



# LOKALİZE MEME KANSERİ TEDAVİLERİNDE EFEKTİF İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLER: ENJEKTABL HİDROJELLER

## EFFECTIVE DRUG DELIVERY SYSTEMS IN LOCALIZED BREAST CANCER THERAPIES: INJECTABLE HYDROGELS

Süheyl Furkan KONCA<sup>1,2</sup> , Umut Can ÖZ<sup>3</sup> , Asuman BOZKIR<sup>3\*</sup> 

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, 06135, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, 38039, Kayseri, Türkiye

<sup>3</sup>Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06560, Ankara, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Meme kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık gözlenen kanser türü olup, erken teşhis ve etkili tedavi stratejilerinin geliştirilmesi için sürekli araştırmaların yapılmasını gerektiren kritik bir sağlık sorunudur. Geleneksel kemoterapi uygulamalarındaki spesifik olmayan hedefleme, sistemik toksisite, ilaç direnci, kısıtlı ilaç penetrasyonu gibi sınırlamaların aşılmasında yenilikçi tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. İlaç taşıyıcı sistemler olarak enjektabl hidrojeller biyoparçalanır, biyouyumlu, tasarıma yönelik ayarlanabilir fizikokimyasal özelliklerinin yanı sıra etkin maddenin yüksek verimlilikte yüklenmesini ve salınımını sağlayabilmesi dolayısıyla lokal kanser tedavilerinde ön plana çıkmaktadır. Enjektabl biyoparçalanır hidrojeller özellikle cerrahi sonrası tedavi sürecinde tümör nüksünü ve metastazını önlemede kritik öneme sahiptir. Bu derlemede enjektabl hidrojellerin yapıları, türleri, kanser tedavilerine ilişkin uygulamaları ve antikanser tedavi etkinliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Sonuç ve Tartışma:** Bu derlemede farmasötik ilaç taşıyıcı sistemler olarak enjektabl hidrojellerin yapıları, meme kanseri tedavilerine ilişkin uygulamaları ve meme kanserine yönelik antikanser tedavi etkinlikleri ele alınmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Enjektabl hidrojeller, ilaç taşıyıcı sistem, lokal tedavi, meme kanseri

### ABSTRACT

**Objective:** Breast cancer is the most common cancer in women worldwide and is a critical health problem that requires continuous research for early detection and development of effective treatment strategies. There is a need to develop innovative treatment modalities to overcome the limitations of conventional chemotherapy such as non-specific targeting, systemic toxicity, drug resistance and limited drug penetration. As drug delivery systems, injectable hydrogels have come to the forefront in local cancer treatments due to their biodegradable, biocompatible, design-adjustable physicochemical properties as well as their ability to provide highly efficient loading and release of the active substance. Injectable biodegradable hydrogels are critical in preventing cancer recurrence and metastasis, especially in the post surgical treatment process. In this review, we aimed to evaluate the structures, types, cancer treatment applications and anticancer therapeutic efficacy of injectable hydrogels.

**Result and Discussion:** In this review, the structures of injectable hydrogels as pharmaceutical drug delivery systems, their applications in breast cancer treatments and their anticancer

\* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Asuman Bozkır  
e-posta / e-mail: asuman.bozkir@pharmacy.ankara.edu.tr, Tel. / Phone: +903122033001

Gönderilme / Submitted : 23.08.2023

Kabul / Accepted : 21.09.2023

Yayınlanma / Published : 20.01.2024

*therapeutic efficacy for breast cancer were discussed.*

**Keywords:** *Breast cancer, drug delivery system, injectable hydrogel, local therapy*

## GİRİŞ

Kanser günümüzde en yüksek mortalite oranına sahip hastalıkların başında gelen dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur. Meme kanseri, kanser türleri arasında global onkoloji alanında karşılaşılan en yaygın malignitelerden biri olup kadınlar arasında kanser ilişkili mortalite oranlarını gösteren belirleyici bir faktördür. Demografik parametreler olarak kan grubu ve yaş aralığı, hamilelik ve menopoza gibi üreme ile alakalı faktörler, endokrin ve genetik belirteçler, yaşam tarzıyla ilişkili unsurlar ve advers çevresel faktörler bu patojenezde önemli risk unsurları olarak değerlendirilmektedir [1].

Meme kanseri tedavisinde kullanılan yöntemler arasında adjuvan ve neoadjuvan kemoterapi gibi konvansiyonel stratejilerin yanı sıra cerrahi müdahaleler, radyoterapi, hormon duyarlılığı olan kanser türlerinde hedefleyici uygulamalar ve moleküler tedavi yaklaşımları yer almaktadır [2]. Meme kanserine yönelik tedavilerde, erken teşhisin sağlanması ve yenilikçi tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi kanserin yol açtığı sağlık yükünü önemli ölçüde azaltma potansiyeline sahiptir [3]. Hastalığın özgül yapısı ve çeşitliliği nedeniyle, hastaların kanser karakteristikleri ve kanser evreleri göz önünde bulundurularak mevcut tedavi yaklaşımları kişiye özgü olarak optimize edilmelidir. Geleneksel yöntemler olarak radikal mastektomi ve modifiye radikal mastektomi gibi cerrahi yaklaşımlar, lokal tedaviler için esas teşkil ederken günümüzde meme koruyucu cerrahi prosedürler ve buna eşlik eden radyoterapi de daha yaygın bir tercih haline gelmiştir. Bu tedavi yaklaşımlarına göre lokal olarak ileri evre ve cerrahi müdahaleye uygun meme kanseri vakalarında neoadjuvan kemoterapi kritik bir rol oynamaktadır [4]. Cerrahi rezeksiyon, kemoterapi ve radyoterapi meme kanseri tedavilerinde kullanılan başlıca yöntemlerdir [5]. Özellikle cerrahi rezeksiyon uygulamaları, kanser vakalarında hastalığın tekrarlanmasını önlemek amacıyla geleneksel kemoterapi tedavileriyle desteklenebilmektedir [6]. Fakat geleneksel neoadjuvan kemoterapi uygulamalarında, antikanser ajanlardan kaynaklanan şiddetli yan etkiler tedavi etkinliğini düşüren önemli bir kısıtlayıcı faktördür [7]. Kansere yönelik uygulamalarda, karşılaşılan mevcut sorunların aşılması, daha verimli ve etkili bir tedavinin sağlanması için bu amaç doğrultusunda yeni ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesi ve uygulanması önem arz etmektedir.

Nanopartiküler ilaç taşıyıcı sistemler, düşük toksisiteye sahip olmaları, güvenli ve etkili kontrollü salım sağlayabilmeleri, aktif veya pasif hedeflemeye olanak tanımaları, ilaç direncine karşı tedavi etkinliğini arttırabilmeleri dolayısıyla kanser tedavilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır [8]. Birçok avantajına rağmen, nanopartikül temelli antikanser tedavilerdeki sistemik uygulamalar da sınırlı tedavi etkinliğine sahip olabilmektedir. Bu sınırlılıklar, ilaç taşıyıcı sistemlerde karşılaşılabilen ilk çıkış etkisi ve spesifik olmayan etkileşimlerin yanı sıra tümör heterojenitesi ve doku bariyerleri kaynaklı kısıtlamalardan kaynaklanabilmektedir [9]. Özellikle lokal kanser tedavileri için düşünüldüğünde, kemoterapötik ajanların küçük boyutlarından dolayı hedef bölgeden hızlı bir şekilde eliminasyona uğramaları, uzatılmış lokal etkiyi sağlamada sınırlı kapasiteye sahip olmaları dezavantaj oluşturabilmektedir [10]. Bu aşamada hidrojel temelli ilaç taşıyıcı sistemler, etkili bir lokal tedavinin gerçekleştirilmesinde ön plana çıkmaktadır. Üç boyutlu ağ yapıları, yüksek su tutma kapasiteleri, gözenekli ve geçirgen yapıları, biyouyumlu ve biyoparçalanır özellikleriyle farmasötik uygulamalarda umut vadetmektedirler [11]. Hidrojeller, etkin maddenin sistemik dağılımdan kaynaklı oluşabilecek ciddi yan etkileri önlemesi, hedef bölgede kalma süresini uzatması, tümör dokusunda etkili bir dağılımını sağlaması dolayısıyla terapötik verimliliği yükseltmesi bakımından önemli avantajlar sağlamaktadır [12]. Hidrojellerin bütün temel karakteristik avantajlarına sahip olan enjektabl hidrojeller, birçok farklı terapötik uygulamada kullanılabilirliği gibi [13-16] özellikle kemoterapötik ajanların cerrahi ve implantasyon işlemleri olmaksızın, enjeksiyon yoluyla hedef bölgeye lokal olarak doğrudan uygulanmasını sağlayarak kontrollü salımı mümkün kılmaktadır [17,18]. Enjektabl hidrojeller, sağladığı avantajlar dolayısıyla lokal kanser tedavilerinde ve cerrahi sonrası tümör nükslerinin önüne geçilmesinde önemli ve işlevsel taşıyıcı sistemlerdir [19].

Bu derlemede farmasötik ilaç taşıyıcı sistemler olarak enjektabl hidrojellerin yapıları, meme kanseri tedavilerine ilişkin uygulamaları ve meme kanserine yönelik antikanser tedavi etkinliklerinin

değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

### Hidrojellerin Sınıflandırılması

Kanser tedavisine yönelik uygulamalar için yüksek terapötik etkinliğe ve verimliliğe sahip enjektabl hidrojel sistemlerinin eldesinde, biyoyumluluk, şişme oranı, geçirgenlik, mekanik dayanıklılık ve salım profili gibi karakteristik özellikler göz önünde bulundurulmalıdır. Biyoyumlu özellikteki hidrojel yapılarının, uygulama bölgesindeki parçalanma ve dağılımı sonrasında, herhangi bir akut veya kronik fizyolojik tepki ve toksisite oluşturmaması hedeflenmelidir [20]. Birçok farklı yöntem ve malzeme ile elde edilebilen hidrojeller, hammadde tipine, bileşen yapılarına, çapraz bağ türüne, elektrik yüküne, boyutlarına, şişme özelliklerine, mekanik özelliklerine, uyaran duyarlılıklarına göre sınıflandırılmaktadır [21,22]. Bu derlemede hidrojel türleri, Şekil 1’de belirtildiği üzere bileşenlerine ve uyaran duyarlılıklarına göre incelenmiştir.



Şekil 1. Hidrojellerin bileşen yapılarına ve uyaran duyarlılığına göre sınıflandırılması

### Bileşenlerine Göre Hidrojel Türleri

#### Doğal Polisakkarit Polimer Hidrojeller

Doğal polisakkarit polimerler, bitkilerden, hayvanlardan ve mikroorganizmalardan olmak üzere çok çeşitli kaynaklardan elde edilebilmektedir. Ekstraselüler matriks ile benzer yapıda olmaları, yüksek biyoyumluluk özellikleri ve yüksek su tutma kapasitelerinin yanı sıra hedeflenen mekanik parametrelere göre modifiye edilebilme özelliklerine sahiptirler [23]. Doğal polisakkarit polimer hidrojeller, aljinat, dekstran, gellan, hyalüronik asit, kitozan, nişasta ve selüloz yapılarıyla elde edilebilmektedir [21-30]. Lokalize kanser tedavisinin amaçlandığı bir çalışmada, immünojenik hücre ölümünü indükleyen kemoterapötik ajan oksaliptin ve doksorubisin (DOX) etkin madde olarak kullanılmış, immün adjuvan R837 ile "kokteyl" kemoimmünoterapötik bileşikler tasarlanarak aljinat ile formüle edilmiştir. Kokteyl terapötik solüsyon, lokal tümör enjeksiyonunu takiben endojen kalsiyum iyonlarının varlığında Aljinat-Ca<sup>2+</sup> hidrojelleri oluşturarak, terapötik bileşenlerin tümör içinde tutulmasını ve kontrollü salınımını sağlamıştır. Çalışmada lokalize kemoimmünoterapinin primer tümörleri ortadan kaldırabildiği, çevre dokularda tümör oluşumunu inhibe edebildiği ve ayrıca CT26 kolon kanser tümör modelinde tümör nüksünü önleyebildiği gösterilmiştir [28]. Oksaliptin konjuge G5 poliamidoamin ve oksitlenmiş dekstrandandan oluşan nanopartikül-hidrojel yapıdaki nanokompozit enjektabl hidrojel formülasyonunun, *in vivo* modellerde üç haftadan daha uzun süre hedef bölgede kalabildiği, 4T1 meme kanseri ortotopik primer tümörlerine karşı yüksek inhibisyon etkisi sağladığı,

lenf düğümlerine ve akciğerlere metastazı önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir [24]. Doğal hidrojel, birçok avantajına rağmen zayıf mekanik özelliklere sahip olması, düşük fiziksel ve kimyasal stabiliteye sahip olmaları dezavantaj oluşturabilmektedir. Bu olumsuz özelliklerini geliştirmek amacıyla doğal polimerler modifiye edilerek veya sentetik polimerlerle beraber kullanılabilir [31]. Bu türden iyileştirmenin yapıldığı bir çalışmada PCL-PEG-PCL (PCEC) nanopartikülleri ile enkapsüle edilen paklitaksel (PTX), epirubisin-hyalüronik asit hidrojelini karıştırılarak formülasyon (PPNPs/EPB-HA Jel) elde edilmiştir. Bu enjektabl hidrojel formülasyonunda, 4T1 meme kanseri modelinde sistemik toksisite olmaksızın her iki terapötik ajanın da kontrollü salımı sağlanmış ve sinerjistik etki sonucunda tümör nüksünün ve akciğer metastazının etkili bir şekilde önlediği bildirilmiştir [27].

### Sentetik Polimer Hidrojeller

Sentetik polimerler, yüksek mekanik stabiliteye sahip modifiye edilebilir mikro yapıları, ayarlanabilir kimyasal bileşimleri ve biyoparçalanabilir özellikleriyle hidrojel formülasyonlarında sıklıkla kullanılmaktadır [32,33]. Poli(etilen glikol) (PEG), poli( $\epsilon$ -kaprolakton) (PCL), poli(etilen oksit) (PEO), poli(laktik ko-glikolik asit) (PLGA), poli(vinil alkol) (PVA), poliakrilamid (PAM) ve poli(2-hidroksi metakrilat) (PHEMA) polimerleri hidrojel formülasyonlarında farmasötik uygulamalarda yaygın olarak kullanılan polimerlerdir [34-39]. Lei ve arkadaşları PTX yüklü poli(etilen glikol)-poli( $\epsilon$ -kaprolakton)-poli(etilen glikol) (PECE) enjektabl hidrojelini uygulanan 4T1 meme kanseri modelinde, primer tümör rezeksiyonunu takiben yara iyileşme süresinin kısalacağını, tümör proliferasyonunun inhibe olduğunu ve tümör nüksünün önlendiğini bildirmişlerdir [40]. Glioblastoma lokal tedavisinde, salinomisin yüklü poli(etilen oksit)/poli(propilen oksit)/poli(etilen oksit) (PEO-PPO-PEO) ve Pluronic F127 ile hazırlanan hidrojelilerin etkinliğinin incelendiği bir çalışmada, 7 gün süreli kontrollü salım elde edilmiş, glioblastoma hücrelerinde hücre proliferasyonunun inhibisyonuyla birlikte apoptoz sağlanmış ve subkütan U251 zenograft nude farelerde tümör büyümesinin 4-6 kat azaldığı gösterilmiştir [41].

### Protein Temelli Hidrojeller

Protein polipeptid temelli hidrojel, fonksiyonel üniteleri dolayısıyla yüzey modifikasyonlarına imkân sağlaması, dış uyaranlara hızlı yanıt vermesi, biyoparçalanır yapıda olması, kolay sentezlenebilir olması, düşük immünojenisite ve toksisiteye sahip olması gibi özellikleriyle öne çıkmaktadırlar [42]. Protein temelli sentezlenen hidrojel, hücre ekstraselüler matrikse benzerlikleri dolayısıyla, sentetik polimerlere kıyasla daha yüksek biyoyumlu özellikler gösterirler [43]. Farmasötik alanda, kollajen, elastin, fibrin, ipek fibroin ve jelatin protein temelli hidrojelilerin eldesinde yaygın olarak kullanılan bileşenlerdir [44-48]. Yu ve arkadaşları, metoksi poli(etilen glikol)-b-poli( $\gamma$ -etil-L-glutamat) diblok kopolimeriyle (mPEG-b-PELG) C26 kolon kanserine yönelik *in situ* termo jelleştirici hidrojel sentezlemişlerdir. Kombretastatin A4 disodyum fosfat (CA4P) ve sisplatin (CDDP) etkin maddelerinin kombine tedavisini sağlayan hidrojel formülasyonu, lokal uygulamada yüksek antitümör etkinlik göstermiştir [49]. Nie ve arkadaşları, DOX'un kontrollü salımı ve filamentler arasında güçlü  $\pi$ - $\pi$  bağ etkileşiminin sürdürülmesi için heksapeptid hidrojelatör (FEF3K) kullanarak, DOX yüklü antiparalel  $\beta$ -tabaka yapıda enjektabl hidrojel elde etmişlerdir. Meme kanseri fare modelinde, cerrahi sonrası tümör nüksüne karşı yüksek terapötik etki ve hızlı yara iyileşme etkilerinin gözlemlendiğini bildirmişlerdir [50]. Ayrıca protein temelli hidrojelilerin kemoterapi, immünoterapi, fototermal terapi uygulamalarında da etkinliğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır [51-53].

### DNA Hidrojeller

DNA hidrojel, üç boyutlu yapıya sahip dallanmış DNA zincirlerinin, sulu çözeltide çapraz bağlanma reaksiyonları sonucunda elde edilirler. DNA hidrojel, kolay modifiye edilebilir, biyoyumlu, biyolojik olarak parçalanabilir ve ekonomik olarak üretilebilen yapılardır [54]. DNA hidrojel sentezinde çeşitli yaklaşımlar mevcuttur. En sık kullanılan yöntemlerden biri olarak DNA dizilerinin kullanıldığı yöntemde, DNA'nın tamamlayıcı zincirleri ile bağlayıcı gruplar kullanılır. DNA primerleri, DNA'nın hibridizasyonunda tamamlayıcı zincirle etkileşime girerek üç boyutlu DNA ağ yapısı oluşturulur. Enzimatik ligasyon tekniğinde, enzimatik polimeraz amplifikasyon reaksiyonlarından faydalanılarak DNA zincirleri birleştirilir. DNA'nın sarmal yapı oluşturması temelli yöntemde, birleşik dairesel amplifikasyon ve çoklu primer zincir amplifikasyonunun uygulanmasıyla

uzun DNA zincirlerinin sentezlenmesini sağlar [55]. Tamamı DNA bazlı yapıtaşlarından oluşan hidrojellerde, birçok avantaja rağmen uygulamada bazı dezavantajlar da bulunmaktadır. DNA'da fonksiyonel grup sayısının az olması, ileri kimyasal modifikasyonları oldukça zorlaştırır ve hidrojelin fonksiyonel özelliklerinin ayarlanabilmesini kısıtlar. Bunun yanı sıra DNA'nın negatif yüklü olması ve stabilite sorunları da dezavantajlar arasındadır [55]. DNA ve RNA zinciri içeren hidrojeller, kanser tedavilerinde ve gen terapilerinde efektif olarak kullanılabilir. Kanser metastaz faktörü kemokin reseptörü CXCR4'ün, tümör baskılayıcı ve inhibitör siRNA duplekslerinin sentetik polikationik reaktifler eklenmeden elde edilen RNA-üçlü sarmal hidrojel ile gen terapisinin yapıldığı bir çalışmada, *in vitro* ve *in vivo* modellerde MDA-MB-231 üçlü negatif meme kanseri modelinde miRNA ifadenmesi baskılanarak yüksek gen susturma etkinliği sağlanmıştır [56]. Zhang ve arkadaşları lokal kanser tedavisine yönelik cerrahi sonrası uygulama için geliştirdikleri kamptotesin yüklü nükleaz ve glutasyon duyarlı enjektabl DNA hidrojeller ile HCT 116 kolon kanserinde tümör nüksüne karşı yüksek terapötik etkinlik sağladıklarını bildirmişlerdir [57].

### Hibrit Hidrojeller

Hibrit hidrojeller, çeşitli polimerlerin, nanopartiküllerin, karbonhidratların, peptid ve proteinlerin farklı çapraz bağlama yöntemleri uygulanarak, tedavide hedeflenen karakteristiklere uygun olarak üretilen hidrojellerdir [58]. Cimen ve arkadaşları lokal meme kanseri modeline yönelik olarak geliştirdikleri formülasyonda, hidrazid fonksiyonelleştirilmiş jelatin (Gel-ADH) ve aldehit fonksiyonelleştirilmiş PEG (diBA-PEG) polimerleri arasında hidrazon bağı oluşturarak, kendini onarabilen, enjektabl, pH duyarlı özellikte elde ettikleri hidrojel ile DOX yüklü laponit (LAP) nanodisklerini entegre ederek Gel-ADH/diBA-PEG/LAP-DOX enjektabl hidrojel sistemini üretmişlerdir. Bu hibrit hidrojel formülasyonunda, LAP-DOX elektrostatik etkileşimi sonucunda DOX etkin maddesinin 10 günlük sürede pH 5.0'de % 31.76, pH 7.4'te % 25.24 salım değerleri ile pH duyarlı uzatılmış salım profili elde ettiklerini, 30 günlük süre sonrasında hidrojelin % 40 rezidüel ağırlık ile tümör pH ortamında yüksek jel stabilitesi ve uzun biyoparçalanma ömrü gösterdiğini bildirmişlerdir. [59]. Başka bir çalışmada, üçlü meme kanseri modeline yönelik lokal tedavide, kationik/nötral DOX yüklü lipit nanopartiküller, bakteriyel selüloz matriks ile kombine edilerek (BC-NLCs-NH) hidrojel formülasyonu elde edilmiştir. Taşıyıcı sistemin tümör içi uygulamasında, kontrol DOX'a kıyasla ödem, nekroz, inflamasyon gibi yan etkiler gözlenmezken ve daha yüksek antikanser etkinlik gözlenmiştir [60].

### Uyaran Duyarlılığına Göre Hidrojeller

Hidrojel sistemlerde, hidrojellerin büzülmesi veya şişmesi sonucunda etkin madde difüzyon yoluyla polimer ağı üzerinden taşınarak yer değiştirir. Buradaki jel karakteristikleri kontrollü salım dinamiklerini belirler. Hidrojellerdeki şişme davranışı, mekanik dayanıklılık veya geçirgenlik gibi nitelikler, endojen veya eksojen uyaran maruziyeti ile değişebiliyorsa bu taşıyıcı sistemler, uyarıya yanıt veren hidrojeller, akıllı hidrojeller veya uyaran duyarlı hidrojeller olarak adlandırılabilir. Bu sistemlerde, uyaran duyarlı polimerler yapıya katılarak hidrojeller özelleştirilmektedir [43]. Uyananlar türüne göre temel olarak endojen ve eksojen uyaran olarak ayrılabilir. Enzimler, pH, ATP, hidrojen peroksit, redoks potansiyeli, hipoksi koşulları endojen uyaranlar arasında yer alırken, manyetik alan, sıcaklık, ultrason, ışık ve elektrik alan değişimleri eksojen uyaranlar arasında yer almaktadır [61-63]. Endojen uyaranlara kıyasla eksojen uyaranlarla elde edilen manipülasyonlar daha etkili olmaktadır [63]. Bu kısımda uyaran türüne göre hidrojeller sınıflandırılarak yapısal özelliklerine ve kanser alanında kullanımlarına yer verilmiştir.

### Sıcaklık Duyarlı Hidrojeller

Sıcaklık gradyanına göre şişme ve faz değişim özellikleri gösteren hidrojeller, sıcaklık duyarlı hidrojeller olarak adlandırılmaktadır. Sıcaklık uyarımına duyarlı polimer çözeltilerde, sıcaklık değişimi sol-jel faz geçişini sağlar. Polimer çözeltisinin tek fazdan ikili faza (sulu polimer zengin faz) geçtiği sıcaklık, kritik çözelti sıcaklığıdır [64]. Çoğu ısıya duyarlı polimerin, su içinde ilgili hidrojelin hacim faz geçiş sıcaklığına benzer bir alt kritik çözelti sıcaklığı (LCST) vardır. Bu polimerler, LCST'nin altındaki sıcaklıklarda su ile karışabilir ancak sıcaklık LCST'nin üstüne çıktığında çözünürlüğün

düşmesiyle çözültiden ayrılır ve jel yapının oluşumunu sağlar. Isıya duyarlı polimerlerin, üst kritik çözültü sıcaklığı (UCST) gösterdiği durumlarda ise ortamı UCST'den daha yüksek sıcaklığa ısıtmak, polimer zincirlerinin çözünmesini sağlar. Faz geçiş sıcaklığı vücut sıcaklığına yakın olan ısıya duyarlı polimerler, genellikle LCST tipi polimerlerdir [65]. Seçilen polimer yapısı ve konsantrasyon ile ayarlanabilen hidrofilik-hidrofobik denge, jelleşme sıcaklığını belirleyen önemli bir faktördür. Farmasötik uygulamalarda genellikle sol-jel geçiş sıcaklığı için fizyolojik sıcaklık olan 37°C hedeflenmektedir [65]. Sıcaklık duyarlı hidrojel tasarımı kitozan, selüloz türevleri gibi doğal polimerler kullanılabilirken, sentetik kaynaklı olarak da poli N-izopropilakrilamid (pNiPAM), poli (etilen oksit)-b-poli (propilen oksit)-b-poli (etilen oksit) (PEO-PPO-PEO; Poloksamer), PEG-b-PCL, PEG-b-PLGA ve PEG-b-PLA gibi polimerler kullanılabilir [66-73]. Lokal kanser uygulamalarında, *in situ* jel formülasyonlarında etkin maddenin çözültü formunda çözünmüş olması, formülasyonun enjeksiyon sonrasında vücut sıcaklığındaki uygulama bölgesinde jel hale geçmesi, uzun süre stabilitesini koruyabilmesi ve enjektabl özelliğini koruması hedeflenmektedir [74]. Zhao ve arkadaşları, dissolüsyon yöntemiyle hazırladıkları PLGA-PEG-PLGA ısı duyarlı hidrojele, PTX nanokristalleri ve niklosamid nanokristallerini kombine şekilde yükleyerek, üçlü negatif meme kanserine karşı tümör içi uygulamada tek dozda antiproliferatif ve anti kanser etki elde etmişlerdir [70]. PDLLA-PEG-PDLLA polimerlerinin kullanıldığı diğer bir çalışmada, stabilitenin artırılması için üçlü blok kopolimerin fonksiyonel grupları modifiye edilerek uzatılmış salım nitelikleri geliştirilmiştir. DOX yüklü DMXAA konjuge mPEG-PLGA miseller (DOX-mPPD), PDLLA-PEG-PDLLA polimerleriyle hazırlanan sıcaklık duyarlı hidrojel ile karıştırılmış, 40 günlük sürede % 60.27 DOX, % 44.55 DMXAA oranlarda etkin maddelerin kümülatif salımı elde edilmiş, hayvan modelinde tekli doz uygulamasıyla yüksek anti vasküler ve anti kanser etki elde edildiği bildirilmiştir [75]. Fan ve arkadaşları tümör rezeksiyonu sonrasında cerrahi sonrası uygulama için tasarladıkları Poloksamer 407, Poloksamer 188, Karbomer 974P bazlı ısı duyarlı hidrojel formülasyonunu, PTX nanokristalleri karıştırılarak (PTX-NCS-Gel) cerrahi kavitedeki yara bölgesine sürerek doğrudan uygulama sağlamışlardır. 4T1-Luc üçlü negatif meme kanseri modelinde, rezidüye uygulanan PTX-NCS-Gel formülasyonunun efektif şekilde tümör nüksünü ve akciğer metastazını önlediğini bildirmişlerdir [76].

### pH Duyarlı Hidrojeller

Kanser hücresi ortamı ve mikro çevresi, hücrede sitoplazmanın artan alkalileşme göstermesi ve hücre dışı ortamın asitlenmesi ile karakterize edilmektedir. Alkali sitoplazmadaki pH artışı, hücrede glikolizi indükleyebilmekte ve hücrelerin hipoksiye adaptasyonunu sağlayarak kanser hücre proliferasyonunu arttırmaktadır [77]. Kanser tedavisi uygulamalarında, etkin maddenin kanser hücreleri üzerinde etkinlik gösterirken aynı zamanda sağlıklı dokularda olumsuz yan etkilerin azaltılması amaçlanmaktadır. Özellikle lokal kanser tedavilerinde, tümör mikro çevresindeki pH değişiminden faydalanılarak, etkin maddenin kanser hücrelerinin bulunduğu bölgede salımına olanak sağlayan pH duyarlı hidrojellerin kullanımı önem arz etmektedir [78]. pH duyarlı hidrojellerin üretiminde, zayıf asidik veya bazik fonksiyonel gruplara sahip polimerler tercih edilmektedir. Bu fonksiyonel gruplar, asidik pH koşullarda proton kabul ederken, bazik pH koşullarda protonları serbest bırakma eğilimindedir. Polielektrolitlerin oluşumu, elektrostatik etkileşimlere ve pKa değerlerine dayalı yük değişimlerinden kaynaklanır. Elektrolitler, hidrofobik/hidrofilik geçişler aracılığıyla hidrojel çözümlük özelliklerini değiştirir. Dolayısıyla hidrojelde şişme/büzülme davranışı değişir ve farklı pH değerlerinde farklı etkin madde salım profilleri elde edilmiş olur [79].

Lokal ilaç uygulamalarında, pH duyarlı hidrojellerin tasarımı için tümör dokularının asidozu temel alınarak iki ana yönteme başvurulmaktadır. İlk yaklaşımda, katyonik yapıdaki polibazlar olarak kabul edilen, hidrofobik omurgaya bağlı, çok sayıda zayıf baz (amin vb.) grubu içeren pH duyarlı polimerler seçilir. Katyonik bir polimerin pKa değeri, görece asidik bir ortamda bulunduğu, dolayısıyla ortamın pH'ından daha yüksek olduğunda, amin grupları protonlanarak pozitif bir yük ( $NH^{3+}$ ) kazanır. Böylece bu yükler arasındaki elektrostatik itme ile polimer zincirinin genişlemesi ve hidrojel çözümlük özellikleri tetiklenir [80]. İkinci yaklaşımda, polimer matrisinde veya polimer ile etkin madde arasında, pH duyarlı bağlar oluşturmak için kararsız asit bağlarının eklenmesi gereklidir. Bu tür bağlar, enzimatik reaksiyonların etkisiyle ekstraselüler sıvıda, tümör hücresinin endozom veya lizozomlarında endositoz sonucunda parçalanır. Hidrazon gibi dinamik kovalent bağlar, fizyolojik pH seviyesinde (pH

7.4) hidrolize karşı stabil iken, hafif asidik bir pH ortamında hızla parçalanma eğilimi gösterirler [80]. Bu iki stratejide de bağların kırılması sonucunda enkapsüle veya konjuge etkin maddenin ortama salımı hedeflenir. Liu ve arkadaşları, lokal meme kanseri tedavisinde gemitabin ve PTX antikanser ajanlarının eş zamanlı salımını sağlayan, tasarım ve sentezini yaptıkları OE (VKVKVOVK-VDPPT-KVEVKVKV-NH<sub>2</sub>) peptidi ile pH duyarlı enjektabl hidrojel elde etmişlerdir. Formülasyonda, pH değişimine bağlı olarak nötral koşullardaki  $\beta$ -levha ikincil yapılarının protonasyonu ile salım kinetikleri de değişiklik göstermiştir. OE hidrojelinden hidrofobik karakterdeki PTX'in pH 5.8 ve pH 7.4 ortamında salımı sırasıyla 7 gün içinde % 96.90 ve % 38.98 iken, hidrofilik karakterdeki gemitabinin sırasıyla pH 5.8 ve pH 7.4 olan ortamlarda 3 gün içinde % 99.99 ve % 99.63 olarak salındığını bildirmişlerdir [81]. Sharma ve arkadaşları, glikoksilik hidrazon bağları aracılığıyla 8-kol PEG glikoksilik aldehit çapraz bağlanması sonucu elde ettikleri hidrojelde, kovalent olarak PEG-DOX konjugatını polimer matriksine enkapsüle etmişlerdir. Nötral pH'da yüksek hidrolitik stabilite gösteren hidrazon bağları dolayısıyla, hidrojin şişme davranışı ve konjugatların matriksten ayrılma hızı düşük pH'ya kıyasla daha yavaş olmuştur. 40 günlük salım sonrasında DOX'un tümör koşullarında (pH 6.4) % 81.33, fizyolojik koşullarda (pH 7.4) % 42.87 kümülatif salımı sağlanmış, A549 akciğer kanseri hücrelerine karşı lokal uygulamada uzun süreli uzatılmış salım elde edilmiştir [82].

### **Işık Duyarlı Hidrojeller**

Işık, uyarıcı yoğunluğu, dalga boyu, maruziyet süresi ve ışın çapı gibi parametreler ile kolaylıkla manipüle edilebilen, güvenli, hızlı etkili ve invazif olmayan bir dış uyarıcı olarak değerlendirilir [83]. Işığa duyarlı hidrojellerde, ışık duyarlı kimyasal grupların polimerik yapıya dahil edilmesiyle formülasyona ışıkla uyarılabilme özelliği kazandırılır. Bu taşıyıcı sistemler, optik bir uyarıcıya yanıt olarak fiziksel veya kimyasal değişim gösterebilir. Işık uyarıcı, hidrojellerdeki ışık duyarlı grupların kırılmasına, izomerizasyonuna ve dimerizasyonuna neden olabilir. Böylece hidrojel yapıdaki kısmi veya tam çapraz bağların çözülmesine, bozunmasına, şişmesine veya büzülmesine yol açar. Işık duyarlı sistemlerde, fotoizomerizasyon, fotokimyasal reaksiyon ve fototermal reaksiyon olmak üzere üç temel yanıt mekanizması bulunmaktadır [84]. Fotoizomerizasyonda, hidrojel yapısında yer alan belirli motiflerin foto-indüklenmiş izomerizasyonu ile, hidrojele ait çapraz bağ yoğunluğu, yük durumu veya hidrofilik yapı özellikleri değiştirilir. Genellikle ışıkla uyarılan hidrojellerde, trans konformasyondan cis konformasyona geçiş gerçekleşir. Bu süreçte hidrojellerin gözenek boyutları büyür ve etkin maddelerin difüzyonla matris dışına çıkışı sağlanır. Bu uygulama, hidrojel kimyasal bağlarını koparılmaksızın ve yan ürün oluşturmaksızın gerçekleştirilen, genellikle geri dönüşümlü ve tekrarlanabilir bir yöntemdir [85]. Foto kimyasal reaksiyonlarda, hidrojel yapıda meydana gelen bağ parçalanması, bağ oluşumu, bağ değişimi ile hidrojelde ağ yapısı ve konfigürasyonda değişiklikler sağlanır. Böylelikle etkin madde salımı tetiklenir. Tüm foto kimyasal reaksiyonlar arasında foto parçalanma, etkin maddenin kontrollü salımı için en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Bu yöntemde, foto parçalanabilir bağlayıcılar hidrojel yapısına dahil edilir ve ışıkla maruziyeti ile parçalanabilen yapılar oluşturulur [86]. Fototermal bir reaksiyonda, hedef yapıda bulunan ışığa duyarlı bileşenler, ışık enerjisini termal enerjiye çevirerek malzemenin sıcaklığını artırır. Jelin iç sıcaklığı, faz geçiş koşulunu sağladığında jel uyarıcıya tepki gösterir ve jelin mekanik özelliklerinde modifikasyon sağlanmış olur [87]. Mi ve arkadaşları, üçlü negatif rezidüel meme kanserine yönelik lokal tedavide kullanılmak üzere fotopolimerizasyon yöntemi ile sentezledikleri PEG dimetakrilat (PEG-DMA) ve serisin metakrilat (SER-MA) bazlı enjektabl hidrojele, DNA metilasyon inhibitörü desitabin (DEC) ve gambojik asitin PLGA enkapsülasyonu ile elde edilmiş nanopartiküller (GA-NP) yükleyerek, meme kanserinde tümör nüksünün önlenmesini, cerrahi operasyon sonrası yara iyileşmesinin ve doku yenilenmesinin artırılmasını amaçlamışlardır. PEG-DMA/SER-MA hidrojel yapısında, DEC'in yaklaşık olarak tamamının salımı 2 saatlik sürede gerçekleşirken, GA-NP sayesinde gambojik asitin 48 saatlik süre ile % 60 uzatılmış salımı sağlanmıştır. Çalışma ekibi, hidrojel formülasyonlarının 4T1 hücre modelinde ve ortopedik 4T1 BALB/c fare modelinde, tümör hücrelerinde piroptozla indüklenen immün cevabı artırarak yüksek terapötik etkinlikle akciğer metastazı ve lokal tümör nüksünün inhibasyonunun sağlandığını bildirmişlerdir [88].

### **Redoks Duyarlı Hidrojeller**

Redoks duyarlı ilaç taşıyıcı sistemler, tümör mikro çevresi ile sağlıklı dokular arasındaki

redüksiyon potansiyeli farkını baz alarak tasarlanmış sistemlerdir. Hayvan hücrelerinde en bol miktarda bulunan redoks ikilisi Glutasyon (GSH)-Glutasyon disülfid (GSSG) çiftidir. GSH değerleri, sağlıklı hücelere kıyasla tümör hücrelerinde çok daha yüksek seviyededir [89]. Redoks duyarlı hidrojenler, GSH'deki tiyol gruplarından elektron alabilen, GSH'yi indirgeyebilen reaktif grupların (disülfid vb.) yapıya eklenmesiyle elde edilirler. Temel olarak redoks duyarlı hidrojenlerin eldesinde, disülfid bağlarının hidrojenli oluşturan polimer yapıya doğrudan bağlanması veya disülfid içeren çapraz bağlayıcılar aracılığıyla bağlanarak polimer yapıya dahil edilmesi yer almaktadır [90]. Disülfid bağları, GSH gibi bir indirgeyici ajan varlığında elektron verici olarak işlev görür ve GSSG'ye oksitlenir. Oksidasyon duyarlı hidrojenlerde ise hidrojenin bozunması ve etkin madde salımının sağlanabilmesi reaktif oksijen türlerine (ROS) bağımlıdır. Bu oksidatif türler, endojen olarak mitokondride veya eksojen olarak bir fotosensitizör aracılığı ile üretilebilmektedir [91].  $\beta$ -siklodekstrin konjuge dekstran polimerinin ( $\beta$ CD-Dex) ve disülfid içeren bis-adamantan-tetraetilen glikol (bis-Ada-TEG-SS) çapraz bağlayıcısının sulu çözelti ortamında kendiliğinden birleşmesiyle hidrojenin elde edildiği bir çalışmada, çapraz bağlayıcılar sayesinde hidrojenle endojen indirgeyici ajan olan GSH ile etkileştiğinde parçalanabilme özelliği kazandırılmıştır. Buna ilaveten kovalent olmayan etkileşimlerle, DOX yüklü hidrojenlerin, siklik peptid bazlı hedefleyici yapı olan adamantan konjuge cRGDfK (Ada-cRGD) ile tümör spesifik hedeflenmesi sağlanmıştır. Hidrojelden DOX salımının, 72 saat sonrasında ekstraselüler ortam pH 7.4'te % 20 iken, tümör mikro çevresi modellemesinin pH 5.4 ve GSH ile sağlandığı salım ortamında % 86 olduğu gösterilmiştir. Yüklü olmayan hidrojenler, kontrol hücrelerde sitotoksikite göstermezken, DOX yüklü hidrojenlerin MDA-MB-231 üçlü negatif meme kanserine karşı sitotoksik etkinlik sağladığı ve en yüksek etkinliğin RGD- $\beta$ CD-DOX hidrojen formülasyonlarında olduğu bildirilmiştir [92].

### Manyetik Duyarlı Hidrojenler

Manyetik duyarlı hidrojenler, genellikle paramanyetik özellikli materyallerin hidrojen yapıyla birleştirilmesiyle elde edilmektedirler. Bu materyaller, manyetik alana maruz bırakıldıklarında titreşerek buldukları bölgede lokal olarak sıcaklığı artırır ve termal ablasyon mekanizmaları aracılığıyla terapötik etkinliğin artırılmasını sağlarlar. Sıcaklık artışının ortamdaki etkin madde salımını tetiklediği ilaç taşıyıcı sistemlerde, kullanılan ajanın yanı sıra termal olarak da terapötik etki desteklenmiş olur [93]. Genellikle yapısında demir oksit ( $Fe_2O_3$ ,  $Fe_3O_4$ ) [94,95], geçiş metal ferritleri ( $CoFe_2O_4$ ,  $MnFe_2O_4$  vb.) [96, 97] gibi çeşitli nanomateryallerin, manyetik duyarlı malzemeler olarak hidrojenlerin yapısına katılmasıyla manyetik duyarlı hidrojen formülasyonları elde edilmektedir. Özellikle yapısında  $\gamma$ - $Fe_2O_3$ ,  $Fe_3O_4$  içeren nanopartiküller, yüksek biyouyumluluk ve manyetizasyon özellikleri dolayısıyla manyetik duyarlı hidrojenlerde terapötik amaçlı olarak sıklıkla tercih edilmektedir [98]. Enjektabl ve kendi kendini tamir eden kompozit hidrojen formülasyonunun, oksitlenmiş pektin, kitozan ve nano  $\gamma$ - $Fe_2O_3$  ile elde edildiği bir çalışmada, 0.25  $\mu$ m boyutlu nano  $\gamma$ - $Fe_2O_3$  yapıları, hidrojen yüzeyine yüklenerek ilaç taşıyıcı sisteme manyetik özellik kazandırılmıştır. Çalışmada 5-florourasilin (5-FU) 12 saat süreli kontrollü salım profili elde edilmiş, MCF-7 meme kanseri hücre hattına karşı yüksek sitotoksik etki sağlanmış ve  $\gamma$ - $Fe_2O_3$  yapılarının hedefleme dışında da formülasyonun antikanser özelliklerini de iyileştirdiği belirtilmiştir [99]. Gao ve arkadaşları, rezidüel meme kanserine yönelik ferro manyetik vorteks alt birim demir oksiti, kitozan bazlı dinamik hidrojenle greft metoduyla birleştirerek enjektabl manyetik hidrojen elde etmişlerdir. Manyetik alanda, süpermanyetik demir oksitle fonksiyonelleştirilen hidrojenlere kıyasla çok daha yüksek verimlilikte hipertermi koşullarını elde ettiklerini, manyetik hipertermi tedavisinde yardımcı ajan olarak DOX'un uzatılmış salımı sağladıklarını, hem kemoterapi hem de termal terapinin aynı anda sağlanmasıyla tümör nüksünü önlemede *in vitro* ve *in vivo* olarak yüksek terapötik etkinlik elde ettiklerini bildirmişlerdir [100].

### Ultrason Duyarlı Hidrojenler

Ultrason duyarlı ilaç taşıyıcı sistemler, düşük maliyetli olması, derin dokulara penetre olabilmesi ve invazif olmaması dolayısıyla tercih edilebilmektedirler. Bu ilaç taşıyıcı sistemlerde, yapıya eklenen stres duyarlı moleküller olan mekanoforlar aracılığıyla ultrason uyarısına karşı duyarlılık kazandırılmaktadır. Mekanofor moleküllere stres uygulanması sonucunda, moleküllerin özellikle bağ yapılarında ve fiziksel özelliklerinde değişiklikler meydana gelmektedir. Bu nedenle, tasarlanan ilaç



taşıyıcı sisteme uygun mekanofor moleküllerin seçilmesi gerekmektedir [101]. Klinik olarak valide ve invazif olmayan bir yöntem olan yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrason (HIFU), polimerik materyallerde kavite etkisi olmaksızın mekanofor molekülleri aktive eder ve bu yapıların klinik kullanımlarına olanak sağlar [102]. Kim ve arkadaşları, mekanokimyasal dinamik terapi olarak isimlendirdikleri yöntemde, meme kanserine karşı HIFU ile tetiklendiğinde ortama reaktif oksijen türleri ve serbest radikal salımını sağlayan mekanoforları terapötik ajan olarak kullanmışlardır. Azo temelli mekanoforları, çapraz bağlanmış biyoyumlu PEG hidrojellerine kovalent olarak birleştirilerek elde ettikleri formülasyonun etkinlik değerlendirmelerinde, 72 saat uygulama sonrası HIFU tetiklemesi yapılmayan, dolayısıyla azo mekanoforlarının aktifleşmediği kontrol hücrelerinde sitotoksikite gözlenmezken, HIFU tetiklenmesi yapılan melanom hücrelerinin neredeyse tamamında sitotoksik etki elde ettiklerini bildirmişlerdir [103].

### Çoklu Duyarlı Hidrojeller

Birden fazla uyarana duyarlı olan hidrojeller, endojen kaynaklı veya eksojen kaynaklı çeşitli faktörlere yanıt oluşturabilmektedir. Çoklu yanıt veren malzemeler kullanılarak elde edilen hidrojel formülasyonları, sadece tek bir uyarana yanıt veren malzemelerle hazırlanan hidrojeller ile karşılaştırıldığında, terapötik etkinlik için hedeflenen bölgede daha gelişmiş bir kontrol sağlar ve tümör bölgesi lokal ilaç uygulamalarında potansiyel olarak daha etkili ve uyarlanabilir şartlar sunar [104]. Meme kanseri lokal tedavisi için tasarlanan pH ve NIR duyarlı PEI-AuNR/DOX/HCT/ALG formülasyonunda, poli(etilen imin) (PEI) modifiye altın nano çubuklar (PEI-AuNR), sodyum aljinat (ALG), DOX ve herseptini birleştiren hibrit *in situ* hidrojel yapısı oluşturulmuştur. Etkin madde salımı, fototermal ablasyon ve sinerjistik ilaç-antikor etkileşimi ile sağlanmıştır. Formülasyondaki pH duyarlılığı sayesinde, tümör mikro çevresinde düşen pH'la birlikte etkin madde salımının arttığı, altın nano çubuklar sayesinde de 808 nm lazer ışın (1.0 W/cm<sup>2</sup>) maruziyeti sonucunda % 70 verimlilikte fototermal çevirim ile yakın kızılötesi ışığının absorpsiyonuyla ısı açığa çıkartılarak etkin madde salımının tetiklendiği gösterilmiştir [105]. Zhu ve arkadaşları, pH ve redoks duyarlı IC1-R (CKIKIKIK-I<sup>D</sup>PPT-KIOIKIKC-NH<sub>2</sub>) peptid ile hazırladıkları enjektabl hidrojel ile PTX'in 7 gün süreli *in vitro* salımda; % 89.63 kümülatif salım ile en yüksek salım hızının pH 5.8 GSH içeren medyada elde edilirken, % 8.02 kümülatif salım ile en düşük salım hızının pH 7.4 GSH içermeyen medyada elde edildiğini göstermişlerdir. PTX yüklü hidrojel formülasyonunun, düşük pH ortam şartlarında ve indirgeyici varlığında etkin maddenin salım hızını önemli derecede arttırdığını, *in vitro* ve *in vivo* uygulamalarda da üçlü negatif meme kanserine karşı yüksek terapötik etkinliğe sahip olduğunu bildirmişlerdir [106].

### SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu derlemede, enjektabl ilaç taşıyıcı sistemler yapılarına ve uyarın duyarlılık özelliklerine göre incelenmiş, lokal uygulamadaki ve özellikle meme kanserindeki terapötik etkinlikleri değerlendirilmiştir. Hidrojel uygulamalarında sıcaklıkla indüklenen çözelti-jel-çözelti dönüşümlerine, pH aracılı ilaç salım mekanizmalarına, ışıkla aktive edilen kombinasyon tedavilere, manyetik ve termal olarak duyarlı sistemler dahil olmak üzere çeşitli yanıt mekanizmalarına yer verilmiştir. Enjektabl hidrojel ilaç taşıyıcı sistemlerde, yapıyı oluşturan polimer veya bileşen türüne göre formülasyon davranışları modifiye edilebilmekte, jelin biyoparçalanır ve biyoyumluluk özellikleri de bu doğrultuda değişiklik göstermektedir. Hidrojel sistem tasarımında hedeflenen karakteristiklerin sağlanmasındaki çeşitli zorluklar, nanopartikül yapılarının ve yardımcı grupların hidrojel yapılarıyla birleştirilmesi ile aşılabilmekte ve çok fonksiyonlu tedavilere olanak sağlayabilmektedir. Kemoterapötik ajanların kullanıldığı enjektabl hidrojel ilaç taşıyıcı sistemlerin, etkin maddelerin hedef dokuda yüksek düzeyde ve verimli dağılımını sağlayabilmeleri, ilk çıkış etkisinin ve hızlı sistemik eliminasyonun önüne geçerek terapötik pencere içinde uzatılmış salımı mümkün kılmaları, uyarın duyarlılığına göre cevap oluşturabilmeleri özellikle lokal meme kanseri tedavilerinde yüksek avantaj sağlamaktadır. Lokal antikanser ajan uygulamalarında eş zamanlı olarak yardımcı uyarınlarla sağlanan terapi desteği, tümör dokusunun kazınması ve yeniden tümör nüksünün önlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Sonuç olarak enjektabl hidrojel bazlı ilaç taşıyıcı sistemler, kontrollü ve uzun süreli etkin madde salımını,

etkinliği artırılmış hedefleyici tedaviyi m¼mk¼n kılarak geleneksel sistemik kemoterapiye kıyasla ¼nemli iyileştirmeler sunmaktadır.

## YAZAR KATKILARI

Kavram: S.F.K., U.C.¼., A.B.; Tasarım: S.F.K., U.C.¼., A.B.; Denetim: U.C.¼., A.B.; Kaynaklar: S.F.K.; Malzemeler: S.F.K.; Veri Toplama ve/veya İşleme: S.F.K.; Analiz ve/veya Yorumlama: S.F.K.; Literat¼r Taraması: S.F.K.; Makalenin Yazılması: S.F.K.; Kritik İnceleme: U.C.¼., A.B.; Diğer: -

## ÇIKAR ÇATIřMASI BEYANI

Yazarlar bu makale i¼in ger¼ek, potansiyel veya algılanan ¼ıkar ¼atıřması olmadığını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

1. Momenimovahed, Z., Salehiniya, H. (2019). Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. *Breast Cancer: Targets and Therapy*, 11, 151-164. [CrossRef]
2. Shien, T., Iwata, H. (2020). Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 50(3), 225-229. [CrossRef]
3. Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D.M., Pineros, M., Znaor, A., Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*, 149(4), 778-789. [CrossRef]
4. Fahad Ullah, M. (2019). Breast cancer: Current perspectives on the disease status. *Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance: Challenges and Progress*, *Advances in Experimental Medicine*, Springer, Cham, 1152, 51-64. [CrossRef]
5. Sulman, E.P., Ismaila, N., Armstrong, T.S., Tsien, C., Batchelor, T.T., Cloughesy, T., Galanis, E., Gilbert, M., Gondi, V., Lovely, M., Mehta, M., Mumber, M.P., Sloan, A., Chang, S.M. (2017). Radiation therapy for glioblastoma: American society of clinical oncology clinical practice guideline endorsement of the american society for radiation oncology guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 35(3), 361-369. [CrossRef]
6. Springfield, C., Jager, D., B¼chler, M.W., Strobel, O., Hackert, T., Palmer, D.H., Neoptolemos, J.P. (2019). Chemotherapy for pancreatic cancer. *La Presse Medicale*, 48(3), 159-174. [CrossRef]
7. Carr, C., Ng, J., Wigmore, T. (2008). The side effects of chemotherapeutic agents. *Current Anaesthesia & Critical Care*, 19(2), 70-79. [CrossRef]
8. Zamboni, W.C. (2005). Liposomal, nanoparticle, and conjugated formulations of anticancer agents. *Clinical Cancer Research*, 11(23), 8230-8234. [CrossRef]
9. Sepantafar, M., Maheronnaghsh, R., Mohammadi, H., Radmanesh, F., Hasani-Sadrabadi, M.M., Ebrahimi, M., Baharvand, H. (2017). Engineered hydrogels in cancer therapy and diagnosis. *Trends in Biotechnology*, 35(11), 1074-1087. [CrossRef]
10. Nguyen, K., Dang, P.N., Alsberg, E. (2013). Functionalized, biodegradable hydrogels for control over sustained and localized siRNA delivery to incorporated and surrounding cells. *Acta Biomaterialia*, 9(1), 4487-4495. [CrossRef]
11. Wang, W., Narain, R., Zeng, H. (2020). Hydrogels. In *Polymer Science and Nanotechnology*, Elsevier, Canada, p.203-244. [CrossRef]
12. Wu, W., Chen, H., Shan, F., Zhou, J., Sun, X., Zhang, L., Gong, T. (2014). A novel doxorubicin-loaded *in situ* forming gel based high concentration of phospholipid for intratumoral drug delivery. *Molecular Pharmaceutics*, 11(10), 3378-3385. [CrossRef]
13. Basaran, B., Bozkir, A. (2012). Thermosensitive and pH induced *in situ* ophthalmic gelling system for ciprofloxacin hydrochloride: Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin complex. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 69(6), 1137-1147.
14. Oz, U.C., Toptas, M., Kucukturkmen, B., Devrim, B., Saka, O.M., Deveci, M.S., Bilgili, H., Unsal, E., Bozkir, A. (2020). Guided bone regeneration by the development of alendronate sodium loaded *in-situ* gel and membrane formulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 155, 105561. [CrossRef]
15. Kucukturkmen, B., Oz, U.C., Bozkir, A. (2017). *In situ* hydrogel formulation for intra-articular application of diclofenac sodium-loaded polymeric nanoparticles. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14(1), 56-64. [CrossRef]
16. Ozbilgin, N.D., Saka, O.M., Bozkir, A. (2014). Preparation and *in vitro/in vivo* evaluation of mucosal

- adjuvant *in situ* forming gels with diphtheria toxoid. *Drug Delivery*, 21(2), 140-147. [\[CrossRef\]](#)
17. Nguyen, M.K., Lee, D.S. (2010). Injectable biodegradable hydrogels. *Macromolecular Bioscience*, 10(6), 563-579. [\[CrossRef\]](#)
  18. Xie, Z., Shen, J., Sun, H., Li, J., Wang, X. (2021). Polymer-based hydrogels with local drug release for cancer immunotherapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 137, 111333. [\[CrossRef\]](#)
  19. Liu, H., Shi, X., Wu, D., Kahsay Khshen, F., Deng, L., Dong, A., Wang, W., Zhang, J. (2019). Injectable, biodegradable, thermosensitive nanoparticles-aggregated hydrogel with tumor-specific targeting, penetration, and release for efficient postsurgical prevention of tumor recurrence. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 11(22), 19700-19711. [\[CrossRef\]](#)
  20. Cirillo, G., Spizzirri, U.G., Curcio, M., Nicoletta, F.P., Iemma, F. (2019). Injectable hydrogels for cancer therapy over the last decade. *Pharmaceutics*, 11(9), 486. [\[CrossRef\]](#)
  21. Ahmad, Z., Salman, S., Khan, S.A., Amin, A., Rahman, Z.U., Al-Ghamdi, Y.O., Akhtar, K., Bakhsh, E.M., Khan, S.B. (2022). Versatility of hydrogels: From synthetic strategies, classification, and properties to biomedical applications. *Gels*, 8(3), 167. [\[CrossRef\]](#)
  22. Catoira, M.C., Fusaro, L., Di Francesco, D., Ramella, M., Boccafoschi, F. (2019). Overview of natural hydrogels for regenerative medicine applications. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 30(10), 115. [\[CrossRef\]](#)
  23. Radhakrishnan, J., Subramanian, A., Krishnan, U.M., Sethuraman, S. (2017). Injectable and 3D bioprinted polysaccharide hydrogels: From cartilage to osteochondral tissue engineering. *Biomacromolecules*, 18(1), 1-26. [\[CrossRef\]](#)
  24. Luo, F.Q., Xu, W., Zhang, J.Y., Liu, R., Huang, Y.C., Xiao, C., Du, J.Z. (2022). An injectable nanocomposite hydrogel improves tumor penetration and cancer treatment efficacy. *Acta Biomaterialia*, 147, 235-244. [\[CrossRef\]](#)
  25. Cacicedo, M.L., Islan, G.A., Leon, I.E., Alvarez, V.A., Chourpa, I., Allard-Vannier, E., Garcia-Aranda, N., Diaz-Riascos, Z.V., Fernandez, Y., Schwartz, S., Jr., Abasolo, I., Castro, G.R. (2018). Bacterial cellulose hydrogel loaded with lipid nanoparticles for localized cancer treatment. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 170, 596-608. [\[CrossRef\]](#)
  26. Nieto, C., Vega, M.A., Rodriguez, V., Perez-Esteban, P., Martin Del Valle, E.M. (2022). Biodegradable gellan gum hydrogels loaded with paclitaxel for HER2+ breast cancer local therapy. *Carbohydrate Polymers*, 294, 119732. [\[CrossRef\]](#)
  27. Leng, Q., Li, Y., Zhou, P., Xiong, K., Lu, Y., Cui, Y., Wang, B., Wu, Z., Zhao, L., Fu, S. (2021). Injectable hydrogel loaded with paclitaxel and epirubicin to prevent postoperative recurrence and metastasis of breast cancer. *Materials Science and Engineering: C*, 129, 112390. [\[CrossRef\]](#)
  28. Chao, Y., Liang, C., Tao, H., Du, Y., Wu, D., Dong, Z., Jin, Q., Chen, G., Xu, J., Xiao, Z., Chen, Q., Wang, C., Chen, J., Liu, Z. (2020). Localized cocktail chemoimmunotherapy after *in situ* gelation to trigger robust systemic antitumor immune responses. *Science Advances*, 6(10), eaaz4204. [\[CrossRef\]](#)
  29. Abdellatif, A.A.H., Mohammed, A.M., Saleem, I., Alsharidah, M., Al Rugaie, O., Ahmed, F., Osman, S.K. (2022). Smart injectable chitosan hydrogels loaded with 5-fluorouracil for the treatment of breast cancer. *Pharmaceutics*, 14(3), 661. [\[CrossRef\]](#)
  30. Davoodi-Monfared, P., Akbari-Birgani, S., Mohammadi, S., Kazemi, F., Nikfarjam, N., Nikbakht, M., Mousavi, S.A. (2021). Synthesis, characterization, and *in vitro* evaluation of the starch-based alpha-amylase responsive hydrogels. *Journal of Cellular Physiology*, 236(5), 4066-4075. [\[CrossRef\]](#)
  31. Safarzadeh Kozani, P., Safarzadeh Kozani, P., Hamidi, M., Valentine Okoro, O., Eskandani, M., Jaymand, M. (2022). Polysaccharide-based hydrogels: Properties, advantages, challenges, and optimization methods for applications in regenerative medicine. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 71(17), 1319-1333. [\[CrossRef\]](#)
  32. Madduma-Bandarage, U.S., Madihally, S.V. (2021). Synthetic hydrogels: Synthesis, novel trends, and applications. *Journal of Applied Polymer Science*, 138(19), 50376. [\[CrossRef\]](#)
  33. Liu, F., Wang, X. (2020). Synthetic polymers for organ 3D printing. *Polymers*, 12(8), 1765. [\[CrossRef\]](#)
  34. Dong, X., Wei, C., Liang, J., Liu, T., Kong, D., Lv, F. (2017). Thermosensitive hydrogel loaded with chitosan-carbon nanotubes for near infrared light triggered drug delivery. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 154, 253-262. [\[CrossRef\]](#)
  35. Chen, M., Tan, Y., Hu, J., Jiang, Y., Wang, Z., Liu, Z., Chen, Q. (2021). Injectable immunotherapeutic thermogel for enhanced immunotherapy post tumor radiofrequency ablation. *Small*, 17(52), 2104773. [\[CrossRef\]](#)
  36. Li, S., Zhou, D., Pei, M., Zhou, Y., Xu, W., Xiao, P. (2020). Fast gelling and non-swelling photopolymerized poly (vinyl alcohol) hydrogels with high strength. *European Polymer Journal*, 134, 109854. [\[CrossRef\]](#)

37. Ji, H., Song, X., Cheng, H., Luo, L., Huang, J., He, C., Yin, J., Zhao, W., Qiu, L., Zhao, C. (2020). Biocompatible *in situ* polymerization of multipurpose polyacrylamide-based hydrogels on skin via silver ion catalyzation. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 12(28), 31079-31089. [\[CrossRef\]](#)
38. Cocarta, A.I., Hobzova, R., Trchova, M., Svojgr, K., Kodetova, M., Pochop, P., Uhlík, J., Sirc, J. (2021). 2-Hydroxyethyl methacrylate hydrogels for local drug delivery: Study of topotecan and vincristine sorption/desorption kinetics and polymer-drug interaction by ATR-FTIR spectroscopy. *Macromolecular Chemistry and Physics*, 222(13), 2100086. [\[CrossRef\]](#)
39. Yu, J., Qiu, H., Yin, S., Wang, H., Li, Y. (2021). Polymeric drug delivery system based on pluronics for cancer treatment. *Molecules*, 26(12), 3610. [\[CrossRef\]](#)
40. Lei, N., Gong, C., Qian, Z., Luo, F., Wang, C., Wang, H., Wei, Y. (2012). Therapeutic application of injectable thermosensitive hydrogel in preventing local breast cancer recurrence and improving incision wound healing in a mouse model. *Nanoscale*, 4(18), 5686-5693. [\[CrossRef\]](#)
41. Norouzi, M., Firouzi, J., Sodeifi, N., Ebrahimi, M., Miller, D.W. (2021). Salinomycin-loaded injectable thermosensitive hydrogels for glioblastoma therapy. *International Journal of Pharmaceutics*, 598, 120316. [\[CrossRef\]](#)
42. Wang, Y., Zhang, W., Gong, C., Liu, B., Li, Y., Wang, L., Su, Z., Wei, G. (2020). Recent advances in the fabrication, functionalization, and bioapplications of peptide hydrogels. *Soft Matter*, 16(44), 10029-10045. [\[CrossRef\]](#)
43. Mathew, A.P., Uthaman, S., Cho, K.H., Cho, C.S., Park, I.K. (2018). Injectable hydrogels for delivering biotherapeutic molecules. *International Journal of Biological Macromolecules*, 110, 17-29. [\[CrossRef\]](#)
44. Li, Y., Liu, Y., Guo, Q. (2021). Silk fibroin hydrogel scaffolds incorporated with chitosan nanoparticles repair articular cartilage defects by regulating TGF- $\beta$ 1 and BMP-2. *Arthritis Research & Therapy*, 23(1), 1-11. [\[CrossRef\]](#)
45. Zhao, N., Suzuki, A., Zhang, X., Shi, P., Abune, L., Coyne, J., Jia, H., Xiong, N., Zhang, G., Wang, Y. (2019). Dual aptamer-functionalized *in situ* injectable fibrin hydrogel for promotion of angiogenesis via codelivery of vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor-BB. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 11(20), 18123-18132. [\[CrossRef\]](#)
46. Lu, Y., Zhao, M., Peng, Y., He, S., Zhu, X., Hu, C., Xia, G., Zuo, T., Zhang, X., Yun, Y. (2022). A physicochemical double-cross-linked gelatin hydrogel with enhanced antibacterial and anti-inflammatory capabilities for improving wound healing. *Journal of Nanobiotechnology*, 20(1), 1-26. [\[CrossRef\]](#)
47. Lin, K., Zhang, D., Macedo, M.H., Cui, W., Sarmiento, B., Shen, G. (2019). Advanced collagen-based biomaterials for regenerative biomedicine. *Advanced Functional Materials*, 29(3), 1804943. [\[CrossRef\]](#)
48. Dufour, A., Mallein-Gerin, F., Perrier-Groult, E. (2021). Direct perfusion improves redifferentiation of human chondrocytes in fibrin hydrogel with the deposition of cartilage pericellular matrix. *Applied Sciences*, 11(19), 8923. [\[CrossRef\]](#)
49. Yu, S., Wei, S., Liu, L., Qi, D., Wang, J., Chen, G., He, W., He, C., Chen, X., Gu, Z. (2019). Enhanced local cancer therapy using a CA4P and CDDP co-loaded polypeptide gel depot. *Biomaterials Science*, 7(3), 860-866. [\[CrossRef\]](#)
50. Qi, Y., Min, H., Mujeeb, A., Zhang, Y., Han, X., Zhao, X., Anderson, G.J., Zhao, Y., Nie, G. (2018). Injectable hexapeptide hydrogel for localized chemotherapy prevents breast cancer recurrence. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 10(8), 6972-6981. [\[CrossRef\]](#)
51. Hou, X.L., Dai, X., Yang, J., Zhang, B., Zhao, D.H., Li, C.Q., Yin, Z.Y., Liu, B. (2020). Injectable polypeptide-engineered hydrogel depot for amplifying the anti-tumor immune effect induced by chemophotothermal therapy. *Journal of Materials Chemistry B*, 8(37), 8623-8633. [\[CrossRef\]](#)
52. Franks, S.J., Firipis, K., Ferreira, R., Hannan, K.M., Williams, R.J., Hannan, R.D., Nisbet, D.R. (2020). Harnessing the self-assembly of peptides for the targeted delivery of anti-cancer agents. *Materials Horizons*, 7(8), 1996-2010. [\[CrossRef\]](#)
53. Leach, D.G., Dharmaraj, N., Lopez-Silva, T.L., Venzor, J.R., Pogostin, B.H., Sikora, A.G., Hartgerink, J.D., Young, S. (2021). Biomaterial-facilitated immunotherapy for established oral cancers. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 7(2), 415-421. [\[CrossRef\]](#)
54. Um, S.H., Lee, J.B., Park, N., Kwon, S.Y., Umbach, C.C., Luo, D. (2006). Enzyme-catalysed assembly of DNA hydrogel. *Nature Materials*, 5(10), 797-801. [\[CrossRef\]](#)
55. Gačanin, J., Synatschke, C.V., Weil, T. (2020). Biomedical applications of DNA-based hydrogels. *Advanced Functional Materials*, 30(4), 1906253. [\[CrossRef\]](#)
56. Ding, L., Li, J., Wu, C., Yan, F., Li, X., Zhang, S. (2020). A self-assembled RNA-triple helix hydrogel drug delivery system targeting triple-negative breast cancer. *Journal of Materials Chemistry B*, 8(16), 3527-3533. [\[CrossRef\]](#)
57. Zhang, J., Guo, Y., Pan, G., Wang, P., Li, Y., Zhu, X., Zhang, C. (2020). Injectable drug-conjugated DNA

- hydrogel for local chemotherapy to prevent tumor recurrence. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 12(19), 21441-21449. [\[CrossRef\]](#)
58. Mohammadi, M., Karimi, M., Malaekheh-Nikouei, B., Torkashvand, M., Alibolandi, M. (2022). Hybrid *in situ*-forming injectable hydrogels for local cancer therapy. *International Journal of Pharmaceutics*, 616, 121534. [\[CrossRef\]](#)
59. Cimen, Z., Babadag, S., Odabas, S., Altuntas, S., Demirel, G., Demirel, G.B. (2021). Injectable and self-healable pH-responsive gelatin-PEG/laponite hybrid hydrogels as long-acting implants for local cancer treatment. *ACS Applied Polymer Materials*, 3(7), 3504-3518. [\[CrossRef\]](#)
60. Cacicedo, M.L., Islan, G.A., León, I.E., Alvarez, V.A., Chourpa, I., Allard-Vannier, E., García-Aranda, N., Díaz-Riascos, Z., Fernández, Y., Schwartz Jr, S. (2018). Bacterial cellulose hydrogel loaded with lipid nanoparticles for localized cancer treatment. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 170, 596-608. [\[CrossRef\]](#)
61. Wang, C.Y., Sun, M., Fan, Z., Du, J.Z. (2022). Intestine enzyme-responsive polysaccharide-based hydrogel to open epithelial tight junctions for oral delivery of imatinib against colon cancer. *Chinese Journal of Polymer Science*, 40(10), 1154-1164. [\[CrossRef\]](#)
62. Koetting, M.C., Peters, J.T., Steichen, S.D., Peppas, N.A. (2015). Stimulus-responsive hydrogels: Theory, modern advances, and applications. *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 93, 1-49. [\[CrossRef\]](#)
63. Xu, J., Yin, Z., Zhang, L., Dong, Q., Cai, X., Li, S., Chen, Q., Keingthong, P., Li, Z., Chen, L. (2022). Hydrogen-bonding-induced H-aggregation of charge-transfer complexes for ultra-efficient second near-infrared region photothermal conversion. *CCS Chemistry*, 4(7), 2333-2343. [\[CrossRef\]](#)
64. Chakraborty, D.D., Nath, L., Chakraborty, P. (2018). Recent progress in smart polymers: Behavior, mechanistic understanding and application. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 57(10), 945-957. [\[CrossRef\]](#)
65. Klouda, L. (2015). Thermoresponsive hydrogels in biomedical applications: A seven-year update. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 97, 338-349. [\[CrossRef\]](#)
66. Zhang, L., Guan, X., Xiao, X., Chai, Y., Chen, Z., Zhou, G., Fan, Y. (2022). Near-infrared triggered injectable ferrimagnetic chitosan thermosensitive hydrogel for photo hyperthermia and precisely controlled drug release in tumor ablation. *European Polymer Journal*, 162, 110879. [\[CrossRef\]](#)
67. Shokri, R., Fuentes-Chandía, M., Ai, J., Roudkenar, M.H., Mahboubian, A.R., Malekshahi, M.R., Ostad, S.N. (2022). A thermo-sensitive hydrogel composed of methylcellulose/hyaluronic acid/silk fibrin as a biomimetic extracellular matrix to simulate breast cancer malignancy. *European Polymer Journal*, 176, 111421. [\[CrossRef\]](#)
68. Kotta, S., Aldawsari, H.M., Badr-Eldin, S.M., Nair, A.B., Kaleem, M., Dalhat, M.H. (2022). Thermosensitive hydrogels loaded with resveratrol nanoemulsion: Formulation optimization by central composite design and evaluation in MCF-7 human breast cancer cell lines. *Gels*, 8(7), 450. [\[CrossRef\]](#)
69. Guo, J., Feng, Z., Liu, X., Wang, C., Huang, P., Zhang, J., Deng, L., Wang, W., Dong, A. (2020). An injectable thermosensitive hydrogel self-supported by nanoparticles of PEGylated amino-modified PCL for enhanced local tumor chemotherapy. *Soft Matter*, 16(24), 5750-5758. [\[CrossRef\]](#)
70. Zhao, D., Hu, C., Fu, Q., Lv, H. (2021). Combined chemotherapy for triple negative breast cancer treatment by paclitaxel and niclosamide nanocrystals loaded thermosensitive hydrogel. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 167, 105992. [\[CrossRef\]](#)
71. Liu, Y., Ma, W., Zhou, P., Wen, Q., Wen, Q., Lu, Y., Zhao, L., Shi, H., Dai, J., Li, J. (2023). *In situ* administration of temperature-sensitive hydrogel composite loading paclitaxel microspheres and cisplatin for the treatment of melanoma. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 160, 114380. [\[CrossRef\]](#)
72. Liu, Y., Luo, Y.N., Zhang, P., Yang, W.F., Zhang, C.Y., Yin, Y.L. (2022). The preparation of novel P (OEGMA-co-MEO2MA) microgels-based thermosensitive hydrogel and its application in three-dimensional cell scaffold. *Gels*, 8(5), 313. [\[CrossRef\]](#)
73. Dalwadi, C., Patel, G. (2018). Thermosensitive nanohydrogel of 5-fluorouracil for head and neck cancer: Preparation, characterization and cytotoxicity assay. *International Journal of Nanomedicine*, 13(sup1), 31-33. [\[CrossRef\]](#)
74. Darge, H.F., Andrgie, A.T., Tsai, H.C., Lai, J.Y. (2019). Polysaccharide and polypeptide based injectable thermo-sensitive hydrogels for local biomedical applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, 133, 545-563. [\[CrossRef\]](#)
75. Darge, H.F., Hanurry, E.Y., Birhan, Y.S., Mekonnen, T.W., Andrgie, A.T., Chou, H.Y., Lai, J.Y., Tsai, H.C. (2021). Multifunctional drug-loaded micelles encapsulated in thermo-sensitive hydrogel for *in vivo* local cancer treatment: Synergistic effects of anti-vascular and immuno-chemotherapy. *Chemical Engineering Journal*, 406, 126879. [\[CrossRef\]](#)

76. Fan, R., Sun, W., Zhang, T., Wang, R., Tian, Y., Zhang, H., Li, J., Zheng, A., Song, S. (2022). Paclitaxel-nanocrystals-loaded network thermosensitive hydrogel for localised postsurgical recurrent of breast cancer after surgical resection. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 150, 113017. [\[CrossRef\]](#)
77. Persi, E., Duran-Frigola, M., Damaghi, M., Roush, W.R., Aloy, P., Cleveland, J.L., Gillies, R.J., Ruppin, E. (2018). Systems analysis of intracellular pH vulnerabilities for cancer therapy. *Nature Communications*, 9(1), 2997. [\[CrossRef\]](#)
78. Hendi, A., Umair Hassan, M., Elsherif, M., Alqattan, B., Park, S., Yetisen, A.K., Butt, H. (2020). Healthcare applications of pH-Sensitive hydrogel-based devices: A review. *International Journal of Nanomedicine*, 3887-3901. [\[CrossRef\]](#)
79. Kocak, G., Tuncer, C., Bütün, V. (2017). pH-Responsive polymers. *Polymer Chemistry*, 8(1), 144-176. [\[CrossRef\]](#)
80. Rizwan, M., Yahya, R., Hassan, A., Yar, M., Azzahari, A.D., Selvanathan, V., Sonsudin, F., Abouloula, C.N. (2017). pH sensitive hydrogels in drug delivery: Brief history, properties, swelling, and release mechanism, material selection and applications. *Polymers*, 9(4), 137. [\[CrossRef\]](#)
81. Liu, Y., Ran, Y., Ge, Y., Raza, F., Li, S., Zafar, H., Wu, Y., Paiva-Santos, A.C., Yu, C., Sun, M. (2022). pH-sensitive peptide hydrogels as a combination drug delivery system for cancer treatment. *Pharmaceutics*, 14(3), 652. [\[CrossRef\]](#)
82. Sharma, P.K., Singh, Y. (2019). Glyoxylic hydrazone linkage-based PEG hydrogels for covalent entrapment and controlled delivery of doxorubicin. *Biomacromolecules*, 20(6), 2174-2184. [\[CrossRef\]](#)
83. Li, L., Scheiger, J.M., Levkin, P.A. (2019). Design and applications of photoresponsive hydrogels. *Advanced Materials*, 31(26), 1807333. [\[CrossRef\]](#)
84. Bustamante-Torres, M., Romero-Fierro, D., Arcentales-Vera, B., Palomino, K., Magaña, H., Bucio, E. (2021). Hydrogels classification according to the physical or chemical interactions and as stimuli-sensitive materials. *Gels*, 7(4), 182. [\[CrossRef\]](#)
85. Ji, W., Wu, Q., Han, X., Zhang, W., Wei, W., Chen, L., Li, L., Huang, W. (2020). Photosensitive hydrogels: From structure, mechanisms, design to bioapplications. *Science China Life Sciences*, 63, 1813-1828. [\[CrossRef\]](#)
86. Peng, K., Zheng, L., Zhou, T., Zhang, C., Li, H. (2022). Light manipulation for fabrication of hydrogels and their biological applications. *Acta Biomaterialia*, 137, 20-43. [\[CrossRef\]](#)
87. Phan, L.M.T., Vo, T.A.T., Hoang, T.X., Cho, S. (2021). Graphene integrated hydrogels based biomaterials in photothermal biomedicine. *Nanomaterials*, 11(4), 906. [\[CrossRef\]](#)
88. Mi, D., Li, J., Wang, R., Li, Y., Zou, L., Sun, C., Yan, S., Yang, H., Zhao, M., Shi, S. (2023). Postsurgical wound management and prevention of triple-negative breast cancer recurrence with a pyroptosis-inducing, photopolymerizable hydrogel. *Journal of Controlled Release*, 356, 205-218. [\[CrossRef\]](#)
89. Kuppasamy, P., Li, H., Ilangovan, G., Cardounel, A.J., Zweier, J.L., Yamada, K., Krishna, M.C., Mitchell, J.B. (2002). Noninvasive imaging of tumor redox status and its modification by tissue glutathione levels. *Cancer Research*, 62(1), 307-312.
90. Quinn, J.F., Whittaker, M.R., Davis, T.P. (2017). Glutathione responsive polymers and their application in drug delivery systems. *Polymer Chemistry*, 8(1), 97-126. [\[CrossRef\]](#)
91. Ye, H., Zhou, Y., Liu, X., Chen, Y., Duan, S., Zhu, R., Liu, Y., Yin, L. (2019). Recent advances on reactive oxygen species-responsive delivery and diagnosis system. *Biomacromolecules*, 20(7), 2441-2463. [\[CrossRef\]](#)
92. Degirmenci, A., Ipek, H., Sanyal, R., Sanyal, A. (2022). Cyclodextrin-containing redox-responsive nanogels: Fabrication of a modular targeted drug delivery system. *European Polymer Journal*, 181, 111645. [\[CrossRef\]](#)
93. Kasiński, A., Zielińska-Pisklak, M., Oledzka, E., Sobczak, M. (2020). Smart hydrogels-synthetic stimuli-responsive antitumor drug release systems. *International Journal of Nanomedicine*, 4541-4572. [\[CrossRef\]](#)
94. Gerami, S.E., Pourmadadi, M., Fatoorehchi, H., Yazdian, F., Rashedi, H., Nigjeh, M.N. (2021). Preparation of pH-sensitive chitosan/polyvinylpyrrolidone/ $\alpha$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanocomposite for drug delivery application: Emphasis on ameliorating restrictions. *International Journal of Biological Macromolecules*, 173, 409-420. [\[CrossRef\]](#)
95. Mahdi Eshaghi, M., Pourmadadi, M., Rahdar, A., Díez-Pascual, A.M. (2022). Novel carboxymethyl cellulose-based hydrogel with core-shell Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@ SiO<sub>2</sub> nanoparticles for quercetin delivery. *Materials*, 15(24), 8711. [\[CrossRef\]](#)
96. Barani, M., Rahdar, A., Mukhtar, M., Razzaq, S., Qindeel, M., Olam, S.A.H., Paiva-Santos, A.C., Ajalli, N., Sargazi, S., Balakrishnan, D. (2022). Recent application of cobalt ferrite nanoparticles as a theranostic agent. *Materials Today Chemistry*, 26, 101131. [\[CrossRef\]](#)

97. Veloso, S.R., Magalhães, C.A., Rodrigues, A.R.O., Vilaça, H., Queiroz, M.J.R., Martins, J., Coutinho, P.J., Ferreira, P.M., Castanheira, E.M. (2019). Novel dehydropeptide-based magnetogels containing manganese ferrite nanoparticles as antitumor drug nanocarriers. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 21(20), 10377-10390. [\[CrossRef\]](#)
98. Veloso, S.R., Ferreira, P.M., Martins, J.A., Coutinho, P.J., Castanheira, E.M. (2018). Magnetogels: Prospects and main challenges in biomedical applications. *Pharmaceutics*, 10(3), 145. [\[CrossRef\]](#)
99. Li, D.Q., Wang, S.Y., Meng, Y.J., Li, J.F., Li, J. (2020). An injectable, self-healing hydrogel system from oxidized pectin/chitosan/ $\gamma$ -Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. *International Journal of Biological Macromolecules*, 164, 4566-4574. [\[CrossRef\]](#)
100. Gao, F., Xie, W., Miao, Y., Wang, D., Guo, Z., Ghosal, A., Li, Y., Wei, Y., Feng, S.S., Zhao, L. (2019). Magnetic hydrogel with optimally adaptive functions for breast cancer recurrence prevention. *Advanced Healthcare Materials*, 8(14), 1900203. [\[CrossRef\]](#)
101. Versaw, B.A., Zeng, T., Hu, X., Robb, M.J. (2021). Harnessing the power of force: Development of mechanophores for molecular release. *Journal of the American Chemical Society*, 143(51), 21461-21473. [\[CrossRef\]](#)
102. Kim, G., Lau, V.M., Halmes, A.J., Oelze, M.L., Moore, J.S., Li, K.C. (2019). High-intensity focused ultrasound-induced mechanochemical transduction in synthetic elastomers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(21), 10214-10222. [\[CrossRef\]](#)
103. Kim, G., Wu, Q., Chu, J.L., Smith, E.J., Oelze, M.L., Moore, J.S., Li, K.C. (2022). Ultrasound controlled mechanophore activation in hydrogels for cancer therapy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 119(4), e2109791119. [\[CrossRef\]](#)
104. Jo, Y.J., Gulfam, M., Jo, S.H., Gal, Y.S., Oh, C.W., Park, S.H., Lim, K.T. (2022). Multi-stimuli responsive hydrogels derived from hyaluronic acid for cancer therapy application. *Carbohydrate Polymers*, 286, 119303. [\[CrossRef\]](#)
105. Zhao, L., Xu, J., Tong, Y., Gong, P., Gao, F., Li, H., Jiang, Y. (2022). Injectable “cocktail” hydrogel with dual-stimuli-responsive drug release, photothermal ablation, and drug-antibody synergistic effect. *SmartMat*, 1-11 (*Early view*). [\[CrossRef\]](#)
106. Zhu, Y., Wang, L., Li, Y., Huang, Z., Luo, S., He, Y., Han, H., Raza, F., Wu, J., Ge, L. (2020). Injectable pH and redox dual responsive hydrogels based on self-assembled peptides for anti-tumor drug delivery. *Biomaterials Science*, 8(19), 5415-5426. [\[CrossRef\]](#)