

DİYABET TEDAVİSİNDE GLUKOZA DUYARLI HİDROJELLER

GLUCOSE-SENSITIVE HYDROGELS IN THE TREATMENT OF DIABETES

Ahmet UYAR^{1,2}  , Burcu DEVRİM GÖKBERK^{3*}  

¹Ağrı İbrahim Çeçen Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 04100, Ağrı, Türkiye

²Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 06110, Ankara, Türkiye

³Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, 06560, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu derlemede, insüline bağımlı diyabet hastalarının tedavisi için hazırlanmış glukoz duyarlı hidrojeller sınıflandırılarak tanıtılması amaçlanmıştır. Çeşitli glukoz duyarlı malzemelerden hazırlanan bu hidrojellerin insülin salım mekanizmaları ve diyabet tedavisindeki etkinlikleri üzerine odaklanılmıştır.

Sonuç ve Tartışma: İnsüline bağımlı diyabet hastalarına ihtiyaç anında ve yeterli miktarda insülin verilmelidir. Aksi takdirde, kan glukoz seviyeleri normal aralıkta tutulamayan hastada çeşitli komplikasyonlar ortaya çıkar. Pankreasın kan glukoz konsantrasyonuna bağımlı insülin salım profillerini taklit edebilen terapötik sistemlerin geliştirilmesi için glukoz duyarlı malzemeler olan glukoz oksidaz (GOx), konkanavalin A (Con A) veya fenilboronik asit (PBA) hidrojellere entegre edilebilir. Glukoz duyarlı malzeme içeren hidrojeller, diyabetik hastanın değişen kan glukoz seviyelerine yanıt verebilirler. Diyabet tedavisi için hastaya farklı yollarla uygulanabilecek glukoz duyarlı makro, mikro ve nano boyutlarda hidrojeller ve kompozit hidrojeller hazırlanmıştır. Bir açma kapama mekanizmasıyla insülin salımını ayarlayabilen bu hidrojeller, diyabet tedavisinde hastaların kan glukozunu yönetme potansiyeline sahiptirler.

Anahtar Kelimeler: Diyabet, glukoz duyarlı hidrojeller, insülin

ABSTRACT

Objective: In this review, it is aimed to classify and introduce glucose-sensitive hydrogels prepared for the treatment of insulin-dependent diabetes patients. The insulin release mechanisms of these hydrogels prepared from various glucose-sensitive materials and their efficacy in diabetes treatment are focused on.

Result and Discussion: Insulin dependent diabetes patients should be given sufficient amount of insulin when needed. Otherwise, various complications occur in the patient whose blood glucose levels cannot be kept within the normal range. Glucose-sensitive materials, glucose oxidase, conkanavalin A, or phenylboronic acid can be integrated into hydrogels to develop therapeutic systems that can mimic the blood glucose concentration-dependent insulin release profiles of the pancreas. Hydrogels containing glucose-sensitive material can respond to the changing blood glucose levels of the diabetic patient. Glucose-sensitive macro, micro and nano-sized hydrogels and composite hydrogels that can be administered to patients in different ways for diabetes treatment

* Sorumlu yazar: Burcu Devrim Gökberk

E-mail: bdevrim@pharmacy.ankara.edu.tr

Geliş tarihi: 12.11.2024 Kabul tarihi: 02.07.2025 Yayınlanma tarihi: 19.01.2026

Atıf bilgisi: Uyar, A., Devrim Gökberk, B. (2026). Diyabet tedavisinde glukoz duyarlı hidrojeller. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi, 50(1), 175-190.

have been prepared. These hydrogels, which can regulate insulin release with an on-off mechanism, have the potential to manage blood glucose in patients in the treatment of diabetes.

Keywords: Diabetes, glucose-sensitive hydrogel, insulin

GİRİŞ

Diyabet, dünya çapında hızla artan ve klinik zorluklar ortaya çıkaran kronik bir metabolik hastalıktır [1]. Vücutta insülinin yetersiz salgılanması ya da insülin direncine bağlı olarak kandaki yüksek glukoz seviyeleri ile karakterizedir ve vücuttaki çeşitli organlarda komplikasyonlara neden olmaktadır [2]. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2021 yılında diyabetle yaşayan 537 milyon kişinin küresel nüfusun %10,5'ini oluşturduğunu ve bunun sonucunda küresel sağlık harcamalarının 966 milyar dolar tutarında olduğunu belirtmiştir. Diyabet yaygınlığının 2030 yılına kadar 643 milyona ve 2045 yılına kadar 783 milyona çıkmasının beklenmesi de oldukça endişe vericidir [3]. Küresel bir halk sağlığı sorunu haline gelen diyabet, bulaşıcı olmayan hastalıklarla ilişkili ölümlerin %80'den fazlasını oluşturmaktadır ve dünya çapında ilk 10 ölüm nedeninden bir tanesidir [4].

Tip 1 ve ileri tip 2 diyabette günlük eksojen insülin uygulaması tedavinin merkezinde yer almaktadır [5]. Hastaya aşırı dozda insülin verilmesi, bilinç kaybına, beyin hasarına ve bunun sonucunda ölüme yol açan hipoglisemik duruma neden olabilmektedir [6]. Bu durumda, insüline bağımlı diyabet hastalarının tedavisinde ana hedeflerden biri, yeterli eksojen insülin dozu ile diyabetik hastaların kan glukoz seviyelerinin hem hiperglisemi hem de hipoglisemiden kaçınmak için uzun vadede stabilize edilmesidir. Öte yandan, günümüzde bu hedefe ulaşmak diyabet tedavisinde önemli zorluklardan biridir [7]. Kan glukozunu gün boyunca normal değerlerde tutmaya yarayan yeterli bazal ve bolus insülin dozlarının hastaya uygulanmasıyla bu hedefe ulaşılabilir [8].

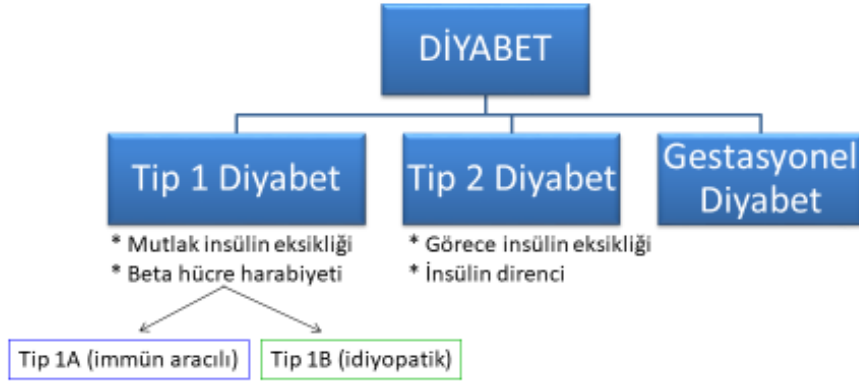
Araştırmacılar, diyabet tedavisinde hipoglisemiye önlemek ve insülin salımının kontrol edilebilirliğini geliştirmek için GOx, Con A ve PBA gibi glukoza duyarlı malzemelerden yararlanmışlardır. Glukoza duyarlı malzemelerin insülin moleküllerine veya taşıyıcı sistemlere doğrudan entegrasyonu ile çeşitli terapötik sistemler hazırlanmıştır [7]. Hazırlanan taşıyıcı sistemlere örnek olarak, hidrojel, lipozom, polimerik partikül, misel ve hücre verilebilir [9-13]. Glukoza duyarlı taşıyıcılar, çevresel glukoz seviyelerine yanıt olarak büzülme, şişme, ayrışma ve bozunma gibi yapısal değişikliklerle insülin salımını düzenlerler [14]. Böyle bir sistem, diyabetik bir bireyin kan glukoz seviyesine eş zamanlı olarak uyum sağlayacak bir tedavi yaklaşımı sunarak bireyin ihtiyacı olan insülin dozunu verecek ve böylece istenmeyen yan etkileri azaltırken yüksek tedavi etkinliğine ulaşacaktır [7,15]. Bu makale, insüline bağımlı diyabet tedavisi için geliştirilen ve hastanın kan glukozunun yönetiminde umut vadeden taşıyıcı sistemlerden biri olan glukoza duyarlı hidrojellere dair bir derleme sunar.

Diyabet Hastalığı ve Güncel Tedavisi

Sağlıklı bireylerde kan glukozu, kan glukoz seviyesindeki dalgalanmayı algılayabilen ve buna göre endojen insülin salgılayabilen pankreas β -hücreleri tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. Artan kan glukoz seviyesi, β -hücrelerinden artan insülin sekresyonuna yol açarken düşük kan glukoz seviyesi daha fazla insülin sekresyonunu inhibe eder [16]. Bu dengenin bozulması yani, pankreasın kandaki glukoz konsantrasyonunu kontrol edememesi diyabet hastalığına yol açar. Diyabet hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır ve bozulmuş insülin sekresyonu veya insülin direncinden kaynaklanır [2]. Uzun süreli insülin eksikliği ve yüksek kan glukoz seviyesi vücuttaki organ ve dokulara zarar verdiği için diyabetin birçok komplikasyonu bulunmaktadır. Diyabetli hastada, retinopati, nefropati, diyabetik ayak, kemik kırılabilirliği, periferik arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, nöropati, felç ve iyileşmeyen enfeksiyonlar ortaya çıkar [7,17].

Diyabet hastalarına çoğunlukla tip 1 diyabet veya tip 2 diyabet tanısı konur. Genellikle çocukluk veya ergenlik çağında başlayan ve dünya diyabetik popülasyonunun yalnızca %10'luk kısmını oluşturan tip 1 diyabet, Langerhans adacık β -hücre kütlelerinin en az %80'inin yokluğunda mutlak insülin eksikliği ile kendini belli eder [5]. Tip 1 diyabet, tip 1A ve tip 1B olmak üzere ikiye ayrılır. Tip 1A diyabet, bağışıklık sisteminin farklı hasta gruplarında β -hücrelerini değişen oranlarda yok ettiği immün aracılı diyabettir. β -hücre harabiyetinin otoimmün mekanizması olmadığında ve insülin eksikliği nedeni

tanımlanmadığında buna tip 1B veya idiyopatik diyabet denir. Diyabetik hastaların büyük bir kısmını oluşturan tip 2 diyabette ise çevresel veya genetik faktörlerden kaynaklanan görece insülin eksikliği ve insülin direnci gözlenir [18]. Aşırı kilolu olma, 45 yaşın üzerinde olma ve ailede diyabet öyküsü olması gibi bazı faktörlere bağlı olarak tip 2 diyabet riski artar [16,17]. Tip 1 diyabet ve tip 2 diyabet dışında, gebelik sırasında tanımlanan ve herhangi bir derecede glukoz intoleransı ile karakterize edilen gestasyonel diyabet, plasenta tarafından üretilen ve hücreleri insüline karşı daha az duyarlı hale getiren hormonlara bağlı olarak ortaya çıkar [19]. Diyabetin sınıflandırılması Şekil 1’de verilmiştir [18].



Şekil 1. Diyabetin sınıflandırılması

Tip 1 diyabet hastaları esas olarak günlük subkutan insülin enjeksiyonları ile tedavi edilir ve tanı konur konmaz başlanmalıdır. Tip 2 diyabetin tedavisi ise pankreasın insülin salgılama kapasitesine göre belirlenir [5]. Hastalık başlangıçta oral hipoglisemik ajanlarla tedavi edilir. Pankreasın insülin salgılama kaybının ilerlemesi ile hasta insülin enjeksiyonları kullanmaya başlamalıdır ve oral insülin duyarlılaştırıcı ajanı sürdürmelidir [20].

Tip 1 diyabet ve ileri tip 2 diyabet vakalarını tedavi etmek için kullanılan ve terapötik bir peptid hormonu olan insülin, proinsülin adı verilen daha büyük bir molekülün Langerhans adacıklarında bulunan β -hücreleri tarafından enzimatik olarak parçalanmasıyla sentezlenir [16,21]. Diyabet tedavisi sırasında, insülin, kan glukoz konsantrasyonu sürekli izlenerek gerekli miktarda uygulanmalıdır [9]. Pankreas, öğünler arası ve gece açlık kan glukozunu kontrol etmek için bazal insülin ve postprandial yani yemek sonrası kan glukozunu kontrol etmek için bolus insülin salgılar. Piyasada, günlük bazal ve bolus insülin ihtiyacını karşılamak üzere tasarlanmış insülin analogları mevcuttur. İnsülin analoglarının farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri birbirlerinden farklıdır. Bazal insülini taklit eden orta etkili insülin ve uzun etkili insülinler, bolus insülini taklit eden kısa etkili insülin ve hızlı etkili insülinler dışında günlük enjeksiyon sıklığını azaltmak amacıyla tasarlanmış hem bazal hem de bolus insülini yapısında bulunduran bifazik insülinler diyabetik hastalar için geliştirilmiştir [8,22].

Terapötik proteinler ve peptitler genellikle midenin asidik pH'ı altında denatürasyona ve hem mide hem de ince bağırsakta enzimatik bozunmaya duyarlı moleküllerdir [23]. Ek olarak, insülinin bağırsak geçirgenliği yüksek moleküler ağırlık, yüksek hidrofilitiklik ve yüzey yüklerinin varlığı nedeniyle sınırlıdır [5]. İnsülin uygulamasının subkutan yolunun oral yola kıyasla biyoyararlanım açısından üstün olduğu düşünülmektedir [24]. Bu durum, subkutan enjeksiyonu günümüzde insülin uygulaması için en yaygın ticari yaklaşım haline getirmektedir [25]. Subkutan insülin uygulamaya yönelik flakon ve şırıngalar, insülin kalemleri, insülin infüzyon pompaları ve jet enjektörleri mevcuttur. Bunlar içinde sadece jet enjektörleri iğnesiz bir cihazdır. Jet enjektörleri, insülini ince bir sprej içinde yüksek hızda (genellikle 100 m/s'den fazla) göndererek derinin delinmesine yol açar ve bu da insülinin deri altı doku katmanlarına nüfuz etmesini sağlar. Öte yandan, bu cihazın cildi yaralama riskinin olması, şırıngalara kıyasla daha fazla ağrı yapması, cihazın hijyenini korumak için kullanıcıların düzenli olarak temizlemesi ve yüksek maliyeti kullanımını sınırlar. Bir gün içinde birden fazla enjeksiyona ihtiyaç duyan diyabet hastaları için geliştirilen insülin infüzyon pompaları, kan glukoz seviyelerinin ve

verilmesi gereken insülin dozunun kolayca izlenmesi avantajına sahiptir. Cihaz diyabet üzerinde daha iyi kontrol sağlasa da yüksek maliyet, enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon riski ve taşınabilirlik sorunu kullanımlarını sınırlamaktadır [26].

Günümüzde yaygın olarak tercih edilen insülin uygulaması sık subkutan enjeksiyondur. Bununla birlikte, hasta uyuncunu ve yaşam kalitesini büyük ölçüde etkileyen ağrılı bir yöntemdir [25,27]. Günlük subkutan insülin enjeksiyonları, ağrı dışında hipoglisemi, lipoatrofi ve lipohipertrofi gibi olumsuz sonuçlara da yol açar [28,29]. Bu nedenle, günlük insülin uygulaması için çeşitli iğnesiz uygulama yöntemleri araştırılmıştır [25,27]. Bunlar arasında oral, pulmoner, transdermal, nazal ve düşük frekanslı enjeksiyon uygulamaları yer almaktadır [7]. Son yıllarda, mevcut insülin tedavilerinin sınırlamalarının ve sakıncalarının üstesinden gelmek için bir dizi teknoloji geliştirilmiştir. Bu teknolojiler içinde pH'a duyarlı, glukoza duyarlı ve ışık, sıcaklık, ultrason gibi dışarıdan bir fiziksel uyarı ile aktive olanlar dahil çeşitli uyarılara yanıt veren sistemler diyabet hastalarının uyuncunu ve yaşam kalitesini artırma potansiyeline sahiptirler [30].

Hidrojeller

Hidrojeller, yüksek miktarda su veya biyolojik sıvıyı emme yeteneğine sahip, fiziksel veya kimyasal olarak çapraz bağlı, üç boyutlu hidrofilik polimer ağlarıdır [31]. Hidrojellerin hidrofilik özelliği $-OH$, $-NH_2$ ve $-COOH$ gibi hidrofilik fonksiyonel grupların varlığından ileri gelmektedir. Hidrojeller su tutup şiştiklerinde, polimerlerin çapraz bağlı olmaları üç boyutlu yapılarını korumaya yardımcı olur [32]. Bu çapraz bağlar; kovalent bağlar, hidrojen bağı, van der Waals etkileşimleri veya fiziksel dolaşmalarla oluşturulabilir [33]. Çapraz bağlanma *in vitro* yani hidrojel sentezi sırasında veya *in vivo* (*in situ*) yani hidrojinin uygulanmasından sonra meydana gelebilir. Fiziksel çapraz bağlama işleminde hidrojeller fiziksel alan bağlantılarına sahiptir ve bağlanma kendiliğinden gerçekleşir. Kimyasal çapraz bağlanma ise polimer zincirleri arasında kovalent bağlar aracılığıyla gerçekleşir. Kimyasal çapraz bağlanmayı başlatmak için reaksiyon karışımına bir polimerle beraber düşük moleküler ağırlıklı bir çapraz bağlayıcı ajan eklenmelidir [15]. Ayrıca, hidrojeller hem fiziksel hem de kimyasal çapraz bağlanmanın bir kombinasyonu ile de sentezlenebilir [34]. Hidrojellerin sentezi için genellikle biyolojik olarak parçalanabilir, doğal ve sentetik polimerlerden yararlanılır [32].

Çapraz bağlı hidrojel ağı viskoelastik veya tamamen elastik davranış gösterir. Hidrojel matrisinin jelleşmesi öncesinde viskozite, jel içinde etkin maddenin homojen dağılımına izin verecek kadar düşük olmalıdır. Bir hidrojinin gözenekliliği matris ağının çapraz bağlanma yoğunluğuyla ilişkilidir. Jelin gözenekliliği şişme davranışı üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Gözenek boyutu ne kadar büyük ve konsantrasyon olursa şişme mekanizması o kadar hızlı gerçekleşir. Hidrojelden etkin madde salım hızı ise genel olarak jel yapısı boyunca etkin maddenin difüzyon katsayısına bağlıdır [15]. Diğer faktörler arasında gözeneklilik ve kıvrımlılık (tortuozite) bulunmaktadır [35].

Şişme davranışı, hidrojellerin ilaç salımını ve difüzyonunu etkileyen önemli bir faktördür [36]. Şişme olayı, polimer zincirlerindeki hidrofilik gruplar tarafından suyun emilmesiyle başlar. Bu emilim süreci hidrojel ağının genişlemesine izin vererek ilaç difüzyonunu kolaylaştıran kanallar oluşturur [37]. Hidrojellerin şişme özellikleri, hidrojinin kimyasal bileşimi, çapraz bağlama yoğunluğu ve çözücü özellikleri gibi çok sayıda unsurdan etkilenir; örneğin, hidrojellerin çapraz bağlama yoğunluğunun artırılması, su moleküllerinin hidrojellere girip şişmesi için daha az boş alana sahip olmalarına yol açarak şişme derecelerini düşürür [38].

Hidrojeller, kaynakları, bileşimleri, yapı konfigürasyonları, çapraz bağlama yöntemleri, iyonik yükü, dayanıklılık ve dış uyarılara duyarlılık dahil olmak üzere çeşitli kriterlere göre sınıflandırılabilir [36,37,39]. Bu sınıflandırma kriterleri, sürekli salımdan hedefli salıma kadar belirli ilaç uygulamaları için hidrojellerin özel olarak tasarlanmasına olanak tanır [37].

Kaynağına göre hidrojeller doğal, sentetik ve yarı sentetik olarak ayrılabilir. Doğal kaynaklardan elde edilen hidrojellerin biyouyumlulukları yüksektir, ancak mekanik özellikleri ve stabiliteyi zayıftır. Hidrojel oluşturan doğal polimerlere kolajen, jelatin ve aljinat örnek olarak verilebilir [40]. Sentetik hidrojeller sentetik polimerlerden üretilir. Bu polimerler, polivinil alkol (PVA), polietilen glikol (PEG), polietilen oksit (PEO), poli-2-hidroksietil metakrilat (HEMA), poli-N-izopropil akrilamid (PNIPAM), poliakrilik asit (PAA) ve poliakrilamid (PAAM) gibi bir monomerin polimerizasyonu ile hazırlanan polimerlerdir [41]. Sentetik hidrojeller, mekanik güç ve stabilite üzerinde hassas kontrol gibi avantajlar

sunar. Bunun yanında, kontrollü ilaç salımı, uyarılara duyarlılık ve biyolojik olarak parçalanabilirlik gibi belirli özellikler sergileyecek şekilde tasarlanabilirler [42]. Yarı sentetik hidrojel, kimyasal olarak modifiye edilmiş doğal polimerlerden veya doğal ve sentetik polimerlerin bir kombinasyonundan hazırlanabilirler. Kimyasal olarak modifiye edilmiş doğal polimerlerden hazırlanmış yarı sentetik hidrojel, metakrilat modifiye edilmiş jelatin ve doğal ve sentetik polimerlerin kombinasyonundan hazırlanmış yarı sentetik hidrojel, PEG-konjuge fibrinojen birer örnek olarak verilebilir [41]. Yarı sentetik hidrojel, hem doğal hem sentetik polimerlerin sunduğu avantajlara sahip olabilirler [40].

Hidrojel iyonik yüklerine göre noniyonik, anyonik, katyonik ve amfolitik olmak üzere dört gruba ayrılabilir. Noniyonik hidrojel dışında, kalan hidrojellerin polimer zincirlerinde elektrik yükleri bulunur ve iyonik gruplarından dolayı pH'ya duyarlıdır [41]. Katyonik hidrojel, tipik olarak amin grupları olmak üzere pozitif yüklü fonksiyonel gruplara sahipken, anyonik hidrojel, karboksil veya sülfonat grupları gibi negatif yüklü fonksiyonel gruplara sahiptir. Katyonik hidrojel, proteinler, nükleik asitler veya polisakkaritler gibi negatif yüklü moleküllerle etkileşime girme eğilimindedir. Anyonik hidrojel ise metal iyonları veya pozitif yüke sahip moleküllerle etkileşime girebilir [42]. Amfolitik hidrojel, anyonik ve katyonik monomerlerin kopolimerizasyonu veya zwitteriyonik monomerlerin polimer ağına dahil edilmesiyle hem negatif hem de pozitif elektrik yükleri içerir [41]. Hem pozitif hem de negatif yüklerin varlığı, hidrojel amfoterik özellikler kazandırır, bu da çevredeki ortamın pH'ına bağlı olarak asidik veya bazik davranış sergileyebileceği anlamına gelir. Amfolitik hidrojellerin pH duyarlılığı, pH'daki değişikliklere yanıt olarak yüklü grupların iyonlaşmasından ileri gelir [42].

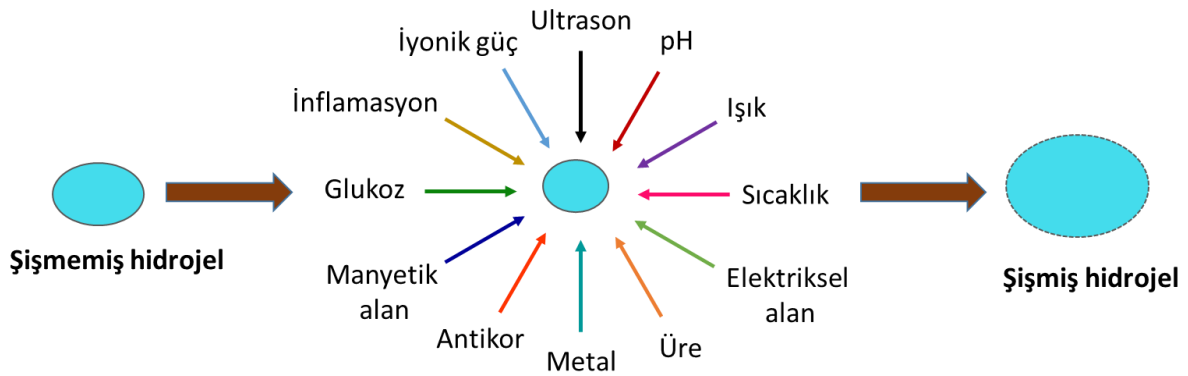
Hidrojel, çapraz bağlama yöntemine dayalı olarak kimyasal ve fiziksel çapraz bağlı olarak kategorize edilir. Kimyasal çapraz bağlı hidrojel, kimyasal bir reaksiyon yoluyla oluşturulduğu için kalıcı bağlantılara sahiptirler [39]. Fiziksel hidrojel, iyonik etkileşimler, hidrojen bağı ve kristalleşme gibi fiziksel etkileşimleri içeren geçici bir bağlantıya sahiptir. Bu nedenle, fiziksel hidrojellerin mekanik özellikleri, kimyasal hidrojellerden daha zayıftır [41]. Çapraz bağlama yöntemi, hidrojin stabilitesini ve şişme davranışını etkiler [37]. Kimyasal ve fiziksel çapraz bağlama arasındaki seçim, hidrojin istenen özelliklerine ve uygulamalarına bağlıdır. Yüksek mekanik güç, stabilite ve parçalanmaya karşı direnç gerektiğinde genellikle kimyasal olarak çapraz bağlanmış hidrojel tercih edilir [42]. Kimyasal çapraz bağlı hidrojel, uzun süreli ilaç salım uygulamaları için faydalı olabilen, çevresel değişikliklere daha az duyarlı stabil yapılar sağlar [37]. Buna karşılık, fiziksel çapraz bağlı hidrojel, uyarılara yanıt veren davranış, enjekte edilebilirlik ve biyolojik olarak parçalanabilirlik istendiğinde avantajlıdır [42].

Konfigürasyonlarına göre hidrojel amorf, yarı kristalin ve kristalin olarak sınıflandırılabilir [40]. Amorf hidrojel, moleküler düzeyde rastgele ağ yapılarıdır. Kristalin hidrojel, kristalleşme sırasına sahip sıkıca paketlenmiş bir polimer ağ yapısından oluşur. Yarı kristalin hidrojel, amorf ve kristalin bölgeleri içeren kimyasal çapraz bağlama ile 1994 yılında geliştirilmiştir. Bu zamandan sonra, fiziksel çapraz bağlı yarı kristalin hidrojel hazırlanmıştır [41]. Kristalinite, hidrojellerin sertliği ve şişme davranışı dahil olmak üzere fiziksel ve mekanik özelliklerini etkiler. Bir hidrojeldeki kristallik derecesi, sıcaklık, pH ve polimer ve çapraz bağlayıcı maddenin konsantrasyonu gibi polimerizasyon koşullarının ayarlanmasıyla kontrol edilebilir [42].

Dayanıklılığa bağlı olarak hidrojel, biyolojik olarak parçalanabilir veya biyolojik olarak parçalanmayan şekilde olabilir [39]. Hidrojellerin parçalanabilirliği, biyomedikal uygulamalar için önemli bir özelliktir ve bu malzemelerin insan vücudu tarafından güvenli bir şekilde metabolize edilebilir veya atılabilir biyoyumlu yan ürünlere parçalanmasını sağlar [36]. Biyolojik olarak parçalanabilir hidrojel, hidroliz gibi çeşitli yollarla zamanla yok olurlar [38]. Agar, kitozan ve fibrin gibi doğal hidrojel biyolojik olarak parçalanabilir özelliktedirler. Biyolojik olarak parçalanabilir sentetik polimerlere ise polianhidritler ve PNIPAM örnek olarak verilebilir. Biyolojik olarak parçalanmayan hidrojellerin üretiminde, 2-hidroksil etil metakrilat (HEMA) ve 2-hidroksipropil metakrilat (HPMA) gibi çeşitli vinil edilmiş monomerler veya makromerler yaygın olarak kullanılır [39]. Biyolojik olarak parçalanabilir hidrojel, vücutta kademeli olarak parçalanabilir ve toksik etkilere neden olmadan kontrollü bir şekilde etkin maddeyi salabilir [37]. Biyomedikal hidrojellerin parçalanabilirliğinin optimize edilmesi, cerrahi olarak çıkarılma ihtiyacını ortadan kaldırırken etkili bir tedavi sağlanması açısından büyük önem taşımaktadır [36]. Parçalanma, polimer bileşimi ve çapraz bağlama yoğunluğu değiştirilerek ayarlanabilir [37].

Hidrojellerdeki polimerler, bileşimlerine bağlı olarak homopolimerler, kopolimerler, yarı-iç içe geçmiş polimer ağlar (yarı-IPN'ler) veya IPN hidrojelleri olabilir. Homopolimer hidrojellerin polimer zincirleri bir monomer türünden türetilir [41]. Başka bir deyişle, hidrojel ağı aynı polimerin tekrar eden birimlerinin çapraz bağlanmasıyla oluşturulur. Homopolimer bazlı hidrojeller, çapraz bağlanma tipine göre kimyasal olarak çapraz bağlanmış veya fiziksel olarak çapraz bağlanmış olabilirler. Fiziksel olarak çapraz bağlanmış homopolimer hidrojeller, hazırlanma kolaylığı ve uyarılara yanıt verme potansiyeli açısından avantajlıdır [42]. Kopolimer hidrojeller iki veya daha fazla monomer türünden türetilir. Kopolimerlerin aktif kısmı başka bir monomer veya kopolimerle bağlanabilir [41]. Monomerlerin belirli kombinasyonu, hidrojellerin özelliklerini belirler ve araştırmacıların belirli uygulamalar için istenen özelliklere sahip kopolimer hidrojelleri tasarlamalarına olanak tanır [42]. Hem homo hem de kopolimer hidrojeller tek tip polimer zinciri içerir. Buna karşılık, hem yarı-IPN'ler hem de IPN hidrojelleri iki veya daha fazla tipte polimer zincirine sahiptir [41]. Genellikle doğrusal bir polimer zincirinin önceden oluşturulmuş çapraz bağlı bir polimer ağına fiziksel olarak bağlı olduğu hidrojellere yarı-IPN hidrojeller adı verilir. Doğrusal polimer, elektrostatik etkileşimler, hidrojen bağı, Van der Waals kuvvetleri, hidrofobik etkileşimler veya bunların bir kombinasyonu aracılığıyla çapraz bağlı polimer ağıyla fiziksel olarak bağlıdır [43]. IPN hidrojelleri, bir çapraz bağlayıcı madde kullanılarak birbirleriyle çapraz bağlanan iki veya daha fazla polimer ağından oluşur. Homopolimer ve kopolimer hidrojellere göre yarı-IPN ve IPN hidrojelleri daha üstün mekanik güç ve şişme özellikleri sunar [41].

Ağ yapısındaki hidrofilik zincirler sayesinde suyu bünyelerine alıp şişme özelliğine sahip olan hidrojellerin içine su alımı bir uyarı ile kontrol edilebilir [31]. Bu uyarılar fiziksel, kimyasal ve biyokimyasal olarak sınıflandırılabilir. Fiziksel uyarılar arasında ışık, basınç, sıcaklık, elektrik alanları, manyetik alanlar, mekanik stres ve çeşitli enerji kaynaklarının yoğunluğu bulunur ve bunlar kritik başlangıç noktalarında moleküler etkileşimleri değiştirir. Kimyasal uyarılar arasında pH, iyonik faktörler ve kimyasal ajanlar bulunur ve bunlar polimer zincirleri ile çözücüler arasındaki ve polimer zincirleri arasındaki etkileşimleri moleküler düzeyde değiştirir. Biyokimyasal uyarılar arasında ise ligand, enzim ve diğer biyokimyasal ajanlar bulunmaktadır. Uyarılara duyarlı hidrojeller çevresel uyarılara yanıt vererek şişme eylemlerinde, ağ yapısında, mekanik gücünde ve geçirgenliğinde değişiklik yaşarlar [34]. Şekil 2, hidrojellerin şişmesini sağlayan uyarıların bir özetini göstermektedir [35].



Şekil 2. Hidrojellerin şişmesini sağlayan uyarılar

Çeşitli uyarılara duyarlı hidrojeller etkin maddenin kontrollü ve hedefe yönelik salımının sağlanması yeteneğine sahiptir [35,44]. Bu hidrojeller birçok hastalığın patolojik ve biyolojik koşullarına uygun olarak tasarlanabilir. Diyabet tedavisi için glukoz, pH, elektrik veya manyetik alanlar gibi çeşitli uyarılara yanıt veren ve insülin salımını tetikleyen hidrojel sistemleri geliştirilmiştir. Örneğin, glukoz duyarlı hidrojeller, glukoz seviyelerindeki değişiklikler üzerine insülin salgılayarak pankreas β -hücrelerinin davranışını taklit edebilirler. Benzer şekilde, pH'a duyarlı polimerik hidrojeller, oral uygulama sonrasında insülini mide asidinden koruyabilir ve bağırsağın nötr pH'ında salımını

sağlayabilir. Bu yaklaşımlar arasında, glukoz duyarlı hidrojel diyet tedavisinde umut verici çözümlerden biri olarak öne çıkmaktadır [44].

Glukoza Duyarlı Hidrojeller

İnsülinin tam olarak ihtiyaç anında ve tam miktarda verilmesi gerektiğinden insülin yüklü taşıyıcı sistemler, glukoz algılama kabiliyetine ve otomatik bir kapatma mekanizmasına ihtiyaç duyarlar. İnsülin salımını modüle etmek için birçok hidrojel sistemi geliştirilmiştir ve hepsinde sistemde yerleşik bir glukoz duyarlı malzeme bulunur [33]. Glukoza duyarlı malzemeler olarak kullanılan GOx, Con A ve PBA'nın glukoz duyarlılık mekanizmaları, avantajları ve dezavantajları Tablo 1'de sunulmuştur [7,45]. Hidrojeller, glukoz duyarlı malzeme sayesinde insülin salımını, bir açma kapama mekanizmasıyla çevresel glukoz konsantrasyonuna göre ayarlayabilirler [46-48]. Glukoza duyarlı hidrojel, içerdiği glukoz duyarlı malzemeye göre üç ana başlıkta incelenebilir. Bunlar GOx bazlı hidrojel, Con A bazlı hidrojel ve PBA bazlı hidrojel'dir [9].

GOx Bazlı Hidrojeller

GOx bitkilerde, hayvanlarda ve mikroorganizmalarda yaygın olarak bulunan oksidoredüktaz enzim ailesinin bir üyesidir ve sırasıyla iki flavin adenin dinükleotid (FAD) prostetik grubu ile bağlanmış iki alt birimden oluşur [7,49]. Enzim aktivitesi ilk olarak *Aspergillus niger* ekstraktlarında rapor edilmiş ve daha sonra bu mantar küfünden saflaştırılmıştır [50]. GOx, β -D-glukozun oksijen aracılığıyla D-glukono- δ -laktona oksidasyonunu katalize eder. D-glukono- δ -lakton daha sonra sulu bir ortamda kendiliğinden glukonik aside hidrolize olur [7,49]. Glukoz, glukonik aside oksitlendiğinde hidrojen peroksit (H_2O_2) açığa çıkar ve H_2O_2 konsantrasyonu arttığında GOx aktivitesi azalır. Enzimatik reaksiyon sonucu oluşan glukonik asit çözeltinin pH değerini düşürür [47].

Tablo 1. Glukoza duyarlı malzemelerin glukoz duyarlılık mekanizmaları, avantajları ve dezavantajları [7,45].

Glukoza duyarlı malzeme	Glukoza duyarlılık mekanizması	Avantajları	Dezavantajları
GOx	Enzimatik reaksiyon	- Yüksek glukoz seçiciliği. - İkinci bir yanıt mekanizması olarak kullanılabilen bir yan ürün olarak H_2O_2 üretimi. - Glukoz izleme ve ilaç taşıyıcı sistemlerde yaygın olarak kullanılır.	- pH ve sıcaklığa hassas olmasının yanında depolanabilirliği zayıftır. - Oksijen bağımlılığı. - Yanıt hızı yavaştır.
Con A	Glukoz bağlama davranışı	- Yüksek glukoz seçiciliği. - Dinamik glukoz algılama ve etkin madde iletimi için uygundur.	- Bozunmaya karşı hassastır. - Diğer karbonhidratlarla bağlanabilir ve glukoz algılaması etkilenebilir.
PBA	Glukoz ile spesifik reaksiyon	- Hızlı yanıt özelliği. - Fizyolojik koşullar altında kimyasal stabilite. - Glukozla spesifik bağlanma özelliği.	- Yüksek dozlarda potansiyel sitotoksikite. - Düşük pH'larda seçicilik yok.

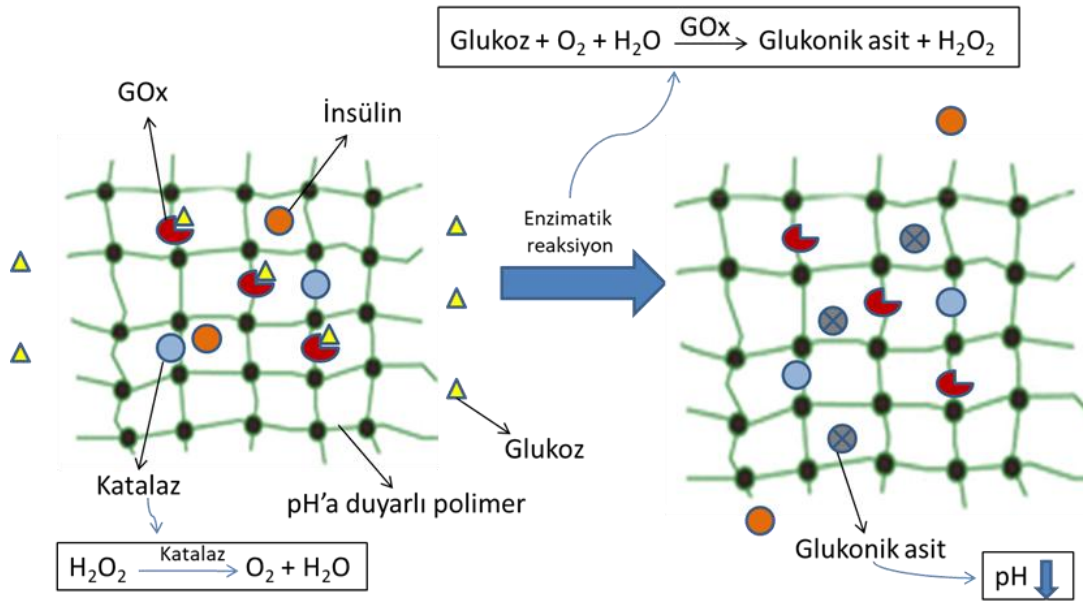
Aspergillus niger, *Penicillium glaucum* ve *Penicillium notatum* gibi mantarlar GOx izolasyonu için en zengin kaynaklar olarak kabul edilir ve endüstriyel uygulamalarda yaygın olarak kullanılırlar [51]. GOx ilaç, gıda, içecek, biyoteknoloji ve diğer endüstrilerde çok sayıda uygulaması olan ticari değeri yüksek bir enzimdir. GOx, düşük maliyeti ve yüksek stabilitesi nedeniyle glukoz tayini için analitik bir reaktif olarak en yaygın kullanılan enzimdir ve diyabetik hastaların kan glukoz seviyelerini ölçmek için geliştirilen biyosensörlerde tercih edilmektedir [52].

GOx'un pH'a duyarlı polimerden hazırlanmış hidrojel içinde immobilize edilmesi hidrojele glukoz duyarlı özellik kazandırabilir. Çözeltiden hidrojel içine difüze olan serbest glukozun enzimatik reaksiyonla glukonik aside dönüşmesi hidrojelin mikro ortamının pH'ını düşürür [47]. Bu da pH'a

duyarlı katyonik polimerin amino ve imin gibi gruplarının protonlanmış forma dönüşmesine yol açar. Polimer zincirleri üzerindeki protonlanmış pozitif yüklü kısımlar itmeye neden olur [53]. Sonuç olarak, katyonik hidrojelin şişme derecesi ve dolayısıyla insülin geçirgenliği artar [34]. Şekil 3'te GOx bazlı hidrojellerden glukoza duyarlı mekanizma ile insülin salımı şematize edilmiştir [47].

GOx aktivitesinin H_2O_2 kaynaklı azalmasının önüne geçmek ve hidrojelin glukoz duyarlılığını korumak için bir peroksidaz enzimi olan katalaz bu hidrojellere ikinci bir enzim olarak immobilize edilmektedir. Katalazın H_2O_2 'yi parçaladığı reaksiyonda su (H_2O) ve oksijen (O_2) molekülü de üretilir. Üretilen oksijen molekülü, glukozu GOx tarafından katalize edilen glukonik aside okside eder. Katalaz ilavesinin hidrojelin şişme derecesini artırdığı ve GOx'un stabilitesini iyileştirdiği Jung ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir [54]. Alternatif bir yaklaşımda, katalaza kıyasla daha yüksek stabiliteye sahip seryum nanopartikülleri, kitozan mikrojelleri içerisinde GOx'un katalize ettiği glukoz oksidasyon reaksiyonundan üretilen H_2O_2 'yi parçalayıp GOx'un stabilitesini iyileştirmiştir [55].

Li ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, taşıyıcı olarak pH'a duyarlı peptit hidrojel kullanarak biyouyumlu ve enjekte edilebilir bir glukoz duyarlı hidrojel rapor etmişlerdir. Peptitler mikrodalga ısıtılma yöntemi kullanılarak sentezlenmiştir. Fizyolojik koşullar altında pH'a duyarlı peptit kendiliğinden birleşerek hidrojel oluşturmuştur. Ek olarak, GOx, katalaz ve 2 mg/kg dozda insülin yüklü hidrojel, diyabetik farelerin kan glukozunu subkutan uygulama sonrası şiddetli hiperglisemik seviyeden ilk 3 saat içinde normoglisemik aralığa indirip 4 gün boyunca bu aralıkta tutmayı başarmıştır. Öte yandan, sadece insülin yüklü peptit hidrojel ise diyabetik farelerin kan glukozunu hiperglisemik seviyelerden normoglisemik aralığa deney boyunca düşürememiş ve yüksek kan glukoz seviyelerine yol açmıştır [56].



Şekil 3. GOx bazlı hidrojellerden glukoza duyarlı mekanizma ile insülin salımı

Gu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, pH'a duyarlı kitozan matrisi, ayrı ayrı GOx ve katalaz içeren enzim nanokapsülleri ve rekombinant insan insülininden oluşan glukoz duyarlı bir mikrojel hazırlamışlardır. GOx veya katalaz içeren nanokapsüller çapraz bağlayıcı içeren sulu bir çözeltide serbest radikal polimerizasyonu ile hazırlanmıştır. İnsülin ve enzim nanokapsülleri, kitozan çözeltisiyle karıştırılıp şırınga yardımıyla çapraz bağlama için %5 tripolifosfat çözeltisinin üzerine yüksek voltajda püskürtülmüştür. Akış hızı olarak 250 μ l/dk kullanılarak, çapı 256 ± 18 μ m olan küresel ve monodispers jel partikülleri elde edilirken 59.7 ± 3.4 %'lük enkapsülasyon etkinliğine ulaşılmıştır. Enzimlerin kovalent olarak enkapsüle edildiği enzim nanokapsülleri, enzimatik stabiliteyi artırırken hidrojelden enzim difüzyonunu azaltmıştır. Enzim nanokapsülleri ve 40 mg/kg dozda insülin içeren mikrojellerle tedavi

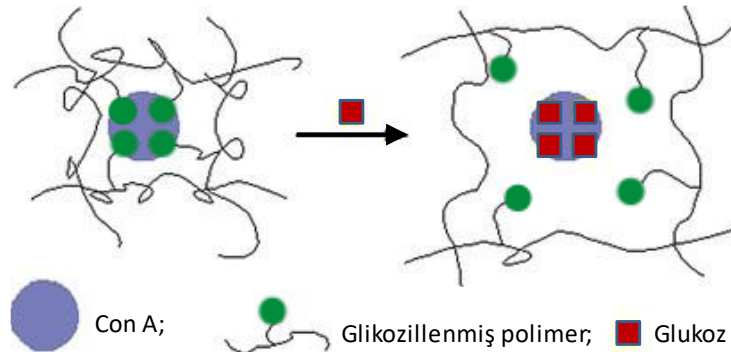
edilen diyabetik farelerin kan glukoz seviyeleri subkutan uygulama sonrası 12 saat boyunca normoglisemik aralıkta tutulmuştur ve yalnızca insülin içeren mikrojin enjekte edildiği farelerin kan glukoz seviyeleri ile karşılaştırıldığında daha uzun süre normoglisemi göstermiştir [57].

Volpatti ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, insülin, GOx ve katalaz içeren pH'a duyarlı asetallenmiş dekstran nanopartiküllerini gözenekli aljinat mikrojellerine yerleştirmişlerdir. Nanopartiküller çift emülsiyon çözücü buharlaştırma yöntemiyle hazırlanmıştır. Mikrojeller ise bir şırınga pompası, bir voltaj jeneratörü ve jelleşme çözeltisi olarak kalsiyum klorür veya baryum klorürün kullanıldığı özel olarak tasarlanmış bir elektro-sprey sistemiyle üretilmiştir. Mikrojel içindeki ortamın pH'ı asidik koşullara düştüğünde, asetal bağlar hızla parçalanarak dekstranı çözmüştür. Böylelikle, nanopartiküller glukoz konsantrasyonlarındaki değişikliklere hızla yanıt verirken, mikrojeller bunlara koruma ve stabilite sağlayarak glukozu duyarlı insülin salımının uzamasını sağlamıştır. Her biri 60 IU/kg insülin içeren iki doz mikrojel enjeksiyonu ile diyabetik farelerde toplam 22 gün boyunca glisemik kontrol sağlanabilmiştir. Normoglisemiyi sağlamak ve sürdürmek için gereken günlük insülin miktarının düşük olması hazırlanan bu formülasyonun üstünlüğüdür [58].

Diyabet tedavisinde hidrojellerden hazırlanan mikroğne dizili yamalar, insülinin deri altına ağrısız bir şekilde iletilmesi için cilde uygulanabilirler [59]. Wang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, GOx tarafından glukoz oksidasyonu sırasında üretilen H_2O_2 'ye duyarlı hidrojel bazlı, biyouyumlu mikroğneler hazırlamışlardır. Hidrojeller, N^1 -(4-boronobenzil)- N^3 -(4-boronofenil)- N^1,N^1,N^3,N^3 -tetrametilpropan-1,3-diaminyum ve PVA'nın sulu çözeltilerinin karıştırılmasıyla hazırlanmıştır. Hazırlanan hidrojellerden silikon kalıplar kullanılarak mikroğneler elde edilmiştir. Sistemden insülin salımı, hidrojellerde bulunan boronik ester çapraz bağlarının H_2O_2 tarafından kırılmasıyla düzenlenmiştir. Ek olarak, H_2O_2 kaynaklı iltihaplanmayı önlemek için katalaz, mikroğnelerin kabuk kısımlarına yüklenmiştir. İn vivo çalışmalarda 50 mg/kg dozda insülin içeren mikroğneler, diyabetik farelerin kan glukoz seviyelerini düzenlemede ve hipoglisemi yapmadan normoglisemiyi sürdürmede etkili olmuşlardır [60].

Con A Bazlı Hidrojeller

Karbonhidrat bağlayıcı proteinler olan lektinler, hücre yüzeyindeki glikoproteinler ve glikolipidler ile etkileşir ve hücre aglütinasyonu, yüzeylere hücre yapışması ve hormon benzeri etki gibi çeşitli etkilere sebep olurlar [9]. Glukoz bağlayıcı bir protein olarak Con A, Canavalia ensiformis bitkisinden izole edilen bir lektindir [61]. Piranoz halkası içeren monosakkaritlerin C-3, C-4 ve C-6'daki modifiye edilmemiş hidroksil gruplarıyla bağlanma yeteneğine sahip olan Con A, fizyolojik pH'da dört glukoz bağlama bölgesi bulundurur [7,62]. Con A'nın hidrojin glikozillenmiş kısımlarına bağlanması yoluyla glukozu duyarlı hidrojeller hazırlanabilir. Con A'ya daha fazla afinitesi olan serbest glukoz, glikozillenmiş polimerin yerini alarak hidrojin şişmesine ve difüzyon yoluyla insülin salımına veya bir jel-sol geçişi sergilemesine ve matris serbestleşmesi yoluyla insülin salımına neden olur [15]. Şekil 4'te Con A bazlı glukozu duyarlı hidrojinlerin şişme mekanizması gösterilmektedir [63].



Şekil 4. Con A bazlı glukozu duyarlı hidrojinlerin şişme mekanizması

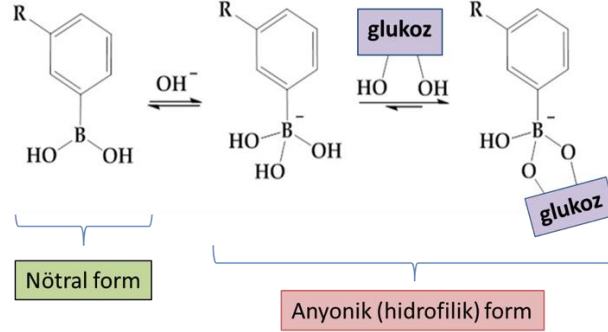
Con A'nın, hücre kültürlerinde ve hayvanlarda mitogenez, sitotoksiste, hepatotoksiste ve teratojenisite dahil olmak üzere çeşitli biyolojik etkilerinin olduğu bulunmuş ve toksikolojik etkilerinin doza ve uygulama yoluna bağlı olduğu bildirilmiştir [61]. Con A, hidrojen bağı gibi fiziksel çapraz bağlar ile hidrojel ağında immobilize edilebilirken fiziksel çapraz bağlama hidrojelden Con A sızıntısına yol açabilir [64]. Bu da azalmış glukoz duyarlılığının yanı sıra istenmeyen sitotoksiste ve immünojenisiteye yol açar [15]. Hidrojelden sızıntıyı azaltmak için, Con A hidrojel matrisine kovalent olarak immobilize edilebilir [62]. Yin ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, glukoziloksietil akrilatlı kitozan (GEA-kitozan) ve Con A'dan ters faz emülsiyon çapraz bağlama yöntemiyle genipin çapraz bağı GEA-kitozan/Con A mikrojelleri hazırlanmıştır. Çalışmada 1/10 genipin/-NH₂ oranı ile çapı 5 µm'den küçük küresel mikrojeller elde edilmiş ve bu sayede Con A sistem içerisinde immobilize edilerek sızıntısı azaltılmıştır. Ortamın pH'ı insülin yüklemesini etkilerken maksimum enkapsülasyon etkinliği pH 6,5'te elde edilmiştir. Mikrojellerin *in vitro* insülin salım çalışmalarında, insülin salımının glukoz konsantrasyonlarından etkilendiği bulunmuştur. Glukoza duyarlı mikrojellerin biyoyumluluğunu değerlendirmek için yapılan 3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2-5-difeniltetrazolyum bromür (MTT) testinde, L929 fare fibroblast hücrelerinin yüksek oranda canlı kaldığı ve önemli bir hücre toksisitesi göstermediği saptanmıştır. Bu durum, genipin ve kitozanın biyoyumlu doğal malzemeler olmalarının yanında Con A'nın etkin bir şekilde immobilizasyonuna atfedilmiştir [46]. Con A'nın biyoyumluluk dışında bir diğer problemi zayıf stabilitesidir [7]. Yapılan bir çalışmada, PEG molekülleri ile aşılansın Con A'nın doğal Con A'ya kıyasla daha uzun süreli stabiliteye ve daha yüksek glukoz duyarlılığına sahip olduğu gösterilmiştir [65].

Tanna ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, hem dekstran hem de Con A'nın metakrilik anhidrit ile reaksiyonları sonucu elde edilen akrilik türevleri glukoza duyarlı bir jel oluşturmak için UV ışığı altında polimerize edilmiştir. Hazırlanan hidrojin viskozite tepkisi ile glukoza duyarlı insülin salımı yaptığı ve çözeltideki glukoz miktarı ile ilişkili olarak insülin salımındaki artışın geri dönüşümlü olduğu bulunmuştur [66]. Aynı yöntemle hazırlanan jelin, 0,4 mm'lik yol uzunluğuna ve 0.2 mm'lik gözenek boyutuna sahip selüloz nitrat membran filtreleri arasına sıkıştırıldığı ve rezervuardaki insülinin bu jel tabakalarından geçirildiği implante edilebilir bir cihaz bildirilmiştir. İnsülinin geçirgenliği, jelin viskozitesi ile ters orantılıdır ve jel ile temas halindeki ortamın glukoz konsantrasyonunda bir artış olduğunda jelin viskozitesi daha fazla düşeceğinden cihazdan insülin çıkışı artar. Diyabetik sıçanlara intraperitoneal implante edilen cihaz, glukoz yüklemelerini takiben kan glukozunu, insülini sabit bir oranda ileten ve glukoza duyarlı olmayan bir jele sahip benzer bir cihaza göre başarılı bir şekilde kontrol etmiştir [67]. Taylor ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, insana daha yakın büyüklükteki bir hayvanda cihazın performansını test etmek için girişimde bulunmuşlardır. Hazırlanan jeller bu çalışmada ince bir film halinde 0.05 µm gözenek boyutlu dairesel selüloz nitrat membran filtreleri arasına yerleştirilmiştir. Rezervuarda bulunan insülinin, 1 mm'lik yol uzunluğuna sahip glukoza duyarlı jel tabakalarından pompa sistemi yardımıyla geçirilmesi hedeflenmiştir. Diyabetik evcil domuzlara (*sus scrofa domesticus*) intraperitoneal olarak implante edilen cihaz, domuzun ihtiyacı olan insülini, çalışmada kan glukoz seviyesinin platoya eriştiği ve insülin rezervuarının doldurulduğu günden 52. güne kadar neredeyse karşılamıştır. Ek olarak, 28. günde domuza 60 g oral glukoz yüklemesi yapıldıktan sonra kan glukoz seviyesinde çok az bir değişiklik gözlemlenmiş ve benzer dozda ikinci bir glukoz yüklemesi daha yapılmıştır. Bu yükleme ile kan glukoz seviyesi zirve değerinden 35 dakika içinde cihaz tarafından normoglisemik aralığa düşürülmüştür [68].

PBA Bazlı Hidrojeller

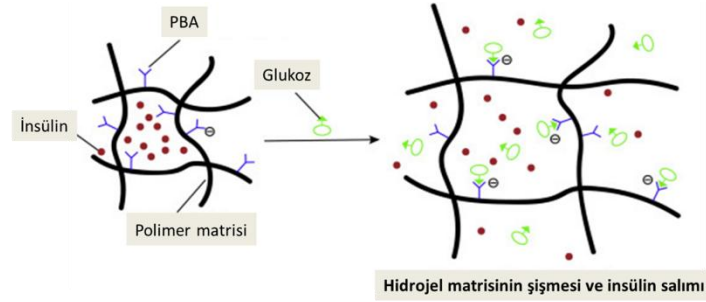
PBA ve türevleri, glukoza duyarlı malzemeler olarak kullanılan sentetik bileşiklerdir [7]. GOx ve Con A ile karşılaştırıldığında PBA, üretim ve depolama sırasında daha yüksek stabiliteye sahiptir [69]. Lewis asidi yapısındaki PBA, sulu bir çözeltide nötral trigonal form (hidrofobik) ve negatif yüklü tetrahedral form (hidrofilik) arasında geçiş yapabilir [7,70,71]. PBA'ların glukoz gibi cis-1,2 veya cis-1,3 diollere tersinir olarak bağlandığı bilinir [72]. PBA ve glukoz arasındaki etkileşim Şekil 5'te gösterilmektedir [69,73]. Nötral PBA ve diol kompleksi kararsızdır ve hemen ayrışır. Glukoz sulu sisteme eklendiğinde, negatif yüklü PBA formu glukoz ile bağlanacak ve glukoz konsantrasyonu arttığında daha fazla nötral PBA negatif yüklü olana dönüşecektir [70]. Bu da negatif yüklü PBA içeriğinin artmasına ve dolayısıyla PBA içeren malzemelerin hidrofilikliğinin de artmasına neden olur

[69]. Hidrojellere glukozu duyarlı özellik kazandırmak için üç boyutlu polimer ağı PBA ile modifiye edilebilir. Glukozun PBA ile etkileşimi, yük yoğunluğundaki artışa ve hidrojelün şişerek içerdığı insülini salmasına neden olur [63]. Şekil 6’da, PBA bazlı hidrojellerin şişme mekanizmasıyla insülin salımı şematize edilmiştir [70].



Şekil 5. PBA ve glukoz arasındaki etkileşim

PBA'nın pKa'sı 8.2-8.6 arasındadır ve fizyolojik pH'dan daha yüksek olduğu için glukozu duyarlılığı *in vivo* olarak zayıftır [70,71]. PBA'nın pKa'sının üzerinde pH'a sahip bir sulu çözeltide, çoğu PBA parçası negatif yüklü ve hidrofiliktir [69]. Daha düşük pKa değerine sahip PBA, fizyolojik pH'da glukozu daha yüksek afinite gösterir. PBA'nın benzen halkasına flor, klor gibi elektron çeken bir grup takarak veya PBA'yı molekül içi bor-azot veya bor-oksijen koordinasyon bağları oluşturacak şekilde modifiye ederek PBA'nın pKa'sı düşürülmüştür. Başka bir yaklaşımda, PBA molekülleri, glukoz ve diğer diollerle boronik ester bağları oluşturabildiğinden, ağlar üzerinde hem PBA hem de diol parçaları aşılansarak glukozu duyarlı hidrojeller hazırlanmıştır [7]. Yapılan bir çalışmada, yüksek pKa'lı PBA parçaları içeren ve fizyolojik pH'da glukozu duyarlı davranışlar gösteren PBA-dioll komplekslerine sahip enjekte edilebilir bir hidrojel hazırlanmıştır [74].



Şekil 6. PBA bazlı hidrojellerin şişme mekanizmasıyla insülin salımı

Çapraz bağlı polimer ağlara sahip nano boyutlu partiküller olan nanojeller, glukozu duyarlı özellikler için PBA ile modifiye edilebilir [69]. Poli(N-izopropilakrilamid), poli(3-akrilamidofenilboronik asit) ve dekstran-maleik asitin çapraz bağlanmasıyla hazırlanan enjekte edilebilir bir nanojel, fizyolojik koşullar altında glukoz duyarlılığı sergilemiştir. Nanojellere dekstran-maleik asitin eklenmesi, nanojellerin biyoyumluluğunu artırmıştır. Ek olarak, insülin yüklü nanojellerin hipoglisemik etkisi diyabetik sıçanlar üzerinde doğrulanmıştır [75]. *İn vivo* hipoglisemik etkiye sahip PBA bazlı glukozu duyarlı nanojeller başka çalışmalarda da bildirilmiştir [76,77].

Zhao ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 3-aminofenilboronik asit ile yüzeyi modifiye edilmiş insülin yüklü poli(laktik-ko-glikolik asit) (PLGA) mikrokürelerini, dopamin ile konjuge edilmiş hyaluronik asit hidrojelleri içinde dağıtarak glukozu duyarlı, enjekte edilebilir, biyoyumlu ve biyolojik

olarak parçalanabilir bir kompozit hidrojel hazırlamışlardır. PLGA mikroküreleri su/yağ/su çift emülsiyon yöntemiyle hazırlanmış ve mikrokürelerin dış yüzeyindeki karboksil grupları ile 3-aminofenilboronik asitin amino grubu arasındaki reaksiyon sonucu mikrokürenin yüzeyi modifiye edilmiştir. Çalışmada 45.8 ± 2.9 enkapsülasyon etkinliğine sahip insülin yüklü mikroküreler elde edilmiştir. İnsülin yüklü mikrokürelerin hidrojel içinde basit karıştırma yöntemiyle dağıtılmasıyla hazırlanan kompozit hidrojel, diyabetik farelere tek bir deri altı enjeksiyondan sonra kan glukoz seviyelerinin yaklaşık 2 hafta boyunca normal aralıkta tutulmasını sağlamıştır [78].

Chen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, poliallilamin hidroklorür, 3-karboksi-4-florofenilboronik asit ve PVA içeren glukoza duyarlı hidrojeller hazırlamışlardır. Hazırlanan hidrojellerden kalıba dökme yöntemiyle mikroiğneler elde edilmiştir. Yüksek glukoz konsantrasyonunda glukoz, PBA ile PVA arasındaki boronat ester bağı kırarak hidrojinin daha büyük bir şişme derecesi elde etmesini ve insülin salımını hızlandırmasını sağlar. Çalışmada iyi bir akışkanlığa ve yüksek çapraz bağlanma yoğunluğuna sahip formülasyonun düzgün şekilli mikroiğne ucu oluşturduğu gözlenmiştir. Bu formülasyon ile hazırlanan mikroiğne dizili yamalar diyabetik sıçanlara uygulanmış ve uygulandıktan 6 saat sonra kan glukozunu normal aralığa düşürüp 4.2 saat boyunca hipoglisemi yapmaksızın bu aralıkta tutmuştur [79].

Lu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, 3-floro-4-karboksi-fenilboronik asit (FCPBA) aşılantı polilizin (PLL) ve guar zatkından hazırlanan hidrojellerden transdermal uygulama için mikro kalıp döküm yöntemiyle mikroiğneler üretilmişlerdir. PLL-PBA üzerindeki FCPBA grupları ile guar zatkı üzerindeki galaktoz veya mannoz kısımları arasında oluşan fenilboronat ester bağları, PLL-PBA/guar zatkı hidrojinin oluşumunu ve glukoza duyarlılık özelliğinin hidrojele kazandırılmasını sağlamıştır. Mikro kalıp döküm yöntemiyle hidrojeller kullanılarak üniform morfolojiye sahip mikroiğneler elde edilmiştir. İn vivo çalışmalarda, 0.119 IU/g dozda insülin içeren PLL-PBA/guar zatkı mikroiğneleri, diyabetik sıçanlara transdermal uygulama sonrasında diyabetik sıçanların kan glukoz seviyelerini 3 saat içinde normoglisemik aralığa düşürüp hipoglisemi oluşmadan en az 5 saat boyunca normoglisemik aralıkta tutmayı başarmıştır. Ek olarak, PLL-PBA/guar zatkı mikroiğnelerinin biyouyumluluğu hemoliz ve MTT testleri ile değerlendirilmiş ve mikroiğnelerin potansiyel bir sitotoksositeye sahip olmadığı gösterilmiştir [80].

İnsülin Yüklü Glukoza Duyarlı Hidrojel Sistemlerinin Geliştirilmesindeki Temel Zorluklar

Glukoza duyarlı sistemler alanında önemli ilerlemeler gerçekleşmeye devam etmektedir, ancak hala birçok sorun ve zorluk bulunmaktadır [81]. Glukoza duyarlı sistemlerin temel sorunlarından biri seçiciliktir [82]. Glukoza duyarlı hidrojel vücuttaki diğer biyomoleküllere uyaran-yanıt alanında son derece hassastır. Bu durum, hidrojinin yanıt vermesini sağlayarak istenmeyen insülin salımına yol açabilir [81]. Örneğin, glukozun dışında fruktoz gibi diğer karbonhidratlar da PBA gruplarıyla kompleks oluşturabilir [83].

İdeal ilaç taşıyıcısı ciddi bir toksisiteye ve uzun vadede olumsuz reaksiyonlara neden olmamalıdır. Öte yandan, glukoza duyarlı bir malzeme olarak kullanılan PBA'nın biyouyumluluğu ve güvenliği klinik olarak doğrulanmamıştır [81]. Con A'nın ise sitotoksosite ve immünojenisite gibi istenmeyen etkilere yol açtığı bilinmektedir [15]. Hidrojeli oluşturan polimer malzemelerin uzun vadede yan etkiler meydana getirmeden biyouyumlu olması bir diğer gerekliliktir ve kullanılan birçok polimer biyouyumluluk açısından yeterince test edilmemiştir [82].

Glukoza duyarlı hidrojel sistemlerin geliştirilmesi yüksek performanslı biyouyumlu malzemelerin kullanımını gerektirir. Bunların maliyeti yüksek olabilir. Ek olarak, bu sistemlerin üretimi genellikle özel ekipman ve prosesler gerektirir. Bu da önemli yatırım ve bakım masraflarına yol açar. Glukoza duyarlı hidrojeller geliştirmenin önündeki diğer zorluklar arasında ise hidrojinin hipoglisemi oluşturmadan uygun dozajda sistemden insülin salımı yapması, hidrojele önceden yüklenmiş insülinin biyoaktivitesini devam ettirmesi ve hidrojinin yeterli mekanik özelliklere sahip olması yer almaktadır [81].

SONUÇ VE TARTIŞMA

İnsüline bağımlı diyabet tedavisinde etkili bir glisemik kontrol sağlanabilmesi için yeterli miktarda insülinin ihtiyaç anında hastaya verilmesi gereklidir. Sağlıklı bir pankreasın glukoz konsantrasyonuna göre insülin salgılama özelliğini taklit edebilecek terapötik sistemlerin hazırlanması için glukoz duyarlı malzemeler olan GOx, Con A veya PBA'dan faydalanılmaktadır. Bu malzemelerin hidrojellere entegre edilmesiyle hidrojeller glukoz duyarlılık kazanır. Glukoz duyarlı malzemelerin kendilerine özgü glukoz algılama kabiliyetleri sayesinde hidrojel çevresel glukoz konsantrasyonlarına şişme gibi spesifik yanıtlar vererek insülin salımını kan glukoz konsantrasyonlarına göre ayarlayabilir. Bu sayede hidrojel diyabetik hastanın kan glukoz seviyesini belirli bir süre boyunca düzenleyebilir. Diyabet tedavisi için hastaya farklı yollarla uygulanabilecek glukoz duyarlı makro, mikro ve nano boyutlarda hidrojellere ek olarak kompozit hidrojeller de hazırlanmıştır. Diyabetik hayvan modellerinde hipoglisemik etkilere sahip olduğu gösterilen bu hidrojellerin insanlardaki performansı ise belirsizdir ve klinik çalışmalarla test edilmelidir. Benzer şekilde, hazırlanan glukoz duyarlı hidrojellerin uzun süreli stabilitelelerini ve uzun süreli kullanımda biyogüvenliğini değerlendirmek için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Sonuç olarak, glukoz duyarlı hidrojeller, gelecekteki gelişmeler ışığında diyabet tedavisinde kullanım potansiyeline sahiptirler.

YAZAR KATKILARI

Kavram: A.U., B.D.G.; Tasarım: A.U., B.D.G.; Denetim: B.D.G.; Kaynaklar: A.U., B.D.G.; Malzemeler: - ; Veri toplama ve/veya işleme: - ; Analiz ve/veya yorumlama: - ; Literatür taraması: A.U.; Makalenin yazılması: A.U., B.D.G.; Kritik inceleme: B.D.G.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Alope, C., Egbu, C.O., Aja, P.M., et al. (2022). Current advances in the management of diabetes mellitus. *Biomedicine*, 10(10), 2436. [\[CrossRef\]](#)
2. Banday, M.Z., Sameer, A.S., Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna Journal of Medicine*, 10(4), 174-188. [\[CrossRef\]](#)
3. Hossain, M.J., Al-Mamun, M., Islam, M.R. (2024). Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused. *Health Science Reports*, 7(3), e2004. [\[CrossRef\]](#)
4. Lin, X., Xu, Y., Pan, X., et al. (2020). Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: An analysis from 1990 to 2025. *Scientific Reports*, 10(1), 14790. [\[CrossRef\]](#)
5. Meneguini, A.B., Silvestre, A.L.P., Sposito, L., et al. (2021). The role of polysaccharides from natural resources to design oral insulin micro- and nanoparticles intended for the treatment of diabetes mellitus: A review. *Carbohydrate Polymers*, 256, 117504. [\[CrossRef\]](#)
6. Cryer, P.E. (2007). Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(4), 868-870. [\[CrossRef\]](#)
7. Shen, D., Yu, H., Wang, L., et al. (2020). Recent progress in design and preparation of glucose-responsive insulin delivery systems. *Journal of Controlled Release*, 321, 236-258. [\[CrossRef\]](#)
8. Sharma, A.K., Taneja, G., Kumar, A., et al. (2019). Insulin analogs: Glimpse on contemporary facts and future prospective. *Life Sciences*, 219, 90-99. [\[CrossRef\]](#)
9. Miyata, T., Uragami, T., Nakamae, K. (2002). Biomolecule-sensitive hydrogels. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(1), 79-98. [\[CrossRef\]](#)
10. Jo, S.M., Lee, H.Y., Kim, J.C. (2009). Glucose-sensitivity of liposomes incorporating conjugates of glucose oxidase and poly(*N*-isopropylacrylamide-co-methacrylic acid-co-octadecylacrylate). *International Journal of Biological Macromolecules*, 45(4), 421-426. [\[CrossRef\]](#)
11. Wu, J.Z., Williams, G.R., Li, H.Y., et al. (2017). Insulin-loaded PLGA microspheres for glucose-responsive release. *Drug Delivery*, 24(1), 1513-1525. [\[CrossRef\]](#)
12. Gaballa, H., Theato, P. (2019). Glucose-responsive polymeric micelles via boronic acid-diol complexation for insulin delivery at neutral pH. *Biomacromolecules*, 20(2), 871-881. [\[CrossRef\]](#)

13. Wang, C., Ye, Y., Sun, W., et al. (2017). Red blood cells for glucose-responsive insulin delivery. *Advanced Materials*, 29(18), 1606617. [\[CrossRef\]](#)
14. Yu, J., Wang, Q., Liu, H., et al. (2020). Glucose-responsive microspheres as a smart drug delivery system for controlled release of insulin. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 45(1), 113-121. [\[CrossRef\]](#)
15. Mansoor, S., Kondiah, P.P.D., Choonara, Y.E. (2021). Advanced hydrogels for the controlled delivery of insulin. *Pharmaceutics*, 13(12), 2113. [\[CrossRef\]](#)
16. Fu, Z., Gilbert, E.R., Liu, D. (2013). Regulation of insulin synthesis and secretion and pancreatic beta-cell dysfunction in diabetes. *Current Diabetes Reviews*, 9(1), 25-53. [\[CrossRef\]](#)
17. Padhi, S., Nayak, A.K., Behera, A. (2020). Type II diabetes mellitus: A review on recent drug based therapeutics. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 131, 110708. [\[CrossRef\]](#)
18. Ng, L.C., Gupta, M. (2020). Transdermal drug delivery systems in diabetes management: A review. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 15(1), 13-25. [\[CrossRef\]](#)
19. Alejandro, E.U., Mamerto, T.P., Chung, G., et al. (2020). Gestational diabetes mellitus: A harbinger of the vicious cycle of diabetes. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(14), 5003. [\[CrossRef\]](#)
20. Thrasher, J. (2017). Pharmacologic management of type 2 diabetes mellitus: Available therapies. *The American Journal of Cardiology*, 120(1S), S4-S16. [\[CrossRef\]](#)
21. Mears, D. (2004). Regulation of insulin secretion in islets of Langerhans by Ca^{2+} channels. *The Journal of Membrane Biology*, 200(2), 57-66. [\[CrossRef\]](#)
22. Kramer, C.K., Retnakaran, R., Zinman, B. (2021). Insulin and insulin analogs as antidiabetic therapy: A perspective from clinical trials. *Cell Metabolism*, 33(4), 740-747. [\[CrossRef\]](#)
23. Zhu, Q., Chen, Z., Paul, P.K., et al. (2021). Oral delivery of proteins and peptides: Challenges, status quo and future perspectives. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(8), 2416-2448. [\[CrossRef\]](#)
24. Chen, M.C., Sonaje, K., Chen, K.J., et al. (2011). A review of the prospects for polymeric nanoparticle platforms in oral insulin delivery. *Biomaterials*, 32(36), 9826-9838. [\[CrossRef\]](#)
25. Easa, N., Alany, R.G., Carew, M., et al. (2019). A review of non-invasive insulin delivery systems for diabetes therapy in clinical trials over the past decade. *Drug Discovery Today*, 24(2), 440-451. [\[CrossRef\]](#)
26. Pandey, M., Choudhury, H., Yi, C.X., et al. (2018). Recent updates on novel approaches in insulin drug delivery: A review of challenges and pharmaceutical implications. *Current Drug Targets*, 19(15), 1782-1800. [\[CrossRef\]](#)
27. Chen, S., Matsumoto, H., Moro-Oka, Y., et al. (2019). Smart microneedle fabricated with silk fibroin combined semi-interpenetrating network hydrogel for glucose-responsive insulin delivery. *ACS Biomaterials Science and Engineering*, 5(11), 5781-5789. [\[CrossRef\]](#)
28. Ratner, R.E. (2018). Hypoglycemia: New definitions and regulatory implications. *Diabetes Technology and Therapeutics*, 20(S2), S250-S253. [\[CrossRef\]](#)
29. Demir, G., Er, E., Atik Altınok, Y., et al. (2022). Local complications of insulin administration sites and effect on diabetes management. *Journal of Clinical Nursing*, 31(17-18), 2530-2538. [\[CrossRef\]](#)
30. Yu, J., Zhang, Y., Bomba, H., et al. (2016). Stimuli-responsive delivery of therapeutics for diabetes treatment. *Bioengineering and Translational Medicine*, 1(3), 323-337. [\[CrossRef\]](#)
31. Peppas, N.A., Bures, P., Leobandung, W., et al. (2000). Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50(1), 27-46. [\[CrossRef\]](#)
32. Bashir, S., Hina, M., Iqbal, J., et al. (2020). Fundamental concepts of hydrogels: Synthesis, properties, and their applications. *Polymers*, 12(11), 2702. [\[CrossRef\]](#)
33. Qiu, Y., Park, K. (2001). Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 53(3), 321-339. [\[CrossRef\]](#)
34. Ullah, F., Othman, M.B., Javed, F., et al. (2015). Classification, processing and application of hydrogels: A review. *Materials Science and Engineering: C*, 57, 414-433. [\[CrossRef\]](#)
35. Sood, N., Bhardwaj, A., Mehta, S., et al. (2016). Stimuli-responsive hydrogels in drug delivery and tissue engineering. *Drug Delivery*, 23(3), 758-780. [\[CrossRef\]](#)
36. Liu, B., Chen, K. (2024). Advances in hydrogel-based drug delivery systems. *Gels*, 10(4), 262. [\[CrossRef\]](#)
37. Delgado-Pujol, E.J., Martínez, G., Casado-Jurado, D., et al. (2025). Hydrogels and nanogels: Pioneering the future of advanced drug delivery systems. *Pharmaceutics*, 17(2), 215. [\[CrossRef\]](#)
38. Hameed, H., Faheem, S., Paiva-Santos, A.C., et al. (2024). A comprehensive review of hydrogel-based drug delivery systems: Classification, properties, recent trends, and applications. *AAPS PharmSciTech*, 25(4), 64. [\[CrossRef\]](#)
39. Ahmad, Z., Salman, S., Khan, S.A., et al. (2022). Versatility of hydrogels: From synthetic strategies, classification, and properties to biomedical applications. *Gels*, 8(3), 167. [\[CrossRef\]](#)

40. Aswathy, S.H., Narendrakumar, U., Manjubala, I. (2020). Commercial hydrogels for biomedical applications. *Heliyon*, 6(4), e03719. [\[CrossRef\]](#)
41. Ho, T.C., Chang, C.C., Chan, H.P., et al. (2022). Hydrogels: Properties and applications in biomedicine. *Molecules*, 27(9), 2902. [\[CrossRef\]](#)
42. Thang, N.H., Chien, T.B., Cuong, D.X. (2023). Polymer-based hydrogels applied in drug delivery: An overview. *Gels*, 9(7), 523. [\[CrossRef\]](#)
43. Rungrod, A., Kapanya, A., Punyodom, W., et al. (2022). Synthesis and characterization of semi-IPN hydrogels composed of sodium 2-acrylamido-2-methylpropanesulfonate and poly(ϵ -caprolactone) diol for controlled drug delivery. *European Polymer Journal*, 164, 110978. [\[CrossRef\]](#)
44. Zhang, Y., Wu, B.M. (2023). Current advances in stimuli-responsive hydrogels as smart drug delivery carriers. *Gels*, 9(10), 838. [\[CrossRef\]](#)
45. Pal, S., Rakshit, T., Saha, S., et al. (2025). Glucose-responsive materials for smart insulin delivery: From protein-based to protein-free design. *ACS Materials Au*, 5(2), 239-252. [\[CrossRef\]](#)
46. Yin, R., Wang, K., Du, S., et al. (2014). Design of genipin-crosslinked microgels from concanavalin A and glucosyloxyethyl acrylated chitosan for glucose-responsive insulin delivery. *Carbohydrate Polymers*, 103, 369-376. [\[CrossRef\]](#)
47. Traitel, T., Cohen, Y., Kost, J. (2000). Characterization of glucose-sensitive insulin release systems in simulated *in vivo* conditions. *Biomaterials*, 21(16), 1679-1687. [\[CrossRef\]](#)
48. Mandal, D., Mandal, S.K., Ghosh, M., et al. (2015). Phenylboronic acid appended pyrene-based low-molecular-weight injectable hydrogel: Glucose-stimulated insulin release. *Chemistry-A European Journal*, 21(34), 12042-12052. [\[CrossRef\]](#)
49. Bauer, J.A., Zámocká, M., Majtán, J., et al. (2022). Glucose oxidase, an enzyme "ferrari": Its structure, function, production and properties in the light of various industrial and biotechnological applications. *Biomolecules*, 12(3), 472. [\[CrossRef\]](#)
50. Leskovac, V., Trivić, S., Wohlfahrt, G., et al. (2005). Glucose oxidase from *Aspergillus niger*: The mechanism of action with molecular oxygen, quinones, and one-electron acceptors. *The International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 37(4), 731-750. [\[CrossRef\]](#)
51. Khatami, S.H., Vakili, O., Ahmadi, N., et al. (2022). Glucose oxidase: Applications, sources, and recombinant production. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 69(3), 939-950. [\[CrossRef\]](#)
52. Bankar, S.B., Bule, M.V., Singhal, R.S., et al. (2009). Glucose oxidase-An overview. *Biotechnology Advances*, 27(4), 489-501. [\[CrossRef\]](#)
53. Rizwan, M., Yahya, R., Hassan, A., et al. (2017). pH sensitive hydrogels in drug delivery: Brief history, properties, swelling, and release mechanism, material selection and applications. *Polymers*, 9(4), 137. [\[CrossRef\]](#)
54. Jung, D.Y., Magda, J.J., Han, I.S. (2000). Catalase effects on glucose-sensitive hydrogels. *Macromolecules*, 33(9), 3332-3336. [\[CrossRef\]](#)
55. Kim, M.Y., Kim, J. (2017). Chitosan microgels embedded with catalase nanozyme-loaded mesocellular silica foam for glucose-responsive drug delivery. *ACS Biomaterials Science and Engineering*, 3(4), 572-578. [\[CrossRef\]](#)
56. Li, X., Fu, M., Wu, J., et al. (2017). pH-sensitive peptide hydrogel for glucose-responsive insulin delivery. *Acta Biomaterialia*, 51, 294-303. [\[CrossRef\]](#)
57. Gu, Z., Dang, T.T., Ma, M., et al. (2013). Glucose-responsive microgels integrated with enzyme nanocapsules for closed-loop insulin delivery. *ACS Nano*, 7(8), 6758-6766. [\[CrossRef\]](#)
58. Volpatti, L.R., Facklam, A.L., Cortinas, A.B., et al. (2021). Microgel encapsulated nanoparticles for glucose-responsive insulin delivery. *Biomaterials*, 267, 120458. [\[CrossRef\]](#)
59. Zhao, J., Xu, G., Yao, X., et al. (2022). Microneedle-based insulin transdermal delivery system: Current status and translation challenges. *Drug Delivery and Translational Research*, 12(10), 2403-2427. [\[CrossRef\]](#)
60. Wang, J., Ye, Y., Yu, J., et al. (2018). Core-shell microneedle gel for self-regulated insulin delivery. *ACS Nano*, 12(3), 2466-2473. [\[CrossRef\]](#)
61. Ballerstadt, R., Evans, C., McNichols, R., et al. (2006). Concanavalin A for *in vivo* glucose sensing: A biotoxicity review. *Biosensors and Bioelectronics*, 22(2), 275-284. [\[CrossRef\]](#)
62. Lin, K., Yi, J., Mao, X., et al. (2019). Glucose-sensitive hydrogels from covalently modified carboxylated pullulan and concanavalin A for smart controlled release of insulin. *Reactive Functional Polymers*, 139, 112-119. [\[CrossRef\]](#)
63. Wu, Q., Wang, L., Yu, H., et al. (2011). Organization of glucose-responsive systems and their properties. *Chemical Reviews*, 111(12), 7855-7875. [\[CrossRef\]](#)

64. Yin, R., Tong, Z., Yang, D., et al. (2011). Glucose and pH dual-responsive concanavalin A based microhydrogels for insulin delivery. *International Journal of Biological Macromolecules*, 49(5), 1137-1142. [\[CrossRef\]](#)
65. Kim, J.J., Park, K. (2001). Glucose-binding property of pegylated concanavalin A. *Pharmaceutical Research*, 18(6), 794-799. [\[CrossRef\]](#)
66. Tanna, S., Taylor, M.J., Sahota, T.S., et al. (2006). Glucose-responsive UV polymerised dextran-concanavalin A acrylic derivatised mixtures for closed-loop insulin delivery. *Biomaterials*, 27(8), 1586-1597. [\[CrossRef\]](#)
67. Taylor, M.J., Tanna, S., Sahota, T. (2010). *In vivo* study of a polymeric glucose-sensitive insulin delivery system using a rat model. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 99(10), 4215-4227. [\[CrossRef\]](#)
68. Taylor, M.J., Gregory, R., Tomlins, P., et al. (2016). Closed-loop glycaemic control using an implantable artificial pancreas in diabetic domestic pig (*Sus scrofa domestica*). *International Journal of Pharmaceutics*, 500(1-2), 371-378. [\[CrossRef\]](#)
69. Wang, C., Lin, B., Zhu, H., et al. (2019). Recent advances in phenylboronic acid-based gels with potential for self-regulated drug delivery. *Molecules*, 24(6), 1089. [\[CrossRef\]](#)
70. Huang, Q., Wang, L., Yu, H., et al. (2019). Advances in phenylboronic acid-based closed-loop smart drug delivery system for diabetic therapy. *Journal of Controlled Release*, 305, 50-64. [\[CrossRef\]](#)
71. Zhao, L., Huang, Q., Liu, Y., et al. (2017). Boronic acid as glucose-sensitive agent regulates drug delivery for diabetes treatment. *Materials*, 10(2), 170. [\[CrossRef\]](#)
72. Lin, Y.R., Hung, C.C., Chiu, H.Y., et al. (2018). Noninvasive glucose monitoring with a contact lens and smartphone. *Sensors*, 18(10), 3208. [\[CrossRef\]](#)
73. Matsumoto, A., Chen, S. (2021). A boronate gel-based synthetic platform for closed-loop insulin delivery systems. *Polymer Journal*, 53, 1305-1314. [\[CrossRef\]](#)
74. Dong, Y., Wang, W., Veisheh, O., et al. (2016). Injectable and glucose-responsive hydrogels based on boronic acid-glucose complexation. *Langmuir*, 32(34), 8743-8747. [\[CrossRef\]](#)
75. Wu, Z., Zhang, X., Guo, H., et al. (2012). An injectable and glucose-sensitive nanogel for controlled insulin release. *Journal of Materials Chemistry*, 22, 22788-22796. [\[CrossRef\]](#)
76. Lee, D., Choe, K., Jeong, Y., et al. (2015). Establishment of a controlled insulin delivery system using a glucose-responsive double-layered nanogel. *RSC Advances*, 5, 14482-14491. [\[CrossRef\]](#)
77. Zhou, X., Lin, A., Yuan, X., et al. (2016). Glucose-sensitive and blood-compatible nanogels for insulin controlled release. *Journal of Applied Polymer Science*, 133(24), 1-8. [\[CrossRef\]](#)
78. Zhao, F., Wu, D., Yao, D., et al. (2017). An injectable particle-hydrogel hybrid system for glucose-regulatory insulin delivery. *Acta Biomaterialia*, 64, 334-345. [\[CrossRef\]](#)
79. Chen, X., Yu, H., Wang, L., et al. (2021). Cross-linking-density-changeable microneedle patch prepared from a glucose-responsive hydrogel for insulin delivery. *ACS Biomaterials Science and Engineering*, 7(10), 4870-4882. [\[CrossRef\]](#)
80. Lu, Y., Yu, H., Wang, L., et al. (2023). Preparation of phenylboronic acid-based glucose-responsive hydrogels and microneedles for regulated delivery of insulin. *European Polymer Journal*, 192, 112061. [\[CrossRef\]](#)
81. Liu, J., Yi, X., Zhang, J., et al. (2024). Recent advances in the drugs and glucose-responsive drug delivery systems for the treatment of diabetes: A systematic review. *Pharmaceutics*, 16(10), 1343. [\[CrossRef\]](#)
82. Wu, W., Zhou, S. (2013). Responsive materials for self-regulated insulin delivery. *Macromolecular Bioscience*, 13(11), 1464-1477. [\[CrossRef\]](#)
83. Siegel, R.A. (2014). Stimuli sensitive polymers and self regulated drug delivery systems: A very partial review. *Journal of Controlled Release*, 190, 337-351. [\[CrossRef\]](#)