

Geç İyileşen Yara ve Enfeksiyon Bölgelerinde Uygulanan Kitosan Temelli Gümüş Nanopartikül ve İlaç İçeren Hidrojel Yara Örtüleri

Fazilet CANATAN ERGÜN*, Meltem DEMİREL KARS**

Öz

Yara, doku ya da organ bütünlüğünde gerçekleşmiş olan bir bozulmadır. Yara türleri akut ve kronik yara şeklinde sınıflandırılmaktadır. Akut yaralar iyileşmeye iyi yanıt verirken kronik yaralarda geç iyileşme gözlenmektedir. Kronik yara türlerinden diyabetik ayak, venöz bacak ve basınç ülserlerinde meydana gelen tahribat, ortamı mikroorganizmalara karşı savunmasız hale getirerek durumu şiddetlendirmektedir. Dünya genelinde yaklaşık bir milyanın üzerinde insanın akut ve kronik yaralara sahip olduğu bildirilmektedir. Geçmişte yaralar ilkel yöntemlerle sarılarak tedavi edilirdi. Günümüzde ise yara tedavisi için nemli ve ılık bir ortam sağlayacak fonksiyonel yara örtüleri kullanılmaktadır. Yara tedavileri için ideal yara örtüsü malzemesi olan doğal ve sentetik polimer türleri ile yara örtüsü geliştirme çalışmaları sürdürülmektedir. Doğada en fazla bulunan doğal polimer kitinden elde edilen kitosanın yapışkan, anti-fungal, bakterisidal olması ve oksijen geçirgenliği, bu biyopolimerin yara örtülerinde tercih edilmesini sağlayan faktörlerdendir. Ciltte olumsuz etkileri önlemek için hidrojel örtü bileşimlerine nanomalzemelerin eklenmesi de uygulanan alternatif bir yöntemdir. Polimer türleri etken maddelerin hedef dokuya ulaştırılması için ve yara iyileşmesinin hızlandırılması amacıyla uygulanmaktadır. Kitosan temelli hidrojel hazırlama tekniklerinde antibakteriyel ve antienflamatuvar etken madde kombinasyonlarının eksikliği dikkat çekmektedir. Kitosan tabanlı hidrojel yara örtülerin üretimindeki yöntemlerin daha derinden anlaşılması ve yeni stratejilerin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu amaçla bu derlemede biyomedikal uygulamalar için yeni işlevsel özelliklere sahip optimize edilmiş kitosan temelli gümüş nanopartikül ve antienflamatuvar ilaç içeren hidrojel ve zor iyileşen yara bölgelerinde antibakteriyel aktivite ve ilaç salım özellikleri incelenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Antimikrobiyal, antienflamatuvar, hidrojel, kitosan, kontrollü ilaç salınımı, kronik yara, yara örtüsü.

Derleme Makale (Review Article)

Geliş / Received: 10.02.2023 & **Kabul / Accepted:** 25.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.38079/igusabder.1249634>

* Sorumlu Araştırmacı, Doktora Öğrencisi, Necmettin Erbakan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Konya, Türkiye, E-posta: fzlt.cntn93@gmail.com [ORCID https://orcid.org/0000-0003-0379-9033](https://orcid.org/0000-0003-0379-9033)

** Prof. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Konya, Türkiye, E-posta: mdkars@erbakan.edu.tr [ORCID https://orcid.org/0000-0002-7300-4075](https://orcid.org/0000-0002-7300-4075)

Chitosan-Based Hydrogel Dressings Containing Silver Nanoparticles and Drugs Applied in Late Healing Wounds and Infection Sites

Abstract

A wound is a disruption that occurs in tissue, or organ integrity. Wound types are classified as acute and chronic wounds. Acute wounds respond well to healing, while delayed healing is observed in chronic wounds. Damage occurring in chronic wound types such as diabetic foot, venous leg, and pressure ulcers exacerbates the condition by making the environment vulnerable to microorganisms. It is reported that over one billion people worldwide have acute and chronic wounds. In the past, wounds were treated by primitive methods. Nowadays, functional wound dressings that provide a moist and warm environment are used for wound treatment. Research on wound dressings, which are ideal wound cover materials, continues with natural and synthetic polymer types. Chitosan, obtained from the most abundant natural polymer chitin in nature, is preferred in wound dressings due to its adhesive, anti-fungal, bactericidal properties, and oxygen permeability. Adding nanoparticles to hydrogel compositions is an alternative method applied to prevent adverse effects on the skin. Polymer types are applied for the targeted delivery of active substances to the target tissue and to accelerate wound healing. It is noteworthy that there is a lack of antibacterial and anti-inflammatory active substance combinations in chitosan-based hydrogel preparation techniques. It is necessary to understand the methods used in the production of chitosan-based hydrogel wound dressings more deeply and to develop new strategies. For this purpose, in this review, chitosan-based silver nanoparticle and anti-inflammatory drug-containing hydrogels with new functional properties for biomedical applications and their antibacterial activity and drug release properties in difficult-to-heal wound areas have been examined.

Keywords: Antimicrobial, anti-inflammatory, hydrogel, chitosan, controlled drug release, chronic wound, wound dressing.

Giriş

Doku ya da organ yapısının anatomik bütünlüğünün ve fonksiyonlarının iç ya da dış kaynaklı bir olay nedeniyle bozulmasına yara denir¹. Yara iyileşmesi hemostazis, enflamasyon, proliferasyon ve yeniden modellenme aşamalarından meydana gelmektedir. İyileşen yaralar akut yara tipi iken, bu aşamaların düzenli takibi olmayan, iyileşmede geciken şekli ise kronik yara olarak adlandırılmaktadır². Özellikle kronik ayak yaraları yaşam kalitesini düşürme, sosyal rahatsızlık ve maliyetin artmasıyla yalnızca hastayı değil tüm toplumu etkilemektedir. Bu nedenle son yıllarda kronik yara tedavi yöntemlerine daha fazla ilgi duyulmaktadır³. Geçmişte sadece yarayı dış çevreden korumak için yara örtüsü uygulanmaktaydı. Günümüzde ise yara örtülerinin yara bölgesi için nemli ve fonksiyonel bir ortam hazırlayarak iyileşmeye katkıda bulunması amaçlanmaktadır. Medikal olmayan gazlı bezler, köpükler, aljinatlar, hidrojeller ve hidrokolloidler yara örtüsü olarak kullanılmaktadır⁴. Literatürde çeşitli hidrojeller ile

kronik yara türlerinin tedavisine yönelik olarak yapılmış çalışmalar yer almaktadır⁵. Moody'nin, ağrı nedeniyle azaltılmış kompresyon tedavisini bile tolere edemeyen, kronik bacak ülseri olan bir hastayı tedavi etmek için hidrojel yara örtüsünün kullanımına ilişkin raporunda; hidrojinin ağrıyı önemli ölçüde azaltarak tedavinin devam etmesinde büyük rol oynadığı bildirilmiştir⁶.

Polimerler, küçük monomerlerin bağlanması ile oluşan, yüksek molekül ağırlığına sahip olan bileşikler olup, doğal ve sentetik polimerler olarak iki sınıfa ayrılmaktadırlar. Doğal polimer sınıfında yer alan kitosan kitinden elde edilmektedir. Antimikrobiyal, biyoçözünür ve biyoyumlu olması sayesinde biyomedikal uygulama alanında tercih edilmektedir. Kitosan dokularda yara iyileşmesi için, ilaç taşıyıcı sistemlerde hidrojel formunda kullanılmaktadır⁷. Kitosan temelli hidrojel yapılarının dış uyaranlara karşı biyoyumlu ve biyobozunur olmaları, toksik ve alerjik etki göstermemeleri, biyomedikal alanında kullanımlarını artırmaktadır. Hidrojellerle kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmesi konusunda araştırmalar bulunmaktadır^{8,9}. Hanna ve Saad'ın çalışmasında kontrollü ilaç salım amacına yönelik potansiyel taşıyıcı olarak hazırlanan ksantan zankitosa tabanlı hidrojinin yükleme ve salım performansını araştırmak için siprofloksasin (CFX) ilacı kullanılmıştır. İlacın jel içine başarılı bir şekilde enkapsüle edildiği ve hidrojinin işlevselliğini değiştirmeden salındığı gözlenmiştir. Bu hidrojel, biyomedikal alanda kontrollü ilaç salımında kullanım için umut vericidir¹⁰. Kitosan temelli hidrojel yara örtülerinin hem antibakteriyel açıdan hem de kontrollü ilaç salım sistemleri açısından çalışmalar devam etmektedir.

Yara Türleri

Yara türleri, akut ve kronik yara olarak sınıflandırılmıştır. Akut yaralar, travmatik veya cerrahi işlem süreçleri sonrası genellikle iyileşme gösteren temiz yaralardır. Kronik yaralar ise öngörülebilir bir süre içerisinde iyileşmeyen bir yara türüdür¹¹. Diyabetik yara, venöz ülser, basınç yarası, arteriyel yetmezlik yarası ve radyasyon hasarı kronik yara türüne örnek olarak gösterilebilir¹².

Yara İyileşme Mekanizması

Akut yara yapısal bütünlüğün yeniden kazanılması ile sonuçlanan bir dizi moleküler olay iken, kronik yara sürekli enflamasyon, kalıcı enfeksiyon ve nekroz gibi patolojik süreçlerle karakterizedir. Akut yara iyileşme süreci; hemostaz, enflamasyon, proliferatif ve yeniden şekillenme fazlarından oluşmaktadır¹³. Yaralanma sonrası vücudun ilk tepkisi kanamayı durduran ve kan kaybını önleyen hemostaz fazının gerçekleşmesidir.

Enflamatuvar fazda, deri yaralanması, yaraya giren patojenleri yok etme ve dokunun anatomik bütünlüğünün restorasyonu için karmaşık biyokimyasal olaylar uyarılmaktadır. Proliferatif fazda da granülasyon doku oluşumu, neovaskülarizasyon ve yeniden epitelizasyon gerçekleşmektedir. Yeniden şekillenme ise epidermisin apoptoz yoluyla ölen ya da dermise yerleşen bağışıklık sistemi hücrelerinden kurtulması ile sona ermektedir¹⁴.

Yara İyileşmesi için Yara Örtüsünde Kullanılan Polimerler

İdeal bir yara örtüsünün özellikleri oksijen ve su buharı geçirgenliği ile yaranın respire edilmesi, yara bölgesinden sızan eksudayı emmesi, yara yüzeyinde tutunması ve gerektiğinde yüzeyden kolaylıkla ayrılabilmesi, antijenik veya mikrobik olmaması, bakteriyel invazyonu önlemesi, elastik olması, topikal ajanlar için uygun olması, doku ile uyumlu olması, kolay uygulanabilir olması, kolay sterilize edilebilmesi ve ekonomik olmasıdır. Yara iyileşme sürecini hızlandırıcı biyomateryaller hem doğal hem de sentetik polimerlerden elde edilmektedir. Doğal polimerler, canlı organizmalar tarafından sentezlenen organik bileşiklerdir. Bu polimerler hücre dışı matris (ECM) ve doğal cildin orijinal hücre ortamına uygundur. Kolajen, selüloz, kitosan, alginat ve hyaluronik asit doğal polimer örnekleridir. Kolajen; hayvanlarda en temel bağ dokusu proteindir. Yaralanma sonrası fibroblastlar, keratinositler gibi önemli hücreleri yara bölgesine çekerek anjiyogenez ve yeniden epitelizasyon aşamalarını kolaylaştırır. Kolajen biyouyumluluk ve mekanik stabilite özellikleriyle mükemmel bir yara pansuman malzemesidir¹⁵. Kolajenin farklı formülasyonlarda pansuman uygulamalarına ilişkin çok sayıda çalışma yer almaktadır¹⁶⁻²³. Selüloz; bitki hücre duvarlarında en çok bulunan bir polisakkarittir. Selülozun biyouyumlu ve biyobozunur olması yanında avantajlı fizikokimyasal ve mekanik özellikleri de bulunmaktadır. Selülozun hücre dışı matrisi (Extra Cellular Matrix - ECM) taklit edebilmesi ve doku yenilenmesini sağlayan gözenekli üç boyutlu yapısı sayesinde yara örtüsü geliştirme araştırmalarında yer bulmaktadır²⁴⁻²⁶. Kitosan; kitinin kısmi deasetilasyonu yoluyla oluşan bir kopolimerdir. Toksik ve immünojenik olmaması, biyobozunurluk, antimikrobiyal aktivite ve yara iyileşmesini hızlandırıcı özellikleri kitosanın yara tedavisinde fonksiyonel bir malzeme olarak tercih edilmesini sağlamakta olup, kitosan, hidrojel, lif ve sünger gibi çeşitli formlarda üretilebilmektedir²⁷. Kahverengi alg hücre duvarından veya bazı bakteri türlerinden elde edilen aljinat, lokal ağrı azaltıcı özelliği, yara yatağına yapışmama ve serinletici özelliklerine sahip olup, hücre iskelesi^{28,29}, hidrojel³⁰, mikroküre³¹ ve nanopartikül³² gibi uygulamalarda kullanılmıştır. Hyaluronik asit (HA), ECM'nin ana

bileşenlerindedir. HA fibroblastlar, endotel hücreler ve keratinositlerin artışı, çoğalmasını ve göçünü uyaran bir mikro ortam oluşturmakta ve yara iyileşmesinin anjiyojenik fazında önemli bir rol oynamaktadır³³. Sentetik polimerlerin bazıları biyoyumlu ve biyo-emilebilir olmasına rağmen uygulama alanları sınırlıdır. Poli vinil alkol (PVA), polietilen oksit (PEO), poli(ϵ -kaprolakton) (PCL), poliüretan (PU), poli laktik asit (PLA), poli vinil pirolidon (PVP) ve poliglikolik asit (PGA) sentetik polimerlerdendir³⁴. PVA, polivinil asetatın hidrolizi ile elde edilen çözünebilir, biyolojik bozunur ve biyoyumlu sentetik bir polimerdir. Özellikle PVA içerikli hidrojellerin yara iyileştirme uygulamalarında umut verici potansiyel sergilediği bildirilmiştir³⁵⁻³⁷. PEO ve PEG aynı sentetik polimerler olup PEO yüksek moleküler ağırlık aralıklı (4,000), PEG ise düşük moleküler ağırlık aralıklı (300-500) polimerlerdir. Diğer polimerlerle katkı maddesi olarak kullanılan iyonik olmayan polimerlerdir³⁸. Ayrıca PEO sulu ortamda yüksek çözünürlük ve viskoelastisite sergilemektedir³⁹. PEG biyoyumlu, biyobozunur, bulunabilir, stabil ve ekonomik olması sayesinde tercih edilmektedir. PCL sert bir alifatik polimerdir. Çözünebilir, biyoyumlu, toksik olmayan, ekonomik ve olağanüstü mekanik özelliklere sahiptir^{31,40}. PU uygun reaksiyon koşulları altında reçine, plastik, elastomer veya yapışkan formda üretilen poliester bir polimerdir. Yara iyileşmesi için optimal nemli ortamı koruyabilen köpük veya film olarak kullanılabilir^{41,42}. PLA laktik asidin alifatik bir poliesteridir. Ekonomik, toksik olmayan, hidrofobik, biyoyumlu, mukavemeti yüksek ve biyobozunur bir polimerdir⁴³⁻⁴⁷. PVP, düşük toksisiteli, suda çözünür, biyoyumlu, biyobozunur, ısıya dirençli, ıslanabilir, yapışabilen ve film oluşturabilen bir polimerdir⁴⁸. PGA, biyobozunur, yüksek mukavemetli ve yüksek gaz bariyeri performansı sunan bir polimerdir⁴⁹. Yara iyileşmesinde yeniden epitel oluşumu ve inflamasyon süreçlerine destek olmaktadır⁵⁰.

Yara Örtülerinde Gümüş Nanopartikülün Antimikrobiyal Etkinliği ve İlaç Salınım Özelliklerinin Etkinliği

Gümüş (Ag)'ün antimikrobiyal etkisi, nanometrik boyutları ve artan yüzey alanı nedeniyle gümüş nanopartiküllerin (AgNP) hücreye elektrostatik çekimle girmesinin ardından NP'lere bağlanan membranın tahrip olmasıyla hücrelerin tamamen parçalanması ve lipopolisakaritlerin (LPS) uzaklaştırılması sonrası hücre içi hasar oluşmasına dayanmaktadır⁵¹. Ayrıca reaktif oksijen türlerinin (Reactive Oxygen Species-ROS) oksidatif stresi indüklemesi, metal iyon salınımı ve oksidatif olmayan mekanizmalar da AgNP'lerin antimikrobiyal aktivitesini oluşturan diğer mekanizmalardır⁵². AgNP'lerin antimikrobiyal etkinliği ve üretim kolaylığı biyomedikal

uygulamalarda tercih edilmesinin en önemli nedenidir. Üretimlerinde fiziksel ve kimyasal aşamalardan oluşan yeşil sentez yönteminden faydalanılarak, uygun maliyette nano gümüşler elde edilebilmektedir^{53,54}. AgNP'lerin geçmişten günümüze bakterisidal etkileri, hatta antibiyotiğe dirençli bakterilerde oldukça etkili oldukları bildirilmiştir. Kalishwaralal ve diğerlerinin çalışmasında AgNP'ler, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus epidermidis* tarafından üretilen biyofilm üzerinde test edilerek AgNP'lerin hem bakteri büyümesini hem de bakterilerin ekzopolisakkarit sentezleme yeteneklerini engellediği gösterilmiştir⁵⁵. Ag⁺ iyonları NP'lerden salınarak hücre duvarı ve sitoplazmik membrana elektrostatik çekim ile bağlanarak hücrenin geçirgenliğini arttırmak ve hücre zarının bozulmasına yol açmaktadır. Hücreler tarafından alınan Ag⁺ iyonları solunum enzimlerini devre dışı bırakarak, adenosin trifosfat (ATP) üretimini kesintiye uğratan ROS türleri üretirler. ROS, DNA modifikasyonu ve hücre zarı bozulmasını tetiklemektedir. AgNP'lerin DNA'daki etkileşimi, DNA replikasyonu ve hücre çoğalmasını engellemektedir ayrıca Ag⁺ iyonlarının protein sentezini inhibe etmesi sonucu ribozom sitoplazmadaki denatürasyona uğramaktadır^{56,57}.

Kontrollü ilaç salınım sistemleri polimer türlerinin taşıyıcı görevde kullanıldığı, etken maddenin salınım hızını kontrol ederek hedef doku ve/veya organa ulaştıran sistemler olarak tanımlanır⁵⁸. Geleneksel ilaç taşıyıcı sistemlerle karşılaştırıldığında oldukça fazla avantaja sahiptir. Bu süreçte terapötik plazma konsantrasyonunun istenilen süre boyunca salım yapılarak istenilen düzeyde tutulabilmesi, sisteme yüklenen ilaç miktarının geleneksel sistemlere göre daha az olması, ilacın hedef bölge dışındaki bölgelerde toksik veya yan etkileri ortadan kaldırması gibi özelliklerle öne çıkmaktadır⁵⁹. Etkili bir yara örtüsünün fonksiyonu, sargının sık sık değişimini önleme ve iyileşme sürecini hızlandırma, ilaç salınımı uzun süre sürdürmeyi sağlamaktır⁶⁰.

Kitosan Tabanlı Hidrojel Formülasyon Hazırlama Yöntemleri

Mükemmel tıbbi özelliklere sahip kitosan tabanlı yara örtüsü üretmek için formülasyon ve optimizasyon sürecinde konsantrasyon ve miktar gibi farklı bileşen parametrelerini ayarlamak gerekmektedir. Kitosan tabanlı yara örtüsü kitosan ve tıbbi etkileri olan diğer polimer malzemeler veya ilaçlardan oluşturulabilmektedir. Kitosan tabanlı hidrojel yara örtüsünde her bileşenin verimli bir şekilde çalışması için sedimentasyon, dondurarak kurutma, dondurma-çözdürme gibi farklı hazırlama metotları uygulanabilmektedir. Sedimanter metot, malzeme hazırlanmasında standart biriktirme yöntemi olup elektrokimyasal biriktirme ve yerinde biriktirme olarak ikiye ayrılır. Elektrokimyasal biriktirme, negatif iyonların elektrolit çözeltisine göç ettiği ve elektrotta elektronların

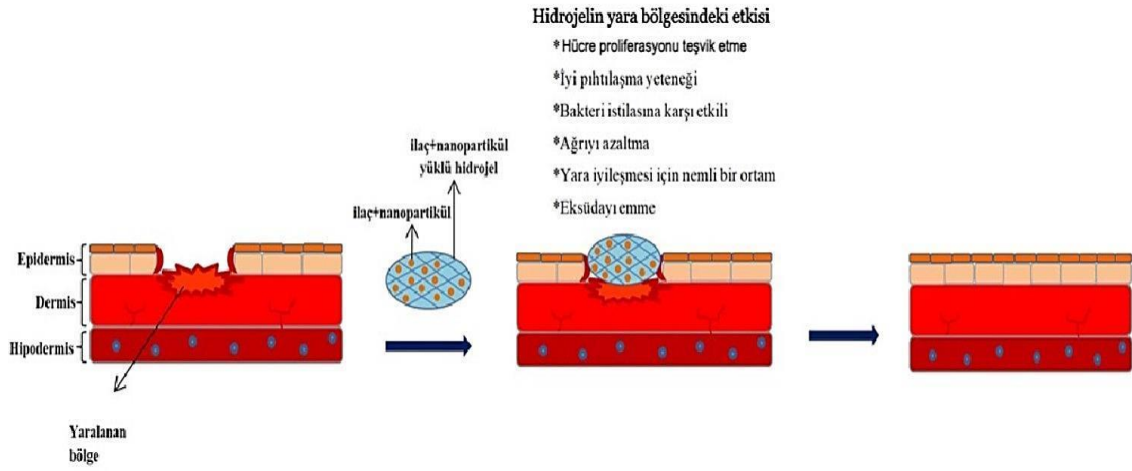
redoks reaksiyonu meydana getirerek kaplama işlemini ifade eder. Yerinde biriktirme yöntemi ise çökelme maddesi ve metal tuz çözeltisi kullanılarak malzemenin hazırlanma işlemini ifade eder. Dondurarak kurutma metodu, dondurucu malzemeyi kurutmak için süblimasyon ilkesine dayanmaktadır. İlk olarak malzeme düşük sıcaklıklarda dondurulur, daha sonra donan su molekülleri sıcaklığın ayarlanmasıyla doğrudan vakum ortamına süblimleşir. Dondurma-çözdürme yöntemi, kriyoprezervasyondan sonra oda sıcaklığında hızla erimesi için malzemenin alkali solvent sistemine eklenme işlemidir⁶¹. Mukherjee ve arkadaşlarının çalışmalarında kitosan ve hidrofilik polimerlerin karışımı kullanılarak dondurma-çözdürme yöntemi ile hazırlanan yara örtü hidrojelinin daha hızlı, daha iyi yara iyileşmesi ve yeniden epitelizasyon etkisi için optimum jelleşme, şişme ve uygun mikro gözenekli yüzey morfolojik özelliklere sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır⁶².

Kitosan Tabanlı Hidrojel Yara Örtülerinde AgNP'lerin Etkinliği ve İlaç Salım Özellikleri

Hidrojeller, hidrofilik biyomateryallerin fiziksel veya kimyasal olarak çapraz bağlar içeren üç boyutlu polimerik ağlardır. Hidrojeller %90 ile %95 arasında değişen su içeriğiyle nemli bir ortam meydana getirerek hızlı yara iyileşmesini sağlamaktadır⁶³. Hidrojeller antimikrobiyal ajanlar, büyüme faktörleri, vitaminler ve hücrelerin yanı sıra çeşitli moleküllerle de yüklenebilmektedir⁶⁴. Yara örtüsünde biyomalzemelerle birlikte AgNP'ler yara yüzeyine yapışarak bölgeye bağlanmasından sonra bakteri hücrelerine nüfuz etmeye başlar. Bu sayede çözünerek Ag⁺ iyonlarını serbest bırakır. Bu bölgede salınan Ag⁺ iyonları bakteri zarına ve DNA'ya hasar vererek mikroorganizmaları öldürmektedir⁶⁵. Xie ve arkadaşları *E.coli* ve *S.aureus*'a karşı saf hidrojellerden daha üstün antimikrobiyal etkinlik sergileyen AgNP'lerle modifiye edilmiş kitosan bazlı hidrojellerin enfekte yaraları tedavi etme potansiyeli olduğunu bildirmişlerdir⁶⁶. Shrivastava ve arkadaşları AgNP'lerin protein fosforilasyonunu inhibe edebildiğini ve sinyal iletimini etkileyebildiğini göstermişlerdir⁶⁷. Nešović ve arkadaşları AgNP içeren hidrojellerin, *E.coli* ve *S.aureus*'a karşı potansiyel antimikrobiyal etkisine işaret ederek enfekte yaraların tedavisinde etkili olduğunu göstermişlerdir⁶⁸. Akut yaranın iyileşme süreci yalnızca kitosan tarafından hızlandırılabilen kronik yara için daha farklı bir iyileşme süreci gerekmektedir. Bu amaçla terapötik yükün yavaş salınması tedavi sürecinde etkili bir yol olmaktadır^{69,70}. Yara iyileşmesi sürecinde çok sayıdaki aktif bileşik terapötik etki göstermesine rağmen, yaradaki enflamatuvar ortam nedeniyle iyileşme hızı engellenmektedir. Bu durumu aşabilmek için birkaç aday terapötik ajanın klinik

etkileri değerlendirilmiştir⁷¹. Kronik yarada meydana gelen enflamasyonda biyokimyasal olayları dengeleme ve iyileşmeyi hızlandırma amacıyla kitosan tabanlı hidrojellerin antimikrobiyal ajanlar, büyüme faktörleri, kök hücreler ve peptitler ile yüklenerek, akıllı dağıtım sistemi olarak kullanıma uygun oldukları önerilmektedir. Hidrojelin yara bölgesinde hücre üremesinin ve hemostazın artmasını, eksüdanın emilmesini, bakterilere karşı bariyer etkisinin oluşturmasını sağlayarak yara iyileşmesini hızlandırması beklenmektedir (Şekil 1).

Şekil 1. Terapötik ajan ile enkapsüle edilmiş nanopartikül yüklü fonksiyonel kitosan hidrojelin beklenen etkisinin şematik görüntüsü.



Pandian ve diğerleri tarafından AgNP'lerle yüklü karboksimetil kitosan bazlı hidrojellerin *S.aureus*, *P.aeruginosa* ve *E.coli*'ye karşı anti-biyofilm etkinliği ile antibakteriyel yara pansuman olma potansiyeli gösterdiği bildirilmektedir⁷². Yakın zamandaki bir diğer çalışmada, Chu ve diğerleri tarafından AgNP'ler ve lupeol yüklenen kitosan/serisin hidrojelleri bildirilmiştir. İkili ilaç yüklü hidrojellerin tek bir biyoaktif madde yüklü hidrojellere göre yara kapanma oranını hızlandırdığı bildirilmiştir⁷³. Diyabetik yara tedavisi için Lee ve diğerleri tarafından üretilen AgNP'ler ve epidermal büyüme faktörleri ile birlikte yüklenen kitosan bazlı hidrojellerin diyabetik sıçanlar kullanılarak yapılan in-vivo analizi, rutinde kullanılan pansumanlara göre daha iyi yara onarım etkileri göstermiştir⁷⁴.

Sonuç ve Öneriler

Biyoyumlu, biyo-bozunur^{75,76}, biyoadeziv, bakteriyostatik⁷⁷, hemostatik ve antioksidan⁷⁸ özellikleri ile immünojenik olmaması sayesinde kitosan, yara iyileşmesinde biyomateryal olarak kullanılabilir. Yeni pansumanların tasarımında güvenli bir seçim olarak

önerilebilir. Araştırma ekipleri kitosan ve türevlerine dayalı formlarda materyaller geliştirmeye odaklanmaktadır. Kitosan temelli hidrojenlerin kontrollü ilaç dağıtım sistemleri (ilaçlar, oligonükleotidler, peptidler ve/veya protein dağıtımı için), yara örtüsü, hücre/doku kültürü yapı iskeleleri halinde kullanımı önerilmektedir⁷⁹⁻⁸². Kitosana dayalı kontrollü ilaç salınım sisteminin ilgi çekici hale gelmesinde temel faktörler muko-adeziv yapı, epitelyal sıkı bağlantıları geçici olarak açma yeteneği ve biyobozunurluk özellikleridir⁸³. Muko-adezyon yeteneği sayesinde kitosan ve mukoza arasında farklı etkileşimler (elektrostatik çekim, hidrojen bağı ve hidrofobik etkiler) meydana gelmektedir⁸⁴. Kitosan temelli hidrojel taşıyıcılar epitel doku boyunca ilaçları kontrollü bir şekilde iletebilmektedir⁸⁵. Kitosan temelli hidrojelere hidrojel sentez prosedürü sırasında, yerinde kapsüllenme veya adsorpsiyon işlemleriyle ilaç yüklenebilmektedir. Hidrojelle adsorbe edilen ilaçlar matrisle ilaç arasındaki zayıf etkileşim kuvvetleriyle kolayca salınmaktadır⁸⁶. Rodríguez-Acosta ve arkadaşlarının çalışmasında geliştirdikleri AgNP ve aynısefa ekstraktı ile yüklü kitosan tabanlı hidrojinin, nanopartiküllerin ve aynısefa özütünün kontrollü salınımı yoluyla hemostatik, anti-enfektif, antibakteriyel, iyileştirici ve anti-enflamatuvar işlevleri yerine getirdiği bildirilmiştir. Bu hidrojinin, kronik veya açık yaralarda yaklaşık iki hafta sonra iyileşme sağlayabildiği gösterilmiştir⁸⁷. Martínez-Higuera ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada *Mimosa tenuiflora* ile sentezlenen gümüş nanopartiküller (AgMt NPs-G) içeren hidrojel sisteminin yanık türü yarada hem antibakteriyel hem de antienflamatuvar etkileri ile yara iyileşme sürecinde umut verici sonuçlar elde edilmiştir⁸⁸. Bu sonuçlara paralel olarak kitosan temelli hidrojel yara örtülerinin geniş uygulama alanlarında (antimikrobiyal, kontrollü ilaç salınımı gibi) kombine kullanımlarıyla daha fonksiyonel modifiye edilmiş özellikler kazandırmak üzere araştırma yapılması gerekmektedir. Geç iyileşen yara ve enfeksiyon bölgelerinde etkin ilaçlar ile birlikte AgNP içeren kitosan temelli yara örtüsü geliştirilmesi gelecek çalışmalar için önerilebilir. Özellikle son yıllarda hidrofilik, biyoyumlu ve biyobozunur kitosanın kontrollü ilaç dağıtım sistemleri için çok sayıda kitosan tabanlı nanobiyokompozit materyaller (kitosan-inorganik nanomalzeme, kitosan-diğer polimerler ve kitosan-diğer polimerler-inorganik nanomalzemeler) tasarlanmış ve geliştirilmiştir⁸⁹. Buradan yola çıkılarak bu yöntemlerin daha derinden anlaşılması gerekli olup yeni stratejiler geliştirilmelidir. Bu aşamada biyomedikal teknolojilerde çok çeşitli uygulamalar için tamamıyla yeni işlev ve özelliklere sahip, optimize edilmiş kitosan tabanlı hidrojenlerin üretimi üzerine çalışmalar yapılmalıdır⁹⁰.

Teşekkür

Bu yayın Ufuk Avrupa (Horizon Europe) tarafından fonlanan 101079123 no'lu REGENEU projesi ve Necmettin Erbakan Üniversitesi BAP-221419008 projesi kapsamında hazırlanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Koyutürk A, Demiray Soyaslan D. Yara ve yanık tedavisinde kullanılan örtüler. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 2016;7(1):58-65.
2. Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG, Diegelmann RF. Impaired wound healing. *Clinics in Dermatology*. 2007;25(1):19-25. doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.12.005.
3. Dumville JC, O'Meara S, Deshpande S, Speak K. Alginate dressings for healing diabetic foot ulcers. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;2:CD009110. doi: 10.1002/14651858.CD009110.pub2.
4. Türsen Ü. Ülser tedavisinde yara örtüleri. *Turkish Journal of Dermatology*. 2013;7(2):61-71.
5. Stewart MW. Treatment of diabetic retinopathy: recent advances and unresolved challenges. *World Journal of Diabetes*. 2016;7(16):333-341. doi: 10.4239/wjd.v7.i16.333.
6. Moody A. Use of a hydrogel dressing for management of a painful leg ulcer. *British Journal of Community Nursing*. 2006;11(6):12-17. doi: 10.12968/bjcn.2006.11.Sup3.21212.
7. Jiang T, James R, Kumbar SG, Laurencin CT. Chitosan as a biomaterial: structure, properties, and applications in tissue engineering and drug delivery. In: Kumbar SG, Laurencin CT, Deng M, eds. *Natural and Synthetic Biomedical Polymers*. 2014:91-113. doi: 10.1016/B978-0-12-396983-5.00005-3.
8. Wang Q, Zhang J, Wang A. Preparation and characterization of a novel pH-sensitive chitosan-g-poly (acrylic acid)/attapulgit/sodium alginate composite hydrogel bead for controlled release of diclofenac sodium. *Carbohydrate Polymers*. 2009;78(4):731-737. doi: 10.1016/j.carbpol.2009.06.010.

9. Wittaya-areekul S, Kruenate J, Prahsarn C. Preparation and in vitro evaluation of mucoadhesive properties of alginate/chitosan microparticles containing prednisolone. *International Journal of Pharmaceutics*. 2006;312(1-2):113-118. doi: 10.1016/j.ijpharm.2006.01.003.
10. Hanna DH, Saad GR. Encapsulation of ciprofloxacin within modified xanthan gum-chitosan based hydrogel for drug delivery. *Bioorganic Chemistry*. 2019;84:115-124. doi: 10.1016/j.bioorg.2018.11.036.
11. Wolcott RD, Cutting KF, Dowd SE, Percival SL. Types of wounds and infections. In: Percival SL, Cutting KF, Eds. *Microbiology of Wounds*. Boca Raton: CRC Press; 2010:219-232.
12. Aktaş Ş. Kronik yarada lokal faktörler ve yardımcı tedaviler. *ANKEM Dergisi*. 2012;26(2):217-222.
13. Larouche J, Sheoran S, Maruyama K, Martino MM. Immune regulation of skin wound healing: mechanisms and novel therapeutic targets. *Advances in Wound Care*. 2018;7(7):209-231. doi: 10.1089/wound.2017.0761.
14. Ellis S, Lin EJ, Tartar D. Immunology of wound healing. *Current Dermatology Reports*. 2018;7(4):350–358. doi: 10.1007/s13671-018-0234-9.
15. Prete S, Dattilo M, Patitucci F, Pezzi G, Parisi OI, Puoci F. Natural and synthetic polymeric biomaterials for application in wound management. *Journal of Functional Biomaterials*. 2023;14(9):455.
16. Jinno C, Morimoto N, Ito R, et al. A comparison of conventional collagen sponge and collagen-gelatin sponge in wound healing. *BioMed Research International*. 2016;2016:4567146. doi: 10.1155/2016/4567146.
17. Roussille G, Barthet B. Evaluation of a collagen-glycosaminoglycan complex as a dressing for gingival wounds. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 1991;2(4):208-211.
18. Almazrooa SA, Noonan V, Woo SB. Resorbable collagen membranes: histopathologic features. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology And Oral Radiology*. 2014;118(2):236-240.
19. Ghica MV, Albu MG, Leca M, Popa L, Moisescu ST. Design and optimization of some collagen-minocycline based hydrogels potentially applicable for the

treatment of cutaneous wound infections. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2011;66(11):853-861.

20. Kempf M, Miyamura Y, Liu PY, et al. A denatured collagen microfiber scaffold seeded with human fibroblasts and keratinocytes for skin grafting. *Biomaterials*. 2011;32(21):4782-4792.
21. Panayi AC, Haug V, Liu Q, et al. Novel application of autologous micrografts in a collagen-glycosaminoglycan scaffold for diabetic wound healing. *Biomedical Materials*. 2021;16(3):035032.
22. Zhang F, Xie Y, Celik H, et al. Engineering small-caliber vascular grafts from collagen filaments and nanofibers with comparable mechanical properties to native vessels. *Biofabrication*. 2019;11(3):035020.
23. Hu Y, Liu L, Gu Z, Dan W, Dan N, Yu X. Modification of collagen with a natural derived cross-linker, alginate dialdehyde. *Carbohydrate Polymers*. 2014;102:324-332.
24. Diaz-Gomez L, Gonzalez-Prada I, Millan R, et al. 3D printed carboxymethyl cellulose scaffolds for autologous growth factors delivery in wound healing. *Carbohydrate Polymers*. 2022;278:118924.
25. Kucińska-Lipka J, Gubanska I, Janik HJPB. Bacterial cellulose in the field of wound healing and regenerative medicine of skin: recent trends and future prospectives. *Polymer Bulletin*. 2015;72:2399-2419
26. Pang M, Huang Y, Meng F, et al. Application of bacterial cellulose in skin and bone tissue engineering. *European Polymer Journal*. 2020;122:109365.
27. Ahmed S, Ikram S. Chitosan based scaffolds and their applications in wound healing. *Achievements in the Life Sciences*. 2016;10(1):27-37.
28. Da Silva LP, Cerqueira MT, Correlo VM, Reis RL, Marques AP. Engineered hydrogel-based matrices for skin wound healing. *In Wound Healing Biomaterials*. Woodhead Publishing. 2016:227-250.
29. Hunt NC, Shelton RM, Grover L. An alginate hydrogel matrix for the localised delivery of a fibroblast/keratinocyte co-culture. *Biotechnology Journal*. 2009;4(5):730-737.

30. Garske DS, Schmidt-Bleek K, Ellinghaus A, et al. Alginate hydrogels for in vivo bone regeneration: the immune competence of the animal model matters. *Tissue Engineering Part A*. 2020;26(15-16):852-862.
31. Suamte L, Tirkey A, Babu PJ. Design of 3D smart scaffolds using natural, synthetic and hybrid derived polymers for skin regenerative applications. *Smart Materials in Medicine*. 2023;4:243-256.
32. Mobaraki M, Bizari D, Soltani M, et al. The effects of curcumin nanoparticles incorporated into collagen-alginate scaffold on wound healing of skin tissue in trauma patients. *Polymers*. 2021;13(24):4291.
33. Perng CK, Wang YJ, Tsi CH, Ma H. In vivo angiogenesis effect of porous collagen scaffold with hyaluronic acid oligosaccharides. *Journal of Surgical Research*. 2011;168(1):9-15.
34. Qiu LY, Bae YH. Polymer architecture and drug delivery. *Pharmaceutical Research*. 2006;23:1-30.
35. Shitole AA, Raut PW, Khandwekar A, Sharma N, Baruah M. Design and engineering of polyvinyl alcohol based biomimetic hydrogels for wound healing and repair. *Journal of Polymer Research*. 2019;26(8);201.
36. Lin SP, Lo KY, Tseng TN, Liu JM, Shih TY, Cheng KC. Evaluation of PVA/ dextran/ chitosan hydrogel for wound dressing. *Cellular Polymers*. 2019;38(1-2):15-30.
37. Kenawy ERS, Kamoun EA, Ghaly ZS, Shokr ABM, El-Meligy MA, Mahmoud YAG. Novel physically cross-linked curcumin-loaded PVA/aloe vera hydrogel membranes for acceleration of topical wound healing: In vitro and in vivo experiments. *Arabian Journal for Science and Engineering*. 2023;48(1):497-514.
38. Yamaguchi Y, Li Z, Zhu X, Liu C, Zhang D, Dou X. Polyethylene oxide (PEO) and polyethylene glycol (PEG) polymer sieving matrix for RNA capillary electrophoresis. *PloS One*. 2015;10(5);e0123406.
39. Szymańska E, Wojasiński M, Czarnomysy R, et al. Chitosan-enriched solution blow spun poly (ethylene oxide) nanofibers with poly (dimethylsiloxane) hydrophobic outer layer for skin healing and regeneration. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(9):5135.

40. Woodruff MA, Hutmacher DW. The return of a forgotten polymer— Polycaprolactone in the 21st century. *Progress in Polymer Science*. 2010;35(10):1217-1256.
41. Kapukaya R, Ciloglu O. Treatment of chronic wounds with polyurethane sponges impregnated with boric acid particles: A randomised controlled trial. *International Wound Journal*. 2020;17(5):1159-1165.
42. Song EH, Jeong SH, Park JU, Kim S, Kim HE, Song J. Polyurethane-silica hybrid foams from a one-step foaming reaction, coupled with a sol-gel process, for enhanced wound healing. *Materials Science and Engineering: C*. 2017;79:866-874.
43. Avinc O, Khoddami A. Overview of poly (lactic acid)(PLA) fibre: Part I: production, properties, performance, environmental impact, and end-use applications of poly (lactic acid) fibres. *Fibre Chemistry*. 2009;41(6):391-401.
44. Ulery BD, Nair LS, Laurencin CT. Biomedical applications of biodegradable polymers. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*. 2011;49(12):832-864.
45. Sin LT, Rahmat AR. Abdul Rahman WAW. Degradation and Stability of Poly(lactic Acid). In: Sin LT, Rahmat AR. Abdul Rahman, WAW, eds. *Poly(lactic Acid), A Volume in Plastics Design Library*. Elsevier Science; 2013: Chapter 7.
46. Yoon SD, Kwon YS, Lee KS. Biodegradation and biocompatibility of poly L-lactic acid implantable mesh. *International Neurology Journal*. 2017;21(Suppl 1):48.
47. Kohli N, Sharma V, Brown SJ, García-Gareta E. Synthetic polymers for skin biomaterials. In *Biomaterials for Skin Repair and Regeneration*. 2019:125-149.
48. Contardi M, Kossyvaki D, Picone P, et al. Electrospun polyvinylpyrrolidone (PVP) hydrogels containing hydroxycinnamic acid derivatives as potential wound dressings. *Chemical Engineering Journal*. 2021;409:128144.
49. Yamane K, Sato H, Ichikawa Y, Sunagawa K, Shigaki Y. Development of an industrial production technology for high-molecular-weight polyglycolic acid. *Polymer Journal*. 2014;46(11):769-775.

50. Zha S, Utomo YKS, Yang L, Liang G, Liu W. Mechanic-driven biodegradable polyglycolic acid/silk fibroin nanofibrous scaffolds containing deferoxamine accelerate diabetic wound healing. *Pharmaceutics*. 2022;14(3):601.
51. Franci G, Falanga A, Galdiero S, et al. Silver nanoparticles as potential antibacterial agents. *Molecules*. 2015;20(5):8856-8874.
52. Wang L, Hu C, Shao L. The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future. *International Journal of Nanomedicine*. 2017:1227-1249.
53. Zhao G, Stevens SE. Multiple parameters for the comprehensive evaluation of the susceptibility of Escherichia coli to the silver ion. *Biometals*. 1998;11(1):27-32. doi: 10.1023/A:1009253223055.
54. Prabhu S, Poulouse EK. Silver nanoparticles: mechanism of antimicrobial action, synthesis, medical applications, and toxicity effects. *International Nano Letters*. 2012;2(1):1-10. doi: 10.1186/2228-5326-2-32.
55. Kalishwaralal K, Barath Mani Kanth S, Pandian SRK, Deepak V, Gurunathan S. Silver nanoparticles impede the biofilm formation by Pseudomonas aeruginosa and Staphylococcus epidermidis. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*: 2010;79(2):340-344. doi: 10.1016/j.colsurfb.2010.04.014.
56. Dakal TC, Kumar A, Majumdar RS, Yadav V. Mechanistic basis of antimicrobial actions of silver nanoparticles. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7:1831.
57. Arif R, Uddin R. A review on recent developments in the biosynthesis of silver nanoparticles and its biomedical applications. *Medical Devices & Sensors*. 2021;4(1):e10158.
58. Rogobete AF, Dragomirescu M, Bedreag OH, et al. New aspects of controlled release systems for local anaesthetics: A review. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. 2016;9:27-34. doi: 10.1016/j.tacc.2016.06.004.
59. Ariga K, Lvov YM, Kawakami K, Ji Q, Hill JP. Layer-by-layer self-assembled shells for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2011;63(9):762-771. doi: 10.1016/j.addr.2011.03.016.

60. Zhang D, Zhou W, Wei B, et al. Carboxyl - modified poly (vinyl alcohol) - crosslinked chitosan hydrogel films for potential wound dressing. *Carbohydrate Polymers*. 2015;125:189-199. doi: 10.1016/j.carbpol.2015.02.034.
61. Zhang S, Li J, Li J, et al. Application status and technical analysis of chitosan - based medical dressings: A review. *RSC Advances*. 2020;10(56):34308-34322. doi: 10.1039/D0RA05692H.
62. Mukherjee D, Azamthulla M, Santhosh S, et al. Development and characterization of chitosan-based hydrogels as wound dressing materials. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2018;46:498-510. doi: 10.1016/j.jddst.2018.06.008.
63. Yoo HJ, Kim HD. Synthesis and properties of waterborne polyurethane hydrogels for wound healing dressings. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2008;85(2):326-333.
64. Tavakoli S, Klar AS. Advanced hydrogels as wound dressings. *Biomolecules*. 2020;10(8):1169.
65. Chowdhury NA, Al-Jumaily AM. Regenerated cellulose/ polypyrrole/ silver nanoparticles/ ionic liquid composite films for potential wound healing applications. *Wound Medicine*. 2016;14:16-18. doi: 10.1016/j.wndm.2016.07.001.
66. Xie Y, Liao X, Zhang J, Yang F, Fan Z. Novel chitosan hydrogels reinforced by silver nanoparticles with ultrahigh mechanical and high antibacterial properties for accelerating wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2018;119:402-412.
67. Shrivastava S, Bera T, Roy A, Singh G, Ramachandrarao P, Dash D. Characterization of enhanced antibacterial effects of novel silver nanoparticles. *Nanotechnology*. 2007;18(22):225103. doi: 10.1088/0957-4484/18/22/225103.
68. Nešović K, Janković A, Radetić T, et al. Chitosan-based hydrogel wound dressings with electrochemically incorporated silver nanoparticles—In vitro study. *European Polymer Journal*. 2019;121:109257.

69. Bhattarai N, Gunn J, Zhang M. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2010;62(1):83-99. doi: 10.1016/j.addr.2009.07.019.
70. Ueno H, Yamada H, Tanaka I, et al. Accelerating effects of chitosan for healing at early phase of experimental open wound in dogs. *Biomaterials*. 1999;20(15):1407-1414. doi: 10.1016/S0142-9612(99)00046-0.
71. Kidane A, Bhatt PP. Recent advances in small molecule drug delivery. *Current Opinion in Chemical Biology*. 2005;9(4):347-351. doi: 10.1016/j.cbpa.2005.06.006.
72. Pandian M, Selvaprithviraj V, Pradeep A, Rangasamy J. In-situ silver nanoparticles incorporated N, O-carboxymethyl chitosan based adhesive, self-healing, conductive, antibacterial and anti-biofilm hydrogel. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021;188:501-511.
73. Chu W, Wang P, Ma Z, et al. Lupeol-loaded chitosan-Ag⁺ nanoparticle/sericin hydrogel accelerates wound healing and effectively inhibits bacterial infection. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2023;243:125310.
74. Lee YH, Hong YL, Wu TL. Novel silver and nanoparticle-encapsulated growth factor co-loaded chitosan composite hydrogel with sustained antimicrobial and promoted biological properties for diabetic wound healing. *Materials Science and Engineering: C*. 2021;118:111385.
75. Li Q, Yang D, Ma G, et al. Synthesis and characterization of chitosan-based hydrogels. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2009;44(2):121-127.
76. Tamura H, Furuike T, Nair SV, Jayakumar R. Biomedical applications of chitin hydrogel membranes and scaffolds. *Carbohydrate Polymers*. 2011;84(2):820-824.
77. Xu T, Xin M, Li M, Huang H, Zhou S. Synthesis, characteristic and antibacterial activity of N, N, N-trimethyl chitosan and its carboxymethyl derivatives. *Carbohydrate Polymers*. 2010;81(4):931-936.
78. Ai H, Wang F, Xia Y, Chen X, Lei C. Antioxidant, antifungal and antiviral activities of chitosan from the larvae of housefly, *Musca domestica* L. *Food Chemistry*. 2012;132(1):493-498.

79. Bianchera A, Bergonzi C, Bettini R. Controlled local drug delivery strategies from chitosan hydrogels for wound healing. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2017;14(7):897-908. doi: 10.1080/17425247.2017.1247803.
80. Zhao D, Yu S, Sun B, Gao S, Guo S, Zhao K. Biomedical applications of chitosan and its derivative nanoparticles. *Polymers*. 2018;10(4):462-479. doi: 10.3390/polym10040462.
81. Suh JKF, Matthew HW. Application of chitosan-based polysaccharide biomaterials in cartilage tissue engineering: A review. *Biomaterials*. 2000;21(24):2589-2598. doi: 10.1016/S0142-9612(00)00126-5.
82. Casettari L, Vllasaliu D, Castagnino E, Stolnik S, Howdle S, Illum L. PEGylated chitosan derivatives: Synthesis, characterizations and pharmaceutical applications. *Progress in Polymer Science*. 2012;37(5):659-685. doi: 10.1016/j.progpolymsci.2011.10.001.
83. Sung HW, Sonaje K, Liao ZX, Hsu LW, Chuang EY. pH-responsive nanoparticles shelled with chitosan for oral delivery of insulin: from mechanism to therapeutic applications. *Accounts of Chemical Research*. 2012;45(4):619-629. doi: 10.1021/ar200234q.
84. Sogias IA, Williams AC, Khutoryanskiy VV. Why is chitosan mucoadhesive? *Biomacromolecules*: 2008;9(7):1837-1842. doi: 10.1021/bm800276d.
85. Grenha A, Al-Qadi S, Seijo B, Remuñán-López C. The potential of chitosan for pulmonary drug delivery. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2010;20(1):33-43. doi: 10.1016/S1773-2247(10)50004-2.
86. Gao W, Zhang Y, Zhang Q, Zhang L. Nanoparticle-hydrogel: a hybrid biomaterial system for localized drug delivery. *Annals of Biomedical Engineering*. 2016;44(6):2049-2061. doi: 10.1007/s10439-016-1583-9.
87. Rodríguez-Acosta H, Tapia-Rivera JM, Guerrero-Guzmán A, et al. Chronic wound healing by controlled release of chitosan hydrogels loaded with silver nanoparticles and calendula extract. *Journal of Tissue Viability*. 2022;31(1):173-179. doi: 10.1016/j.jtv.2021.10.004.
88. Martínez-Higuera A, Rodríguez-Beas C, Villalobos-Noriega JMA, et al. Hydrogel with silver nanoparticles synthesized by *Mimosa tenuiflora* for second-degree

burns treatment. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1-16. doi: 10.1038/s41598-021-90763-w.

- 89.** Ansari MT, Hasnain MS, Nayak AK, Kenawy ER. Chitosan-based nanobiocomposites in drug delivery. In Hasnain MS, Beg S, Nayak AK, eds. *Chitosan in Drug Delivery*. Academic Press; 2021:411-432. doi: 10.1016/B978-0-12-819336-5.00017-0.
- 90.** Rufato KB, Galdino JP, Ody KS, et al. Hydrogels based on chitosan and chitosan derivatives for biomedical applications. In Popa L, Ghica MV, Dinu-Pirvu CE, eds. *Hydrogels - Smart Materials for Biomedical Applications*. IntechOpen; 2019. doi:10.5772/intechopen.81811.