



MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



İMATİNİB'İN KONTROLLÜ SALINIMI İÇİN HİDROJELLERİN HAZIRLANMASI VE İLAÇ SALINIMI

BÜŞRA CİBOOĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Polimer Bilimi ve Teknolojisi Anabilim Dalı
Polimer Bilimi ve Teknolojisi Programı

DANIŞMAN

Prof. Dr. Soner ÇUBUK

EŞ-DANIŞMAN

Prof. Dr. Vezir KAHRAMAN

İSTANBUL, 2024



MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



İMATİNİB'İN KONTROLLÜ SALINIMI İÇİN HİDROJELLERİN HAZIRLANMASI VE İLAÇ SALINIMI

BÜŞRA CİBOOĞLU

.....

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Polimer Bilimi ve Teknolojisi Anabilim Dalı

Polimer Bilimi ve Teknolojisi Programı

DANIŞMAN

Prof. Dr. Soner ÇUBUK

EŞ-DANIŞMAN

Prof. Dr. Vezir KAHRAMAN

İSTANBUL, 2024

TEŞEKKÜR

Bu yüksek lisans tez çalışması, Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Polimer Bilimi ve Teknolojileri Programı'nda gerçekleştirilmiştir.

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, karşılaştığım problemlere özgün çözümler getirerek beni her zaman teşvik eden, akademik çalışma yöntemleri konusunda rehberlik eden değerli hocalarım Prof. Dr. Soner Çubuk ve Prof. Dr. Vezir Kahraman'a derin minnettarlığımı sunarım.

Ayrıca, bu süreçte her zaman yanımda olan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme en içten teşekkürlerimi iletmek isterim. Onların moral ve motivasyon desteği, bu akademik yolculuğumda bana güç vermiştir.

Her birinin katkıları, bu çalışmanın tamamlanmasında büyük bir rol oynamıştır.

Ağustos, 2024

Büşra CİBOOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
SEMBOLLER.....	VI
ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
TABLO LİSTESİ	X
1. GİRİŞ/INTRODUCTION.....	1
1.1. Genel Bilgiler.....	1
1.2. Kanser Nedir?	1
1.2.1. Kanser Tarihçesi.....	1
1.2.2. Kanser Türleri.....	3
1.2.3. Kanser Tedavisi.....	5
1.3. İlaç Salınım Sistemleri	7
1.3.1. İlaç Salınım Sistemlerinin Tarihi	7
1.3.2. Polimer Temelli İlaç Salınım Sistemleri	8
1.3.3. İlaç Salınım Sistemlerinde Kullanılan Polimerler	12
1.4. PEGDA	13
1.5. İmatinip ve Kanser	16
1.6. Hidrojeller	17
1.6.1. pH'a Duyarlı Hidrojeller	21
1.6.2. Işığa Duyarlı Hidrojeller.....	22
1.6.3. Biyomoleküle Duyarlı Hidrojeller.....	24
1.6.4. Elektromanyetik Duyarlı Hidrojeller	25
2. MATERYAL VE YÖNTEM	27
2.1. Kullanılan Kimyasallar	27
2.2. Kullanılan Cihazlar	28
2.3. Deneysel Yöntemler	28
2.3.1. Çözeltilerin Hazırlanması	28
2.3.1.1. İmatinib Çözeltilisinin Hazırlanması.....	28
2.3.1.2. Tampon Çözeltilerin Hazırlanması.....	28
2.3.2. Polimerlerin Hazırlanması.....	29
2.4. FTIR Analizi	29
2.5. SEM	29

2.6.	Şişme Testi Sonuçları	29
2.7.	İmatinib Spektral Özellikler	29
2.8.	İlaç Yükleme-Salınım Çalışmaları	30
2.8.1.	Polimerlere İlaç Yüklenmesi	30
2.8.2.	Polimerlerden İlaç Salınım Çalışmaları	30
3.	BULGULAR VE TARTIŞMA	31
3.1.	Polimer Hazırlanması	31
3.2.	Şişme Testi Sonuçları	31
3.3.	FTIR Analizi	32
3.4.	SEM Görüntüleri	32
3.5.	İmatinib Spektral Özellikler	33
3.6.	İlaç Yükleme Çalışmaları	34
3.7.	İlaç Salınım Sonuçları	34
4.	TARTIŞMA VE DEĞERLENDİRME	36
KAYNAKLAR		37
ÖZGEÇMİŞ		Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

ÖZET

İMATİNİB'İN KONTROLLÜ SALINIMI İÇİN HİDROJELLERİN HAZIRLANMASI VE İLAÇ SALINIMI

Çalışmamızda, beyaz kan hücrelerinin kanseri olan Kronik Miyeloid Lösemi (KML) için NIPA tabanlı polimerler geliştirildi. Bu lösemi türü, kemik iliğinde miyeloid hücrelerinin kontrolsüz artışı ve kan içinde birikimi ile karakterize edilmektedir. İmatinib, bu kanser türünün tedavisinde kullanılan hayati bir ilaçtır. İlacın etkinliğini uzun süre koruyabilmesi için, ilacın polimerik kapsüllenmesi ve salınım sistemleri önem taşımaktadır. İlacın vücuttaki farklı pH değerlerinde etkili salınımı, kanser tedavisinde arzu edilen bir özelliktir. Bu amaçla çalışmamızda, NIPA temelli yeni bir polimer hazırlanmış ve ATR-FTIR ve SEM ile karakterize edilmiştir. Sonrasında, model ilaç olarak KML tedavisinde kullanılan antikanser ilacı İmatinib seçilerek hazırlanan polimere bu ilacın yükleme ve salınım çalışmaları pH, süre ve konsantrasyon değerleri değiştirilerek sistematik bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Yürütülen ilaç yükleme ve salınım deneylerinde, İmatinib'in en uygun 4 saatte polimere yüklenebildiği ve pH:5,0'da 6 saat sonunda maksimum ilaç salınımının yapılabildiği görülmüştür. Çalışmamız sonunda kontrollü ve uzun süreli ilaç salımı için uygun bir polimerik materyal geliştirildiği görülmüştür.

Ağustos, 2024

Büşra CİBOOĞLU

ABSTRACT

PREPARATION OF HYDROGELS FOR CONTROLLED RELEASE OF IMATINIB AND DRUG RELEASE

In our study, NIPA-based polymers were developed for Chronic Myeloid Leukemia (CML), a cancer of white blood cells. This type of leukemia is characterized by the uncontrolled increase of myeloid cells in the bone marrow and their accumulation in the blood. Imatinib is a vital drug used in the treatment of this type of cancer. In order for the drug to maintain its effectiveness for a long time, polymeric encapsulation and release systems of the drug are important. Effective release of the drug at different pH values in the body is a desirable feature in cancer treatment. In our research, it was determined that the modifications were successfully completed by FT-IR and SEM analyzes of the synthesized polymer structures. In the continuation of the research, drug loading and release tests were performed. The anticancer drug Imatinib, used in the treatment of CML, was chosen as the model drug. In the drug loading and release experiments conducted, it was seen that a polymeric material suitable for the transport and long-term release of Imatinib was developed. This polymer has the potential to reduce treatment costs while offering cancer patients a more comfortable treatment process.

Ağustos, 2024

Büşra CİBOOĞLU

SEMBOLLER

pH : Çözeltinin asitlik ve bazlık derecesini ifade eden ölçü birimi

pKa : Asitlik kuvveti

A : Absorbans

λ : Lamda

C : Konsantrasyon



KISALTMALAR

AML: Akut Miyelogen Lösemi
ATP: Adenozin Trifosfat
CH₃COOH: Asetik Asit
CH₃COOHNa: Sodyum Asetat
DNA: Deoksiriboz Nükleik Asit
ECM: Ekstra Hücreler Matrisin
FDA: ABD Gıda ve İlaç Dairesi
FTIR: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
GİST: Gastrointestinal Stomal Tümörler
HA: Hiyalüronik Asit
HCl: Hidrojen Klorür
HEMA: (2- hidroksietil metakrilat)
HPV: İnsan Papilloma Virüsü
KML: Kronik Miyeloid Lösemi
NIPA: N-İzopropilakrilamid
NIR: Near Infrared Reflectance
PEG: Polietilen Glikol
PLA: Poliakrilik Asit
PLGA: Poliakrilik-ko-Glikolik Asit
PLGA: Poli(laktik-ko-glikolik asit)
PCL: Posterior Cruciate Ligament
PGA: Poliglikolik Asit
PNPAM: Poli (N-izopropilakrilamid)
PU: Poliüretan

PVA: Polivinil Alkol

RNA: Ribonükleik Asid

SEM: Taramalı Elektron Mikroskobu

TKI: Tirazin Kinaz İnhibitörleri

Tris-TMP: Trimetilolpropan (3-merkaptopiyopiyanat)

UV: Ultraviyole



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1. İmatinibin Molekül Yapısı.....	16
Şekil 1.2. Hidrojellerin Çeşitli Stimüllere Yanıt Mekanizmaları ve Kullanım Alanları	19
Şekil 1.3. Çapraz Bağlı Hidrojellerin Özellikleri Üzerine Çapraz Bağ Yoğunluğunun Etkisi	19
Şekil 1.4. Işığa Duyarlı Moleküllerin Fotokimyasal Reaksiyonları	24
Şekil 1.5. Manyetik Nanopartiküller ile İlaç Yüklü Hidrojellerin Tepkileri	25
Şekil 3.1. Sentezlenen Polimerlerin Son Görüntüsü.....	31
Şekil 3.2. Polimerlere Ait FTIR Spektrumu	32
Şekil 3.3. Polimerlere Ait SEM Görüntüsü (500x).....	32
Şekil 3.4. 25 ppm İmatinibe Ait Dalga Boyu Taraması	33
Şekil 3.5. İmatinibe Ait Kalibrasyon Grafiği (pH:5,0)	33
Şekil 3.6. İmatinib Süreye Bağlı % Absorbsiyon Grafiği	34
Şekil 3.7. pH'a Bağlı İmatinib % Salınım Grafiği.....	34
Şekil 3.8. pH:5'te Süre -% Salınan İbatinib Grafiği	35

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.1. Biyouyumlu Polimerlerin Çeşitli Çalışma Koşullarında İlaç Salımı Karşılaştırmaları.....	15
Tablo 2.1. Çalışmada Kullanılan Malzemelerin Formül ve Kısaltmaları	27
Tablo 3.1. Polimerlere Ait Şişme Testi Sonuçları.....	33



1. GİRİŞ/INTRODUCTION

Kanser, global sağlık sorunlarının başında gelmekte olup, hücresel düzeydeki karmaşık değişimlerin sonucudur. Vücudumuzun temel yapı taşı olan hücreler sağlıklı oldukları sürece bölünebilme yetenekleri sınırlıdır ve bölünme sayısını gerçekleştirdikten sonra ölürler. Kanser, hücrelerin kontrolsüz çoğalmasıyla oluşan kötü huylu kitlelere denir. Farklı kanser türleri olmasına karşın hepsinin ortak özelliği hücrelerin kontrol dışı ve normal seyrinin dışında çoğalmasıdır (Mutlu N. ve ark 2005). Kanser tedavilerinde hasta konforunu arttırmak için ilaçların uzun süreli salınımı tercih edilmektedir. İlaç salınım sistemleri bu aşamada önemli bir rol oynar. İlaçların uygun polimerlerle kapsüllenip istenilen pH'ta ve sürede salınımını sağlar. İlaç salınım çalışmalarında insan vücudundaki farklı pH'lar üzerinde araştırmalar yapılır. Çalışmamızın amacı, biyobozunur polimer içine imatinib ilacını yükleyip bu ilacın kontrollü olarak salınmasını sağlamak ve bu salınımı fotometrik tayin ile analiz etmektir.

1.1. Genel Bilgiler

1.2. Kanser Nedir?

Kanser; vücuttaki bir hücre grubunun farklılaşarak, aşırı ve kontrolsüz şekilde çoğalmasıdır. Bu durum kromozomal, genetik ve epigenetik değişiklikler sonucunda ortaya çıkan çok basamaklı bir süreç olup, hücre bölünmesi, farklılaşması, apoptoz, DNA tamiri gibi temel hücresel işlevleri de etkilemektedir (Prof. Dr. Erol Ç. ve ark 2008).

1.2.1. Kanser Tarihçesi

Kanser, vücudumuzdaki hücrelerin kontrolsüz şekilde çoğalması ve kötü huylu tümörler oluşturması durumudur. Bu durum, hücrelerin yaşam döngüsünün normal sınırlarını aşarak sürekli bölünmeye devam etmesi ve ölmemesiyle karakterizedir. Kanser tarihçesi, insanlık tarihi kadar eski olup, antik çağlardan itibaren bilinen bir hastalıktır.

Antik Mısır'da yazılmış Ebers Papirüsünde kanserden bahsedilmesi, kanserin tanımlandığı en eski yazılı kaynaklardan biridir. Antik Yunan döneminde, Hipokrat kanseri "karkinos" (Yunanca: yengeç) olarak adlandırmış ve bu terim, günümüzdeki kanser kelimesinin kökenini oluşturmuştur.

19'uncu yüzyılın sonlarında, Marie ve Pierre Curie'nin radyasyonu keşfetmesi kanser tedavisinde devrim yaratmış ve radyasyonun kanser tedavisinde kullanılmasının yolunu açmıştır. 1913 yılında kurulan Amerikan Kanser Topluluğu ile, kanser araştırmaları daha sistemli ve resmi bir yapı kazanmıştır (Yener N. ve ark 1973).

1968 yılında, ilk insan kanser virüsü Epstein-Barr virüsünün keşfi, kanserin viral nedenlerine dair önemli bir bulgu olarak kaydedilmiştir (Bovyeri, Teheodor 1902).

19'uncu yüzyılda, kanserin genetik ve moleküler temelleri üzerine yapılan araştırmalar sayesinde tedavi yöntemlerinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu dönemde, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler gibi yeni tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. 1971'de kabul edilen Ulusal Kanser Yasası ile kanserle mücadelede ulusal çapta önemli bir adım atılmıştır (Bovyeri, Teheodor 1902).

Sağlıklı hücreler ve kanser hücreleri enerji elde etmek için kullanabilecekleri besin türleri açısından farklılık gösterirler. Her iki hücre tipi de enerji üretimi için glukozu kullanabilir; bu süreç glikoliz yoluyla gerçekleşir ve ATP üretimi sağlar. Ancak, kanser hücreleri, "Warburg etkisi" olarak bilinen bir fenomen nedeniyle özellikle glukozla bağımlıdır. Bu fenomen, kanser hücrelerinin hızlı bölünme ve büyüme ihtiyaçlarını desteklemek için oksijen varlığında bile enerji üretmek için glikolizi tercih etmeleridir.

Öte yandan, sağlıklı hücreler enerji elde etmek için yağ asitleri ve keton cisimlerini de kullanabilir. Yağ asitleri, beta oksidasyon yoluyla asetil-CoA'ya dönüştürülür ve bu asetil-CoA Krebs döngüsünde kullanılır. Açlık durumunda veya karbonhidrat kısıtlamasında, keton cisimleri sağlıklı hücreler tarafından alternatif bir enerji kaynağı olarak işlev görür. Buna karşın, kanser hücreleri genellikle yağ asitlerini ve keton cisimlerini kullanma yeteneği konusunda kısıtlıdır ve daha çok glikolize bağımlıdır.

Kanser hücreleri, normal hücrelerin sahip olmadığı birçok özelliğe sahiptir. Örneğin, hücre yüzeyindeki almaçlar (reseptörler) daha sık sinyal alır, kontrolsüz şekilde çoğalmayı sağlayan kendi sinyal sistemlerine sahiptirler ve yandaki hücrelerle temas sonrasında bile bölünmeyi durdurmazlar. Bu hücreler zeki olarak nitelendirilebilir çünkü az oksijen, az yiyecek ve zorlu koşullara karşı direnç gösterir ve zaman içinde bu koşulları kendi lehine çevirebilir. Kanser hücreleri zamanla transforme olabilir, yani şekil değiştirebilir. Normal hücreler belli bir zemine tutunarak büyürken, kanser hücreleri herhangi bir yere tutunmadan da yaşayabilir ve büyüyüp çoğalabilirler.

Birçok kanser türü başlangıçta belirti vermez ve kanser türlerinin her biri farklıdır; bu

nedenle görülen genel belirtiler de değişiklik gösterebilir. Kansere türüne özgü yaklaşımların farklı olması gerekir. Erken teşhis ve iyi bakım, hastaların beklenen hayat süresini ve yaşam kalitesini artırabilir, bu yüzden yeni tedavi yöntemleri sürekli denenmektedir (Bach, P ve arkadaşları).

1.2.2. Kansere Türleri

Kansere, başlangıç yaşlarına, büyüme oranlarına, yayılımına, evrelerine ve tedaviye verdikleri tepkilere göre çeşitlilik gösterir. Ancak, tüm kansere türleri hücrelerin kontrol dışı ve normal seyrinin dışında çoğalması gibi ortak bir özelliği paylaşır. Kansere hücrelerinin tehlikeli olmasının başlıca nedenleri, denetimsiz hücre çoğalması ve vücudun diğer bölgelerine yayılma (metastaz) yeteneğidir. Kansere hücreleri, vücudun diğer bölümlerine kan ve lenf sistemleri aracılığı ile yayılmaktadır [Mutlu N. ve ark 2005].

Gösterdikleri farklılıklara rağmen tüm kansere türleri moleküler seviyede ortak karakteristik özellikler gösterirler.

Tüm kansere hücreleri iki temel özelliği paylaşır:

- 1) Anormal hücre büyümesi ve bölünmesi (hücre çoğalması)
- 2) Hücrelerin vücudun diğer bölümlerine yayılması ve istilası (metastaz)

Kansere hücrelerini tehlikeli yapan başlıca faktörler; denetlenemeyen hücre çoğalması ve metastatik yayılmalardır (Klung ve ark 2009).

Dünya genelinde ise, 2020'de tahmini 18,1 milyon kansere vakası bulunmakta ve bunların 9,3 milyonu erkeklerde, 8,8 milyonu kadınlarda olmuştur. En yaygın kansere türleri arasında meme kanseri, akciğer kanseri, kolorektal kansere, prostat kanseri, mide kanseri, karaciğer kanseri, serviks uteri kanseri, yemek borusu kanseri, tiroide kanseri ve mesane kanseri bulunmaktadır. Bu kansere türleri, dünya genelinde yeni teşhis edilen kansere vakalarının büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Erkeklerde en sık görülen kansere türü akciğer kanseri iken, kadınlarda en sık görülen kansere türü meme kanseridir (Siegel RL ve ark 2024).

Kanser, vücudun farklı bölgelerinde çeşitli türlerde oluşabilen bir hastalıktır. Her kanser türü, etkilediği organ veya dokuya göre farklı özellikler gösterir. İşte en yaygın kanser türlerinden bazıları:

1. **Akciğer Kanseri:** Akciğerlerde oluşur ve sigara kullanımı en büyük risk faktörüdür.
2. **Meme Kanseri:** Meme dokusunda gelişir ve kadınlarda en sık görülen kanser türlerinden biridir.
3. **Prostat Kanseri:** Erkeklerde prostat bezinde gelişir ve yaşla birlikte risk artar.
4. **Kolon ve Rektum Kanseri (Kolorektal Kanser):** Kalın bağırsak ve rektumda oluşur.
5. **Deri Kanseri (Melanom ve Non-melanom):** Cilt hücrelerinde başlar, güneş ışığına maruz kalma en önemli risk faktörüdür.
6. **Lenfoma:** Lenf sistemindeki hücrelerden (lenfositler) kaynaklanır ve Hodgkin Lenfoma ve Non-Hodgkin Lenfoma olmak üzere ikiye ayrılır.
7. **Lösemi:** Lösemi, vücudun kan yapıcı dokularında başlayan bir kanser türüdür ve genellikle beyaz kan hücrelerini etkiler. Lösemi türleri, hızlı (akut) veya yavaş (kronik) büyüyebilir ve hangi tür kan hücresinin kansere dönüştüğüne bağlı olarak değişir. Hem yetişkinlerde hem de 15 yaşından küçük çocuklarda görülebilir. Löseminin tedavisi, kanserin türüne ve diğer faktörlere bağlı olarak değişir (Siegel RL ve ark 2024).
8. **Kronik Miyeloid Lösemi (KML):** Kronik Miyelojenik Lösemi veya Kronik Granülositik Lösemi olarak da bilinir. Her yaşta görülebilse de genellikle orta yaştan sonra görülen kan ve kemik iliğinin yavaş seyirli kanseridir. Bu kanser türünün tedavisinde son 10 yıldır genellikle hedefe yönelik tedaviler kullanılır. Hedefe yönelik sistemlerde ise kanser hücrelerinin artmasını engelleyen tirozin kinaz inhibitörleri kullanılmaktadır. Tirozin kinaz inhibitörlerinin başında İmatinip gelmektedir. Fakat imatinibin yanı sıra Nilotinib ve Dasatinib da kullanılmaktadır (American Cancer Society 2012).
9. **Pankreas Kanseri:** Pankreasta, sindirim enzimleri ve hormonları üreten hücrelerde başlar.
10. **Karaciğer Kanseri:** Karaciğer hücrelerinde oluşur, kronik hepatit enfeksiyonları riski artırır.

11. **Serviks (Rahim Ağzı) Kanseri:** Rahim ağzında gelişir, insan papilloma virüsü (HPV) en önemli risk faktörüdür.
12. **Tiroid Kanseri:** Tiroid bezinde gelişir ve genellikle tedaviye iyi yanıt verir.
13. **Böbrek Kanseri:** Böbreklerdeki hücrelerde başlar ve genellikle erken evrelerde belirti vermez.
14. **Mesane Kanseri:** Mesanenin iç yüzeyini kaplayan hücrelerden kaynaklanır.
15. **Over (Yumurtalık) Kanseri:** Kadın üreme sisteminin bir parçası olan yumurtalıklarda gelişir.
16. **Yemek Borusu (Özofagus) Kanseri:** Yemek borusunun iç yüzeyindeki hücrelerden kaynaklanır.

Bu kanser türleri, teşhis ve tedavi yöntemleri açısından birbirinden farklılık gösterir. Erken teşhis, kanserle mücadelede en önemli faktörlerden biridir ve düzenli sağlık kontrolleri ile risk faktörlerinin azaltılması, hastalığın önlenmesi ve erken evrede tedavi edilmesi açısından büyük öneme sahiptir (Siegel RL ve ark 2024).

1.2.3. Kanser Tedavisi

Kanser araştırmalarındaki ilerlemeler, erken teşhis ve yeni tedavi yöntemleri sayesinde, kanserle mücadelede umut verici gelişmeler sağlamıştır. Bu ilerlemeler, kanser tedavisinde önemli ilerlemeler kaydedilmesine ve hayatta kalma oranlarının artırılmasına olanak tanımıştır. Günümüzde, kanser araştırmaları genetik, immünoterapi, hedefe yönelik tedaviler ve kişiselleştirilmiş tıp alanlarında yoğunlaşmakta ve bu alandaki yenilikler hastalar için yeni umutlar sunmaktadır.

Kanser tedavi yöntemleri arasında cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, hedefe yönelik tedaviler, immünoterapi, hormon tedavisi ve kemik iliği transplantasyonu bulunmaktadır. Her tedavi yöntemi, kanserin türüne, evresine ve hastanın genel sağlık durumuna göre özelleştirilir. Bu tedaviler, kanser hücrelerini yok etmeyi, kanserin yayılmasını engellemeyi ve hastanın yaşam kalitesini artırmayı amaçlar (Siegel RL ve ark 2024).

Radyoterapi: Kanser tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. İyonize edici radyasyon kullanarak kanser hücrelerini hedef alır ve öldürür. Bu tedavi, vücudun sadece kanserli bölgesine uygulanabileceği gibi, gerekli durumlarda tüm vücuda da uygulanabilir.

Radyoterapi, tümörün küçültülmesi, kanser hücrelerinin öldürülmesi ve hastalığın yayılmasının engellenmesi amacıyla kullanılır. Kullanılan teknikler, kanser hücrelerine maksimum zarar verirken sağlıklı hücelere minimum hasar vermeyi hedefler. Ancak, tedavi sırasında bazı yan etkiler görülebilir.

Radyoterapi, kanser hücrelerini yok etmek için iyonize radyasyon kullanır. Olumlu yönleri arasında hedeflenen tedavi sayesinde kanser hücrelerine doğrudan müdahale edebilme ve bazı durumlarda cerrahiye alternatif olabilmesi yer alır. Ayrıca, tümörün küçültülmesine yardımcı olarak cerrahi müdahaleyi daha etkili hale getirebilir. Olumsuz yönleri ise, sağlıklı hücelere de zarar verebilmesi ve yan etkiler (cilt reaksiyonları, yorgunluk, iştah kaybı gibi) yaratabilmesidir. Tedavi alanının dışındaki bölgeleri korumak için hassas teknikler geliştirilmiş olmasına rağmen, yan etkiler görülebilir (Siegel RL ve ark 2024).

Kemoterapi: Kanser hücrelerini öldürmek için kullanılan kemoterapötik ajanlara dayanır. Cerrahi öncesi tümörü küçültmek için veya tek başına uygulanabilir. Alkilleyici ajanlar, kortikosteroidler, anti metabolitler, antitümör antibiyotikleri, mitotik inhibitörler ve topoizomeras inhibitörleri gibi çeşitli ilaçlar kullanılır. Her ilaç grubu, DNA'nın işlevini bozarak veya hücre bölünmesini engelleyerek kanser hücrelerinin çoğalmasını durdurur. Kemoterapi, oral veya intravenöz yollarla uygulanabilir ve etkili olduğu bilinen lösemi, lenfoma, akciğer ve meme kanseri gibi çeşitli kanser türlerinde kullanılır.

Kemoterapinin olumlu yönleri arasında, çeşitli kanser türlerini etkili bir şekilde tedavi edebilmesi, tümörün boyutunu küçültebilmesi ve metastazı önleyebilmesi sayılabilir. Olumsuz yönleriyse, sağlıklı hücelere zarar verebilmesi, yan etkileri (örneğin saç dökülmesi, mide bulantısı, yorgunluk) ve bazı durumlarda kanser hücrelerinin tedaviye direnç geliştirebilmesidir. Kemoterapi, kanserle mücadelede kritik bir rol oynasa da, tedavinin etkinliği ve yan etkileri hasta bazında değişkenlik gösterebilir (Yücel Pak ve ark. 2001).

Kök hücre tedavisi: Vücudun farklı hücre türlerine dönüşebilen özel hücrelerini kullanır. Bu tedavi, hasar görmüş dokuları onarabilir veya hastalıkları tedavi edebilir. İki ana türü vardır: Embriyonik kök hücreler ve yetişkin kök hücreleri. Tedavi, hastanın kendisinden alınan kök hücreleri (otolog), başka bir kişiden alınan kök hücreleri (allojenik) veya ikizlerden alınan kök hücreleri (sinjeneik) kullanabilir. Bu yöntemler, özellikle kan hastalıkları ve bazı kanser türlerinde etkilidir.

Kök hücre tedavisinin olumlu yönleri arasında hasarlı dokuların onarılabilmesi ve çeşitli

hastalıkların tedavi edilebilmesi bulunur. Bu yöntem, özellikle belirli kanser türleri ve kan hastalıklarında umut verici sonuçlar sunar. Olumsuz yönleri ise, bazı kök hücre tedavilerinde reddetme riski ve yüksek maliyet gibi sorunlar içerir. Ayrıca, kök hücre tedavileri her hastalık için etkili olmayabilir ve bazı durumlarda yan etkilere neden olabilir (Yücel Pak ve ark. 2001).

1.3. İlaç Salınım Sistemleri

Kontrollü salınım, ilaçların belirli bir süre boyunca istenilen hızda ve miktarlarda hedef dokuya veya sisteme salınmasını sağlayan bir ilaç teslimat yöntemidir. Bu yöntem, ilacın etkinliğini artırırken yan etkilerini azaltmayı ve tedavi süresince ilacın kan dolaşımındaki konsantrasyonunu daha istikrarlı tutmayı amaçlar.

Kontrollü salınım sistemleri, ilaçların çok hızlı veya çok yavaş emilimini önleyerek, ilacın vücutta daha uzun süre etkili kalmasını ve daha az sıklıkta ilaç alımı gerektirmesini sağlar. Bu sistemler aynı zamanda ilaç dozajını optimize eder, hasta uyumunu artırır ve genel tedavi maliyetlerini düşürebilir.

Kontrollü salınım teknolojileri arasında hidrojeller, mikrokapsüller, nanopartiküller, liposomlar ve dendrimerler gibi çok çeşitli malzeme ve yöntemler bulunur. Bu malzemeler, ilacın salınım hızını ve süresini, ilacın kimyasal yapısına, hedef dokuya ve terapötik gereksinimlere bağlı olarak ayarlayabilir.

Örneğin, hidrojeller su içerisinde şişerek bir ağ yapısı oluşturur ve bu yapı ilacı hapseder, ilacın yavaş yavaş serbest bırakılmasını sağlar. Nanopartiküller ve liposomlar ise ilaç moleküllerini doğrudan hücrelere taşıyabilir, böylece ilacın hedef dokuya daha etkin ulaşımını ve emilimini sağlar.

Kontrollü salınım sistemlerinin geliştirilmesi, ilaçların daha etkin ve güvenli kullanımı için önemli bir araştırma alanıdır. Bu sistemler, kronik hastalıkların tedavisinden kanser tedavisine kadar geniş bir yelpazede kullanılmaktadır (Hillery AM ve ark 2016).

1.3.1. İlaç Salınım Sistemlerinin Tarihi

İlaç salınım sistemlerinin tarihi, 20. yüzyılın ortalarına kadar uzanır ve bu alandaki ilk önemli gelişmeler 1950'lerde başlamıştır. İlk kontrollü salınım sistemleri, ilaçların daha etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabilmesi için tasarlanmıştır. Bu sistemler, ilaçların belirli bir hızda ve süre boyunca salınmasını sağlayarak tedavi etkinliğini artırmayı ve yan etkileri azaltmayı amaçlamaktadır.

1960'larda, kontrollü salınım teknolojileri daha da gelişti ve ilk ticari kontrollü salınım ilaç

formları piyasaya sürüldü. Bu dönemde, ilaç salınımını düzenlemek için çeşitli polimerik materyaller ve mikrokapsülasyon teknikleri kullanıldı.

1970'ler ve 1980'lerde, biyolojik olarak parçalanabilir polimerler ve nanoteknoloji gibi yeni malzemeler ve teknolojiler sayesinde ilaç salınım sistemleri daha da sofistike hale geldi. Bu dönemde, hedefe yönelik ilaç teslimat sistemleri ve uyarana duyarlı salınım sistemleri gibi yenilikçi yaklaşımlar geliştirildi.

1990'lardan itibaren, ilaç salınım sistemleri alanında nanoteknoloji ve moleküler biyoloji alanlarındaki ilerlemeler sayesinde büyük atılımlar yapıldı. Liposomlar, dendrimerler ve nanopartiküller gibi nanoteknolojiye dayalı ilaç teslimat sistemleri, ilaçların hedef hücrelere daha etkin ve seçici bir şekilde ulaştırılmasını sağlamıştır.

21'inci yüzyılda, ilaç salınım sistemleri, kişiselleştirilmiş tıp ve hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Günümüzde, bu sistemler kanser tedavisi, kronik hastalıkların yönetimi ve aşıların teslimatı gibi çeşitli alanlarda kullanılmaktadır.

İlaç salınım sistemlerinin tarihi, ilaç teslimat teknolojilerindeki yenilikçi gelişmelerle sürekli olarak şekillenmektedir. Bu sistemler, ilaçların daha güvenli, etkili ve hasta dostu bir şekilde kullanılmasını sağlayarak modern tıbbın önemli bir bileşenini oluşturmaktadır (Park H ve ark 2020).

1.3.2. Polimer Temelli İlaç Salınım Sistemleri

Polimerler, çok sayıda monomerin bir araya gelmesi sonucu oluşan makromoleküllerdir. Zaman içerisinde, biyomalzeme olarak kullanılan polimerlerin insan vücudu ile olan etkileşimleri göz önüne alınarak yeni polimerler sentezlenmiş ve bu sayede polimerlerin uygulama alanları oldukça genişlemiştir. Sağlık alanında kullanılan polimerik sistemlerin çoğunluğu için biyoyumluluk ve biyoparçalanma, öncelikli iki özellik olarak karşımıza çıkmaktadır. Biyoyumlu polimerler, vücutla uyumlu olup, immünolojik tepki oluşturmazken, biyoparçalanabilir polimerler ise zamanla vücut tarafından metabolize edilerek atılmaktadır. Bu özellikler, özellikle ilaç salınım sistemleri ve doku mühendisliği gibi tıbbi uygulamalarda polimerlerin etkinliğini ve güvenliğini artırmaktadır (Biodegradable Polymers in Drug Delivery).

Polimer temelli ilaç salınım sistemleri, kontrollü ilaç salınımını sağlayarak tedavi süreçlerini optimize eden önemli biyomalzemelerden biridir. Bu sistemler, ilaçların doğru dozajda, doğru zamanda ve doğru yerde serbest bırakılmasını sağlar. Polimer temelli ilaç salınım sistemleri hakkında aşağıdaki bilgiler öne çıkmaktadır:

1. Polimer Tipleri ve Özellikleri

- **Biyobozunur Polimerler:** Polilaktik asit (PLA), poliglikolik asit (PGA) ve polilaktik-ko-glikolik asit (PLGA) gibi polimerler, vücutta zamanla parçalanarak doğal yollarla atılırlar. Bu polimerler, ilaçların uzun süreli ve kontrollü salımını sağlar.
- **Hidrojeller:** Polivinil alkol (PVA), polietilen glikol (PEG) ve hiyalüronik asit (HA) gibi hidrofilik polimerler, yüksek su tutma kapasiteleriyle dikkat çekerler. Hidrojeller, yara iyileşmesi ve lokal ilaç uygulamaları gibi alanlarda kullanılır.
- **Termo-duyarlı Polimerler:** Poli(N-izopropilakrilamid) (PNIPAM) gibi polimerler, sıcaklık değişimlerine duyarlıdır ve belirli bir sıcaklıkta (örneğin, vücut sıcaklığı) faz değiştirerek ilaç salımını kontrol eder.

2. Kullanım Alanları

- **Kanser Tedavisi:** Polimerler, kemoterapötik ajanların doğrudan tümör bölgesine hedeflenmiş salımını sağlar. Bu sayede sağlıklı dokuların zarar görmesi minimize edilir ve tedavi etkinliği artar.
- **Gen Terapisi:** Biyouyumlu ve biyobozunur polimerler, DNA ve RNA gibi genetik materyallerin hücre içine taşınmasını kolaylaştırır. Kitosan ve alginat gibi polimerler bu amaçla sıkça kullanılır.
- **Aşılar:** Polimerler, aşıların stabilitesini artırır ve vücutta yavaş salınmasını sağlayarak daha uzun süreli bağışıklık kazandırır.

3. Avantajları

- **Kontrollü Salım:** Polimer temelli sistemler, ilaçların salınım hızını ve süresini kontrol etme imkanı sağlar. Bu, ilaç etkinliğini artırırken yan etkileri azaltır.
- **Hedeflenmiş Teslimat:** Polimerler, belirli doku veya organlara hedeflenmiş ilaç salımı sağlayarak tedavi verimliliğini artırır.
- **Biyouyumluluk ve Biyobozunurluk:** Polimerlerin biyouyumlu ve biyobozunur olması, vücutta toksik etki yaratmadan kullanılmasını sağlar.

4. Zorluklar ve Gelecek Yönelimler

- **Değişken Salım Profilleri:** Polimerlerin yapısal ve kimyasal özellikleri, ilaç salım profillerini etkileyebilir. Bu nedenle, salım profilini optimize etmek için polimer tasarımı ve sentezi dikkatle yapılmalıdır.
- **İmmün Tepkiler:** Bazı polimerler, vücutta istenmeyen immünolojik tepkilere neden olabilir. Bu nedenle, biyouyumluluğun artırılması için yeni polimerler geliştirilmelidir.
- **Kombinasyon Terapileri:** Gelecekte, polimer temelli sistemlerin, birden fazla ilacın kombinasyon halinde salınımını sağlayacak şekilde tasarlanması, daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır (Xiaoyou Wang ve ark 2022).

İlaç salınım sistemlerinde polimer seçimi, tedavi etkinliğini ve güvenliğini sağlamak açısından kritik bir öneme sahiptir. Polimer seçerken dikkat edilmesi gereken bazı temel faktörler şunlardır:

- **Biyoyumluluk:** Polimerin vücut dokularıyla uyumlu olması ve immün yanıt tetiklememesi gereklidir. Biyoyumlu polimerler, toksik olmayan, enflamatuvar yanıt oluşturmeyen ve hücre proliferasyonunu engellemeyen özelliklere sahip olmalıdır. Biyoyumluluk, özellikle uzun süreli tedavi gerektiren uygulamalarda önemlidir (Hiruta, Y ve ark 2022).
- **Biyobozunurluk:** Polimerin biyobozunur olması, vücut içinde zamanla parçalanarak atılabilmesini sağlar. Bu özellik, polimerin tedavi sonrasında vücutta birikmesini engelleyerek yan etkileri minimize eder. Biyobozunur polimerler, PLA, PGA ve PLGA gibi polimerlerdir. Bu polimerler, kontrollü ilaç salımı sağlayarak ilaç konsantrasyonunu optimal seviyede tutar (Tan RYH ve ark 2022).
- **Salım Kinetiği:** Polimerin ilaç salım kinetikleri, tedavi edilecek hastalığın türüne ve tedavi süresine bağlı olarak dikkatle değerlendirilmelidir. Kontrollü ve sürekli salım sağlayan polimerler, ilaç etkinliğini artırırken, ani salım yapan polimerler hızlı etki gerektiren durumlar için uygundur. Örneğin, hidrojel polimerler yüksek su tutma kapasiteleri ile uzun süreli salım sağlarlar (Liu Z ve ark 2022).

- **Fizikokimyasal Özellikler:** Polimerin fizikokimyasal özellikleri (molekül ağırlığı, suya duyarlılık, çözünürlük vb.) ilaç salımını doğrudan etkiler. Hidrofilik polimerler, su ile etkileşime girerek ilaç salımını hızlandırabilirken, hidrofobik polimerler daha yavaş salım sağlar. Polimerin yapısal özellikleri, ilaç taşıma kapasitesi ve salım profili açısından önemlidir (Tan RYH ve ark 2022).
- **Stabilite ve Saklama Koşulları:** Polimerin kimyasal ve fiziksel stabilitesi, ilaç salım sisteminin uzun süreli depolanabilirliğini etkiler. Polimerin çevresel faktörlere (sıcaklık, nem, pH) karşı stabil olması, etkinliğini koruması açısından kritiktir. Stabil polimerler, depolama süresince özelliklerini kaybetmezler ve etkin bir şekilde kullanılabilirler (Hiruta, Y ve ark 2022).
- **İlaç-Polimer Etkileşimi:** Polimerin taşıdığı ilaçla olan etkileşimi, salım kinetiklerini ve biyoyararlanımı belirler. Polimerin ilaç moleküllerini bağlama ve serbest bırakma kapasitesi, etkin bir tedavi için optimize edilmelidir. İlaç-polimer etkileşimi, polimerin kimyasal yapısına ve ilaç molekülünün özelliklerine bağlıdır (Tan RYH ve ark 2022).
- **Üretim ve İşleme Kolaylığı:** Polimerin üretim ve işleme kolaylığı, ölçeklenebilirlik ve maliyet açısından önemlidir. Kolay üretilen ve işlenebilen polimerler, endüstriyel uygulamalarda tercih edilir. Ayrıca, üretim sürecinde kullanılan çözücüler ve diğer kimyasalların toksik olmaması gereklidir (Hiruta, Y ve ark 2022).

İlaç salımını etkileyen çeşitli parametreler:

1. ****Polimer-İlaç Etkileşimleri:** ** İlaç salım sistemlerinin tasarımında polimer-ilaç etkileşimlerinin önemli bir rolü vardır. Bu etkileşimler, ilacın salım hızını ve süresini doğrudan etkileyebilir.
2. ****Uyarana Duyarlı Sistemler:** ** pH, sıcaklık, ışık, kimyasal tetikleyiciler gibi çevresel faktörlere duyarlı sistemlerin kullanımı. Bu sistemler, belirli bir uyarana yanıt olarak ilacı salar. Örneğin, pH'a duyarlı hidrojeller, asitlik derecesine bağlı olarak ilacı serbest bırakır.

3. ****Fiziksel ve Kimyasal Kontrollü Salınım: **** İlaç salınımının, polimer matrisinin fiziksel veya kimyasal özelliklerine bağlı olarak kontrol edilmesi. Fiziksel olarak kontrollü salınım, polimerin fiziksel yapısına ve difüzyon özelliklerine bağlıdır. Kimyasal olarak kontrollü salınım, polimerin kimyasal bozulma oranına bağlıdır.
4. ****Çapraz Bağlı Hidrojeller: **** Çapraz bağlanma derecesi, hidrojellerin mekanik özelliklerini, su emme kapasitesini ve dolayısıyla ilaç salınımını etkiler. Çapraz bağlı hidrojeller, daha stabil ve kontrollü ilaç salınım profilleri sunabilir.
5. ****Hidrojel Temelli Sistemlerin Özellikleri: **** Hidrojellerin su emme kapasitesi, mekanik özellikleri ve çapraz bağlanma derecesi gibi özellikleri, ilaç salınımını etkileyen önemli faktörlerdir.
6. ****Difüzyon Kontrollü Salınım: **** İlacın, polimer matrisi içinden veya çevresinden difüzyonu yoluyla salınımı. Bu, hidrojel matrisinin gözenekliliği ve su emme kapasitesi gibi faktörlere bağlıdır.
7. ****Çözücü Kontrollü Salınım: **** İlacın, polimer matrisinin şişmesi ve osmotik basınç farklarına bağlı olarak salınımı.

Bu parametreler, ilaç salınım sistemlerinin tasarımında ve geliştirilmesinde kritik öneme sahiptir. Bu sistemler, ilaçların etkinliğini artırabilir, yan etkilerini azaltabilir ve hasta uyumunu iyileştirebilir (Wee P ve ark 2017).

1.3.3. İlaç Salınım Sistemlerinde Kullanılan Polimerler

Biyomedikal uygulamalarda kullanılan biyopolimerler, çevresel uyaran türlerine göre sınıflandırılmaktadır. Sıcaklığa duyarlı biyopolimerler arasında agaroz, jelatin ve elastin benzeri polimerler bulunmaktadır. Agaroz, jel elektroforezde kullanılan ve sıcaklık değişimlerine duyarlı jeller oluşturabilen bir polimerdir. Jelatin, belirli bir sıcaklıkta jel formuna geçerek biyomedikal uygulamalarda kullanılan termo-duyarlı bir polimerdir. Elastin benzeri polimerler ise vücut sıcaklığına duyarlıdır ve doku mühendisliği uygulamalarında kullanılmaktadır.

pH'ya duyarlı biyopolimerler arasında kitosan, pektin, kitre zamkı, melanin ve poli-L-lizin yer almaktadır. Kitosan, pH değişikliklerine duyarlı olup ilaç salınım sistemlerinde ve yara iyileşmesinde kullanılmaktadır. Pektin, pH duyarlılığı sayesinde gıda endüstrisinde ve tıbbi uygulamalarda kullanılmaktadır. Kitre zamkı, melanin ve poli-L-lizin ise farklı pH seviyelerinde davranışları değişen biyopolimerler olup genellikle ilaç taşıma ve biyomalzeme uygulamalarında kullanılmaktadır.

Diğer fizikokimyasal uyaranlara duyarlı biyopolimerler arasında PLGA, hiyalüronik asit, polipeptitler ve DNA fragmanları bulunmaktadır. PLGA, biyobozunur bir polimer olup ilaç salınım sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hiyalüronik asit, nemlendirici ve biyoyapışkan özellikleriyle dermatoloji ve ortopedi uygulamalarında kullanılmaktadır. Polipeptitler ve DNA fragmanları ise genetik materyal taşıma ve gen terapisi uygulamalarında kullanılmaktadır.

Bunların dışında, kollajen, dekstran ve k-karragenan gibi diğer biyopolimerler de önemli uygulamalara sahiptir. Kollajen, doku mühendisliği ve kozmetik uygulamalarda kullanılırken, dekstran kan hacmi genişleticisi ve ilaç taşıyıcısı olarak kullanılmaktadır. K-karragenan ise gıda endüstrisinde jel oluşturucu olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu biyopolimerlerin çeşitli uyaranlara duyarlılıkları, biyomedikal uygulamalarda kullanım alanlarını genişletmekte ve özelleştirilebilir tedavi seçenekleri sunmaktadır.

Bu sınıflandırma, biyopolimerlerin biyomedikal alandaki uygulamalarını daha etkin ve güvenilir hale getirerek, tedavi süreçlerinde önemli avantajlar sağlamaktadır (Ali M, Poliamid sentezler 2025).

Biz çalışmamızı planlarken kullanım avantajlarını göz önünde bulundurarak NIPA bazlı PEGDA polimerini kullanmaya karar verdik.

1.4. PEGDA

PEGDA, Poli(etilen glikol) diakrilat, bir çapraz bağlayıcı reçine ve jel oluşturucu olarak kullanılan sentetik bir polimerdir. Bu madde, özellikle biyomedikal uygulamalar, ilaç salım sistemleri ve doku mühendisliği gibi alanlarda yaygın olarak kullanılır. PEGDA, suyla karışabilir ve çeşitli moleküler ağırlıklarda üretilebilir, bu da onu çok yönlü bir malzeme yapar.

PEGDA'nın temel özellikleri

- Su içinde kolayca çözünebilir, bu da PEGDA'yı hidrojel formülleri için ideal yapar.
- UV ışığı altında başlatıcılarla birlikte kullanıldığında çığraz bağlar oluşturarak katı yapılar meydana getirebilir.
- Biyomedikal uygulamalar için önemli olan yüksek derecede biyoyumumluluğa sahiptir.

- Genellikle yüksek sıcaklıklara dayanıklıdır.
- PEGDA bazlı sistemler, ilaçları doğrudan hastalıklı dokuya yönlendirebilir. Bu, ilacın etkinliğini artırırken, sağlıklı dokulara olan olumsuz etkileri minimuma indirir.
- PEGDA bazlı ilaç salınım sistemleri, kanser tedavisinde, iltihaplanma kontrolünde, kronik ağrı yönetiminde ve diyabet gibi durumlar için uzun süreli ilaç teslimatı sağlamakta kullanılabilir (Skorik YA ve ark 2023).

Polietilen glikol diakrilat (PEGDA) bazlı ilaç salım sistemleri, son dönemde çeşitli yenilikçi uygulamalarda önemli bir yer tutmaktadır. Aşağıda, bu sistemlerin bazı dikkate değer örnekleri özetlenmiştir:

PEGDA bazlı 3D baskılı hidrojeller, ilaç salım sistemlerinde kullanılmıştır. Bu hidrojeller, dijital ışık işleme teknikleri kullanılarak sentezlenir ve bu sayede hedeflenen ilaç salımı ile yan etkilerin en aza indirilmesi için bileşim ve yapı üzerinde hassas kontrol sağlanır. Bu yöntem, ilacın belirli bir bölgede kontrollü bir şekilde serbest bırakılmasını mümkün kılar (I Matai G. Kaur ve ark 2020).

Transdermal ilaç teslimatı için PEGDA, mikroiğne dizileri geliştirmede kullanılmıştır. Bu mikroiğneler, cilt bariyerini etkili bir şekilde delerek minimal invaziv bir yöntemle ilaçları teslim eder. Stereolitografi ve mürekkep püskürtmeli baskıyı birleştiren hibrit bir üretim süreci kullanılarak oluşturulan PEGDA bazlı mikroiğneler, çoklu ilaçları kontrol edilen salım profilleriyle birleştirir. Bu yöntem, ilaçların doğru dozlarda ve doğru zamanda salınmasını sağlar (Konasch J ve ark 2019).

PEGDA bazlı hidrojeller, transdermal ilaç teslim sistemlerinde de incelenmiştir. Bu sistemler, ilaçları cilt yoluyla uygulayarak, oral veya enjekte edilebilir yollara bir alternatif sunar. Bu, hasta uyumunu artırabilir ve sistemik yan etkileri azaltabilir. Transdermal uygulamalar, ilaçların daha uzun süreli ve sabit bir hızda salınmasını sağlayarak tedavi etkinliğini artırır (Konasch J ve ark 2019).

Bu örnekler, ilaç teslim teknolojilerinde PEGDA bazlı sistemlerin çeşitliliğini ve potansiyelini vurgulamakta, ilaç kullanımı için daha etkili, kontrol edilebilir ve hasta dostu seçenekler sunmaktadır. PEGDA'nın bu uygulamalardaki kullanımı, tedavi süreçlerini optimize ederken, hasta konforunu da artırmaktadır (I Matai G. Kaur ve ark 2020).

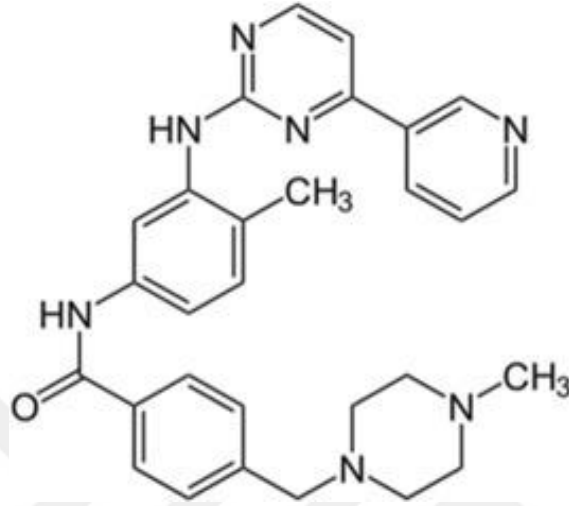
Biz bu çalışmayı yaparken PEGDA'nın ilaç salınım sistemlerinde pH'a bağlı davranış biçimini inceledik. Aşağıdaki tabloda farklı çalışmalara ait bilgiler sunulmuştur

Tablo 1.1. Biyouyumlu Polimerlerin Çeşitli Çalışma Koşullarında İlaç Salımı Karşılaştırmaları

Polimer	Çalışma Koşulları	Başarı Durumu
Karboksimetil Selüloz/Poli(N-izopropil akrilamid) (Liu Z ve ark 2022)	pH 3 ve pH 7.4'te test edilmiştir. 25°C sıcaklıkta, pH 7.4'te kümülatif ilaç salımı %61, pH 3'te %90 olarak bulunmuştur. Düşük pH'da karboksil grubunun protonlanması nedeniyle aerogelin yapısı küçülmekte ve ilaç salımı hızlanmaktadır.	CMC/PNIPAM aerogelleri, pH'ya duyarlı ve kontrollü ilaç salımı sağlama konusunda başarılı sonuçlar göstermiştir.
Poli(N-izopropilakrilamid) (PNIPAM) (Stuart MAC ve ark 2010)	Termal duyarlılığı nedeniyle özellikle 37°C'de test edilmiştir. Bu sıcaklıkta, polimer zincirleri birbirine dolanarak aerogelin yapısını küçültmekte ve ilaç salımını hızlandırmaktadır.	PNIPAM, ısıya duyarlı ilaç salım sistemlerinde etkin bir şekilde kullanılmaktadır.
Poliüretan (PU) (Tan RYH ve ark 2022)	Farklı pH seviyelerinde (örneğin pH 1.2 ve pH 7.4) test edilmiştir. Düşük pH'da şişme ve yüksek pH'da kontraksiyon göstererek ilaç salımını kontrol etmektedir.	PU, biyouyumlu ve kontrollü ilaç salımını sağlayan başarılı bir polimer olarak değerlendirilmiştir.
Poli(etilen oksit) ve Poli(2-oksazolin) (Hiruta, Y. Ve ark 2022)	Genellikle biyomedikal uygulamalar için uygun sıcaklık aralığında, yani vücut sıcaklığı (37°C) civarında test edilmiştir.	Biyouyumlulukları ve sıcaklığa duyarlılıkları nedeniyle bu polimerler, ilaç salım sistemlerinde etkili bulunmuştur.

1.5. İmatinip ve Kanser

İmatinib, 1990 yıllarında Nicholas Lydon isimli biyokimyacı tarafından geliştirilmiştir. İmatinib'in en önemli özelliği belirlenmiş hedefe yönelik bir ilaç olarak geliştirilmiş olmasıdır. Tip II protein kinaz inhibitörü sınıfında yer almaktadır.



Şekil 1.1. İmatinibin Molekül Yapısı

İmatinib, Abl, c-kit ve PDGF-R gibi tirozin kinazları hedef alan bir ilaçtır. Bu kinazlar, kanser hücrelerinin çoğalması ve hayatta kalması için kritik öneme sahiptir. İmatinib, ATP ile rekabet ederek bu kinazların inaktif hallerine bağlanır ve onların aktivasyonunu engeller. Böylece kanser hücrelerinin büyümesi ve yayılması durdurulmuş olur.

Philadelphia kromozomu ve bcr-abl protein kinazının anlaşılması ile birlikte, imatinib özellikle bcr-abl tirozin kinazına yönelik olarak geliştirilmiş ve kronik miyelojen lösemi (KML) başta olmak üzere birçok kanser türünün tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. 2001 yılında ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından KML tedavisi için onaylanmış, daha sonra gastrointestinal stromal tümörler (GİST) ve akut miyelojen lösemi (AML) gibi diğer kanser türlerinin tedavisinde de kullanılmak üzere onay almıştır.

GİST'ler, genellikle interstisyel Cajal hücrelerinden kaynaklanan ve düz kas ile nöral diferansiyasyon gösteren tümörlerdir. GİST'lerin tedavisinde cerrahi yöntemlerin yanı sıra imatinib gibi kit/PDGFR tirozin kinaz inhibitörleri de etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca imatinibin sistemik mastositoz, progresif pleksiform nörofibromatozis ve sistemik sklerozis gibi diğer hastalıkların tedavisinde de potansiyel faydaları olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. İmatinibin pulmoner hipertansiyon tedavisinde de kullanılma potansiyeli üzerine araştırmalar devam etmektedir (Droogendijk HJ ve ark 2006).

İmatinib, bazı kanser türlerinde hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyümesine ve çoğalmasına yol açan belirli proteinleri hedef alır. Bu proteinler, hücre içindeki bir tür "açma/kapama düğmesi" gibi çalışan tirozin kinazlardır. İmatinib, bu "düğmelerin" sürekli açık kalmasını engelleyerek kanser hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını durdurur.

Bu ilaç, kanser hücrelerinde bulunan ve sürekli aktif hale gelmiş Abl, c-kit ve PDGF-R gibi özel tirozin kinazları hedef alır. Normalde bu kinazlar, hücrelerin büyüme ve bölünme sinyallerini alıp vermelerine yardımcı olur. Ancak, kanser hücrelerinde bu kinazlar anormal bir şekilde sürekli aktif kalabilir ve kontrolsüz hücre çoğalmasına yol açabilir.

İmatinib, bu kinazların aktif bölgesine bağlanarak onları "kapalı" pozisyona getirir. Böylece, kanser hücrelerinin alması gereken büyüme sinyalleri kesilir ve hücrelerin çoğalması durdurulur. Bu sayede, kanser hücrelerinin büyümesi engellenmiş olur.

Kısacası, imatinib, kanser hücrelerini büyüten ve bölünen "açık düğmeleri" kapatarak, kanserin ilerlemesini yavaşlatır veya durdurur. Bu özelliği sayesinde, imatinib özellikle kronik miyelojen lösemi (KML) ve gastrointestinal stromal tümörler (GIST) gibi kanser türlerinin tedavisinde etkili bir ilaç olarak kullanılmaktadır. (Takimoto CH ve ark 2008)

İmatinib, tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) sınıfına ait bir ilaçtır ve özellikle ABL, BCR-ABL, PDGFRA ve c-KIT gibi birkaç tirozin kinazın aktivitesini hedef alarak inhibe eder. Tirozin kinazlar, hücre bölünmesi ve hayatta kalmasını düzenleyen sinyal yollarının aktivasyonunda kritik bir rol oynayan enzimlerdir. Bu enzimlerin anormal aktivasyonu sıklıkla kanser gelişimi ile ilişkilendirilir.

İmatinib ve tirozin kinaz arasındaki bağlantı, imatinibin bu enzimlerin anormal aktivitesini engelleyerek kanser hücrelerinin çoğalmasını bloke etme yeteneğinden kaynaklanır. İmatinib, FDA onayı alan ilk TKI olmuş ve kronik miyeloid lösemi (CML) ile gastrointestinal stromal tümörler (GIST) tedavisinde devrim yaratmıştır. CML'de BCR-ABL füzyon proteini ve GIST'de c-KIT'i hedef alarak bu tümörlerin tedavisinde önemli bir ilerleme sağlamıştır. İmatinib'in etkinliği, kanser tedavisinde diğer hedefe yönelik terapilerin geliştirilmesi için bir model sunmuş ve kanser hücrelerindeki spesifik moleküler anormallikleri anlamının ve hedef almanın önemini vurgulamıştır (Cohen P ve ark 2002).

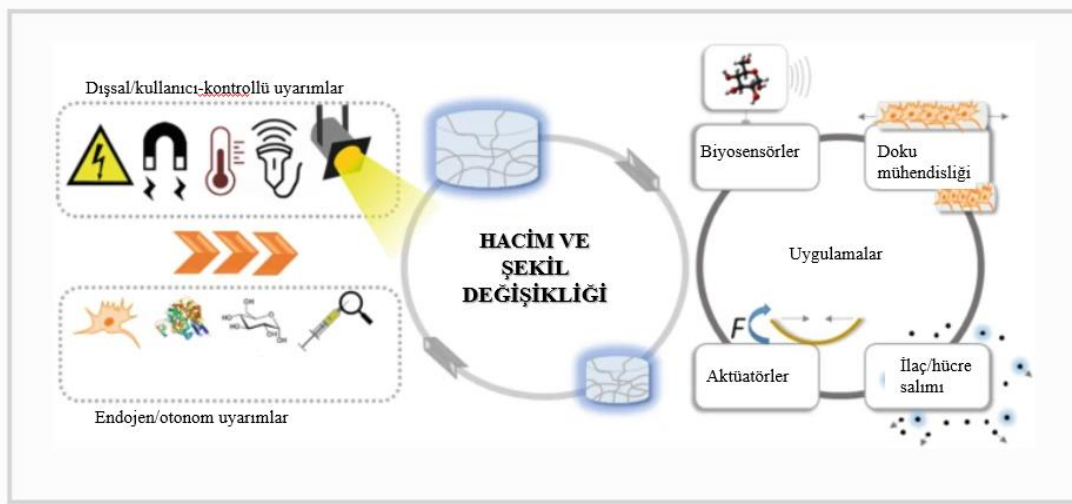
1.6. Hidrojeller

Biyomedikal alan, hastalıkları tedavi etme ve insan fizyolojisinin karmaşık işlevlerini anlamak amacıyla, klinisyenler, malzeme bilimcileri, biyologlar ve kimyagerler gibi farklı disiplinlerden gelen uzmanları bir araya getirir. Bu disiplinler arası işbirliği, insan hücreleriyle kombinasyon halinde veya doğrudan insan vücudunda uygulanabilecek

yenilikçi biyomateryallerin geliştirilmesine olanak tanır. Son yirmi yılda, yüksek biyouyumlulukları ve benzersiz özellikleri ile hidrojel, en umut verici biyomateryal kategorilerinden biri olarak öne çıkmıştır. Bu materyaller, insan merakı ve yaratıcılığın bir ürünü olarak, insan sağlığının iyileştirilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması yönünde önemli adımlar atmamıza yardımcı olmaktadır (Hoffman AS ve ark 2012).

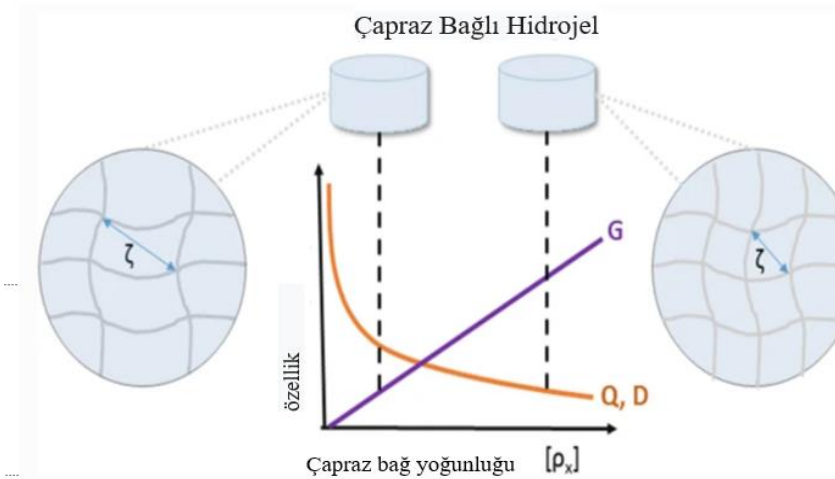
Hidrojel, geniş ölçüde hidratlanmış polimer zincirlerinden oluşur. Bu şekilde hücre dışı matrisi (ECM) etkili bir şekilde taklit edebilirler. Hidrojel, yüksek su içeriği yaşamı desteklemelerini sağlar, polimer ağları biyomateryallere doku benzeri elastikiyet kazandırır ve gözenekli, açık yapı besinlerin ve atık maddelerin difüzyonuna izin verir. Hidrojel, tipik olarak ılımlı sito-uyumlu koşullar altında, sıvı bir öncüden jel benzeri çapraz bağlı bir ağa sol-jel geçişine uğrar. Yukarıda belirtilen özellikler, doku mühendisliği, hücre bazlı tedaviler, hücre biyolojisi çalışmaları ve in vitro 3D modelleme gibi biyomedikal alanlarla ilgili bir özellik olan doğrudan hücre kapsülleme için hidrojel, uygulanmasına izin verir (Seliktar D ve ark 2012).

Dahası, polimer omurgası farklı fonksiyonel gruplarla modifiye edilebilir, bu da tasarımın çok yönlülüğüne, özelliklerin kontrolüne ve hatta yerleşik yanıt veren elemanların eklenmesine olanak tanır. Bu, hidrojel, mikroakışkanlar veya biyosensör gibi alanlar için umut verici akıllı malzemeler haline getiriyor. Polimer ağının kontrollü gözenekliliği, hidrojel, aktif maddelerin taşıyıcısı ve rezervuarı olarak işlev görmesine olanak tanır ve bu da onları ilaç dağıtımını gibi alanlar için çekici malzemeler haline getirir. Ek olarak, gaz geçirgenliği sergilerken su depolayabilme yetenekleri de hidrojel, yaygın klinik kullanım alanı bulan mükemmel yara pansuman malzemesi haline getirir (Kamoun Ea ve ark 2017).



Şekil 1.2. Hidrojellerin Çeşitli Stimüllere Yanıt Mekanizmaları ve Kullanım Alanları (Kamoun Ea ve ark 2017).

Hidrojeller doğal biyopolimerlerden veya sentetik polimerlerden türetilir. Kolajen, fibrin veya hyaluronik asit gibi doğal hidrojeller biyolojik olarak çok uyumludur ve doğal dokuları taklit etmek istendiğinde neredeyse basit bir seçimdir. Bununla birlikte, biyolojik kaynaklardan elde edilmeleri nedeniyle, tipik olarak tanımlanmamış bir yapı ve partiden partie kalite farklılıkları gösterirler. Ayrıca sıklıkla zayıf mekanik özelliklerden muzdariptirler. Öte yandan poli(etilen glikol) (PEG), poli(vinil alkol) (PVA) veya poli(ϵ -kaprolakton) (PCL) gibi sentetik hidrojeller, tanımlanmış bileşimle oluşturulabilir ve dolayısıyla kontrol sağlar (Buedinger F ve ark 2025).



Şekil 1.3. Çapraz Bağlı Hidrojellerin Özellikleri Üzerine Çapraz Bağ Yoğunluğunun Etkisi (DeForest CA ve ark 2012).

Hidrojellerin polimerik yapısı, çapraz bağ yoğunluğunun dikkatlice kontrolü ile ayarlanabilir özellikler sergiler. Çapraz bağlar, polimer zincirleri arasındaki kimyasal bağlardır ve bu yapısal özellik, malzemenin mekanik ve fiziksel özellikleri üzerinde belirleyici rol oynar. Çapraz bağ yoğunluğu (ρ_x), hidrojin mekanik dayanıklılığını ve esnekliğini ölçen kesme modülü (G) ile doğrudan ilişkilidir; yoğunluk arttıkça, kesme modülü de artarak hidrojin daha rijit bir yapı kazanmasını sağlar. Bu bağlantı, çapraz bağların hidrojel matrisinde ne derece yoğun bir şekilde yer aldığını ve polimer zincirlerinin birbirine ne kadar sıkı bağlandığını gösterir.

Grafiksel olarak, bu ilişki bir eğri üzerinde çapraz bağ yoğunluğunun artışına bağlı olarak mekanik özelliklerin nasıl değiştiğini açıkça gösterir. Artan çapraz bağ yoğunluğu ile birlikte, hidrojin şişme oranı (Q) ve difüzyon boyutu (D) gibi diğer özellikleri azalmaktadır. Şişme oranı, hidrojin su veya diğer sıvıları emme kapasitesini ifade ederken, difüzyon boyutu malzemenin geçirgenliğine işaret eder.

Mikroskobik düzeyde, düşük çapraz bağ yoğunluğuna sahip bir hidrojel daha gevşek ve daha geniş ağ yapısına sahipken, yüksek çapraz bağ yoğunluğuna sahip bir hidrojel, çok daha sıkı ve ince bir ağ yapısı gösterir. Bu yapısal farklılıklar, hidrojin uygulama alanına göre özelleştirilmesini mümkün kılar ve bu sayede doku mühendisliği, ilaç salımı ve biyomedikal cihazlar gibi çeşitli uygulamalarda gereksinim duyulan spesifik özellikler elde edilebilir.

Bu temel ilkeler, DeForest ve Anseth tarafından geliştirilen yöntemlere dayanarak, polimer biliminin hidrojel tasarımı ve uygulamalarına olan katkısını vurgular. Çapraz bağ yoğunluğunun kontrollü manipülasyonu, gelişmiş malzeme özelliklerine ulaşmada kritik öneme sahiptir ve bu da hidrojellerin fonksiyonelliğini ve performansını optimize etmekte temel bir faktördür (DeForest CA ve ark 2012).

Çoğunlukla sentetik bir polimer, aynı anda stabilite ve biyolojik özellikler elde etmek için doğal bir polimerle birleştirilir. Doğrusal bir polimer başka bir çapraz bağlı ağ ile harmanlanırsa ortaya çıkan yapıya yarı-IPN adı verilir (Silverstein MS ve 2020).

Bu yaklaşım, kollajen hidrojellerin mekanik özelliklerini elastik ve sert dokuların doku mühendisliği uygulamalarına uygun aralıklara yükseltmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Örneğin Munoz-Pinto ve ark. PEGDA'yı çapraz bağlı kolajen jellerinde dağıtarak ve ardından PEGDA polimerizasyonu için 6 saatlik gecikmeden sonra yapıları ışıqla aydınlatarak bir kolajen-poli(etilen glikol) diakrilat (PEGDA) IPN'leri geliştirdi. Ortaya çıkan IPN, hücre yayılmasını destekleme yeteneğini korurken gelişmiş sertlik, güç ve fiziksel stabilite sergiledi (Munoz-Pinto DJ ve ark 2015)

Hidrojellerin mekanik özelliklerini geliştirmek için bir ko-polimerizasyon stratejisi de kullanılabilir. Burada hidrojel, en az birinin doğası gereği oldukça hidrofilik olduğu iki veya daha fazla farklı öncü türden (monomerler veya makromerler) polimerize edilir. Tek tek monomerik bileşenler rastgele, dönüşümlü veya blok şeklinde birleştirilebilir ve geliştirilmiş mekanik sağlamlığa sahip bir kopolimerle sonuçlanabilir. Örneğin Buwalda ve arkadaşları, bir ilaç dağıtım sistemi olarak kullanılabilen, sıcaklığa duyarlı enantiyomerik PEG-polilaktik asit (PLA) yıldız blok kopolimerleri yarattı. Tek enantiyomerik hidrojeller, fosfat tamponlu salinde (PBS) 37°C'de enantiyomerik kopolimere kıyasla daha zayıf stabilite ve mekanik özellikler gösterdi (Bulwalda SJ ve ark 2012).

1.6.1. pH'a Duyarlı Hidrojeller

Araştırma literatüründe, pH duyarlı hidrojellerin fonksiyonelliği, çeşitli biyomedikal uygulamalar için etkileyici bir potansiyele işaret etmektedir. Bu özel hidrojeller, pH değişimlerine duyarlı yapısı sayesinde, vücudun farklı fizyolojik nişlerinde, mide asitliğinden vajina ve kolonun hafif alkali ortamına kadar, özgün bir şekilde şişme veya büzülme özelliği gösterir. Örneğin, tümörlerin ve bazı bakteriyel enfeksiyonların neden olduğu lokal pH düşüşleri, bu hidrojeller için bir tetikleyici olarak hizmet eder ve bu durum ilaç yükleme ve hedefe yönelik tedavilerde kullanımlarını cazip hale getirir.

Polielektrolitlerden türetilen bu hidrojeller, çok sayıda iyonize edilebilen zayıf asidik veya bazik grup içerir ve çözeltinin pH'ına bağlı olarak polimerik omurgalarında yük oluşturabilirler. Oluşan yük, hidrojinin yarı geçirgen bir zar gibi davranmasına ve sadece zıt yüklü iyonların geçişine izin vermesine yol açar. Böylece, hidrojel ve çevresi arasında bir osmotik basınç farkı oluşur, bu da malzemenin hacminde değişikliklere neden olur. Bu yanıt hem bazik hem de asidik pH değerlerine duyarlı olabilen hidrojellerin varlığıyla çeşitlenir. Örneğin, bazik pH'a duyarlı hidrojeller, pKa değerlerinin altındaki pH seviyelerinde şişerken, asidik pH'a duyarlı olanlar, pKa değerlerinin üzerindeki pH seviyelerinde şişme eğilimi gösterirler. Bu malzemelerin şişme ve daralma özellikleri, lokal asidozlu durumları (tümörler, yaralar, enfekte dokular gibi) hedef olarak tedavi sağlama potansiyeline sahiptir. Bununla birlikte, pH duyarlı hidrojellerin karmaşık uygulamalar için gereken hassas ayar ve özgüllükten yoksun olabileceği de bilinmektedir. Bu sebeple, bu polimerler sıklıkla enzimlerle birleştirilir ve bu kombinasyonlar, yerel pH değerini değiştirecek biyokimyasal reaksiyonları tetikleyerek malzemenin lokal olarak şişmesini sağlar. Diyabet tedavisi için geliştirilen glikoza duyarlı insülin salgılayan hidrojel depoları, bu konseptin başarılı bir örneğini temsil eder. Bu sistemlerde, glikoz oksidaz enzimi, glikozu glukonik asite çevirerek

yerel pH'ta düşüŖe ve sonuç olarak insülinin salınımına yol açar. pH duyarlı hidrojeller aynı zamanda biyosensör ve biyomedikal cihazlarda da kullanılmıştır; bu uygulamalarda hidrojin pH'a bağlı hacim değişiklikleri, mekanik veya optik sinyallere dönüştürülecek şekilde değerlendirilir (Park JY ve ark 2006).

1.6.2. Işığa Duyarlı Hidrojeller

Işığın kontrol edilebilir doğası, hidrojellerin mekansal ve zamansal olarak hassas bir şekilde uzaktan kumanda edilmesini mümkün kılan çekici bir özelliktir. Bu nedenle, foto-duyarlı hidrojeller, dinamik hücresel mikro ortamları aydınlatma, ilaç salınımı sistemleri değiştirme ve aktüatörler olarak kullanılma gibi çeşitli biyomedikal uygulamalar için etkin bir şekilde incelenmektedir.

Işığa duyarlı hidrojeller, ışığın enerjisini kullanarak polimer ağ yapısındaki kimyasal bağları kırma veya oluşturma kabiliyetine sahiptir, bu da yerel yapıda kontrollü değişimlere yol açar. Bu tür bir hidrojel sisteminde, ışığın neden olduğu konformasyonel değişiklikler, polimer zincirlerinin çözücü ile etkileşimini değiştirir ve bu da hacim değişikliğine yol açar. Foto-duyarlı bir hidrojel tasarlamak için, fotokimyasal reaksiyonlar üretecek ışık emici fotoaktif bileşenlerin entegrasyonu gereklidir. Reaksiyonun doğası, ışığa yanıt olarak gözlemlenen değişikliklerin geri dönüşümlü veya geri dönüştürülemez olup olmadığını belirler.

Geri dönüşümlü şişme ve daralmayı sağlamak için kullanılan tipik foto-duyarlı gruplar arasında, ışık kaynaklı konformasyonel değişiklikler yaratan azobenzenler ve spiropiranlar bulunmaktadır. Bu gruplar, ışıkla etkinleştirildiklerinde, polimer zincirlerinin yapısal düzenlemelerini değiştirerek çözücü ile etkileşimlerini modifiye ederler. Işığa duyarlı hidrojellerin bu özelliği, özellikle uzaktan kontrol edilebilen yumuşak aktüatörler tasarlamak için yararlıdır.

Işık kaynaklı polimer modifikasyonu için en sık kullanılan yöntem UV ışığıdır. Ancak, UV ışığının bazı biyolojik ve tıbbi uygulamalarda istenmeyen etkileri olabileceğinden, görünür ve yakın kızılötesi ışığa duyarlı sistemlerin değiştirilmesi tercih edilir. NIR ışığı ile çalışan sistemler, dokulara sınırlı nüfuz edebilme kapasitelerine rağmen, etkili ışığa duyarlı ilaç salınım hidrojelleri oluşturmak için yeterli olabilir.

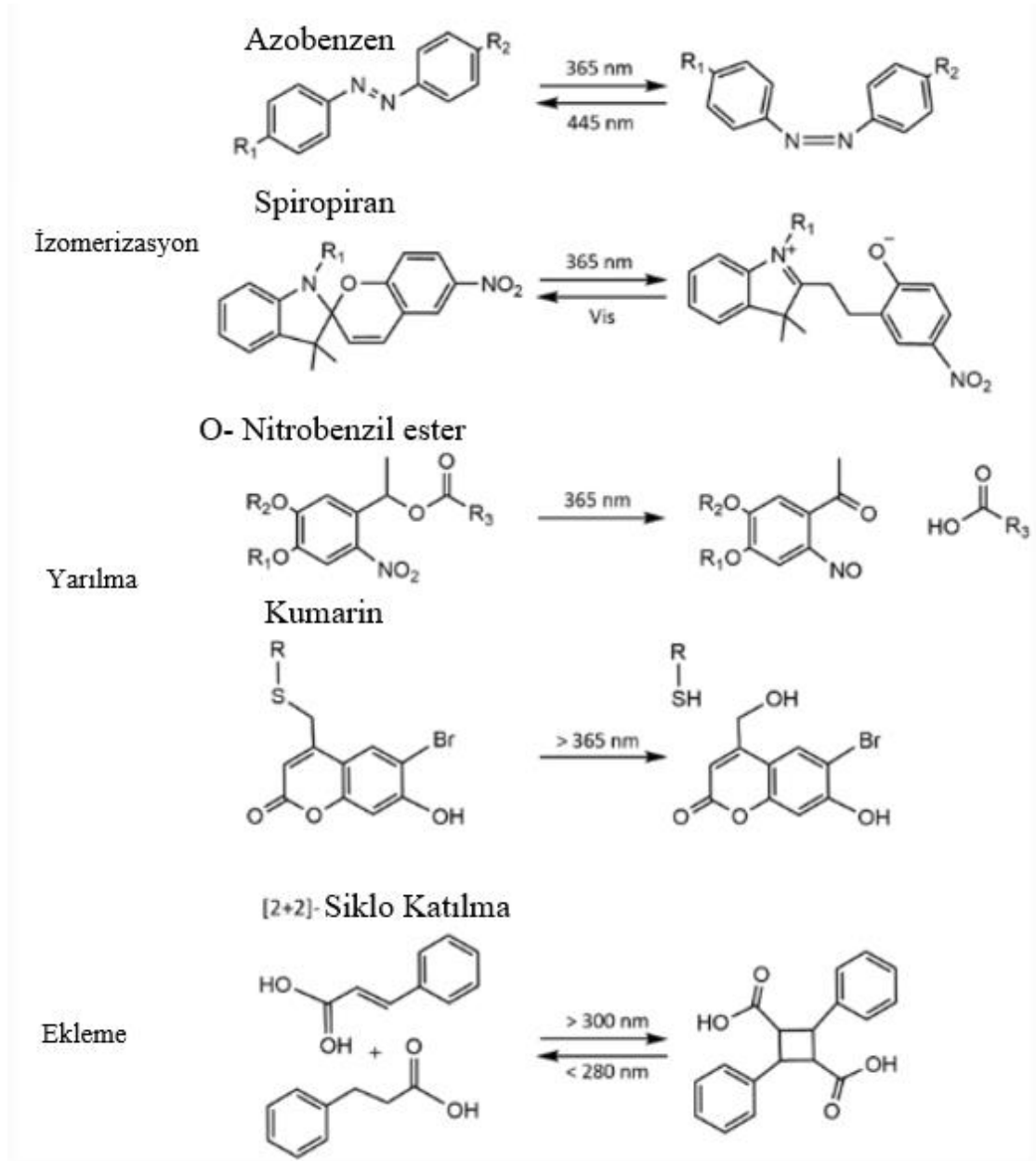
Foto-duyarlı hidrojellerin ekstra hücresel matriksin (ECM) dinamik yapısını modelleme kapasitesi, ışığa duyarlı hidrojel içinde önceden belirlenmiş sertlik ve çapraz bağlanma özelliklerine sahip hücrelerin kapsüllenmesiyle başlar. Işık, polimer ağında bağları lokal olarak kırmak veya ek çapraz bağ oluşturmak için kullanılabilir, bu da lokal yapıdaki kontrol

edilebilir değişikliklere neden olur.

Özellikle, o-nitrobenzil esterler ve kumarin türevleri gibi ışığa kararsız koruyucu gruplar, bu tür manipölasyonlar için kullanılabilir. Işıık kaynağı altında, bu koruyucu gruplar fotolitik yarıılma yoluyla bağları koparır, bu da hidrojel çapraz bağ yoğunluğunun yerel olarak azalmasına neden olur. Bu prensip, hücresel mekanosensing gibi dinamik süreçleri incelemek için kullanılabilir, burada hidrojel değişiklikleri hücre morfolojisi ve fonksiyonu üzerinde belirleyici rol oynar.

Işııkla aktif ligand sunumu veya büyüme faktörlerinin kontrollü salınımı da bu teknolojinin diğer uygulamalarıdır, bu sayede ECM'nin dinamik biyokimyasal özellikleri taklit edilebilir. Işıık, ayrıca hidrojel içerisinde fonksiyonel grupların belirli bir uzaysal düzenlemesi ve zaman içindeki sunumunu kontrol etmek için de kullanılabilir.

Bu teknolojik ilerlemelerin ötesinde, doğanın kendi fotoreseptör proteinlerinin genetik mühendisliği, ışığa duyarlı protein bazlı hidrojeller yaratmak için kullanılmıştır. Bu yaklaşım, spesifik hücresel tepkilerin ve salıverme mekanizmalarının elde edilmesi için yararlı olabilir ve bu alandaki yenilikçi çalışmalar biyomedikal malzemelerin sınırlarını genişletmektedir (Wang R ve ark 2017).



Şekil 1.4. Işığa Duyarlı Moleküllerin Fotokimyasal Reaksiyonları (Zhang H ve ark 2017).

1.6.3. Biyomoleküle Duyarlı Hidrojeller

Biyomoleküllere duyarlı hidrojeller, canlı organizmaların birbirleriyle etkileşimlerini taklit ederek tasarlanmıştır. Bunlar, enzimler, ligandlar, proteinler ve DNA gibi biyolojik bileşenleri içerir. Bu hidrojeller, biyosensörler ve ilaç dağıtım sistemleri gibi alanlarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir ve bu teknolojilerle ilgili umut verici gelişmeler sunmaktadırlar.

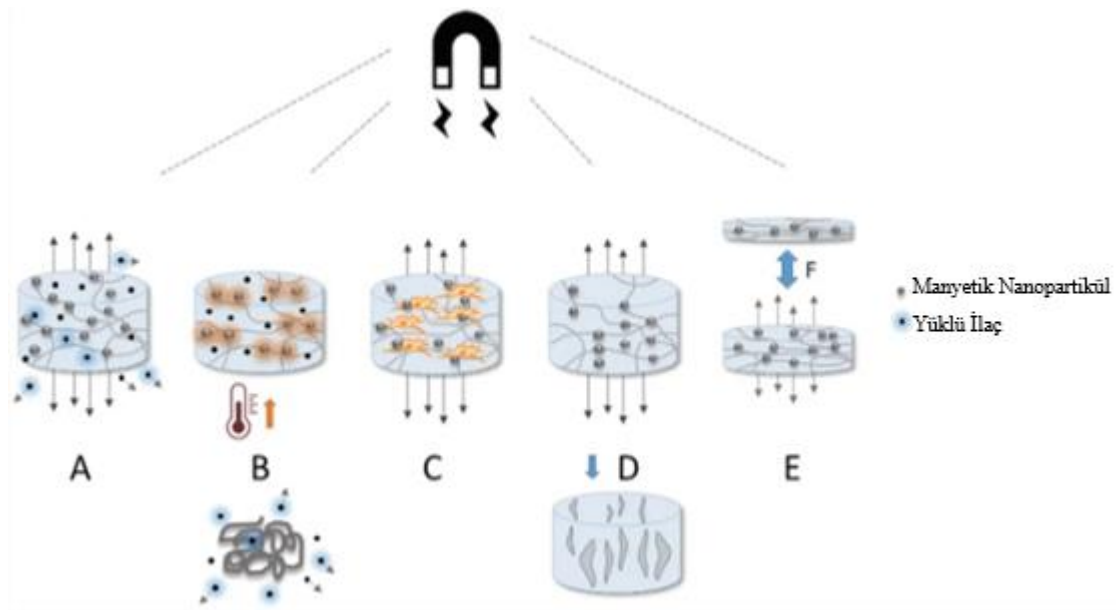
Biyohibritler adı verilen bu hidrojel­ler genellikle bir sentetik polimer ile biyolojik tanıma elementlerinin birleşiminden oluşur. Örneğin, DNA hidro­jelleri tamamen DNA'dan yapılmış olabilir veya DNA'ya duyarlı ögeler içerebilir. Bu yapılar, belirli bir moleküle özgü olarak tanıma yeteneğine sahiptir ve bu özellik, jelin fiziksel yapısında değişikliklere neden olabilir. Özellikle, aptamerler denen kısa DNA parçaları, bu hidro­jelleri oluşturmak için kullanılır çünkü çok özgül bir şekilde hedef mole­küllere bağlanabilirler. Aptamerlerle modifiye edilmiş hidro­jeller, çeşitli uygulamalarda kullanılabilir ve bu teknolojiler hakkında çok fazla araştırma yapılmıştır.

Ayrıca, bu hidro­jeller, belirli mole­küllerle etkileşime girebilir ve bu mole­külleri parçalayabilir, böylece belirli sağlık sorunları için tedavi sunar. Örneğin, ürik asit düzeylerine tepki veren ve bu asidi parçalayan enzimler içeren hidro­jeller, belirli sağlık durumlarını hedefleyebilir.

Tamamen sentetik polimerler kullanarak biyomole­küllerin tanınması daha zor bir işlemdir. Moleküler baskılama adı verilen bir teknik­le, bir hidro­jel belirli bir molekül için çapraz bağlanabilir ve sonra bu şablon molekül çıkarıldığında, polimer özgül bir yapıyı korur. Bu yöntem, özellikle küçük mole­küller için etkilidir, ancak daha büyük yapılar ve proteinler için hâlâ geliştirme aşamasındadır (Geraths ve ark 2013).

1.6.4. Elektromanyetik Duyarlı Hidro­jeller

Şekil 1.5. Manyetik Nanopartiküller ile İlaç Yüklü Hidro­jellerin Tepkileri



Şekil 1.5. Manyetik Nanopartiküller ile İlaç Yüklü Hidro­jellerin Tepkileri.

Tabloda manyetik nanopartiküllerin eklenmesi, harici bir manyetik alanın etkisi altında hidrojenlerin şekil değişikliklerinin tetiklenmesini mümkün kılar. Bu, EMF (Elektromanyetik Alan) uyarımından kaynaklanan konveksiyon hareketlerinin bir sonucu olarak makro gözenekli hidrojenlerden ilaç salımını (b), ısı uyarımıyla ilaç salımını (c) ve doku mühendisliği için yararlı olan kapsüllenmiş hücrelerin fiziksel uyarılmasını (d) sağlar. Ayrıca, bir iskelede hücrelerin kullanımı için gözenek yapısını üretmek amacıyla manyetik şablonlama ve yumuşak bir aktüatör tasarlamak için kullanılabilir.

(Meenach SA 2013)

Akıllı hidrojenler, dış etkenlere duyarlı materyallerdir ve biyomedikal alanda çığır açacak uygulamalara olanak tanır. Özellikle manyetik ve elektriksel tepkiler veren hidrojenler, kullanıcı tarafından kontrol edilebilir ve dış müdahalelerle aktive edilebilen tedavi yöntemleri için benzersiz fırsatlar sunar. Manyetik duyarlı hidrojenler, demir oksit gibi maddeler içerir ve dışarıdan uygulanan manyetik alanlara tepki olarak şekil değiştirebilirler. Bu özellik, özellikle ilaç dağıtımı ve yumuşak robot teknolojilerinde kullanılır.

Manyetik parçacıklar içeren hidrojenler, değişen manyetik alanlara maruz kaldıklarında ısınabilir, bu da özellikle kanser tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Bu hidrojenler ayrıca, doku mühendisliğinde hücre büyümesini destekleyen yapılar oluşturmak için de kullanılabilir.

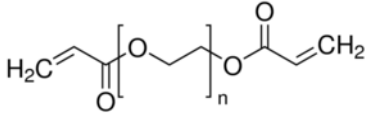
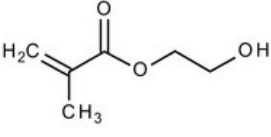
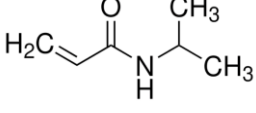
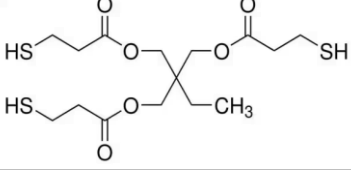
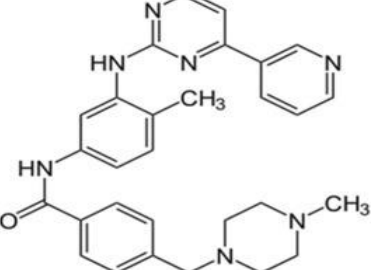
Elektriksel olarak duyarlı hidrojenler ise, elektrik sinyallerine tepki olarak boyutlarını değiştirebilir. Bu tür hidrojenler, ilaç salımı ve biyomedikal cihazlar gibi alanlarda kullanılır. Ayrıca, elektrik sinyallerini algılamak veya dokuları uyarmak için iletken maddeler eklenerek daha da işlevsel hale getirilir. Bu ileri hidrojel teknolojileri, biyomedikal mühendislikte yeni tedavi yöntemleri geliştirmek için büyük potansiyele sahiptir (Ge J ve diğerleri 2012).

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Kullanılan Kimyasallar

PEGDA (Polietilen glikol diakrilat), HEMA (2- hidroksietil metakrilat), NIPA (N-İzopropilakrilamid), Trimetilolpropan tris(3-merkaptopropionat), İmatinip, 2-Hiroksi-2-metilpropionfenon(%97) ve tampon çözeltilerin hazırlanmasında kullanılan kimyasal maddeler analitik saflıkta olup Sigma'dan temin edilmiştir.

Tablo 2.1. Çalışmada kullanılan malzemelerin formül ve kısaltmaları

Malzeme	Formül	Kısaltma
Polietilen glikol diakrilat		PEGDA
2-hidroksietil metakrilat		HEMA
N-İzopropilakrilamid		NIPA
Trimetilolpropan(3-merkaptopropiyonat)		3-SH
İmatinib		

2.2. Kullanılan Cihazlar

Morötesi- Görünür Alan Spektrofotometresi: Thermo Scientific Genesys 10S model UV-Vis spektrofotometresi kullanılmıştır.

Ultra Saf Su Cihazı: Çalışmada kullanılan saf su, Millipore Direct-Q®- 3 Ultra Saf Su Cihazı aracılığıyla elde edilmiştir.

Hassas Terazı: Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddelerin tartımı için 0,1 mg hassasiyete sahip, Precisa markasının XB 220A SCS model terazisi kullanılmıştır.

Magnetik Karıştırıcı: Çalışmada hazırlanan çözeltilerin karıştırılması aşamasında Velp ARE marka modele sahip, ısıtıcılı magnetik karıştırıcı kullanılmıştır.

pH-metre : Çalışmada kullanılan çözeltiler hazırlanırken, ortamın pH'ını belirleyebilmek amacıyla WTW inoLab® pH 7110 Masa Tipi marka ve modele sahip pH metre kullanılmıştır.

Ultrasonik Banyo: Çalışmada çözeltilerin hazırlanması sırasında, çözünme işlemini kolaylaştırmak amacıyla Bandelin Sonorex Super RK 100H marka ve modele sahip ultrasonik banyo kullanılmıştır.

Mikropipet: Çalışmada düşük konsantrasyonlu çözeltileri hazırlayabilmek amacıyla, Ependorph markalı mikropipetler kullanılmıştır.

FTIR Spektrofotometresi: Çalışmada kullanılan kumarin türevinin Karakterizasyonu sırasında Perkin Elmer Spectrum 100 marka ve model ATR-FTIR spektrofotometre kullanılmıştır.

Orbital çalkalayıcı: Yellowline RS-10B marka ve model değiştirilebilen hıza sahip platform orbital çalkalayıcı kullanılmıştır.

2.3. Deneysel Yöntemler

2.3.1. Çözeltilerin Hazırlanması

2.3.1.1. İmatinib Çözeltilisinin Hazırlanması

İmatinib ilacının yüklenme ve salınım deneylerinde kullanılmak üzere 25 ppm stok konsantrasyonda stok çözelti hazırlanmış ve farklı derişimlerdeki imatinib çözeltileri bu stok çözeltinin uygun hacimlerde alındıktan sonra seyreltilmesi ile hazırlanmıştır.

2.3.1.2. Tampon Çözeltilerin Hazırlanması

Çalışmamızda kullanılan çözeltilerin pH değerlerini ayarlamak için pH 1,0 ila 8,0 değerleri arasındaki tampon çözeltileri hazırlandı. pH 1,0 ile 3,0 arasındaki değerler için HCl ve KCl'den oluşan bir çözelti sistemi, pH 4,0 ile 6,0 arası için asetik asit (CH_3COOH) ve

sodyum asetat (CH_3COONa), pH 7,0 ile 8,5 arasında ise sodyum fosfat (Na_2HPO_4) ve sodyum dihidrojen fosfat (NaH_2PO_4) kullanılmıştır. Tampon çözeltiler, Britton Robinson metodu ile belirlenen miktarda kimyasal ve saf su kullanılarak hazırlanmıştır.

2.3.2. Polimerlerin Hazırlanması

Bir beher içerisine tartılan farklı oranlardaki PEGDA, HEMAA, NIPA ve 3-SH, ultrasonik banyoda çözüldükten sonra fotobaşlatıcı ilave edilmiş ve homojenize edilmiştir. Karışım farklı boyutlardaki oyuklar bulunan Teflon® kaba dökülerek UV lamba altında kullanılacak forma getirilmiştir. Hazırlanmış olan polimere ait görüntü Şekil 3.1’de verilmiştir.

2.4. FTIR Analizi

Çalışmamızda ATR-FTIR spektrofotometresi yardımı ile 4000 cm^{-1} ve 650 cm^{-1} dalga sayısı aralığında tarama yapılarak, hazırlanan polimere ait spektrum elde edilmiş ve ilgili spektrum Şekil 3.2.’de verilmiştir.

2.5. SEM

Polimerik membranın yüzey morfolojisi belirlenmesi amacıyla taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılmış ve ilgili görüntü Şekil 3.2’te verilmiştir.

2.6. Şişme Testi Sonuçları

Hazırlanmış olan polimer kuru haldeyken tartıldıktan sonra 25 mL saf içeren bir kap içerisine konulmuş ve oda sıcaklığında 24 saat şişmeye bırakılmışlardır. Süre sonunda ağırlıkça şişme oranı hesaplanmıştır.

2.7. İmatinib Spektral Özellikler

İmatinib çözeltisinin maksimum absorpsiyon yaptığı dalgaboyunun belirlenmesi için 200-400 nm dalgaboyu aralığında spektrum taraması yapılmıştır. İlgili tarama sonucu Şekil 3.3’te verilmiştir. Ardından, belirlenen dalgaboyu değeri kullanılarak ölçüm sonuçlarının değerlendirilmesi için kalibrasyon grafiği hazırlanmıştır. İlgili grafik Şekil 3.4’te verilmiştir.

2.8. İlaç Yükleme-Salınım Çalışmaları

2.8.1. Polimerlere İlaç Yüklenmesi

İlaç yükleme için önceden tartılan polimerler, cam kavanozlara konularak her birine 20 mL farklı konsantrasyonlarda imatinib çözeltisi eklenmiş ve 24 saat boyunca oda sıcaklığında orbital karıştırıcıda dakikada 150 devir hızında çalkalanmıştır. Süre sonunda çözeltide kalan imatinib miktarı belirlenmiştir.

Ardından polimerlerin absorbe edebildiği maksimum çalışma konsantrasyonu hesaplanmıştır. Bu konsantrasyon değeri kullanılarak en uygun absorpsiyon süresi belirlenmiştir (Şekil 3.5).

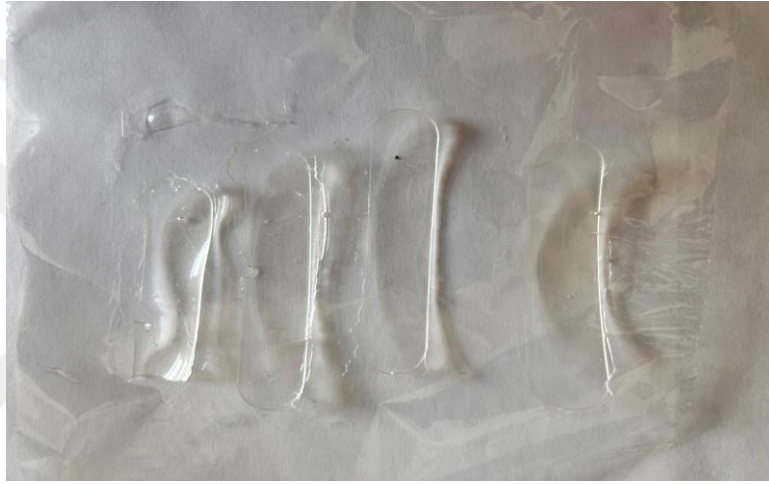
2.8.2. Polimerlerden İlaç Salınım Çalışmaları

İlaç salımı için imatinib yüklenmiş polimerler kullanılmıştır. Bu amaçla ilaç yüklü polimerler önce 24 saat farklı pH değerlerindeki tampon çözeltilerde bekletilerek en uygun pH değeri tespit edilmiştir. Ardından tespit edilen pH değerindeki tampon çözeltilerden farklı sürelerde bekletilen ilaç yüklü polimerlere ait %ilaç salınım değerleri hesaplanmıştır. Gerçekleştirilen çalışmalara ait sonuçlar sırasıyla Şekil 3.6 ve Şekil 3.7’de verilmiştir.

3. BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. Polimer Hazırlanması

Farklı gram miktarlarında olacak şekilde alınan monomerler 2-Hidroksi-2-metilpropionfenone fotobaşlatıcılığında UV lamba kullanılarak Teflon® bir kap içerisinde polimerleştirilmiştir. Hazırlanan formülasyonların bir kısmının suda dağıldığı, bir kısmının kırılğan bir yapıya sahip olduğu görülmüştür. Bu polimerlerden %48 PEGDA ; %10 HEMA; %7 NIPA ve %33 3-SH içeren formülasyonun en uygun miktarlara sahip olduğu ve kütleme süresinin 3 dakika olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen polimerler reaksiyona girmeden kalmış olabilen başlangıç monomerlerinin uzaklaşması için saf su ile yıkandıktan sonra 24 saat saf su içerisinde bekletilmiş ve 1 gün süreyle liyofilizatörde kurutulmuştur.



Şekil 3.1. Sentezlenen polimerlerin son görüntüsü.

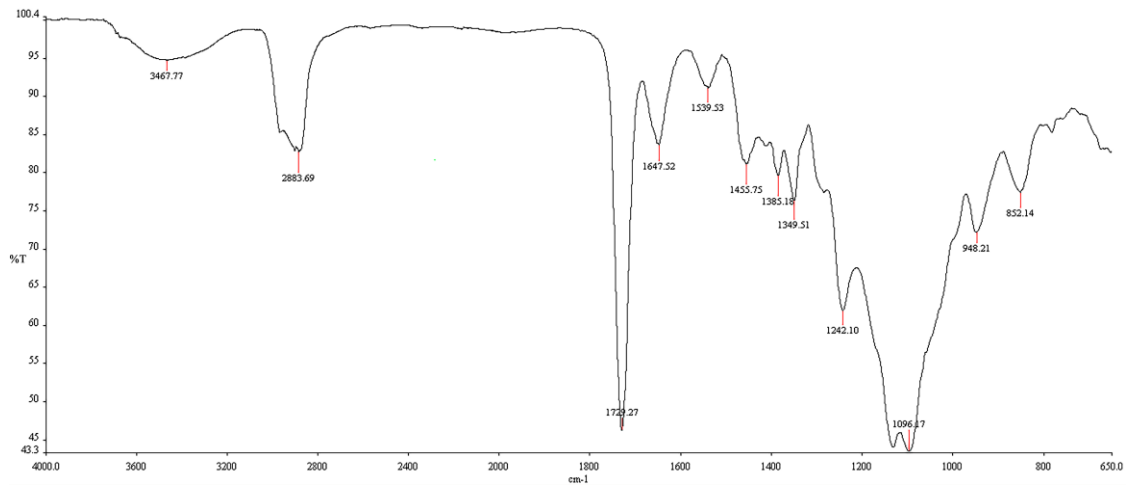
3.2. Şişme Testi Sonuçları

Tablo 3.1. Polimerlere ait şişme testi sonuçları

	İLK KÜTLE	SON KÜTLE	ŞİŞME FARKI	% ŞİŞME
pH:5	16,1 mg	18,5 mg	2,4 mg	%14,9
SAF SU	15,1 mg	17,0 mg	1,9 mg	%12,6

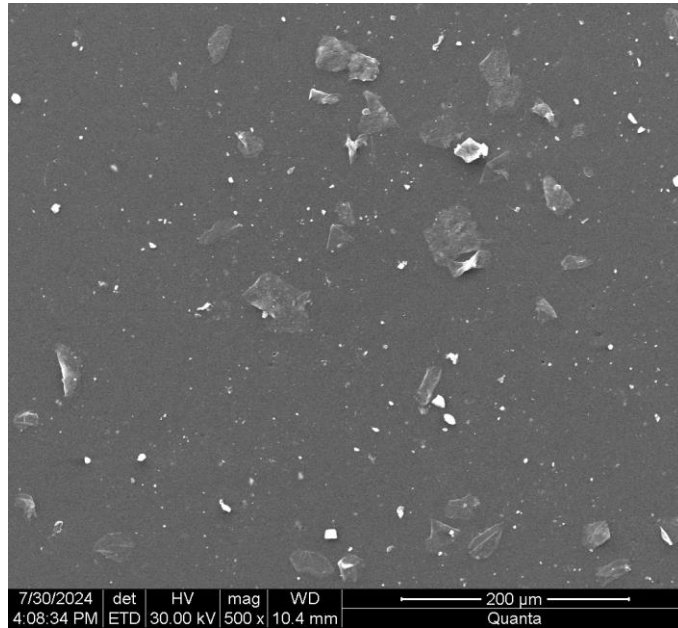
3.3. FTIR Analizi

Hazırlanmış olan polimere ait olan FTIR spekturumu Şekil 3.2’de verilmiştir. 1096 cm^{-1} ’de görülen pik C-O eter titreşimine, 1729 cm^{-1} ’de görülen pik karbonil gerilmesine aittir. 2883 cm^{-1} ’deki pik $-\text{CH}_2-$ bağına işaret etmektedir. 3467 cm^{-1} ’deki geniş band $-\text{OH}$ ve $-\text{NH}$ gruplarına aittir. 1455 cm^{-1} ’de yer alan pik N-izopropilakrilamid (NIPA)’deki C-N bağını göstermektedir. Akrilat gruplarına ait olan 1635 cm^{-1} ’deki karakteristik pikin ve trimetilolpropan tris(3-merkaptopropiyonat)’ın $-\text{SH}$ gerilme titreşimlerine ait 2570 cm^{-1} ve 3090 cm^{-1} civarlarında görülen piklerin kaybolması çapraz bağlanmanın başarılı bir şekilde gerçekleştiğini göstermektedir. Ayrıca 1096 cm^{-1} ve 1242 cm^{-1} ’deki C-O gerilmesine ait pikler tiyolen yapısını doğrulamaktadır.



Şekil 3.2. Polimere ait FTIR spekturumu.

3.4. SEM Görüntüleri

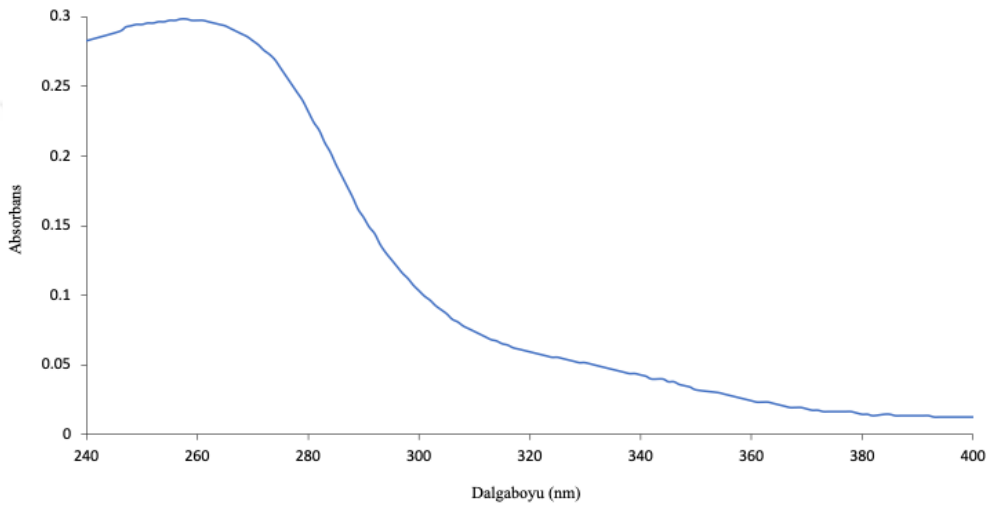


Şekil 3.3. Polimere ait SEM görüntüsü (500x).

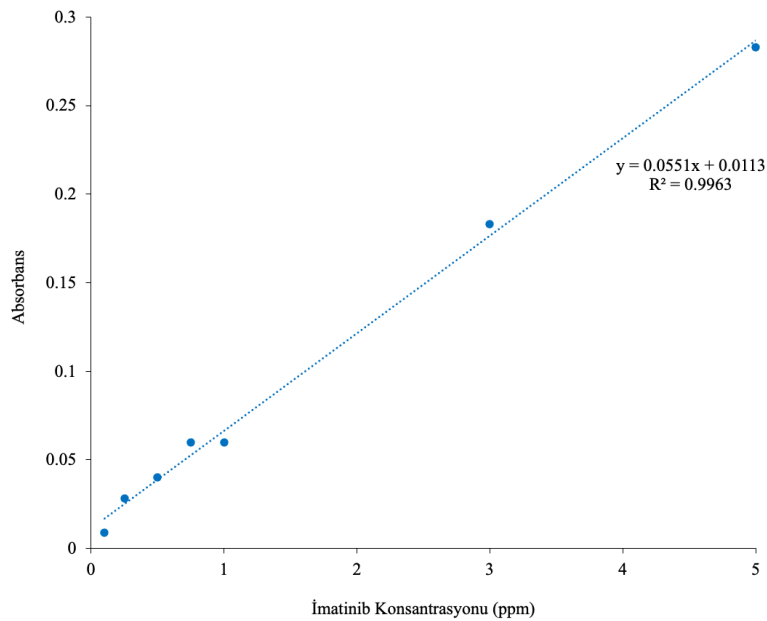
3.5. İmatinib Spektral Özellikler

25 ppm konsantrasyonunda stok imatinib çözeltisi hazırlandıktan sonra kalibrasyon grafiği oluşturmak için bu çözeltiden uygun hacimlerde alınmış ve son hacme farklı pH değerlerinde olmak üzere 0,1; 0,2; 0,3; 0,5; 1,0; 2,0; 3,0 ve 5 ppm son konsantrasyonlarında standart çözeltiler hazırlanmıştır.

İmatinib çözeltisinin maksimum absorpsiyon verdiği dalgaboyu 258 nm olarak tespit edilmiştir. İlgili grafik Şekil 3.3'te verilmiştir. Tespit edilen dalgaboyu değerinde ve yapılan çalışmalar sonunda bulunan en uygun pH değerine ait kalibrasyon grafiği Şekil 3.4'te yer almaktadır.



Şekil 3.4. 5 ppm İmatinib'e ait dalgaboyu taraması.

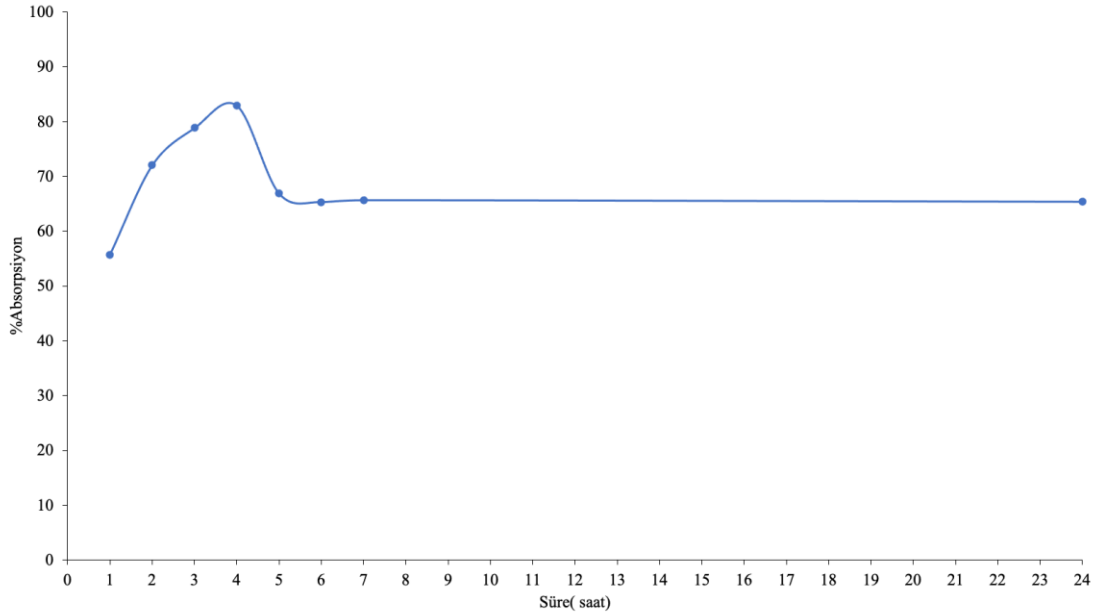


Şekil 3.5. İmatinib'e kalibrasyon grafiği (pH:5,0).

3.6. İlaç Yükleme Çalışmaları

Bu amaçla; tartımları belirlenen polimerler, 24 saat boyunca oda sıcaklığında ayrı ayrı olacak şekilde 5, 10, 25, 50, 100 ppm imatinib çözeltilerinden 20 mL içeren cam kavanozlara konularak orbital karıştırıcıda dakikada 150 devir hızında çalkalanmıştır. Süre sonunda çözeltide kalan imatinib miktarı belirlenmiştir. Yapılan hesaplama sonucunda polimerlerin absorbe edebildiği maksimum çalışma konsantrasyonunun 25 ppm olduğu bulunmuştur.

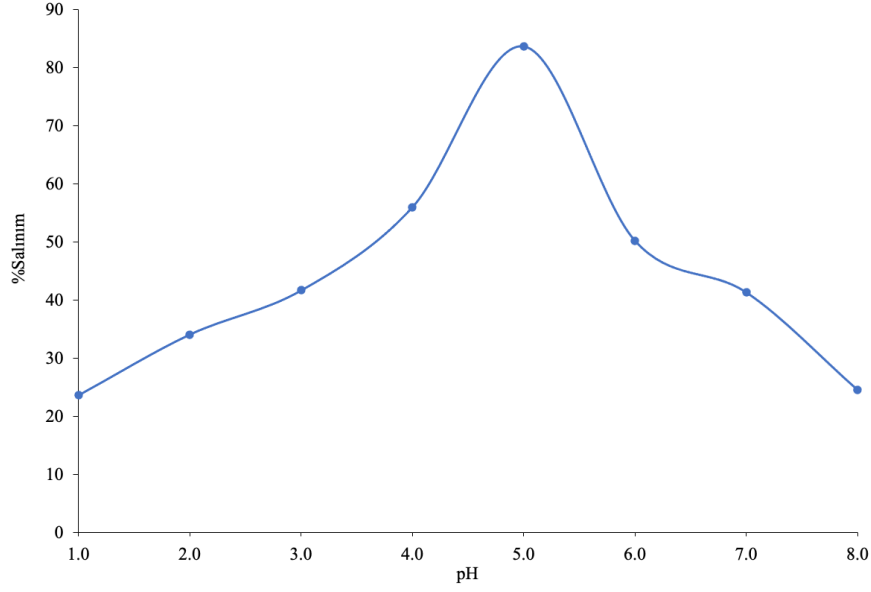
Bu konsantrasyon değeri kullanılarak en uygun absorpsiyon süresinin belirlenmesi amacıyla; 20 mL 25 ppm imatinib içeren, 1 saat aralıklarla ölçüm alınması için 7 adet ve son olarak da 24 saat süre için 1 adet tartımı alınmış polimer bulunan bir set hazırlanmıştır. İlgili süreler sonunda maksimum absorpsiyonun 4 saat süre sonunda %82,94 olduğu görülmüştür. İlgili grafik Şekil 3.1’de gösterilmektedir.



Şekil 3.6. İmatinib süreye bağlı %absorpsiyon grafiği.

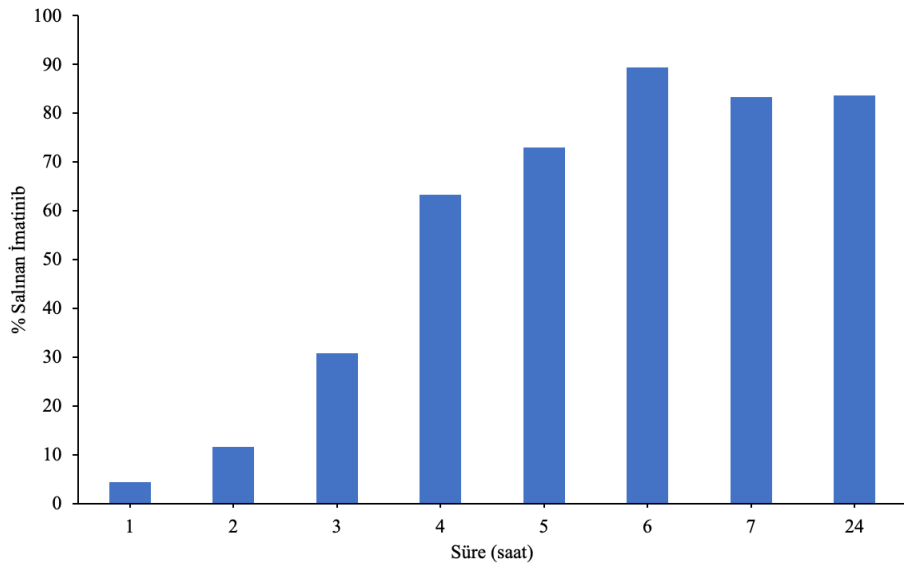
3.7. İlaç Salınım Sonuçları

Başlangıçta tartımları alınan ve 4 saat yükleme yapılan polimerler ayrı ayrı olacak şekilde farklı pH’lardaki tampon çözeltilerde 24 saat bekletilmiştir. En uygun tampon çöz. pH:5,0 olduğu bulunmuştur. İlgili grafik Şekil 3.6’da yer almaktadır.



Şekil 3.7. pH'a bağlı İmatinib %salınım grafiği.

Ardından uygun salınımın gerçekleştiği pH değeri olan pH: 5'te farklı sürelerde bekletilen polimerlere ait %salınım değerleri belirlenmiştir. Bu amaçla, tartımları alınan ve 4 saat süreyle 20 mL 25 ppm imatinib çözeltisinde bekletilerek yükleme yapılan polimerler, pH:5 tampon çözeltisi içinde farklı sürelerde bekletilmiştir. Çalışma sonucunda en uygun salınım süresinin 6 saat olduğu ve başlangıçta yüklenmiş olan imatinibin %89,39'unun salınabildiği bulunmuştur.



Şekil 3.8. pH:5'te süre - % salınan imatinib grafiği.

4. TARTIşMA VE DEĞERLENDİRME

Çalışmamızda akciğer kanseri için NIPA temelli polimerik yeni bir ilaç salınım sistemi geliştirilmiştir. En uygun formülasyonun %48 PEGDA, %10 HEMA, %7 NIPA ve %33 3-SH içerdği ve en uygun kütleme süresinin 3 dakika olduğu belirlenmiştir. Hazırlanan polimerin karakterizasyonu FTIR ve SEM kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Polimere ait şişme testi sonuçlarından hidrofilik bir yapıya sahip olduğu tespit edilmiştir. Yapılan dalgaboyu taramasında imatinibe ait olan maksimum dalgaboyunun 258 nm olduğu görülmüştür.

Yükleme denemeleri sonuçlarından imatinibin maksimum absorpsiyonun 4 saat süre sonunda %82,94 olduğu, salınım sonuçlarından ise en uygun salınımın gerçekleştiği pH'ın pH:5,0 olduğu ve %salınımın %89,39 olduğu hesaplanmıştır.

Sonuç olarak hazırlamış olduğumuz NIPA temelli polimerin, kanser hastalarına daha rahat bir tedavi süreci sunma ve tedavi maliyetlerini düşürme potansiyeline de sahip olduğu, ayrıca gelecekteki ilaç salınım sistemlerine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Ali , M. A.VeKaneko, T.(2015) 'PoliamidSentezler',içinde Ansiklopediile ilgiliPolimerik Nanomalzemeler. SpringerBerlin Heidelberg, s.1750– 1762. doi:10.1007/978-3-642-29648-2_418
- American Cancer Society.: Cancer Facts and Figures 2012. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2012. Last accessed January 5, 2012.
- Bach, P., Abel, T., Hoffmann, C., Gal, Z., Braun, G., Voelker, I., Ball, CR, Johnston, IC, Lauer, UM, Herold-Mende, C., Mühlebach, MD, Glimm, H. & Buchholz, CJ 2013. Hedeflenen onkolitik kızamık virüsü ile CD133+ tümör hücrelerinin spesifik olarak ortadan kaldırılması. *Kanser Araştırması*, 73(2): 865-874.
- Boveri, Theodor (1902). "Über mehrpolige Mitosen als Mittel zur Analiz des Zellkerns". *Verh Phys Med Gesellschaft Würzburg (Almanca)*. 35 : 67–90.
- Buwalda SJ ve diğerleri (2012) Stereo-komplekslenmiş 8 kollu poli (etilen glikol) – poli (laktit) yıldız blok kopolimer hidrojel: jelleşme mekanizması, mekanik özellikler ve bozunma davranışı. *Polimer* 53(14):2809–2817
- Cohen, P. Protein kinazlar — yirmi birinci yüzyılın başlıca ilaç hedefleri? *Nat. Rev. İlaç Keşfi*. 1 , 309–315 (2002).
- DeForest CA, Anseth KS (2012) Hücre kaderini araştırmak ve yönlendirmek için biyoaktif hidrojellerdeki ilerlemeler. *Ann Rev Chem Biomol Müh* 3:421–444
- Droogendijk HJ, Kluin-Nelemans HJ, van Doormaal JJ et al "Imatinib mesylate in the treatment of systemic mastocytosis: a phase II trial". *Cancer* 2006; 107 : 345- 351
- Ge J ve diğerleri (2012) Elektrik alanına duyarlı nanopartiküllerden ilaç salınımı. *ACS Nano* 6(1):227–233
- Geraths C ve diğerleri (2013) Ürat oksidazın ürata duyarlı salınımı için biyohibrit bir hidrojel. *J Kontrol Sürümü* 171(1):57–62
- Hillery AM, Hoffman AS. Kontrollü ilaç dağıtımı alanına tarihsel giriş, şurada: Hillery AM, Park K (Ed.) *İlaç Dağıtımı: Temel Bilgiler ve Uygulamalar*. İkinci Baskı, CRC Press, Boca Raton, FL. 2016, s. 1–21.
- Hiruta, Y. Biyomedikal alanlarda uygulama için poli(N -izopropilakrilamid) bazlı sıcaklık ve pH'a duyarlı polimer malzemeler. *Polym J* 54 , 1419–1430 (2022).
- <https://doi.org/10.1038/s41428-022-00687-z>

- Hoffman AS (2012) Biyomedikal uygulamalar için hidrojel. Adv İlaç Teslimatı Rev 64:18–23
- Kamoun EA, Kenawy E-RS, Chen X (2017) Yara pansuman uygulamaları için polimerik hidrojel membranlar üzerine bir inceleme: PVA bazlı hidrojel pansumanlar. J Adv Res 8(3):217–233
- Klug W.S., Cummings M.R., Spencer C.A., Palme Yayıncılık, ‘Genetik Kavramlar’ 2009
- Konasch J, Riess A, Mau R, Teske M, Rekowska N, Eickner T, Grabow N, Seitz H. Yerel Olarak Şirketleştirilmiş İlaç Depoları Olan İlaç Dağıtım Sistemleri için Yeni Bir Hibrit Katkı Maddesi Üretim Süreci. İlaçlar . 2019; 11(12):661.
- <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11120661> [22]. <https://www.mdpi.com/2076-3417/14/7/2926>
- Liu Z, Zhang S, Gao C, Meng X, Wang S, Kong F. Sıcaklık/pH-Duyarlı Karboksimetil Selüloz/Poli (N -izopropil akrilamid) İlaç Taşıma Sistemleri İçin Birbirine Geçebilen Polimer Ağı Aerojelleri. Polimerler . 2022; 14(8):1578.
- <https://doi.org/10.3390/polym14081578>
- Matai, I., Gaur, A., Seyedsalehi, A., McClinton, A., Laurencin, C. T., Biyomalzemeler , 2020, 226 , 119536,
- Meenach SA ve diğerleri (2013) İkili hipertermi ve paklitaksel dağıtımı için PEG-demir oksit hidrojel nanokompozitlerinin karakterizasyonu. J Biomater Sci Polym Ed 24(9):1112–1126
- Munoz-Pinto DJ ve diğerleri (2015) Sıralı kollajen-poli (etilen glikol) diakrilat iç içe geçen ağların karakterizasyonu ve bunların vasküler doku mühendisliği için potansiyellerinin ilk değerlendirmesi. Biyomateryaller 40:32–42
- Mutlu N., _Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanseri Olgularında İmmünohistokimyasal Boyama İle Kemil İliğinde ve Mediastinoskopi İle N0 Olan Lenf Nodlarında Mikrometastaz Araştırılması ve Sağkalıma Olan Etkisi ‘, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, 2005
- Park H, Otte A, Park K. Evolution of drug delivery systems: From 1950 to 2020 and beyond. J Control Release. 2022 Feb;342:53-65. doi: 10.1016/j.jconrel.2021.12.030. Epub 2021 Dec 29. PMID: 34971694; PMCID: PMC8840987.
- Prof. Dr. Erol Ç., Prof. Dr. Onat H., _Onkoloji‘Kitabı, MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, 2008.
- Ruedinger F ve diğerleri (2015) 3D memeli hücre kültürü için hidrojel: laboratuvar uygulaması için bir başlangıç kılavuzu. Appl Microbiol Biyoteknoloji 99(2):623–636

Seliktar D (2012) Biyomedikal uygulamalar için hücre uyumlu hidrojellerin tasarlanması. Bilim 336(6085):1124–1128

Siegel RL, Giaquinto, AN, Jemal A. Kanser istatistikleri, 2024. CA: Klinikçiler için Kanser Dergisi 2024; 74(1):1 – 114. Son erişim 8 Mayıs 2024.

Silverstein MS (2020) İç içe geçen polimer ağları: birlikte çok mu mutluyuz? Polimer 207:122929

Skorik YA. İlaç ve Gen Dağıtım Sistemlerinde Biyopolimerler. Uluslararası Moleküler Bilimler Dergisi . 2023; 24(16):12763. <https://doi.org/10.3390/ijms241612763>

Stuart MAC, Huck WTS, Genzer J, Müller M, Ober C, Stamm M, ve diğerleri.Uyarıya duyarlı polimer malzemelerin ortaya çıkan uygulamaları. Nat Mater. 2010;9:101–13.

Takimoto CH, Calvo E. Đn: Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ editors. ‘‘Principles of Oncologic Pharmacotherapy’’ Cancer Management: A Multidisciplinary Approach. 11 ed. UBM Medica. 2008.

Tan RYH, Lee CS, Pichika MR, Cheng SF, Lam KY. PH Biyomedikal ve İlaç Dağıtımının İlerlemesi İçin Duyarlı Poliüretan. Polimerler . 2022; 14(9):1672. <https://doi.org/10.3390/polym14091672>

Wang R ve diğerleri (2017) Kontrollü kök hücre/protein salınımı için B12'ye bağımlı ışığa duyarlı protein hidrojelleri. Proc Natl Acad Sci 114(23):5912–5917

Wee, P.; Wang, Z. Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways. Cancers 2017, 9, 52. [CrossRef] [PubMed]

Xiaoyou Wang, Chong Li, Yiguang Wang, Huabing Chen, Xinxin Zhang, Cong Luo, Wenhui Zhou, Lili Li, Lesheng Teng, Haijun Yu, Jiancheng Wang, Smart drug delivery systems for precise cancer therapy, Acta Pharmaceutica Sinica B, Volume 12, Issue 11, 2022, Pages 4098-4121, ISSN 2211-3835,

Yener N. Meme kanseri. Ankara Hastanesi Derg 1973;8(1):5-13.

Yücel Pak , (2001), Ankara Sağlık Hizmetleri Dergisi, Cilt 2, Sayı 1, 2001, 0 - 0, 10.1501/Ashd_0000000024

