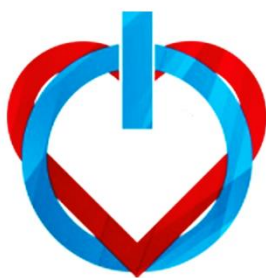


19 AĞUSTOS 2024



MEDİKORYA

Biyomedikal Oryantasyon Derneği

EĞİTİM DİREKTÖRLÜĞÜ

HİDROJELLER

HİDROJELLERİN KANSER TEDAVİSİNDEKİ ROLÜ

BİYOMEDİKAL ORYANTASYON DERNEĞİ

EĞİTİM DİREKTÖRLÜĞÜ

KOMİTE BAŞKAN YARDIMCISI-TEKNOLOJİK GELİŞMELER ARAŞTIRMACISI | BEYZA NUR TINMAZ

İÇİNDEKİLER

SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ii
1. GİRİŞ	1
1.1. Hidrojeller	1
1.2. Hidrojellerin Sınıflandırılması	1
1.2.1. Kaynağına Göre Hidrojeller	1
1.2.2. Hazırlanma Yöntemine Göre Hidrojeller	2
1.2.3. İyon Yüküne Göre Hidrojeller	2
1.2.4. Çapraz Bağlanma Şekline Göre Hidrojeller	2
1.2.5. Fiziksel Görünümlerine Göre Hidrojeller	2
1.2.6. Konfigürasyona Göre Hidrojeller	2
1.2.7. Biyobozunurluklarına Göre Hidrojeller	3
1.3. Kanser Nedir ve Nasıl Oluşur?	3
1.4. Hidrojellerin Kanser Tedavisinde Kullanılması?	3
2. SONUÇ	4
3. KAYNAKÇA	4

SİMGELER VE KISALTMALAR

PHEMA: Polihidroksietil Metakrilat

IPN: İ İçe Geçmiř Ađ Yapılı Hidrojeller

1. GİRİŞ

1.1. Hidrojeller

Hidrojeller, çapraz bağlayıcı varlığında, hidrofilik yapıdaki monomerlerin polimerizasyonu ya da hidrofilik polimer zincirlerinin çapraz bağlanması ile elde edilen malzemelerdir [1]. Toplam ağırlığının en az %10'u su olan malzemeler hidrojel olarak kabul edilir. Yüksek su içeriği, hidrojellere gerçek dokuya benzer derecede esneklik kazandırır [2]. Hidrojeller, suyun %90' ından fazlasını depolayabilen polimer zinciri ağlarıdır. Wichterle ve Lim 1954 yılında ilk sentetik hidrojeli geliştirmiştir [3]. Biyomedikal alanda ilk kez kullanılması ise 1960'lı yıllarda çapraz bağlı polihidroksietil metakrilatın (PHEMA) geliştirilmesinde ve sonrasında yumuşak kontakt lens olarak patentlenmesine dayanmaktadır [4]. Mekanik kararlılıklarının ve oksijen geçirgenliklerinin yüksek olması ile uygun kırılım indisine sahip olmaları kontakt lenslerde kullanılmasının temel nedenidir. Yumuşak malzemeler arasında en önemlilerinden birisi olan hidrojeller modern teknoloji alanında yaygın olarak kullanılmaktadır (Doku mühendisliği, ilaç dağıtımı, sensör, aktüatör vb.) [5]. Polimerize hidrojeller, partiküller, filmler, membranlar, boncuklar, çubuklar ve emülsiyonlar olmak üzere farklı şekillerde sentezlenebilir. İnce film şeklinde hazırlandığı zaman substrat yüzeyini işlevsel hale getirmek için kullanılabilir. Dış uyarılara karşı benzerlerine göre daha işlevseldirler ve hızlı tepki süreleri bulunmaktadır [6]. Sert ve kırılğan polimerik malzemelerle kıyaslama yapıldığı zaman hidrojeller yumuşak ve deforme olma özelliklerine sahip oldukları için geniş alanda ilgiye sahiptirler. Amorf polimer zincirleri hidrojellere yumuşaklık ve yüksek esneklik özelliği kattığından çoğunlukla pratik uygulamalarına engel olan düşük mekanik performanslara sebep olurlar. Yakın zamanlarda hidrojellerin mekanik gücünü artırmak için değerli çabalar sarf edilmiştir. Hibrit kimyasalların eklenmesi fiziksel hidrojel oluşturulması veya kompozit karışımlar bu çabalara örnek olarak gösterilebilir [7]. Hidrojeller, farklı katkı maddeleri ile birleştirilerek yapısal ve biyolojik özelliklerini uyarlayabilir.

1.2. Hidrojellerin Sınıflandırılması

Hidrojelleri; kaynağına, hazırlanma yöntemine, iyon yüküne, çapraz bağlanma şekline, fiziksel görünümlerine göre, konfigürasyona göre ve biyobozunurluklarına göre sınıflandırabiliriz [8][9].

1.2.1. Kaynağına Göre Hidrojeller

Doğal, sentetik veya ikisinin birleşimiyle oluşturulan hibrit polimerler kaynağına göre hidrojellerdir [9]. Hidrojellerin geliştirilmesi için doğal polimerlerde (biyopolimer) zamanla daha önemli hale gelmiştir. Doğal polimerler kullanılarak üretilen hidrojeller, sentetik hidrojellere kıyasla biyobozunur ve biyoyumlu olma özellikleri sayesinde daha avantajlıdır. Yapıları kaynaklı biyolojik özellikleri bulunmasa da sahip oldukları yapılar, biyolojik fonksiyonlar kazandırmak için uygundur [10].

1.2.2. Hazırlanma yöntemine göre hidrojeller

Homopolimer, kopolimer ve iç içe geçmiş ağ yapılı hidrojeller (IPN), hazırlanma yöntemine göre hidrojeller grubundadır. Herhangi bir polimer ağından oluşmuş tek bir monomer türünden çoğaltılan polimer ağına homopolimerik hidrojeller denir. Polimer ağının, zincir boyunca rastgele veya blok ya da alternatif başka bir yapılandırma ile düzenlenen, biri hidrofilik bileşenli olmak üzere en az iki veya daha fazla farklı monomerlerden oluşan yapılara kopolimerik hidrojeller denir [9]. IPN' ler ise birbiriyle iç içe geçmiş fiziksel ya da kimyasal çapraz bağlı ağlar oluşturan yapılardır. Bu yapılar iki ya da daha fazla hidrofilik polimerden oluşurlar. IPN' lerde bulunan iki ağ arasında kimyasal veya fiziksel güçlü etkileşimler bulunmaz.

1.2.3. İyon Yüküne Göre Hidrojeller

Bu grupta nötral, anyonik, katyonik ve amfoterik hidrojeller bulunur [10]. Nötral hidrojeller, yapılarında yüklü grup bulunmayan homopolimerik ya da kopolimerik hidrojellerdir. Çözelti içindeki çözücünün osmotik basıncı, polimerin yan zincirinin gerilme enerjisi ile dengelendiği zaman, bu denge değerine ulaşana dek şişerler ve genelde hidrojellerin şişme, büzüşme davranışları sıcaklığa bağlı bir şekilde değişim gösterir. Anyonik hidrojeller, negatif yüklü anyonik hidrojellerin yapısında karboksilik asit ya da sülfonik asit vb. gruplar vardır. Denge şişme davranışlarını, dış ortamdaki pH' ye bağlı olarak gösterirler. Katyonik hidrojeller, düşük pH' da iyonlaşma arttığında, elektrostatik itme nedeniyle şişerler. Amfoterik hidrojeller, yapılarında hem negatif hem pozitif yük bulunur. Anyonik ya da katyonik grup içerme oranlarına bağlı olarak, farklı pH'larda şişer veya büzüşürler [10].

1.2.4. Çapraz Bağlanma Şekline Göre Hidrojeller

En önemli sınıflandırmalardan biridir. Hidrojellerin, bir sistem olarak, şişmiş haldeki kararlılıkları, fiziksel ya da kimyasal çapraz bağ oluşturmalarına bağlıdır [11]. Çapraz bağlanma, iki polimer zincirini birbirine bağlar ve hareket yeteneğini kısıtlayarak sıvı polimeri katı ya da jel hale çevirir. Çapraz bağlanma sayesinde polimerin, moleküler kütlesi artar. Mekanik açıdan kuvvetli olmaları, ısı, aşınma ve çözücülere karşı dirençli olmaları çapraz bağlı polimerleri önemli hale getirir [12].

1.2.5. Fiziksel görünümüne Göre Hidrojeller

Hidrojeller görünümleri matris, film ya da mikroküre şeklinde olabilir. Bu görünümleri, hazırlanma sürecindeki tekniğe bağlıdır.

1.2.6. Konfigürasyona Göre Hidrojeller

Hidrojelleri kimyasal bileşimleri ve fiziksel yapılarına bağlı olarak, amorf hidrojeller, yarı kristal hidrojeller ve kristal hidrojeller olarak sınıflandırılabilir.

1.2.7. Biyobozunurluklarına Göre Hidrojeller

Su ve enzimdeki çözünürlüklerine bağlı olarak iki gruba ayrılırlar. Biyobozunur hidrojeller, suyla da enzimle de vücutta çok daha basit moleküllere ayrılabilme yeteneğine sahiptirler. Biyobozunur olmayan hidrojeller ise su ve enzimlerle bozunmaya uğramazlar [11].

1.3. Kansere Nedir ve Nasıl Oluşur?

Büyüme özellikleri bozulmuş hücrelerin klonal yayılımı olan kanser, en yaygın ve en karmaşık somatik kalıtsal hastalıktır [13]. Tüm kanserler, DNA dizisindeki belirli anormalliklerden kaynaklanır. Kanserin %10-15' inin kalıtsal yani ebeveynlerin genlerinden kalıtıldığı, geri kalan %85-90' ının ise yaşam boyu mutajenlere maruz kalan canlı hücrelerdeki DNA, hücresel DNA' da hafif progressif değişiklikler ve replikasyon sırasında hataların oluşmasıyla şekillendiği düşünülmektedir. Kansere multifaktöriyeldir. Gelişiminden, bakterilerden virüslere, radyasyondan genetiğe, çevresel faktörlerden beslenme alışkanlıklarına ve kimyasallara kadar pek çok faktör sorumlu tutulmaktadır [14][15].

Kalıtsal kanserlerin ortaya çıkma olasılığı çevresel faktörlere göre çok daha düşüktür. Meme ve yumurtalık kanseri gibi bazı kanser türlerinde, kanserin genetik aktarımının bir parçası olan bazı genler tanımlanmıştır. Lösemi ve Wilms tümörü, retinoblastoma gibi bazı çocukluk çağı tümörleri kalıtsaldır. Kolorektal polip gelişimine genetik yatkınlık, kolon kanseri riskini artırır. Kolorektal (kolon) kanserlerin yaklaşık %85-90' ı doğumdan sonra gelişen mutasyonların sonucu iken geri kalanı kalıtsaldır.

Çevrede maruz kaldığımız birçok kimyasal, kansere neden olabilir. İlaçlar ve yüksek yağlı besinler, bazı küfler (afلاتoksinler), iyot eksikliği olan diyetler, kırmızı et bakımından zengin diyetler ve yanmış yağları barındıran yiyecekler de kansere neden olan önemli çevresel faktörlerdir. Sigara, alkol, hardal gazı, benzen, kömür tozu ve zift, madeni yağ, naftalin ve asbest diğer kimyasal kanserojenlerdir. Kansere neden olan fiziksel faktörler arasında; radyasyon, ısı, güneş ışığı, mekanik etkiler sayılabilir. X ışınları, gama ışınları, nükleer radyasyon, ultraviyole radyasyon gibi iyonlaştırıcı radyasyon ışınları, biyolojik makromolekülleri doğrudan etkilemek için yeterli kuantum enerjiye sahiptir. Bu nedenle biyo makromoleküllerden elektronları uzaklaştırabilir veya onları pozitif yüklü hale getirebilir [16][17]. Bu, DNA' da tek ve çift iplik kırılmalarına ve baz veya şeker modifikasyonlarına yol açar [18][19].

Kanserin nedeni ne olursa olsun, bu durum hücrelerin genetik materyalinde bozulmalara sebep olur. Tek bir gende oluşan mutasyonlardan ziyade, birden fazla genin hasar görmesi kanserin oluşmasında rol sahibidir. Kanserde değiştirilmiş genler, normalde doku homeostazını ve hücre büyümesinin düzenlenmesinde görevli üç ana biyolojik yolu etkiler. Bunlar; hücre döngüsü, apoptoz ve farklılaşmadır. Bunlardan herhangi birinde oluşan aksamalar, diğerini büyük ölçülerde etkileyebilir [20].

1.4. Hidrojellerin Kansere Tedavisinde Kullanılması?

Büyüme özellikleri bozulmuş hücrelerin klonal yayılımı olan kanser, çağımızın en yaygın ve en karmaşık somatik kalıtsal hastalıklarından biridir [13]. Kanserin sebebini tam anlamıyla öğrenebilmek için yapılan çalışmalar kadar tedavisi için yapılan çalışma sayısı da oldukça fazladır ancak buna rağmen çok azı klinik olarak uygulanabilmektedir. Uygun maliyetli, basit ve etkili bir kanser tedavisine giden yolda karşılaşılan en büyük zorluklardan biri, bölgeye özgü ve mikro çevreye duyarlı akıllı antikanser ilaç verme materyallerinin olmamasıdır. Kansere için mevcut tedaviler, genellikle yalnız kanserli hücreleri öldürmekle kalmayıp aynı zamanda sağlıklı hücre ve dokuları da etkileyerek toksisiteye ve farklı mutasyonlara sebep olabilmektedir. Bu nedenle, tedavi sırasında herhangi bir yan etkiye neden olmadan kanser hücrelerini pasif veya aktif olarak hedef alabilen etkili ilaç dağıtım sistemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir. Hidrojeller, yapılarında su tutabilmeleri, yumuşak ve esnek yapıları sayesinde canlı dokuyla fazlasıyla benzemeleri, toksik olmamaları, biyobozunur ve biyoyumlu yapıları nedeniyle, biyomalzeme olarak kullanılması için oldukça caziptir. Kontrollü salım mekanizmaları da ilaç salım oranlarını düzenleyen konvansiyonel ilaç salım sistemine göre daha fazla avantaja sahiptir [21]. Bu sebeple son yıllarda kansere tedavisinde kullanılması üzerine yapılan çalışmalar oldukça artmıştır.

2. SONUÇ

Kanser tedavisinde uygulanmak üzere hidrojellerin kullanılmasıyla yeni alternatifler sunulmuştur. Yapılan çalışmalarda yapılan uygulamalar birbirinden farklı olsa da ortak bir amaca hizmet etmektedir. Amaçları ise sağlıklı dokularda toksik yan etki yaratmadan kanser hücrelerine hedeflenmiş olarak tedavi yöntemleri geliştirmektir.

3. KAYNAKÇA

- [1] Menemşe, G., Yumuşak ve Akıllı Polimerler. Bilim ve Teknik, 2010.
- [2] Bahram, M., N. Mohseni, and M. Moghtader, An Introduction to Hydrogels and Some Recent Applications, in Emerging Concepts in Analysis and Applications of Hydrogels. 2016.
- [3] Kishida A, Ikada Y, Hydrogels for biomedical and pharmaceutical applications, Polymeric Biomaterials, Revised and Expanded. 2nd ed(Eds S. Dumitriu):133-145. Marcel Dekker, Newyork, 2002
- [4] Wichterle O, Lim D. Hydrophilic gels for biological use. Nature. 1960; 185:117-8.
- [5] Larson, C., Peele, B., Li, S., Robinson, S., Totaro, M., Beccai, L., ... & Shepherd, R. (2016). Highly stretchable electroluminescent skin for optical signaling and tactile sensing. Science, 351(6277), 1071-1074.
- [6] Durney, A. R., Kawaguchi, S., Pennamon, G., & Mukaibo, H. (2014). Polymeric hydrogel thin film synthesis via diffusion through a porous membrane. Materials Letters, 133, 171-174.
- [7] Chen, W., Li, N., Ma, Y., Minus, M. L., Benson, K., Lu, X., ... & Zhu, H. (2019). Superstrong and tough hydrogel through physical cross-linking and molecular alignment. Biomacromolecules, 20 (12), 4476-4484.
- [8] Hamidi M, Azadi A, Rafiei P. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. Adv Drug Deliv Rev. 2008; 60:1638-49.
- [9] Ullah F, Othman MBH, Javed F, Ahmad Z, Akil HM. Classification, processing and application of hydrogel: A review. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl. 2015;57 :414-33.
- [10] Brahima S. pH ve sıcaklığa duyarlı hidrojellerin sentezlenmesi ve ilaç salım davranışlarının modellenmesi (Yüksek Lisans Tezi). Malatya, İnönü Üniversitesi, 2016
- [11] J. R. Padhi, Preparation and characterization of novel gelatin and carrageenan based hydrogels for topical delivery, Odisha, India.: National Institute of Technology, Rourkela, Yüksek Lisans Tezi, 2015.
- [12] S. Ma, B. P. X. Yu ve F. Zhou, "Structural Hydrogels," Polymer, cilt 98, pp. 516-535, (2016).
- [13] Futreal PA, Kasprzyk A, Birney E, Mullikin JC, Wooster R, Stratton M. (2001). Cancer and genomics. Nature 6822: 850-2
- [14] Williams GM. (2001). Mechanisms of chemical carcinogenesis and application to human cancer risk assessment. Toxicology; 14:166 (1- 2):3-10.

- [15] Williams GM. (1992). DNA reactive and epigenetic carcinogens. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 44: 457– 64.
- [16] Yokuş B. Çakır DÜ. (2002) İnvivo Oksidatif DNA Hasarı Biyomarkeri; 8- Hydroxy-2'-deoxyguanosine. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*.5: 535- 43.
- [17] Heynick L.N. Johnston S.A. Mason P.A. (2003). Radio Frequency Electromagnetic Fields: Cancer, Mutagenesis, and Genotoxicity. *Bioelectromagnetics S6*: 74-100. ()
- [18] Yokuş B. Mete N. (2003). Oksidatif DNA hasarı. *Klinik Laboratuar Araştırma Dergisi*. 7(2); 51-64
- [19] Jajte J. Zmyslony M. Palus J. Dziubaltowska E. Rajkowska E. (2001). Protective effect of melatonin against in vitro iron ions and 7 mT 50 Hz. magnetic field-induced DNA damage in rat lymphocytes. *Mutat Res*. 483(1-2):57-64.
- [20] Corn PG., El-Deiry WS. (2002). Derangement of growth and differentiation control in onkogenesis. *Bioessays* 1: 83-90.
- [21] Ulusoy A., Dikmen N. Hidrojellerin Tıpta Uygulamaları. *aktd*. 2020; 29(2): 129-137