

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL HAYVAN MODELİNDE
FİBRİN GLUE VE SİYANOAKRİLATIN MAKSİLLER SİNÜS
MUKOZASINDA HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİ**

Dr. Selda SARIKAYA

Tıpta Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Mehmet Birol UĞUR

ZONGULDAK-2013

**T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**DENEYSEL HAYVAN MODELİNDE
FİBRİN GLUE VE SİYANOAKRİLATIN MAKSİLLER SİNÜS
MUKOZASINDA HİSTOPATOLOJİK ETKİLERİ**

Dr. Selda SARIKAYA

Tıpta Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı:
Doç. Dr. Mehmet Birol UĞUR

ZONGULDAK-2013

TEZ ONAY TUTANAĞI

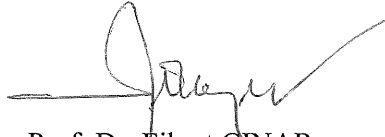
Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

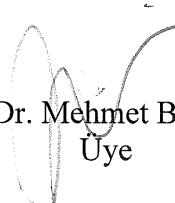
Tez Başlığı : Deneysel Hayvan Modelinde Maksiller Sinüs Mukozasında Fibrin Glue ve Siyanoakrilatın Histopatolojik Etkileri

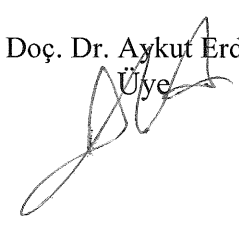
Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Selda SARIKAYA

Tez Savunma Tarihi: 08/03/2013

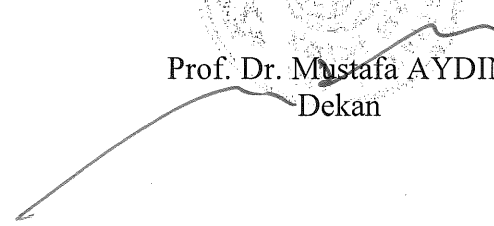
Tez Danışmanı : Doç. Dr. Mehmet Birol UĞUR


Prof. Dr. Fikret ÇINAR
Jüri Başkanı


Doç. Dr. Mehmet Birol UĞUR
Üye


Yrd. Doç. Dr. Aykut Erdem DİNÇ
Üye

UYGUNDUR
09/05/2013


Prof. Dr. Mustafa AYDIN
Dekan

ÖNSÖZ

Bu çalışmanın tüm aşamalarında ve uzmanlık eğitimimde büyük emeği geçen sayın Doç. Dr. Mehmet Birol UĞUR'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, anabilim dalı başkanımız, sayın Prof. Dr. Fikret ÇINAR'a,

B.E.Ü. (Z.K.Ü.) Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı'ndaki asistanlığım boyunca desteklerini esirgemeyen hocalarım Yrd. Doç. Dr. Ebru TAŞ, Yrd. Doç. Dr. Cenk EVREN, Yrd. Doç. Dr. Hakan TUTAR, Yrd. Doç. Dr. Aykut Erdem DİNÇ, Yrd. Doç. Dr. Murat DAMAR, Yrd. Doç. Dr. Sultan BİŞKİN, Yrd. Doç. Dr. Sultan ŞEVİK ELİÇORA'ya,

Bu, zor olduğu kadar keyifli yıllarımda birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma,

Tez çalışmamın tüm aşamalarında emeği geçen değerli arkadaşım Dr. Neslihan KUL'a

Ve hayatımın her anında bana destek olan canım aileme çok teşekkür ederim.

ÖZET

Selda Sarıkaya, Deneysel Hayvan Modelinde, Maksiller Sinüs Mukozasında, Fibrin Glue ve Siyanoakrilatın Histopatolojik Etkileri, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Tezi, Zonguldak 2013

Amaç: Bu çalışmada, fibrin glue ve siyanoakrilatın, maksiller sinüs mukozasında histopatolojik etkilerinin tavşan modelinde gösterilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Bülent Ecevit Üniversitesi hayvan deneyleri laboratuvarında, 2,5–3 kg ağırlıklarında, 14-16 haftalık genç erişkin 20 adet beyaz Yeni Zellanda tavşanı, çalışmanın başlangıcında iki gruba ayrıldı. On tavşanın sağ maksiller sinüs içine fibrin glue, diğer on tavşanın sağ maksiller sinüs içine siyanoakrilat uygulandı. Kontrol grubu olarak, aynı tavşanların sol maksiller sinüs içine SF uygulandı. Çalışma sırasında, siyanoakrilat uygulanan gruptan ölen bir tavşan çalışma dışı bırakıldı. Operasyon sonrası 21. günde hayvanlar sakrifiye edildi. Maksiller sinüs mukoza örnekleri; inflamasyon derecesi, fibrozis, yabancı cisim reaksiyonu, siliyer kayıp, mukoza altındaki kemik yapılarda osteoneogeneziste artış ve seröz glandlarda kayıp açısından histopatolojik olarak değerlendirildi. Bulgular: Maksiller sinüs mukozasında, fibrin glue grubunda kontrol grubuna göre inflamasyon derecesi, fibrozisi, yabancı cisim reaksiyonu, siliyer kayıp, osteoneogenezis ve seröz glandlarda kayıp açısından istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi (P:0.001, <0.001, 0.003, <0.001, 0.03, <0.001 sırasıyla). Siyanoakrilat grubunda da tüm parametrelerde artış vardı ancak kontrol grubu ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Fibrin glue ve siyanoakrilat grupları karşılaştırıldığında osteogenezis hariç tüm parametrelerdeki artışta istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (P:0.005, 0.003, 0.003, 0.002, 0.003 sırasıyla) Sonuç: Bu bulgular neticesinde, tavşan maksiller sinüs mukozasında siyanoakrilatın, fibrin glueya göre histopatolojik olarak daha az yan etki oluşturduğu gösterilmiştir. İnsanda kullanımı ile ilgili daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: deneysel, maksiller sinüs, fibrin glue, siyanoakrilat, histopatoloji, tavşan

ABSTRACT

Selda Sarıkaya, Histopathological Effects of Fibrin Glue and Cyanoacrylates in Maxillary Sinus in an Experimental Animal Model, Bulent Ecevit University Faculty of Medicine, Thesis in ENT, Zonguldak 2013

Aim: The aim of this study is to show and compare the histopathological effects of fibrin glue and cyanoacrylates in maxillary sinus mucosa on rabbits.

Material and Methods: 20 New Zealand rabbits that were between 2.5-3 kg in weight and 14-16 weeks in age were divided in 2 groups (ten of each) to study histopathological effects of fibrin glue and cyanoacrylates in maxillary sinus. While in group one the right maxillary sinus of rabbits were treated with fibrin glue, in group two the right maxillary sinus of rabbits were treated with cyanoacrylates. As control group, the left maxillary sinus of these rabbits were treated with SF. One of the rabbits who was treated with cyanoacrylates died during the study and removed from the analysis. On postoperative day 21, the animals were euthanatized. The maxillary sinus mucosa samples were analyzed pathologically for inflammation degree, fibrosis, foreign body reaction, the loss of siliyer, increase of osteogenesis in bone structure under the mucosa and the loss of seroz glands. **Results:** Statistically significant differences in maxillary sinus mucosa between the fibrin glue and control group for inflammation degree, fibrosis, foreign body reaction, the loss of siliyer, osteogenesis and the loss of seroz glands are observed. These parameters are increased for the fibrin glue (P:0.001, <0.001, 0.003, <0.001, 0.03, <0.001 respectively). In the cyanoacrylates group, all these parameters are also increased when compared to the control group. However, increases are not statistically significant. When fibrin glue and cyanoacrylates groups are compared there are significant differences in all parameters except osteogenesis (P:0.005, 0.003, 0.003, 0.002, 0.003 respectively) **Conclusions:** Histopathological results show that, in rabbit's maxillary sinus mucosa, cyanoacrylates has less side effects than fibrin glue. There needs to be additional clinical studies to demonstrate the validity of these results in humans.

Keywords: experimental, maxillary sinus, fibrin glue, cyanoacrylates, histopathological, rabbit

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Paranazal Sinüslerin Anatomisi	2
2.1.1.Maksiller sinüs	2
2.1.2.Etmoid sinüs	3
2.1.3.Frontal sinüs	7
2.1.4.Sfenoid sinüs	8
2.2. Paranasal Sinüslerin Histolojisi ve Fizyolojisi	9
2.3.Tavşan Burun Anatomisi	12
2.4.Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahisi (FESS)	14
2.4.1.FESS'te Minör Komplikasyonlar	14
2.4.2.FESS'te Majör Komplikasyonlar	15
2.5. Doku Yapıştırıcıları	16
2.5.1 Biyolojik Yapıştırıcılar	17
2.5.1.1. Fibrin Glue (Tisseel®, Tissucol®, Crosseal®, Beriplast®)	17
2.5.2. Sentetik Yapıştırıcılar	19
2.5.2.1. Siyanoakrilatlar	19
2.5.2.2. Jelatin Resorsinol Formaldehit / Gluteraldehit Yapıştırıcılar (GRF/ GRG):	
Gluetiss®	20
2.5.2.3. Albumin Gluteraldehit yapıştırıcı: BioGlue®	21
2.5.3. Uygulama Alanları	21
2.5.3.1. Dış Kulak /Orta Kulak	21
2.5.3.2. Burun /Paranasal Sinüsler	22

2.5.3.3. Farinks /Özofagus	24
2.5.3.4. Larinks /Trakea	25
2.5.3.5. Cilt	25
2.5.3.6. Sinirler	26
2.5.3.7. Kemikler	26
2.5.4. Uygulama Sistemleri	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM	28
3.1.Deney Hayvan seçimi	28
3.2.Uygulama	29
3.3.Dokuların Histopatolojik İncelenmesi	31
3.4.İstatistiksel değerlendirme	32
4. BULGULAR	33
4.1. İnflamasyon	33
4.2. Fibrozis	37
4.3.Yabancı cisim reaksiyonu	40
4.4.Siliyer kayıp	43
4.5.Osteogenezis	45
4.6.Seröz Gland Kaybı	48
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	62
7. KAYNAKLAR	64
8. EKLER	78
Ek 1: Etik Kurul Onayı	78

TABLOLAR LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1: Grup1 FibGl ve Grup1 SF gruplarında inflamasyon şiddeti oranları	33
Tablo 2: Grup2 CyaAc ve Grup2 SF gruplarının inflamasyon şiddeti oranları	34
Tablo 3: Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc gruplarının inflamasyon şiddeti oranları	36
Tablo 4: Üç grupta inflamasyon oranları	37
Tablo 5: Grup1 FibGl ve Grup1 SF gruplarının fibrozis oranları	37
Tablo 6: Grup2 CyaAc ve Grup2 SF gruplarında fibrozis oranları	38
Tablo 7: Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc fibrozis oranları	39
Tablo 8: Üç grupta fibrozis oranları	40
Tablo 9: Grup1 FibGl ve Grup1 SF gruplarında yabancı cisim reaksiyonu oranları	40
Tablo 10: Grup2 CyaAc ve Grup2 SF gruplarında yabancı cisim reaksiyonu oranları	41
Tablo 11: Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc gruplarında yabancı cisim reaksiyonu oranları	42
Tablo 12: Üç grupta yabancı cisim reaksiyonu oranları	42
Tablo 13: Grup1 FibGl ve Grup1 SF gruplarındaki siliyer kayıp oranları	43
Tablo 14: Grup2 CyaAc ve Grup2 SF gruplarında siliyer kayıp oranları	44
Tablo 15: Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc gruplarında izlenen siliyer kayıp oranları	44
Tablo 16: Üç grupta siliyer kayıp oranları	45
Tablo 17: Grup1 FibGl ve Grup1 SF gruplarında osteogenezis oranları	46
Tablo 18: Grup2 CyaAc ve Grup2 SF gruplarında osteogenezis oranları	47
Tablo 19: Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc gruplarında osteogenezis oranları	47
Tablo 20: Üç grupta osteogenezis oranları	48
Tablo 21: Grup1 FibGl ve Grup1 SF gruplarında seröz gland kaybı oranları	48
Tablo 22: Grup2 CyaAc ve Grup2 SF gruplarında seröz gland kaybı oranları	49
Tablo 23: Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc gruplarında seröz gland kaybı oranları	50
Tablo 24: Üç grupta seröz gland kaybı oranları	51
Tablo 25: Fibrin glue ve siyanoakrilat ile yapılan çalışmalar	54

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1: Tavşan lateral nazal duvarı şematik görünümü	12
Şekil 2: Üç grupta maksiller sinüs mukozasında inflamasyon oranları	36
Şekil 3: Maksiller sinüs mukozasında fibrozis oranları	39
Şekil 4: Maksiller sinüs mukozasında yabancı cisim reaksiyonu oranları	42
Şekil 5: Maksiller sinüs mukozasında siliyer kayıp oranları	45
Şekil 6: Maksiller sinüs mukozasında osteogenezis oranları	47
Şekil 7: Maksiller sinüs mukozasında seröz gland kaybı oranları	50

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi, günümüzde kronik sinüs hastalıkları tedavisi başta olmak üzere, geniş uygulama alanına sahiptir. Nazal cerrahide ve fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisinde, minimal invaziv cerrahinin gelişmesi ve cerrahi sahanın giderek küçülmesi, altın standart olan sütürlerin, özellikle mukozal alanlarda kullanımını zorlaştırmıştır (1). Cerrahi tedavi başarısı için, etkin yara kapatılması, cilt grefti, transplant ve implantların fiksasyonu hayati öneme sahiptir. Bu alanlarda doku yapıştırıcıları kullanımı bir seçenek olarak karşımıza çıkar. Son yıllarda yaraları kapatmak için değişik biyolojik ve sentetik yapıştırıcılar kullanılmakta ve iyi sonuçlar alınabilmektedir (1).

Otorinolaringolojinin her alanında doku yapıştırıcılarının kullanılması; cerrahi sonuçları garantiye alabilmek, komplikasyonları önleyebilmek ve maliyetleri azaltabilmek açısından ilgi çekicidir. Günümüzde doku yapıştırıcılarının, duraplastide, hemostaz ve cilt kapamada kullanımı kabul görmüştür. Diğer tüm alanlarda doku yapıştırıcıları sadece hayvan deneylerinde veya sınırlı sayıda klinik olguda kullanılmıştır (1).

Literatürde, otolaringolojide doku yapıştırıcıları kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda, çoğunlukla kemik, kartilaj gibi daha az kanlanan dokulardaki histopatolojik etkiler değerlendirilmiştir. Farklı doku yapıştırıcılarının histopatolojik etkilerini karşılaştıran çalışma sayısı kısıtlıdır. Otolarengolojide sinüs mukozasında fibrin glue ve siyanoakrilatın etkileri çalışılmıştır. Fibrin glue ile siyanoakrilatın sinüs mukozası üzerinde etkileri hakkında karşılaştırmalı çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda, otolaringolojide en sık kullanılan doku yapıştırıcıları olan fibrin glue ve siyanoakrilatın, maksiller sinüs mukozası üzerindeki histopatolojik etkilerinin tavşan modelinde gösterilmesi ve karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Paranazal Sinüslerin Anatomisi

Paranasal sinüsler nazal kavitenin mukoza ile örtülü divertikülleridir. Sinüslerin mukozası psödostrafiye (yalancı çok katlı) kolumnar siliyer epitelyum ile örtülüdür ve nazal kavitenin mukozası ile devamlılık gösterir. Histolojik olarak her iki mukoza birbirine benzer. Sinüs mukozasını döşeyen epitel, silyalı hücreler, bazal hücreler ve mukus salgılayan (goblet) hüceleri içerir. Lökositler ve mast hücrelerine de nadiren rastlanır. Nazal ve sinüs mukozası içindeki silyalı hücrelerin yenilenmesi hızlıdır. Tüm sinüslerde silier hareketler sonucunda düzenlenen akımın yönü sinüs ostiumlarına doğrudur.

Paranasal sinüsler dört solda, dört sağda olmak üzere sekiz tanedir; Frontal, etmoid, maksiller ve sifenoid sinüsler. Sinüslerin boyutları ve lokalizasyonları, içinde bulundukları kemiklere bağlı olarak farklılıklar gösterir (2).

2.1.1.Maksiller sinüs

Maksiller sinüs genellikle paranasal sinüslerin en büyük olanıdır. Maksiller kemik gövdesi içinde yer alır. Sınırlarını yukarıda orbita tabanı, aşağıda maksillanın alveolar ve palatin çıkıntısı, arkada infratemporal fossa, iç yanda nazal kavitenin dış yan duvarı oluşturur. Maksiller sinüsün genişliği yetişkinde ortalama olarak 23 mm, yüksekliği 33 mm, ön arka çapı 34 mm ve hacmi 15 ml olup, tabanı nazal kavitenin laterali, tepesi zigomatik çıkıntıya doğru olan üçgen piramit şekilli bir kavitedir (3). Populasyonun yaklaşık olarak %30'nda sinüs içinde tam olmayan kemik bir septa bulunur. Sinüsün tavanı orbita ile komşudur (4). Maksiller sinüs doğal ostiumu daha çok elips şeklindedir. Büyüklüğü 1 ile 20 mm arasında değişiklik gösterebilir. % 30 ile % 40 oranında aksesuar ostium bulunabilir (5). Maksiller sinüs ostiumu, %71,8 olguda infundibulumun en arka alt üçte birlik bölümünde yer alır (6). Doğal ostium, sinüs medial duvarı arka üst kısımda, nazolakrimal duktusun 1,3 ile 11,5mm arkasında yer alır (7). Maksiller sinüs bölgesinde en çok rastlanan anatomik varyasyon infraorbital etmoid hücreler

yani “Haller hücreleri”dir. Bu hücre, maksiller sinüsün etmoidal tavanı içine ve etmoid bullanın inferolateraline doğru pnömatize olan bir etmoid hücredir. Etmoid infundibulumu ve maksiller sinüs ostiumu ile yakın ilişki içindedir. %88 anterior, %12 oranında da posterior etmoidden kaynaklandığı düşünülür (8). Diğer bir anatomik varyasyon ise maksiller sinüsün hipoplazisi veya atelektazisidir (9,10).

Arteriyal beslenme: Maksiller sinüsün kanlanması, majör olarak internal maksiller arterin dallarıyla az oranda fasial arter ile sağlanır (11).

Venöz drenaj: Dışta pterigoid pleksusa, içte sfenopalatin vene drene olur

Innervasyon: Maksiller sinirin dalları olan superior alveoler sinir ve infraorbital sinirin dallarıyla olur (12).

2.1.2.Etmoid sinüs

Etmoid sinüsler, nazal kavite ile orbita arasında, etmoid kemiğin lateralinde yer alırlar. Etmoid kemik; her iki taraftaki etmoid hücreler, bu hücreleri birbirine bağlayan lamina kribroza ve lamina kribrozayı birbirinden ayıran üstte krista galli ve altta perpendiküler kemikten oluşur. Etmoid kemik lateral duvarını lamina papiresea oluşturur (7). Yetişkinde etmoid sinüsler geniş tabanlı arkada olan piramide benzetilebilir. Ön arka uzunluğu 4-5 cm, yüksekliği 2.5 cm, genişliği önde 0.5 cm, arkada 1.5 cm civarındadır (8). Etmoid hücreler 4 ile 17 arasında (ortalama 9) olup ön ve arka etmoid hücreler olarak ikiye ayrılır. Orta meaya açılan hücreler ön etmoid hücreler, üst meaya açılan hücreler ise arka etmoid hücreler olarak kabul edilir (7). Bazal lamella ön ve arka etmoid hücreleri birbirinden ayırır. Ön etmoid hücrelerin en öndeki hücre grubu (0-4 hücre) frontal reses grubu hücreleridir. Bunlar, etmoid hücrelerin frontal kemiğe doğru büyümelerinden ortaya çıkarlar. Bazen frontal sinüs tabanında itilmeye veya nazofrontal duktusun normal anatomik seyrinde bozulmaya yol açabilirler. Orbita üst duvarında pnömatizasyona sebep olurlarsa supraorbital etmoid hücreler olarak adlandırılırlar. Frontal hücre grubunun arkasındaki hücre grubu (1-7 adet), orta konka önünde burun lateral duvarında yerleşen infundibuler hücrelerdir. Bu hücrelerden lakrimal kemiği pnömatize edenlere agger nasi denir. Agger nasi hemen hemen herkeste bulunan infundibuler hücrelerin en sık görüleni ve en sabit olanıdır (7). Agger nasi hücresi önde maksillanın frontal projesi, süperiorda

frontal sinüs/reses, ön lateralde nazal kemikler ve alt lateralde ise lakrimal kemikle çevrilmiştir. Bu hücrelerin lakrimal kemiğe yakın olması, sinüs hastalığı olan bazı olgularda görülen epifora olgusunu açıklamaktadır (13).

Unsinat Proçes: Bu etmoidal yapı yaklaşık 3-4 mm genişliğinde ve 1.5-2 cm uzunluğunda olup genelde etmoid bullaya paraleldir. Arkada ve altta, alt konka kemiğinin etmoidal proçesine tutunur. Unsinat alt konka kemiğine tutunma yerinden başka herhangi bir tutunma yerine sahip değildir. Buradaki lateral nazal duvar, sadece kemikten değil daha çok araya giren bir ince bağ dokusu tabakası olan orta mea mukozası ve sinüs mukozasından ibarettir. Posterior ve süperior sınırlarında palatin kemiğinin lamina perpendikularislerine tutunmak için küçük kemik çıkıntılar oluşturur (14). Unsinat proçes etmoidal infundibulumun antero-medial sınırını oluşturur. Unsinat proçesin lateral nazal duvara ve lamina papriseaya göre konumu sıklıkla 140 derecelik bir açı ile ifade edilir, ancak bu kişiden kişiye farklılıklar gösterir (15). Unsinat proçes maksiller sinüs hipoplazisinde olduğu gibi laterale doğru yer değiştirebilir, ya da infundibulumdaki yaygın polipoid hastalıkta görüldüğü üzere mediale doğru itilebilir. Bazı olgularda unsinat proçes mediale doğru yer değiştirip kendi üzerine doğru kıvrılarak ikincil bir orta konka izlenimi verebilir. Nadir vakalarda unsinat proçes pnömatize de olabilir (13).

Hiatus Semilunaris: Hiatus semilunaris unsinat proçesin posterior serbest kenarı ile etmoid bullanın anterior duvarı arasında yer alan yarımay seklinde bir aralıktır(16).

Etmoid İnfundibulum: Etmoid hücrelerden maksiller sinüsten ve bazı olgularda da frontal sinüsten gelen sekresyonun orta meaya kanalize olarak iletildiği bir huni vazifesi görür. Medialde mukoza ile kaplı unsinat proçes, lateralde lamina paprisea, anterior ve superiorda maksillanın frontal proçesi, superiolateralde lakrimal kemik ve posteriorda etmoid bullanın anterior duvarı ile sınırlandırılmıştır (14). Etmoid infundibulum orta mea ile hiatus semilunaris denilen, unsinat proçes ve etmoid bulla arasındaki bir yarık aracılığı ile bağlantı halindedir. Maksiller sinüsün doğal ostiumu sıklıkla etmoid infundibulumun posterioinferior 1/3 üne açılır (6).

Frontal Reses: Frontal sinüsün burun lateral duvarında açıldığı yerdir. Medial duvarını orta konkanın lateral yüzü, lateral duvarını lamina paprisea, arka duvarını etmoid bulla ön duvarı, ön duvarını ise unsinat proçes ve agger nazi hücreleri yaparlar. Frontal reses, aşağıda etmoid infundibulum ile devam eder. Ancak unsinat proçesin orbitaya yapıştığı ve etmoid infundibulumun kör olarak (terminal reses) sonlandığı durumlarda, frontal resesin lateral duvarını unsinat proçes yapar. Bu durumda, frontal sinüs unsinat proçes medialine açılır. Etmoid bulla ön duvarının kafa kaidesine kadar uzanmadığı durumlarda, frontal reses arkada suprabullar reses veya lateral sinüs ile komşu olur (16).

Etmoid Bulla: Etmoid bulla, etmoid havalı hücrelerinin en büyük ve en az değişkenlik gösterenlerinden biridir. Orta meatusta unsinat proçesin tam arkasında ve orta konkanın bazal lamelinin önünde yer alır. Hücre lamina papriseanın üzerine yerleşir ve orta konkaya doğru bir kabanklık oluşturur (13). Etmoid bulla sekonder bazal lamella ya da bulla lamellasının arkasında ve bunun pnomatizasyonu ile oluşur. Pnmatize olmadığı durumda yerini lamina papriseadan kaynaklanan ve torus lateralis olarak adlandırılan bir kemik çıkıntı alır. Bu oluşumun normal olguların %8'inde bulunduğu düşünülmektedir (16) . İnsanların yaklaşık %92'sinde pnömatize olur. Etmoid bullanın ön duvarı üstte kafa tabanına uzanır ve frontal resesin arka sınırını oluşturur (7).

Haller Hücresi: Maksiller sinüs medial duvarı boyunca ve lamina paprisea'nın en inferior bölümünde etmoid bullanın altında ve unsinat proçesin lateralinde kendini gösteren pnomatize etmoid havalı hücrelerdir. Sıklıkla aneterior etmoid hücrelerden kaynaklanır ve infundibulumla yakın ilişki içindedir. Daha az sıklıkla Haller hücreleri posterior etmoid hücrelerden kaynaklanabilirler. Ancak bu durumda infundibulumu etkilerinin olması daha zayıf bir olasılıktır (16). Haller hücreleri %88 oranında anterior etmoidden, % 12 oranında posterior etmoidden kaynaklanır (8).

Etmoid sinüslerin tavanını fovea etmoidalis yapar. Fovea etmoidalis bir kubbe gibi kribriform bölgenin 2-3 mm daha üzerinde yer alır. Fovea etmoidalis bazen dik açı yaparak kribriform lamina ile birleşir. Bu şekilde dik açı yaparak birleştiği durumlarda fovea medial duvarından kafa içine girme riski daha fazla olduğundan dikkatli olmak gerekir (7). Ön kranial fossa ile 15 derecelik bir açı

yapar. Etmoid çatıda fovea etmoidalis bölgesinde dura kemiğe sıkıca yapışıktır (5).

Lamina Papirasea: Etmoid sinüs lateral duvarını oluşturur. Üstte frontal kemikle eklem yapar. Bu eklem boyunca ön ve arka etmoidal foramenler arasındaki bir doğrultuda oftalmik arter ve trigeminal sinirin terminal dalları geçer (5).

Onodi hücresi: Optik kanalın posterior etmoidde bariz bir kabarıklık oluşturduğu, iyi pnomotize olmuş ve en gerideki etmoid havalı hücrelerdir. Onodi hücre varlığında bu pnomatizasyon optik sinirin posterior etmoide normalden daha yakın olmasına neden olur. Onodi hücresi bazen sfenoid sinüs ile karıştırılabilir. Ancak her zaman altında sfenoid sinüs bulunur. Bu sebeple sfenoid sinüse posterior etmoid hücrelerin en arka noktasından girmeye çalışmak optik sinir ve karotid arter yaralanmasına yol açabilir (13).

Osteomeatal Kompleks (OMK): Belirli bir anatomik yapıdan ziyade, birkaç adet orta mea oluşumunu ifade etmekte kullanılmaktadır. Bu oluşumlar; unsinat proçes, etmoid infundibulum, anterior etmoid hücreler ve frontal ve maksiller sinüslerin ostiumlarıdır. Osteomeatal ünite, anatomik olmaktan çok fonksiyonel bir yapıdır. Bu kritik bölgedeki küçük bir obstrüksiyon frontal ve maksiller sinüslerde çok daha ciddi hastalıklara yol açabilir (18).

Orta Konka: Konka, önde maksillanın krista etmoidalisine tutunup superior ve mediale doğru seyrederek vertikal düzlemde lamina kribrozanın lateraline tutunur. Bu insersiyon horizontal olarak kafa tabanında ve inferiorda da lamina papirasea ve /veya maksiller sinüsün medial duvarında belli bir süre devam eder (16). Bu bölüm, etmoid labirenti anterior ve posterior bölümlerine ayırır ve orta konkanın bazal laminası adını alır. Bazal lamella ön ve arka etmoidler arasındaki sınırdır. Ön etmoiddeki enfeksiyonun arka etmoide geçmesine doğal bir engel oluşturur. Orta konkanın esas yapısal desteğini bazal lamella oluşturduğundan etmoidektomi esnasında alınırsa orta konka desteğini kaybeder (13). Orta konkanın şekli değişkenlik gösterir. Paradoksal, kıvrık veya pnomatize olabilir. Konkanın bulböz bölümünün pnömatizasyonu konka bülloza olarak adlandırılır. Pnomotizasyon derecesi kişiden kişiye farklılık gösterir. Eğer orta

konkanın vertikal bölümü ya da lamellası pnömatize ise, oluşan hücre interlamellar hücre olarak tanımlanır (13)

Arteriyal beslenme: Etmoid sinüsün beslenmesi hem internal hem de eksternal karotid arterdendir. Anterior ve posterior etmoid arterler, internal karotid arterin oftalmik dalından gelir. Sfenopalatin arter eksternal karotid arterin dalıdır (3).

Venöz drenaj: Nazal venler ile buruna ya da etmoid venler ile oftalmik vene drene olur. Bunlar da kavernöz sinüse dökülürler (3).

Innervasyon: Etmoid kompleks mukozasının sensitif innervasyonu trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dalları ile (3).

2.1.3.Frontal sinüs

Frontal kemik içine uzanan bir çift sinüştür. Yetişkinde frontal sinüs, ortalama olarak 3 cm yüksekliğinde, 2.5 cm genişliğinde, 2 cm derinliğinde ve 6-7 ml hacminde. Frontal sinüs yaklaşık olarak orta hatta lokalize kemik septum tarafından ikiye ayrılır. Ancak kemik septumun bir tarafa deviasyonu sonucu, bilateral asimetrik görünümler sık rastlanır (4). Frontal sinüs, orta meza ve nazal kaviteye karmaşık bir geçişle açılır. Bazı yazarlar nazofrontal geçişi sağlayan bir nazofrontal duktus tanımlamışlardır. Anatomik diseksiyonlar, burada duktusun sözlük anlamını veren, yani içinden sıvı geçen tübüler bir yapının var olmadığını göstermiştir (19). Bunun yerine anatomiye daha iyi tanımlayan frontal reses terimi önerilmiştir (13).

Frontal reses, anterior etmoid sinüsün anterosüperiorunda yer alan ve frontal sinüsle bağlantısını sağlayan bölümdür. Frontal resesin sınırları; lateralde lamina papirasea, medialde orta konka, anteriorda agger nasi hücrelerinin (eğer mevcutsa) superior duvarı ve posteriorda da etmoid bullanın posteroanterior duvarıdır (13). Etmoid bullanın anterior duvarı kafa tabanına ulaşmaz ve kesintisiz bir arka duvar oluşturmazsa frontal reses suprabullar resese açılabilir (14). Frontal reses, superior yerleşimli frontal sinüs internal ağızına yaklaştığında daralır, bu seviyenin üzerinde anterior ve posterior yapraklar eski pozisyonlarına geri dönecek şekilde birleşirken tekrar genişler. Bu şekilde en dar yerini frontal ostiumun oluşturduğu, kum saati benzeri bir görünüm ortaya çıkar. Nazofrontal

bağlantının tipi bakımından sayılamayacak kadar çok varyasyonu mevcuttur. Agger nazi hücresi ve frontal reses arasında yakın ilişki vardır (18). Agger nazi hücresi ileri derece pnomatize ise frontal reses daralır. Agger nazi hücresine ilave olarak frontal resesle yakın ilişkisi olan hücreler vardır bunların frontal sinüse girmiş %50 sini anterior etmoid hücreler oluşturur (19).

Arteriyal beslenme: Dış tarafta supraorbital arter, içte medial frontal arter ile beslenir (3).

Venöz drenaj: Venler oftalmik vene doğru yönelirler ve superior orbital fissür içinden kavernöz sinüse dallar gönderirler (3).

Innervasyon: Sensitif innervasyonu trigeminal sinirin oftalmik dalından internal frontal sinir ve üst orbital sinir ile olur. Motor sinirler fasiyal sinirin dallarından gelir (3).

2.1.4.Sfenoid sinüs

Sfenoid sinüs, sfenoid kemik içinde lokalize bir çift sinüstdür. Sağ ve sol sfenoid sinüsler bir intersinüs septumu ile birbirinden ayrılırlar. Yetişkinde sfenoid sinüs, ortalama olarak 5–33 mm yüksekliğinde, 7,5ml hacminde 2,5–34 mm genişliğindedir (3). Kafatasının merkezinde yer alan sfenoid sinüs önemli oluşumlarla komşudur. Sinüsün lateralinde karotis arter, optik sinir, kavernöz sinüs ve 3, 4, 5 ve 6. kafa çiftleri bulunur (22). Sfenoid sinüs eğer iyi pnömatize ise optik sinir ve karotid arter sinüs duvarında sadece ince bir kemik tabakası ile kaplı olarak fark edilir. Bazı olgularda bu yapılar tamamen açıkta (*dehiscent*) olabilirler (23). Sfenoid sinüs "sfenoetmoid reses"e drene olur. Ostium yaklaşık olarak 2–3 mm çapında olup sinüs tabanından 10–15 mm yukarıda, nazal septumun 4–5 mm lateralinde yerleşir. Ostium, burun tabanından 30 derece yukarıda aranmalıdır (7).

Arteriyal beslenme: Sfenoid sinüse arterlerin iki geliş yeri vardır. Ostium arteri nazopalatin arterin dalıdır. Bir de internal karotid arterin pterigoid kanal arterinden ve palatovajinal kanal arterinden gelen transosseöz arterler mevcuttur (3).

Venöz drenaj: Nazal venöz sisteme ve sfenoid sinüs etrafındaki kavernöz sinüse dökülürler (3).

Innervasyon: Başlıca trigeminal sistemden ve posterior etmoid sinirden sağlanmaktadır (3).

2.2. Paranasal Sinüslerin Histolojisi ve Fizyolojisi

Burun boşluğu ile sinüslerin histolojisinde çok büyük benzerlikler yanında belirgin farklılıklar da vardır. Burun boşluğu ve sinüsler psodostratifiye silialı kolumnar epitel ile örtülüdür. Epitelyum, bazal membran üzerine oturmuş bazal kolumnar ve goblet hücrelerinden oluşur. Kolumnar hücrelerin yüzeyinde mikrovilluslar ve silyumlar bulunur. Goblet hücrelerinin ise, istirahat halindeyken yüzeyi mikrovilluslar ile kaplıdır (7). Mukus granülleri bir araya gelince mikrovilluslar kaybolur. Mukus kitlesi hücre yüzeyinde kabarıklık oluşturur. Hücre yüzeyi açılır ve mukus dışarı atılır. Hücre yüzeyi tekrar eski halini alır. Sinüsler içerisinde, en yoğun goblet hücresi ön etmoid sinüste bulunmuştur ve burun boşluğundaki goblet hücrelerinden 15 kat daha azdır. Posterior etmoid hücrelerde goblet hücresi yoktur. Frontal sinüste milimetrekarede 6000, maksiller sinüste 9700 goblet hücresi hesaplanmıştır. Bazal membran altında, submukozada, serömüsinöz yapıda müköz bezler yer alır. Bu bezler en çok septumda ve konkalar üzerinde, özellikle koanaya yakın yerlerde bulunur. Sinüslerin içinde bu bezler yok denecek kadar azdır. Sinüs ostiumu çevresinde bulunurlar. Frontal ve sfenoid sinüste toplam olarak 50 den az, maksiller ve etmoid sinüste 50–100 arasında bez bulunur. Burun mukozasının milimetrekaresinde 7–10 bez, toplam olarak 36000 bez bulunur, kısa bir boşalma kanalıyla yüzeye açılır. Sinüs mukozası burun boşluğu ile karşılaştırıldığında epitel daha kısa boyludur. Bazal membran oldukça incedir, lamina propria yok denecek kadar azdır ve alttaki periostiuma sıkı sıkıya yapışıktır. Bu şekilde gerçek bir periostium oluşturur. Sinüslerdeki submukozada bulunan kılcal damarların fenestraları daha az olup daha az sıvı transudası olur, bu da sinüslerin daha çok enfeksiyon sebebi olabilir. Transudasyonun az olmasının yanında serömüsinöz bezlerin ve goblet hücrelerinin de sinüslerde daha az olması müköz sıvının burundan çok daha fazla miktarda salgılandığını göstermektedir (7).

Burun ile paranasal sinüsler, birbirinin devamı olduklarından fizyolojik fonksiyonları da birlikte değerlendirilir. Burunun dört temel fonksiyonu vardır.

Burun olfaktor epitelyum bölgesidir, alt solunum yollarına dirençli bir havayolu oluşturur, inspirasyon havasını pulmoner yüzeylere hazırlar ve kendi kendini temizler. Rezonatör olarak görev yapar (24). Paranasal sinüsler de benzer şekilde rezonatör olarak görev yaparlar. Yüz kemiklerinin ağırlığını hafifletirler. Çift cidarlı olmaları nedeniyle, beyin dokusunu dış ortamın soğuk ve sıcak etkisinden korurlar. Aynı nedenle, travmalarda ön lamina kırıldığında arka lamina ve beyin hasarını önlerler (28).

Sinüs mukozasının kalınlığı 0,2 -0,8 mm arasında her yerde aynıdır. Sinüs mukozası bakteri ve kötü uyaranlar için bir bariyer değildir, ancak lokal duruma göre bakteriyel kolonizasyonu ve enfeksiyonu engellemede çok az özelleşmiş ve özgün birçok cevap paternine sahiptir (25). Mukus %96 oranında su ve %3-4 glikoproteinden oluşur. Hergün yaklaşık olarak 600 ile 1800 cm³ mukus salgılanır (25). İki mikron üzerindeki partiküller bu örtü tarafından tutulurlar (25). Mukus içinde mast hücreleri, parçalı hücreler, eozinofiller yanında esas olarak goblet hücreleri tarafından salgılanan immünolojik olarak aktif maddeler de bulunur (25). IgA'nın ana görevi havayolunda antijenlere bağlanarak dokudan mikroorganizmaları çıkarmaktır. IgG bakteriyel antijenle karşılaştığında inflamasyon oluşturur (25).

Nazal sekresyon içinde bulunan immünolojik olarak aktif maddeler; glikoproteinler, histamin, lizozim, prostaglandin, laktoferrin, S-Ig A, lökotrien C4, IgA, IgG, IgM ve IgE dir (26). IgA ve IgG sekresyondaki ana immünglobulindir. IgA ve IgG eksikliklerinde bakteriyel sinüs enfeksiyonları artmaktadır (27).

Burun ve sinüslerdeki glandüler hücrelerden mukus salgılanması parasempatik sinirler vasıtasıyla olur. Superior salivatuar nukleustan çıkan lifler nervus petrosus superfisialis majör yoluyla sfenopalatin gangliona ve buradan da burun ve sinüslere yayılır. Sempatik lifler spinal kord lateral boynuzundan çıkıp sinaps yaptıktan sonra karotid pleksus vasıtasıyla nervus petrosus profundus majör ve nervus petrosus superfisialis majöre katılır. Daha sonra Vidian sinir yoluyla burun ve sinüs mukozasına gelirler. Parasempatik aktivite artarsa daha sulu, sempatik aktivite artarsa ise daha kıvamlı salgı ortaya çıkar (28).

Siliyer hareket: silyumlar epitelyum hücrelerinin boşluğa bakan yüzünden çıkan mikrotübüllerden oluşan ince uzun organellerdir (28). Siliyer vuruş hareketi

senkronize ve metakronize bir harekettir. Siliyer hareketin aktif olması mukusun genelde ostiuma doğru hareketini mümkün kılar (28). Mikrotübüllerin kayması sırasında siliya gerginleşip düzleşerek üst ucu jel tabakası içine girmektedir. Siliyanın bu longitüdinale hareketi darbe şeklinde itici harekettir. Siliyer hareket sayesinde mukus birikmesi ile staz ve enfeksiyon engellenmiş olur. Siliyer fonksiyonun normal olması için uygun şartlar olması gerekmektedir.

En iyi gaz değişimi %85 nem oranında olur. Etkin siliyer aktivite için solunan havanın nazofarinkste ısı 33 derece olmalıdır. 18 derece altında ve 40 derece üstünde siliyer aktivite yavaşlar. Siliyer aktivite için en uygun pH 7-8 arasındadır, 6,5 altındaki pH da siliyer aktivite çok yavaşlar.

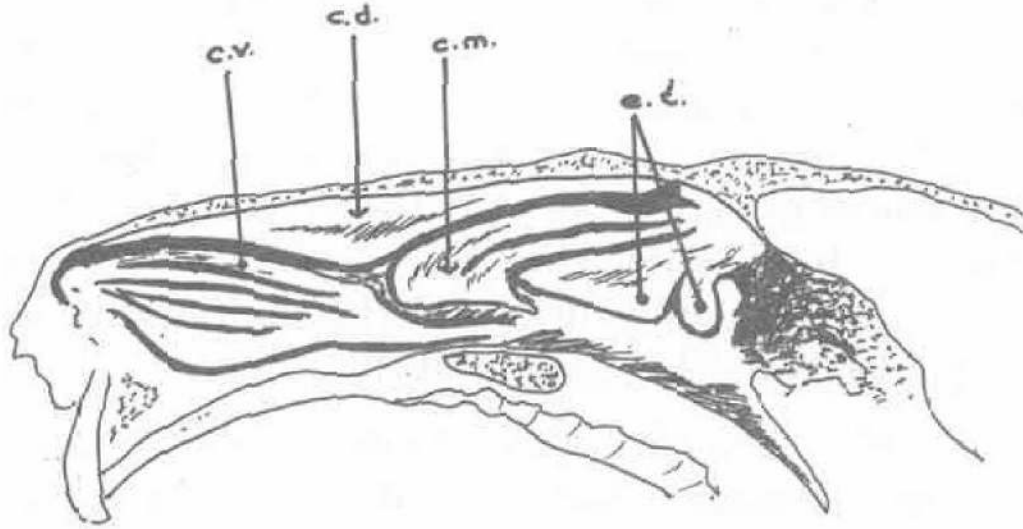
Nazal mukosilyer klirens (NMK) nazal mukozanın önemli bir fizyolojik fonksiyonudur. Paranasal sinüslerin ve nazal kavitenin normal drenajı etkili bir mukosilyer klirensle bağlıdır. Bu da büyük ölçüde üretilen mukus miktarına, içeriğine, siliyer aktiviteye, mukozal reabsorpsiyona ve sinüs ostiumlarının durumuna bağlıdır (28). Etkin bir mukosilyer aktivite için optimal sıcaklık 33 °C civarında olmalıdır. Bu sıcaklık değişimleri kısa süreli ise etkileri geri dönüşümlüdür. Nem, mukozal yüzeylerin kurummasını engeller. Silyumlar en etkin %85 nemlilik oranında çalışır. Uzun süren dehidratasyon, sekresyon yokluğunda veya nem oranının çok azaldığı durumlarda olduğu gibi siliyer aktiviteyi olumsuz etkiler (28). Sinüs ventilasyonunun bozulması sinüs pH'sının düşmesine, pH düşmesi ise mukus viskozitesinin artmasına ve siliyer hareketin yavaşlamasına neden olur (28). Mukosilyer aktiviteyi azaltan faktörler hava nemliliğinde azalma, sigara dumanı, sülfür dioksit, hava ısısı gibi çevresel faktörler, pO₂ azalması, hipoksi, pCO₂ artması, hipertonic veya hipotonik sıvılar, dehidratasyon, pH değişiklikleri, kistik fibrozis, primer siliyer diskinezi gibi fizyolojik bozukluklar, flunisolide, fenilefrin, epinefrin, lidokain, atropin, antihistaminik gibi farmakolojik ajanlar, bakteri enfeksiyonu (Psödomonas ve H.Influenza), anatomik tıkanıklık, yabancı cisim ve burun polipleri gibi patolojilerdir (28).

Paranasal sinüsler içinde mukosilyer transport, doğal ostiuma doğru olur ve ostiumdan sonra burun içinde osteomeatal kompleksten geçerek nazofarenkse ilerler. Doğal ostiumun büyüklüğü mukus drenajı için önemlidir. % 25-40 oranında aksesuar ostium mevcuttur (28). Eğer maksiller sinüs ostiumu 2,5

mm'den daha küçük olursa sinüs enfeksiyona daha çok maruz kalır (28). Mukoza kalınlığında en küçük bir artma dahi çok önemli etkiler yapabilir. Maksiller sinüste 4 mm'den küçük aksesuar ostium veya alt meatustan açılan nazoantral pencere olduğunda, mukosilier transport yine de doğal ostiuma doğru olmaktadır. 4 mm'den daha büyük aksesuar ostiumlarda ise mukosilier transport, kısmen aksesuar ostiuma doğru olmaktadır. Ancak bu, doğal ostiuma doğru olan mukosilier transportun yanında ihmal edilebilir derecede kalmaktadır (28).

2.3.Tavşan Burun Anatomisi

Tavşan lateral nazal duvarında dört adet konka bulunmaktadır. Bunlar concha nasalis ventralis, concha nasalis media, concha nasalis dorsalis ve endoturbinaliadır (29). Concha nasalis ventralis ve concha nasalis media'ya maxilloturbinal, concha nasalis dorsalis ve endoturbinalia'ya ethmoturbinal konka da denilmektedir (30).

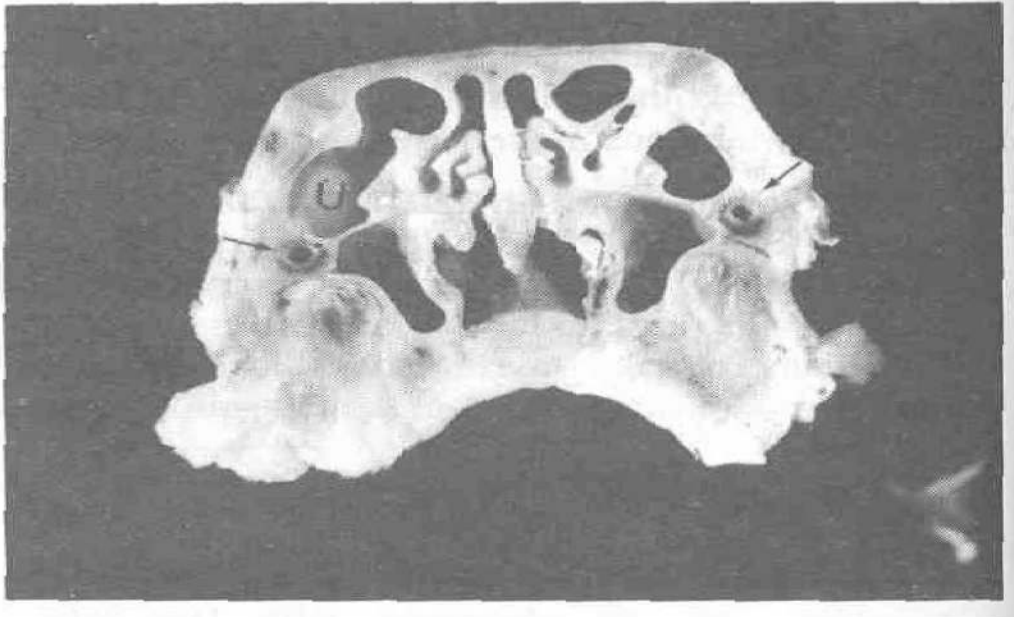


Şekil 1: Cv: concha nasalis ventralis, cm: concha nasalis media, cd: concha nasalis dorsalis ve et: endoturbinalia'nin şematik görünümü

Konkaların yapısı, tavşan lateral nazal duvarının anatomisini insanlardan farklı hale getirmektedir. Her biri tek parça olan insan konkalarına karşılık, tavşanda konkalar girintili çıkıntılı sahalardan oluşur. Aynı zamanda etmoturbinal

konkanın, koku fonsiyonunda önemli rol oynadığı da bilinmektedir (30). Maksiller sinüs boşluğu da insanlardan farklı olarak iki kompartmana ayrılmıştır. Bu iki kompartmanı ayıran septa içinde nazolakrimal kanal bulunmaktadır.

İki kompartman, ostium yakınlarında birbirleriyle ilişkilidir. Tavşan maksiller sinüs ostiumu insanlarda olduğu gibi dar ve karışık yollardan burun ile ilişkidir. Tavşan maksiller sinüsü etmoturbinal konkanın arkasındaki dar ve karışık sahaya açılır. Bu özelliği ile de insan maksiller sinüsüne benzerdir (31). Frontal ve sfenoid sinüs tavşanlarda gelişmemiştir. Belirgin bir etmoid sinüse de raslanmamıştır. Moreno'nun çalışmasında bu doğrultudadır (29).



Resim 1: Koronal kesit; maksiller sinüs üst ve alt kompartması, ok; nazolakrimal kanal

Tavşanlardaki maksiler sinüs respiratuar mukoza ile kaplı, bazal lamina üzerinde katmerlenmiş pseudostratifiye silialı epitelden oluşmakta, bu goblet ve bazal hücreler tarafından oluşturulur. Bazal laminanın altında sayısız kan damarları ve seröz glandlar bulunmaktadır (32). Posterior koronal kesit Resim2'de gösterilmiştir.



Resim 2: Posterior koronal kesit

2.4.Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahisi (FESS)

FESS, kronik sinüs hastalıklarının tedavisinde, morbiditesi düşük, başarı oranı yüksek, bir tedavi yöntemidir. FESS'de amaç normal anatomi ve fizyoloji mümkün olduğunca koruyarak, mevcut patolojiyi ortadan kaldırmaktır. FESS yapılırken mümkün olduğunca normal veya normale dönebilecek durumdaki mukoza korunmalı, mukoza eksizyonu yalnızca anahtar noktalardaki ileri derecede hastalanmış veya normale dönüşü mümkün görülmeyen mukoza ile sınırlı tutulmalıdır (33). FESS endikasyonları arasında hastaların semptomları önemli bir yer tutmaktadır. Yapılan çalışmalarda, hastaların preoperatif semptomları arasında ilk sırayı nazal obstrüksiyonun aldığı (%71-94), bunu baş ağrısı ve nazal akıntının takip ettiği rapor edilmiştir. FESS yapılan hastaların % 35'inde septum deviasyonu olduğu bildirilmiştir (34). FESS'de endoskopik müdahaleler genellikle ön etmoid bölge ile sınırlıdır. Bunun nedeni de, paranazal sinüs enfeksiyonlarının sıklıkla bu bölgede ortaya çıkmasıdır (35). Paranazal sinüs patolojilerinde %83 maksiller, %63 ön etmoid, % 57 arka etmoid, %60 frontal ve % 49 sfenoid sinüslerin etkilendiğini bildirmişlerdir (36). Endoskopik sinüs cerrahisi uygulanan hastalarda cerrahi sonuçların değerlendirilmesinde ve karşılaştırılmasında güçlükler vardır. Literatürde bu değerlendirmeler için çeşitli

sınıflandırmalar yapılmıştır. Fakat bugün için FESS'nin sonuçlarının değerlendirilmesinde en geçerli yöntem; hastaların postoperatif olarak asemptomatik olması ve subjektif yakınmalarının geçmesidir (37). FESS'te komplikasyonlar major komplikasyon ve minör komplikasyon olarak iki kısma ayrılır. Major komplikasyonlar: İntraserebral kanama, BOS fistülü, orbital hematom, körlük, diplopi, ciddi kanama, karotid arter yaralanması, santral sinir sistemi defekti, menenjit ve beyin absesi FESS'nin majör komplikasyonlarıdır. Minör komplikasyonlar arasında ise sineşi, lamina papirasea perforasyonu, periorbital ödem ve ekimoz, ciltaltı amfizemi, epistaksis, subkonjonktival kanama, ostium stenozu ve anozmidir (38). Literatürde majör komplikasyonlar %0-1, minör komplikasyonlar %8-14 arasında; ortalama komplikasyon oranı ise % 2-11 arasında rapor edilmiştir (38). Minör komplikasyonlar içinde intranazal sineşiler en sık rastlanılan komplikasyondur (39).

2.4.1.FESS'te Minör Komplikasyonlar:

Periorbital ödem, ekimoz, amfizem, intranazal sineşi, epistaksis enfeksiyon ve anozmidir. Minör komplikasyonlar içinde intranazal sineşiler en sık rastlanılan komplikasyondur. Genellikle orta konka ile lateral duvar arasında olur. Frontal reseste meydana gelebilecek sineşiler frontal sinüzite neden olup tekrar ameliyat gerektirebilir. Kanama ameliyat sırasında veya sonrasında meydana gelen en sık komplikasyonlardan biridir. Bu nedenle kanamanın önlenmesi için gerekli işlemler ameliyat başlamadan yapılır. Uygun sedasyon, hipotansif anestezi, topikal spreyle ve lokal anesteziklerin infiltrasyonu ile sağlanır (40).

2.4.2.FESS'te Majör Komplikasyonlar:

Orbital Hematom: Sıklıkla Lamina papiraseaya gelen darbeler sonucunda oluşur. Klinik olarak ciddi olan durumlarda belirgin proptozis, kemozis, midriazis izlenir. Eğer bu tür ciddi klinik bulgular var ise intraorbital basınç artmıştır ve optik sinir hasarı olabilir. Orbital kanama sıklıkla lamina papiraseayı saran venöz yapıların travmasından dolayı oluşur. Nadiren de olsa anterior ve posterior etmoid arterlere olan travmalar sonucunda gelişebilir (41).

Diplopi: endoskopik sinüs cerrahisi sırasında rektus kaslarına olan yaralanmalar sonucunda gelişir. Medial rektus kası dışında süperior oblik kas zedelenmelerinde de görülebilir (42).

Nazolakrimal kanal hasarı: Lakrimal kese ile etmoid sinüsler birbirleriyle ilişkilidir. Lakrimal kese agger nasi hücresiyle komşudur. Etmoid sinüsler ve doğal maksiler sinüs ostiumu ise lakrimal kanal ile ilişkilidir. Kural olarak antrostomi yapılırken orta konkanın anterior sınırı geçilmemelidir (43).

Intrakranial komplikasyonlar: intrakranial komplikasyonlar en sık görülen majör komplikasyonlardır ve bunların çoğunu BOS fistülleri oluşturur. BOS fistülü genellikle sfenoetmoidektomi sırasında görülür. Cerrahi sırasında ve sonrasında görülen BOS fistülleri %0,3- 0,6 arasında değişir.

Vasküler komplikasyonlar: vasküler komplikasyonlar içinde en trajik ve nadir olanı karotis interna yaralanmasıdır. Bu yaralanmanın engellenmesi için BT sonuçlarının dikkatlice incelenip, sfenoid sinüs ve karotis interna arasındaki ilişki ve dehissanslar değerlendirilmelidir. Stammberger kadavralar üzerinde yaptığı çalışmada internal karotis üzerindeki dehissansların %8 oranında olduğunu saptamıştır (44).

Doku yapıştırıcılarının fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisinde kullanımına dair çalışmalar ve klinik kullanımı doku yapıştırıcıları kısmında tartışılmıştır. (Sayfa21)

2.5. Doku Yapıştırıcıları:

Yara kapanması veya doku tamiri için yapıştırıcıları kullanma fikri, yüzyıllar öncesine uzanır. Çeşitli yapıştırıcılar ve glutinöz maddelerin (balmumu, doğal kauçuk) kullanılmasını takiben, 1940'larda fibrin glue ve 1960'larda siyanoakrilatların keşfi yeni yollar açmıştır. Minimal invaziv cerrahinin gelişmesi, cerrahi sahanın giderek daha fazla minyatürleşmesi yara kapatılmasında altın standart olan sütürlerin özellikle mukozal alanlarda kullanımını zorlaştırmıştır. Cerrahi tedavi başarısı için, etkin yara kapatılması, cilt grefti, transplant ve implantların fiksasyonu hayati öneme sahiptir. Bu alanlarda doku yapıştırıcıları kullanımı bir seçenek olarak karşımıza çıkar (1).

Bir yapıştırıcı, 'bileşenlerin yapısında gereksiz değişikliğe neden olmadan, adezyon veya kohezyon yolu ile maddeleri yapıştıran veya bağlayan non-metalik madde' olarak tanımlanır. (yapıştırıcıların tanımı Alman Terimler Enstitüsü (DIN) standart 16920).

Yapıştırma sürekli laminar bir güç sağlar (45). Medikal uygulamada, adezyonun mekanik ve kimyasal temelleri yanında yaşayan dokunun karakteristikleri de göz önüne alınmalıdır.

Medikal bir doku yapıştırıcısında bulunması gereken özellikler:

a) Biyouyumluluk:

- Belirli bir sürede yıkılma ve emilebilme
- Yapıştırıcı veya yıkım ürünlerinin toksik, karsinogenik veya teratojenik olmaması

- Donma (sertleşme) sırasında minimal ısı üretimi

b)Bileşik gücü:

- Islak ortamda dayanıklı bağlar oluşturabilme
- Yeterli elastisite

c)Uygulama:

- Kolay hazırlama
- Yeterli akışkanlık ve hazır olma süresi
- Değişik bölgelere uygun aplikatör sistemleri
- Minyatürizasyon

d)Diğer:

- Steril edilebilme
- Bozulmadan saklanabilme

Bugüne kadar her ihtiyaca uygun ideal bir doku yapıştırıcı geliştirilememiştir. Son yıllarda yaraları kapatmak için değişik biyolojik ve sentetik yapıştırıcılar kullanılmakta ve iyi sonuçlar alınabilmektedir.

2.5.1 Biyolojik Yapıştırıcılar

2.5.1.1. Fibrin Glue (Tisseel®, Tissucol®, Crosseal®, Beriplast®)

Fibrin yapıştırıcılar, 1940'lerden beri kullanılmaktadır ve en sık kullanılan doku yapıştırıcılardır.

Mekanizma

Yapıştırıcının trombin ve fibrinojen komponentleri; kan koagülasyonunun son fazına benzer bir mekanizma ile, çapraz bağlı fibrini oluştururlar. Fibrinojen konsantrasyonu, dolaşımdaki plazmanın yaklaşık 15-25 katıdır. Böylece fibrin çok daha hızlı oluşur. Fibrin gluedaki diğer bir kilit komponent, faktör 13'tür. Faktör 13, çözünmeyen bir fibrin matriks oluşturur. Ayrıca, fibrin yapıştırıcıların çoğu pek çok antifibrinolitik maddeler (traneksamik asit, aprotinin) içerir. Bunlar fibrinolizi inhibe ederek adezyonu stabil hale getirirler (46).

Avantajlar

- Islak ortamlarda iyi adezyon
- Yapışma sırasında ısı oluşmaz
- Etki zamanı avantajı (30sn)
- Major doku irritasyonu yapmadan birkaç gün içerisinde yıkılma

Dezavantajlar

- Adeziv güç zayıf
- Adezyon strese dayanıklı değil
- Büyükbaş hayvan kaynaklı aprotinin içerdiği için patojen/prion transfer riski (47)

- Kan kaynaklı ürünlerde üreyen patojen transfer riski (48)

Kontrendikasyonlar

- Arteriyel veya fazla miktarda venöz kanamalar
- Heparin ile tetiklenen trombositopeni
- Hayvansal ürünlere intolerans

Sonuç olarak fibrin glue çevresel stresin az olduğu alanlarda yara kapatılması ve orta derecede kanamalarda hemostaz amacıyla kullanılabilir. Ancak adezyon gücü mekanik olarak stresli alanlarda güvenilir değildir.

Rezorpsiyon zamanı uygulanan miktar ve uygulanan alana bağlıdır. İyi kanlanan dokularda (mukoza, nazal, oral, gastrointestinal, parankimatöz organlar) hızlı rezorpsiyon görülebilirken, braditrofik implant alanlarında (orta kulak, septum, kemikler) rezorpsiyon belirgin şekilde uzar (49). Doku kültürü çalışmaları, fibrin yapıştırıcının yara iyileşmesindeki kolaylaştırıcı etkilerini göstermiştir. Selüler yara iyileşmesinin pozitif katkısı (fibroblastlar) önemli role sahiptir (50,51).

2.5.2. Sentetik Yapıştırıcılar

2.5.2.1. Siyanoakrilatlar

Siyanoakrilatların adeziv etkileri, 1959'dan beri ilgi uyandırmıştır (52). Ancak ilk kısa zincir siyanoakrilatların (metil-siyanoakrilat) histotoksik olduğu ve ciddi yabancı cisim reaksiyonuna neden oldukları görülmüştür. İkinci kuşak uzun zincirli siyanoakrilatlar dokuya daha uyumludur (53,54). Zincir uzunluğu arttıkça, toksisite ve adezyonun dayanıklılığı azalır, elastisite ve polimerizasyon zamanı artar.

- 1.kuşak

Metil-siyanoakrilat

-2.kuşak

Etil-2-siyanoakrilat:Epiglu®

N-butil-2- siyanoakrilat: Histoacryl®, Liquiband®

2-octil- siyanoakrilat: Dermabond®

İzobutil- siyanoakrilat: Indermil®

Etil-2- siyanoakrilat + butil akrilat+metakriloksisülfolan: Glubran®

N-butil siyanoakrilat+ metakriloksisülfolan: Glubran 2®

Mekanizma

Hidroksit iyonları ile temas ettiklerinde (kan, su, havadaki nem), siyanoakrilatlar, ekzotermik bir reaksiyon ile uzun, kuvvetli ve su geçirmez zincirler oluştururlar. Oluşan polimer, stabil bir adeziv bağ özelliği gösterir. Polimerizasyon zamanı 20sn ile 2dk arasındadır. Nem çok artarsa reaksiyon çok hızlı ilerler ve gerekli adezyon sağlanamaz.

Avantajlar

- Orta derecede nemli ortamlarda iyi adezyon
- Dayanıklı adezyon

Dezavantajlar

- Toksik yıkım ürünleri
- Polimerizasyon sırasında ısı oluşumu

Kullanım alanı

- Topikal cilt yapıştırıcı

2.5.2.2. Jelatin Resorsinol Formaldehit / Gluteraldehit Yapıştırıcılar (GRF/ GRG): Gluetiss®

Bu maddeler, 1966'da özellikle parankimatöz organlar ve damarları yapıştırmak için piyasaya sürüldüler. Formaldehitin daha az toksik olan dialdehite dönüştürülmesi ile biyouyumlulukları artmıştır.

Mekanizma

Resorsinol ve dialdehit 3 boyutlu bir ağ şeklinde çalışır. Jelatin dolgu görevi görür. Polimerizasyon zamanı 2 dk'dır, yıkım ürünleri siyanoakrilatlardan daha az toksiktir.

Avantajlar

- Fibrin gluedan daha kuvvetli yapışma
- Nemli ortamlarda orta derecede adezyon

Dezavantajlar

Uygulama şekline bağlı olarak otorinolaringolojide kullanımı zordur, çünkü direkt uygulama gereklidir.

Uygulama alanı

- Aort diseksiyonu, aortik kapak yetersizliklerinin rekonstrüksiyonu
- GRG, vasküler cerrahide kullanılmakta ve iyi sonuçlar alınmaktadır.

Özelliklerine bakıldığında otorinolaringolojide kullanıma uygun görünmektedirler. Az sayıda hayvan deneyinde kıkırdak ve mukozayı fıkse etmede iyi sonuçlar alınmıştır (55,56).

2.5.2.3. Albumin Gluteraldehit yapıştırıcı: BioGlue®

Mekanizma

Gluteraldehit molekülleri, eklenen albumin ve uygulanan dokunun proteinleri ile birlikte kovalent bağlarla bağlanır. Polimerizasyon, komponentlerin karıştırılması ile başlar, 2 dk içinde toplam adezyon kapasitesine ulaşılır.

Avantajlar

-Islak ortamda iyi adezyon

Dezavantajlar

-Albumin büyükbaş hayvan kaynaklıdır (allerjik reaksiyon riski)

Kullanım alanı

-Aort diseksiyonu, cilt

Islak ortamlarda iyi adezyon özelliği nedeni ile molekül otolaringolojiye uygun görünüyor. Vasküler cerrahide de iyi sonuçlar alınıyor (57).

2.5.3. Uygulama Alanları

Anlatılan yapıştırıcıların çoğu otorinolaringolojide deneysel veya klinik olarak kullanılmıştır. Ancak tüm uygulamalar için uygun bir doku yapıştırıcısı henüz yoktur.

2.5.3.1. Dış Kulak /Orta Kulak

Potansiyel kullanım alanları

-Kepçe kulak ameliyatları, cilt kapama

-Timpan membran kapatılması (travmatik perforasyonlarda yara kenarlarının yaklaştırılması, fasya ve kartilaj greftin fiksasyonu)

-Ossiküler zincir fiksasyonu, kemikçiklerin birbirine yapıştırılması, transplant (kartilaj, kemikçik) ve implantların (TORP,PORP) fiksasyonu

-İmplant edilebilen işitme cihazlarının fiksasyonu (kohlear implant elektrodu, parsiyel implante işitme cihazların vibratuar elemanları)

-Tavşanlarda auriküler kıkırdığın fiksasyonu için siyanoakrilatlar kullanılmış, komplikasyon görülmemiş ve iyi sonuçlar alınmıştır. Kıkırdak ve

kemik arasındaki adezyonda inflamasyon artışı görülmemiştir. Kanlanması daha iyi olan dokularda, histotostik yan etkiler daha fazla gözlenmiştir (58,59).

Isobutil-siyanoakrilat (Indermil®) ile yapılan bir çalışmada, timpanik membran tamirinde transplantları fiske etmek için kullanılmış. On hastada gecikmiş implant iyileşmesi, granülasyon ve transplant dislokasyonu tespit etmişler (60). Vaka sunumlarında kemikçikler arası adezyonun iyi olduğu söylenmiştir (61). Kulak cerrahisinde siyanoakrilatların kullanımı ile ilgili sistematik çalışmalar yoktur. Granülasyon oluşumu, aşırı inflamasyon birinci kuşak siyanoakrilatlar (metil-siyanoakrilat) ile ilişkilendirilmiştir (62). Diğer yandan uzun zincir siyanoakrilatların (Histoacryl®, Dermabond®, Indermil®) kullanımındaki temel problem mikroskopik sahaya minimal etkin dozda uygulama güçlüğüdür. Eğer çok fazla yapıştırıcı uygulanırsa, polimerizasyon hızlı bir şekilde ilerler, daha fazla ısı açığa çıkar ve doku hasarına yol açabilir. Kontrolsüz uygulamalar ve çeşitli yıkım ürünlerinin artmış konsantrasyonu yan etkilere neden olabilir (63,64,65).

Fibrin gluelar, miringoplastide transplantları fikse etmek için kullanılmıştır. Sakagami ve arkadaşları, 391 kulak ameliyatında fasya veya bağ dokusu kullanmışlar, underlay teknik uygulamışlar, fibrin glue ile fikse ettikleri greftlerde %78 başarı bildirmişlerdir (66). Timpan membran tamiri fibrin glue olamadan yapıldığında başarı şansı düşüktür. Maliyet ve düşük de olsa patojen transfer riski tartışmalıdır. İnkusun uzun kolundaki defektlerin tamirinde fibrin glue yeterince sertlik sağlayamadığı için önerilmez (67).

Sonuç olarak kulak cerrahisinde yapıştırıcıdan beklenen; transplantları, (fasya, kıkırdak) ve implantları (kemikçik, koklear implant elektrodu vb) kesin bir şekilde fikse etmesi ve kepçe kulakta kıkırdaki fikse etmesidir.

Diğer bir problem, mikroskopik kulak cerrahisinde çok küçük dozları, gerekli noktaya verebilecek uygulama sistemlerinin eksikliğidir.

2.5.3.2. Burun /Paranasal Sinüsler

Potansiyel kullanım alanları

-Septoplastide mukozayı örtmek, perforasyon tamiri, turbinoplasti, epistaksis

- Transplant fiksasyonu: kırık, kemik, kompozit greft
- İmplant fiksasyonu: kemik-kırık replasmanı, stentler ve yer tutucular
- Duraplasti

Siyanoakrilatlar, (n-butil-2-siyanoakrilat) septumu anterior spine tespit etmek için hayvan deneylerinde kullanılmıştır. Tavşanlarda bu şekilde sağlam bir fiksasyon sağlanabilmektedir. Yapıştırılan alanda geçici bir inflamasyon oluşmuş ve sekiz haftada ortadan kalkmıştır (68). Dabb ve arkadaşları, nazal kemik ve tipte, kemik transplantları fikse etmek için 2-octyl-siyanoakrilat kullanmışlar. On sekiz aylık takipte hiçbir komplikasyon gelişmemiştir (69). Maksiller sinüs mukozasının kapatılmasında n-butil- siyanoakrilat kullanımı ile hayvan deneylerinde iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir (70).

Fibrin yapıştırıcılar, duraplastide uzun yıllardır güvenle kullanılıyor (71,72,73). Saha büyüdükçe adezyonun dayanıklılığı yetersiz kalmaktadır. Uygulama aparatları endoskopik tekniklere adapte edilmemiştir, dolayısıyla küçük yamaları yapıştırmak çok zordur veya mümkün olmaz.

Septum cerrahisinde, septal hematomları önlemek ve mukozayı fikse etmek amacıyla fibrin yapıştırıcılar kullanılmıştır. Klinik kullanımda hastalarda iyileşme sürecinde herhangi bir sorun görülmemiştir. (100 (74), 57 (75), 11 (76) hastalık 3 ayrı çalışmada). Hayvan deneylerinde ise suboptimal sonuçlar elde edilmiştir. Erkan ve arkadaşları, tavşan nazal mukozasında fibrin glueyu test etmişler. Histolojik olarak mukozal kalınlıkta artma, perikondrium ve kartilaj kalınlığında azalma, kartilajda hasar ve aşırı inflamasyon tespit etmişlerdir (77).

Uygulama şekli ve yapıştırıcı dozunun önemli bir rolü vardır. Eğer sprey şeklinde bir aplikatörle ince bir tabaka yapıştırıcı uygulanabilirse, hem yapıştırıcı dozu azaltılmış, hemde eşit derecede fonksiyonel bir yapışma sağlanmış olur. Ayrıca yıkım ürünlerinin vereceği hasar azaltılabilir (78).

Bir çalışmada endonazal paranazal sinüs cerrahisinde orta konkayı fikse etmek için albumin gluteraldehit glue (BioGlue®) kullanılmış ve iyi sonuçlar bildirilmiştir. Mukozalarda lezyon oluşturulup orta konka septuma BioGlue® yardımı ile fikse edilmiştir. Altı aylık postoperatif takipte 212 hastadan sadece 6 tanesinde konka lateralizasyonu görülmüş ve komplikasyon izlenmemiştir.

Fibrin Glue dura tamirinde transplant (fasya, konka mukozası) ve implantları (allogenik bioimplant, alloplastik maddeler) fikse etmek amacıyla aktif olarak kullanılmaktadır (79). Diğer doku yapıştırıcıların klinik kullanımı ile ilgili çok az sistematik çalışma vardır ve daha çok klinik monitörizasyon şeklinde çalışmalardır.

2.5.3.3. Farinks /Özofagus

Potansiyel kullanım alanları

- Cilt greftlerinin fiksasyonu, mukoza kapatılması
- Fistül kapatılması
- Kanama durdurucu olarak

Üst gastrointestinal sistemde, mukoza kapatılması için ıslak ortamlarda bağlanabilen ve güçlü adezyon sağlayacak bir doku yapıştırıcısına çok ihtiyaç vardır. Dikiş atmak zordur veya etkin olmaz. Dolayısıyla bazı durumlarda sadece doku yapıştırıcı ile kapamak mümkün olabilmektedir.

Bugüne kadar bu bölgede doku yapıştırıcı kullanımı ile ilgili çok az yayın yapılmıştır. Perez ve arkadaşları, 30 hastada diş çekimi sonrası siyanoakrilatlar ile (n-butil-2-siyanoakrilat), mukoza adezyonu denemiş ve iyi sonuçlar almıştır (80). Weerda ve arkadaşları, Zenker divertikülü transeksiyonu sonrası mukozal lezyonu fibrin glue ile kaplamayı tarif etmiştir (81). Küçük iatrojenik özofagus lezyonlarına fibrin glue uygulanmış ve kısmen iyi sonuçlar alınmıştır (82,83,84). Özofagus varislerinde ve uzun süredir kanayan ülserlerde siyanoakrilatlar hemostaz amacıyla kullanılmıştır (85).

Fleksible ve rijit endoskopi için bir çalışma alanı olan üst gastrointestinal yolda, mukozal kapanmayı sağlayacak bir doku yapıştırıcısına kesinlikle ihtiyaç vardır. Altın standart olan dikiş erişim ve teknik sınırlamalar nedeniyle bir seçenek olmaktan uzaktır. Bu zor alanda kullanılacak biyouyumlu doku yapıştırıcısının bozulmuş yara iyileşmesini ve bunun neden olacağı komplikasyonları (fistül, kanama) önlemesi gerekir. Endoskopik kullanıma uygun aparat da geliştirilmelidir.

2.5.3.4. Larinks /Trakea

Potansiyel kullanım alanları

- Transplant fiksasyonu: mukoza-kartilaj
- İmplant fiksasyonu: stent,yer tutucu
- Fistül kapatılması

Solunum yolunda konulan materyalin fikse edilmesi disloke olmaması için elzemdir. Nauman ve Lang, laringeal genişletmede mukoza fiksasyonu için fibrin glue kullanmıştır (86). Trakea ve bronşiyal sistemde yapılan adezyonlar iyi sonuçlar vermiştir. Örneğin akciğer amfizeminde GRG, bronkoplevral fistülde BioGlue® kullanılması gibi (87,88,89). Takagi ve arkadaşları, sıçanların trakeasında yapılan anastomozlarda fibrin gluenun yara iyileşmesi üzerindeki etkisini test etmiş ve dikiş+ fibrin glue grubunda daha az kollojen ve hidroksiprolin oluşumu tespit etmiştir (90). Takahashi ve ark. GRG yapıştırıcısının tek başına dikiş ve dikiş ile birlikte kullanımlarını karşılaştırmış; sütür+GRG grubunda sütür stabilitesi ve trakeal anastomoz kaçakları açısından daha iyi sonuçlar alındığı bildirmiştir (91).

Trakeada adezivler dikişlerin güvenliğini artırmak için kullanılabilir. Çünkü etkisiz bir sütür hayati komplikasyonlara neden olabilir. Ancak insanlarda kullanım için in vitro/in vivo çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.5.3.5. Cilt

En sık kullanılan yapıştırıcılar siyanoakrilatlardır. Pekçok çalışmada dikişle eşdeğer sonuçlar elde edilmiştir (92,93,94,95,96,53). Tüm major kanamalar durdurulmuş olmalıdır. Aksi takdirde polimerizasyon yeterli adezyonu engelleyecek kadar hızlı olur ve çok fazla ısı açığa çıkar. Cilt kapatılmasında siyanoakrilat kullanımı için kontrendikasyonlar; yara enfeksiyonu, geniş defektler, göz çevresi ve mukoz membranlardaki yaralar, ısırıklar ve çok kıllı deridir.

Fırça (LiquiBand®), kanül şeklinde (Histoacryl®) veya emici yüzey şeklinde (Dermabond®) aplikatör uçları vardır.

Fibrin glue hayvan deneylerinde kullanılmış yeterli kararlılıkta adezyon sağlayamamış ancak iyi hemostaz sağlamıştır (97). Marchac ve arkadaşları, sprey

şeklinde fibrin glueyu yüz gerdirme operasyonlarında subkutan olarak kullanmış ve terleme ve ödemde azalma bildirmiştir (98).

Klinik kullanımda dikişlere kıyasla maliyeti göz önüne alırsak; çocuk ve uyumsuz hastalarda, tükürge veya trakeal sekresyonlara maruz kalabilecek cilt alanlarında (perioral, trakeostomi çevresi) kullanımı düşünülebilir.

2.5.3.6. Sinirler

Siniri dikerken, dikişleri garantiye almak veya anastomozu kaplamak için adezivler kullanılmıştır. Hayvan deneylerinde anastomozu kaplamak amacıyla siyanoakrilatlar kullanılmıştır (99). Octyl-2-siyanoakrilat, sinir sütürleriyle kıyaslandığında toksisite ve inflamasyon açısından fark bulunamamıştır. Dikiş grubuna kıyasla, dikiş + adeziv grubunda nöral fonksiyonlar daha hızlı geri dönmüştür. Sebep olarak, adezivlerin sinir için dış splint oluşturduğu fikri ortaya atılmıştır (100). Diğer yazarlar siyanoakrilata (Glubran®) bağlı yabancı cisim reaksiyonu ve fibrozis rapor etmişlerdir (101). Farklı sonuçlar alınmasının sebebi uygulamada yaşanan sıkıntılar, kullanılan miktar ve farklı içerik olabilir.

Fibrin glue, siniri yapıştırmak için kullanılmış ve sadece sütür kullanımı ile karşılaştırılmıştır. Nöral fonksiyonların geri dönüşü incelenmiştir (102,103,104). Otuz altı hastanın dahil edildiği bu klinik çalışmada fasiyal sinir uçları fibrin glue ile yapıştırılmış ve nöral sütürler ile fark görülmemiştir (105).

Periferik sinir cerrahisinde adezivler avantajlıdır. Dış splintleme yapacak mümkün olan minimum dozda noktasal uygulama yapabilmek önemlidir. Sinir sütürlerinin yerini alması düşünülme de , kombine kullanım mantıklı olabilir.

2.5.3.7. Kemikler

Kemik yapıştırıcılar sınırlı endikasyonlarla kullanılır (106). Butil-2-siyanoakrilat, hayvanlarda kraniyal kemikleri fikse etmede denenmiş, iyi sonuçlar elde edilmiştir (107,108,109,110).

Klinik çalışmalar, sınırlı sayıda hasta ile yapılmıştır. Kim, 10 hastada maksiller sinüs, orbita tabanı ve frontal sinüs ön duvarındaki parçalı kırıkları fikse etmede kullanmış, inflamatuvar komplikasyonlar görülmemiştir (111). Metha ve

arkadaşları, 10 hastada mandibula fraktürlerini yapıştırmış ve intermaksiller fiksasyon süresini azaltmıştır (112).

Fibrin glue, genellikle zayıf adezyon sağlar ve konnektif doku üretimini artırır, dolayısıyla osteogenezis azalır (49). Bazı yazarlar hayvan deneylerinde artmış osteoindüktif etkisi olduğunu söylemiştir. Ancak büyük olasılıkla bunun nedeni değişik türlerde osteogenez zamanlamasının farklı olmasıdır (113). Fibrin gluenun hızlı emilimi, instabiliteye neden olur, çünkü bu sürede efektif osteogenez sağlanamaz (114). Fibrin glue kraniyal kemikler gibi osteogenezin az olduğu zor implant sahalarına uygun değildir (115). Adezivlerin kemiklerde konvansiyonel metodlarla kombine kullanımı daha gerçekçi bir yaklaşım olur.

2.5.4. Uygulama Sistemleri

Cilt için kullanılanlar hariç, değişik adezivlerin değişik uygulama sistemlerine ihtiyacı vardır. Başarılı bir adezyon için önemli olan sadece adezivlerin kendisi değildir. İstenilen noktaya, kolayca ve görüşü kapatmadan uygulanabilmelidir. Güncel gelişmeler cilt kapatılması için yapılan kısmi adaptasyonlarla sınırlı kalmıştır. Mikroskopik ve endoskopik minimal invaziv cerrahi için özel uygulama sistemlerine ihtiyaç vardır. Ayrıca uygulama için adeziv materyalin içerik, akışkanlık ve donma zamanı gibi özellikleri de önemlidir. Orta kulakta, mikroskopik görüntüyü engellemeden, küçük yapılarda noktasal yapışma yapılabilirdir. İçerik, akışkanlık ve donma zamanı, milimetrik bir sahada kullanıma uygun olmalıdır. Endonazal uygulamalarda örneğin kafa tabanında noktasal uygulamaya olanak verecek navigasyonlu aplikatörlere ihtiyaç vardır. Endotrakea veya özofagusta hedef sahaya ulaşmak için endoskop kullanılır. Dolayısıyla aplikatör fleksible endoskop kanalları ile uyumlu olmalıdır. Akış karakteristikleri ve donma zamanı uygulama yeri ve hedef nokta arasındaki mesafeye göre ayarlanmalıdır. İki komponenti olan yapıştırıcılar aplikatörün ucunda karışabilmelidir (1).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Deney Hayvan seçimi:

Çalışmamızın başlangıcında, Bülent Ecevit Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan, 27/06/2012 tarihli, 2012-26-27/06 protokol nolu deneysel hayvan çalışması onayı alındı. Çalışma sırasında, Helsinki Nihai Senedi'nde deneysel çalışmalarla ilgili maddelerin tümüne uyuldu. Çalışmamızda ağırlıkları 2,5–3 kg, 14-16 haftalık genç erişkin 20 adet Yeni Zelanda Albino türü tavşan kullanıldı (Resim 3). Tavşanlar, aynı yer ve şartlarda standart laboratuvar yemi ve su ile beslendi. Çalışma sırasında ölen 1 tavşan çalışma dışı bırakıldı.



Resim 3:Uygulama yapılan tavşanla

3.2.Uygulama:

Bülent Ecevit Üniversitesi hayvan deneyleri laboratuvarında, tavşanlara ketamin hydrochoride 10mg/kg intramuskuler ve xylazine 5 mg/kg intramuskuler uygulandı. Anestezi şartı sağlandıktan sonra burun sırtı ve lateral kısmı povidon iodinle boyandı. Burun sırtı ve lateral duvar bölgesine 1 cc jetokain® (Lidokain HCl 20 mg, epinefrin 0.0125 mg/ml.) subkutan uygulandıktan sonra nazal dorsum orta hatta yaklaşık iki cm'lik vertikal insizyon yapılarak periosta ulaşıldı (Resim 4). Periosta vertikal insizyon yapılarak elevatör yardımıyla periost kemikten ayrıldı. Takiben nazal kemiğin orta hizasından ve orta hattın yaklaşık bir cm lateralinden TUR motoru (Universal) yardımıyla her iki maksiller sinüs ön duvarından sinüse girildi (Resim 5). On tavşanın sağ maksiller sinüs içini dolduracak kadar fibrin glue (Tisseel®, Baxter AG, Austria) uygulandı. Grup1 FibGl olarak adlandırıldı. Fibrin glue, iki farklı enjektör içinde bulunan trombin ve fibrinojen komponentleri, bir aplikatör yardımı ile eşit oranda karıştırılarak tek seferde uygulandı. Aynı tavşanların sol maksiler sinüs içine dolduracak kadar serum fizyolojik (SF) uygulandı ve Grup1 SF adı verildi. Aynı şekilde diğer 10 tavşanın sağ maksiller sinüs içini dolduracak kadar siyanoakrilat (oktyl-2-cyanoacrylate, super glue) ve sol maksiller sinüs içine serum fizyolojik verildi. Grup2 CyaAc ve Grup2 SF olarak adlandırıldı. Deney sonrasında kesi yeri atravmatik 3/0 ipek sütür ile kapatıldı. Operasyon sırasında tavşanlara 5 mg/kg intramüsküler seftriakson uygulandı. Çalışma sırasında, siyanoakrilat uygulanan gruptan ölen bir tavşan çalışma dışı bırakıldı. Operasyon sonrası 21. gün tavşanlara intravenöz pentobarbital'le (100 mg/kg) ötenazi uygulandı. Aynı şekilde eski insizyon hattı üstünden nazal dorsum orta hatta yaklaşık iki cm'lik vertikal insizyon yapılarak periosta ulaşıldı. Periosta vertikal insizyon yapılarak elevatör yardımıyla periost kemikten ayrıldı. Maksiller sinüsleri elektrikli testere yardımıyla sagittal olarak çıkartıldı. Ardından patoloji kliniğine gönderildi. Operasyon sırasında kullanılan malzemeler Resim 6'de gösterilmiştir.



Resim 4: Yapılan insizyon



Resim 5: TUR motoru yardımıyla açılmış maksiler sinüs



Resim 6:Deney sırasında kullanılan malzemeler

3.3.Dokuların Histopatolojik İncelenmesi:

Çalışmamızın histopatolojik inceleme aşaması Bülent Ecevit Üniversitesi Patoloji Ana Bilim Dalında gerçekleştirildi. Tavşanların en blok halinde çıkarılan bilateral maksiller sinüsleri %10'luk formaldehit solüsyonu içerisinde 24 saat fikse edildi. Sonrasında elektrolitik kemik dekalsifikasyon cihazında % 15'lik formik asit solüsyonu içinde 20 gün süre ile dekalsifiye edildi. Doku parçaları parafine gömülerek 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Hematoksilen-Eozin (H-E) ile boyanarak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında aynı patolog tarafından ışık mikroskobu ile incelendi. H-E boyalı maksiller sinüs mukoza örnekleri siliyer kayıp, yabancı cisim varlığı, lamina propriyanın fibrozisi, mukoza altındaki kemik yapılarda osteoneogenesis, inflamasyon ve seröz glandlarda kayıp açısından histopatolojik olarak değerlendirildi. Vasküler proliferasyon ve fibrozis ile birlikte, lenfosit ve makrofaj toplanmasının yanısıra, doku yıkım ve onarımı açısından inflamasyon derecelendirildi. Fibrozis, zedelenme alanına fibroblastların göçü ve proliferasyonu ve bu hücreler tarafından

ekstrasellüler matriksin depolanması ile değerlendirildi. Büyümüş skuamöz epitel hücrelerine benzer bir görünümde aktive makrofajların kümelenmesi ile karakterize yabancı cisim reaksiyonu; siliyer kayıp; tip I kollojen anormal gelişimi ile karakterize osteogenezis ve seröz gland kaybı histopatolojik olarak değerlendirildi.

3.4.İstatistiksel değerlendirme:

Çalışmanın istatistiksel analizlerinde, SPSS 13.0 paket program kullanılmıştır. Çalışmada yer alan katagorik değişkenler, sayı ve yüzde ile gösterilmiştir. Katagorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Yates düzeltmeli ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri kullanılmıştır. Çalışmada 1. Tip hata 0,05 alınmıştır.

4.BULGULAR

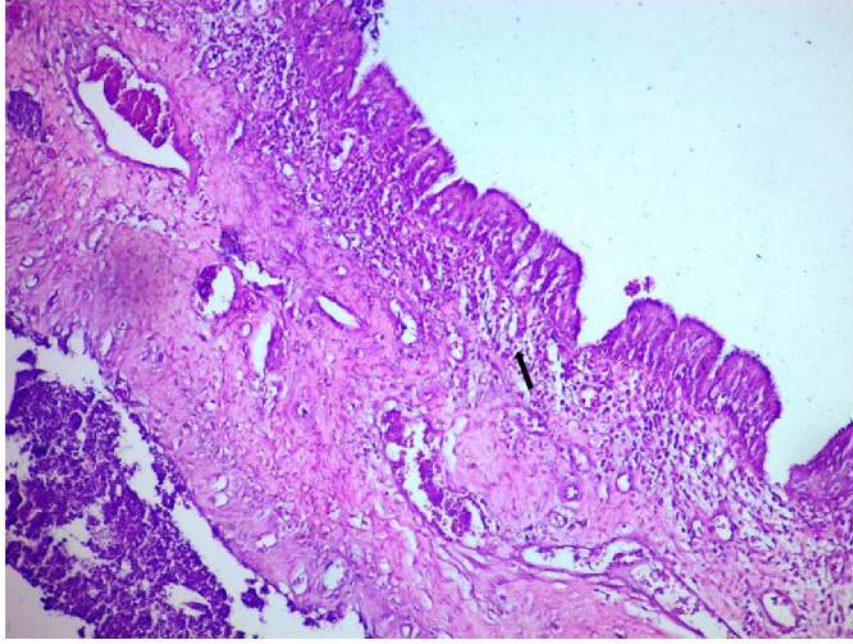
Çalışmanın başlangıcında, tavşanlarımız iki gruba ayrıldı. On tanesinin sağ maksiller sinüs içine fibrin glue uygulandı ve Grup1 FibGl olarak adlandırıldı. Aynı tavşanların sol maksiler sinüs içine SF uygulandı ve Grup1 SF adı verildi. Dokuz ayrı tavşanın sağ maksiller sinüs içine siyanoakrilat uygulandı ve Grup2 CyaAc olarak adlandırıldı. Yine aynı tavşanların sol maksiller sinüs içine SF uygulandı ve Grup2 SF adı verildi.

4.1. İnflamasyon:

Yapılan değerlendirmede, maksiller sinüs mukozasını inflamasyon şiddeti açısından incelediğimizde; Grup1 FibGl'da, %10 hafif, %80 orta, %10 yoğun derecede inflamasyon izlenmiştir. Grup1 SF'de ise, %90 hafif, %10 orta derecede inflamasyon izlenmiştir, yoğun inflamasyon tavşanların hiçbirinde izlenmemiştir. Gruplar arasında Likelihood Ratio testte istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p:0.001). Grup1 FibGl ve Grup1 SF gruplarının histolojik olarak maksiler sinüs mukozasındaki inflamasyon şiddeti oranları Tablo 1'de verilmiştir. Grup1 FibGl'da izlenen orta derece inflamasyon resim 7'de verilmiştir.

	hafif inflamasyon		orta inflamasyon		yoğun inflamasyon	
	sayı	yüzde	sayı	yüzde	sayı	yüzde
Grup1 FibGl	1	10%	8	80%	1	10%
Grup1 SF	9	90%	1	10%	0	0%

Tablo 1: Grup1 FibGl ve Grup1 SF gruplarında inflamasyon şiddeti oranları (p:0.001)

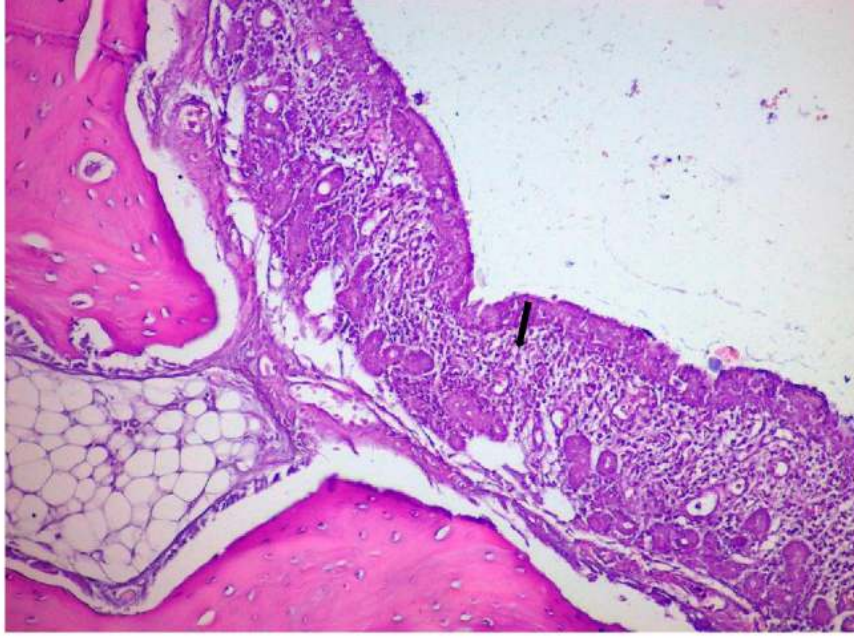


Resim 7: Grup1 FibGl'da izlenen orta derecede inflamasyon (ok) ve seröz gland kaybı (HE X100)

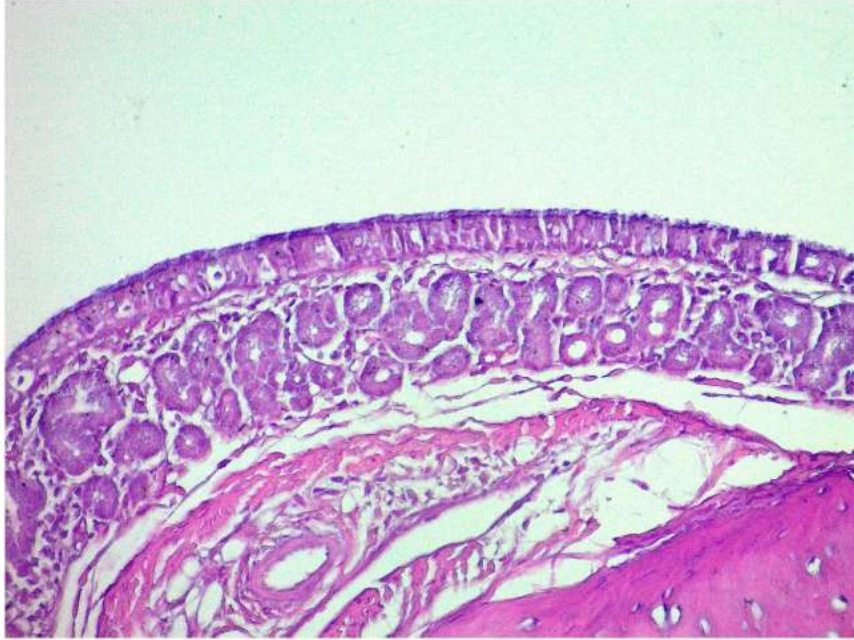
İnflamasyon şiddeti açısından Grup2 CyaAc ve Grup2 SF karşılaştırıldığında; Grup2 CyaAc'da %77,8 oranında hafif inflamasyon, %22,2 orta derecede inflamasyon izlendi. Grup2 SF'de ise %100 hafif inflamasyon izlendi, hiç orta derecede inflamasyon izlenmedi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grup2 CyaAc ve Grup2 SF gruplarının inflamasyon şiddeti oranları Tablo 2'de verilmiştir. Grup2 CyaAc'ta izlenen hafif derecede inflamasyon resim 8'de verilmiştir.

	hafif inflamasyon		orta inflamasyon	
	sayı	yüzde	sayı	yüzde
Grup2 CyaAc	7	%77.8	2	%22.2
Grup2 SF	9	%100	0	%0

Tablo 2: Grup2 CyaAc ve Grup2 SF gruplarının inflamasyon şiddeti oranları



Resim 8: Grup2 CyaAc'ta izlenen hafif derecede inflamasyon (ok) (HE X100)

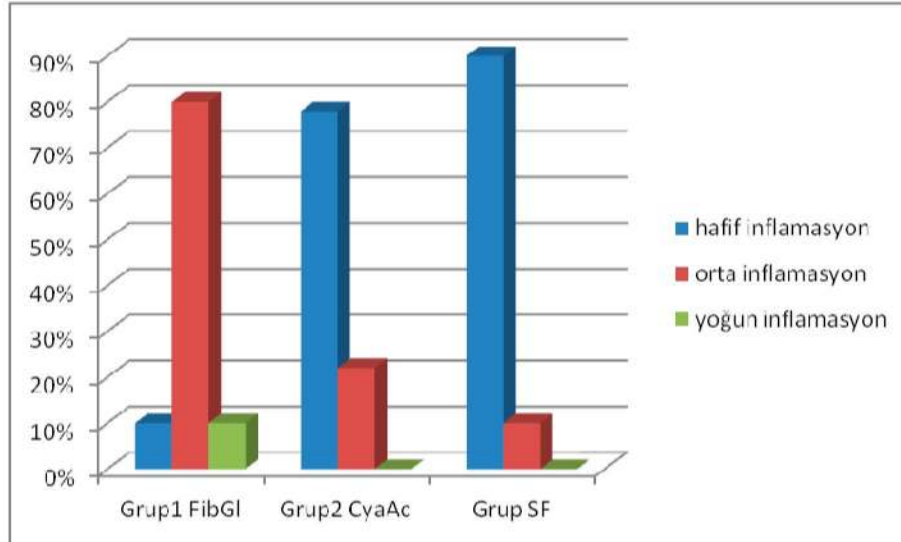


Resim 9: Kontrol grubunda normal sinüs mukozasının görünümü (HE X100)

İnflamasyon şiddeti açısından Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc karşılaştırıldığında; Grup1 FibGl’da, %10 hafif inflamasyon, %80 orta ve %10 ağır derecede inflamasyon izlenmiştir. Grup2 CyaAc’ta ise %77.8 hafif inflamasyon görülürken, %22.2 orta derece inflamasyon izlenmiştir. Yoğun inflamasyon siyanoakrilat grubunda izlenmemiştir. Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. Likelihood Ratio test (p:0.005). Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc gruplarının inflamasyon şiddeti oranları tablo 3’te verilmiştir.

	hafif inflamasyon			orta inflamasyon			yoğun inflamasyon	
	sayı	yüzde		sayı	yüzde		sayı	yüzde
Grup1 FibGl	1	10%		8	80%		1	10%
Grup2 CyaAc	7	%77.8		2	%22.2		0	0%

Tablo 3: Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc gruplarının inflamasyon şiddeti oranları (p:0.005)



Şekil 2: Üç grupta maksiller sinüs mukozasında inflamasyon oranları

	hafif inflamasyon		orta inflamasyon		yoğun inflamasyon	
	sayı	yüzde	sayı	yüzde	sayı	yüzde
Grup1 FibGl	1	10%	8 * [¥]	80%	1	10%
Grup2 CyaAc	7	%77.8	2*	%22.2	0	0%
Grup SF	9	%90	1 [¥]	%10	0	%0

Tablo 4: Üç grupta inflamasyon oranları birlikte gösterilip istatistiksel farklı ikililer ayrı işaretlerle belirtilmiştir

*p:0.005 Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc arasında

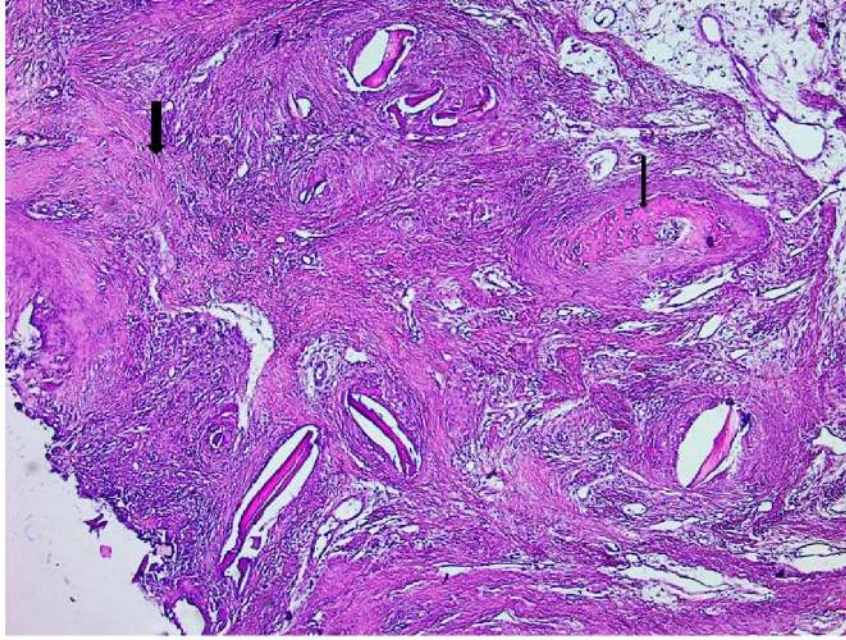
[¥]p:0.001 Grup1 FibGl ve Grup SF arasında

4.2. Fibrozis:

Maksiller sinüs mukozası lamina proprialarında fibrozis açısından değerlendirildiğinde; Grup1 FibGl'de, %100 oranında fibrozis izlenirken, Grup1 SF'te ise %100 oranında fibrozis izlenmemiştir. Grup1 FibGl ve Grup1 SF grupları arasında istatistiksel olarak Continuity Correction teste anlamlı fark vardır ($p<0.001$). Grup1 FibGl ve Grup1 SF gruplarının fibrozis oranları tablo 5'te verilmiştir. Grup1 FibGl'da izlenen fibrozis resim 10'da verilmiştir.

	Fibrozis Var		Fibrozis Yok	
	sayı	yüzde	sayı	yüzde
Grup1 FibGl	10	100%	0	0%
Grup1 SF	0	0%	10	100%

Tablo 5: Grup1 FibGl ve Grup1 SF gruplarının fibrozis oranları ($p<0.001$)



Resim 10: Grup1 FibG1’da izlenen fibrozis (kalın ok) ve osteoneogenezis (ince ok) (HE X100)

Grup2 CyaAc ve Grup2 SF gruplarında maksiller sinüs mukozası lamina propria da fibrozis açısından değerlendirildiğinde; Grup2 CyaAc’ta %33.3 oranında fibrozis izlenirken, %66.7 oranında fibrozis izlenmemiştir. Grup2 SF’de ise %100 oranında fibrozis izlenmemiştir. Grup2 CyaAc ve Grup2 SF arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Grup2 CyaAc ve Grup2 SF gruplarında fibrozis oranları tablo 6’te verilmiştir.

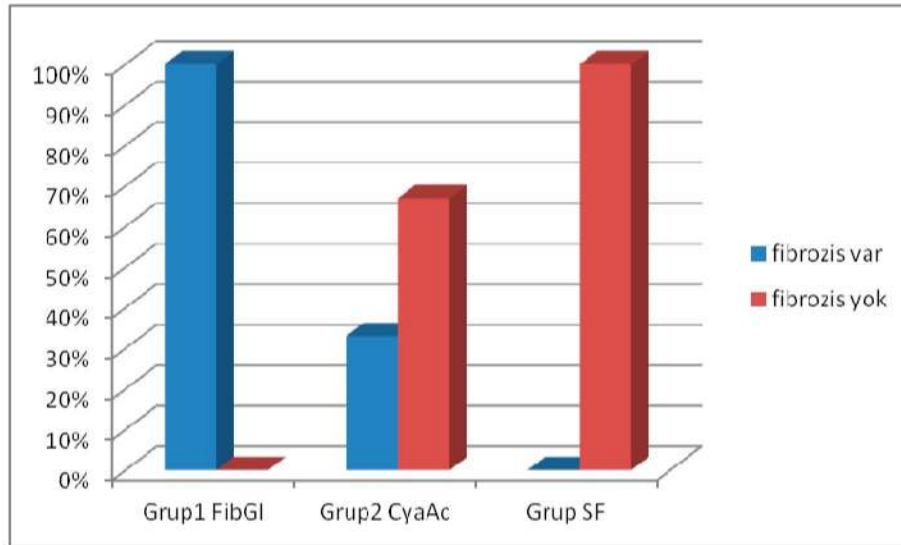
	Fibrozis Var		Fibrozis Yok	
	sayı	yüzde	sayı	yüzde
Grup2 CyaAc	3	%33.3	6	%66.7
Grup2 SF	0	0%	9	100%

Tablo 6: Grup2 CyaAc ve Grup2 SF gruplarında fibrozis oranları

Maksiller sinüs mukozası lamina propriada fibrozis açısından Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc karşılaştırıldığında; Grup1 FibGl’da %100 fibrozis izlenirken, Grup2 CyaAc’ta %33.3 oranında fibrozis izlenirken, %66.7 fibrozis izlenmemiştir. Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc arasında Fisher’s Exact testte istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi (p:0.003). Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc gruplarında fibrozis oranları tablo 7’de verilmiştir.

	Fibrozis Var		Fibrozis Yok	
	sayı	yüzde	sayı	yüzde
Grup1 FibGl	10	100%	0	0%
Grup2 CyaAc	3	%33.3	6	%66.7

Tablo 7:Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc fibrozis oranları (p:0.003)



Şekil 3: Maksiller sinüs mukozasında fibrozis oranları

	Fibrozis Var		Fibrozis Yok	
	sayı	yüzde	sayı	yüzde
Grup1 FibGl	10* ^Y	100%	0	0%
Grup2 CyaAc	3*	%33.3	6	%66.7
Grup SF	0 ^Y	%0	10	%100

Tablo 8: Üç grupta fibrozis birlikte gösterilip istatistiksel farklı ikililer ayrı işaretlerle belirtilmiştir

*p: 0.003 Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc arasında

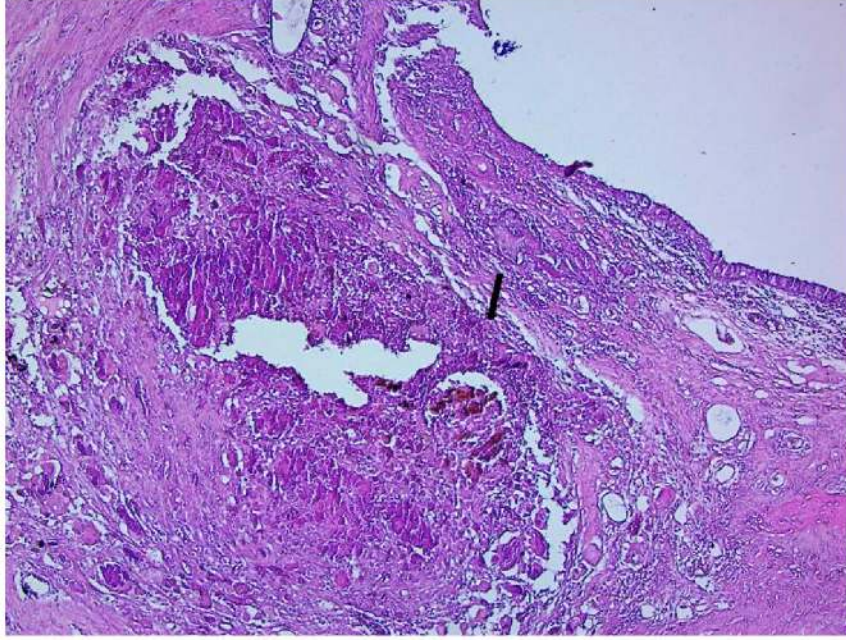
^Y<p:0.001 Grup1 FibGl ve Grup SF arasında

4.3.Yabancı cisim reaksiyonu:

Maksiller sinüs mukozasında yabancı cisim reaksiyonu incelendiğinde; Grup1 FibGl'da %70 oranında yabancı cisim reaksiyonu izlenirken, %30 oranında yabancı cisim reaksiyonu izlenmemiştir. Grup1 SF'de ise, %100 oranında yabancı cisim reaksiyonu izlenmemiştir. Grup1 FibGl ve Grup1 SF arasında Fisher's Exact testte istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p:0.003). Grup1 FibGl ve Grup1 SF gruplarında yabancı cisim reaksiyonu oranları tablo 9'de verilmiştir. Grup1 FibGl'da izlenen yabancı cisim reaksiyonu resim 11'de verilmiştir.

	Yabancı cisim reaksiyonu var		Yabancı cisim reaksiyonu yok	
	sayı	yüzde	sayı	yüzde
Grup1 FibGl	7	70%	3	30%
Grup1 SF	0	0%	10	100%

Tablo 9: Grup1 FibGl ve Grup1 SF gruplarında yabancı cisim reaksiyonu oranları (p:0.003)



Resim 11: Grup1 FibGl’da izlenen yabancı cisim reaksiyonu (ok) (HE X100)

Yabancı cisim reaksiyonu incelendiğinde; Grup2 CyaAc ve Grup2 SF gruplarının her ikisinde de %100 oranında yabancı cisim reaksiyonu izlenmemiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Grup2 CyaAc ve Grup2 SF gruplarında yabancı cisim reaksiyonu oranları tablo 10’de verilmiştir.

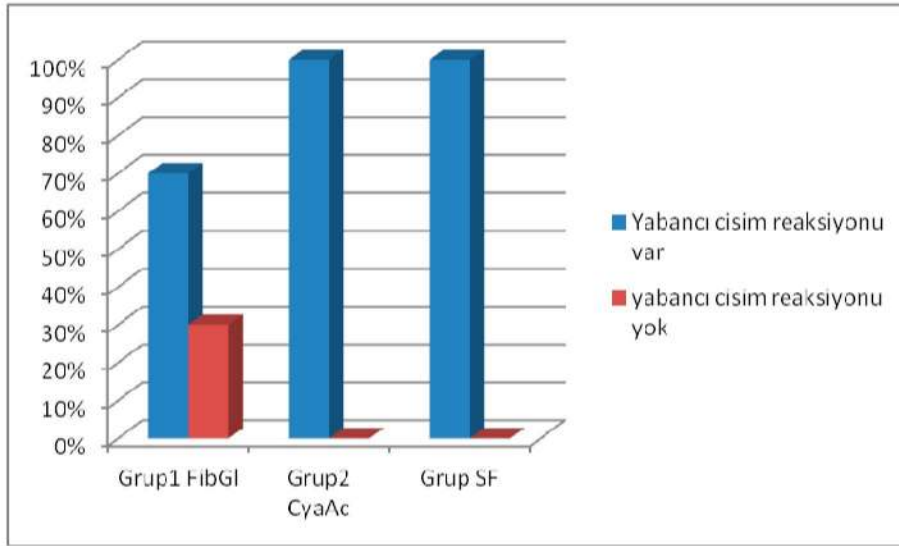
	Yabancı cisim reaksiyonu yok	
	sayı	yüzde
Grup2 CyaAc	9	100%
Grup2 SF	9	100%

Tablo 10: Grup2 CyaAc ve Grup2 SF gruplarında yabancı cisim reaksiyonu oranları

Yabancı cisim reaksiyonu açısından Grup1 FibGl ve Grup2CyaAc karşılaştırıldığında; Grup1 FibGl’da %70 oranında yabancı cisim reaksiyonu gözlenirken, %30 oranında yabancı cisim reaksiyonu gözlenmedi. Grup2 CyaAc’ta ise %100 oranında yabancı cisim reaksiyonu izlenmedi. Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc grupları arasında Fisher’s Exact testte istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p:0.003). Grup1 FibGl ve Grup2CyaAc gruplarındaki yabancı cisim reaksiyonu oranları tablo 11’de verilmiştir.

	Yabancı cisim reaksiyonu var		Yabancı cisim reaksiyonu yok	
	Sayı	yüzde	sayı	yüzde
Grup1 FibGl	7	70%	3	30%
Grup2 CyaAc	0	0%	9	100%

Tablo 11: Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc gruplarındaki yabancı cisim reaksiyonu oranları (p:0.003)



Şekil 4: Maksiller sinüs mukozasında yabancı cisim reaksiyonu oranları

	Yabancı cisim reaksiyonu var		Yabancı cisim reaksiyonu yok	
	Sayı	yüzde	sayı	yüzde
Grup1 FibGl	7* [¥]	70%	3	30%
Grup2 CyaAc	0*	0%	9	100%
Grup SF	0 [¥]	%0	10	%100

Tablo 12: Üç grupta yabancı cisim reaksiyonu oranları birlikte gösterilip istatistiksel farklılıklar ayrı işaretlerle belirtilmiştir

*p:0.003 Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc arasında

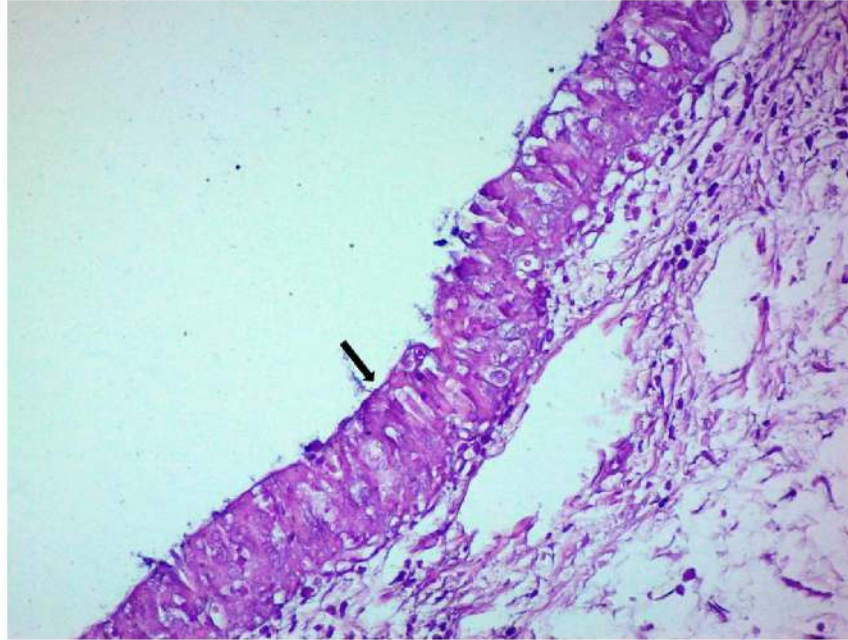
[¥]p:0.003 Grup1 FibGl ve Grup SF arasında

4.4.Siliyer kayıp:

Maksiller sinüs mukozasında siliyer kayıp değerlendirildiğinde; Grup1 FibGl'da %90 oranında siliyer kayıp izlenmiştir. Grup1 SF'de ise %100 oranında siliyer kayıp izlenmemiştir. Grup1 FibGl ve Grup1 SF grupları arasında Fisher's Exact testte istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.001$). Grup1 FibGl ve Grup1 SF gruplarındaki siliyer kayıp oranları tablo 13'da verilmiştir. Grup1 FibGl'da izlenen siliyer kayıp resim 12'de verilmiştir.

	Siliyer kayıp var		Siliyer kayıp yok	
	sayı	yüzde	sayı	yüzde
Grup1 FibGl	9	90%	1	10%
Grup1 SF	0	0%	10	100%

Tablo 13: Grup1 FibGl ve Grup1 SF gruplarındaki siliyer kayıp oranları ($p<0.001$)



Resim 12: Grup1 FibGl'da yüzey epitelinde siliyer kayıp (ok) (HE X200)

Grup2 CyaAc grubunda, %33.3 siliyer kayıp izlenirken, %66.7 oranında siliyer kayıp izlenmemiştir. Grup2 SF grubunda ise, %100 oranında siliyer kayıp izlenmemiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Grup2 CyaAc ve Grup2 SF gruplarındaki siliyer kayıp oranları tablo 14’de verilmiştir .

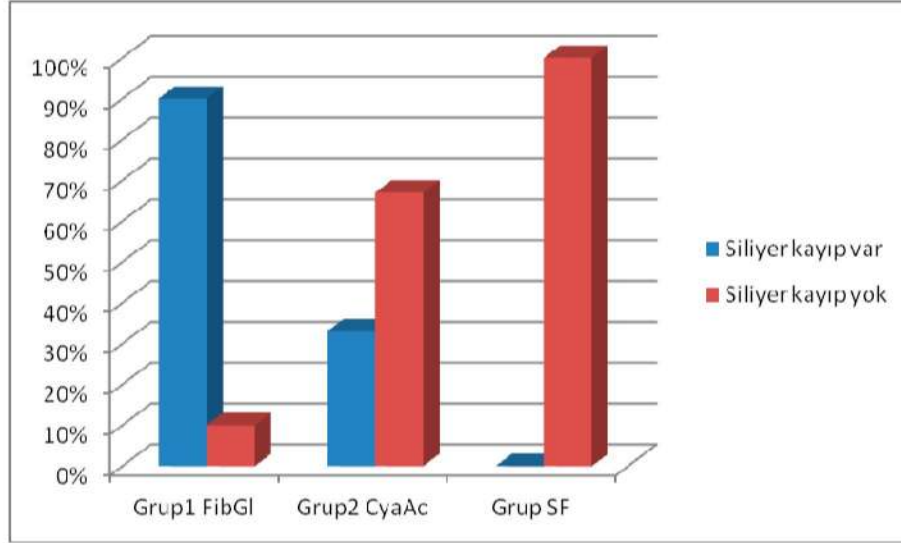
	Siliyer kayıp var		Siliyer kayıp yok	
	sayı	yüzde	sayı	yüzde
Grup2 CyaAc	3	%33.3	6	%66.7
Grup2 SF	0	0%	9	100%

Tablo 14: Grup2 CyaAc ve Grup2 SF gruplarındaki siliyer kayıp oranları

Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc karşılaştırıldığında; Grup1 FibGl’da %90 oranında siliyer kayıp izlenirken, %10 oranında siliyer kayıp izlenmemiştir. Grup2 CyaAc’ta %33.3 oranında siliyer kayıp izlenirken, %66.7 oranında siliyer kayıp izlenmemiştir. Gruplar arasında Fisher’s Exact testte istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p:0.02). Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc gruplarında izlenen siliyer kayıp oranları, tablo 15’de verilmiştir.

	Siliyer kayıp var		Siliyer kayıp yok	
	sayı	yüzde	sayı	yüzde
Grup1FibGl	9	90%	1	10%
Grup2 CyaAc	3	%33.3	6	%66.7

Tablo 15: Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc gruplarında izlenen siliyer kayıp oranları (p:0.02)



Şekil 5: Maksiller sinüs mukozasında siliyer kayıp oranları

	Siliyer kayıp var		Siliyer kayıp yok	
	sayı	yüzde	sayı	yüzde
Grup1FibGl	9* [¥]	90%	1	10%
Grup2 CyaAc	3*	%33.3	6	%66.7
Grup SF	0 [¥]	%0	10	%100

Tablo 16: Üç grupta siliyer kayıp oranları birlikte gösterilip istatistiksel farklı ikililer ayrı işaretlerle belirtilmiştir

*p:0.02 Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc arasında

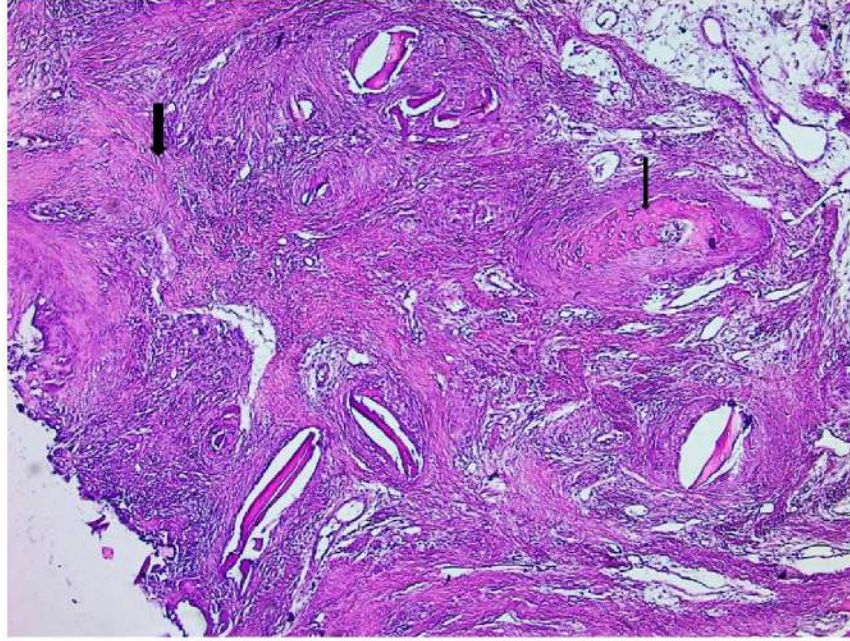
[¥]p:<0.001 Grup1 FibGl ve Grup SF arasında

4.5.Osteogenesis:

Osteogenesis açısından incelendiğinde; Grup1 FibGl'da %50 oranında osteogenesis izlenirken, %50 oranında izlenmemiştir. Grup1 SF'te ise %100 oranında osteogenesis izlenmemiştir. Gruplar arasında Fisher's Exact teste istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p:0.03). Grup1 FibGl ve Grup1 SF gruplarında osteogenesis oranları tablo 17'te verilmiştir. Grup1 FibGl'da izlenen osteogenesis resim 13'te verilmiştir.

	Osteogenesis var		Osteogenesis yok	
	sayı	yüzde	sayı	yüzde
Grup1 FibGl	5	50%	5	50%
Grup1 SF	0	0%	10	100%

Tablo 17: Grup1 FibGl ve Grup1 SF gruplarında osteogenesis oranları (p:0.03).



Resim 13: Grup1 FibGl'da izlenen fibrozis (kalın ok) ve osteogenesis (ince ok) (HE X100)

Grup2 CyaAc ve Grup2 SF karşılaştırıldığında; Grup2 CyaAc'ta %33.3 oranında osteogenesis izlenirken, %66.7 oranında osteogenesis izlenmemiştir. Grup2 SF'te ise %100 oranında osteogenesis yoktur. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Grup2 CyaAc ve Grup2 SF gruplarında osteogenesis oranları tablo 18'te verilmiştir.

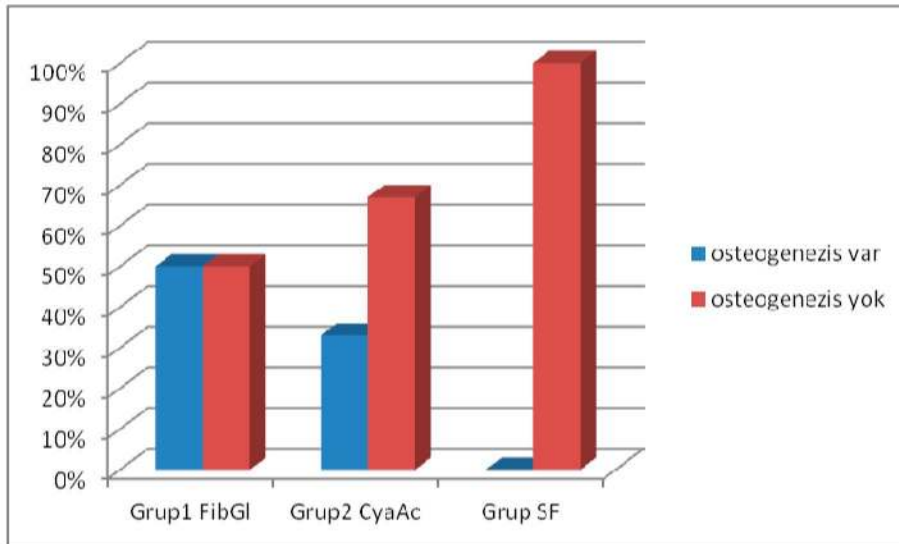
	Osteogenezis var		Osteogenezis yok	
	sayı	yüzde	sayı	yüzde
Grup2 Cya Ac	3	%33.3	6	%66.7
Grup2 SF	0	0%	9	100%

Tablo 18: Grup2 CyaAc ve Grup2 SF gruplarında osteogenezis oranları

Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc osteogenezis açısından karşılaştırıldığında; Grup1 FibGl'da %50 oranında osteogenezis izlenirken, %50 oranında osteogenezis izlenmemiştir. Grup2 CyaAc'ta ise %33.3 oranında osteogenezis izlenirken, %66.7 osteogenezis izlenmemiştir. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc gruplarında osteogenezis oranları tablo 19'te verilmiştir.

	Osteogenezis var		Osteogenezis yok	
	sayı	yüzde	sayı	yüzde
Gup1 FibGl	5	50%	5	50%
Grup2 CyaAc	3	%33.3	6	%66.7

Tablo 19: Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc gruplarında osteogenezis oranları



Şekil 6: Maksiller sinüs mukozasında osteogenezis oranları

	Osteogenezis var		Osteogenezis yok	
	sayı	yüzde	sayı	yüzde
Gup1 FibGl	5*	50%	5	50%
Grup2 CyaAc	3	%33.3	6	%66.7
Grup SF	0*	%0	10	%100

Tablo 20: Üç grupta osteogenezis oranları birlikte gösterilip istatistiksel farklı grup işaretlenmiştir

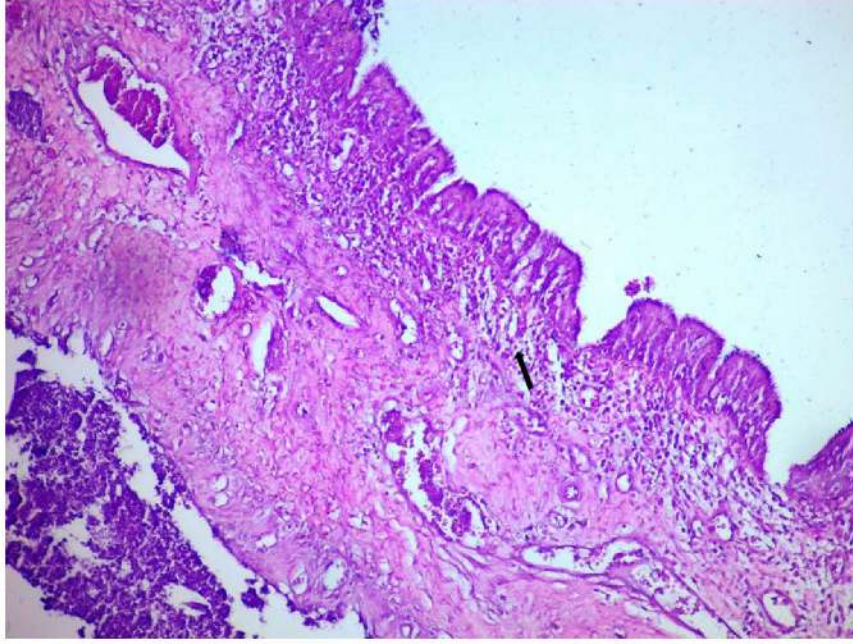
*p:0.03 FibGl ve Grup SF arasında

4.6.Seröz Gland Kaybı:

Seröz gland kaybı açısından incelendiğinde; Grup1 FibGl'da %100 oranında seröz gland kaybı izlenirken; Grup1 SF grubunda %10 oranında seröz gland kaybı varken, %90 oranında seröz gland kaybı yoktur. Grup1 FibGl ve Grup1 SF grupları arasında Fisher's Exact testte istatistiksel olarak anlamlı fark vardır (p:<0.001). Grup1 FibGl ve Grup1 SF gruplarında seröz gland kaybı oranları tablo 21'de verilmiştir. Grup1 FibGl'da izlenen seröz gland kaybı resim 14'te verilmiştir.

	Seröz gland kaybı var		Seröz gland kaybı yok	
	sayı	yüzde	sayı	yüzde
Gup1 FibGl	10	100%	0	0%
Grup1 SF	1	10%	9	90%

Tablo 21: Grup1 FibGl ve Grup1 SF gruplarında seröz gland kaybı oranları (p:<0.001)



Resim 14: Grup1 FibGl'da izlenen orta derecede inflamasyon (ok) ve seröz gland kaybı (HE X100)

Grup2 CyaAc ve Grup2 SF karşılaştırıldığında; Grup2 CyaAc'ta %33.3 oranında seröz gland kaybı izlenirken, %66.7 oranında seröz gland kaybı yoktu. Grup2 SF'te ise %100 oranında seröz gland kaybı izlenmedi. Grup2 CyaAc ve Grup2 SF grupları arasında, seröz gland kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Grup2 CyaAc ve Grup2 SF gruplarında, seröz gland kaybı oranları tablo 22'de verilmiştir.

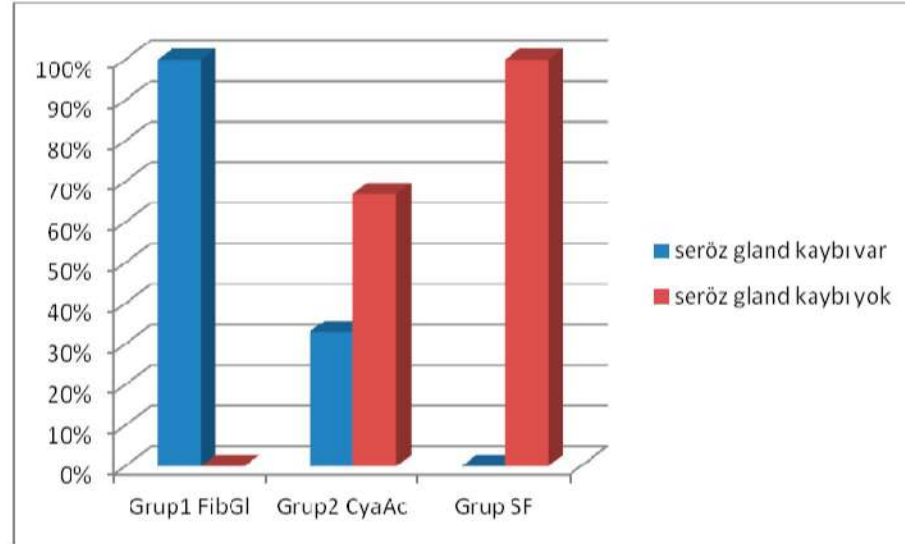
	Seröz gland kaybı var		Seröz gland kaybı yok	
	sayı	yüzde	sayı	yüzde
Gup2 CyaAc	3	%33.3	6	%66.7
Grup2 SF	0	0%	9	100%

Tablo 22: Grup2 CyaAc ve Grup2 SF gruplarında seröz gland kaybı oranları

Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc karşılaştırıldığında; Grup1 FibGl'da seröz gland kaybı oranı %100 iken; Grup2 CyaAc'ta seröz gland kaybı %33.3 oranında izlenmiştir. Grup2 CyaAc grubunda %66.7 oranında seröz gland kaybı yoktu. Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc grupları arasında seröz gland kaybı açısından Fisher's Exact testte istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p:0.003). Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc gruplarında seröz gland kaybı oranları tablo 23'de verilmiştir.

	Seröz gland kaybı var		Seröz gland kaybı yok	
	sayı	yüzde	sayı	yüzde
Gup1 FibGl	10	100%	0	0%
Grup2 CyaAc	3	%33.3	6	%66.7

Tablo 23: Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc gruplarında seröz gland kaybı oranları (p:0.003)



Şekil 7: Maksiller sinüs mukozasında seröz gland kaybı oranları

	Seröz gland kaybı var		Seröz gland kaybı yok	
	sayı	yüzde	sayı	yüzde
Gup1 FibGl	10* ^Y	100%	0	0%
Grup2 CyaAc	3*	%33.3	6	%66.7
Grup SF	0 ^Y	%0	10	%100

Tablo 24: Üç grupta seröz gland kaybı oranları birlikte gösterilip istatistiksel farklı ikililer aynı işaretlerle belirtilmiştir

*p:0.003 Grup1 FibGl ve Grup2 CyaAc arasında

^Yp:<0.001Grup1 FibGl ve Grup SF arasında

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda, otolaringolojide en sık kullanılan doku yapıştırıcıları olan fibrin glue ve siyanoakrilatın, maksiller sinüs mukozası üzerindeki histopatolojik etkileri tavşan modelinde gösterilmiş ve etkileri birbirleriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda fibrin glue grubunda, hem siyanoakrilat hem de kontrol grubuna göre inflamasyon derecesi, fibrozis, yabancı cisim reaksiyonu, siliyer kayıp, osteogenezis ve seröz gland kaybında artış açısından, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Siyanoakrilat grubunda, kontrol grubuna göre bu parametreler açısından fark saptanmamıştır.

İnsan vücudu, pek çok vakada, yumuşak ve sert doku yaralanmalarını tamir edebilme kapasitesine sahiptir. Genellikle bu, yara kenarlarının sütür veya *stapler* ile mekanik olarak yaklaştırılması ile sağlanır. Sinüs mukozasında, temel sütür tekniklerinin uygulanması, mukozanın hassaslığı ve ulaşımın zor olması nedeniyle zordur. Minimal invaziv cerrahinin gelişmesi, cerrahi sahanın giderek daha fazla küçülmesi, yara kapatılmasında altın standart olan sütürlerin özellikle mukozal alanlarda kullanımını zorlaştırmıştır (1). Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisinde, iatrojenik yaralanmalar sıklıkla lamina kribrosaya komşu anterior etmoid bölgede görülür. Lamina kribrosa, çok fragil bir alandır; orta konkanın kafa tabanına yapıştığı yer, anterior ve posterior etmoidal arterlerin kanalları gibi alanlarda da defekt ve dehissanslar oluşabilir. İatrojenik yaralanmalar sonucunda BOS kaçağı oluştuğunda fistülün kapatılması için kas, fascia, *bonewax*, *bonypate*, mukoperikondrial flep, dural flep, doku yapıştırıcısı ve yağ gibi pek çok materyal ve teknik kullanılabilir (116).

Yara kapanması veya doku tamiri için yapıştırıcıları kullanma fikri, yüzyıllar öncesine uzanır. 1940'larda fibrin glue ve 1960'larda siyanoakrilatların keşfedilmesiyle canlı dokuda potansiyel kullanım yolu açılmıştır. Mukozal perforasyon tamirinde sıvı doku yapıştırıcıları kullanılmaya başlamıştır (117).

Cerrahi tedavi başarısı için, etkin yara kapatılması, cilt grefti, transplant ve implantların fiksasyonu hayati öneme sahiptir. Bu alanlarda doku yapıştırıcıları kullanımı bir seçenek olarak karşımıza çıkar. Son yıllarda yaraları kapatmak için değişik biyolojik ve sentetik yapıştırıcılar kullanılmakta ve iyi sonuçlar

alınabilmektedir. Ancak tüm uygulamalar için ideal bir doku yapıştırıcısı geliştirilememiştir (1).

Otorinolaringolojinin her alanında doku yapıştırıcılarını kullanabilmek; cerrahi sonuçları garantiye alabilmek, komplikasyonları önleyebilmek ve maliyetleri azaltabilmek için ilgi çekicidir. Günümüzde doku yapıştırıcılarının sadece duraplastide, hemostaz ve cilt kapamada kullanımı yaygın kabul görmüştür. Diğer tüm alanlarda doku yapıştırıcıları sadece hayvan deneylerinde veya klinikte sınırlı sayıda olguda kullanılmıştır (1). Fibrin glue ve siyanoakrilat ile, özellikle burun ve sinüs mukozası üzerine daha önce yapılan deneysel çalışmalar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

	Doku Yapıştırıcı	Deney Hayvanı	Uygulanan Doku	Takip Süresi	Sonuçlar
Bizim Çalışma (2013)	Fibrin glue/ siyanoakrilat	Tavşan	Maksiller sinüs mukozası	3 hft	Fibrin glue, hem siyanoakrilat hem de kontrol grubuna göre inflamasyon derecesi, fibrozis, yabancı cisim reaksiyonu, silier kayıp, osteogenezis ve seröz gland kaybında artış açısından, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Siyanoakrilat grubunda, kontrol grubuna göre bu parametreler açısından fark saptanmamıştır.
Erkan (2007)	Fibrin glue	Tavşan	Nazal mukoza (mukoperikondrial flep)	3. ve 6. hft	Mukozal kalınlıkta artma, perikondrium ve kartilaj kalınlığında azalma, kartilajda hasar, aşikar inflamasyon, siliyer ve goblet hücre kaybı ve fibrozis tespit edilmiş
Altuntaş (2011)	Fibrin glue	Rat	Maksiller sinüs mukozası	21. gün	Fibroblast proliferasyonu , vasküler proliferasyon, fibrozis, inflamatuvar hücre infiltrasyon skorları, ödem ve nekrozis oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış
Vries (2002)	Fibrin glue	Rat	Nöral doku	1,3,7 ve 28.gün	7. günde inflamasyonda artış izlenirken, 28. günde anlamlı fark izlenmemiştir; nöronal hasar, gliozis, ödem ve fibroplaside kontrol grubuna göre fark izlenmemiş
Choi (2006)	Siyanoakrilat	Tavşan	Maksiller sinüs mukozası	2 hft	Damakta mukozasında perforasyon sahasında bağ dokusu artışı izlenmiş ancak seröz gland içermediği görülmüştür, inflamasyon ve sitotoksiste izlenmemiştir
Çelik (2006)	N-butil-siyanoakrilat	Tavşan	Septal kartilaj	3.-12. hft	İlk haftalarda izlenen inflamasyon 8. hft dan itibaren görülmemiştir. Hiçbir dokuda nekroz ve yabancı cisim reaksiyonu saptanmamış.
Alkan (2007)	N-butil-siyanoakrilat	Tavşan	Septal kartilaj	3.-12. hft	Geçici inflamasyon 8. haftada ortadan kalkmış, hiçbir grupta yabancı cisim reaksiyonu, nekroz veya histotoksiste izlenmemiş
Costa (2006)	Butil-2-siyanoakrilat, GRF, sütür	Tavşan	Kartilaj	2,6 ve 12.hft	İnflamatuvar reaksiyon açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır
Dabb (2001)	2-octyl-siyanoakrilat	Hasta	Nazal kemik	18 ay	Nasal mukozada inflamasyon, eritem ve fibrozis izlenmemiştir
Petter-Puchner (2010)	Fibrin glue/ siyanoakrilat	Tavşan	Akciger	14 gün	Siyanoakrilat grubunda daha fazla inflamasyon ve erken dönemde ısı artışı izlenmiş
Wieken (2002)	Fibrin glue/ siyanoakrilat	Rat	Nöral dokuda	2,4 ve 6 hft	Siyanoakrilatın, yabancı cisim reaksiyonu tipinde inflamasyona neden olduğunu ve sinir çapını 2/3 oranında azaltabileceği bulunmuştur

Tablo 25: Fibrin glue ve siyanoakrilat ile yapılan çalışmalar

Literatürde otolaringolojide doku yapıştırıcıları kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda çoğunlukla kemik, kartilaj gibi daha az kanlanan dokulardaki histopatolojik etkiler değerlendirilmiştir. Farklı doku yapıştırıcılarının, histopatolojik etkilerini karşılaştıran çalışma sayısı kısıtlıdır. Çalışmamızda, farklı

olarak, doku yapıştırıcılarının, kanlanması fazla olan maksiller sinüs mukozasındaki etkileri değerlendirilmiştir ve en sık kullanılan iki doku yapıştırıcısı karşılaştırılmıştır. Deneysel olarak tavşan respiratuar mukozasında fibrin gluenun etkilerini değerlendiren (77) bir çalışma bulunmaktadır, ratta benzer bir çalışma vardır (118). Tavşan respiratuar mukozasında siyanoakrilat ile yapılan çalışma yoktur. Siyanoakrilat damak mukozasında bir çalışmada perforasyonların kapatılması için kullanılmıştır (70). İki doku yapıştırıcısını respiratuar mukozada karşılaştıran her hangi bir çalışma yapılmamış, farklı dokularda karşılaştırma çalışmaları yapılmıştır (119, 101).

Çalışmamızda fibrin glue ile inflamasyon artışı saptanmıştır. İnflamasyon açısından fibrin gule ile yapılan diğer çalışmalara bakıldığında; Erkan ve arkadaşları, 19 tavşanda, nasal mukoperikondrial flebi fibrin glue ile septal kartilaja fikse etmiş; 3. ve 6. haftalarda mukoza ve kıkırdaktaki kısa ve uzun dönem histopatolojik değişiklikleri değerlendirmiştir. Histolojik olarak aşıkır inflamasyon tespit etmişlerdir (77). Bu çalışma sonucunda ayrıca mukozal kalınlıkta artma, perikondrium ve kartilaj kalınlığında azalma, kartilajda hasar, siliyer ve goblet hücre kaybı ve fibrozis tespit edilmiştir. Altuntaş ve arkadaşları, fibrin gluenun rat maksiller sinüs mukozasındaki histopatolojik etkilerini değerlendirdikleri çalışmada, 21. günde, fibrin glue ile serum fizyolojik arasında inflamasyon derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmemişlerdir. Ayrıca fibroblast proliferasyonu, vasküler proliferasyon, fibrozis, inflamatuar hücre infiltrasyon skorları, ödem ve nekrozis oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (118). Çalışmamızda da Erkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer şekilde fibrin gluenun kontrol grubuna göre inflamasyonu anlamlı şekilde artırdığı izlenmiştir ($p:0.001$). Altuntaş ve arkadaşlarının çalışmasında, çalışmamızdan farklı olarak rat kullanılmış ve fibrin glue, maksiller sinüs içine enjekte edilmiş, doku travmatize edilmemiştir. Anlamlı inflamasyon artışının olmaması ratlarda mukoza hassasiyetinin farklı olmasından veya dokunun travmatize olmamasından kaynaklanabilir.

Çalışmamızda siyanoakrilat ile hafif inflamasyon artışı saptanmış ancak kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmamıştır. Tavşan respiratuar mukozasında siyanoakrilat ile yapılan çalışma yoktur. Kartilaj ile ilgili yapılan

alışmalar bulunmaktadır. elik ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada, 14 adet tavşanda, septal kartilajın nasal spine sabitlenmesinde n-butil-siyanoakrilat kullanmışlar. Üçüncü haftadan itibaren 12. haftaya kadar doku örnekleri histopatolojik olarak incelenmiş. İlk haftalarda izlenen inflamasyon sekizinci haftadan itibaren görülmemiştir. Ayrıca bu çalışmada hiçbir dokuda nekroz ve yabancı cisim reaksiyonu saptanmamıştır (120). Alkan ve arkadaşlarının yaptıkları benzer bir çalışmada siyanoakrilatlar, tavşanda septumu anterior spine tespit etmek için kullanılmış. Yapıştırılan alanda geçici bir inflamasyon oluşmuş ve sekizinci haftada ortadan kalkmıştır. Hiçbir grupta yabancı cisim reaksiyonu, nekroz veya histotoksisite izlenmemiştir (68). Costa ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, tavşanlarda kartilaj greftin stabilizasyonunda butil-2-siyanoakrilat, gelatin-resorcin-formaldehid (GRF) ve sütür karşılaştırılmış. İnflamatuvar reaksiyon açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (55). Bizim alışmamızda da, üçüncü haftada yapılan incelemelerde, literatürle benzer şekilde, siyanoakrilat ve kontrol grubunda inflamasyon derecesi açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Fibrin glue ve siyanoakrilat grubu karşılaştırıldığında ise, inflamasyon derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (p:0.005).

Fibrozis açısından değerlendirildiğinde çalışmamızda fibrin glue grubunda kontrol ve siyanoakrilat gruplarına göre fibroziste anlamlı artış izlenirken (p:0.003), siyanoakrilat grubunda kontrol grubuna göre fark bulunmamıştır. Fibrozis açısından diğer çalışmalara bakıldığında; Erkan ve arkadaşlarının fibrin glue kullanarak tavşan nasal mukozasında yaptıkları çalışmada, hem erken ve hem de geç dönemde fibroziste kontrol grubuna göre anlamlı artış tespit edilmiştir (77). Dabb ve arkadaşlarının yaptığı, nasal mukozada 2-octyl siyanoakrilat kullanılan başka bir çalışmada fibrozis, inflamasyon ve eritem izlenmemiştir (69). Toriumi ve arkadaşlarının, auriküler kartilajı nasal kemiğe tespitinde, 2. kuşak siyanoakrilatları kullanarak yaptıkları çalışmada fibrozis izlenmemiştir.(58) alışmamızda da fibrin glue grubunda yaygın fibrozis izlenirken, siyanoakrilat grubunda fibrozis izlenmemesi literatürle uyumlu bulunmuştur.

Yabancı cisim reaksiyonu açısından literatürde bazı çalışmalara baktığımızda; elik ve arkadaşlarının, tavşanda n-butil-siyanoakrilat kullanarak

yaptığı deneysel çalışmada hiçbir dokuda yabancı cisim reaksiyonu saptanmamıştır. Kemik-kartilaj dokular arasında toksik etkinin olmadığı görülmüş ancak daha fazla kanlanan çevre yumuşak dokulara etkisi açısından bilgi verilmemiştir (120). Alkan ve arkadaşlarının septumu anterior nasal spine tespit etmek için n-butil-siyanoakrilat kullandıkları ve hiçbir tespit materyali kullanılmayan kontrol grubu ile histopatolojik olarak karşılaştırdıkları çalışmada yabancı cisim reaksiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (68). Egemen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, vasküler anostomoz güvenliğini artırmak için sütür ile birlikte fibrin glue kullanmış ve sadece sütür kullanılan gruba göre damar duvarında daha az yabancı cisim reaksiyonu görüldüğü bildirilmiştir (121). Bizim çalışmamızda, maksiller sinüs mukozasında siyanoakrilat kullandığımız grupta literatürle benzer şekilde yabancı cisim reaksiyonu izlenmedi ancak fibrin glue kullanılan grupta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yabancı cisim reaksiyonunda anlamlı derecede artış izlendi ($p:0.003$). Farklılık nasal mukozanın, damar duvarına göre fibrin glueya daha duyarlı olmasına bağlanabilir. Ayrıca siyanoakrilat ve fibrin glue grupları karşılaştırıldığında yabancı cisim reaksiyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ($p:0.003$).

Siliyer kayıp ve seröz gland kaybı açısından değerlendirildiğinde; çalışmamızda fibrin glue grubunda anlamlı artış izlenirken, siyanoakrilat grubunda kontrol grubuna göre fark izlenmemiştir. Siliyer kayıp ve seröz gland kaybı açısından değerlendirme yapan diğer çalışmalara bakıldığında, tavşan nasal mukozasında, mukoperikondrial flebi fibrin glue ile septal kartilaja fikse ettikleri çalışmada siliyer kayıp ve goblet hücre kaybı tespit edilmiştir (77). Choi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tavşan sinüs membran perforasyonu kapatılmasında siyanoakrilat kullanılmış ve perforasyon sahasında bağ dokusu izlenmiş ancak seröz gland içermediği görülmüştür. Bu durum, subepitelyal seröz glandların rejenere olmamasına bağlanmıştır (70). Bizim çalışmamızda siyanoakrilat grubunda %33.3 oranında seröz gland kaybı izlenmişti, bu durum yara yerinde seröz glandların rejenere olmaması ile açıklanabilir. Siyanoakrilat grubunda, kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Fibrin glue grubu ve siyanoakrilat grubu karşılaştırıldığında, fibrin glue grubunda, literatürle

benzer şekilde, istatistiksel olarak seröz gland kaybı açısından anlamlı artış izlenmiştir (p:0.003). Bu durum rejenerasyon olmaması yanında fibrin glue grubunda dejenerasyon olması ile açıklanabilir.

Osteogenezis açısından değerlendirilen Kania ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada fibrin gluenun kemik oluşumunu anlamlı şekilde hızlandığı gösterilmiştir (122). Bizim çalışmamızda da fibrin glue kullanılan grupta osteogeneziste kontrol grubuna göre anlamlı artış izlenmiştir (p:0.03).

Fibrin glue ve siyanoakrilatı farklı dokularda karşılaştıran çalışmalara baktığımızda; Petter puchner ve arkadaşlarının, tavşan akciğer dokusunda rezeksiyon sonrası hava geçirmez bir örtü sağlamak amacıyla siyanoakrilat ve fibrin glueyu karşılaştırdıkları çalışmada her ikisinde hava geçirmezlik açısından eşit derecede tatminkar sonuçlar verdiğini göstermişlerdir. Ancak siyanoakrilat grubunda daha fazla inflamasyon ve erken dönemde ısı artışı olması nedeniyle fibrin gluenun tercih edilebileceğini belirtmişlerdir (119). Wieken ve arkadaşları, nöral dokuda anastomoz amacıyla fibrin glue ve siyanoakrilatı karşılaştırmıştır. Siyanoakrilatın, yabancı cisim reaksiyonu tipinde inflamasyona neden olduğunu ve sinir çapını 2/3 oranında azaltabileceğini bulmuştur. Bu nedenle, periferik sinir tamirinde siyanoakrilat kullanımını önermemektedir (101). Biz çalışmamızda tavşan maksiler sinüs mukozasında fibrin glue ve siyanoakrilatın histopatolojik etkilerini karşılaştırdık. Wieken ve Petter puchner'in çalışmasının aksine siyanoakrilat grubunda tüm parametrelerde, fibrin glueya kıyasla anlamlı şekilde daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Bu farklılık mukozal dokunun yapısal özellikleri ve kanlanma farklılıkları ile ilgili olabileceğini düşündürmüştür. Literatürde respiratuar mukozada fibrin glue ve siyanoakrilatın histopatolojik etkilerini karşılaştıran çalışma yoktur.

Doku yapıştırıcılarının, değişik uygulama sistemlerine ihtiyacı vardır. Başarılı bir adezyon için önemli olan sadece adezivlerin kendisi değildir. İstenilen noktaya, kolayca ve görüşü kapatmadan uygulanabilmelidir. Güncel gelişmeler cilt kapatılması için yapılan kısmi adaptasyonlarla sınırlı kalmıştır. Mikroskopik ve endoskopik minimal invaziv cerrahi için özel uygulama sistemlerine ihtiyaç vardır. Ayrıca uygulanabilirlik için adeziv materyalin içerik, akışkanlık ve donma zamanı gibi özellikleri de önemlidir. (1)

Otolaringolojide, fibrin glue ve siyanoakrilat çeşitli amaçlarla deneysel ve klinik olarak kullanılmıştır. Dış kulak ve orta kulak cerrahisinde, kepçe kulak ameliyatları, cilt kapatma, timpan membran kapatılması, ossiküler zincir fiksasyonu, transplant ve implantların fiksasyonu; burun ve paranasal sinüslerde, septoplastide, mukozayı örtmek, perforasyon tamiri, türbinoplasti, epistaksis, kemik kırıldak transplant fiksasyonu; farenks ve özofagusta cilt greftleri mukoza veya fistül kapatılmasında; larenks ve trakeada mukoza kartilaj implant fiksasyonu veya fistül kapatılmasında; cilt, sinir cerrahisi veya kemik dokuda deneysel veya klinik olarak doku yapıştırıcıları kullanılmıştır.

Fibrin glue, çevresel stresin az olduğu alanlarda yara kapatılması ve orta derecede kanamalarda hemostaz amacıyla kullanılabilir. Ancak adezyon gücü mekanik olarak stresli alanlarda güvenilir değildir. BOS kaçağında, sinüs membran perforasyonlarının kapatılmasında fibrin gluenun adeziv etkisini araştıran pek çok çalışma mevcuttur (123, 116, 124). Fibrin yapıştırıcılar, ilk olarak hemostazı sağlamak için kullanılmışlardır. Young ve Medawar, 1940 yılında periferik sinir mikrocerrahisinde kullanmak üzere ilk biyoyapıştırıcıyı üretmiştir. Konsantre fibrinojen preparatlarının geliştirilmesi ile, fibrin yapıştırıcı gelişim süreci ivme kazanmıştır. Fibrin yapıştırıcılar operatif ve postoperatif kanama ve sızıntıyı azaltmak ve hemostazı hızlandırmak için kullanılır. Gerekli yapıştırıcı miktarı, kullanılacak alanın genişliğine göre belirlenir. Endonasal cerrahide az miktarlar yeterlidir (125, 126).

Sakagami ve arkadaşları, 391 basit underlay miringoplasti vakasında cerrahi başarı şansını artırmak için fibrin yapıştırıcı kullanmış ve fibrin glue kullanılan vakalarda kontrol grubuna göre başarı şansını anlamlı derecede artırdığını bildirmiştir (66). Grayeli ve arkadaşları, fasial sinir anostomozunda fibrin glue kullanmışlar. Fibrin gluenun, fasial sinir tamirinde basit hızlı ve efektif bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (105). Vries ve arkadaşlarının nöral dokuda fibrin glue kullanılarak yaptıkları çalışmada, kontrol grubuna göre yedinci günde inflamasyonda artış izlenirken, 28. günde anlamlı fark izlenmemiştir, nöronal hasar, gliosis, ödem ve fibroplazide kontrol grubuna göre fark izlenmemiş (127).

Ticari fibrin yapıştırıcılar insan plazma havuzlarından elde edilmektedir. Fibrin yapıştırıcılar günümüzde klinik kullanım için onaylanmıştır. Tek-donör

plazmasından hazırlanan fibrin glue, viral enfeksiyonların bulaşma riskini önlemeden dolayı önemli bir avantaja sahiptir. Fibrin gluenun, sıçanlarda yara iyileşmesi üzerine etkisinin incelendiği bir çalışmada, etanol çöktürmesi ile yeterli miktarda konsantre fibrinojen hazırlanmış ve yüksek verimlilikte elde edilmiştir. Wistar albino sıçanların vertebralarının her iki yanına deriye, beşer cm uzunluğunda tam kalınlıkta iki adet paralel paravertebral insizyon yapılmıştır. İyileşme süreci postoperatif iki, yedi ve 14. günlerde histolojik olarak incelenmiştir. Tüm grupların fibrin glue ile tedavi edilen yaralarında hücre proliferasyon ve kolajen oluşumunun önemli derecede artmış olduğu gözlenmiştir. Fibrin glue, yara iyileşmesi üzerine artmış granülasyon ve reepitelizasyon şeklinde etki göstermiştir (128).

Kore’de yapılan bir çalışmada, fibrin gluenun, köpeklerde, renal arter anostomazlarında, hemostatik ve mekanik bariyer etkisine sahip olduğu, cilt kapatılmasında ise adeziv etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (97). Lee ve arkadaşları, septal cerrahide perforasyonu azaltmak için fibrin glue kullanmış, perforasyonun bu grupta daha az görüldüğünü bildirmiştir (76). Daneshrad ve arkadaşları, septal cerrahi yaptıkları 100 hastada flepler arasına ince bir tabaka şeklinde fibrin glue uygulamışlar, tampon veya sütür kullanmamışlar. Hastaların hiçbirinde hematoma, enfeksiyon veya perforasyon görülmemiştir (74). Fibrin glue, sinüs lift prosedürlerinde de başarıyla kullanılmıştır (123).

Fibrin gluenun viral enfeksiyon transferi riski bildirilmiştir (91, 92). Ayrıca fibrin glue, nispeten pahalı bir materyaldir. Bu problemleri çözmek için operasyondan önce otolog fibrin glue hazırlanabilir (129).

Siyanoakrilat bileşiklerinin güçlü yapıştırıcı etkilerinin, bir raslantı sonucu bulunması ve geliştirilmesi birçok cerrahi dalda klasik tedavi metodlarına alternatif olmuştur. Bilinen sütür teknikleri ile onarılması zor olan dokularda, kuvvetli yapıştırıcı özelliklerinden dolayı kullanım imkanı bulmuşlardır (130). Siyanoakrilatlar ile yapılan bazı çalışmalarda artmış inflamasyon ve fibrozis tespit edilmiş ve bunun 1. Kuşak kısa zincirli siyanoakrilatlarla ilgili olduğu gösterilmiştir (99,101,132). Siyanoakrilat polimerlerinin yıkımı sırasında formaldehit açığa çıkar. Siyanoakrilat polimerlerinin akril grubu uzayıp molekül ağırlığı arttıkça yıkım sırasında açığa çıkan formaldehit miktarı azalır (58,99).

Siyanoakrilatlara atfedilen histotoksisite açığa çıkan formaldehit miktarı ile ilişkilidir. En sık kullanılan siyanoakrilatların doku toleransı sırasıyla iyiden kötüye doğru; n-desil, n-oktyl, n-heptil, n-bütil, isobütil, metil şeklindedir (131). Ciltte kullanıldığında, Oktyl siyanoakrilatın dayanıklılığı, butil-siyanoakrilatın üç katı olduğu , 5.0 monoflaman naylon sütürlere yakın olduğu gösterilmiştir (132). Biz de çalışmamızda doku toleransı yüksek olan n-oktyl siyanoakrilatı kullandık.

Pineros Fernandes ve arkadaşlarının, yaptıkları çalışmada periferel sinir tamirinde oktyl 2-siyanoakrilat kullanılmış, standart sütür tekniğine kıyasla anastomoz zamanını 2/3 oranında azalttığı ve sinir uçlarını bir arada tutacak kadar dayanıklı anastomoz sağladığı ve altı aylık takipte hiçbir toksik belirtiyeye neden olmadığı gösterilmiştir (99).

Bruns ve arkadaşları, 83 çocukta cilt laserasyonu tamirinde oktyl-siyanoakrilat kullanmış, kosmetik ve fonksiyonel olarak tatmin edici sonuçlar alındığını bildirmiştir (133). Güllalp ve arkadaşlarının siyanoakrilat kullandıkları 3 cm'den küçük cilt ve mukoza kesilerinde yapılan çalışmada benzer şekilde iyi kozmetik sonuçlar alınmıştır (134). Perez ve arkadaşları, 130 hastanın oral mukozasında sütür yerine n-butil 2 siyanoakrilat kullanmışlar. Hızlı hemostaz ve normal iyileşme paterni gözlemlemişlerdir. Ayrıca donör sahaya ve mukozal ülserasyonlara uygulandığında ağrının azaldığını bildirmişlerdir (80). İnal ve arkadaşları, oral cerrahide n-bütil siyanoakrilat kullanımı sonrası biyokimyasal ve histopatolojik bulguları değerlendirmişler. Ratlarda oral mukozada yapılan insizyonda histopatolojik olarak değişiklik izlenmemiştir (135). Choi ve arkadaşları, tavşan sinüs membran perforasyonu kapatılmasında siyanoakrilat kullanmış ve başarılı sonuçlar elde etmiştir (70).

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Tavşan maksiller sinüs mukozasında, inflamasyon derecesi açısından incelendiğinde fibrin glue grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi. Siyanoakrilat grubunda izlenen inflamasyonda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Fibrin glue ve siyanoakrilat grupları karşılaştırıldığında, inflamasyon derecesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı.

2. Lamina propriada fibrozis açısından değerlendirildiğinde, fibrin glue grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi. Siyanoakrilat ve kontrol grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fibrin glue ve siyanoakrilat grupları karşılaştırıldığında, fibrin glue grubunda fibroziste artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

3. Yabancı cisim reaksiyonu varlığı açısından değerlendirildiğinde, fibrin glue grubunda, kontrol ve siyanoakrilat grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış bulunurken, siyanoakrilat grubunda kontrol grubuna göre yabancı cisim reaksiyonunda istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

4. Siliyer kayıp ve seröz gland kaybı açısından, benzer şekilde fibrin glue grubunda, siyanoakrilat ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış izlenmiştir. Siyanoakrilat ve kontrol grubu karşılaştırıldığında siliyer kayıp ve seröz gland kaybı açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

5. Osteogenezis açısından değerlendirildiğinde, fibrin glue ve kontrol grubu arasında fark istatistiksel olarak anlamlı iken, fibrin glue ve siyanoakrilat grubu arasında fark anlamlı bulunmadı.

6. Çalışmamızın sonuçlarına göre respiratuar mukozada, siyanoakrilat nispeten güvenle kullanılabilir ancak fibrin glue belirgin olarak daha fazla oranda histopatolojik yan etkilere neden olur.

7. Doku yapıştırıcılarının, farklı dokulardaki histopatolojik etkilerinin değerlendirilebilmesi ve uzun dönem sonuçlarının görülebilmesi için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır

8. Doku yapıştırıcıların, değişik uygulama sistemlerine ihtiyacı vardır. İstenilen noktaya, istenen miktarda, kolayca ve görüşü kapatmadan uygulanabilmelidir.

9. Fibrin gluenun viral enfeksiyon transfer riski vardır ve nispeten pahalı bir materyaldir. Bu problemleri çözmek için operasyondan önce otolog fibrin glue hazırlanabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Schneider G. Tissue adhesives in otorhinolaryngology.GMS Curr Top Otorhinolaryngology Head Neck Surg. 2009;8:Doc01. DOI: 10.3205/cto000053, URN: urn:nbn:de:0183-cto 0000535
2. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-boyun Cerrahisi. Ankara Güneş Yayınevi. 2004; 427-439
3. Janfaza P. Nadol J.B, Galla R, Fabian R.L, Montgomery WW. Surgical anatomy of the head and neck surgery. 2001;261-285
4. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş- boyun Cerrahisi. Ankara Güneş Yayınevi. 2004; 591-8.
5. Tezel İ. Paranasal Sinüs Cerrahisi. Bursa: Uludag Üniversitesi Basımevi, 1994,1-9
6. Van Alea OE. Ostium maxillare: anatomik study of its surgical accessibility. Arch Otol Head Neck Surg 1939 24:552-69,
7. Önerci M. Paranasal Sinüslerin Anatomisi. Endoskopik Sinüs Cerrahisi. İkinci baskı, Ankara, Kutsan Ofset, 1-12,1999
8. Kainz J, Braun H, Genser P. Haller's cells:morfologic evaluation and clinico-surgical relevance laringorinootologic. 1993;72:599-604
9. Boiger WE, Woodruff WW, Morehead J, Parsons DS. Maxillary sinus hypoplasia: classification and description of associated uncinate hypoplasia. Otol Head Neck Surg 1990 103:759-65
10. Bolger WE, Kennedy DW. Atelectasis of the maxillary sinus. J Respir Dis1992 13:1448-50
11. Graney DO, Rice DH. Anatomy. In:Cummings CW (ed). Otolaryngology Head and Neck Surgery. 3rd ed. St.Louis, Missouri: Mosby-Year Book Inc, Vol:1, 901-28, 1998.

12. Sobotta İnsan Anatomisi Atlası.3. Türkçe basım. Cilt 1:62-65
13. Bolger WE. Paranasal Sinüs Anatomisi. Özkarakaş (çeviri ed). Sinüs Hastalıkları, I. Baskı. İstanbul:Nobel Matbaacılık, 1-11, 2003.
14. Stammberger HR, Bolger WE, Clement PAR. Anatomic terminology and nomenclature in sinusitis. Ann Otol Rhinol Laryngol 104 ,1995, (167):7-19
15. Yousem DM. Imaging of sinonasal inflammatory disease. Radiology 188:303-14, 1993
16. Stammberger H. Functional endoscopic sinüs surgery: the Messerklinger technique. Philadelphia, PA: BC Decker, 1991
17. Wanamaker HH.Role of Haller's cell in headache and sinus disease : a case report. Otolaringol head and neck surg 1996;114:324-327
18. Naumann H. Pathologische anatomie der chronischen rhinitis und sinusitis. In: ProceedingsVIII International Congress of Oto-rhino-laryngology. Amsterdam: Excerpta Medica 12, 1965.
19. Stedman's medical dictionary, 24th ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins p. 710, 1982.
20. Kuhn FA, Bolger WE, Tisdal RG. The agger nasi cell in frontal recess obstruksiyon : an anatomic , radiologic, and clinical correlation Op Tech Otolaringol Head and Neck Surg 1991;2:221-131
21. Van Alyea OE. Arch Otolaringol 1941;34:11-23
22. Wyllie JW, Kern EB, Djalilian M. Isolated sphenoid sinusitis. Laryngoscope1973 83: 1252-65
23. Maniglia AJ. Fatal and major complications secondary to nasal and sinus surgery. Laryngoscope 1988; 99:276-83

24. Ballenger J.J. Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head and Neck 13th. Edition. Lea and Febiger Philadelphia, 1985;1-25
25. Bolger WE. Fizyoloji, mukosilier klirens ve norol kontrol. Özkarakaş (çeviri ed). Sinus Hastalıkları, I. Baskı. İstanbul:Nobel Matbaacılık, 35-45, 2003.
26. Kaliner MA. Human nasal host defence and sinüzitis. J Allergy Clin Immunol 1992;90:424-430
27. Karlsson G, Petruson B, Bjönkander J,Hanson LA.İnfeksions of the nose and paranasal sinuses in adult patients with immunodeficiency. Arc Otollaringol head and neck surg 1985;111:290-293
28. Önerci M. Paranasal Sinüslerin fizyolojisi. Endoskopik Sinüs Cerrahisi. İkinci baskı, Ankara, Kutsan Ofset, 13-17,1999
29. Moreno P.J.M, Garcia V.P: El seno maxilar del conejo: Un Modeloexperimental Acta Otorinolaring. Esp.,1994; 45:411-414
30. Craige E.H. Bensley's Practical Anatomy of the Rabbit, University of Toronto Press, Toronto 1969.
31. Köybaşıoğlu A, İleri F, Beder L, İnal E. Tavşan maksiller sinüs anatomisi ,K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi, 5 : 41 - 44,1997
32. Antiddel JL, Janney CG, Long JP, Sindwani R. Hemostatic agent microporous polysaccharide hemospheres (MPH) does not affect healing or intact sinus mucosa. Laryngoscope 2008 ;118(7):1265-9
33. Önerci M. Endoskopik Sinüs Cerrahisi. Kutsan Ofset. Ankara 1996; 32-42
34. Matthews BL, Smith LE, Jones R, Miller C, Brookschmidt JK: Endoscopic sinus surgery: Outcome in 155 cases. Otolaryngol Head Neck Surg 1991; 104:244-246.

35. Levine HL. The office diagnosis of nasal and sinus disorders using rigid nasal endoscopy. *Otolaryngo Head Neck Surg* 1990; 102: 270-273.
36. Lloyd GAS, Lund VJ, Scadding GK. CT of the paranasal sinuses and functional endoscopic surgery: A critical analysis of 100 symptomatic patients. *J Laryngol Otol* 1991; 105: 181-185.
37. Kaygusuz İ, Karlıdağ T, Gök Ü, Susaman N, Demirbağ E, Yalçın Ş. Fonksiyonel Endoskopik Sinüs Cerrahisi Sonuçlarımız. *K.B.B. Ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*, 2000, 8 (1): 22-27,
38. Stankewicz JA. Complications of endoscopic sinus surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 1989; 22: 749-758.
39. Gross R D, Sheridan M F, Burgess L P. Endoscopic sinus surgery complications in residency. *Laryngoscope* 1997;107:1080-1085
40. Koç C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-boyun Cerrahisi. Ankara Güneş Yayınevi. 2004; 657-667.
41. Stankiewicz J A. Blindness and intranasal endoscopic etmoidectomy. Prevention and management . *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1989;101:320-329
42. Bhatti T M, Giannoni C M, Raynor E, Monshizadeh R, Levine M L, Ocular motility after endoscopic sinus surgery with powered cutting instruments . *Otolaryngol Head and Neck Surgery* 2001;125:501-509
43. Şerbetçi E. Endoskopik sinüs cerrahisi. K.B.B. özel sağlık hizmetleri LTD şti. İstanbul 1999
44. Kainz J, Stammberger H. Danger areas of posterior rhinobasis. An endoscopic sinus surgical study. *Acta otolaryngol* 1992;112:852-861
45. Heiss C, Schnettler R. Bioresorbierbare Knochenklebstoffe -Historischer Rückblick und heutiger Stand. *Unfallchirurg*. 2005;108:348-355.

46. Pursifull NF, Morey AF. Tissue glues and nonsuturing techniques. *Curr Opin Urol.* 2007;17:396-401. DOI: 10.1097/MOU.0b013e3282f0d683
47. Petersen B, Barkun A, Carpenter S, et al. Tissue adhesives and fibrin glues. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:327-333. DOI: 10.1016/S0016-5107(04)01564-0
48. Panis R, Scheele J. Hepatitisrisiko bei der Fibrinklebung in der HNO-Chirurgie. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg).* 1981;60:367-368. DOI: 10.1055/s-2007-997150
49. Reck R, Bernal-Sprekelsen M. Fibrinkleber und Tricalciumphosphat-Implantate in der Mittelohrchirurgie. Eine tierexperimentelle Studie. *Laryngorhinootologie.* 1989;68:152-156. DOI: 10.1055/s-2007-998307
50. Gosain AK, Lyon VB. The current status of tissue glues: part II. For adhesion of soft tissues. *Plast Reconstr Surg.* 2002;110:1581-1584. DOI: 10.1097/01.PRS.0000033993.30838.3E
51. Wolf G, Plinkert PK, Schick B. Zelltransplantationen zum Liquorfistelverschluss: Erfahrungen mit Fibrinkleber und Fibroblasten. *HNO.* 2005;53:439-445. DOI: 10.1007/s00106-004-1156-3
52. Coover H, Joyner F, Shearer N, Wicker T. Chemistry and performance of cyanoacrylate adhesives. *Special Technical Papers.* 1959;5:413-417.
53. Alamouti D, von Kobyletzki G, Allard P, Hoffmann K. Ein prospektiver Vergleich von Octylcyanoacrylat-Gewebekleber und konventionellen Wundverschlüssen. *Hautarzt.* 1999;50:58-59. DOI: 10.1007/s001050050867
54. Leggat PA, Smith DR, Kedjarune U. Surgical applications of cyanoacrylate adhesives: a review of toxicity. *ANZ J Surg.* 2007;77:209-213. DOI: 10.1080/19338240903241291

55. Costa HJ, Pereira CS, Costa MP, et al. Comparison of butyl-2- cyanoacrylate, gelatin-resorcin-formaldehyde (GRF) compound and suture in stabilization of cartilage grafts in rabbits. *Rev Bras Otorrinolaringol (Engl Ed)*. 2006;72:61-71.
56. Friedman M, Schalch P. Middle turbinate medialization with bovine serum albumin tissue adhesive (BioGlue). *Laryngoscope*. 2008;118:335-338. DOI: 10.1097/MLG.0b013e318158198f
57. Chao HH, Torchiana DF. BioGlue: albumin/glutaraldehyde sealant in cardiac surgery. *J Card Surg*. 2003;18:500-503. DOI: 10.1046/j.0886-0440.2003.00304.x
58. Toriumi DM, Raslan WF, Friedman M, Tardy ME, Jr. Variable histotoxicity of histoacryl when used in a subcutaneous site: an experimental study. *Laryngoscope*. 1991;101:339-343. DOI: 10.1288/00005537 199104000-00001
59. Brown PN, McGuff HS, Noorily AD. Comparison of N-octylcyanoacrylate vs suture in the stabilization of cartilage grafts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1996;122:873-877.
60. Samuel PR, Roberts AC, Nigam A. The use of Indermil (n-butyl cyanoacrylate) in otorhinolaryngology and head and neck surgery. A preliminary report on the first 33 patients. *J Laryngol Otol*. 1997;111:536-540. DOI: 10.1017/S0022215100137855
61. Adamson RM, Jeannon JP, Stafford F. A traumatic ossicular disruption successfully repaired with n-butyl cyanoacrylate tissue adhesive. *J Laryngol Otol*. 2000;114:130-131. DOI: 10.1258/0022215001904860
62. Koltai PJ, Eden AR. Evaluation of three cyanoacrylate glues for ossicular reconstruction. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1983;92:29-32.
63. Wells JR, Gernon WH. Bony ossicular fixation using 2-cyano-butylacrylate adhesive. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1987;113:644-646.

64. Chen E, Harner SG. The effect of butyl 2-cyanoacrylate on the middle and inner ear of the chinchilla. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986;95:187-192.
65. Maw JL, Kartush JM. Ossicular chain reconstruction using a new tissue adhesive. *Am J Otol.* 2000;21:301-305. DOI: 10.1016/S0196-0709(00)80035-6
66. Sakagami M, Yuasa R, Yuasa Y. Simple underlay myringoplasty. *J Laryngol Otol.* 2007;121:840-844. DOI: 10.1017/S0022215106005561
67. Zahnert T, Huttenbrink KB. Fehlermöglichkeiten bei der Ossikelkettenrekonstruktion. *HNO.* 2005;53:89-102; quiz 103. DOI: 10.1007/s00106-004-1168-z
68. Alkan S, Dadas B, Celik D, et al. The efficacy of N-2-butyl cyanoacrylate in the fixation of nasal septum to the anterior nasal spine in rabbits: experimental study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264:1425-1430. DOI: 10.1007/s00405-007-0407-9
69. Dabb R, Gaffield J, Camp L. Use of Cyanoacrylate (Super Glue) for the Fixation and Prefabrication of Nasal Cartilage Grafts. *Aesthetic Surg J.* 2001;21:328-333. DOI: 10.1067/maj.2001.117709
70. Choi BH, Kim BY, Huh JY, et al. Cyanoacrylate adhesive for closing sinus membrane perforations during sinus lifts. *J Craniomaxillofac Surg.* 2006;34:505-509. DOI: 10.1016/j.jcms.2006.07.859
71. Draf W. Erfahrungen mit der Technik der Fibrinklebung in der Hals-Nasen-Ohren-Chirurgie. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg).* 1980;59:99-107. DOI: 10.1055/s-2007-1008826
72. Hosemann W, Nitsche N, Rettinger G, Wigand ME. Die endonasale, endoskopisch kontrollierte Versorgung von Duradefekten der Rhinobasis. *Laryngorhinootologie.* 1991;70:115-119. DOI: 10.1055/s-2007-998001

73. Aletsee C, Konopik V, Dazert S, Dieler R. Operative Versorgung von Verletzungen der Frontorhinobasis. *Laryngorhinootologie*. 2003;82:626-631. DOI: 10.1055/s-2003-42688
74. Daneshrad P, Chin GY, Rice DH. Fibrin glue prevents complications of septal surgery: findings in a series of 100 patients. *Ear Nose Throat J*. 2003;82:196-197.
75. Boenisch M, Nolst Trenite GJ. Fibrinkleber bei Septumplastik [Fibrin glue for operative correction of septal deviations]. *HNO*. 2004;52:963-967. DOI: 10.1007/s00106-004-1130-0
76. Lee JY, Lee SH, Kim SC, Koh YW, Lee SW. Usefulness of autologous cartilage and fibrin glue for the prevention of septal perforation during septal surgery: a preliminary report. *Laryngoscope*. 2006;116:934-937. DOI: 10.1097/01.MLG.0000215174.47864.9A
77. Erkan AN, Cakmak O, Kocer NE, Yilmaz I. Effects of fibrin glue on nasal septal tissues. *Laryngoscope*. 2007;117:491-496. DOI: 10.1097/MLG.0b013e31802dc5bc
78. Vaiman M, Eviatar E, Segal S. The use of fibrin glue as hemostatic in endonasal operations: a prospective, randomized study. *Rhinology*. 2002;40:185-188.
79. Schneider G. Bioimplantate - Eigenschaften und Anwendungshinweise. *Laryngorhinootologie*. 2003;82:839-852; quiz 853-837.
80. Perez M, Fernandez I, Marquez D, Bretana RM. Use of N-butyl- 2-cyanoacrylate in oral surgery: biological and clinical evaluation. *Artif Organs*. 2000;24:241-243. DOI: 10.1046/j.1525- 1594.2000.06519.x
81. Weerda H, Ahrens KH, Schlenter WW. Maßnahmen zur Verringerung der Komplikationsrate bei der endoskopischen Operation des Zenkerschen Divertikels. *Laryngorhinootologie*. 1989;68:675-677. DOI: 10.1055/s-2007-998428

82. Agha-Mir-Salim P, Beck R, Bloching M, Berghaus A. Endoskopische Behandlung einer iatrogenen Ösophagusperforation. *Laryngorhinootologie*. 2000;79:39-42. DOI: 10.1055/s-2000-8780
83. Truong S, Bohm G, Klinge U, Stumpf M, Schumpelick V. Results after endoscopic treatment of postoperative upper gastrointestinal fistulas and leaks using combined Vicryl plug and fibrin glue. *Surg Endosc*. 2004;18:1105-1108. DOI: 10.1007/s00464-003-8286-7
84. Lautermann J, Radecke K, Sudhoff H, et al. Management of iatrogenic esophageal perforations. *HNO*. 2007;55:723-728. DOI: 10.1007/s00106-006-1456-x
85. Seewald S, Sriram PV, Naga M, et al. Cyanoacrylate glue in gastric variceal bleeding. *Endoscopy*. 2002;34:926-932. DOI: 10.1055/s-2002-35312
86. Naumann C, Lang G. Fibrinkleber in der Larynxchirurgie. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)*. 1981;60:364-366. DOI: 10.1055/s-2007-1008740
87. Olearchyk AS. Diffuse bullous emphysema of the lung: conservative resection with a local application of a biological glue. *J Card Surg*. 2004;19:542-543. DOI: 10.1111/j.0886-0440.2004.200378.x
88. Passage J, Tam R, Windsor M, O'Brien M. Bioglue: a review of the use of this new surgical adhesive in thoracic surgery. *ANZ J Surg*. 2005;75:315-318. DOI: 10.1111/j.1445-2197.2005.03350.x
89. Nomori H, Horio H, Suemasu K. The efficacy and side effects of gelatin-resorcinol formaldehyde glutaraldehyde (GRFG) glue for preventing and sealing pulmonary air leakage. *Surg Today*. 2000;30:244-248. DOI: 10.1007/s005950050053
90. Takagi M, Akiba T, Yamazaki Y, Nariai K, Iwaki T. The woundhealing effect of fibrin glue for tracheal anastomosis in experimental pulmonary surgery. *Surg Today*. 2001;31:845-847. DOI: 10.1007/s005950170063

91. Takahashi N, Ichimiya Y, Mawatari T, Kusajima K, Komatsu S. The reinforcement of tracheoplasty with a self-fascia lata and Gelatin-Resorcin-Formal (GRF) glue. *Surg Today*. 1997;27:1046- 1050. DOI: 10.1007/BF02385786
92. Graefe H, Wollenberg B, Brocks C. Einsatz von Hautklebern in der Kopf-Hals-Chirurgie - Analyse von kosmetischen Ergebnissen, Anwendbarkeit und Wirtschaftlichkeit cyanoacrylatbasierter Klebstoffe. *HNO*. 2008;56:947-954. DOI: 10.1007/s00106-008- 1819-6
93. Blondeel PNV, Murphy JW, Debrosse D, et al. Closure of long surgical incisions with a new formulation of 2-octylcyanoacrylate tissue adhesive versus commercially available methods. *American Journal of Surgery*. 2004;188:307-313. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2004.04.006
94. Toriumi DM, O'Grady K, Desai D, Bagal A. Use of octyl-2- cyanoacrylate for skin closure in facial plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 1998;102:2209-2219. DOI: 10.1097/00006534- 199811000-00062
95. Pelissier P, Casoli V, Le Bail B, Martin D, Baudet J. Internal use of n-butyl 2-cyanoacrylate (Indermil) for wound closure: an experimental study. *Plast Reconstr Surg*. 2001;108:1661-1666. DOI: 10.1097/00006534 200111000-00034
96. Bhalla RK, Lesser TH. Simple, painless, cosmetic closure of endaural incisions. *J Laryngol Otol*. 2003;117:67-68. DOI: 10.1258/002221503321046685
97. Park W, Kim WH, Lee CH, et al. Comparison of two fibrin glues in anastomoses and skin closure. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med*. 2002;49:385-389. DOI: 10.1046/j.1439- 0442.2002.00468.x
98. Marchac D, Pugash E, Gault D. The use of sprayed fibrin glue for face lifts. *Eur J Plast Surg*. 1987;10:139 143. DOI: 10.1007/BF00539254
99. Pineros-Fernandez A, Rodeheaver PF, Rodeheaver GT. Octyl 2- cyanoacrylate for repair of peripheral nerve. *Ann Plast Surg*. 2005;55:188-195. DOI: 10.1097/01. sap.0000164386.72523.3c

100. Guntinas-Lichius O, Angelov DN. Experimentelle Untersuchungen zur Verbesserung der Fazialisregeneration. HNO. 2008;56:122- 130. DOI: 10.1007/s00106-007-1610-0
101. Wieken K, Angioi-Duprez K, Lim A, Marchal L, Merle M. Nerve anastomosis with glue: comparative histologic study of fibrin and cyanoacrylate glue. J Reconstr Microsurg. 2003;19:17-20. DOI: 10.1055/s-2003-37186
102. Maragh H, Meyer BS, Davenport D, Gould JD, Terzis JK. Morphofunctional evaluation of fibrin glue versus microsuture nerve repairs. J Reconstr Microsurg. 1990;6:331-337. DOI: 10.1055/s-2007-1006838
103. Ornelas L, Padilla L, Di Silvio M, et al. Fibrin glue: an alternative technique for nerve coaptation--Part I. Wave amplitude, conduction velocity, and plantar-length factors. J Reconstr Microsurg. 2006;22:119-122. DOI: 10.1055/s-2006-932506
104. Ornelas L, Padilla L, Di Silvio M, et al. Fibrin glue: an alternative technique for nerve coaptation--Part II. Nerve regeneration and histomorphometric assessment. J Reconstr Microsurg. 2006;22:123-128. DOI: 10.1055/s-2006-932507
105. Grayeli AB, Mosnier I, Julien N, et al. Long-term functional outcome in facial nerve graft by fibrin glue in the temporal bone and cerebellopontine angle. European Archives of Oto-Rhino- Laryngology. 2005;262:404 407. DOI: 10.1007/s00405-004- 0829-6
106. Tittel K. Zytotoxizität bioresorbierbarer Hartgewebekleber in vitro [Dissertation]. München: 2006.
107. Shermak MA, Wong L, Inoue N, et al. Fixation of the craniofacial skeleton with butyl-2-cyanoacrylate and its effects on histotoxicity and healing. Plast Reconstr Surg. 1998;102:309-318. DOI: 10.1097/00006534-199808000-00003

108. Ahn DK, Sims CD, Randolph MA, et al. Craniofacial skeletal fixation using biodegradable plates and cyanoacrylate glue. *Plast Reconstr Surg*. 1997;99:1508-1515; discussion 1516-1507.
109. Gosain AK. The current status of tissue glues: I. For bone fixation. *Plast Reconstr Surg*. 2002;109:2581-2583. DOI: 10.1097/00006534-200206000-00066
110. Dadas B, Alkan S, Cifci M, Basak T. Treatment of tripod fracture of zygomatic bone by N-2-butyl cyanoacrylate glue fixation, and its effects on the tissues. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264(5):539-44. DOI: 10.1007/s00405-006-0227-3
111. Kim YO. Use of cyanoacrylate in facial bone fractures. *J Craniofac Surg*. 1997;8:229-234; discussion 235. DOI: 10.1097/00001665-199705000-00017
112. Mehta MJ, Shah KH, Bhatt RG. Osteosynthesis of Mandibular Fractures with N-Butyl Cyanoacrylate - a Pilot-Study. *J Oral Maxillofacial Surg*. 1987;45:393-396. DOI: 10.1016/0278-2391(87)90006-1
113. Le Nihouannen D, Saffarzadeh A, Aguado E, et al. Osteogenic properties of calcium phosphate ceramics and fibrin glue based composites. *J Mater Sci Mater Med*. 2007;18:225-235. DOI: 10.1007/s10856-006-0684-7
114. Donkerwolcke M, Burny F, Muster D. Tissues and bone adhesives--historical aspects. *Biomaterials*. 1998;19:1461-1466. DOI: 10.1016/S0142-9612(98)00059-3
115. Sawamura Y, Terasaka S, Ishii N, Tada M, Abe H. Osteoregenerative lateral suboccipital craniectomy using fibrin glue. *Acta Neurochir (Wien)*. 1997;139:446-451; discussion 451-442
116. Cheng H, Almström S, Olson L. Fibrin glue used as an adhesive agent in CNS tissues. *J Neural Transplant Plast* 1995; 5: 233-43.

117. Burkel SA, Ritter-Jones M, Lee BP, Messersmith PB. Thermal gelation and tissue adhesion of biomimetic hydrogels. *Biomed Mater* 2007; 2: 203-10.
118. Altuntaş EE, Özer H, Çetin B, Müderris S. Histopathological effects of fibrin glue in maxillary sinus mucosa: An experimental study. *Cumhuriyet Tıp Derg* 2011; 33: 338-343
119. Petter-Puchner AH, Simunek M, Redl H, Puchner KU, Van Griensven M. A comparison of a cyanoacrylate [corrected] glue (Glubran) vs. fibrin sealant (Tisseel) in experimental models of partial pulmonary resection and lung incision [corrected] in rabbits. *J Invest Surg.* 2010 Feb;23(1):40-7. doi: 10.3109/08941930903469383.
120. Çelik D. Tavşanlarda septal kartilajın anterior nazal spina'ya tespiti için kullanılan n-butil-2-siyanoakrilat (histoakril) etkinliği ve histopatolojik değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi 2006
121. Egemen O, Ugurlu K, Ozkaya O, Sacak B, Sakiz D, Bas L. Anastomosis with fish-mouth technique using fibrin glue. *J Craniofac Surg.* 2011 May;22(3):1047-51. doi: 10.1097/SCS.0b013e3182135f39.
122. Kania RE, Meunier A, Hamadouche M, Sedel L, Petite H. Addition of fibrin sealant to ceramic promotes bone repair: long-term study in rabbit femoral defect model. *J Biomed Mater Res.* 1998;43:38-45.
123. Choi BH, Zhu SJ, Jung JH, Lee SH, Huh JY. The use of autologous fibrin glue for closing sinus membrane perforations during sinus lifts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101: 150-4.
124. Young JZ, Medawar PB. Fibrin suture of peripheral nerves. *Lancet* 1940; 1: 126-30.
125. Vaiman M, Sarfaty S, Shlamkovich N, Segal S, Eviatar E. Fibrin Sealant: Alternative to Nasal Packing in Endonasal Operations. A Prospective Randomized Study. *Isr Med Assoc J* 2005; 7: 571-4

126. Schmerber S, Righini Ch, Lavielle JP, Passagia JG, Reyt E. Endonasal Endoscopic Closure of Cerebrospinal Fluid Rhinorrhea. Skull Base 2001; 11: 47-58.
127. Vries J, Menovsky T, van Gulik, Wesseling P. Histological effects of fibrin glue on nervous tissue. A safety study in rats. Surg Neurol 2002;57:415–22.
128. Aksoy H, Apikoğlu Ş, Uras F, Savcı N, Alatlı C, Erseven G, Emekli N. Evaluation of the Effect of Fibrin Glue Prepared from Single-Donor Plasma on Wound Healing in Rats Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy Volume 29 / Number 2 / July 2009 / pp. 83-93
129. Park MS. Autologous fibrin glue for tympanoplasty. Am J Otol 1994;15:687–9
130. B.Braun Melsungen:Histoacryl Blue.Brochure,1986,3508 Melsungen
131. Refojo M, Dohlman C, Koliopoulos J. Adhesives in ophthalmology: a review. Surv Ophthalmol. 1971;15:217.
132. Penoff J. Skin closure using cyanoacrylate tissue adhesives. Plast Reconstr Surg. 1999;103:730 –731
133. Thomas B. Bruns, MD, Bryan S. Robinson, Ralph J. Smith, MD, Dale L. Kile, MD, Timothy P. Davis, MD, Kevin M. Sullivan, PhD, MPH, MHA, and James V. Quinn, MD A new tissue adhesive for laceration repair in children J Pediatr 1998;132:1067-70
134. Gülalp B, Seyhan T, Gürsoy S, Altınörs MN. Emergency wounds treated with cyanoacrylate and long-term results in pediatrics: a series of cases; what are the advantages and boards? BMC Research Notes 2009, 2:132
135. Inal S, Yılmaz N, Nisbet C, Güvenç T. Biochemical and histopathological findings of N-Butyl-2 Cyanoacrylate in oral surgery: an experimental study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2006;102:e14-e17

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu



TOPLANTI TARİHİ : 27/06/2012
TOPLANTI NO : 2012/06

- 1- B.E.Ü. Tıp Fakültesi Kulak-Burun-Boğaz Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. M. Birol UĞUR'un 2012-26-27/06 Protokol no'lu "Deneysel Hayvan Modelinde, Fibrin Glue ve Siyanoakrilatın Maksiller Sinus Mukozasında Histopatolojik Etkileri" konulu başvurusunun Etik Kurul ilkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR

Prof. Dr. Z. Nuri BANOĞLU
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı