



Su ürünleri aşılarında nanoparçacıklar

Ahmet Erdem Dönmez¹

¹ Mersin Üniversitesi Su Ürünleri Fakültesi Yetiştiricilik Bölümü, Mersin, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 8.12.2022, Kabul Tarihi / Accepted: 23.01.2023

Özet: Nanoteknoloji, atomların ve moleküllerin en küçük ölçeklerde ortaya çıkarılması ve uygulanması teknolojisine verilen isim olup genel olarak 1-100 nanometre (nm) arası boyutlara sahip malzeme veya cihazların geliştirilmesi veya değiştirilmesi çalışmalarını kapsamaktadır. Nanoteknolojinin tıbbi alandaki uygulamalarının gelişmesi sonrasında farklı şekillerde kullanılacak ilaç ve ilaç taşıyıcı nanoparçacıkları üretmek de mümkün hale gelmiştir. Su ürünleri yetiştiriciliğinde nanoteknolojinin su arıtımı, hastalıklarının tespiti ile kontrolü, besinlerin ve ilaçların verimli bir şekilde uygulanabilmesi ile hızlı hastalık tanısı, doğrudan hedefe yönelik ilaç ve aşı uygulamalarında da kullanılması söz konusudur. Biyoteknoloji ile yakın ilişkisi olan nanoteknoloji günümüzde büyük ilerleme kaydetmiş ve aşılama alanındaki uygulaması genişleyerek nanovaksinoloji adı verilen yeni bir bilim alanının oluşumunu sağlamıştır. Nanobiyoteknolojinin, geleneksel aşılama uygulamaları sonrasında organizmada oluşabilecek biyolojik, biyofiziksel ve biyomedikal sorunların üstesinden gelebilecek yeni nesil ve daha etkili aşuların geliştirilmesine olanak sağladığı düşünülmektedir. Bu derlemede ana hatlarıyla nanomalzemeler ve nanoteknolojinin su ürünleri alanında aşı uygulamalarındaki kullanımının açıklanması amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Nanoaşı, Nanoparçacık, Nanoteknoloji, Su ürünleri.

Nanoparticles in aquaculture vaccines

Abstract: Nanotechnology is the name given to the technology of revealing and applying atoms and molecules at the smallest scales, and generally covers the development or modification of materials or devices with dimensions between 1-100 nanometers (nm). After the development of applications of nanotechnology in the medical field, it has become possible to produce drug and drug carrier nanoparticles that can be used in different ways. In aquaculture, nanotechnology is also used in water treatment, detection and control of diseases, efficient application of nutrients and drugs, rapid disease diagnosis, and direct targeted drug and vaccine applications. Nanotechnology, which has a close relationship with biotechnology, has made great progress today and its application in the field of vaccination has expanded and provided the formation of a new field of science called nanovaccinology. It is thought that nanobiotechnology allows the development of new generation and more effective vaccines that can overcome biological, biophysical and biomedical problems that may occur in the organism after traditional vaccination practices. In this review, it is aimed to explain the use of nanomaterials and nanotechnology in vaccine applications in the field of aquaculture.

Keywords: Nanovaccine, Nanoparticle, Nanotechnology, Aquaculture.

Giriş

Nanoteknoloji, atomların ve moleküllerin en küçük ölçeklerde ortaya çıkarılması ve uygulanması teknolojisine verilen isim olup terim olarak Yunanca cüce anlamına gelen "nano" sözcüğünden türetilmiştir. Boyutları nanometre cinsinden ölçülen ve fizik, kimya, biyoloji gibi farklı alanlarda önemli bir uygulama potansiyeli taşıyan parçacıkları veya yapıları kullanma tekniği olarak da tanımlanabilmektedir (Haldar ve Nath 2020; Susitharan ve Sindhu 2021). Genel olarak 1-100 nanometre (nm) arası boyutlara sahip yapılarla ilgilenmekte ve bu boyuttaki malzeme veya cihazların geliştirilmesi veya değiştirilmesi çalışmalarını kapsamaktadır. Bu ölçekteki atomik ve moleküler yapıların kontrolü ve yeni teknolojilerin

devreye girmesi sayesinde fonksiyonel materyallerin, cihazların ve sistemlerin tasarımı, oluşturulması, sentezi ve manipülasyonu sağlanabilmektedir (Debnath ve ark. 2019). Doğal nanomateryallerin en güzel örneklerinden birisi olarak Geko kertenkelelerinin ayaklarında bulunan ve moleküller arası kuvvetleri kullanma özelliği ile canlıların yüzeylere daha sıkı tutunmasını sağlayan nano boyutlu tüyler gösterilmektedir (Susitharan ve Sindhu 2021).

Günümüzde nano ölçekteki malzemelerin özelliklerinin güçlendirilip zayıflatılabildiği, hatta bu malzemelerin yeni özellikler kazanmasının dahi sağlanabildiği ortaya çıkmıştır (Hayat 2019). Nanoparçacıklar teknolojik gelişmelere bağlı olarak farklı fiziksel ve kimyasal yöntemlerle hazırlanabilir hale

gelmiştir. Başlıca ticari nanoparçacıklar arasında gümüş, altın, çinko oksitleri, demir, kalsiyum, titanyum, mangan gibi metal içerenler, karbon nanotüpler gibi karbon bazlı yapılar olabildiği gibi mezo gözenekli silika nanoparçacıklar ve kuantum noktaları gibi semi kondaktör materyaller de bu gruba dahil edilmektedir (Ateş ve ark., 2013; Sarkar ve ark. 2022). İki boyutta nano ölçekli malzemeler arasında nanotel ve nanotüpler bulunmakta iken üç boyutlu nano ölçekli malzemeler olarak dendrimerler, fullerenler, kolloidler ve yarı iletken malzemelerin küçük parçacıkları, nanokapsüller, nanoküreler gibi farklı formlar ve şekiller kullanılabilmektedir. Nanomalzeme özgül özellikler çoğunlukla artan göreceli yüzey alanlarından ve kuantum etkilerden kaynaklanmaktadır (Sekhon 2014; Fajardo ve ark. 2022). Nanomalzeme ile çalışırken genellikle düşünülmesi gereken değişkenler; malzemenin türü, şekli, yüzeyi, yükü, kaplaması, boyutu, dağılımı, aglomerasyonu, agregasyonu, konsantrasyonu ve matrisi olarak sıralanabilmektedir (Haldar ve Nath 2020).

Nanoteknolojinin tıbbi alandaki uygulamalarının gelişmesi sonrasında farklı şekillerde kullanılabilecek ilaç ve ilaç taşıyıcı nanoparçacıkları üretmek de mümkün hale gelmiştir. Nanoilaçlar ve nanoilaç taşıma sistemleri sayesinde; biyoyararlanımı düşük olan ilaçları doğrudan istenen bölgeye hedeflendirme, tanıya yönelik daha nitelikli görüntüleme ve tümoral dokuların daha yüksek doğrulukta tespiti ile kanserli hücrelere ilaçların yüksek yoğunluklarda ulaştırılması gibi önemli faydalar sağlanabilmektedir (Marangoz ve Yavuz, 2020). Tıbbi nanomalzemelelerin, dokuya özgü hedefleme sağlayabilmesi ve doz ile toksisitenin azaltılmasının yanı sıra ikincil yan etkilerin düşürülmesi gibi birçok avantajının bulunduğu bildirilmektedir. Aşılama alanında ise geleneksel aşılama ile ilgili sorunların iyileştirilmesine yardımcı olabileceği öne sürülmektedir (Fajardo ve ark. 2022).

Su ürünleri yetiştiriciliğinde nanoteknolojinin, havuzların sterilizasyonu ile su arıtımı, hastalıklarının tespiti ile kontrolü, besinlerin/ilaçların (hormonlar ve aşılama dahil) verimli bir şekilde uygulanabilmesi ve bu maddeleri absorbe etmede doku potansiyelinin geliştirilmesine kadar geniş bir uygulama yelpazesine sahip olduğu belirtilmektedir (Ramin Shah ve Mraz 2020). Ayrıca; hızlı hastalık tanısı, doğrudan hedefe yönelik ilaç, aşı ve besin uygulamalarında da nanoteknolojik araçlarının kullanımı ile önemli gelişmelerin sağlanabileceği düşünülmektedir (Ashraf ve ark. 2011).

Su Ürünleri ve Aşılama

Su ürünlerinde aşılama, sucul canlılarda bağışıklık sistemini harekete geçirerek bulaşıcı hastalıkları önlemek ve kontrol etmek için en temel ve önemli yaklaşımlardan birisi olarak kabul edilmektedir. Gelişen moleküler tekniklerin uygulanması ile birlikte bu aşılama hastalığına neden olan patojenleri kontrol etmedeki etkinliğinin daha da arttığı belirtilmektedir (Sommerset ve ark. 2005; Nasr-Eldahan ve ark. 2021; Mondal ve Thomas 2022). Farklı bakteriyel ve viral hastalıkları önlemede etkili bir yöntem olan aşılamanın aynı zamanda küresel su ürünleri yetiştiriciliğinde çevresel, sosyal ve ekonomik sürdürülebilirliğe de katkıda bulunduğu ifade edilmektedir (Ma ve ark. 2019; Bogwald ve Dalmo 2019). Çevreyi kirlenmeyen bir biyolojik ajan olarak aşı, diğer biyolojik yaklaşımlarla karşılaştırıldığında, iyi hedeflenmiş ve uzun süreli bağışıklık koruması oluşturması sayesinde ön plana çıkmaktadır (Ji ve ark. 2020). Genel olarak aşılama, sadece gerekli antijenleri değil, konakçının bağışıklık tepkisini arttıran çok çeşitli ek bileşenleri de içeren öldürülmüş, zayıflatılmış ve canlı patojenlerden oluşmaktadır. Uygulamada başarılı olduğu kabul edilmekle birlikte, yapısında bulunan bileşenlerin istenmeyen ve hatta toksik olabilecek yan etkilere neden olabileceğine dair veriler de söz konusudur (Smith ve ark. 2015).

Geleneksel Aşılama

Geleneksel su ürünleri aşıları temel olarak inaktif edilmiş mikroorganizmalardan oluşmaktadır. Ancak bazı atenuye canlı veya alt birim protein aşıları (adjuvanlarla formüle edilmiş) da kullanılabilmektedir. Bu aşılama çoğunlukla üç bileşenden oluşmaktadır. Birinci bileşen, aşılama üzerine bağışıklık tepkileri oluşturan spesifik bir antijen veya antijenler grubu; ikincisi, her zaman gerekli olmayan taşıyıcı bir bileşen ve üçüncüsü ise çoğunlukla etkili bir dağılımı ve etkili inflamatuvar yanıtı indüklemek için önem taşıyan adjuvanlardır (Giri ve ark. 2021).

Söz konusu adjuvanlar antijene özgü tepkileri geliştirebilir ve/veya şekillendirebilirler. Geleneksel olarak, Freund adjuvanı veya yakın zamanda geliştirilen Montanid adjuvanı gibi mineral yağlar bu amaçla kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bu tür adjuvanların balıklarda yetersiz beslenme, granülomlar, pigmentasyon ve büyüme geriliği gibi bir takım yan etkilere de neden olabileceğine dair veriler bildirilmiştir. Bu nedenle, su ürünleri yetiştiriciliği uygulamalarında güvenli, verimli ve çevre dostu adjuvanlara ya da taşıma araçlarına ihtiyaç duyulmaktadır (Giri ve ark. 2021).

Günümüzde su ürünleri yetiştiriciliğinde kullanılan lisanslı aşıların çoğu, Jenner ve Pasteur tarafından geliştirilenlere benzer geleneksel yöntemler ve ilkeler kullanılarak üretilmekte olan aşılardır (Ji ve ark. 2020). Günümüzde su ürünleri yetiştiriciliğinde kullanılan aşı türleri Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. Su ürünleri yetiştiriciliğinde kullanılan aşı türleri (Muktar ve ark. 2016; Dadar ve ark. 2017; Assefa ve Abunna 2018; Kamalii ve ark. 2018; Mondal ve Thomas 2022)

1	İnaktif aşılar
2	Zayıflatılmış canlı aşılar
3	Rekombinant aşılar
4	DNA aşıları
5	Sentetik peptit aşısı
6	Monovalen ve polivalen aşılar
7	Genetiği değiştirilmiş canlı aşılar
8	Viral aşılar
9	Nanoaşılar / nanoparçacık bazlı aşılar
10	Bitki bazlı oral aşılar
11	Mukoza aşılar

Nanoparçacıklar

Nanoteknolojinin en önemli uygulama alanlarından biri de hedeflendirilmiş nanoilaç taşıma sistemleridir. Özellikle kanser araştırmalarında ve aşı geliştirme çalışmalarında modifiye edilmiş ve fonksiyonları artırılmış nanoilaç taşıma sistemlerinin etkinliği konusunda umut verici çalışmalar yapılmaktadır. Bu sayede ilaç molekülerinin ulaşılması zor olan kanserli dokulara ulaşabilmesi ve kan-beyin bariyeri gibi engelleri aşması sağlanabilmiş ve tedavide daha başarılı sonuçlar alınabilmektedir (Marangoz ve Yavuz 2020). Nanoparçacıkların özellikle biyolojik bariyerleri aşarak hastalıkların tanı ve tedavi yanıtlarının takibini kolaylaştırabildiği de ifade edilmektedir (Vural ve Özer 2015). Nanoparçacıklar, nanosensörler, DNA nanoaşıları ve akıllı ilaç dağıtımı gibi nanoteknoloji araçlarının, su ürünleri sağlığı, üremesi, kültür ve tedavi yöntemleri ile ilgili birçok konuda sorunları çözüme potansiyeline sahip olduğu da düşünülmektedir (Rather ve ark. 2011).

Nano taşıyıcıların geliştirilmesi sayesinde kan beyin bariyeri, solunum sistemindeki ve derideki sıkı bağlantılar gibi çeşitli anatomik ve biyolojik yapıları aşarak ilaçların hedef dokuya ulaştırılması sağlanabilmektedir. Vücuttaki dar alanlarda daha iyi dağılım sergileyen nanoilaç taşıyıcılar düşük çözünürlüğe

sahip ilaçların çözünmesini de kolaylaştırmaktadır. Yeni özellikler kazandırılan nanoilaç taşıyıcı sistemler ilaç toksisitesini azaltmakta ve daha verimli ilaç dağılımını gerçekleştirmektedir (Tüylek 2017). Nanoparçacık sistemi, taşıyıcı bölüm ve ona yüklenmiş ilaçtan oluşmaktadır. Taşıyıcı bölüm sentetik polimerlerden veya doğal makromoleküllerden (protein, selüloz vb.) hazırlanabilmektedir. Sistem sadece tanı amaçlı kullanılacaksa fizyolojik koşullarda parçalanması beklenmemektedir. Ancak tedavi amacıyla kullanılanlarda ise parçalanma gerekli hale gelmektedir. Fagositoz yoluyla nüfuz edilen hücrelerde lizozomal enzimler ile parçalanarak, kontrollü salınımın sağlanması ve etkisini göstermesi beklenmektedir (Vural ve Özer 2015).

Nanoparçacıkların kullanılmasının diğer avantajları arasında boyutları nedeniyle damarlardan kolayca geçerek dolaşıma karışabilmeleri ile yüzey alanını arttırarak çözünürlüğü arttırmaları da sayılabilir. Ayrıca nanoparçacıklar istendiğinde enfekte bölgeye ya da belirlenen bir hücre, doku veya organa hedeflendirilebilmektedirler. Polietilenglikol (PEG) veya polioksietilen (POE) molekülleri ile bağlanmaları sağlanarak dolaşımda uzun süre kalmaları da teşvik edilebilmektedir. Nanoilaç taşıyıcılara ayrıca ilaç, görüntüleme maddeleri, hedeflendirici moleküller, manyetik maddeler ile sıcaklık ve pH'ya duyarlı maddeler de bağlanabilmektedir. Bir nanoilaç taşıyıcı, aynı anda hem etkin maddeyi hem de görüntüleyici maddeyi bulundurabilmektedir. Bu tür yapıları "teranostikler" adı da verilmektedir. Teranostikler sayesinde ilacın salımı ve dağılımı takip edilebilmekte, böylece tedavinin etkinliği izlenebilmektedir. Ayrıca bir nanoilaç taşıyıcıya birden fazla etkin madde ve hedeflendirici molekül de bağlanabilmektedir (Sayiner ve Çomoğlu 2016).

Nanoparçacıkların (NP) etkinliklerini belirleyen en önemli unsurların; kompozisyon, boyut, yük, morfoloji, hidrofobi ve etki şekli olduğu tespit edilmiştir. NP'ların boyutu, ayrıca hüresel alımı ve özgüllükleri de belirlemektedir (Tablo 2). Küçük NP'ların (20-200 nm) yerleşik dentritik hücreler tarafından kolaylıkla hücre içine alındığı, daha büyük (500-2000 nm) NP'ların ise göç eden dendritik hücreler tarafından etkili bir şekilde alınabildiği tespit edilmiştir. 200 nm'den küçük NP'lar, lenf düğümlerine drene edilebilirken, 20 nm aralığına kadar olan parçacıkların ise antijen sunan hücrelere uygun bir şekilde taşındığı gözlemlenmiştir (Dönmez ve ark. 2021).

Tablo 2. Nanoparçacık boyutu ve biyoaktivite arasındaki ilişki örnekleri (Smith ve ark. 2013)

Büyüklik	Nanoparçacık	Biyoaktivite
< 5 nm	Dendrimer	Damar sisteminden kaçabilme, doku ve lenf sistemlerine sızabilme
10-20 nm	Polimer	Mukozal membranlara ve deriye penetrasyon ve hücelere giriş yapabilme
50-100 nm	DNA polipleks	Küçük moleküller gibi bölünebilme ve böbrekten süzülebilme
> 150 nm	Lipozom	Daha çok fagositik hücreler tarafından alınabilme

Aşı geliştirme çalışmalarında da kullanılmaya başlanan nanoparçacıklar, etkilerine göre bir dağıtım sistemi veya adjuvan olarak gruplandırılmaktadırlar. Dağıtım sistemleri olarak işlev gören nanoparçacıklar, antijenleri koruyup hedeflenen bağışıklık hücrelerine iletimi gerçekleştirirken, bağışıklık güçlendirici adjuvan nanoparçacıklar ise verimli antijen alınımına ve işlenmesine yardımcı olacak spesifik bir yolu aktive etmektedir. Ayrıca, nanoparçacıklar biyolojik sistemde parçalanabilenler veya parçalanamayanlar olarak iki grupta sınıflandırılmaktadırlar. Genel olarak, aşı çalışmalarında kullanılan nanoparçacık türleri arasında virüs benzeri parçacıklar, nanolipozomlar, bağışıklık uyarıcı kompleksler (immunstimülatörler), dendrimerler, miseller, nanoemülsiyonlar ve metal nanoparçacıklar (altın, silika, alüminyum bazlı inorganik parçacıklar) bu-

lanmaktadır. Su ürünleri aşılarının geliştirilmesinde kullanılan nanoparçacıkların türleri ise, polimerik nanoparçacıklar, nanolipozomlar, karbon nanotüpler, kalsiyum fosfat ve immunstimülatör kompleksler ile sınırlıdır. Diğer nanoparçacık biçimlerinin uygulanabilmesi konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu belirtilmektedir (Hayat 2019; Nagaraju 2019). Nanoparçacıkların, zayıf absorpsiyon özelliğine sahip ilaçlarda biyoyararlanımın iyileştirilmesine, bağırsakta kalış süresinin uzatılmasına, sindiriminin stabilizasyonuna, moleküler düzeyde yüksek dispersiyon sağlanmasına, aşı antijenlerinin bağırsakla ilişkili lenfoid dokuya iletilmesine ve salınımlarının kontrolünde etkinlik sağlayabildiğine dair bulgular araştırmalarla gösterilmiştir (Ashraf ve ark. 2011). Su ürünlerinde nanoparçacıkların başlıca kullanım alanları Tablo 3'de gösterilmektedir.

Tablo 3. Su Ürünlerinde nanoparçacıkların başlıca kullanım alanları (Rather ve ark. 2011; Can ve ark. 2011; Nasr-Eldahan ve ark. 2021)

1	Balık büyümesinin geliştirilmesi
2	Su filtreleme ve su kalitesinin iyileştirilmesi
3	Balık hasadı
4	Ağır metallerin uzaklaştırılması
5	Fonksiyonel bileşiklerin biyoyararlanımının artırılması
6	Gıda maddelerinin kapsüllenmesi ve kontrollü salımı
7	Hassas bileşenlerin gelişmiş biyoyararlanımı, stabilitesi ve raf ömrünün artırılması
8	Gıda ürünlerinin mikrobiyal kontaminasyona karşı korunması
9	Besin maddeleri, nutrasötikler, enzimler, gıda katkı maddeleri ve gıda antimikrobiyallerinin taşıyıcı araçlar sağlanması
10	Su ürünleri türleri için daha etkili balık yemi üretimi olanaklarının sağlanması
11	Üretimlerinin farklı adımlarında nanoteknolojinin uygulanmasıyla yemin fiziksel, kimyasal ve besinsel kalitesinin ve ilgili bileşenlerinin iyileştirilmesi
12	Balıkçılık ve su ürünleri ağlarında zehirli boya, su ürünleri tankları için antibakteriyel maddeler ve deniz ürünleri için yeni ambalaj malzemeleri olanaklarının sağlanması

Nanoaşılar

Biyoteknoloji ile yakın ilişkisi olan nanoteknoloji, büyük ilerleme kaydetmiş ve aşılama alanındaki uygulamaları genişleyerek nanovaksinoloji adı verilen

yeni bir bilim alanının oluşumunu sağlamıştır (Mamo ve Poland 2012; Zhao ve ark. 2014). Yeni bir yaklaşım olarak, aşılama uygulamalarında tek bir doz sonrasında güçlü koruma üretebilen basit nanotaşıyıcılar,

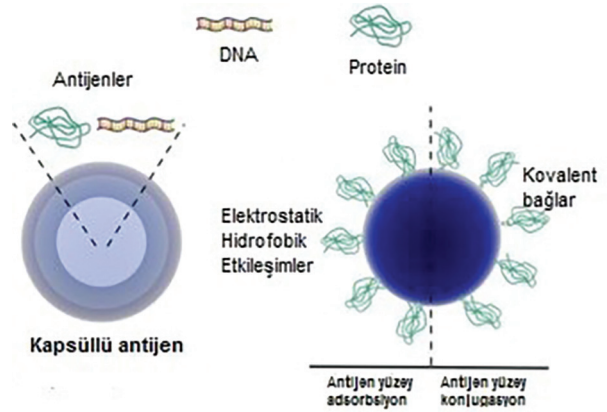
çeşitli uygulamalar bakımından da faydalı olabilmektedir. Nanobiyoteknolojinin, geleneksel aşılamaya uygulamaları sonrasında organizmada oluşabilecek biyolojik, biyofiziksel ve biyomedikal sorunların üstesinden gelebilecek yeni nesil ve daha etkili aşıların geliştirilmesine olanak sağladığı da düşünülmektedir (Gill 2013).

Nanoaşılar, uygun bir nanoparçacık içeren bir veya bir grup antijen ile tasarlanmış aşılardır. Bağışıklık sistemini kullanarak özellikle vücudun enfekte bölgesini hedef alan ve yayılımı engelleyen yeni bir aşı sınıfı ortaya çıkmaktadırlar (Vinay ve ark. 2018). Son araştırmalar, nanoparçacıkların, ya materyallerin kendi immünstimülator özellikleri sayesinde ya da Toll benzeri reseptör agonistleri gibi moleküler adjuvanlar ile birlikte tutulması yoluyla bağışıklığı önemli ölçüde iyileştirebileceğini göstermiştir (Sahdev ve ark. 2014). Nano ölçekli malzemelerin immünstimülator aktivitesinin, farklı mekanizmalarla geliştiği belirlenmiştir. Partikül boyutuna bağlı olarak antijenlerle birlikte dokulara penetre olabilmekte ve lenfatik dolaşıma karışabilmektedirler. Antijenlerin stabilitesini, yapısal bütünlüğünü ve kademeli salınımını destekleyen bir depo etkisi de oluşturabilmektedirler. Ayrıca antijenlerin partikül yüzeyi üzerinde B hücre reseptörleri ile agregasyon, etkileşim ve aktivasyonunu kolaylaştırabilmektedirler. Bağışıklık tepkisini düzenleyen sitokinler, kemokinler ve immünmodülator moleküller gibi çözünen araçların salınımına da katkı sağlamaktadırlar (Smith ve ark. 2013).

Aşıların bağışıklayıcılığını arttırmak için de taşıyıcı ve/veya adjuvan olarak nanoparçacıklar (NP) kullanılabilir. NP'lar, patojen etkenler ile arasındaki boyutsal yakınlık nedeniyle bağışıklık sistemini daha iyi aktive etmekte ve böylece hücresel ve humoral bağışıklık tepkilerinin tetiklenmesine neden olmaktadır (Vinay ve ark. 2018; Gheibi Hayat ve Darroudi 2019). NP aşılarının ayrıca, kan akışı stabilitesinde artış sağlaması, ek dozlara gerek bırakmaması, soğuk zincire ihtiyaç duymaması ve doğrudan hedefleyebilmeye olanak vermesi gibi avantajlarının olduğu da belirtilmektedir (Gheibi Hayat ve Darroudi 2019). NP'lar, ilgili hedefler (örneğin reseptörler) için yüzey ligandlarla işlevsel hale getirilerek spesifik hücrelere de yönlendirilebilmektedir (Angulo ve ark. 2021).

Nanoaşı çalışmalarında antijenler, yüzeyde adsorbe edilebilir, yüzeye konjuge edilebilir veya NP'lar içerisinde kapsüllenebilirler (Şekil 1). Antijenlerin adsorpsiyonuna genellikle elektrostatik kuvvetler ve hidrofobik etkileşimler gibi zayıf fiziksel bağlar aracılık eder ve bunlar genellikle iyonik kuvvet,

pH ve sıcaklık gibi çevresel değişikliklerle ayrılırlar. Antijenin NP'lar üzerine konjugasyonunda ise kimyasal kompleksleşme kovalent bağlar ile sağlandığı için adsorpsiyonda daha kararlı bir ilişki ortaya çıkmaktadır. Her iki metodolojide de amaç, antijen ile birlikte nanoparçacığın verimli bir şekilde alınmasını sağlamaktır (Zhao ve ark. 2014). Kapsülleme stratejisinde, antijenler NP öncülleri ile bir araya getirilir ve bu da NP sentezi sırasında antijenin yakalanmasına neden olur. Bu yaklaşımda, antijen hedef organizmada nanoparçacığın bozunması üzerine serbest kalmaktadır (Pati ve ark. 2018). Bu aşılarında antijenler immünstimulanlarla birleştirilmiş spesifik özelliklere sahip aljinat, kitosan ve Poli laktik-ko-glikolik asit (PLGA) içeren birkaç nano boyutlu materyal içermektedir (Ji ve ark. 2015).



Şekil 1. Su ürünlerinde nanoaşı formülasyonu yaklaşımları (Angulo ve ark., 2021).

Nano veya mikroparçacıklar ile kapsüllemenin antijenlerin bağırsağın asidik ortamında bozunmasını önleyebildiği de tespit edilmiştir (Sinyakov ve ark. 2006). Su ürünleri yetiştiriciliğinde aşılar için kullanılan nanoparçacıklar arasında aljinat mikropartiküller, kitosan ve Polilaktid ko-glikolid yaygın olarak kullanılanlardır (Dadar ve ark. 2017).

Aljinat, farklı kahverengi alg türlerinde veya bazı bakterilerde polisakkarit olarak bulunan beta-D manuronik asit ve alfa-L-guluronik asidin bir kopolimeridir. Mekanik ve fiziksel stabilitesinin yanı sıra epitel hücrelerinin duvarları ile temasına izin veren muko adeziv özellikleri ile bilinir ve bu nedenle de oral uygulamalar için çok cazip bir seçenek olarak ortaya çıkmaktadır (Gombotz ve ark. 1998; Sosnik 2014). Genellikle kabukluların ve böceklerin dış iskeletinde bulunan kitosan ise doğal bir biyopolimerdir. Biyoadeziv, biyo bozunur, biyoyumlu ve toksik olmayan yapısı nedeniyle kitosan bazlı formülasyonlar ağırlıklı olarak ilaç taşıyıcı araçlar,

biyosensörler ve yenilebilir kaplamalar olarak farklı biyolojik disiplinlerde de kullanılmaktadır. Öte yandan, bu özellikleri göz önünde bulundurularak farklı uygulama yolları (ağızdan veya enjeksiyon) ile balıklarda farklı DNA türleri ve aşılar için bir taşıyıcı olarak kullanılmıştır. Benzer şekilde, PLGA, balıklarda farklı bileşiklerin kapsüllenmesi ve uygulanması için yaygın olarak kullanılan diğer bir polimerlerdir. Adından anlaşılacağı gibi bu polimer, farklı şekil ve boyutlarda laktik ve glikolik asit üzere iki monomerden üretilmektedir. Polimerik nanoparçacıkların balık kültürlerinde adjuvan veya aşı etkinliğini arttıran araçlar olarak uygulanmasının birçok avantajı da ortaya konmuştur (Myhr ve Myskja 2011; Soliman ve ark. 2019; Vinay ve ark. 2018; Zhao ve ark. 2014). Bu partiküller; kanserojen etkili kimyasal maddeler yerine etkili yardımcı maddeler olarak görev yapabilmekte, endositoz yoluyla hücre içerisine alınabilmekte, enzimlere karşı stabilite sağlayarak biyoyararlanımı ve kalım süresini arttırmakta, immünojenite ve sürdürülebilir salınımı koruyucu etki gösterebilmektedir.

Su Ürünleri Nanoaşı Uygulamaları

Su ürünleri aşılamalarında nanoteknoloji uygulamalarının özellikle toksik ve kanserojen kimyasal adjuvanların kullanımının sınırlandırılmasında önemli bir rol oynayacağı ileri sürülmektedir (Rivas Aravena ve ark. 2015). Asya levreklerinde (*Lates calcarifer*) *Vibrio anguillarum*'a karşı kitosan tripoli ve kitosan fosfat nanoparçacıklarının kullanıldığı oral yolla uygulanan bir DNA aşısı ile yapılan çalışmada aşının bağışıklık tepkilerini indüklediği tespit edilmiştir. Farklı bir araştırmada infeksiyöz salmon anemi virüsü (ISAV) etkenine karşı denenen nanoparçacık bazlı bir aşının kullanımında koruyuculuk bakımından umut verici sonuçlar elde edildiği belirtilmiştir (Shalan ve ark. 2016). Atlantik somonlarında ise (*Salmo salar*) ISAV'a karşı kullanılan aşının % 77 oranında bir koruma sergilediği saptanmıştır (Rivas-Aravena ve

ark. 2015). PLGA, nanopolipeksler, kitosan ve virüs benzeri parçacıklar gibi çeşitli organik materyallerin oral yolla uygulanan nanoaşılarda geliştirilmesinde etkili olabildiği bildirilmiştir (Angulo et al 2020). Selenyum nanoparçacıklarının da çeşitli bakteriyel ve viral balık hastalıklarının kontrolü için uygun ve yeni bir nanoparçacık olduğunu ortaya koyan çalışmalar bulunmaktadır (Nasr-Eldahan ve ark. 2021). Kumar ve ark. (2008), oral yolla uygulanan *Vibrio anguillarum* DNA aşısının hazırlanmasında kitosan nanoparçacıklarının dağıtım vektörü olarak başarıyla kullanıldığını belirtmişlerdir (Ji ve ark. 2020) (Tablo 4).

Behera ve ark. (2010); Rohu (*Labeo rohita*)'da *Aeromonas hydrophila* etkeni için oluşturulan aşılarında taşıma faktörü olarak PLGA'yı kullanmış ve bu balıklarda kontrol grubuna kıyasla önemli düzeyde yükselen bağışıklık uyarıcı etki ve antikor tepkisi belirlemişlerdir. Japon pisi balığı (*Paralichthys olivaceus*)'nda PLGA içinde kapsüllenen DNA aşısının, lenfositis hastalığına (Lymphocystis) karşı immünojenik parametreler üzerinde indükleyici etkileri tespit edilmiştir (Tian ve Yu 2011). *Saccharomyces cerevisiae* türü mayanın kullanılması yoluyla viral nervöz nekroz (VNN) enfeksiyonuna karşı virüs benzeri parçacık bazlı aşılar da üretilmiştir. Bu nanoaşı ile oral yoldan bağışıklanmış orfoz (*Epinephelus septemfasciatus*)'da antikor üretiminin indüklediği ve viral tehdiye karşı koruyucu bağışıklığın geliştiği tespit edilmiştir. Benzer yöntemle aynı virütik etkenin kapsid genini eksprese eden artemia kapsüllü rekombinant *Escherichia coli* ile oluşturulan aşılar ise farklı bir orfoz türünün (*Epinephelus coioides*) larvalarında uygulanmış ve koruyucu etkinliği ortaya konmuştur (Angulo ve ark. 2021). Kitiyodom ve ark. (2020) ise kırmızı tilapyalarda kolumnaris hastalığı etkeni olan *Flavaobacterium columnare* etkenine karşı mukoadziv polimer kitosan kompleksli bir nanoaşı geliştirmiştir. Bu aşının hastalığa bağlı mortaliteyi yüksek oranda düşürdüğünü ve güçlü bir bağışıklık yanıtı geliştirdiğini saptamışlardır.

Tablo 4. Balıklarda bazı nanoparçacık aşı uygulamaları (Angulo ve ark. 2021)

Nanoparçacık	Patojen	Balık türü	Koruma (%)
Kitosan	<i>Vibrio anguillarum</i>	<i>Lates calcarifer</i>	46
Kitosan 333.33 nm	ISAV	<i>Salmo salar</i>	77
Kitosan 145.5 nm	<i>Turbot iridovirus</i>	<i>Scophthalmus maximus</i>	68.2
PLGA 370-375 nm	<i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>Labeo rohita</i>	33.33 / 79.99
Virüs benzeri partikül (Bakteri kaynaklı)	Nervöz nekroz virusu	<i>Epinephelus coioides</i>	52.3
Virüs benzeri partikül (Maya kaynaklı)	Nervöz nekroz virusu	<i>Epinephelus septemfasciatus</i>	96.5

Sonuç

Nanoteknoloji ve nanoparçacıkların temel bilimler alanında günümüz sorunlarına yeni çözümler getirme potansiyeline sahip olduğu düşünülmektedir. Nanoparçacıkların tercih edilen boyut, şekil, yük, gözeneklilik, verimlilik ve stabilite ile tasarlanabilmesi ve biyolojik engelleri her an geçebilecek şekilde düzenlenebilmesi birçok alanda faydalı olmalarına olanak sağlamaktadır (Ergüden ve Çiftçi 2022). Bu özellikler, özellikle geliştirilmiş aşı formülasyonlarında hem hücresel hem de humoral bağışıklık tepkilerini daha verimli hale getirmekte ayrıca daha kapsamlı araştırmalar ile geliştirilebilir bir potansiyel taşımaktadır (Hajizade ve ark. 2014; Yue ve Ma, 2015). Nanomalzemelerin yaygınlaşması ile henüz gelişim aşamasında olmasına rağmen nanoaşılar; toksik kimyasallar yerine etkili yardımcı maddeler olarak görev yapabilmeleri, endositoz yoluyla hücre içerisine alınabilir olmaları, enzimlere karşı stabilite sağlayarak biyoyararlanım ve kalım sürelerini arttırmaları ve immünojenite ile sürdürülebilir salınım sağlama özellikleriyle su ürünleri sağlığı ile ilgilenen araştırmacıların da dikkatini çekmektedir. Ayrıca yeni aşılar tasarlanması ve balıkların bulaşıcı hastalıklarının önlenmesi ile aşı dağılım sistemlerini geliştirmek için nanoparçacıkların uygulamalarıyla ilgili olarak nanoteknoloji alanında yürütülen gelişmelerden yararlanmak konusunda daha ileri düzeyde çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Gelecekte; boyutları, şekilleri, yükleri, gözeneklilikleri ve hidrofobiklikleri ile belirlenen daha güçlü immünolojik özelliklere sahip nanoparçacıkların kullanımı, araştırmacıların bağışıklık tepkilerini yeni ve beklenmedik şekillerde özelleştirmelerine olanak sağlayabilecektir. Nanoparçacıklar ile iletilen immünooglobulin genleri yoluyla pasif bağışıklığın patojenlere özgü antikorlar üretmesi de mümkün olabilecektir.

Özetle, nanoteknoloji alanı, bağışıklık tepkisinin doğasına ilişkin dikkate değer bilgiler sağlamaya devam edecektir. Nanoteknolojinin immünolojide uygulanması, hastalıkların önlenmesi veya tedavisi için yeni stratejileri de değiştirebilecek potansiyel dedir.

Kaynaklar

Abbas WT. (2021) Advantages and prospective challenges of nanotechnology applications in fish cultures: a comparative review. *Environ Sci Pollut Res*. 28, 7669-7690. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-12166-0>.

Angulo C, Tello-Olea M, Reyes-Becerril M, Monreal-Escalante E, Hernandez-Adame L, Angulo M, Mazon-Suastegui JM. (2021) Developing oral nanovaccines for fish: a modern trend to fight infectious diseases. *Rev Aquac*. 13(3), 1172-1192. <https://doi.org/10.1111/raq.12518>.

Ashraf M, Aklakur M, Sharma R, Ahmad S, Khan M. (2011) Nanotechnology as a Novel Tool in Fisheries and Aquaculture Development: A Review. *Iran J Energy Environ*. 2(3), 258-261. doi: 10.5829/idosi.ijee.2011.02.03.2272.

Assefa A, Abunna F. (2018) Maintenance of Fish Health in Aquaculture: Review of Epidemiological Approaches for Prevention and Control of Infectious Disease of Fish. *Vet Med Int*. 5432497, <https://doi.org/10.1155/2018/5432497>.

Ateş M, Demir V, İmamoğlu H. (2013) Nanoparçacıkların Özellikleri ve Akuatik Çevreye Etkisi. *TZYMB Derg*. 360, 52-59.

Behera T, Nanda PK, Mohanty C, Mohapatra D, Swain P, Das BK, Routray P, Mishra BK, Sahoo SK. (2010) Parenteral immunization of fish, *Labeo rohita* with Poly D, L-lactide-co-glycolic acid (PLGA) encapsulated antigen microparticles promotes innate and adaptive immune responses. *Fish Shellfish Immunol*. 28(2), 320-325. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2009.11.009>.

Bøgvold J, Dalmo RA. (2019) Review on Immersion Vaccines for Fish: An Update. *Microorganisms*. 7(12), 627. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7120627>.

Can E, Kızak V, Kayım M, Seyhaneyıldız Can Ş, Kutlu B, Ateş M, Kocabaş M, Demirtaş N. (2011) Nanotechnological Applications in Aquaculture-Seafood Industries and Adverse Effects of Nanoparticles on Environment. *J Mater Sci Eng*. 5, 605-609.

Dadar M, Dhama K, Vakharia VN, Hoseinifar SH, Karthik K, Tiwari R, Khandia R, Munjal A, Salgado-Miranda C, Joshi SK. (2017) Advances in Aquaculture Vaccines Against Fish Pathogens: Global Status and Current Trends. *Rev Fish Sci Aquac*. 25(3), 184-217. DOI: 10.1080/23308249.2016.1261277.

Debnath S, Das S, Ghosh S, Pal P. (2019) Nanotechnology: A Novel Multi-Tasking Strategy for Aquaculture. *Indian Farmer*. 6(8), 573-578.

Dönmez E, Dolgun HT, Kırkan Ş. (2021) Nanopartiküler Aşılar. *J Anatol Environ Animal Sci*. 6(4), 578-584. <https://doi.org/10.35229/jaes.970713>.

Ergüden VE, Çiftçi A. (2022) An Innovative Approach in The Field of Health: Nanoparticles/Nanomedicine. *J Anatol Environ Animal Sci*. 7(3), 304-313. <https://doi.org/10.35229/jaes.1136335>.

Fajardo C, Martinez-Rodriguez G, Blasco J, Mancera JM, Thomas B, De Donato M. (2022) Nanotechnology in aquaculture: Applications, perspectives and regulatory challenges. *Aquac and Fish*. 7, 185-200. <https://doi.org/10.1016/j.aaf.2021.12.006>.

Gheibi Hayat SM, Darroudi M. (2019) Nanovaccine: a novel approach in immunization. *J Cell Physiol*. 234(8), 12530-12536.

Gill P. (2013) Nanocarriers, nanovaccines, and nanobacteria as nanobiotechnological concerns in modern vaccines. *Sci Iran*. 20(3), 1003-1013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scient.2013.05.012>.

Giri SS, Kim SG, Kang JW, Kim SW, Kwon J, Lee SB, Jung WJ, Park SC. (2021) Applications of carbon nanotubes and polymeric micro-/nanoparticles in fish vaccinatedelivery: progress and future perspectives. *Rev Aqua*. 13, 1844-1863. DOI: 10.1111/raq.12547.

Gombotz WR. (1998) Protein release from alginate matrices. *Adv Drug Deliv Rev*. 31, 267-285.

Gregory AE, Titball R, Williamson D. (2013) Vaccine Delivery Using Nanoparticles. *Front Cell Infect Micro*. 3(13), 1-13.

Hajizade A, Ebrahimi F, Salmanian AH, Arpanaei A, Amani J. (2014) Nanoparticles in vaccine development. *J Appl Biotechnol Rep*. 1(4), 125-134.

Haldar C, Nath S. (2020) Nanotechnology: A novel technique for aquaculture and fisheries development. *Int J Fauna Biol Stud*. 7(6), 23-27.

- Hayat SMG, Darroudi M. (2019) Nanovaccine: A novel approach in immunization. *J Cell Physiol*, 234, 12530-12536.
- Ji J, Torrealba D, Ruyra A, Roher N. (2015) Nanodelivery systems as new tools for immunostimulant or vaccine administration: targeting the fish immune system. *Biology (Basel)*, 4(4), 664-696. <https://doi.org/10.3390/biolo4040664>.
- Ji Q, Wang S, Ma J, Liu Q. (2020) A review: Progress in the development of fish *Vibrio* spp. Vaccines. *Immunol Lett*. 226, 46-54. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.07.002>.
- Kamalii A, Prabu E, Ruby E, Ahilan B. (2018) Advanced Developments in Fish Vaccination. *J Aquacult Trop*. 33(1-2), 101-109.
- Kaya Z. (2017) Peptit Yüklü Nano Aşı Formülasyonunun *Toksoplasma gondii*'ye Karşı Etkinliğinin in vivo Olarak İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, YÜ Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
- Kim MG, Park JY, Shon Y, Kim G, Shim G, Oh YK. (2014) Nanotechnology and vaccine development. *Asian J Pharm Sci*. 9, 227-235. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajps.2014.06.002>.
- Ma J, Bruce TJ, Jones EM, Cain KD. (2019) A Review of Fish Vaccine Development Strategies: Conventional Methods and Modern Biotechnological Approaches. *Microorganisms*. 7, 569. DOI:10.3390/microorganisms7110569.
- Mamo T, Poland GA. (2012) Nanovaccinology: the next generation of vaccines meets 21st century materials science and engineering. *Vaccine*. 30, 6609-6611.
- Marangoz Ö, Yavuz, O. (2020) Nano-ilaç taşıma sistemleri ve toksikolojik değerlendirmeleri. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 7(4), 509-526.
- Kitiyodom S, Trullas C, Rodkhum C, Thompson KD, Katagiri T, Temisak S, Namdee K, Yata T, Pirarat N. (2021) Modulation of the mucosal immune response of red tilapia (*Oreochromis sp.*) against columnaris disease using a biomimetic-mucoadhesive nanovaccine. *Fish Shellfish Immunol*. 112, 81-91.
- Mondal H, Thomas J. (2022) A review on the recent advances and application of vaccines against fish pathogens in aquaculture. *Aquac Int*. 30, 1971-2000. <https://doi.org/10.1007/s10499-022-00884-w>.
- Muktar Y, Tesfaye S, Tesfaye B. (2016) Present Status and Future Prospects of fish Vaccination: A Review. *J Vet Sci Technol*. 7(2), 299. doi:10.4172/2157-7579.1000299.
- Myhr AI, Myskja BK. (2011) Precaution or integrated responsibility approach to nanovaccines in fish farming? A critical appraisal of the UNESCO precautionary principle. *Nanoethics*. 5, 73-86.
- Nagaraju VT. (2019) Nanovaccines in Aquaculture. *Arch Nano-med*. 2(1). DOI: 10.32474/Anoj.2019.02.000129.
- Nasr-Eldahan S, Nabil-Adam A, Shreadah MA, Maher AM, Ali TES. (2021) A review article on nanotechnology in aquaculture-sustainability as a novel tool in fish disease control. *Aquac Int*. 29, 1459-1480. <https://doi.org/10.1007/s10499-021-00677-7>.
- Qin L, Zhang H, Zhou Y, Umeshappa CS, Gao H. (2021) Nanovaccine-Based Strategies to Overcome Challenges in the Whole Vaccination Cascade for Tumor Immunotherapy. *Small*, 17, 1-21. DOI: 10.1002/sml.202006000.
- Pati R, Shevtsov M, Sonawane A. (2018) Nanoparticle Vaccines Against Infectious Diseases. *Front Immunol*. 9, 2224. doi: 10.3389/fimmu.2018.02224.
- Rather MA, Sharma R, Aklakur M, Ahmad S, Kumar N, Khan M, Ramya VL. (2011) Nanotechnology: A Novel Tool for Aquaculture and Fisheries Development A Prospective Mini-Review. *Fish Aquac J*. 2011, FAJ-16.
- Rivas-Aravena A, Fuentes Y, Cartagena J, Brito T, Poggio V, La Torre J, Mendoza H, Gonzalez-Nilo F, Sandino AM, Spencer E. (2015) Development of a nanoparticle-based oral vaccine for Atlantic salmon against ISAV using an alphavirus replicon as adjuvant. *Fish Shellfish Immun*. 45(1), 157-166. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2015.03.033>.
- Sahdev P, Ochyl LJ, Moon JJ. (2014) Biomaterials for Nanoparticle Vaccine Delivery Systems. *Pharm Res*. 31, 2563-2582. DOI 10.1007/s11095-014-1419-y.
- Sarkar B, Mahanty A, Gupta SK, Choudhury AR, Daware A, Bhat-tacharjee S. (2022) Nanotechnology: A next-generation tool for sustainable aquaculture. *Aquaculture*. 546. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2021.737330>.
- Shaan M, Saleh M, El-Mahdy M, El-Matbouli M. (2016) Recent progress in applications of nanoparticles in fish medicine: a review. *Nanomed.: Nanotechnol Biol Med*. 12(3), 701-710. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.11.005>.
- Sayiner Ö, Çomoğlu T. (2016) Nanotaşıyıcı sistemlerde hedeflendirme. *Ankara Univ Eczacilik Fak Derg*. 40(3), 62-79.
- Sekhon BS. (2014) Nanotechnology in agri-food production: an overview. *Nanotechnol Sci Appl*. 7, 31-53.
- Shah BR, Mraz J. (2020) Advances in nanotechnology for sustainable aquaculture and fisheries. *Rev Aquac*. 12, 925-942. doi: 10.1111/raq.12356.
- Sinyakov MS, Dror M, Lublin-Tennenbaum T, Salzberg S, Margel S, Avtalion RR. (2006) Nano and microparticles as adjuvants in vaccine design: success and failure is related to host natural antibodies. *Vaccine*. 24, 6534-6541.
- Smith DM, Simon JK, Baker Jr JR. (2013) Applications of nanotechnology for immunology. *Nat Rev Immunol*. 13, 592-605.
- Smith JD, Morton LD, Ulery BD. (2015) Nanoparticles as synthetic vaccines. *Curr Opin Biotechnol*. 34, 217-224. <http://dx.doi.org/10.1016/j.copbio.2015.03.014>.
- Soliman WS, Shaapan RM, Mohamed LA, Gayed SS. (2019) Recent biocontrol measures for fish bacterial diseases, in particular to probiotics, bio-encapsulated vaccines, and phage therapy. *Open Vet J*. 9, 190-195.
- Sommerset I, Krossoy B, Biering E, Frost P. (2005) Vaccines for fish in aquaculture. *Expert Rev Vaccines*. 4(1), 89-101. doi: 10.1586/14760584.4.1.89.
- Sosnik A. (2014) Alginate particles as platform for drug delivery by the oral route: state-of-the-art. *ISRN Pharm*. 2014, 1-17.
- Susitharan V, Sindhu C. (2021) Nanotechnological Approaches in Aquaculture. *Vigyan Varta*. 2(9): 31-36.
- Tian J, Yu J. (2011) Poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles as candidate DNA vaccine carrier for oral immunization of Japanese flounder (*Paralichthys olivaceus*) against lymphocystis disease virus. *Fish Shellfish Immunol*. 30, 109-117.
- Tüylek Z. (2017) İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Nanoteknolojik Etkileşim. *Bozok Tıp Derg*. 7(3), 89-98.
- Vinay TN, Bhat S, Gon Choudhury T, Paria A, Jung MH, Shivani Kallappa G, Jung SJ. (2018) Recent advances in application of nanoparticles in fish vaccine delivery. *Rev Fish Sci Aquac*. 26(1), 29-41.
- Vural GU, Özer AY. (2015) Nükleer Tıpta İlaç Taşıyıcı Sistemler ve Teranostik Kullanımları. *Nucl Med Semin*. 2, 109-119.
- Yue H, Ma G. (2015) Polymeric micro/nanoparticles: Particle design and potential vaccine delivery applications. *Vaccine*. 33(44), 5927-5936.
- Zhang C, Wang GX, Zhu B. (2020) Application of antigen presenting cell-targeted nanovaccine delivery system in rhabdovirus disease prophylactics using fish as a model organism. *Nanobiotechnol*. 18 (24), 1-13.
- Zhao L, Seth A, Wibowo N, Zhao CX, Mitter N, Yu C, Middelberg APJ. (2014) Nanoparticle vaccines. *Vaccine*, 32, 327-337. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.11.06>.