



Hidrojellerin Tıpta Uygulamaları **Applications of Hydrogel in Medicine**

Ayşe Ulusoy¹ , Nurten Dikmen¹ 

¹Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Hydrogels are defined as smart structures that are commonly used in medicine such as drug delivery systems, injectable polymer systems, tissue engineering and cell encapsulation. Hydrogels are very similar properties to living tissues due to ability to keep water in their own structures as well as soft and flexible structures. Due to their non-toxic, biodegradable and biocompatible structures, the use of hydrogels as biomaterials is becoming safer. Also the controlled release mechanism of hydrogels provides many advantages over conventional dosage methods that regulate the rate of release of the drug. In this review, hydrogels, which are generally used in wound dressing, burn treatment, aneurysm treatment, bone regeneration, cardiac tissue repair and regeneration, controlled drug release, contact lenses and glaucoma treatment are being discussed.

Keywords: Hydrogel, controlled release mechanism, tissue engineering, biomaterials

ÖZET

Hidrojeller “Smart (akıllı)” yapılar olarak tanımlanan ilaç taşınım sistemleri, enjekte edilebilen polimer sistemleri, doku mühendisliği ve hücre enkapsülasyonu gibi tıpta yaygın olarak kullanılan polimerlerdir. Hidrojeller suyu yapılarında tutabilme özellikleri, yumuşak ve esnek yapıda olmaları ile canlı dokulara büyük benzerlik göstermektedirler. Toksikitesi olmayan, biyolojik olarak parçalan ve biyolojik uyum gösterebilen yapıları sebebiyle hidrojellerin biyomalzeme olarak kullanılması giderek güvenli hale gelmektedir. Aynı zamanda hidrojellerin kontrollü serbest bırakma mekanizması, ilacın salım hızını düzenleyen geleneksel dozaj yöntemleri karşısında birçok avantaj sağlamaktadır. Bu derlemede genel olarak yara örtüsünde, yanık, anevrizma tedavilerinde, kemik rejenerasyonunda, kardiyak doku onarım ve rejenerasyonunda, kontrollü ilaç salımında, kontakt lenslerde, glokom tedavisinde kullanılan ve biyolojik araştırmaları devam etmekte olan hidrojellerden bahsedilmektedir.

Anahtar kelimeler: Hidrojel, kontrollü salım mekanizması, doku mühendisliği, biyomalzeme

Giriş

Hidrojeller üç boyutlu hidrofilik polimer ağları olarak tanımlanabilen suda çözünmezlik ile karakterize edilen homopolimer veya kopolimerden oluşan yapılardır¹. Hidrojeller suyun büyük bir kısmını yapılarında tutup şişebilen üç boyutlu ağ yapılar olup, doğal veya sentetik polimerlerden hazırlanabilmektedirler². Bu moleküller çok fazla miktarda su içeren, yumuşak ve esnek yapıları gibi taşıdıkları birçok fiziksel özellikler açısından canlı dokular ile büyük benzerlik göstermektedirler. Normal biyolojik reaksiyonlarda inerttirler, vücut tarafından emilime uğramazlar ve ısıyla sterilize edilebilirler. Hidrojellerin kuru halinin diğer polimerlerden bir farkı yoktur fakat şiştikleri zaman diğer polimerlerden ayrılırlar. Bunun sebebi ise katı gibi yapısal bütünlük ve sıvı gibi difüzyonel taşınım özelliği bulundurmalarıdır^{3,4}.

İlk sentetik hidrojel 1954 yılında Wichterle ve Lim tarafından geliştirilmiştir⁵. Biyomedikal alanda ilk kullanımı ise yine Wichterle ve Lim tarafından çapraz bağlı polihidroksietil metakrilatın(PHEMA) geliştirildiği ve daha sonra yumuşak kontakt lens olarak patentlendiği 1960’lı yıllara kadar uzanmaktadır⁶. Kontakt lenslerde kullanılmasının ana nedeni; mekanik kararlılıklarının yüksek olması, uygun kırılım indisine sahip olmaları ve oksijen geçirgenliklerinin yüksek olmasıdır⁷.

Hidrojellerin Sınıflandırılması

Hidrojeller temel olarak kaynağına, hazırlanma yöntemine, yan gruplarının yüküne, çapraz bağlanma şekline göre dört kısımda incelenmektedir^{8,9}.



1-Kaynağına göre hidrojeller: Doğal, sentetik ve ikisinin bileşimi ile hazırlanan hibrit polimerlerden oluşmaktadırlar¹⁰. Hidrojellerin geliştirilmesinde kullanılan sentetik polimerler dışında, biyopolimer olarak da bilinen doğal polimerlerin kullanımı giderek önem kazanmıştır. Doğal polimerlerden sentezlenen hidrojellerin, sentetik hidrojellere göre biyoyoumluluk ve biyobozunurluk gibi önemli avantajları bulunmaktadır. Sentetik hidrojellerin kendi yapılarından kaynaklanan biyolojik bir özelliği bulunmamaktadır ancak biyolojik fonksiyonların kazandırılabilmesi için uygun yapılara sahiptirler. Doğal hidrojellere protein yapılı kollajen ve jelatin, polisakkarit yapılı agaroz ve aljinat, sentetik hidrojellere ise akrilik asit(AAc), akrilamid(AAm), hidroksietil metakrilat(HEMA), metakrilik asit(MAA), metil metakrilat(MMA) örnek verilebilir⁸.

2-Hazırlanma yöntemine göre hidrojeller: Homopolimer, kopolimer ve iç içe geçmiş ağ yapılı (interpenetrating polimer network, IPN) hidrojellerden oluşmaktadırlar. Homopolimerik hidrojeller, herhangi bir polimer ağından oluşan tek bir monomer türünden türetilen polimer ağı olarak tanımlanmaktadır. Kopolimerik hidrojeller, polimer ağının zinciri boyunca rastgele, blok veya alternatif bir konfigürasyonda düzenlenen, en az bir hidrofilik bileşenli iki veya daha fazla farklı monomer türünden oluşurlar¹¹. IPN hidrojeller ise her biri birbirleriyle iç içe geçmiş fiziksel veya kimyasal olarak çapraz bağlı ağlar oluşturan iki veya daha fazla hidrofilik polimerden oluşurlar. Yarı IPN ise, serbest polimer zincirlerinin çözündüğü bir çapraz bağlı polimer sisteminden oluşur. IPN'lerde, iki ağ arasında ne kimyasal ne de güçlü fiziksel etkileşimler yoktur¹².

3-İyon yüküne göre hidrojeller: Nötral, anyonik, katyonik ve amfoterik hidrojellerden oluşmaktadır. Nötral hidrojeller yapılarında yüklü grup içermeyen homopolimerik veya kopolimerik hidrojellerdir. Uygun çözeltilerdeki çözücünün osmotik basıncı, polimerin yan zincirinin gerilme enerjisi ile dengelendiğinde hidrojeller denge değerine kadar şişme davranışı gösterirler. Genel olarak nötral hidrojellerin şişme ve büzüşme davranışı ortamdaki sıcaklığa bağlı olarak değişim göstermektedir⁸. Negatif yüklü anyonik hidrojeller yapılarında karboksilik asit veya sülfonik asit gibi gruplar içerirler. Dış ortamdaki pH'ye göre denge şişme davranışı gösterirler. Yapılarında karboksilik asit gibi zayıf asidik gruplar içeren hidrojeller asidik pH'da iyonize olamadıkları için büzüşürken bazik pH'larda iyonize olan asidik gruplar arasındaki elektrostatik itme sonucunda şişerler. Amin gibi pozitif yük içeren bazik katyonik hidrojeller ise düşük pH'da iyonlaşma arttığı için elektrostatik itme sebebiyle şişme davranışı gösterirler. Amfoterik hidrojeller ise yapılarında hem negatif hem pozitif yükler içerirler. Anyonik ve katyonik grup içermelerine göre değişik pH'larda şişme veya büzüşme davranışı gösterirler^{8,13}.

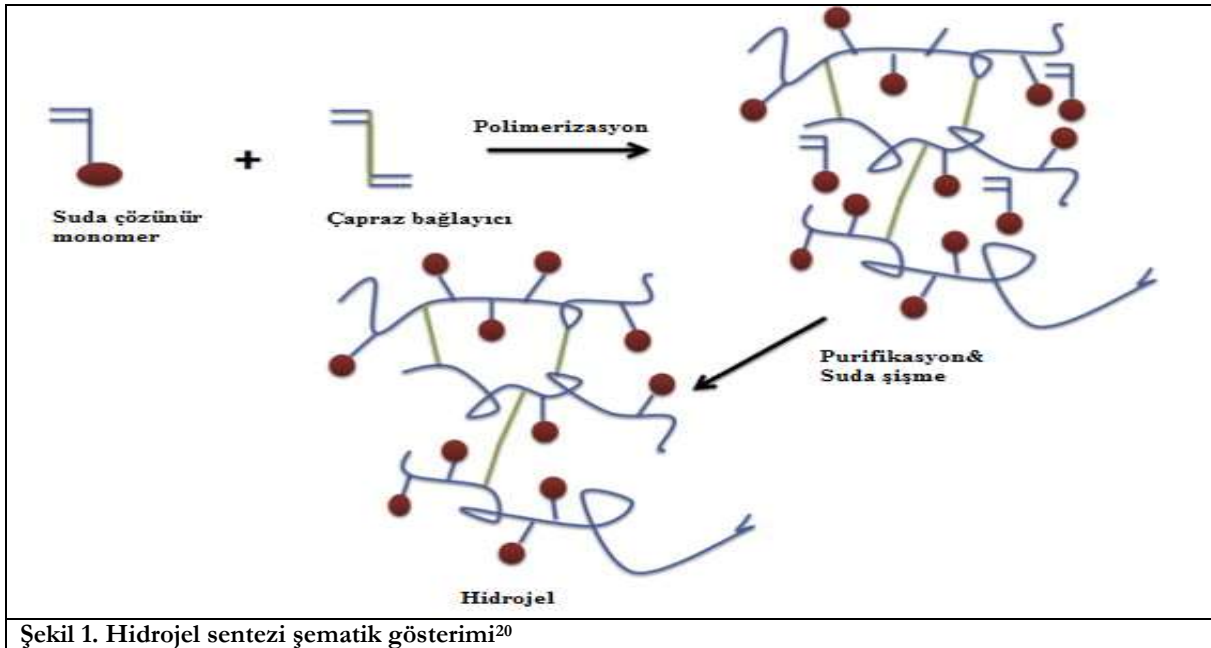
4-Çapraz bağlanma şekillerine göre hidrojeller: Fiziksel ve kimyasal çapraz bağlı hidrojellerden oluşmaktadırlar. Fiziksel hidrojeller van der Waals etkileşimleri, hidrofobik etkileşimler, iyonik etkileşimler ve suda çözünür polimer zincirleri arasındaki hidrojen bağları gibi zayıf ikincil kuvvetler tarafından kendiliğinden oluşur¹⁴. Fiziksel olarak çapraz bağlanmış hidrojeller veya tersinirjeller, nispi üretim kolaylığı ve sentez protokolleri sırasında çapraz bağlama maddelerinin kullanılmaması avantajı nedeniyle önem kazanmışlardır. Fiziksel olarak çapraz bağlanmış jellerin çözünmesi, farklı polimer zincirleri arasında bulunan fiziksel etkileşimler ile önlenir¹⁵. Kimyasal olarak çapraz bağlanmış jellerde, farklı polimer zincirleri arasında kovalent bağlar bulunur. Bu hidrojeller çeşitli fiziksel faktörlerin değiştirilmesiyle tekrar homojen çözeltili haline getirilemedikleri için tersinmez hidrojeller olarak da bilinmektedirler¹⁶.

Hidrojel Sentezi

Hidrojellerin sentezi; reaksiyon başlatıcı, çapraz bağlayıcı ve monomerlerin -belirli koşullar altında- aynı ortamda karıştırılarak çapraz bağlı ağ yapılı polimerik zincirlerinin oluşması yöntemine dayanarak gerçekleştirilir¹¹.

Hidrojeller polimer kimyasında sıkça kullanılan üç farklı yöntem ile sentezlenebilmektedir; bunlar çözelti polimerizasyonu, süspansiyon polimerizasyonu ve emülsiyon polimerizasyonudur.^{17,8} İlk olarak çözelti polimerizasyonunda, nötr veya iyonik monomerler, ısı, redoks veya UV başlatıcısı varlığında çok fonksiyonlu bir çapraz bağlama molekülü ile bağlanır. Çözelti polimerizasyonunun hidrojel oluşumu üzerindeki en büyük avantajı, soğutucu olarak görev yapan çözücünün varlığıdır. Hazırlanan hidrojellerin, istenmeyen monomerlerden, başlatıcılardan ve çapraz bağlayıcılardan kurtulmak için damıtılmış suyla yıkanması gerekir. Bu yöntemde kullanılan tipik çözücüler arasında su, etanol, su/etanol karışımları ve benzil alkol bulunur¹⁷.

İkinci olarak süspansiyon polimerizasyonu, 1 µm ila 1 mm boyut aralığında küresel hidrojel mikropartikülleri hazırlamak için kullanılır. Süspansiyon polimerizasyonunda, monomer çözeltisi, stabilizatör ilavesiyle çözücü olmayan ince damlacıklara dağıtılır. Polimerizasyon serbest radikallerin termal ayrışmasıyla başlatılır. Hazırlanan mikropartiküller daha sonra reaksiyona girmemiş monomerleri, çapraz bağlama maddesini ve başlatıcıyı çıkarmak için yıkanır. Poli (vinil alkol) ve poli (hidroksi etil metakrilat) hidrojel parçacıkları bu yöntemle hazırlanabilir¹⁸. Son olarak heterojen bir polimerizasyon yöntemi olan emülsiyon polimerizasyonu mikron ya da mikron altı kürelerin elde edilmesinde kullanılır. Bir veya daha fazla suda çözünmeyen monomer sulu faz içine dağıtılarak suda çözünür bir başlatıcı ile polimerizasyon gerçekleştirilir. Standart bir polimerizasyonda kullanılan bileşenlere ek olarak küreciklerin stabilizasyonu için sürfaktan veya kitosandan yararlanılabilmektedir. Polimerizasyon başlıca üç aşamada gerçekleşmektedir. Bunlardan ilki çekirdeklenme olarak isimlendirilen basamaktır, ikincisi misel içine monomer moleküllerinin difüzlendiği aşamadır, üçüncüsü ise polimerizasyonun sonlanmasının gerçekleştirildiği basamaktır⁸.



Şekil 1. Hidrojel sentezi şematik gösterimi²⁰

Hidrojellerin Şişme Davranışı

Hidrojellerin yapısında bulunan -OH, -CONH-, -CONH₂, -SO₃H, -COOH gibi polar grupları sayesinde su ile bağlanma gerçekleşir. Su ile bağlı hidrofilik gruplar sebebiyle hidrojinin hacim ve kütesinde artış gözlenir, jel şişmeye başlar¹⁸. Şişme sürekli devam eden bir işlem değildir, kovalent veya fiziksel olarak çapraz bağlı ağın esnekliği, tahribatı önlemek için ağın sınırsız gerilmesini dengeler. Böylece, bu iki zıt kuvvet dengelenerek, şişme basıncı olarak bilinen bir net kuvvet oluşur. Yapılarında tuttukları büyük su miktarı onlara yaşayan dokulara benzer özellikler verdiğinden, biyomedikal alanlarda kullanımı için hidrojelleri oldukça dikkat çekici hale getirmiştir¹⁹.

Hidrojellere akıllı polimerler de denilmektedir. Bunun sebebi ise dış çevrede meydana gelen pH, sıcaklık, iyonik şiddet, çözücü bileşimi, elektriksel alan, manyetik alan, ışık ve basınç gibi değişimlere karşı şişme veya büzüşme davranışı gösterebilmeleridir¹¹.

Hidrojellerin Kullanım Alanları

Yapay malzemelerin insan vücuduyla teması sonucu malzemeyle vücut arasında yüzey serbest enerjisi farkı nedeniyle yabancı cisim reaksiyonu gerçekleşebilir. Hidrojeller ile vücudun serbest yüzey enerjisi yaklaşık olarak benzer olduğundan hidrojel ile hücreler arasında etkileşimler az olup bu durum yabancı cisim reaksiyonunu engellemektedir. Bu sebeple hidrojellerin biyomalzeme olarak kullanılması güvenli hale gelmektedir. Tıp, eczacılık, kozmetik, kimya, tarım ve gıda hidrojellerin önde gelen kullanım alanlarıdır⁴.

Tablo 1. Hidrojellerin Kullanım Alanları⁴

Uygulama Alanı	Kullanılan Hidrojel
Yara örtüsü	Poliüretan, polivinil piroolidon, polietilen glikol, metil selüloz, karboksimetil selüloz, aljinat
İlaç taşınımı	Polivinil piroolidon, poliakrilik asit, karboksimetil selüloz, polivinil alkol, akrilik asit, metakrilik asit, 2-akrilo,2-metil sülfonik asit, kitosan
Diş malzemesi	Hidrokolloidler
Doku mühendisliği, implantlar	Polivinil alkol, poliakrilik asit, hyalüronan, kollajen
Enjekte edilebilir polimer sistemler	Poliesterler, polipeptitler, kitosan
Kozmetik, farmasötik uygulamalar	Arap zamkı, pektin, kitin, kitosan, heparin, nişasta, aljinat

Biyolojik ortamlarda sıkça tercih edilen hidrojellerin özellikleri şu şekildedir;

Aljinat, kahverengi alglerden elde edilir, β -D-mannuronik asit ve α -L-guluronik asit ünitelerinde oluşan negatif yüklü bir polisakkarittir. Kaynak ve işlemeye bağlı olarak, molekül ağırlığı 10-1000 kDa arasında değişmektedir. Aljinat, biyoyumlu, mukoadheziv ve immünojenik olmayan bir polimerdir. Aljinat çözeltisi üzerine çok değerlikli katyonların eklenmesi, hızlı bir şekilde iyonotropik jel oluşturur²⁰.

Karboksimetil selüloz(CMC), selüloz türevlerinden biri olup anyonik suda çözünür bir biyopolimerdir. Hidrofilik, biyoadheziv, pH duyarlı, toksik olmama ve jel oluşturabilmesi gibi özellikleri ile ilaç dağıtımında ve diğer biyomedikal araştırmalarda yararlanılmaktadır²¹.

Poli (etilen glikol)(PEG), bir etilen oksit oligomeridir ve sentetik hidrojel yapımında sıklıkla kullanılan bir sentetik polimerdir. Food and Drug Administration(FDA), PEG'lerin biyoyumluluğu, immünojenik olmaması ve protein molekülleri tarafından absorbe edilmeye direç göstermesi sebebiyle biyomedikal uygulamalarda kullanımını onaylamıştır. Doku mühendisliği, kemik protezleri, yara iyileşmesi ve daha birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır²².

Polivinil piroolidon(PVP) suda çözünür, düşük toksisite gösteren ve film oluşturucu özelliğe sahip biyomedikal alanda sıklıkla kullanılan sentetik hidrojel bileşenidir. PVP monomeri olan N-vinil piroolidon, kontakt lenslerde uygulanması, ilaçların kontrollü verilmesi için ve ilaçların immobilizasyonu için akrilik asit, metakrilatlar ve diğer vinil monomerleri ile kopolimerize edilir²³.

Hyalüronik asit(HA) tekrarlayan D-glukuronik asit, D-N-asetil-glukozamin dimerik ünitelerden oluşan, sülfatlanmamış, dallanmamış, doğrusal bir glikozaminoglikandır. Bu her yerde bulunan, yüksek oranda hidratlanmış polianyon, serumda 100 kDa'dan sıvıda 8000 kDa'ya kadar değişen boyutlarda meydana gelir ve çoğu bağ dokusunun ekstrasellüler matrisine yayılır. HA, doku mühendisliği ve rejeneratif tıpta yarar sağlayan yeni biyomalzemelerin oluşturulması için önemli bir yapı taşı olarak kabul edilir²⁴.

Kitosan, kitinin alkali ortamda deasetilasyonu sonucu elde edilen β (1-4) bağlı N-asetil-D- glukozamin ünitelerinden oluşan lineer katyonik bir polisakkarittir. Kitosan bol bulunurluğu, biyoyumlu ve biyobozunur olması gibi birçok özelliği sayesinde yara iyileştirme, yapı iskeleti oluşturma ve ilaç salım sistemleri gibi geniş bir kullanım alanına sahiptir²⁵.

Guar zamkı; siyam baklasından(Cyamopsis tetragonobolus) elde edilen, galaktoz ve mannoz birimlerinden oluşan doğal iyonik olmayan hidrofilik bir polisakkarittir; jel üretimi için mükemmel bir adaydır. Guar zamkı bazı hidrojeller, ilaç dağıtım, biyosensörler ve su arıtma işlemleri gibi birçok alanda kullanım potansiyeline sahiptir²⁶.

Hidrojellerin Tıpta Kullanımı

Hidrojeller yüksek su içeriği sebebiyle yumuşak bir dokuya sahiptir ve çevre dokular ile sürtünmesi azdır. Aynı zamanda mukozaya yüzeyi ve dokularla düşük miktarda yapışma gösterirler. Yapılarında suyu tutabilen özellikleri nedeniyle vücut sıvılarının atılmasında kullanılabilirler. Biyolojik reaksiyonlarda inerttirler. Canlı dokularla benzerlikleri tıpta uygulamalar için birçok fırsat yaratmaktadır²⁷.

Tıpta hidrojeller; kontakt lens üretiminde, doku mühendisliğinde, ilaç dağıtım sistemlerinde, biyosensörlerde membran olarak, yara örtüsünde, anevrizma tedavisinde ve daha birçok alanda kullanılmaktadır^{27,28}.

a) Yara Örtüsü Olarak Hidrojeller

Yara, ciltte travma veya tıbbi/fizyolojik koşullardan kaynaklanabilecek deri veya mukozanın bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanır. Yaralar cilt katmanlarının ve etkilenen derinin alanına bağlı olarak; yüzeysel(sadece epidermis tabakası), kısmi kalınlıkta(epidermis ve daha derin dermal tabakalar eklenirse) ve tam kalınlıkta (deri altı yağ doku ve derin dokular zarar görürse) olarak üç şekilde ifade edilir. Yaralar genellikle akut veya kronik yaralar olarak da tanımlanır. Kronik yaralar, ulusal sağlık sistemleri için önemli bir maliyeti temsil eden özel hemşirelik bakımı gerektirirler. Etkili pansumanların tasarımı, iyileşme sürecinin yanı sıra, bir hastanın spesifik koşulları ve kullanılan her malzemenin yara üzerindeki etkisine dayanır. Yara iyileşmesini kuruma, enfeksiyon veya anormal bakteri varlığı, nekroz, basınç, travma ve ödem gibi çeşitli faktörler engelleyebilir. 'İdeal' yara tedavi ürünü, fazla eksüdayı ve toksinleri emmeli, yara ile pansuman arasında iyi nem tutmalı, yarayı dış enfeksiyon kaynaklarına karşı korumalı, yaradaki aşırı ısınmayı önlemeli, gazlar için iyi geçirgenliğe sahip olmalı, steriliteyi sağlamalı ve yarada başka bir travmaya sebebiyet vermeden kolayca çıkartılabilmelidir. Hidrojeller ölü dokuyu atan ajanlar, nemli sargılar ve yara bakımı için yapılandırma bileşenleri olarak yaygın şekilde kullanılmaktadırlar. Bununla beraber, jel haline gelmek için başka yara sıvılarına ihtiyaç duymadıklarından kuru yaralara uygundur. Hidrojeller nem verici etkisi ile, otolitik debridmana yardımcı olur aynı zaman da kollajenaz üretimini ve nekrotik yaraların nem içeriğini artırır. Çapraz bağlanmış polimerlerin genişlemesi yoluyla kontamine olmuş eksüdayı emebilirler. Yüksek su içerikleri yaralara buhar ve oksijen sağlar. Soğutma ve nemlendirme etkisi sayesinde acil tedavide tek başına veya diğer ürünlerle kombinasyon halinde kullanılabilirler²⁷.

b) Yanık Tedavisinde Hidrojeller

Hidrojellerin diğer bir kullanım alanı ise yanık tedavisidir. Esnek yapıda olmaları, dayanıklılıkları, antijenik özellik göstermemeleri, çapraz bağları arasındaki boşluklar sebebiyle su buharı ve metabolitleri geçirebilmelerinden dolayı bu sahada kullanım alanı bulmuşlardır. Oksijen ve su tabanlı ilaç geçişine izin veren poliüretan membran destekli hidrojeller yapışkan olmayan yanık sargıları olarak kullanılmaktadırlar⁴.

c) Anevrizma Tedavisinde Hidrojeller

Damarın belli bir bölgesinin genişlemesiyle oluşan anevrizmaların tedavisi ve nüks riskinin azaltılabilmesi için hidrojel embolik sistem(HES) geliştirilmiştir. HES, çözünmeden büyük miktarda su emen çapraz bağlı malzeme (polimer) ile kaplı platin bobinlerden oluşur ve bu nedenle sıvı ve katı benzeri kolloidal bir davranış sergiler. Hidrojel, sıcaklık, çözücü kalitesi, pH ve anevrizmal kese lümenine özgü elektrik alanı da dahil olmak üzere dış uyaranlara cevap olarak ilgili hacim değişikliklerini gösterir. HES kullanımının gerekçesi, anevrizmanın hızlı bir şekilde hacimsel dolumunu geliştirmek ve neointimal proliferasyon için bir yapı iskelesi sağlamaktır²⁹.

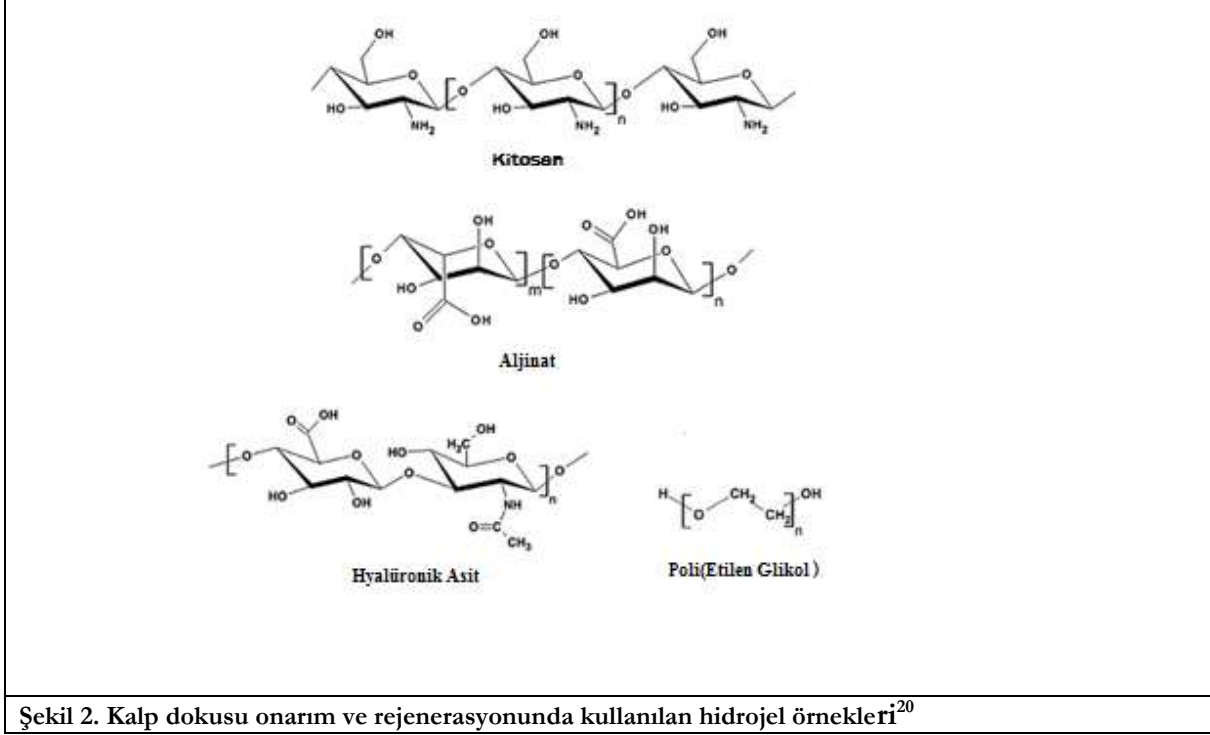
d) Kemik Rejenerasyonunda Hidrojeller

Kemiğin kendi kendine iyileşmesi sınırlıdır, genellikle kemik onarım ve yenilenmesini arttırmak için harici müdahaleler gerekmektedir. Bu alanda kullanılan hidrojeller PEG, aljinat, kitosan ve PVA gibi polimerlerin çapraz bağlanmasıyla oluşturulurlar. Çapraz bağlanan hidrojellere yüklenen büyüme faktörleri(GF), osteojenik hücreler ve mezenkimal kök hücrelerin kontrollü salımı ile osteoprojenitörlerin yaralanma bölgesine götürülmesine ve ardından onların osteoblastlara farklılaşmasını sağlamada önemli bir rol oynarlar. Bu şekilde kemik yapımı uyarımı gerçekleşir. Bu geliştirilen hidrojellerin implante ve enjekte edilebilir farklı formları bulunmaktadır³⁰.

e) Kalp Dokusu Onarımı ve Rejenerasyonunda Hidrojeller

Dünyada ana ölüm nedenleri içerisinde yılda 900.000'den fazla kişiyi etkileyen kardiyovasküler hastalıklar gelmektedir ve miyokard infarktüsü geçiren kişilerin yaklaşık %50'si beş yıl içinde kaybedilmektedir. Son yıllarda kardiyak doku mühendisliği önemli ilerlemeler kaydetmiştir. Bunun sebebi ise kalp onarım ve rejenerasyonu amacıyla enjekte edilebilen hidrojellerin geliştirilmesidir³¹.

Kardiyak doku mühendisliği için; kitosan, aljinat, hyalüronik asit, poli-n-propil akrilamid, PEG gibi doğal ve/veya sentetik hidrojeller kullanılmaktadır. Bu polimerlerle sentezlenen hidrojellere kök hücrelerin, çeşitli büyüme faktörlerinin ve anjiyogenik faktörlerin yüklenmesiyle elde edilen enjekte edilebilen hidrojellerin kalpteki hasarlı dokuların onarımını hızlandırdığı gözlemlenmiştir^{31,20}.



Şekil 2. Kalp dokusu onarım ve rejenerasyonunda kullanılan hidrojel örnekleri²⁰

Aljinat hidrojeller elektrostatik birleşmelere sahip olduğundan hızlı jelleşme özelliği ile kardiyak doku mühendisliği için uygun hale gelmiştir²⁰.

PEG; enjekte edilebilir hidrojellerin hazırlanmasında kullanılan PEG tabanlı sentetik polimerlerin biyoyumlu olduğu ve büyüme faktörlerinin kontrollü salımına yardımcı olarak kardiyak doku mühendisliğinde tercih edildiği gösterilmiştir²⁰.

HA, viskoz özellikleri, suyu tutabilme kabiliyeti, biyoyumluluk ve biyobozunurluk özellikleri nedeniyle doku rejenerasyonu için ümit verici bir malzemedir. Isıya duyarlı, fotopolimerize edilebilir ve enjekte edilebilir HA hidrojelleri geliştirilmiş olup doku mühendisliği için potansiyel olarak gösterilmişlerdir. Enjekte edilebilir HA hidrojellerinin, küçükbaş hayvan modelleri kullanılarak miyokard stresini normalleştirme yetenekleri ortaya konulmuştur²⁰.

f) İlaç Dağıtımında Hidrojeller

Son yıllarda tedavi edici ajanların kontrollü salımı için polimerik dağıtım sistemlerinde yapılan gelişmeler göstermiştir ki bu sistemler yalnızca ilacın kararlılığını korumakla kalmayıp aynı zamanda ilaçların vücuttaki zarar verici koşullardan korunmasını da sağlamaktadır. Ayrıca ilacın uygulama alanında kalma süresini uzatmakla birlikte kısa yarı ömürlü ilaçların aktivite süresini de arttırmaktadır. İlaç dağıtım uygulamalarında kullanılan polimer sistemin bir materyali olan hidrojeller oldukça ilgi çekmektedir. Hidrojel bazlı dağıtım sistemleri oral, rektal, oküler, epidermal ve deri altı uygulamalarında kullanılabilirler^{32,33}.

İlaç yüklü hidrojellerin hazırlanmasında birçok çalışmada ilk olarak ilaç monomer karışımına eklendikten sonra polimerizasyon gerçekleştirilip ilacın hidrojel matrisinde hapsedildiği rapor edilmiştir. Ancak bu şekilde ilaç dağıtım sisteminin hazırlanması çok da avantajlı değildir çünkü ilaç ile monomer arasında oluşabilecek yan reaksiyonlar, ortamdaki uzaklaştırılmayan toksik monomer kalıntıları ve reaksiyon başlatıcıları sistemi tehlikeye sokabilir. Bunun için kullanılması gereken asıl yöntem ilacın eklenmeden önce hidrojinin polimerize edilmesidir. Böylelikle hidrojel uygun çözücüde ekstrakte edilerek reaksiyona girmeyen kalıntı monomerler,

başlatıcılar ya da olası safsızlıklar ortamdaki uzaklaştırılır. Daha sonra kurutma yöntemiyle çözücü ortamdaki uzaklaştırılarak hidrojeller ilaç yüklemeye hazır hale getirilir. İyi şişme sağlayan çözücüde hazırlanmış konsantrite ilaç çözeltisine konulan hidrojel ile ilaç yüklemesi yapılır³².

g) Kontakt Lens Hidrojeller

Oküler yüzey kornea, göz kapakları ve konjonktivadan oluşur. Tüm bu yapıları nemli ve birbirleriyle yumuşak temas halinde tutmak için gözyaşı çok önemlidir. Kontakt lensler doğrudan bu anatomik bölgeye uygulanır ve dünya genelinde 100 milyondan fazla insan tarafından kullanılmaktadır. 1960'lı yıllarda Wichterle ve Lim tarafından kontakt lens uygulamaları için faydalı sentetik biyouyumlu bir malzeme olan PHEMA tabanlı hidrojel tanımlayan ilk kişilerdir⁶. Kontakt lensler esnekliklerine göre çoğunlukla "sert" veya "yumuşak" olarak sınıflandırılırlar. Sert lensler daha uzun ömürlü olsalar bile, daha uzun bir adaptasyon süresi gerektirdikleri için kullanıcılar tarafından tercih edilmemektedirler. Sert kontakt lensler de öncelikle poli (metil metakrilat) (PMMA) veya poli (heksa-floroizopropil metakrilat) (HFIM) gibi hidrofobik malzemeler kullanılırken yumuşak lensler için hidrojeller ya da silikon tabanlı elastomerler kullanılmaktadır³⁴. Çeşitli şirketler tarafından günlük kullanım uygulamaları için N-vinilpirolidon (NVP) ve gliseril metakrilat (GMA) gibi çeşitli hidrofilik monomerler içeren bir dizi hidrojel lens malzemesi geliştirmiştir. Bu geleneksel hidrojellerin oksijen geçirgenliği esas olarak iki faktör tarafından belirlenir: lensin kalınlığı ve lens malzemesinin su ile şişmesinden dolayı su içeriğinin oksijen geçirmeye engel olmamasıdır. Yüksek su içerikli lensler en çok, metakrilik asit ve vinil pirolidon gibi yüksek hidrofilik monomerlere sahip HEMA kullanılarak kopolimer ile elde edilir^{6,34}.

h) Glokom Tedavisinde Hidrojeller

Glokom optik sinirdeki hasardan kaynaklanan görmeye kalıcı olarak zarar verebilecek ve tedavi edilmediğinde körlüğe yol açabilecek bir hastalıktır. Geri dönüşümü olmayan körlüğün ikinci en sık sebebidir³⁵. Tipik olarak aköz humorun içindeki artan göz içi basıncıyla ilişkilidir. Göz karmaşık yapısı ve yabancı maddelere karşı yüksek direnci ile karakterizedir bu sebeple oküler ilaç dağıtımının farmakologlar için büyük problem yaratır³⁶. Mevcut glokom tedavisi göz içi basıncı düşüren ilaçlara dayanmaktadır. Genellikle bu ilaçların hastayla uyumu yetersizdir bu da etkisiz bir tedavi programına neden olmaktadır. Yeni ilaç dağıtım sistemleri yan etkileri azaltırken ilacın lokal ve kontrollü salımını sağlayarak hastanın tedaviye yanıtını iyileştirmede büyük potansiyele sahiptirler. Glokom tedavisi için uygun ilaç dağıtım sistemine karar verirken, ilacın kimyasal yapısını ve etki mekanizmasını bilmek önemlidir. Göz içi basıncı düşüren etkili topikal glokom ilaçları arasında prostaglandin analogları (latanoprost), beta blokerlar (timolol), alfa adrenerjikler (brimonidin), karbonik anhidraz inhibitörleri (dorzolamid) ve kolinerjikler (pilocarpin) bulunur. Hidrojeller tipik olarak, glokom tedavisinde ilaç dağıtımında kullanılırlar. Kontakt lensler, hastalar arasında geniş kullanımları nedeniyle glokom ilaçlarının verilmesinde ilginç adaylardır. Yumuşak kontakt lensler çapraz bağlı hidrofilik polimerlerden yapıldığı için, glokom tedavisinde kullanılan suda çözünebilir ilaçlar yüksek oranda hidrate olmuş polimer ağlardan hızlı bir şekilde ayrılma eğilimindedirler. Bazı hastalarda glokom tedavisinde pilokarpin içeren yumuşak kontakt lensler kullanılmıştır. Ancak hasta rahatsızlığı, ilacın kontrolsüz boşalması ve görmenin düzelmediği bildirilmiştir. Bir başka çalışmada kontrollü timolol salımı, N,N-dietilakrilamid ve metakrilik asitten sentezlenen hidrojellerden elde edilmiştir. Timolol yüklü kontakt lenste pilot çalışma(3 hastada) bu kontakt lenslerin göz içi basıncı düşürebildiğini göstermiştir. Moleküler baskılama, polimerin bileşimini kontrol etmek için kullanılabilir; bu, timololün daha fazla alım ve salımının kontrol edilmesini sağlamaktadır³⁵.

Sonuç

Hidrojeller su varlığında hidrofilik yapılarından dolayı şişebilen üç boyutlu çapraz bağlı polimer yapılarıdır. Bu moleküller çapraz bağlarından dolayı suda çözünmeyen porlu yapıdadırlar. Biyouyumluluk, biyobozunurluk göstermeleri ve canlı dokulara benzerlikleri sebebiyle tıpta gelecek araştırma ve uygulamalarda etkin bir araç olarak kullanılmaya devam edileceklerdir.

Teşekkür

Hidrojeller konusuna yönelmem sürecinde fikirlerini esirgemeyen ve yeni ufuklar açan Doç.Dr. Burcu Okutucu'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Kaynaklar

1. Ferreira NN, Ferreira LMB, CardosoVMO, Boni FI, Souza AL, Gremião MPD. Recent advances in smart hydrogels for biomedical applications: From self-assembly to functional approaches. *Eur Polym J.* 2018;99:117-33
2. Kabiri K, Zohuriaan J. Superabsorbent polymer materials: A review. *Iran Polym J.* 2008;17:451-77.
3. Lin CC, Metters AT. Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling. *Adv Drug Deliv Rev.* 2006;58:1379-1408.
4. Sop ES, Doku genişletme amaçlı hidrojel sentezi, karakterizasyonu ve şişme kinetiği (Yüksek Lisans Tezi). Ankara, Hacettepe Üniversitesi. 2013.
5. Kishida A, Ikada Y, Hydrogels for biomedical and pharmaceutical applications, *Polymeric Biomaterials, Revised and Expanded.* 2nd ed(Eds S. Dumitriu):133-145. Marcel Dekker, Newyork, 2002.
6. Wichterle O, Lim D. Hydrophilic gels for biological use. *Nature.* 1960;185:117-8.
7. Sarsılmaz F, Sarsılmaz C. Ortopedide kullanılan polimer esaslı kompozit malzemeler. *Doğu Anadolu Bölge Arastirmaları Derg.* 2003;3:113-7.
8. Brahma S. pH ve sıcaklığa duyarlı hidrojellerin sentezlenmesi ve ilaç salım davranışlarının modellenmesi (Yüksek Lisans Tezi). Malatya, İnönü Üniversitesi, 2016.
9. Hamidi M, Azadi A, Rafiei P. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60:1638-49.
10. Ullah F, Othman MBH, Javed F, Ahmad Z, Akil HM. Classification, processing and application of hydrogel: A review. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2015;57:414-33.
11. Ahmad EM. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *J Adv Res.* 2015;6:105-21.
12. Pescosolido L, Vermonden T, Malda J, Censi R, Dhert WJA, Alhaique, Hennink WE, Matricardi P. In situ forming IPN hydrogels of calcium alginate and dextran-HEMA for biomedical applications. *Acta Biomater.* 2011;7:1627-33.
13. Peppas NA, Bures P, Leobandung W, Ichikawa H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *Eur J Pharm Biopharm.* 2000;50:27-46.
14. Chung HJ, Park TG. Self-assembled and nanostructured hydrogels for drug delivery and tissue engineering. *Nano Today.* 2009;4:429-37.
15. Varaprasad K, Raghavendra GM, Jayaramudu T, Yallapu MM, Sadiku R. A mini review on hydrogels classification and recent developments in miscellaneous applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017;79:958-71.
16. Hennink WE, Nostrum CF. Novel crosslinking methods to design hydrogels. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002;54:13-36.
17. Ullah F, Othman MBH, Javed F, Ahmad Z, Akil H. Classification, processing and application of hydrogels: A review. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2015;57:414-33.
18. Satish CS, Satish KP, Shivakumar HG. Hydrogels as controlled drug delivery systems: Synthesis, crosslinking, water and drug transport mechanism. *Indian J Pharm Sci.* 2006;68:133-40.
19. Ganji F, Farahani EV. Hydrogels in controlled drug delivery systems. *Iran Polym J.* 2009;18:63-88.
20. Radhakrishnan J, Krishnan UM, Sethuraman S. Hydrogel based injectable scaffolds for cardiac tissue regeneration. *Biotechnol Adv.* 2014;32:449-61.
21. Javanbakht S, Shaabani A. Carboxymethyl cellulose-based oral delivery systems. *Int J Biol Macromol.* 2019;133:21-9.
22. Syed I, Garg S, Sarkar P. Entrapment of essential oils in hydrogels for biomedical applications. *Polymeric Gels: Characterization, Properties and Biomedical Applications*, 1st ed (Eds K. Pal, I Banerjee): 125-141. Woodhead Publishing, Cambridge, 2018.
23. Roy N, Saha N. PVP-based hydrogels: Synthesis, properties and applications. *Hydrogel: Synthesis, Characterization and Applications*, 1st ed (Eds FV. Camara, LJ. Ferreira):227-252. Nova Science Publishers, Lancaster, 2012.
24. Burdick JA, Prestwich GD. Hyaluronic acid hydrogel for biomedical applications. *Adv Mater.* 2011;23:41-56.
25. Hamed H, Moradi S, Hudson SM, Tonelli AE. Chitosan based hydrogels and their applications for drug delivery in wound dressings: A review. *Carbohydr Polym.* 2018;199:445-60.
26. Ragothaman M, Palanisamy T, Kalirajan C. Collagen-poly(dialdehyde) guar gum based porous 3D scaffolds immobilized with growth factor for tissue engineering applications. *Carbohydr Polym.* 2014;114:399-406.
27. Caló E, Khutoryanskiy VV. Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. *Eur Polym J.* 2015;65:252-67.
28. White PM, Lewis S, Gholkar A, Sellar R, Nahser H, Cognard C, Forrester L, Wardlaw JM. Hydrogel-coated coils versus bare platinum coils for the endovascular treatment of intracranial aneurysms(HELPS): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377:1655-62.
29. Serafin Z, Leo GD, Palys A, Nowaczewska M, Beuth W, Sardanelli F. Follow-up of cerebral aneurysm embolization with hydrogel embolic system: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol.* 2015;84:1954-63.
30. Bai X, Gao M, Syed S, Zhuang J, Xu X, Zhang XQ. Bioactive hydrogels for bone regeneration. *Bioact Mater.* 2018;3:401-17.
31. Grigore ME Hydrogels for cardiac tissue repair and regeneration. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2017;4:49-57.
32. Mishra B, Upadhyay M, Reddy ASK, Vasant BG, Muthu MS. Hydrogels: An introduction to a controlled drug delivery device, synthesis and application in drug delivery and tissue engineering. *Austin J Biomed Eng.* 2017;4:1037-49.

33. Peppas NA, Bures P, Leobandung W, Ichikawa H. Hydrogels in pharmaceutical formulations. *Eur J Pharm Biopharm.* 2000;50:27-46.
34. Lloyd A.W., Faragher R.G., Denyer S.P., Ocular biomaterials and implants. *Biomaterials.* 2001;22:769-85.
35. Loh XJ, Lee TC, Ito Y. Hydrogels for biomedical applications. *Polymeric and Self Assembled Hydrogels: From Fundamental Understanding to Applications*, 1st ed (Eds XJ Loh, OA Scherman) :167-209. Royal Society of Chemistry, San Diego, 2013.
36. Aranguez AG, Colligris B, Pintor J. Contact lenses: Promising devices for ocular drug delivery. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2012;29:189-99.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Ayşe Ulusoy
Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Adana, Turkey
e-mail: aulusoy@student.cu.edu.tr

Geliş tarihi/ Received: 08.07.2019

Kabul tarihi/Accepted: 07.10.2019