

Araştırma Makalesi

Kitosan/Hyaluronik Asit/Jelatin Hidrojellerinin Antikanser İlacında Şişme Davranışı ve İlaç Tutma Kapasitesinin İncelenmesi

Betül TAŞDELEN^{1,*}, Ömer Faruk GÜDER²

¹ Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Çorlu Mühendislik Fakültesi, Namık Kemal Üniversitesi, Tekirdağ, Türkiye, 59860

² Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye, 34119

¹ btasdelen@nku.edu.tr, ² omfrkgdr@gmail.com

Geliş: 04.03.2024

Kabul: 30.04.2024

DOI: 10.55581/ejeas.1447096

Öz: Günümüzde kanser teşhisi konulan hasta sayısı her geçen gün artmaktadır. Pek çok kanser tedavisinde kemoterapi vazgeçilmez tedavi yöntemidir. Kemoterapi uygulamalarının dezavantajlarını ortadan kaldırmak ve hastaya yeterli dozda ilaç verilmesinin sağlanması amacıyla hedefe yönelik ilaç salım teknolojileri geliştirilmiş ve hidrojeller bu alanda öne çıkmıştır. Hidrojeller, çapraz bağları ve 3-boyutlu ağ yapıları sayesinde su absorplama ve desorplama yeteneğine sahiptirler. Doğal polimerik hidrojeller tıp alanında yaygın olarak kullanılmaktadır. Kitosan(CS) doğal biyopolimeri, yüksek biyoyoumluluk, biyobozunabilirlik ve düşük toksisite gibi benzersiz özellikleri nedeniyle uzun yıllardır kontrollü ilaç salım sistemlerinde kullanılmaktadır. Farklı doğal biyopolimerlerin CS ile sentezlenmesi ile oluşan hidrojellerin şişme ve ilaç tutma kapasitesi özellikleri geliştirilebilir. Bu makalede, CS'ye hyaluronik asit(HA) ve jelatin(GEL) ilave edilmesiyle geliştirilmiş yeni tip CS/HA/GEL hidrojellerinin model ilaç olarak kullanılan 5-Fluorourasil(5-FU) antikanser ilacındaki küttelece şişmeleri değerlendirilmiş, UV-Vis spektrofotometre ile 5-FU ilacı tutma kapasiteleri belirlenmiştir. Sonuç olarak, CS, CS/HA ve CS/HA/GEL hidrojellerinin antikanser ilacında şişme davranışı ve ilaç tutma kapasiteleri incelendi. CS'ye HA eklenmesiyle 5-FU tutma kapasitesi (1.2 mg 5-FU/g kuru jel) artarken CS'ye GEL ilave edilmesiyle ise 5-FU tutma kapasitesi (0.4 mg 5-FU/g kuru jel) azalma gözlenmiştir. Sentezlenen hidrojeller, biyomedikal alanda kontrollü ilaç salım sistemlerinde umut vadetmektedir.

Anahtar kelimeler: Hidrojel, Hyaluronik asit, İlaç Tutma, Jelatin, Kitosan, 5-FU

Swelling and Anticancer Drug Uptake Capacity of Chitosan/Hyaluronic Acid/Gelatin Hydrogels

Abstract: Nowadays, the number of patients diagnosed with cancer is increasing day by day. Chemotherapy is an indispensable treatment method in many cancer treatments. Hydrogels have the ability to absorb/desorb water thanks to their cross-links and 3-dimensional network structures. In order to eliminate the disadvantages of chemotherapy applications and to ensure that a sufficient dose of drug is given to the patient, targeted drug release technologies have been developed and hydrogels have come to the fore in this field. Natural polymeric hydrogels are widely used in the medical field. Chitosan(CS) natural biopolymer has been used in controlled drug release systems for many years due to its unique properties such as high biocompatibility, biodegradability and low toxicity. By using different natural biopolymers with CS, the swelling and drug uptake capacity properties of the hydrogels can be improved. In this article, the swelling and drug uptake capacity of CS, CS/HA and CS/HA/GEL hydrogels in the 5-Fluorouracil (5-FU) used as a model drug was evaluated and drug uptake capacities were determined by UV-Vis spectrophotometer. As a result, swelling and drug uptake capacities of CS, CS/HA and CS/HA/GEL hydrogels in anticancer drug solution were investigated. While the 5-FU retention capacity (1.2 mg 5-FU/g dry gel) increased with the addition of HA to CS, a decrease in 5-FU retention capacity (0.4 mg 5-FU/g dry gel) was observed with the addition of GEL to CS. All the prepared hydrogels are promising in future for controlled drug delivery systems in biomedical applications.

Keywords: Hydrogel, Hyaluronic acid, Drug retention, Gelatin, Chitosan, 5-FU

*Sorumlu yazar

E-mail adresi: btasdelen@nku.edu.tr (B. Taşdelen)

1. Giriş

Çağımızın en ölümcül hastalığı olan kanser, günümüzde çokça görülmektedir. Her geçen gün pek çok farklı kanser çeşidi artarak literatürde yerini almaktadır. Radyoterapi, kemoterapi, immünoterapi ve cerrahi uygulamalar kanser tedavileri arasında yer almaktadır [1]. Pek çok kanserin tedavisinde kemoterapi uygulanması gerekmektedir [2].

Kemoterapi, kanser tedavisinin başarıya ulaşmasında önemli bir yöntem olarak ele alınsa da, antikanser ilacının kanser hücrelerinin dışındaki normal hücreler tarafından da metabolize edilmesi çeşitli yan etkilere, ilaç reaksiyonlarına ve kanser hücrelerinin düşük doz antikanser ilacı almasına neden olmaktadır. Kontrolsüz ilaç dağılımı, zayıf hedefleme, düşük terapötik indeks, ilaç toleransı ve düşük ilaç yükleme etkinliği gibi dezavantajlar kemoterapi uygulamasını sınırlamaktadır [3]. Antikanser ilaçları seçici olmadıklarından kanserli hücreler ile normal hücreler arasında ayırım yapamamakta ve normal dokularda ilaca bağlı toksisiteye sebep olmaktadır [4].

Kemoterapinin kısıtlayıcı etkilerini ortadan kaldırmak ve etkinliğini arttırmak için ilaçların tümör dokusunda seçici olarak birikmesini sağlayacak lokalize hedefleme ve kontrollü ilaç dağıtım sistemleri geliştirilmiştir [5]. Kemoterapi uygulamalarının eksikleri ve kontrollü ilaç dağıtım sistemlerindeki gelişmeler araştırmacıları lokalize ilaç dağıtımı için enjekte edilebilir biyopolimer bazlı hidrojellere yönlendirmiştir.

Hidrojel, 3 boyutlu ve çapraz bağlı dallanmış veya doğrusal yapıya sahip polimerlerden meydana gelmektedir. Yüksek yüzey alanına sahip hidrojeller, kendi kütlelerinden daha yüksek kütlelerde suyu, fizyolojik çözeltileri veya yüklenen ilaçları absorbe etmektedir [6]. Hidrojeller yüksek geçirgenlikleri, yüksek absorbe yetenekleri ve spesifik 3 boyutlu hidrofilik yapılarıyla biyomedikal uygulamalarda büyük önem kazanmış ve değerli ilaç dağıtım malzemeleri arasında görülmüştür [7-9]. İhmal edilebilir sitotoksikite, su tutma kapasitesinin yüksekliği, biyobozunurluk ve mükemmel biyoyoumluluk gibi eşsiz özellikleri son yıllarda hidrojellerin kanser tedavisindeki kullanımını da yaygınlaştırmıştır [10-12].

Kanser tedavisinde kullanılan hidrojeller, iç veya dış uyarılara cevap vererek ilaç salımı gerçekleştiren, kullanım amacı ve yerine göre işlevselleştirilebilen, nanojellerden makroskobik boyuttaki jellere kadar farklı boyutlarda tasarlanabilmektedir [13,14]. Şekil ve boyutları farklılık gösterse de hidrojellerin polimer ağı ile ilaç arasındaki benzer etkileşimleri sebebiyle ilaç salım yöntem ve mekanizmaları birbirleriyle benzerdir. Sistemik toksik yan etkileri azaltmak, çoklu enjeksiyonun sebep olduğu rahatsızlıkları azaltmak ve kanserli dokuda uzun süre yüksek ilaç konsantrasyonunu korumak için antikanser ilaçları hidrojellere yüklenmekte ve kanserli doku etrafına implante edilmektedir. Tümör doku, normal dokulara göre asidik pH, hipoksi, gelişmiş tutma ve geçirgenlik gibi özelliklere sahiptir. Bu özellikleri ilaç dağıtım sistemlerinin tasarımında kullanılmaktadır [15].

Hidrojellerin ışık, sıcaklık, pH, manyetik alan gibi dış uyarılara cevaben konformasyonel değişiklik gösterme

yeteneği, tümör dokunun kendine özgü özelliklerine uygun olarak tasarlanan hidrojel sistemlerle kanser tedavisi için yüksek ilaç dağıtım verimliliği sağlamaktadır [16]. Hidrojeller ilaç taşıyıcı olarak kullanımlarının dışında, birden fazla zayıf çözümlülük ve düşük stabiliteye sahip ilacın yüklenerek sürekli dağıtımını sağlayan lokalize bir depo görevi de görebilmektedir [17]. İkili veya çoklu ilaç kombinasyonu, tek ilaçlı kemoterapiye göre her ilacın dozajının azaltılabilmesi sayesinde etkili bir tedavi oluştururken toksik yan etkileri azaltabilmektedir [18].

Biyolojik olarak parçalanabilir, biyoyoumlu ve düşük immünojeniteye sahip Kitosan (CS), hücrelere karşı daha geçirgen ve bol miktarda bulunan doğal bir biyopolimerdir [19,20]. Doğal polimerler arasında CS, ilaç dağıtım sistemlerinde önemli bir yere sahiptir. Amin gruplarının varlığı sebebiyle pH'a duyarlıdır [21]. CS'nin ucuz ve bol bulunabilirliği avantaj sağlamaktadır. Sahip olduğu özellikleri CS'yi ilaç dağıtımında potansiyel bir biyopolimer olarak öne çıkarmaktadır [22].

CS hidrojelleri, uygun boşluklu yapıları sayesinde in vivo ve in vitro olarak birden fazla ilaçla etkili bir şekilde yüklenebilmektedir. CS hidrojelleri insan vücudunda belirgin toksik yan etkiler oluşturmadan kolayca küçük moleküllere metabolize edilmektedir. Ayrıca küçük moleküllerden proteinlere kadar çok çeşitli ilaç moleküllerini yapıları içerisine alarak taşıyabilmektedir [23]. CS, yüksek biyoyoumluluk ve biyoaktivitesiyle kompleks biçimde kullanılabilir. CS'nin mekanik özellikleri, hücre afinitesi ve hücreler arası uyumu CS'ye eklenen diğer biyopolimerle artırılabilir [24].

Dokular arası madde geçişi, dokuların hidrasyonu, hücre bölünmesi ve hücre farklılaşması gibi hayati aktivitelerde yer alan Hyaluronik asit (HA), doğal bir biyopolimerdir. Vücudun her dokusunda bulunur. Biyoaktif ve biyoyoumludur, immünojenik ve trombojenik olmamakla birlikte yüksek su afinitesine sahiptir. HA, diğer polimerle kombine edilmesiyle hidrojellerin su tutma kapasitesinin artırılmasını sağlamaktadır [25].

Jelatin (GEL), temel olarak prolin, glisin ve 4-hidroksiprolin aminoasitlerinden oluşan, CS ve HA gibi biyoyoumlu ve toksik olmayan bir biyopolimerdir. GEL'in yaklaşık %90'ı proteindir. Geriye kalan kısmı mineral, su ve tuzlardan oluşmaktadır. GEL immünojenik ve antijenik değildir. Hidrojel sentezinde diğer biyopolimere göre kolay jelleşebilme özelliği sebebiyle tercih edilmektedir. GEL özellikle çoklu uygulamalardaki başarısıyla dikkat çekmektedir. GEL, CS ile kombine edildiğinde oluşturulan hidrojellerin mekanik ve fiziksel özelliklerini etkilemektedir [26,27].

5-Fluorourasil (5-FU), meme ve kolorektal kanseri gibi farklı kanserlerin tedavisinde 1957'den beri yaygın olarak kullanılan antimetabolit etki gösteren bir antikanser ilacıdır. Pirimidin bazlarına yapısal benzerliğe sahip olan timidilat sentazın (TS) etkisini inhibe ederek DNA replikasyonunu önler [28]. Yapısı gereği 5-FU, metabolitlerini RNA ve DNA'ya dahil ederek temel biyosentetik aktiviteye müdahale eder ve nükleozid

metabolizmasını engeller. Böylece sitotoksositeye ve hücre ölümüne yol açar [29]. Suda düşük stabilite ve zayıf bir çözünürlüğe sahiptir [30]. Karaciğer, yumurtalık, pankreas, baş, boyun, beyin, gastrointestinal sistem veya katı tümörlere karşı diğer antikanser ilaçlarıyla birlikte veya tek başına geniş bir aktivite aralığında kullanılabilir [31,32].

Ancak karaciğerdeki hızlı metabolizması nedeniyle 5-FU'nun plazma dolaşım yarı ömrü yaklaşık 15-20 dakika gibi kısa bir süredir [33]. Diğer bir dezavantajı da spesifik olmamasından kaynaklanan sistemik toksisiteye yol açması ve düşük biyoyararlanımıdır. Bu durum yüksek doz kullanımına neden olmaktan ve pek çok yan etkiye sebebiyet vermektedir [34]. İlaç dağıtımındaki sorunların ve toksik yan etkilerin en aza indirilmesinde hidrojel uygulaması bir potansiyel teşkil etmektedir. Ayrıca nano ilaç dağıtımı, 5-FU'nun kan dolaşımındaki yarı ömrünü arttırabilmektedir [35].

Taşdelen vd. [36], CS/HA/HAP hidrojellerini gama ışınla sentezleyerek 5-FU içerisinde şişme, ilaç salım kinetiği ve ilaç salım davranışlarını araştırmışlardır. CS hidrojellerinde HA ve HAP katılmasıyla şişme oranlarında yüksek oranda artış olduğunu ve ilaç yüklemeye ve salım yeteneklerinin geliştirildiğini göstermişlerdir [36].

Amini-Fazl.vd. [37], CS/PAA/Fe3O4 manyetik nanokompozit hidrojeline 5-FU yükleyerek hazırladıkları yeni nanokompozit taşıyıcının kontrollü ilaç dağıtım etkinliğini göstermek için kolon ve rektal koşullarda in vitro ilaç dağıtım testleri gerçekleştirmişlerdir. Çalışma sonucunda, CS/PAA/Fe3O4 için kolon ve rektal koşullarda kontrollü bir salım ve ilaç dozajının yüksek stabilitesini göstermişlerdir. Geleneksel taşıyıcılara göre, hazırlanan hidrojinin manyetik özelliğinin avantajları hedefe yönelik ilaç dağıtımına uygundur. 5-FU'nun spesifik salınımı için uygun olan, CS/PAA/Fe3O4 hidrojel kolon ve rektal 5-FU uygulaması olarak ilaç dozajını arttırmada potansiyel olarak kullanılabilir [37].

Mohammed vd. [38], ısıya duyarlı farklı CS hidrojellerini β -gliserofosfat, pluronik F127 ve HAP gibi farklı çapraz bağlayıcılarla sentezleyerek hidrojellerin 5-FU yüklemesini gerçekleştirmişlerdir. 5-FU'ya sinerjistik etki elde etmek için metotreksat eklemişlerdir. İlaçların uyumu için uyumluluk çalışması ve hidrojellerin karakterizasyonunu gerçekleştirmişlerdir. Çalışma sonucunda, β -gliserofosfat ve %10 pluronik F127 (F4) kombinasyonu ile çapraz bağlanan CS hidrojinin en uygun fizikokimyasal özellikleri ve salım profili göstermiştir. 4 haftadan uzun etki süresine sahiptir. Uzun süreli etki ile sık enjeksiyondan kaçınılacağından, elde edilen sistemin, antikanser ilaçlarının sürdürülebilir bir şekilde kantitatif salınımı için umut vericiliğini ortaya koymuştur [38].

Emani vd. [39], farklı konsantrasyonlarda BTC ile çapraz bağlanan CS hidrojellerinin 5-FU salım çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. Hidrojeller, 3 saatlik incelemede %35 ile %50 salımla sürekli bir salım profili ortaya çıkarmıştır. BTC çapraz bağlayıcısının CS hidrojellerinin mekanik özelliklerini iyileştirdiği ve kanser terapötiklerinin sürekli salınımında potansiyel oluşturduğunu ortaya koydular. Hidrojel sistemlerin kontrollü ilaç salımındaki üstün başarısını bir kez daha göstermişlerdir [39].

İlaç salım tekniklerinde hidrojellerin koruyucu etkileri, uygun enjeksiyonları gibi avantajları kullanımını

yaygınlaştırmaktadır. CS hidrojelleri de üstün özellikleri sebebiyle ilaç dağıtım sistemlerinde öne çıkmaktadır. Literatür incelendiğinde CS hidrojellerinin mekanik özelliklerinin ve ilaç salım mekanizmasının iyileştirilmesi yönünde farklı çapraz bağlayıcılar ve farklı biyopolimerle geliştirilen CS bazlı yeni hidrojellerin 5-FU ilaç emilimleri ve ilaç dağıtım sistemleri üzerine çalışmalar yapıldığı görülmektedir. Bu amaç doğrultusunda çalışmamızda, literatüre ek olarak CS, HA ve GEL doğal biyopolimerleri kullanılarak sentezlenen CS bazlı hidrojellerin model ilaç olarak 5-FU içerisinde dinamik şişme testleri gerçekleştirilmiş ve şişme davranışları araştırılmıştır. Ayrıca CS hidrojellerinin 5-FU'daki ilaç emilimi UV-Vis spektrofotometre ile incelenmiştir.

2. Materyal ve Yöntem

Bu çalışmada kullanılan tüm kimyasallar herhangi bir işlem uygulanmadan doğrudan kullanılmıştır. Hidrojellerin sentezinde kullanılan kitosan (CS), hyaluronik asit (HA), jelatin (GEL) doğal biyopolimerleri ve glutaraldehit (GA) çapraz bağlayıcısı Sigma-Aldrich'ten satın alınmıştır. Hidrojellerin dinamik şişme testleri 5-FU içerisinde gerçekleştirilmiştir. Hidrojellerin 5-FU ilaç emilimleri UV-Vis Spektroskopisi ile analiz edilmiştir.

2.1. CS Bazlı Hidrojellerin Sentezi

0.2g CS, 0.01g HA, 0.02g GEL ve kütlece %0.4'lük GA çapraz bağlayıcısı kullanılarak CS, CS-HA, CS-GEL ve CS-HA-GEL hidrojelleri sentezlenmiştir [40].

2.2. Şişme Testleri

Hidrojellerinin karakterizasyonunun belirlenmesinin temeli hidrojellerin şişme davranışlarının değerlendirilmesidir. Çapraz bağlı ağ yapılı polimerler, uygun çözücü ortamında, yapıları içerisine giren çözücü etkisiyle şişerler. Şişme, bir miktar zaman geçtikten sonra giren ve çıkan çözücünün hızlarının eşit olduğu anda denge durumuna ulaşır. Bu en büyük şişmenin görüldüğü andır. Hidrojellerin kuru haldeki ağırlıkları dikkate alınarak kütlece yüzde şişmeleri (%S) (1) ile ve dengedeki kütlece yüzde şişmeleri (%Seq) (2) ile hesaplanmaktadır [36].

$$S(\%) = \frac{(m_t - m_0)}{m_0} \times 100 \quad (1)$$

$$S_{eq}(\%) = \frac{(m_{\infty} - m_0)}{m_0} \times 100 \quad (2)$$

Burada m_0 kuru jelin kütlesi, m_t t süre sonundaki şişmiş hidrojinin kütlesi ve m_{∞} dengede şişmiş hidrojinin kütlesidir [36].

2.3. Hidrojellere İlaç Yüklemesi

CS, CS-HA, CS-GEL ve CS-HA-GEL hidrojelleri, 100 mL distile su içerisinde 0.1g 5-FU oda sıcaklığında karıştırılarak hazırlanan çözelti içerisinde bekletilerek dinamik şişme testleri uygulanmıştır.

2.4. UV-Vis Spektrofotometre Analizi

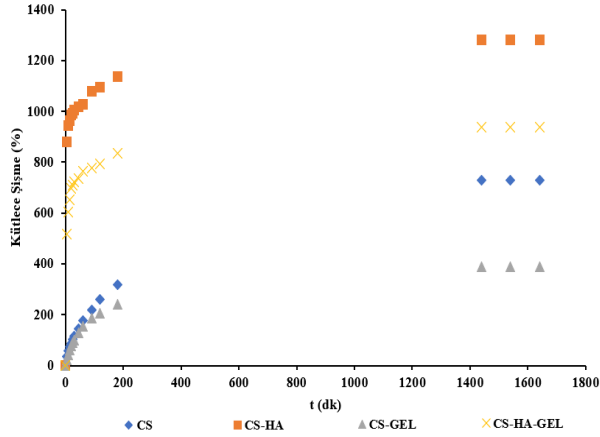
50 ppm derişimde hazırlanan 5-FU çözeltileri içerisinde CS, CS-HA, CS-GEL ve CS-HA-GEL hidrojelleri 1 gün boyunca

bekletildi. Farklı zamanlarda, çözeltiden alınan 3 ml'lik örneklerdeki 5-FU konsantrasyonları UV-Vis Spektroskopisi (PG Instruments, T60, UK) 266 nm'de ölçülmüş ve hidrojellerin ilaç tutma kapasitesi belirlenmiştir.

3. Bulgular ve Tartışma

5-FU içerisinde dinamik şişme testleri uygulanan CS hidrojellerinin kütlece yüzde şişmeleri (1) ile hesaplanarak Şekil 1'de verilmiştir.

Hidrojellerin kütlece şişmeleri zamanla birlikte artmış ve 1440.dakikada şişmenin denge değerine ulaşarak sabit kaldığı gözlemlenmiştir (Şekil 1). Hidrojellerin denge halindeki kütlece şişmeleri denklem (2) ile hesaplanmıştır.



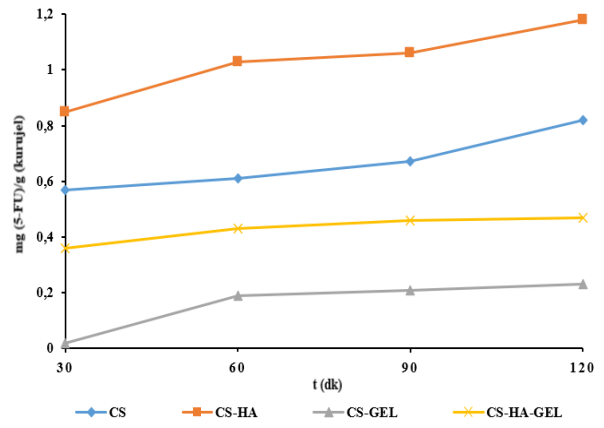
Şekil 1. CS bazlı hidrojellerin 5-FU'da kütlece şişmelerinin zamana göre değişimi

CS-HA, 5-FU'da en yüksek kütlece şişme yüzdesine sahiptir. CS-HA-GEL'in 5-FU'daki zamana bağlı kütlece şişmesi CS'den yüksektir. Ancak CS-HA'dan düşüktür. En düşük kütlece şişme ise CS-GEL'de görülmüştür. CS'ye HA ilave edilmesi ile sentezlenen CS/HA hidrojelleri, HA'nın hidrofilik karakteri nedeniyle kütlece şişme (%)'si artmıştır (Şekil 1).

CS'ye GEL eklendiğinde oluşan CS/GEL'in polimer zincirleri birbirleriyle fiziksel dolaşma göstererek hidrojel yapısının yoğunluğunun arttırmaktadır. Yoğunluk artışı etkisiyle kütlece şişmede düşüş gözlemlenmektedir [41].

5-FU stok çözeltisi hazırlanmış ve stok çözelti farklı konsantrasyonlara seyreltilerek standart çözeltiler elde edilmiştir. Standart çözeltiler UV-Vis spektrofotometre ile ölçülerek absorbans ve konsantrasyonların kesimiyle kalibrasyon eğrisi oluşturulmuştur. CS hidrojellerinin 5-FU ilaç emilimleri Şekil 2'de verilmiştir.

Dengeye varılan 120 dakikada CS-HA'nın en yüksek ilaç tutma kapasitesine (1.2 mg/g kuru jel) sahip olduğu ve en düşük ilaç tutma kapasitesi (0.24 mg 5-FU/ g kuru jel) CS-GEL'de görülmektedir (Şekil 2). CS-HA'nın kütlece şişme yüzdesi daha yüksek olduğu için daha fazla ilaç molekülleri hidrojel gözenekleri içine girmiştir. Buna bağlı olarak ilaç tutma kapasitesi artmıştır. Hidrojellerin ilaç tutma kapasiteleri değerlendirildiğinde CS'ye HA eklenmesiyle 5-FU tutma kapasitesi artmıştır. CS'ye GEL ilave edilmesiyle ise 5-FU tutma kapasitesi azalmıştır (Şekil 2).



Şekil 2. Zamana bağlı olarak CS bazlı hidrojellerin 5-FU tutma kapasitesi (mg/g kuru jel)

4. Sonuçlar

Kanser tedavilerinde sıklıkla kullanılan kemoterapi uygulamalarının dezavantajlarını ortadan kaldırmak amacıyla hedefe yönelik ilaç salım teknolojilerinde hidrojel kullanımı her geçen gün ön plana çıkmaktadır. Doğal polimerik hidrojellerin insan vücuduyla eşsiz uyumu bilinmektedir. Literatürde pek çok doğal polimerin ilaç dağıtım uygulamalarında hidrojel sentezinde kullanıldığı görülmüştür. Özellikle CS hidrojelleri eşsiz özellikleriyle tercih edilmektedir. CS hidrojellerine farklı doğal biyopolimerler eklenerek mekanik özellikleri ve ilaç tutma kapasiteleri ve salım davranışları geliştirilebilmektedir. CS'ye hyaluronik asit (HA) ve jelatin (GEL) ilave edilmesiyle CS/HA/GEL hidrojelleri kriyojelasyon tekniği ile glutaraldehitin çapraz bağlayıcı olarak kullanılması ile sentezlenmiştir.

Bu çalışmada, CS, CS/HA, CS/GEL ve CS/HA/GEL hidrojelleri, model ilaç olan 5-FU antikanser ilacında şişme deneyleri gerçekleştirildi. UV-Vis spektrofotometre ile CS hidrojellerinin 5-FU ilaç tutma kapasiteleri belirlenmiştir. 5-FU antikanser ilacında ilaç tutma kapasitesi literatürde daha önce incelenmemiş olan CS/HA/GEL hidrojelinde, CS'ye HA eklenmesiyle 5-FU tutma kapasitesi artarken CS'ye GEL ilave edilmesiyle ise 5-FU tutma kapasitesi azalma gözlemlenmiştir. Sentezlenen hidrojeller, biyomedikal alanda kontrollü ilaç salım sistemlerinde umut vadetmektedir.

Yazar Katkısı

Literatür taraması – Ö.F.G; Araştırma – Ö.F.G; Deneysel performans – Ö.F.G; Yazan – Ö.F.G ve B.T.; İnceleme ve düzenleme – B.T.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar, bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve/veya yayınlanması ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Kaynaklar

- [1] Senapati, S., Mahanta, A. K., Kumar, S., & Maiti, P. (2018). Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance. *Signal transduction and targeted therapy*, 3, 7.
- [2] Reddy L. H. (2005). Drug delivery to tumours: recent strategies. *The Journal of pharmacy and*

pharmacology, 57(10), 1231–1242.

- [3] Dalwadi, C., & Patel, G. (2018). Thermosensitive nanohydrogel of 5-fluorouracil for head and neck cancer: preparation, characterization and cytotoxicity assay. *International journal of nanomedicine*, 13(T-NANO 2014 Abstracts), 31–33.
- [4] Johnstone, R. W., Ruefli, A. A., & Lowe, S. W. (2002). Apoptosis: a link between cancer genetics and chemotherapy. *Cell*, 108(2), 153–164.
- [5] Langer R. (1990). New methods of drug delivery. Science (New York, N.Y.), 249(4976), 1527–1533.
- [6] Laftah, W.A., Hashim, S. and Ibrahim, A.N. (2011) Polymer Hydrogels: A Review. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 50, 1475-1486.
- [7] Slomkowski, S., Alemán, J. V., Gilbert, R. G., Hess, M., Horie, K., Jones, R. G., ... & Stepto, R. F. (2011). Terminology of polymers and polymerization processes in dispersed systems (IUPAC Recommendations 2011). *Pure and Applied Chemistry*, 83(12), 2229-2259.
- [8] Hoffman, A. S. (2012). Hydrogels for biomedical applications. *Advanced drug delivery reviews*, 64, 18-23.
- [9] Li, S., Jasim, A., Zhao, W., Fu, L., Ullah, M. W., Shi, Z., & Yang, G. (2018). Fabrication of pH-electroactive bacterial cellulose/polyaniline hydrogel for the development of a controlled drug release system. *Materials & Manufacturing*, 1(28), 41-49.
- [10] Li, J., & Mooney, D. J. (2016). Designing hydrogels for controlled drug delivery. *Nature Reviews Materials*, 1(12), 1-17.
- [11] Wu, Q., He, Z., Wang, X., Zhang, Q., Wei, Q., Ma, S., Ma, C., Li, J., & Wang, Q. (2019). Cascade enzymes within self-assembled hybrid nanogel mimicked neutrophil lysosomes for singlet oxygen elevated cancer therapy. *Nature communications*, 10(1), 240.
- [12] Fang, Y., Tan, J., Lim, S., & Soh, S. (2018). Rupturing cancer cells by the expansion of functionalized stimuli-responsive hydrogels. *NPG Asia Materials*, 10(2), e465-e465.
- [13] Yallapu, M. M., Jaggi, M., & Chauhan, S. C. (2011). Design and engineering of nanogels for cancer treatment. *Drug discovery today*, 16(9-10), 457–463.
- [14] Norouzi, M., Nazari, B., & Miller, D. W. (2016). Injectable hydrogel-based drug delivery systems for local cancer therapy. *Drug discovery today*, 21(11), 1835–1849.
- [15] Danhier, F., Feron, O., & Préat, V. (2010). To exploit the tumor microenvironment: Passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. *Journal of controlled release : Official journal of the Controlled Release Society*, 148(2), 135–146.
- [16] Thambi, T., Phan, V. H., & Lee, D. S. (2016). Stimuli-Sensitive Injectable Hydrogels Based on Polysaccharides and Their Biomedical Applications. *Macromolecular rapid communications*, 37(23), 1881–1896.
- [17] Sun, Z., Song, C., Wang, C., Hu, Y., & Wu, J. (2020). Hydrogel-Based Controlled Drug Delivery for Cancer Treatment: A Review. *Molecular pharmaceuticals*, 17(2), 373–391.
- [18] Takimoto, C. H., & Awada, A. (2008). Safety and anti-tumor activity of sorafenib (Nexavar) in combination with other anti-cancer agents: a review of clinical trials. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 61(4), 535–548.
- [19] Sharma, R., Raghav, R., Priyanka, K., Rishi, P., Sharma, S., Srivastava, S., & Verma, I. (2019). Exploiting chitosan and gold nanoparticles for antimycobacterial activity of in silico identified antimicrobial motif of human neutrophil peptide-1. *Scientific reports*, 9(1), 7866.
- [20] Nejadshafiee, V., Naeimi, H., Goliaei, B., Bigdeli, B., Sadighi, A., Dehghani, S., Lotfabadi, A., Hosseini, M., Nezamtaheri, M. S., Amanlou, M., Sharifzadeh, M., & Khoobi, M. (2019). Magnetic bio-metal-organic framework nanocomposites decorated with folic acid conjugated chitosan as a promising biocompatible targeted theranostic system for cancer treatment. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, 99, 805–815.
- [21] Sun, X., Liu, C., Omer, A. M., Yang, L. Y., & Ouyang, X. K. (2019). Dual-layered pH-sensitive alginate/chitosan/kappa-carrageenan microbeads for colon-targeted release of 5-fluorouracil. *International journal of biological macromolecules*, 132, 487–494.
- [22] Smith, T., Affram, K., Bulumko, E., & Agyare, E. (2018). Evaluation of in-vitro cytotoxic effect of 5-FU loaded-chitosan nanoparticles against spheroid models. *Journal of nature and science*, 4(10), e535.
- [23] Tian, B., Hua, S., Tian, Y., & Liu, J. (2020). Chemical and physical chitosan hydrogels as prospective carriers for drug delivery: A review. *Journal of Materials Chemistry B*, 8(44), 10050-10064.
- [24] Miranda, D. G., Malmonge, S. M., Campos, D. M., Attik, N. G., Grosogeat, B., & Gritsch, K. (2016). A chitosan-hyaluronic acid hydrogel scaffold for periodontal tissue engineering. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*, 104(8), 1691–1702.
- [25] Collins, M. N., & Birkinshaw, C. (2013). Hyaluronic acid based scaffolds for tissue engineering: a review. *Carbohydrate polymers*, 92(2), 1262–1279.
- [26] Lu, Z., Gao, J., He, Q., Wu, J., Liang, D., Yang, H., & Chen, R. (2017). Enhanced Antibacterial and Wound Healing Activities Of Microporous Chitosan-Ag/ZnO Composite Dressing. *Carbohydrate polymers*, 156, 460–469.
- [27] Qiao, C., Ma, X., Zhang, J., & Yao, J. (2017). Molecular Interactions In Gelatin/Chitosan Composite Films. *Food chemistry*, 235, 45–50.
- [28] Longley, D. B., Harkin, D. P., & Johnston, P. G. (2003). 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. *Nature reviews. Cancer*, 3(5), 330–338.
- [29] Arias J. L. (2008). Novel strategies to improve the anticancer action of 5-fluorouracil by using drug delivery systems. *Molecules* (Basel, Switzerland), 13(10), 2340–2369.
- [30] Feng, Y., Gao, Y., Wang, D., Xu, Z., Sun, W., & Ren, P. (2018). Autophagy Inhibitor (LY294002) and 5-fluorouracil (5-FU) Combination-Based Nanoliposome for Enhanced Efficacy Against Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Nanoscale research letters*, 13(1), 325.
- [31] Salerno, A., Domingo, C., & Saurina, J. (2017). PCL foamed scaffolds loaded with 5-fluorouracil anti-cancer drug prepared by an eco-friendly route. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, 75, 1191–1197.
- [32] Tummala, S., Satish Kumar, M. N., & Prakash, A. (2015). Formulation and characterization of 5-Fluorouracil enteric coated nanoparticles for sustained and localized release in treating colorectal cancer. *Saudi pharmaceutical journal: SPJ: the official publication of the Saudi Pharmaceutical*

Society, 23(3), 308–314.

[33] Handali, S., Moghimipour, E., Kouchak, M., Ramezani, Z., Amini, M., Angali, K. A., Saremy, S., Dorkoosh, F. A., & Rezaei, M. (2019). New folate receptor targeted nano liposomes for delivery of 5-fluorouracil to cancer cells: Strong implication for enhanced potency and safety. *Life sciences*, 227, 39–50.

[34] Sun, L., Chen, Y., Zhou, Y., Guo, D., Fan, Y., Guo, F., Zheng, Y., & Chen, W. (2017). Preparation of 5-fluorouracil-loaded chitosan nanoparticles and study of the sustained release in vitro and in vivo. *Asian journal of pharmaceutical sciences*, 12(5), 418–423.

[35] Sun, X., Liu, C., Omer, A. M., Lu, W., Zhang, S., Jiang, X., Wu, H., Yu, D., & Ouyang, X. K. (2019). pH-sensitive ZnO/carboxymethyl cellulose/chitosan bio-nanocomposite beads for colon-specific release of 5-fluorouracil. *International journal of biological macromolecules*, 128, 468–479.

[36] Taşdelen, B., Erdoğan, S., & Bekar, B. (2018). Radiation synthesis and characterization of chitosan/hyaluronic acid/hydroxyapatite hydrogels: Drug uptake and drug delivery systems. *Materials Today: Proceedings*, 5(8), 15990-15997.

[37] Amini-Fazl, M. S., Mohammadi, R., & Kheiri, K. (2019). 5-Fluorouracil loaded chitosan/polyacrylic acid/Fe₃O₄ magnetic nanocomposite hydrogel as a potential anticancer drug delivery system. *International journal of biological macromolecules*, 132, 506–513.

[38] Mohammed, A. M., Osman, S. K., Saleh, K. I., & Samy, A. M. (2020). In Vitro Release of 5-Fluorouracil and Methotrexate from Different Thermosensitive Chitosan Hydrogel Systems. *AAPS PharmSciTech*, 21(4), 131.

[39] Emani, S., Vangala, A., Buonocore, F., Yarandi, N., & Calabrese, G. (2023). Chitosan Hydrogels Cross-Linked with Trimesic Acid for the Delivery of 5-Fluorouracil in Cancer Therapy. *Pharmaceutics*, 15(4), 1084.

[40] Güder, Ö.F., Taşdelen, B., Akyol, U. (2023). Doğal Polimer Bazlı Hidrojellerin Sentezi ve Karakterizasyonu. *European Journal of Engineering and Applied Sciences*, 6(2), 110-118.

[41] Lv, B., Bu, X., Da, Y., Duan, P., Wang, H., Ren, J., & Ma, J. (2020). Gelatin/PAM double network hydrogels with super-compressibility. *Polymer*, 210, 123021