

Kuantum Nokta Nanopartiküllerin Toksik Etkilerine Genel Bakış

An Overview of the Toxic Effects of Quantum Dots Nanoparticles

Deniz ÖZKAN VARDAR,^a
Sevtap AYDIN,^b
Nurşen BAŞARAN^b

^aSağlık Programları Bölümü,
Hitit Üniversitesi
Sungurlu Meslek Yüksekokulu,
Çorum

^bFarmasötik Toksikoloji AD,
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Ankara

Received: 04.12.2017
Received in revised form: 05.01.2018
Accepted: 15.01.2018
Available online: 27.04.2018

Correspondence:
Deniz ÖZKAN VARDAR
Hitit Üniversitesi
Sungurlu Meslek Yüksekokulu,
Sağlık Programları Bölümü, Çorum,
TÜRKİYE/TURKEY
denizozkan@hitit.edu.tr

ÖZET Nanoteknoloji, bir malzemeyi oluşturan yapıların herhangi bir amaç için kullanılmak üzere atom seviyesinde yeniden düzenlenmesini içeren multidisipliner bir alandır. Malzemeler nano boyutta küçültüldüğü zaman, yeni ve üstün özellikler ortaya çıkmaktadır. Nanoteknoloji kullanılarak özellikle tıp alanında daha hızlı ve çok daha ucuz tedaviler geliştirilebilmektedir. Diğer taraftan birçok avantajına rağmen, nanopartiküllerin (NP) biyolojik sistemlerle istenmeyen etkileşimlere girerek zararlı etkiler oluşturabileceği iddia edilmektedir. Bu nedenle, toplumda NP maruziyetinin insan sağlığına ve çevreye olası etkileri hakkında artan bir endişe bulunmaktadır. Pek çok NP'nin bazı hastalıkların gelişmesinde rol oynayabilen inflamasyon, oksidatif stres, sitotoksikite, DNA hasarı gibi istenmeyen etkilere yol açabileceği bildirilmiştir. İstenmeyen etkileri önleyebilmek ve yeni nanomalzeme teknolojilerinin güvenli kullanımını sağlamak oldukça önemlidir. Bu çalışmada; biyolojik görüntüleme, tanı ve mekanik gibi birçok alanda kullanılan kuantum nokta nanopartiküllerin toksik etkilerinin ve güvenliliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kuantum noktalar; nanopartikül; toksikoloji; DNA hasarı; nanotoksikoloji

ABSTRACT Nanotechnology is a multidisciplinary field, which includes the rearrangement of the structures forming a material at atomic level to be used for any purpose. When the materials are reduced to nanoscale, the new and superior characteristics occur. Using nanotechnology, the faster and more cheaper treatments have been developed especially in the area of medicine. On the other hand, nanoparticles (NPs) have been suggested to generate harmful effects through triggering undesirable hazardous interactions with biological systems despite the potential advantages. Therefore, there is an increasing concern in the public, about the potential effects on human health and environmental effects due to the exposure of NPs. Many of the NPs have been reported to induce adverse effect such as inflammation, oxidative stress, cytotoxicity, DNA damage, which are known to be involved in the development of many diseases. Thus, it is necessary to ensure the safety use of new nanomaterial technologies to avoid undesirable effects. In this review, it was aimed to evaluate the toxic effects and safety of quantum dot nanoparticles that are used in many areas such as bioimaging, diagnosis and mechanics.

Keywords: Quantum dots; nanoparticles; toxicity; dna damage; nanotoxicology

Nanoteknoloji; maddenin atom ve moleküler düzeyde düzenlenmesi, yaklaşık 1-100 nm aralığında boyutlardaki maddenin işlenmesi ve kontrol edilmesi yoluyla gerçekleştirilen işlemlere verilen genel addır. Nano kelimesi Yunanca “nannos” (küçük yaşlı adam veya cüce), Latince “nanus” kelimelerinden türetilmiştir. Türkçe’de sözcük olarak, bir fiziksel büyüklüğün milyarda biri anlamına gelmektedir. İnsan tırnağının her saniyede 1 nm uzadığı, insan saç teli çapının yaklaşık 30.000 nm olduğu bilinmektedir. Yaklaşık olarak 30 atomun bir araya gelmesiyle oluşan bir molekül, 1 nm çapında büyüklüğe sahip olup, insan hücrelerinin büyüklüğü

3.000 ile 200.000 nm arasında değişmektedir. 100 nm'den daha küçük boyuttaki malzemelerin oluşturulmasıyla doğada bulunan temel yapı taşlarının boyutunda malzemeler ve araçlar geliştirilmektedir.^{1,2} Başka bir deyişle, nm yan yana dizilmiş üç-beş atomun uzunluğuna denk gelmektedir. Son yıllarda, özellikle yeni tıbbi tedaviler ve araçlar, daha verimli enerji üretimi, temiz suya erişim, kirliliği azaltma ve önleme, daha etkili, güçlü ve hafif malzemeler üretmek ve yeni ve benzersiz nano ürünler yaratmak amacıyla yılda tahmini 9 milyar dolar yatırım yapılmaktadır.³⁻⁵

Nano ölçekte fizik kuralları farklı işleyerek, madde farklı özellikler taşımaktadır. Nano boyuttaki maddelerde geleneksel fizik kurallarının yerini "kuantum fiziği kuralları" almaktadır. Nano düzeyde malzemelerin özellikleri makro boyutlardan tamamen farklı olup; nano boyutlara yaklaştıkça optik, fiziksel, elektriksel ve kimyasal yeni özellikler ortaya çıkmaktadır. Nanobilim ve nanoteknoloji; moleküler biyoloji, gen mühendisliği, bilişim ve haberleşme, savunma, uzay ve uçak teknolojilerine kadar uzanan çok çeşitli alanlarda etkinlik göstermektedir. Bu alandaki araştırma ve geliştirme (Ar-Ge) çalışmaları; bu yeni özelliklere sahip malzeme, aygıt ve sistemlerin gelişmesine ve oluşturulmasına yönelmiştir.⁵

Nanoteknoloji alanındaki asıl gelişme, 1986 Nobel ödüllü Gerd Binnig ve Heinrich Röhrer'in, malzemeleri atomik düzlemde incelemeye ve atomik ölçekte işlemeye yarayan ilk aygıtı taramalı tünelleme mikroskobu (TTM) icat etmeleriyle olmuştur. 1981 yılında TTM'nin icat edilmesiyle, nano boyutlu malzemelerin işlenmesine ve görüntülerinin alınmasına olanak sağlanmıştır. Curl Kroto ve Smalley'in 1985 yılındaki çalışmalarının sonucu ürettikleri yeni nano yapıları karbon modifikasyonu olan, "Buckyball" olarak da adlandırılan, futbol topu biçimindeki "fullerenlerin" keşfi ve 1986 yılında atomik kuvvet mikroskobunun (AKM) icat edilmesi nanoteknoloji tarihindeki diğer dönüm noktalarıdır. 1991 yılında, "fullerenler" ile ilgili çalışmaların sonucunda; temelde kenarları silindirik oluşturacak şekilde yuvarlanmış grafit tabakalardan oluşan ve özellikleri nedeni ile hem elektrik-elektronik hem de malzeme mühen-

disliğinde çok fazla uygulama potansiyeli olduğu öngörülen karbon nanotüplerin keşfi gerçekleşmiştir. 1990'lı yıllarda, Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Japonya gelişen bu teknolojiye paralel olarak; nanotıp, nanoelektronik, nanomalzeme gibi nanoteknolojinin yeni çalışma alanlarına yönelmişlerdir.⁶ 2000 yılından itibaren dünyada birçok ülke kendi araştırma ve geliştirme birimlerini oluşturmaya başlamış, 2006 yılında kansere karşı ilaç uygulamasında nanoparçacıklar kullanılarak vücudun belirli bölgelerine ilaç ulaşımı geliştirilerek nanoparçacıkların kanser tedavisinde başarıyla kullanılabilceği açıklanmıştır.⁷

Hedef hücre ve dokuya-özellikle klinik uygulamalar için tasarlanan nanomalzeme ve cihazlar ile en az yan etkilerle maksimum terapötik etki sağlanabilmesi amaçlanmaktadır. Nanoteknoloji uygulamaları, bireyselleştirilmiş tıbbın gelişiminin yanı sıra mevcut moleküler tanı ve tedavi sınırlarını genişletecek, doğru tanı ve teşhise izin verebilecektir.⁸

Nanopartikül (NP) lerin; boyut, şekil, saflık, kristal, elektronik yük, yüzey yapısı, çözünürlükleri, dağılımı gibi farklı fizikokimyasal ve optik özellikleri nedeni ile istenmeyen etkileri meydana gelebilmektedir. Daha büyük boyutlu olanlarına göre nano boyuttaki maddelerin kazandıkları yeni fizikokimyasal karakterler bunların hücre alımlarını, hücre içi yerleşimlerini, hücre ve dokularla etkileşimlerini ve toksisitelerini de etkilemektedir.^{9,10}

KUANTUM NOKTALARI

Kuantum noktaları (KN) (quantum dots) adını, ilk kez fizik profesörü Mark Reed kullanmakla beraber, bu maddeler öncelikle Louis E. Brus tarafından keşfedilmiştir.^{11,12} KN, yarı iletken olarak bilinen malzeme sınıfının çok özel bir alt sınıfını oluşturmaktadır. Boyutlarının atomik düzeyde olması nedeni ile (2-10 nm ya da 10-50 atom çapı) KN'ler bilim ve teknolojiye önemli katkılar sağlamıştır. Atomik yapıları, bilinen klasik hacimli yarı iletkenler ve klasik atom veya moleküller arasında yer almaktadır. Yarı iletken NP'lerin sahip oldukları yüksek absorpsiyon katsayılarının yanı sıra bo-

yutlarının ayarlanabilirliği, kullanım alanlarının artmasını sağlamıştır.¹³

KN, yeni optik özelliklere sahip inorganik, yarı-iletken nanoboyutlu kristallerdir. Yarı iletken NP'ler, farklı parçacık büyüklüklerine bağlı olarak gösterdikleri farklı optik ve enerji özelliklerinden dolayı biyoteknoloji, elektronik, lazer sistemleri, optik devreler ve işaretleme gibi çok geniş uygulama alanlarına sahiptir. Yarı iletkenleri önemli yapan özelliklerin başında, üretim sonrasında bazı dış uyarılarla (voltaj ve ısı farkı, foton bombardımanı), kullanım sırasında değiştirilebilir elektriksel iletkenlikleri gelmektedir. Bu özelliklerin görüntüleme endüstrisinde, ışık yayan diyotlarda (LED) kullanılabilirliğini gündeme getirmiştir. Güneşten gelen ışınların dalga boylarına uyum sağlayacak şekilde, enerji bant aralığına sahip olan KN'lerin güneş pili çalışmalarında kullanılması, çalışmalara yeni bir boyut kazandırıp, bilim insanlarının bu konu üzerindeki araştırmalarını artırmıştır. KN'lerin biyoteknolojik uygulamalarda kullanılması, nanoteknolojideki hızlı gelişmelere paralel artarak tıp ve biyoloji alanında biyogörüntüleme ile hastalıkların teşhis ve izleminde önemli bir adım atılmıştır.¹³

KUANTUM NOKTALARIN FİZİKOKİMYASAL YAPISI

KN genel olarak inorganik çekirdek ve organik kabuk olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır.¹⁴ En içteki çekirdek kısmı, KN'lerin yarı iletken olmasını sağlamaktadır. Organik kabuk kısmı ise iç inorganik çekirdek bölgesinin oksidasyona uğramasını engellemektedir. Genelde periyodik tablodaki CdSe ve CdTe gibi Grup II ve VI elementlerinden ya da InP ve InAs gibi Grup III ve V elementlerinden oluşmaktadırlar. En sık kullanılan KN'ler yarı iletken CdSe çekirdeğin, ZnS kabuğuyla kaplanması ile elde edilmektedir. ZnS kabuk, CdSe çekirdeğin kimyasal ve optik kararlılığı için gereklidir. KN'lerin fiziksel büyüklükleri Bohr çapından küçüktür, bu nedenle kuantum sınırlama etkisi görülmektedir. Kuantum sınırlama etkisi, optik ve elektronik özellikleri de belirlemektedir. CdSe KN'ler büyüdükçe floresan ışınımı kırmızı bölgeye kaymakta-

dır. Bu kayma, değerlik bandı ile iletkenlik bandı arasında kalan ve bant boşluğu olarak adlandırılan aralığın daralması nedeni ile olmaktadır. Bu daralmanın nedeni, parçacığın büyümesi ile daha fazla enerji bandının iç içe girmesidir. Ancak bu daralma belli bir parçacık büyüklüğüne kadar devam etmekte ve sonrasında parçacık büyüklüğüne bağlı olarak değişmemektedir. Bu noktadan sonra enerji bantları artık tamamen iç içe girdiğinden, bu noktadan sonra optik özellikte bir değişim olmamaktadır. Bu olaya kuantum sınırlaması denmektedir.¹⁴ Kabuk yüzeyi biyoyumluluk açısından da oldukça önemlidir ve genellikle suda çözünür şekilleri tercih edilmektedir. KN'lerin biyolojik uygulamalarda kullanılabilmesi için ilaç, gen, ligand ve antikor gibi moleküller, kabuk kısmına bağlanabilmektedir.^{14,15}

KN, morötesi ışınlarla aydınlatıldığında, boyutlarına bağlı olarak farklı renklerde ışımaya yapmaktadır. KN'lerin optik özellikleri kristal büyüklüğüne bağlı olarak değişim göstermektedir.¹⁶

KUANTUM NOKTALARININ SENTEZİ VE UYGULAMA ALANLARI

KN iki şekilde sentezlenmektedir; ilk yöntem 1-10 nm büyüklüğündeki parçacıkların bir yarı iletken yüzeyinden elektrokimyasal veya litografik yöntemlerle elde edilmesidir. İkinci sentez yöntemi ise iyonik bir başlatıcı ile NP'lerin bir çözelti içerisinde koloidal oluşumunu sağlamak ve büyümesini kontrol etmek esasına dayanmaktadır. İkinci sentez yöntemi çok özel sistemler gerektirmediği için ilk yönteme göre daha düşük maliyete sahiptir.¹⁷⁻²¹

Kontrol edilebilen ve farklı optik özelliklere sahip nano materyaller geliştirilmesine olanak sağlayan nanobilimdeki hızlı gelişmeler ile nanomalzemeler hastalıkların teşhisi, gen tedavisi gibi farklı uygulamalarda kullanılmaya başlanmıştır. KN'lerin biyoteknoloji, biyomedikal, elektrik-elektronik gibi birçok alanda kullanımı mevcuttur.²²⁻²⁵

KN özellikle görüntüleme optik özelliklerinden dolayı işaretleyici olarak kullanılmaktadır. Fakat biyolojik uygulamalarda kullanılabilmeleri için KN'lerin suda çözünebilir olmaları gerekmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda amaç, suda çözünebilir KN'lerin sentezlenmesi ve bu nedenle

optik özelliklerinin hücrelerde biyogörüntüleme uygulamalarında kullanılmasıdır. KN'leri suda çözünebilir hâle getirmek için birçok yöntem bulunmaktadır. Bunlardan en çok kullanılanı ligand değişimi yöntemidir. Temel olarak asıl amaç; yüksek kuantum verimli, yağda çözünebilir kuantum nanoparçacıkların sentezlenmesi ve bu maddelerin yüzey aktif maddelerinin, suda çözünebilir yüzey aktif maddelerle yer değiştirmesidir. Bütün KN'lerin yüzey kimyası, amin ($^{-}\text{NH}_2$), karboksil ($^{-}\text{COOH}$) ya da merkaptto (^{-}SH) gibi reaktif grupların biyomoleküllere bağlanmasını sağlayacak şekilde sentezlenmiştir. Ancak, bu yüzey değişikliği kuantum veriminin düşmesi gibi kristal yapıda bazı eksikliklere neden olmaktadır. Sulu ortamdaki KN'lerin yüksek kuantum verimini korumak için bazı çalışmalar yapılmaktadır. Dış organik kaplama tabakasında; misel oluşturma, SiO_2 kullanılarak inorganik kaplama ve polimer kaplama bunlara örnek verilebilmektedir. Ancak bu yöntemler KN'lerin çaplarını artırarak floresans boyalara karşı üstünlüklerini kaybetmelerine neden olabilmektedir. Bu olumsuz etkiyi kaldırmak için ligand değişiminde tiol grupları içeren uzun zincirli alkil gruplarıyla çalışılmıştır. KN'lerin alkil zinciri tarafından iyi bir şekilde sarıldığı, yüksek kuantum veriminin sağlandığı ve eksikliklerin oldukça düşük miktarlarda olduğu görülmüştür. Suda çözünebilir KN'lerin hücre zarından geçebilecek uygun ligandlara bağlanarak hücreye girmesi sağlanmaktadır. Hücreye girdikten sonra ligandlar ayrılmakta ve kuantum nano kristal işaretlenecek bölgeye gidip bağlanmaktadır. Bu olay canlı hücre görüntüleme çalışmalarına büyük kolaylık sağlamaktadır.^{26,27}

KN boyutlarına bağlı olarak infredden ultraviyoleye değişen spektrumda floresans ışık yayabilmektedir. KN floresansının dalga boyu enerji farklılığına bağlıdır. KN'lerin dar bir spektrum bandı mevcuttur, parlaklıkları fazladır, geniş bir spektrum aralığındaki ışığı absorbe edebilmektedir, fotostabilitesi yüksektir ve çoklu teşhis özellikleri bulunmaktadır. Karmaşık ortamlarda bile oldukça parlak ve stabildirler. Bu nedenle hücresel görüntüleme, tanı ve ilaç taşınım ve duyarlı bir biyoanaliz için uygundur. KN konjugatlarıyla çözünürlüğü fazla, duyarlılığı yüksek, gerçek za-

manlı görüntüleme mümkün olabilmektedir.²⁴ Çeşitli antikör ve reseptör ligandlar bağlanarak, hücreye gönderilen KN'ler, hastalıkların teşhisi ve tedavisinde kullanılmaktadır. KN'ler, spesifik gen bölgelerini taşıma ya da ilaç hedeflendirmede kullanılmaktadır. Çalışmalarda, CdSe KN'lerin vücutta kanserli dokulara geçebildiği gösterilmiştir, bu sayede teşhis ve tedavi amaçlı kullanılacakları bildirilmektedir.^{28,29}

KUANTUM NOKTALARININ TOKSİSİTESİ

KN'lerin medikal uygulamalarda kullanılmasının yaygınlaştırılması ve daha fonksiyonel yapıya sahip olmaları amacıyla, biyoyumluluğunu artırma çalışmaları devam etmekte ve bu sonuçta KN'lerin medikal uygulamalarda kullanımının artması hedeflenmektedir. Biyoyumluluklarını artırmak amacıyla, KN'lerin temel bileşiminde kullanılan ağır metallerin olası toksik etkileri araştırılmaktadır.³⁰⁻³⁶ Örneğin; kadmiyum (Cd) bazı KN'lerin nöronlarda hücre ölümüne sebep olduğu, böylece nörotoksositeye neden olduğu belirtilmiştir.³⁷ KN'lerin yapısında bulunan CdTe ile yapılan çalışmalarda, kadmiyumun biyolojik sıvılara geçebildiği gözlenmiştir.³⁸ Bu nedenle InP, InAs/InP/ZnSe, CuInS₂/ZnS, CuInSe₂ ve PbS gibi farklı kimyasal yapılardan oluşan KN'lerin sentezlenmesi hedeflenmiştir.³⁹⁻⁴⁰ Silika yapısında KN'lerin Cd yapıdaki KN'lerde daha az toksik özellikte olduğu belirtilmiş, ancak absorpsanları daha düşük olduğundan medikal alanda biyogörüntüleme yeterli olmadığı gözlenmiştir.⁴¹

Toksik etkilerini azaltmak amacıyla KN'lere uygulanan diğer yöntemler, KN'lerin dış yüzeyinin biyoyumlu malzemelerle kaplanması ya da ligand bağlanmasıdır. Yapılan bazı çalışmalarda, hidrofo-bik dış yüzeye sahip olan KN'ler polietilenglikol (PEG) ile kaplanarak biyoyumlu hâle getirilmiştir. Ancak KN'lerin kaplamalarında kullanılan PEG polimerinin karaciğer, dalak ve kemik iliğindeki hücrelerini etkilediği ve PEG-KN'lerin dalak, kemik iliği ve lenf düğümlerinde biriktiği bildirilmiştir.⁴²

KN'nin çekirdek ya da yüzey kaplamalarının parçalanması sonucu oluşan oksidatif stresin sito-

toksik etki oluşturabildiği gözlenmiştir. KN'lerin, hücre bileşenleriyle etkileşime girerek, hücrenin oksidatif dengesini bozduğu ve oksidatif strese neden olabildiği iddia edilmektedir.⁴³ Derfus ve ark.nın çalışmasında, CdSe yapısındaki KN'ler ile hepatosit hücreleri çeşitli konsantrasyonlarda 24 saat boyunca maruz bırakılmış ve sitotoksik etki gözlemlenmiştir. Çalışmada, aynı KN'ler, sıgır serum albümin ile kaplanıp hepatosit hücreleri ile 24 saat boyunca maruz bırakıldığında herhangi bir sitotoksik etki gözlenmemiştir. KN'lerin toksik etkisinin Cd²⁺ iyonlarının hücrelere geçerek zararlı etkiler oluşturabilmekte olduğu iddia edilmiştir.⁴⁴

KN'nin sitotoksik etkilerinin doza bağlı olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Hoshino ve ark.nın çalışmasında, CdSe/ZnS-SSA KN'lerin, 0,1, 0,2 ve 0,4 mg/mL konsantrasyonları, EL-4 hücreleriyle 24 saat boyunca maruz bırakılmış ve doza bağlı bir sitotoksik etki gözlemlendiği belirtilmiştir.⁴⁵ Hoshino ve ark.nın devamındaki bir başka çalışmasında WTK1 hücrelerinde 12 saatlik uygulama sonucunda KN'lerin DNA hasarına neden olduğu gösterilmiştir.⁴⁶ Lovric ve ark., sıçan polikromatik hücrelerde ve (PC12) ve murine mikrogilia (N9) hücrelerinde, CdTe KN'lerin yaptığı sitotoksik etkinin nedeninin, CdTe KN'lerince salınan Cd²⁺ iyonlarının reaktif oksijen türlerinin oluşmasına ve hücre içindeki biyolojik yapılarda bozulmaya neden olduğunu belirtmişlerdir.⁴⁷ Mercapto-undekanik acid kaplı CdSe/ZnS KN'lerin HeLa hücrelerinde ve primer insan hepatosit hücrelerinde 100 µg/mL konsantrasyonun toksik olduğu belirtilmiştir.⁴⁸ Choi ve ark., CdTe ve CdSe/ZnS (çekirdek/kabuk) yapıda olan merkaptopropiyonik asit, sistein, N-asetilsistein ile kaplanmış KN'lerin insan meme kanser hücrelerinde MTT test yöntemiyle sitotoksik etkilerine bakılmış ve Cys-kaplı CdSe/ZnS KN'leri hariç, diğerlerinde hücre ölümüne sebep olduğu gözlenmiştir. PEG kaplı KN'lerin, insan meme kanser hücrelerinde (SK-BR-3) kaplamasız KN'lere kıyasla daha az toksik olduğu belirtilmiştir.⁴⁹ Bu da KN'lerin toksik etkilerinin, fizikokimyasal etkilere bağlı olduğunu göstermektedir.⁵⁰

Bir başka çalışmada ise insan deri fibroblast hücrelerinde (HDF) CdSe/ZnS KN'lerin (30-60 nM) çeşitli gen ve proteinlerdeki değişimleri incelen-

miştir. Elde edilen verilere göre, CdSe/ZnS KN'lerin apoptoza, inflamasyona, oksidatif strese ve çeşitli immün yanıtların oluşumuna neden olduğu belirtilmiştir.⁵¹

SONUÇ

Nanoteknolojinin hızlı gelişimine bağlı olarak, artan nanomalzeme üretimi ve kullanımı, insanların doğrudan ve dolaylı yollarla bu materyallere maruz kalmalarına neden olmaktadır. Nanoteknolojik yapılar çok küçük boyutlarından dolayı makro moleküllerle kıyaslandıklarında, kendine özgü farklı kimyasal ve fiziksel özellikler taşımaktadır. Nanomalzemeler; ilaç, gıda, kozmetik, elektronik ve mühendislik gibi çok sayıda alanda kullanılmaya başlanmıştır. Nanomalzemelerin insan sağlığı ve çevre üzerine etkilerinin incelenerek, risk analizlerinin yapılması gerekmektedir. Nanoteknolojinin geniş bir uygulama alanına sahip olmasından dolayı, nanomalzemelere maruz kalma ile ilgili ortaya çıkabilecek olası risklere karşı geliştirilebilecek önlemlerin belirlenmesi oldukça önemlidir. Toksikite testlerinin amacı, kimyasal maddelerin güvenli kullanım ve risk değerlendirmelerine olanak sağlayan yeterli veri tabanını oluşturmaktır. Bu nedenle nanomalzemelerin, boyutu, şekli, yüzey alanı, kimyasal özellikleri ve çözünübilirlik derecelerini içeren fizikokimyasal özelliklerinin biyolojik sistemlerdeki etkileri ayrıntılı olarak araştırılmalıdır. Yararlarının yanı sıra nanomalzemelerin kullanımlarının hızla artması, nanoteknolojinin muhtemel riskleri üzerine çeşitli araştırmalar yapılması zorunluluğu getirmiştir. Bugüne kadar NP'ler ile yapılan in vitro çalışmaların bir kısmı, nanomalzemelerin insan hücrelerinde çeşitli zararlı etkilere sahip olduklarını gösterirken, az sayıdaki bazı çalışmalar da zarsız olduklarını ileri sürmektedir.⁵²⁻⁵⁵ Özellikle sitotoksikite ve genotoksikite potansiyelleriyle ilgili verilerdeki çelişkiler nedeni ile, daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.⁵⁶⁻⁶⁰

Olası toksik etkilerinin ve etki mekanizmalarının araştırılması ve bu bileşiklerin tehlike/risk değerlendirilmelerinin yapılması, nanoteknolojik ürünlerin güvenli kullanımına olanak sağlayacaktır. KN'lerin insan ve çevre etkilerinin in vitro ve in

vivo çalışmalarla detaylı olarak irdelenmesi ve toksisite potansiyellerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. KN'lerin fizikokimyasal, moleküler ve fizyolojik yapılarının anlaşılması, toksisite özelliklerinin ortaya konulması, bu maddelerin başta tıp, eczacılık gibi sağlık sektöründe, elektronik, mekanik gibi pek çok alanda güvenli bir şekilde kullanılmalarını sağlayacaktır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Deniz Özkan Vardar, Nurşen Başaran, Sevtap Aydın; **Tasarım:** Deniz Özkan Vardar; **Denetleme/Danışmanlık:** Deniz Özkan Vardar, Nurşen Başaran, Sevtap Aydın; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Deniz Özkan Vardar, Sevtap Aydın, Nurşen Başaran; **Analiz ve/veya Yorum:** Deniz Özkan Vardar, Sevtap Aydın; **Kaynak Taraması:** Deniz Özkan Vardar; **Makalenin Yazımı:** Deniz Özkan Vardar; **Eleştirel İnceleme:** Deniz Özkan Vardar, Sevtap Aydın, Nurşen Başaran.

KAYNAKLAR

- Arora S, Rajwade JM, Paknikar KM. Nanotoxicology and in vitro studies: the need of the hour. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012;258(2): 151-65.
- Riehemann K, Schneider SW, Luger TA, Godin B, Ferrari M, Fuchs H. Nanomedicine challenge and perspectives. *Angew Chem Int Ed Engl* 2009;48(5):872-97.
- Brydson RM, Hammond C. Generic methodologies for nanotechnology: classification and fabrication. In: Kelsall R, Hamley IA, Geoghegan M, eds. *Nanoscale Science and Technology*. 1st ed. Chichester: John Wiley & Son Ltd; 2005. p.45-55.
- Fan AM, Alexeeff GJ. Nanotechnology and nanomaterials: toxicology, risk assessment, and regulations. *J Nanosci Nanotechnol* 2010;10(12):8646-57.
- Walters C, Pool E, Somerset, V. Chapter 3: Nanotoxicology. In: Larramendy ML, Soloneski S, eds. *Toxicology - New Aspects to this Scientific Conundrum*. Edit:1, Croatia Intech; 2016. p.45-63.
- Roco MC. National nanotechnology initiative-past, present and future. In: Goddard WA, Brenner D, Lyshevski SE, Iafate GJ, eds. *Handbook on Nanoscience, Engineering and Technology*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2007. p.3.26.
- Vance ME, Kuiken T, Vejerano EP, McGinnis SP, Hochella MF Jr, Rejeski D, et al. Nanotechnology in the real world: redeveloping the nanomaterial consumer products inventory. *Beilstein J Nanotechnol* 2015;21(6):1769-80.
- Oberdörster G. Safety assessment for nanotechnology and nanomedicine: concepts of nanotoxicology. *J Intern Med* 2010;267(1):89-105.
- Buzea C, Pacheco II, Robbie K. Nanomaterials and nanoparticles: sources and toxicity. *Biointerphases* 2007;2(4):MR17-71.
- Ai J, Biazar E, Jafarpour M, Montazeri M, Majidi A, Aminifard S, et al. Nanotoxicology and nanoparticle safety in biomedical designs. *Int J Nanomedicine* 2011;(6):1117-27.
- Reed MA, Randall JN, Aggarwal RJ, Matyi RJ, Moore TM, Wetsel AE. Observation of discrete electronic states in a zero-dimensional semiconductor nanostructure. *Phys Rev Lett* 1988;60(6):535-7.
- Rossetti R, Brus L. Electron-hole recombination emission as a probe of surface-chemistry in aqueous cadmium colloids. *J Phys Chem* 1982;86(23):4470-2.
- Carver BM. Intro into the engineering and science of nanotechnology-quantum dots, 2006. Course No: 0909-504-06.
- Rizvi SB, Ghaderi S, Keshtgar M, Seifalian AM. Semiconductor quantum dots as fluorescent probes for in vitro and in vivo biomolecular and cellular imaging. *Nano Rev* 2010;1.
- Smith AM, Duan H, Mohs AM, Nie S. Bioconjugated quantum dots for in vivo molecular and cellular imaging. *Adv Drug Deliv Rev* 2008;60(11):1226-40.
- Mansur HS. Quantum dots and nanocomposites. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2010;2(2):113-29.
- Murray CB, Norris DJ, Bawendi MG. Synthesis and characterization of nearly monodisperse CdE (E= Sulfur, selenium, tellurium) semiconductor nanocrystallites. *J Am Chem Soc* 1993;115(19):8706-15.
- Drbohlavova J, Adam V, Kizek R, Hubalek J. Quantum dots-characterization, preparation and usage in biological systems. *Int J Mol Sci* 2009;10(2):656-73.
- Peng ZA, Peng X. Formation of high-quality CdTe, CdSe, and CdS nanocrystals using CdO as precursor. *J Am Chem Soc* 2001;123(1):183-4.
- Qu LH, Peng ZA, Peng X. Alternative routes toward high quality CdSe nanocrystals. *Nano Lett* 2001;1(6):333-7.
- Weaver J, Zakeri R, Aouadi S, Kohli P. Synthesis and characterization of quantum dot-polymer composites. *J Mater Chem* 2009; 19(20):3198-206.
- Rhyner MN, Smith AM, Gao X, Mao H, Yang L, Nie S. Quantum dots and multifunctional nanoparticles: new contrast agents for tumor imaging. *Nanomedicine (Lond)* 2006;1(2):209-17.
- Wu X, Liu H, Liu J, Haley KN, Treadway JA, Larson JP, et al. Immunofluorescent labeling of cancer marker Her2 and other cellular targets with semiconductor quantum dots. *Nat Biotechnol* 2003;21(1):41-6.
- Gao X, Cui Y, Levenson RM, Chung LW, Nie S. In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. *Nat Biotechnol* 2004;22(8):969-76.
- Michalet X, Pinaud FF, Bentolila LA, Tsay JM, Doose S, Li JJ, et al. Quantum dots for live cells, in vivo imaging, and diagnostics. *Science* 2005;307(5709):538-44.
- Hines MA, Guyot-Sionnest P. Synthesis and characterization of strongly luminescing ZnS-capped CdSe nanocrystals. *J Phys Chem* 1996;100(2):468-71.

27. Pinaud F, King D, Moore HP, Weiss S. Bioactivation and cell targeting of semiconductor CdSe/ZnS nanocrystals with phytochelatin-related peptides. *J Am Chem Soc* 2004;126(19):6115-23.
28. Bae WK, Char K, Hur H, Lee S. Single-step synthesis of quantum dots with chemical composition gradients. *Chem Mater* 2008;20(2):531-9.
29. Selvan ST, Patra PK, Ang CY, Ying JY. Synthesis of silica-coated semiconductor and magnetic quantum dots and their use in the imaging of live cells. *Angew Chem Int Ed Engl* 2007;46(14):2448-52.
30. Barroso MM. Quantum dots in cell biology. *J Histochem Cytochem* 2011;59(3):237-51.
31. Bera D, Qian L, Tseng T, Holloway H. Quantum dots and their multimodal applications: a review. *Materials* 2010;3(4):2260-345.
32. Zhou M, Ghosh I. Quantum dots and peptides: a bright future together. *Biopolymers* 2007;88(3):325-39.
33. Frasco MF, Chaniotakis N. Bioconjugated quantum dots as fluorescent probes for bioanalytical applications. *Anal Bioanal Chem* 2010;396(1):229-40.
34. Jovin TM. Quantum dots finally come of age. *Nat Biotechnol* 2003;21(1):32-3.
35. Yu WW, Chang E, Drezek R, Colvin VL. Water-soluble quantum dots for biomedical applications. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;348(3):781-6.
36. Yu WW. Semiconductor quantum dots: synthesis and water-solubilization for biomedical applications. *Expert Opin Biol Ther* 2008;8(10):1571-81.
37. Rosenthal SJ, Chang JC, Kovtun O, McBride JR, Tomlinson ID. Biocompatible quantum dots for biological applications. *Chem Biol* 2011;18(1):10-24.
38. Zhao Y, Wang X, Wu Q, Li Y, Wang D. Translocation and neurotoxicity of CdTe quantum dots in RMEs motor neurons in nematode *Caenorhabditis elegans*. *J Hazard Mater* 2015;283:480-9.
39. Li KG, Chen JT, Bai SS, Wen X, Song SY, Yu Q, et al. Intracellular oxidative stress and cadmium ions release induce cytotoxicity of unmodified cadmium sulfide quantum dots. *Toxicol In Vitro* 2009;23(6):1007-13.
40. Xie R, Battaglia D, Peng X. Colloidal InP nanocrystals as efficient emitters covering blue to near-infrared. *J Am Chem Soc* 2007;129(50):15432-3.
41. Battaglia D, Peng X. Formation of high quality InP and InAs nanocrystals in a noncoordinating solvent. *Nano Letters* 2002;2(9):1027-30.
42. Rogach AL, Nagesha D, Ostrander JW, Giersig M, Kotov NA. "Raisin bun"-type composite spheres of silica and semiconductor nanocrystals. *Chem Mater* 2000;12(9):2676-85.
43. Gao X, Yang L, Petros JA, Marshall FF, Simons JW, Nie S. In vivo molecular and cellular imaging with quantum dots. *Curr Opin Biotechnol* 2005;16(1):63-72.
44. Derfus AM, Chan WCW, Bhatia SN. Probing the cytotoxicity of semiconductor quantum dots. *Nano Lett* 2004;4(1):11-8.
45. Hoshino A, Hanaki K, Suzuki K, Yamamoto K. Applications of T-lymphoma labeled with fluorescent quantum dots to cell tracing markers in mouse body. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;314(1):46-53.
46. Hoshino A, Fujioka K, Oku T, Suga M, Sasaki Y, Ohta T, et al. Physicochemical properties and cellular toxicity of nanocrystal quantum dots depend on their surface modification. *Nano Lett* 2004;4(11):2163-9.
47. Lovrić J, Bazzi HS, Cuie Y, Winnik FM, Maysinger D. Differences in subcellular distribution and toxicity of green and red emitting CdTe quantum dots. *J Mol Med (Berl)* 2005;83(5):377-85.
48. Shiohara A, Hoshino A, Hanaki K, Suzuki K, Yamamoto K. On the cyto-toxicity caused by quantum dots. *Microbiol Immunol* 2004;48(9):669-75.
49. Choi HS, Liu W, Liu F, Nasr K, Misra P, Bawendi MG, et al. Design considerations for tumour-targeted nanoparticles. *Nat Nanotechnol* 2010;5(1):42-7.
50. Chang E, Thekkekk N, Yu WW, Colvin VL, Drezek R. Evaluation of quantum dot cytotoxicity based on intracellular uptake. *Small* 2006;2(12):1412-7.
51. Romoser AA, Chen PL, Berg JM, Seabury C, Ivanov I, Criscitiello MF, et al. Quantum dots trigger immunomodulation of the NFκB pathway in human skin cells. *Mol Immunol* 2011;48(12-13):1349-59.
52. Arora S, Rajwade JM, Paknikar KM. Nanotoxicology and in vitro studies: the need of the hour. *Toxicol Appl Pharmacol* 2012;258(2):151-65.
53. Colvin VL. The potential environmental impact of engineered nanomaterials. *Nat Biotechnol* 2003;21(10):1166-70.
54. Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect* 2005;113(7):823-39.
55. Warheit DB, Reed KL, Sayes CM. A role for nanoparticle surface reactivity in facilitating pulmonary toxicity and development of a base set of hazard assays as a component of nanoparticle risk management. *Inhal Toxicol* 2009;21 Suppl 1:61-7.
56. Rozenzhak SM, Kadakia MP, Caserta TM, Westbrook TR, Stone MO, Naik RR. Cellular internalization and targeting of semiconductor quantum dots. *Chem Commun (Camb)* 2005;(17):2217-9.
57. Medintz IL, Uyeda HT, Goldman ER, Mattoussi H. Quantum dot bioconjugates for imaging, labelling and sensing. *Nat Mater* 2005;(4):435-46.
58. Jaiswal JK, Simon SM. Imaging live cells using quantum dots. *Cold Spring Harb Protoc* 2015;(7):619-25.
59. Zhou D. Quantum dot-nucleic acid/aptamer bioconjugate-based fluorimetric biosensors. *Biochem Soc Trans* 2012;40(4):635-9.
60. Hardman R. A toxicologic review of quantum dots: toxicity depends on physicochemical and environmental factors. *Environ Health Perspect* 2006;114(2):165-72.