

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TAVŞANLARDA KIKIRDAK GREFTİ İYİLEŞMESİNDE
DOKU YAPIŞTIRICISI (N-BUTYL CYANOACRYLATE)
İLE SUTUR MATERYALİNİN (5.0-NYLON)
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ömer ELMAS
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hıdır KILINÇ

MALATYA - 2012

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TAVŞANLARDA KIKIRDAK GREFTİ İYİLEŞMESİNDE
DOKU YAPIŞTIRICISI (N-BUTYL CYANOACRYLATE)
İLE SUTUR MATERYALİNİN (5.0-NYLON)
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ömer ELMAS
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Hıdır KILINÇ

Bu tez, İnönü Üniversitesi B.A.P tarafından 2011-173 proje numarası ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Çalışmalarımnda gösterdiği özveri, sabır ve bilimsel katkılarından dolayı danışmanım Sayın Doç. Dr. Hıdır KILINÇ'a, eğitimimde emeği geçen Sayın Bölüm Başkanım Doç. Dr. Bilge TÜRK BİLEN'e, hocalarım Sayın Doç. Dr. Yusuf Kenan ÇOBAN'a, Sayın Yard. Doç. Dr. Cemal FIRAT'a, Patoloji Anabilim Dalı olarak hiçbir yardımı esirgemeyen Sayın Yard. Doç. Dr. Ebru ÇAKIR'a, Biyoistatistik Anabilim Dalından Prof. Dr. Saim YOLOĞLU'na, Sayın Nazire BULAM'a ve adını sayamadığım tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Ömer ELMAS

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
GRAFİK LİSTESİ.....	VI
RESİM LİSTESİ.....	VII
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
DOKU GREFTLERİ VE YARA İYİLEŞMESİNE TEMEL BAKIŞ.....	2
GREFT UYUMUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	5
KIKIRDAK DOKUSUNUN HİSTOLOJİSİ.....	7
KIKIRDAK İYİLEŞMESİ.....	9
SÜTÜR MATERYALLERİ.....	11

DOKU YAPIŖTIRICILARI.....	14
TAVŖANDA CERRAHI BÖLGE ANATOMİSİ.....	24
GEREÇ VE YÖNTEM	25
BULGULAR.....	33
TARTIŖMA.....	46
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
ÖZET.....	53
SUMMARY.....	55
KAYNAKLAR.....	57

TABLO LİSTESİ:

Tablo 1: İnflamasyon durumuna göre grupların dağılımı

Tablo 2 :Yabancı cisim reaksiyonu durumuna göre grupların dağılımı

Tablo 3 : Fibrozis durumuna göre grupların dağılımı

Tablo 4 : Nekroz durumuna göre grupların dağılımı

Tablo 5 : Fragmentasyon durumuna göre grupların dağılımı

Tablo 6 : Fibrozis yönünden Grup 1 ve grup 2'nin karşılaştırılması

Tablo 7 : Nekroz yönünden Grup 1 ve grup 2'nin karşılaştırılması

Tablo 8 : Anjiyogenez yönünden Grup 3 ve grup 4'ün karşılaştırılması

Tablo 9 : Fragmentasyon yönünden Grup 3 ve grup 4'ün karşılaştırılması

Tablo 10 : Fragmentasyon yönünden Grup 5 ve grup 6'nın karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ:

Şekil 1: N-2- butil siyanoakrilat'ın kimyasal formülü

Şekil 2: N-butil siyanoakrilat'ın kullanıma hazır ticari ambalajı

GRAFİK LİSTESİ:

Grafik 1 : Fragmentasyon durumuna göre grupların dağılım grafiği.

RESİM LİSTESİ:

Resim 1 : Kulakta diseksiyon yapılacak ve kıkırdak greft alınacak alanların çizilmesi

Resim 2: Üzerindeki cilt ile birlikte alınan kıkırdak grefti

Resim 3: İpek suture ile güdük onarımı yapılmış alan

Resim 4: Grup 3 ve 4 için hazırlanan iki adet kıkırdak

Resim 5: Suture ile tespitlenmiş iki adet kıkırdak greft (solda), doku yapıştırıcısı ile tespitlenen greftler (sağda)

Resim 6: Hazırlanmış üç adet greft

Resim 7: Üçlü kıkırdak greftin suture ile tespitlenmesi

Resim 8: Grup 1 suture ile tespitlenen kulakda 12 hafta sonraki makroskopik görünüm

Resim 9: Grup 2 doku yapıştırıcısı ile tespitlenen kulakda 12 hafta sonraki makroskopik görünüm

Resim 10: Çevresinde lenfosit veya nötrofil lökosit infiltrasyonu, yabancı cisim reaksiyonu ve fibrozis içermeyen tekli kıkırdak (H&E, X200).

Resim 11: Tekli kıkırdak çevresinde sütür, hafif şiddette lenfosit infiltrasyonu ve yabancı cisim reaksiyonu (H&E, X200).

Resim 12: Sütür içeren tekli kıkırdak çevresinde, orta şiddette lenfosit infiltrasyonu ve hafif şiddette neovaskülarizasyon ve fibrozis (H&E, X100).

Resim 13: İkili kıkırdak çevresinde, hafif şiddette iltihabi hücre infiltrasyonu, yabancı cisim reaksiyonu ve fibrozis (H&E, X100).

Resim 14: İkili kıkırdak çevresinde, sütür boşlukları ve hafif şiddette iltihabi hücre infiltrasyonu, yabancı cisim reaksiyonu ve fibrozis (H&E, X100).

Resim 15: Üçlü kıkırdak çevresinde, şiddetli nötrofil lökosit ve lenfosit içeren iltihabi hücre infiltrasyonu, fibrozis ve kıkırdakta parsiyel nekroz (H&E, X100).

Resim 16: Üçlü kıkırdak çevresinde, şiddetli nötrofil lökosit ve lenfosit infiltrasyonu, fibrozis, kıkırdakta parsiyel nekroz ve fragmentasyon (H&E, X100).

GİRİŞ

Plastik cerrahinin birçok cerrahi operasyonunda dolgunluk sağlamak ve kontur düzeltmek için kıkırdak greftlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Yerleştirilen kıkırdak greftler çoğunlukla altındaki ve çevredeki dokulara emilebilen ve emilemeyen sutur materyalleri ile sabitlenmektedir. Bazı vakalarda çalışılan alanın çok dar olması nedeni ile yerleştirilmek istenen kıkırdağın yerleştirilmesi uzun zaman almakta veya uygun şekilde yerleştirilip suture edilmesi mümkün olmamaktadır. Yine bazı vakalarda kıkırdak dokuya fazla ihtiyaç olduğu durumlarda kıkırdaklar üst üste konularak daha fazla yükseklik sağlanmakta fakat bu kıkırdakların sabitlenmesi daha da güçleşmektedir. Gerek cerrahi sürenin uzaması gerekse uygun sabitlemenin sağlanamaması veya güç sağlanması nedeni ile farklı bir kıkırdak sabitleme yöntemi için arayış olmuştur. Bizim çalışmamızda bir sentetik doku yapıştırıcısı olan siyanoakrilat ile sutur materyali karşılaştırıldı.

Doku yapıştırıcıları çeşitli cerrahi operasyonlarda ve girişimsel radyoloji alanında çok sık olarak kullanılabilmektedir. Doku yapıştırıcıları konvansiyonel veya sentetik olabilir. Sentetik doku yapıştırıcısı olan siyanoakrilat 1949 yılında sentezlenmiş ve yaklaşık 10 yıl sonra cerrahi operasyonlarda kullanılabiliirliği açısından çalışmalar başlamıştır. İlk sentez edilen metil siyanoakrilat kısa zincirlidir, doku toksisitesinin fazla olması ve deneysel çalışmalarda karsinojenitesinin saptanması nedeniyle günümüzde kullanılmamaktadır. Zamanla daha uzun zincirli, doku toksisitesi az, daha güçlü yapıştırma gücü olan butil ve oktil siyanoakrilatlar sentez edilmiştir. Antibakteriyel özellikleri, hemostaz sağlamaları ve güçlü yapıştırma etkilerinden dolayı cerrahi operasyonlarda kullanılmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

A. DOKU GREFTLERİ VE YARA İYİLEŞMESİNE TEMEL BAKIŞ:

Greftin doku ile bütünleşmesini anlamak için yara iyileşmesinin evrelerini incelemek gerekir. Transplante dokuda yumuşak doku iyileşmesi, ya normal onarım ya da kronik inflamasyonla sonuçlanır. Greft çevresindeki dokulardaki kronik inflamasyonun devamlılığı, greftin harabiyetine ya da implantın atılmasına yol açabilir. Doku greftinin, transplantasyon alanındaki uyumunu etkileyen faktörler şunlardır (1);

- Greftin beslenmesi,
- Greftin metabolik ürünlerinin dışarı atılması,
- Greftin konak alana immunolojik uyumu,
- Greftin konak alana anatomik benzerliği.

Yara; deri, mukoza ve organların doku bütünlüğünün bozulması olarak tanımlanır. Yaralanma sonrası farklı mekanizmaların ardı ardına gelmesinin tek amacı tamirdir. Tamir, oldukça kompleks ve dinamik yollarla dokunun yıkılması ve yeniden senteziyle sağlanır (2).

1. YARA İYİLEŞMESİ: Tüm yara tiplerinde iyileşme süreci birbirinin içine geçen 3 fazdan oluşur (3).

a. İnflamatuar faz: doku hasarı ile birçok mediatörün ve hücreler arası haberci maddeler olan sitokinlerin salınması ile başlayan bu faz ortalama 72 saat sürer.

1. Hemostaz : Doku hasarı olan bölgede ilk önce vazokontrüksiyon başlar ve koagulasyon sistemi tetiklenir. Trombositler doku agregatlarına ve kollejene bağlanarak, tıkaç meydana gelmesi ile koagulasyonun ilk basamağını sonlandırır (3,4).

2. İnflamasyon: Trombositlerden salınan vazoaktif mediatörlerin etkisi ile hemostaz evresini kısa zamanda vazodilatasyon ve damarlarda permeabilite artışı takip eder. Yara alanına ilk 6 saat içinde granülositler gelir. Yara enfekte olmazsa birkaç gün içinde yok olurlar (3,4). Yara dokusuna migrasyon gösteren ikinci tip immünoisit makrofajdır.

3. Kronik inflamatuvar mekanizma: Kronik inflamasyon akut inflamasyonun aksine haftalarca ve aylarca devam eder. Akut inflamasyon polimorfonükleer hücrelerden zengin olmasına karşın, kronik inflamasyon makrofaj ve lenfositlerden zengindir. Her ne kadar onarımda kronik inflamasyon, fibroblastlar ve kollajen bir arada bulunsun da inflamasyon bitmeden onarım da tamamlanmaz. Kronik inflamatuvar yanıtta makrofajların birleşmesi ile meydana gelen dev hücrelerin oluşturduğu yabancı cisim reaksiyonu da meydana gelebilir (2).

b. Proliferatif faz: Yaralanmanın ikinci gününde başlar ve üç haftaya kadar devam edebilir.

- 1. Granülasyon:** Pembe, yumuşak ve granüllü makroskopik görünümünden dolayı bu isim verilir. Mikroskopisinde fibroblastlar ve inflamatuvar hücreler içeren gevşek ve ödemli matriks içinde yeni oluşmuş kan damarları görülür. Fibroblastlar konnektif doku şekillenmesi ve yaranın gerginlik kuvvetinin oluşmasındaki anahtar hücrelerdir (2,3).

2. Kontraksiyon: Miyofibroblastlar, düz kas hücrelerine benzeyen fibroblastlardır ve kontraktıl fibriller içerirler. Miyofibroblastların kontraksiyonu ile yara yüzeyi küçültülür. Kontraksiyondan dolayı yara kenarları her gün 1-2 milimetre birbirine yaklaşır (4).

3.Epitelizasyon: Yaralanmadan sonraki ilk 12-48 saat içinde tahrip olan epitel hücrelerinde temas kaybına bağlı olarak migrasyon başlar. Migrasyon tüm yüzeylerin teması sağlanınca son bulur. Tek tabaka halindeki yüzeyel epitel daha sonra proliferer olur ve çok katlı epitel niteliği kazanır. Bu birincil yara iyileşmesi olup çabuk tamamlanır. İkincil yara iyileşmesinde ise granülasyon dokusu çoğalıp yüzeye olaşana kadar yara kenarındaki epitel hücreleri çoğalarak yüzeyi kapatamaz ve böylece iyileşme zaman alır (2,3).

4.Yeniden model oluşturuması (Remodeling): En uzun süre devam eden bu son fazda granülasyon zamanla azalır, kollajen yeniden şekillenir ve olgun skar dokusu gelişir. Artık yara matür epidermle kaplanmışır. Skar dokusunun tam olarak matürasyonu yıllar alır. Fakat skar dokusunun direnci hiçbir zaman sağlam doku kadar olamaz (3,4)

2. YARA İYİLEŞMESİNİ VE GREFT BAŞARISINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER:

a. Greftin yumuşak doku ile kaplanması: Sentetik implantlar ve kemik greftleri gibi sert biomateryallerde önemli bir sorundur. Özellikle biomateryalin üzerini örten doku yeterli kalınlıkta olmalıdır. Genellikle implant sert bir materyalden meydana gelmişse epidermis ve dermis yeterli olmaz. İmplant kas ve yağ dokularının altına saklanmalıdır. Bunun cilt altı dokusu çok az olan burun sırtı gibi bölgelerde sağlanması zor olabilir. Dokudaki incelmeyi önlemek ve implantın yer değıştirmesini azaltmak için çevre doku ile uyumlu implantlar seçilmelidir (5).

b. Doku mobilitesi: Mobilitesi fazla olan alanlara implant yerleştirildiğinde yara iyileşmesi zayıf olur. Kemik greft ve sentetik alloplantların kullanıldığı olgularda, implantasyon alanındaki mobilitenin fazla olması sonucu, implantın üzerini örten doku inceleyebilir, implant yer değiştirebilir, enfeksiyon oluşabilir ve implant vücuttan atılabilir. Kenarları sert ve keskin olan implant, alttaki kemik dokuya tespit edilmeden yerleştirilirse, üzerini örten dokuyu incelteceğinden başarısız olur (5).

c. Enfeksiyon: Akut enfeksiyon varlığında hem doğal hem de sentetik materyal kullanımından kaçınılmalıdır. Çünkü enfeksiyon doku iyileşmesini geciktirir ve bu nedenle implant vücuttan atılabilir. İmplant enfekte olursa, enfeksiyonun temizlenebilmesi için implant çıkarılmalıdır (5).

d. Yara gerginliği: Yara iyileşmesindeki temel konuların birisi de yaranın kapatılması esnasında dokularda meydana gelecek olan gerginlikten kaçınılmasıdır. Aşırı yara gerginliği sonucu dokuda açılmalar ve enfeksiyon, ayrıca yara kenarındaki perfüzyonun bozulması ile iskemi ve nekroz meydana gelebilir (4).

e. Postoperatif yara drenajının yetersizliği: Greft ile doku yatağı arasında kan gibi herhangi bir sıvının birikimi sonucunda greftin beslenmesi bozulur, revaskülarizasyonu gecikir ve canlılığı tehlikeye girer. Alloplastik maddelerde yetersiz drenajın genellikle enfeksiyona yol açar. Porlu sentetik implantın çevresinde sıvının bulunması çevredeki dokuların porların içine girmesini inhibe ederek implantın fiksasyonunu engeller (5).

B. GREFT UYUMUNU ETKİLEYEN FAKTÖRLER:

Greft ile çevresindeki doku arasında gelişen etkileşimler incelendikten sonra bir diğer önemli konu olan greft uyumluluğu etkileyen bazı faktörleri de gözden geçirmekte fayda vardır. Birçok doğal ve semisentetik biomateryal fasial plastik cerrahide kullanılmaktadır. Doğal veya sentetik olsun, ideal bir biomateryal aşağıda sayacağımız şartlardan bazılarına sahip olmalıdır (5,6).

1. İmplant zaman içinde immünolojik veya karsinogenik olmamalıdır,
2. Biomateryal fiziksel özellikleri ile (sıkıştırılabilirlik, gerginliğe direnç olması) implantasyon alanında çevresini saracak doku ile uyumlu bir şekilde bütünleşebilmeli,

3. İmplantasyon için gerekli uygun şekilde getirilebilme özelliğine sahip olmalı,
4. İmplant yabancı cisim reaksiyonu veya kronik inflamasyona sebep olacak kapasiteye sahip olmamalıdır,
5. Uygulama alanında ve uygulamadaki amacımıza bağlı olarak, biomateryal absorbe veya nonabsorbe olabilmeli,
6. Biomateryal pozisyonunu korumalı ve çevre dokularla kurduğu bağlantılar ile implantasyon alanından göç etmemeli,
7. Biomateryal yeterli miktarda elde edilebilmeli,
8. İmplant zamanla şeklini ve yerini değiştirmemeli,
9. Biomateryalin maliyeti düşük olmalıdır.

B. KIKIRDAK DOKUSUNUN GELİŞİMİ:

Kıkırdak dokusu doğrudan mezenşimden gelişir. Kıkırdağın gelişeceği yerdeki mezenşim hücreleri uzantılarını yavaşça geriye çekerler (12). Sayıları artar ve yoğun gruplar oluştururlar. Bu gruplara protokondral doku veya kıkırdaklaşma merkezi denir. Gruptaki ilk kıkırdak hücrelerine kondroblast denir. Kondroblastlar büyüyüp farklılaşırken, etraflarına hücre dışı matriksi salgırlar. Hücreler arası matriks arttıkça hücreler lakün denen boşluklarda birbirlerinden ayrılmaya başlarlar. Sonra hücreler olgun kondrositleri oluştururlar. Kıkırdaktaki sürekli büyüme iki farklı yolla sağlanır: İntersistiyel büyüme ve appozisyonel büyüme. İntersistiyel büyümede kondrosit mitozu ve matriks salgılanması ile kıkırdak içten büyüyerek genişler. Appozisyonel büyümede ise perikondriyumun kondrojenik tabakasındaki hücreler kondrositlere farklılaşır ve etraflarına matriks salgırlar. Perikondriyumun kıkırdak oluşturma yeteneği sınırlı bir süre devam eder, ama erişkinde bu fonksiyonu yoktur (12).

1. KIKIRDAK HÜCRELERİ:

Perikondriyum altı kıkırdak katmanlarında veya eklem kıkırdağı serbest yüzünde yer alan, kıkırdak hücrelerinin içinde yerleştiği lakünler elips şeklindedir. Kıkırdak dokudaki canlı kondrositlerin şekilleri genel olarak yerleştikleri lakünlerin şekline uyar. Kıkırdak doku preparatlarının hazırlanması esnasındaki fiksasyon ve dehidratasyon

işlemleri nedeniyle kondrositler lakün duvarlarından ayrılır ve yıldız şeklinde görülürler. Lakünlerdeki hücreler küçük gruplar oluştururlar. Bu gruplara kondron=izogen grup ya da kıkırdak territoryaları denir. Uzun kemiklerin epifizindeki kondrositler sürekli bölünüp para dizisi şeklinde kolonlar meydana getirirler. Buradaki kondrositler zamanla kemikleşirler. Kondrositlerin çekirdekleri oval veya yuvarlak olup türe göre bir yada daha fazla çekirdekçik içerebilir. Çekirdek yanında bir çift sentriyol ve gelişmiş Golgi aygıtları vardır. Ayrıca stoplazmalarında uzun mitokondriler, ender yağ damlacıkları ve glikojen taneleri yer alır. Kondrositler yeni matriks üretecekleri zaman (büyüme veya onarım sırasında olduğu gibi) Golgi aygıtında belirgin büyüme ve sitoplazmada bazofilleşme izlenir. Aynı zamanda granüler endoplazmik retikulum da gelişir. Granüler endoplazmik retikuluma üretilip Golgiden çıkan vakuollerin çoğunlukla flamant ve granüller içerdikleri görülmektedir (12). Bu vakuollere kondrosit yüzeyinde de rastlanabilmektedir. Bu yüzey vakuolleri içeriklerini matrikse boşaltırlar. Kıkırdak dokuda büyüme ve onarım durursa Golgi ve granüllü endoplazmik retikulumdaki belirginlik geriler.

2. KIKIRDAK MATRİKSİ:

Taze hyalin kıkırdakta matriks homojendir. Hyalin kıkırdağın esas yapıtaşı Tip II kollajen ve proteoglikanlardır. Matriksteki kollajen fibriller çok ince olup (100-200 Å) diğer kollajenlerdekinden farklı olarak çaprazlaşmaz. Bu fibriller tüm matriks boyunca ağ şeklinde düzenlenirler (12).

Kıkırdak proteoglikanları diğer benzer makromoleküllerden çok daha karmaşık bir yapıya sahiptir. Esas gövdeyi merkezi protein denen bir yapı oluştururken, diğer kısımları glikozaminoglikan denen karbonhidratlarca meydana getirilmiştir. Matriksin esas glikozaminoglikanları keratan sülfat ve kondroitin sülfattır. Merkezi proteinin bir ucunda yerleşen polipeptit halkada glikozaminoglikan bulunmaz. Bu uca hyaluronik asit bağlanır. Buradaki proteoglikanlar bağlayıcı bir protein yardımı ile belli aralıklarla hyaluronik asit moleküllerine bağlanmaktadır (12).

Her bir kondronun çevresi diğer bölgelerden daha koyu boyanır. Kondrosit kümesini halka gibi saran bu koyu bazofilik yapıya territoryal matriks = kapsül matriksi denir.

C. KIKIRDAK DOKUSUNUN HİSTOLOJİSİ:

Bağ dokusunun özelleşmiş bir şekli olan kıkırdağın ana görevi, yumuşak dokuyu desteklemektir. Kıkırdak, kondrositler ile glikozaminoglikan ve proteoglikandan oluşan

ekstrasellüler matriksten oluşur. Bu makromoleküller kollajen ve elasik liflerle etkileşir. Koyu kıvamdaki matriks, esnekliği sağlayarak mekanik zorlamalar karşısında kalıcı şekil bozukluklarının meydana gelmesini önler. Kıkırdak dokusunun sınırlı tamir mekanizması vardır. Kıkırdak dokusunun karakteristik 3 özelliği vardır (7):

1. Sinir ve kan damarları yoktur
2. Diferansiasyonda değişik aşamalardan geçen tek tip hücresi, kondrositleri vardır.
3. Kendine özel ekstrasellüler matriks proteinleri vardır. Tip 2, 9, 10 ve 11 kollajenler kıkırdağa aittir. Agrekan ve PG-Lb gibi nisbeten kıkırdağa özgün proteoglikanlar içerir. Hyaluronan ve link proteine bağlanarak büyük kümeler oluşturan agrekan kıkırdak dokusunun ana bileşenlerindendir.

Kıkırdak hücreleri, kondrosit adı verilen tek tip hücrelerdir. Matriks içinde birbirine değmeyecek şekilde kendilerine ait lakünalarda tek tek veya gruplar halinde bulunurlar.

Matriks, kondrositler tarafından sentez edilir. Kıkırdağın %70'i sudur. Dehidrate edildiğinde ağırlığının % 40-70'i kollajen, % 15-40'ı proteoglikan ve % 5'i kondrosittir (8). Eklem kıkırdağı dışındaki bütün hyalin kıkırdaklar, perikondrium adı verilen kıkırdak büyümesi ve bakımı için gerekli olan, yoğun bağ dokusundan oluşmuş bir tabaka ile örtülüdür. Zengin kan damarları bulunur. İç tabaka kondroblast adı verilen bağ doku hücrelerden zengindir. Bu hücreler kolaylıkla farklılaşarak kondrositleri oluştururlar. Perikondrium kıkırdak dokusunun korunmasını, beslenmesini ve rejenerasyonunu sağlar. Kıkırdak avaskülerdir, lenfatik damar ve sinirleri yoktur. Beslenmesi perikondriumdaki kapillerler yoluyla veya eklem kavitelerinin sinovial sıvıdan difüzyonuyla olur. Bütün avasküler dokuların hücrelerinde olduğu gibi kondrositler de düşük metabolik aktivite gösterirler (8).

Çok erken yaşlar dışında, tahrip olan kıkırdak güçlükle ve çoğu kez yetersiz onarılır. Rejenerasyon perikondriumun faaliyeti ile gerçekleşir. Kıkırdak kırıldığında perikondriumdaki kondroblastlar hasarlı bölgeye ilerleyerek yeni kıkırdağı meydana getirirler. Geniş çapta hasara uğramış alanlarda perikondrium, yeni kıkırdağın oluşacağı yerde yoğun bağ dokusundan bir yara iyileşmesi dokusu yapar.

1.HİYALEN KARTİLAJ:

En sık rastlanan ve en çok araştırılan kartilaj tipidir. Embriyoda osifikasyon meydana gelene kadar geçici iskelet görevini yapar. Basınca dirençlidir. Hareketli eklem yüzeylerinde, büyük solunum yolları duvarlarında (burun, larenks, trakea, bronş) ve kotların sternuma bağlandığı uçlarda bulunur. Eklem yüzeylerini örten hiyalen kartilaj, eklem hareketi sırasında sürtünme ile kaymayı sağlayan uygun sertlikte bir doku oluşturur. Aynı zamanda inspirasyonda solunum yollarının kollabe olmasını da engeller (9).

Hiyalen kartilajın kalsifikasyonu, ossifikasyon için gerekli olan bir evredir (10). Fakat hiyalen kartilajın kalsifikasyonu, yaşa bağlı olarak kartilaj hücrelerinin dejenere olduğu bölgelerde de olabilir. Burada ilk önce kartilaj hücrelerinin boy ve hacimlerinde artış olur, bunu takiben hücreler ölür (11).

2.ELASTİK KARTİLAJ:

Kulak sayvanı, dış kulak yolu, östaki tüpü, epiglot ve aritenoid kartilajların vokal çıkıntılarında bulunur. Diğer kartilajlardan farkı matriks içinde bol miktarda elastik fibrillerin bulunmasıdır. Hiyalen kartilaj dirençli değildir ama daha fazla eğilip bükülebilir. Elastik kartilajda osifikasyon olmaz, dejenerasyon da daha az görülür (11).

3.FİBRÖZ KARTİLAJ:

İntervertebral diskte, bazı ligamanların kartilajla kaplı kemik yüzeyine bağlandıkları yerlerde ve simfisis pubiste bulunur. Hücreler arası matrikste bol miktarda kaba kollajen demetler vardır. Kondrositler küçük boyutlu ve seyrek. Bu yapısı ile fibröz bağ dokusuna benzer. Fibröz kartilaj her zaman yoğun bağ dokusu ile ilişkidir ve bu iki doku arasındaki sınır keskin değildir (9,11).

D. KIKIRDAK İYİLEŞMESİ:

Eklem kıkırdağındaki defektlerin iyileşmesini incelemek amacıyla deneysel olarak atların ayak kemiklerinin eklem kıkırdaklarında yüzeyel ve tam katlı defektler oluşturulmuş, oluşturulan tam katlı defektlerin bir ay sonunda granülasyon dokusu ile dolduğu, dört ay sonunda ise fibrokartilaj dokuya, altı ay sonunda gelişimi tamamlanmamış hyalin kıkırdağa dönüştüğü gösterilmiştir (13). Ancak yüzeyel defekt oluşturulan deneklerde sekiz ay sonra bile iyileşme olmadığı görülmüştür. Tam kat

oluşturulan defektlerde subkondral kemik ve kemik iliğinin (osteo)kondrojenik cevabı tetiklediği, subkondral mezenkimal hücrelerin granülasyon dokusunu ürettiği, zamanla fibrokartilaj dokuya veya hyalin benzeri kıkırdığa dönüştüğü tespit edilmiştir. Eklem kıkırdığındaki yüzeysel defektlerin ise subkondral kemiğe kadar ulaşmadığı için kanlanmasının olmadığı bu nedenle de inflamatuvar cevabın oluşamaması sebebiyle kıkırdak onarımının yetersiz olduğu tespit edilmiştir (14).

1959 yılında Lester, kıkırdaktan ayrılan perikondriumun, yeni kıkırdak oluşumuna neden olduğunu bildirmiştir (15). Bunun klinik önemi, 1972 yılında güreşçi kulağının etiyojisi araştırılırken perikondriumun kıkırdak oluşturma kapasitesinin olduğu fark edilene kadar anlaşılamamıştır. Perikondriumun altındaki kıkırdaktan ayrılmasının, kontakt inhibisyonunun ortadan kalkmasına sebep olduğu ve böylece yeni kıkırdak oluşturduğu düşünülmektedir (16, 17).

Bu nedenle, kıkırdak defektlerinin onarımında, kıkırdak greftlerinin yanı sıra, perikondrium flepleri (16, 18) ve greftleri (19, 20) de kullanılmaktadır. Perikondrium, Tip I kollajen liflerden zengindir ve kondroblastların yanı sıra çok sayıda fibroblast da içerir. İç tabakalarındaki hücreler, fibroblast olarak tanımlanmasına rağmen, bunlar kolaylıkla kondrositlere dönüşebilirler (21, 22). Bu durum çocuklarda kostokondral greft donör alanlarında tekrar iyileşme gerçekleşirken; erişkinlerde submüköz rezeksiyon sonrasında septal kartilajda iyileşme görülmemesini açıklamaktadır. Nitekim çocuklar dışında, hasar gören kıkırdak, çoğu kez eksik biçimde onarılmakta, rejenerasyon perikondriumun faaliyeti ile gerçekleşmektedir. Kıkırdak kırıldığında, perikondriumdaki kondroblastlar hasara uğramış bölgeye doğru ilerleyerek yeni kıkırdığı meydana getirirler. Geniş çapta hasara uğramış alanlarda ise perikondrium yeni kıkırdığı oluşturacağı yerde, bağ dokusundan nedbe yapar (23). Bu nedenle erişkinlerdeki kıkırdak defektlerinin kıkırdak greftleriyle onarılması daha fazla önem arz etmektedir.

Kıkırdak dokusunun doğumsal eksikliğinde, travmatik ya da cerrahi kaybında, fonksiyon bozuklukları ve estetik kusurlar ortaya çıkar. Kıkırdak defektlerini onarmak için, en sık başvuru yöntem, otojen kıkırdak transplantasyonudur. En önemli donör alan kaynakları arasında yer alan kulak, burun septumu veya kostokondral kıkırdak greftleri, doğumsal ya da edinsel göz kapağı, kulak ve burun defektlerinin onarımı ile

rinoplasti ameliyatlarında sıkça kullanılmaktadır. Ancak kıkırdak greftlerinde zamanla eriyebilmeleri, donör alanlarının sınırlı olması, bazı donör alan morbiditeleri ve alındıkları yerde defekt kalması gibi sakıncalar da bulunmaktadır.

Konulan greftin alıcı bölgede yaşaması, alıcı bölgenin beslenmesiyle yakın ilgili olup greft ne kadar kanlanırsa kanlansın greftle alıcı bölge arasındaki iyileşme fibröz bir iyileşmedir.

Kıkırdak eksikliğinde, kıkırdak grefti ile onarım dışında alıcı bölgenin distraksiyonuyla defektin onarılması da bir yöntem olarak akla gelebilir. Klinikte ya da deneysel olarak böyle bir örnek yoksa da perikondriumun onarım özelliği ve distraksiyon sırasında çevre dokuların da uyum sağlayarak birlikte uzadığı bilindiğinden defekt bu yolla onarılabilir ve ek bir donör alan morbiditesi yaratılmamış olur.

E. SÜTÜR MATERYALLERİ:

Sütür materyalleri her cerrahı ilgilendiren temel konulardan birisidir. İlk çağlardan beri çok çeşitli maddeler sütür amacıyla kullanılmış olmasına karşın 1930'lerden sonra polimer kimyasındaki ilerlemelerle bu günün bilinen çeşitli sentetik sütür materyalleri geliştirilmiştir. Sütür materyalleri cerrahi ya da travmaya bağlı olarak gelişen yaraların yara dudaklarının karşı karşıya getirilerek tespit edilmesine yarayan materyallerdir. Tarihte ilk yazılı belge Mısır papiruslarıdır. Hintli cerrah Susruta Samhita M.Ö. 6. yüzyılda ligamentlerin, at yelesi kollarının, insan saçının, deriden elde edilen liflerin ve bitki liflerinin sütür olarak kullanıldığını bahsetmektedir.

1.İDEAL SÜTÜR MATERYALLERİNDE ARANAN ÖZELLİKLER:

a. İpliğin yüzey düzgünlüğü: Sütür materyallerinin yüzeyi pürüzsüz ve düzgün olmalıdır. Ancak çok kaygan ve parlak yüzeyli sütür materyalleri iyi düğüm tutmamaları nedeni ile tercih edilmemektedirler.

b. Elastikiyet: Sınırlı elastikiyet tercih edilirken çok fazla elastikiyet düğümde gevşemeye yol açacağından tercih edilmemektedir.

c. Şişme kalınlaşma: Sütür materyalinin serum abzorbe etmesine bağlı olup ideal materyal serum abzorbe ederek şişmemelidir.

d. Tensil kuvvet (mukavemet) ve kalınlık (ap): Sütür materyallerinde aranan en önemli özelliklerden biri olup lineer ve düğüm mukavemeti olarak belirlenmektedir. Lineer mukavemet ipliğın her iki ucundan direk gerilmeye karşı gösterilen direnç olup ipliğın en zayıf yerinin direncine tekabül eder; uzunluk ve çapla direk ilgilidir.

Her sütür materyalinin mukavemeti farklı olup buna imal edildiğı madde, bu maddenin işlenme şekli, sterilizasyon yöntemi ve iliğın çapı gibi faktörler etki etmektedir.

e. Dokuda reaksiyon: Rezorbe edilen iplikler şiddetli reaksiyon uyarırlarken sentetik nonabzorbabl dikişlerde bu reaksiyon daha azdır.

f. Rezorpsiyonu: Sütür materyalinin görevi bazı yaralarda geçici olup yara iyileştikten sonra alınması gerekmekte; bazı yaralarda ise kalıcı olup uzun süre ya da ömür boyu kalması gerekmektedir. Sütür materyalleri fagositoz ve enzimatik yıkım olmak üzere iki yolla rezorbe edilirler. Fagositozla yıkım aşırı doku reaksiyonuyla birlikte görülür (kat-gt, kollajen) (24).

g. Kapillarite: Abzorbe edilen ya da edilmeyen materyallerden elde edilen sütürlerin istenmeyen özelliklerinden biriside kapillarite etkisidir. Kapillarite, multifilaman sütür materyallerine has bir özellik olup içeriyle dışarısı arasında kontaminasyona neden olacağından istenmemektedir. Yerine göre sütür materyalinin rengi de önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Epidermise yakın cilt altı strlerinde saydam, bulunamıyorsa açık renkli sütür materyalleri özellikle tercih edilmelidir.

h. Düğüm güvenliğı: Sütür atıldıktan sonra sütürün gerilme kuvveti düğümle sabitlenir. İdeal sütür materyalinde atılan düğüm sütürün gerilim kuvvetini kaybetmesi süresince sabit kalmalıdır (24, 25).

2. POLİPROPİLEN SÜTÜR:

Polipropilen sütür sentetik lineer polyolefin olan polipropilen izotaktik kristalline sterioizomerinden meydana gelen steril bir cerrahi strdr. Görünürlüğünün artırılması amacı ile mavi pigmentlidir. Genellikle yumuşak doku yaklaştırılmasında veya kapatılmasında ya da kardiyovasküler, oftalmik cerrahide kullanılan bir strdr.

Polipropilen sütür dokuda sütürün kendi etrafında yavaş yavaş fibröz konnektif dokudan oluşan bir kapsül gelişimine neden olan minimal akut inflamatuvar reaksiyona neden olur. Dokuda hemen hemen hiç reaksiyona uğramadığı için uzun süre yerinde bırakılabilir. Düğüm güvenliğı ve oturması iyi olup en az beş düğüm atılmalıdır. Cilt ve

intrakutan sütürlerde, fasya ve tendon tamirlerinde ve dokuda kalıcı tespit s t r  olarak en çok tercih edilen sütür materyalidir (24, 26, 27).

Polipropilen sütür abzorbe olmaz ve bunun yanında degradasyona uğramaz veya doku enzimleri tarafından zayıflatılmaz. Polipropilen monofilaman sütürün in vivo olarak tensil gücünde bir değişme olmadığı ve absorbsiyona uğramadığı bilinmektedir. Bu sütür kullanıldığında görülebilecek olumsuz reaksiyonlar yara ayrılması, artmış bakteriyel infektivite, minimal akut inflamatuvar doku reaksiyonu, ağrı,  dem ve yara alanında eritemdir.

3. POLİDİOKSANONE SÜTÜR:

Polidioksanone monofilaman sentetik abzorbe edilebilir sütür poli (pdioksanone) polyesterden elde edilerek hazırlanmıştır. Polidioksanone polimerin nonantijenik, non-pirojenik olduğu ve absorbsiyon esnasında önemsiz doku reaksiyonu yaptığı bulunmuştur. Abzorbe edilebilir sütürler için iki önemli in vivo performans tanımlanmıştır. Birincisi tensil gücün muhafaza edilmesi, ikincisi absorbsiyon oranıdır (kitle kaybı). Polidioksanone sentetik abzorbe edilebilir sütür uzun bir iyileşme periyodu süresince yaraya destek sağlamak ve bu yapısal değişkenleri minimuma indirmek için formülüze edilmiştir. Hayvanlarda implantasyon çalışmaları sonucunda monofilaman Polidioksanone sütürlerin implantasyondan iki hafta sonra orijinal g  lerinin yaklaşık %70 ini koruduğu gözlenmiştir. İmplantasyondan 4 hafta sonra ise orijinal tensil gücün %50'si, 6 hafta sonra ise yüzde 25'i korunmuştur.

İmplantasyon çalışmalarının sonucunda elde edilen bilgiler bu s t rlerdeki absorbsiyonun 90. güne kadar minimal olduğu ve absorbsiyonun aslında 6 ay içinde tamamlandığı şeklinededir. Polidioksanone monofilaman sentetik abzorabl sütürler büyümenin beklendiği pediatrik kardiyovasküler doku, oftalmik cerrahi dahil her tür yumuşak doku yaklaştırılmasında kullanılmaktadır. Erişkin kardiyovasküler doku, mikrocerrahi ve nöral dokuda endikasyonu yoktur .

4. POLYAMİD (NYLON) SÜTÜR:

Düzgün yüzeyli ve lastiktir. Dayanıklılık gücü yüksek ve düğüm güvenliği iyidir. Bakterilerin barınmasını önler. Tensil  c n n %25' ini 2 yıl sonra kaybetmektedir. Rinoplasti, birçok estetik girişim ve cilt kapatılmasında kullanılır. Nylon reaksiyon oluşturmadığı için tercih edilmektedir. Hem monofilament hem de multifilament tipleri mevcuttur.

F. DOKU YAPIŞTIRICILARI:

Kanayan yaralarda yapıştırıcı madde kullanılması çalışmaları Hipokrat' a kadar dayanmaktadır. Hipokrat yaranın kapanmasını ve hemostazı sağlamak amacıyla ciltte reçine ve kurşunlu gümüş karışımı uygulamıştır. Daha sonraları tabii ve sentetik lastikler, poliüretanlar ve diğer bir çok yapıştırıcı maddelerin sadece ciltte değil çeşitli iç organlarda da hemostaz ve yapışma sağlayabileceği gösterilmiştir. Doku yapıştırıcıları konvansiyonel ve sentetik olmak üzere iki tipe ayrılır. Konvansiyonel olarak en çok bilinen ve sık kullanılan fibrin glue, sentetik olanların ise en çok bilineni siyanoakrilatlardır. Son yıllarda sentetik doku yapıştırıcılarından özellikle siyanoakrilatlar üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır.

1. SİYANOAKRİLAT DOKU YAPIŞTIRICILARI:

a. Tarihsel gelişim:

Doku yapıştırıcılarından olan siyanoakrilatlar, tıpta yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. İlk siyanoakrilat 1949 yılında Alman kimyager Ardis tarafından sentezlenmiştir (30). Ancak doku yapıştırıcısı olarak 1959 yılında kullanılmıştır (31).

Ardis tarafından sentezlenen, ilk bulunan metil-2-siyanoakrilat önce Eastman 910 (Krazy Glue) ismiyle plastik, cam, metal gibi ev işleri endüstri yapıştırıcısı olarak kullanılmıştır (32). İlk kullanılan siyanoakrilat türevleri bugün doku toksisitesi nedeniyle kullanılmayan metil-2-siyanoakrilat ile iso-butil siyanoakrilattır. Günümüzde sadece uzun zincirli monomer olan n-butil-2-siyanoakrilat ve oktil siyanoakrilat doku yapıştırıcısı olarak kullanılmaktadır (33,34).

İdeal bir doku yapıştırıcısı, uygun bir süre içinde biyolojik olarak parçalanabilir nitelikte olmalı ve artık ürünleri toksik olmamalıdır. Siyanoakrilatların hiçbiri ideal yapıştırıcı türlerine uymamaktadır ve yapılan çalışmalar sonucunda sütürsüz cerrahi görüşünü desteklemektedir (35,36,37,38,39).

Fibrin doku yapıştırıcılarının HIV, hepatit B virüs, Creutzfeld Jacop enfeksiyonları bulaştırma tehlikesinin olmasına rağmen sentetik doku yapıştırıcısı olan siyanoakrilatlarda yoktur (40,41,42).

b. Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri:

Siyanoakrilat monomerleri düşük molekül ağırlıklı, renksiz, saydam sıvılardır. Bir alkiloksikarbonil grubu (COOR) ve nitrit (CN) ile birleştirilmiş etilen türevi alkil-2-siyanoakrilat monomerini oluşturmaktadır (29). Burada bahsedilen R grubu metil, etil, bütül, pentil, n-heptil, n-bütül, heksil, izobütül, izoheksil, oktil, desil ve trifloroizopropil olabilir.

Elektronegatif olan monomerler, anyonların varlığında hızla polimerize olarak katı hale geçerler (33). Polimerize olup katı hale geçmeleriyle yapıştırıcı özelliği kazanırlar. Metilsiyanoakrilatta iki elektron çekici grup bulunur ve bu özelliği nedeniyle anyonik polimerizasyona oldukça yatkındır. Anyonik polimerizasyonda diğer zincir tepkimelerine benzer şekilde başlama, büyüme, zincir transferi ve sonlanma adımları üzerinden ilerler. Ancak safsızlıklardan arındırılmış anyonik polimerizasyonun sistemlerinde sonlanma tepkimeleri önemsizdir ve sonlanma olmadığı varsayılır.

Polimerizasyon için gerekli olan anyonlar, suyun OH⁻ı veya doku proteininin bir NH₂ grubu olabilmektedir. Yapıştırıcıların çoğu, çözücünün buharlaşması, ısı uygulanması, basınç veya katalizör ilavesi ile sıvı halden katı hale geçerler. Polimerizasyon hızı, monomer yüzeyinin, substrata ne kadar maruz kaldığına bağlıdır ve asit grubunun ilavesine kadar devam eder. Böylece yapıştırıcının ince bir tabakası, kalın bir tabakası veya büyük bir damlasından çok daha hızlı polimerize olur (42,43).

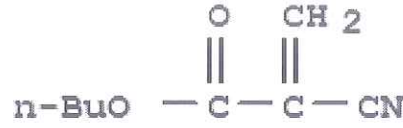
Polimerizasyon işlemi reverzibl bir kimyasal reaksiyondur. Oluşan polimer folmaldehit ve siyanoasetat oluşturmak üzere ayrışabilir. Siyanoakrilat yapıştırıcılar bir yıldan daha uzun bir sürede metabolize olarak idrar ve feçesle atılırlar (40,44).

Doku yüzeyine sürülen siyanoakrilat, yanlış yere uygulandığında veya açılmak istenildiğinde aseton, asetohidril veya su + etil alkol karışımı ile yumuşatılarak dokudan ayrılabilir (45).

c. Ayrışma ve Toksisitesi:

Dokuda kullanılan yapıştırıcıların ideal kabul edilebilmeleri için bir çok özelliğe sahip olması gerekmektedir. Uygulandığı dokudaki inflamatuvar cevap minimal olmalı, dokuları birleştirme gücü sıkı ve dayanıklı olmalı, karsinojenik olmamalı, doku tarafından kabul edilmeli, absorbe edilebilmeli, uygulandığında vücudun biyolojik fonksiyonlarına zararlı etkisi olmamalı, en son yıkım ürünlerine kadar ayrılabilir olmalıdır (47,48).

Siyanoakrilat polimerlerinin hiçbirinde ideal doku yapıştırıcısı özelliklerinin tümünü taşımamakla birlikte N-butil siyanoakrilat birçok özelliği taşımaktadır (Şekil 1).



Şekil 1: Butil siyanoakrilat'ın kimyasal formülü

Suyun var olduğu ortamda siyanoakrilat polimerleri, formaldehit ve siyanoasetata ayrışır. İşte bu ayrışma mekanizması ve ortaya çıkan formaldehit ile siyanoasetat, siyanoakrilat yapıştırıcılarının doku toksisitesinin muhtemel nedenidir (34,46,49).

Siyanoakrilatların ayrışma hızı her homolog için farklıdır. Oluşan toksisite ayrışma hızı ile orantılıdır. Daha fazla toksisiteye sahip olan metil siyanoakrilatlar daha hızlı, az toksik olan alkil grupları daha yavaş, n-butil-siyanoakrilat ise en yavaş ayrışır (33,46,50).

Kısa zincirli polimerler uzun zincirli polimerlerden, dallı zincirli polimerler düz zincirli polimerlerden daha hızlı yıkıma uğrar. Siyanoakrilatların doku reaksiyonunun derecesi üç ana faktöre bağlanmıştır:

1. Alkil grubunun zincir uzunluğu veya siyanoakrilat esterlerinin tipi
2. Uygulanan yapıştırıcının miktarı
3. Yapıştırılmak istenen dokunun tipi

Alkil zincirinin uzunluğu (-R) arttıkça doku hasarının miktarı azalmaktadır. Uzun zincirli monomerlerde, dokuda oluşan toksik etki azalmaktadır. İzobütil ve Bütil – 2 Siyanoakrilat gibi uzun zincirli monomerlerin, Metil-2-Siyanoakrilat gibi daha kısa zincirli monomerlerden çok daha yavaş yıkıldığı ve bu yıkım ürünlerinin yavaş salınmasına bağlı olarak toksik etkinin daha az olduğu tesbit edilmistir. Dokuya uygulandığında, polimerizasyon sırasında bir ısı meydana gelir, dokuda nekrozlara yol açabilen bu ısı maddenin az kullanılması halinde azalır (33,34,46,48,50).

Siyanoakrilatlar dokuya uygulandığında, polimerizasyon sırasında bir ısı artışı meydana gelir. Dokuda nekrozlara yol açabilen bu ısı maddenin az kullanılması halinde azalır. Yapılan çalışmalarda metil-2-siyanoakrilatta bu ısı artışı 4° C olarak, butil-2-

siyanoakrilatta 1,5° C, heksil siyanoakrilat 2° C olarak saptanmıştır. Metil siyanoakrilat uygulandıktan ilk 5 saniye sonra, heksil siyanoakrilat 20 saniye sonra ekzotermik reaksiyonu gerçekleştirir. Polimerizasyon esnasında çevre dokulara yayılan bu ısının toksisiteden sorumlu olabileceği düşünülmüştür (40,42,51). Ancak bu ekzotermik reaksiyon sırasında yayılan küçük ısı miktarının biyolojik olarak zararlı olmadığı görüşü savunulmaktadır (52).

Siyanoakrilatların doku reaksiyonlarının iyi kanlanan dokularda daha fazla, kanlaması fakir olan dokularda daha az olduğu tespit edilmiştir (33).

Doku içerisinde kolaylıkla yayılabilir özelliklerinden dolayı, butil-2-siyanoakrilat gibi uzun zincirli monomerler yapıştırılmak istenen yüzeylerde daha az kullanılmaktadır. Bu özellik mevcut doku toksisitesini azaltmaktadır (33,53).

N-butil-siyanoakrilatlar ile kapatılan cilt yaralanmalarının etrafında sütüre kıyasla daha az inflamatuvar reaksiyona rastlanmıştır (54). Cilt için n-butil-siyanoakrilatın, metil siyanoakrilata göre daha az doku reaksiyonuna yol açtığı söylenilebilir.

Butil siyanoakrilat uygulandığında sadece lokal epitelyal yıkım oluşur, derinin yüksek rejenerasyon kabiliyeti nedeniyle bu durum hızla tamir olur (55).

Cerrahi insizyonlar fibrin ve butil siyanoakrilat ile kapatılmış, butil-2-siyanoakrilatın fibrinden daha iyi sonuç verdiği ve herhangi bir toksisitenin saptamadığı belirtmiştir (56).

İn vivo ve in vitro olarak siyanoakrilatların toksik etkileri değerlendirilmiştir. İnsan hücreleri ve tavşanların doku kültürlerinde değerlendirilen isobutil monomerleri, oktil monomerlerinden çok daha toksik olarak bulunmuştur (57). Bir seri yıkamadan sonra toksik etkilerde azalma saptanması, monomerin saf olmamasının toksisiteye neden olduğunu gösteren kanıtlardandır (58).

Siyanoakrilatların fibrositik reaksiyon ve bağ doku yapımını provake ettiklerini belirten yayınların yanında, bu etkilerinin önemli olmadığını belirten yayınlarda vardır (59).

Siyanoakrilatları toksisitelerine göre 3 gruba ayırmışlardır (60);

- A. En iyi tolere edilenler (oktil, heptil, heksil, butil, ve isobutil-2-siyanoakrilat),
- B. Daha az tolere edilenler (trifluoroisopropil-2-siyanoakrilat),
- C. En az tolere edilenler (metil-2-siyanoakrilat).

Daha iyi tolere edilen siyanoakrilatlar alkil radikalinde 4 veya daha fazla C atomu içerenlerdir (61). Siyanoakrilatların endüstriyel alanda kullanımlarına bağlı

toksisiteleri olabilir. Siyanoakrilatlar endüstriyel alanda plastik, seramik, ahşap yüzeyleri yapıştırmak amaçlı kullanılmaktadır. Shelley yayınladığını bir olgu sunumunda, tırnaklarını güçlendirmek için etil-2-siyanoakrilet (Krazy Gleu) kullanan bayan hastada yaygın deri lezyonları ve yüzeyel dermatit tarzında plaklar olduğunu belirtmiş. Aseton ile siyanoakrilatın uzaklaştırılmasını takiben lezyonların gerileyip, kaybolduğunu belirtmiştir (62). Yine Shelly başka bir olgu sunumunda tırnakta siyanoakrilat kullanımı sonrasında kronik dermatit tablosu ve parapsöriasis plakları saptadığını belirtmiştir (63). Gordon yapmış olduğu bir çalışmada, siyanoakrilat bileşiklerinin hava ile etkileşimi sonucu ortaya çıkan gazın allerjik etki gösterebileceği bildirilmiştir (64).

Hayvanları deneylerinde karsinojen etkisi bulunmadığı bildirilmiştir (34,65,66). Fung ve arkadaşları 20 yıllık araştırma ve 10 yıllık klinik deneyimlerinde siyanoakrilat ile neoplazi gelişiminde bir ilişki tespit etmediklerini bildirmişlerdir (35). Bunun aksine karsinojen etkisinin saptandığını belirten yayınlar bulunmaktadır.

Page yaptığı çalışmasında, deney hayvanlarına subkutan metil siyanoakrilat enjekte ettiğini ve takiplerinde 59 olgunun 8 tanesinde fibrosarkom geliştiğini belirtmiştir (67).

Reiter'in yaptığı deneysel çalışmada, 44 rata butil-siyanoakrilat implante ettiğini, takiplerinde 11 olguda implantasyon bölgesinde sarkom geliştiğini belirtmektedir (68).

d. Bakteriotoksisite:

Siyanoakrilatların bakteriotoksisitesi üzerine yapılmış çalışmalarda, bakteriyel büyümeye etkisinin olduğunu ve olmadığını belirten birçok yayınlar vardır. Matsumato ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada metil, butil ve isobutil siyanoakrilatlarının bakteriotoksik ve bakteriostatik etkilerinin olmadığını belirtmişlerdir (69).

Siyanoakrilatların bakteriotoksisitelerinin monomer zincir uzunluğu ile ters orantılı olarak arttığı saptanmıştır. Metil ve etil siyanoakrilatların bakteriyel toksisitelerinin aynı olduğu bildirilmiştir.

Yavuz ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarında, etil siyanoakrilatın gram (+) ve gram (-) bakterilere karşı antibakteriyel etkinliğinin bulunduğunu belirtmişlerdir. Direkt bakteri inokülasyonunda kontamine olmadığı ifade edilmiştir (70).

Bir çok cerrahi prosedürde kullanılmakta olan butil-2-siyanoakrilatın gram (+) bakterilere karşı antibakteriyel etkili olduğu kabul edilmektedir (71,72,73). Quinn ve arkadaşları yaptıkları çalışmanın sonucunda butil-2-siyanoakrilatın gr (+) mikroorganizmalara karşı belirgin bakteriostatik ve bakterisid etkisinin olduğunu ve açıldıktan sonra tekrar kullanımında bakteriyel kontaminasyon saptamadıklarını bildirmişlerdir (74).

Siyanoakrilatların yaklaşık 30 saniye sonra başlayan antibakteriyel etkisi gr (+) bakteri duvarına siyanoakrilat molekülünün serbest amino veya hidroksil grupları ile bağlanması neticesinde oluşur ve oluşan bu etki antibiyotiklerden daha zayıftır. Ancak gr (-) bakterilere karşı etkisi yoktur. Bunun sebebi olarak gr (-) bakteri duvarındaki lipopolisakkarit tabakası nedeniyle butil siyanoakrilatın bakteriye bağlanamamasıdır (71).

Mertz ve arkadaşları, çalışmalarının sonucunda oktil siyanoakrilat emdirilmiş bandajların yaralar üzerinde eksternal bakteriyel invazyonu ve bakteriyel kontaminasyonu engellediğini belirtmişlerdir (75).

Yapılan çalışmalarda, siyanoakrilat derivelerinin dokuya yapışma mekanizmasının, dokudaki hidroksil iyonu ile reaksiyona girmeleri sonucunda polimerize olarak dokunun girinti ve çıkıntılarına tutunması olduğu tespit edilmiştir. Yine hemostatik etkisinin kesi yüzeyine yapışıp açık damarları tıkaması olduğu düşünülmektedir (76,77).

Doku yapıştırıcılarının yapışma gücünü ve süresini birkaç faktör etkiler. Bu faktörler arasında uygulama tekniği, yapıştırıcı tipi, yüzeyin tabiatı, yapıştırıcının saflığı bulunur. İki kuru, düz ve temiz yüzey arasına sürülen ince bir yapıştırıcı tabakası hızla polimerize olacaktır ve sıkı bir yapışma olacaktır. Polimerizasyon çok hızlıdır, öyle ki başlangıç temasından sonra hiçbir ayarlama veya yeniden düzeltme mümkün olmaz. Yapışma sağlandıktan sonra yeniden yapıştırıcı uygulanması sağlam bir yapışma olmasını engeller. Fazla nem ve suyun varlığında toz sekline gelir. Epitelyal yüzey yapışmayı engeller (78).

Yapıştırıcıyı dokuya uygulamadan önce kesinin iyi tamponize edilmesi ve yüzeylerin kısa sürede polimerizasyon gerçekleştiği için karşılıklı getirilmesi gerekmektedir. Siyanoakrilat polimerize olduktan sonra organik eriticilerde çözünmez.

Sıkı bir yapıştırma için iki kuru, düz ve temiz yüzey arasında ince bir yapıştırıcı tabakası uygulanması gerekmektedir. Böylece hızla polimerizasyon meydana gelir ve

sıkı bir yapışma gerçekleşir. Substrat, bir kez monomerlere maruz bırakıldıktan ve polimerizasyon oluştuktan sonra, daha fazla monomerin yeniden uygulanması sağlam bir yapışma olmasını engeller. Fazla nem veya suyun varlığında, monomer beyazlanır ve toz şekline gelir, epitelyal yüzey yapışmayı devam ettiremez (42).

Siyanoakrilatın daha yüksek monomeri, dokuda en iyi yapışma gücü sağlar. Butil ve isobutil siyanoakrilatların diğer siyanoakrilatlara kıyasla en güçlü yapışmayı sağladığı tespit edilmiştir (43).

Klinik kullanımda daha kullanışlı uygulama yöntemleri araştırılmaktadır. Siyanoakrilat türevlerinin, püskürtme veya jet enjektör yardımıyla kesi kenarlarına uygulanması denenmiş ve başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (42).

Yapılan birçok çalışmada butil-2-siyanoakrilatın cilt kesi ve laserasyonlarında sütür yerine kullanılabileceği belirtilmiştir. Avantajları olarak; etkili ve kısa sürede hemostaz sağlaması, bakteriyostatik özelliğinin olması, kullanım kolaylığı, sert ve yumuşak dokuda yapışma özelliği ve kozmetik üstünlük olarak tespit edilmiştir (34,35, 36,37,38,39).

e. Kullanım şekli:

Butil-2-siyanoakrilat Medlogic firması tarafından Liquiband® adıyla kullanıma sürülmüştür. Her biri 0,5 ml'lik 10 tüpten oluşan pakette hazırlanmaktadır (Şekil 2). Yapıştırıcı ucu koni tarzında plastik tüpler içinde steril olarak bulunmakta, tüpün ucu kesildikten sonra direkt dokuya ya da amplikatör yardımıyla dokuya uygulanabilir. Ayrıca tüpün ucuna 25 numara iğne ilavesinin yapılabileceği bildirilmiştir. Siyanoakrilat türevleri kendinden sterildir (43).



Şekil 2: N-butil siyanoakrilat'ın kullanıma hazır ticari ambalajı

f. Cerrahide kullanım alanları:

1965 yılında uzun zincirli siyanoakrilat monomerlerinin daha az doku reaksiyonun olduğu, daha yüksek yapışma gücü saptanınca isobutil siyanoakrilat geliştirildi. Vietnam'da savaş yaralarının kapatılmasında, hayatı tehdit eden durumlarda başarı ile kullanılmıştır. Fakat rutin klinik kullanıma girememiştir.

Siyanoakrilat doku yapıştırıcılarından oktilsiyanoakrilata cilt laserasyonlarında doku yapıştırıcısı olarak kullanılmak üzere Amerikan gıda ve ilaç enstitüsü (FDA) tarafından onay verilmiştir (34,78). Siyanoakrilatlar çok çeşitli cerrahi operasyonlarda kullanılmaktadır.

Yapılan çalışmalarda bronkoplevral fistül ve trakeaözefagel fistüllerin kapatılmasında başarılı sonuçlar alındığı belirtilmiştir (79,80).

Klasik yöntemlerle durdurulamayan kanamalarda, torasik aort cerrahisinde, sol ventrikül serbest duvar laserasyonlarının onarımı gibi operasyonlarda kullanıldığı belirtilmiştir (70).

Endoskopik özefagus ve fundus varis kanamalarında (81), omentum ve pankreas başının yapıştırılmasında (42), pankreatik, bilyer fistül onarımında (82) kullanılmaktadır. Farias yaptığı deneysel çalışmasında, ratlarda kolon anastomozunda butil siyanoakrilat kullandığını belirtmiştir. Basınç uygulaması sonucunda anastomozun dayanıklı olduğunu tespit ettiğini ifade etmiştir (83). Kolon anastomozlarında doku yapıştırıcısı olarak n- butil siyanoakrilat kullanılabileceğini belirtilmiştir (83).

Batında asit ve koagülopati varlığında, perkütan hepatobiliyer girişimler sonrası kateterin çekilmesinden sonra ortaya çıkabilen kanama ve safra kaçağının önlenmesinde, n-butil siyanoakrilat ve gel-foam ile trakt embolizasyonu etkili ve güvenli bir yöntem olduğunu belirtmiştir (84). Yine endoskopik özefagus ve fundus varis kanamalarında kullanılmaktadır (81).

Korneal ve konjoktival ülserasyonların tamirinde (85,86) , göz çevresi cilt kesilerinde, tarsorafiler ve blefaroplastilerde (87), vitreoretinal cerrahi, katarakt cerrahisi ve orbita cerrahisinde uygulanmaktadır. Refraktör korneal ülser tedavisinde butil siyanoakrilatın kolay, güvenilir ve invaziv olmayan teknik olduğunu ifade etmiştir (88). Fungal keratite bağlı korneal perforasyon ya da korneal incelmanın tedavisinde butil siyanoakrilat başarılı bir tedavi yöntemi olduğu belirtilmiştir (89).

Konjenital H tip ve rekürren trakeoözefageal fistül tamirinde N-butil siyanoakrilatı endoskopik kullanılmış ve başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (90). Yine çocuklarda cilt laserasyonlarının tedavisinde genel veya lokal anestezi gerektirmemesi, hızlı ve kolay uygulanabilmesi nedeniyle sütür tekniklerine alternatif olarak kullanılmaktadır (38,91).

Parsiyel nefrektomi sonrası üriner fistül tedavisinde embolizan ajan olarak (92), renal AVM'lerin endovasküler tedavisinde (93) başarılı sonuçlar alındığını bildiren yayınlar literatürde mevcuttur. Seung ve arkadaşları, 14 hastada yaptıkları çalışmanın neticesinde polikistik böbrek hastalığında kistlerin ablasyonunda başarılı ve güvenilir bir yöntem olduğunu ifade ediyorlar (94). Semptomatik nefropitozu olan 9 hastada butil siyanoakrilat ile yapılan nefropeksi operasyonlarının güvenilir, hızlı ve başarılı sonuçları olduğunu ifade edilmiştir (95).

Transsfenoidal hipofizektomi sonrası beyin omurilik sıvı kaçağını engellemek için (96), spinal ve dural arteriyovenöz malformasyonların (AVM) tedavisinde (97),

intraserebral ve subaraknoid kanamaya neden olan AVM ve anevrizmaların tedavisinde (98) kullanılmaktadır. Cain (1988) deneysel yaptığı çalışmasında, butil siyanoakrilat ile onarılan dura bölgesinde incelmeye, gliosis ve kortikal nekroz gördüğünü belirtmiştir (99). Döner ve arkadaşları, pnömoensefalisi olan dural defekt onarımı butil siyanoakrilat ile yapılan vakada başarılı sonuç aldıklarını, siyanoakrilatın diğer dural kapanma tekniklerine alternatif olabileceğini belirtiyorlar (100). Ratlarda deneysel olarak BOS sızıntısı olan dural defekt onarımında 4 farklı metod denenmiştir. Sonuçta butil siyanoakrilat ile onarımda BOS sızıntısının kesildiği fakat lipid peroksidaz düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği belirtmiştir. Beyin dokusuna hasar verdiği ve güvenli olmadığını ifade etmişlerdir (101).

Talar-osteokondral kırık onarımında kullanılmıştır ve diğer tedavi yöntemlerine alternatif olabileceği belirtmişlerdir (102). Periferik tendon tamirinde butil-siyanoakrilatın sütür tekniğine göre avantajlı olduğunu saptanmıştır (103). Menüsküs yaralanmalarında başarılı sonuçlar bildiren yayınlar vardır (104,105).

N-butil siyanoakrilatın en sık kullanıldığı alandır. Splenik arter embolizasyonunda (114), abdominal aort anevrizmalarının embolizasyonunda (115), portal ven embolizasyonunda (116), femoral pseudoanevrizmaların tedavisinde (117) kullanılmaktadır.

Retroperitoneal lumbar arter kanamasında n-butil siyanoakrilat ile embolizasyon yaptığı ve başarılı sonuçlar alındığı belirtmiştir (118). Travmatik intrarenal pseudoanevrizmada butil siyanoakrilat elektif tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır (119). Akut arteriyal kanamalarda butil siyanoakrilat ile embolizasyonun kanamayı kontrol altına aldığı belirtilmiştir (120).

Oral mukozal greft tamirinde, periodontal cerrahide, mukozal ve gingival kesilerin tamirinde sık olarak kullanılmaktadır. Yine kök kanal dolgu maddesi olarak, çürük profilaksisinde denemiştir. Shultz, çok ender görülen bir mandibuler arteriovenöz malformasyon olgusunda izobutil-2-siyanoakrilatı embolizan ajan olarak kullanmış ve 4 yıllık takip periyodunda lezyonun tamamen ortadan kalktığı ve rekürrens göstermediğini belirtmiştir. Üst solunum sisteminin vasküler malformasyonlarında peroperatif devaskülarizasyonunda kullanılmıştır (121).

Cilt kesilerinde kullanımı kolay, etkili ve kozmetik sonuçlar elde edildiği belirtilmektedir (47,106). Fraktür ve osteotomi fiksasyonunda kullanımı deneysel aşamada olup kraniofasyal ve mandibulada olumlu sonuçlar bildirilmektedir (107).

Richard W ve arkadaşları, çalışmalarında 9 hastada rinoplasti uygulamaları esnasında kartilaj greft stabilizasyonunda oktil siyanoakrilat kullandıklarını ve 18 aylık takip esnasında estetik açıdan hiç bir problemle karşılaşmadıklarını belirtiyorlar (108).

Türkaslan ve arkadaşları yarık damak onarımında başarılı sonuçlar aldıklarını belirtmişlerdir (109). Tam kalınlıktaki cilt greftlerinin tabana yapıştırılmasında kullanılabileceğini belirten yayınlar vardır (110).

Hayvan modelleri üzerinde osteotomi fiksasyonunda denenmiştir. Plak-vida ile fiksasyona benzer başarılı sonuçlar olduğu bildirilmiştir (111,112,113).

i. Komplikasyonlar:

Genel olarak 5 tip komplikasyon tanımlanmıştır (78).

- 1- Sistemik inflamatuvar reaksiyonlar,
- 2- Ağrı, ateş (122),
- 3- Yabancı cisim reaksiyonu (33),
- 4- Tromboembolik komplikasyonlar. İntravenöz olarak kullanıldığında damar duvarında nekroza neden olabilmektedir (123,124),
- 5- Septik komplikasyonlar (125,126).

G. TAVŞANDA CERRAHİ BÖLGE ANATOMİSİ:

Tavşanların en önemli özellikleri geniş kulaklara sahip olmalarıdır. Vücut yüzeyinin toplam % 12' sini kulaklar oluşturur. Tavşanların kulakları aşırı derecede vaskülarize organlardır. Anterior ve posterior auriküler arter ve venler çok sayıda arteriovenöz anastomozlar yapar (127). Isı regülasyonu, sesin toplanması gibi görevlerin yanında intravenöz enjeksiyon ve kan alımı için uygun bölgelerdir (128). Son derece sensitif ve fragil dokudur.

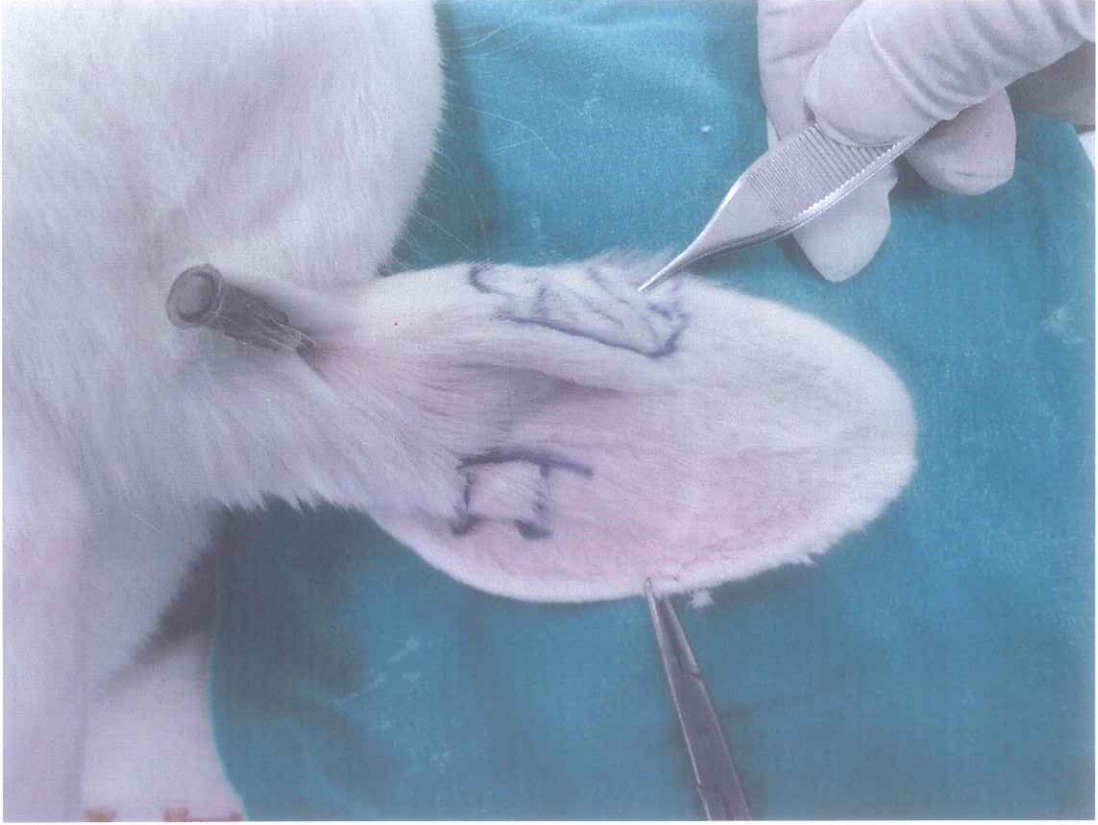
GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Temmuz 2011 ve Eylül 2011 tarihleri arasında, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylanarak (Araştırma Protokol No: 2010/77), İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Çalışmamızda 3000-3400 gram arasında (ortalama 3200 gram) 18 adet her iki cinsten beyaz, yaşları 13-14 aylık Yeni Zellanda tavşanı kullanıldı. Hayvanlar İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden temin edildi. Beslenmelerinde Elazığ Yem San. A.Ş' den alınmış olan tavşan büyütme yemi (metabolik enerji en az 2300 Kcal/kg) ve taze musluk suyu kullanıldı. Oda ışığı 12 saat aydınlık 12 saat karanlık, sıcaklık $22^{\circ}\text{C} \pm 2$ ve nem oranı % 45 olacak şekilde ayarlandı.

Her kafeste en fazla dört tavşan olacak şekilde barındırıldı. Her kafesteki tavşanların birbirilerinden ayırt edilmelerini kolaylaştırmak için kulaklarına özel işaretler konuldu ve numaralandırıldı.

Bütün tavşanlara anestezi için intramüsküler ketamin hidroklorür 40 mg/kg (Ketalar 10 ml flakon, E. Warner Lambert) ve xylazin hydroclorid 5 mg/kg (Rompun 50 ml %2 flakon, Bayer) uygulandı. Bütün tavşanların sağ kulağına sütür ile tespit sol kulağına doku yapıştırıcısı ile tespit yapıldı.



Resim 1 : Kulakta diseksiyon yapılacak ve kıkırdak greft alınacak alanların çizilmesi

Ameliyat sırasında tavşanlar spontan solunuma bırakıldı. Her tavşana aynı şartlarda 12 hafta ara ile iki kez anestezi uygulandı. İlk anestezi kıkırdak greft eldesi ve yerleştirilmesi için, ikinci anestezi 12. haftada kıkırdak greftlerin çıkarılması için uygulandı.

Cerrahi işlem:

Grup 1: Anestezik madde verildikten sonra yaklaşık 10 dakika beklendi. Bütün tavşanların sağ ve sol kulak kepçesi povidon-iodin solüsyonuyla temizlendi. Bütün tavşanların sağ ve sol kulaklarına diseksiyon yapılacak ve kıkırdak greft alınacak alanlar ölçüm yapılarak asetatlı kalem ile çizildi (Resim 1). Kulak medial kenardan makas ile cilt kıkırdak ve karşı taraf cildi içerecek şekilde eksizyon yapıldı (Resim 2). Oluşan defektif alana 4.0 ipek sütür ile güdük onarımı yapıldı (Resim 3). Elde edilen greft periost elevatörü ve penset yardımı ile üzerindeki cilt ve perikondriumdan ayrılarak 8x8



Resim 2: Üzerindeki cilt ile birlikte alınan kıkırdak grefti

mm lik kıkırdak greft elde edildi. Kulak orta hat lateralinden daha önce çizim yapılmış okla gösterilen alandan (Resim 3) insizyon yapılarak perikondrium da düşülerek kıkırdağa ulaşıldı. Kanama kontrolü yapılarak poş içerisi bol serum fizyolojik ile yıkandı. Aynı işlem karşı tarafa da uygulandı.

Tüm tavşanların sağ kulağına daha önceden oluşturulmuş olan 8x8 mm lik perikondriumsuz kıkırdak greft 5.0 nylon sütür ile alttaki kıkırdak dokuya her iki kenardan olmak üzere tespitlendi. Cilt insizyonu 4.0 ipek sütür ile primer sütür atıldı, povidon-iodin ile pansuman yapıldı.

Grup 2: Tüm tavşanların sol kulağına ise daha önceden hazırlanmış olan 8x8 mm lik perikondriumsuz kıkırdak greft doku yapıştırıcısı ile alttaki kıkırdak dokuya yapıştırıldı. İnsizyon 4.0 ipek sütür ile primer suture edilerek povidon-iodin ile pansuman yapıldı.

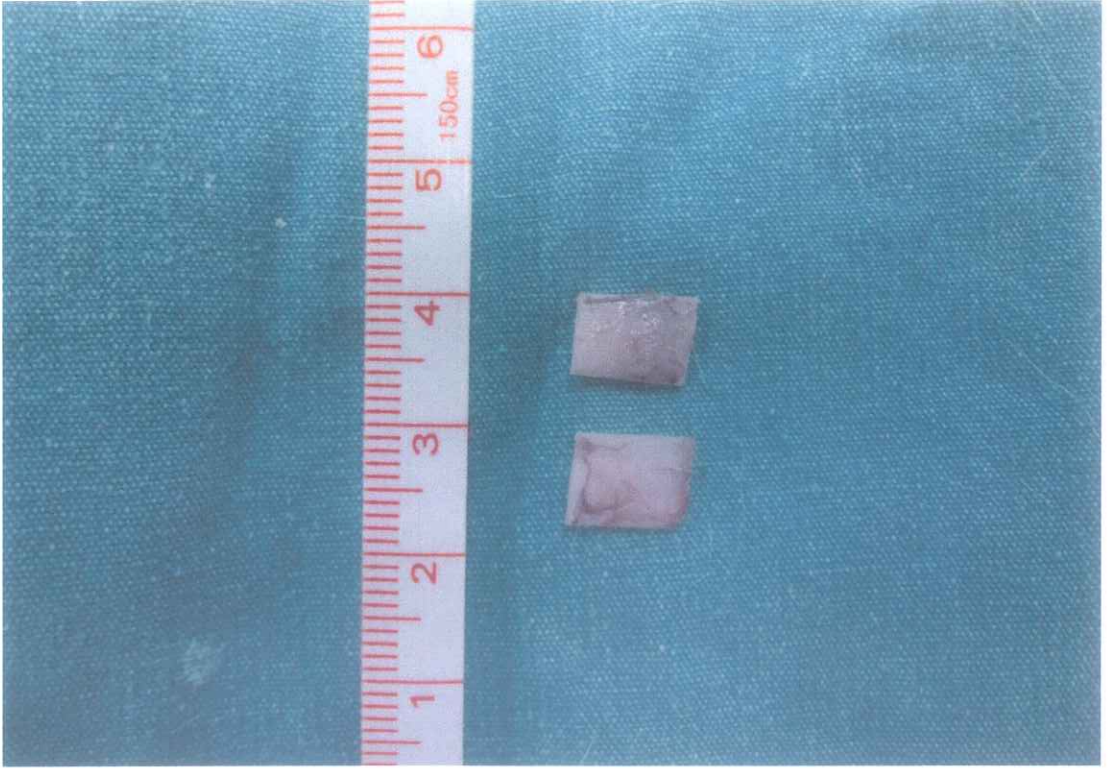
Grup 3 : Kıkırdak greft alınmasına kadar yapılan tüm hazırlık ve cerrahi işlemler grup 1 ile aynı olmak üzere grup 3 de iki adet 8x8 mm lik kıkırdak greft alındı.



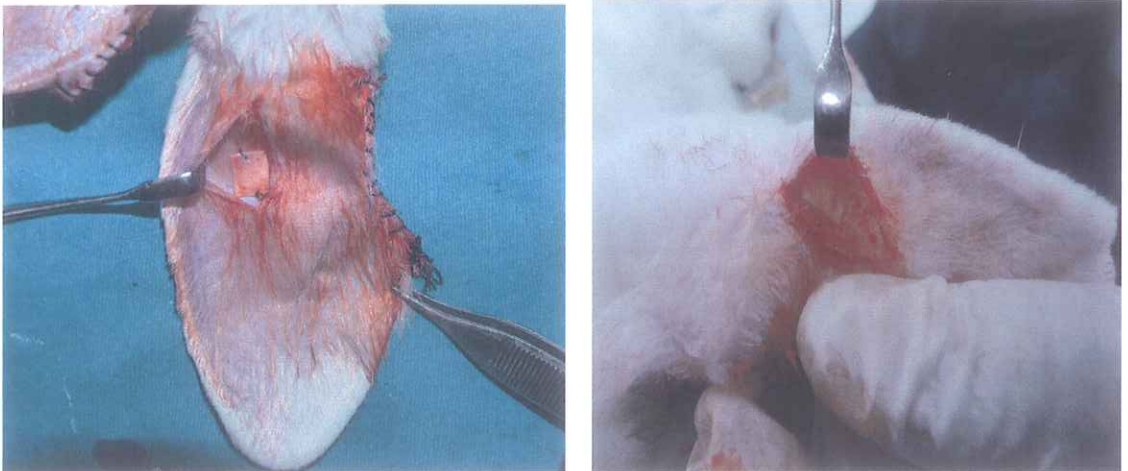
Resim 3: İpek s  t  r ile g  d  k onarımı yap  lmış alan

Gurup 3 tavşanlarda sağ kulak için alınan kıkırdak greften 2 adet 8x8 mm lik kıkırdak greft hazırlandı (Resim 4). Hazırlanan kıkırdak greftler 5.0 nylon s  t  r ile sağ kulak kıkırdağına   st   ste olacak şekilde her iki kenardan tespit yapıldı (Resim 5 sağda). S  t  r  n her iki kıkırdaktan ve alttaki kıkırdaktan geçtiğinden emin olundu. Kanama kontrol   yapılarak cilt 4.0 ipek ile s  t  re edildi. Povidon-iodin ile pansuman yapıldı.

Grup 4: T  m tavşanların sol kulakları için 2 adet 8x8 mm lik kıkırdak greft hazırlandı. Hazırlanan kıkırdak greftler doku yapıştırıcısı ile   nce kendi aralarında sabitlendi, ardından hazırlanan iki katlı blok doku yapıştırıcısı tavşanların sol kulak kıkırdağına yapıştırıldı. İnsizyon 4.0 ipek s  t  r ile primer s  t  re edilerek povidon-iodin ile pansuman yapıldı.

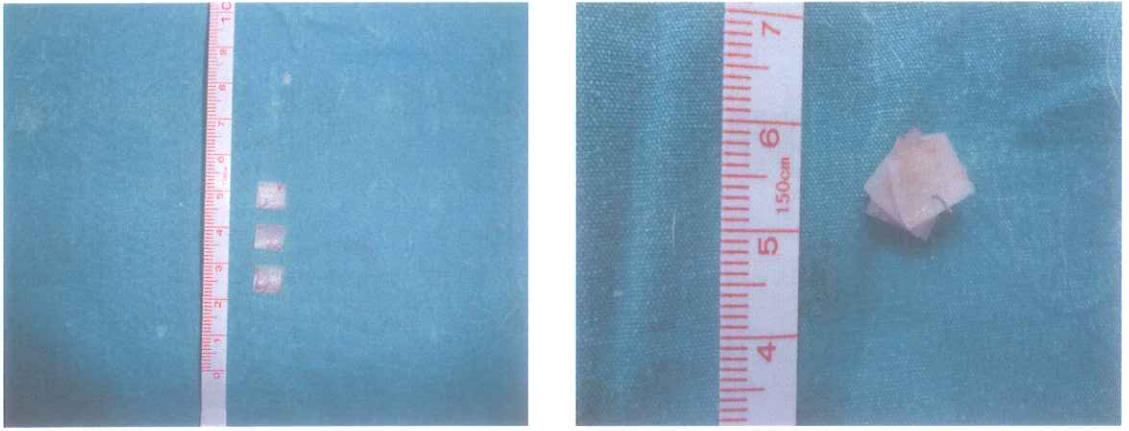


Resim 4: Grup 3 ve 4 için hazırlanan iki adet kıkırdak



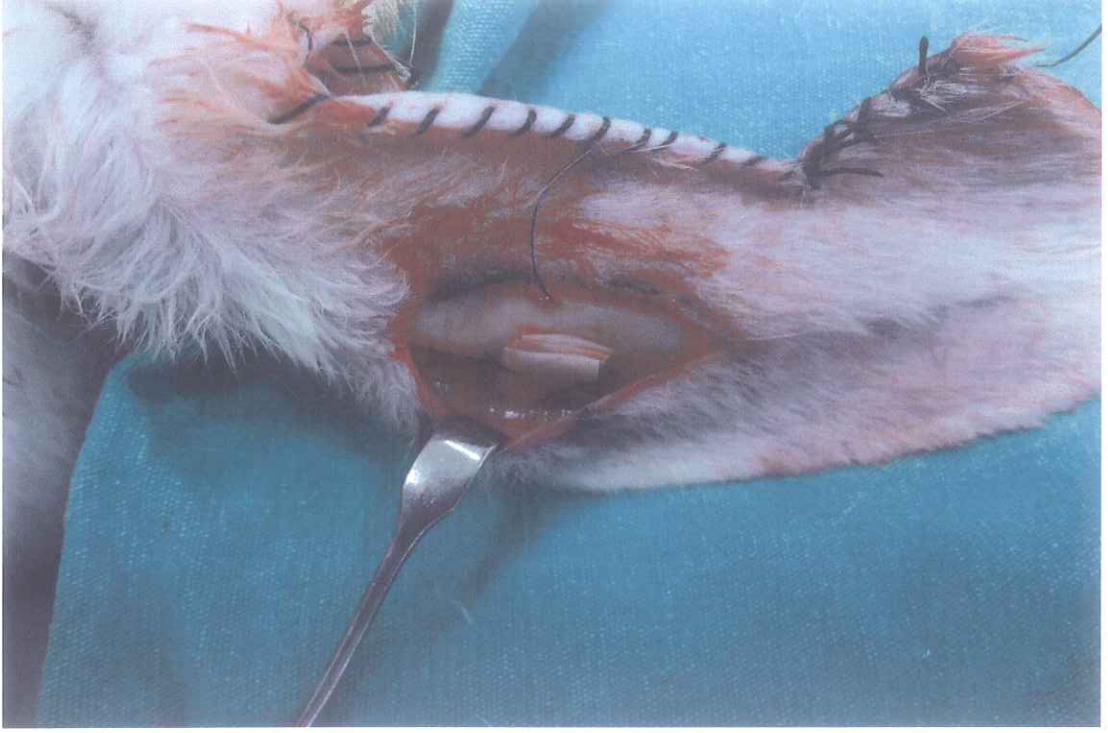
Resim 5: Sütür ile tespitlenmiş iki adet kıkırdak greft (solda), doku yapıştırıcısı ile tespitlenen greftler (sağda)

Gurup 5 : Kıkırdak greft alınmasına kadar yapılan tüm hazırlık ve cerrahi işlemler diğer gruplardaki gibi yapılarak 3 adet 8x8 mm lik kıkırdak greft alındı (Resim 7). Hazırlanan kıkırdak greftler 5.0 nylon suture ile sağ kulak kıkırdağına üst üste olacak şekilde her iki kenardan sabitlendi (Resim 8). Suture'nin her iki kıkırdaktan ve alttaki kıkırdaktan geçtiğinden emin olundu. Kanama kontrolü yapılarak cilt insizyonu 4.0 ipek ile kapatıldı. Povidon-iodin ile pansuman yapıldı.



Resim 6: Hazırlanmış üç adet greft

Gurup 6: Hazırlık işlemleri diğer gruplar gibi yapılarak 3 adet 8x8 mm lik kıkırdak greft hazırlandı. Hazırlanan kıkırdak greftler doku yapıştırıcısı ile önce kendi aralarında sabitlendi, ardından hazırlanan üç katlı blok doku yapıştırıcısı tavşanların sol kulak kıkırdağına yapıştırıldı (Resim 8). İnsizyon 4.0 ipek suture ile kapatıldı ve povidon-iodin ile pansuman yapıldı.



Resim 7: Üçlü kıkırdak greftin suture ile tespitlenmesi

Tek kat kıkırdak grefti kullanılan tavşanlardan birinin ameliyattan sonraki gün ölmesi üzerine grup 1 ve grup 2 ye beşer adet denek ile devam edildi. Tüm guruplardaki tavşanlar 12 hafta sonra yüksek doz ketamin hidroklorid (Ketalar®) sonrası intrakardiyak potasyum klorür (%7,5 KCL) verilerek öldürüldü ve doku örnekleri alındı. Her tavşandan alınan örnek ayrı spesmen kabına yerleştirildi. Alınan doku örnekleri histopatolojik inceleme için formaldehid solüsyonu (%10) içerisinde saklandı. Patoloji laboratuvarında 4-6 mikron kalınlığında kesitler alınarak hemotoksilen-eozin (H+E) ile boyandı. Işık mikroskopunda aynı patolog tarafından değerlendirildi.

Histopatolojik incelemelerde her parametre kendi arasında sınıflara ayrıldı.

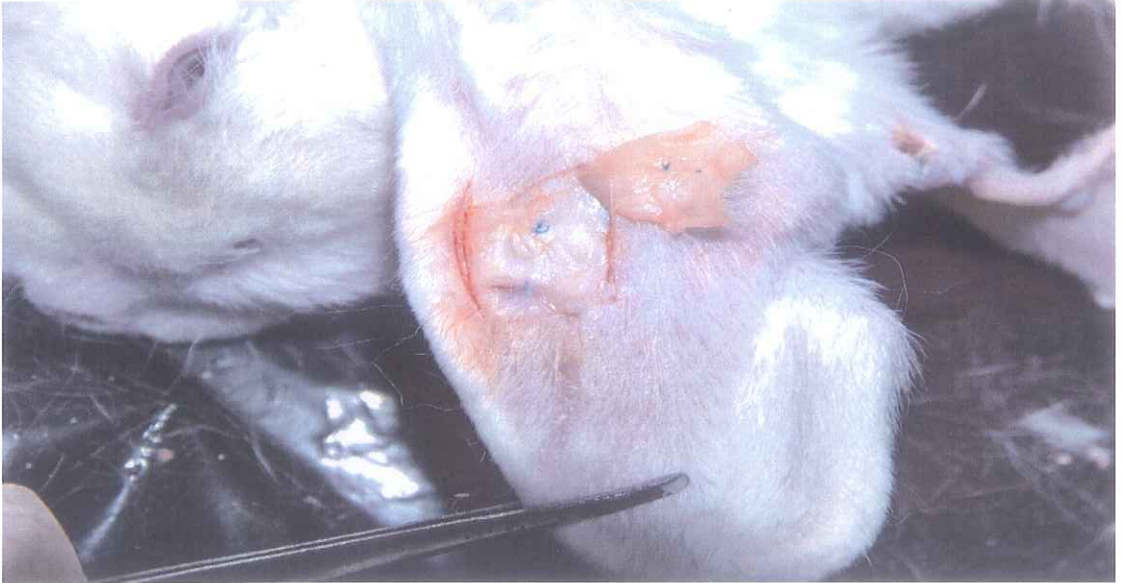
- 1- Yabancı cisim reaksiyonu: 0- yok, 1- hafif, 2- orta, 3-şiddetli
- 2- İnflamasyon derecesi: 0- yok, 1- hafif, 2- orta, 3- şiddetli
- 3- Angiogenez (damarlanma): 0- yok, 1- hafif, 2- orta, 3-şiddetli
- 4- Nekroz : 0- yok, 1- fokal, 2- yaygın
- 5- Fibrozis.: 0- yok, 1- hafif, 2- orta, 3-şiddetli
- 6- Fragmantasyon (parçalanma) : 0- yok, 1- var

BULGULAR

Makroskopik Bulgular:

Postoperatif 12 hafta sonra tüm tavşanların kulaklarındaki kıkırdaklar histolojik inceleme için alınmadan makroskopik olarak incelendi.

Gurup 1 ve grup 2 deki tavşanların kulaklarındaki kıkırdak greftleri incelendiğinden makroskopik olarak farklılık olmadığı görüldü. Kıkırdaklar yerleştirilmeden önceki ebatlarda ve renk olarak benzer özellikteydi (Resim 8,9).



Resim 8: Grup 1 sutur ile tespitlenen kulakda 12 hafta sonraki makroskopik görünüm

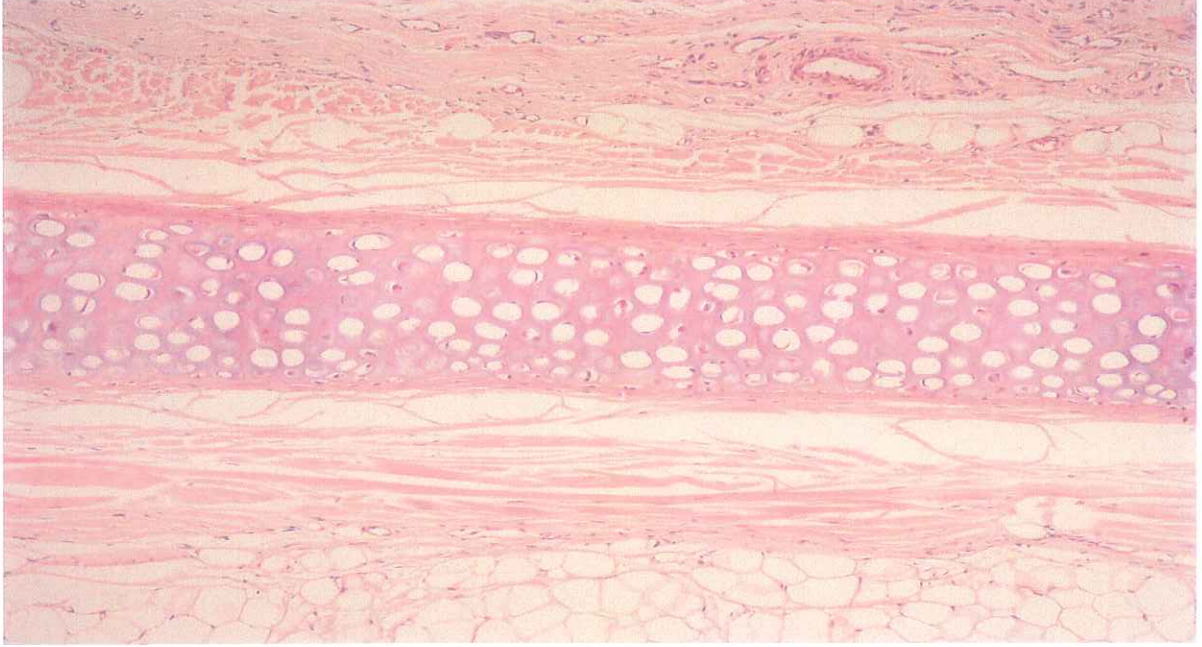
Grup 3 deki tavşanların sağ kulağında değişiklik gözlenmedi. Grup 4 deki tavşanların kulaklarındaki, doku yapıştırıcı ile tespit edilen kıkırdaklarda, alttaki kıkırdakta hafif yumuşama olduğu gözlemlendi.

Grup 5 deki tavşanlarda yerleştirilen kıkırdak greftlerinde değişiklik gözlenmedi. Grup 6 da kulakta altta ve ortada kalan kıkırdaklarda yumuşama sarımsı renk değişikliği ve hafif pürülan akıntı görüldü. Doku yapıştırıcısının erimediği kristalleşmiş halde durduğu görüldü.

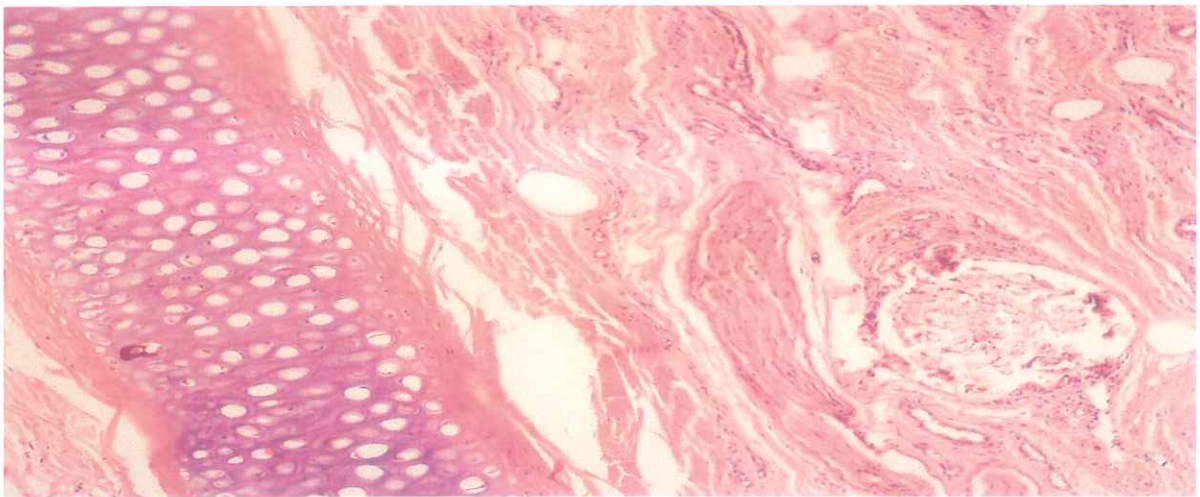


Resim 9: Grup 2 doku yapıştırıcısı ile tespitlenen kulakda 12 hafta sonraki makroskopik görünüm

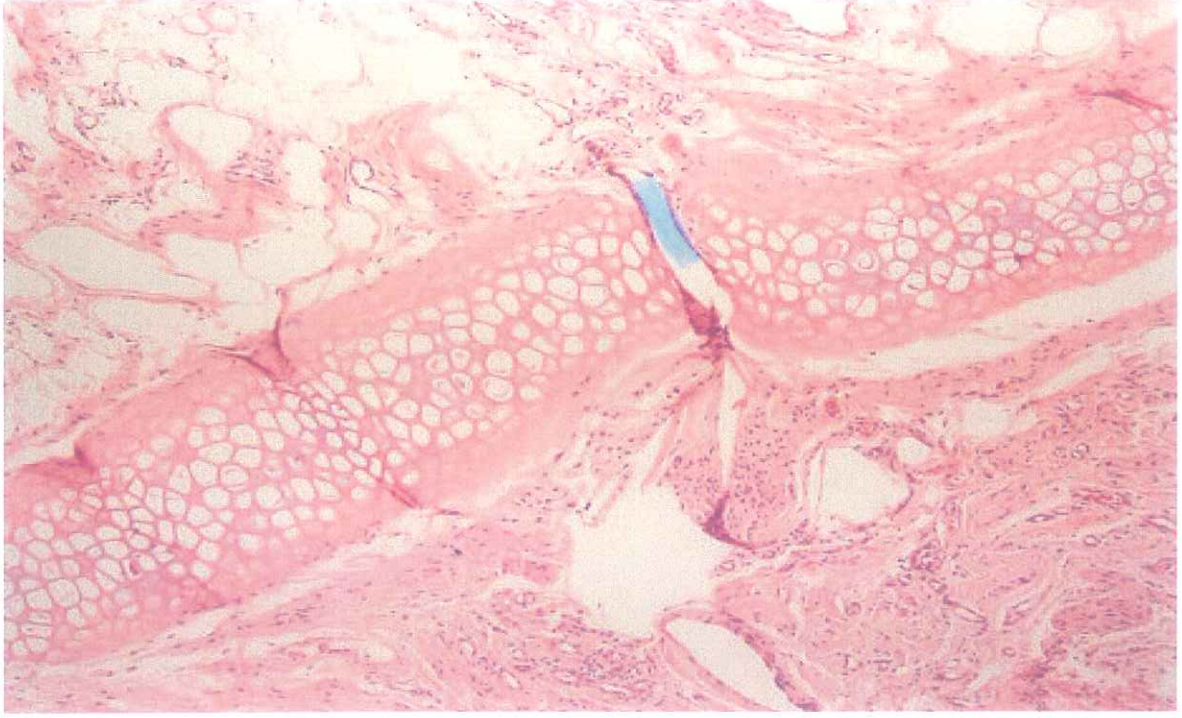
Histolojik Bulgular:



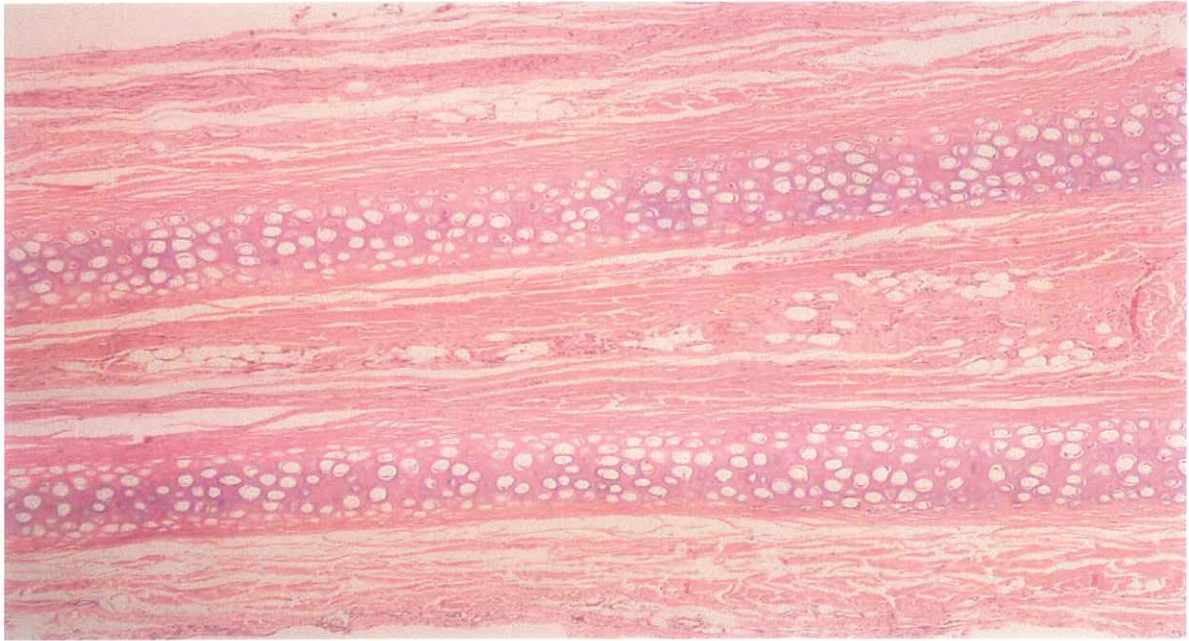
Resim 10: Çevresinde lenfosit veya nötrofil lökosit infiltrasyonu, yabancı cisim reaksiyonu ve fibrozis içermeyen tekli kıkırdak (H&E, X200).



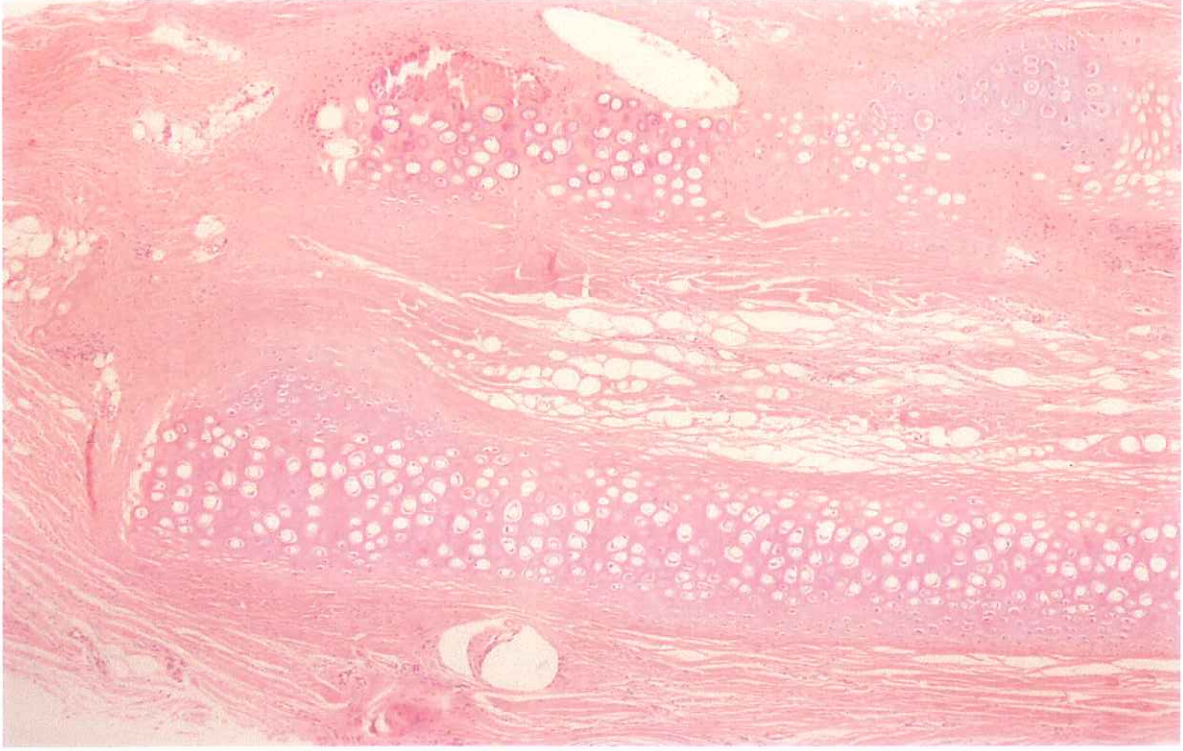
Resim 11: Tekli kıkırdak çevresinde sütür, hafif şiddette lenfosit infiltrasyonu ve yabancı cisim reaksiyonu (H&E, X200).



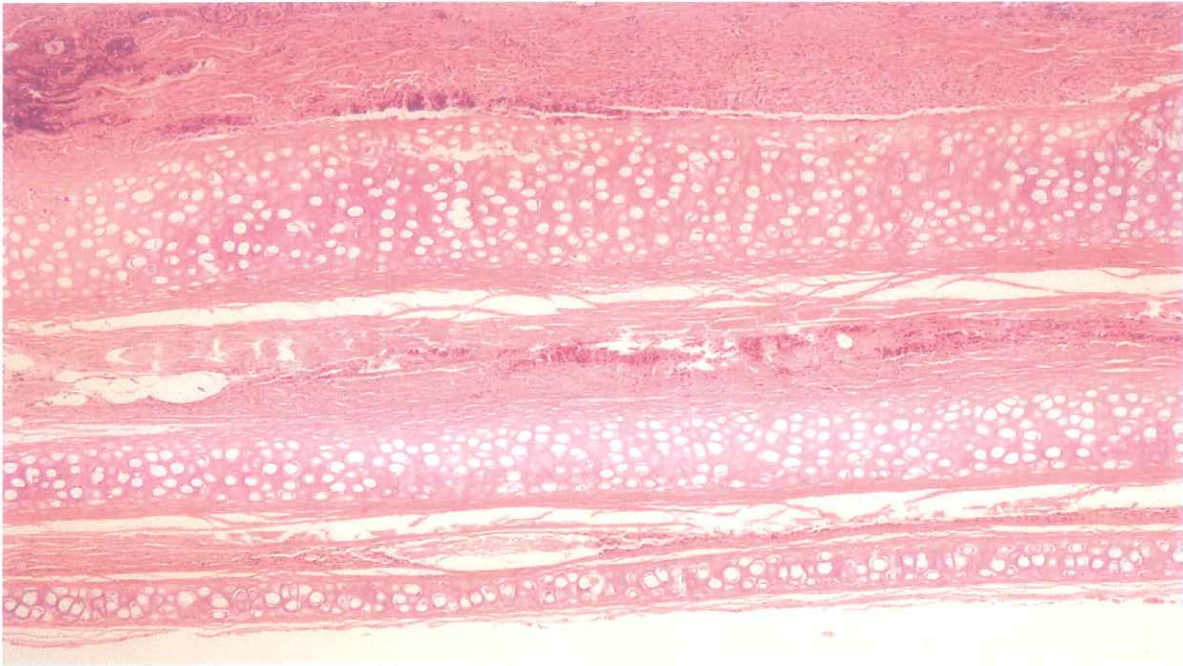
Resim 12: Sütür içeren tekli kıkırdak çevresinde, orta şiddette lenfosit infiltrasyonu ve hafif şiddette neovaskülarizasyon ve fibrozis (H&E, X100).



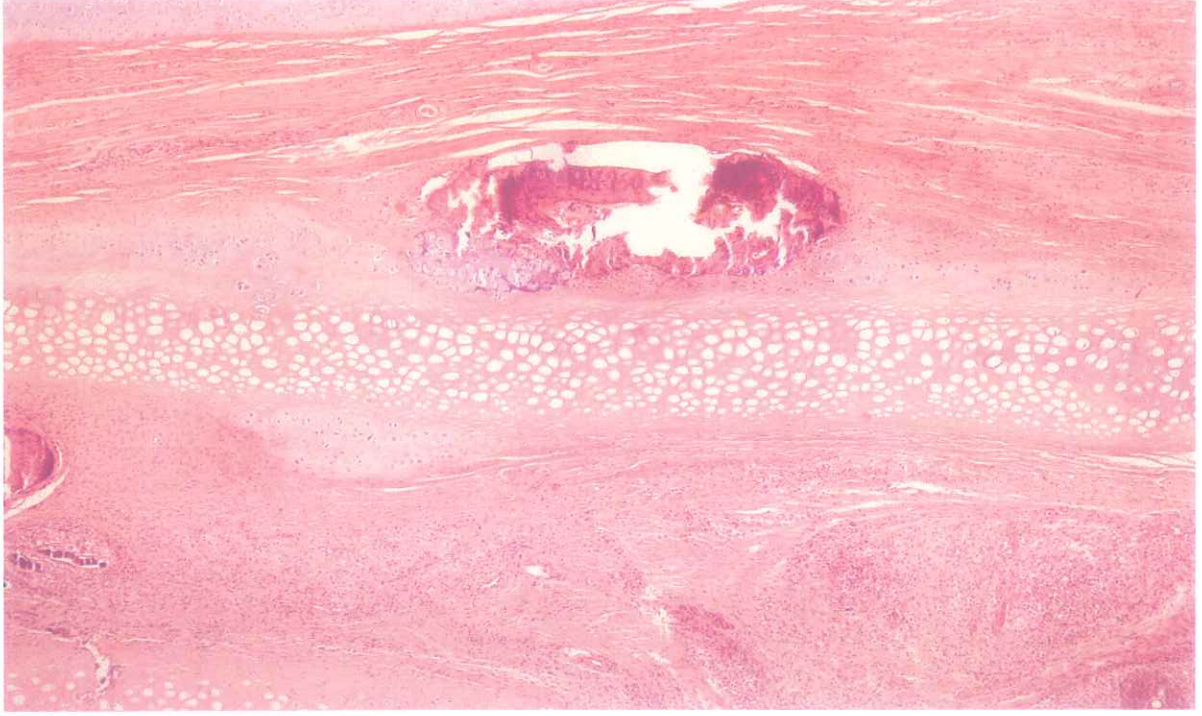
Resim 13: İkili kıkırdak çevresinde, hafif şiddette iltihabi hücre infiltrasyonu, yabancı cisim reaksiyonu ve fibrozis (H&E, X100).



Resim 14: İkili kıkırdak çevresinde, sütür boşlukları ve hafif şiddette iltihabi hücre infiltrasyonu, yabancı cisim reaksiyonu ve fibrozis (H&E, X100).



Resim 15: Üçlü kıkırdak çevresinde, şiddetli nötrofil lökosit ve lenfosit içeren iltihabi hücre infiltrasyonu, fibrozis ve kıkırdakta parsiyel nekroz (H&E, X100).



Resim 16: Üçlü kıkırdak çevresinde, şiddetli nötrofil lökosit ve lenfosit infiltrasyonu, fibrozis, kıkırdakta parsiyel nekroz ve fragmentasyon (H&E, X100).

İstatistiksel İncelemeler:

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 programı kullanıldı. Nitel veriler sayı ve yüzde olarak sonuldu. İstatistiksel test olarak Fisher'in Kesin Ki-Kare analizi kullanıldı. $P < 0,05$ istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1: İnflamasyon durumuna göre grupların dağılımı

Değişken		Grup						Toplam
		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	
inflamasyon yok	Sayı	0	2	0	0	0	0	2
	Yüzde (%)	0	40		0	0	0	5,9
	hafif	Sayı	5	2	4	0	4	15
		Yüzde (%)	100	40	66,7	0	66,7	44,1
	orta	Sayı	0	1	2	4	2	11
		Yüzde (%)	0	20	33,3	66,7	33,3	32,4
	şiddetli	Sayı	0	0	0	2	0	4
		Yüzde (%)	0	0	0	33,3	0	66,7
Toplam	Sayı	5	5	6	6	6	6	34
	Yüzde (%)	100	100	100	100	100	100	100
	Toplam (%)	14,7	14,7	17,6	17,6	17,6	17,6	100

Grup 1 inflamasyon % 100 oranında hafif, Grup 2 % 40 inflmasyon yok, % 40 hafif, % 20 orta şiddetteyken ağır inflamasyon hiç gözlenmedi.

Grup 3 inflamasyon çoğunlukla hafif ve orta şiddette görüldü. Grup 4 % 66,7 oranında orta, % 33,3 oranında şiddetli olarak görüldü.

Grup 5 inflamasyon çoğunlukla hafif ve orta şiddette görüldü. Grup 6 % 33,3 orta, % 66,7 oranında şiddetli olarak görüldü.

Tablo 2 :Yabancı cisim reaksiyonu durumuna göre grupların dağılımı

Değişken		Grup						Toplam
		Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	
yabancicisim yok	Sayı	3	3	5	0	2	0	13
	Yüzde (%)	60	60	83,3	0	33,3	0	38,2
hafif	Sayı	1	2	0	0	3	3	9
	Yüzde (%)	20	40	0	0	50	50	26,5
orta	Sayı	1	0	1	2	0	2	6
	Yüzde (%)	20	0	16,7	33,3	0	33,3	17,6
şiddetli	Sayı	0	0	0	4	1	1	6
	Yüzde (%)	0	0	0	66,7	16,7	16,7	17,6
Toplam	Sayı	5	5	6	6	6	6	34
	Yüzde (%)	100	100	100	100	100	100	100
	Toplam (%)	14,7	14,7	17,6	17,6	17,6	17,6	100

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 de şiddetli yabancı cisim reaksiyonu görülmezken grup 4 de dört tavşan da şiddetli yabancı cisim reaksiyonu görüldü. Grup 4 ve Grup 6 tavşanlarda en az hafif düzeyde yabancı cisim reaksiyonu mevcuttu.

Tablo 3 : Fibrozis durumuna göre grupların dağılımı

Değişken			Grup						Toplam
			Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	
fibrozis	yok	Sayı	4	5	3	0	2	0	14
		Yüzde (%)	80	100	50	0	33,3	0	41,2
	hafif	Sayı	1	0	3	2	2	0	8
		Yüzde (%)	20	0	50	33,3	33,3	0	23,5
	orta	Sayı	0	0	0	4	1	6	11
		Yüzde (%)	0	0	0	66,7	16,7	100	32,4
	şiddetli	Sayı	0	0	0	0	1	0	1
		Yüzde (%)	0	0	0	0	16,7	0	2,9
	Toplam	Sayı	5	5	6	6	6	6	34
		Yüzde (%)	100	100	100	100	100	100	100
		Toplam (%)	14,7	14,7	17,6	17,6	17,6	17,6	100

Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 de orta-şiddetli fibrozis hiç görülmezken Grup 6 da tüm tavşanlarda orta düzeyde fibrozis görüldü.

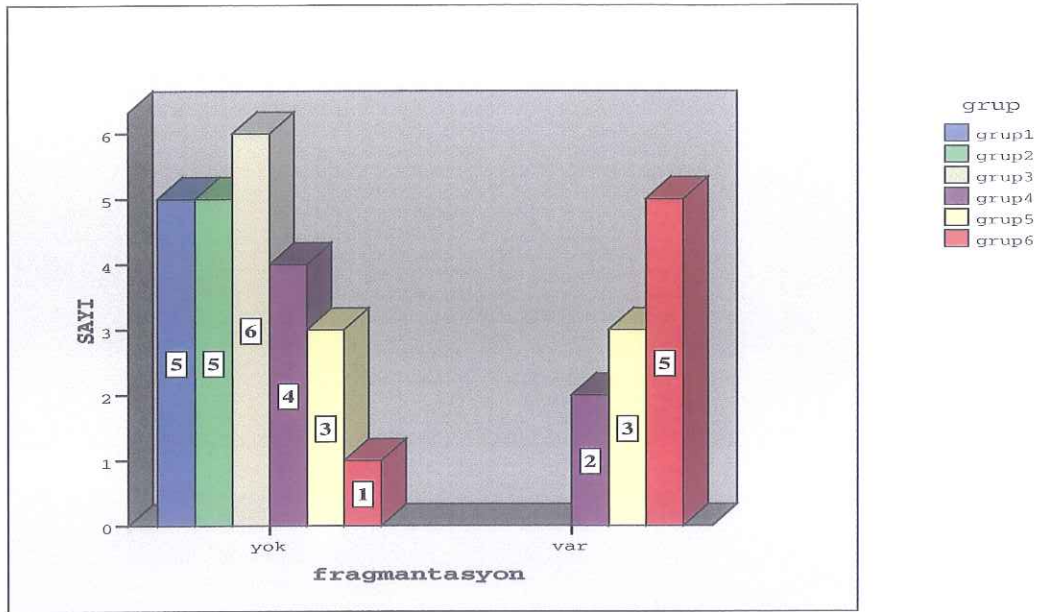
Tablo 4 : Nekroz durumuna göre grupların dağılımı

Değişken			Grup						Toplam
			Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	
Nekroz	yok	Sayı	4	5	4	2	3	0	18
		Yüzde (%)	80	100	66,7	33,3	50	0	52,9
	fokal	Sayı	1	0	2	3	3	3	12
		Yüzde (%)	20	0	33,3	50	50	50	35,3
	yaygın	Sayı	0	0	0	1	0	3	4
		Yüzde (%)	0	0	0	16,7	0	50	11,8
Toplam		Sayı	5	5	6	6	6	6	34
		Yüzde (%)	100	100	100	100	100	100	100
		Toplam (%)	14,7	14,7	17,6	17,6	17,6	17,6	100

Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 5 de hiçbir tavşanda yaygın nekroz görülmedi. Grup 4 de bir adet Grup 6 da üç adet yaygın nekroz görüldü. Grup 6 da nekroz gözlenmeyen denek yoktu.

Tablo 5 : Fragmentasyon durumuna göre grupların dağılımı

Değişken			Grup						Toplam
			Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6	
fragmentasyon	yok	Sayı	5	5	6	4	3	1	24
		Yüzde (%)	100	100	100	66,7	50	16,7	70,6
	var	Sayı	0	0	0	2	3	5	10
		% within grup	0	0	0	33,3	50	83,3	29,4
Toplam		Sayı	5	5	6	6	6	6	34
		Yüzde (%)	100	100	100	100	100	100	100
		Toplam (%)	14,7	14,7	17,6	17,6	17,6	17,6	100



Grafik 1 : Fragmentasyon durumuna göre grupların dağılım grafiği

Tablo 6 : Fibrozis yönünden Grup 1 ve grup 2'nin karşılaştırılması

			fibrozis		Toplam	P değeri
			yok	hafif		
Grup	Grup 1	Sayı	4	1	5	0,5
		Yüzde (%)	80	20	100	
	Grup 2	Sayı	5	0	5	
		Yüzde (%)	100	0	100	
Toplam	Sayı		9	1	10	
	Yüzde (%)		90	10	100	
	Toplam (%)		90	10	100	

Fibrozis yönünden grup 1 ile grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) .

Tablo 7 : Nekroz yönünden Grup 1 ve grup 2'nin karşılaştırılması

			nekroz		Toplam	P değeri
			yok	fokal		
Grup	Grup 1	Sayı	4	1	5	0,5
		Yüzde (%)	80	20	100	
	Grup 2	Sayı	5	0	5	
		Yüzde (%)	100	0	100	
Toplam		Sayı	9	1	10	
		Yüzde (%)	90	10	100	

Grup 1 ve grup 2 nekroz yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0,05$) .

Tablo 8 : Anjiyogenez yönünden Grup 3 ve grup 4'ün karşılaştırılması

			anjiogenez		Toplam	P değeri
			hafif	orta		
Grup	Grup 3	Sayı	6	0	6	0,008
		Yüzde (%)	100	0	100	
	Grup 4	Sayı	1	5	6	
		Yüzde (%)	16,7	83,3	100	
Toplam		Sayı	7	5	12	
		Yüzde (%)	58,3	41,7	100	

Grup 3 ve grup 4 anjiyogenez (damarlanma) yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık mevcuttur ($p<0,05$) .

Tablo 9 : Fragmantasyon yönünden Grup 3 ve grup 4'ün karşılaştırılması

			fragmentasyon		Toplam	P değeri
			yok	var		
Grup	Grup 3	Sayı	6	0	6	0,227
		Yüzde (%)	100	0	100	
	Grup 4	Sayı	4	2	6	
		Yüzde (%)	66,7	33,3	100	
Toplam		Sayı	10	2	12	
		Yüzde (%)	83,3	16,7	100	

Grup 3 ve grup 4 fragmantasyon yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0,05$) .

Tablo 10 : Fragmantasyon yönünden Grup 5 ve grup 6'nın karşılaştırılması

			fragmentasyon		Total	P değeri
			yok	var		
Grup	Grup 5	Sayı	6	3	3	0,273
		Yüzde (%)	100	50	50	
	Grup 6	Sayı	6	1	5	
		Yüzde (%)	100	16,7	83,3	
Total		Sayı	4	12	8	
		Yüzde (%)	33,3	100	66,7	

Grup 5 ve grup 6 fragmantasyon yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık yoktur ($p>0,05$) .

TARTIŞMA:

Fasial deformitelerin düzeltilmesinde ve rinoplasti ameliyatlarında deformitenin doldurulması için kıkırdığa ihtiyaç duyulmuş ve bu ihtiyaç çoğu zaman otojen olarak elde edilmiştir. Elde edilen kıkırdaklar yerleştirilecekleri alana bazen serbest olarak ama çoğu zaman sütür materyali ile tespit edilmektedir. Bu noktada 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 (42).

Bu konuda yapılan birçok çalışmada siyanoakrilat'ın doku üzerindeki toksik etkileri araştırılmıştır. Bizim çalışmamıza benzer olarak birçok çalışma yapılmasına rağmen çok katlı kıkırdak greftler üzerine etkisi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Siyanoakrilat yapıştırıcı 1949 yılında Ardis tarafından keşfedilmiş ve ilk olarak Coover tarafından 1959'da adeziv özelliği keşfedilerek cerrahide kullanılabilirliği açısından araştırmalar başlamıştır (129).

İlk sentez edilen, en kısa zincirli siyanoakrilat metil siyanoakrilat (Eastman 910 monomer)'tır. Günümüzde özellikle endüstriyel alanda kullanılan metil siyanoakrilat (Eastman 910 monomer) ve etil siyanoakrilatların güçlü yapıştırıcı özelliklerinin yanında, dokulara güçlü toksik etkilerinin ve kanserojen özelliklerinin saptanması ile klinik uygulamalardan vazgeçilmiştir(130).

Zamanla uzun zincirli alkil deriveleri olan isobutil siyanoakrilat ve N-2-butil siyanoakrilat geliştirilmiş ve zincir uzunluğu arttıkça doku toksisitesinin azaldığı saptanmıştır (33).

Daha sonra geliştirilen N-butil-2-siyanoakrilat, histotoksik olmaması ve kuru olmayan ortamlarda da kuvvetli yapıştırıcı özelliği nedeniyle doku yapıştırıcısı olarak kullanıma girmiştir. Klinik uygulamalarda başarıyla kullanılan ilk siyanoakrilat N-butil-2-siyanoakrilat' tır (34).

N-butil-2- siyanoakrilat bakteriyostatik, biyoçözünür, hemostatik, yarılanma ömrü uzun, güçlü yapıştırma etkisi ve doku uyumu iyi bir biyolojik doku yapıştırıcısıdır.

Çalışmamızda n-butil siyanoakrilat' i seçme nedenimiz, doku uyumunun iyi olması, güçlü yapıştırma gücünün bulunması plastik cerrahide kullanıldığına yönelik yayınlar bulunmasıdır.

Siyanoakrilat deriveleri su ya da kanla temas ettiklerinde hızlıca polimerize olarak güçlü yapıştırıcı özelliği kazanırlar (131). Siyanoakrilatın daha yüksek monomeri, dokuda en iyi yapışma gücü sağlar. Butil ve isobutil siyanoakrilatların diğer siyanoakrilatlara kıyasla en güçlü yapışmayı sağladığı tespit edilmiştir (43).

N-butil form deriveleri ile kanserojen etkisi yok edilen siyanoakrilat'ın en gelişmiş şekli olan n-2-butil-siyanoakrilat günümüzde sentetik bir doku yapıştırıcısı olarak çok değişik organ ve yapılarda anastomoz, anastomoz desteği, kanama kontrolü, doku fiksasyonu ve enfekte fistül kapatılması gibi amaçlarla sütür tekniği ve materyallerinin yetersiz kaldığı durumlarda kullanılmaktadır (56,80).

Siyanoakrilat içeren yapıştırıcılarla ilgili üzerinde çok durulan noktalardan biri de, bu maddenin antibakteriyel özelliği ve bakteriyel kontaminasyon riskidir (75). Butil-2 siyanoakrilatın gram (+) bakterilere karşı antibakteriyel etkili olduğu kabul edilmektedir (71).

N-butil siyanoakrilat doku yapıştırıcısının özellikle gram pozitif bakterilere karşı antibakteriyel etkisi olduğunu ve açıldıktan sonra birçok kez kullanılan siyanoakrilat formlarının mikroorganizmalar ile kontamine olmadığını belirtilmiştir (74).

Yavuz ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada etil siyanoakrilatın

gram (+) ve gram (-) bakterilere karşı antibakteriyel etkinliğinin bulunduğunu belirtmişlerdir. Direkt bakteri inokülasyonunda kontamine olmadığı ifade edilmiştir (132).

Butil siyanoakrilat kullanılan olgularda görülen inflamatuvar reaksiyonun yapıştırıcının sitotoksitesine bağlı olduğunu belirtmiştir. Yapıştırıcının ince tabaka halinde kullanıldığında kısmen bertaraf edilebileceğini ifade etmiştir (133).

Bizim çalışmamızda hiçbir denekte enfeksiyon görülmemekle birlikte Grup 4 ve Grup 6 da ki tavşanlarda makroskopik olarak arada kalan kıkırdaklı bölgesinde hafif sarımsı akıntı görüldü. Çoğunlukla eksüdatif olmak üzere Grup 4 de % 66,7 orta % 33,3 şiddetli inflamasyon ve Grup 6 da % 33,3 orta, % 66,7 şiddetli inflamasyon görüldü (Tablo 1). Doku yapıştırıcısı kullanılan bu gruplardaki değişikliklerin muhtemelen ortada kalan ve her iki yüzünde doku yapıştırıcısı ile temas halinde olan kıkırdakta, sert plak şeklinde erimeden kalan doku yapıştırıcısının difüzyonu engellemesi sonucunda nekroz gelişimine bağlı olabileceği düşünüldü.

Birçok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da sütür tekniği ile butil siyanoakrilat karşılaştırıldığında müdahale süresinin kısaldığı gözlemlendi (43,55).

Yapılan histopatolojik çalışmalarda, n-butil siyanoakrilat'ın uygulandığı dokuda, erken dönemde hafif bir akut yabancı cisim reaksiyonu ve yaklaşık bir ay içerisinde kronik granülatöz inflamasyon ve takiben fibrozisin olduğu belirtilmektedir.

Kartilaj otogreft uygulamasında sütür ile n-butil siyanoakrilat'ı karşılaştırmış ve histopatolojik olarak n-butil siyanoakrilat kullanılan kulakta yabancı cisim reaksiyonu görmediği, oluşan dokunun fibrokartilajinöz karakterde olduğu ve kartilaj hücrelerinin canlı olduğu belirtmektedirler (35).

Bizim çalışmamızda doku örneklerinin histopatolojik incelenmesinde doku yapıştırıcısı kullanılan gruplarda (grup 2-4-6) daha fazla olmak üzere tüm gruplarda yabancı cisim reaksiyonu görüldü (Tablo 2). Üç kat kıkırdağın doku yapıştırıcı ile tespitlendiği grup 6 da tüm tavşanlarda orta düzeyde fibrozis görüldü (Tablo 3). Grup 1 ile grup 2 nin fibrozis yönünden karşılaştırılması açısından istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır (Tablo 6).

Nazal cerrahide daha çok augmentasyon rinoplastide kartilaj greft fiksasyonunda ve kolumellar insizyonların kapatılmasında kullanılmaktadır. Augmentasyon

rinoplastide üç yıl boyunca 39 hastada n-butil siyanoakrilat kullandığı bildirmiştir. Herhangi bir lokal veya sistemik enfeksiyon, greft reddi, greft migrasyonu veya doku reaksiyonu olmadan n-butil siyanoakrilat'ın kullandığı dokularda iyi uyum gösterdiğini ifade etmiştir (130).

Fung ve arkadaşları 20 yıllık araştırma ve 10 yıllık klinik deneyimlerinde n-butil siyanoakrilat ile neoplazi gelişiminde bir ilişki tespit etmediklerini bildirmişlerdir (35). Yapılan çalışmalarda karsinogenez görmediği ifade etmiştir (33). Çalışmamızın süresi üç ayla sınırlı olmakla beraber histopatolojik incelemelerde karsinogenez saptanmamıştır.

Siyanoakrilat bileşiklerinin doku toksisitesi temel dezavantajıdır. Suyun var olduğu ortamda siyanoakrilat polimerleri, formaldehit ve siyanoasetata parçalanır. İşte bu parçalanma mekanizması ve ortaya çıkan formaldehit ile siyanoasetat, siyanoakrilat yapıştırıcılarının doku toksisitesinin muhtemel nedenidir (34,46). Biyolojik yıkımı uzun sürede gerçekleşmesi doku toksisitesini azalttığı için uzun ideal doku yapıştırıcısı uzun zincirli olmalıdır (47).

Toriumi ve arkadaşları çalışmalarında az miktarda toksik yan ürünlerin konak dokular tarafından kolayca ortadan kaldırılabilceğini ifade etmişlerdir. N-butil siyanoakrilat alkil zincirinin uzunluğu nedeniyle yavaş biyolojik yıkıma uğrar ve doku uyumu iyi bir siyanoakrilat polimeridir (49).

N-butil siyanoakrilat kullanıldığında ortamda yaklaşık 1,5° lik ısı artışı meydana geldiği saptanmıştır. Polimerizasyon esnasında çevre dokulara yayılan bu ısının toksisiteden sorumlu olabileceği düşünülmüştür (29).

Cilt laserasyonlarında ya da insizyonlarının kapatılmasında güvenli olan n-butil siyanoakrilat cilt altı uygulamalarında değişen toksisite göstermektedir. Kemik ve kartilaj arasında, vasküler yapılardan uzak olduğundan butil siyanoakrilat polimeri toksik etki oluşturmamaktadır (33).

Daha önce yapılan çalışmaların farklı olarak; Bizim çalışmamızda histopatolojik incelemede Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 5 de hiçbir tavşanda yaygın nekroz görülmedi. Grup 4 de bir adet Grup 6 da üç adet yaygın nekroz görüldü. Grup 6 da nekroz gözlenmeyen denek yoktu. Bu daha önceki çalışmalarda çok katlı kıkırdak kullanılmamasına ve doku yapıştırıcısı miktarının artması ile kıkırdakların çevre doku ile temasının azalması ve nekroz oluşması şeklinde yorumlandı.

20 tavşanın maksiler ön duvarından kemik greft almış ve sağ aurikular kartilaja etil-2 siyanoakrilat, sol aurikular kartilaja butil-2-siyanoakrilat ile yapıştırılmıştır. Çalışmada n-butil siyanoakrilat tarafından uyarılan inflamasyonun birbirine yapışan iki doku arasından vasküler subkutan dokulara sızan bölgelerde olduğu belirtmişlerdir (33). Bizim çalışmamızda, yumuşak dokulara taşırmadan uygulamaya çalıştığımız n-butil siyanoakrilat doku yapıştırıcısına ait komplikasyon sayılabilecek ödem, hiperemi, lokal enfeksiyon olguların hiçbirinde tespit edilmedi. Ancak özellikle iki katlı ve üç katlı doku yapıştırıcı kullanılan gruplarda ortada kalan kıkırdakların bir kısmının canlılığını yitirdiği görüldü.

Özturan ve arkadaşları, 31 eksternal septorinoplasti operasyonunda kartilaj greftlerin sabitleştirilmesinde n-butil siyanoakrilat kullanmışlar ve sütürle sabitlemenin zor olduğu dar cerrahi sahalarda, vasküler yumuşak dokularla temastan kaçınmak şartıyla, kısa sürede uygulanan, kolay ve güvenli bir yöntem olduğunu belirtmektedirler (134).

Siyanoakrilat doku yapıştırıcılarının kartilaj greft canlılığı üzerine etkisini 35 S otoradyografi kullanarak araştırmıştır. Butil siyanoakrilatın kartilaj greft canlılığına olumsuz bir etki göstermediği halde, kısa zincirli derivelerden metil siyanoakrilat ve isobutil siyanoakrilatın in vitro şartlarda olumsuz etkilere yol açtığını saptadıklarını belirtmişlerdir (135).

Fung ve arkadaşları, deneysel çalışmalarında 30 tavşanda aurikuler kartilaj greftlemesinde butil siyanoakrilat ile konvansiyonel sütür metodunu karşılaştırmışlardır. Konvansiyonel sütür tekniğine göre daha kolay ve hızlı uygulandığını, alternatif yöntem olduğunu belirtmişlerdir (35). Bizim çalışmamızda da kıkırdak tespitinde siyanoakrilatın sütür materayaline göre daha hızlı ve özellikle dar alanlarda daha kolay bir yöntem olduğu görüldü.

Çalışmamızda tek kat kıkırdak grefti koyulan grup 1 ve grup 2 de fragmentasyon açısından fark yokken kıkırdak kat sayısı arttıkça fragmentasyon görülme sıklığının arttığı görüldü. Grup 5 de tavşanların % 50'sinde fragmentasyon mevcut iken grup 6 da % 83,3'ünde fragmentasyon olduğu görüldü. Bu da fragmatasyonun kıkırdak kat sayısına bağlı olarak arttığını ve doku yapıştırıcısının bunu daha da şiddetlendirdiği şeklinde yorumlandı. Doku yapıştırıcısı kullanılan gruplarda ortada kalan ve her iki yüzünde doku yapıştırıcısı ile temas halinde olan kıkırdakta, erimeden kalan doku

yapıştırıcısının difüzyonu engellemesine baēlı olarak nekroz gelişmiş olabileceēi düşünöldü.

Sonuç olarak bu çalışmada; operasyon süresini kısaltması ve güçlü yapıştırıcı özelliēinin olmasından dolayı n-butil siyanoakrilat rinoplasti ve çeşitli fasyal operasyonlarda ancak tek kat kıkırdak tespitinde kullanılmasının uygun olduēu, çok katlı kıkırdak tespitinde kıkırdak nekrozu ve yabancı cisim reaksiyonu gelişebildiēi gösterildi.

Literatürden farklı olarak n-butil-siyanoakrilatın özellikle kıkırdak kat sayısı arttıkça kıkırdak dokusunda inflamasyonu, nekrozu ve kıkırdak dokusunda parçalanmayı arttırdıēı gösterilmiştir.

SONUÇ VE ÖNERİLER:

1. Deneysel hayvan çalışmamızda toplam altı grup ve 34 kulak üzerinde yapılan çalışmamızda doku yapıştırıcısı kullanılan gruplarda kıkırdak kat sayısı arttıkça kıkırdakta inflamasyon,yabancı cisim reaksiyonu, fibrozis ve nekrozun arttığı görüldü.
2. Grup 5 ve Grup 6 da butil siyanoakrilat kullanımına bağlı doku nekrozu saptandı.
3. Çalışmamızda n-butil siyanoakrilat'ın, çevre yumuşak dokulara taşırılmadan kullanılması halinde bile eğer çok katlı (sandviç) şeklinde kullanılmış ise kartilaj-kartilaj dokular arasında nekroza neden olduğu görüldü.
4. Tek kat kıkırdak kullanılan olgularda sütür materyali ile doku yapıştırıcısı arasında makroskopik ve mikroskopik olarak farklılık olmadığı görüldü.
5. N- butil siyanoakrilat kullanılan çalışma grubu olgularının sütür materyali kullanılan gruplara oranla daha fazla yabancı cisim reaksiyonu görüldü.
6. Sonuç olarak, operasyon süresini kısaltması ve güçlü yapıştırıcı özelliğinin olmasından dolayı n-butil siyanoakrilat rinoplasti ve çeşitli fasial operasyonlarda ancak tek kat kıkırdak tespitinde kullanılmasının uygun olduğu, çok katlı kıkırdak tespitinde kıkırdak nekrozu ve yabancı cisim reaksiyonu gelişebildiği gösterildi.

ÖZET:

AMAÇ: Bu çalışmada tavşan kulak kıkırdakları üzerinde tek kat, çift kat ve üç katlı kıkırdak greftlerinde doku yapıştırıcısı (N-Butyl-2-Cyanoacrylate) ve sütür materyali (5.0 Nylon) makroskopik ve histolojik olarak karşılaştırıldı.

MATERYAL VE METOD: 18 adet her iki cinsten beyaz, 3000-3400 gram arasında (ortalama:3200 gram), yaşları 13-14 aylık Yeni Zellanda tavşanı kullanıldı. Tüm tavşanların kulaklarından kıkırdak grefti alındı. Alınan kıkırdak greftleri grup 1 de tek kat halinde sütür materyali ile, grup 2 de tek kat halinde doku yapıştırıcısı ile, grup 3 de iki kat halinde sütür materyali ile, grup 4 de yine iki kat halinde doku yapıştırıcısı ile, grup 5 de üç kat halinde sütür ile ve grup 6 yine üç katlı olarak doku yapıştırıcısı ile aynı kulak kıkırdağı üzerine tespit edildi. Tüm işlemler aynı cerrah tarafından gerçekleştirildi. Tüm guruplardaki tavşanlar 12 hafta sonra yüksek doz ketamin hidroklorid sonrası intrakardiyak potasyum klorür (%7,5 KCL) verilerek öldürüldü ve uygulama yapılan bölgeyi içeren doku örnekleri alındı. Alınan doku örnekleri histopatolojik inceleme için patoloji labaratuvarına gönderildi. Histopatolojik incelemelerde; Yabancı cisim reaksiyonu, inflamasyon derecesi, angiogenez (damarlanma), nekroz, fibrozis, fragmantasyon (parçalanma) ayrı ayrı değerlendirilerek skorlandı.

BULGULAR: Gurup 1 ve grup 2 deki tavşanların kulaklarındaki kıkırdak greftleri incelendiğinden makroskopik olarak farklılık olmadığı görüldü. Kıkırdaklar yerleştirilmeden önceki ebatlarında ve renk olarak benzer özellikteydi. Grup 3 deki tavşanların sağ kulağında değişiklik gözlenmedi. Grup 4 deki tavşanların kulaklarındaki doku yapıştırıcı ile tespit edilen kıkırdaklarda alttaki kıkırdakta hafif yumuşama olduğu gözlemlendi. Grup 5 deki tavşanlara yerleştirilen kıkırdaklarda değişiklik gözlenmedi. Grup 6 da kulakta altta ve ortada kalan kıkırdaklarda yumuşama, sarımsı renk değişikliği ve hafif pürülan akıntı mevcuttu. Doku yapıştırıcısının erimediği kristalleşmiş halde durduğu görüldü.

Histolojik olarak özellikle çok katlı kıkırdak kullanılan ve doku yapıştırıcısı ile tespit edilen tavşanlarda yabancı cisim reaksiyonu, inflamasyon, nekroz ve fragmantasyonun arttığı gözlemlendi.

SONUÇ: Sonuç olarak, operasyon süresini kısaltması ve güçlü yapıştırıcı özelliğinin olmasından dolayı n-butil siyanoakrilat rinoplasti ve çeşitli fasial operasyonlarda ancak tek kat kullanılması uygundur. Çok katlı kıkırdak tespitlerinde kullanıldığı takdirde, kıkırdak nekrozu ve yabancı cisim reaksiyonu oluşabileceği ayrıca n-butil siyanoakrilat'ın erimeden kaldığı bu çalışmada gösterilmiştir.

ANAHTAR KELİMELEER: Siyanoakrilat, 5.0 Nylon, kıkırdak

SUMMARY:

OBJECTIVE: In this study tissue glue (N-Butyl-2-Cyanoacrylate) and sutur material (5.0 Nylon) on one, two and three cartilage layers obtained from rabbit ear cartilage's were compared macroscopically and histologically.

MATERIAL AND METHOD: The study included 18 white New Zeland rabbit which weighed 3000 to 3400 gr (mean 3000) and aged 13 to 14 month. Cartilage grafts were harvested from the ears of the rabbits. The harvested cartilage grafts were placed on the same ear cartilage by the sutur material as one layer in group 1, in group 2; by tissue glue as one layer, group 3; by sutur material as two layers, group 4; by tissue glue as two layers, group 5; by sutur material as three layers and group 6; by tissue glue as three layers. All of the procedures were performed by same surgeon. In the end of the 12th week the cartilage grafts on the ears were removed. Then these grafts were sent for histopatologic analysis. For the histologically analysis foreign body reaction, inflammation, angiogenesis, necrosis, fragmentation were scored.

FINDINGS: In the evalution of the cartilage grafts of rabbits' ears in group 1 and group 2, as significant macroscopic differents was not seen. The cartilages were in the similar size and color with the ones prior to the procedur. In the right ear of the rabbits in group 3 a differance was not observed. In the cartilages of rabbits ears group 4 were fixed by tissue glue, a mild softening under the cartilage was observed. In the cartilages that were placed on the rabbit in group 5 difference was not observed. In group 6; a yellowish color change a little purulent weeping and softining were observed on the cartilages which were placed on the bottom and middle site. It was seen that tissue glue did not melt and was crystallized.

In the histological evaluation it was observed that foreign body reaction, inflammation, necrosis and increase in fragmentation were present especially in the ones that multiple layers of cartilage were used and fixed with tissue glue.

RESULTS: In conclusion, it would be more suitable to use the n-butyl-cyanoacrylate as one layer in rhinoplasty and facial operations in due to its strong and advantages in decreasing the operation time. This study showed that when used with multiple layers of cartilages it the cartilage necrosis and foreign body reaction may occur while n-butyl-cyanoacrylate does not absorbed.

KEY WORDS: Cartilage, 5.0 nylon, cyanoacrylate

KAYNAKLAR

1. Rudolph, R., Ballantyne, DL.: Skin Grafts. Plastic Surgery, (Ed) Macthy, J.G., W.B. Saunders, company 1990; Vol. I: 221-274.
2. Özoran, Y.: İltihap ve Onarım. Patoloji, (Derleyen) Uluoğlu, Ö., Güneş Kitabevi, Akara 1990, 32-74.
3. Gibson, F.b., Perkins, S.E.: Dynamics of Wound Healing. Head and neck surgery otolaryngology, (Ed) Bailey J.B., Lippincott-Raven Publisher, Philadelphia, 1993;Vol I: 187-199.
4. Schilling, F.A.: Wound Healing. Surgical Clinics of North America, 56:859-874, 1976.
5. Craigmyle., M.B.L.: An Experimental Study Of Homografts of Boiled Cartilage. Br. J. Plast. Surg., 15:129-135, 1962.
6. Akay M.Turan. Genel Histoloji. (Dördüncü Baskı).Ankara Palme Yayıncılık 1999
7. Watanabe, H., Yamada, Y., ve Kimata, K. Roles of aggrecan, a large chondroitin sulfate proteoglycan, in cartilage structure and function. J. Biochem. 124: 687, 1998.
8. Jurqueira, L. C., Carreiro, J., ve Kelley, R. O. Basic Histology. 8. Baskı. Stamford: Appleton and Lange, 1995. Ss.124-130.
12. Akay M.Turan. Genel Histoloji. (Dördüncü Baskı).Ankara Palme Yayıncılık 1999.
13. Riddle WE. Healing of articular cartilage in the horse. J Am Vet Med Assoc 1970;157:1471-1479.
14. Desjardins MR, Hurtig MB. Cartilage healing:A review with emphasis on the equine model. Can Vet J 1990; August, Volume 31.
15. Lester CW. Tissue replacement after subperichondrial resection of costal cartilage: Two case reports. Plast Reconstr Surg 1959;23:49-54.
16. Ohlsen L, Vedung S. Reconstructing the antihelix of protruding ears by perichondrioplasty: a modified technique. Plast Reconstr Surg 1980;65:753-762.
17. Skoog T, Ohlsen L, Sohn SA. Perichondrial potential for cartilagenous regeneration. Scand J Plast Reconstr Surg 1972;6:123-125.

18. Hartig GK, Esclamado RM, Telian SA. Comparison of the chondrogenic potential of free and vascularized perichondrium in the airway. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994;103:9-15.
19. Ohlsen L. Cartilage formation from free perichondrial grafts: an experimental study in rabbits. *Br J Plast Reconstr Surg* 1976;29:262-267.
20. Ritsila V, Poussa M, Rubak J, et al. Periosteal and perichondrial grafts in reconstruction of joint surfaces. *Acta Orthop Scand* 1981;52:447.
21. Leeson TS, Leeson CR. Histology. pp.137-161, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1981.
22. Stevens A, Lowe J. Histology. pp.42-56, Gower Medical Publishers, London, 1992.
23. Junquera LC, Carneiro J, Kelley RO. Temel Histoloji (Çev: Aytekin Y, Solakoğlu S, Ahıskalı B) s.124-131, Barış Kitabevi, İstanbul, 1995.
24. Converse JM. Basic Technique of Plastic Surgery and Implantation materials. In: Converse Plastic and reconstructive Surgery. W.B. Saunders Company Philadelphia 1997; 180-217.
25. Gürlek A, Çokkeser Y, Çoban YK. Sütür Materyalleri. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi* 1995; 2 (1): 109-13.
26. Cohen M. General Principles and technics. In: Mastery of Plastic and Reconstructive Surgery. Little Brown Company, Boston/New York/Toronto/London 1994: 14-34.
27. Mc Carthy JG, May JW, Littler JW. General Principles and Implantation materials In: Mc Carthy's Plastic Surgery. W.B. Saunders Company Philadelphia 1990; 186-207.
28. Siedentop K.H, Harris D. M., Loewy A. Experimental use of fibrin tissue adhesive in middle ear surgery. *Laryngoscope* Oct 1983;93:1310-13
29. Yıldırım G. Oral mukoza kesilerinde sütür ve butil-2-siyanoakrilatın klinik ve histopatolojik olarak karşılaştırılması. Doktora tezi. 1995, Erzurum
30. Ardis AE (1949). US Patents No. 2467926 and 2467927. New formulation of 2-octylcyanoacrylate tissue adhesive versus commercially available methods. *Am J Surg*. 188: 307-313.
31. Coover, H. W, Joyner, F. B, Shearer, N. H, et al.: Chemistry and Performance of Cyanoacrylate Adhesives. *J. Soc. Plast. Eng.*, 15:5, 1959
32. Samuel PR., Roberts AC., Nigam A. The use of Indermil(n-butyl-2-cyanoacrylate) in otorhinolaryngology and head and neck surgery. A preliminary report on the first 33 patients. *J Laryngol Otol*. 1997;111:536-40
33. Toriumi DM., Raslan WF., Friedman M., Tardy E. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. May 1990;116:546-550
34. Mattick A. Use of tissue adhesives in the management of pediatric lacerations. Review. *Emerg Med J*. 2002;19:382-85
35. Fung RQ., Ronis ML., Mohr RM. Use of butyl-2-cyanoacrylate in rabbit auricular cartilage. *Arch Otolaryngol*. 1985;111:459-64
36. Brown P.N., McGuff H.H., Noorly A.D. Comparison of n-octyl-cyanoacrylate vs suture in the stabilization of cartilage grafts. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. Aug 1996;122:873-77
37. Amiel G.E., Sukhotnik I., Kavar B., Siplovich L. Use of n-butyl-2-cyanoacrylate in elective surgical incisions-long term outcome. *J Am Surg*. July 1999;189(1):21-25
38. Osmond MH., Quinn JV., Sutcliffe T., et al. A randomized, clinical trial comparing butylcyanoacrylate with octylcyanoacrylate in the selected pediatric facial lacerations. *Acad Emerg Med*. 2000;35:24
39. Özturan O., Miman M. C., Aktaş D., Öncel S. Butylcyanoacrylate tissue adhesive for columellar incision closure. *The J Laryngol Otol*. July 2001;115:535-40

40. Bhalla R. K., Lesser T. H. C. Simple, painless, cosmetic closure of endaural incisions. *The J Laryngol Otol*. January 2003;117:67-68
41. H. Matras. Fibrin seal: The state of the art. *J Oral Maxillofacial Surg*. 1985;43;605
42. B. Braun Melsungen: Histoacryl Blue. Brochure, 1986, 3508 Melsungen
43. Sağlam R. Üç tip doku yapıştırıcısı ve dikişin böbrek parankim kesilerindeki etkilerinin deneysel olarak karşılaştırılması. Doçentlik tezi, 1982, Ankara
44. Pani KC., Gladieux G., Brandes G., Kulakrni RK., Leonard F. The degradation of nbutyl alpha cyanoacrylate tissue adhesive. II. Surgery. 1968;63:481-9
45. Döner F., Sarı İ., Öztürk A., Karaşen R.M., Bitiren M., The auricular cartilage graft fixation with butyl-2-cyanoacrylate. *Tr. J. of Medical Sciences* 1998;28;285-290
46. Siedentop K.H. Tissue adhesive Histoacryl in experimental middle ear surgery. *Am J Otolaryngol*. 1980;2;77-87
47. Ellis DA, Shaikh A. The ideal tissue adhesive in facial plastic and reconstructive surgery. *J Otolaryngol*. 1990;19:68-72
48. Ronis M.L., Harwick J.D., Fung Ramona., Dellavecchia M. Review of cyanoacrylate tissue glues with emphasis on their otorhinolaryngological applications. *Laryngoscope*. Feb 1984;94:210-13
49. Toriumi DM., O'Grady K. Surgical tissue adhesives in otolaryngology-head and neck surgery. *Otolaryngol Clin North Am*. 1994;27:203-9
50. Leonard F., Kulkarni RK., Brandes G., Nelson J., Cameron JJ. Synthesis and degradation of poly (alkyl alfa cyanoacrylates). *J Appl Polymer Sci*. 1966;10:259-272
51. Hida T., Sheta SM., Proia AD., McCuen BW 2d. Retinal toxicity of cyanoacrylate tissue adhesive in rabbit. *Retina* 1998;8:148-53
52. Koltai PJ., Eden AR. Evaluation of three cyanoacrylate glues for ossicular reconstruction. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983;92:29-32
53. B. Braun Melsungen. Scientific information on Histoacryl blue, 1992, 3508 Melsungen
54. Kırzioğlu Z. N butyl cyanoacrylate: A clinical comparison with sutures in closing skin wounds around mouth and chin. *J Health Sci*. 1989;1:23-31
55. Manga G. Göz çevresi cilt-ciltaltı kesilerinde n-butyl-2-siyanoakrilat'ın (Histoacryl Blue) etkilerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, 1988, Erzurum
56. Ellis R.A., Levine A.M. Experimental sutureless ocular surgery. *Am J Ophthalmol*. 1963; 55:733-41
57. Nesburn A.B., Ziniti P. Cell culture toxicity of two cyanoacrylate adhesives invest. *Ophtalmol Vis Sci*. 1969;733-741
58. De Renzis F.A., Aleo J.J. An in vitro bioassay of cyanoacrylate cytotoxicity. *Oral Surg*. 1970;30:803-7
59. Vygantas C.M., Kanter P.J. Experimental buckling with homologous sklera and cyanoacrylate. *Arch Ophtalmol*. 1974;91:126-9
60. Khodadoust AA. Tissue adhesives in ophtalmology. *Surgical Pharmacology of the eye*, Raven Press, New York. 1985. 223-234
61. Apaydın K.C., Aksu G. Oftalmolojide doku yapıştırıcıları. *Türk Oft Gaz*. 1990;20:456-
62. Shelley E.D., Shelley W.B. Nail dystrophy and periungual dermatitis due to cyanoacrylate glue sensitivity. *J Am Acad Dermatol*. 1988 Sep;19(3):574-5
63. Shelley E.D., Shelley W.B. Chronic dermatitis simulating small-plaque parapsoriasis due to cyanoacrylate adhesive used on fingernails. *J Am Dent Assoc*. 1984 Nov 2;252(17):2455-6.

64. Gordon ML. Cyanoacrylate warning. *J Am Dent Assoc.* 1987 Jul;115(1):12.
65. Yaşargil MF. Microsurgery applied to neurosurgery. New York:Academic Press,1969
66. Guenther R., Jonas U., Jacobi GH.Nierenlaesion bei translumbarer aortogtaphie und therapie durch selektive katheter embolisierung.*Fortschr Reontgenstr.*1977;16:426-9
67. Page R.C. , Larson E.C., Siegmund E.Chronic toxicity studies of metyl-2-cyanoacrylate in dogs and rats, in proceedings of a symposium on physiological adhesives, The University of Texas Graduate Scholl of Biomedical Sciences at Houston, 3-4 Feb.1966:11-23.
68. Reiter A. Induction of sarcomas by the tissue-binding substance Histoacryl-blau in the rat.*Z Exp Chir Transplant Kunstliche Organe.* 1987;20(1):55-60.
69. Matsumato T., Dobek A.S., Pani K.C., Kovaric J.J., Hamit H.F. Bacteriological study of cyanoacrylate tissue adhesives.*Arch Surg.* 1968 Sep;97(3):527-30.
70. De la Fuente A, Agudo O, Sanchez R, Fernandez JL, Moriones I. Repair of left ventricular rupture after mitral valve replacement: Use of a teflon patch and glue. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1802-3.
71. Giray C.B., Us D., Güney C., Aras K.Antibacterial and cytotoxic effects of N-butyl-2- cyanoacrylate used as a tissue adhesive.*Mikrobiyol Bul.* 1993 Apr;27(2):154-63.
72. Bonutti P.M., Weiker G.G., Andrish J.T. Isobutyl cyanoacrylate as a soft tissue adhesive. *Clin Orthop.*1988;229:241-8
73. Kartal N., Durmaz V., Alaçam R. İzobutil siyanoakrilatın antimikrobik özelliği:*Türk Mikrobiyol Cem Derg.*1990;20:156-9
74. Quinn J.V., Osmound M.H., Yurack J.A., Moir P.J. N-2-butylcyanoacrylate: risk of bacterial contamination with an appraisal of its antimicrobial effects.*J Emerg Med.*1995 Jul-Aug;13(4):581-5.
75. Davis SC, Eaglstein WH, Cazzaniga AL, et al. An octyl-2-cyanoacrylate formulation speeds healing of partial-thickness wounds. *Dermatol Surg* 2001; 27(9):783–788.
76. Garg P, Gopinathan U, Nutheti R, Rao GN. Clinical experience with N-butyl cyanoacrylate tissue adhesive in fungal keratitis.*Kornea:* 2003 Jul;22(5):405-8.
77. Taravella, Michael J. M.D.; Chang, Charlene D. M.D. 2-Octyl Cyanoacrylate. Medical Adhesive in Treatment of a Corneal Perforation. *Cornea.* 20(2):220-221, March 2001.
78. Singer A. J., MacClain S.A., Katz A. A porcine epistaxis model:hemostatic effects of cyanoacrylate. *Otolaryngol-Head Neck Surg.*May 2004;130(5):553-57
79. Torre M, Chiesa G, Ravini M, Vercelloni M, Belloni PA. Endoscopic gluing of bronchopleural fistula. *Ann Thorac Surg* 1987;43:295-297
80. Eng J, Sabanathan S. Succesful closure of bronchopleural fistula with adhesive tissue.*Scand J Thor Cardiovasc Surg* 1990;34:157-159
81. Akahoshi T, hashizume M, Shimabukuro R,et al:Long term results of endoscopic Histoacryl injection sclerotherapy for gastric variceal bleeding:a 10-year experience.*Surgery* 131:176-81,2002
82. Seewald S, Groth S, Sriram PV,et al: Endoscopic treatment of biliary leakage with nbutyl- 2-cyanoacrylate. *Gastrointest Endosc.*2002;56:916-19
83. Farias Llamas OA., Orozco Mosqueda A., Pordilla del Buen E., Leal Cortes CA. Bursting pressure in normal and ischemic colonic anastomoses in rats; using biological and synthetic adhesives.*Cir Cir.* 2005 Jan-Feb;73(1):31-42.
84. Aytekin C., Üstündağ Y., Fırat A., Boyvat F., Ağildere A.M. Tract embolization with histoacryl and gel-foam after percutaneous hepatobiliary interventions in patients with ascites. *Akademik Gastroent Derg,*2003;2(2):80-83

85. Laus JL, Rossi MA, Souza MSB, Barros PSM, Morales A. Avaliação dos efeitos de um novo adesivo para fins biológicos (Colagel) na ceratoplastia experimental em cães. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science Supl* 1993;30:183-93.
86. Taravella, Michael J. M.D.; Chang, Charlene D. M.D. 2-Octyl Cyanoacrylate. Medical Adhesive in Treatment of a Corneal Perforation. *Cornea*. 20(2):220-221, March 2001.
87. Kosko PI: Upper lid blepharoplasty: skin closure achieved with butyl-2-cyanoacrylate. *Ophthalmic Surg* 1981 Jun; 12(6): 424-5
88. Bromberg NM. Cyanoacrylate tissue adhesive for treatment of refractory corneal ulceration. *Vet Ophthalmol*. 2002 Mar;5(1):55-60.
89. Garg P, Gopinathan U, Nutheti R, Rao GN. Clinical experience with N-butyl cyanoacrylate tissue adhesive in fungal keratitis. *Cornea*. 2003 Jul;22(5):405-8.
90. K.T Tzifa, E.L Maxwell, P. Chait, A.L James et al. Endoscopic treatment of congenital H-Type and recurrent tracheocephalic fistula with electrocautery and histoacryl glue. *Int J Ped Otolaryngol*. May 2006;70(5):925-30
91. Bruns TB, Robinson BS, Smith RJ, et al. A new tissue adhesive for laceration repair in children. *J Pediatr* 1998; 132:1067-70.
92. Aslan G., Men S., Gülcü A., Kefi A. Percutaneous embolization of persistent urinary fistula after partial nephrectomy using N-butyl-2-cyanoacrylate. *Int J Urol*. 2005 Sep;12(9):838-41.
93. Chatziioannau A., Maurikis D., Kalaboukas K., Ladopoulos CH. Endovascular treatment of renal arteriovenous malformations. *Urol Int*. 2005;74(1):89-91
94. Seung Hyup Kim, Min Whan Moon, Hak Jong Lee, Jung Suk Sim, Sun Ho Kim and Curie Ahn. Renal Cyst Ablation with *n*-Butyl Cyanoacrylate and Iodized Oil in Symptomatic Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Preliminary Report. *Radiology* 2003;226:573-576
95. Kostis I. Gyftopoulos, Eleftherios Fokaefs, G.A. Barbalias. The Use of the Tissue Adhesive Enbucrilate (Histoacryl®) in the Treatment of Symptomatic Nephroptosis. *Urologia Internationalis* 2002;69:313-317
96. Maxwell JA., Goldware SI. Use of tissue adhesive in the surgical treatment of cerebrospinal fluid leaks: Experience with isobutyl 2-cyanoacrylate in 12 cases. *J Neurosurg* 1973;339:332-36
97. Hartmann A., Mast H., Mohr JP. Determinants of staged endovascular and surgical treatment outcome of brain arteriovenous malformations. *Stroke*. 2005 Nov;36(11):2431-5.
98. Marden F.A., Roy S.S. Endovascular management of intracerebral and subarachnoid hemorrhage. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2005 Jul;7(3):197-209.
99. Cain JE., Dryer RF., Barton B.R. Evaluation of dural closure techniques. Suture methods, fibrin adhesive sealant, and cyanoacrylate polymer. *Spine*. 1988 Jul;13(7):720-5.
100. Döner F., Doğru H., Yarıktaş M., Kerman M., Kalkan E. Otogenic pneumocephalus management with butyl 2-cyanoacrylate. *Auris Nasus Larynx*. 2003 May;30(2):187-90.
101. Özışık PA., İnci S., Söylemezoğlu F., Orhan H., Özgen T. Comparative dural closure techniques: a safety study in rats. *Surgical Neurology*. Jan 2000;65(1):42-47
102. Yılmaz C., Kuyular F. Fixation of a talar-osteochondral fracture with cyanoacrylate glue. *The Journal of Arthroscopic Surgery*. August 2005;21(8):1009
103. Menisküs y_rt_klar_nda histoakril (n-bütıl-2-siyanoakrilat) yapıştırıcının in vivo uygulaması : tavşanlarda gerçekleştirilen deneysel çalışma. *Joint Dis Rel Surg* 2008; 19(3):112-118

104. Koukoubis TD, Glisson RR, Feagin JA Jr, Seaber AV, Vail TP Augmentation of meniscal repairs with cyanoacrylate glue. *J Biomed Mater Res* 1995;29:715-20
105. Ayan I, Colak M, Comelekoglu U, Milcan A, Ogenler O, Oztuna V, Kuyurtar F. Histoacryl glue in meniscal repairs (a biomechanical study). *Int Orthop*. 2007;312:241-6.
106. Eaglestein WH., Sullivan T. Cyanoacrylates for skin closure. *Dermatol Clin*. 2005 Apr;23(2):193-8.
107. Shermak MA, Wong L, Inoue N, Chao EY, Manson PN. Butyl-2-cyanoacrylate fixation of mandibular osteotomies. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:319-24.
108. Richard W.D., James W.G., Linda A.C. Use of cyanoacrylate (super glue) for the fixation and prefabrication of nasal cartilage grafts. *Aesthetic Surg J*. 2001;21:328-333
109. Türkaslan T., Özcan H., Dayıcioğlu D., Özsoy Z. Use of adhesives in cleft palate surgery: a new flap fixation technique. *J Craniofac Surg*. 2005 Jul;16(4):719-22
110. Craven M. , Telfer N. An Open Study of Tissue Adhesive in Full-thickness Skin Grafting. *Journal of the American Academy of Dermatology* (1999) 40:604-611
111. Amarante M.T., Constantinescu M.A., O'Connor D., Yaremchuk M.J. Cyanoacrylate fixation of the craniofacial skeleton: an experimental study. *Plast Reconstr Surg*. 1995 Apr;95(4):639-46.
112. Ahn D. K., Sims C. D., Randolph M. A., O'Connor D., Butler P. E., Amarante M. T., Yaremchuk M. J. Craniofacial skeletal fixation using biodegradable plates and cyanoacrylate glue. *Plast Reconstr Surg*. 1997 May;99(6):1508-15; discussion 1516-7
113. Yaremchuk M.J. Experimental studies addressing rigid fixation in craniofacial surgery. *Clin Plast Surg*. 1994 Oct;21(4):517-24.
114. Lagana D., Carrafiello G., Mangini M., Fontana F., Dizonno M. Endovascular treatment of splenic artery aneurysms. *Radiol Med (Torino)*. 2005 Jul-Aug;110(1-2):77-87.
115. Stavropoulos SW., Kim H., Clark TW., Fairman RM. Embolization of type 2 endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms with use of cyanoacrylate with or without coils. *J Vasc Interv Radiol*. 2005 Jun;16(6):857-61.
116. Di Stefano DR., de Baere T., Denys A., Hakime A. et al. Preoperative percutaneous portal vein embolization: evaluation of adverse events in 188 patients. *Radiology*. 2005 Feb;234(2):625-30.
117. Aytekin C., Fırat A., Gültekin B., Boyvat F., Taşdelen A. Femoral psödoanevrizma tedavisinde US kılavuzluğunda perkütan glue enjeksiyonu *Türk Tanısal ve girişimsel radyoloji dergisi*. Haziran 2003;9,(2);257-259
118. Çil B.E. Therapeutic embolization of lumbar arterial bleedings with n-butyl-2-cyanoacrylate: report of two case. *Europ J Radiol Extra*. June 2004;50(3):77-80
119. Cantaşdemir M., Adaletli I., Cebi P et al. Emergency endovascular embolization of traumatic intrarenal arterial pseudoaneurysms with n-butyl-cyanoacrylate. *Clinical Radiology*;58(7);560-565
120. John William Kish, MD, Michael D. Katz, MD, M. Victoria Marx, MD, Donald S. Harrell, MD and Sue E. Hanks, MD N-Butyl Cyanoacrylate Embolization for Control of Acute Arterial Hemorrhage. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2004, 15:689-695
121. Tyagi I, Syal R, Goyal A. Management of low-flow vascular malformations of upper aero-digestive system- role of n-butyl cyanoacrylate in peroperative devascularization. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. April 2006;44(2);152-156
122. Heye S., Maleux G., Wilms G. Pain experience during internal spermatic vein

embolization for varicocele: comparison of two cyanoacrylate glues. *Eur Radiol.* 2006 Jan;16(1):132-6.

123. Van Bekk A.P., Van Erpecum K.J. Fatal N-butyl-2-cyanoacrylate pulmonary embolism after sclerotherapy for variceal bleeding. *Endoscopy.* 2005 Jul;37(7):687.

124. Felipe V., Forner A., Mata A., Llach J., Bordas JM. Massive pulmonary embolism after endoscopic sclerosis with N-butyl-2-cyanoacrylate. *Gastroenterol Hepatol.* 2006 Jan;29(1):60.

125. Liu CH., Tsai FC., Liang PC., Yang PM. Splenic vein thrombosis and Klebsiella pneumoniae septicemia after endoscopic gastric variceal obturation therapy with N-butyl-2-cyanoacrylate. *Gastrointest Endosc.* 2006 Feb;63(2):336-8.

126. Chen YY., Shen TC., Sonn MS., Lai JH. Life-threatening pericarditis after N-butyl-2-cyanoacrylate injection for esophageal variceal bleeding: Case report. *Gastrointest Endosc.* 2005 Mar;61(3):487-9.

127. Rossatti, B. Observations on the blood supply of the rabbit's ear and on the experimental new-formation of arterio-venous anastomoses. *J. Anat.* 90: 318, 1956.

128. Harkness, J. E., ve Wagner, J. E. The biology and medicine of rabbits and rodents. Williams and Wilkins, 1995. S. 14

129. Coover, H. W, Joyner, F. B, Shearer, N. H, et al.: Chemistry and Performance of Cyanoacrylate Adhesives. *J. Soc. Plast. Eng.*, 15:5, 1959.

130. Sachs M.E. Enbucrilate as cartilage adhesive in augmentation rhinoplasty. *Arch Otolaryngol.* 1985 Jun;111(6):389-93.

131. Ryou M., Thompson C. C. Tissue Adhesives: A review. *Tech Gastrointest Endosc.* 2006 ; 8:33-37.

132. Yavuz S.Ş., Kaplan M., Kut M.S., Demirtaş M.M. Kardiyovasküler cerrahide doku yapıştırıcı olarak kullanılan etil-2-siyanoakrilatın antibakteriyel etkinliğinin ve mikrobiyal kontaminasyon riskinin araştırılması. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg.* Temmuz 2003;11 : 141-146

133. Manga G. Göz çevresi cilt-ciltaltı kesilerinde n-butyl-2-siyanoakrilat'ın (Histoacryl Blue) etkilerinin araştırılması. *Uzmanlık Tezi*, 1988, Erzurum

134. Özturan O., Aktaş D., Miman M.C., Kızılay A. Use of Histoacryl in functional cosmetic nasal surgery. *KBB İhtisas Derg.* 2000;10(7);9-13

135. Quatela V.C., Futran N.D., Frisana R.D. Effects of cyanoacrylate tissue adhesives on cartilage graft viability. *Laryngoscope.* Julay 1993:103;798-803