

NANOTEKNOLOJİNİN DERMATOLOJİ ALANINDA KULLANIMI

NANOTECHNOLOGY USE IN DERMATOLOGY

Sibel Berksoy Hayta*, Melih Akyol**

*Dr. Öğretim Üyesi, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

**Prof. Dr., Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Yazışma Adresi: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Sivas.

e-posta: drberksoy@gmail.com

Çıkar çatışması: Bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

ABSTRACT

Nanoscience represents the study of particles on an atomic or molecular scale, whose size is measured in nanometers. Nanotechnology is an emerging branch of engineering that involves the use of particles on a nanoscale (1-100 nm). Applying this novel concept of nanotechnology in the field of dermatology for diagnostic, therapeutic and preventive applications is the Nanodermatology. Nanotechnology has revolutionized the treatment of several skin diseases by its armamentarium of nano particles each with different physico-chemical properties. In this article, we attempt to clarify the foundations of nanotechnology, and demonstrate their contribution to new advances in dermatology as well as medicine in general. Nanotechnology is clearly the future for dermatology.

Key words: Nanotechnology, dermatology

ÖZET

Nanobilim, büyüklüğü nanometre cinsinden ölçülen atomik veya moleküler ölçekte parçacıklarla ilgilenen alan olarak tanımlanabilir. Nanoteknoloji, nano ölçekli (1-100 nm) parçacıkların kullanımını içeren yeni bir mühendislik dalıdır. Nanoteknoloji alanındaki bu yeni kavramın, tanı, tedavi ve önleyici uygulamalar için dermatoloji alanında uygulanması Nanodermatolojidir. Nanoteknoloji, her biri farklı fiziko-kimyasal özelliklere sahip nano parçacıklarla çeşitli cilt hastalıklarının tedavisini değiştirecektir. Bu makalede, nanoteknolojinin temellerini açıklığa kavuşturmaya ve genel olarak tıp gibi dermatolojideki yeni gelişmelere katkılarını göstermeye çalışacağız. nanoteknoloji dermatoloji için çok önemli bir alan olduğu unutulmamalıdır. Nanoteknoloji dermatoloji için açık bir gelecektir.

Anahtar sözcükler: Nanoteknoloji, dermatoloji

GİRİŞ

Nanoteknoloji, nano ölçekli partiküllerin teknolojik veya bilimsel uygulamalar için kullanımını ile ilgilenen yeni bir mühendislik dalıdır. Nanopartikül, en az bir boyutu 100 nanometre (nm)'den daha

küçük olan herhangi bir malzemeyi tanımlamak için kullanılan bir terimdir.

Nanobilim, boyutları bir metrenin milyarda biri (yani, 10^{-9} m) olan, nanometre cinsinden ölçülen, atomik veya moleküler

partiküllerin incelenmesine ilişkin bilim dalıdır. Nanoteknoloji, nano ölçekli partiküllerin teknolojik veya bilimsel uygulamalar için kullanımını ile ilgilenen yeni bir mühendislik dalıdır.^{1,4} Nanopartikül, en az bir boyutu 100 nanometre (nm)'den daha küçük olan herhangi bir malzemeyi tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Nanopartiküller birçok şeklide (küreler, çubuklar, dendritik), çözünebilir veya çözünmez formlarda olabilirler. Organik ve inorganik olarak ayrılabilir.^{4,5} Nanoteknoloji ile işlenmiş bu partiküller birçok yeni fizyokimyasal, elektronik, optik, mekanik, katalitik ve termal özellikler sergilerler. Bu özellikler, büyük oranda artan yüzey alanı/hacim oranı ile ilişkilidir. Nanoteknolojinin biyoloji, kimya, tekstil endüstrisi, elektronik endüstrisi ve tıp gibi çok sayıda alanda kullanımı vardır.^{3,4} Nanoteknoloji ile üretilen malzemelerin ve cihazların daha hızlı, daha küçük, daha güçlü, daha verimli ve çok yönlü olması beklenmektedir. Tanı ve tedavi açısından nanoteknoloji ile işlenmiş bu partiküllerin, bir çok ilaca/yönteme göre daha spesifik, etkili, özelleştirilebilir ve uygun maliyetli olacağı öngörülmektedir.^{4,6}

Nanodermatoloji terimi, nanoteknolojinin yararlarının tanısal ve tedavi anlamında dermatoloji ve kozmetoloji alanında kullanımını kapsar.^{3,4} Bu yeni teknolojinin uygulanması birçok deri hastalığının tedavisinde ve tanı yöntemlerinde devrim yaratmıştır.^{1,2}

Topikal olarak kullanılacak birçok madde suda az çözünür ya da çözünmez. Bu maddeler hedefe ulaşmadan bozulabilir, denature olabilir, doku ve organlarda nonspesifik dağılımla birlikte istenmeyen yan etkiler oluşturabilmeleri yanında, hedef dokularda istenen etkiyi ortaya çıkaramayabilirler. Bu gerçekler eşliğinde dermatolojinin yeni tedavi ajanlarına ihtiyacı olduğu aşikardır. Bu nedenle yeni ilaç geliştirme konusundaki çalışmalar giderek artmaktadır. Bunlar içinde nanoteknoloji yoluyla üretilen ilaçların

sayısı giderek artmakta ve ön plana çıkmaktadır. Nanoteknoloji ile deri bariyerinin kontrolü ve sürekli ilaç salınımının olabilecek olması heyecan vericidir.⁷

Günümüzde nanomoleküller dermatoloji alanında, güneşten koruyucular, emolyenler, topikal tedaviler, tanısal yaklaşım ve tedavi amaçlı kullanılmaktadırlar (Tablo 1).³ Nanotıp alanında ortaya çıkan gelişmeler, tanı ve tedavi uygulamaları için yeni nanomalzemelerin, yeni özelliklerinden yararlanma isteğini de arttırmıştır. Lipofilik nanopartikül tipleri transkutanöz ilaç verme için tasarlanmıştır. Pek çok katı lipid nanopartikül ve lipozomal dağıtım sistemleri ticarileştirilmiş ve daha birçoklarının da klinik çalışmaları devam etmektedir.²

Ayrıca nanomalzemeler ilaç taşıyıcı olarak, görüntülemeye kontrast ajan olarak, gen tedavilerinde, kanser hastalığının teşhis ve tedavisi amacıyla kullanılabilirler.⁸⁻¹¹ Nanomalzemeler, gelişmiş geçirgenlik ve tutunma özelliklerine dayanarak pasif tümör hedeflemesi için veya bağlanmış homing ligandları ile aktif tümör hedeflemesi için tasarlanabilirler.⁹

Deri özellikle hidrofilik özellikteki ekzojen moleküllerin geçişine izin vermeyen bir yapıya sahiptir. Stratum corneum intracelüler lipit matrisi yapısından dolayı terapotik madde geçişindeki ilk engeldir. Bu güçlü bariyer molekül ağırlığı 500 daltondan büyük ilaçların geçişine direnç oluşturur.⁷ Deri, penetrasyon açısından mekanik nano-gözenekli bir bariyer gibidir, bu hidrofilik gözeneklerin 0.4-36.0 nm arasında bir çapa sahip olduğunu tahmin edilmektedir.¹² Bu mikro kanallara ek olarak, mikro iğneler veya mekanik abradörler deride >100 nm'lik gözenekler açarak küçük ya da büyük moleküllerin ve hatta bakterilerin bile geçişine izin verebilirler. Bu bariyeri biraz daha bozmak ve geçişi daha hızlandırmak adına ultrason veya elektroporasyon, gen tabancası ve bant soyma gibi birçok yöntemden de

faýdalanılabılır. Bazı kimyasal ajanlarda bu bariyerin etkisini azaltmak için

kullanılabılır. Fakat güvenlik problemleri oluşturabilirler.^{2,7}

Tablo 1. Nanoteknolojinin dermatolojik kullanım alanları

Kozmetikler Nemlendiriciler Güneşten koruyucular Akne tedavisi Yara iyileşmesi Antiseptik ajanlar Tanısal yöntemler	İnflamatuvar deri hastalıkları tedavisi Işık bazlı tedaviler ve lazerler Aşılama Kanser tedavisi Saç hastalıkları Transdermal ilaç taşınımı
---	--

Terapötik açıdan kutanöz yolla ilaç uygulamasının, hedefe spesifik tedavi, azaltılmış sistemik toksisite, ilk geçiş metabolizmasından kaçınma, farklı hasta popülasyonları için değişken doz ayarlaması yapabildiği gibi bir çok avantajları vardır. Etkili terapötik kullanım için, nanopartiküllerin bazen direkt, bazen de reseptör aracılı süreçler vasıtasıyla stratum korneum bariyerini aşabilmeleri ve hücrelere girebilme özellikleri olmalıdır.¹³ Nanoteknolojiyle üretilen yeni taşıyıcılar, geçilmez cilt bariyeri boyunca kontrollü ve sürekli ilaç dağıtımına yönelik heyecan verici gelişmeler yaratmaktadır. 500 nm ve daha küçük boyuttaki partiküller, daha büyük moleküllere göre daha üstün geçiş özelliklerine sahiptirler.^{6,14,15} Küçük boyut gerekli bir özelliktir ancak nanomalzemelerin topikal bir taşıyıcı olarak etkinlik kazanması için diğer bazı özelliklere de ihtiyaç duyulmaktadır. Optimal olarak, bu nanopartiküllerin, birincil olarak cilt bariyerinde kutanöz gözenekler yoluyla ilaçları taşıması, nüfuz ettikten sonra taşınan ilacı kendiliğinden serbest bırakması ve hedefe yönelik birikime izin vererek, uzun süreli etki oluşturabilmesi gerekir. Bunlara ek olarak bu ürünlerde, tasarımlarının ve hedefin bir parçası olarak, çeşitli fizyolojik varyasyonlara göre doz ayarlaması yapılabilir.⁷

Nanodermatolojide umut verici gelişmeler sadece topikal ilaç uygulamasını ile ilgili

değildir. Günümüzde nanopartiküllerin, özellikle melanom gibi deri kanserlerinin tedavisinde, ilaç olarak kullanımı üzerine birçok çalışma bulunmaktadır. Nanoteknoloji, retiküloendotelial sistem tarafından yakalanmadan tümör emilimasyonu sağlayan, ilaçların dolaşım süresinde düzelmeye ve ilaç toksisitenin en alt düzeye indirilmesini sağlayan terapötik maddelerin geliştirilmesine olanak tanır.¹⁶

Nanoterapötik uygulamaları araştıran çalışmalar: deri kanseri görüntüleme ve hedefli terapötikler, immünomodülasyon ve aşı sunumu, antimikrobiyaller ve yara iyileşmesi konularını içerecek şekilde üç ana alanda yoğunlaşmıştır.²

Kozmetik

Taşınmanın kolaylaştırılması, daha iyi penetrasyona ve aktif bileşiklerin oksidasyona karşı korunmasına yardımcı olmak amacıyla birçok kozmetik içerik nanopartiküller içerisine yerleştirilmektedir. Metal veya metal oksit nanopartiküller, antibakteriyel, antifungal, fotoprotektif ve hücre rejenerasyonunu arttırmak amaçlı kozmetik ürünlerde sıkça kullanılmaktadır (5). Retinoidler, kas gevşetici özelliklere sahip inhibitör nörotransmitter gamma-amino-butirik asit (GABA), botulinum toksin ve düşük moleküler ağırlıklı nano hyalüronik asit nanopartikülleri, kırışıklık önleme ve azaltma amacıyla lokal kullanıma sunulmuştur. Kozmetik pazarında

nanoartikül içerikli ürün sayısı her geçen gün daha da artmaktadır.^{1,17-19}

Nemlendiriciler

Atopik dermatit, psoriasis, ihtiyosis gibi birçok dermatozun tedavisinde ana temel, derinin yeterli nem miktarının sağlanabilmesidir. Konvansiyonel nemlendiricilerde en önemli sorun seramid gibi bileşenlerin aktif bölgeye tam olarak ulaştırılamamasıdır. Terapötik etkiyi artırdıklarından, hidrofobik materyallerin taşınımı için nanoemülsiyonlar, SLN'ler ve lipozomlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu nanoartikllerin kullanımı parçacık boyutunun azalması ve uygun taşınımın sağlanması, uygulanan preparatın görünmezliğinin sağlanması, yağlılık hissinin ortadan kalkması gibi pek çok sayıda olumlu özelliği beraberinde getirmektedir.¹

Sa Hastalıklar

Sa hastalıklarının tedavisinde kullanılan immunosupresan/immünomodülatör ilaçların sistemik yan etkilerini azaltmak için nanoartikl ile taşınmasıyla ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Minoksidil, siklosporin, finasterid, flutamid, katyonik serin parçacıkları gibi birçok ürünün nanoartikllerle kapsllendiklerinde daha iyi penetrasyon sağladıkları, daha efektif oldukları, sistemik yan etkilerinde azalma olduğu gösterilmiştir.²⁰

Güneşten koruyucular

Titanyum dioksit (TiO₂) ve çinko oksit (ZnO) nanoartiklleri yansıtma, kırma, adsorbe etme yetenekleri nedeniyle güneşten koruyucu ürünler içinde sıklıkla kullanılmaktadır. Elmas nanoartikllerinin, hücre kültürü ve fare modelinde UVB korunmasında etkin olabileceği gösterilmiştir.²¹ İnsan keratinosit kültüründe yapılan çalışmalarda, karboksifullerenlerinde oksijen radikallerini toplayarak UVB'den korunmada etkin olabileceği gösterilmiştir.^{22,23}

Akne tedavisi

Klindamisin, benzoil peroksit, salisilik asit, retinoik asit, siproteron asetat, finasterid gibi akne tedavisinde kullanılan birçok ajanın nanoartikllerle taşınımı ile etkinliklerinde artış ve yan etkilerinde azalma olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir.²⁴ Nitrik oksit (NO) salınımlı nanoartikllerin geniş spektrumlu antibakteriyel ve immünmodülatör etkileri gösterilmiş olup, insan keratinositlerinde IL1 beta, TNF alfa, IL8 ve IL6'da azalma sağlayarak ve *P.acnes* oğalımını engelleyip ve immünolojik yanıtı baskılayarak akne de etkin olabilecekleri bildirilmiştir.²⁵⁻²⁸

Fullerenlerin çok sayıda karbon ile oksijen radikallerini toplayarak antiinflamatuvar etki oluşturdukları, *P.acnes*'in lipaz aktivitesini azaltıp sebum üretimini azalttıkları gösterilmiştir.²⁷

Antiseptik ve antibakteriyel

Gümüş, TiO₂, Zn, NO gibi bazı nanoartikller hücre içerisinde reaktif oksijen radikallerinde artış yaparak protein sentezinde bozulma, hücre duvar hasarı, DNA hasarı oluşturucu etkileri nedeniyle antiseptik ve antibakteriyel olarak kullanılmaktadırlar.^{5,29}

Antiparaziter

Altın ve gümüş nanoartikllerinin leishmania tedavisinde, promastigot proliferasyonunu azalttığı, amastigot büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir.^{30,31} Gümüş nanoartikllerinin UVB ile birlikte fare modelinde lokal kullanımında, lezyon iyileşmesinde ve dalaktaki parazit yükünde azalma sağladığı gösterilmiş.³²

Selenyum nanoartikllerinin antiviral, antiinflamatuvar, antioksidan özellikleri ile in vivo ve in vitro olarak fare makrofajlarında promastigot ve amastigotlar üzerine etkili olduğu gösterilmiştir.³³

ZnO nanoartikllerinin hücre membranında yağ oksidasyonunu arttırarak

antibakteriyal özellik gösterdiği saptanmış, parazit kültüründe promastigot ve amastigotlar üzerinde, doz bağımlı, etkinliği gösterilmiştir.³⁴

Grafen oksit nanopartiküllerinin fototermal etkisinden yararlanarak leishmania fare modelinde antiparaziter etkisi klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal değerlendirme ile gösterilmiştir.³⁵

Antifungal

Griseofulvin ve azol grubu birçok ilaç değişik nanopartikül taşıyıcı sistemle birleştirilmiş olup ilaçlara ait yan etkilerde azalma, etki artımı, ilaç etkileşim riskinde azalma gösterilmiştir.³⁶

Altın nanaopartiküllerinin tavşan modeli onikomikozda, fotodinamik tedavi ile birlikte etkin olduğu bildirilmiştir.³⁷

Gümüş nanopartiküllerinin flukanazol dirençli tinea kapitiste, kültürde, *Trikofiton violaceum* üzerine etkin, *M.canis* ve *gypseum*'a etkisiz olduğu, makro halinden daha geniş spektrumlu antibakteriyel, antifungal, antiinflamatuvar etki sağladığı gösterilmiştir.³⁸

NO salınımlı nanopartiküllerin *Trikofiton rubrum* dermatofitozunda invitro modelde IL 2,6,10 ve TNF alfa seviyelerinde azalma yaptığı, doku hasarında azalma sağladığı gösterilmiştir.^{39,40}

İnflamatuvar deri hastalıklarının tedavisi

İnflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan kortikosteroid, metotreksat, siklosporin, takrolimus, psoralen gibi birçok konvansiyonel ajanın uygun nanaopartiküllerle taşınımıyla tolerasyonlarında artış, daha güvenli ve daha etkin olarak kullanılacakları çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir.⁴¹⁻⁴⁴

Palladium ve platiniumun katalitik etki ile deri inflamasyonuna karşı antioksidan etkiler sergiledikleri, süperoksit dismutazı arttırdığı için vitiligo ve yaşlanma karşıtı olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir.⁴⁵

Yara iyileşmesi

Biyouyumlu, biyoçözünür yapıdaki kitin nanofibrillerinin fibroblast proliferasyonu ve kollojen sentezi üzerine olumlu etkileri yanında sitokin ve makrofaj sekresyonlarında regülasyon yaparak yara iyileşmesinde olumlu etkileri gösterilmiştir.⁴⁶⁻⁴⁸

Gümüş nanopartiküllerinin fibroblast proliferasyonu, kollajen artışı, proinflamatuvar sitokin miktarında azalma ve antiinflamatuvar etkileri yanında geletinase aktivitesinde azalma, membran hasarı, DNA ve/veya RNA denatürasyon ile antimikrobiyal etki oluşturarak yara iyileşmesinde etkin olabileceği gösterilmiştir.⁴⁹⁻⁵¹

Titanyum ve NO'in antimikrobiyal etkinlikleri ile yara iyileşmesinde olumlu etki yapabileceği gösterilmiştir.⁴⁹⁻⁵¹

Topikal aşılama

Deri, bağışıklık sistemi için çok önemli bir organdır. Nanoparçacıklar, humoral ve hücreli aracılı bağışıklık gelişimi için tasarlanabilir. Bağışıklık cevabını ortaya çıkarmak için deride langerhans ve dendritik hücre aktivasyonu topikal aşılama ile sağlanabilir. Aşıların hedefi penetrasyonun artırılması açısından kıl follikülleridir. Topikal aşılama deri ve sistemik enfeksiyöz hastalıkların ve malignansinin önlenmesinde stratejik öneme sahiptir.⁵²

Tanıda 'nano'

Nanopartiküller floresan, manyetik ve elektrik iletkenlik özelliklerine sahip olabilirler ve bu özellikleri ile çeşitli hastalıkların tanısında yardımcı olabilirler. Nanopartikül yüzeyine eklenen patojen spesifik antikor, toksin, nükleik asit gibi yapılar ile az miktarda doku numunesi kullanılarak yüksek hassasiyette çalışılarak kısa zaman da sonuç alınabilir.^{1,4,7}

Nanodiyagnozda kullanılan çeşitli nanopartiküller arasında optik kumaşlar, altın nanopartikülleri, kuantum noktaları,

manyetik özelliklere sahip nanopartiküller vb. vardır.^{53,54}

Fiber optik içeren kumaştan yapılmış giysiler kullanılarak deri lezyonlarının boyutlarının belirlenmesi ve takibi, nevüs haritalaması ve takibi yapılabilir. Isı-inflamasyon takibi ile atopik dermatit, psoriasis, mikozis fungoides gibi hastalıkların vücut yüzey alanı hesaplamasında ve hastalık takibinde kullanılabilirlerdir.^{4,55,56}

Altın nanoparçacıkları yoğun ve stabil olan ışık yayımlarından dolayı çeşitli tekniklerle birleştirilerek tanı amaçlı kullanılmaktadırlar.⁵⁴ Floresan, optik absorpsiyon, elektrik iletkenliği, atomik ve manyetik kuvvet gibi altın nanopartiküllerin izlenmesine yardımcı olabilecek çok sayıda teknik mevcuttur. Bu nedenle altın nanopartiküller sensörler için mükemmel yapılardır.⁵⁷ Altın nanopartikülleri DNA incelemek için zaten kullanılmaktadır. Optik absorpsiyon ve floresans emisyonu gibi yeni analitik tekniklerle, DNA nano-PCR sekanslama yöntemlerinde dedektör olarak işlev görürler. Altın nanopartikülleri fare modelinde fotoakustik kanser görüntülemesinde kontrast arttırıcılar olarak kullanılmışlardır.^{2,54,58} Nanopartiküllere bağlı homing ligandlarını kullanarak metastatik melanomun spesifik hedeflenmesinde temel ilkelerin araştırmaları için, altın nanokajlar, altın nanosferler, kuantum dotlar (QD) ve polimerik lipozomlar kullanılmıştır.²

Kızılötesi ile ultraviyole arasındaki geniş frekans aralığında, değişken dalga boylarını emebilen ve partikül büyüklüğüne bağlı olarak tek bir dalga boyunda tekrar yansıtılabilen, katı, yarı iletken QD'lar oldukça folelasan nanopartiküllerdir. Yoğun şekilde parlaktırlar, floresansları stabil ve birkaç saat sürecek şekilde dayanıklıdır.^{5,59,60} Kozmetikten, hücre ve organ görüntülemesine, sentinel lenf düğümlerinin haritalandırılmasına kadar çok geniş bir yelpazede kullanılmışlardır.^{59,60} OD'lar, radyoaktif maddeler kullanılmadan tümör konumunu

belirlemek için kullanılır. QD'ların topikal uygulanmasıyla, deri veya tümör gelişimini bozmadan sentinel lenf nodu değerlendirmesi yapılabilir. İşlemi daha az toksik hale getirmek adına biyouyumlu QD'lar geliştirilmektedir.^{2,4,54,61} Uzun dönem toksisitelerinin ve görüntüleme için optimal dozunun iyi bilinmemesi QD'ların kullanımındaki kısıtlayıcı faktörlerdir.⁵⁴

Manyetik rezonansda kontrast ajan kullanarak görüntüleme yapmak tanının temelidir. Bu işlev için altın, gümüş, gadolinyum, demir oksit gibi partiküller kullanılır.⁶² Tümör hücrelerine spesifik ligandlarla, tümörü belirleyecek diagnostik ajanları taşıyan manyetik partiküller tümör dokusunda daha yoğun olarak birikirler ve bunlar görüntü oluşturup topografik konum vererek erken tanıyı kolaylaştırırlar.^{54,63}

Pozitron yayan silika nanopartikülleri, tümör hedefleme ve nodal haritalama için başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Nodal metastazların, diferansiyel tümör yükünün ve lenfatik drenaj paternlerinin gerçek zamanlı, intraoperatif algılanması ve görüntülenmesinde test edilmesi için insan klinik çalışmaları için onaylanmışlardır. Silikanın avantajı toksik olmayan silisik asite biyolojik olarak parçalanması ve sonrasında böbrekler tarafından atılımıdır.²

Süperparamanyetik demir oksit nanopartikülleri, manyetik rezonans görüntüleme için kontrast madde olarak kullanılmıştır.²

Nanopunch, tırnak matrisi gibi alanlardan biyopsi materyali toplamak için yeni bir yöntemdir.⁴

Kanser tedavisinde nanoteknoloji

Nanotıp nanopartiküllerin, selektif ilaçların spesifik olarak malign hücrelere iletilmesini, ilaçlara bağlı yan etkileri hafifletirken, tümör hücrelerinde düşük ama etkili dozlarda ilaç konsantrasyonunu artırmayı amaçlamaktadır.^{2,64}

Kanser tedavisi için potansiyel birçok ilaç, çözünmezlik nedeniyle klinik olarak

başarısız olur. Nanopartiküller, birçok ilaç türünü yüksek konsantrasyonlarda yüklenerek/taşıyarak bunun üstesinden gelebilirler. Nanopartikül tedavileri için planlanan in vivo çalışmalarda, partikül boyutlarının 6 nm'den daha düşük olması gerekliliği ve çözünmeyen partiküllerin hızlı renal atılım ihtiyacının olduğu vurgulanır.²

Nanoteknolojinin temel odağı deri kanserlerinin en ölümcülü olan metastatik melanomunun teşhis ve tedavisidir.² Nanoteknoloji melanom tedavisinde, spesifik proteinlerin tanımlanması, yeni tedavi ajanlarının geliştirilmesi ve bu ajanların tümör hücrelerine etkin olarak taşınması ile daha etkili bir tedavi stratejisinin geliştirilmesine, tedavi şemalarının düzenlenmesine yardımcı olacaktır. Ajan taşınımı ile ilgili olarak, minimal yan etkileri olan ve düşük dozlarda etkili ilaç konsantrasyonlarının tümörde arttırılmasının yollarını araştırılmaktadır.⁶⁴

Skvamöz hücreli karsinomalı sıçanlarda altın nanopartikülleri fototermal terapi (PTT) ile, tümör büyümesini engellemek için kullanılmış ve uygulanan tedavinin tümörü çevreleyen dokuda tümöre göre daha az hasara neden olduğu gösterilmiştir.⁶⁵

Deri kanseri ve diğer kutanöz hastalıklar için umut verici bir tedavi stratejisinde fotodinamik tedavidir (PDT). Nanopartiküllerin ışığa duyarlı maddeler için pasif taşıyıcılar veya tedaviye aktif katılımcılar olarak kullanılması, fotodinamik tedavi uygulamalarına olan ilgiyi yenilemiştir.⁵⁸ Nanopartiküller hedef hücrelerde spesifik olarak birikerek, PDT'nin çevredeki sağlıklı dokulardaki istenmeyen yan etkilerini önleyebilirler.⁶⁶

Yan etkiler

Nanopartiküllerin irritan, hapten, reaktif madde ve etkileşimli maddeler olarak bireylere, işçilere ve çevreye zarar verme potansiyelleri vardır.^{4,67} Tamamen teorik açıdan bakıldığında, nanopartiküllerin

zararlı olduğu öngörülmektedir. Nanopartikül boyutu küçüldükçe yüzey/hacim oranı katlanarak artarak, toksik olduğu ve reaktif olduğu tahmin edilen nanopartiküller oluşur. Nanopartiküller boyutu küçüldükçe, tüm insan dokularına olmasa da çoğunluğuna nüfuz etme özelliği de katlanarak artar.^{6,68} Nanopartiküller, bir takım organlara ve dokulara doğrudan ve dolaylı olarak geniş bir yelpazede hasar verebilir, aynı zamanda doku düzlemlerini bozabilir.^{5,67-69} Üretilen ürünlerdeki nanopartiküllerin insan vücuduna girebileceğini ve girerse, ne kadar süre kalacağını ve hangi sorunlara neden olabileceğini öğrenmek için çok sayıda araştırma gereklidir. Bu nedenle nanopartikül kullanımında biyoyumluluk, farmakokinetik / farmakodinamik, toksisite, etkinlik ve riskler ve faydalar üzerinde durulması özellikle önemli konulardır.^{70,71}

Toksisiteyi belirleyen partikül parametreleri, reaktif grup yüzey alanını arttıran küçük boyut; boyut dağılımı; saflık, kristallik, elektronik özellikler dahil kimyasal bileşim; reaktivite dahil yüzey yapısı, yüzey gruplarının türleri, inorganik/organik kaplamalar, manyetizma; çözünürlük; şekil; agregasyon; ve hava, su, gıda ve toprakta dağılımdır.⁶⁷

Nano partiküller kutanöz, nazosiliyer, gastrointestinal, parenteral, üreme kanalı gibi birçok yolla organizmaya giriş yapabilir.⁶⁷ Deri büyük bir organdır ve nanoparçacıkların girişinde önemli bir portal oluşturur; yaralar veya bazı dermatit nedeniyle deri bariyeri bozulduğunda penetrasyon büyük ölçüde artar ve daha büyük moleküllerin geçmesine izin verir.⁴

Partiküle bağlı hasarın temel mekanizması reaktif oksijen türlerinin oluşumudur.^{67,72} Parçacık boyutu düştükçe, yüzey grubu reaktivitesi katlanarak artar. Yüzey reaktif grupları hidrofilik, hidrofobik veya katalitik olabilir. Reaksiyonlar sıklıkla serbest radikal oksijen türleri oluşturur ve hücrelerde oksidatif stres oluşturur.⁷³

Nanomalzemelerin doğurganlık potansiyeli ve fetüsler üzerindeki sonuçları bilinmemektedir.⁶⁷ Bu nedenle, vücuda temas eden nanomalzemelerin kaderini ve taşınmasını anlamak, uygulamalarını optimize etmek için kritiktir ve bu nedenle toksisite konusu aktif araştırma alanları oluşturur.²

Son yıllarda nanomateryal ve doku etkileşimlerini, yalnızca terapötik/görüntüleme uygulamalarını optimize etmek için değil, aynı zamanda hücresel ve sistemik seviyelerde potansiyel yan etkilerini en aza indirmek için çalışmalar da yapılmaktadır.² Nanomoleküllerin özelliklerinin ve yapılarının tam olarak bilinmiyor olmalarından kaynaklı, etkileri ve

güvenirlilikleri hakkında halen tartışmalar devam etmektedir.⁵⁴

Sonuç

Nanoteknoloji, toplum, sanayi ve tıbbi yönelik muazzam sonuçları olan, hızla genişleyen ve potansiyel olarak faydalı bir alan olmakla birlikte nanomalzemeler için en çok sayıda patentin dermatoloji alanında olduğu düşünülecek olursa, nanoteknoloji dermatoloji için çok önemli bir alan olduğu unutulmamalıdır.

Hayvan çalışmalarında nanomalzemelerin bir dizi tehlikesi ortaya konmuş olup, insanlar için tehlikeleri henüz tam olarak bilmiyor olsa da, hastalıkların önlenmesi, teşhisi ve yönetimi için birçok nanomalzeme geliştirilmiş ve geliştirilmeye devam edilmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Tasleem A, Nuzhatun N, Syed SA, Sheikh S, Raheel M, Muzafar RS. Therapeutic and diagnostic applications of nanotechnology in dermatology and cosmetics. *J Nanomedicine Biotherapeutic Discov* 2015; 5; 1.
- 2- DeLouise LA. Applications of nanotechnology in dermatology. *Journal of Investigative Dermatology* 2012;132:964–75.
- 3- Lee P, Nasir A, Wong KKY. Emerging nanomedicine for skin cancer. In: Nasir A, Friedman A, Wang S, editors. *Nanotechnology in Dermatology*, Springer, London, 2013:119-25.
- 4- Tasleem A, Mohammad A. Nanotechnology-dermatological perspective. *Int J Nanomed Nanosurg* 2016;2(2): doi <http://dx.doi.org/10.16966/24703206.112>.
- 5- Antonio JR, Antonio CR, Cardeal ILS, Ballavenuto JMA, Oliveira JR. Nanotechnology in dermatology. *An Bras Dermatol*. 2014;89(1):126-36.
- 6- Nasir A. Nanotechnology and dermatology: Part I-potential of nanotechnology *Clinics in Dermatology* 2010;28:458–66.
- 7- Schairer D, Chouake J, Nasir A, Friedman A. Nanotechnology applications in dermatology. In: Brenner S, editor. *The clinical nanomedicine handbook*, Taylor & Francis Group, USA, 2014:85-194.
- 8- Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Nanomedicine: current status and future prospects. *FASEB J*. 2005;19(3):311-30
- 9- Huang X, Peng X, Wang Y, Wang Y, Shin DM, El-Sayed MA, Nie S. A reexamination of active and passive tumor targeting by using rod-shaped gold nanocrystals and covalently conjugated peptide ligands. *ACS Nano*. 2010;4(10):5887-96.
- 10- Huang HC, Barua S, Sharma G, Dey SK, Rege K Inorganic nanoparticles for cancer imaging and therapy. *J Control Release*. 2011;155(3):344-57.
- 11- Ilbasmiş-Tamer S, Yilmaz S, Banoğlu E, Değim IT. Carbon nanotubes to

- deliver drug molecules. *J Biomed Nanotechnol* 2010;6(1):20-7.
- 12- Barry BW. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *Eur J Pharm Sci* 2001;14:101-14.
- 13- Zhang LW, Monteiro-Riviere NA. Mechanisms of quantum dot nanoparticle cellular uptake. *Toxicol Sci* 2009;110(1):138-55.
- 14- Cevc G and Vierl U. Nanotechnology and the transdermal route: a state of the art review and critical appraisal. *J Control Release* 2010; 141: 277–99.
- 15- Farokhzad OC. Nanotechnology for drug delivery: the perfect partnership. *Expert Opin Drug Deliv* 2008; 5: 927–9.
- 16- Tran MA, Watts RJ, Robertson GP. Use of liposomes as drug delivery vehicles for treatment of melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 2009;22:388-99.
- 17- Nasrollahi SA, Hassanzade H, Moradi A, Sabouri M, Samadi A, Kashani MN, Firooz A. Safety assessment of tretinoin loaded nano emulsion and nanostructured lipid carriers: A Non-invasive trial on human volunteers. *Curr Drug Deliv* 2017;14(4):575-80.
- 18- Hardas B, Brin MF. Topical botulinum toxin type A. *Botulinum Toxin E-Book: Procedures in Cosmetic Dermatology Series* 2017: 81.
- 19- Mihranyan A, Ferraz N, Straomme M. Current status and future prospects of nanotechnology in cosmetics. *Progress in Materials Science* 2012;57(5):875-910.
- 20- Hamishehkar H, Ghanbarzadeh S, Sepehran S, Javadzadeh Y, Adib ZM, Kouhsoltani M. Histological assessment of follicular delivery of flutamide by solid lipid nanoparticles: Potential tool for the treatment of androgenic alopecia. *Drug Dev Ind Pharm* 2016;42(6):846-53.
- 21- Wu MS, Sun DS, Lin YC, Cheng CL, Hung SC, Chen PK, Yang JH, Chang HH. Nanodiamonds protect skin from ultraviolet B-induced damage in mice. *J Nanobiotechnology* 2015;7;13:35.
- 22- Chirico F, Fumelli C, Marconi A, Tinari A, Straface E, Malorni W, Pellicciari R, Pincelli C. Carboxyfullerenes localize within mitochondria and prevent the UVB-induced intrinsic apoptotic pathway. *Exp Dermatol* 2007;16(5):429-36.
- 23- Fumelli C, Marconi A, Salvioli S, Straface E, Malorni W, Offidani AM, Pellicciari R, Schettini G, Giannetti A, Monti D, Franceschi C, Pincelli C. Carboxyfullerenes protect human keratinocytes from ultraviolet-B-induced apoptosis. *J Invest Dermatol* 2000;115:835-41.
- 24- Castro GA, Ferreira LA. Novel vesicular and particulate drug delivery systems for topical treatment of acne. *Expert Opin Drug Deliv* 2008;5(6):665-79.
- 25- Qin M, Landriscina A, Rosen JM, Wei G, Kao S, Olcott W, Agak GW, Paz KB, Bonventre J, Clendaniel A, Harper S, Adler BL, Krausz AE, Friedman JM, Nosanchuk JD, Kim J, Friedman AJ. Nitric oxide-releasing nanoparticles prevent propionibacterium acnes-induced inflammation by both clearing the organism and inhibiting microbial stimulation of the innate immune response. *J Invest Dermatol* 2015;135(11):2723-31.
- 26- Kelidari HR, Saeedi M, Hajheydari Z, Akbari J, Morteza-Semnani K, Akhtari J, Valizadeh H, Asare-Addo K, Nokhodchi A. Spironolactone loaded nanostructured lipid carrier gel for effective treatment of mild and moderate acne vulgaris: A randomized, double-blind, prospective trial. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2016;146:47-53.

- 27- Inui S, Aoshima H, Ito M, Kobuko K, Itami S. Inhibition of sebum production and Propionibacterium acnes lipase activity by fullereneol, a novel polyhydroxylated fullerene: potential as a therapeutic reagent for acne. *J Cosmet Sci* 2012;63(4):259-65.
- 28- Inui S, Aoshima H, Nishiyama A, Itami S. Improvement of acne vulgaris by topical fullerene application: unique impact on skin care. *Nanomedicine* 2011;7(2):238-41.
- 29- Papakostas D, Rancan F, Sterry W, Blume-Peytavi U, Vogt A. Nanoparticles in dermatology. *Arch Dermatol Res* 2011;303:533-50.
- 30- Sazgarnia A, Taheri AR, Soudmand S, Parizi AJ, Rajabi O, Darbandi MS. Antiparasitic effects of gold nanoparticles with microwave radiation on promastigots and amastigotes of *Leishmania major*. *Int J Hyperthermia* 2013;29(1):79-86.
- 31- Ramezani F, Jebali A, Kazemi B. A green approach for synthesis of gold and silver nanoparticles by *Leishmania sp.* *Appl Biochem Biotechnol* 2012;168(6):1549-55.
- 32- Mayelifar K, Taheri AR, Rajabi O, Sazgarnia A. Ultraviolet B efficacy in improving antileishmanial effects of silver nanoparticles. *Iran J Basic Med Sci* 2015;18(7):677-83.
- 33- Beheshti N, Soflaei S, Shakibaie M, Yazdi MH, Ghaffarifar F, Dalimi A, Shahverdi AR. Efficacy of biogenic selenium nanoparticles against *Leishmania major*: in vitro and in vivo studies. *J Trace Elem Med Biol* 2013;27(3):203-7.
- 34- Nadhman A, Khan MI, Nazir S, Khan M, Shahnaz G, Raza A, Shams DF, Yaszinzi M. Annihilation of *Leishmania* by daylight responsive ZnO nanoparticles: a temporal relationship of reactive oxygen species-induced lipid and protein oxidation. *Int J Nanomedicine* 2016;11:2451-61.
- 35- Özpinar N. BALB/c farelerde oluşturulan kutanöz leiyşmanyozisin tedavisi üzerine makrofaj spesifik antikör bağı grafen oksit nanopartikülleri ile fototermal uygulamanın etkisi. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Parazitoloji AD. Yayımlanmamış doktora tezi. Sivas 2017.
- 36- Soliman GM. Nanoparticles as safe and effective delivery systems of antifungal agents: Achievements and challenges. *Int J Pharm* 2017;523(1):15-32.
- 37- Tawfik AA, Noaman I, El-Elsayyad H, El-Mashad N, Soliman M. A study of the treatment of cutaneous fungal infection in animal model using photoactivated composite of methylene blue and gold nanoparticle. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2016;15:59-69.
- 38- Amin ME, Azab MM, Hanora AM, Abdalla S. Antifungal activity of silver nanoparticles on Fluconazole resistant Dermatophytes identified by (GACA)₄ and isolated from primary school children suffering from Tinea Capitis in Ismailia - Egypt. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2017;63(11):63-7.
- 39- Mordorski B, Costa-Orlandi CB, Baltazar LM, Carreño LJ, Landriscina A, Rosen J, Navati M, Mendes-Giannini MJS, Friedman JM, Nosanchuk JD, Friedman AJ. Topical nitric oxide releasing nanoparticles are effective in a murine model of dermal *Trichophyton rubrum* dermatophytosis. *Nanomedicine* 2017;13(7):2267-70.
- 40- Costa-Orlandi CB, Mordorski B, Baltazar LM, Mendes-Giannini MJS, Friedman JM, Nosanchuk JD, Friedman AJ. Nitric oxide releasing nanoparticles as a strategy to improve current onychomycosis treatments. *J Drugs Dermatol* 2018;17(7):717-20.

-
- 41- Pinto MF, Moura CC, Nunes C, Segundo MA, Costa Lima SA, Reis S. A new topical formulation for psoriasis: development of methotrexate-loaded nanostructured lipid carriers. *Int J Pharm* 2014;477:519-26.
- 42- Bessar H, Venditti I, Benassi L, Vaschieri C, Azzoni P, Pellacani G, Magnoni C, Botti E, Casagrande V, Federici M, Costanzo A, Fontana L, Testa G, Mostafa FF, Ibrahim SA, Russo MV, Fratoddi I. Functionalized gold nanoparticles for topical delivery of methotrexate for the possible treatment of psoriasis. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2016;141:141-7.
- 43- Pischon H, Radbruch M, Ostrowski A, Volz P, Gerecke C, Unbehauen M, Hönzke S, Hedtrich S, Fluhr JW, Haag R, Kleuser B, Alexiev U, Gruber AD, Mundhenk L. Stratum corneum targeting by dendritic core-multishell-nanocarriers in a mouse model of psoriasis. *Nanomedicine* 2017;13(1):317-27.
- 44- Yu K, Wang Y, Wan T, Zhai Y, Cao S, Ruan W, Wu C, Xu Y. Tacrolimus nanoparticles based on chitosan combined with nicotinamide: enhancing percutaneous delivery and treatment efficacy for atopic dermatitis and reducing dose. *Int J Nanomedicine* 2017;13:129-42.
- 45- Tsuji G, Hashimoto-Hachiya A, Takemura M, Kanemaru T, Ichihashi M, Furue M. Palladium and Platinum nanoparticles activate AHR and NRF2 in human keratinocytes-implications in vitiligo therapy. *J Invest Dermatol* 2017;137(7):1582-6.
- 46- Xie Z, Paras CB, Weng H, Punnakitikashem P, Su LC, Vu K, Tang L, Yang J, Nguyen KT. Dual growth factor releasing multi-functional nanofibers for wound healing. *Acta Biomater* 2013;9(12):9351-9.
- 47- Izumi R, Komada S, Ochi K, Karasawa L, Osaki T, Murahata Y, Tsuka T, Imagawa T, Itoh N, Okamoto Y, Izawa H, Morimoto M, Saimoto H, Azuma K, Ifuku S. Favorable effects of superficially deacetylated chitin nanofibrils on the wound healing process. *Carbohydr Polym* 2015;123:461-7.
- 48- Mezzana P. Clinical efficacy of a new chitin nanofibrils-based gel in wound healing. *Acta Chir Plast* 2008;50(3):81-4.
- 49- Makdisi J, Kutner A, Friedman A. The role of RNA interference in dermatology: current perspectives and future directions. *J Drugs Dermatol* 2012;11(11):1373-7.
- 50- Rabbani PS, Zhou A, Borab ZM, Frezzo JA, Srivastava N, More HT, Rifkin WJ, David JA, Berens SJ, Chen R, Hameedi S, Junejo MH, Kim C, Sartor RA, Liu CF, Saadeh PB, Montclare JK, Ceradini DJ. Novel lipoproteoplex delivers Keap1 siRNA based gene therapy to accelerate diabetic wound healing. *Biomaterials* 2017;132:1-15.
- 51- Smith SD, Dodds A, Dixit S, Cooper A. Role of nanocrystalline silver dressings in the management of toxic epidermal necrolysis (TEN) and TEN/Stevens-Johnson syndrome overlap. *Australas J Dermatol* 2015;56(4):298-302.
- 52- Jung S, Patzelt A, Oterberg N, Thiede G, Sterry W, Lademann J. Strategy of topical vaccination with nanoparticles. *J Biomed Opt* 2009;14(2):021001. doi: 10.1117/1.3080714.
- 53- Hia J, Nasir A. Photonanodermatology: the interface of photobiology, dermatology and nanotechnology. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011;27(1):2-9
- 54- Kim JK, Nasir A, Nelson KC. Nanotechnology and the diagnosis of cutaneous malignancies. In: Nasir A, Friedman A, Wang S, editors.

- Nanotechnology in Dermatology, Springer, London, 2013:127-32.
- 55- Blecher Paz K, Friedman A. Nanotechnology and the diagnosis of dermatological infectious disease. *J Drugs Dermatol* 2012;11(7):846-51.
- 56- Eden JG, Park S-J, Ostrom NP, Chen K-F. Recent advances in microcavity plasma devices and arrays: a versatile photonic platform *J Phys D Appl Phys* 2005;38:1644-8.
- 57- Zuo L, Wei W, Morris M, Wei J, Gorbounov M, Wei C. New technology and clinical applications of nanomedicine. *Med Clin North Am* 2007;91(5):845-62.
- 58- Jain KK. Nanotechnology in clinical laboratory diagnostics. *Clin Chim Acta* 2005;358:37-54.
- 59- Shiohara A, Hoshino A, Hanaki K, Suzuki K, Yamamoto K. On the cytotoxicity caused by quantum dots. *Microbiol Immunol* 2004;48(9):669-75.
- 60- Lovric J, Bazzi HS, Cuie Y, Fortin GR, Winnik FM, Maysinger D. Differences in subcellular distribution and toxicity of green and red emitting CdTe quantum dots. *J Mol Med* 2005;83:377-85.
- 61- Saraceno R, Chiricozzi A, Gabellini M, Chimenti S. Emerging applications of nanomedicine in dermatology. *Skin Res Technol* 2013 Feb;19(1):e13-9
- 62- Ahmed, N et al. Theranostic applications of nanoparticles in cancer. *Drug Discov Today* 2012;17:928-34.
- 63- Solanki A, Kim JD, Lee KB. Nanotechnology for regenerative medicine: nanomaterials for stem cells imaging. *Nanomedicine (Lond)*. 2008;3:567-78.
- 64- Wang MD, Shin DM, Simons JW, Nie S. Nanotechnology for targeted cancer therapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007;7(6):833-7.
- 65- Dickerson EB, Dreaden EC, Huang X, El-Sayed IH, Chu H, Pushpanketh S, et al.88. Gold nanorod assisted near-infrared plasmonic photothermal therapy (PPTT) of squamous cell carcinoma in mice. *Cancer Lett* 2008;269:57-66.
- 66- Chatterjee DK, Fong LS, Zhang Y. Nanoparticles in photodynamic therapy: an emerging paradigm. *Adv Drug Deliv Rev* 2008;60:1627-37.
- 67- Nasir A. Nanotechnology and dermatology: Part II—risks of nanotechnology. *Clinics in Dermatology* 2010;28:581–8.
- 68- Araujo L, Lobenberg R, Kreuter J. Influence of the surfactant concentration on the body distribution of nanoparticles. *J Drug Target* 1999;6:373-85.
- 69- Oberdörster G, Gelein RM, Ferin J, Weiss B. Association of particulate air pollution and acute mortality: involvement of ultrafine particles? *Inhal Toxicol* 1995;7:111-24.
- 70- Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, et al. Extrapulmonary translocation of ultrafine carbon particles following whole-body inhalation exposure of rats. *J Toxicol Environ Health A* 2002;65:1531-43.
- 71- Oberdörster G. Significance of particle parameters in the evaluation of exposure-dose-response relationships of inhaled particles. *Inhal Toxicol* 1996;8:73-89.
- 72- Mura S, Couvreur P. Nanotheranostics for personalized medicine, *Adv Drug Deliv Rev* 2012;64:1394-416.
- 73- Subramaniam VD, Prasad SV, Banerjee A, Gopinath M, Murugesan R, Marotta F, Sun XF, Pathak S. Health hazards of nanoparticles: understanding the toxicity mechanism of nanosized ZnO in cosmetic products. *Drug Chem Toxicol* 2018;13:1-10.