleri ile B hücreleri arasındaki etkileşimi de dolaylı olarak stabilize ederek humoral bağışıklığın niteliğini geliştirmektedir. APC'lerin güçlü bir şekilde stimüle edilmesi ve T_H hücre polarizasyonunun immünolojik gereksinimlere uygun yönde sağlanması durumunda, antijene spesifik B hücreleri optimal düzeyde hücrel destek almakta; bu da germinal merkez reaksiyonlarını, affinite olgunlaşmasını ve bellek B hücresi popülasyonlarının oluşumunu güçlendirmektedir. Neticede, üretilen antikorların sadece kantitatif titresi değil, affinitesi ve nötralizasyon kapasitesi gibi kalitatif özellikleri de belirgin şekilde artış göstermektedir (Zaric et al., 2015).

6. Nanoaşı platformlarının biyokimyasal ve biyofiziksel özellikleri

Bir nanoaşı platformunun klinik başarısı, temel olarak tercih edilen nanotaşıyıcının biyokimyasal bileşenlerine ve sergilediği biyofiziksel karakteristiklere bağlıdır. Nanopartikülün boyutu, morfolojik yapısı, yüzey yükü, kimyasal kompozisyonu, biyobozunurluk profili ve yapısal stabilitesi gibi parametreler, hem aşının immünolojik etkinliğini hem de biyogüvenliğini tayin eden asli unsurlardır. Bu doğrultuda, nanoaşı geliştirme süreçlerinde bu değişkenlerin hedeflenen mekanizmalar doğrultusunda rasyonel bir şekilde optimize edilmesi elzemdir (Saleh et al., 2025). Partikül boyutu, sistemik biyoyararlanım ve immünolojik hücrelerle etkileşim süreçlerini doğrudan regüle eden bir faktördür. Özellikle 20–100 nm aralığındaki küçük ölçekli yapılar, interstisyel boşluklardan doku aralıklarına sızarak lenfatik sisteme süratle dahil olabilmekte ve lenf düğümlerine yüksek verimlilikle erişebilmektedir. Bu kinetik avantaj, antijen sunucu hücrelerin (APC) partikülleri tespit etme ve işleme kapasitesini artırmaktadır. Literatürde 20–200 nm boyutundaki sistemlerin, APC’ler tarafından optimal internalizasyon sağladığı ve dolayısıyla güçlü hücresel T hücresi yanıtları oluşturduğu sıklıkla vurgulanmaktadır.

Buna karşılık, mikrometre ölçeğine yaklaşan daha büyük partiküller enjeksiyon bölgesinde daha uzun süre kalma eğilimi gösterirken, makrofajlar tarafından fagosite edilseler bile dendritik hücrelere olan transfer süreçlerinde kısıtlılıklar yaşanabilmekte ve bu durum ekseriyetle hücresel yanıt yerine humoral bağışıklığın ön plana çıkmasına neden olabilmektedir. Öte yandan, 10 nm eşiğinin altındaki aşırı küçük partiküllerin hızlı renal eliminasyona maruz kalma veya sistemik dolaşımda öngörülemez bir dağılım sergileme potansiyeli, nanoaşı mimarisinde hedeflenen immünolojik amaca özgü bir optimal boyut aralığının seçilmesini stratejik bir gereklilik haline getirmektedir (Liu & Meng, 2021).

Şekil ve morfoloji:

küresel, çubuksu, fibriler veya diskoidal morfolojilerde sentezlenebilmektedir. Partikül geometrisi, hücresel tanıma süreçlerini ve internalizasyon mekanizmalarını modüle eden kritik bir belirleyicidir. Özellikle filamentöz (lifsi) yapıların, küresel formlara kıyasla lenf düğümlerinde daha yüksek bir retansiyon süresine sahip olduğu ve özgün immünomodülatör profiller sergilediği literatürde vurgulanmaktadır.

Biyomimetik perspektiften değerlendirildiğinde; virüslerin ekseriyetle küresel veya filamentöz morfoloji sergilemesi, benzer geometrideki nanotaşıyıcıların immün sistem tarafından “doğal” patojen benzeri yapılar olarak algılanma olasılığını pekiştirmektedir. Bununla birlikte, morfolojik optimizasyonun

sentez metodolojilerine olan bağımlılığı, bu parametrenin boyut veya yüzey yükü kadar esnek bir şekilde manipüle edilmesini kısıtlamakta ve bu sahayı aktif bir araştırma alanı olarak tutmaktadır (Wang et al., 2024).

Yüzey Yükü ve Yüzey Kimyası:

Nanopartiküllerin zeta potansiyeli ile ifade edilen yüzey yük durumları, bu yapıların biyolojik sistemlerle olan etkileşim dinamiklerini belirleyen temel bir parametredir. Nanopartikül yüzeyinin katyonik (pozitif) karakterde olması, hücre membranının anyonik yapısı ile elektrostatik bir çekim oluşturarak hücrel internalizasyonu (hücre içine alımı) teşvik eder. Ancak, aşırı derecede yüksek pozitif yük, serum proteinlerinin partikül yüzeyine tutunmasına (opsonizasyon) sebebiyet vererek, sistemin immün hücreler tarafından hızla tanınmasına ve dolaşımdan temizlenmesine yol açabilmektedir.

Buna karşın, anyonik (negatif) yüklü partiküller hücre zarı tarafından itilme eğiliminde olduklarından hücrel alımları daha düşüktür; fakat bu durum, lenfatik drenaj süreçlerinde yavaşlama sağlayarak partiküllerin lenf nodlarında daha etkin birikmesine olanak tanıyabilmektedir.

Nanopartikül mühendisliğinde yüzey yükünün yanı sıra, fonksiyonel gruplar ile hidrofilite/hidrofobisite dengesi de kritik bir rol oynamaktadır. Literatürde yaygın olarak kullanılan PEGilasyon (PEG kaplama) yöntemi, yüzeyi hidrofilik bir yapıya kavuşturarak opsonizasyon riskini minimize eder. Bu “gizlenme” (stealth) etkisi, nanopartiküllerin immünojenik özelliklerini azaltırken, sistemik dolaşımdaki yarı ömürlerini belirgin şekilde uzatmaktadır (Irvine vd., 2015).

Son olarak, aktif hedefleme stratejileri kapsamında nanopartikül yüzeylerine spesifik ligandların entegrasyonu gerçekleştirilmektedir. Özellikle antijen sunan hücreler üzerinde eksprese edilen DEC-205 veya DC-SIGN gibi reseptörlere yönelik antikor veya şeker motiflerinin kullanımı, partiküllerin doğrudan dendritik hücreler tarafından seçici olarak alınmasını sağlar. Bu tür yüzey modifikasyonları, antijenin doğru hücre tipine ulaştırılmasını garantileyerek hedeflenen immün yanıtın optimize edilmesine hizmet eder (Ochyl vd., 2018).

Stabilite ve Biyobozunurluk:

Nanoaşı formülasyonlarının kimyasal bütünlüğü ve kolloidal kararlılığı, hem ürünün raf ömrü hem de organizma içindeki farmakokinetik davranışı açısından kritik parametrelerdir. Nanopartiküllerin stabilitesi; boyut dağılımı ve yüzey alanı gibi fiziksel özelliklerin yanı sıra, kimyasal bileşim, çapraz bağlanma derecesi ve sıcaklık ile pH gibi çevresel faktörlerin karmaşık bir etkileşimi sonucunda şekillenmektedir (Bachmann & Jennings, 2010; Luo vd., 2017).

Süreç içerisinde meydana gelebilecek kontrolsüz partikül agregasyonu (topaklanma) veya yapısal deformasyonlar, antijen salınım kinetiğini bozarak aşının immünojenik etkisini zayıflatır. Bu tür riskleri minimize etmek amacıyla; yüzeyin stabilizatör polimerler veya sürfaktantlarla modifiye edilmesi, ısı ve ışık kontrollü depolama protokollerinin uygulanması ve liyofilizasyon (dondurarak kurutma) gibi ileri tekniklerin kullanımı, nanoaşı üretiminde standart yaklaşımlar haline gelmiştir.

Diğer yandan, bir nanopartikülün biyolojik sistemlerdeki kalış süresi ve eliminasyon yolları tamamen onun biyobozunurluk özelliklerine bağlıdır. PLA, PLGA ve çeşitli lipidler gibi biyobozunur materyaller, metabolik süreçler aracılığıyla parçalanarak vücuttan uzaklaştırıldıkları için uzun vadeli doku birikimine neden olmazlar. Buna karşın, inorganik karakterdeki metalik partiküller (örneğin altın veya silika) veya dirençli polimerik yapılar, dokularda uzun süre kalarak kronik toksisite riski oluşturabilirler. Bu nedenle, klinik uygulamalarda eliminasyon profili net olarak tanımlanmış materyaller öncelikli olarak tercih edilmektedir. Özellikle metalik nanopartiküllerin uzun dönemli güvenliğine dair belirsizlikler, bu tip platformların yaygın klinik kullanıma geçmeden önce multidisipliner ve kapsamlı güvenlik değerlendirmelerine tabi tutulmasını zorunlu kılmaktadır (Luo vd., 2017).

Diğer biyofiziksel parametreler:

Nanopartiküllerin yükleme kapasitesi (antijen veya adjuvan taşıma verimliliği), bir aşı formülasyonunun terapötik doz etkinliğini belirleyen temel faktörlerden biridir. Lipid bazlı veya polimerik taşıyıcı sistemlerin taşıyabileceği antijen miktarı genellikle sınırlı olduğundan, bu kapasiteyi maksimize etmek amacıyla formülasyon bileşenlerinin optimize edilmesi gerekmektedir.

Antijenin nanopartikül içindeki mekansal dağılımı (yüzeye bağlı olma veya çekirdek bölgesinde enkapsülasyon), immünolojik sunumun karakterini doğrudan etkilemektedir. Yüzeye adsorbe edilen antijenler, antijen sunan hücrelerin (APC) ve B hücresi reseptörlerinin doğrudan etkileşimine açık olup hızlı bir yanıt tetikleyebilirken; enkapsüle edilmiş antijenler, partikülün hücresel internalizasyonunu takiben kontrollü bir salım süreciyle işlenmektedir. Bu iki dağılım stratejisinin eş zamanlı kullanımı, hem B hücresi hem de T hücresi yanıtlarını optimize ederek daha kapsamlı bir bağışıklık profili oluşturabilir.

Nanoaşı platformlarının etkinliği, güvenliği ve ölçeklenebilirliği, bu karmaşık biyokimyasal ve biyofiziksel özelliklerin hassas dengesine bağlıdır. Örneğin, çok büyük veya stabil olmayan yapılar güçlü bir immün yanıt tetiklese de ciddi biyogüvenlik riskleri taşıyabilir; buna karşın, yüksek biyoyumumluluğa sahip ancak inert karakterdeki küçük partiküller yetersiz immünojenisite sergileyebilir.

Dolayısıyla, ideal bir nanoaşı tasarımı; disiplinlerarası bir optimizasyon sürecini ve üretim aşamasında katı kalite kontrol standartlarını zorunlu kılmaktadır.

Her üretim serisinde (batch); partikül boyutu, yüzey yükü, yükleme oranı ve salım profili gibi fizikokimyasal karakterizasyon verilerinin tutarlılığı doğrulanmalıdır. Düzenleyici kurumlar, bu verileri aşının güvenlik ve etkinlik değerlendirmesinde birincil kriter olarak kabul etmektedir (Hu vd., 2024; Rosa vd., 2021; Whitley vd., 2022).

7. Klinik ve preklinik örnekler (COVID-19, kanser aşıları vb.)

Nanoaşı teknolojisinin klinik alandaki en dikkate değer başarısı, COVID-19 pandemisiyle birlikte küresel ölçekte tecrübe edilmiştir. Pfizer-BioNTech ve Moderna tarafından geliştirilen ve lipid nanopartikül (LNP) platformuna dayanan mRNA aşıları, insanlarda yaygın kullanım onayı alan ilk nanoaşı örnekleri olarak literatüre geçmiştir. Yaklaşık 100 nm çapındaki bu iyonize LNP'ler, SARS-CoV-2 Spike proteinini kodlayan mRNA dizilerini enkapsüle ederek hem genetik materyali enzimatik bozunmaya karşı korumakta hem de hücrel giriş optimize etmektedir. Klinik çalışmalar, mRNA-LNP sistemlerinin %94–95 gibi oldukça yüksek bir koruyuculuk oranına ve sürdürülebilir bir güvenlik profiline sahip olduğunu doğrulamıştır (Polack vd., 2020).

LNP aracılı teslimat mekanizması, mRNA'nın konak hücrelerde viral antijen sentezini tetiklemesini sağlayarak hem güçlü bir humoral (antikor) hem de kapsamlı bir hücrel (T hücresi) immün yanıt oluşmasına olanak tanımaktadır. Bu platformun modüler yapısı, yeni ortaya çıkan varyantlara veya farklı patojenlere karşı hızlı bir şekilde adapte edilebilme avantajı sunarak geleneksel aşı üretim süreçlerine göre stratejik bir üstünlük sağlamıştır. Sonuç olarak, nanoteknolojik yaklaşımlar milyonlarca hayatın korunmasında ve pandeminin kontrol altına alınmasında belirleyici bir rol oynamıştır (Mufamadi vd., 2023).

COVID-19 dışındaki enfeksiyon hastalıkları ve onkoloji alanlarında da nanoaşılar umut verici sonuçlar sergilemektedir. Influenza (grip) bağışıklamasında, Novavax tarafından geliştirilen NanoFlu aşısı, rekombinant hemagglutinin proteinlerini bir nanopartikül çekirdeği üzerinde stabilize ederek sunmaktadır. Bu yaklaşım, özellikle yaşlı popülasyonda standart inaktive aşılarla karşılaştırıldığında daha yüksek bir immünojenisite sağlamış ve Faz III klinik denemelerinde başarıyla sonuçlanmıştır.

Ayrıca, solunum sinsityal virüsü (RSV) ve HIV gibi yapısal karmaşıklığa sahip patojenlere yönelik nanopartikül tabanlı aşı adayları üzerindeki çalışmalar devam etmektedir. Özellikle HIV'in gp140 zarf proteininin nanopartiküller aracılığıyla sunulmasının, geniş nötralizan antikor (bNAbs) üretimini teşvik

edebildiği gözlemlenmiştir. Bu stratejik sunum tekniği, klasik aşı yöntemleriyle elde edilmesi güç olan seçici immün yanıtları tetikleyerek değişken virüs tiplerine karşı evrensel bir koruma sağlama potansiyeline sahiptir (Singh, 2021; Wang vd., 2023).

Kanser aşıları:

Onkoloji alanında nanoaşı platformları, konakçı bağışıklık sisteminin tümör antijenlerine karşı geliştirdiği immün toleransı kırarak etkin bir antitümör yanıtı başlatma noktasında yeni perspektifler sunmaktadır. Klasik aşılama stratejilerinin bu biyolojik direnci aşmadaki yetersizliği, nanoteknolojik yaklaşımların bu alandaki kullanımını zorunlu kılmıştır.

Kişiselleştirilmiş neoantijen aşıları, bu alandaki en güncel ve dikkat çekici gelişmelerden biridir. Bu yöntemde, hastanın tümör dokusundan sekanslanan mutasyonel antijenlere (neoantijenlere) spesifik mRNA dizileri, lipid nanopartiküller (LNP) aracılığıyla hastaya implante edilmektedir.

Özellikle melanom vakalarında gerçekleştirilen Faz I/II çalışmaları umut vericidir. 2023 yılı verilerine göre; Moderna ve Merck tarafından geliştirilen mRNA-4157 (V940) kodlu nanoaşı, metastatik melanom hastalarında PD-1 inhibitörleri (immünoterapi) ile kombine edildiğinde, rekürrens (nüks) riskini tekli tedaviye kıyasla anlamlı derecede düşürmüştür (Schunke vd., 2023). Söz konusu formülasyon, 34 farklı neoantijen mRNA'sını tek bir LNP yapısında barındırarak, hedefe yönelik güçlü bir sitotoksik T hücresi yanıtı indüklemektedir.

Alternatif bir strateji olarak biyomimetik nanopartikül sistemleri öne çıkmaktadır. Tümör hücre membranları ile kaplanmış nanopartiküller veya tümör kaynaklı eksozom benzeri veziküllerin kullanımıyla, bağışıklık sisteminin tümör dokusuna karşı geliştirdiği duyarsızlığın aşılması hedeflenmektedir. Benzer şekilde, Bakteriyel Dış Membran Vezikülleri (OMV), sahip oldukları doğal adjuvan özellikleri ve antijen taşıma kapasiteleri sayesinde güçlü bir immünoestimulan etki yaratmaktadır. Preklinik fare modellerinde, ısı şok proteinleri ve immün modülatörlerle zenginleştirilmiş yapay OMV aşılarının, tümör büyümesini suprese ettiği ve sağkalım süresini uzattığı gözlemlenmiştir (Warrier vd., 2019).

Klinik projeksiyonlar incelendiğinde, nanoaşı platformlarının bir kısmının halihazırda regülatör onaylarını aldığı veya onay aşamasına yaklaştığı görülmektedir. COVID-19 sürecindeki başarıya ek olarak, 2022 sonunda FDA onayı alan ve saponin tabanlı Matrix-M nanopartikül adjuvanını içeren influenza aşısı (Fluad Quadrivalent), bu alandaki önemli bir teknolojik evrimdir.

Güncel olarak HIV, herpes, Hepatit C gibi viral enfeksiyonların yanı sıra; melanom ve akciğer kanseri gibi maligniteler için geliştirilen genel ve kişiselleştirilmiş nanoaşı adayları Faz I-III aralığında test edilmektedir. Örneğin, HPV16 E6/E7 onkoproteinlerini hedefleyen lipozomal bir sistemin (NCT04580771) klinik değerlendirmeleri devam etmektedir. Yakın gelecekte, kanser immünoterapisinde ve evrensel influenza aşılarında nanopartikül tabanlı sistemlerin standart tedavi protokollerine girmesi öngörülmektedir (He vd., 2025).

8. Güvenlik, toksisite ve regülasyon boyutu

Nanoaşı platformlarının klinik başarıya ulaşabilmesi ve yaygın uygulama alanı bulabilmesi, bu sistemlerin güvenlik profillerinin ve tolerabilite düzeylerinin titizlikle dökümanite edilmesine bağlıdır. Nanopartiküler yapıların geleneksel aşı formülasyonlarına kıyasla sergilediği özgün sistemik biyodağılım ve hücrel etkileşim dinamikleri, potansiyel toksisite mekanizmalarının moleküler düzeyde anlaşılmasını zorunlu kılmaktadır. Bu kapsamda yürütülen biyogüvenlik değerlendirmeleri; hem taşıyıcı materyalin intrinsik (kendinden gelen) özellikleri hem de tetiklenebilecek kontrolsüz immünolojik aşırı duyarlılık reaksiyonları üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Materyal kaynaklı toksisite riski, özellikle biyobozunurluğu düşük olan veya organizmadan eliminasyonu (klirensi) kısıtlı nanomateriyaller için temel bir problematik teşkil etmektedir. Karbon nanotüpler ile altın veya silika gibi inorganik tabanlı nanopartiküllerin vücuttan uzaklaştırılamaması, uzun vadede kronik inflamatuvar süreçlere, oksidatif strese ve kalıcı doku hasarlarına sebebiyet verebilmektedir (Luo vd., 2017). Bu biyogüvenlik risklerini minimize etmek amacıyla, nanoaşı mühendisliğinde PLGA ve lipid türevleri gibi biyolojik olarak parçalanabilen ve metabolize edilebilen biyoyoumlu materyallerin kullanımı önceliklendirilmektedir.

Biyobozunur sistemlerin degradasyon ürünlerinin de non-toksik karakterde olması kritik bir parametredir. Örneğin, laktik asit ve glikolik asit birimlerinden oluşan PLGA, hidrolize uğradığında vücudun doğal metabolik döngülerine dahil olan güvenli endojen bileşenlere ayrılmaktadır. Bununla birlikte, özellikle rapel (hatırlatma) dozları gerektiren aşılama şemalarında, materyalin belirli organlarda progresif birikim (biyoakümülyasyon) potansiyeli göz ardı edilmemelidir. Preklinik hayvan modellerinde yürütülen toksikolojik çalışmalarda; yüksek veya ardışık doz uygulamalarının karaciğer enzim aktiviteleri, renal fonksiyon parametreleri ve doku histopatolojisi üzerindeki etkileri prospektif olarak izlenmeli, bu veriler ışığında güvenli terapötik doz sınırları tanımlanmalıdır (Gao vd., 2025).

Nanopartiküler aşı platformlarının klinik başarısı, yalnızca materyal toksisitesine değil, aynı zamanda immünolojik güvenlik parametrelerinin de titizlikle kontrol edilmesine bağlıdır. Aşılama sonrası tetiklenen immün yanıtın fizyolojik sınırları aşması veya öngörülemeyen sapmalar göstermesi, ciddi biyolojik riskleri beraberinde getirir. Bu bağlamda, formülasyonlarda kullanılan Toll-benzeri reseptör (TLR) agonistleri gibi adjuvan bileşenlerin, sistemik enflamatuvar süreçleri veya otoimmüniteyi uyarmayacak optimal dozlarda yapılandırılması elzemdir. Özellikle polietilen glikol (PEG) gibi yüzey kaplama materyallerine karşı gelişebilecek nadir fakat ciddi anafilaktik reaksiyonlar, bu platformların güvenlik değerlendirmesinde kritik bir yer tutmaktadır. Nitekim COVID-19 pandemisi sürecinde gözlenen kısıtlı sayıdaki anafilaksi vakalarının, lipid nanopartikül (LNP) yapısındaki PEG türevlerine yönelik IgE aracılı bir duyarlılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu tür risklerin yönetimi, duyarlı popülasyonların önceden tespiti ve klinik uygulama alanlarında kapsamlı müdahale protokollerinin tesisi ile mümkündür (Jones et al., 2020).

Düzenleyici otoriteler (FDA ve EMA), nanoaşının ruhsatlandırma süreçlerinde geleneksel aşı standartlarını temel almakla birlikte, nanoteknolojiye özgü ek kriterlere odaklanmaktadır. Preklinik evrede; akut, subakut, genotoksisite ve üreme toksisitesine ek olarak, immünotoksisite analizleri özel bir inceleme alanı teşkil eder. Nanopartiküllerin bağışıklık sisteminde anormal bir aktivasyon veya süpresyon oluşturma potansiyeli, olası otoimmün reaksiyonlar çerçevesinde derinlemesine araştırılmaktadır. Mevcut regülasyonlar henüz nanoteknoloji için bağımsız bir müstakil yapıya bürünmemiş olsa da mevcut kılavuzlar nanomateryallerin özgün fizikokimyasal karakterizasyon verilerini (boyut dağılımı, bozunma ürünleri, doku kalış süresi) içerecek şekilde esnetilmektedir. Üreticilerin, her üretim serisinde partikül özelliklerinin tutarlılığını ve kalite kontrol standartlarını şeffaf bir şekilde doküman etmesi, fayda-risk dengesinin kurulmasında belirleyici bir rol oynamaktadır (Giannakou vd., 2020; Araste vd., 2023).

Nanoaşı üretimindeki kompleksite, süreç standardizasyonu ve tekrarlanabilirliğin hayati bir önem kazanmasına yol açmaktadır. İmalat aşamasındaki en küçük sapmalar veya parti değişkenlikleri, partikülün biyolojik etkinliğini ve güvenlik profilini doğrudan değiştirebileceğinden; antijen yükleme oranı, partikül boyutu ve endotoksin seviyeleri gibi parametreler için katı limitler uygulanmalıdır. Ayrıca, sterilizasyon ve kalıntı solvent analizi gibi klasik kriterler, nanoaşılar için de tavizsiz bir şekilde geçerlidir. Farmakovijilans süreçleri ise ürünün pazara arzından sonra da devam etmekte, özellikle nanopartikül birikimine bağlı olarak uzun vadede gelişebilecek doku reaksiyonları risk yönetim planları dahilinde izlenmektedir. Sonuç olarak,

mRNA-LNP sistemlerinin geniş kitlelerde sergilediği başarılı profil, doğru tasarlanmış nanoaşının güvenli olduğunu kanıtlsa da, her yeni platformun kendi özgün dinamikleriyle değerlendirilmesi, bu alandaki regülatif esnekliğin ve bilimsel şeffaflığın temelini oluşturmaktadır (Saleh vd., 2025; Araste vd., 2023).

9. Gelecek perspektifi ve araştırma alanları

Nanoaşın alanı, önümüzdeki yıllarda hızla gelişmesi öngörülen, oldukça dinamik bir araştırma ve inovasyon sahasıdır. Gelecekte, nanoaşı platformlarının hem teknik hem de uygulama açısından evrilerek daha da etkili ve yaygın hale gelmesi beklenmektedir. Bu bağlamda öne çıkan perspektif ve araştırma yönelimleri şöyle özetlenebilir:

- Rasyonel ve çoklu antijen tasarımı: Geleceğin nanoaşınları, daha akılcı tasarım stratejileriyle geliştirilecektir. Özellikle birden fazla antijenin bir arada verilmesiyle daha geniş koruma sağlama hedefi öne çıkmaktadır. Birden fazla antijen içeren, hatta farklı patojenlere karşı koruma amaçlayan multivalent nanoaşınlar üzerinde çalışmalar artacaktır. Örneğin tek bir nanopartikül platformunda hem ana virölans faktörünü hem de birkaç yardımcı antijeni bulunduran aşınlar, patojenin mutasyona uğraması durumunda bile koruma sağlayabilecek şekilde tasarlanabilir. Gelecekteki nanoaşınlar, aynı zamanda tam fonksiyonel hale getirilmiş (fully functionalized) yapıda olacak; yani hedef hücreye yönelik ligandları, gerekli adjuvanları ve antijenleri optimal kombinasyonda barındıracaktır. Bu sayede her bir nanopartikül “minyatür bir bağışıklık aracı” gibi çalışarak istenen yanıtı en verimli biçimde tetikleyecektir (Baruah et al., 2023; Irvine & Read, 2020).
- Kişiselleştirilmiş aşınlar ve kanser nanovaksinleri: Özellikle kanser alanında, her bireyin tümörüne özgü neoantijenleri hedefleyen kişiselleştirilmiş nanoaşınlar büyük umut vadeder. Gelişen genomik tekniklerle bir hastanın tümör mutasyonları hızla belirlenip, bunlara özgü aşı formülasyonları nanopartikül platformlarında hazırlanabilecektir. mRNA-LNP teknolojisindeki ilerlemeler, bu vizyonu neredeyse gerçekleştirme aşamasına getirmiştir. Gelecekte sadece kanser değil, otoimmün hastalıklarda da kişiye özel toleranslaştırmacı nanoaşı yaklaşımları gündeme gelebilir (örneğin kişinin otoantijenlerine karşı bağışıklığı baskılayacak nanoterapötik aşınlar). Bu bireyselleştirilmiş yaklaşımlarda, yapay zekâ (AI) ve makine öğrenimi algoritmalarının da devreye girmesiyle, hangi antijen kombinasyonlarının en iyi yanıt vereceği önceden öngörülebilecek ve tasarım süreçleri hızlanacaktır (Zohuri & Behgounia, 2023)

- Yeni nesil malzemeler ve akıllı sistemler: Nanoteknoloji alanındaki gelişmelere paralel olarak, nanoaşılar için kullanılacak yeni malzeme türleri ortaya çıkmaktadır. Örneğin nanohidrojel yapılar, hem enjeksiyon bölgesinde bir antijen deposu oluşturarak kontrollü salım sağlayan hem de biyoaktif moleküller taşıyabilen akıllı sistemlerdir ve aşı taşıyıcı olarak test edilmektedir. Benzer şekilde, uyarılabilir nanopartiküller (ör. pH-duyarlı, enzim-duyarlı polimerler) sayesinde, istenen dokuya ulaşıldığında veya hücre içine girdikten sonra antijenin salınması tetiklenebilecektir. Bu, aşı etkinliğini artırırken sistemik yan etkileri daha da azaltabilir. İnorganik malzemeler tarafında, biyolojik olarak çözünebilen silika veya manyetik nanoadjuvanlar gibi yenilikçi fikirler de araştırılmaktadır. Örneğin manyetik nanopartiküllerle aşı verilen bölgeye dışarıdan bir manyetik alan uygulayarak, partiküllerin belirli bir yerde toplanması ve lenf noduna taşınması hızlandırılabilir (magnetofeksiyon ilkesi)(Cordeiro et al., 2021; Du et al., 2023).
- Mukoza ve alternatif uygulama yolları: Gelecekte aşı uygulamalarının sadece kas içi enjeksiyonla sınırlı kalmayıp, mukozal uygulama (intranasal, oral, sublingual) gibi yöntemlerle de yaygınlaşması hedeflenmektedir. Nanopartikül taşıyıcılar, mukozal bariyerleri geçmede avantaj sağlayabilir: Örneğin intranasal verilen bir nanoaşı, burun mukozasında güçlü bir IgA yanıtı oluşturup solunum yolu enfeksiyonlarına karşı ilk savunma hattını güçlendirebilir. Nitekim COVID-19 sonrası dönemde, sprey şeklinde verilebilecek inhale nanoaşılar üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. Bu aşilar iğne gerektirmediğinden uygulama kolaylığı da sunacaktır. Aynı şekilde, yem aşısı gibi konseptlerle, hayvan hastalıklarında nanoaşıların suya veya yeme katılarak oral yoldan verilmesi de düşünülen uygulamalardandır (örn. balıklarda nanopartikül aşilar). Ayrıca mikro-iğneli yama (microneedle patch) teknolojisi, nanoteknoloji ile birleşerek lojistiği kolay aşı formları yaratabilir. Örneğin, üzerinde yüzlerce mikro-iğnecik bulunan bir petek yapıya nanopartikül aşı formülasyonu yüklenerek transdermal uygulanabilen bir “aşı bandı” geliştirilebilir. Bu alanda ilk prototipler üretilmiş olup, nanopartikül aşiların mikro-iğnelerle verilmesinin etkin ve oda sıcaklığında stabil aşilar üretmeye imkan sağladığı bildirilmektedir. Böylece soğuk zincir ihtiyacı azalacak, kitle aşılama kampanyaları çok daha kolay yapılabilir (Du et al., 2023; Misra et al., 2024).
- Evrensel ve pan-koruma hedefli aşilar: Nanoteknoloji, tek bir platformda birden çok antijen taşıyabildiğinden, universal (evrensel) aşı arayışlarında da önemli rol oynar. Örneğin mevsimsel grip virüsünün farklı alt tiplerine karşı koruyacak evrensel bir grip aşısı için, nanopartiküller üzerinde hem

farklı suşlardan ortak konservatif antijenler hem de değişken antijenlerin mozaığı bir arada sunulabilir. NIH tarafından geliştirilen nanopartikül bazlı bir evrensel grip aşısı adayı (çok yüzlü bir nanopartikülün her yüzüne farklı influenza suşlarından hemaglutinin parçaları bağlanarak hazırlanmış) faz I denemelerde umut vaat eden sonuçlar almıştır. Benzer şekilde, gelecekte pan-koronavirüs aşıları için de nanopartikül platformları kullanılmaktadır; farklı koronavirüslerden ortak epitoplar taşıyan VLP veya protein nanopartiküller tasarlanarak, yeni ortaya çıkan koronavirüs salgınlarına karşı önceden hazırlıklı aşılar geliştirilmeye çalışılmaktadır (BOZKAYA & GÜL).

- **Yapay zekâ ve hızlı aşı geliştirme:** Nanoaşı tasarım süreçlerine yapay zekâ ve makine öğrenmesi entegre oldukça, in-silico optimizasyon dönemi başlayacaktır. Örneğin bir algoritma, belirli bir patojen için hangi antijen kombinasyonunun ve hangi nanotaşıyıcı tipinin en güçlü yanıtı vereceğini önceden tahmin edip araştırmacılara önerebilir. Bu, deneme-yanılma süresini kısaltıp aşı geliştirme hızını artıracaktır. Ayrıca yapay zekâ, büyük verisetleri üzerinden nanopartikül özellikleri ile immün yanıt sonuçları arasındaki korelasyonları öğrenerek, yeni formülasyonlarda güvenlik öngörülleri de sunabilir (örneğin belirli bir boyut/şekil kombinasyonunun potansiyel sitokin fırtınası riskini artırabileceğini işaret etmek gibi) (Hasanzadeh et al., 2022; Saleh et al., 2025).
- **Düzenleyici ve üretim altyapılarının gelişimi:** Gelecekte nanoaşılardan yaygınlaşmasıyla birlikte, üretim teknolojileri de ölçek büyütme için uygun, ekonomik ve yüksek kaliteli hale gelecektir. Şu anda bazı karmaşık nanoformülasyonların büyük ölçekli üretimi zor ve maliyetli olsa da, artan talep ile AR-GE yatırımları bu engelleri aşacaktır. Örneğin sürekli akış mikrokışkan cihazlar, nanopartikül üretimini partisiz ve kontrollü yaparak birim maliyetleri düşürebilir. Düzenleyici tarafta ise, nanoteknoloji ürünlerine özel kılavuz ve standartlar netleşecektir. Kalite kontrol metotları (örn. nanopartikül karakterizasyonunda ileri görüntüleme teknikleri, partikül sayımı vs.) için standart protokoller belirlenecek, böylece her üretici için belirsizlikler azalacaktır. Ayrıca uluslararası uyumlu bir düzenleyici çerçevenin oluşması, nanoaşılardan dünyanın her yerinde benzer standartlarda değerlendirilmesini sağlayacaktır (Baruah et al., 2023).

Sonuç itibarıyla, nanoaşılardan önümüzdeki dönemde aşı biliminin sınırlarını genişletecek yeniliklere öncülük edecektir. Hem temel araştırma alanında (bağışıklık sisteminin nano-düzeyde manipülasyonu konusundaki anlayış

derinleŖecek) hem de uygulamada (daha hızlı, etkili ve güvenli aşıların geliştirilmesi) önemli atılımlar beklenmektedir. “Nanovaksin çağı” olarak nitelendirilebilecek bu dönemde, aşıların tasarımından dağıtımına dek her aşamada köklü iyileşmeler mümkün olacaktır. Özellikle pandemilerin ve küresel salgın tehditlerinin arttığı günümüzde, nanoteknoloji destekli aşı platformları insanlığı yeni ortaya çıkan patojenlere karşı korumada kritik bir araç haline gelecektir. Geleceğin nanoaşıları, bugünkülerden daha akıllı, çok yönlü ve kişiye özel olacak; bağışıklık sistemini adeta bir mühendis titizliğiyle yönlendirerek hastalıklardan korunmada ve tedavide çığır açacaktır. Bu doğrultuda süregelen araştırmalar ve klinik deneyler, önümüzdeki yıllarda yeni nanoaşı ürünlerinin hayatımıza girmesiyle meyvelerini verecektir.

Kaynaklar

- Baruah, C., Das, P., Devi, P., Saikia, P. M., & Deka, B. (2023). The emergence of nanovaccines as a new paradigm in virological vaccinology: a review. *Exploration of Immunology*, 3(4), 361-383. <https://doi.org/10.37349/ei.2023.00107>
- BOZKAYA, D. E., & GÜL, F. AKUT SOLUNUM YOLU İNFEKSİYONLARINDA HUMAN CORONAVIRUS İNSİDANSI.
- Cordeiro, A. S., Patil-Sen, Y., Shivkumar, M., Patel, R., Khedr, A., & Elsayy, M. A. (2021). Nanovaccine Delivery Approaches and Advanced Delivery Systems for the Prevention of Viral Infections: From Development to Clinical Application. *Pharmaceutics*, 13(12). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122091>
- Du, G., Qin, M., & Sun, X. (2023). Recent progress in application of nanovaccines for enhancing mucosal immune responses. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 13(6), 2334-2345. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.08.010>
- Guzmán-Mendoza, J. J., Montes-Fonseca, S. L., Ramos-Martínez, E., González-Horta, C., Hernández-Rodríguez, P. d. C., Orrantia-Borunda, E., Chávez-Flores, D., & Sánchez-Ramírez, B. (2020). Safe Administration of Carbon Nanotubes by Intravenous Pathway in BALB/c Mice. *Nanomaterials*, 10(2), 400. <https://www.mdpi.com/2079-4991/10/2/400>
- Hasanzadeh, A., Hamblin, M. R., Kiani, J., Noori, H., Hardie, J. M., Karimi, M., & Shafiee, H. (2022). Could artificial intelligence revolutionize the development of nanovectors for gene therapy and mRNA vaccines? *Nano Today*, 47, 101665.
- He, J., Xiao, W., Hua, D., Liu, M., Guo, H., Xu, L., Xiao, M., Du, Y., & Li, J. (2025). Nanovaccines: Innovative Advances from Design Strategies to Clinical Translation. *Vaccines (Basel)*, 13(9). <https://doi.org/10.3390/vaccines13090900>
- Irvine, D. J., & Read, B. J. (2020). Shaping humoral immunity to vaccines through antigen-displaying nanoparticles. *Curr Opin Immunol*, 65, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2020.01.007>
- Jones, L. D., Moody, M. A., & Thompson, A. B. (2020). Innovations in HIV-1 Vaccine Design. *Clin Ther*, 42(3), 499-514. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.01.009>
- Kim, C. G., Kye, Y.-C., & Yun, C.-H. (2019). The Role of Nanovaccine in Cross-Presentation of Antigen-Presenting Cells for the Activation of CD8+ T Cell Responses. *Pharmaceutics*, 11(11), 612. <https://www.mdpi.com/1999-4923/11/11/612>
- Li, Y., Wang, M., Peng, X., Yang, Y., Chen, Q., Liu, J., She, Q., Tan, J., Lou, C., Liao, Z., & Li, X. (2023). mRNA vaccine in cancer therapy: Current

- advance and future outlook. *Clin Transl Med*, 13(8), e1384. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1384>
- Lin, Y., Lin, P., Xu, R., Chen, X., Lu, Y., Zheng, J., Zheng, Y., Zhou, Z., Mai, Z., & Zhao, X. (2025). Nanovaccines empowering CD8+ T cells: a precision strategy to enhance cancer immunotherapy. *Theranostics*, 15(7), 3098.
- Luo, M., Samandi, L. Z., Wang, Z., Chen, Z. J., & Gao, J. (2017). Synthetic nanovaccines for immunotherapy. *Journal of controlled release*, 263, 200-210.
- Maji, I., Mahajan, S., Sriram, A., Mehra, N. K., & Singh, P. K. (2023). Polymeric nanomaterials: Fundamentals and therapeutic applications. In *Nano-material-based drug Delivery systems: therapeutic and theranostic applications* (pp. 33-64). Springer.
- Misra, S. K., Kapoor, A., & Pathak, K. (2024). Nanovaccines for Mucosal Immunity. *Nanocarrier Vaccines: Biopharmaceutics-Based Fast Track Development*, 367-404.
- Nam, J., Son, S., & Moon, J. J. (2017). Adjuvant-loaded spiky gold nanoparticles for activation of innate immune cells. *Cellular and molecular bioengineering*, 10(5), 341-355.
- Saleh, M., El-Moghazy, A., Elgohary, A. H., Saber, W. I. A., & Helmy, Y. A. (2025). Revolutionizing Nanovaccines: A New Era of Immunization. *Vaccines*, 13(2), 126. <https://www.mdpi.com/2076-393X/13/2/126>
- Wang, B., Yin, Q., Yi, L., Su, C., Wen, Y., Qiao, M., Ju, Y., Liu, Z., Xiong, Y., & Liu, Z. (2025). Lyophilized monkeypox mRNA lipid nanoparticle vaccines with long-term stability and robust immune responses in mice. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 21(1), 2477384.
- Zohuri, B., & Behgounia, F. (2023). Application of artificial intelligence driving nano-based drug delivery system. In *A handbook of artificial intelligence in drug delivery* (pp. 145-212). Elsevier.

Biyokimyada Multidisipliner Yaklaşımlar: Nanoteknoloji, Yapay Zeka ve Biyosensörler

Sema Kaptanoğlu¹

Fatma Calayır²

Ali Rıza Kul³

Özet

Modern biyokimyasal incelemeler, hücrenin karmaşık yapısının daha çok farklı disiplinler tarafından anlaşılmasını gerektirir şekilde ilerlemiştir. Geleneksel biyokimyasal test yöntemleri önemlidir ancak karmaşık biyolojik örneklerdeki dinamik moleküler etkileşimleri veya az miktardaki bileşenleri yeterince ortaya koyamayabilir. Bu nedenle, nanoteknoloji, biyosensör sistemleri ve veri-bilgi-bilgi-bilgelik destekli analitik yaklaşımlar arasında meydana gelen işbirliği, analitik performansları hassasiyet, seçicilik ve fonksiyonel uygulanabilirlik açısından önemli ölçüde artırmak için yeni bir kavram olarak sunulmuştur.

Nanoteknoloji ayrıca geniş yüzey alanları, özelleştirilebilir yüzey kimyası ve boyutuna bağlı olarak değişen optik ve elektrik özellikleri barındıran ürünler sunarak günümüz biyokimyasına katkıda bulunmuştur. Bu durum, biyomoleküler algılama, sinyal güçlendirme ve moleküler etkileşimler konusundaki dikkate değer ilerlemeleri mümkün kılmıştır. Öte yandan, biyosensör teknolojisinin gelişimi, klinik, çevresel ve sanayi alanlarında biyolojik öneme sahip analitlerin hızlı, anlık ve hassas bir şekilde tespit edilmesini sağlayarak biyokimyasal analizlere devrim niteliğinde yenilikler getirmiştir.

Nanomateriyaller ile biyosensörlerin bir araya gelmesi, karmaşık biyokimyasal verilerin üretilmesi için daha sofistike analitik sistemlerin geliştirilmesine olanak tanımıştır. Sistematik hesaplamalı ve veri odaklı değerlendirme yaklaşımları, temel biyokimyasal prensipleri göz ardı etmeden, deneysel

1 Asst. Prof. Dr., Van Yüzcüncü Yıl University, semakaptanoglu@yyu.edu.tr, 0000-0002-5614-7496

2 Afyonkarahisar Gazi Vocational and Technical Anatolian High School, fatma.calayir27@gmail.com, 0000-0001-7995-6045

3 Asst. Prof., Van Yüzcüncü Yıl University, alirizakul@yyu.edu.tr, 0000-0001-9331-775X

doğrulamayı desteklemek amacıyla analizde sinyal işleme, desen tanıma ve performans iyileştirmesini destekleyerek kademeli bir şekilde entegre edilmektedir. Bu yöntemler, uygun şekilde kullanıldığında tekrarlanabilirlik ve analitik istikrar sağlama potansiyeline sahiptir.

Bu gelişmelere rağmen, tekrarlanabilirlik, uzun süreli istikrar, standartlaştırma ve etik gibi konulardaki sorunlar, büyük ölçekli uygulamaların önündeki başlıca engeller olarak kalmaktadır. Bu sorunların aşılması için çok disiplinli çalışmalar, standart uygulamaların geliştirilmesi ve düzenleyici otoritelere bağlanma gerekecektir. Özellikle, nanoteknoloji tabanlı teknikler kullanan, biyomoleküler süreçlerle birlikte biyosensör teknolojisindeki yeniliklere ve bu yaklaşımların birleşimine odaklanarak, biyolojik moleküllerin (ve ilişkili analitlerin) çok boyutlu analizindeki son gelişmeleri vurguluyoruz. Bu çalışma, alandaki eğilimleri, zorlukları ve potansiyel gelişmeleri eleştirel bir biçimde inceleyerek, multidisipliner yaklaşımların entegrasyonunun biyokimyasal araştırmaların geleceğini nasıl etkileyebileceğine dair önemli bir bakış açısı sunmaktadır.

1. Giriş

Biyokimya, tarihsel olarak kimya ile biyoloji arasında önemli bir bilim dalı olarak gelişim göstermiştir ve bu sayede canlı organizmaların moleküler yapısını anlamaktadır (Nelson ve Cox, 2017; Berg ve diğerleri, 2023). Biyomoleküllerin hem toplu hem de bireysel etkileşimlerini inceleyen geleneksel biyokimya teknikleri, metabolizma, enzim aktivitesi ve hücresel düzenleme konularında önemli çözümler sunmuştur. Ancak, biyolojik sistemlerin giderek artan karmaşıklığı ve aynı zamanda gerçek zamanlı olarak daha yüksek düzeyde hassasiyet, özgüllük ve analiz sunma ihtiyaçları, biyokimyanın farklı bilimsel ve teknolojik alanlarla entegrasyonunu zorunlu kılmıştır (Whitesides, 2018).

Son 30 yıl içinde, disiplinler arası yaklaşımlar biyokimya araştırmalarında devrim niteliğinde bir yöntem haline gelmiştir. Sadece bir metodolojik yapıya bağlı kalmak yerine, günümüz literatüründe klasik biyokimya yöntemlerinin karşılaştığı zorlukları aşmak için malzeme bilimi, mühendislik ve analitik kimya gibi alanlardan kavramların bir araya getirilmesine yönelik artan bir eğilim gözlemlenmektedir (Whitesides, 2018; Turner ve diğerleri, 2019). Bu birleştirme, canlı organizmaların işlerliği hakkında daha yeni ve ayrıntılı bir kavrayış sağlamış, dinamik biyolojik süreçler hem moleküler hem de hücresel düzeyde daha derinlemesine incelenme imkânına ulaşmıştır.

Nanoteknoloji, nano ölçekte olağanüstü fizikokimyasal özelliklere sahip materyallerin kullanılmasını sağlayarak bu değişim sürecinde özel bir rol oynamıştır. Yüksek yüzey-hacim oranı, yüzey kimyasını özelleştirme imkânı, boyuta bağlı belirgin optik ve elektriksel özellikler, biyokimyasal tespit ve

etkileşimlerin etkinliğini önemli ölçüde artırmıştır (Alivisatos, 2004; Jain ve diğerleri, 2008). Nanomateryaller, biyokimyasal sistemlerde geliştirilmiş moleküler tanıma, sinyal çoğaltma ve analitik kesinlik sunarak, modern biyokimyasal yapıların hayati bileşenleri haline gelmiştir (Ajayan ve diğerleri, 2006; Khan ve diğerleri, 2019).

Nanoteknolojideki gelişmelerle birlikte, biyosensör sistemleri de önemli bir evrim geçirerek dikkat çekmiştir. İlk biyosensörler esasen enzim katalizine dayalıydı ve seçici biyokimyasal tespit için kavramsal örnekler sunuyordu. Zamanla, yüzey kimyası, dönüştürme fiziği ve malzeme birleşimindeki ilerlemeler, biyosensörlerin gerçek zamanlı, çoğaltılmış ve mini biyokimyasal analizler için işlevselliklerinin artırılmasını sağladı (Bhalla ve diğerleri, 2016; Grieshaber ve diğerleri, 2008). Bu yenilikler, biyosensörleri klinik tanı, çevre izleme ve endüstriyel biyokimyanın vazgeçilmez bir unsuru haline getirmiştir (Turner, 2013; Turner ve diğerleri, 2019).

Nanoteknoloji ile biyosensör tasarımlarının biyokimya araştırmalarına entegrasyonu, aynı zamanda veri odaklı analitik süreçlerin geliştirilmesini de beraberinde getirmiştir. Mevcut biyokimyasal yöntemler, anlamlı bilgiler elde edilmesini sağlamak için genelde düzenli bir şekilde analiz edilmesi gereken büyük veri setleri üretir. Bu nedenle, deneysel anlayışları ihlal etmeden veya klasik biyokimyasal bilgilerin yerine geçmeden, sinyal işleme, örüntü tanıma ve parametre optimizasyonu alanında hesaplamalı ve veriye dayalı analitik yöntemler geliştirilmiştir (Jordan ve Mitchell, 2015; Wang ve diğerleri, 2020).

Bu alanda bazı ilerlemeler kaydedilmiş olsa da, biyokimyada çok ölçekli yaklaşımların uygulanması hâlâ zorluklar içermektedir. Malzemelerin güvenilir ve etik bir biçimde kullanılması için, bunların tekrar üretilebilirliği, standart hale getirilmesi ve biyoyumluluğu konularına dikkat edilmesi gerekmektedir; bu durum, biyomedikal uygulamalarda daha da önemli hale gelir (Fadeel ve diğerleri, 2017; Fadeel ve diğerleri, 2018). Bu zorlukların üstesinden gelebilmek için sürekli disiplinlerarası işbirliği ve teknolojik yeniliklerin düzenleyici yapı ile uyumlu hale getirilmesi zorunludur.

Bu bölüm, biyokimyadaki çok disiplinli tekniklerin kapsamlı bir değerlendirmesini sunmakta, nanoteknoloji tabanlı yöntemler ve biyokimyasal araştırmalarda birleşik bir yaklaşım olarak biyosensör teknolojisinin yeni gelişmelerine vurgu yapmaktadır.

2. Biyokimyada Nanoteknolojiye Dayalı Yaklaşımlar

2.1. Biyokimyasal Sistemlerde Nanoteknolojinin Temel Prensipleri

Fizikokimyasal özelliklerin büyük sistemlerden belirgin şekilde farklı olması ve nanometre boyutundaki materyallerle çalışma becerisi nedeniyle (Ajayan ve diğerleri, 2006; Whitesides, 2018), nanoteknoloji artık biyokimyasal alanlarda önemli bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Bu ölçekte parçacıkların boyutu, şekli ve yüzey kimyasasındaki farklılıklar, reaktivite, adsorpsiyon, optik ve elektriksel özellikler üzerinde belirgin etkiler yapmaktadır. Bu özellikler, belirli moleküler etkileşimlere ve/veya daha yüksek düzeyde analitik hassasiyete ihtiyaç duyan biyomekanik uygulamalar için büyük bir uyumluluk göstermektedir (Alivisatos, 2004; Jain ve diğerleri, 2008).

Biyokimyasal cihazlarda nanomalzeme sadece moleküler tanıma ve sinyal iletimine olanak tanıyan pasif yüzeyler değil, aynı zamanda bu süreçlerde etkin birer bileşendir. Nano yapılar, yüksek yüzey/hacim oranları sayesinde, enzimler, proteinler, nükleik asitler, küçük metabolitler gibi biyomoleküllerle güçlü ve/veya seçici etkileşimler kurabilen ek fonksiyonel grupların yerleşmesini artırmaktadır (Katz ve Willner, 2004; Khan ve diğerleri, 2019). Bu nedenle, nanoteknolojinin sağladığı biyokimyasal platformlar, geleneksel analitik alternatiflerle karşılaştırıldığında genellikle daha yüksek hassasiyet ve tepki verimliliği sunmaktadır.

2.2. Biyokimyasal Uygulamalarda Karbon Bazlı Nanomalzemeler

Grafen, grafen oksiti, karbon nanotüplerini ve karbon kuantum noktalarını içeren karbon temelli nanomalzemeler, mükemmel elektrik iletkenlikleri, kimyasal stabilite ve değişken yüzey kimyaları dolayısıyla biyokimya alanında büyük bir ilgi uyandırmıştır (Novoselov ve diğerleri, 2012; Bechara ve diğerleri, 2012). Bu nitelikler, karbon temelli nanoyapıların biyosensörler, molekül tespiti ve hücre içi biyokimyasal algılama gibi uygulamalarda mükemmel birer aday olmasını sağlamaktadır.

Grafen ve onun türevleri, biyomoleküllerin hem kovalent hem de kovalent olmayan şekillerde bağlanmasına olanak tanıyan oksijen içeren fonksiyonel gruplar sayesinde biyokimyasal işlevselleştirme için çok çeşitli bir platform sunar. Enzimler, antikorlar ve nükleik asit problemleri, grafen oksit yüzeylerine etkili şekilde yerleştirilebilir ve bu durum biyokimyasal analizlerde sinyalin stabilitesini ve analitik performansı artırır (Sapsford ve diğerleri, 2006; Li ve diğerleri, 2017). Bu tür platformlar, aynı zamanda gerçek biyolojik ortamlar içinde düşük seviyedeki analitlerin tespitine yönelik son derece hassas

elektrokimyasal/optik biyosensörlerin geliştirilmesinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Pumera, 2010).

Karbon nanotüplerin, biyokimyasal analizlerde özellikle elektron transfer süreçlerinde büyük potansiyel taşıdığı bulunmuştur. 1D yapılarının doğal özellikleri sayesinde, redoks aktif biyomoleküllerin elektroda doğrudan bağlanması mümkündür. Bu da enzimatik ve elektrokimyasal protein sistemlerindeki sinyal iletimini artırmaktadır (Iijima, 1991; Gooding, 2006; Ronkainen ve diğerleri, 2010). Bu nedenle, CNT tabanlı platformlar enzimatik biyosensörler ve metabolit tespiti için en çok tercih edilen platformlar arasında yer almaktadır.

2.3. Biyokimyasal Analizde Metal ve Metal Oksit Nanoyapıları

Metal ve metal oksit nanopartikülleri, biyokimya alanında önemli bir nanomalzeme grubudur ve büyük faydalar sağladığı kanıtlanmıştır. Altın, gümüş, çinko oksit, titanyum dioksit ve demir oksit nanopartiküllerinin, uygun stabilite ve katalitik aktivite yanı sıra yüzeylerinin kolayca değiştirilebilmesi gibi birçok iyi bilinmiş özelliğe sahip olduğu bulunmaktadır (Daniel ve Astruc, 2004; Boisselier ve Astruc, 2009).

Altın parçacıkları, görünür ışık dalga boylarında güçlü yüzey plazmon rezonansı ve iyi biyoyoumluluğu sayesinde biyokimyasal uygulamalarda önemli bir rol oynamaktadır. Bu özellikler, onları optik sinyallerdeki değişimlerin belirli biyokimyasal reaksiyonlarla ilişkilendirilebildiği kolorimetrik analizler, immünolojik testler ve optik biyosensörler için çekici kolorimetrik problemler yapar (Jain ve diğerleri, 2008; Špačková ve diğerleri, 2016). Ayrıca, AuNP'ler biyomoleküllerin etkili bir şekilde tutulduğu sağlam bir platform sunarak, testlerin hassasiyetini ve tekrarlamaya yeteneğini artırabilir.

Metal oksit nanopartikülleri (örneğin ZnO, TiO₂) kimyasal kararlılığın yanı sıra mekanik dayanıklılık, toksik olmayan yapıları ve proteinlerin adsorpsiyonunu ve enzimlerin tutulmasını kolaylaştıran yüksek izoelektrik noktası (IEP) gibi başka avantajlar da taşımaktadır. Bu kimyasalların katalitik biyoalgılama, oksidatif stres üstünlükleri ve metabolit analizi gibi biyokimyasal sistemlerde etkili olduğu gösterilmiştir (Rasmussen ve diğerleri, 2010; Sharma ve diğerleri, 2021). Bu nanopartiküllerin biyokimyasal sistemler içerisindeki kullanımı, analitik performansı ve operasyonel kararlılığı sürekli olarak artırdığı kanıtlanmıştır. Demir oksit nanopartikülleri, manyetik özellikleri dolayısıyla biyokimyasal ayırma, hedefli dağıtım ve manyetik biyoalgılamada sıklıkla tercih edilmektedir. Bu nanopartiküllerin dış manyetik alanlar tarafından kontrol edilebilmesi, karmaşık biyokimyasal matrislerde ayırtırmayı kolaylaştırmakta

ve sinyal güçlendirmesine olanak tanımaktadır (Gupta ve Gupta, 2005; Pankhurst ve diğerleri, 2003).

2.4. Biyokimyada Nanomalzemeler için Yüzey İşlevselleştirme Stratejileri

Bu nedenle, yüzeyin işlevselleştirilmesi, doğal nano boyutlu özelliklerin genellikle biyolojik ortamda arzu edilen seçiciliği ve özgüllüğü sağlamada yeterli olmadığı biyokimyasal uygulamalar için nanomateryalleri uygun hale getirmenin önemli bir unsuru olarak öne çıkmaktadır (Hermanson, 2013; Sapsford ve diğerleri, 2006). İşlevselleştirme yöntemleri genelde biyolojik tanıma elemanlarının veya kimyasal bağlayıcıların nanomateryalin yüzeyine eklenmesiyle gerçekleştirilir ve bu sayede istenen hedefe kontrollü ve seçici bir bağlanma sağlanır.

Karbodiimid kimyası ve silan kimyası içeren kovalent immobilizasyon yöntemleri, enzimler, antikorlar ve nükleik asitlerin güvenli bir şekilde immobilize edilmesi için sıkça tercih edilir. Bu teknikler, güvenilir biyokimyasal sonuçlar elde etmek için kritik öneme sahip iki özelliği, yani zaman içinde artan stabilite ve tekrarlanabilirliği sunar (Sassolas ve diğerleri, 2012; Wu ve diğerleri, 2018). Electrostatik, hidrojen bağları ve π - π istifleme gibi kovalent olmayan süsleme stratejileri, biyomoleküllerin daha kolay üretilmesini ve biyolojik aktivitelerinin korunmasını sağlar; ancak bu yöntemler genellikle daha az dayanıklıdır ve farklı deney şartlarında desorpsiyona daha yatkındır (Katz ve Willner, 2004).

2. 5 Biyokimyasal Testlerin Duyarlılığını ve Seçiciliğini Artırma

Nanoteknolojinin biyokimyasal alandaki en önemli uygulamalarından biri, analitik analizlerin hassasiyetini ve seçiciliğini artırma kabiliyetidir. Nano malzemeler, daha az miktarda bulunan ve geleneksel yöntemlerle tespiti zor olan analitlerin belirlenmesini sağlayarak sinyal güçlendirme özelliği sunar. Bu, katalitik etkinlik, daha iyi elektron transferi ve optik geliştirme süreçleri aracılığıyla gerçekleşir (Jain ve diğerleri, 2008; Jiang ve diğerleri, 2018).

Maksimum spesifik olmayan etkileşimle, belirli bir biyomoleküle yönelik seçiciliğin artırılması, rasyonel yüzey tasarımı ve işlevselleştirme yöntemleri ile desteklenir. Bu özellik, analitik sonuçların, numunenin karmaşık biyolojik matrisler içerebileceği ve müdahale eden bileşenlerin sorun yaratabileceği klinik biyokimya açısından özellikle önem arz etmektedir (Turner ve diğerleri, 2019; Ronkainen ve diğerleri, 2010). Dolayısıyla, nanoteknolojiye dayalı biyokimyasal testler daha yüksek hassasiyet, doğruluk ve güvenilirlik sunar.

2. 6. Nanoteknolojinin Biyokimya ve Klinik Değerlendirmedeki Kullanımları

Nanoteknoloji, ultra hassas tanı platformlarının geliştirilmesine olanak tanıyarak klinik biyokimya alanında önemli başarılar elde edilmesine katkıda bulunmuştur. Nano malzemelerle ortaya konan ileri düzey analizler, hastalık biyobelirteçleri, metabolitler ve patojenlerin tespitinde yaygın olarak yer aldığından, erken tanı ve hastalık yönetiminde gelişmelere yol açmıştır. Özellikle nanoyapılı malzemelerle yapılan POC teşhis cihazları, taşınabilirliği, hızlı tepki verme yeteneği ve düşük miktarda örnek gerektirmesiyle dikkat çekmektedir. Bu cihazlar, yerinde test yapılmasını sağlarken, merkezi laboratuvara bağımlılığı azaltarak farklı sağlık hizmetleri arasında biyokimyasal tanı olanağını artırır (Dincer ve diğerleri, 2017; Cui ve Zhou, 2020).

2. 7 Çevre ve Endüstride Biyokimyasal Uygulamalar

Nanoteknoloji temelli biyokimya teknikleri, klinik alanların yanı sıra çevresel ve endüstriyel alanlarda da yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Su, toprak ve hava örneklerinde kirleticilerin, toksik maddelerin ve biyolojik aktif bileşenlerin tespiti için nanomalzemeler, çevre izleme ve risk analizi süreçlerinde kullanılmaktadır (Khan ve diğerleri, 2019; Li ve diğerleri, 2017).

Endüstriyel biyokimyada kullanılan nano yapıları platformlar, üretim sürecinde ürünlerin biyokimyasal veri akışını sürekli olarak sağlamakta ve bu sayede süreçlerin izlenmesi ile kalite kontrolünü mümkün kılmaktadır. Böyle uygulamalar, sürecin verimliliğini artırarak daha az atık üretimi sağlamaktadır ve ürünün homojenliğini yükseltmektedir. Bu durum, nanoteknolojinin biyokimya alanında geniş uygulama potansiyelini gözler önüne sermektedir (Zhou ve diğerleri, 2014; Wang, 2006).

2. 8 Tekrarlanabilirlik, Standardizasyon ve Çeviri Zorlukları

Nanoteknoloji bazlı sistemlerin birçok avantajı bulunmaktadır; ancak tekrarlanabilirlik ve standardizasyon sorunlarının giderilmesi gerekmektedir. Nanopartiküllerin üretim yöntemleri, boyut dağılımları ve yüzey kimyaları arasında farklılıklar olabilir. Bu da analitik performanslarda farklılıklar ve çalışmalar arasında tutarsızlıklara yol açabilmektedir (Fadeel ve diğerleri, 2018; Whitesides, 2018).

Bu zorlukların üstesinden gelmek için standart sentez yöntemlerinin yanı sıra detaylı malzeme karakterizasyonları ve benzer ölçüm tekniklerinin geliştirilmesi gerekecektir. Bu gibi stratejiler, laboratuvar seviyesindeki nanoteknoloji tabanlı biyokimyasal platformların klinik ve endüstriyel alanda kullanılabilecek sağlam,

ölçeklenebilir ve yasalara uygun hale dönüşmesi için büyük önem taşımaktadır (Pankhurst ve diğerleri, 2003; Fadeel ve diğerleri, 2017).

3. Biyosensör Teknolojilerindeki Son Gelişmeler

3.1. Biyosensör Sistemlerinin Kavramı ve Gelişimi

Biyosensörler, biyolojik olarak önemli maddelerin hızlı, seçici ve hassas şekilde tespit edilmesini sağlayan modern biyokimyada ana araçlar haline gelmiştir (Turner, 2013; Bhalla et al., 2016). Genellikle bir biyosensör, bir biyolojik tanıma bileşeni ve bir fizikokimyasal dönüştürücü barındıran bir analitik cihaz olarak tanımlanır; çıktısı ise belirli bir analitin konsantrasyonunu ölçmektedir. Bu sistemin tam entegrasyonu, biyokimyasal süreçlerin ölçülebilir analitik sonuçlara doğrudan dönüşmesini sağlar.

İlk biyosensörler, seçici analit tespiti için katalitik reaksiyonlara dayanan enzim sistemlerine odaklanmıştı. En eski ve en başarılı örneklerden biri olan glikoz biyosensörü, enzimatik özgüllüğü elektrokimyasal sinyal iletimi ile birleştirme kapasitesini göstermiştir (Wang, 2006; Ronkainen ve diğerleri, 2010). Bu ilk cihazlar yüksek derecede seçicilik gösterse de enzimlerin kararsızlığı ve kısa ömürleri nedeniyle pratik uygulamaları genellikle sınırlıydı.

Malzeme bilimi, yüzey kimyası ve mikrofabrikasyondaki gelişmeler, biyosensörlerin yeteneklerini önemli ölçüde artırmıştır. Günümüzde biyosensör sistemleri, gerçek zamanlı analiz tespiti, minyatürleştirme ve çoğaltma gibi çeşitli işlemler için çok sayıda tanıma bileşeni ve iletim mekanizması kullanarak fizyolojik aktivitelerin izlenmesi gibi başka uygulamalar da gerçekleştirebilmektedir. Bu gelişmeler, biyosensörleri laboratuvar ile sınırlı araçlardan potansiyel klinik, çevresel ve endüstriyel biyokimyasal uygulamalar için son derece esnek cihazlara dönüştürmüştür (Grieshaber ve diğerleri, 2008; Turner ve diğerleri, 2019).

3. 2 Yeni Nesil Biyosensörlerin Biyo-Tanım Unsurları

Bir biyosensörün biyolojik tanıma bileşeni, analitin özel tanıma yeteneği için kritik bir öneme sahiptir. Modern biyosensör tasarımlarının dikkate değer bir yönü, özel hedef biyokimyasal uygulamalara yönelik olarak geliştirilen enzimler, antikorlar, nükleik asitler, aptamerler ve tamamı hücresel sistemler gibi geniş bir tanıma elemanı yelpazesinin kullanılmasıdır (Sassolas ve diğerleri, 2012; Khan ve diğerleri, 2019).

Enzim tabanlı biyosensörler, yüksek katalitik etkinlik ve özgül substrat tercihleri dolayısıyla en çok tercih edilen biyosensör türleri olmaya devam etmektedir. Ancak çevresel koşullardan kaynaklanan faktörler, örneğin sıcaklık,

pH ve inhibitörler, enzimlerin uzun vadeli dayanıklılığını etkileyebilir. Bu sınırlamalardan ötürü, alternatif tanıma bileşenlerinin gücünün ve esnekliğinin artmasının faydalı olabileceği düşünülmektedir (Wu et al. , 2018).

İmmünoanalizlerde yaygın olarak kullanılan antikorlara dayanan biyosensörler, yüksek derecede seçici ve güçlü bağlanma etkileşimleri gösterir. Bu tür platformlar, özellikle düşük miktardaki proteinlerin ve hastalık belirteçlerinin tespitinde oldukça etkilidir. Ancak, antikorların üretim maliyetlerinin yüksekliği ve belirli koşullar altında stabilitelerinin sınırlı olması, yapay tanıma bileşenlerinin geliştirilmesine yol açmıştır (Kerman ve diğerleri, 2008; Turner ve diğerleri, 2019).

Oligonükleotid bazlı aptamerler, yüksek bağlanma güçleri, kimyasal dayanıklılıkları ve kolay modifikasyon seçenekleri nedeniyle antikorlara alternatif olabilecek potansiyel bileşenler arasında yer almaktadır. Bu insan yapımı oligonükleotidler, çok çeşitli hedef moleküllere bağlanacak şekilde tasarlanabilir ve dolayısıyla biyokimyasal ve klinik analizler için gelişmiş biyosensör platformları için mükemmel bir seçenek oluştururlar (Song ve diğerleri, 2008; Damborský ve diğerleri, 2016).

3. 4 Optik/Plazmonik İletim Şemaları

Optik transdüksiyon tekniği, biyokimyasal etkileşimlerin eşsiz bir hassasiyetle, etiketsiz ve anlık olarak takip edilmesine olanak tanıdığı için oldukça ilgi çekici bir biyosensör teknolojisi türüdür. Bu yöntem, hedef analit ile biyolojik tanıma elemanı arasındaki etkileşimin neden olduğu optik özelliklerde (örneğin, absorbans, floresans, kırılma indeksi veya yüzey plazmon rezonansı) meydana gelen değişimlere dayanmaktadır (Homola, 2008; Damborský ve diğerleri, 2016).

Optik biyosensörlerden biri olan yüzey plazmon rezonansı (SPR) tabanlı biyosensör, biyokimyasal ve klinik tıp araştırmalarında önemli bir yer edinmiştir. SPR biyosensörleri, biyomoleküler etkileşimlerin kinetiğini anlık olarak ve etiket kullanmadan izleme imkânı sunarak, özellikle bağlanma kinetiğinin detaylı analizine olanak tanıyan, oran dışı bilgiler de dahil olmak üzere bir dizi veri sağlayabilir. Bu tür sensörler, protein-protein etkileşimleri incelemede ve ilaç keşfi alanında özellikle değerlidir (Špačková ve diğerleri, 2016; Turner ve diğerleri, 2019).

Floresan tabanlı biyosensörler de yaygın olarak kullanılan bir optik yöntemdir ve yüksek hassasiyet ve mekânsal çözünürlük sunmaktadır. Kuantum noktaları ve karbon esaslı nanoyapılar gibi floresan nanomateryallerin geliştirilmesi, sinyalin stabilitesini ve fotostabiliteyi artırdığı ve böylece daha güvenilir optik

tabanlı biyokimya ölçümlerine yol açtığı kanıtlanmıştır (Alivisatos, 2004; Biju, 2014).

3. 5. Nanomalzemelerin Biyosensör Platformlarında Kullanımı

Nanomateriyallerin biyosensör sistemleriyle entegrasyonu, modern biyoalgılama alanında yeni analitik olanaklar sunmuştur. Nanomalzemeler, sinyal güçlendirmeyi, biyolojik tanıma elemanlarının daha etkili bir şekilde immobilizasyonunu ve dönüştürücülerin iyileştirilmesini sağlayarak sensörlerin performansını artırır (Li ve diğerleri, 2017; Jiang ve diğerleri, 2018).

Metal nanopartiküller, özellikle altın ve gümüş, plazmonik özellikleri ve biyouyumlulukları nedeniyle biyosensör geliştirmede sıkça tercih edilmektedir. Bu nanopartiküller, biyomoleküllerin immobilizasyonu ve optik ile elektrokimyasal sinyal iletiminde çok yönlü bir arayüz olarak işlev görmektedir. Grafen ve karbon nanotüpleri gibi nanoyapılı karbon malzemeleri, elektrokimyasal biyosensörler için hızlı elektron transferi ve yüksek iletkenlik sağlayarak elektrot modifikasyonuna olanak tanımaktadır (Pumera, 2010; Wu ve diğerleri, 2018).

Nanoyapı temelli biyosensör yüzeyleri, tanıma elemanlarının daha yoğun bir şekilde yüklenmesini mümkün kılarak analitin bağlanma olasılığını artırır ve tespit limitini yükseltir. Bu özellik, özellikle karmaşık biyolojik örneklerde düşük konsantrasyonlu biyobelirteçlerin analizi için faydalıdır (Turner ve diğerleri, 2019; Khan ve diğerleri, 2019).

3. 6. İleri Düzey Biyosensör Sistemlerinin Klinik Uygulamaları

Benzer şekilde, klinik biyokimyada rutin tanı ve takip işlemleri, biyokimyasal göstergelerin hızlı ve doğru bir şekilde belirlenmesine dayanır; bu alanda yeni biyoalgılama teknolojilerinden yararlanılmıştır. Glikoz, kolesterol, hormonlar, nükleik asitler ve kanserle ilişkili biyolojik göstergeler gibi çeşitli analizler için biyosensörler geliştirilmiş olup, bu durum hastalık yönetimini iyileştirerek hastaların yaşam kalitesinin artmasına katkıda bulunmuştur (Wang ve diğerleri, 2021; Kim ve diğerleri, 2019).

Taşınabilir biyosensör sistemleri, düşük örnekleme gereksinimleri ve hızlı sonuç alma imkanları nedeniyle özel bir ilgi alanı haline gelmiştir. Bu platformlar, merkezi olmayan testlerin yapılmasını sağlayarak biyokimyasal analizlerin kısıtlı kaynaklarla gerçekleştirilmesine olanak tanır ve böylelikle tanı hizmetlerine erişimi artırır (Dincer ve diğerleri, 2017; Zhao ve diğerleri, 2015).

3. 7. Çevresel ve Endüstriyel Amaçlı Biyosensörler

Biyosensör teknolojisi, klinik uygulamaların yanı sıra çevresel ve endüstriyel biyokimyada da önemli bir işlev üstlenmektedir. Çevresel kirleticileri, zehirleri ve mikrobiyal kirliliği tespit etmek için tasarlanmış biyosensörler, su, gıda temin kaynakları ve sanayi emisyonlarının kalitesini izlemek için güvenilir araçlar olmuştur. Hızlı tepki verebilmeleri ve yüksek doğrulukları, anlık çevre takibi yapmayı mümkün kılar (Khan et al. , 2019; Zhou vd. , 2014).

Endüstriyel fermentasyon süreçlerinde biyosensörler, ayrıca sürekli olarak substrat ve metabolit konsantrasyonları, enzim aktivitesi gibi biyokimyasal değerleri izlemek amacıyla da kullanılmaktadır. Bu tür anlık geri bildirimler, gelişmiş biyosensör teknolojilerinin endüstrideki önemini göstererek süreçlerin geliştirilmesine, kalite kontrolüne ve üretim verimliliğinin artırılmasına olanak tanımaktadır (Wang, 2006; Ronkainen ve diğerleri, 2010).

3. 8 Biyosensör Geliştirmede Güncel Zorluklar ve Gelecek Perspektifleri

Biyosensör alanında önemli gelişmeler kaydedilmiştir; ancak hala bazı engeller, biyosensörlerin araştırılması ve kullanımı açısından ilerlemeleri kısıtlamaktadır. Biyosensörlerin performansı, uzun süreli kararlılıkla ilgili problemler ve karmaşık örneklerle etkileşim halinde kirlenme ya da matris etkilerinden etkilenebilir. Bu sorunların üstesinden gelmek için daha iyi yüzey tasarımı, daha sağlam tanıma öğeleri ve daha karmaşık kalibrasyon yöntemlerine ihtiyaç duyulacaktır (Whitesides, 2018; Fadeel ve diğerleri, 2018).

Biyosensör araştırmalarında ortaya çıkan yeni akımlar, nanoteknolojinin daha fazla entegrasyonunu, cihaz boyutlarının küçülmesini ve giyilebilir ya da taşınabilir cihazlarla daha iyi bir uyum içinde kullanılmayı hedeflemektedir. Bu yeni stratejilerin, kişiselleştirilmiş tıp, çevresel izleme ve endüstriyel biyoteknolojideki biyosensör uygulamalarını genişletebileceği ve böylelikle biyosensörlerin çok disiplinli biyokimyasal araştırmalarda önemli bir role sahip olabileceği düşünülmektedir (Kim ve diğerleri, 2019; Sharma ve diğerleri, 2021).

4. Biyokimyasal Araştırmalarda Multidisipliner Stratejilerin Entegrasyonu

4.1. Biyokimyada Multidisipliner Entegrasyonun Gerekçesi

Biyolojik sistemlerin karmaşıklığının ve detaylarının artması, biyokimyanın çok disiplinli bir yaklaşımla ele alınmasını zorunlu kıldı. Geleneksel biyokimyasal yöntemler önemli olsalar da, moleküllerin çeşitli mekansal ve zamansal

ortamlardaki dinamik etkileşimlerini içeren karmaşık biyolojik süreçlerin tam olarak incelenmesi için genellikle yetersiz kalmaktadır (Nelson ve Cox, 2017; Berg ve diğerleri, 2023). Bu nedenle, mekanik anlayışın yanı sıra pratikte ilerleme sağlamak amacıyla biyokimya ile bağlantılı diğer alanların bir araya getirilmesi gerekliliği doğmuştur.

Bu durum, biyokimyasal olayların daha yüksek çözünürlükte veya daha bağlama dayalı biçimlerde incelenebilmesine olanak tanıyan çeşitli yöntemlerin bir araya gelmesiyle disiplinler arası bir entegrasyon ortamını oluşturmuştur. Özellikle, nanoteknolojinin, biyosensör mühendisliğinin ve gelişmiş analitik yaklaşımların birleşimi, biyokimyasal araştırmaların kapsamını değiştirerek karmaşık biyolojik toplulukların daha derinlemesine analiz edilmesine imkan sağlamıştır (Whitesides, 2018; Turner ve diğerleri, 2019).

4. 2. Nanoteknoloji ve Biyosensörlerin İşbirliği

Nanoteknoloji ve biyosensör sistemleri, biyokimyasal araştırmalara dayalı uygulamalarda etkileşimli bir gelişim süreci göstermektedir. Nanomalzemeler, yüksek yüzey alanına sahip olup, geliştirilmiş sinyal güçlendirici özellikler sunmakta ve fiziksel kimyasal nitelikler gerektiğinde değiştirilebilmektedir; biyosensörler ise gerçek zamanlı izleme ve seçici tanıma kabiliyetine sahiptir. Bu yöntemler, geleneksel biyokimyasal analizlerden daha etkin ve seçici analitik protokoller oluşturma imkanını sunmaktadır (Ajayan ve diğerleri, 2006; Wu ve diğerleri, 2018). Biyosensörlerin nanoyapılı yüzeyleri, biyolojik tanıma elemanlarının etkili bir şekilde immobilizasyonunu sağlarken daha hızlı sinyal iletimine de zemin hazırlar. Bu işbirliği, özellikle düşük konsantrasyondaki analitler için gerekli ileri düzeyde hassasiyet ve azalan arka plan gürültüsü sağlayarak büyük bir fayda sunmaktadır. Bu nedenle, biyosensörlerin ve nanoteknolojilerin bir araya gelmesiyle nano biyosensörlerin geliştirilmesi ve dolayısıyla biyokimyasal tespit ve izleme alanında ilerlemeler kaydedilmesi beklenmektedir (Pumera, 2010; Turner ve diğerleri, 2019).

4. 3. Hesaplama ve Veri Desteği ile Biyokimya Analizi

Biyokimya alanında, çok büyük veri setleri için multidisipliner yöntemler geliştirilmektedir. Örneğin, yüksek verimlilikte gerçek zamanlı analiz sistemleri bulunmaktadır. Ancak, bu veri setlerinin yorumlanması, biyokimyasal ölçümlerdeki desenleri, bağlantıları ve eğilimleri keşfetmek için yapılandırılmış veri analizi tekniklerinin uygulanması gerektiğine dair talepleri artırmaktadır (Jordan ve Mitchell, 2015).

Veri değerlendirme yöntemleri, bilgisayar yazılımları ve algoritmalar kullanarak sinyal/gürültü oranını iyileştirmekte ve deneysel parametreleri

optimize ederek biyokimyasal araştırmalara katkı sağlamaktadır. Bu yöntemler, farklı deney koşulları altında biyokimyasal tepkimelerin sınıflandırılması, eğilimlerin analizi ve tahmine dayalı değerlendirmeleri için etkilidir. Ancak bunlar ampirik doğrulama aşamasında kullanılmaz (Wang ve diğerleri, 2020; Kim ve diğerleri, 2019).

Biyokimyasal araştırmalarda özellikle hesaplama desteği, deneysel titizliğe karşıt değildir. Aksine, daha sağlam ve tekrarlanabilir analizlerin yapılmasına olanak tanır. Veri odaklı yaklaşımların doğru bir şekilde kullanılması, daha iyi deneyler ile karmaşık biyokimyasal sistemlerin daha etkili yorumlarına yol açmaktadır (Jordan ve Mitchell, 2015; Whitesides, 2018).

4. 4. Klinik ve Translasyonel Biyokimyaya Katkılar

Son dönemde klinik ve translasyonel biyokimya alanında disiplinler arası işbirliğinin etkileri belirgin bir şekilde artmıştır. Biyokimyasal analizlerin, nanoteknolojiye dayanan biyosensörlerin ve gelişmiş analitik araçların bir araya gelmesi, hastalık biyobelirteçlerinin daha erken aşamalarda tespit edilmesine ve terapötik yanıtların daha doğru bir şekilde izlenmesine fırsatlar sunmuştur.

Bu tür bütünleşmiş sistemler, özellikle hastaların tanı süreçlerinde hızlı ve güvenilir biyokimyasal verilere dayanarak gelişmiş bir karar verme mekanizması sağlar. Multidisipliner biyokimyasal platformlar, yüksek hassasiyetleri, taşınabilirlikleri ve analitik güvenilirlikleri ile testlerin merkezden bağımsız bir biçimde gerçekleştirilmesine imkan tanır ve böylece çeşitli klinik ortamlarda tanı ulaştırma süreçlerini geliştirir.

4.5. Pratik, Etik ve Düzenleyici Uygulamalar

Çok disiplinli entegrasyonun sunduğu imkanlar etkileyici olsa da dikkate alınması gereken bir dizi pratik ve etik mesele vardır. Yüksek performanslı nanomateryallerin biyokimyasal sistemlerde kullanılması, biyoyuumluluk, toksisite ve uzun dönemdeki çevresel etkilerin doğru bir şekilde ele alınmasını gerektirir. Bu hususlar, özellikle hasta güvenliği ve düzenlemelerin ön planda olduğu biyomedikal ve klinik alanlarda büyük bir önem taşımaktadır.

Ayrıca, disiplinler arası araştırmanın önemli bir yönü, farklı alanlardan gelen araştırmacıların iletişim kurabilmeleri ve yöntemlerini paylaşabilmeleridir. Deneysel süreçlerde, veri sunumunda ve performans değerlendirmelerinde tutarlılık sağlamak, tekrarlanabilirlik açısından kritik öneme sahiptir ve sonuçların laboratuvar ölçeğinden pratik uygulamalara aktarılması için gereklidir.

4. 6. Biyokimyasal Araştırmalarda Çok Disiplinli Yaklaşımlar

Bilimsel ve sosyal karmaşık problemler için çözüm arayışlarının artması, biyokimyasal alanda çok disiplinli işbirliklerini daha da yaygınlaştıracak tahmin edilmektedir. Yeni nanomalzemeler, biyosensörler ve analitik yöntemlerin desteğiyle bu zorluklar sürekli ele alınacak; bu da biyokimyasal araştırmaların gelişimine ve sağlık, çevre ve endüstriyel biyoteknolojinin genişlemesine katkı sağlayacaktır (Sharma ve diğerleri, 2021; Cui ve Zhou, 2020).

Bu alandaki sürekli gelişmeler, sorumlu yenilik, etik denetim ve düzenlemelere uyumu gerekli kılacaktır. Deneysel ve teorik bileşenlerin hassas bir denge içinde olması sayesinde, çok disiplinli biyokimya, bilimsel bilginin ve teknolojik yeteneklerin sınırlarını zorlamaya devam edecektir.

5. Zorluklar ve Sınırlamalar, Etik Hususlar

Nanoteknoloji ve biyosensör teknolojilerinde biyokimyasal analiz için kayda değer gelişmeler ve kapasiteler kazanılmış olsa da, bunların yaygın ve düzenli uygulamalarına hala bazı engeller vardır. Bu konular arasında, özellikle nanoteknolojiye dayanan biyomoleküler sistemlerde tekrar edilebilirlik sorunları öne çıkmaktadır. Nanopartikül üretimi, boyut dağılımı, yüzey kimyası ve işlevselleştirme yöntemleri, farklı laboratuvarlar ve çalışmalarda analitik performansa büyük tutarsızlıklar yaratmaktadır (Fadeel ve diğerleri, 2018; Whitesides, 2018).

Biyolojik matrisler de karmaşıklık taşır ve tekrarlanabilirlik sorunlarını zorlaştırır. Belirli olmayan adsorpsiyon, matris etkileri ve sinyal etkileşimleri, gerçek biyolojik örneklerde (kan, serum, çevresel ekstrakt gibi) yapılan analizlerin doğruluğunu etkileyebilir. Bu problemler, yüzey kirlenmesi ve biyolojik kontaminasyonun zamanla sinyal kaymasına ve hassasiyet kaybına yol açabileceği biyosensör tabanlı sistemlerde özellikle ciddidir (Ronkainen ve diğerleri, 2010; Turner ve diğerleri, 2019). Bu engellerin aşılması, daha karmaşık yüzey mühendisliği yöntemlerinin yanı sıra kirlenmeyi önleyici kaplamaların ve optimize edilmiş immobilizasyon kimyalarının kullanılmasını gerektirecektir.

Başka bir önemli dezavantaj ise, ilgili biyolojik tanıma elemanlarının zamanla azalmasıdır. Enzimler, antikorlar ve nükleik asit prob çeşitleri, sıcaklık, pH ve iyonik güç gibi çevresel unsurlara duyarlıdır. Bu maddelerin bozulması ya da denatürasyonu, biyosensörlerin ömrünü kısaltabilir veya hatalı sonuçlar ortaya çıkarabilir. Sonuç olarak, nanomateryal kapsülleme, kimyasal modifikasyon ve sentetik tanıma elemanlarının üretimi gibi stabilizasyon tekniklerinin geliştirilmesine yönelik önemli bir araştırma ilgi söz konusudur (Sassolas ve diğerleri, 2012; Wu ve diğerleri, 2018).

Etik çıkarımlar, biyokimyanın çoklu disiplinler arası çalışmalarında kritik bir konu olarak kendini göstermektedir. Biyomedikal, çevresel ve diğer bilimsel ile teknolojik uygulamalarda mühendislik nanomalzemeleri için giderek artan fırsatlar, bu malzemelerin toksisitesi, biyouyumluluğu ve çevrede uzun süre kalmalarıyla alakalı endişeleri de beraberinde getirmiştir. Pek çok nanomalzemenin yüksek performans sergilediği kanıtlanmış olmasına rağmen, bunların canlı organizmalarla olan etkileşimleri hâlâ tam olarak anlaşılamamıştır. Bu sebeple, güvenli ve sorumlu bir kullanım için detaylı bir toksisite değerlendirmesi ve yaşam döngüsü analizi yapılması gerekmektedir (Fadeel ve diğerleri, 2017; Sharma ve diğerleri, 2021).

Materyallerle ilgili konuların yanında, veri yoğun biyokimyasal platformların kullanılmasıyla birlikte veri işleme ve gizlilik meseleleri de daha fazla önem kazanmaktadır. Gelişmiş biyosensör platformları ve bütünleşmiş analitik sistemler, genellikle büyük miktarda hassas biyokimyasal ve klinik veriler sunmaktadır. Verilerin güvenliği, şeffaflığı ve etik kullanımı, özellikle klinik ve kişiselleştirilmiş tıp alanlarında büyük önem taşımaktadır (Jordan ve Mitchell, 2015; Kim ve diğerleri, 2019).

Regülasyon ve standart belirleme konuları, çok disiplinli biyokimyasal sistemlerin laboratuvar ortamından gerçek uygulamalara geçişini de etkilemektedir. Nanomateryallerin karakterizasyonu, biyosensörlerin performanslarının değerlendirilmesi ve veri raporlaması için standartların eksikliği, düzenleyici onay ve ticarileşme süreçlerini zorlaştırmaktadır. Standart hale getirilmiş kılavuzların geliştirilmesi ve araştırmacılar, düzenleyici otoriteler ve sanayi tarafları arasında işbirliğinin artırılması için adımlar atmak, benimsemenin artmasını sağlamak için oldukça önemlidir (Pankhurst ve diğerleri, 2003; Whitesides, 2018).

6. Beklentiler ve Sonuç

Gelecek dönemde biyokimya, disiplinler arası araştırma yöntemleriyle henüz tam olarak şekillenmemiştir. Biyolojik soruların karmaşıklığı arttıkça, nanoteknoloji, biyosensör tasarımı ve sistematik analitik düşüncenin bir araya gelmesi, yakın gelecekte biyokimya alanındaki analitik ve tanı araçlarının gelişiminde önemli bir rol oynayacaktır. Bu gelişmeler, sağlık hizmetlerinden çevresel izlemeye kadar birçok alanda daha hassas, doğru ve erişilebilir biyokimyasal analizler sunma potansiyeline sahiptir (Turner ve diğerleri, 2019; Wang ve diğerleri, 2021).

Gelecek araştırmalar, biyokimya alanında nanoteknoloji temelli platformlar için ölçeklenebilirlik, dayanıklılık ve standardizasyon gibi konularda daha fazla ilerleme sağlama amacını güdebilir. Nanomateryal sentezi ve yüzey

değişiklikleri, daha homojen ve tekrarlanabilir materyaller elde etmeyi kolaylaştırarak, daha önce bahsedilen parti değişkenliği ve uzun süreli kararlılık sorunlarını aşmayı mümkün kılabilir. Diğer yandan, biyosensörlerin daha küçük boyutlara indirilmesi ve entegrasyonu, taşınabilir, giyilebilir ve bakım açısından pratik biyokimyasal cihazların üretilmesine olanak tanıyabilir (Kim ve diğerleri, 2019; Dincer ve diğerleri, 2017).

Bir başka önemli alan, biyokimyasal verilerin analizine yönelik destekleyici araçların geliştirilmesidir. Resmi hesaplama ve veri analiz araçları, (i) sinyal işleme, eğilim belirleme ve prediktif değerlendirme alanlarında iyileştirmeler sağlamalıdır ve (ii) deneylerin daha bilinçli bir şekilde planlanması ve karar verme süreçlerini desteklemelidir. Bu araçlar, uygun bir şekilde kullanıldığında, deneysel doğrulamanın önemini azaltmadan tekrarlanabilirliği artırma ve analizlere duyulan güveni güçlendirme potansiyeline sahiptir (Jordan ve Mitchell, 2015; Wang ve diğerleri, 2020).

Sonuç olarak, yakınsak biyokimyasal araştırmaların vaat ettiklerinin hayata geçmesi, sorumlu yenilik ve yönetim kültürüne bağlı olacaktır. Teknolojilerin yasal düzenlemelere, güvenlik değerlendirmelerine ve toplumsal gerekliliklere göre geliştirilmesi, sürdürülebilir ve adil bir kalkınma için son derece önemlidir. Disiplinler arası eğitim ve işbirliği, yeni nesil araştırmacıların giderek daha entegre bir biyokimya ortamında başarılı olabilmesi için de hayati bir rol oynamaktadır (Fadeel ve diğerleri, 2018; Whitesides, 2018).

Sonuç

Özetle, çok disiplinli yaklaşımlar çağdaş biyokimyayı dönüştürmüş, karmaşık sistemlerin daha iyi anlaşılmasını ve analitik yeteneklerin gelişimini mümkün kılmıştır. Nanoteknolojinin biyosensör yöntemleri ile sistematik analitik tekniklerin bir araya gelmesi, biyokimyasal araştırmaların klinik tanı, çevresel koruma ve endüstriyel uygulamalardaki devrim niteliğindeki çözümler için kapsamını genişletmiştir.

Tekrar edilebilirlik, güvenilirlik, etik kaygılar ve düzenleyici uyum gibi sorunların ele alınması önem taşısa da, devam eden disiplinler arası işbirliği ve sorumlu araştırma yönetimi gelecekte belirli bir yol göstermektedir. Deneysel titizlik ile teknolojik yenilik arasında dengeli bir ilişki kurmaya çalışan çok disiplinli biyokimya, dolayısıyla hem bilimsel keşifler hem de toplumsal ilerleme açısından önemli bir rol oynamaya devam etme potansiyeline sahiptir.

Kaynaklar

- Ajayan, P. M., Schadler, L. S., Braun, P. V. (2006). *Nanocomposite science and technology*. John Wiley & Sons.
- Alivisatos, P. (2004). The use of nanocrystals in biological detection. *Nature biotechnology*, 22(1), 47-52.
- Bechara, W. S., Pelletier, G., Charette, A. B. (2012). Chemoselective synthesis of ketones and ketimines by addition of organometallic reagents to secondary amides. *Nature Chemistry*, 4(3), 228-234.
- Berg, J. M., Gatto Jr, G. J., Hines, J., Tymoczko, J. L., Stryer, L. (2023). *Biochemistry*. Macmillan Higher Education.
- Bhalla, N., Jolly, P., Formisano, N., Estrela, P. (2016). *Biosensor technologies for detection of biomolecules*. Portland Press.
- Biju, V. (2014). Chemical modifications and bioconjugate reactions of nanomaterials for sensing, imaging, drug delivery and therapy. *Chemical Society Reviews*, 43(3), 744-764.
- Boisselier, E., Astruc, D. (2009). Gold nanoparticles in nanomedicine: preparations, imaging, diagnostics, therapies and toxicity. *Chemical society reviews*, 38(6), 1759-1782.
- Cui, F., Zhou, H. S. (2020). Diagnostic methods and potential portable biosensors for coronavirus disease 2019. *Biosensors and bioelectronics*, 165, 112349.
- Damborský, P., Švitel, J., Katrlík, J. (2016). Optical biosensors. *Essays in biochemistry*, 60(1), 91-100.
- Daniel, M. C., Astruc, D. (2004). Gold nanoparticles: assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology. *Chemical reviews*, 104(1), 293-346.
- Dincer, C., Bruch, R., Kling, A., Dittrich, P. S., Urban, G. A. (2017). Multiplexed point-of-care testing-xPOCT. *Trends in biotechnology*, 35(8), 728-742.
- Fadeel, B., Pietroiusti, A., Shvedova, A. A. (Eds.). (2017). *Adverse effects of engineered nanomaterials: exposure, toxicology, and impact on human health*. Academic Press.
- Fadeel, B., Farcal, L., Hardy, B., Vázquez-Campos, S., Hristozov, D., Marcomini, A., Savolainen, K. (2018). Advanced tools for the safety assessment of nanomaterials. *Nature nanotechnology*, 13(7), 537-543.
- Gooding, J. J. (2006). Biosensor technology for detecting biological warfare agents: Recent progress and future trends. *Analytica chimica acta*, 559(2), 137-151.
- Grieshaber, D., MacKenzie, R., Vörös, J., Reimhult, E. (2008). Electrochemical biosensors-sensor principles and architectures. *Sensors*, 8(3), 1400-1458.

- Gupta, A. K., Gupta, M. (2005). Synthesis and surface engineering of iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *biomaterials*, 26(18), 3995-4021.
- Hermanson, G. T. (2013). *Bioconjugate techniques*. Academic press.
- Homola, J. (2008). Surface plasmon resonance sensors for detection of chemical and biological species. *Chemical reviews*, 108(2), 462-493.
- Iijima, S. (1991). Helical microtubules of graphitic carbon. *nature*, 354(6348), 56-58.
- Jain, P. K., Huang, X., El-Sayed, I. H., El-Sayed, M. A. (2008). Noble metals on the nanoscale: optical and photothermal properties and some applications in imaging, sensing, biology, and medicine. *Accounts of chemical research*, 41(12), 1578-1586.
- Jiang, Y., Zhang, X., Pei, L., Yue, S., Ma, L., Zhou, L., Gao, J. (2018). Silver nanoparticles modified two-dimensional transition metal carbides as nanocarriers to fabricate acetylcholinesterase-based electrochemical biosensor. *Chemical engineering journal*, 339, 547-556.
- Jordan, M. I., Mitchell, T. M. (2015). Machine learning: Trends, perspectives, and prospects. *Science*, 349(6245), 255-260.
- Katz, E., Willner, I. (2004). Integrated nanoparticle-biomolecule hybrid systems: synthesis, properties, and applications. *Angewandte Chemie International Edition*, 43(45), 6042-6108.
- Kerman, K., Saito, M., Tamiya, E., Yamamura, S., Takamura, Y. (2008). Nano-material-based electrochemical biosensors for medical applications. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 27(7), 585-592.
- Khan, I., Saeed, K., Khan, I. (2019). Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. *Arabian journal of chemistry*, 12(7), 908-931.
- Khan, Z. U. H., Sadiq, H. M., Shah, N. S., Khan, A. U., Muhammad, N., Hassan, S. U., Zakir, A. (2019). Greener synthesis of zinc oxide nanoparticles using *Trianthema portulacastrum* extract and evaluation of its photocatalytic and biological applications. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 192, 147-157.
- Kim, J., Campbell, A. S., de Ávila, B. E. F., Wang, J. (2019). Wearable biosensors for healthcare monitoring. *Nature biotechnology*, 37(4), 389-406.
- Li, X., Liu, Y., Wang, J., Gascon, J., Li, J., Van der Bruggen, B. (2017). Metal-organic frameworks based membranes for liquid separation. *Chemical Society Reviews*, 46(23), 7124-7144.
- Nelson, D. L., Cox, M. M. (2017). *Lehninger: Principles of Biochemistry*, Volume Edition 7th. W. H. Freeman.

- Pankhurst, Q. A., Connolly, J., Jones, S. K., Dobson, J. J. J. (2003). Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *Journal of physics D: Applied physics*, 36(13), R167.
- Pumera, M. (2010). Graphene-based nanomaterials and their electrochemistry. *Chemical Society Reviews*, 39(11), 4146-4157.
- Rasmussen, J. W., Martinez, E., Louka, P., Wingett, D. G. (2010). Zinc oxide nanoparticles for selective destruction of tumor cells and potential for drug delivery applications. *Expert opinion on drug delivery*, 7(9), 1063-1077.
- Ronkainen, N. J., Halsall, H. B., Heineman, W. R. (2010). Electrochemical biosensors. *Chemical Society Reviews*, 39(5), 1747-1763.
- Sapsford, K. E., Berti, L., Medintz, I. L. (2006). Materials for fluorescence resonance energy transfer analysis: beyond traditional donor-acceptor combinations. *Angewandte Chemie International Edition*, 45(28), 4562-4589.
- Sassolas, A., Blum, L. J., Leca-Bouvier, B. D. (2012). Immobilization strategies to develop enzymatic biosensors. *Biotechnology advances*, 30(3), 489-511.
- Sharma, P. K., Dorlikar, S., Rawat, P., Malik, V., Vats, N., Sharma, M., Kaushik, A. K. (2021). Nanotechnology and its application: a review. *Nanotechnology in cancer management*, 1-33.
- Song, S., Wang, L., Li, J., Fan, C., Zhao, J. (2008). Aptamer-based biosensors. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 27(2), 108-117.
- Špačková, B., Wrobel, P., Bocková, M., Homola, J. (2016). Optical biosensors based on plasmonic nanostructures: a review. *Proceedings of the IEEE*, 104(12), 2380-2408.
- Turner, A. P. (2013). Biosensors: sense and sensibility. *Chemical Society Reviews*, 42(8), 3184-3196.
- Turner, A. P., Salleo, A., Parlak, O. (Eds.). (2019). *Wearable bioelectronics*. Elsevier.
- Wang, J. (2006). Analytical electrochemistry. In *Analytical Electrochemistry, Third Edition* (pp. 1-250).
- Wang, F., Zou, X., Xu, M., Wang, H., Wang, H., Guo, H., Hu, W. (2021). Recent progress on electrical and optical manipulations of perovskite photodetectors. *Advanced Science*, 8(14), 2100569.
- Whitesides, G. M. (2018). Curiosity and Science. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 57(16), 4126-4129.
- Wu, Y., Tilley, R. D., Gooding, J. J. (2018). Challenges and solutions in developing ultrasensitive biosensors. *Journal of the American Chemical Society*, 141(3), 1162-1170.
- Zhao, W., Wang, Y., Liu, S., Huang, J., Zhai, Z., He, C., Meng, H. (2015). The dynamic distribution of porcine microbiota across different ages and gastrointestinal tract segments. *PloS one*, 10(2), e0117441.

Zhou, Y., Zhu, S., Cai, C., Yuan, P., Li, C., Huang, Y., Wei, W. (2014). High-throughput screening of a CRISPR/Cas9 library for functional genomics in human cells. *Nature*, 509(7501), 487-491.

The Role of Radiation on Ion Channels: Molecular Mechanisms, Cellular Responses, and Clinical Implications

Adem Ahlatcı¹

Abstract

Radiation is defined as the transmission of energy in the form of electromagnetic waves or rapidly moving particles. Essentially, radiation is defined as the process of energy emission and transport in a medium. With the increasing use of radiation in various fields, the harmful effects of ionizing and non-ionizing radiation on human health have become apparent over time. In particular, for ionizing radiation to cause biological damage in a living organism, the radiation energy must be absorbed by the cell. This absorption results in ionization and excitation in the target molecules. These ionizations, which are the initiating events for subsequent biological damage, can cause breaks in the DNA strands carrying the cell's genetic information and the production of chemical toxins within the cell. Today, radiation plays a vital role in diagnostic imaging and cancer treatment in medical applications. This vital process is meticulously regulated by transmembrane proteins called ion channels, which allow the selective passage of ions across the cell membrane. These proteins play a role in most physiological processes, including the electrical excitability of heart and neuronal cells, cell growth and proliferation, and hormone secretion. Deficiencies in the normal functioning of these channels are considered disorders that negatively affect life. Among ion channels, transient receptor potential (TRP) channels stand out in particular. The 2021 Nobel Prize in Medicine was awarded to scientists who elucidated the molecular basis for sensing heat, cold, pain, and mechanical force. This was for their work on the TRPV1 channel within the TRP ion channel family in the cell membrane. Future research on ion channels will pave the way for understanding the biological effects of radiation and discovering new drugs to counter these effects.

1 Vocational School of Health Services, Van Yuzuncu Yıl University, Van, Turkey
Orcid Number: 0000-0002-5109-2000

1. Indroduction

In its most basic sense, radiation can be defined as energy traveling through or scattered in a medium. It is divided into two groups: ionizing and non-ionizing. Ionizing radiation, in particular, is high energy that causes damage to biomolecules by creating free radicals through energy transfer in living tissues. It can cause breaks in the DNA chain directly or indirectly. These oxygen radicals interact with DNA components, leading to damage. Although cell types have different sensitivities to radiation, it is known that cells that divide frequently and are undifferentiated have a higher sensitivity, while cells that do not divide and show higher differentiation have a lower sensitivity (Figure 1) [1].

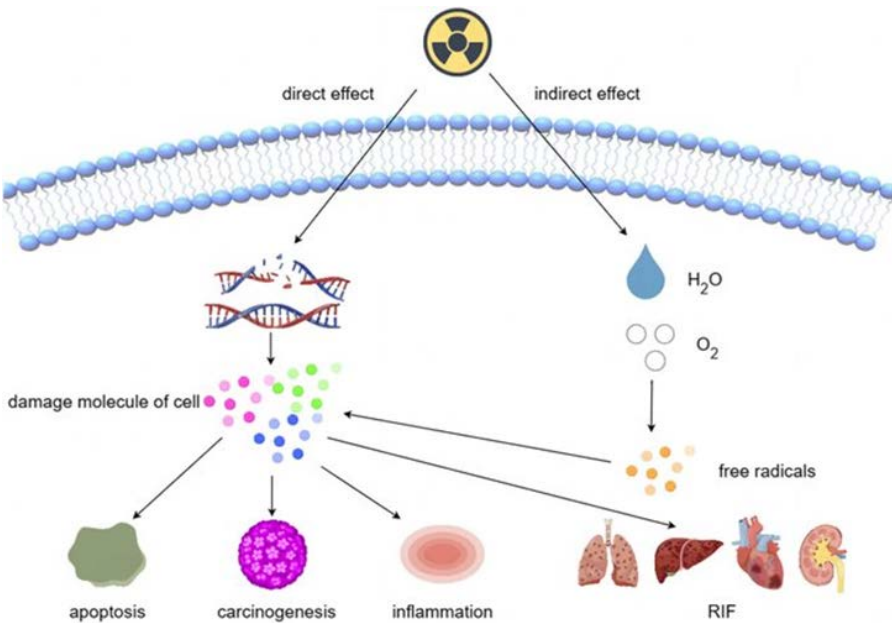


Figure 1. Biological effects of radiation [2].

2. Types of Radiation and Mechanisms of Cellular Damage

2.1. Ionizing Radiation

The physicochemical changes caused by ionization and excitation events in living matter caused by high-energy ionizing radiation, which can detach electrons from atoms, occur in less than a second. However, it takes time for the biological consequences of these physicochemical changes to appear [3]. Ionizing radiation travels like microscopic projectiles, giving energy to

the matter it encounters until it is stopped and absorbed. It also breaks the molecular bonds of the matter along its path, causing changes in the structure of the matter. Living cells mostly consist of long protein chains, and when a cell is exposed to radiation, some of the bonds between these molecules break. The resulting small molecular fragments randomly bind together, forming new molecules. These newly formed molecules are unable to perform their normal functions and need to be repaired. Otherwise, damaged molecular structures will accumulate in the cell, the cell's metabolism will change, and damaged DNA molecules will lead to cancer formation. Cells have certain repair mechanisms to remedy such damage. In fact, cells in advanced organisms prefer to break down and rebuild all molecules at certain intervals, whether damaged or not, rather than individually checking and repairing damaged molecules. However, the cell's repair capacity is limited, and when this limit is exceeded, damaged molecules begin to accumulate, and the cell's life functions are affected. No cell is completely resistant to radiation. The nucleus, and especially the chromosomes in the process of division, are much more sensitive to radiation than the cytoplasm of the cell. One of the most prominent effects of radiation at the cellular level is the suppression of cell growth. In particular, growth is interrupted in cells exposed to radiation during mitosis. Ionizing radiation can cause chromosomes to break, stick together, interlock, and curl. Chromosome breaks can reorganize, remain the same, or fuse with another chromosome. All these events can result in mutation or, further, lead to the death of the cell [4].

The adverse effects of ionizing radiation on a biological system are divided into two categories: direct and indirect effects. If radiation energy is absorbed by DNA or an enzyme molecule, the adverse effects it creates on these molecules are called the direct effects of radiation. If enough energy is absorbed to remove an electron from the molecule, bond breaks occur. Two types of bond breaks can occur: single or double bond breaks. Single bond breaks can usually be repaired by the cell, but double bond breaks usually cause cell death. If the radiation energy is not directly absorbed by the molecules in the biological system, but is absorbed by the molecules of the environment in which the system is located and affects it indirectly by causing a change in the environment, this is called the indirect effect of radiation. In the indirect effect, free radicals are formed as a result of energy transfer due to radiation. As a result of these free radicals affecting DNA, some damage occurs [5].

2.2. Non-Ionizing Radiation

Non-ionizing radiation encompasses electromagnetic fields that lack sufficient energy to dislodge tightly bound electrons from atoms, including

radiofrequency waves, microwaves, infrared, and visible light. Unlike ionizing radiation, which directly causes DNA breaks, non-ionizing radiation primarily interacts with biological tissues through mechanisms such as thermal effects, changes in membrane properties, and modulation of cellular signaling pathways [6]. Experimental studies have shown that prolonged exposure to certain types of non-ionizing radiation can affect ion channel activity, oxidative stress levels, and gene expression, although the biological significance of these changes is still being investigated. Clinically, non-ionizing radiation is widely used in diagnostic imaging (e.g., MR), therapeutic modalities (e.g., laser therapies), and communication technologies, highlighting its dual role as both a valuable biomedical tool and a potential environmental health concern [7, 8, 9].

3. Ion Channels: Classification, Structural Characteristics, and Radiation Susceptibility

Ion channels constitute a large family of integral membrane proteins expressed in almost every cell type, particularly in excitable and non-excitable cells. They utilize transmembrane potential and ionic concentration differences to regulate the passive and rapid passage of ions across the cell membrane. Ion channels also control electrical and biochemical signals, thus playing a role in regulating numerous different physiological processes, including the modulation of neuronal excitability, muscle contraction, neurotransmitter and hormone release, cell proliferation, and cell volume. An ion channel is defined as an integral membrane protein that provides at least a regulated ion-permeable pathway across the cell membrane. Once opened, ion channels exhibit selectivity toward the class of ions allowed to pass through. Some ion channels allow only a specific cation or anion to pass through; for example, sodium (Na^+) channels allow only Na^+ ions to pass through, while potassium (K^+) channels allow only K^+ to pass through [10].

Ion channels are divided into two different groups: gated and ungated ion channels. Ungated ion channels are continuously open to ion passage. Gated ion channels are transmembrane ion channels that open and close in response to the binding of a chemical messenger. They are classified according to their responses to environmental factors. Ion channels open in response to changes in membrane potential. Based on the way they open, ion channels are basically divided into four types: voltage-sensitive ion channels, ligand-gated ion channels which open upon binding of a ligand such as a hormone or neurotransmitter, mechanically sensitive ion channels, and leakage channels [11].

3.1. Voltage-Sensitive Ion Channels

Voltage-sensitive ion channels play a central role in regulating the functions of electrically excitable cells (Figure 2). They control the passage of ions by responding to changes in membrane potential and are critical in fundamental biological processes such as nerve transmission, muscle contraction, regulation of heart rhythm, and hormone secretion. Therefore, they are of great importance both for the continuation of normal physiological processes and in the treatment of various diseases. Voltage-sensitive ion channels, Na^+ , K^+ , and calcium (Ca^{2+}) channels, open and close in response to changes in membrane potential. The main effect of radiation on these channels is based on the oxidative modification of channel proteins and the alteration of gating kinetics [12].

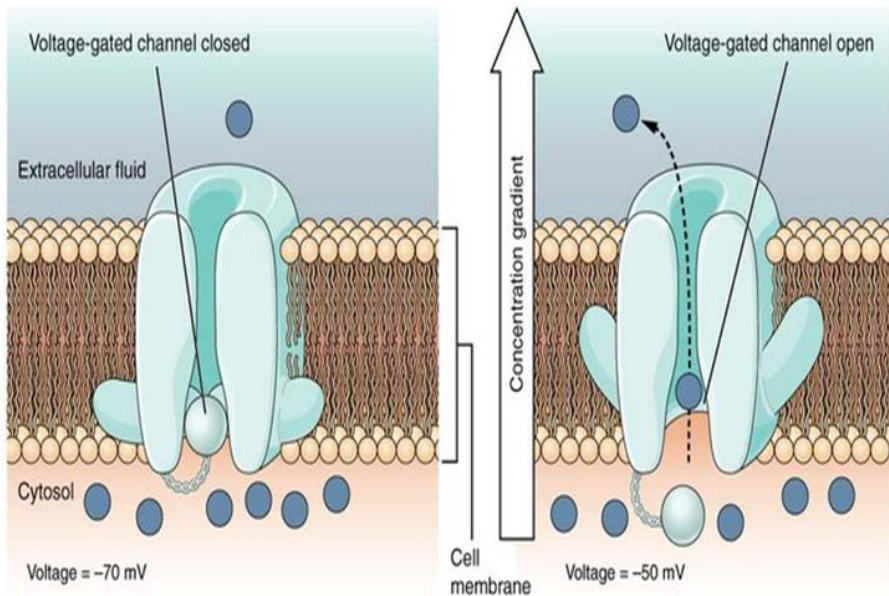


Figure 2. Voltage-Sensitive Ion Channels [13].

3.2. Ligand-Gated Ion Channels

In ligand-gated ion channels, the opening and closing of the channel gate occurs when a specific ligand, such as chemical agents or neurotransmitters, binds to the channel [14]. Ligand-gated ion channels have ligand-binding sites on the inner surface of the cell, which operate via secondary messengers (Figure 3). These channels can be permeable to all physiological cations or to specific ions such as K^+ , Cl^- . The conversion of intracellular chemical

signals into electrical information is the primary function of ligand-gated ion channels [15].

Ligand-gated channels such as glutamate (NMDA, AMPA) and GABA receptors play a critical role in synaptic plasticity and neurotransmission. Radiation may contribute to Ca^{2+} overload by indirectly increasing NMDA receptor activity [16].

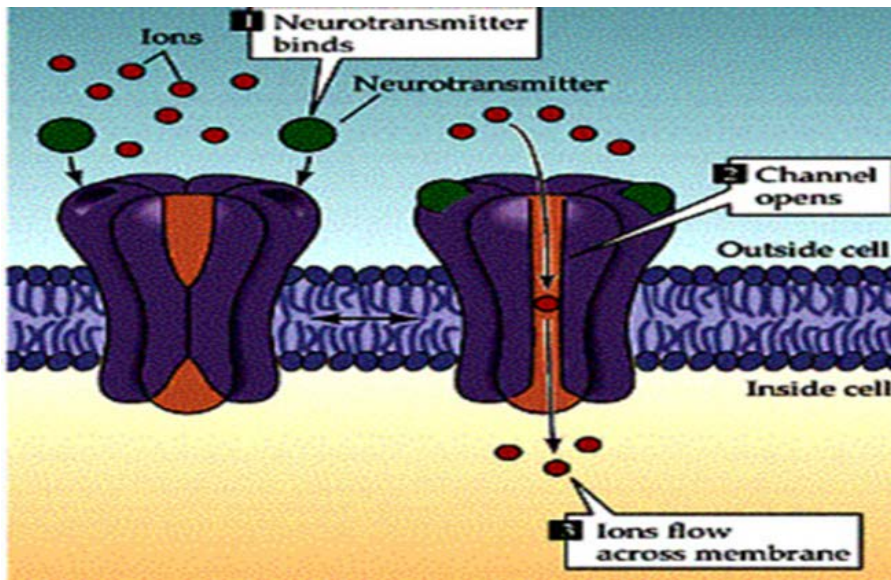


Figure 3. Schematic view of ligand-gated ion channels [17].

3.3. Mechanically Sensitive Ion Channels

The ability to perceive physical forces is preserved in organisms. Channels activated by mechanical stimuli are called mechanically gated ion channels (Figure 4). Cells can convert mechanical stimuli into electrical and chemical signals thanks to mechanically activated ion channels. These channels show activity depending on voltage and pressure. Unlike the senses of touch, hearing and balance, they act as sensors in many systems such as cardiovascular regulation and osmotic homeostasis [18].

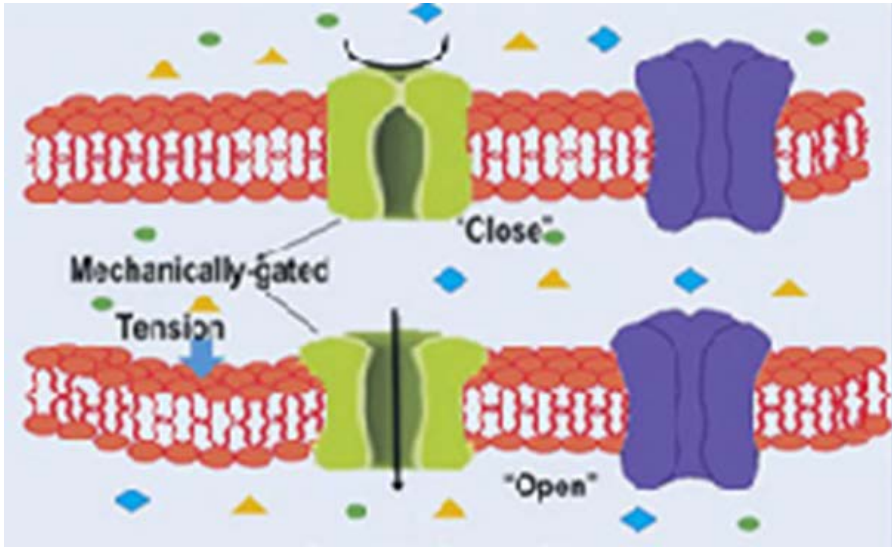


Figure 4. Mechanically sensitive ion channels [19].

3.4. Leakage Ion Channels

The simplest form of ion channels is leakage channels. Some K^+ channels are characterized by the presence of two pore domains. These channels are called 2-Plan K^+ channels. 2P-domain K^+ channels are open at resting membrane potential, therefore they are called leakage channels or background K^+ channels. Leakage channels become voltage-dependent when they are in good contact. Also, some of these channels are closed by the ligand even though they are not ligand-bound [20]. Different leakage channels exist for Na^+ , K^+ , and Cl^- . K^+ ions leak more than Na^+ ions, and K^+ leakage channels are more numerous. This makes the plasma membrane more resistant to potassium than to other ions [21].

4. Transient Receptor Potential Channels

The Transient Receptor Potential (TRP) protein was discovered in 1969 in a mutant strain of *Drosophila melanogaster* (fruit fly) that developed visual impairment due to prolonged exposure to light [22]. In the electroretinograms of fruit flies with normal TRP protein, the responses received from the cells to continuous illumination were also continuous. It was determined that as a result of a spontaneous mutation in the gene encoding the TRP protein, a 'transient', or temporary, voltage response was received instead of a continuous voltage response to continuous illumination, and as a result, a visual defect occurred.

The TRP channel superfamily are cation channels known to be permeable to Ca^{2+} , Na^{+} , and K^{+} ions in mammals. TRP channels generally consist of three different regions: the N-terminal region, the transmembrane region, and the C-terminal region. These channels, which have a transmembrane region that crosses the membrane six times, have a pore formed between the fifth and sixth transmembrane regions, allowing Ca^{2+} passage. The amino (N) and carboxyl (C) ends are located inside the cell and become functional by forming homo- or heterotetramers (Figure 5) [23].

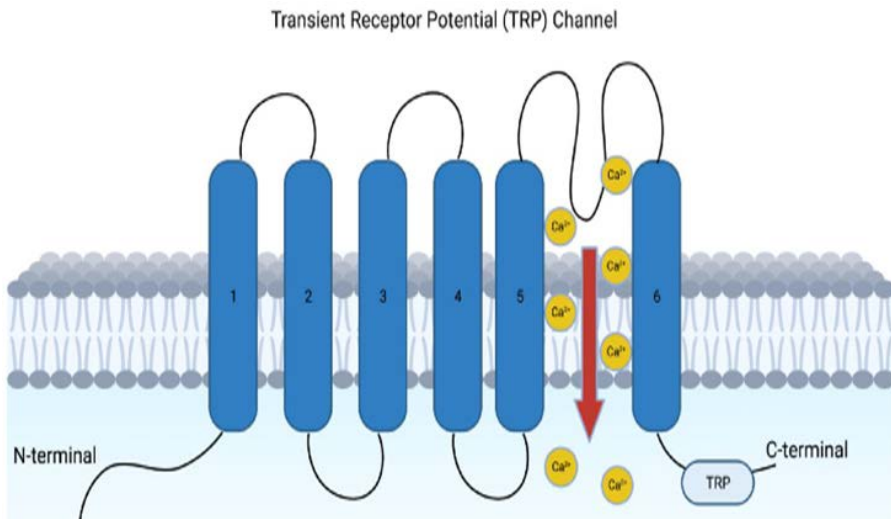


Figure 5. TRP channel structure [24].

TRP channels are activated by chemical, thermal, or mechanical stimuli. They play a role in functions such as oxidative stress, inflammation, pain, and temperature regulation [25, 26, 27]. Pathological expression of TRP channel proteins has been shown to be associated with cancer formation, cancer progression, and apoptosis disorders [28].

TRP channel proteins, which have 28 members in mammals, are non-selective cation channels and are divided into two groups and seven subclasses. TRP channel proteins were discovered by increasing Ca^{2+} concentration in an anaerobic process. They have been studied in various organisms, from yeasts to many mammals. TRP channel proteins, called a superfamily, are divided into 5 main subfamilies: TRPC (canonical), TRPA (ancrine), TRPV (valinoid), TRPN (NOMPC), and TRPM (melastatin). The second family group is further divided into TRPP (polycysteine) and TRPML (mucolipin) (Figure 6). All TRP channels, which have six segments for transmembrane

passage, are capable of transporting Ca^{2+} and show capacity differences among their types [29].

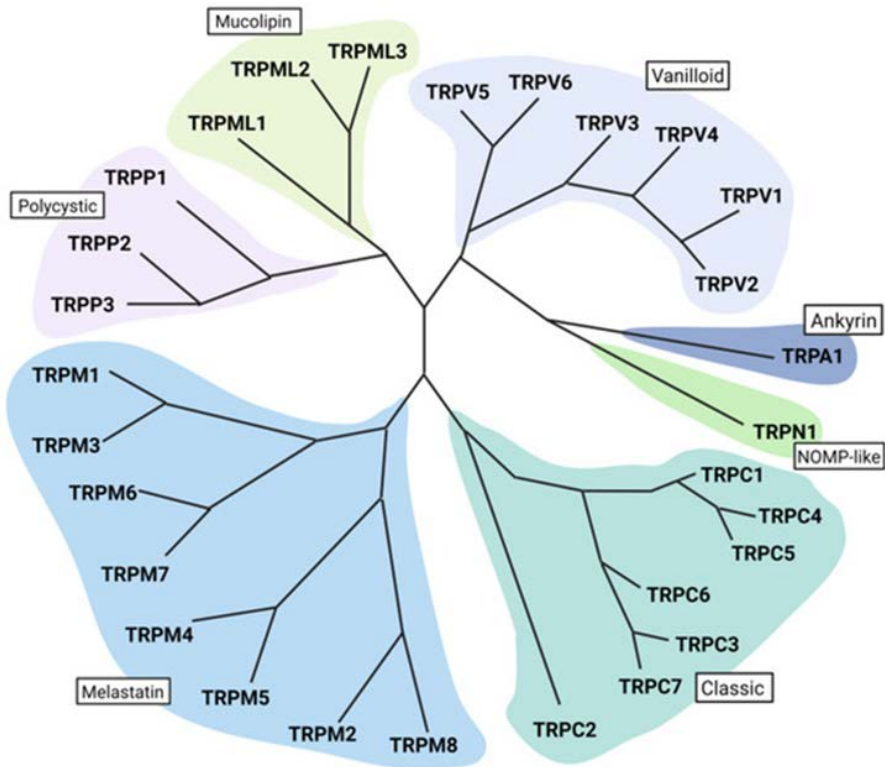


Figure 6. Schematic representation of the TRP channel family [30].

5. The Importance of Ion Channels in Cellular Functions

All living cells are surrounded by a plasma membrane, which separates the inner and outer surfaces of the cell. This plasma membrane in the cell consists of amphipathic phospholipids, which allow uncharged molecules such as CO_2 and O_2 to pass through easily, and proteins, which allow other large molecules such as ions, amino acids, and carbohydrates to pass through. Ion channels, one of these protein complexes, are macromolecular protein complexes that facilitate the movement of ions by being located within the cell membrane (integral) and crossing the membrane [transmembrane]. Ion channels play a fundamental role in the formation and maintenance of membrane potential by enabling selective ion passage across the cell membrane. Ion movement across the membrane occurs through 3-5 Å diameter holes created by ion channels in the membrane. The ion current generated in the

channel constitutes the potential source of the membrane. This is an event that must occur for electrical excitation. These ions passing through the channel can participate in intracellular signaling as the source of secondary messengers. Ion channels mediate the movement of ions such as K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , H^+ , and Cl^- . Specific channels for ions are observed in the cell membrane, which is due to the selectivity of the membrane. The functions of these channels are involved in many biological events such as action potential generation, synaptic transmission, muscle contraction, hormone release, and cellular Ca^{2+} balance. Therefore, disorders in ion channel function can lead to a wide range of pathophysiological consequences [31].

6. The Importance of Radiation-Ion Channel Interactions

Radiation disrupts ion homeostasis by directly or indirectly affecting ion channels, triggering cellular stress responses and toxicity. This, in turn, alters electrical activity by affecting the intracellular Ca^{2+} , Na^+ , and K^+ balance [32]. Radiotherapy used in cancer treatment allows for new treatment strategies by taking these channels into account. It will have an important role in the discovery of new drugs, especially against the side effects of radiotherapy.

7. Radiation-Sensitive Sensitive Ion Channel Types

Among the various classes of ion channels, voltage-gated Ca^{2+} channels are considered particularly sensitive to ionizing radiation. Their structural and functional disruption leads to profound changes in intracellular calcium homeostasis, triggering oxidative stress, apoptosis, and disruption of cellular signal transduction. Voltage-gated Na^+ and K^+ channels also exhibit radiation-induced gating kinetics alterations that can compromise neuronal excitability and cardiac rhythm stability [33]. The selective sensitivity of these channels highlights their dual roles as potential therapeutic targets in radiotherapy and critical determinants of radiation-induced toxicity in excitable tissues such as the nervous and cardiovascular systems [34].

The interaction between radiation and TRP channels is attracting increasing attention as a key mechanism in cellular stress responses [35]. Functioning as non-selective cation channels sensitive to oxidative stress and membrane disruptions, TRP channels can be modulated directly by ionizing radiation or indirectly through the production of reactive oxygen species (ROS). Radiation-induced activation of TRPM2, TRPV1, and related subtypes leads to abnormal calcium influx, disruption of ionic homeostasis, and initiation of apoptotic and inflammatory pathways [36]. In excitable tissues such as neurons and cardiomyocytes, these changes have contributed to impaired electrical activity and increased susceptibility to radiation-induced toxicity [37]. Consequently,

TRP channels are considered not only as mediators of radiation damage but also as potential therapeutic targets to enhance radiosensitivity in cancer cells while mitigating adverse effects in normal tissues.

8. Effects of Radiation on Ion Channels: Molecular and Cellular Levels

8.1. Radiation-Induced Calcium Dysregulation

Radiation-induced calcium dysregulation represents a crucial mechanism between cellular damage and tissue toxicity. In particular, ionizing radiation can directly alter the structure of voltage-gated calcium channels and the passage properties of ions, or indirectly affect them through oxidative stress and lipid peroxidation, leading to increased calcium influx into the cell. This effect results in disruption of intracellular calcium balance, initiating a series of harmful processes such as mitochondrial dysfunction, activation of apoptotic pathways, and impaired neurotransmitter release [38].

8.2. Changes in Na⁺ and K⁺ Channels

Ionizing radiation has been shown to cause significant changes in the function and expression of voltage-gated Na⁺ and K⁺ channels, which are key regulators of neuronal excitability and heart rhythm [39]. Experimental studies show that radiation exposure can alter channel gating kinetics, reduce current amplitudes, and change channel density in the plasma membrane [40]. Mechanistically, these effects are mediated both by direct structural damage to channel proteins and by indirect pathways involving oxidative stress, lipid peroxidation, and DNA damage signaling [41]. Overall, Na⁺ and K⁺ channels appear to be critical targets of radiation and have an important role in clinical radiotherapy in terms of both neurotoxicity and cardiotoxicity.

8.3. DNA Damage Response and Channel Expression

The interaction between DNA damage response pathways and ion channel expression has emerged as a critical aspect of cellular stress regulation. Ionizing radiation and genotoxic agents not only activate canonical DNA damage response signaling cascades such as ATM/ATR and p53, but also modulate the transcriptional and post-translational regulation of ion channels [42]. Changes in the expression of voltage-gated calcium and potassium channels have been observed following DNA damage, leading to alterations in intracellular ionic balance, mitochondrial function, and apoptotic signaling [43]. These alterations can enhance cellular stress responses, affect radiosensitivity, and influence tissue-specific outcomes, particularly in excitable cells such as neurons

and cardiomyocytes. Therefore, the interaction between DNA damage response mechanisms and ion channel regulation presents a promising area of research for understanding radiation-induced toxicity and developing novel therapeutic strategies in cancer radiotherapy.

8.4. Activation of TRP Channels

Recent scientific studies have highlighted the role of TRP channels in radiation-induced cellular responses. Experimental evidence shows that ionizing radiation can activate TRPM2 and TRPV1 channels via the production of ROS, which can lead to excessive calcium influx and oxidative stress-mediated apoptosis [44]. Patch-clamp recordings and molecular analyses confirm that TRP channel activity is altered after radiation exposure and contributes to mitochondrial dysfunction and inflammatory signaling cascades [45]. In a pain model in mice created after exposure to x-rays, ionizing radiation, Jin Su Cun et al. showed that X-rays activated TRPA1 ion channels [46]. In neural and cardiac models, radiation-induced TRP channel modulation has been associated with impaired excitability and increased susceptibility to tissue damage [47]. In another study, they showed that TRPM2 and Ca^{2+} channels were expressed in the dorsal root ganglion cells of rats exposed to 2.45 GHz electromagnetic radiation using patch-clamp analysis [35]. Overall, these findings suggest that TRP channels serve as both mediators of radiation toxicity and potential therapeutic targets to mitigate adverse effects in radiotherapy.

9. Conclusion

In our rapidly advancing technological age, living completely free from radiation has become almost impossible. We are exposed to both natural and artificial radiation, and we need to elucidate its biological mechanisms of action. In this study, we attempted to investigate the relationship between radiation and ion channels. Our research shows that the interaction between radiation and ion channels plays a significant role in understanding cellular stress responses and tissue toxicity. Ionizing and non-ionizing radiation can directly alter the structural integrity and permeability of ion-gated channels or indirectly regulate their activity through oxidative stress and lipid peroxidation. These disruptions impair ionic homeostasis, particularly calcium, sodium, and potassium influxes, thereby disrupting neuronal excitability, heart rhythm, and intracellular signaling pathways. The dual role of ion channels—as mediators of radiation-induced damage and potential therapeutic targets—underscores their importance in both radiobiology and clinical oncology. Our research indicates that future research aimed at elucidating the molecular mechanisms of ion channel regulation under radiation exposure will be crucial for developing

new strategies to increase the effectiveness of radiotherapy while reducing its potential side effects. Additionally, the discovery of ion channel blockers and the development of new radioprotective drugs are expected to make it possible to reduce the side effects of radiotherapy.

References

- Beyzadeoglu, M., Ozyigit, G., & Ebruli, C. (2022). *Basic radiation oncology*. Springer Nature.
- Li, K., Ji, M., Sun, X., Shan, J., & Su, G. (2024). Food Polyphenols in Radiation-Related Diseases: The Roles and Possible Mechanisms. *Current nutrition reports*, 13(4), 884–895. <https://doi.org/10.1007/s13668-024-00582-4>
- Talapko, J., Talapko, D., Katalinić, D., Kotris, I., Erić, I., Belić, D., ... & Škrlec, I. (2024). Health effects of ionizing radiation on the human body. *Medicina*, 60(4), 653.
- Omer, H. (2021). Radiobiological effects and medical applications of non-ionizing radiation. *Saudi journal of biological sciences*, 28(10), 5585-5592.
- Ahlatcı, A. (2013). İyonize Radyasyon Uygulanan Sıçanların Beyin Dokusunda Nitrozatif Stres Üzerine Nigella Sativa'nın Etkisinin Araştırılması, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep.
- Talapko, J., Talapko, D., Katalinić, D., Kotris, I., Erić, I., Belić, D., ... & Škrlec, I. (2024). Health effects of ionizing radiation on the human body. *Medicina*, 60(4), 653.
- Ertılav, K., Uslusoy, F., Ataizi, S. *et al.* Long term exposure to cell phone frequencies (900 and 1800 MHz) induces apoptosis, mitochondrial oxidative stress and TRPV1 channel activation in the hippocampus and dorsal root ganglion of rats. *Metab Brain Dis* 33, 753–763 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11011-017-0180-4>
- Ghazizadeh V, Nazıroğlu M (2014) Electromagnetic radiation (Wi-Fi) and epilepsy induce calcium entry and apoptosis through activation of TRPV1 channel in hippocampus and dorsal root ganglion of rats. *Metab Brain Dis* 29(3):787–799
- Bertagna, F., Lewis, R., Silva, S. R. P., McFadden, J., & Jeevaratnam, K. (2021). Effects of electromagnetic fields on neuronal ion channels: a systematic review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1499(1), 82-103.
- Kew, J. N., & Davies, C. H. (Eds.). (2010). *Ion channels: from structure to function*. Oxford University Press.
- Alexander, S. P. H., Mathie, A., & Peters, J. A. (2007). Ion channels. *British Journal of Pharmacology*, 150(Suppl 1), S96.
- Bezaniilla, F. (2000). The voltage sensor in voltage-dependent ion channels. *Physiological reviews*, 80(2), 555-592.
- Jacob NT. Drug targets: ligandand voltage gated ion channels. *Int J Basic ClinPharmacol* 2017;6:235-45.

- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., LaMantia, A. S., McNamara, J. O., & Williams, S. M. (2001). Neurotransmission in the visceral motor system. In *Neuroscience. 2nd edition*. Sinauer Associates.
- Lemoine, D., Jiang, R., Taly, A., Chataigneau, T., Specht, A., & Grutter, T. (2012). Ligand-gated ion channels: new insights into neurological disorders and ligand recognition. *Chemical reviews*, 112(12), 6285-6318.
- Huber, S. M., Butz, L., Stegen, B., Klumpp, L., Klumpp, D., & Eckert, F. (2015). Role of ion channels in ionizing radiation-induced cell death. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1848(10), 2657-2664.
- Mary A. , Pacheco xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference, 2007, Pages 1-5
- JM Kefauver, AB Ward, A Patapoutian., Discoveries in structure and physiology of mechanically activated ion channels. *Nature*, volume 587, pages567–576
- Zhai, Q., Wang, R., Lyu, Q., Liu, Y., Yap, L. W., Gong, S., & Cheng, W. (2021). Mechanically-gated electrochemical ionic channels with chemically modified vertically aligned gold nanowires. *Isience*, 24(11).
- Goldstein, S. A., Bockenhauer, D., O'Kelly, I., & Zilberberg, N. (2001). Potassium leak channels and the KCNK family of two-P-domain subunits. *Nature Reviews Neuroscience*, 2(3), 175-184.
- Goldstein, S. A., Bayliss, D. A., Kim, D., Lesage, F., Plant, L. D., & Rajan, S. (2005). International Union of Pharmacology. LV. Nomenclature and molecular relationships of two-P potassium channels. *Pharmacological reviews*, 57(4), 527-540.
- Ahlatcı, A., Yıldızhan, K., Tülüce, Y., & Bektaş, M. (2022). Valproic acid attenuated PTZ-induced oxidative stress, inflammation, and apoptosis in the SH-SY5Y cells via modulating the TRPM2 channel. *Neurotoxicity Research*, 40(6), 1979-1988.
- Venkatachalam, K., & Montell, C. (2007). TRP channels. *Annu. Rev. Biochem.*, 76(1), 387-417.
- Yang, F., Sivils, A., Cegielski, V., Singh, S., & Chu, X. P. (2023). Transient receptor potential (TRP) channels in pain, neuropsychiatric disorders, and epilepsy. *International journal of molecular sciences*, 24(5), 4714.
- Yıldızhan, K., Huyut, Z., Altındağ, F., & Ahlatcı, A. (2023). Effect of selenium against doxorubicin-induced oxidative stress, inflammation, and apoptosis in the brain of rats: Role of TRPM2 channel. *Indian Journal of Biochemistry and Biophysics (IJBB)*, 60(3), 177-185.
- Keleş, Ö. F., Bayir, M. H., Çiçek, H. A., Ahlatcı, A., & Yıldızhan, K. (2025). The Effect of Selenium Against Cadmium-Induced Nephrotoxicity in Rats: The Role of the TRPM2 Channel. *Toxics*, 13(2), 87.
- Ahlatcı, A., Yıldızhan, K., Keleş, Ö. F., Bayir, M. H., & Çınar, R. (2026). The effect of hesperidin on trigeminal nerve damage in an NTG-induced

- migraine model: the role of the TRPV1 channel. *Molecular Biology Reports*, 53(1), 1-12.
- Bödding, M. (2007). TRP proteins and cancer. *Cellular signalling*, 19(3), 617-624.
- Pedersen, S. F., Owsianik, G., & Nilius, B. (2005). TRP channels: an overview. *Cell calcium*, 38(3-4), 233-252.
- Spekker, E., Körtési, T., & Vécsei, L. (2022). TRP channels: recent development in translational research and potential therapeutic targets in migraine. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(1), 700.
- Kew, J. N., & Davies, C. H. (Eds.). (2010). *Ion channels: from structure to function*. Oxford University Press.
- Roth, B., & Huber, S. M. (2020). Ion transport and radioresistance. *Targets of Cancer Diagnosis and Treatment: Ion Transport in Tumor Biology*, 217-249.
- Huber, S. M., Butz, L., Stegen, B., Klumpp, L., Klumpp, D., & Eckert, F. (2015). Role of ion channels in ionizing radiation-induced cell death. *Biochimica Et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes*, 1848(10), 2657-2664.
- Pardo, L. A., & Stühmer, W. (2014). The roles of K⁺ channels in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 14(1), 39-48.
- Nazıroğlu, M., Çelik, Ö., Özgül, C., Çiğ, B., Doğan, S., Bal, R., ... & Pariente, J. A. (2012). Melatonin modulates wireless (2.45 GHz)-induced oxidative injury through TRPM2 and voltage gated Ca²⁺ channels in brain and dorsal root ganglion in rat. *Physiology & behavior*, 105(3), 683-692.
- Masumoto, K., Tsukimoto, M., & Kojima, S. (2013). Role of TRPM2 and TRPV1 cation channels in cellular responses to radiation-induced DNA damage. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1830(6), 3382-3390.
- Bertagna, F., Lewis, R., Silva, S. R. P., McFadden, J., & Jeevaratnam, K. (2021). Effects of electromagnetic fields on neuronal ion channels: a systematic review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1499(1), 82-103.
- Jiao, Y., Cao, F., & Liu, H. (2022). Radiation-induced cell death and its mechanisms. *Health Physics*, 123(5), 376-386.
- Remillard, C. V., & Yuan, J. X. J. (2004). Activation of K⁺ channels: an essential pathway in programmed cell death. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 286(1), L49-L67.
- Steinle, M., Palme, D., Misovic, M., Rudner, J., Dittmann, K., Lukowski, R., ... & Huber, S. M. (2011). Ionizing radiation induces migration of glioblastoma cells by activating BK K⁺ channels. *Radiotherapy and Oncology*, 101(1), 122-126.

- Remillard, C. V., & Yuan, J. X. J. (2004). Activation of K⁺ channels: an essential pathway in programmed cell death. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 286(1), L49-L67.
- Kulkarni, A., & Das, K. C. (2008). Differential roles of ATR and ATM in p53, Chk1, and histone H2AX phosphorylation in response to hyperoxia: ATR-dependent ATM activation. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 294(5), L998-L1006.
- Banghart, M. R., Mourrot, A., Fortin, D. L., Yao, J. Z., Kramer, R. H., & Trauner, D. (2009). Photochromic blockers of voltage-gated potassium channels. *Angewandte Chemie International Edition*, 48(48), 9097-9101.
- Masumoto, K., Tsukimoto, M., & Kojima, S. (2013). Role of TRPM2 and TRPV1 cation channels in cellular responses to radiation-induced DNA damage. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1830(6), 3382-3390.
- Nazıroğlu, M. (2017). Activation of TRPM2 and TRPV1 channels in dorsal root ganglion by NADPH oxidase and protein kinase C molecular pathways: a patch clamp study. *Journal of molecular neuroscience*, 61(3), 425-435.
- Cun-Jin, S., Jian-Hao, X., Xu, L., Feng-Lun, Z., Jie, P., Ai-Ming, S., ... & Yu-Song, Z. (2019). X-ray induces mechanical and heat allodynia in mouse via TRPA1 and TRPV1 activation. *Molecular Pain*, 15, 1744806919849201.
- Sridharan, V., Tripathi, P., Sharma, S., Moros, E. G., Zheng, J., Hauer-Jensen, M., & Boerma, M. (2014). Roles of sensory nerves in the regulation of radiation-induced structural and functional changes in the heart. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 88(1), 167-174.

Mitokondriyal Disfonksiyonun Yaşlanmadaki Rolü

Ahmet Ufuk Kömüroğlu¹

Özet

Mitokondriler hücrenin “güç santralleri” olarak anılır ve ATP üretimi başta olmak üzere birçok hayati süreçte kritik rol oynarlar. Kendi DNA’sına (mtDNA) sahip olmaları ve enerji metabolizmasının merkezinde yer almaları nedeniyle, mitokondrilerin işlevi hücresel homeostaz için vazgeçilmezdir. Yaşlanma sürecinde ise mitokondriyal verimlilik ve fonksiyon belirgin biçimde azalır. Bu azalma, hücrelerde enerji üretiminin düşmesine yol açarken reaktif oksijen türleri (ROS) birikimini artırır. Artan ROS, zamanla nükleer DNA ve özellikle de mtDNA’da hasar ve mutasyon birikimine neden olarak oksidatif fosforilasyonu bozar. Sonuçta, yaşlı hücrelerde mitokondrilerin işlevsel kapasitesi düşerken yapısal bütünlükleri de bozulur. Mitokondriyal disfonksiyonun yaşlanmayla birlikte ortaya çıkması, bu organellerin yaşlanmanın temel belirleyicilerinden biri olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim, yakın yaşlanma belirteçleri arasında mitokondriyal disfonksiyon, yaşlanmayı tetikleyen temel etkenlerden biri olarak yer almaktadır. Bununla birlikte, bugüne kadar yapılan pek çok araştırmaya rağmen mitokondriyal bozulmanın yaşlanmaya sebep mi yoksa yaşlanmanın bir sonucu mu olduğu konusu tam olarak aydınlatılamamıştır. Yine de mevcut bulgular, mitokondri sağlığının korunmasının yaşlanma sürecini olumlu etkileyebileceğini göstermektedir.

1 Mitokondri Biyolojisine Giriş

Hücrelerimizde bulunan ve en çok besin moleküllerini parçalayarak hücrenin geri kalanı için moleküler bir yakıt olan ATP’yi üreten mitokondriler enerji santralleri olarak bilinen özel organellerdir (Jia ve ark., 2025). Ayrıca mitokondriler hücrede bir çok biyolojik süreci de yürütür ve hücrenin doğru

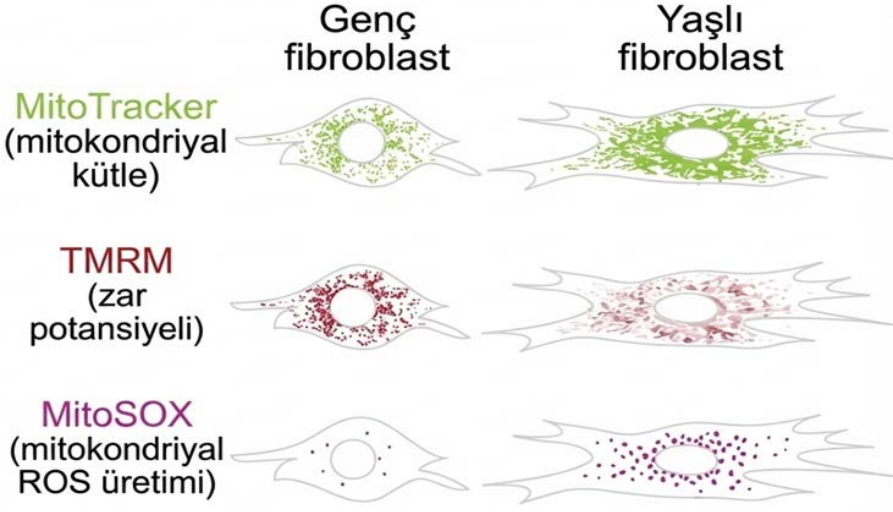
1 Doç. Dr. Ahmet Ufuk KÖMÜROĞLU, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Van Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, aukomuroglu@yyu.edu.tr, nvan, Kurum Bilgisi, mail adresi, ORCID ID: 0000-0002-0371-9251

işleyişi için merkezi öneme sahiptir. Mitokondrilerin eşsiz özelliklerinden biri de anneden miras alınan mitokondrial DNA adı verilen kendi genetik materyaline sahip olmasıdır. Hücre çekirdeğindeki genomik DNA'daki veya mitokondrial DNA'daki mutasyonlar, mitokondrial proteinlerin yokluğuna veya işlev bozukluğuna yol açabilir. Bu durum, başlangıç ve şiddet açısından oldukça değişkenlik gösteren ve vücudun bir çok organını farklı şekillerde etkileyen birincil mitokondrial hastalıklara neden olabilir. Mitokondrilerdeki bu işlev bozuklukları kanser, nörodejeneratif bozukluklar kalp hastalıkları veya inme gibi oldukça karmaşık ikincil hastalıkların gelişiminde rol oynamaktadır (Jia ve ark., 2025).

2 Yaşlanmada Mitokondrial Disfonksiyonun Moleküler mekanizmaları

Mitokondriyal fonksiyonun yaşlanma sırasında morfolojik değişikliklerin ortaya çıkmasıyla eş zamanlı olarak azaldığı uzun zamandır bilinmektedir; yaşlı memelilerde anormal yuvarlak mitokondri (Shigenaga ve ark., 1994). Farelerin (Herbener, 1976). Sıçanların (Stocco ve Hutson, 1978) ve insanların (Yen ve ark., 1989) karaciğer hücrelerinde mitokondri sayısı yaşla birlikte azalır, bu azalma mtDNA kopya sayısında ve mitokondriyal protein seviyelerinde de azalmayla eş zamanlıdır (Stocco ve ark., 1977).

Yaşlanan dokularda ve yaşlanan hücrelerde mitokondrial disfonksiyonun belirleyici özelliği, mitokondri başına düşen solunum kapasitesinde azalma ve kararlı durumda mitokondrial membran potansiyelinde azalmadır. Mitokondrial kütle in vivo (Correia-Melo ve ark.) ve in vitro (Dalle Pezze ve ark., 2014; Passos ve ark., 2007) yaşlanmada sıklıkla artar.



Şekil 1. Yaşlanmada mitokondrial disfonksiyon (Miwa ve ark., 2022)

2.1 Yaşlanmada ROS birikimi, oksidatif stres mtDNA mutasyonları

Yaşlanma, biyolojik ve metabolik fonksiyonlarda düşüşlere yol açan ilerleyici hasar birikimiyle yönlendirilen çok yönlü bir süreçtir. Genetik değişikliklerin ötesinde yüksek ROS seviyeleri hücresel yaşlanmanın kritik tetikleyicisidir. ROS, süperoksit anyonu ($O_2^{\bullet -}$) ve hidroksil radikali ($\bullet OH$) gibi serbest radikallerin yanı sıra kararlı (H_2O_2) gibi radikal olmayan türevleri de içeren oldukça reaktif moleküller grubunu kapsar. Bunlar arasında, hidroksil radikali, lipidler, proteinler ve nükleik asitler de dahil olmak üzere hücre içinde hemen hemen tüm biyomolekül sınıflarına oksidatif hasar verdiği için ROS formu olarak kabul edilir (Rana ve ark., 2017). Mitokondrinin kendi ürettiği ROS, antioksidan enzim sistemleri tarafından ortadan kaldırılır, ROS'a doğru denge kaydığinde oksidatif stres gelişir. Elektron taşıma sistemi ROS'un birincil kaynağıdır. Diğer organellerin aksine, mitokondriler solunum zinciri proteinleri ve adenosin trifosfat (ATP) sentazların üretimi için gerekli olan kendi DNA'larına sahiptir. (Larsson ve ark., 1998; Taanman, 1999). Araştırmalar, hem mitokondrial proteinlerin miktarının hem de solunum zincirinin aktivitesinin yaşla birlikte azaldığını göstermiştir (Lenaz ve ark., 1997). MtDNA solunum zincirine yatkınlığı, onu yüksek ROS seviyelerine karşı savunmasız hale getirir ve histon korumasının yokluğuyla birleştiğinde, özellikle oksidatif hasara karşı hassas hale getirir. Mitokondri içindeki ROS

birikimi, nihayetinde mtDNA mutasyonlarına yol açabilir (Wolf, 2021). Somatik progenitör hücrelerde bu tür mutasyonların birikmesi, yaşlanmayla ilgili fenotiplerin ortaya çıkmasına yol açmaktadır (Ahlqvist ve ark., 2012).

2.2 Mitokondrial Kalite Kontrol Bozuklukları

Mitokondrial kalite kontrolü, ROS seviyelerinin düzenlenmesi için gereklidir. Temel mitokondrial kalite kontrol bileşenleri; (1) yanlış katlanmış proteinleri parçalayan mitokondrial proteazlar, (2) yanlış katlanmış proteinleri yeniden katlayan mitokondrial katlanmamış protein yanıtı ve (3) hasarlı mitokondrileri uzaklaştırmak için mitokondri kaynaklı veziküller ve mitofaji yer almaktadır (Jia ve ark., 2025).

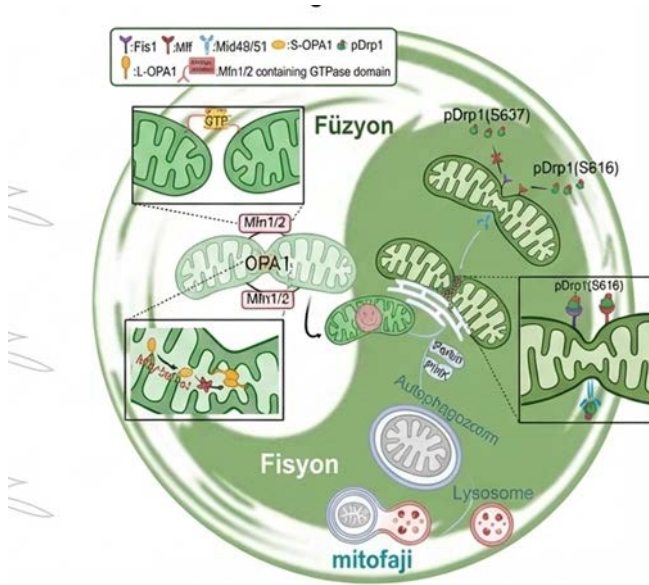
ROS üretimi kaçınılmaz olsa da, mitokondrial kalite kontrol mitokondrial fonksiyonun ve homeostazın sürdürülmesinde çok önemli rol oynar (Guo ve ark., 2023). Ancak, aşırı ROS birikimi nedeniyle mitokondrial kalite kontrol dengesiz hale gelirse, mitokondriler hasarlı bileşenleri hızla ortadan kaldıramayabilir ve bu da hücresel yaşlanmaya ve apoptoza yol açabilir (Larsen ve ark., 2018; Picca ve ark., 2018).

2.3 Bölünme (Füzyon) ve Birleşme (Fisyonun) yaşlanmada düzenleyici mekanizmaları

Mitokondrilerin, morfolojilerini aktif olarak değiştiren sürekli bölünme ve birleşme olaylarına maruz kalan, son derece hareketli ve dikkat çekici derecede esnek organeller olduğu bilinmektedir. Ek olarak mitokondrial bölünme ve birleşmenin dinamik düzenlenmesinin, hücresel redoks durumunu, mt DNA bütünlüğünü, organel fonksiyonunu ve hücre ölümünü modüle etmede önemli bir mekanizma olduğu gösterilmiştir (Liesa ve ark., 2009)

Mitokondrial bölünme, hasarlı mitokondrilerin fagositoz için ayrılmasını sağlarken, mitokondrial birleşme mitokondriler arasında içerik değişimini kolaylaştırır. Bu süreçler, normal mitokondrial işlev ve morfolojinin sürdürülmesi için hayati öneme sahiptir. Bölünme ve birleşme arasındaki dengesizlik mitokondrial disfonksiyona yol açabilir ve yaşa bağlı hastalıklara katkıda bulunabilir (Friedman ve ark., 2011).

Özellikle, mitokondrial bölünme ve birleşmede yer alan proteinlerdeki genetik kusurlar, mitokondrial şeklin ciddi şekilde değişmesine, mtDNA bütünlüğünün kaybına, artan oksidatif strese ve apoptotik hücre ölümüne yol açar, bu değişikliklerin daha sonra insanlarda gelişimsel anormalliklere, nöromusküler dejenerasyona ve metabolik bozukluklara neden olabileceği gösterilmiştir (Chen ve Chan, 2009).



Şekil 2. Mitokondrial dinamiklerde yer alan temel proteinler ve süreçler (Jia ve ark., 2025).

3 Yaşlanma ile ilişkili mitokondrial değişiklikler

Mitokondrial fonksiyonun bozulmasının yanı sıra morfolojisinde de meydana gelen bozulmalar, yaşlanma ve kanser, nörodejeneratif hastalıklar, metabolik hastalıklar, böbrek hastalıkları ve diğerleri de dahil olmak üzere yaşlanma ile ilişkili birçok patolojik durumla ilişkilendirilmiştir (Lane ve ark., 2015). Yaşlanan hücrelerden mitokondrilerin spesifik olarak yok edilmesi yaşlanma fenotipinin birçok özelliğini tersine çevirebileceği belirtilmiştir (Correia-Melo ve ark.). Mitokondri bozukluğu yaşlanan hücrelerde hem bir neden hem de bir sonuçtur. Yaşlanmaya bağlı mitokondrial disfonksiyon senkronize bir şekilde biyokimyasal hasarlarda ilerleme sergilemektedir. Yaşlanma süreci ile birlikte mitokondride meydana gelen bu değişimler yaşlanma sürecinin hem belirtici hem de itici gücü olarak araştırılmaktadır.

3.1 Azalmış enerji üretimi

Yaşlanan dokulardaki mitokondrilerde disfonksiyon, mitokondri başına solunum kapasitesinde azalma ve mitokondrial membran potansiyelinin azalması olarak tanımlanır ve genellikle oksijen serbest radikallerin üretiminin artmasıyla birlikte görülür (Miwa ve ark., 2022). Genç bireylerin kas dokusuna kıyasla yaşlı kas dokularında mitokondrilerin ürettiği ATP miktarı ve solunum zinciri aktiviteleri daha düşüktür. Mitokondrilerde ortaya çıkan oksidatif

fosforilasyondaki bu azalmaya mtDNA mutasyonların birikimi, solunum zincirindeki proteinlerde meydana gelen hasarlar ve enzim kofaktörlerin seviyelerindeki düşüşler katkıda bulunur (Jia ve ark., 2025). Mitokondrial fonksiyonlardaki bu azalma, yaşa bağlı zayıflama ve enerji metabolizması bozukluklarının başlıca nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir.

3.2 ROS seviyelerindeki artış

Hücrelerin yaşlanması ile birlikte mitokondrilerdeki elektron taşıma sistemindeki verimsizleşme ile birlikte ROS üretimi artar. ROS üretimindeki artmanın nedenleri arasında solunum zincirinden sızan elektron miktarının artması ve mitokondrideki antioksidan sistemin azalması sayılabilir. ROS üretimindeki artma ile birlikte hücrelerdeki oksidatif hasar artar ve bu hasar mitokondri dahil tüm hücresel bileşenleri etkiler. Yaşlanmış dokularda hem nükleer DNA'da hem de mtDNA'sında artmış oksidatif modifikasyonlar ve lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığı görülmüştür (Jia ve ark., 2025). Oksidatif stresin artması yaşlanmanın moleküler izlerinde biridir.

3.3 Genomik kararsızlık (mtDNA hasarı)

mtDNA'da mutasyonların birikmesi ve delesyonların sayısının artması yaş ilerledikçe belirginleşir. Özellikle insan iskelet ve kalp kaslarında mtDNA'sında delesyonların sayındaki artma yaş ilerledikçe daha sık görülür (Jia ve ark., 2025). mtDNA'sındaki bu delesyonlar özellikle kalp ve iskelet kasında solunum zinciri komplekslerinde işlev kaybına neden olur ve sonuç olarak enerji üretimi aksar. Ortaya çıkan kanıtlar mitokondrial disfonksiyon ile koroner kalp hastalığı arasında ilişkiyi vurgulamaktadır. Bu ilişki mtDNA hasarı veya mutasyonu gibi genetik faktörlerin solunum zincirinin bozulmuş işlevini ve mitokondrial dönüşümdeki eksiklikleri kapsamaktadır (Poznyak ve ark., 2020). Özellikle koroner kalp hastalığının şiddeti arttıkça mtDNA kopya sayısında da buna karşılık gelen bir azalma olur (Park ve ark., 2021). mtDNA'da 8470 ile 13447 arasında meydana gelen 4977 bp'lik spesifik bir delesyon oksidatif fosforilasyon anormalliklerine ve mitokondrial disfonksiyona neden olur. mtDNA4977'nin görülme sıklığı koroner kalp hastalığında önemli ölçüde artmıştır ve yaşla pozitif korelasyon göstermektedir (Botto ve ark., 2005; Corral-Debrinski ve ark., 1992). mtDNA'da mutasyonların birikmesi, mitokondrial teorinin yaşlanmadaki rolünü işaret eder.

3.4 Mitokondrial içerik ve büyüklük değişimi

Hücrelerde toplam mitokondri sayısı ilginç bir şekilde yaşlanan hücrelerde artabilir. Bu durum hasarlı mitokondrilerin birikmesinin bir sonucudur. Bununla birlikte, yaşlanmada mitofaji azaldığı için işlevsiz mitokondriler

birikir ve artan mitokondrial kütle, azalan enerji üretimini telafi etmek için mitokondri sayısını arttırma şeklinde yorumlanabilir (Dalle Pezze ve ark., 2014; Rizza ve ark., 2018). Bu mitokondriler verimsizdir ve daha fazla ROS üretme potansiyeline sahiptirler. Bu nedenle hücreye daha çok zarar verirler (Miwa ve ark., 2022).

3.5 Mitokondrial kalite kontrolde zayıflama

Mitokondrial kalite kontrolü, hücrenin sağlıklı mitokondri popülasyonunu sürdürmek için kullandığı biyogenez (yeni mitokondri yapımı, mitofaji (hasarlıların temizlenmesi) ve mitokondrial dinamikler süreçlerinin bir bütünüdür (Miwa ve ark., 2022). Yaşla birlikte mitokondride proteostaz ve otofaji etkinliğini kaybeder. Yaşla birlikte mitofajinin azalması fonksiyonunu yitirmiş mitokondrilerin hücre içinde kalmasına neden olur (Miwa ve ark., 2022).

4 Mitokondri disfonksiyonunun yaşlanmadaki rolü

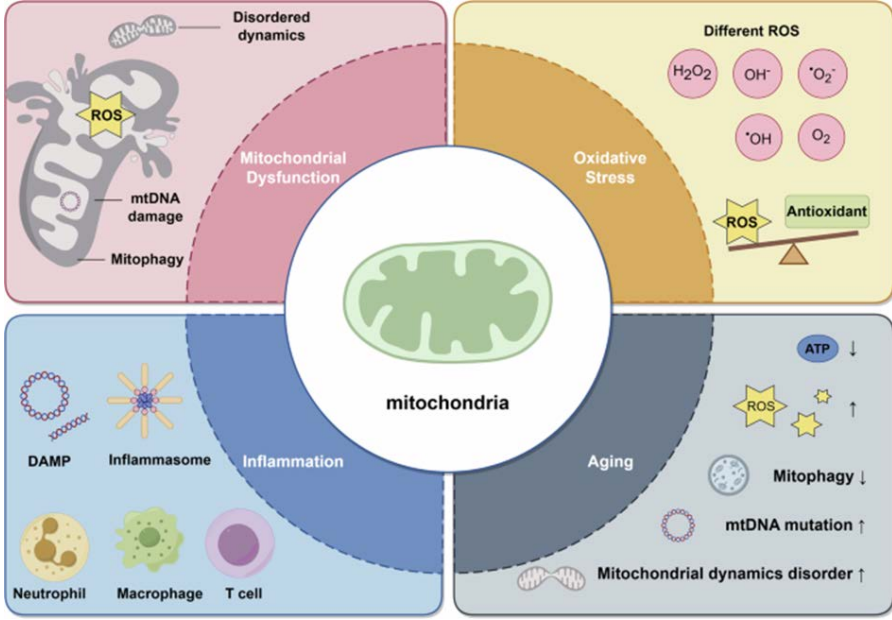
Mitokondriler, biyoenerji, ROS üretimi, anabolizma ve katabolizma, demir-kükürt kümesi, ve hem biyosentezi, kalsiyum ve deirhomeostazı, apoptozve sinyal iletimindeki kilit rolleri nedeniyle hücrenel metabolizma ve homeostazın düzenlenmesinde bir öneme sahiptir (Srivastava, 2017). Bu organeller, yaşam için hayati öneme sahiptir, dinamiktir ve hücrenel strese yanıt olarak metabolizmayı yeniden programlar (Liu ve Butow, 2006). Mitokondrial disfonksiyon, bozulmuş oksidatif fosforilasyon aktivitesi, artmış hasar, mitokondrial kalite kontrolünde azalma metabolik enzimlerin aktivitesinde azalma ve mitokondrial morfoloji, dinamik ve biyogenezdeki değişimler de dahil olmak üzere yaşlanmanın çeşitli yönleriyle bağlantılıdır (Kauppila ve ark., 2017; Sun ve ark., 2016)

Birçok çalışma yaşlanma sürecinde mitokondrial bozuklukların katkısını araştırmıştır. Bu çalışmalar mitokondri fonksiyonundaki bozuklukların yaşlanma sürecini hızlandırabileceğini, buna karşılık mitokondri bütünlüğünün korunmasının yaşam süresini ve sağlıklı yaşam süresini uzatabileceğini göstermektedir.

Hücrenel enerji üretiminin merkezi olan mitokondriler yaşlanma sürecinin merkezindedir ve yaşlanmaya bağlı bozukluklarla ilişkilidir. Lopez ve ark. (2023) on iki yaşlanma belirteci önermişlerdir ve bu faktörler arasında mitokondriyal disfonksiyon yaşlanmayı tetikleyen belirleyicilerden biri olarak kabul edilir (López-Otín ve ark., 2023). Mitokondriyal disfonksiyonun tetiklediği oksidatif stres ve inflamatuvar yollar da yaşlanma üzerinde önemli bir etkiye sahiptir

(Srivastava, 2017). Sonuç olarak, mitokondriler oksidatif stres, inflamasyon ve yaşlanma arasında merkezi bir düzenleyici rol oynayabilir.

Bu yollarla mitokondriler, mitokondriyal disfonksiyonu tetikleyerek veya oksidatif stres, inflamasyonu ve yaşlanmayı düzenleyerek tümörler, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, metabolik anormallikler, göz hastalıkları, karaciğer hastalıkları ve otoimmün hastalıklar dahil olmak üzere birçok hastalığa katkıda bulunur (Xu ve ark., 2025). Mitokondriler enerji üretim ve hücre solunumdan sorumlu olduklarından, disfonksiyonları mitokondriyal miyopatiler ve miyotonik distrofi gibi kas hastalıklarına yol açacaktır (Ahmed ve ark., 2018; Kleefeld ve ark., 2024). Kardiyomiyopati gibi kardiyovasküler hastalıklar ve Alzheimer hastalığı gibi nörodegeneratif hastalığı gibi nörodejenetarif hastalıklar anormal enerji tedarikine bağlanabilir. Kalsiyum homeostazındaki mitokondriyal disfonksiyon kalp, kalp yetmezliği ve atrial fibrilasyon gibi riskin artması ile ilişkilidir (Mason ve ark., 2020; Zhou ve Tian, 2018). Mitokondriler glikoz, yağ asidi oksidasyonu ve amino asit metabolizmasına katılır. Bu metabolik yollardaki bozulmalar diyabet, obezite ve yağlı karaciğer hastalığına katkıda bulunan metabolik bozukluklara yol açar (Al Amir Dache ve Thierry, 2023; Annesley ve Fisher, 2019). Ayrıca mtDNA'daki mutasyonlar kalıtsal hastalıklara neden olur. Dahası, enerji metabolizmasını değiştirerek tümör bağışıklığını düzenleyerek ve tümör mikroortamını şekillendirerek, mitokondriler tümör gelişimini ve ilerlemesini etkiler. Genel olarak, mitokondrilerin karmaşık işlevleri göz önüne alındığında, herhangi bir işlev bozukluğu, çok sayıda hastalığın gelişimine katkıda bulunan anormal patolojik durumlara yol açabilir (Xu ve ark., 2025).



Şekil 3. Mitokondri, iltihaplanma, oksidatif stres ve yaşlanmayı birbirine bağlayan temel unsurdur.

5 Mitokondri disfonksiyonunu nörodejeneratif ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi

Mitokondriyal işlev bozuklukları, yaşlanmayla ilişkili pek çok kronik hastalığın patogeneğinde de önemli bir ortak payda olarak karşımıza çıkar. Özellikle nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer, Parkinson vb.) ve kardiyovasküler hastalıklar (ateroskleroz, kalp yetersizliği vb.), mitokondriyal disfonksiyon belirtilerinin belirgin olduğu durumlardır. Bu hastalıklarda mitokondriyal hasar hem yaşlanmanın bir sonucu olarak ortaya çıkar, hem de hastalık süreçlerini hızlandırarak ilgili organlardaki fonksiyon kaybına katkıda bulunur.

5.1 Alzheimer Hastalığı (AH)

Alzheimer, ilerleyici bir nörodejeneratif hastalık olup karakteristik olarak bellek kaybı, kognitif işlevlerde gerileme ve davranışsal değişikliklerle seyredir. Alzheimer patolojisinin başlıca bileşenleri amiloid- β (A β) plakları ve tau protein yumaklarıdır. Bu hastalıkta mitokondriyal disfonksiyon, hastalığın erken dönemlerinden itibaren gözlemlenen bir olaydır (Jia ve ark., 2025; Montine ve ark., 2012). A β ve öncü proteinleri, tipik mitokondriyal fizyolojiyi değiştirerek mitokondriyal fonksiyonu bozarak AD'nin seyrini kötüleştirir (Klemmensen ve ark., 2024). A β peptitlerinin birikimi, nöronlarda mitokondriyal fonksiyonu

çok yönlü biçimde bozar: İlk olarak A β , hücre içi kalsiyum dengesini altüst ederek nöronlarda aşırı kalsiyum yüklenmesine neden olur ve bu durum mitokondri zar potansiyelini olumsuz etkiler (Swerdlow, 2018). İkinci olarak A β 'nin mitokondri ile etkileşimi, hücrenin enerji sensör yollarını (AMPK gibi) ve mitokondri biyogenezinin ana düzenleyicisi PGC-1 α 'yı baskılayarak mitokondri üretimini azaltır (Manjula ve ark., 2020). Bu nedenle, A β 'nin aşırı agregasyonu nihayetinde çeşitli mitokondriyal biyolojik aktivitelerde azalmalara yol açarak daha fazla nöronal hasara neden olur.

5.2 Parkinson Hastalığı

Parkinson, özellikle dopaminerjik nöronların dejenerasyonu ile karakterize, hareket bozukluklarına yol açan bir nörodejeneratif hastalıktır. İleri yaş, Parkinson için en güçlü risk faktörlerinden biridir; örneğin 65 yaş üzeri nüfusta prevalansı %1–2 iken, 80 yaş üstünde %5'e kadar çıkar (Simon ve ark., 2020; Tysnes ve Storstein, 2017). Parkinson hastalarında substantia nigra pars compacta'da dopaminerjik nöronlarda azalma ve bu nöronlarda Lewy cisimciği (LB) agregatları görülmektedir (Simon ve ark., 2020). Çalışmalar, oksidatif stresin PD'nin tüm formlarında dopaminerjik nörodejenerasyonun temel bir etkeni olduğunu göstermiştir. ROS birikiminden kaynaklanan oksidatif stres, LB'lerin birincil bileşeni ve PD'nin bir özelliği olan α -sin'in agregasyonuna ve yanlış katlanmasına katkıda bulunur. α -sin'in varlığı, ubiquitin-proteazom sisteminin işlevini bozar. Bu sistemin işlev bozukluğu, mitokondriyal morfoloji fonksiyonunu olumsuz etkileyen α -sin de dahil olmak üzere anormal proteinlerin birikmesine yol açar. Bu olaylar dizisi nihayetinde nöronal hücre ölümüne yol açar (Maharjan ve ark., 2020; Trist ve ark., 2019). Bu veriler, Parkinson'da mitokondriyal disfonksiyonun temel bir patolojik unsur olduğunu ve bu yolla müdahalelerin potansiyel olarak hastalığın seyrini değiştirebileceğini göstermektedir.

5.3 Kardiyovasküler Hastalıklar

Kalp ve damar sistemine ait birçok kronik hastalıkta da mitokondriyal işlev bozukluğu önemli bir rol oynar. Özellikle koroner arter hastalığı (ateroskleroz) ve bunun sonucunda gelişen kalp krizi, kalp yetmezliği gibi durumlar incelendiğinde, yaşlanma ile mitokondri sağlığının paralel bir şekilde kötüleştiği görülür. Ateroskleroz, atardamar duvarlarında yağ ve inflamatuvar hücre birikimiyle karakterize bir süreçtir; ilerleyici damar sertliği sonuçta kalp kasına giden kan akımını azaltarak iskemik hasara neden olur (Dam ve ark., 2022; Zhu ve ark., 2019). Ortaya çıkan kanıtlar, mitokondriyal disfonksiyon ile KKH patogenezi arasındaki ilişkiyi vurgulamaktadır; bu ilişki, mtDNA hasarı veya mutasyonu gibi genetik faktörleri, solunum zincirinin bozulmuş

işlevini ve mitokondriyal dönüşümdeki eksiklikleri kapsamaktadır. Aşırı ROS üretimi, mitokondrilerin KKH gelişimine katkıda bulunmasının önemli bir yoludur (Poznyak ve ark., 2020).

Özetle, hem nörodejeneratif hem kardiyovasküler hastalıklarda ortak bir tema, mitokondriyal enerji krizi ve artmış oksidatif stres durumudur. Beyin gibi enerjiye aç bir organ, mitokondri fonksiyonu bozulduğunda nöronal işlevleri sürdürümemeyerek dejenerasyona uğrar. Kalp gibi sürekli enerji talep eden bir kas ise, mitokondrileri yaşlandıkça zayıfladığında pompa fonksiyonunu yitirir ve hasara açık hale gelir. Bu nedenle, bu hastalık gruplarında mitokondri sağlığını desteklemek, hastalıkların seyrini yavaşlatmak veya önlemek için önemli bir strateji olarak ortaya çıkmaktadır.

6 Müdahale Stratejileri (Egzersiz, Diyet, Farmakolojik yaklaşımlar)

Mitokondriyal disfonksiyonu düzeltmeye veya geciktirmeye yönelik stratejiler, sağlıklı yaşlanmayı desteklemek ve yaşa bağlı hastalık riskini azaltmak için kritik önemdedir. Bu kapsamda, yaşam tarzı değişikliklerinden farmakolojik ajanlara kadar çeşitli yaklaşımlar araştırılmıştır. Akademik ve klinik çevrelerde, mitokondri işlevini iyileştirmeyi hedefleyen müdahalelerin gerçekten yaşlanma sürecini yavaşlatıp yavaşlatamayacağı büyük bir merak konusudur. Aşağıda bu stratejilerin başlıca olanları ele alınmıştır:

Düzenli Fiziksel Egzersiz: Egzersiz yapmak, mitokondri sağlığını korumak için en etkili ve kanıta dayalı yaklaşımların başında gelir. Aerobik ve direnç egzersizleri, özellikle iskelet kasında mitokondriyal biyogenezi artırır, yani yeni mitokondri oluşumunu tetikler. Egzersiz esnasında çalıştırılan kaslarda PGC-1 α düzeyleri artar; bu anahtar düzenleyici, nükleer genleri aktive ederek daha fazla mitokondri üretimini ve mevcut mitokondrilerin fonksiyonel kapasitesinin yükseltilmesini sağlar. Araştırmalar, düzenli egzersizin yaşlı bireylerin kaslarında mitokondriyal içeriği ve enzim aktivitelerini gençlik seviyelerine yaklaştırdığını, buna paralel olarak kas dayanıklılığı ve metabolik sağlığı iyileştirdiğini göstermiştir (Barres ve ark., 2012; Li ve ark., 2022).

Diyet ve Kalori Kısıtlaması: eslenme biçimi, mitokondriyal fonksiyon üzerinde güçlü bir etkiye sahiptir. Özellikle kalori kısıtlaması (günlük kalori alımının %20-40 azaltılması) ve aralıklı oruç gibi müdahalelerin, birçok canlı türünde ömrü uzattığı ve yaşlanma belirtilerini geciktirdiği gösterilmiştir. Bu etkinin bir kısmı, bu diyet stratejilerinin mitokondri üzerindeki olumlu etkileriyle açıklanmaktadır. Kalori kısıtlaması, hücrelerdeki besin-duyarlı yolakları (ör. insulin/IGF-1 ve mTOR sinyali) baskılayarak AMPK ve sirtuin enzimlerini aktive eder. Sonuçta PGC-1 α artışı ve otofajinin uyarılması ile

birlikte, mitokondrilerde daha az ROS üretilir, hasarlı organeller daha iyi temizlenir ve mitokondriyal fonksiyon korunur (Neurol, 2015).

Farmakolojik Yaklaşımlar: Yaşlanmaya bağlı mitokondriyal disfonksiyonu hedef alan çeşitli farmakolojik stratejiler geliştirilmiştir. Başlıca yaklaşımlar, mitokondriyal antioksidan savunmayı güçlendiren ajanlar, hücrel NAD⁺ metabolizmasını destekleyenler, sirtüin enzim aktivasyonunu artıranlar ve mitofajiye (mitokondriyal otofajiye) uyaran bileşenler olarak öne çıkmaktadır.

Mitokondri kaynaklı oksidatif hasar, yaşlanma ile ilişkilendirilen bir mekanizmadır. Geleneksel antioksidanlar genel oksidatif stresi azaltmak için kullanılsa da, bunlar spesifik olarak mitokondride birikemez ve vücutta istenmeyen etkilere yol açabilir. Bu sorunu aşmak için son yıllarda doğrudan mitokondride birikerek etkisini gösteren mitokondriye yönelik antioksidanlar geliştirilmiştir. Bu ajanlar, mitokondri içinde ROS'u nötralize ederek lipid peroksidasyonu ve mtDNA hasarını önlemeyi ve böylece yaşa bağlı hücrel zararları azaltmayı hedefler (Neurol, 2015)

Farmakolojik yaklaşımlar: Yaşlanma sürecinde mitokondriyal işlev bozukluğu (mitokondriyal disfonksiyon) merkezi bir rol oynar ve nörodejenerasyon, kardiyovasküler bozukluklar ve sarkopeni gibi birçok yaşa bağlı hastalığın patogenezeine katkıda bulunur. Mitokondrilerin enerji üretimi ve hücrel homeostazdaki kritik konumu nedeniyle, yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan mitokondri bozuklukları hücre metabolizmasını, otofajiye ve redoks dengesini olumsuz etkiler (Yusri ve ark., 2025). Bu kapsamda, yaşlanmada mitokondriyal disfonksiyonu hedef alan farmakolojik stratejiler yoğun ilgi görmektedir. Özellikle hücrel NAD⁺ seviyelerini artıran, sirtüin enzimlerini aktive eden, mitofajiye uyaran ve mitokondriye özgü antioksidanlar sağlayan ajanlar, mitokondri fonksiyonunu iyileştirerek yaşa bağlı hasarları hafifletmeyi amaçlamaktadır.

Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺), mitokondriyal enerji metabolizmasında kofaktör olarak kritik bir role sahiptir ve seviyeleri yaşla birlikte azalır (Yusri ve ark., 2025). NAD⁺ düzeylerindeki yaşa bağlı düşüş, bilişsel gerileme, kas kaybı (sarkopeni) ve metabolik hastalıklar gibi yaşlanmaya eşlik eden bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (Migliavacca ve ark., 2019). Bu nedenle hücrel NAD⁺yu arttırmak, mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu tersine çevirmede umut vadeden bir yaklaşımdır. Vitamin B3 türevi öncü moleküllerin (ör. nikotinamid mononükleotid NMN veya nikotinamid ribozit NR) takviyesi veya NAD⁺ metabolizmasını hedef alan ilaçlar ile NAD⁺ yükseltilmesi, mitokondriyal ve organizma düzeyindeki homeostazı yeniden sağlamaya yardımcı olur (Yusri ve ark., 2025). Nitekim bu strateji, son yıllarda popüler bir destekleyici yaklaşım haline gelmiştir ve hayvan

çalışmalarında NAD⁺ öncüllerinin takviyesi mitokondri işlevini ve metabolik sağlığı iyileştirmiştir. Ancak, NAD⁺ artırıcılarının uzun vadeli yararları ve güvenliği konusunda insan çalışmalarından elde edilen veriler henüz sınırlıdır ve devam eden klinik denemeler bulunmaktadır (Yusri ve ark., 2025).

Sirtuinler (SIRT1–7), özellikle SIRT1 ve SIRT3, yaşlanma ve metabolik denge üzerinde önemli etkileri olan NAD⁺ bağımlı deasetilaz enzimleridir (Martin-Montalvo ve de Cabo, 2013; Sack ve Finkel, 2012). Sirtuinlerin yaşlanma karşıtı etkileri, yaşa bağlı NAD⁺ düşüşü ile yakından ilişkilidir, bu düşüş sirtuin aktivitesini bozarak ve PGC-1 α -TFAM mitokondriyal biyogenez ve antioksidan savunma döngülerini sekteye uğratır (Drapela ve ark., 2022). Bu nedenle sirtuin yolaklarının farmakolojik aktivasyonu, sağlıklı yaşlanmayı destekleyebilecek bir diğer stratejidir. Örneğin, resveratrol gibi SIRT1 aktivatörleri, kalori kısıtlamasını taklit eden etkileriyle mitokondriyal fonksiyonu iyileştirebilmektedir. Nitekim resveratrol, nörodejeneratif model sistemlerinde nöronlarda mitokondri kalite kontrolünü artırarak oksidatif hasarı azaltmıştır (Abu Shelbayeh ve ark., 2023). Benzer şekilde, SIRT3 aktivatörlerinin yaşlı kalp hücrelerinde mitokondriyal metabolizmayı güçlendirdiği bildirilmektedir (Abu Shelbayeh ve ark., 2023). Bununla birlikte, sirtuin aktivasyonunun dokuya özgü etkileri ve olası onkojenik riskleri (ör. SIRT1'in kanserde çift yönlü rolü) bulunduğundan, bu ajanların güvenli ve hedefe yönelik kullanımı için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Mitofajiyi indükleyen ajanlar: Mitofaji, hasarlı mitokondrilerin lizozomal yıkımla ortadan kaldırıldığı seçici otofaji sürecidir ve yaşlanmayla birlikte mitofaji kapasitesinin azaldığı bilinmektedir (Faitg ve ark., 2024). Ürelerde mitofajinin yetersiz işlemesi, disfonksiyonel mitokondrilerin birikimine yol açarak enerji üretimini düşürür ve yaşlanmayla ilişkili fenotipleri hızlandırır. Bu nedenle, mitofajiyi farmakolojik olarak uyarmak yaşlanmaya karşı koruyucu bir yaklaşım olabilir. Urolitin A gibi doğal bir bileşik, mitokondri kalitesini artıran başlıca mitofaji indükleyicilerinden biridir. Çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında Urolitin A'nın mitofajiyi tetikleyerek yaşlılıkta iskelet kası mitokondri fonksiyonunu ve kas gücünü iyileştirdiği gösterilmiştir (Faitg ve ark., 2024). Örneğin, orta yaşlı ve yaşlı yetişkinlere verilen Urolitin A takviyesinin, iskelet kasında mitokondriyal solunumu ve dayanıklılığı artırdığı saptanmıştır. Benzer şekilde, rapamisin ve spermidin gibi diğer bazı moleküllerin de PINK1/Parkin yolakları üzerinden mitofajiyi uyarak sinir sistemi ve diğer dokularda yaşlanma belirtilerini hafiflettiğine dair bulgular mevcuttur (Ghosh ve Kumar, 2024). İtofaji hedefli bu ajanların, hasarlı mitokondrileri elimine edip sağlıklı mitokondri popülasyonunu teşvik ederek hücresel gençliği koruduğu düşünülmektedir.

Mitokondriye Özgü Antioksidanlar: Mitokondriler, hücrel reaktif oksijen türleri (ROS) üretiminin başlıca kaynağı olup, yaşlanma ile artan oksidatif stresin merkezinde yer alır. Klasik antioksidan takviyeleri tüm hücreye dağılırken, mitokondriye özgü antioksidanlar doğrudan organel içinde birikerek oksidatif hasarı kaynağında engellemeyi hedefler (Nahar ve Sohag, 2025). Bu yaklaşıma örnek olarak geliştirilen MitoQ ve SkQ1 gibi bileşikler, lipofilik kationik taşıyıcılar sayesinde mitokondri iç zarına geçerek burada biriken serbest radikalleri nötralize edebilmektedir. Nitekim, mitokondriye yönlendirilen antioksidan SkQ1 ile tedavi edilen erken yaşlandırılmış farelerde kilo kaybı, saç dökülmesi, osteoporoz ve organ hasarı gibi yaşlanma belirtilerinin belirgin biçimde geciktiği gösterilmiştir (Shabalina ve ark., 2017). kQ1, mitokondri içinde birikerek aşırı ROS'u temizlemekte; bunun sonucunda mitokondriyal membran yapısı korunmakta, doku fonksiyonu iyileşmekte ve bu antioksidanla tedavi edilen farelerin ortalama ömrü anlamlı derecede uzamaktadır (Shabalina ve ark., 2017). Bu bulgular, oksidatif hasarın yaşlanmadaki rolünü desteklemekte ve mitokondriyal hedefli antioksidanların yaşa bağlı dejeneratif süreçleri yavaşlatmada potansiyel bir tedavi olabileceğini göstermektedir.

7 Sonuç

Yaşlanma, çok sayıda faktörü içeren karmaşık bir süreçtir. Oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyonun yaşlanma sürecine katkıda bulunan iki önemli faktördür. Oksidatif strese verilen yanıtın ve mitokondriyal dinamiklerin daha iyi anlaşılması, yaşa bağlı hastalıkların önlenmesi veya iyileştirilmesi için yeni tedavi yaklaşımlarına yol açabilir.

Sonuç olarak, “hücrenin güç merkezi” olan mitokondriler, aynı zamanda yaşlanmanın da anahtarı konumundadır. Mitokondriyal disfonksiyonun yaşlanmadaki rolünü anlamaya yönelik araştırmalar, yaşlanma sürecinin bütüncül kavranması açısından vazgeçilmezdir. Bu alandaki derinlemesine bilgi birikimi, gelecekte yaşlanma ile ilişkili hastalıkların önlenmesi veya tedavisi, hatta sağlıklı yaşam süresinin uzatılması için yeni ufuklar açacaktır. Mitokondriyal hedefli stratejilerin ister genetik mühendislik, ister ilaç, ister yaşam tarzı müdahalesi olsun başarıya ulaşması halinde, insan ömrünün kalite ve niteliğinde kayda değer iyileşmeler sağlanabileceği umulmaktadır.

Bilim dünyası, yaşlanmayı anlamak ve sağlıklı yaşam süresini artırmak adına “mitokondri devrimi” olarak adlandırılacak bir dönüm noktasına yaklaşmaktadır. Bu devrimin meyveleri, daha enerjik, hastalıklardan arınmış ve uzun bir yaşlılık dönemi şeklinde toplumlara yansiyabilir. Unutulmamalıdır ki, mitokondrilerimiz genç kaldığı sürece, biz de bir o kadar genç kalabiliriz. Dolayısıyla, mitokondriyal sağlık, yaşlanmanın sırlarını çözmek ve yaşam kalitesini yükseltmek için anahtar bir hedef olmaya devam edecektir.

Kaynaklar

- Abu Shelbayeh O, Arroum T, Morris S, Busch KB. PGC-1 α Is a Master Regulator of Mitochondrial Lifecycle and ROS Stress Response. *Antioxidants* (Basel). 2023;12(5). <https://doi.org/10.3390/antiox12051075>.
- Ahlqvist KJ, Hämäläinen RH, Yatsuga S, Uutela M, Terzioglu M, Götz A, ve ark. Somatic progenitor cell vulnerability to mitochondrial DNA mutagenesis underlies progeroid phenotypes in Polg mutator mice. *Cell metabolism*. 2012;15(1):100-9.
- Ahmed ST, Craven L, Russell OM, Turnbull DM, Vincent AE. Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies. *Neurotherapeutics*. 2018;15(4):943-53.
- Al Amir Dache Z, Thierry A. (2023). Mitochondria-derived cell-to-cell communication. *Cell Rep*. 2023; 42 (7): 112728. İçinde.
- Annesley SJ, Fisher PR. (2019). Mitochondria in health and disease. İçinde (Vol. 8, s. 680): MDPI.
- Barres R, Yan J, Egan B, Treebak JT, Rasmussen M, Fritz T, ve ark. Acute exercise remodels promoter methylation in human skeletal muscle. *Cell metabolism*. 2012;15(3):405-11.
- Botto N, Berti S, Manfredi S, Al-Jabri A, Federici C, Clerico A, ve ark. Detection of mtDNA with 4977 bp deletion in blood cells and atherosclerotic lesions of patients with coronary artery disease. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2005;570(1):81-8.
- Chen H, Chan DC. Mitochondrial dynamics--fusion, fission, movement, and mitophagy--in neurodegenerative diseases. *Hum Mol Genet*. 2009;18(R2):R169-76. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp326>.
- Corral-Debrinski M, Shoffner J, Lott M, Wallace D. Association of mitochondrial DNA damage with aging and coronary atherosclerotic heart disease. *Mutation Research/DNAging*. 1992;275(3-6):169-80.
- Correia-Melo C, Marques F, Anderson R, Hewitt G, Hewitt R, Cole J, ve ark. Bohlooly-Y M5, Rodriguez-Cuenca S, Vidal-Puig A, Mann D7, Saretzki G, Quarato G, Green DR, Adams PD, von Zglinicki T, Korolchuk VI, Passos JF (2016) Mitochondria are required for pro-ageing features of the senescent phenotype. *EMBO J*.35:724-42.
- Dalle Pezze P, Nelson G, Otten EG, Korolchuk VI, Kirkwood TB, von Zglinicki T, ve ark. Dynamic modelling of pathways to cellular senescence reveals strategies for targeted interventions. *PLoS computational biology*. 2014;10(8):e1003728.
- Dam V, Onland-Moret NC, Burgess S, Chirlaque M-D, Peters SA, Schuit E, ve ark. Genetically determined reproductive aging and coronary heart disease: a bidirectional 2-sample mendelian randomization. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022;107(7):e2952-e61.

- Drapela S, Ilter D, Gomes AP. Metabolic reprogramming: a bridge between aging and tumorigenesis. *Mol Oncol.* 2022;16(18):3295-318. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.13261>.
- Faitg J, D'Amico D, Rinsch C, Singh A. Mitophagy Activation by Urolithin A to Target Muscle Aging. *Calcif Tissue Int.* 2024;114(1):53-9. <https://doi.org/10.1007/s00223-023-01145-5>.
- Friedman JR, Lackner LL, West M, DiBenedetto JR, Nunnari J, Voeltz GK. ER tubules mark sites of mitochondrial division. *Science.* 2011;334(6054):358-62.
- Ghosh D, Kumar A. Harnessing mitophagy for therapeutic advances in aging and chronic neurodegenerative diseases. *Neuroglia.* 2024;5(4):391-409.
- Guo Y, Guan T, Shafiq K, Yu Q, Jiao X, Na D, ve ark. Mitochondrial dysfunction in aging. *Ageing research reviews.* 2023;88:101955.
- Herbener GH. A morphometric study of age-dependent changes in mitochondrial populations of mouse liver and heart. *Journal of gerontology.* 1976;31(1):8-12.
- Jia L, Wei Z, Luoqian J, Wang X, Huang C. Mitochondrial dysfunction in aging: future therapies and precision medicine approaches. *MedComm-Future Medicine.* 2025;4(3):e70026.
- Kauppila TE, Kauppila JH, Larsson N-G. Mammalian mitochondria and aging: an update. *Cell metabolism.* 2017;25(1):57-71.
- Kleefeld E, Horvath R, Pinal-Fernandez I, Mammen AL, Casal-Dominguez M, Hathazi D, ve ark. Multi-level profiling unravels mitochondrial dysfunction in myotonic dystrophy type 2. *Acta Neuropathol.* 2024;147(1):19. <https://doi.org/10.1007/s00401-023-02673-y>.
- Klemmensen MM, Borrowman SH, Pearce C, Pyles B, Chandra B. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative disorders. *Neurotherapeutics.* 2024;21(1):e00292.
- Lane RK, Hilsabeck T, Rea SL. The role of mitochondrial dysfunction in age-related diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics.* 2015;1847(11):1387-400.
- Larsen S, Hanss Z, Krüger R. The genetic architecture of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Cell and tissue research.* 2018;373(1):21-37.
- Larsson N-G, Wang J, Wilhelmsson H, Oldfors A, Rustin P, Lewandoski M, ve ark. Mitochondrial transcription factor A is necessary for mtDNA maintenance and embryogenesis in mice. *Nature genetics.* 1998;18(3):231-6.
- Lenaz G, Bovina C, Castelluccio C, Fato R, Formiggini G, Genova ML, ve ark. Mitochondrial complex I defects in aging. *Molecular and cellular biochemistry.* 1997;174(1):329-33.

- Li J, Wang Z, Li C, Song Y, Wang Y, Bo H, ve ark. Impact of exercise and aging on mitochondrial homeostasis in skeletal muscle: roles of ROS and epigenetics. *Cells*. 2022;11(13):2086.
- Liesa M, Palacín M, Zorzano A. Mitochondrial dynamics in mammalian health and disease. *Physiol Rev*. 2009;89(3):799-845. <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2008>.
- Liu Z, Butow RA. Mitochondrial retrograde signaling. *Annu Rev Genet*. 2006;40(1):159-85.
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023;186(2):243-78.
- Maharjan M-MABJ, Kuttler NWLCM, Lashuel FLMKG. HA The process of Lewy body formation, rather than simply alpha-synuclein fibrillization, is one of the major drivers of neurodegeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(9):4971.
- Manjula R, Anuja K, Alcain E. (2020). SIRT1 and SIRT2 activity control in neurodegenerative diseases. *Front Pharmacol* 11: 585821. İçinde.
- Martin-Montalvo A, de Cabo R. Mitochondrial metabolic reprogramming induced by calorie restriction. *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(3):310-20. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4866>.
- Mason FE, Pronto JRD, Alhussini K, Maack C, Voigt N. Cellular and mitochondrial mechanisms of atrial fibrillation. *Basic research in cardiology*. 2020;115(6):72.
- Migliavacca E, Tay SK, Patel HP, Sonntag T, Civiletto G, McFarlane C, ve ark. Mitochondrial oxidative capacity and NAD+ biosynthesis are reduced in human sarcopenia across ethnicities. *Nature communications*. 2019;10(1):5808.
- Miwa S, Kashyap S, Chini E, von Zglinicki T. Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging. *The Journal of clinical investigation*. 2022;132(13).
- Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Dickson DW, ve ark. National Institute on Aging–Alzheimer’s Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer’s disease: a practical approach. *Acta neuropathologica*. 2012;123(1):1-11.
- Nahar N, Sohag MSU. Advancements in mitochondrial-targeted antioxidants: Organelle-specific drug delivery for disease management. *Advances in Redox Research*. 2025;17:100142. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.arres.2025.100142>.
- Neurol L. Pioglitazone in early Parkinson’s disease: a phase 2, multicentre, double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2015;14(8):795-803.
- Park SH, Lee SY, Kim SA. Mitochondrial DNA methylation is higher in acute coronary syndrome than in stable coronary artery disease. *in vivo*. 2021;35(1):181-9.

- Passos JE, Saretzki G, Ahmed S, Nelson G, Richter T, Peters H, ve ark. Mitochondrial dysfunction accounts for the stochastic heterogeneity in telomere-dependent senescence. *PLoS biology*. 2007;5(5):e110.
- Picca A, Mankowski RT, Burman JL, Donisi L, Kim J-S, Marzetti E, ve ark. Mitochondrial quality control mechanisms as molecular targets in cardiac ageing. *Nature Reviews Cardiology*. 2018;15(9):543-54.
- Poznyak AV, Ivanova EA, Sobenin IA, Yet S-E, Orekhov AN. The role of mitochondria in cardiovascular diseases. *Biology*. 2020;9(6):137.
- Rana A, Oliveira MP, Khamoui AV, Aparicio R, Rera M, Rossiter HB, ve ark. Promoting Drp1-mediated mitochondrial fission in midlife prolongs healthy lifespan of *Drosophila melanogaster*. *Nature communications*. 2017;8(1):448.
- Rizza S, Cardaci S, Montagna C, Di Giacomo G, De Zio D, Bordi M, ve ark. S-nitrosylation drives cell senescence and aging in mammals by controlling mitochondrial dynamics and mitophagy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115(15):E3388-E97.
- Sack MN, Finkel T. Mitochondrial metabolism, sirtuins, and aging. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4(12). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a013102>.
- Shabalina IG, Vyssokikh MY, Gibanova N, Csikasz RI, Edgar D, Hallden-Waldemarson A, ve ark. Improved health-span and lifespan in mtDNA mutator mice treated with the mitochondrially targeted antioxidant SkQ1. *Aging (Albany NY)*. 2017;9(2):315.
- Shigenaga MK, Hagen TM, Ames BN. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994;91(23):10771-8.
- Simon DK, Tanner CM, Brundin P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology. *Clinics in geriatric medicine*. 2020;36(1):1-12.
- Srivastava S. *The Mitochondrial Basis of Aging and Age-Related Disorders*. Genes (Basel). 2017;8(12). <https://doi.org/10.3390/genes8120398>.
- Stocco D, Cascarano J, Wilson M. Quantitation of mitochondrial DNA, RNA, and protein in starved and starved-refed rat liver. *Journal of cellular physiology*. 1977;90(2):295-306.
- Stocco DM, Hutson JC. Quantitation of mitochondrial DNA and protein in the liver of Fischer 344 rats during aging. *Journal of gerontology*. 1978;33(6):802-9.
- Sun N, Youle RJ, Finkel T. The mitochondrial basis of aging. *Molecular cell*. 2016;61(5):654-66.
- Swerdlow RH. Mitochondria and mitochondrial cascades in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;62(3):1403-16.

- Taanman J-W. The mitochondrial genome: structure, transcription, translation and replication. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*. 1999;1410(2):103-23.
- Trist BG, Hare DJ, Double KL. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease. *Aging cell*. 2019;18(6):e13031.
- Tysnes O-B, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of neural transmission*. 2017;124(8):901-5.
- Wolf AM. MtDNA mutations and aging—not a closed case after all? *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021;6(1):56.
- Xu X, Pang Y, Fan X. Mitochondria in oxidative stress, inflammation and aging: from mechanisms to therapeutic advances. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2025;10(1):190.
- Yen T-C, Chen Y-S, King K-L, Yeh S-H, Wei Y-H. Liver mitochondrial respiratory functions decline with age. *Biochemical and biophysical research communications*. 1989;165(3):994-1003.
- Yusri K, Jose S, Vermeulen KS, Tan TCM, Sorrentino V. The role of NAD+ metabolism and its modulation of mitochondria in aging and disease. *npj Metabolic Health and Disease*. 2025;3(1):26. <https://doi.org/10.1038/s44324-025-00067-0>.
- Zhou B, Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. *The Journal of clinical investigation*. 2018;128(9):3716-26.
- Zhu D, Chung H-F, Dobson AJ, Pandeya N, Giles GG, Bruinsma E, ve ark. Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Public Health*. 2019;4(11):e553-e64.

Artificial Intelligence–Driven Biochemical Diagnostic Systems: Methods, Clinical Applications, and Future Perspectives

Fatma Calayır¹

Sema Kaptanoğlu²

Ali Rıza Kul³

Abstract

Recent advances in artificial intelligence (AI) have fundamentally transformed the landscape of biochemical diagnostics, enabling more comprehensive, accurate, and predictive interpretation of complex biological data. Traditional biochemical diagnostic approaches, which predominantly rely on single biomarkers or limited multivariate analyses, often fail to capture the nonlinear and multidimensional nature of biological systems. As a result, early disease detection, precise risk stratification, and personalized diagnostic assessment remain challenging in many clinical contexts.

This book chapter provides a comprehensive and critical overview of AI-driven biochemical diagnostic systems, emphasizing their theoretical foundations, methodological frameworks, and clinical applications. Core artificial intelligence concepts, including machine learning and deep learning architectures, are discussed in the context of biochemical data analysis, with particular attention given to feature engineering, model validation, and performance evaluation strategies. The chapter highlights how AI-based models enable the integration of high-dimensional biochemical datasets and facilitate the identification of complex molecular patterns that are not discernible through conventional analytical methods.

- 1 Afyonkarahisar Gazi Vocational and Technical Anatolian High School, fatma.calayir27@gmail.com, 0000-0001-7995-6045
- 2 Asst. Prof. Dr., Van Yüzüncü Yıl University, semakaptanoglu@yyu.edu.tr, 0000-0002-5614-7496
- 3 Asst. Prof. Dr., Van Yüzüncü Yıl University, alirizakul@yyu.edu.tr, 0000-0001-9331-775X

Disease-specific applications of AI-assisted biochemical diagnostics are systematically examined across major clinical domains, including cancer, metabolic disorders, cardiovascular diseases, neurodegenerative conditions, and infectious diseases. These sections illustrate how AI-enhanced multimarker panels, metabolomic and proteomic profiling, and immune-related biomarker analysis improve diagnostic sensitivity, specificity, and prognostic accuracy. Furthermore, the role of artificial intelligence in interpreting longitudinal biochemical data and supporting early disease detection and personalized monitoring is critically evaluated.

The chapter also explores the synergistic integration of AI with multi-omics data, emphasizing its importance for systems-level understanding of disease mechanisms and precision medicine. In addition, emerging AI-driven biosensor technologies, point-of-care diagnostic systems, and wearable biochemical monitoring platforms are discussed as key innovations expanding diagnostic capabilities beyond conventional laboratory settings. Ethical, regulatory, and clinical implementation challenges associated with AI-driven diagnostics are addressed to provide a balanced perspective on real-world applicability and sustainability.

Overall, this chapter underscores the transformative potential of artificial intelligence in biochemical diagnostics and highlights future directions for research and clinical translation. By bridging biochemistry, data science, and clinical practice, AI-driven diagnostic systems are positioned to play a central role in the evolution of predictive, preventive, and personalized medicine.

1. Introduction

Biochemistry has long been a cornerstone of modern diagnostic medicine, enabling the quantitative and qualitative assessment of physiological and pathological states through the measurement of enzymes, metabolites, hormones, and proteins (Burtis and Bruns, 2014; Rifai et al., 2018). Clinical decision-making in contemporary healthcare increasingly relies on biochemical indicators for disease detection, prognosis, and therapeutic monitoring. However, the rapid expansion of analytical capabilities has fundamentally altered the scale and complexity of biochemical data, exposing intrinsic limitations of conventional diagnostic interpretation frameworks.

Traditional biochemical diagnostic systems predominantly employ univariate or limited multivariate approaches, often based on fixed reference intervals and clinician-centered interpretation. While these methods remain effective for routine laboratory practice, they are insufficient for capturing nonlinear relationships, high-order interactions among biomarkers, and subtle disease-associated patterns embedded within high-dimensional datasets (Obermeyer and Emanuel, 2016; Beam and Kohane, 2018). As a consequence, early disease

detection, robust risk stratification, and truly personalized diagnostics remain challenging across many clinical contexts.

The digital transformation of healthcare, coupled with the widespread adoption of high-throughput analytical technologies, has reshaped the landscape of biochemical diagnostics. Advances in mass spectrometry, automated immunoassays, and omics-based platforms have enabled the generation of large-scale, heterogeneous datasets at unprecedented speed and resolution (Hasin et al., 2017; Wishart, 2019). While these developments have significantly enhanced analytical sensitivity and coverage, they have also created an urgent need for advanced computational approaches capable of extracting clinically actionable insights from complex biochemical data.

Artificial intelligence (AI), encompassing machine learning (ML) and deep learning (DL) methodologies, has emerged as a transformative paradigm for addressing these analytical challenges. Unlike rule-based systems, AI-driven models learn directly from data, enabling the identification of complex patterns, nonlinear associations, and latent structures that are not readily accessible through traditional statistical techniques (LeCun et al., 2015; Jordan and Mitchell, 2015). These characteristics make AI particularly well suited for biomedical domains characterized by biological heterogeneity, measurement noise, and high dimensionality.

In recent years, AI-supported diagnostic frameworks have demonstrated substantial potential across a wide range of biomedical applications, including medical imaging, genomics, and electronic health record analysis (Rajkomar et al., 2019; Topol, 2019). Within biochemistry, AI-based approaches are increasingly applied to biomarker discovery, disease classification, predictive risk modeling, and laboratory decision support systems. This shift reflects a broader transition from reactive, threshold-based diagnostics toward predictive, data-driven, and individualized biochemical medicine.

The integration of AI into biochemical diagnostic systems offers several distinct advantages. First, AI algorithms can efficiently process multidimensional datasets, capturing complex interdependencies among multiple biochemical parameters that may be overlooked by conventional analytical strategies. Second, machine learning models can accommodate variability arising from biological diversity, analytical uncertainty, and population heterogeneity, thereby improving diagnostic robustness and generalizability (Beam and Kohane, 2018; Yu et al., 2018). Third, AI-enabled systems facilitate rapid and scalable data interpretation, supporting real-time clinical decision-making in high-throughput laboratory environments.

Despite these advantages, the translation of AI-driven biochemical diagnostics into routine clinical practice remains constrained by several challenges. Data quality and standardization, model interpretability, external validation, and algorithmic bias represent significant barriers to widespread adoption (Esteva et al., 2019; Char et al., 2018). Moreover, regulatory and ethical considerations related to data privacy, accountability, and clinical responsibility necessitate careful methodological and institutional oversight.

Against this background, AI-assisted biochemical diagnostic systems represent a critical frontier in contemporary biochemistry. Their successful integration into clinical workflows requires a comprehensive understanding of algorithmic foundations, biochemical data characteristics, application domains, and inherent limitations. A systematic and critical evaluation of current approaches is therefore essential to guide future research, clinical translation, and regulatory development.

This book chapter aims to provide an in-depth and structured overview of artificial intelligence–supported biochemical diagnostic systems, with a particular focus on methodological principles, clinical applications, and emerging trends. Recent advances in machine learning–based biochemical data analysis are synthesized, disease-specific diagnostic use cases are examined, and the integration of AI with omics technologies and biosensor platforms is discussed. In addition, ethical, regulatory, and practical challenges associated with AI-driven diagnostics are critically evaluated to present a balanced perspective on their future role in biochemical medicine.

2. Artificial Intelligence Concepts and Core Algorithms in Biochemical Diagnostics

2.1. Conceptual Foundations of Artificial Intelligence in Biochemistry

Artificial intelligence refers to a broad class of computational methodologies designed to perform tasks that traditionally require human intelligence, such as pattern recognition, decision-making, and predictive inference. In the context of biochemical diagnostics, AI does not aim to replace laboratory expertise but rather to augment analytical capacity by enabling the systematic interpretation of complex, high-dimensional biochemical data.

Machine learning (ML), a central subset of AI, focuses on the development of algorithms that learn statistical relationships directly from data without explicit rule-based programming. Unlike classical statistical models, which often rely on predefined assumptions regarding data distributions and linearity,

ML approaches are inherently data-driven and capable of modeling nonlinear, multivariate interactions among biochemical variables (Bishop and Nasrabadi, 2006; Jordan and Mitchell, 2015). This characteristic is particularly relevant for biochemical systems, where disease phenotypes frequently emerge from the interplay of multiple molecular pathways rather than isolated biomarkers.

Deep learning (DL), a specialized branch of machine learning, employs artificial neural networks with multiple hidden layers to model complex hierarchical representations of data. DL architectures have demonstrated exceptional performance in domains characterized by large datasets and intricate feature relationships, such as image analysis, speech recognition, and biomedical signal processing (LeCun et al., 2015). In biochemical diagnostics, deep learning enables the automated extraction of latent features from raw analytical outputs, reducing dependence on manual feature engineering and expert-defined rules.

The conceptual integration of AI into biochemistry reflects a paradigm shift in diagnostic reasoning. Traditional biochemical interpretation is largely hypothesis-driven, where predefined thresholds and reference intervals guide clinical decisions. In contrast, AI-based systems adopt a data-centric paradigm, allowing diagnostic patterns to emerge from empirical evidence rather than prior assumptions. This shift is particularly advantageous for complex diseases, where biochemical alterations may be subtle, heterogeneous, and context-dependent.

From a systems perspective, AI-driven biochemical diagnostics operate at the intersection of data acquisition, computational modeling, and clinical interpretation. High-throughput laboratory platforms generate structured numerical data, which serve as inputs for algorithmic learning. The resulting models generate probabilistic predictions, risk scores, or classification outputs that support, rather than supplant, clinical decision-making. This collaborative human-machine framework is increasingly recognized as the most effective pathway for translating AI innovations into clinical practice (Topol, 2019).

2.2. Machine Learning Paradigms for Biochemical Data Analysis

Machine learning algorithms can be broadly categorized into supervised, unsupervised, and semi-supervised learning paradigms, each offering distinct advantages for biochemical diagnostic applications.

2.2.1. Supervised Learning

Supervised learning algorithms are trained using labeled datasets, where input variables (biochemical measurements) are paired with known outcomes,

such as disease status or clinical endpoints. Common supervised learning techniques include linear and logistic regression, support vector machines (SVM), decision trees, random forests, and artificial neural networks.

In biochemical diagnostics, supervised learning is frequently employed for disease classification, outcome prediction, and biomarker-based risk stratification. For example, multivariate biochemical panels can be used to train classification models that distinguish between healthy and diseased states with higher sensitivity and specificity than single-marker approaches (Kourou et al., 2015). Support vector machines are particularly effective in handling high-dimensional biochemical datasets, where the number of variables may exceed the number of samples.

Random forest algorithms, which combine multiple decision trees through ensemble learning, offer robustness against overfitting and noise—common challenges in clinical biochemical data. Their inherent ability to estimate variable importance also provides partial interpretability, enabling the identification of influential biochemical features contributing to diagnostic predictions (Breiman, 2001).

2.2.2. Unsupervised Learning

Unsupervised learning algorithms operate on unlabeled data, aiming to identify intrinsic structures, clusters, or latent patterns within biochemical datasets. Common techniques include k-means clustering, hierarchical clustering, principal component analysis (PCA), and autoencoders.

In biochemistry, unsupervised learning is particularly valuable for exploratory data analysis, phenotype discovery, and molecular subtyping. By analyzing biochemical profiles without predefined outcome labels, these methods can reveal previously unrecognized disease subgroups, metabolic signatures, or biomarker co-regulation patterns (Hasin et al., 2017). Such insights are critical for advancing precision medicine, where patient stratification often precedes targeted diagnostic and therapeutic strategies.

Dimensionality reduction techniques, such as PCA, are commonly used to mitigate the curse of dimensionality inherent in biochemical datasets. These methods transform high-dimensional data into lower-dimensional representations while preserving the most informative variance, thereby facilitating visualization and downstream modeling.

2.2.3. Semi-Supervised and Hybrid Approaches

Semi-supervised learning combines labeled and unlabeled data, leveraging the abundance of unlabeled biochemical measurements typically available in clinical laboratories. This paradigm is particularly relevant in real-world diagnostic settings, where comprehensive outcome annotation is often limited by cost, time, or ethical constraints.

Hybrid learning strategies that integrate supervised and unsupervised components have gained increasing attention in biochemical diagnostics. For instance, unsupervised clustering may be used to identify latent biochemical phenotypes, followed by supervised classification to associate these phenotypes with clinical outcomes. Such approaches enhance model generalizability and reduce reliance on extensive labeled datasets (Beam and Kohane, 2018).

2.3. Deep Learning Architectures in Biochemical Diagnostics

Deep learning architectures represent a major advancement in machine learning by enabling the automated learning of hierarchical feature representations from complex data. Unlike traditional machine learning models that rely heavily on manually engineered features, deep neural networks are capable of extracting informative patterns directly from raw or minimally processed biochemical data (LeCun et al., 2015). This capability is particularly advantageous in biochemical diagnostics, where underlying disease mechanisms are often reflected in subtle, nonlinear, and high-dimensional molecular signatures.

2.3.1. Artificial Neural Networks (ANNs)

Artificial neural networks (ANNs) are among the earliest and most widely applied deep learning models in biomedical research. ANNs consist of interconnected layers of artificial neurons that transform input biochemical variables through weighted connections and nonlinear activation functions. In biochemical diagnostics, ANNs have been extensively used for disease classification, outcome prediction, and biomarker-based risk assessment due to their flexibility and universal approximation capability (Bishop and Nasrabadi, 2006).

ANN-based models are particularly effective when analyzing multivariate biochemical panels, where interactions among enzymes, metabolites, and proteins collectively inform disease states. Several studies have demonstrated that ANN models outperform traditional regression-based approaches in capturing nonlinear relationships between biochemical parameters and clinical

outcomes, especially in metabolic and oncological disorders (Kourou et al., 2015).

Despite their predictive power, ANNs are often criticized for limited interpretability, which poses challenges in clinical adoption. Consequently, recent research has focused on integrating explainability techniques, such as sensitivity analysis and feature attribution methods, to enhance the transparency of ANN-based biochemical diagnostic systems.

2.3.2. Convolutional Neural Networks (CNNs)

Convolutional neural networks (CNNs) were originally developed for image analysis but have increasingly been adapted for structured and semi-structured biomedical data. In biochemical diagnostics, CNNs are employed to analyze spectrometric outputs, chromatographic profiles, and spatially organized omics data, where local patterns and correlations carry diagnostic relevance (Esteva et al., 2019).

CNNs operate by applying convolutional filters that learn localized feature patterns, enabling the detection of characteristic biochemical signatures across different scales. For instance, CNN-based approaches have been successfully applied to mass spectrometry data to differentiate disease-specific metabolomic profiles with high accuracy. Their ability to reduce dimensionality while preserving informative features makes CNNs particularly suitable for high-resolution biochemical datasets.

The hierarchical feature extraction inherent to CNNs aligns well with the multilevel organization of biological systems, ranging from molecular interactions to pathway-level alterations. This structural compatibility has contributed to the growing adoption of CNN architectures in AI-driven biochemical diagnostics.

2.3.3. Recurrent Neural Networks (RNNs) and Temporal Modeling

Recurrent neural networks (RNNs) are designed to model sequential and temporal dependencies within data. In biochemical diagnostics, RNNs are particularly relevant for longitudinal laboratory measurements, where disease progression and treatment response are reflected in time-dependent biochemical trajectories (Shickel et al., 2018).

By incorporating memory mechanisms, RNNs capture temporal correlations among repeated biochemical measurements, enabling predictive modeling of disease evolution and early detection of pathological trends. Advanced variants,

such as long short-term memory (LSTM) networks, address the vanishing gradient problem and have demonstrated improved performance in modeling long-range dependencies within clinical time-series data.

The application of RNNs in biochemical diagnostics supports a transition from static, snapshot-based interpretation toward dynamic, trajectory-based diagnostic reasoning, which is essential for personalized and preventive medicine.

2.4. Feature Engineering and Data Preprocessing in Biochemical Data

The performance and reliability of AI-driven biochemical diagnostic systems are fundamentally dependent on data quality and preprocessing strategies. Biochemical datasets are often characterized by missing values, measurement noise, batch effects, and heterogeneous data distributions arising from differences in analytical platforms, laboratory protocols, and patient populations. Addressing these challenges through systematic preprocessing is a critical prerequisite for robust model development (Beam and Kohane, 2018).

2.4.1. Data Normalization and Scaling

Normalization and scaling techniques are employed to ensure comparability among biochemical variables measured on different scales. Common approaches include z-score normalization, min–max scaling, and log transformation, each selected based on data distribution characteristics. Proper normalization mitigates the dominance of high-magnitude variables and enhances numerical stability during model training.

In omics-integrated biochemical diagnostics, normalization is particularly important for reducing technical variability and preserving biologically meaningful variation. Failure to adequately normalize data can lead to biased model learning and reduced generalizability across clinical settings (Hasin et al., 2017).

2.4.2. Feature Selection and Dimensionality Reduction

High-dimensional biochemical datasets often contain redundant or non-informative variables that can degrade model performance and increase the risk of overfitting. Feature selection methods aim to identify the most informative biochemical parameters, improving model interpretability and computational efficiency. Techniques such as recursive feature elimination, regularization-based methods, and tree-based importance measures are commonly applied in this context (Breiman, 2001).

Dimensionality reduction techniques, including principal component analysis (PCA) and autoencoders, transform original biochemical variables into lower-dimensional representations while preserving essential information. These methods are particularly valuable for exploratory analysis and visualization, facilitating the identification of latent biochemical patterns associated with disease phenotypes.

2.4.3. Handling Missing and Noisy Data

Missing data is a pervasive challenge in clinical biochemistry, arising from incomplete testing, technical failures, or patient-specific factors. Common strategies for addressing missing values include imputation methods ranging from simple statistical substitution to advanced model-based approaches. The choice of imputation technique can significantly influence downstream model performance and must be carefully validated.

Noise reduction techniques, such as smoothing and outlier detection, further enhance data quality by minimizing the influence of analytical variability and measurement error. Robust preprocessing pipelines that integrate these steps are essential for ensuring the reliability and reproducibility of AI-based biochemical diagnostic models (Rajkomar et al., 2019).

2.5. Model Evaluation, Validation, and Performance Metrics in Biochemical Diagnostics

The evaluation and validation of artificial intelligence models constitute a critical phase in the development of reliable biochemical diagnostic systems. Unlike exploratory research settings, clinical and laboratory applications demand robust, reproducible, and generalizable model performance to ensure patient safety and diagnostic accuracy. Consequently, rigorous evaluation frameworks are essential for translating AI-driven biochemical models from computational prototypes into clinically meaningful tools.

2.5.1. Performance Metrics for Biochemical Diagnostic Models

Model performance in biochemical diagnostics is typically assessed using a combination of classification, regression, and probabilistic metrics, depending on the nature of the diagnostic task. For binary and multiclass disease classification, commonly employed metrics include accuracy, sensitivity (recall), specificity, precision, F1-score, and area under the receiver operating characteristic curve (AUC–ROC). Among these, sensitivity and specificity hold particular clinical relevance, as they directly relate to false-negative and false-positive diagnostic outcomes, respectively (Powers, 2020).

In many biochemical diagnostic scenarios, class imbalance is a prevalent challenge, especially when disease prevalence is low. Under such conditions, accuracy alone may provide a misleading representation of model performance. Metrics such as precision–recall curves and Matthews correlation coefficient (MCC) are therefore increasingly recommended for evaluating AI models trained on imbalanced biochemical datasets (Chicco and Jurman, 2020).

For regression-based biochemical predictions, such as estimating metabolite concentrations or disease risk scores, evaluation metrics commonly include mean squared error (MSE), root mean squared error (RMSE), mean absolute error (MAE), and coefficient of determination (R^2). These metrics quantify the deviation between predicted and observed biochemical values, providing insight into both model accuracy and stability across patient populations.

2.5.2. Internal Validation Strategies

Internal validation techniques are employed to assess model robustness during the training phase and to mitigate overfitting. Cross-validation methods, including k-fold cross-validation and stratified cross-validation, are widely used in biochemical diagnostics to ensure that model performance is not dependent on a specific data partition (Hastie et al., 2009).

In biochemical datasets characterized by limited sample sizes, leave-one-out cross-validation (LOOCV) is sometimes applied to maximize training data utilization. However, LOOCV may introduce high variance in performance estimates and should be interpreted cautiously. Bootstrapping approaches offer an alternative by generating multiple resampled datasets to estimate model uncertainty and performance variability.

The selection of appropriate internal validation strategies is particularly important when dealing with high-dimensional biochemical data, where the ratio of features to samples may be unfavorable. In such settings, improper validation can lead to overly optimistic performance estimates that fail to generalize beyond the training dataset.

2.5.3. External Validation and Generalizability

External validation represents a fundamental requirement for the clinical translation of AI-driven biochemical diagnostic systems. This process involves evaluating model performance on independent datasets obtained from different patient cohorts, laboratory settings, or analytical platforms. External validation provides a more realistic assessment of model generalizability and robustness under real-world conditions (Steyerberg et al., 2010).

In biochemical diagnostics, external validation is particularly challenging due to inter-laboratory variability, population heterogeneity, and differences in assay methodologies. Models trained on data from a single institution may exhibit performance degradation when applied to external cohorts unless appropriate normalization, calibration, and domain adaptation techniques are implemented.

Multi-center validation studies and federated learning frameworks have emerged as promising approaches for addressing these challenges. By enabling collaborative model development across institutions without centralized data sharing, these strategies support both generalizability and data privacy, aligning with ethical and regulatory requirements in clinical research (Sheller et al., 2020).

2.5.4. Model Calibration and Clinical Utility

Beyond predictive accuracy, model calibration plays a crucial role in biochemical diagnostics. Calibration assesses the agreement between predicted probabilities and observed outcomes, ensuring that risk estimates are clinically meaningful. Poorly calibrated models may yield accurate classifications while providing misleading probability estimates, thereby compromising clinical decision-making (Niculescu-Mizil and Caruana, 2005).

Calibration techniques such as Platt scaling, isotonic regression, and Bayesian calibration methods are commonly applied to improve probabilistic outputs. Decision curve analysis further complements traditional evaluation metrics by quantifying the net clinical benefit of AI models across different decision thresholds, offering insight into their practical utility in diagnostic workflows (Vickers and Elkin, 2006).

2.5.5. Reproducibility, Transparency, and Reporting Standards

Reproducibility and transparency are increasingly recognized as essential components of trustworthy AI-driven biochemical diagnostics. Standardized reporting guidelines, such as TRIPOD-AI and CONSORT-AI, have been proposed to enhance methodological rigor and facilitate critical appraisal of AI-based diagnostic studies (Collins et al., 2021).

Key considerations include clear documentation of data preprocessing steps, model architecture, hyperparameter selection, validation protocols, and performance metrics. Transparent reporting not only supports reproducibility but also enables clinicians and regulators to assess the reliability and limitations of AI-driven biochemical diagnostic systems.

Collectively, robust evaluation and validation frameworks are indispensable for ensuring that AI-based biochemical diagnostic models achieve clinical relevance, safety, and long-term impact. Without rigorous assessment, even highly accurate computational models risk failure during real-world implementation.

3. AI-Driven Biochemical Diagnostics in Disease-Specific Applications

Artificial intelligence–based biochemical diagnostic systems have demonstrated substantial potential across a wide spectrum of disease domains. By integrating complex biochemical data with advanced computational models, AI-driven approaches enable improved disease detection, stratification, and prognostic assessment beyond the capabilities of conventional diagnostic frameworks. Disease-specific applications represent a critical translational step, as they directly illustrate how AI methodologies can be operationalized within clinical biochemistry.

This section provides a comprehensive overview of AI-assisted biochemical diagnostic applications across major disease categories, with a focus on cancer, metabolic disorders, cardiovascular diseases, neurodegenerative conditions, and infectious diseases. Each subsection critically examines the role of biochemical biomarkers, data-driven modeling strategies, and clinical implications.

3.1. Cancer Diagnostics and Biomarker-Based AI Models

3.1.1. Biochemical Complexity of Cancer and Diagnostic Challenges

Cancer is a highly heterogeneous disease characterized by profound molecular, metabolic, and biochemical alterations. Tumor development and progression involve dysregulation across multiple biological levels, including genomic instability, aberrant protein expression, altered metabolic pathways, and disrupted signaling networks. These changes are reflected in complex biochemical signatures that evolve dynamically over time and vary significantly across cancer types and patient populations.

Traditional cancer diagnostics in clinical biochemistry often rely on a limited set of tumor-associated biomarkers, such as carcinoembryonic antigen (CEA), prostate-specific antigen (PSA), and cancer antigen 125 (CA-125). While these markers provide valuable clinical information, their diagnostic sensitivity and specificity are frequently insufficient for early-stage detection and precise disease stratification. Moreover, single-biomarker approaches

fail to capture the multifactorial nature of tumor biology, leading to false-positive results and delayed diagnosis in certain clinical contexts (Hanahan and Weinberg, 2011).

The inherent biochemical complexity of cancer underscores the need for multivariate diagnostic frameworks capable of integrating diverse biomolecular signals. AI-driven models are particularly well suited for this task, as they can simultaneously analyze large panels of biochemical variables and identify nonlinear interactions that are not apparent through conventional statistical analyses.

3.1.2. AI-Based Multimarker Panels in Cancer Detection

Machine learning approaches have increasingly been applied to the analysis of multimarker biochemical panels for cancer detection and classification. By integrating enzymatic activities, metabolic profiles, protein expression levels, and circulating biomarkers, AI models can generate composite diagnostic signatures with improved sensitivity and specificity.

Supervised learning algorithms, including support vector machines, random forests, and artificial neural networks, have been successfully employed to distinguish cancer patients from healthy controls based on serum and plasma biochemical profiles. Studies have demonstrated that AI-driven multimarker models outperform traditional threshold-based approaches, particularly in early-stage cancers where biochemical alterations are subtle and heterogeneous (Kourou et al., 2015).

Deep learning architectures further enhance diagnostic performance by automatically learning hierarchical representations from high-dimensional biochemical data. In metabolomics-based cancer diagnostics, convolutional neural networks have been applied to mass spectrometry and nuclear magnetic resonance datasets to identify disease-specific metabolic fingerprints. These approaches reduce reliance on manual feature selection and enable the discovery of previously unrecognized diagnostic patterns.

3.1.3. Metabolic Reprogramming and AI-Assisted Metabolomic Diagnostics

Metabolic reprogramming is a hallmark of cancer, characterized by altered energy production, biosynthetic demands, and redox balance. Changes in glycolysis, lipid metabolism, amino acid utilization, and mitochondrial function collectively contribute to tumor growth and survival. These alterations are reflected in the circulating metabolome, making metabolomic profiling a promising avenue for cancer diagnostics (Wishart, 2019).

AI-based metabolomic analysis enables the integration of complex metabolic datasets into predictive diagnostic models. Unsupervised learning techniques, such as clustering and dimensionality reduction, have been used to identify metabolic subtypes of cancer, while supervised models classify patients based on disease stage, aggressiveness, or treatment response. The ability of AI models to handle high-dimensional metabolomic data is particularly advantageous for detecting subtle metabolic shifts associated with early tumorigenesis.

Importantly, AI-assisted metabolomic diagnostics support a move toward minimally invasive cancer detection strategies, leveraging blood-based biochemical signatures rather than tissue biopsies. This approach aligns with emerging trends in liquid biopsy and precision oncology.

3.1.4. Proteomic and Enzymatic Biomarkers in AI-Driven Cancer Diagnostics

Proteomic alterations, including changes in protein abundance, post-translational modifications, and enzymatic activity, represent another critical dimension of cancer-associated biochemical dysregulation. Advances in mass spectrometry and immunoassay technologies have enabled large-scale proteomic profiling, generating datasets well suited for AI-based analysis.

Machine learning models have been applied to proteomic datasets to identify diagnostic and prognostic protein signatures across multiple cancer types. Random forest and neural network-based models, in particular, have demonstrated strong performance in classifying cancer subtypes and predicting clinical outcomes based on proteomic patterns. These approaches facilitate the identification of biomarker panels rather than single proteins, thereby improving diagnostic robustness (Kavakiotis et al., 2017).

Enzymatic activity profiles also provide valuable diagnostic information, as dysregulated enzyme function is closely linked to tumor metabolism and signaling. AI-driven analysis of enzyme panels enables the detection of coordinated activity changes that may be overlooked by traditional analytical methods.

3.1.5. Clinical Translation, Limitations, and Future Directions

Despite promising results, the clinical translation of AI-driven biochemical cancer diagnostics faces several challenges. Variability in sample collection, analytical platforms, and patient demographics can limit model generalizability. Moreover, the interpretability of complex AI models remains a critical concern, particularly in regulatory and clinical decision-making contexts.

To address these challenges, recent efforts have focused on model explainability, external validation across multi-center cohorts, and integration with clinical workflows. Hybrid diagnostic frameworks that combine AI-generated predictions with clinician expertise represent a pragmatic pathway for clinical adoption (Kavakiotis et al., 2017).

Looking forward, AI-assisted biochemical cancer diagnostics are expected to play an increasingly prominent role in precision oncology. The integration of biochemical data with genomic, imaging, and clinical information will further enhance diagnostic accuracy and enable personalized disease management strategies.

3.2. Metabolic Disorders and Diabetes: AI-Enhanced Biochemical Diagnostics

3.2.1. Biochemical Dysregulation in Metabolic Diseases

Metabolic disorders constitute a broad class of chronic diseases characterized by systemic dysregulation of biochemical pathways governing glucose homeostasis, lipid metabolism, insulin signaling, and energy balance. Among these conditions, diabetes mellitus represents one of the most prevalent and clinically significant metabolic disorders worldwide, posing substantial diagnostic and prognostic challenges. The biochemical complexity of metabolic diseases arises from the interplay between genetic predisposition, environmental factors, lifestyle behaviors, and progressive molecular alterations.

Conventional biochemical diagnostics for metabolic disorders primarily rely on a limited number of laboratory parameters, including fasting plasma glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), insulin levels, and lipid profiles. While these markers are essential for clinical management, they provide only a partial representation of the underlying metabolic state. Subclinical dysregulation, early insulin resistance, and heterogeneous disease phenotypes often remain undetected using standard diagnostic thresholds, delaying intervention and increasing the risk of long-term complications (American Diabetes Association, 2022).

The multifactorial and progressive nature of metabolic disorders underscores the need for integrative diagnostic approaches capable of capturing subtle biochemical perturbations across multiple pathways. AI-driven analytical frameworks are uniquely positioned to address this need by enabling multivariate interpretation of complex biochemical data.

3.2.2. Machine Learning Models for Diabetes Detection and Risk Prediction

Machine learning techniques have been extensively applied to biochemical datasets for the detection, classification, and risk stratification of diabetes. Supervised learning models, including logistic regression, support vector machines, random forests, and artificial neural networks, have demonstrated improved diagnostic performance compared to traditional rule-based approaches when applied to multivariate biochemical panels.

AI-based models can integrate routine laboratory parameters with demographic, anthropometric, and clinical variables to generate individualized diabetes risk scores. Such models are particularly effective for identifying prediabetic states and early metabolic dysfunction, where biochemical changes may not yet exceed conventional diagnostic thresholds. Several studies have shown that machine learning–based risk prediction models achieve higher sensitivity in detecting early-stage diabetes compared to HbA1c or fasting glucose alone (Kavakiotis et al., 2017).

Importantly, ensemble learning approaches, such as random forests and gradient boosting machines, offer robustness against noise and missing data—common challenges in real-world biochemical datasets. Their ability to capture nonlinear interactions among metabolic biomarkers enhances predictive accuracy and supports personalized diagnostic strategies.

3.2.3. AI-Assisted Metabolomic Profiling in Metabolic Disorders

Metabolomics provides a comprehensive snapshot of metabolic activity by quantifying small-molecule metabolites involved in central biochemical pathways. In metabolic disorders, alterations in amino acid metabolism, lipid profiles, tricarboxylic acid (TCA) cycle intermediates, and branched-chain amino acids have been consistently associated with insulin resistance and diabetes progression.

AI-based analysis of metabolomic data enables the identification of disease-specific metabolic signatures that extend beyond conventional biochemical markers. Unsupervised learning methods have been used to cluster patients based on metabolomic profiles, revealing distinct metabolic phenotypes associated with differential disease risk and treatment response. Supervised learning models further leverage these profiles to classify disease status and predict progression trajectories (Rhee et al., 2015).

Deep learning approaches have shown particular promise in metabolomics-driven diagnostics by capturing complex, nonlinear relationships within high-

dimensional datasets. These models facilitate the discovery of latent metabolic patterns that may serve as early indicators of metabolic dysfunction, supporting preventive and precision medicine initiatives.

3.2.4. Lipidomics, Insulin Resistance, and AI Integration

Lipid dysregulation is a hallmark of metabolic disorders and plays a central role in the development of insulin resistance and cardiovascular complications. Advances in lipidomics have enabled detailed characterization of lipid species, including phospholipids, sphingolipids, and fatty acids, generating rich biochemical datasets suitable for AI-based analysis.

Machine learning models have been applied to lipidomic profiles to distinguish individuals with insulin resistance, type 2 diabetes, and metabolic syndrome from healthy controls. These models often outperform traditional lipid panel–based diagnostics by incorporating information on lipid composition, saturation, and chain length, which are not captured by standard clinical assays.

AI-driven lipidomic diagnostics offer valuable insights into disease mechanisms and may inform personalized therapeutic strategies. By identifying lipid signatures associated with disease progression or treatment response, these approaches support the development of targeted interventions and monitoring tools (Wishart, 2019)

3.2.5. Clinical Implications and Translational Perspectives

The integration of AI into biochemical diagnostics for metabolic disorders has significant clinical implications. AI-based systems enable earlier detection of metabolic dysfunction, improved patient stratification, and more accurate prediction of disease progression and complications. These capabilities are particularly relevant in the context of population-level screening and preventive healthcare.

However, several challenges must be addressed to facilitate clinical translation. Data heterogeneity, population bias, and limited external validation remain critical concerns. Moreover, the interpretability of AI-generated predictions is essential for clinician trust and regulatory approval. Efforts to integrate explainable AI techniques and standardized validation frameworks are therefore crucial for the successful deployment of AI-assisted metabolic diagnostics.

As healthcare systems increasingly prioritize personalized and preventive medicine, AI-driven biochemical diagnostics are expected to play a central

role in the management of metabolic disorders. Continued interdisciplinary collaboration between biochemists, clinicians, and data scientists will be essential to realize the full potential of these Technologies (Wishart, 2019).

3.3. Cardiovascular Diseases: AI-Guided Biochemical Diagnostic Frameworks

3.3.1. Biochemical Basis of Cardiovascular Diseases

Cardiovascular diseases (CVDs) remain the leading cause of morbidity and mortality worldwide, encompassing a broad spectrum of conditions such as coronary artery disease, heart failure, hypertension, and arrhythmias. The pathophysiology of CVDs is intrinsically linked to complex biochemical processes, including lipid metabolism dysregulation, chronic inflammation, oxidative stress, endothelial dysfunction, and myocardial injury. These processes manifest through dynamic alterations in circulating biomarkers that evolve over time and vary across disease stages.

Conventional biochemical diagnostics in cardiology rely on established markers such as cardiac troponins, creatine kinase–MB (CK-MB), natriuretic peptides (BNP and NT-proBNP), C-reactive protein (CRP), and lipid panels. While these biomarkers are indispensable for acute diagnosis and risk stratification, they often provide a fragmented view of cardiovascular pathology. Subclinical disease states, early atherosclerotic changes, and heterogeneous patient phenotypes may not be adequately captured using isolated biochemical measurements (Libby et al., 2019).

The multifactorial nature of cardiovascular disease progression necessitates integrative diagnostic approaches capable of synthesizing information from multiple biochemical pathways. AI-driven analytical frameworks are particularly well suited to this challenge, as they can model complex, nonlinear interactions among diverse cardiovascular biomarkers.

3.3.2. Machine Learning Models for Cardiovascular Risk Stratification

Machine learning techniques have been widely applied to biochemical and clinical datasets for cardiovascular risk prediction and disease classification. Supervised learning models, including logistic regression, support vector machines, random forests, and gradient boosting algorithms, have demonstrated improved predictive performance compared to traditional risk scores when applied to multivariate biomarker panels.

AI-based cardiovascular risk models integrate biochemical parameters such as lipid fractions, inflammatory markers, renal function indicators, and metabolic variables to generate individualized risk profiles. These models are particularly effective in identifying high-risk individuals who may be misclassified by conventional scoring systems based on limited variables (Khera et al., 2016). Ensemble learning approaches, in particular, provide robustness against noise and inter-individual variability, enhancing generalizability across diverse patient populations.

Importantly, machine learning–driven risk stratification supports a shift from population-based cardiovascular risk assessment toward personalized prediction, aligning with contemporary preventive cardiology paradigms.

3.3.3. AI-Assisted Biomarker Panels in Acute and Chronic Cardiac Conditions

In acute cardiovascular events, such as myocardial infarction and acute heart failure, rapid and accurate biochemical diagnosis is critical for timely intervention. AI-based models have been developed to analyze temporal patterns of cardiac biomarkers, including serial troponin measurements, to improve diagnostic accuracy and reduce false-positive results associated with nonspecific biomarker elevation.

Recurrent neural networks and other temporal modeling approaches are particularly valuable in this context, as they capture dynamic changes in biomarker trajectories rather than relying on single time-point measurements. These models enhance early detection of acute cardiac injury and facilitate differentiation between acute and chronic myocardial stress (Shickel et al., 2018).

In chronic cardiovascular conditions, AI-driven analysis of longitudinal biochemical data enables monitoring of disease progression and treatment response. By integrating repeated measurements of natriuretic peptides, inflammatory markers, and metabolic indicators, AI models provide insights into patient-specific disease trajectories and support individualized therapeutic decision-making.

3.3.4. Inflammation, Lipidomics, and AI Integration in Cardiovascular Diagnostics

Inflammation and lipid dysregulation are central drivers of atherosclerosis and cardiovascular disease progression. Advances in lipidomics and inflammatory biomarker profiling have expanded the repertoire of measurable cardiovascular

risk indicators, generating high-dimensional datasets suitable for AI-based analysis.

Machine learning models have been applied to lipidomic profiles to identify specific lipid species and compositional patterns associated with atherosclerotic burden and cardiovascular events. These models often outperform traditional lipid measures by incorporating information on lipid subclasses, fatty acid saturation, and molecular structure (Wishart, 2019). Similarly, AI-driven analysis of inflammatory biomarkers enables refined risk stratification by capturing complex interactions among cytokines, acute-phase proteins, and metabolic mediators.

The integration of lipidomic and inflammatory data through AI-driven frameworks supports a more nuanced understanding of cardiovascular disease mechanisms and enhances diagnostic precision.

3.3.5. Clinical Translation and Future Directions

Despite promising advances, several barriers hinder the widespread clinical adoption of AI-assisted biochemical diagnostics in cardiology. Variability in assay methodologies, population heterogeneity, and limited external validation remain key challenges. Moreover, clinician acceptance depends on model transparency, interpretability, and demonstrable clinical benefit.

Ongoing efforts to integrate explainable AI techniques and standardized reporting frameworks are expected to facilitate clinical translation. Future research directions include the integration of biochemical data with imaging, genomics, and wearable sensor data to create comprehensive cardiovascular diagnostic ecosystems (Shickel et al., 2018).

As cardiovascular medicine increasingly embraces precision and preventive approaches, AI-guided biochemical diagnostics are poised to play a central role in early detection, risk stratification, and personalized disease management.

3.4. Neurodegenerative Disorders: AI-Enabled Biochemical Diagnostic Approaches

3.4.1. Biochemical Pathophysiology of Neurodegeneration

Neurodegenerative disorders, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, and Huntington's disease, are characterized by progressive neuronal dysfunction and loss, leading to irreversible cognitive and motor impairment. At the biochemical level, these disorders involve complex and overlapping mechanisms such as protein misfolding and aggregation, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation,

and dysregulated neurotransmitter metabolism. The multifactorial nature of neurodegeneration results in heterogeneous biochemical signatures that evolve across disease stages and vary substantially among individuals.

Conventional biochemical diagnostics for neurodegenerative diseases remain limited, particularly in the early and preclinical phases. Cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers—such as amyloid- β peptides, total tau, and phosphorylated tau—are widely used in Alzheimer’s disease, yet their invasive sampling requirements and imperfect specificity constrain routine clinical application. Blood-based biomarkers and peripheral biochemical indicators have shown promise but often lack sufficient sensitivity when interpreted in isolation (Jack et al., 2018).

These limitations highlight the need for integrative diagnostic strategies capable of synthesizing multiple biochemical signals into coherent disease-specific patterns. AI-driven analytical frameworks are uniquely suited to address this challenge by modeling complex, nonlinear relationships among diverse neurobiochemical markers.

3.4.2. Machine Learning for Early Detection of Neurodegenerative Diseases

Early detection represents one of the most critical unmet needs in neurodegenerative disease management, as pathological changes often precede clinical symptoms by years or decades. Machine learning models have increasingly been applied to biochemical and multimodal datasets to identify early disease signatures before overt neurological impairment becomes apparent.

Supervised learning approaches, including support vector machines, random forests, and neural networks, have been trained on combinations of CSF biomarkers, blood-based biochemical parameters, inflammatory markers, and metabolic profiles to distinguish early-stage neurodegenerative disease from normal aging. These models frequently outperform single-biomarker approaches by leveraging multivariate interactions and subtle biochemical deviations that are not detectable through threshold-based interpretation (Sabbagh et al., 2020).

Unsupervised learning techniques further contribute to early detection by identifying latent biochemical phenotypes associated with distinct neurodegenerative trajectories. Such approaches enable patient stratification based on underlying biochemical patterns rather than clinical symptom severity alone, supporting earlier and more precise diagnostic intervention.

3.4.3. AI-Assisted Analysis of Protein Aggregation and Misfolding

Protein misfolding and aggregation represent central pathological features of many neurodegenerative disorders. The accumulation of amyloid- β plaques, tau neurofibrillary tangles, α -synuclein aggregates, and huntingtin inclusions disrupts neuronal homeostasis and triggers downstream neurotoxic cascades. Advances in proteomics and biofluid analysis have enabled the quantification of aggregation-prone proteins and associated post-translational modifications, generating complex datasets suitable for AI-based analysis.

Machine learning models have been applied to proteomic profiles to identify disease-specific aggregation signatures and to differentiate among neurodegenerative conditions with overlapping clinical features. Deep learning approaches, in particular, facilitate the detection of subtle proteomic patterns associated with early pathological changes, enhancing diagnostic specificity and supporting differential diagnosis (Aebersold and Mann, 2016).

AI-driven analysis of protein aggregation biomarkers also enables longitudinal monitoring of disease progression and therapeutic response, providing a dynamic perspective on neurodegenerative pathology.

3.4.4. Metabolomic and Inflammatory Signatures in AI-Driven Neurodiagnostics

Metabolic dysregulation and chronic neuroinflammation play pivotal roles in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. Alterations in energy metabolism, lipid composition, amino acid turnover, and redox balance are reflected in both central and peripheral metabolomic profiles. These biochemical changes are often subtle and context-dependent, necessitating advanced analytical techniques for reliable interpretation.

AI-assisted metabolomic analysis enables the integration of high-dimensional metabolic data into predictive diagnostic models. Studies have demonstrated that machine learning models can identify disease-associated metabolomic signatures in blood and CSF that correlate with cognitive decline and neurodegenerative progression (Wishart, 2019). Similarly, AI-driven analysis of inflammatory biomarkers captures complex cytokine and immune signaling patterns linked to neurodegeneration, offering complementary diagnostic information.

The combined analysis of metabolic and inflammatory data through AI-based frameworks supports a systems-level understanding of neurodegenerative disease mechanisms and enhances diagnostic precision.

3.4.5. Clinical Translation, Challenges, and Future Perspectives

Despite significant advances, the clinical translation of AI-driven biochemical diagnostics for neurodegenerative diseases faces several challenges. Variability in biomarker measurement techniques, limited availability of longitudinal datasets, and population heterogeneity complicate model development and validation. Furthermore, the interpretability of complex AI models remains a key concern, particularly in disorders where diagnostic certainty has profound ethical and psychosocial implications.

Ongoing research efforts focus on improving model transparency, external validation, and integration with clinical workflows. The convergence of biochemical diagnostics with neuroimaging, genomics, and digital biomarkers is expected to further enhance AI-driven neurodiagnostic accuracy.

In the future, AI-enabled biochemical diagnostics are likely to play a central role in early detection, disease monitoring, and personalized therapeutic strategies for neurodegenerative disorders. By facilitating earlier intervention and more precise disease characterization, these approaches hold promise for transforming neurodegenerative disease management (Singer et al., 2016).

3.5. Infectious Diseases and Immune-Related Conditions: AI-Driven Biochemical Diagnostics

3.5.1. Biochemical Signatures of Infectious Diseases

Infectious diseases represent a major global health burden and pose unique diagnostic challenges due to their dynamic pathophysiology, rapid progression, and significant inter-individual variability. From a biochemical perspective, infections induce complex systemic responses involving inflammatory mediators, metabolic reprogramming, immune cell activation, and organ-specific biochemical alterations. These changes manifest as multifaceted biomarker patterns rather than isolated laboratory abnormalities.

Conventional biochemical diagnostics for infectious diseases typically rely on nonspecific inflammatory markers such as C-reactive protein (CRP), procalcitonin, erythrocyte sedimentation rate (ESR), and white blood cell counts. While these markers provide valuable information regarding inflammatory status, they lack specificity for pathogen identification, disease severity stratification, and prognosis. Moreover, early-stage infections may present with subtle biochemical changes that fall within normal reference ranges, complicating timely diagnosis (Singer et al., 2016).

The biochemical heterogeneity of infectious diseases underscores the need for integrative diagnostic frameworks capable of capturing coordinated changes across immune, metabolic, and organ-function biomarkers. AI-based analytical approaches are particularly well suited to address this complexity by enabling multivariate interpretation of high-dimensional biochemical datasets.

3.5.2. Machine Learning Models for Sepsis and Systemic Infections

Sepsis represents one of the most critical infectious syndromes, characterized by dysregulated host responses to infection leading to life-threatening organ dysfunction. Early detection of sepsis is essential for improving patient outcomes, yet remains challenging due to its heterogeneous clinical and biochemical presentation.

Machine learning models have been extensively applied to biochemical and clinical data for early sepsis detection and risk prediction. Supervised learning algorithms, including random forests, gradient boosting machines, and neural networks, integrate biochemical markers of inflammation, coagulation, renal and hepatic function, and metabolic status to generate early warning scores for sepsis onset (Komorowski et al., 2018).

Temporal modeling approaches, such as recurrent neural networks and long short-term memory (LSTM) models, are particularly effective in analyzing longitudinal biochemical trajectories preceding clinical deterioration. By capturing dynamic biomarker patterns rather than static thresholds, AI-based systems enable earlier and more accurate identification of septic patients compared to conventional rule-based criteria.

3.5.3. AI-Assisted Immune Biomarker Profiling

The immune response to infection involves coordinated activation of innate and adaptive immune pathways, reflected in complex cytokine, chemokine, and acute-phase protein profiles. Advances in immunoassay technologies have enabled high-throughput measurement of immune mediators, generating datasets well suited for AI-based analysis.

Machine learning approaches have been applied to immune biomarker panels to differentiate bacterial from viral infections, predict disease severity, and guide antimicrobial therapy. By integrating multiple immune parameters, AI models reduce diagnostic ambiguity and support more precise clinical decision-making, particularly in settings where pathogen-specific testing is delayed or unavailable (Herberg et al., 2016).

AI-driven immune profiling also supports personalized infection management by identifying immune response phenotypes associated with differential outcomes and treatment responses. This capability aligns with emerging concepts of precision infectious disease medicine.

3.5.4. Metabolic Reprogramming and AI-Based Infection Diagnostics

Infectious diseases induce profound metabolic reprogramming as host cells and pathogens compete for energy and biosynthetic resources. Alterations in glucose metabolism, lipid utilization, amino acid turnover, and mitochondrial function are hallmarks of systemic infection and immune activation.

Metabolomic profiling provides a comprehensive view of these metabolic changes, yet interpretation of high-dimensional metabolomic data remains challenging using conventional analytical approaches. AI-based models enable the integration of metabolomic datasets into diagnostic and prognostic frameworks, identifying metabolic signatures associated with infection type, severity, and progression (Wishart, 2019).

Studies have demonstrated that machine learning–based metabolomic analysis can distinguish between bacterial and viral infections, predict sepsis outcomes, and identify early markers of immune dysregulation. These findings highlight the potential of AI-assisted metabolomics to enhance infectious disease diagnostics beyond traditional inflammatory markers.

3.5.5. Clinical Translation and Implications for Precision Infectious Medicine

The integration of AI into biochemical diagnostics for infectious diseases has significant implications for clinical practice. AI-driven systems enable earlier detection of systemic infection, improved risk stratification, and more informed therapeutic decision-making. These capabilities are particularly valuable in critical care settings, where timely intervention is essential.

However, challenges related to data heterogeneity, model generalizability, and interpretability persist. Infectious disease biomarkers are influenced by host factors, comorbidities, and treatment interventions, necessitating robust external validation across diverse clinical settings. Additionally, ethical considerations related to automated decision support in acute care environments must be carefully addressed (Herberg et al., 2016).

Looking forward, AI-driven biochemical diagnostics are expected to play a central role in precision infectious medicine. The integration of

biochemical, immunological, genomic, and clinical data will further enhance diagnostic accuracy and support personalized treatment strategies. Continued interdisciplinary collaboration will be essential to translate these advances into routine clinical practice.

4. Omics Data Integration and Artificial Intelligence Synergy in Biochemical Diagnostics

4.1. Rationale for Multi-Omics Integration in Biochemical Diagnostics

The rapid advancement of high-throughput omics technologies has fundamentally transformed biomedical research and clinical biochemistry. Genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, and epigenomics each provide distinct yet complementary perspectives on biological systems. While single-omics approaches have contributed significantly to disease understanding, they often fail to capture the full complexity of molecular regulation underlying health and disease.

Biochemical diagnostics traditionally focus on downstream molecular readouts, such as enzyme activities and metabolite concentrations. However, these biochemical phenotypes emerge from multilayered regulatory mechanisms spanning gene expression, protein synthesis, post-translational modification, and metabolic flux. As a result, isolated biochemical measurements may lack sufficient context to explain disease heterogeneity and progression.

Multi-omics integration addresses this limitation by enabling a systems-level view of biological processes. By combining information across molecular layers, integrative omics approaches provide a more comprehensive representation of disease mechanisms, biomarker interactions, and pathway dysregulation. Artificial intelligence plays a critical role in this context, as conventional statistical methods are often inadequate for modeling the scale, dimensionality, and complexity of multi-omics data (Hasin et al., 2017).

4.2. Genomics and Transcriptomics in AI-Driven Diagnostics

Genomic data, including single nucleotide polymorphisms, copy number variations, and structural variants, provide foundational information regarding inherited disease susceptibility and genetic risk. Transcriptomic data further capture dynamic gene expression patterns that reflect cellular responses to environmental stimuli and pathological states.

AI-based models have been extensively applied to genomic and transcriptomic datasets for disease classification, risk prediction, and biomarker discovery.

Machine learning algorithms enable the identification of complex gene–gene interactions and regulatory networks that are difficult to detect using traditional analytical approaches. Deep learning architectures, in particular, have demonstrated strong performance in modeling high-dimensional transcriptomic profiles and uncovering latent gene expression signatures associated with disease phenotypes (Libbrecht & Noble, 2015).

In biochemical diagnostics, the integration of genomic and transcriptomic information enhances interpretability by linking biochemical abnormalities to upstream regulatory mechanisms. This integrative perspective supports more precise disease stratification and informs personalized diagnostic and therapeutic strategies.

4.3. Proteomics, Metabolomics, and Functional Biochemical Phenotyping

Proteomics and metabolomics occupy a central position in biochemical diagnostics, as they directly reflect functional molecular states. Proteomic data capture protein abundance, isoforms, and post-translational modifications, while metabolomic profiles represent the end products of cellular biochemical activity.

AI-driven analysis of proteomic and metabolomic datasets enables the identification of functional biomarkers that are closely associated with disease onset, progression, and treatment response. Machine learning models can integrate hundreds to thousands of molecular features to generate diagnostic signatures with improved sensitivity and specificity compared to single-marker approaches (Aebersold and Mann, 2016; Wishart, 2019).

Importantly, metabolomics provides a dynamic readout of metabolic reprogramming, making it particularly valuable for early disease detection. AI-based metabolomic diagnostics facilitate the discovery of subtle metabolic perturbations that precede overt clinical manifestations, supporting preventive and precision medicine initiatives.

4.4. AI Strategies for Multi-Omics Data Integration

The integration of multi-omics data presents significant analytical challenges due to differences in data structure, scale, noise characteristics, and missingness across omics layers. Artificial intelligence offers a diverse set of strategies to address these challenges and enable meaningful data fusion.

Early integration approaches concatenate features from multiple omics datasets into a unified representation prior to model training. While

conceptually simple, this strategy may exacerbate dimensionality issues and introduce noise. Intermediate integration methods employ representation learning techniques, such as autoencoders, to extract latent features from each omics layer before integration. These approaches reduce dimensionality while preserving biologically relevant information.

Late integration strategies combine predictions from separate omics-specific models through ensemble learning or meta-modeling frameworks. This approach offers flexibility and robustness, particularly when data availability varies across omics layers. Hybrid integration strategies that combine elements of early, intermediate, and late integration are increasingly explored to balance interpretability and predictive performance (Misra et al., 2019).

4.5. Clinical Implications and Translational Potential

The synergy between AI and multi-omics data integration has profound implications for biochemical diagnostics. Integrative models enable more accurate disease classification, improved biomarker robustness, and enhanced prediction of clinical outcomes. By capturing molecular interactions across multiple biological layers, AI-driven multi-omics diagnostics support a shift toward systems-level and mechanism-informed clinical decision-making.

However, clinical translation remains challenged by issues related to data standardization, computational complexity, and interpretability. Multi-omics datasets are often generated using diverse platforms and protocols, necessitating rigorous harmonization and validation. Moreover, the complexity of integrative AI models underscores the need for explainable approaches that facilitate clinician trust and regulatory acceptance.

Despite these challenges, continued advances in AI methodology, data infrastructure, and collaborative research frameworks are expected to accelerate the clinical adoption of multi-omics-driven biochemical diagnostics. As precision medicine initiatives expand, AI-enabled multi-omics integration is poised to become a cornerstone of next-generation diagnostic systems (Misra et al., 2019).

5. AI-Driven Biosensors and Point-of-Care Diagnostic Systems

5.1. Evolution of Biosensors in Biochemical Diagnostics

Biosensors have long played a pivotal role in biochemical diagnostics by enabling the selective and sensitive detection of biological molecules through the integration of biological recognition elements and physicochemical transducers (Grieshaber et al., 2008). Conventional biosensor systems have been widely

used for glucose monitoring, enzyme activity measurement, immunoassays, and environmental analysis. However, traditional biosensor platforms often operate under fixed analytical frameworks, limiting their adaptability to complex biological variability and dynamic diagnostic conditions.

Recent advances in microfabrication, nanotechnology, and materials science have significantly expanded biosensor capabilities, enabling miniaturization, enhanced sensitivity, and real-time biochemical analysis (Wang, 2006). Despite these technological improvements, biosensor signal interpretation has remained largely deterministic, relying on predefined calibration curves and threshold-based decision rules. Such approaches are often insufficient for capturing nonlinear biochemical patterns and heterogeneous physiological responses encountered in clinical practice.

The integration of artificial intelligence into biosensor systems represents a paradigm shift in biochemical diagnostics. AI-driven biosensors extend beyond simple analyte detection toward intelligent signal interpretation, adaptive sensing, and predictive diagnostics, thereby transforming biosensors into active components of data-driven diagnostic ecosystems (Bandodkar & Wang, 2014).

5.2. Artificial Intelligence Integration in Biosensor Signal Processing

Biosensor outputs are frequently affected by signal noise, baseline drift, cross-reactivity, and environmental interference, all of which may compromise analytical accuracy. AI-based signal processing techniques address these challenges by learning robust representations of meaningful biochemical signals directly from raw sensor data (Puiu et al., 2020).

Machine learning algorithms have been applied to biosensor data for noise reduction, feature extraction, and signal normalization. Supervised learning models enable classification of biosensor response patterns associated with specific analytes or pathological states, whereas unsupervised learning approaches facilitate anomaly detection and long-term sensor drift compensation. These capabilities enhance analytical robustness and operational stability across diverse diagnostic settings.

Deep learning architectures further advance biosensor signal interpretation by capturing complex temporal and spatial patterns within continuous data streams. Convolutional neural networks have demonstrated effectiveness in electrochemical and optical biosensor analysis, while recurrent neural networks support real-time monitoring of dynamic biochemical processes (Esteva et al., 2019).

5.3. Smart Biosensors and Adaptive Diagnostic Platforms

AI-driven biosensors enable the development of smart diagnostic platforms capable of adaptive sensing and real-time decision-making. Unlike static biosensor systems, smart biosensors dynamically adjust sensing parameters, analytical thresholds, and interpretation strategies based on learned biochemical patterns and contextual information (Bandodkar and Wang, 2014).

Adaptive biosensor platforms are particularly valuable in complex biological environments characterized by fluctuating analyte concentrations and background conditions. By continuously updating internal models, AI-enabled biosensors maintain diagnostic performance over extended monitoring periods. Furthermore, multiplexed biosensing combined with AI-driven pattern recognition supports multivariate biochemical diagnostics aligned with precision medicine principles.

5.4. Point-of-Care Diagnostics and AI-Enabled Decision Support

Point-of-care (POC) diagnostic systems aim to provide rapid and accurate diagnostic information at or near the site of patient care. While conventional POC devices offer advantages in speed and accessibility, they often lack the analytical sophistication required for complex biochemical interpretation (Wang, 2006).

The integration of AI into POC biosensor platforms enhances diagnostic performance by enabling automated interpretation of multidimensional biochemical data. AI-driven decision support systems analyze biosensor outputs in real time and generate clinically actionable insights rather than raw numerical values. Such systems have demonstrated promising applications in infectious disease screening, metabolic monitoring, and cardiovascular risk assessment (Puiu et al., 2020).

5.5. Wearable Biosensors and Continuous Biochemical Monitoring

Wearable biosensors represent an emerging frontier in biochemical diagnostics, enabling continuous monitoring of physiological and biochemical parameters in real-world environments. Advances in flexible electronics, microfluidics, and biocompatible materials have facilitated the development of wearable platforms capable of measuring metabolites, electrolytes, and biomarkers in sweat, saliva, and interstitial fluid (Bandodkar & Wang, 2014).

Artificial intelligence plays a central role in transforming wearable biosensors into intelligent monitoring systems. Machine learning algorithms analyze longitudinal biosensor data streams to detect anomalies, identify trends, and

predict health-related events. This capability supports early intervention, chronic disease management, and personalized health monitoring (Puiu et al., 2020).

5.6. Challenges and Future Perspectives

Despite significant progress, challenges remain in the widespread clinical adoption of AI-driven biosensor systems. Data quality, sensor calibration, interoperability, and regulatory compliance represent ongoing technical and institutional barriers. Moreover, model interpretability and external validation are critical for ensuring clinical trust and safety (Esteva et al., 2019).

Future research efforts are expected to focus on integrating biosensor-derived data with multi-omics profiles, electronic health records, and mobile health platforms. Such convergence will enable context-aware, adaptive diagnostic systems capable of supporting precision medicine across diverse healthcare settings.

6. Ethical, Regulatory, and Clinical Implementation Challenges of AI-Driven Biochemical Diagnostics

6.1. Ethical Considerations in AI-Assisted Biochemical Diagnostics

The integration of artificial intelligence into biochemical diagnostic systems raises a range of ethical considerations that extend beyond traditional laboratory practice. Unlike conventional diagnostic tools, AI-driven systems actively participate in decision-making processes by generating predictions, risk scores, and classification outputs that may directly influence clinical actions. This shift introduces ethical questions related to responsibility, accountability, and patient autonomy.

One of the primary ethical concerns involves algorithmic decision-making transparency. Many advanced AI models, particularly deep learning architectures, operate as complex, nonlinear systems whose internal logic is not readily interpretable by clinicians. This lack of transparency challenges the principle of explainability, which is essential for informed clinical decision-making and patient trust. In biochemical diagnostics, where laboratory results often guide critical therapeutic interventions, opaque algorithmic outputs may undermine clinician confidence and ethical accountability (Topol, 2019).

Another ethical issue relates to algorithmic bias. AI models trained on non-representative biochemical datasets may inadvertently encode population-specific biases, leading to differential diagnostic performance across demographic groups. Such biases can exacerbate existing health disparities and raise concerns

regarding fairness and equity in diagnostic access and outcomes. Addressing these issues requires careful dataset curation, bias auditing, and ongoing model evaluation across diverse populations (Char et al., 2018).

6.2. Data Privacy, Security, and Ownership

Biochemical diagnostics increasingly rely on large-scale data integration, combining laboratory measurements with clinical, genomic, and lifestyle information. The use of AI amplifies concerns related to data privacy, security, and ownership, particularly given the sensitive nature of health-related biochemical data.

Unauthorized data access, data breaches, and misuse of patient information pose significant risks in AI-driven diagnostic ecosystems. Robust data governance frameworks, encryption protocols, and secure data storage infrastructures are therefore essential to protect patient confidentiality. In addition, transparent policies regarding data ownership and secondary data use are critical for maintaining public trust and regulatory compliance (Price and Cohen, 2019).

The implementation of federated learning and privacy-preserving AI techniques offers promising solutions by enabling collaborative model development without centralized data sharing. Such approaches allow AI models to learn from distributed biochemical datasets while minimizing privacy risks, aligning ethical considerations with technological innovation.

6.3. Regulatory Frameworks and Clinical Validation

The clinical deployment of AI-driven biochemical diagnostic systems requires rigorous regulatory oversight to ensure safety, efficacy, and reliability. Regulatory agencies such as the U.S. Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) have begun to develop guidelines for software as a medical device (SaMD), including AI-based diagnostic tools.

A central regulatory challenge involves the dynamic nature of AI models. Unlike static diagnostic assays, AI systems may evolve through continuous learning and model updates, complicating traditional validation paradigms. Establishing clear criteria for model approval, performance monitoring, and post-market surveillance is therefore essential to ensure ongoing clinical safety (Esteva et al., 2019).

Clinical validation represents another critical hurdle. AI-driven biochemical diagnostics must demonstrate robust performance across independent cohorts, laboratory settings, and analytical platforms. Prospective clinical trials and real-

world evidence studies are increasingly recognized as necessary components of regulatory approval and clinical adoption.

6.4. Integration into Clinical Workflows

Successful implementation of AI-driven biochemical diagnostics depends not only on technical performance but also on seamless integration into existing clinical workflows. Laboratory information systems (LIS), electronic health records (EHRs), and clinical decision support systems must be interoperable with AI platforms to enable efficient data exchange and result interpretation.

Poorly integrated AI tools risk increasing clinician workload and cognitive burden rather than alleviating it. Human-centered design principles are therefore essential to ensure that AI outputs are presented in a clear, actionable, and clinically meaningful manner. In biochemical diagnostics, this includes intuitive visualization of multivariate biomarker patterns and transparent communication of diagnostic confidence and uncertainty (Rajkomar et al., 2019).

Training and education also play a crucial role in clinical integration. Clinicians and laboratory professionals must develop a foundational understanding of AI capabilities and limitations to appropriately interpret and contextualize algorithmic outputs within clinical decision-making processes.

6.5. Trust, Accountability, and Clinical Responsibility

The deployment of AI-assisted biochemical diagnostic systems raises fundamental questions regarding responsibility and accountability in clinical care. When diagnostic decisions are informed by algorithmic predictions, determining liability in cases of diagnostic error becomes complex. Clear delineation of roles among AI developers, healthcare institutions, and clinicians is necessary to establish ethical and legal accountability frameworks.

Building trust in AI-driven diagnostics requires transparency, reproducibility, and demonstrable clinical benefit. Explainable AI techniques, standardized reporting guidelines, and continuous performance monitoring contribute to trustworthiness by enabling clinicians to understand and evaluate algorithmic behavior.

Ultimately, AI-driven biochemical diagnostics should be positioned as decision-support tools rather than autonomous decision-makers. Preserving clinician oversight and judgment ensures that ethical responsibility remains grounded in human expertise while leveraging the analytical strengths of AI systems.

7. Future Perspectives and Conclusions

7.1. Emerging Trends in AI-Driven Biochemical Diagnostics

The convergence of artificial intelligence and biochemistry is reshaping diagnostic paradigms, moving clinical practice toward data-driven, predictive, and personalized frameworks. Advances in machine learning architectures, high-throughput analytical technologies, and digital health infrastructures are accelerating the development of next-generation biochemical diagnostic systems. Future diagnostic platforms are expected to integrate multivariate biochemical data with genomic, proteomic, metabolomic, and real-time biosensor outputs, enabling comprehensive molecular profiling at both individual and population levels.

One of the most prominent emerging trends is the transition from static, snapshot-based diagnostics to dynamic and longitudinal monitoring. AI-enabled systems capable of analyzing temporal biochemical trajectories will support early disease detection, continuous risk assessment, and adaptive therapeutic monitoring. This shift aligns with preventive medicine initiatives and the growing emphasis on proactive healthcare delivery (Topol, 2019).

Additionally, advances in explainable artificial intelligence are expected to play a critical role in enhancing clinician trust and regulatory acceptance. As AI models become increasingly integrated into biochemical diagnostics, transparent decision-making processes and interpretable outputs will be essential for ethical and clinical adoption.

7.2. Integration with Precision and Personalized Medicine

AI-driven biochemical diagnostics are poised to become central components of precision medicine strategies. By capturing complex molecular interactions and individual variability, AI-enabled systems facilitate personalized diagnostic interpretation and risk stratification. This capability is particularly relevant for multifactorial diseases, where heterogeneous biochemical signatures complicate traditional diagnostic approaches.

The integration of AI with multi-omics data and digital biomarkers will further enhance diagnostic resolution, enabling the identification of patient-specific molecular phenotypes and therapeutic targets. Such integrative frameworks support tailored clinical interventions, optimized treatment selection, and improved patient outcomes (Hasin et al., 2017).

Moreover, decentralized diagnostic platforms, including wearable biosensors and point-of-care systems, will expand access to personalized

biochemical monitoring beyond conventional laboratory settings. AI-driven interpretation of these data streams will enable real-time health assessment and early intervention across diverse healthcare environments.

7.3. Challenges and Research Directions

Despite significant progress, several challenges remain to be addressed to fully realize the potential of AI-driven biochemical diagnostics. Data heterogeneity, limited interoperability among analytical platforms, and variability in clinical workflows continue to hinder large-scale implementation. Standardization of data acquisition, preprocessing, and validation protocols will be essential for ensuring model generalizability and reproducibility.

Ethical and regulatory considerations will also shape future research directions. Ongoing collaboration among researchers, clinicians, regulators, and policymakers is required to establish governance frameworks that balance innovation with patient safety and data privacy. Prospective clinical trials and real-world evidence studies will play a crucial role in validating AI-based diagnostic systems and demonstrating their clinical value.

From a methodological perspective, future research is expected to focus on hybrid AI models that combine data-driven learning with mechanistic biochemical knowledge. Such approaches may enhance interpretability and bridge the gap between computational predictions and biological understanding.

7.4. Concluding Remarks

Artificial intelligence has emerged as a transformative force in biochemical diagnostics, offering unprecedented opportunities to enhance diagnostic accuracy, efficiency, and personalization. By enabling the integration and interpretation of complex biochemical datasets, AI-driven systems address many limitations of conventional diagnostic frameworks and support a paradigm shift toward predictive and preventive medicine.

This chapter has provided a comprehensive overview of AI-supported biochemical diagnostic systems, encompassing foundational concepts, algorithmic methodologies, disease-specific applications, multi-omics integration, biosensor technologies, and ethical and regulatory considerations. Collectively, these perspectives highlight the multifaceted role of AI in advancing biochemical diagnostics across research and clinical domains.

As technological innovation continues to accelerate, the successful translation of AI-driven biochemical diagnostics into routine clinical practice will depend on interdisciplinary collaboration, methodological rigor, and a

sustained commitment to ethical responsibility. With these foundations in place, artificial intelligence is poised to play a central role in shaping the future of biochemical medicine and improving healthcare outcomes worldwide.

Conclusions

Artificial intelligence has emerged as a transformative force in biochemical diagnostics, fundamentally redefining how complex biological data are interpreted and translated into clinical knowledge. Throughout this chapter, it has been demonstrated that conventional diagnostic paradigms—largely dependent on single biomarkers and static reference ranges—are increasingly inadequate for addressing the multidimensional, nonlinear, and heterogeneous nature of modern biomedical data.

AI-driven diagnostic systems provide a powerful framework for integrating diverse biochemical parameters, enabling more accurate disease detection, risk stratification, and prognostic assessment. By leveraging machine learning and deep learning methodologies, these systems capture complex interactions among biochemical markers that remain inaccessible to traditional analytical approaches. As highlighted across disease-specific applications, including cancer, metabolic disorders, cardiovascular diseases, neurodegenerative conditions, and infectious diseases, AI-enhanced biochemical diagnostics consistently improve diagnostic sensitivity, specificity, and clinical relevance.

The integration of artificial intelligence with multi-omics data further amplifies diagnostic precision by linking biochemical phenotypes to upstream molecular mechanisms. This systems-level perspective supports the transition toward precision and personalized medicine, where diagnostic interpretation is tailored to individual molecular profiles rather than population-based averages. In parallel, AI-driven biosensors, point-of-care diagnostic platforms, and wearable monitoring technologies expand the scope of biochemical diagnostics beyond centralized laboratories, enabling real-time and continuous health assessment.

Despite these advances, the successful clinical translation of AI-driven biochemical diagnostics depends on addressing key challenges related to data quality, model interpretability, regulatory oversight, and ethical responsibility. Robust validation frameworks, transparent reporting standards, and clinician-centered implementation strategies are essential to ensure patient safety, trust, and equitable access to AI-enabled diagnostic tools.

In conclusion, artificial intelligence represents not merely an incremental improvement but a paradigm shift in biochemical diagnostics. When developed and implemented responsibly, AI-driven systems have the potential to transform

diagnostic practice from reactive interpretation toward predictive, preventive, and personalized healthcare. Continued interdisciplinary collaboration among biochemists, clinicians, data scientists, and regulatory bodies will be critical for realizing the full clinical and societal benefits of artificial intelligence in biochemical medicine.

References

- Aebersold, R., Mann, M. (2016). Mass-spectrometric exploration of proteome structure and function. *Nature*, 537(7620), 347-355.
- American Diabetes Association. (2022). Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 45(Suppl. 1), S17-S38.
- Bandodkar, A. J., Wang, J. (2014). Non-invasive wearable electrochemical sensors: a review. *Trends in Biotechnology*, 32(7), 363-371.
- Beam, A. L., Kohane, I. S. (2018). Big data and machine learning in health care. *Jama*, 319(13), 1317-1318.
- Bishop, C. M., Nasrabadi, N. M. (2006). *Pattern recognition and machine learning* (Vol. 4, No. 4, p. 738). New York: springer.
- Breiman, L. (2001). Random forests. *Machine Learning*, 45(1), 5-32.
- Burtis, C. A., Bruns, D. E. (2014). *Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics-E-book: Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics-E-book*. Elsevier Health Sciences.
- Char, D. S., Shah, N. H., Magnus, D. (2018). Implementing machine learning in health care—addressing ethical challenges. *The New England Journal of Medicine*, 378(11), 981.
- Chicco, D., Jurman, G. (2020). The advantages of the Matthews correlation coefficient (MCC) over F1 score and accuracy in binary classification evaluation. *BMC Genomics*, 21(1), 6.
- Collins, G. S., Dhiman, P., Navarro, C. L. A., Ma, J., Hooft, L., Reitsma, J. B., Moons, K. G. (2021). Protocol for development of a reporting guideline (TRIPOD-AI) and risk of bias tool (PROBAST-AI) for diagnostic and prognostic prediction model studies based on artificial intelligence. *BMJ Open*, 11(7), e048008.
- Esteva, A., Robicquet, A., Ramsundar, B., Kuleshov, V., DePristo, M., Chou, K., Dean, J. (2019). A guide to deep learning in healthcare. *Nature Medicine*, 25(1), 24-29.
- Hanahan, D., Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646-674.
- Hasin, Y., Seldin, M., Lusis, A. (2017). Multi-omics approaches to disease. *Genome Biology*, 18(1), 83.
- Herberg, J. A., Kaforou, M., Wright, V. J., Shailes, H., Eleftherohorinou, H., Hoggart, C. J., IRIS Consortium. (2016). Diagnostic test accuracy of a 2-transcript host RNA signature for discriminating bacterial vs viral infection in febrile children. *Jama*, 316(8), 835-845.
- Grieshaber, D., MacKenzie, R., Vörös, J., Reimhult, E. (2008). Electrochemical biosensors-sensor principles and architectures. *Sensors*, 8(3), 1400-1458.

- Jack Jr, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Silverberg, N. (2018). NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 535-562.
- Jordan, M. I., Mitchell, T. M. (2015). Machine learning: Trends, perspectives, and prospects. *Science*, 349(6245), 255-260.
- Kavakiotis, I., Tsave, O., Salifoglou, A., Maglaveras, N., Vlahavas, I., Chouvarda, I. (2017). Machine learning and data mining methods in diabetes research. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 15, 104-116.
- Khera, A. V., Emdin, C. A., Drake, I., Natarajan, P., Bick, A. G., Cook, N. R., Kathiresan, S. (2016). Genetic risk, adherence to a healthy lifestyle, and coronary disease. *New England Journal of Medicine*, 375(24), 2349-2358.
- Komorowski, M., Celi, L. A., Badawi, O., Gordon, A. C., Faisal, A. A. (2018). The artificial intelligence clinician learns optimal treatment strategies for sepsis in intensive care. *Nature Medicine*, 24(11), 1716-1720.
- Kourou, K., Exarchos, T. P., Exarchos, K. P., Karamouzis, M. V., Fotiadis, D. I. (2015). Machine learning applications in cancer prognosis and prediction. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 13, 8-17.
- LeCun, Y., Bengio, Y., Hinton, G. (2015). Deep learning. *Nature*, 521(7553), 436-444.
- Libby, P., Buring, J. E., Badimon, L., Hansson, G. K., Deanfield, J., Bittencourt, M. S., Lewis, E. F. (2019). *Atherosclerosis. Nature Reviews. Disease Primers*, 5 (1), 56.
- Libbrecht, M. W., Noble, W. S. (2015). Machine learning applications in genetics and genomics. *Nature Reviews Genetics*, 16(6), 321-332.
- Misra, B. B., Langefeld, C., Olivier, M., Cox, L. A. (2019). Integrated omics: tools, advances and future approaches. *Journal of molecular endocrinology*, 62(1), R21-R45.
- Niculescu-Mizil, A., Caruana, R. (2005, August). Predicting good probabilities with supervised learning. In *Proceedings of the 22nd international conference on Machine learning* (pp. 625-632).
- Obermeyer, Z., Emanuel, E. J. (2016). Predicting the future—big data, machine learning, and clinical medicine. *The New England Journal of Medicine*, 375(13), 1216.
- Price, W. N., Cohen, I. G. (2019). Privacy in the age of medical big data. *Nature Medicine*, 25(1), 37-43.
- Puiiu, A., Becker, D., Bennett, D., Biasotti, M., Borghesi, M., De Gerone, M., Vale, L. (2020). Transition-edge sensors for HOLMES. *Journal of Low Temperature Physics*, 199(3), 716-722.

- Rajkomar, A., Dean, J., Kohane, I. (2019). Machine learning in medicine. *New England Journal of Medicine*, 380(14), 1347-1358.
- Rifai, N., Horvath, A. R., Wittwer, C. T., Hoofnagle, A. (Eds.). (2018). *Principles and applications of clinical mass spectrometry: small molecules, peptides, and pathogens*. Elsevier.
- Powers, D. M. (2020). Evaluation: from precision, recall and F-measure to ROC, informedness, markedness and correlation. *arXiv preprint arXiv:2010.16061*.
- Rhee, S. Y., Blanco, J. L., Jordan, M. R., Taylor, J., Lemey, P., Varghese, V., Shafer, R. W. (2015). Geographic and temporal trends in the molecular epidemiology and genetic mechanisms of transmitted HIV-1 drug resistance: an individual-patient-and sequence-level meta-analysis. *PLoS Medicine*, 12(4), e1001810.
- Sabbagh, M. N., Boada, M., Borson, S., Chilukuri, M., Doraiswamy, P. M., Dubois, B., Hampel, H. (2020). Rationale for early diagnosis of mild cognitive impairment (MCI) supported by emerging digital technologies. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 7(3), 158-164.
- Sheller, M. J., Edwards, B., Reina, G. A., Martin, J., Pati, S., Kotrotsou, A., Bakas, S. (2020). Federated learning in medicine: facilitating multi-institutional collaborations without sharing patient data. *Scientific reports*, 10(1), 12598.
- Shickel, B., Loftus, T. J., Ozrazgat-Baslanti, T., Ebadi, A., Bihorac, A., Rashidi, P. (2018). DeepSOFA: a real-time continuous acuity score framework using deep learning. *ArXiv e-prints*, 1802.
- Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., Angus, D. C. (2016). The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *Jama*, 315(8), 801-810.
- Steyerberg, E. W., Vickers, A. J., Cook, N. R., Gerds, T., Gonen, M., Obuchowski, N., Kattan, M. W. (2010). Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology*, 21(1), 128-138.
- Topol, E. J. (2019). High-performance medicine: the convergence of human and artificial intelligence. *Nature Medicine*, 25(1), 44-56.
- Vickers, A. J., Elkin, E. B. (2006). Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models. *Medical Decision Making*, 26(6), 565-574.
- Wang, J. (2006). Analytical electrochemistry. In *Analytical Electrochemistry, Third Edition* (pp. 1-250).
- Wishart, D. S. (2019). Metabolomics for investigating physiological and pathophysiological processes. *Physiological Reviews*.
- Yu, K. H., Beam, A. L., Kohane, I. S. (2018). Artificial intelligence in healthcare. *Nature Biomedical Engineering*, 2(10), 719-731.

Biyokimyada Yeni Yaklaşımlar

Editörler:

Doç. Dr. İsmet Meydan

Doç. Dr. Uğur Özdek