

Derleme Makalesi

Oküler Doku Yapıştırıcıları

Rumeysa Tutar¹ , Ayça Bal Öztürk^{2,3,*} 

¹ Kimya Bölümü, Mühendislik Fakültesi, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye

² Analitik Kimya Bölümü, Eczacılık Fakültesi, İstinye Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

³ Kök Hücre ve Doku Mühendisliği Bölümü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstinye Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

Geliş: 28.05.2020

Kabul: 11.07.2020

Özet: Kornea yaraları cerrahi, enfeksiyonlardan ve travmatik yaralanmalardan kaynaklanmaktadır. Bu yaralar geleneksel olarak naylon sütürler kullanılarak onarılmaktadır. Kornea bölgesindeki yaralanmanın şekline ve derecesine bağlı olarak, korneanın yapısal bütünlüğünü geri kazanması için genellikle birden fazla sütüre ihtiyaç vardır. Doku yapıştırıcıları, oftalmik cerrahide sütürlerin yerine kullanılabilir. Doku yapıştırıcıları, sütür yardımcı maddeleri ve yaralı dokuların sızdırmazlığı için alternatif olarak geliştirilmiştir. Doku yapıştırıcıları, çapraz bağlandıktan sonra bir dokuya yapışabilen ve dünya çapında hemen hemen tüm ameliyatlarda önemli bir element olan polimer temelli hidrojel sistemleridir. Uygulama koşullarına göre dahili ve harici olarak sınıflandırılırlar. Harici doku yapıştırıcıları genellikle yara kapatma ve epidermal aşılama gibi topikal uygulamalarda uygulanır. Dahili doku yapıştırıcıları ise dokular, organlar ve kronik organ sızıntısı onarımı ve kanama komplikasyonlarının azaltılması gibi vücut sıvıları dahil olmak üzere iç ortama doğrudan temas ile intrakorporal koşullarda kullanılmaktadır. Bu derleme çalışmasında, oküler uygulamalara yönelik literatürde geliştirilen doku yapıştırıcıları, ticari uygulamaları ve uygulama teknikleri üzerine odaklanılmıştır. Kornea insizyonları için kullanılan mevcut doku yapıştırıcıları tartışılmış, komplikasyonları, güvenlik profilleri ve etkinlikleri, sentez yöntemleri ve içerikleri birlikte değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: *Biyomalzeme, Doku yapıştırıcısı, Kornea, Oküler uygulama.*

Ocular Tissue Adhesives

Abstract: Corneal wounds are caused by surgical infections and traumatic injuries. Traditionally, the nylon sutures are used to repair these corneal wounds. In order for the cornea to regain its structural integrity, more than one suture is usually required, depending on the shape and degree of the injury in the corneal wound. In ophthalmic surgery, tissue adhesives can be used instead of sutures. Tissue adhesives have been developed as an alternative for suturing aids and for sealing injured tissues. Polymer based hydrogel systems, which can adhere to a tissue after crosslinking and are an important element in almost all surgeries worldwide, are applied as tissue adhesives. They are classified as internal and external according to the application conditions. External tissue adhesives are generally applied in topical applications such as wound closure and epidermal vaccination. On the other hand, internal tissue adhesives are used in intracorporeal conditions with direct contact to the internal environment including tissues, organs and body fluids such as chronic organ leak repair and reduction of bleeding complications. In this review study, tissue adhesives developed in the literature for ocular applications, commercial applications and application techniques of these adhesives are focused. Existing tissue adhesives used for corneal incisions are discussed and complications, safety profiles and efficacy, synthesis methods and contents of these adhesives are evaluated together.

Keywords: *Biomaterial, Tissue adhesive, Cornea, Ocular application.*

* Sorumlu yazar.

E-posta adresi: aycabal@gmail.com aozturk@istinye.edu.tr (A. Bal Öztürk)

1. Giriş

Travma, yanıklar ve çeşitli kalıtsal veya sonradan kazanılan hastalıklara bağlı kornea körlüğü dünya çapında bir sorundur. Yılda yaklaşık 1,5 ile 2 milyon yeni vaka ortaya çıkmaktadır [1]. Doku yapıştırıcıları sütürsüz prosedürlere göre avantajlıdır, çünkü bu teknikler hem oküler bütünlüğünü geri kazandırır hemde cerrahi komplikasyon riskini azaltmaktadır [2]. Oftalmolojide doku yapıştırıcılarının uygulanması 19. yüzyılın başlarına dayanmaktadır. Doku yapıştırıcılarının ilk cerrahi uygulaması, metil-2-siyanoakrilat ile tavşanlar üzerinde sütürsüz oküler cerrahide yapılmıştır. Daha sonra, 20. yüzyılın başından itibaren, çeşitli tiplerde doku yapıştırıcılar icat edilmiş ve içat edilmeye devam edilmektedir [3].

Doku yapıştırıcılarının kullanım kolaylığı ve postoperatif konforu nedeniyle oftalmolojide kullanımı popülerlik kazanmaya devam etmektedir [3]. Halihazırda hem biyolojik hem de sentetik çok sayıda doku yapıştırıcıları olmasına rağmen, bunların çoğu oküler uygulamalar için uygun değildir. Oküler uygulamalar için kullanılacak doku yapıştırıcılarının doğal korneaya benzer fiziksel, yapısal ve fizyobiyojik özelliklere sahip olması gerekmektedir (Şekil 1). Kornea onarımı ve rejenerasyonu için ideal bir biyomateryalin; biyoyumlu, biyobozunur, mekaniksel olarak dayanıklı, uygun oranda sert, yüksek oranda şeffaf, doğal dokuya yüksek oranda yapışma, hücre desteği ve endojen doku rejenerasyonu gibi birtakım özelliklere sahip olması gerekmektedir [4]. İki temel doku yapıştırıcı sınıfı vardır: doğal (örn., fibrin, serum albumin, kollajen, jelatin esaslı yapıştırıcılar gibi) ve sentetik (örn., siyanoakrilat, PEG esaslı yapıştırıcılar gibi). Bu derleme çalışmasında; kornea hakkında temel bilgilere yer verilmiş, doku yapıştırıcılarının yapışma mekanizmalarına detaylıca değinilmiş, oküler uygulamalarda kullanılan ticari doku yapıştırıcıları ve kullanıma potansiyeline sahip doğal ve sentetik doku yapıştırıcıları detaylıca tartışılmıştır.

2. Kornea Hakkında Temel Bilgiler

İnsan gözü oldukça karmaşık yapıdadır. Işığın geçişine izin veren hassas bir şekilde organize edilmiş doku katmanlarından oluşur [5, 6] (Şekil 2). Gözün dış katmanının en ön kısmında yer alan kornea; kubbe şeklinde, şeffaf ve yüksek kırıcılığa sahip bir dokudur. Korneanın her bir ayrı

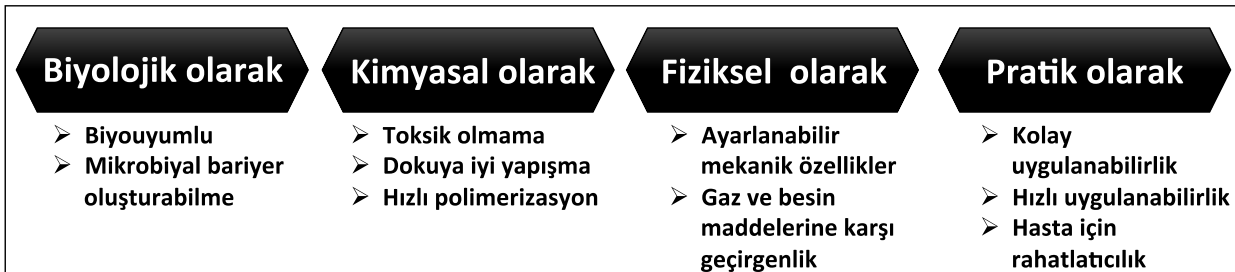
izin verir ve göze gelen patojenlerin önlenmesini sağlayan bir bariyer oluşturur. Bowman tabakası, epitelyumu stromadan ayıran hücresel olmayan kollajen tabakasıdır. Bowman tabakası yüksek sertliğe sahiptir, ancak yaralanma sonrası zayıf rejeneratif özelliklere sahiptir. Stroma, keratosit adı verilen ve doku homeostazını koruyan ve yaralanma üzerine aktif hale getirilebilen nöral krest türevi hücreler içermektedir. Descemet membranı, endotel stromanın arka tarafına bağlar. Korneanın iç tabakası endoteldir ve tek bir endotel hücre tabakasından oluşur. Bu tabakadaki hasar şişlik ve görme bozukluğuna neden olmaktadır [7].

Korneanın başlıca iki görevi bulunmaktadır. Bunlardan birincisi gözün içerisinde yer alan yapıları korumak, ikincisi ise dışarıdan gelen ışığı kırarak görmeyi sağlayan sinir tabasına (retina) odaklamaktır. Kornea, ışığın odaklanması için gözün en güçlü yapısıdır. Gözü yaralanmalardan ve mikrobiyal patojenlerden (bakteri, mantar veya virüs gibi) korumaktadır. Bununla birlikte, korneanın kendisi, kornea fonksiyonunu bozabilecek ve görme kaybına neden olabilecek enfeksiyonlara, iltihaplara, yaralanmalara ve genetik koşullara duyarlıdır [5, 6].

Kornea yaralarının onarımı ve hasta görüşünün restorasyonu klinik öneme sahiptir. Kornea yaraları; travmatik yaralanmalardan, enfeksiyonlardan ve katarakt gibi cerrahi işlemler sonucunda ortaya çıkmaktadır [8]. Cerrahi uygulamalarda, naylon dikişler bu yaraları onarmak için kullanılmaktadır ve hasarın derecesine bağlı olarak, hasarlı dokuyu sabitlemek ve damarların yapısal bütünlüğünü geri kazanmak için çoklu dikişler gerekebilmektedir. Dünyada yılda 12 milyondan fazla prosedürün oküler yaraları kapatmak için naylon dikişleri kullandığı bilinmektedir. Bununla birlikte, dikişlerin kullanılması ideal kabul edilmemektedir. Çünkü dikiş invaziv bir işlem olup sadece mekanik kapama sağlamakta ve hasarlı bölgenin iyileşmesine aktif olarak katılmamaktadır [9]. Yapışkan biyomateryaller, özellikle acil durumlarda kornea stromal kaybının tedavisi için umut verici bir yaklaşım olarak karşımıza çıkmaktadır Şekil 3'de ticari bir ürün olan OcuSeal doku yapıştırıcının kornea dokusu üzerine uygulandığı görülmektedir.

3. Doku Yapıştırıcılarının Yapışma Mekanizması

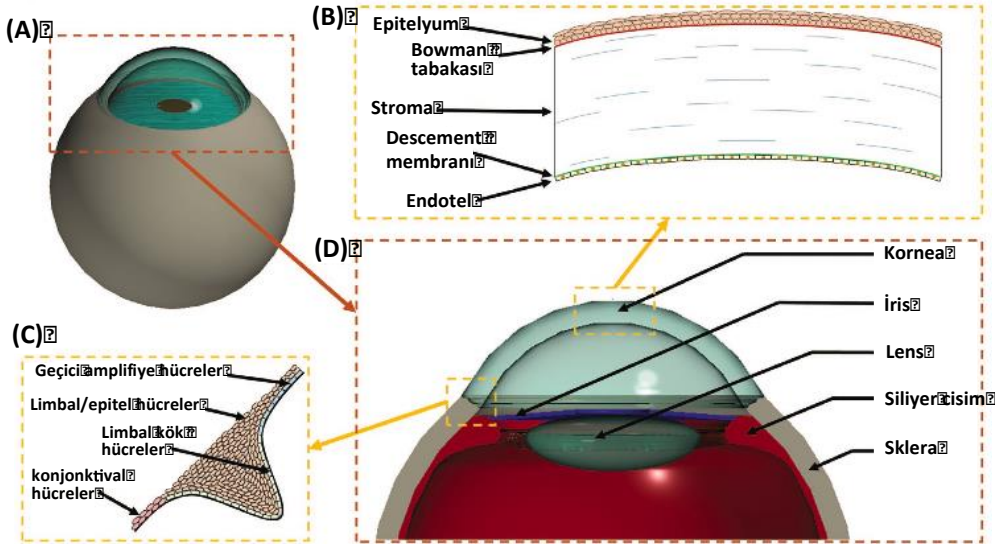
Doku yapıştırıcıları, ameliyat sonrası yaralanmaların



Şekil 1. Oküler doku yapıştırıcılarının sahip olması gereken fiziksel, kimyasal biyolojik ve pratik özellikler.

tabakası kompozisyon, yapı, fonksiyon ve yerleşik hücrelerin tipine göre değişir. Epitel, korneanın dış tabakasıdır ve tabakalı epitel hücrelerden oluşur. Bu hücreler, gözyaşı filminden oksijen ve gerekli besin maddelerinin difüzyonuna

iyileştirilmesinde ve normal doku fonksiyonlarının restorasyonunda kullanılan geleneksel yöntemlere ek olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Yapıştırıcılar gerekli özellikleri karşılayacak şekilde özelleştirilmektedir [10].



Şekil 2. İnsan gözünün şematik gösterimi [7].

Mekaniksel olarak sağlam hidrojel temelli doku yapıştırıcılarının kullanılması dokuların dikişsiz sızdırmazlığı için kritik öneme sahiptir. Çapraz bağlanabilir kısımların fonksiyonel grup yoğunluğu artırılarak ve/veya diğer polimerlerle veya nanomalzemelerle karıştırılarak elde edilen hidrojel temelli doku yapıştırıcıları gelişmiş mekaniksel dayanım sağlamaktadır [11].

Doku yapıştırıcılarının ana yapışma mekanizmaları; moleküler bağlanma, mekanik bağlanma ve termodinamik yapışmadır [12]. Biyo-yapışma davranışı ise temel olarak iki türe ayrılmaktadır: spesifik ve spesifik olmayan yapışmalar. Spesifik olmayan yapışma, yüzey özelliklerinden bağımsız olarak yapıştırıcıların yüzeye bağlanmasını sağlamaktadır. Örneğin, yüzeylerin çoğuna yapışan polimerler bu özellikleri göstermektedirler. Spesifik yapışma, hücre yüzeyindeki spesifik hedef grupların tanınmasıyla yapıştırıcının bağlanmasını sağlamaktadır. Kısaca, doku yüzeyindeki moleküller ile hidrojen bağları, kapiler kuvvetler, van der Waals kuvvetleri, statik elektrik kuvveti ve kovalent bağların katkıları olan yapışkan moleküller arasında atomlar arası ve/veya moleküller arası kuvvetler oluşur [13]. Yapışma mekanizması bu çerçevede dört temel bağlanma üzerinden

açıklanmaktadır (Şekil 4).

3.1.Mekanik kilitleme mekanizması

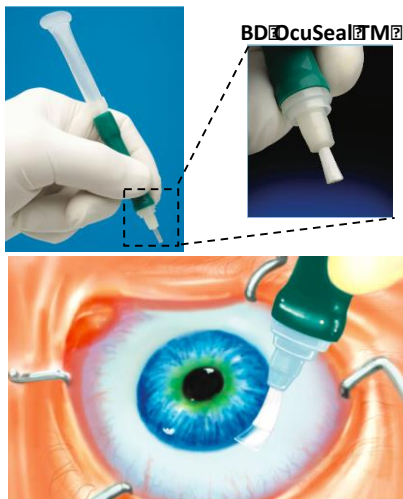
Yapıştırıcı, substratın gözeneklerine ve düzensizliklerine sızmakta ve mekanik olarak bağlanmaya yol açan mikroskobik yüzey pürüzlülüğüne kilitlemektedir (Şekil 4A). İyi bir bağlanma sağlamak için bazı durumlarda yüzey ön işleme gerekebilir. Bu mekanizmanın yapışmada ne kadar önemli bir rol oynadığı tam olarak bilinmemektedir. Örneğin, amalgam ve işlenmiş diş yüzeyi arasındaki yapışma mekanik kilitleme yoluyla gerçekleşmekte olup geleneksel diş dolgusu yöntemi olarak kullanılmaktadır [14, 15].

3.2.Zincir dolanması mekanizması

Zincir dolanması mekanizması, iki benzer veya farklı polimer arasındaki yapışmayı açıklamaktadır. Etkin bir yapışma için polimerin moleküler hareketliliği şarttır. Bu nedenle, zincir dolanması yüksek oranda kristalin ve çapraz bağlı polimerlerde veya cam geçiş sıcaklığının altındaki polimerlerde meydana gelmemektedir. Polimer makromolekülleri polimer-polimer temas yüzeyi üzerinde karşılıklı olarak dağılır ve iç içe geçmiş polimer zincirleri (Şekil 4B) tabakası oluşturur. Örneğin, muko-yapışkan ilaç salım sistemlerinde; mukoza, yapışkan polimerinin ve mukusun glikoproteinoik ağının iç içe geçmesi ve birbirine dolanması yapışmadan sorumludur [14, 15].

3.3.Moleküller arası bağ mekanizması

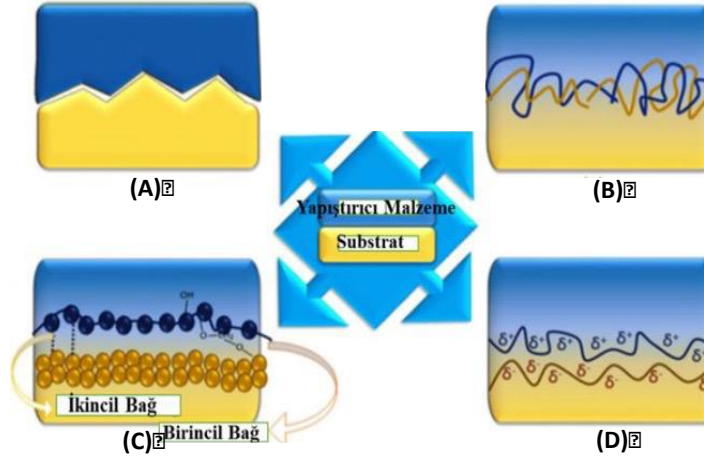
Moleküler bağlanma doku yapıştırıcılarının ana yapışma mekanizmaları arasında en popüler olanıdır [13]. Moleküller-arası bağ, yapışkan malzemeler ile substrat molekülleri arasında oluşan bağlardan kaynaklanan substratlar arasındaki ana yapışma mekanizmasıdır. İlgili kuvvetler, kimyasal bağlar (kemisorpsiyon olarak da adlandırılır) ve ikincil kuvvetler (Şekil 4C) dahil olmak üzere birincil etkileşimlerdir. Birincil etkileşimler arasında kovalent, iyonik ve metalik bağlar bulunur. Bunlar yüksek enerjiye sahiptir ve güçlü yapışmadan sorumludur. İkincil kuvvetler ise hidrojen bağları, van der Waals kuvvetleri, London kuvvetleri, dipol-



Şekil 3. Oküler doku yapıştırıcısı uygulaması [OcuSeal]

dipol etkileşimleri vb. yapışkan ve substrat arasındaki arayüz olarak açıklanmaktadır. Kimyasal bağlanma, yapışkan maddeler ve doku yüzeyi arasındaki bağın birincil kimyasal bağlardan, ikincil kuvvetlerden veya her ikisinin bir

kombinasyon halinde kullanılabilirler [10]. Oküler dokuları onarmak için protein bazlı materyallerin kullanımı son zamanlarda artan bir ilgi görmektedir. Şimdiye kadar; fibrin, kollajen, jelatin ve ipek gibi çeşitli doğal proteinler oküler



Şekil 4. Doku yapıştırıcılarının yapışma mekanizmaları: (A) mekanik kilitleme (B) zincir dolanması, (C) moleküller arası bağlanma ve (D) elektrostatik bağlanma [10].

kombinasyonundan kaynaklandığı biyolojik yapışmadaki ana yapışma mekanizmasıdır [14, 15].

3.4. Elektrostatik bağlama mekanizması

Elektrostatik kuvvetler, yüzeyler birbirine yaklaştığında elektronların iki malzeme arasında aktarılması nedeniyle indüklenir. Bu transfer, arayüz alanında (Şekil 4D) çift katmanlı bir elektron yükü oluşturabilen Fermi seviyelerini eşitler. Elektrostatik yüklerin indüksiyonu, biyolojik yapışma mekanizmasında önemli bir rol oynamaktadır. Bununla birlikte, yalıtkan substratlarda, yük birikmesi çok yavaş olabilmekte ve mevcut elektronların sayısı sınırlandırılabilir. Bu nedenle, yük konsantrasyonunun oluşturulması için uzun bir süre gerektirebilmektedir. Biyo-yapışkan malzeme ile mukusun glikoproteini arasındaki temas alanında meydana gelen elektron transferi bu yapışma mekanizmasına örnek olarak verilebilir [14-16].

4. Doğal İçerikli Oküler Yapıştırıcılar

Doğal ürünlere dayalı yapıştırıcılar, insan yapımı teknolojiye yapıştırıcılar olarak kullanılan biyo temelli hammaddelerden formüle edilirler. Bu biyo-yapıştırıcılar, bir cerrahi yapıştırıcı için en önemli özelliklerden biri olan ıslak ortamlarda çalışır [17] ve iyi derecede biyouyumluluk gösterirler [18].

4.1. Protein esaslı oküler yapıştırıcılar

Protein bazlı doku yapıştırıcıları biyolojik olarak uyumlu olmaları sebebi ile uzun süredir biyo-yapıştırıcı olarak tercih edilmektedirler. Ayrıca uygulanmalarındaki kolaylık, ameliyat sürelerinde meydana getirdikleri azalma, yapıştırma sonrası doku sızdırmazlık kalitesi ve mukavemeti gibi avantajlar sunmaktadırlar [10]. Protein bazlı biyo-yapışkanlar ya doğrudan insan kanı gibi biyolojik kaynaklardan veya domuz ya da inek gibi hayvanlardan ekstrakte edilen yapıştırıcıları içermektedirler. Doğrudan veya doku yüzeyi ile kovalent bağlar oluşturan bir çapraz bağlama maddesi ile

yaraları onarmak veya kapatmak amacıyla üzerinde çalışılan materyallerdir [19].

4.1.1. Fibrin ve fibrinojen esaslı protein yapıştırıcılar

Fibrin ve fibrinojen esaslı doku yapıştırıcıları en yaygın olarak kullanılan doğal içerikli protein yapıştırıcılarıdır. Fibrin sızdırmazlık maddeleri, kanamayı durdurmak veya kontrol etmek, birçok cerrahi durumda hava ve sıvı sızdırmazlığını sağlamak için biyobozunur bir doku yapıştırıcısı olarak giderek daha fazla kullanılan karmaşık bir plazma türevi üründür [20]. Fibrin yapıştırıcılar bir fibrinojen ve trombin karışımının fibrin monomerleri oluşturması ve bu monomerlerin bir Ca^{+2} varlığında çapraz bağlanması ile oluşmaktadır [21]. Fibrin dokuya üç şekilde bağlanabilmektedir. Bunlar kovalent, hidrojen ve elektrostatik bağlar ve mekanik kilitleme şeklinde açıklanmaktadır [22].

Fibrin bazlı sızdırmazlık maddeleri, kalp, damar, oral ve rekonstrüktif ameliyatlar gibi çeşitli uygulamalar için en eski kullanılan yapıştırıcılar arasındadırlar. Fibrin sızdırmazlık maddeleri, içsel pıhtılaşma yolunu taklit eder ve hemostaz ve yara iyileşmesine yardımcı olan stabil, fizyolojik bir fibrin pıhtısı oluştururlar [23]. Fibrin sızdırmazlık maddeleri veya fibrin esaslı doku yapıştırıcıları, siyanoakrilat esaslı yapıştırıcılar ile birlikte, oftalmolojide yaygın olarak kullanılan dikişin yerine tercih edilmektedirler. Sızdırmazlık maddesi olarak fibrin kullanımının uygulamadaki nedeni, fibrin pıhtı oluşumunun biyolojik sürecini taklit etmektir [20] [24]. Safılaştırılmış fibrinojene farklı konsantrasyonlarda trombin çözeltileri eklenerek fibrin pıhtıları oluşturulmaktadır, dolayısıyla yapı çapraz bağlanarak hidrojel yapısı meydana gelmektedir. Fibrin yapıştırıcılar ile yapılan in vivo çalışmalar biyolojik uyumluluklarını, biyobozunurluklarını ve yeniden emilebilirliklerini doğrulamıştır [25]. Fibrin sızdırmazlık maddelerinin yapışma mukavemetleri, fibrin konsantrasyonu ve jelleşme süresinin

bir fonksiyonu olarak değişmektedir. Yeterince yüksek bir fibrinojen konsantrasyonu ve jelleşme süresi yapışma mukavemetinin gelişimi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir [26]. Genel olarak, fibrin yapıştırıcılarının yapışma mukavemetleri, diğer çapraz bağlı protein temelli biyomalzemelere göre daha düşüktür, ancak çok çeşitli oküler uygulamalar için yeterli kabul edilmektedirler [27].

Oftalmoloji uygulamalarında özellikle kornea yaralanmalarında oküler morbiditeyi azaltmak için acil tedavi uygulaması çok önemlidir. Kornea yaralanmalarını onarmak için fibrin kullanımı ilk olarak 2000'li yılların başlarında bildirilmiştir. Lagoutte ve ekibi kornea ülserlerini tedavi etmek için fibrin yapıştırıcı kullanmışlardır [28]. Khadem ve ekibi, yeni bir fotodinamik biyolojik doku yapıştırıcısı geliştirmişler ve in vivo yara kapatıcı etkilerini değerlendirmişlerdir [29]. Fotodinamik biyolojik doku tutkalı (PBTG), hayvan fibrinojeni ve riboflavin-5-fosfattan yapılmış bir yapıştırıcıdır. Riboflavin-5-fosfat, absorpladığı dalga boylarına maruz kaldığında reaktif oksijen türleri (ROS) üreten bir fotodinamik bileşiktir. Bu çalışma için 12 pigmentli tavşanda kornea yaraları oluşturulmuştur. Her gözde bir insizyon, naylon dikiş ile ve diğer insizyon PBTG ile kapatılmıştır. Tavşanlar biyomikroskopik ile takip edilmiş ve kornea yaralarının histolojik değerlendirmesi için 1, 3 ve 7 haftalık aralıklarla safrifiye edilerek sonuçlar değerlendirilmiştir. Tavşanların hiçbirinde PBTG ile ilişkili toksisitenin klinik belirtisi gözlenmemiştir. Kontrol yaraları ile karşılaştırıldığında, tüm yapıştırılmış kornealarda daha büyük epitel dolumu, daha az stromal ödem, 1, 3 ve 7 haftalık dönemlerde daha az enflamatuar hücre ve daha fazla yara olgunlaşması gözlenmiştir. Sonuçlar PBTG'nin normal kornea yara iyileşmesini hızlandıran etkili ve toksik olmayan bir doku yapıştırıcısı olduğunu göstermiştir. Diğer bir çalışmada Bahar ve ekibi trabekülektomi sonrası tavşan gözlerini tedavi etmek için dikiş yerine fibrin temelli bir yapıştırıcı kullanmışlardır [30]. Dikiş ile karşılaştırıldığında fibrin yapıştırıcılar ciddi yan etki göstermemişlerdir. Bu sonuçlara dayanarak, fibrin tutkallarının skleral ve konjonktival yara kapatma prosedürleri için yararlı bir malzeme olduğu düşünülmüştür. Başka bir çalışmada Sharma ve ekibi fibrin tutkallarının kornea defektlerin iyileşmesinde etkili olabileceğini göstermişlerdir. Bu çalışmada, kornea defektlerini kapatmada siyanoakrilat ve fibrin yapıştırıcılar ile karşılaştırılmış ve fibrin esaslı yapıştırıcıların ıslak yüzeylere yapışma konusunda başarılı olmadığı fakat yara iyileşme hızı ve vaskülarizasyon açısından çok daha iyi olduğu gözlenmiştir [31].

Rama ve ekibi fibrin tutkallarının ve kök hücrelerin birlikte kullanılması ile, kornea nakline alternatif olarak kornea dokularının onarımı için bir doku mühendisliği stratejisi geliştirilmiştir. Bu stratejiyi kullanarak 18 oküler yanık hastasından 14'ünde epitelizasyonun başarılı bir şekilde gerçekleştiğini bildirmişlerdir. Tedavi edilen hastaların epitelyumu, girişimden bir ay sonra normal ve şeffaf bir görünüme tekrar kavuşmuş ve kornea dokusu uzun süre sağlıklı ve stabil olarak kalmıştır [32].

Son zamanlarda, tümör çıkarıldıktan sonra oküler yüzeyin cerrahi rekonstrüksiyonu için fibrin yapıştırıcıların kullanımı da bildirilmiştir [33]. Bu çalışmalar, gelecekte oküler

uygulamalarda fibrin bazlı yapıştırıcıların kapsamını daha da genişletmek için fırsatlar olduğunu göstermektedir. Fibrin yapıştırıcılar oküler sızdırmazlık maddeleri olarak birçok uygulama alanı bulmuşlardır. Hızlı ve pratik olarak yeniden adsorpsiyon dahil olmak üzere klinik yararları nedeniyle birçok cerrah tarafından oküler laserasyonların tedavisinde etkili bir alternatif olarak algılanmaktadır [20]. Bununla birlikte, fibrin esaslı yapıştırıcılar hala, viral kontaminasyonun varlığı ve hayvan kaynaklarından türetildikleri zaman immünolojik problemler ile ilgili bazı önemli zorluklarla karşı karşıyadırlar [32].

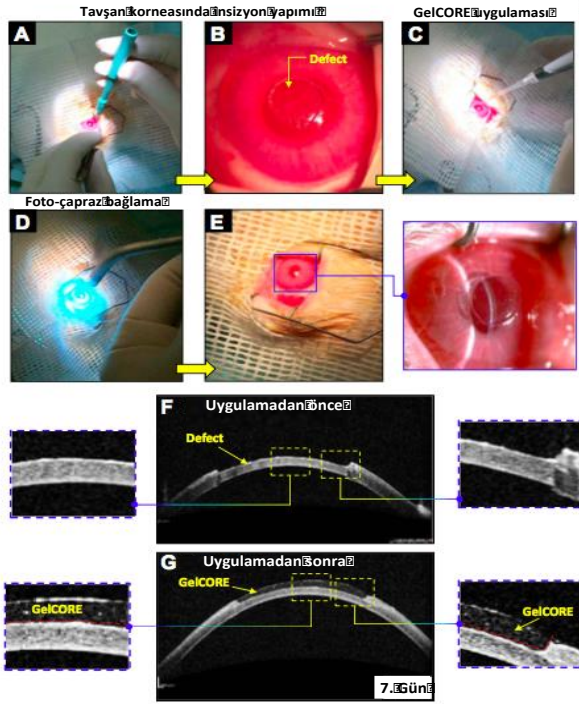
4.1.2. Serum albumin esaslı protein yapıştırıcılar

Albumin, doku sızdırmazlık maddelerinin geliştirilmesi için geniş çapta araştırılan bir başka doğal protein türüdür. Serum albumin (SA), memeli kanında en çok bulunan molekül ağırlığı 66,5-65,0 kDa aralığında olan küresel yapıda ve suda çözünür bir proteindir [34]. İnsan serum albumini (HAS), 585 tane aminoasit içeren bir proteindir. Bu proteinin aminoasit dizilimi toplamda 17 tane disülfür bağı, bir tane serbest Thiol (Cys 34) grubu ve tek bir tane triptofan (Trp 214) içermektedir. HSA çoklu domain kararlı bir yapıya sahiptir. Bu kararlılık, yapısındaki 17 tane disülfür bağlarından kaynaklanmaktadır [35]. Bununla beraber, HSA yapısındaki bu disülfür bağları, HSA antioksidan aktivitesinde önemli bir rol oynayan 34 tane sistein rezidüsü içermektedir [36, 37].

Biyolojik tabanlı doku tutkallarının, kornea yaralarının kapatılması da dahil olmak üzere bir dizi oküler durumun tedavisinde önemli bir yardımcı teknoloji olarak hizmet edebileceği yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır [29]. Khadem ve ekibi tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada lazer ile aktive edilen fotodinamik biyolojik doku tutkallarının oftalmolojideki kesileri kapatmak için yararlı olabileceği tezi ortaya konularak çalışılmıştır. Canlı farelerde delinmiş kornea insizyonlarını kapatmak için bu tür doku yapıştırıcılarından iki preparat kullanılmıştır. Bu malzemeler BSA ve 665 nm lazer kullanılarak fotodinamik aktivasyon üzerine tutkal içindeki albumin ile oküler dokudaki proteinler arasındaki çapraz bağlanmayı tetikleyebilen iki farklı boya (klorin-e6 ve Janus Green) ile formüle edilmiştir. Optimize edilmiş tutkallar daha sonra sıçan kornealarındaki insizyonları kapatmak için kullanılmış ve sonuçlar kontrol insizyonlarıyla karşılaştırılmıştır. Sıçanlar 1, 7 ve 14. günde sakrifiye edilerek gözleri sızıntı basıncı açısından test edilmiş ve histopatolojik olarak incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar ile fotodinamik lazerle aktive edilmiş doku yapıştırıcılarının, canlı hayvanlarda kornea insizyonlarını termal hasar veya iltihaplanma olmadan etkili bir şekilde kapatmak için kullanılabileceği gösterilmiştir [38].

Tümüyle deneysel kanıtlar, albumin bazlı yapıştırıcıların oftalmik kullanım için uygun bir malzeme ailesi olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, hayvan kaynaklarından elde edilen albumin biyogüvenlik sorunları olarak karşımıza çıkmaktadır [27].

4.1.3. Kollajen esaslı protein yapıştırıcılar



Şekil 5. Jelatin temelli- GelCORE doku yapıştırıcısının tavşanlarda kornea defektlerine in vivo uygulanması: (A-B) Tavşan gözünde kornea stromal defekti oluşturulması, (C) GelCORE çö-polimer çözültilsin defect bölgesine uygulanması, (D) Foto-çapraz bağlanma aşaması, (E) Defekt bölgesinde transparan GelCORE doku yapıştırıcısının oluşumu, (F-G) GelCORE uygulamsından önce ve sonraki defect bölgesinin görünümü [55].

Kollajen, hücre dışı matrisin ana bileşenidir ve bu nedenle doku iskelesi yapımında yaygın olarak kullanılan bir bileşen olmuştur [39]. Kollajen, yara iyileşmesinin erken evresinde kan pıhtılaşmasından sonra granülasyon dokusu üreten bir biyolojik moleküldür. Biyoyumludur ve bir memeli kaynağından elde edildiği için enfeksiyon riski düşüktür. Kan ve pıhtılaşma ürünleri kollajen liflerine adsorbe edilir ve aralıklarda tutulur, böylece yaraya etkili bir şekilde yapışma gerçekleşmektedir [21]. Bunun yanı sıra kollajen, memelilerde en bol bulunan proteindir ve hayvanlardaki bağ dokularının hücre dışı mikro-çevresindeki ana yapısal proteindir. Kollajen doğal olarak korneal stromada da bulunmaktadır. Şeffaflık ve mekanik mukavemet dahil olmak üzere korneaya çok önemli fonksiyonel özellikler kazandırmaktadır [40]. Yeni kornea yapıştırıcılarının geliştirilmesi için kollajen bazlı malzemeler araştırılmıştır. Çok karmaşık kollajen yapısı önemli bir çalışma konusu olmuştur ve olmaya devam etmektedir [41]. Rejeneratif tıbbi terapi için istenen biyolojik yapı tasarımının yüzey özelliklerinin, hücre büyümesi ve biyolojik olarak dokuların rejenerasyonu için çok önemli olduğu düşünülmektedir. Kollajen kaplı yüzeyler, kornea epitel hücrelerinin yapışması ve çoğalması için substratlar olarak çok uygun kabul edilmişlerdir. Örneğin, Zhang ve ekibi kornea doku mühendisliği uygulamaları için kollajen esaslı hidrojel iskeleleri hazırlamışlardır. Bu çalışmada, yeni bir kollajen bazlı iskelelenin fiziksel ve biyolojik özellikleri karakterize edilmiştir. Sıçan kuyruğu kollajen I kullanılarak sentezlenen iskelelenin yapısını analiz etmek için şeffaflık, optik koherens

tomografi (OCT) ve taramalı elektron mikroskopisi (SEM) kullanılmıştır. Gerilme mukavemeti bir mikro-mekanik analizör kullanılarak değerlendirilmiştir. Epitelyal veya keratosit hücreleri ile gerçekleştirilen *in vitro* biyoyumluluk çalışmaları, bu yeni iskelelenin özelliklerinin insan transplantasyonu için uygun bir korneal doku malzemesine dönüşme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir [42]. Bir başka çalışmada Kim ve ekibi kornea dokusu rejenerasyonu için kolajen tip I (Col I) ile kaplanmış şeffaf poli(laktik-koglikolik asit) (PLGA) filmlerini kullanmışlardır. Morfolojik ve yapısal özellikler SEM, AFM, FTIR, temas açısı vb. ile analiz edilmiş ve Col I – PLGA filmlerinin *in vitro* biyoyumluluk modeli birincil tavşan kornea endotel hücrelerinde ayrıca test edilmiştir [43]. Sonuç olarak, primer kornea tavşan hücrelerinin, kollajen ile kaplanmış PLGA filmleri üzerinde *in vitro* olarak ekildiğinde beklenen hücre morfolojisini ve fenotipini koruduğu, yapıştığı ve büyüdüğü görülmüştür. Ayrıca PLGA'nın yüksek kaliteli kornea dokusu genişlemesi ve transplantasyonu için uygun bir alternatif olarak kullanılabileceğini kanıtlanmıştır.

Yapılan farklı çalışmalar ile kollajenin, kornea onarımı için lazerle çapraz bağlanabilir olarak formüle edilebilirliği gösterilmiştir [44]. Lazer ile aktive edilen doku yapışkanlarında, yapıştırma mekanizması ışığa maruz kalma ile kontrol edilebileceğinden yaraların iyileştirilmesinde daha uygun olabileceği düşünülmüştür [45]. Örneğin, Noguera ve ekibi kornea yaralarını onarmak için kollajen bazlı lazerle aktive edilmiş bir malzeme geliştirmişlerdir [44]. Bu çalışmada, lazerle aktive edilmiş, saflaştırılmış, kimyasal olarak modifiye edilmiş kollajen esaslı yeni bir doku malzemesinin yapışma mukavemeti standart dikiş yöntemleriyle karşılaştırılmıştır. Tavşan korneaları üzerinde bir film şeridi veya onarım bölgesine bir yama olarak uygulanan malzemenin yapışkan özellikleri değerlendirilmiş ve tavşan gözlerinde yara sızıntısından önce maksimum göz içi basınç (IOP) direnci saptanmıştır. Yamaları imal etmek için kullanılan kimyasal olarak modifiye edilmiş kollajen, sığır veya domuz kollajeni I'in glutarik anhidrit ile reaksiyona sokulmasıyla hazırlanmıştır. Hazırlanan bu yamaların kullanılması geleneksel dikişten daha iyi sonuç göstermiştir. Bu şekilde tedavi edilen gözlerde IOP (125.16 ± 9.85 mmHg), dikilmiş gözlerle (33.44 ± 9.38 mmHg) göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Başka bir çalışmada kornea epitel büyümesini desteklemek için kollajen ile hareketsizleştirilmiş vinil alkol yapı iskeleleri hazırlanmıştır

[46]. Bu çalışmalara ek olarak kornea doku mühendisliği uygulamaları için rekombinant insan kollajen malzemeleri [47], PEG stabilize karbodiimid çapraz bağlı kollajen-kitosan hidrojelleri [48], kollajen fosforilkolin iç içe geçen ağ hidrojelleri [49], kollajen- ve glikopolimer bazlı hidrojeller [50] araştırılmıştır. Kollajen bazlı sızdırmazlık maddeleri, fibrin muadillerine kıyasla daha düşük enfeksiyon göstermektedir ve nispeten daha ucuzdurlar. Kollajen dolgu macunları bugüne kadar iyi sonuçlar vermiştir, ancak ameliyattaki yararlarını daha iyi tanımlamak için daha uzun vadeli çalışmalar gerekmektedir [51].

4.1.4. Jelatin esaslı protein yapıştırıcılar

Jelatin; deri, kemik, kıkırdak, vb. bağlardan ekstrakte edilen kollajenin kısmi hidrolizinden elde edilmektedir. Hidrasyon üzerine yarı katı bir koloidal jel oluşturmaktadır. Üretim yöntemine bağlı olarak jelatin, Tip A (asit ekstraksiyonu kullanılarak hazırlanır) veya Tip B (bir baz ve ardından asit ekstraksiyonu ile şartlandırılır) olarak kategorize edilir. Biyouyumlu ve biyolojik olarak emilebilir, ancak fizyolojik koşullarda stabil olması için çapraz bağlanması gerekmektedir [52]. Jelatin, korneadaki endojen bir bileşen olan kollajenin kısmi hidrolizinden türetildiği için oftalmik uygulamalar için umut verici bir başka aday malzemedir. Yerinde jel oluşturma yeteneği, yumuşak doku uygulamaları için idealdir. Jelatin, bağ dokusu ile kimyasal bir benzerliğe sahiptir. Ayrıca, oküler doku onarımı için uygun özelliklere sahip yapıştırıcılar ve hidrojeller üretmek üzere farklı yöntemlerle çapraz bağlanabilen suda çözünür bir polipeptit karışımı oluşturabilmektedir. Yapışkan oftalmik uygulamalar için uygun bir malzeme olarak jelatin-mikrobiyal transglutaminaz (jelatin-mTG) önerilmiştir [53]. Yamamoto ve ekibi, tavşan gözlerinde deneysel retina dekolmanını onarmak için jelatin-mikrobiyal Mtg kompleksini kullanmışlardır. Uygulanmadan sonra, malzeme birkaç gün boyunca gözle görülür bir enflamatuar reaksiyon olmadan retinaya yapışmıştır. Bir diğer çalışmada, Chen ve ekibi, benzer şekilde bir jelatin-mTG biyomimetik malzeme kullanarak sıgır retina dokusu üzerinde *ex vivo* yapışma çalışmaları gerçekleştirmiş ve ıslak koşullarda üç kat dirençli kayma mukavemetine ulaşmışlardır [17]. Bu değerler, diğer yumuşak doku tutkalları için rapor edilenlerle karşılaştırılmış ve mTG-çapraz bağlı jelatinin oftalmik uygulamalar için uygun bir yapışkan olabileceği gösterilmiştir.

Jelatin esaslı sızdırmazlık maddelerinin doku yapışma kuvvetini arttırmak için çeşitli yeni çapraz bağlama stratejileri denenmiştir. Jelatin kimyasal olarak çapraz bağlamak için glutaraldehid gibi aldehitler kullanılmış ve pozitif sonuçlar alınmıştır [52]. Jelatin metakrilat (GelMA) gibi kimyasal olarak modifiye edilmiş jelatin bazlı sızdırmazlık maddeleri göz dokusu onarım uygulamalarında ortaya çıkan önemli malzemelerden biridir [54]. Fotoaktivasyon, jelatinin doku yapışma gücünü arttırmak için kullanılmaktadır. UV yada görünür ışık uygulanabilmektedir. UV radyasyon hücresel DNA mutasyonu riskini arttırırken, görünür ışık jelatinin uygun şekilde türevlendirilmesiyle başarıyla kullanılabilmiştir [21]. Sani ve ekibi, görünür bir ışık ile çapraz bağlanabilir, doğal olarak üretilmiş bir polimer olan GelCORE (kornea rejenerasyonu için jel) kullanarak kornea rekonstrüksiyonu için son derece biyouyumlu ve şeffaf bir biyo-yapışkan geliştirmişlerdir (Şekil 5). Bir tavşan stromal defekt modeli kullanılarak yapılan *in vivo* deneyler, biyo-yapışkanın korneal defektleri etkili bir şekilde kapatabildiği ve stromal rejenerasyonunu ve yeniden epitelizeasyonunu tetikleyebildiğini göstermiştir. Genel olarak GelCORE, düşük maliyet, üretim ve kullanım kolaylığı da dahil olmak üzere birçok avantaja sahiptir. Bu, GelCORE'u kornea onarımı için umut verici bir biyo-yapışkan haline getirmiştir [55].

4.2. Polisakkarit esaslı oküler yapıştırıcılar

Polisakkaritler, yapısal yapı taşları olarak farklı monosakkaritlerden oluşan doğrusal veya dallı polimerlerdir.

Polisakkaritler, genel cerrahi de dahil olmak üzere çeşitli biyomedikal alanlar için çok çekici bir biyomekül sınıfını temsil etmektedir. Hayvanlardan veya bitkilerden ekstrakte edilen yaygın polisakkarit ürünleri biyouyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilir olarak kabul edilir ve bu nedenle farmasötik, kozmetik, gıda ve biyomedikal alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

4.2.1. Kondroitin esaslı polisakkarit yapıştırıcılar

Polisakkaritleri konjugasyon için ideal kılan farklı fonksiyonel gruplar (hidroksil, amino, karboksilik asit, aldehidler gibi) içerirler. Biyolojik olarak parçalanabilir, biyouyumlu ve hidrofiliktirler. Nanoteknoloji, gen terapisi ve doku mühendisliğinin ortaya çıkışı bu konjugatların kullanılma şeklini etkilemiştir. Günümüz konjugatları, sıcaklığa-duyarlı, pH-duyarlı, ışığa-duyarlı veya hedefe özgü (reseptör aracılı hedefleme) olacak şekilde modüle edilmektedirler [56]. Polisakkarit konjugasyonlarına önemli bir örnek kondroitin konjugatlarıdır. Kondroitin sülfat, alternatif N-asetilgalaktozamin ve glukuronik asit birimlerinden oluşan doğrusal bir sülfatlanmış glikosaminoglikandır. Anyonik sülfatlanmış yapısı onu çok spesifik hale getirmektedir [57]. Sülfat gruplarının tanıtımı, çeşitli işlevselleştirme dereceleri ile zincir boyunca farklı bölgelerde meydana gelebilir. Canlı vücutta, kondroitin sülfat kıkırdak dokularının önemli bir bileşenidir. Kıkırdağın bir parçası olarak, hızlı bir şekilde tanınır ve entegre edilir [58]. Kondroitin sülfat bazlı yapıştırıcıların avantajları biyouyumluluk ve toksik olmamalarıdır çünkü bu polisakkaritler insan dokularında zaten mevcuttur [59]. Fonksiyonelleşme derecesi, prepolimer konsantrasyonu ve çapraz bağlama koşulları gibi parametreler değiştirilerek, ayarlanabilir fiziksel özelliklere sahip kondroitin sülfat hidrojelleri fotopolimerizasyon teknikleri ile kolaylıkla üretilebilmektedir [58]. Wang ve ekibi, hem aldehit hem de metakrilat grupları içeren çok fonksiyonlu bir kondritin sülfat bazlı yapıştırıcı geliştirmişlerdir. Yapıştırıcı ilk önce aldehit grupları yoluyla kıkırdağa bağlanmış, daha sonra poli(etilen glikol)diakrilat (PEGDA) hidrojel ilave edilmiştir. Kondritin sülfat ile çapraz bağlanan yapıştırıcılar hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalar ile yapıştırıcının hücre dışı matris sekresyonunu ve kıkırdak rejenerasyonunu teşvik edebileceğini göstermiştir [60]. Farklı biyomedikal uygulamalara yönelik kondroitin sülfat bazlı hidrojeller hazırlamak için birkaç farklı kimyasal modifikasyon yöntemi rapor edilmiştir. Örneğin, Li ve ekibi fotoçapraz bağlanabilir, metakrilatlanmış kondroitin sülfat türevini sentezlemek için kondroitin sülfat ve glisidil metakrilat arasındaki gerçekleşen bir reaksiyonu bildirmişlerdir [61]. Reyes ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada, kornea insizyonlarının kapatılması için modifiye edilmiş kondroitin sülfat aldehit yapıştırıcısı geliştirilmiştir. Çalışmada modifiye edilmiş bir kondroitin sülfat aldehit yapıştırıcısının kornea kesilerinin sızdırmazlığı için standart dikişlerle karşılaştırılması yapılmıştır. Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddeler polimerizasyonu sağlamak için herhangi bir ışık veya lazer aktivasyonu gerektirmemiştir. Kondroitin sülfat-aldehit ve köprüleme reaktif (amin sağlayıcı) poli(vinil alkol)-ko-poli(vinil amin) (PVA-A), yapıştırıcının iki bileşeni olarak kullanılmıştır. Kornea gibi yüksek protein içerikli dokularda etkili olan bir

Schiff-baz mekanizması yoluyla bir amin-aldehit etkileşimi, bu yapıştırıcının oluşturulması için kullanılmıştır. Tavşan gözlerinde 3 mm boyutunda kornea insizyonları oluşturulmuş, yaralar kondroitin sülfat-aldehit yapıştırıcısı ve naylon dikiş ile kapatılmıştır. Yara stabilitesi, göz küreleri bir ön bölme portundan dengeli tuz çözeltisi ile doldurarak ve IOP'yi yavaşça artırarak test edilmiştir. Basınç değişiklikleri ön bölmeye bağlı bir dijital manometre ile izlenmiş ve her göz için sızıntı basıncı kaydedilmiştir. Yara boyunca yapıştırıcı dağılımını göstermek için konfokal mikroskop kullanılmıştır. Doku yapıştırıcısı kullanılan gözlerde sıvı çıkışı gözlenmemiştir. Geliştirilen kondroitin sülfat-aldehit yapıştırıcının tavşan gözlerindeki kornea insizyonlarını kapatmada etkili olduğu ve dikişlere kıyasla üstün performans sergilediği göstermiştir [62]. Sonuçlar değerlendirildiğinde kondroitin sülfat bazlı yapıştırıcıların mükemmel biyogüvenliği, üstün cerrahi performansı ve ayarlanabilir yapıştırıcı özellikleri bakımından oftalmik uygulamalar için umut verici adaylar olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, kondroitin sülfat üretmek için en yaygın kaynak hayvan dokuları olduğundan gelecekteki klinik uygulamalar için uzun vadeli biyogüvenlik ve farklı hayvan varyasyonuna ilişkin endişeler göz ardı edilmemelidir [27].

4.2.2. Dekstran esaslı polisakkarit yapıştırıcılar

Dekstran, doğrusal zincir boyunca belirli dalları olan farklı zincir uzunluklarında karmaşık bir polisakkarittir. Ana zincir alfa-1,6 bağları ile bağlanan glikozdan oluşur. Yüksek oranda suda çözünür bir polimerdir. *Lactobacillus*, *Leuconostoc* ve *Streptococcus* tarafından sakkaroz bakımından zengin bir ortamda üretilir. Farklı moleküler ağırlıklarında ticari olarak temin edilebilir. Dekstran biyoyumludur ve karaciğer, dalak, böbrek ve kolon [63] dahil olmak üzere insan vücudundaki çeşitli organlarda farklı dekstranların (a-1,6-glukosidazlar) etkisiyle parçalanabilir ve hem dallanma derecesi hem de moleküler ağırlık dağılımı fizikokimyasal özelliklerini etkiler [64]. Dekstranın birden fazla reaktif grubu (örn., amin ve karboksilik asit grupları) bulunmadığından, kimyasal modifikasyonlar için fonksiyonel grupların mevcudiyeti sınırlıdır. Bu polimerler yüksek miktarda hidroksil grubu içerirler, bu da dekstranları türevlendirme ve kimyasal veya fiziksel çapraz bağlama için uygun hale getirir [65]. Dekstran üzerindeki en yaygın kimyasal modifikasyon stratejisi, kondroitin sülfatinkine benzer şekilde periodat tarafından kontrollü bir oksidasyon reaksiyonuna dayanır. Daha sonra, oksitlenmiş aldehit içeren dekstran türevleri, imin bağlantı oluşumu yoluyla hidrojeller oluşturmak için amin taşıyan çapraz bağlayıcılarla reaksiyona girebilir. Diğer stratejiler arasında metakrilat gruplarına çapraz bağlanabilir dekstran türevleri ve tiramin motiflerine sahip enzime duyarlı dekstran materyalleri dahildir [66, 67]. Örneğin, Bhatia ve ekibi polisakkarit bazlı doku yapıştırıcılarının fibroblast ve makrofaj hücre çizgileri ile etkileşimlerini incelemişlerdir [68]. Dekstran aldehid ve yıldız PEG aminden oluşan polisakkarit bazlı doku yapıştırıcıları, 2-oktil-siyanoakrilattan oluşan ticari bir yapıştırıcı ile karşılaştırılmış ve fibroblastlar üzerinde sitotoksik özellik göstermemişlerdir. Bir başka çalışmada, Araki ve ekibi aldehit taşıyan dekstranı e-poli (L-lizin) ile reaksiyona sokarak dekstran bazlı biyobozunur bir doku sızdırmazlık

maddesi geliştirmişlerdir. Bu sızdırmazlık maddesinin yapışkan özellikleri kontrol olarak fibrin yapıştırıcıları kullanılarak *in vivo* akciğer modelinde değerlendirilmiştir. Bu yapıştırıcının biyobozunurluğu ve biyoyumluluğu da doku yapıştırıcısının potansiyel klinik uygulamasını gösteren bir köpek modelinde değerlendirilmiştir. *In vivo* deney sonuçları, dekstran bazlı yapıştırıcının oküler yüzeylere sıkıca sabitleyebildiğini, hücre büyümesini engellemediğini ve doku yenilenmesini desteklediğini göstermiştir [69]. Dekstran bazlı oftalmik yapıştırıcılar, kornea yaralarının kapatılması ve greftlerin oküler yüzeylere sabitlenmesinde mükemmel performans göstermişler ve çoklu *in vitro* ve *in vivo* çalışmalara konu olmuşlardır. Biyoyumlulukları, yapıştırıcıların iltihaplanmaya neden olmadığını veya doku rejenerasyonuna müdahale etmediğini kanıtlamak için histolojik analiz ile incelenmiştir. Bununla birlikte, dekstran bazlı yapıştırıcılar, kimyasal modifikasyonlar için mevcut fonksiyonel grupların az olması nedeniyle özelliklerini diğer moleküllere (yani PEG, dendrimer ve kondroitin trimerli yapıştırıcılara) göre uyarlamak için daha az potansiyel sunmaktadır [27].

4.2.3. Hiyalüronik asit (HA) esaslı polisakkarit yapıştırıcılar

Hyaluronik asit (HA), N-asetil-D-glukozamin ve D-glukuronik asitten oluşan doğrusal bir glikosaminoglikan polisakkarittir. Deri, kıkırdak ve bağ dokusu dahil olmak üzere hücre dışı matrisin (ECM) önemli bir bileşenidir [70]. İyi biyoyumluluk ve biyobozunurluğu nedeniyle HA, ilaç dağıtımı, doku mühendisliği, yara iyileşmesi ve viskoz destek alanlarında önemli uygulamalara sahiptir. Sonuç olarak HA, doku mühendisliği uygulamaları için doku yapıştırıcılarının veya iskelelerin geliştirilmesi için çekici bir malzemedir [71].

HA'nın viskoelastik özellikleri uzun süredir oftalmik cerrahide ve vitreus replasmanlarının mühendisliğinde kullanılmaktadır. Göz içi ameliyatlar sırasında HA kornea endotelini koruyabilmektedir [72]. Çalışmalar, sodyum hiyalüronat bazlı göz damlasının kornea gözyaşı film stabilitesini ve korneanın ıslanabilirliğini artırabildiğini ve gözyaşı buharlaşma oranını azaltabildiğini göstermiştir [73]. Oküler uygulamalar için HA bazlı yapıştırıcılar, fotoçapraz-bağlanabilir bir türeve dayalı olarak sentezlenebilir. Yang ve ekibi kornea epitelyal aşınmasının ve tavşanlarda alkali yanık yaralanmalarının iyileşmesini hızlandırmak için çapraz bağlı bir hiyalüronan jel geliştirmişlerdir. Korneal epitelyal aşınma ve standart alkali yanık yaralanmalarının tedavisinde kimyasal olarak modifiye edilmiş ve çapraz bağlı bir hiyalüronan türevinin (CMHA-SX) etkinliği *in vivo* olarak değerlendirmişlerdir. Aşınma modelinde kornea yaralarının kapanması, CMHA-SX ile tedavi edilen gözde 48 saatte tamamlanmıştır. CMHA-SX ile tedavi edilen gruptaki merkezi kornea epitelinin yara kapanma hızı ve kalınlığı, hem aşınma hem de alkali yanık yaralanmaları için kontrol gözlerinden daha büyük olarak belirlenmiştir. Ayrıca, CMHA-SX ile tedavi edilen kornea, tedavi edilmemiş kontrol korneasından daha iyi epitelyal ve stromal organizasyon sergilemiştir. Kimyasal olarak modifiye edilmiş ve çapraz-bağlanmış hyaluronan türevi, kornea yara iyileşmesini geliştirmiştir ve enfeksiyöz olmayan kornea yaralanmalarının tedavisinde faydalı olabileceği öngörülmüştür [71].

Bir diğer çalışmada Miki ve ekibi metakrilat gruplarını polisakarid omurgasına sokmak için HA'nın metakrilik anhidrit ile kimyasal modifikasyonunu gerçekleştirmişlerdir. Bu yapıştırıcı, tavşan gözlerindeki dört farklı 3 mm'lik sargı modelinde *in vivo* test edilmiştir: doğrusal, doğrusal+epitel kazınmış, yıldız levha, yıldız levha+epitel kazınmış. Yapıştırıcı (ağırlıkça %1.5 metakrilat ile modifiye edilmiş HA, eozin Y, 1-vinil-2-pirolidinon ve trietanolamin foto-başlatıcı ile), dikkatlice yara kenarlarına uygulanmıştır. Elde edilen metakrilatlanmış hiyalüronik asit (HAMA), fotopolimerize edilebilir HA bazlı yapıştırıcıyı formüle etmek için etil-eozin ve trietanolamin fotobaşlatıcı sistem ile birleştirilmiştir. Viskoz sıvı prepolimer çözeltisini çapraz-bağlı şeffaf bir hidrojel ağına dönüştürmek için düşük yoğunluklu bir argon lazeri kullanılmıştır [2]. Hyaluronik asit bazlı hidrojellere diğer çapraz bağlama mekanizmalarının getirilmesine yönelik gelecekteki gelişmeler, bu polisakaritlerin oftalmik yapıştırıcı uygulamalarını genişletebileceği düşünülmektedir [27].

5. Sentetik İçerikli Oküler Yapıştırıcılar

Sentetik doku yapıştırıcıları, doğal yapışmadan daha iyi yapışma özelliğine sahiptir. Bununla birlikte, bu yapıştırıcılar, düşük biyo-emilim ve metabolizma, ıslak yüzeylere düşük yapışma ve daha yüksek sitotoksikite gibi çeşitli dezavantajları vardır. Ek olarak, bazı bozunma ürünlerinin salınmasıyla indüklenen kronik inflamasyonu da arttırdıkları görülmüştür [59]. Sentetik yapıştırıcılar, oftalmoloji de dahil olmak üzere çok çeşitli sağlık uygulamalarında kullanılan malzemelerdir. Bu malzemeler, kimyasal bileşimler, mekanik özellikler, doku yapışkanlığı ve bozunma kinetiği gibi spesifik oftalmik uygulamalar için bir dizi özelliğin yüksek ayarlanabilmesine imkan sağlamaktadırlar. Ayrıca, sentetik yapıştırıcılar imalat kolaylığı, yüksek saflık ve düşük maliyet açısından ek avantajlar sunmaktadırlar. Oftalmolojide en çok araştırılan sentetik yapıştırıcılar siyanoakrilatlara ve doğrusal PEG türevlerine dayanmaktadır [27].

5.1. Siyanoakrilat esash oküler yapıştırıcılar

Siyanoakrilatlar 1949 yılında ilk kez sentezlenmiş ve en çok çalışılan ve kullanılan cerrahi yapıştırıcılar olmuşlardır. Siyanoakrilat yapıştırıcılar, cerrahi yapıştırıcı olarak ise ilk kez Coover ve ekibi tarafından kullanılmış ve Vietnam Savaşı sırasında test edilmiştir [74]. Yara bölgesine, bir polimer film oluşturmak için hemen polimerizasyona uğrayan siyanoakrilat monomer olarak uygulanmaktadırlar [75]. Siyanoakrilat esash yapıştırıcılar, aynı zamanda "süper yapıştırıcılar" olarak da bilinmektedirler ve geleneksel olarak çeşitli amaçlar ve biyomedikal uygulamalar için en yaygın kullanılan tutkallar olmuşlardır [15]. Siyanoakrilat yapıştırıcılar, yüksek yapışma mukavemeti ve ıslak bir ortamda yapışma kabiliyetleri nedeniyle doku fiksasyonu için ilgi çekici malzemelerdir. Siyanoakrilat monomerleri; su (hidroksit iyonları) veya hücre zarları ve doku gibi zayıf bir baz ile temas yoluyla polimerize olabilirler [76]. Siyanoakrilatların ilk oftalmik uygulaması Webster ve ekibi tarafından kornea deliklerinin onarımı için yapılmıştır. Siyanoakrilat yapıştırıcıların küçük kornea deliklerinin kapatılmasında ve ilerleyici kornea inceltme bozukluklarının önleyici tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır [77]. Metil-

2-siyanoakrilatın oftalmik *in vivo* kullanımını bir tavşan modelinde ilk bildiren ekip Bloomfield ve akadaşları olmuştur [78]. Bu deneylerde kullanılan yapışkan malzeme, ticari olarak Eastman 910 yapıştırıcısı olarak bilinen bağlama maddesinin aktif bileşeni olan metil-2-siyanoakrilat monomeridir. Hazırlanan yapıştırıcı topikal olarak konjonktiva ve korneaya ve sub-konjonktif olarak skleraya uygulanmış, bu da postoperatif ilk birkaç günde sıkı bir yara kapanmasıyla sonuçlanmıştır. Bu ilk çalışmalardan itibaren, siyanoakrilatların kullanımı oftalmolojide popüler hale gelmiştir. Siyanoakrilat esash tutkallar özellikle kornea perforasyonlarının tedavisinde yararlı olmuş ve uzun dönem sonuçları önemli ölçüde iyileşme göstermiştir. Göz ameliyatlarında siyanoakrilat esash yapıştırıcılar, göz yaralarını kapatmak için oftalmologlar tarafından sıklıkla kullanılmaktadırlar [79]. Proteinlerin amino asit kalıntıları tarafından meydana gelen başlatma reaksiyonu, siyanoakrilat yapıştırıcıların dokulara güçlü bağlanması için önemlidir [80]. Bu güçlü bağlanma, uygun biyomekanik özellikler ve çok hızlı gerçekleşebilen polimerizasyon ile birlikte siyanoakrilatları farklı tıbbi uygulamalar için çekici hale getirmiştir. Ayrıca, siyanoakrilat yapıştırıcıların doku bağlama kuvvetlerinin, yan zincirlerin uzunlukları ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir (örn., Butil siyanoakrilatın oktil siyanoakrilattan daha güçlü bağlanması) [81]. Ancak, bu evrensel olarak geçerli bir ifade değildir. Ricci ve ekibi; oktil-2-siyanoakrilatın, sklera ve kas arasında bağlanırken üstün gerilme mukavemeti gösterdiğini ve metil-2-siyanoakrilat gibi daha kısa alkil zincirlerine sahip siyanoakrilatlardan daha iyi yapışma sağladığını bildirmiştir. Siyanoakrilat yapıştırıcılar ayrıca bir miktar bakteriyostatik (büyüme ve üreme yavaşlatma) ve bakterisidal (öldürücü) etki göstermiştir [82]. Butil-2-siyanoakrilat ve etil-2-siyanoakrilat, özellikle yapışkan *in situ* polimerize edildiğinde *in vitro* ve *in vivo* Gram-negatif ve Gram-pozitif mikroorganizmalar üzerinde bakteriyostatik etkiler göstermişlerdir [83].

Geleneksel teknik, oküler yüzeyin kurutulmasının ardından hasarlı dokuya bir iğne veya başka bir sivri aletle yavaşça küçük bir damla siyanoakrilat tutkal uygulanmasından oluşmaktadır. Bu yöntem küçük delikler için başarıyla kullanılmaktadır [84].

Bona ve ekibi şaşılık cerrahisinde destek ve bağlanma mukavemetini arttırmak için siyanoakrilat temelli kompozit materyaller kullanılabileceğini bildirmiştir. Burada doku kaymasının önlenmesi amacı ile, bir poliglaktin ağı kadavra gözlerinin sklera üzerine bir butil-siyanoakrilat yapıştırıcı ile yapıştırılmıştır. Daha sonra, ağ, kaslara tutturulacak bir iskele görevi görmüştür. Polimerizasyon süresi ve ağ boyutunun yapışma mukavemeti üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Uzun polimerizasyon süreleri ile yapışma mukavemetinin arttığı gözlenmiştir. Bu çalışma, şaşılık cerrahisinde kası skleraya bağlayan geleneksel protokolleri tamamlamak için klinik olarak anlamlı bir yöntem olmuştur [85].

Bir başka çalışmada oküler klinik kullanım için N-butil-siyanoakrilat doku yapıştırıcısının endikasyonları, sonuçları ve komplikasyonlarını araştırılmıştır. Çalışma boyunca N-butil-siyanoakrilat, 44 hastada 2 yıllık bir süre boyunca kullanılmıştır. Gözlerin %52'sinde görmenin düzeldiği

görülmüştür. Sonuçlar, N-butil-siyanoakrilat doku yapıştırıcısının açık bir perforasyonun geçici veya kalıcı olarak kapatılmasının etkili bir yöntem olduğunu göstermiştir [86]. Gupta ve ekibi, gözenekli anoftalmik orbital implantlarına doğrudan kas bağlanması için 2-oktil-siyanoakrilat doku yapıştırıcı toleransını ve etkinliğini araştırmışlardır. 2-Oktil-siyanoakrilat kalıcı entegrasyonu veya vaskularizasyonu engellemeden gözenekli implantlara kasları etkili bir şekilde bağlamıştır. 2-Oktil-siyanoakrilatın, gözenekli motilite implantları kullanıldığında enükleasyon (Göz yuvarlağının tamamının alınması) ameliyatlarının maliyetini ve süresini azaltmada etkili olabileceği öngörülmüştür [87].

Siyanoakrilatlar, farklı uygulamalarda performanslarını artırmak için diğer malzemelerle kombinasyon halinde kullanılabilirler. Örneğin, Lee ve ekibi siyanoakrilatların biyouyumluluğunu ve mekanik özelliklerini geliştirmek için poli-L-laktik asit (PLLA) ile karıştırılarak polimerize edilmiş allil-2-siyanoakrilattan (PACA) oluşan bir hibrit yapıştırıcı hazırlamışlardır [88]. Bu çalışmalar, siyanoakrilatların diğer malzemelerle kombinasyonunun, artırılmış performansa sahip oftalmik yapıştırıcıları tasarlamak için kullanılabileceğini göstermiştir. Siyanoakrilat yapıştırıcıların klinik kullanımında özellikle azalmış ağrı ve iyileşme süresi nedeniyle dikişlere iyi bir alternatif olduğu bildirilmiştir [89]. Bununla birlikte, siyanoakrilatların biyomedikal uygulama için hala bazı dezavantajları vardır. Sitotoksitesite, siyanoakrilat yapıştırıcıların önemli bir dezavantajıdır [90]. Siyanoakrilat yapıştırıcıların toksik özelliği dokularda birikebilen, akut ve kronik iltihaplanmaya neden olabilen siyanoasetat ve formaldehite hızlı bir şekilde ayrışmasından kaynaklanmaktadır [91]. Genel olarak, daha kısa alkil zincirlerine sahip siyanoakrilatlar, dokular üzerinde daha uzun alkil zincirlerine sahip olanlardan daha yüksek reaktivite, daha hızlı bozunma oranı ve daha ciddi toksik etkiler göstermektedir [92]. Bunların yanısıra, siyanoakrilatların biyolojik olarak bozunmayan doğasının, enflamatuvar yanıtlara, yabancı cisim reaksiyonları ve doku nekrozuna yol açabileceği öngörülmüştür. Ayrıca, siyanoakrilatların oftalmik ameliyatlara uygulanması, sıvı ve metabolitlere karşı geçirimsiz olmaları, sert ve esnek olmayan doğası nedeniyle sınırlanmıştır [93]. Örneğin, kornea perforasyon sızdırmazlığında, doku yüzeyinin nemini kontrol etmek ve hızlı bir şekilde uygun bir siyanoakrilat dozunun uygulanması önemlidir, böylece ince ve düzgün bir siyanoakrilat tabakası, dokuyu etkili bir şekilde tutmak için polimerize olur [84].

5.2. Polietilen glikol (PEG) esaslı oküler yapıştırıcılar

Poli(etilen glikol) (PEG), hidrofilik biyouyumlu bir polimerdir. Özellikleri tıp bilimleri alanında yaygın olarak kullanılmaktadır [94]. PEG ve türevleri, hem polar hem de polar olmayan çözücülerde iyi derecede çözünürlük, düşük toksitesite ve immünojeniklik gibi avantajları nedeniyle çok çeşitli biyomedikal amaçlar için sıklıkla kullanılmaktadırlar [95]. PEG esaslı hidrojel diğerlerinin yanı sıra biyoaktivitelerini, biyobozunurluklarını ve mekanik özelliklerini ayarlamak için farklı biyokimyasallar ile işlevselleştirilmiştir [96]. Oftalmolojik kullanım için PEG bazlı hidrojel yapıştırıcılar üretmek için alternatif stratejiler

vardır. Bu hidrojel genellikle doğrusal PEG'nin zincir uçlarının akrilat, metakrilat veya serbest radikal polimerizasyonuna tabi olan diğer gruplarla (örneğin poli(etilen glikol)diakrilat (PEGDA)) fonksiyonelleştirilmesiyle üretilmektedirler. PEG ana zincirinin çok çeşitli kimyasal modifikasyonlara uygun olması onu çok yönlü hale getirmektedir. Yapışma yeteneğini aktive etmek için fotopolimerizasyonu tetikleyici bir UV veya görünür ışık kaynağı kullanılmaktadır [97]. Eosin Y veya Irgacure 2959 gibi bir foto-başlatıcı yardımıyla, modifiye edilmiş PEG türevleri üzerinde reaktif grupların serbest radikal polimerizasyonunun başlatılması, görünür ışığa [96] veya UV [98] ışığa maruz kaldığında ortaya çıkabilmekte ve 3B hidrojel ağları oluşturabilmektedirler. Örnek olarak, foto-çapraz bağlanabilir ticari olarak temin edilebilen FocalSeal verilebilir. FocalSeal, hidrofilik PEG ve glikolid veya laktit, trimetilen karbonat ve akrilik asit kısımlarından oluşan bir malzemedir, dokuya yapışması ışıkla çapraz bağlanma ile sağlanmaktadır [99]. Akrilat grupları, dokunun amin gruplarına kovalent olarak bağlanmakta ve sertleştikten sonra iç içe geçen bir ağ oluşturmaktadırlar [51]. Başka bir yayında, Hoshi ve ekibi, domuz ve tavşan gözlerindeki retina kırılmalarını kapatmak için PEG temelli sentetik dolgu macununun göz içi kullanımını *in vivo* ve *in vitro* fizibilite çalışmalarını yapmışlardır. Prepolimer çözeltisi ile 40-60 s boyunca ksenon ışığı altında (450-500 nm) çapraz-bağlı bir hidrojel elde etmişlerdir. Elde edilen biyo-yapışkan, 28 günlük takip sırasında gözlerde çok az inflamatuvar reaksiyon göstermiş ve elektoretinografide herhangi bir anormallik veya iltihaplanma oluşturmamıştır [100].

PEG temelli hidrojellerin mekanik ve biyolojik özellikleri, polimer konsantrasyonu, PEG ana zincirin molekül ağırlığı ve çapraz bağlama yöntemleri gibi fizikokimyasal özelliklerinin değiştirilmesiyle ayarlanabilmektedir. PEG hidrojellerinin fiziksel özelliklerinin geniş aralıklı ayarlanabilirliği, oftalmolojide PEG temelli yapıştırıcıların rasyonel tasarımını ve optimizasyonunu sağlamaktadır. Örneğin, Yañez-Soto ve ekibi insan kornea epitel hücre (HCEC) 2B-kültürleri için substrat olarak biyomimetik özelliklere sahip biyokimyasal ve topografik olarak yapılandırılmış PEGDA hidrojelleri hazırlamışlardır. Çalışmada, dökme kalıplama tekniği kullanılarak belirli topografik özelliklere sahip hidrojel üretilmiştir. Topografyanın, hidrojeli oluşturmak için kullanılan PEGDA'nın moleküler ağırlığı ve konsantrasyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür [101]. Bir başka çalışmada, çapraz bağlı düşük ve yüksek moleküler ağırlıklı PEGDA karışımlarının mekanik özellikler ve dolayısıyla elde edilen hidrojel içindeki kapsüllenmiş hücrelerin canlılığı üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Artan prepolimer konsantrasyonu ile yüksek bir sıkıştırma modülü elde edilmiş, ancak bu yapının, 3B matrisde hücre canlılığı ve proliferasyonun sınırlı olduğu görülmüştür [102]. PEG'in uç grupları, ikinci bir bileşenin elektrofilik grupları ile reaksiyona girecek olan nükleofilik gruplarla da işlevselleştirilebilir. Örneğin, yapay korneaların geliştirilmesi için poli(akrilik asit) ile işlevselleştirilmiş iç içe geçmiş PEG ağı, istenilen mekanik özellikler, geçirgenlik ve difüzyon katsayıları göstermiştir. Bu hibrit yapıştırıcının *in vivo*

uygulamasını, bir tavşan modelinde uzun süreli stabilite ve yeterli biyouyumluluk göstermiştir [103].

5.3. Dendrimer esaslı oküler yapıştırıcılar

Dendrimerler, merkezi bir çekirdek etrafında dallanmalar gösteren üç boyutlu şekle sahip polimerik yapılardır [104]. Dendrimerlerin doğrusal polimerlere kıyasla en büyük avantajı, küresel şekilli yapılarıdır. Sentez sırasında dendrimerin boyutu ve şekli özelleştirilebilir ve kontrol edilebilir, böylece bitmiş makromolekül belirli bir "mimariye" ve uç gruplara sahip olabilmektedir [105]. Bu özellikler, dendrimerleri son derece ayarlanabilir kimyasal yapıları ile birlikte, dolgu macunları ve biyo-yapışkanların geliştirilmesi de dahil olmak üzere çeşitli biyomedikal uygulamalar için uygun hale getirmektedir [106]. Dendrimerler çevrelerindeki farklı fonksiyonel gruplar ve spesifik yapılar ile doku yapıştırıcıları için ilgi çekici çapraz-bağlanabilir gruplar sağlayabilmektedirler [107]. Carnahan ve ekibi, PEG ve poli(gliseroil-süksinik asit) (PGLSA) içeren dendritik doku yapıştırıcılarını geliştirmişlerdir. Hayvan gözüne etil-eosin ve sulu dendrimer çözeltisi eklendiğinde, çapraz bağlanmış polimer ve doku arasında geçmeli bir ağ oluşmuş ve *in vitro* geleneksel dikişlerle karşılaştırıldığında üstün sonuçlar göstermiştir [108].

Dendrimerler, üç ana yapısal bileşene sahip (çekirdek, iç dallanma katmanları ve uç gruplar) yüksek dallı makromoleküllerdir: [109]. Bir dendrimerin küresel şekle ulaşma derecesi, çekirdek ve dalların çokluğu, dallanma işlevlerinin oryantasyonu, dallanma birimlerinin esnekliği, tekrar biriminin uzunluğu ve çözücü ortamı ile belirlenmektedir [110].

Dendrimerler, lizin, valin ve lösin [111] gibi amino asitler, şekerler [112], hidroksi asitler, yağ asitleri [113] ve sitrik asit, fumarik asit, piruvik asit ve süksinik asit gibi metabolik ara bileşikler dahil olmak üzere doğal metabolik bileşiklerden sentezlenebilirler. Dahası, hidrojel oluşturmak için çapraz bağlanabilen bozunabilir ve biyouyumlu dendritik makromoleküller sentezlenebilmektedir.

Dendritik makromoleküller, dokuyu tutmak için yapışkanlık sağlamak, oküler yarayı kaplamak ve koruyucu bir bariyer oluşturmak için yığın polimerler olarak veya ana ağı (örn. PEG ve kollajen) oluşturan başka bir polimer için çapraz bağlayıcı olarak kullanılabilirler [114]. Aynı zamanda, kornea laserasyonlarını ve deliklerini onarmak, katarakt insizyonlarını kapatmak, kornea naklini güvenli hale getirmek için fotokimyasal veya kimyasal olarak çapraz-bağlanması yoluyla hidrojel temelli sızdırmazlık maddeleri oluşturmak için başarıyla kullanılmışlardır [115]. Dendrimerler, oküler uygulamalar için yapışkan hidrojel oluşturmak üzere çapraz bağlayıcı ajanlar olarak da kullanılmıştır. Duan ve ekibi, kornea doku mühendisliği uygulamaları için bir dendrimer ile çapraz bağlanmış kolajen esaslı iskeleler geliştirmişlerdir [114]. Grinstaff ve ekibi, kornea laserasyonlarını kapatmak için birinci ila dördüncü [G1-G4] nesil bir dizi foto çapraz bağlanabilir hibrid dendrimerler sentezlemişlerdir [115]. [[Gn]-PGLSA]-2-PEG olarak adlandırılan bu dendrimerler, PEG, gliserol ve süksinik asit birimlerinden sentezlenmiştir [116].

Carnahan ve ekibi, kornea laserasyonlarının onarımı için farklı nesil PEG, gliserol ve süksinik asit ([[Gn]-PGLSA-MA]2-PEG, n=0-4) dendritik kopolimerleri ile çalışmıştır [108]. Korneal yara iyileşmesinde [[G1]-PGLSA-MA]2-PEG'yi test etmek için *in vivo* tavuk modeli kullanmıştır [115]. Yaklaşık 4 mm kalınlığında oluşturulan kornea yaraları üzerine 20 uL dendritik yapıştırıcı uygulanmış ve sonrasında lazer ışığına maruz bırakılarak çapraz bağlanmıştır. Böylece laserasyonun %97'sinin başarılı bir şekilde kapatılması sağlanmıştır. Yapıştırıcı 14. güne kadar tamamen degrade olurken, dendritik formülasyon ile kapatılan laserasyonlar, dikişlerle tedavi edilen kornea yaralarına kıyasla daha düzgün bir histoloji göstermiştir.

Dendrimer esaslı yapıştırıcılar, oftalmik sızdırmazlık ürünleri olarak tercih edilmektedirler. Ayrıca doku iyileşmesini desteklemek için farklı bileşiklerin (örn., antibiyotikler, büyüme faktörleri gibi) kontrollü salımı için tasarlanabilmektedir [106]. Dendrimer sentezinin karmaşıklığı ve yüksek maliyeti, klinik olarak kullanımını önleyen en önemli engeldir. Bu tür karmaşık dendritik malzemelerin sentezinin yüksek maliyetli olmasının yanı sıra, yapıştırıcılarının yaralı göz dokusuna uygulama sırasında bazı zorluklarla neden olabileceğidir. Örneğin iki bileşenin karıştırılması sırasında çok kısa sürede kovalent çapraz-bağlar oluşabilmekte ve uygulamayı zorlaştırmaktadır [107].

6. Ticari Oküler Yapıştırıcılar

Biyouyumlu bir materyal olan siyanoakrilat uzun süredir cerrahi insizyonlarda kullanılmaktadır [117]. Tıbbi kullanım için 2002 yılında FDA onaylı siyanoakrilat yapıştırıcısı n-butil-2-siyanoakrilattır (Indermil®). Bu ürün ile pediatrik hastalarda küçük cilt yaralarını kapatmak için başarılı sonuçlar alınmıştır [118]. Oküler cerrahide uygulamaları da bulunmaktadır [119].

PEG polimerleri kornea yarası sızdırmazlığı için potansiyel malzemeler arasındadır [120]. Biyouyumlu PEG polimerleri, kontakt lenslerde kullanılanla aynı tipte hidrojel oluşturur [121]. Sıvı hidrojel bileşimi yaranın üzerine uygulanır ve hızlı bir şekilde (yaklaşık yarım dakika) oküler yüzeyde yapışkan yumuşak bir form olarak polimerize olur, su geçirmez bir yapı oluşturur. Bu tür ticari iki tane oküler doku yapıştırıcısı vardır: ReSure [122] ve OcuSeal [123]. ReSure®, FDA onaylı, PEG temelli bir oküler yapıştırıcıdır. Bu ürün özellikle katarakt cerrahisinde yaygın olarak kullanılan berrak kornea insizyonlarını kapamak ve katarakt cerrahisi sonrası sıvı çıkışının önlenmesi için kullanılmaktadır [124]. ReSure® yapıştırıcı iki bileşenlidir. Bu bileşenler; N-hidroksisüksinimid (NHS) ile sonlandırılmış 4 kollu PEG prepolimeri ve karıştırıldıktan sonra 30 saniyeden daha kısa bir sürede stabil hidrojel oluşturabilen bir tri-lizin amin çapraz-bağlayıcısıdır. Klinik çalışmalar, ReSure®'un dikişlere göre hastaya daha fazla konfor ve daha hızlı iyileşme gibi avantajlar sağladığını göstermiştir [125].

Fibrin türevli doku yapıştırıcı ürünler iyi bilinen ticari ürünler haline gelmiştir. Örnek olarak; CryoSeal®, Tisseel ve Artiss, Evicel® ve BioGlue® verilebilir [3]. Hastanın kanından fibrin tutkalı hazırlamak için bir sistem olan VitaGel yakın zamanda onaylanmış ve piyasaya sürülmüştür [3]. Diğer

birçok protein temelli doku yapıştırıcıları hala araştırma ve geliştirme aşamasındadır

Albümin esaslı malzemeler de kornea onarımı amacıyla araştırılmıştır. Örneğin, ticari olarak 1999 yılında FDA tarafından kalp cerrahisi için doku yapıştırıcısı olarak onaylanan mevcut albümin temelli BioGlue® yapıştırıcının [3] oftalmik amaçlar için kullanımı önerilmiştir. BioGlue®, %10 glutaraldehid ve %45 sığır serum albümini (BSA) içeren bir formülasyondur. Glutaraldehid, albüminin lizin grupları ile doku arasındaki kovalent bağları arttırarak, malzemeye mükemmel mekanik özellikler sağlamaktadır [126]. Bununla birlikte, bu ürünün kullanımında bazı risk vardır. Bunlardan en önemlisi reaksiyona girmemiş glutaraldehidin toksisiteye sebep olmasıdır [127]. Hayvan kaynaklarından ekstrakte edilerek üretilen serum albümin temelli materyaller ayrıca immünolojik riskler de gösterebilmektedir [128].

7. Alandaki Son Çalışmalar

Bu bölümde doku yapıştırıcılarının oküler uygulamadaki son çalışmaları ve bu çalışmaların sonuçları değerlendirilmiştir. Paiva ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada fibrin doku yapıştırıcısı kullanılarak kornea-konjonktival tümörlerde oküler yüzey rekonstrüksiyonunun cerrahi sonuçları değerlendirilmiştir. Hastalar korneal konjonktival tümör eksizyonu için rutin cerrahi prosedürlere tabi tutulmuş, ardından ticari bir fibrin doku yapıştırıcısı (Evicel®) kullanılarak amniyotik membran greft nakli yapılmıştır. Sonuçlar; greftin yapışkanlığı ve pozisyonu, potansiyel komplikasyonlar ve nüksleri analiz etmek için 1., 7., 15. ve 30. günlerde değerlendirilmiştir. Yirmi beş göz analiz edilmiştir. Hafif hiperemi ve oküler rahatsızlık gibi az sayıda belirgin semptom görülmüştür. Bir olguda topikal tedaviden sonra gerileyen konjonktival granülom gelişmiştir. Ortalama 11 aylık takip süresinde tümörde klinik nüks görülmemiştir. Sonuç olarak, fibrin doku yapıştırıcısı oküler yüzey tümörü cerrahisinde güvenli ve etkili olarak kullanılmıştır. Bu seride fibrin yapıştırıcı kullanılarak dikişsiz olarak amniyotik membran transplantasyonu ameliyat süresini kısaltma, ameliyat sonrası inflamasyonu azaltma gibi sonuçlar göstermiştir [33].

Yine benzer bir çalışmada Cai ve ekibi, oküler yüzey rekonstrüksiyonu için fibrin yapıştırıcı ve amniyotik membran kullanarak implante edilebilir kompozit biyomalzeme geliştirmiştir. Amniyotik membran nakli (AMT), oküler yüzey bozukluklarının tedavisinde önemli bir tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, AMT'nin bazı dezavantajları vardır. Bu çalışmada, fibrin yapışkan-çift katmanlı amniyotik membranın (AM) yeni bir implante edilebilir kompozit biyomateryali geliştirilmiş ve *in vivo* alkali yanmış tavşan modelinde biyomekanik özellikleri ve kornea yüzeyi rekonstrüksiyonu üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Biyomekanik parametreler universal test cihazı ile ölçülmüştür. Kornea alkali yanması modeli, her biri 10 hayvandan oluşan üç grupta 30 adet tavşanın sağ gözlerine uygulanmıştır. 1. gruptaki gözlere fibrin yapışkan-çift katmanlı AMT, 2. gruptaki gözlerle tek katmanlı AMT uygulanmış ve 3. gruptaki gözlerle herhangi bir cerrahi işlem uygulanmamıştır (kontrol grubu). Kornea epitel defekti iyileşmesi, korneal vaskülarizasyon derecesi ve kornea netliği

değerlendirilmiştir. Ameliyattan bir ay sonra hayvanlar sakrifiye edilmiş ve gözler histopatoloji için işlenmiştir. Fibrin yapışkan-çift katmanlı AM kompozitleri daha ideal biyomekanik özelliklere sahip olduğu görülmüştür. Fibrin yapışkan-çift katmanlı AM grubunda, epitel iyileşmesi, vaskülarizasyon inhibisyonu ve kornea berraklığı oranı diğer iki gruptan anlamlı olarak daha iyi olduğu görülmüştür. Korneal alkali yanıklarında fibrin tutkal-çift katmanlı AMT'nin, oküler yüzey rekonstrüksiyonu için daha etkili ve yararlı olduğu, buna ek olarak daha geniş potansiyel uygulamalara sahip olabileceği sonucuna varılmıştır [129].

Lima ve ekibi tarafından yayınlanan bir başka çalışmada, poli-N-izopropilakrilamidin (pNIPAM) oküler biyoyumluluğu değerlendirilmiştir. pNIPAM, terapötik hedefler için geniş çapta incelenen sıcaklığa-duyarlı bir polimerdir. Isı ile tersinir faz geçişine sahiptir. Bu polimer aynı zamanda göz damlası preparatlarında ve embolik bir madde olarak nöroşirtürjide de kullanılmaktadır. Bu gibi durumlarda, hiçbir *in vitro* sitotoksitesite veya akut toksitesite hasarı göstermemektedir. *In vivo* tavşan gözlerinde yapılan çalışmada intravitreal pNIPAM doku yapıştırıcısının güvenliği araştırılmıştır. 12 adet tavşanın sağ gözlerine 0,1 mL %50 pNIPAM intravitreal enjeksiyonu uygulanmıştır. Tüm hayvanlar, izlemin ilk ayında konjonktiva, ön kamara ve ön vitrözde hafif ile orta derecede inflamatuvar reaksiyon geliştirmiştir. Bu süreden sonra, enflamatuvar reaksiyonun seviyesi, üçüncü takip ayından sonra giderek azalmış ve sonrasında tamamen kaybolmuştur. Lens ve kornea tüm takip süresi boyunca temiz kalmış, retina hasarı veya neovaskülarizasyon göstermemiştir. pNIPAM enjekte edilen gözlerde retina toksisitesi gözlenmemiştir. Bu çalışma ile intravitreal pNIPAM enjeksiyonlarının toksik etki göstermediği, pNIPAM'ın bazı retina hastalıklarında biyo-yapışkan olarak kullanımının güvenli olabileceği sonucu çıkmıştır [130].

Kanellopoulos ve Asimellis (2017), descemet soymalı automatize endotelial keratoplastide (DSA EK) oküler doku yapıştırıcısı uygulaması yapmıştır. 35 ardışık DSA EK olgusu retrospektif olarak incelenmiş, Grup A'da (nA = 15) doku yapıştırıcısı (ReSure marka yapışkan oküler bandaj), Grup B'de (nB = 20) kornea kesilerinin kapatılması için sadece naylon dikişler kullanılmıştır. Peri-operatif komplikasyonlar kaydedilmiştir. Görme keskinliği, kırılma, göz içi basıncı ve endotel hücre sayıları iki yıla kadar izlenmiştir. Kullanılan doku yapıştırıcısı, dikiş yerleştirme sırasında istemeden meydana gelen ana insizyondan hava kaçış potansiyelini stabilize etmiş ve berrak kornea DSEAK'ta başarıyla kullanılmıştır [131].

Bayat ve ekibi, oküler travmanın geçici olarak kapatılması için geri dönüşümlü sıcaklığa-duyarlı bir yapıştırıcı geliştirmiştir. Bu çalışmada enjekte edilebilir, sıcaklığa-duyarlı bir sızdırmazlık maddesi ve açık yaraları kapamak için özel bir malzeme tasarlanmıştır. Hidrojel yapıştırıcı, butilakrilat ile kopolimerize edilmiş fiziksel-çapraz bağlı n-izopropilakrilamitten hazırlanmıştır. Hazırlanan yapıştırıcı, soğuk suya maruz bırakılarak ek travmaya neden olmadan kolaylıkla çıkarılabilmiştir. Göz dokusuna mekanik yapışmanın *in vitro* ve *ex vivo* değerlendirmeleri için siyanoakrilat-temelli bir yapıştırıcı ile karşılaştırılmış, beş kat

daha büyük olan göz içi basıncına karşı korunma sağlamıştır. *In vivo* oküler travma tavşan modelinde gerçekleştirilen değerlendirmede, yapıştırıcının yayılımı için kullanım kolaylığı, yara sızdırmazlığında istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gözlemlenmiş, 30 günlük uygulamadan sonra ise nörotoksisite, retina dokusu bozulması veya kronik inflamatuvar yanıt görülmemiştir [132].

8. Sonuç

Doku yapıştırıcıları oftalmolojide cerrahi yara kapanmasında, özellikle sütürlere alternatif olarak veya ek olarak daha yaygın hale gelmektedir. Son yıllarda kornea donörlerinin eksikliğini gidermek için çok sayıda farklı türlerde biyoyapıştırıcılar geliştirilmiştir. Ayrıca, halihazırda FDA onaylı yapıştırıcıların birçoğunun oftalmik prosedürler için de etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak hala hem yüksek yapışma mukavemetine hem de biyouyumluluğa sahip yeni doku yapıştırıcısına ihtiyaç vardır. Böylece daha az invaziv, daha ucuz, daha güvenli ve daha etkili tedaviler gerçekleştirilebilecektir. Ayrıca, bu ihtiyaç hem oftalmolojide hem diğer uygulamalarda yeni doku yapıştırıcıları uygulayan artan sayıda çalışma ile açıkça görülmektedir. Buna ek olarak, korneal doku yapıştırıcıları alanında büyük ilerleme kaydedilmiş olunmasına rağmen, mevcut araştırmaların kliniğe dönüştürülmesinde zorluklar devam etmektedir. Devam eden klinik çalışmaların başarısı veya başarısızlığı, gelecekteki tedavilerin hastaları tedavi etme yeteneği üzerinde önemli bir etkiye sahip olacağı düşünülmektedir.

Teşekkür

Bu çalışma İstinye Üniversitesi BAP Birimi tarafından desteklenmiştir [Proje numarası: 2019/B8].

Kaynaklar

- [1] Koivusalo, L., Karvinen, J., Sorsa, E., Jönkkäri, I., Väliäho, J., Kallio, P. (2018). Hydrazone crosslinked hyaluronan-based hydrogels for therapeutic delivery of adipose stem cells to treat corneal defects. *Materials Science and Engineering: C*, 85, 68-78.
- [2] Miki, D., Dastgheib, K., Kim, T., Pfister-Serres, A., Smeds, K.A., Inoue, M. (2002). A photopolymerized sealant for corneal lacerations. *Cornea*, 21(4), 393-399.
- [3] Park, H.C., Champakalakshmi, R., Panengad, P.P., Raghunath, M., Mehta, J.S. Tissue adhesives in ocular surgery. *Expert review of ophthalmology*, 6(6), 631-655.
- [4] Bhatia, S.S. (2006). Ocular surface sealants and adhesives. *The ocular surface*, 4(3), 146-154.
- [5] Santos, E. (2012). *Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System 3rd edition*. Remington 2012.
- [6] Farrell, T.A. (1998). *The Eye Book: A Complete Guide to Eye Disorders and Health*. *Archives of Ophthalmology*, 116(12), 1700.
- [7] Ahearne, M., Fernández - Pérez, J., Masterton, S., Madden, P.W., Bhattacharjee, P. (2020). Designing Scaffolds for Corneal Regeneration. *Advanced Functional Materials*.

- [8] Nirankari, V.S., Karesh, J.W., Richards, R.D. (1983) Complications of exposed monofilament sutures. *American journal of ophthalmology*, 95(4), 515-519.
- [9] Varley, G.A., & Meisler, D.M. (1991). Complications of penetrating keratoplasty: graft infections. *Journal of Refractive Surgery*, 7(1), 62-66.
- [10] Rathi, S., Saka, R., Domb, A.J., Khan, W. (2019). Protein - based bioadhesives and bioglues. *Polymers for Advanced Technologies*, 30(2), 217-234.
- [11] Tavafoghi, M., Sheikhi, A., Tutar, R., Jahangiry, J., Baidya, A., Haghniaz, R., Khademhosseini A. (2020). Engineering Tough, Injectable, Naturally Derived, Bioadhesive Composite Hydrogels. *Advanced Healthcare Materials*, 1901722.
- [12] Awaja, F., Gilbert, M., Kelly, G., Fox, B., Pigram, P.J. (2009). Adhesion of polymers. *Progress in polymer science*, 34(9), 948-968.
- [13] Peppas, N.A., & Buri, P.A. (1985). Surface, interfacial and molecular aspects of polymer bioadhesion on soft tissues. *Journal of Controlled Release*, 2, 257-275.
- [14] Ebnasajjad, S. (2010). *Handbook of adhesives and surface preparation: technology, applications and manufacturing*. William Andrew, 2010.
- [15] Mehdizadeh, M., Yang, J. (2013). Design strategies and applications of tissue bioadhesives. *Macromolecular bioscience*, 13(3), 271-288.
- [16] Kinloch, A.J. (2012). *Adhesion and adhesives: science and technology*. Springer Science & Business Media, 2012.
- [17] Chen, T., Janjua, R., McDermott, M.K., Bernstein, S.L., Steidl, S.M., Payne, G.F. (2006). Gelatin - based biomimetic tissue adhesive. Potential for retinal reattachment. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 77(2), 416-422.
- [18] Foster, L.J.R., & Karsten, E. A. (2012). Chitosan based, laser activated thin film surgical adhesive, 'SurgiLux': preparation and demonstration. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (68), e3527.
- [19] Applegate, M.B., Partlow, B.P., Coburn, J., Marelli, B., Pirie, C., Pineda, R. (2016). Photocrosslinking of silk fibroin using riboflavin for ocular prostheses. *Advanced materials*, 28(12), 2417-2420.
- [20] Radosevich, M., Goubran, H., Burnouf, T. (1997). Fibrin sealant: scientific rationale, production methods, properties, and current clinical use. *Vox sanguinis*, 72(3), 133-143.
- [21] Duarte, A., Coelho, J., Bordado, J., Cidade, M., Gil, M. (2012). Surgical adhesives: Systematic review of the main types and development forecast. *Progress in Polymer Science*, 37(8), 1031-1050.
- [22] Kamimura, T., & Kimura, M. (2014). Meniscal repair of degenerative horizontal cleavage tears using fibrin clots:

clinical and arthroscopic outcomes in 10 cases. *Orthopaedic journal of sports medicine*, 2(11), 2325967114555678.

[23] Shulman, I.A. (1999). *Transfusion Therapy: Clinical Principles and Practice*. Paul D. Mintz, ed., Bethesda, MD: AABB Press 1999, 481 pp. ISBN 1-56395-099-5.

[24] Bochyńska, A., Hannink, G., Grijpma, D., Buma, P. (2016). Tissue adhesives for meniscus tear repair: an overview of current advances and prospects for future clinical solutions. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 27(5), 85.

[25] Harris, D.M., Siedentop, K.H., Ham, K.R., Sanchez, B. (1987). Autologous fibrin tissue adhesive biodegradation and systemic effects. *The Laryngoscope*, 97(10), 1141-1144.

[26] Sierra, D.H., Feldman, D.S., Saltz, R., Huang, S. (1992). A method to determine shear adhesive strength of fibrin sealants. *Journal of Applied Biomaterials*, 3(2), 147-151.

[27] Trujillo-de Santiago, G., Sharifi, R., Yue, K., Sani, E.S., Kashaf, S.S., Alvarez, M.M., Annabi, N. (2019). Ocular adhesives: Design, chemistry, crosslinking mechanisms, and applications. *Biomaterials*, 197, 345-367.

[28] Lagoutte, F., Gauthier, L., Comte, P. (1989). A fibrin sealant for perforated and preperforated corneal ulcers. *British journal of ophthalmology*, 73(9), 757-761.

[29] Khadem, J.J., & Dana, M.R. (2000). Photodynamic biologic tissue glue in perforating rabbit corneal wounds. *Journal of clinical laser medicine & surgery*, 18(3), 125-129.

[30] Bahar, I., Weinberger, D., Lusky, M., Avisar, R., Robinson, A., Gaton, D. (2006). Fibrin glue as a suture substitute: histological evaluation of trabeculectomy in rabbit eyes. *Current eye research*, 31(1), 313-6.

[31] Sharma, A., Kaur, R., Kumar, S., Gupta, P., Pandav, S., Patnaik, B. (2003). Fibrin glue versus N-butyl-2-cyanoacrylate in corneal perforations. *Ophthalmology*, 110(2), 291-298.

[32] Rama, P., Bonini, S., Lambiase, A., Golisano, O., Paterna, P., De Luca, M. (2001). Autologous fibrin-cultured limbal stem cells permanently restore the corneal surface of patients with total limbal stem cell deficiency1. *Transplantation*, 72(9), 1478-1485.

[33] de Paiva, A.R.Q., de Azevedo Fraga, L.A., Torres, V.L.L. (2016). Surgical Reconstruction of Ocular Surface Tumors Using Fibrin Sealant Tissue Adhesive. *Ocular oncology and pathology*, 2(4), 207-211.

[34] Bungum, M., Humaidan, P., Bungum, L. (2002). Recombinant human albumin as protein source in culture media used for IVF: a prospective randomized study. *Reproductive biomedicine online*, 4(3), 233-6.

[35] Wester, H.J., Hamacher, K., Stöcklin, G. (1996). A comparative study of NCA fluorine-18 labeling of proteins via acylation and photochemical conjugation. *Nuclear medicine and biology*, 23(3), 365-372.

[36] Anraku, M., Chuang, V.T.G., Maruyama, T., Otagiri, M. (2013). Redox properties of serum albumin. *Biochimica et*

Biophysica Acta (BBA)-General Subjects, 1830(12), 5465-5472.

[37] Oettl, K., Birner-Gruenberger, R., Spindelboeck, W., Stueger, H.P., Dorn, L., Stadlbauer, V. (2013). Oxidative albumin damage in chronic liver failure: relation to albumin binding capacity, liver dysfunction and survival. *Journal of Hepatology*, 59(5), 978-983.

[38] Khadem, J., Martino, M., Anatelli, F., Dana, M.R., Hamblin, M.R. (2004). Healing of perforating rat corneal incisions closed with photodynamic laser - activated tissue glue. *Lasers in Surgery and Medicine: The Official Journal of the American Society for Laser Medicine and Surgery*, 35(4), 304-311.

[39] Krieg, T., Hein, R., Hatamochi, A., Aumailley, M. (1988). Molecular and clinical aspects of connective tissue. *European journal of clinical investigation*, 18(2), 105-23.

[40] Meek, K.M., & Boote, C. (2004). The organization of collagen in the corneal stroma. *Experimental eye research*, 78(3), 503-512.

[41] Bella, J. (2016). Collagen structure: new tricks from a very old dog. *Biochemical Journal*, 473(8), 1001-1025.

[42] Zhang, J., Sisley, A.M., Anderson, A.J., Taberner, A.J., McGhee, C.N., Patel, D.V. (2016). Characterization of a novel collagen scaffold for corneal tissue engineering. *Tissue Engineering Part C: Methods*, 22(2), 165-172.

[43] Kim, E.Y., Tripathy, N., Cho, S.A., Lee, D., Khang, G. (2017). Collagen type I-PLGA film as an efficient substratum for corneal endothelial cells regeneration. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, 11(9), 2471-2478.

[44] Noguera, G., Lee, W.S., Castro-Combs, J., Chuck, R.S., Soltz, B., Soltz, R. (2007). Novel laser-activated solder for sealing corneal wounds. *Investigative ophthalmology & visual science*, 48(3), 1038-1042.

[45] Small, I.V.W., Heredia, N.J., Celliers, P.M., Da Silva, L.B., Eder, D.C., Glinsky, M.E. (1996). Laser tissue welding mediated with a protein solder. *Lasers in Surgery: Advanced Characterization, Therapeutics, and Systems VI, International Society for Optics and Photonics*.

[46] Miyashita, H., Shimmura, S., Kobayashi, H., Taguchi, T., Asano - Kato, N., Uchino, Y., et al. (2006). Collagen - immobilized poly (vinyl alcohol) as an artificial cornea scaffold that supports a stratified corneal epithelium. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 76(1), 56-63.

[47] Liu, W., Merrett, K., Griffith, M., Fagerholm, P., Dravida, S., Heyne, B., et al. (2008). Recombinant human collagen for tissue engineered corneal substitutes. *Biomaterials*, 29(9), 1147-1158.

[48] Rafat, M., Li, F., Fagerholm, P., Lagali, N.S., Watsky, M.A., Munger, R., et al. (2008). PEG-stabilized

carbodiimide crosslinked collagen–chitosan hydrogels for corneal tissue engineering. *Biomaterials*, 29(29), 3960-3972.

[49] Liu, W., Deng, C., McLaughlin, C.R., Fagerholm, P., Lagali, N.S., Heyne, B., et al. (2009). Collagen–phosphorylcholine interpenetrating network hydrogels as corneal substitutes. *Biomaterials*, 30(8), 1551-1559.

[50] Deng, C., Li, F., Hackett, J.M., Chaudhry, S.H., Toll, F.N., Toye, B., et al. (2010). Collagen and glycopolymer based hydrogel for potential corneal application. *Acta biomaterialia*, 6(1), 187-194.

[51] Reece, T.B., Maxey, T.S., Kron, I.L. (2001). A prospectus on tissue adhesives. *The American journal of surgery*, 182(2), S40-S44.

[52] Foster, L.J.R. (2015). Bioadhesives as surgical sealants: A Review. *Bioadhesion Biomim Nat Appl*, 203.

[53] Yamamoto, S., Hirata, A., Ishikawa, S., Ohta, K., Nakamura, K-i., Okinami, S. (2013). Feasibility of using gelatin-microbial transglutaminase complex to repair experimental retinal detachment in rabbit eyes. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 251(4), 1109-1114.

[54] Noshadi, I., Hong, S., Sullivan, K.E., Sani, E.S., Portillo-Lara, R., Tamayol, A., et al. (2017). In vitro and in vivo analysis of visible light crosslinkable gelatin methacryloyl (GelMA) hydrogels. *Biomaterials science*, 5(10), 2093-20105.

[55] Sani, E.S., Kheirkhah, A., Rana, D., Sun, Z., Foulsham, W., Sheikhi, A., et al. (2019). Sutureless repair of corneal injuries using naturally derived bioadhesive hydrogels. *Science advances*, 5(3), eaav1281.

[56] Basu, A., Kunduru, K.R., Abtey, E., Domb, A.J. (2015). Polysaccharide-based conjugates for biomedical applications. *Bioconjugate chemistry*, 26(8), 1396-1412.

[57] Yu, C., Gao, C., Lü, S., Chen, C., Yang, J., Di, X., et al. (2014). Facile preparation of pH-sensitive micelles self-assembled from amphiphilic chondroitin sulfate-histamine conjugate for triggered intracellular drug release. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 115, 331-339.

[58] Bishnoi, M., Jain, A., Hurkat, P., Jain, S.K. (2014). Aceclofenac-loaded chondroitin sulfate conjugated SLNs for effective management of osteoarthritis. *Journal of drug targeting*, 22(9), 805-812.

[59] Ge, L., & Chen, S. (2020). Recent Advances in Tissue Adhesives for Clinical Medicine. *Polymers*, 12(4), 939.

[60] Wang, D.A., Varghese, S., Sharma, B., Strehin, I., Fermanian, S., Gorham, J., et al. (2007). Multifunctional chondroitin sulphate for cartilage tissue–biomaterial integration. *Nature materials*, 6(5), 385-392.

[61] Li, Q., Williams, C.G., Sun, D.D., Wang, J., Leong, K., Elisseeff, J.H. (2004). Photocrosslinkable polysaccharides based on chondroitin sulfate. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for*

Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials, 68(1), 28-33.

[62] Reyes, J.M., Herretes, S., Pirouzmanesh, A., Wang, D-A., Elisseeff, J.H., Jun, A., et al. (2005). A modified chondroitin sulfate aldehyde adhesive for sealing corneal incisions. *Investigative ophthalmology & visual science*, 46(4), 1247-1250.

[63] Khalikova, E., Susi, P., Korpel, a T. (2005). Microbial dextran-hydrolyzing enzymes: fundamentals and applications. *Microbiol Mol Biol Rev*, 69(2), 306-325.

[64] Bashari, M., Lagnika, C., Ocen, D., Chen, H., Wang, J., Xu, X., et al. (2013). Separation and characterization of dextran extracted from deteriorated sugarcane. *International journal of biological macromolecules*, 59, 246-254.

[65] Mehvar, R. (2000). Dextran for targeted and sustained delivery of therapeutic and imaging agents. *Journal of controlled release*, 69(1), 1-25.

[66] Hiemstra, C., van der Aa, L.J., Zhong, Z., Dijkstra, P.J., Feijen, J. (2007). Novel in situ forming, degradable dextran hydrogels by Michael addition chemistry: synthesis, rheology, and degradation. *Macromolecules*, 40(4), 1165-1173.

[67] Jin, R., Hiemstra, C., Zhong, Z., Feijen, J. (2007). Enzyme-mediated fast in situ formation of hydrogels from dextran–tyramine conjugates. *Biomaterials*, 28(18), 2791-2800.

[68] Bhatia, S.K., Arthur, S.D., Chenault, H.K., Kodokian, G.K. (2007). Interactions of polysaccharide-based tissue adhesives with clinically relevant fibroblast and macrophage cell lines. *Biotechnology letters*, 29(11), 1645-1649.

[69] Araki, M., Tao, H., Sato, T., Nakajima, N., Sugai, H., Hyon, S-H., et al. (2007). Creation of a uniform pleural defect model for the study of lung sealants. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 134(1), 145-151.

[70] Tan, H., Chu, C.R., Payne, K.A., Marra, K.G. (2009). Injectable in situ forming biodegradable chitosan–hyaluronic acid based hydrogels for cartilage tissue engineering. *Biomaterials*, 30(13), 2499-2506.

[71] Yang, G., Espandar, L., Mamalis, N., Prestwich, G.D. (2010). A cross - linked hyaluronan gel accelerates healing of corneal epithelial abrasion and alkali burn injuries in rabbits. *Veterinary ophthalmology*, 13(3), 144-150.

[72] Polack, F.M. (1982). Penetrating keratoplasty using MK stored corneas and Na Hyaluronate (Healon). *Transactions of the American Ophthalmological Society*, 80, 248.

[73] Tsubota, K., & Yamada, M. (1992). Tear evaporation from the ocular surface. *Investigative ophthalmology & visual science*, 33(10), 2942-2950.

[74] Coover, H. (1959). Chemistry and performance of cyanoacrylate adhesives. *J Soc Plast Eng*, 15, 413-417.

[75] Oelker, A.M., & Grinstaff, M.W. (2008). Ophthalmic adhesives: a materials chemistry perspective. *Journal of Materials Chemistry*, 18(22), 2521-2536.

- [76] Vote, B.J., & Elder, M.J. (2000). Cyanoacrylate glue for corneal perforations: a description of a surgical technique and a review of the literature. *Clinical & experimental ophthalmology*, 28(6), 437-442.
- [77] Webster, R.G., Slansky, H.H., Refojo, M.F., Boruchoff, S.A., Dohlman, C.H. (1968). The use of adhesive for the closure of corneal perforations: report of two cases. *Archives of Ophthalmology*, 80(6), 705-709.
- [78] Bloomfield, S., Barnert, A.H., Kanter, P.D. (1963). The Use of Eastman 910 Monomer as an Adhesive in Ocular Surgery: I. Biologic Effects on Ocular Tissues. *American journal of ophthalmology*, 55(4), 742-748.
- [79] Chivers, R., & Wolowacz, R. The strength of adhesive-bonded tissue joints. *International journal of adhesion and adhesives*, 17(2), 127-132.
- [80] Leonard, F., Kulkarni, R., Brandes, G., Nelson, J., Cameron, J.J. (1966). Synthesis and degradation of poly (alkyl α - cyanoacrylates). *Journal of applied polymer science*, 10(2), 259-272.
- [81] Refojo, M.F., & Dohlman, C.H. (1969). The tensile strength of adhesive joints between eye tissues and alloplastic materials. *American journal of ophthalmology*, 68(2), 248-255.
- [82] Chen, W.L., Lin, C.T., Hsieh, C.Y., Tu, I.H., Chen, W.Y., Hu, F.R. (2007). Comparison of the bacteriostatic effects, corneal cytotoxicity, and the ability to seal corneal incisions among three different tissue adhesives. *Cornea*, 26(10), 1228-1234.
- [83] Romero, I.L., Malta, J.B., Silva, C.B., Mimica, L.M., Soong, K.H., Hida, R.Y. (2009). Antibacterial properties of cyanoacrylate tissue adhesive: Does the polymerization reaction play a role? *Indian journal of ophthalmology*, 57(5), 341.
- [84] Rana, M., & Savant, V. (2013). A brief review of techniques used to seal corneal perforation using cyanoacrylate tissue adhesive. *Contact Lens and Anterior Eye*, 36(4), 156-158.
- [85] Bona, M.D., & Arthur, B.W. (2014). Cyanoacrylate tissue adhesive on a polyglactin scaffold in strabismus surgery: a laboratory study. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 18(1), 21-25.
- [86] Leahey, A.B., Gottsch, J.D., Stark, W.J. (1993). Clinical experience with N-butyl cyanoacrylate (Nexacryl) tissue adhesive. *Ophthalmology*, 100(2), 173-180.
- [87] Gupta, B.K., Edward, D., Duffy, MT. (2001). 2-Octyl cyanoacrylate tissue adhesive and muscle attachment to porous anophthalmic orbital implants. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*, 17(4), 264-269.
- [88] Lee, Y.J., Son, H.S., Jung, G.B., Kim, J.H., Choi, S., Lee, G.J., et al. (2015). Enhanced biocompatibility and wound healing properties of biodegradable polymer-modified allyl 2-cyanoacrylate tissue adhesive. *Materials Science and Engineering: C*, 51, 43-50.
- [89] Kaufman, H.E., Insler, M.S., Ibrahim-Elzembely, H.A., Kaufman, S.C. (2003). Human fibrin tissue adhesive for sutureless lamellar keratoplasty and scleral patch adhesion: a pilot study. *Ophthalmology*, 110(11), 2168-2172.
- [90] Ciapetti, G., Stea, S., Cenni, E., Sudanese, A., Marraro, D., Toni, A., et al. (1994). Cytotoxicity testing of cyanoacrylates using direct contact assay on cell cultures. *Biomaterials*, 15(1), 63-67.
- [91] Tseng, Y.C., Tabata, Y., Hyon, S.H., Ikada, Y. (1990). In vitro toxicity test of 2 - cyanoacrylate polymers by cell culture method. *Journal of biomedical materials research*, 24(10), 1355-1367.
- [92] Leggat, P.A., Smith, D.R., Kedjarune, U. (2007). Surgical applications of cyanoacrylate adhesives: a review of toxicity. *ANZ journal of surgery*, 77(4), 209-213.
- [93] Mizrahi, B., Stefanescu, C.F., Yang, C., Lawlor, M.W., Ko, D., Langer, R., et al. (2011). Elasticity and safety of alkoxyethyl cyanoacrylate tissue adhesives. *Acta biomaterialia*, 7(8), 3150-3157.
- [94] Caliceti, P., & Veronese, F.M. (2003). Pharmacokinetic and biodistribution properties of poly (ethylene glycol)-protein conjugates. *Advanced drug delivery reviews*, 55(10), 1261-77.
- [95] Sanborn, T.J., Messersmith, P.B., Barron, A.E (2002). In situ crosslinking of a biomimetic peptide-PEG hydrogel via thermally triggered activation of factor XIII. *Biomaterials*, 23(13), 2703-2710.
- [96] Bahney, C., Lujan, T., Hsu, C., Bottlang, M., West, J., Johnstone, B. (2011). Visible light photoinitiation of mesenchymal stem cell-laden bioresponsive hydrogels. *European cells & materials*, 22, 43.
- [97] Tanaka, K., Takamoto, S., Ohtsuka, T., Kotsuka, Y., Kawauchi, M. (1999). Application of AdvaSeal for acute aortic dissection: experimental study. *The Annals of thoracic surgery*, 68(4), 1308-1312.
- [98] Bryant, S.J., Nuttelman, C.R., Anseth, K.S. (2000). Cytocompatibility of UV and visible light photoinitiating systems on cultured NIH/3T3 fibroblasts in vitro. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 11(5), 439-457.
- [99] Lauto, A., Mawad, D., Foster, L.J.R. (2008). Adhesive biomaterials for tissue reconstruction. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology: International Research in Process, Environmental & Clean Technology*, 83(4), 464-472.
- [100] Hoshi, S., Okamoto, F., Arai, M., Hirose, T., Sugiura, Y., Kaji, Y., et al. (2015). In Vivo and In Vitro Feasibility Studies of Intraocular Use of Polyethylene Glycol-Based Synthetic Sealant to Close Retinal Breaks in Porcine and Rabbit Eyes. *Investigative ophthalmology & visual science*, 56(8), 4705-4711.
- [101] Yanez - Soto, B., Liliensiek, S., Murphy, C.J., Nealey, P. (2013). Biochemically and topographically engineered poly (ethylene glycol) diacrylate hydrogels with biomimetic characteristics as substrates for human corneal epithelial

- cells. *Journal of biomedical materials research Part A*, 101(4), 1184-1194.
- [102] Mazzoccoli, J.P., Feke, D.L., Baskaran, H., Pintauro, P.N. (2010). Mechanical and cell viability properties of crosslinked low - and high - molecular weight poly (ethylene glycol) diacrylate blends. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 93(2), 558-566.
- [103] Hartmann, L., Watanabe, K., Zheng, L.L., Kim, C.Y., Beck, S.E., Huie, P., et al. (2011). Toward the development of an artificial cornea: improved stability of interpenetrating polymer networks. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 98(1), 8-17.
- [104] Duncan, R., & Izzo, L. (2005). Dendrimer biocompatibility and toxicity. *Advanced drug delivery reviews*, 57(15), 2215-2237.
- [105] Grayson, S.M., & Frechet, J.M. (2001). Convergent dendrons and dendrimers: from synthesis to applications. *Chemical Reviews*, 101(12), 3819-3868.
- [106] Valencia-Gallegos, J.A., Álvarez, M.M., Martínez-Merino, V.J. (2015). High loaded dendrimers with free peripheral groups. *Tetrahedron Letters*, 56(48), 6803-6806.
- [107] Grinstaff, M.W. (2008). Dendritic macromers for hydrogel formation: Tailored materials for ophthalmic, orthopedic, and biotech applications. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 46(2), 383-400.
- [108] Carnahan, M.A., Middleton, C., Kim, J., Kim, T., Grinstaff, M.W. (2002). Hybrid dendritic- linear polyester-ethers for in situ photopolymerization. *Journal of the American Chemical Society*, 124(19), 5291-5293.
- [109] Newkome, G.R., Moorefield, C.N., Vögtle, F. (2008). *Dendritic molecules: concepts, syntheses, perspectives*, John Wiley & Sons.
- [110] Percec, V., Cho, W-D., Ungar, G., Yeardley, D.J. (2001). Synthesis and structural analysis of two constitutional isomeric libraries of AB₂-based monodendrons and supramolecular dendrimers. *Journal of the American Chemical Society*, 123(7), 1302-1315.
- [111] Fréchet, J.M. (2002). Dendrimers and supramolecular chemistry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(8), 4782-4787.
- [112] André, S., Cejas Ortega, P.J., Perez, M.A., Roy, R., Gabius, H-J. (1999). Lactose-containing starburst dendrimers: influence of dendrimer generation and binding-site orientation of receptors (plant/animal lectins and immunoglobulins) on binding properties. *Glycobiology*, 9(11), 1253-1261.
- [113] Fischer, M., & Vögtle, F. (1999). Dendrimers: from design to application—a progress report. *Angewandte Chemie International Edition*, 38(7), 884-905.
- [114] Duan, X., & Sheardown, H. (2006). Dendrimer crosslinked collagen as a corneal tissue engineering scaffold: mechanical properties and corneal epithelial cell interactions. *Biomaterials*, 27(26), 4608-4617.
- [115] Grinstaff, M.W. (2007). Designing hydrogel adhesives for corneal wound repair. *Biomaterials*, 28(35), 5205-5214.
- [116] Wathier, M., Jung, P.J., Carnahan, M.A., Kim, T., Grinstaff, M.W. (2004). Dendritic macromers as in situ polymerizing biomaterials for securing cataract incisions. *Journal of the American Chemical Society*, 126(40), 12744-12745.
- [117] Cerdá, D.G., Ballester, A.M., Aliena-Valero, A., Carabén-Redaño, A., Lloris, J.M. (2015). Use of cyanoacrylate adhesives in general surgery. *Surgery today*, 45(8), 939-956.
- [118] Schonauer, F., Pereira, J., La, I.R., Harris, J., Cullen, K. (2001). Use of Indermil tissue adhesive for closure of superficial skin lacerations in children. *Minerva chirurgica*, 56(4), 427-429.
- [119] Sharma, A., Mohan, K., Sharma, R., Nirankari, V.S. (2013). Scleral patch graft augmented cyanoacrylate tissue adhesive for treatment of moderate-sized noninfectious corneal perforations (3.5–4.5 mm). *Cornea*, 32(10), 1326-1330.
- [120] Strehin, I., Ambrose, W.M., Schein, O., Salahuddin, A., Elisseeff, J. (2009). Synthesis and characterization of a chondroitin sulfate-polyethylene glycol corneal adhesive. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 35(3), 567-576.
- [121] Paterson, S.M., Liu, L., Brook, M.A., Sheardown H. (2015). Poly (ethylene glycol) - or silicone - modified hyaluronan for contact lens wetting agent applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 103(8), 2602-2610.
- [122] Hirst, L.W. (2013). Pterygium removal using a polyethylene glycol hydrogel adherent ocular bandage. *Cornea*, 32(6), 803-805.
- [123] Uy, H.S., & Kenyon, K.R. (2013). Surgical outcomes after application of a liquid adhesive ocular bandage to clear corneal incisions during cataract surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 39(11), 1668-1674.
- [124] Masket, S., Hovanesian, J.A., Levenson, J., Tyson, F., Flynn, W., Endl, M., et al. (2014). Hydrogel sealant versus sutures to prevent fluid egress after cataract surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 40(12), 2057-2066.
- [125] Calladine, D., Ward, M., Packard, R. (2010). Adherent ocular bandage for clear corneal incisions used in cataract surgery. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 36(11), 1839-1848.
- [126] Chao, H.H., & Torchiana, D.F. (2003). BioGlue: albumin/glutaraldehyde sealant in cardiac surgery. *Journal of cardiac surgery*, 18(6), 500-503.
- [127] Fürst, W., & Banerjee, A. (2005). Release of glutaraldehyde from an albumin-glutaraldehyde tissue adhesive causes significant in vitro and in vivo toxicity. *The Annals of thoracic surgery*, 79(5), 1522-1528.

- [128] Kobayashi, K. (2006). Summary of recombinant human serum albumin development. *Biologicals*, 34(1), 55-59.
- [129] Cai, M., Zhang, J., Guan, L., Zhao, M. (2015). Novel implantable composite biomaterial by fibrin glue and amniotic membrane for ocular surface reconstruction. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 26(3), 149.
- [130] Lima, L.H., Morales, Y., Cabral, T. (2016). Ocular biocompatibility of poly-N-isopropylacrylamide (pNIPAM). *Journal of ophthalmology*.
- [131] Kanellopoulos, A., & Asimellis, G. (2015). Ocular Tissue Adhesive Application in DSAEK: a Comparative Study.
- [132] Bayat, N., Zhang, Y., Falabella, P., Menefee, R., Whalen, J.J., Humayun, M.S., et al. (2017). A reversible thermoresponsive sealant for temporary closure of ocular trauma. *Science translational medicine*, 9(419), eaan3879.