

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).

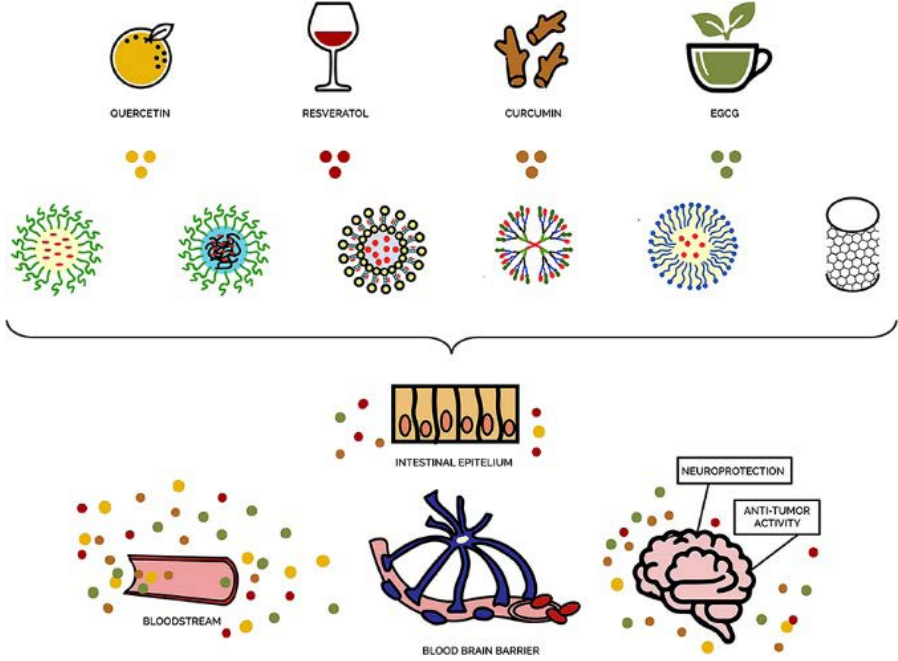
2. NANOTEKNOLOJİ İLE ANTİOKSIDAN ETKİNLİĞİN ARTIRILMASI

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. NANOFORMÜLASYONLAR 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 retiküloendotelial 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; - Stabilité 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 polifenolü 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)** kullanımınıdır. TAT peptidi gibi küçük katyonik peptitler, nanopartiküllerin plazma membranından translokasyonunu kolaylaştırarak antioksidanın doğrudan sitoplazmaya girişini sağlar. Bu durum, antioksidanın hücre içi organellerde, özellikle de hücresel 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 hücresel 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>