

DR. OĞUZ KARAHAN

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL.
ENST.**

DOKTORA TEZİ

DIYARBAKIR-2019





TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**CERRAHİ BİR YAPIŞTIRICI OLARAK KULLANILAN N- BUTİL 2
SİYANOAKRİLATIN CİLT ALTI, KAS İÇİ VE DAMAR İÇİ UYGULAMALARINDA
İRRİTASYON, SENSİTİZASYON VE SİTOTOKSİK ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI
(DeneySEL Çalışma)**

Oğuz KARAHAN
Doktora Tezi

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mahmut BALKAN

Diyarbakır- 2019



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**CERRAHİ BİR YAPIŞTIRICI OLARAK KULLANILAN N- BUTİL 2
SİYANOAKRİLATIN CİLT ALTI, KAS İÇİ VE DAMAR İÇİ UYGULAMALARINDA
İRRİTASYON, SENSİTİZASYON VE SİTOTOKSİK ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI
(DeneySEL Çalışma)**

Oğuz KARAHAN
Doktora Tezi

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mahmut BALKAN

Diyarbakır- 2019

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Doktora Öğrencisi Oğuz KARAHAN' ın hazırladığı "Cerrahi Bir Yapıştırıcı Olarak Kullanılan N-Butil 2 Siyanoakrilatın Cilt Altı, Kas İçi ve Damar İçi Uygulamalarında İritasyon, Sensitizasyon ve Sitotoksik Etkilerinin Araştırılması" başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışmanı: Prof. Dr. Mahmut BALKAN

Jüri Üyeleri	İmza
Jüri Başkanı :.....
Üye :.....
Üye :.....
Üye :.....
Üye :.....

Tarih:/...../.....

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN

Dicle Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

.....

BEYAN



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DICLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışım olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlala edici bir davranışım olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

...../...../.....

Oğuz KARAHAN

**Bu tez için Dicle Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
(DÜHADEK) ‘den Etik Onay Alınmıştır. (2018/03)**

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, tezimin hazırlanmasında gerekli ilgi, tenkit ve tavsiyelerle bana yol gösteren hocam Sayın Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mahmut BALKAN'a , gerek pratik gerek teorik gelişimimde eğitimime katkıda bulunan sayın hocalarım Doç. Dr. Selahattin TEKEŞ, Dr.Öğr.Üyesi Diclehan ORAL, Doç. Dr. Sevgi İRTEGÜN KANDEMİR'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Hem tez çalışmamda hem de klinik hayatımda bilgi ve desteklerini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Engin DEVECİYE çok değerli katkılarından dolayı saygı ve şükranlarımı sunarım. Ayrıca her türlü sorunumda destek ve tecrübelerini esirgemeyen, klinikte işleyişte düzenlemeleri ile eksiklerimizi tamamlayan sayın Arş.Gör.Mahir BİNİCİ'ye ve değerli sekreterimiz Asuye Hanım'a emeklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak tez aşamasından da önce doktora ilk başladığım dönemden beri güler yüzü ve babacan tavrı ile bilimsel gelişimimi destekleyen ve doktora sürecime destek olan Sayın Prof. Dr Hilmi İSİ'ye de teşekkürü borç bilerek rahmetle anıyorum.

Diyarbakır-2019

Dr. Oğuz KARAHAN

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR SAYFASI.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii-v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi-vii
TABLOLAR DİZİNİ.....	viii
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
1. ÖZET	
1.1 . TÜRKÇE ÖZET.....	1
1.2 . İNGİLİZCE ÖZET.....	2
2. GİRİŞ ve AMAÇ.....	3
3. GENEL BİLGİLER.....	4
3.1 Biyomalzeme Terimi.....	
4	
3.2 Polimerik Biyomalzemeler	5
3.3 Doku Yapıştırıcıları.....	6
3.3.1. Siyanoakrilatlar.....	6
3.3.1.1. Siyanoakrilatların Tıbbi Kullanım Alanları.....	8

3.3.1.2 Siyanoakrilat Bazlı Doku Yapıştırıcıların Fiziksel Ve Kimyasal Özellikleri.....	10
3.3.1.3 Doku Reaksiyonları.....	11
3.3.1.4 Kanserojen Etki.....	12
3.3.1.5 Antibakteriyel Aktivite.....	12
3.3.1.6 Adezivite Özellikleri.....	13
3.4. Biyouyumluluk Tesleri.....	13
3.4.1. Biyomalzemelerde Hemolitik Etki Testi.....	13
3.4.2. Biyomalzemelerde İrritan Etki Testi.....	14
3.4.3. Biyomalzemelerde Sensitizasyon Testi.....	14
3.4.4. Biyomalzemelerde Sistemik Toksikite.....	15
3.4.5. Biyomalzemelerde sitotoksikite.....	15
3.4.6. İmplantasyondan Sonra Lokal Etki Testi (Dermal,Muskuler).....	15
4. GEREÇ ve YÖNTEM.....	17
4.1. İrritasyon (İntrakutanöz reaktivite) Testi.....	19
4.2. Dermal Sensitizasyon Testi.....	21
4.3. Hücresel sitotoksikite (intramusküler enjeksiyon) testi.....	23
4.4. Sistemik toksikite (intravenöz infüzyon) ve endotel hasarı değerlendirme Testi.....	23
4.5. Histopatolojik İnceleme.....	24
4.6. İmplantasyon Testi.....	24
BULGULAR.....	26
TARTIŞMA.....	35
Çalışmanın Kısıtlılıkları.....	43

Sonuç.....	44
KAYNAKLAR.....	45
ÖZGEÇMİŞ.....	64
ETİK KURUL ONAYI.....	66
ORJİNALLİK RAPORU (Plagiarism Detector).....	67



ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1: a. Metil-siyanoakrilat; b. Etil-siyanoakrilat bağ yapıları (7).....	10
Şekil 2: a. N-butil- siyanoakrilat, b. 2-oktil-siyanoakrilat (7).....	10
Resim 1: a. Sağ bacak intramuskuler enjeksiyon, b. Kuyruk veni hazırlığı ve intravenöz enjeksiyon.....	18
Şekil 3: ISO-10993-12:2012; Örnek hazırlanması ve referans materyalleri uyarınca biyomateryallerin irritasyon testi uygulaması.....	19
Resim 2: a. Ratların hazırlanması, b. Sırt bölgelerinin tıraş edilerek deneye hazırlanması.....	21
Şekil 4: (ISO-10993-10) Intradermal enjeksiyon bölgeleri (104).....	22
Resim 3: a- Kontrol grubu kas kesiti:Kas demetlerindeki hücrelerin periferdeki dağılımı düzenli,etrafındaki bağ doku kılıflarındaki lifler ve fibroblast hücreleri normal olarak gözlendi. Hematoksilen –Eozin Bar 100µm., b- Uygulama yapılan grubun (72. saat) kas kesiti:Küçük çaplı damarlarda hemoraji(ok),kas demetleri etrafında inflamatuvar hücre infiltrasyonu(sarı ok),kas hücreleri periferde düzenli yerleşim gösterdi. Hematoksilen –Eozin Bar 100µm.....	29
Resim 4: a. Kontrol grubu dermal kesit:Epidermis tabakasinda hücreler düzenli,demis tabakasinda lifsel dağılım düzensiz ve sıkı bir şekilde dağılmış yağ bezleri ve kıl folikülleri normal görünümde izlendi. Hematoksilen –Eozin Bar 100µm., b. Uygulama yapılan grubun (72. saat) deri kesiti:Epidermisteki hücrelerde değişiklik gözlenmez iken dermisteki retiküler tabakada inflamatuvar hücrelerin birikimi (sarı ok)küçük kapiller damarlarda yer yer hemorajiler(ok)dermisteki lifler arasında bağ dokuda artış (kırmızı ok) görüldü. Hematoksilen –Eozin Bar 100µm.....	30
Resim 5: a. Kontrol Grubu: intravenöz SF yapılan grubun damar kesitleri:Damar endotel hücrelerinde değişiklik gözlenmez iken damar etrafında minimal infilatuar	

hücreler izlendi. Hematoksilen –Eozin Bar 100µm., **b.** Uygulama yapılan grubun (72. saat) damar kesiti:Damar duvarındaki endotel hücrelerinde dejenerasyon(sarı ok), bazal lamina incelmış,damar duvarında dilatasyon ve hemoraji ile birlikte konjesyon(yıldız), arteriol lümen yapısında bozulma ve hyalinizasyon (kırmızı ok) görüldü. Hematoksilen –Eozin Bar 100µm**33**



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. İrritasyon incelemesinde cilt lezyonları değerlendirme sistemi	20
Tablo 2. Magnusson ve Kligman ölçeği (ISO 10993-10)	23
Tablo 3a,b. Semikantitatif Histopatolojik Skorlama Sistemi (ISO 10993-6)	
a. İnflamatuar cevap, b. İyileşme cevapları.....	25
Tablo 4. Deneklerde izlenen irritasyon ve skorlama (24. ,48., 72. saatler)	27
Tablo 5. Semikantitatif Skorlama Sistemi.....	31

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

ASTM: Amerikan Test ve Malzeme Kurumu

AVVQ: Aberdeen Varis Semptomu Anketi

CEAP: Klinik, Etiyolojik, Anatomik, Patolojik

EVLA: Endovenöz Lazer Ablasyon

FDA: Amerikan gıda ve ilaç enstitüsü

GSV: Büyük Safen Ven

ISO: Uluslar Arası Standardizasyon Organizasyonu

ml: Mililitre

mm: Milimetre

OH⁻ : Hidroksil

RFA: Radyofrekans Ablasyon

SFJ: Safenofemoral Birleşke

VCSS: Venöz Klinik Şiddet Skorlaması

**Cerrahi Bir Yapıştırıcı Olarak Kullanılan N- Butil 2 Siyanoakrilatın Cilt Altı,
Kas İçi ve Damar İçi Uygulamalarında İritasyon, Sensitizasyon ve Sitotoksik
Etkilerinin Araştırılması**

Öğrencinin Adı ve Soyadı: Oğuz KARAHAN

Danışmanı: Prof. Dr. Mahmut BALKAN

Anabilim Dalı: Tıbbi Biyoloji

1.1. ÖZET

Amaç: Cerrahi yapıştırıcı olarak birçok doku üzerine N- Butil 2 Siyanoakrilat yaygın olarak kullanılmaktadır. Biyouyumluluk üzerine bu ajanın çeşitli raporları olmakla birlikte, multisistemik etkileri ve dokulara histopatolojik etkisini ortaya koyarak karşılaştıran sınırlı sayıda veri yayınlanmıştır. Bu çalışmada N-Butil 2 siyanoakrilatın cilt altı, kas içi ve damar içi uygulamalarında iritasyon, sensitizasyon ve sitotoksik etkilerinin araştırılmayı amaçladık.

Gereç Yöntem: Wistar Albino cinsi, sağlıklı 16 erkek (250 ± 5 gram) yetişkin rat kontrol ve çalışma gruplarına bölündü. Kontrol grubundan normal histolojik yapının belirlenmesi ve rutin fizyolojik izlem amaçlandı. Çalışma gruplarında 0.3 ml N-Butil 2 siyanoakrilat enjeksiyonu, bel ve sırt traş edilen grupta iritasyon ve sensitizasyon değerlendirmesi için subkutan yoldan, sağ femur bölgesi traş edilen grubunda sitotoksisite değerlendirmesi için intramüsküler yoldan ve vasküler uygulama grubunda sistemik toksisite değerlendirmesi için kuyruk ven enjeksiyonu yoluyla uygulandı. Yetmiş iki saatlik gözlem süresinden sonra ratlar sakrifiye edilerek, venöz endotel, kas, dermal ve epidermal dokular histopatolojik olarak incelendi.

Bulgular: Sadece intravenöz uygulamada belirgin endotel harabiyeti izlendi. Sensitizasyon, iritasyon, sitotoksisite gibi testlerde aşırı reaksiyon ve belirgin histopatolojik değişiklik izlenmedi.

Sonuç: Cerrahi bir yapıştırıcı olarak sadece N-Butil 2 siyanoakrilatın intravasküler olarak uygulanması, lokal ve sistemik etkiler açısından ileri düzeyde doku hasarına yol açtı. Ancak, bu deneysel model klinik kapsamlı çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: N-Butil 2 siyanoakrilat, biyouyumluluk, histopatoloji

**Investigation of the Irritation, Sensitization and Cytotoxic Effects of N- Butyl 2
Cyanoacrylate in Subcutaneous, Intramuscular and Intravascular
Administration, Used as a Surgical Adhesive**

Student's Surname and Name: KARAHAN Oğuz

Advisor: Prof. Dr. Mahmut BALKAN

Department: Medical Biology

1.2. ABSTRACT

Aim: N-Butyl 2 cyanoacrylate is using for various type of tissues as a surgical adhesive. Despite this agent has reports in regards of biocompatibility, there is limited data published about it's multisystemic and hystopathological effects on tissues. In this study we aimed to investigate irritation, sensitization and cytotoxic effects of N-Butyl 2 cyanoacrylate with subcutaneous, intramuscular and intravascular administration.

Material and Methods: Wistar Albino genus 16 healthy adult male (250 ± 5 gram) rats were divided into control and study groups. Determination of normal histological structure and routine physiologic observation was aimed in control group. In the study groups, 0.3 ml N-Butyl 2 cyanoacrylate injection were applied, via subcutaneous route for irritation and sensitization evaluation in the waist and back shaved group, via intramuscular route for cytotoxicity evaluation in the right femoral shaved group, and via tail vein injection for systemic toxicity evaluation in vascular administration group. Rats were sacrificed after 72. hours observation period and venous endothelium, muscular, dermal and epidermal tissues were examined histopathologically.

Findings: Marked endothelial injury were detected in only intravenous administration. Extreme reaction and marked histopatholgal changes were not observed in regards of irritation, sensitization and cytotoxicity groups .

Conclusion: Only intravascular administration of N-Butyl 2 cyanoacrylate, as a surgical adhesive usage, was lead advanced tissue injury in regards of local and systemic effects. However, this experimental model should be supported with clinical comprehensive studies.

Key Words: N-Butyl 2 cyanoacrylate, biocompatibility, histopathology

2. GİRİŞ ve AMAÇ

Dokuya minimal dokunma ve en az hasar verilmesini amaçlayan minimal invazif girişimlerle birlikte son teknolojik gelişmeler bu alan üzerine yoğunlaşmıştır (1). Bu amaçla daha küçük kesi teknikleri, daha az yüzey oluşturan veya gizlenmiş estetik dikiş teknikleri geliştirilmiş ve dokuda hem kısa sürede iyileşme hem de en az iz oluşturularak doğal hale en yakın görünümün kazanılması amaçlanmıştır (1,2). Bu hususta dikiş materyallerinin doku üzerine etkilerini azaltmak, daha kontakt bir yüzey alanı sağlamak ve hatta hızlı müdahaleler ile klinisyenlerin işini kolaylaştırmaya yönelik doku yapıştırıcılarda gelişimin bir parçası olmuştur. Bu alanda konvansiyonel ve sentetik yapıştırıcılar araştırılmıştır (2-4). Siyanoakrilatlar da yapıştırıcı özellikleri anlaşıldıktan sonra tıbbın birçok branşında doku yapıştırıcısı olarak kullanıma girmiştir. Gastrointestinal sistem, dermal müdahaleler, vasküler işlemler ve daha birçok sistemde kullanım alanı bulmuştur (5).

Siyanoakrilat sentetik bir yapıştırıcı olarak 1949 yılında tanımlanmış ancak ilk etapta tıp dışı kullanım alanı bulmuştur (7-9). Yıllar sonra vücut üzerinde kullanımına dair ileri çalışmalar başlamış ve doku uyumu değerlendirilmeye başlamıştır. İlk üretilen prototip siyanoakrilat türevleri kısa zincirli olup, dokuya toksik ve deneysel araştırmalarda kansrojen potansiyeli bulunması sebebiyle organizma üzerinde kullanımı uygun bulunmamıştır (8,9). Bu durum, daha aktif ve rutin vücut dışı kullanımda bile organizmaya zarar vermeyen formlarını üretme çabası doğurmuştur (8-10). Daha uzun zincirli türevleri üretilmiş ve öncelikle rutin kullanım tıp dışı kullanım alanlarında dokuya toksik etki göstermeyen butil ve oktil türevleri kullanıma girmiştir. Bu türevlerin dokuya daha uyumlu, daha yüksek adezyon potansiyeli olmasının anlaşılması ile de tıp alanında kullanım alanları araştırılmaya başlamıştır. Daha ileri çalışmalar antibakterial ve hemostaz sağlama potansiyellerini de ortaya koymasına ile yapılabilecek cerrahi araştırmalarda olumlu sonuçlar rapor edilmiştir (8-15).

Çalışmamızda daha ileri teknolojilerle üretilmiş N-Butil Siyanoakrilatın farklı dokular üzerine etkilerini ayrı ayrı araştırarak irritasyon, sensitizasyon ve sitotoksik etkilerini araştırdık. Bu sayede sistemik etkilerini ortaya koymak ve ileri kullanım

alanlarını tanımlayabilmek adına deneysel çalışma modeli oluşturduk. Böylelikle insanlar üzerinde kullanımını geliştirebilecek ön veriler oluşturmayı amaçladık.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. Biyomalzeme Terimi

Doğal ya da sentetik olabilen canlı vücudundaki doku ve organ fonksiyonlarını bozmayan veya bu yapılara en az zararı oluşturması hedeflenen, kan, tükürük gibi vücut salgıları ile etkileşimde bulunan ve bu etkileşimler sayesinde tedavi amaçlı kullanılan tıbbi malzemelerdir (16,17).

Bu amaçla daha çok metal bazlı kalıcı (implant) veya polimer, kompozit gibi sentezlenmiş kısmi ya da tamamen emilebilir (biyoemilebilir) malzemeler üretilmiştir. Vücutta kalış sürelerine göre çeşitli yan etki ya da beklenen etki de yetersizlikler saptanmış ve yeni teknikler araştırılmasına neden olmuştur. Bu nedenle bu maddelerin biyoyumluluk konusu önemli bir alan haline gelmiş ve biyoyumluluk özelliklerine göre yeni malzemelerin sentezi araştırılmaya başlanmıştır. Her ne kadar belirli gelişmeler sağlansa da optimal biyoyumluluk hali hazırda bir sorun olarak devam etmektedir (17-20).

Bu amaçla kullanılan temel malzemeler öncelikle kendi aralarında vücutta kalış sürelerine göre kalıcı (implant), biyobozunur (biyoemilebilir) gibi temel alt gruplara indirgenmiştir (18-21).

Özellikle dokularda akut müdahalelere izin veren dokuda uzun süre kalması amaçlanmayan, gerek doku yenilenmesi sırasında atılan, gerekse vücut sıvılarında emilebilir malzemeler biyobozunur olarak tarif edilmiştir. Bu malzemeler daha düşük dirence sahip, dokuda uzun süre mukavemet istenmeyen ve doku iyileşmesinden sonra ihtiyaç oranları düşen ürünlerdir. Bu nedenle çözüm sağlanana kadar ki süreçte ön hazırlığı tamamlamak, ya da doku kendi direncini oluşturana kadar zaman kazanmak amacıyla kullanılırlar. Doku yapıştırıcılarının birçoğu bu alana girmektedir. Vücut kendi hemostazını oluşturana kadar kanamanın durdurulması, damar içi akımı dur-durarak akut patolojinin önlenmesi, dikiş izlerinin

oluşmasını önlemek amacıyla yara iyileşmesi başlayana kadar yara dudaklarının birleştirilmesi gibi sebeplerle kullanılmaktadır (21-25).

3.2. Polimerik Biyomalzemeler

Polimerler en çok kullanılan biyomalzeme türevlerindedir. Yaralı ve acil müdahale sayılarının artmasıyla çözüm arayışlarına en çok sahne olan II. Dünya Savaşı ve sonrası polimer türevlerinin tıbbi amaçlı kullanımı giderek artmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır (6,7). Özellikle kolay üretilebilir ve modifiye edilebilir olmaları, ucuz üretim maliyetleri, syreltilerle farklı konsantrasyonlar elde edilebilirliği, daha iyi organizma uyumları, doğal dokulara adaptasyonları, bu malzemeleri daha popüler hale getirmiştir. Tıbbi uygulama amacıyla sentezlenen polimer türevleri arasında en sık kullanılan polimerler poliüretan, polisülfon, poliasetal, politetrafloroetilen, poliglikolikasit, ve polisiyanoakrilat benzeri türevlerdir (6,7,26-29). Biyobozunabilirlikleri ve mukavemet güçlerinin zayıflıkları zamanla dezavantaj oluşturabilse de, bazı tedaviler açısından istenen bir etki olmuştur.

Biyomalzeme mühendisliğinin de gelişmesi ile birlikte 19. yüzyıl ortalarından beri medikal kullanım oranı artan polimerler, ciddi bir endüstriyel ürün haline gelmiştir. Kalp ve damar cerrahisi gibi alanlarda dokunun yerini alabilen biyoaktif polimerler, geçici hemoztazın sağlanması, damar içi kan akımının kontrolü, hatta damar oklüzyonu gibi alanlarda çok önemli uygulama potansiyeli kazanmıştır (30,31). Bu sentez ürünlerinin eskiden daha sık kullanılan metal gibi ürünlerle kıyaslamasında;

- Farklı formlarda üretilebilen, kolay şekil ve formlar verilebilen, daha ucuz maliyetli fabrikasyon malzemeleri olması,
- Krozyon potansiyeli ve metal benzeri reaksiyon göstermemeleri (paslanma, metal yorgunluğu)
- Canlı dokularla etkileşim veya penetrasyon sağlaması
- Yapıştırıcı özellikleri sayesinde dikiş materyali gibi ek sabitleme sistemlerine ihtiyacı ortadan kaldırması
- Canlı dokularla benzer dansitelere sahip olması

- Elastikiyet, penetrasyon ve farklı yoğunluk özellikleri sayesinde doku anatomisi ve fizyolojisine kolay uyum sağlamaları,

Bu malzemeleri belirli alanlarda daha üstün kılmıştır (6,7, 26-31).

3.3. Doku Yapıştırıcıları

Özellikle kanama kontrolünde yapıştırıcı kullanımına Hipokrat döneminden beri rastlanmaktadır. Bu dönemde yara kapanması ve hemostaz amacıyla cilt üzerine reçine kurşun gibi materyaller kullanılmıştır. İlerleyen dönemlerde bu materyallerin daha da geliştirilmesi ile biyopolimerlerin sadece cilt üzerine değil cilt altı veya iç organ ve organ sistemine kan taşıyan damarlarda da kullanılabileceği düşünülmüştür. Bu alanda yapılan çalışmalarda önemli gelişmeler sağlanarak, yaygın kullanım için olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Doğal yapıştırıcıların modifikasyonu ile sentetik bileşikler elde edilmiş ve bu ürünler doğal ve sentetik olarak gruplara ayrılmıştır. Doğal ürünler daha çok fibrin türevlerine dayanırken, sentetik ürünler çeşitli polimerlerden sentezlenmiştir. En çok kullanılan sentetik yapıştırıcılardan bir de siyanoakrilat türevleri olmuştur (32-36).

3.3.1 Siyanoakrilatlar

Ardis tarafından ilk kez 1949 yılında sentezlene siyanoakrilatlar, ilk olarak tıp dışı kullanım alanları bulmuştur. Tıbbi yapıştırıcı olarak ilk kullanımına ait raporlar ise 1959 da bildirilmiştir. Ancak temel olarak tıp alanında biyoadeziv amaçlı kullanımları 1960'lı yıllardan sonra başlamıştır (6,7). Kullanıma başlanılmasından sonra dikkat çekmesi ve yaygınlaşmasının en önemli sebepleri olarak, sıvı monomerlerinin yüksek reaktif olması, ek katalizör, ısı ve diğer etkilere ihtiyaç duymadan normal şartlar altında rahatlıkla polimerleşebilmesi gibi özellikler gösterilmiştir. Nitril gruplarının elektron bağlaması ile akrilat bağının polarizasyonu ile su ve amin gibi bazların nükleofilik etkilerine duyarlılık kazanır. Zincir uzunluğu ile ters orantılı reaktif gösteren bu polimer, kovalent bağ ile amino asitlerin fonksiyonel grupları ile bağlanır ve yapışkan (adeziv) özellik kazanır. Sıvı formları

doku içine daha iyi penetre olarak yara veya dokunun tüm yüzeyine ulaşır ve daha güçlü yüzey etkileşimi ve daha etkin bağ oluştururlar. Daha alt dokulara da ulaşarak mekanik bağın daha dayanıklı olması sağlanır. Farklı monomerler ile sentezlenen bu yapıştırıcılar dokulara farklı afiniteler göstererek farklı adeziv etkiler oluşturulabilir. Adeziv özellik alkil uzunluğu ile ters orantılı olduğu için butil siyanoakrilat gibi kısa zincirli türevler, oktil siyanoakrilat gibi uzun zincirli türevlerden daha güçlü polimerize olur ve dah etkin yapıştırıcı etkinlik oluştururlar. Uzun zincir ise daha belirgin fleksibilite (esneklik) sağlayarak kopma direncini artırır (37-40).

Zayıf mekanik özelliklere sahip olan ve ilk klinik uygulama alanı bulan metil-2-siyanoakrilat'ın ve etil-2-siyanoakrilat'ın, cerrahi kullanım alanında hızlı degradasyon (bozunma veya emilme ile) özellikleri ile çeşitli sitotoksik reaksiyonlara enden olduğu bildirilmiştir. Bu reaksiyona neden olan bozunma sırasında salınan formaldehit ve siyanoasetat sebebiyledir. Uzun zincirler daha yavaş oranda bozunarak bu etkilere daha farklı oranlarda neden olmaktadır. Bu nedenle metil ve etil türevleri kullanımı azalmış ve dokuya daha uyumlu zincirlerler polimerler oluşturulmuştur (41-43).

Polimerizasyon ile etil ve butil siyanoakrilatlar kırılğan yapı kazanır ve geniş yüzey kullanımları sınırlanır, oktil siyanoakrilat kullanımında ise daha fleksibl olmasına karşın inflamatuvar yanıtı neden olduğu saptanan olgular rapor edilmiştir (7,44).

Tüm farklı formların ve reaksiyonların yol açtığı durumlara rağmen, siyanoakrilatlar birçok ülkede onaylanmış medikal ticari ürünler halinde aktif kullanımdadır. İlk etapta cilt kesileri ve cerrahi alan kapamalarında kullanılan onaylı ürünler yaygınlaşmışken, çeşitli seyreltilerle toksik etkilerin kısmen önlendiğine dair veriler yayınlanmıştır. Yara iyileşmesinde dikiş materyalleri ile karşılaştırılmasının yapıldığı çalışmalar olmasına karşın, net üstünlüğü gösteren yeterli veri mevcut değildir. Son dekatta vücut içi kullanımına dair ticari ürünler de üretilmiş olmasına karşın vücut içi reaksiyonları henüz çalışılmaya devam edilmekte ve uzun dönem sonuçlar incelenmektedir (45-48).

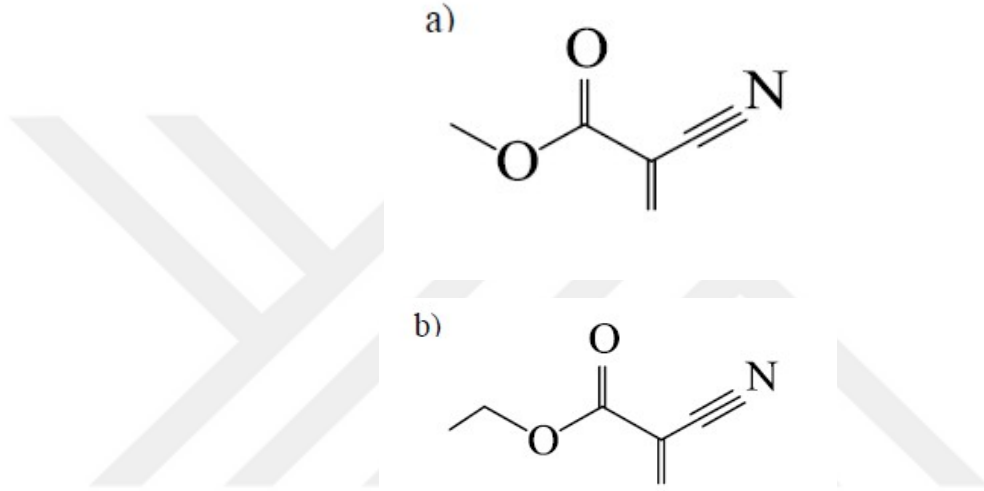
3.3.1.1 Siyanoakrilatların Tıbbi Kullanım Alanları

İlk olarak cilt kapama sistemlerinde kullnıma giren siyanoakrilatlar çeşitli polimer formları ile Amerikan gıda ve ilaç enstitüsü (FDA) onay almayı başardıktan sonra endüstriyel olarak daha etkin üretilmiş ve kullanım alanı artmıştır (38). Solunum sisteminde bronkoplevral veya trakeoözefagial fistülerin kapatılmasına dair sunulan olgularda olumlu sonuçlar alındığı raporlanmıştır (49,50). Bu bölgede yapılan cerrahi rezeksiyon sonrası anastomoz amaçlı kullanımı da araştırılmıştır (50). Kanama durdurulması amacıyla ilk fibrin tıkaçın oluşumuna yardımcı olmak, pıhtı direncini arttırmaya yönelik kullanımı en yaygın kullanım alanlarından biridir (51). Damar anastomozu sonrası dikiş yerlerinden kanamayı kontrol etmek, damar ve kalp yaralanmalarının onarımında kullanılmasına yönelik çalışmalar da sürmektedir (52). Gastrointestinal sistem kaynaklı (özefagus varisleri v.b.) kanamaların kontrolü ve tedavisinde kullanımının yanı sıra organların onarımı, omentum yapıştırılması için, safra kaçaqlarına neden olan biliyer fistül gibi durumların tedavisinde kullanılmıştır (53-55). Deneysel çalışmalarda kolon anastomozu için kullanımı araştırılmış ve basınç ve diğer etkilere karşı etkin onarımın sağlandığı vurgulanmıştır (56). Ayrıca dikiş teknikleri ile yapılan anastomozlarda kaçağın, bu sistemle daha etkin önlendiği de bildirilmiştir. Bu veriler ışığında barsak anastomozlarında etkin kullanılabileceğine dair veriler sunulmuştur (55). Özellikle enfekte vakalarda barsak operasyonları sonrası oluşabilecek kaçaqlarda ve etkin onarımın sağlanmasına yardımcı olduğuna dair çalışmalar yapılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Sıvı olması ve mikro girişimlerde ulaşım kolaylığı sağlaması ile de endoskopik girişimlerde de kullanıma uygun olduğu vurgulanmıştır (57,58). Göz dokusunda da kornea yaralanması, ülserasyonu, göz çevresi cilt dokularının tamirinde ve göz cerrahisinin çeşitli alanlarında da etkin kullanım rapor edilmiştir. Bu özelliklerinde mikro ve minimal invazif olmasının da bir avantaj olduğu raporlanmıştır. Ayrıca mantar enfeksiyonları nedenli göz problemlerinde de çeşitli etkileri sebebiyle etkin bulunmuştur (59). Benzeri gastrointestinal sistem hastalıkları olan çocuklarda da etkin kullanım sonuçlarının sunulması ile daha güvenli kullanım aralığı kazanmıştır. Özellikle çocuklarda anestezi gereksinimini düşürerek hasta uyumunu artırması ve hızlı ve etkin sonuç vermesi ile de dikiş tekniklerine alternatif olarak önerilmiştir.

Yanık nedeniyle hastanede izlenen çocuk hastalarda da uygulama güvenliği hususunda çalışmalar raporlanmıştır (60-62). Üriner sistemde de işlemler sonrası üre kaçağının önlenmesi, renal vasküler problemlerde endovasküler tedaviye uyarlanabilmesi ile tedavi amaçlı kullanımı araştırılmıştır. Böbrek kistik hastalıkları ve tümörlerinde de kullanımına dair raporlar sunulmuştur (63,64). Serebral ve nöral sistemde yapılan girişimler sonrası beyin omurilik sıvı kaçağının önlenmesi, yine bu bölgenin vasküler kaynaklı tümör ve malformasyonlarının tedavisi amacıyla kullanımına dair seriler mevcuttur. Ancak beyin dokusuna toksik etki gösterdiğine dair veriler bu bölgede güvenle kullanımını sınırlamıştır (65-67). Kas iskelet sisteminde kullanımına dair verilerde kırık onarımına dair kullanımında etkin sonuçlar bildirilmiştir. Ayrıca tendon ve kas yaralanmalarının onarımında sütür tekniklerine göre başarılı sonuçlar alınmış alternatif olarak önerilmiştir. Estetik olarak cilt kapamalarında iyi kozmetik sonuçlar alınmıştır (68,69). Sadece periferik değil kraniuma yönelik deneysel çalışmalarda da iskelet sistemi onarımına anlamlı sonuçlar vardır (70). Gerek greft stabilizasyonu gerek rinoplasti fiksasyon çalışmalarında da orta-uzun dönemde etkin sonuçlar alınmıştır. Doğumsal problemlerin tedavisinde de sunulan raporlarda, yarı damak gibi durumların onarımında kullanıldığı başarılı klinik sonuçlar mevcuttur (71-73). Deneysel modellerde vida fiksasyonu gibi ek stabilizasyon gereken durumlarda etkin sabitleme sağladığı sonucuna ulaşılmış ve anlamlı mukavemet bildirilmiştir. Endovasküler sistemler damar girişimlerini kolaylaştırmış ve bu amaçla da siyanoakrilatın damar içi kullanımı araştırılmıştır. Bu amaçla arter embolizasyonu, anevrizma onarımı, venöz tıkanma amacıyla kullanımı, psödoanevrizma gibi lokal onarım gerektiren durumlarda kullanım alanı bulmuştur. Travmatik ve girişimsel işlemler sonrasında oluşan vasküler yaralanmalarda da elektif acil müdahalelerde kullanılmış ve son derece başarılı sonuçlar raporlanmıştır (75-77). Dental girişimler sırasında da oral greft onarımı ve fiksasyonu, diş eti hastalıklarında, mukoza ve gingiva tamirinde başarılı sonuçlar elde edilmiş ve konvansiyonel tedavilere iyi bir alternatif olarak önerilmiştir (78).

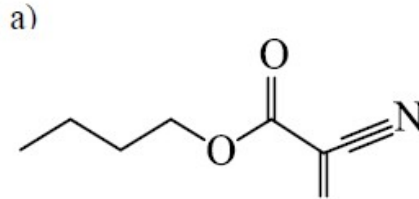
3.3.1.2 Siyanoakrilat Bazlı Doku Yapıştırıcıların Fiziksel Ve Kimyasal Özellikleri

Tıbbi amaçlı ilk kullanılan siyanoakrilat bazlı doku yapıştırıcıları metil ve etil siyano akrilat türevleri olup (Şekil 1a, 1b) nitrit bazlı bu temel moleküller oda ısısında bile hızla polimerleşerek hızla bozunmaktaydılar. Ancak belirgin doku toksisitesi oluşturma ve oluşturdukları inflamatuvar reaksiyon sebebi ile bu kısa zincirli formların kullanımı kısıtlı olmuştur (6,7,80-82).

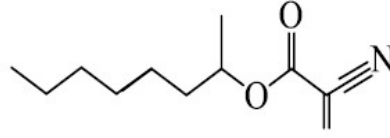


Şekil 1. a Metil-siyanoakrilat; b. Etil-siyanoakrilat bağ yapıları

Metil ve etil türevlerinin bu dezavantajları daha uzun zincirli yavaş degrade olan formların araştırılmasına neden olmuştur. Bu amaçla, isobutil, butil, n-heptil, trifluoroisopropil, pentil, heksil, oktil türevleri sentezlenmiştir. Oluşturulan monomerlerden en sık butil ve oktil (şekil 2 a,b) formları karşılık bulmuş ve güncel kullanıma girmiştir (80-82).



b)



Şekil 2a.N-butil- siyanoakrilat, b.2-oktil-siyanoakrilat

Daha az toksik ve farklı polimerizasyon etki gösteren bu formlarda polimer siyanoasetat ve formaldehite ayrışır. Bu metabolizasyon süreci yıl boyunca devam ederek, metabolitler vücuttan yavaş şekilde itrah edilir. Reversibil olan polimerizasyon süreci hatalı uygulamalarda geri çevrilmek üzere aseton, asetonhidril ve benzeri uygulamalarla, dokudan yapıştırıcı dokudan uzaklaştırılabilir (82-84).

3.3.1.3 Doku Reaksiyonları

Uygun bir doku yapıştırıcısı öncelikle karsinogenez özellikte olamamalı, dokuda ileri inflamatuvar reaksiyon oluşturmayıp, biyolojik süreci bozmamalı ve uygun şekilde vücuttan atılabilmelidir. Fiziksel olarak ile uygun yapışkan mukavemete sahip olup gerekli direnci gösterebilmelidir. Bu özellikleri tümü ile optimal sağlayan bir yapıştırıcı olmamakla birlikte kabul edilebilir sınırlarda reaksiyon veren testlerde sınanarak uygulamaya sunulabilmektedir (85,86).

En temel reaksiyonlar, hızlı başlayan akut inflamatuvar süreç, hücre ve doku nekrozu, yabancı cisim reaksiyonu, endotel fibrozis ve nekrozu olarak bilinmektedir. Optimal özellikler siyanoakrilat türevleri ile de sağlanamamakla birlikte, özellikle butil ve oktil formları kabul edilebilir test sonuçları vermektedir (83,87).

Toksisite hızı ayrışma hızı ile ilişkili olduğu için uzun zincirli yavaş ayrılan türevler daha az toksik olarak belirlenmiştir. Bu bağlamda en yavaş son ürüne dönüşen molekül n-butil formu olarak belirlenmiştir. Uygulanan dokudaki yüzey alanı, toplan uygulama miktarı doku özelliği de toksisitede belirleyici faktörler olarak nitelendirilmiştir. Örneğin kan akımından zayıf bölgelerde bozunma yavaş ve daha az toksik iken, damarsal açıdan zengin yapılar veya lenf drenajı yüksek bölgelerde toksik potansiyel artmaktadır (82,88,89).

Doku nekrozu yaptığı öne sürülen bir diğer faktörde polimerizasyon ısısıdır. Metil türevlerinde 4°C olan polimerizasyon ısısı, butil-siyanoakrilat için 1.5°C olarak bulunmuştur. Bu durumda butil formu dokuya daha duyarlı olmaktadır. Ancak ortaya çıkan bu ekzotermik ısının zararlı olmadığını savunan görüşlerde mevcuttur. Doku yayılımı daha iyi olan butil-2- formu ayrıca kullanım miktarını azalttığı için dokuda daha az reaksiyon oluşturmaktadır. Histopatolojik analizlerde ise lokal etki oluşturan butil türevlerinin daha az genel etki oluşturduğu bildirilmiştir (90-94).

3.3.1.4 Kanserojen Etki

Bazı kaynaklarda karsinogenezi arttırdığına dair özellikle metil siyanoakrilat hakkında bilgiler olmakla birlikte, uzun takip dönemi içeren sonuçlarda özellikle uzun zincirli türevlerde karsinojen potansiyel saptanmadığı bildirilmiştir (94,95).

3.3.1.5 Antibakteriyel Aktivite

Özellikle bu alanda yapılan birçok çalışma siyanoakrilatların çeşitli oranlarda geniş spektrumlu antibakteriyel aktivite gösterdiği sonucuna varılmıştır. Bu durumda da steril alanlarda daha güvenli tıbbi kullanım olanağı sağlamıştır. Bu duruma neden olan mekanizmalar hakkında yapılan çalışmalar çeşitli son ürünler ve polimerizasyon ısısı üzerinde durmuştur. Koklarda hem gram (+), hem (-) kolonilere karşı antibakteriyel aktivite saptanırken, butil türevlerin (-) kolonilerde zayıf bağlanma nedeniyle, zayıf antibakteriyel etkinlik gösterdiği belirtilmiştir. Hem aerobik, hem de aneorobik bakterilere karşıda antibakteriyel etkinlik saptanmış olup, bu etkinin faydalı olabileceğine dair kullanımı hususunda çalışmalarda sunulmuştur. Bu antibakteriyel etki kontaminasyon çalışmalarında da araştırılmış ve malzemenin kontamine olmadığı belirtilmiştir. Bu özelliği ile de ilgi çeken siyanoakrilatların kullanımı hususunda araştırmalar popülerite kazanmıştır (96-98).

3.3.1.6 Adezivite Özellikleri

Uygun doku yapıştırıcısının belirli çekme, germe, vizikozite, esneklik, germe, sıyırma fonksiyonlarına sahip olması istenmektedir. Bu özellikler kullanılacakları dokuları ve girişimlerdeki istenilen konsantrasyonların miktarının belirlenmesi açısından önemlidir. Bu yapıştırıcı etki hemostazın sağlanmasının istendiği durumlarda da önem kazanmaktadır. Siyanoakrilat türevlerinin dokuya yapışma özelliği OH⁻ iyonları ile verdiği tepkime sonucu oluşmaktadır. Bu özellik sıvı ortamlarda yapışma kabiliyeti sağlayan cerrahi kullanım açısından avantaj oluşturmaktadır. Ancak kontrollü yapıştırma için dokuya temas önemlidir ve bu yüzden aktif akışın kontrolü önemlidir. Aksi takdirde kontrolsüz bir yapışma sağlanarak optimum sonuç alınamaz (6,7,79,99).

3.4. Biyouyumluluk Testleri

Biyouyumluluk testleri kullanılacak maddenin organizmaya verdiği zararın tolere edilebilmesine dair yapılan çalışmalardır. Organizmada istenmeyen sonuçlar doğuran, geri dönüşümsüz problemlere yol açan maddelerin tıbben kullanımı sakıncalıdır. Bu nedenle dokuya en uygun, istenilen sonucu yan etki oluşturmayan maddeler tıbbi malzeme olarak sunum hakkı kazanır. Bu kapsamda hem ilaç olarak hem medikal malzeme olarak kullanılan endüstriyel ürünler bu testlere tabi tutulur ve temel kriterleri karşılayanlar bazı sınıflamalara tabi tutularak üretilmesine ve kullanılmasına onay verilir (19,100,101).

Bu testler temel olarak akut toksisite, sistemik toksisite, irritasyon, hemolitik etki, sensitizasyon, trombojenite ve daha ileri olan genotoksisite, karsinogenez, gelişimsel ve üreme toksisitesi gibi testleri içerir. Bu testlerin belli standartlarla sınırlandırmaları mevcut olup, bu sınırlara uyan malzemeler klinik kullanıma girebilir (102).

3.4.1. Biyomalzemelerde Hemolitik Etki Testi

Biyomalzemelerin hemolitik etkisini değerlendirerek vücut içerisindeki oluşturacağı hemoliz oranının belirlenmesinde kullanılır. Bu hususta çeşitli standardizasyon sistemleri geliştirilmekle birlikte en çok kabul gören sistem, ASTM kılavuzunca oluşturulmuş raporda, malzemelerin hemolitik özelliklerinin değerlendirilmesi için standart uygulama olarak tariflenmiştir. Deneysel olarak oluşturulan gruplarda kullanılan deneğin öncelikle standart hemoglobin düzeyleri belirlenir. Daha sonra bu deneklerden alınan kan tüplerinde tamponlu çözeltilerde seyreltilir ve materyal grubu, pozitif ve negatif kontrol grupları oluşturularak, santrifüj sonrası spektrofotometre ile absorbans ölçülür. Hemoglobin konsantrasyonundan, hemoliz indeksi hesaplanır ve her hemoglobin konsantrasyonundan çözeltili seyreltisi çıkarılıp pozitif kontroldeki hemoglobin konsantrasyonuna göre yüzde olarak hesaplanır ve sonuç yüzde birim olarak ifade edilir. Membranlar hemoliz indeksine (HI) göre; hemolitik olmayan (HI% 0-2), hafif hemolitik (HI% 2-5) veya hemolitik (HI>% 5) olarak sınıflandırılır (103).

3.4.2. Biyomalzemelerde İrritan Etki Testi

Kullanılan biyomalzemenin cilt altı irritan etkisini belirlemek amacıyla kullanılır. Çeşitli seyreltilerde hazırlanan biyomalzeme ekstraktı, traş edilmiş deneklere 5 ayrı noktaya enjekte edilerek, 24. , 48. ve 72. saatlerde cilt üzeri kızarıklık (eritem), ödem veya daha ileri nekroz benzeri lezyonlar açısından kontrol edilir. Buradan alınan sonuca göre lezyonlar sınıflanarak puanlanır ve ortalama skor 1 den küçükse malzemenin irritan olmadığı kabul edilir (104,105).

3.4.3. Biyomalzemelerde Sensitizasyon Testi

Kullanılan biyomateryalin, deneysel modellerde cilt üzerine hazırlanmış ekstraktlarının uygulanmasıyla araştırılır. Test ile araştırılmak istenen hayvan modeli üzerinde test edilen materyalin deride aşırı duyarlılığa neden olup olmadığının değerlendirilmesidir. Deri bütünlüğü bozulmamış sağlıklı deney hayvanlarında sırt ve kafa bölgesi traş edilerek ekstraktın deri ile teması sağlanır ve temas indüksiyon

ve yarışma fazı olarak belirlenen 7 ve 14. günlerden sonra değerlendirme yapılarak, 24-48 içerisinde derideki değişiklikler değerlendirilir. Değişiklik sınıflandırılarak, değişim bulunmayan materyallerin sensitizasyon oluşturmadığı kabul edilir (104,105).

3.4.4. Biyomalzemelerde Sistemik Toksikite

Kullanılacak biyomateryalin intravasküler veya intraperitoneal olarak deney hayvanına uygulanmasını ve sonrasında deneklerin toksikolojik açıdan gözlemlenmesine dayanır. Amaç uygulanacak materyalin sistemik etkilerinin takibidir. Hayvanların, vücut ağırlıkları, ani sağlık bozuklukları, ölüm gibi durumlar takip edilir (106,107).

3.4.5. Biyomalzemelerde sitotoksikite

Kullanılacak biyomateryalin hücrel etkileri ve toksisitesi *invivo* veya *invitro* yöntemlerle değerlendirilmektedir. *Invivo* değerlendirme için hücre kültürleri ile yapılmakta olup sitotoksikite değerlendirilmesinde tetrazolyum bileşikleri gibi çeşitli maddeler kullanılmaktadır (108,109). Burada hedef aktif metabolizmaya sahip canlı hücrelerin metabolik aktiviteleri üzerinden değerlendirme yaparak, biyomateryalin hücre metabolizmasını ne yönde değiştirdiğinin anlaşılmasıdır. Diğer yandan direk *invitro* çalışmalarla da biyomateryalin hücreler üzerine etkisi ve toksisitesi araştırılabilmektedir. Bu araştırmalarda daha çok karaciğer, kas hücreleri gibi metabolik daha aktif hücrelerin olduğu organlar üzerine araştırmalar tercih edilmektedir. Biyomateryalin direk kendisi veya ekstraktı çeşitli konsantrasyonlarda enjekte edilerek 24. , 48. ve 72. saat gibi aralıklarda alınan doku biyopsilerinde histopatolojik olarak yapılan incelemelerde, inflamatuvar cevap, hücre apoptozisi veya diğer olaylar incelenerek çeşitli skorlama sistemleri ile değerlendirilir. Sonucunda hücrenin temel canlılık fonksiyonunu etkilemeyen materyallerin sitotoksikite yapmadığı kabul edilir (109) .

3.4.6. İmplantasyondan Sonra Lokal Etki Testi (Dermal,Muskuler)

İmplantasyon testi ilgili bir hayvan modelinde test edilen solid-nondegradable, degradable veya non-solid malzemenin test edilen materyalin son kullanım alanına bağlı olarak deri altı ya da kas içi implante edilmesi ve lokal olarak deri altı , kas doku ve bölgeyi drene eden lenf düğümlerinde meydana gelebilecek patolojik değişikliklerin değerlendirilmesi esasına dayanmaktadır (110).



4. GEREÇ ve YÖNTEM

Deneysel hayvan modeli üzerinde test edilen materyalin cilt altı, kas dokusu ve damar içi reaksiyonlarının değerlendirilmesi hedeflenerek cerrahi bir yapıştırıcı olarak kullanılan N- butil 2 siyanoakrilatın (VinierA®, Noegenix , Ankara, Türkiye) cilt altı, kas içi ve damar içi uygulamalarında irritasyon, sensitizasyon ve sitotoksik etkilerinin araştırılması amacıyla deney hayvanı olarak erkek Albino Wistar cinsi ratlar çalışmaya alınmıştır. Çalışma öncesi Dicle Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulundan etik onay alınarak, deneyin tüm aşamaları hayvan hakları yönergesine uyularak tasarlanmış ve gerçekleştirilmiştir.

Bu amaçla çalışmaya 16 adet sağlıklı Wistar Albino cinsi erkek (250 ± 5 gram) yetişkin rat dahil edilmiştir. Denekler çalışmaya başlamadan önce 2 hafta boyunca laboratuvara habitüe edilmiştir. Tüm gruplar 12 saat aydınlık/ 12 saat karanlık siklusünde, klima kontrollü odada, 24 ± 1 °C sıcaklıkta ve %60 nemde barındırılmıştır. Hayvanların beslenmesinde standart pellet yemi, şehir içme suyu ve her bir gruba karşılaştırılacak ilgili madde oral olarak diyetine eklenmiştir.

Deri bütünlüğü bozulmuş hayvanlarda deri hassasiyeti oluşabilecek ya da normal renk dışında deri rengine sahip olan örneklerde test sonucu değişebileceği için örneklerde bu özellikler olmamasına dikkat edilmiştir. Test öncesinde hayvanların sırt uygulama bölgeleri tıraş edilmiş ve cilt altı enjeksiyon yapılacak, sağ bacak kas içi ve kuyruk veni damar içi enjeksiyon için dezenfekte edilmiştir.

Gruplandırma:

Ratlar randomize şekilde 4 gruba bölünerek, deney sonuna kadar sekizerli kafeslerde tutulmuştur. Gruplar aşağıdaki şekilde planlanmıştır:

Kontrol grubu (grup 1, n:4): Bu gruba sadece belirtilen şekilde (Test öncesinde hayvanların sırt uygulama bölgeleri tıraş edilecek ve cilt altı enjeksiyon yapılacak, sağ bacak kas içi ve kuyruk veni damar içi enjeksiyon için dezenfekte edilmiştir.) serum fizyolojik 0.3 ml enjeksiyon yapılmıştır ve üç gün boyunca 24., 48. ve 72. saatlerde irritasyon, sistemik toksisite, sensitizasyon gibi gözlemlsel değerlendirmeler yapılarak, 3. günden sonra sakrifiye edilerek enjeksiyon

bölgelerinden elde edilen doku örneklerinde histopatolojik olarak doku incelemesi yapılmıştır.

Çalışma grubu (grup 2, n:9): Bu grup çalışma grubu olarak planlanıp belirtilen şekilde (Test öncesinde hayvanların sırt uygulama bölgeleri tıraş edilecek ve cilt altı enjeksiyon yapılacak, sağ bacak kas içi (resim 1a) ve kuyruk veni damar (resim 2a) içi enjeksiyon için dezenfekte edilmiştir.) Grup 3 (n:3) eşit alt gruba ayrılarak, ilk grup; cilt irritasyon, ikinci grup; sensitzasyon ve üçüncü grup; hücresel sitotoksisite, implantasyon değerlendirilmesi için planlanmıştır (implantasyon için erken sonuç değerlendirmesi hedeflenmiş, ratlar 7 gün bekletilmeyerek 3.gün sonunda doku analizleri yapılmıştır.). N-2-butil syanoakrilat 0.3 ml enjeksiyon yapılmış ve sonrasında üç gün boyunca 24., 48. ve 72. saatlerde irritasyon, sistemik toksisite, sensitizasyon gibi gözlemsel değerlendirmeler yapılarak, 3. günden sonra sakrifiye edilerek enjeksiyon bölgelerinden elde edilen doku örneklerinde histopatolojik implantasyon kontrolü olarak doku incelemesi yapılmıştır.

Alınan tüm gruptaki dokularda ışık mikroskopunda kontrol grubundaki normal histoloji saptanmıştır. Daha sonra çalışma grubunun dokuları histopatolojik olarak kesitlere ayrıldıktan sonra histopatolojik olarak hematoksilin eozin ile boyanarak, ödem, hücresel bozulma ve inflamatuvar hücre artışı, apaotozis, nekroz ve hücresel şişme değerlendirilmiştir. Mevcut durum Uluslar Arası Standardizasyon Organizasyonu (ISO) standartları çerçevesinde normal doku ile karşılaştırılmıştır. ISO standartları deney basamaklarında açıklanmıştır.



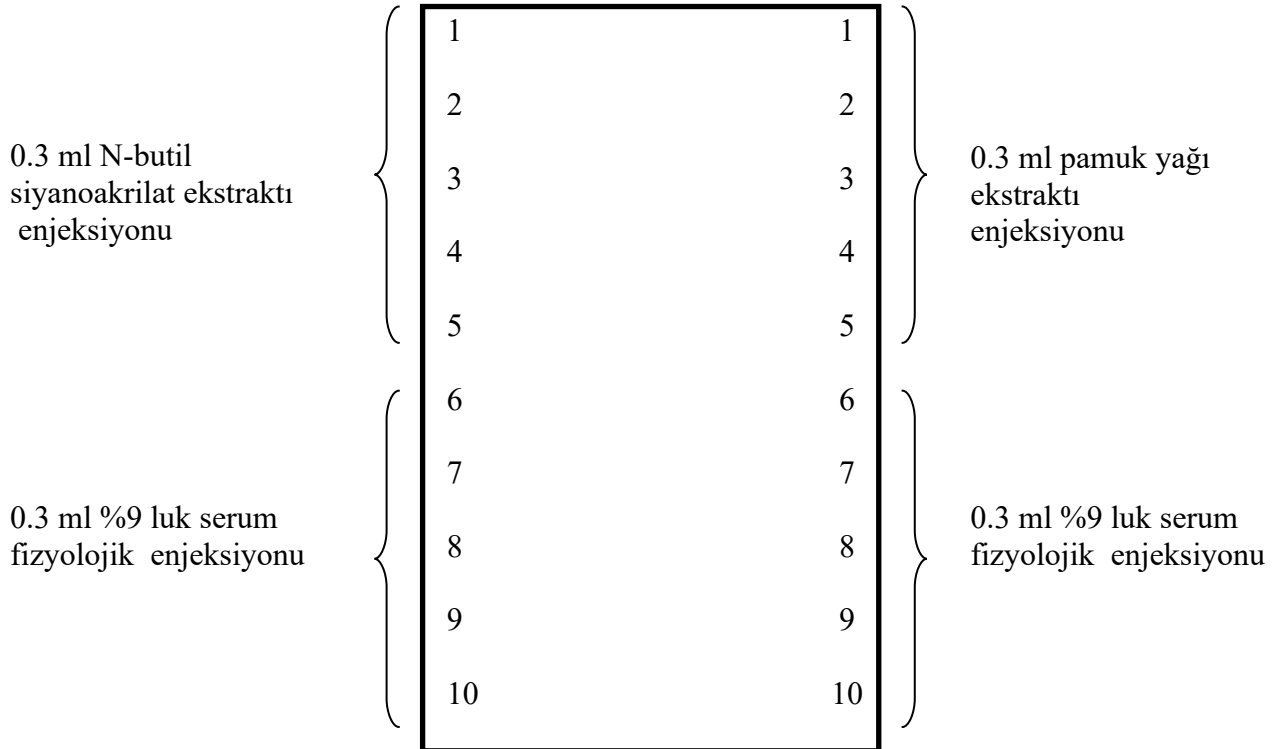
Resim 1a, Sağ bacak intramuskuler enjeksiyon, 1b, Kuyruk veni hazırlığı ve intravenöz enjeksiyon

4.1 İrritasyon (İntrakutanöz reaktivite) Testi:

İlk çalışma grubunda bulunan deneklerin sırt kısmındaki tüyler çalışmadan 1 gün önce temizlenerek iritasyon değerlendirilmesi için ayrılmıştır. Biyomateryal ekstraktının intrakutanöz enjeksiyonuna dayanan çalışma, Uluslar Arası Standardizasyon Organizasyonu (ISO) tarafından belirlenen, ISO-10993-10:2010; Medikal malzemelerin biyolojik değerlendirilmesi, kısım 10: İritasyon ve cilt sensitizasyonu, ISO-10993-12:2012; Örnek hazırlanması ve referans materyalleri uyarınca planlanmıştır (104,105).

N-2-butil siyanoakrilat ekstrakt haline getirilmesi; Sıvı formda medikal kullanıma hazır siyanoakrilat solüsyonları, 2-propranolol solventi içeren kapların içerisine eklendi. Solüsyonlar 70 °C de 24 saat boyunca ekstraksiyon oranı 3 cm²/ml solvent olacak şekilde ISO 10993-12:2012 ye göre hazırlandı. Ekstraktlar deney öncesi LC-ampullere aktarılmadan önce 0.45 µm naylon filtreden süzülerek partikülsüz hale getirildi. Ekstraktın 0.3 ml emdirilmiş spançlar, aşağıda belirtildiği gibi traş edilmiş 10 bölgeye uygulanmıştır (şekil 3). Karşı bölgeye ise % 0.9 luk serum fizyolojik veya pamuk yağı 0.3 ml enjeksiyonu uygulanmıştır (şekil 3).

Baş Kısmı



Şekil 3. ISO-10993-12:2012; Örnek hazırlanması ve referans materyalleri uyarınca biyomateryallerin irritasyon testi uygulaması

Uygulamayı takiben cilt durumları hemen not edilmiş ve cilt üzerindeki eritem ve ödem 24, 48 ve 72. saatte karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir. Cilt üzerindeki reaksiyonun değerlendirilmesinde her enjeksiyon bölgesi skorlama (tablo 1) sistemine göre puanlanmıştır. Üç gün sonunda 72 saatlik derecelendirmeden sonra, tüm eritem dereceleri artı 24 saatlik, 48 saatlik ve 72 saatlik ödem dereceleri, her bir test numunesi veya her bir hayvan için kontrol için ayrı ayrı toplandı. Her bir hayvan üzerinde bir test numunesinin veya boşluğun skoru, toplamların her birinin 15 [3 puanlama süresi x 5 test veya boş numune (serum fizyolojik) enjeksiyon bölgesi] ile bölünmesi için hesaplandı. Her test numunesi ve her bir karşılık gelen boşluk için genel ortalama skor, dört hayvana ait skorları eklemek için dörde bölündü. Son test örnek skoru, boşluk skorunu test örnek skorundan çıkartarak elde edildi. Bu teste göre son test örnek puanı 1, 0 veya daha az ise, testin gereksinimleri karşılanır ve irritan olmadığı şeklinde yorumlanır (104,105).

Tablo 1. İrritasyon incelemesinde cilt lezyonları değerlendirme sistemi

Reaksiyon	Skorlama
<u>Eritem ve Skar değerlendirilmesi</u>	
Eritem yok	0
Çok hafif eritem (kızarıklık)	1
Hafif eritem	2
Orta ileri eritem	3
Ciddi eritem ve skar oluşumu	4
<u>Ödem Formasyonu</u>	
Ödem yok	0
Çok hafif ödem (belli belirsiz şişlik)	1
Hafif ödem (şişlik kenarları belirgin)	2
Orta ileri ödem (yaklaşık 1mm şişlik)	3
Ciddi yaygın ödem (sınırları 1mm'den ileri)	4

4.2 Dermal Sensitizasyon Testi:

Bu analizin içeriği “Deri Sensitizasyonunun Saptanması” olarak belirlenip, Çalışma Protokolleri “Biyomateryal ekstraktının intrakutanöz enjeksiyonuna dayanan çalışma, Uluslar Arası Standardizasyon Organizasyonu (ISO) tarafından belirlenen, 1099-10:2009; Medikal malzemelerin biyolojik değerlendirilmesi, İrritasyon ve gecikmiş tip hiper sensitivite, ISO-10993-12:2012; Örnek hazırlanması” standartlarında belirtilen aşamalara göre oluşturulmuştur. Çalışma örnekleri alt grubu 2 de bulunan denekler çalışmaya dahil edilmiştir (104,105).

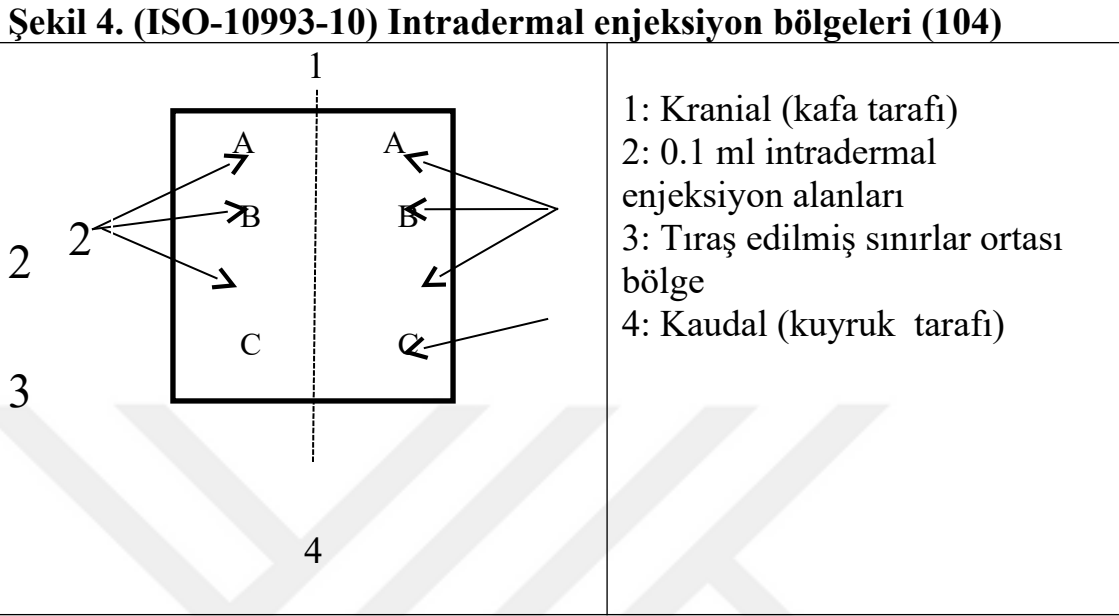
Deri bütünlüğü bozulmuş hayvanlarda deri hassasiyeti oluşabilecek ya da normal renk dışında deri rengine sahip olan örneklerde test sonucu değişebileceği için örneklerde bu özellikler olmamasına dikkat edildi. Test öncesinde hayvanların sırt uygulama bölgeleri tıraş edildi (Resim 2a.,b.).



Resim 2a. Ratların hazırlanması, b. Sırt bölgelerinin tıraş edilerek deneye hazırlanması

Ratların tıraş edilmiş bölgelerine, şekil 4 de gösterildiği üzere enjeksiyon bölgelerinin (A,B ve C), her bir hayvana aşağıdakilerden her biri 0,3 ml intradermal (cilt atı) olarak enjekte edildi. A bölgesi: 50:50 hacim oranı Freundun tam adjuvantı ile fizyolojik tuzlu su
B bölgesi: Test materyali (Seyreltilmemiş ekstresi) tek başına kontrol örneklerine enjekte edilir.

C bölgesi: B bölgesinde kullanılan konsantrasyonda test örneği, 50:50 (hacim oranı) Freundun tam adjuvantı ile fizyolojik tuzlu su (%50) emülsiyonu



Lokal İndüksiyon Fazı: Intradermal indüksiyon fazının tamamlanmasından 7 gün sonra, Her bir hayvana yaklaşık 8 cm² lik gazlı beze emdirilmiş test örnekleri ile lokal (yerel) uygulama yapıldı. Uygulamadan 48 saat önce deri %10 luk sodyum dodesil sülfat ile iritasyon oluşmaması için ön işleme tabi tutuldu. Lokal uygulamaya 48 saat sonra son verildi.

Yarışma Fazı: Yarışmalı tüm test ve test örnekli kontrol hayvanları lokal indüksiyon fazının tamamlanmasından 14 gün sonra C bölgesindeki konsantrasyonda test numunesine batırılmış uygun yamalar kullanılarak, indüksiyon aşamasında tedavi edilemeyen alanlarına doğrudan yerel olarak kontrol ve test örnekleri uygulandı. 24 saat sonra pansuman ve yamalar çıkarıldı (105).

Örneklerin Gözlenmesi: Pansuman çıkarıldıktan 24-48 saat arasında kontrol hayvanları ile testin yarışmalı deri bölgelerinin kontrolü inspeksiyon ile gözlemlendi. İyi bir aydınlatma ile deri bölgesi değişiklikleri izlenerek deri reaksiyonları değerlendirildi. Her yarışmalı alan ve zaman aralığı için Tablo 2 de verilen

Magnusson ve Kligman ölçeğine göre eritem (kızarıklık), ödem (şişlik) cilt reaksiyonları tanımlandı (104).

Tablo 2. Magnusson ve Kligman ölçeği (ISO 10993-10)

Yama Testi Reaksiyonu	Not Skalası
Görünür Değişiklik Yok	0
Ayrık veya Yamalı Eritem	1
Orta Dercede yay Bitişik Eritem	2
Yoğun Eritem ve Şişlik	3

Tüm sonuçlar her üç denek için değerlendirilerek konfirme edilmiş ve ortalama sonuç alınmıştır.

Ayrıca tüm denekler sakrifiye edildikten sonra intrakutanöz enjeksiyon bölgelerinden doku örnekleri alınarak histopatolojik değerlendirme yapıldı. Tüm dokular değerlendirilirken normal doku örnekleri ile karşılaştırıldı.

4.3. Hücresel sitotoksosite (intramusküler enjeksiyon) testi:

İkinci çalışma grubunda bulunan deneklerde intramuskuler enjeksiyon için sağ femoral bölgeleri tıraş edildi. Femur üzerinden 3 ml intra muskuler enjeksiyon yapıldı. İşlemden sonra tüm örneklerin 72 saatinde enjeksiyon bölgesinden kas doku örnekleri alınarak histopatolojik olarak değerlendirildi. Nekroz, apoptozis ve inflamasyon açısından normal doku örnekleri ile karşılaştırıldı (106,108,109).

4.4. Sistemik toksisite (intravenöz infüzyon) ve endotel hasarı değerlendirme testi:

Son çalışma grubundaki ratların kuyruk venlerinden 0.3 ml N-2-butil syanoakrilat ekstraktı enjeksiyonu yapılarak sistemik dolaşım ile etkileşimi amaçlandı. Daha sonra tüm örnekler, 24., 48. ve 72. saatlerde gözlenerek genel durum bozukluğu, vücut ağırlıkları, ani sağlık bozuklukları, ölüm gibi durumlar takip edilerek not edildi.

Çalışma sonunda tüm denekler sakrifiye edilerek vasküler doku örnekleme için vena kava dokuları çıkarıldı. Tüm dokular normal doku örnekleri ile kıyaslanarak değerlendirme yapıldı (107).

4.6 Histopatolojik İnceleme:

Tüm dokular histopatolojik olarak kesitlere ayrıldıktan sonra histopatolojik olarak hematoksilin eozin ile boyanarak, ödem, hücresel bozulma ve inflamatuvar hücre artışı, apoptozis, nekroz ve hücresel şişme değerlendirildi. Sonuçlar değerlendirilirken, normal doku incelemeleri baz alındı (111,112).

4.6. İmplantasyon Testi:

Sağ femoral bölgede intramuskuler ve sırt bölgesinde intradermal ekim yapılan bölgeler, lokal olarak incelendi. Büyütme olarak x2.5 (Heine loop ile) büyütme gücünde mercek kullanılarak yapılan makroskobik muayenede, lokal etkiler incelendi.

İmplant çevresi fascia kas ve deri örnekleri alınarak histolojik incelemeler için %10 tamponlu formalinde 24 saat süreyle tespit edildi ve parafine gömülen dokulardan 4-5 µm kalınlığında kesitler alındı ve alınan kesitler Hematoksilin & Eozinle boyandıktan sonra ışık mikroskobu altında değerlendirilmeye alındı.

Daha sonra elde edilen sonuçlar iyileşme süreci ve inflamatuvar cevap skalalarına göre değerlendirildi. Bu değerlendirme de ISO 10993-6 (Annex5). Semikantitatif Histopatolojik Skorlama sistemi kullanıldı (Tablo 3a., b.) (110).

Tablo 3a,b. Semikantitatif Histopatolojik Skorlama Sistemi (ISO 10993-6)

a. İnflamatuvar cevap, b. İyileşme cevapları

Hücre Tipi/ Cevap	a. İnflamatuvar Cevap Skor				
	Polimorfonükleer	0	1	2	3

Hücreler					
Lenfosit	0	Nadir, 1-5	5-10	İleri, >10	Tam İnfiltrasyon (her alanda)
Plazma Hücre	0	Nadir, 1-5	5-10	İleri, >10	Tam İnfiltrasyon (her alanda)
Makrofaj	0	Nadir, 1-5	5-10	İleri, >10	Tam İnfiltrasyon (her alanda)
Dev Hücre	0	Nadir, 1-5	5-10	İleri, >10	Tam İnfiltrasyon (her alanda)
Nekroz	0	Nadir, 1-5	5-10	İleri, >10	Tam İnfiltrasyon (her alanda)
İyileşme Cevabı					
Neovaskülarizasyon	0	Minimal kapiller proliferasyon (1-3 vasküler tomurcuklanma)	Fibroblastik yapılarla birlikte, 4-7 kapiller oluşum	Dokularla desteklenmiş yaygın kapiller oluşum	Dokularla desteklenen yaygın kapiller oluşum
Fibrozis	0	Dar bant	Hafif kalın bant	Kalın bant	Yaygın bant
Yağ İnfiltrasyonu	0	Fibrozisle ilgili minimal yağ depoiziti	Bir çok yağlı çizgilenme ve fibrozis	İmplantasyon bölgesinde yoğun yağ hücre infiltrasyonu	İmplantı tnamaen çevreleyen yaygın yağ depoiziti

5. BULGULAR

Öncelikle 72 saat takip edilen denekler ve kontrol grubu genel durum bozukluğu, ani sağlık değişiklikleri (ishal,kusma, terleme, yemek yememe, kilo kaybı, hızlı nefes alma, vücut ısısı artışı) açısından değerlendirildi. Hiçbir denekte ölüm olayı izlenmezken, ani durum bozukluğu da kaydedilmedi. Kontroller 24., 48, ve 72. saatte tekrarlandı. . Üç gün sonra sakrifikasyon öncesi son değerlendirme yapılarak, 72 saatli gözlemlerde uygulama yapılan hiçbir grupta problem izlenmemesi üzerine N-2-Butil siyanoakrilatın sistemik toksisite oluşturmadığı kanaatine varıldı.

ISO standartlarına göre yapılan iritasyon değerlendirmesinde tablo 4 deki sonuçlar elde edildi. Bu sonuçlara göre alınan non-polar ekstre içerisinde hazırlanan çözelti ile yapılan uygulamada ortalama değer $3/4=0.75$ olarak bulundu (Tablo 4). Non-polar çözücünün karşılaştırılmasında ise sonuç $2/4=0.50$ olarak saptandı (Tablo 4). Sonuç değerlendirmesinde ekstraktın non-polar çözücünden çıkarılması ile $0.75-0.50=0.25$ değeri elde edildi (Tablo 4). Değer ($0.25<1$) 1 den küçük olduğu için N-2-Butil siyanoakrilat numunesinin cilt içi iritasyon oluşturmadığı şeklinde yorumlandı.



Tablo 4. Deneklerde izlenen iritasyon ve skorlama (24. ,48., 72. saatler)

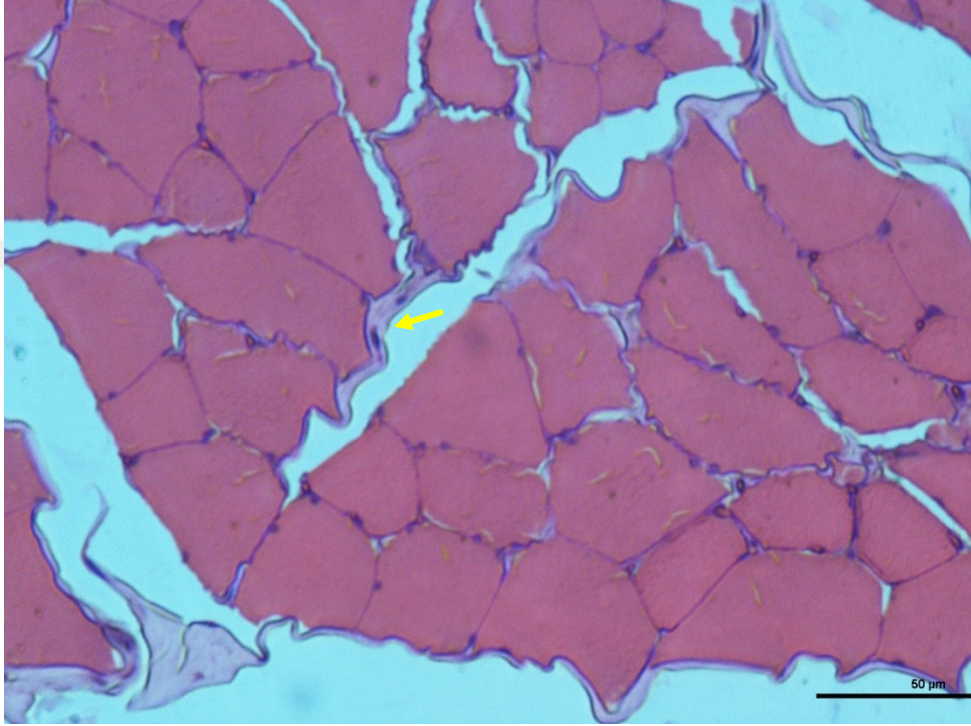
Denek Numaraları	Gözlem Süreleri (saat)	N-2-Butil siyanoakrilat ekstraktı		Non-polar Çözücü	
		Eritem/Ödem	Skor	Eritem/Ödem	Skor
1. Rat	24	0	0	0	0
	48	0		0	

	72	0		0	
2. Rat	24	5	1	4	1
	48	5		4	
	72	5		4	
3. Rat	24	4	1	0	0
	48	4		0	
	72	4		0	
4. Rat	24	5	1	5	0
	48	5		5	
	72	5		5	
Oratlama					
Skor			0.75		0.50

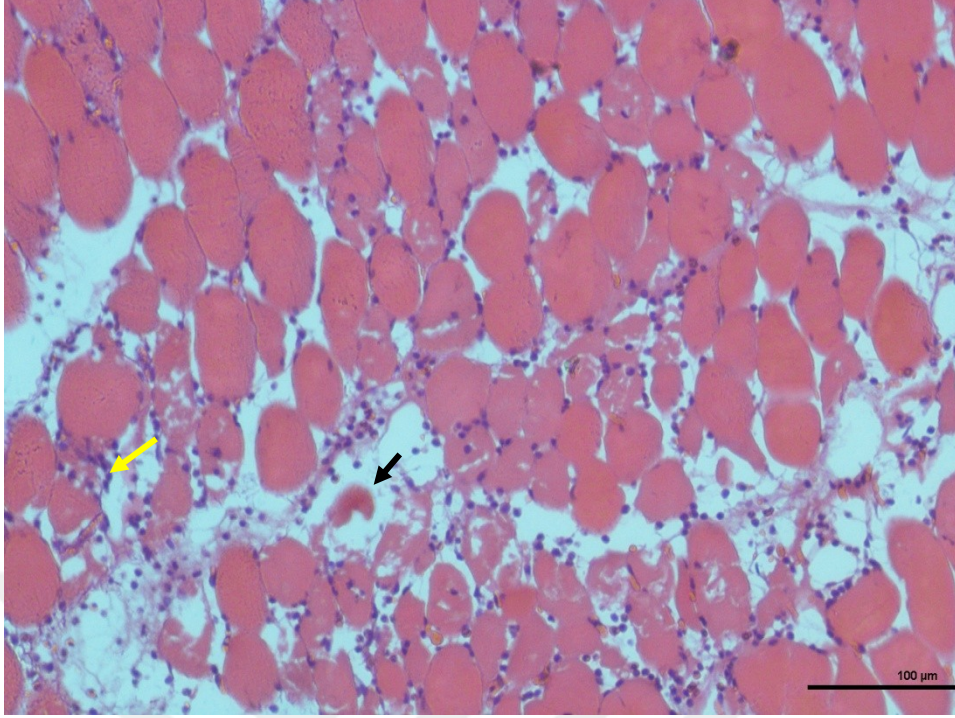
Sensitizasyon açısından gruplar değerlendirildiğinde, test edilen numuneden elde edilen ekstraksiyon solüsyonu ile deri iritasyon testi (Sonuç 4 ayrı denekle konfirme edilmiştir) uygulanmış olup, 72 saatlik gözlem süreci sonunda test sonlandırılmıştır. Klinik inspeksiyona dayalı gözlem incelemelerini içeren değerlendirme ve analiz çalışmaları sonucunda N- butil 2 siyanoakrilatın (VinierA®, Noegenix , Ankara, Türkiye) ait numune raporu ISO 10993-10 Tablo 1. Magnusson ve Kligman Ölçeği'nde verilen not skalasına göre "0" olarak belirlenmiştir. Elde edilen bu sonuç ilgili materyalin cilt sensitizasyonuna (hassasiyetine) neden olmadığı şeklinde yorumlanmıştır.

İnvivo sitotoksisite için yapılan intramuskuler, intravenöz ve intradermal enjeksiyon bölgelerinden doku örnekleme öncesi Heine x2.5 büyütme loop ile lokal olarak incelendi. Lokal olarak deri altı kapillar dolgunluk ve lenf düğümlerinde hafif derecede şişkinlik dışında herhangi bir patolojik oluşuma rastlanmadı. Prefemoral ve inguinal bölge lenf düğümleri hafif derece şişkin, bilateral uniform ve kesit yüzeyleri düzgündü. Alınan dokular ışık mikroskopisinde hematoksilen eozinle boyanarak, uygulama yapılmamış kontrol gurubundan alınan normal doku örneklemeleri ile histopatolojik olarak karşılaştırıldı.

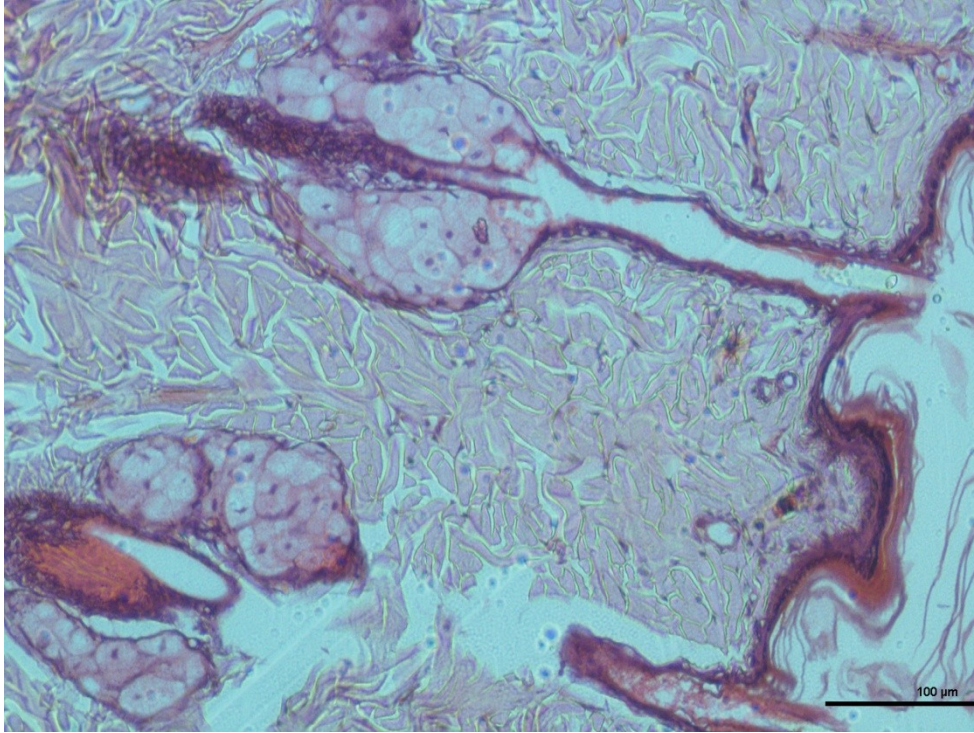
İmplantasyon amaçlı intramuskuler doku karşılaştırmaları resim 3 a ve b'de, dermal doku örneklemeleri ise 4 a ve b'de gösterilmiştir. Sonuçlar semikantitatif histopatolojik skorlama sistemi ile değerlendirildi (Tablo 5). İmplantasyon durumunda 4.75 skor ile hafif iritan olarak saptandı.



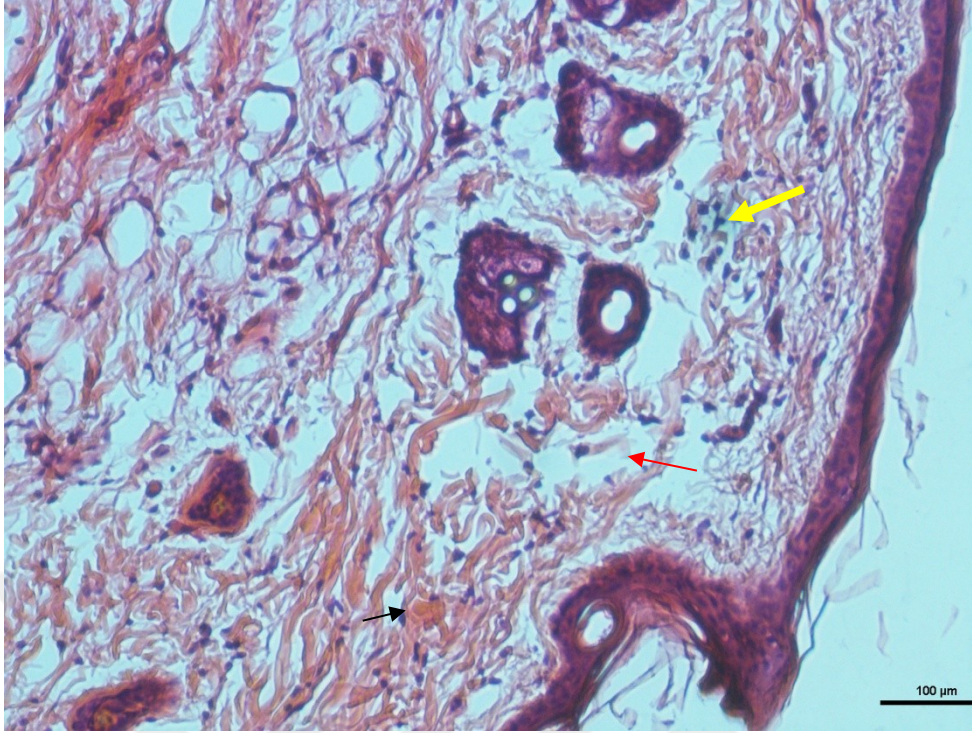
Resim 3a-Kontrol grubu kas kesiti:Kas demetlerindeki hücrelerin periferdeki dağılımı düzenli,etrafındaki bağ doku kılıflarındaki lifler ve fibroblast hücreleri normal olarak gözlendi. Hematoksilen –Eozin Bar 100µm



Resim 3b- Uygulama yapılan grubun (72. saat) kas kesiti: Küçük çaplı damarlarda hemoraji(ok),kas demetleri etrafında inflamatuvar hücre infiltrasyonu(sarı ok),kas hücreleri periferde düzenli yerleşim gösterdi. Hematoksilen –Eozin Bar 100µm



Resim 4a: Kontrol grubu dermal kesit:Epidermis tabakasında hücreler düzenli,demis tabakasında lifsel dağılım düzensiz ve sıkı bir şekilde dağılmış yağ bezleri ve kıl folikülleri normal görünümde izlendi. Hematoksilen –Eozin Bar 100µm



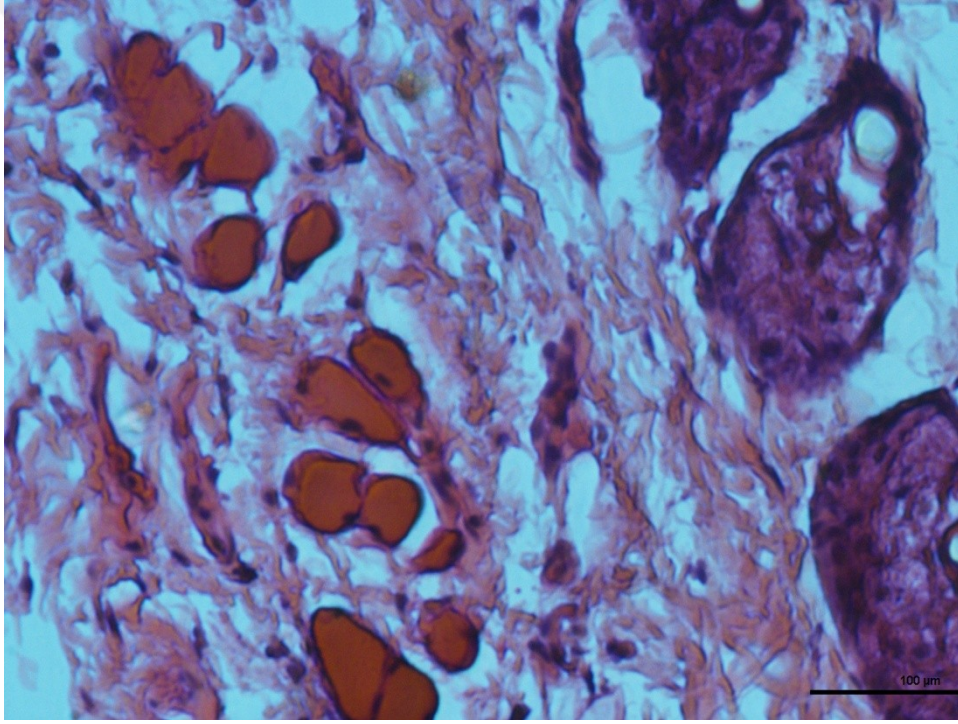
Resim 4b: Uygulama yapılan grubun (72. saat) deri kesiti:Epidermisteki hücrelerde değişiklik gözlenmez iken dermisteki retiküler tabakada inflamatuvar hücrelerin birikimi (sarı ok)küçük kapiller damarlarda yer yer hemorajiler(ok)dermisteki lifler arasında bağ dokuda artış (kırmızı ok) görüldü. Hematoksilen –Eozin Bar 100μm

Tablo 5. Semikantitatif Skorlama Sistemi

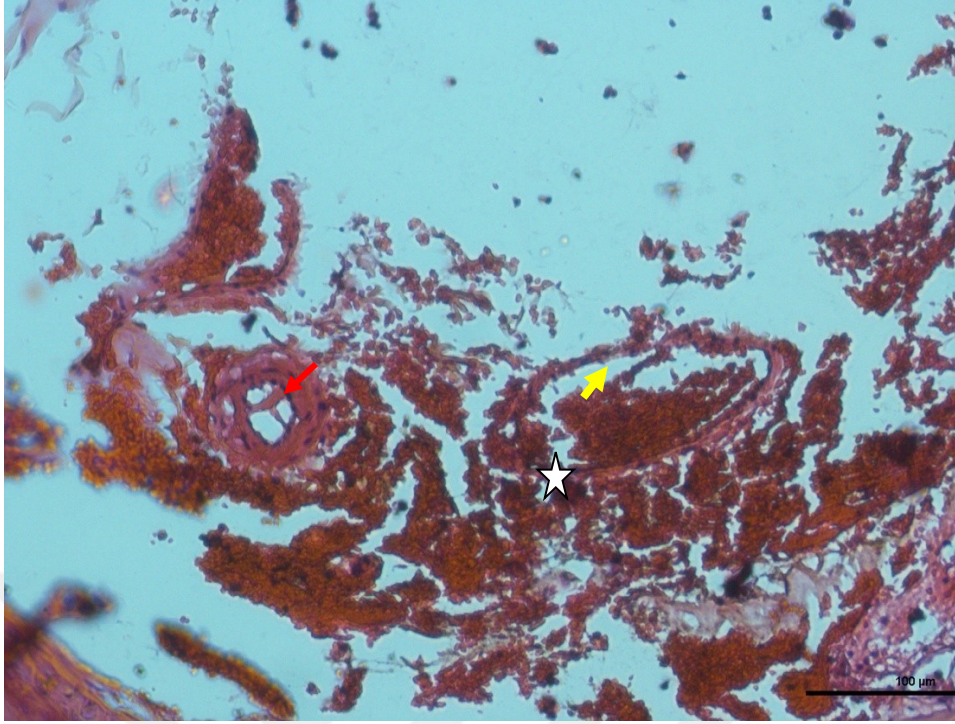
N-2.butil siyanoakrilat	Test Örneği (Çalışma Grubu)				Kontrol (Sağlıklı Örneklem)			
	1. İnflamatuvar Cevaplar							
Deney Hay. No.	I	II	III	IV	I	II	III	IV
İnflamasyon								
Polimorf	0	1	2	1	0	0	0	0
Lenfosit	1	1	1	2	0	0	0	0
Plazma Hüc.	1	0	1	1	0	0	0	0
Makrofaj	2	1	1	1	0	1	1	1
Dev Hücre	0	0	0	0	0	0	0	0
Nekroz	0	0	0	0	0	0	0	0
Ara Toplam	1	3	5	4	0	1	1	1
	2. İyileşme Prosesi							
Neovaskülarizasyon	0	0	1	1	0	0	0	0

Fibrozis	0	0	0	0	0	0	0	0
Yağ dejen/infiltrasyon	1	1	1	1	0	0	0	0
Ara toplam	1	1	2	2	0	0	0	0
Toplam	5	4	7	6	0	1	1	1
ORTALAMA	5.50				0.75			
Toplam skor implantasyon grubu ile negatif kontrol arası fark alınarak hesaplanır								
(TEST) - (KONTROL): 5.50-0.75=4.75 Skor								
Skor değerleri;								
Non-İrritan					0.0-2.9			
Hafif İrritan					3.0-8.9			
Orta Derce İrritan					9.0-15.0			
Şiddetli İrritan					>15.0			
Elde edilen 4.75 skor ile implantasyonunda materyal hafif irritan sınıfında belirlendi.								

İntravenöz uygulamada vesküler endotel yapı üzerine etkilerinin saptanmasına yönelik kuyruk veninden alınan örnekler ile yapılan histopatolojik incelemeler için Hematoksilen&Eozin boyama kullanılarak ışık mikroskopisi ile inceleme yapıldı. Kontrol grubundan yapılan normal doku incelemesi (Resim 5a) sonuçlarına göre, intravenöz N-2-butil siyanoakrilatın histopatolojik sonuçları (Resim 5b) karşılaştırıldı.



Resim 5a: Kontrol Grubu: intravenöz SF yapılan grubun damar kesitleri:Damar endotel hücrelerinde değişiklik gözlenmez iken damar etrafında minimal inflamatuvar hücreler izlendi. Hematoksilen –Eozin Bar 100µm



Resim 5b: Uygulama yapılan grubun (72. saat) damar kesiti:Damar duvarındaki endotel hücrelerinde dejenerasyon(sarı ok), bazal lamina incelmış,damar duvarında dilatasyon ve hemoraji ile birlikte konjesyon(yıldız), arteriol lümen yapısında bozulma ve hyalinizasyon (kırmızı ok) görüldü. Hematoksilen –Eozin Bar 100µm

İntravasküler N-2-butil siyanoakrilat uygulaması yapılan ratların kuyruk veninden alınan örneklerde, serum fizyolojik uygulanan ratların zıddına, damar duvarında infiltrasyon, endotel hücrelerinde dejenerasyon, damar dilatasyonu ve konjesyon, ve lümeninde bozulma izlendi. Bu özelliği ile damar da hem primer infiltratif endotel hasarı ile, hem de sekonder adezyon etkisi ile okluzyon özelliğine sahip bir materyal olarak saptandı.

Genel histopatolojik incelemeler sonucunda apoptozis ile hücresel dejenerasyon izlenmemesi,materyalin sitotoksik olmadığı ve ileri reaksiyona neden olmadığı invivo şartlarda belirlendi.



7. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda N-2-Butil siyanoakrilatın, genel yaşam faaliyetlerini bozacak akut sistemik toksisite oluşturmadığı, uygulandığı lokal bölgede sensitzasyona neden olmadığı ve cilt üzerinde lokal irritasyon oluşturmadığı, ancak her ne kadar lokal temas irritasyon oluşturmada da enjeksiyonunda minimal irritan etki gösterdiği belirlendi .Histopatoljik olarak yapılan invivo doku testlerinde apoptozis, nekroz gibi ileri hücre harabiyeti oluşturmadığı, bu nedenle yüksek düzeyde sitotoksik etkisi olmadığı düşünüldü. Ayrıca yapılan intravenöz uygulamada

kan ile polimerize olan maddenin damar duvarında oklüzyon ve infiltratif endotel harabiyeti oluşturarak lokal oklüzif etki gösterdiği saptandı.

Daha önce siyanoakrilat bazlı adezifler ile yapılan çalışmalarda çeşitli biyolojik etkileri araştırılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu sonuçlardan bazılarında bu adezif materyalin, antibakteriyel etki gösterdiği, hücrel inflamatuvar cevaba neden olduğu gibi veriler elde edilmiş ancak multisistemik etkilerinin karşılaştırıldığı fazla sayıda çalışma sunulmamıştır. Kısa zincirli siyanoakrilatların toksik ve kanserojen etkilerinin önüne geçmek için sentezlenen en gelişmiş türev olan n-2-butil-siyanoakrilat güncel olarak birçok doku, organ düzeyinde kullanılmakta ve anastomoz yapmak ya da mukavemetini arttırmak, hemostaz sağlamak, sütür gereksinimi olmaksızın fiksasyon sağlamak gibi amaçlarla sütür tekniği ve materyallerinin yetersiz kaldığı durumlarda önerilmektedir (7,113,114).

Siyanoakrilat bazlı biyoyapıştırıcıların dokuda ilk olarak akut inflamatuvar süreci tetiklediği önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Bu reaksiyonun temelinde indirgenmiş son molekül ürünlerinden olan formaldehit sorumlu tutulmuştur. Formaldehit poliansatüre yağ asitleri ile etkileşerek lipit hidroperoksit oluşumuna ve tromboksan seviyelerinde artışa neden olur. Artmış tromboksan düzeyleri ise trombozise kadar ilerleyen süreci tetikler. Kartal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada isobutil siyanoakrilatın deneysel modeller üzerinde sırt cebi oluşturarak uygulaması ile oluşturdukları modelde, mast hücre infiltrasyonu belirlenmiştir. Ancak ile sitotoksite yapmayan molekülün ilerleyen dönemde proliferasyona neden olarak uzun dönemde degrade olması ile birlikte hücre rejenerasyonunu bozmadığını öne sürmüşlerdir (115-118).

Doku yapıştırıcılarının araştırıldığı , fibrin yapıştırıcılarla yapılan çalışmalarda dikiş materyaline göre fibrin yapıştırıcının daha iyi etki gösterdiği öne sürülmüştür. Sağlıyan ve arkadaşlarının oluşturduğu deneysel modelde rat karaciğeri üzerine sutur ve fibrin yapıştırıcılar denenerek, doku yapıştırıcısının sütür materyaline göre daha iyi adezyon ve doku iyileşmesi sağladığı sonucuna varılmıştır (119).

Reckers ve arkadaşlarının çalışmasında ise siyanoakrilat menisküs yırtıklarının tedavisi açısından araştırılmış, ancak invivo yapılan bu çalışmada iyileşme sağlanamadığı saptanmıştır. Bu durum siyanoakrilatın inflamatuvar süreci tetikleyerek, doku iyileşmesini bozmasından kaynaklanabileceği söylene de, bu çalışmanın en önemli eksiklerinden birisi kullanılan siyanoakrilat türevinin belirtilmemesi olarak öne çıkmaktadır (120). Çünkü kısa zincirli siyanoakrilat türevlerinin ileri reaksiyon yaptığı bilinmektedir. Bu nedenle kullanımından vazgeçilmiştir. Uzun zincirli türevlerin ise daha kontrollü inflamatuvar yanıtı neden olarak iyileşme prosesini etkilemediği saptanmış ve endüstriyel olarak kullanıma sunulmuştur. Aksine Ayan ve arkadaşlarının N-2-siyanoakrilat ile yaptığı çalışmada menisküs yırtıklarına deneysel olarak uygulanan yapıştırıcının, mikroskopik veya makroskopik patolojiye neden olarak yara iyileşmesine engel olmadığı vurgulanmıştır (121). N-2-Butil siyanoakrilatın hem deneysel, hem de insan üzerinde etkilerinin araştırıldığı, tendon iyileşmesinde yapılan çalışmalarda, kas içi enjeksiyonunda incelendiği raporlarda ve eklem içi osteokondral kırık gibi yaygın beslenen rejeneratif dokularda yapılan araştırmalarda yara iyileşmesini bozmadığı belirtilmiştir (122-124). Benzer şekilde korneal, nöronal ve vasküler dokunun çalışıldığı raporlarda da bu bölgelerin iyileşmesini bozmadığı belirtilmiştir

(124-131). Dahası oral mukoza gibi rejeneratif kapasitenin yüksek olduğu bölge üzerine butil-siyanoakrilatın araştırıldığı çalışmalarda etkin sonuçlar elde edilmiş ve bu adezif maddenin bu bölgede dikiş materyalinden daha güvenle kullanılabilceği vurgulanmıştır (132). N-2-butil siyanoakrilatın histotoksisitesi üzerine deneysel olarak kornea üzerinde yapılmış çalışmada, bu malzemenin ciddi histotoksisite oluşturmazken, yara iyileşmesi üzerine iyi etkileri olduğu ve kornea perforasyonlarında güvenle kullanılabilceği öngörüsüne varılmıştır (133,134). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kas ve deri dokularında belirgin hücrel hasar izlenmezken, damar endotelinde tromboza bağlı kısmi hasar izlenmiş, ancak ileri reaksiyon belirlenmemiştir.

Bu tolere edilebilir ve ciddi olmayan hücrel etkiler, diğer siyanoakrilatların aksine

Uzun zincirli olmasına bağlanmış ve uzun zincir nedeniyle yavaş reaksiyon oluşturarak, daha az miktarda zararlı son ürün oluşturduğu ve bu kadar az zararlı ürünün organizmada daha kontrollü detoksifiye edildiği ve ileri sitotoksik reaksiyona yol açmadığı şeklinde yorumlanmıştır (7, 113)

Topikal ajanların cilt üzerine etkilerini belirlenmesinde, John Draize tarafından tanımlanmış Draize testi isimlendirilen temel test ve benzerleri kullanılabilir. Bir maddenin cilt üzerine etkileri (alerjik kontakt dermatit), bu maddeyle temas halinde dokuda yabancı cisim olarak algılanması ve buna karşı immünolojik aracılı verilen inflamatuvar bir deri reaksiyonudur. Testlerin potansiyel insan derisi hassaslaştırıcılarını saptamadaki duyarlılığı ve kabiliyeti, halk sağlığıyla ilgili toksisite için bir sınıflandırma sisteminde önemli olarak kabul edilir. (135) Ancak biyomateryallerin cilde temas niteliklerini değerlendirmenin yanı sıra uzun

süre cilt altı veya cilt çevresi dokularla reaksiyonunu da bilmek gerekir. Bu nedenle biyomateryallerin oluşturduğu gecikmiş tip hipersensitivitenin belirlenmesinde standardizasyon oluşturmak amacıyla “Uluslara Arası Standardizasyon Örgütü” tarafından standartlar belirlenmiştir. Bu nedenle irritasyon ve gecikmiş tip hipersensitivite içinde bir metodoloji oluşturulmuştur. Bu testi geçen malzemeler ürün güvenliğine uygun sayılır ve çeşitli şartlara göre üretilmesine izin verilir (104). Ancak endüstriyel olarak kullanıma sunulan bu malzemelerin deneysel veya klinik kullanım şartlarında oluşturduğu reaksiyonların incelenmesi de ürün güvenliğinin ve devamlılığının sağlanmasında önemlidir. Bu nedenle siyanoakrilat bazlı doku yapıştırıcıları da üretim öncesi ve sonrası değerlendirilmelere tabi tutularak çeşitli etkileri raporlarla ifade edilmiştir. İlk klinik uygulamaya giren siyanoakrilat türevleri metil-2-siyanoakrilat ve etil-2-siyanoakrilat olmuştur. Bu ürünler cerrahinin birçok alanında denenmiş ancak ilerleyen süreçte mekanik etkileri zayıf olan bu formların yüksek sitotoksik etki gösterdiği de saptanmasıyla birlikte kullanımı terk edilmiştir (6, 136-138). Sadece klinik öncesi testlerle değil klinik kullanımında raporlanan kontakt dermatit gibi reaksiyonların saptandığı klinik olgularda bu ajanların kullanılmasından vazgeçilmesinde etken olmuştur (139). Hatta sadece klinik amaçlı değil tıp dışı endüstriyel kullanım sırasında dahi bu kısa zincirli siyanoakrilat türevlerine aşırı duyarlılık rapor edilmiştir (140). Uzun zincirli türevlerin üretilmesiyle çok daha olumlu sonuçlar elde edilmiş ve yaygın üretime girmiştir. Özellikle yaygın olarak kullanılan N-2-Butil siyanoakrilatın güvenli kullanıma dair raporlar mevcuttur (141). Deneysel olarak oluşturulan bir modelde Kukleta ve ark. N-2-butil siyanoakrilat ile tavşanlara mesh fiksasyonu gerçekleştirildi ve akut faz sırasında kas dokusunda bir reaksiyon gözlemlenmedi. Bu reaksiyon dokuda toksik etki oluşturmadığı şeklinde yorumlanırken, hafif veya orta derecede inflamatuvar hücrelerle karakterize fibroblastik doku reaksiyonu

rapor ettiler. 360 gün sonra yapılan değerlendirme, fibrotik dokularda hafif bir artış gösterdi ve mononükleer hücre sayıları, bazı odaklarda daha fazla sayıda çoklu çekirdek dev hücre ile birlikte ortaya çıktı. Doksan gün sonra yapışkanın dokuda kaybolduğunu ortaya çıkardılar (142). Favard ve arkadaşlarının N-2-butil siyanoakrilatı, intravasküler alana uyguladıkları, varikozel çalışmasında, damar içi lokal inflamatuvar yanıtı trombozu tetikleyerek uyardığını ve sklerozas neden olduğunu saptamakla beraber ileri reaksiyona neden olmadığını hatta bu hasta grubunda diğer ajanlara göre daha az ağırlı bir şekilde iyileşme sağladığı rapor etmişlerdir (143). Akgül ve arkadaşlarının penil dokuda kavernöz dokuya deneysel uyguladıkları N-2-Butil siyanoakrilatın oldukça düşük yabancı cisim reaksiyonuna yol açarak doku iyileşmesinde oldukça iyi sonuçlar verdiği raporlanmıştır. (144) . N-2-butil siyanoakrilatın okluzyon amacıyla kullanımının araştırıldığı çalışmalarda histotoksik ve inflamatuvar yanıtın oldukça düşük olduğu ve enjeksiyonunda bu nedenle daha az ağırlı olduğu raporlanmıştır (145). Tüm bu veriler ışığında N-2-butil siyanoakrilat sitotoksik açıdan iyi tolere edilen genel olarak dokularda güvenle kullanılabilir bir ajan olarak önerilmiştir. (141,146). Bizim çalışmamızda da N-2-butil siyanoakrilat kas ve cilt dokusunda önceki literatürle benzer şekilde ciltte irritasyon ve gecikmiş tip hipersensitiviteye neden olmadığı saptandı. Bulgular önceki çalışmalar ile doğrulandı.

Siyanoakrilatların güvenli kullanımı ve özellikle uzun zincirli siyanoakrilatlardan olan N-2-butil siyanoakrilatın doku uyumu bu adeziv materyalin damar içi tedavi amaçla kullanımını da gündeme getirmiştir. Son dönemde özellikle venöz yetmezliğin tedavisinde gündeme gelen bu materyal, ilk insan kullanımı N-2-butil siyanoakrilat ile Almeida ve arkadaşları tarafından belgelenmiştir (2). Bu uygulamaların iki yıllık sonuçları 2015 yılında raporlanmıştır (3). Klinik şiddeti (CEAP sınıflamasına göre) C2-C4 sınıfında, safen çapı çapı 3 ila 12 mm (ortalama 6,7 mm) arasında değişen ve 0,5

saniyeden fazla reflü tespit edilen 38 hastanın raporlarını kapsayan bu çalışmada tedavi edilen damar segmentinin uzunluğu $33,8 \pm 9,1$ cm olarak bildirilmiştir. Ortalama işlem süresi 21 dakika olarak bildirilmiştir (Endovenöz lazer ablasyona (EVLA)'ya kıyasla oldukça kısa). EVLA yöntemleriyle karşılaştırılabilen 24 aylık kapanma oranları % 92.2 olarak tespit edilmiştir (147). Venöz klinik şiddet skorlaması (VCSS) üzerinden yapılan analizlerden ağrı ve ödem bulgularının takip sırasında azaldığı ve hiçbir parestezi gözlenmediği belirtilmiştir. İlk sekiz olguda (% 21.1), üç ayda spontan olarak düzelen saphenofemoral bileşkede (SFJ) yapışkan veya trombus (pıhtı) uzantısı gözlendi. Bununla birlikte, SFJ'den 3-5 cm altına ilk enjeksiyon yapıldığında artık sorun çıkmadığı öne sürülmüştür. İşlem sonrası kompresyon çorabı kullanım gereksiniminin olmaması da bir diğer avantaj olarak öne sürülmüştür. Bu çalışmada adesif olarak N-2-butil siyanoakrilat kullanılmıştır (148). Proebstle ve ark. safen çapı 3 ila 10 mm (ortalama 7.8 mm) arasında değişen ve > 0.5 saniye reflü bulunan C2-C4 sınıfında 70 hasta üzerine yapılan N-2-butil siyanoakrilat uygulamasının ilk prospektif çalışmanın sonuçlarını bildirmişlerdir (149). Tedavi edilen ven segmentinin ortalama uzunluğu 37.6 cm olarak raporlanmıştır. Ortalama işlem süresi 18.6 dakika ve 12 aylık safen oklüzyon oranı % 92.9 olarak saptanmıştır. VCSS, Aberdeen Varis Semptomu Anketi (AVVQ) skoru göz önüne alınarak semptom skalası değerlendirilmiştir ve ağrı ve ödem zamanla anlamlı gerilediği öne sürülerek ve parestezi şikayetine rastlanmadığı belgelenmiştir. SFJ'de yapışkan yayılma oranı, bir yıl içinde % 1.4 olarak bulunmuş ve proksimal enjeksiyon yerinin SFJ'den 5 cm uzakta olduğu belirtilmiştir. EVLA ile karşılaştırılabilir seviyede tatmin edici sonuçlar alındığı vurgulanmıştır. Kompresyon çorabı kullanımı gereksiniminde azalmanın da üzerinde durulmuştur. Bu çalışmada da N-2-butil siyanoakrilat yapıştırıcı ajan kullanılmıştır. Chan ve ark. (150) benzer 29 hastada ve 57 bacakta kapsamı daha düşük sonuçlar yayınladı. Daha başarısız kapanma oranları (12

aylık oklüzyon oranı% 78.5) bildirdi. Toonder ve ark. (151) farklı olarak perforatör sistem çalışmalarını sundu ve perforator venöz yetersizlik için N-2-butil siyanoakrilat uygulanmasında % 76 başarı oranı belgemiştir. Bir non-inferiorite çalışması olarak tasarlanan VeClose Çalışmasına 222 hasta dahil edilmiş ve N-2-butil siyanoakrilat uygulanması (n = 108) Radyofrekans ablasyonla (RFA) ile karşılaştırılmıştır (n = 114) (152). Çalışmaya alınan hastalar C2-C4b sınıfındaydı ve GSV çapı 3-10 mm aralığındaydı. Ortalama çap, 5.1 mm'ye karşı 4.9 ve tedavi edilen ven segmentinin ortalama uzunluğu 32.8 cm iken, siyanoakrilat ve RFA için 35.1 cm idi. Üç aylık oklüzyon oranı N-2-butil siyanoakrilat için % 99.5 ve RFA için% 96 olarak raporlandı. VCSS ve AVVQ skorundaki azalma benzer olarak bulundu (153), İki yıllık tıkanma oranları her ikisinde de % 94 olarak belgelendi (154). Siyanoakrilatın en büyük serilerinde yapılan karşılaştırmalar ise ülkemizde oluşturulmuştur. N-2-butil siyanoakrilat kullanımının (n = 154) EVLA ile karşılaştıran ilk büyük seri (n = 154) C2-C4 hastalarında, GSV çapının <15 mm olduğu prospektif bir çalışma Bozkurt ve ark. tarafından raporlanmıştır (155). N-2-butil siyanoakrilat grubunda ameliyat süresi daha kısa (15 ± 2.5 vs 33.2 ± 5.7) ve prosedür sırasında beklenen ağrı oranları daha düşüktü (3.1 ± 1.6 ve 6.5 ± 2.3). EVLA grubunda geçici veya kalıcı parestezi bulunan yedi olgu varken bu sayı N-2-butil siyanoakrilat da sıfır olarak saptandı. Bir, üç ve 12 aylık kapatma oranları EVLA için% 87.1,% 91.7 ve% 92.2 ve% 96.7,% 96.6 ve% 95.8 olarak raporlandı. VCSS ve AVVQ skorundaki azalma benzer olarak bulunmuştur. Görüldüğü üzere radyofrekans ve lazer gibi ısı yayan ve çevre dokuda hasara yol açan sistemlerin aksine, N-2-butil siyanoakrilat lokal inflamasyon ile lokal oklüzyon oluşturmakta ve sistemik reaksiyon vermemektedir. Bu nedenle intravasküler alanda kullnımı giderek artmakta ve güvenle önerilmektedir. Bizim sonuçlarımızda da nekroz oluşturmaksızın lokal inflamatuar endotel cevabı oluşturan damar içi N-2-butil siyanoakrilat uygulaması

tromboz oluşturarak etki göstermekte ve literatüre benzer şekilde dokuda ileri reaksiyona neden olmamaktaydı.

Sonuç olarak N-2-butil siyanoakrilat irritasyon ve gecikmiş tip hipersentiviteye neden olmamakta, sistemik toksik ve ileri histotoksik etki göstermemekte ve damar içi uygulamada lokal reaksiyon göstermekte idi. Bu zellikleri ile N-2-butil siyanoakrilat ve türevlerinin klinik kullnımının artacağı ve daha ileri müdahaleler için güvenli reaksiyon oranlarına sahip olduğuna inanıyoruz.



Çalışmanın Kısıtlılıkları

1. Deneysel model olması nedeniyle insan da sistemik sonuçların konfirmasyonu gereklidir.
2. Etik açıdan en az denek her gruba dahil edildiği için daha fazla sayıda sonuçla daha geniş izlemler yapılmalıdır.
3. Etik olarak kısıtlı takip süresine sahip deneyler planlanmıştır. Srenin daha uzun olduğu, geç klinik sonuçların elde edileceği, uzun dönem çalışmalara ihtiyaç vardır.
4. Ayrıca invitro çalışmalarla DNA zerine etkilerinin çalışılması ile hücresel etkileşimin daha ayrıntılı açıklanması gerekmektedir.



8. SONUÇLAR

1- Deneysel hayvan çalışmamızda çalışma grubuna ait farelerde N-2-Butil siyanoakrilat uygulaması sonrası genel durum bozukluğu kaydedilmedi ve sistemik toksisite lehine bulgu saptanmadı.

2- N-butil siyanoakrilat uygulanan grupta yapılan irritasyon değerlendirilmesinde değer ($0.25 < 1$) 1 den küçük olduğu için N-2-Butil siyanoakrilat numunesinin cilt içi anlamlı irritasyon oluşturmadığı şeklinde yorumlandı.

3- Yama testinde Magnusson ve Kligman Ölçeği'nde verilen not skalasına göre "0" olarak belirlenmiştir. Elde edilen bu sonuç ilgili materyalin akut cilt sensitizasyonuna (hassasiyetine) neden olmadığı şeklinde yorumlanmıştır.

3- Kas ve cilt altı dokuda hafif inflamasyon saptanırken, damar dokuda tromboza bağlı infiltrasyon daha belirgindi. Kas dokudan elde edilen 4.75 skor ile implantasyonunda materyal hafif iritan sınıfında belirlendi.

4- Tüm uygulama bölgelerinden alınan örneklerin hiçbirinde nekroz saptanmadı ve ileri apoptotik davranış gözlenmedi. N-butil siyanoakrilat uygulamasının histotoksik etkisi olmadığı kanaatine varıldı. Ayrıca yabancı cisim reaksiyonu ve dev hücre izlenmedi.

9. KAYNAKLAR

1. Ochsner JL. Minimally Invasive Surgical Procedures. Ochsner J. 2000; 2(3): 135–136.
2. Ronco V, Dard M. A novel suturing approach for tissue displacement within minimally invasive periodontal plastic surgery. Clin Case Rep. 2016; 4(8): 831–837.
3. Silverstein LH, Kurtzman GM. A review of dental suturing for optimal soft-tissue management. Compend Contin Educ Dent. 2005;26(3):163-6, 169-70

4. Singh PK, Degala S, Shetty S, Rai VS, Das A. To Evaluate the Efficacy and Effectiveness of N-butyl-2-cyanoacrylate glue (TRU SEAL) in Closure of Oral and Maxillofacial Laceration and Surgical Incisions. J Maxillofac Oral Surg. 2019;18(1):131-138. doi: 10.1007/s12663-018-1111-6.
5. Pujari-Palmer M, Guo H, Wenner D, Autefage H, Spicer CD, Stevens MM, Omar O, Thomsen P, Edén M, Insley G, Procter P, Engqvist H. A Novel Class of Injectable Bioceramics that Glue Tissues and Biomaterials. Materials (Basel). 2018 Dec 7;11(12). pii: E2492. doi: 10.3390/ma11122492.
6. Balçioğlu S., Alifatik Yapıdaki İzosiyanatlarla Şeker Temelli Yapıştırıcı Poliüretan Sentezi ve İn-Vitro Biyouyumluluk Özelliklerinin İncelenmesi. Yüksek Lisans Tezi. İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü. Malatya. 2015. <http://openaccess.inonu.edu.tr:8080/xmlui/handle/11616/5911>
7. Çelik D., Tavşanlarda Septal Kartilajın Anterior Nazal Spina'ya Tespiti İçin Kullanılan N-Butil-2 Siyanoakrilat (Histoacryl) Etkinliği ve Histopatolojik Değerlendirilmesi.Doktora Tezi. Şişli Etfal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi II.Kulak Burun Boğaz ve Bağ Boyun Cerrahisi Kliniği. İstanbul. 2006. http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/kbb/dr_deniz_celik.pdf
8. Bhalla R. K., Lesser T. H. C. Simple, painless, cosmetic closure of endaural incisions. The J Laryngol Otol. 2003;117:67-68
9. H.Matras. Fibrin seal: The state of the art. Joral Maxillofacial Surg.1985;43;605
10. Toriumi DM., Raslan WF., Friedman M., Tardy E. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.May1990;116:546-550
11. Mattick A. Use of tissue adhesives in the management of pediatric lacerations.Review. Emerg Med J.2002;19:382-85

12. Siedentop KH. Tissue adhesive Histoacryl in experimental middle ear surgery. Am J Otolaryngol.1980;2:77-87
13. Ronis ML., Harwick JD., Ramona F, Dellavecchia M. Review of cyanoacrylate tissue glues with emphasis on their otorhinolaryngological applications. Laryngoscope. 1984;94:210-13
14. 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
15. Hida T, Sheta SM, Proia AD, McCuen BW 2nd. Retinal toxicity of cyanoacrylate tissue adhesive in rabbit. Retina 1998;8:148-53
16. Pasinli A. Biyomedikal Uygulamalarda Kullanılan Biyomalzemeler. Makine Teknolojileri Elektronik Dergisi 2004 (4) 25-34
17. Ceyhan T, Köse N. Ortopedide biyomalzeme kullanımı: Genel bilgiler ve tanımlar. TOTBİD Dergisi 2011;10(2):79-82
18. Köse, N. (2013) Biyomalzemeler ve İmplantlara Biyolojik Yanıt, Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği, pp 1-10
19. Güven ŞY. Biyouyumluluk Ve Biyomalzemelerin Seçimi Süleyman Demirel Üniversitesi Mühendislik Bilimleri ve Tasarım Dergisi 2014; 2(3),ÖS:BiyoMekanik2014, 303-311, 2014
20. Pamukcı A, Portakal HS, Eroğlu E. Terapötik Moleküllerin Aktarımında Kullanılan Yeni Nesil Biyomalzemeler. Erzincan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2018, 11(3), 524-542
21. Gerengi H, Kaya E, Cabrini M. Magnezyumun (%99.95) Biyobozunur Malzeme Olarak Kullanılma Potansiyeli. İleri Teknoloji Bilimleri Dergisi, 2017;6(2):9-25

22. Güven SA. Ortopedik malzemelerin biyoyumlulukları ve mekanik özelliklerine göre seçimi, 2nd National Design and Manufacturing Congress, Balıkesir, 2010: 472–484
23. Gür, AK, Taşkın M, Metalik Biyomalzemeler ve Biyoyum, Doğu Anadolu Bölgesi Araştırmaları 2004:4
24. Demir N, Kahvecioğlu F, Karcı M, Ülker HE, Günaydın N. Kendinden bağlanabilen farklı adeziv rezin simanların sitotoksitelerinin in vitro olarak değerlendirilmesi. Acta Odontol Turc 2018;35(2):44-8
25. Hanks CT, Wataha JC, Sun Z. In vitro models of biocompatibility: A review. Dent Mater 1996;12:186-93.
26. Griffith LG. Polymeric biomaterials, Acta Mater. 2000;48: 263–277
27. Seal, B.L, Otero, BC, Panitch A. Polymeric biomaterials for tissue and organ regeneration. Mater. Sci. Eng. 2001;R34: 147–230.
28. Almqvist N, Thomson NH, Smith BL, Stucky Morse, GD, Hansma PK. Methods for fabricating and characterizing a new generation of biomimetic materials. Mater. Sci. Eng. 1999; 7, 34–43.
29. Lee KY, Money DJ. Hydrogels for tissue engineering, Chem. Revs. 2001; 101:1869–1879.
30. Tanaka M, Hayashi T, Morita S, The roles of water molecules at the biointerface of medical polymers Polymer Journal 2013;45: 701–710
31. Ikada Y, Surface modification of polymers for medical applications Biomaterials 1994; 15(10): 725-736

32. Ryou M, Thompson CC. M Tissue Adhesives: A Review. Techniques in Gastrointestinal Endoscopy. 2006; 8(1): 33-37
33. Zimmerli B, Strub M, Jeger F, Stadler O, Lussi A. Composite materials: composition, properties and clinical applications. A literature review. Schweiz Monatsschr Zahnmed. 2010;120(11):972-86.
34. Trott AT. Cyanoacrylate Tissue Adhesives An Advance in Wound Care JAMA. 1997;277(19):1559-1560.
35. Traver MA, Assimios DG. New generation tissue sealants and hemostatic agents: innovative urologic applications. Rev Urol. 2006 Summer;8(3):104-11.
36. Singer AJ, Quinn JV, Hollander JE. The cyanoacrylate topical skin adhesives. Am J Emerg Med. 2008;26(4):490-6.
37. Korde JM, Kandasubramanian B. Biocompatible alkyl cyanoacrylates and their derivatives as bio-adhesives. Biomater Sci. 2018;6(7):1691-1711
38. Duarte AP, Coelho JF, Bordado JC, Cidadec, MT, Gil MH. Surgical adhesives: Systematic review of the main types and development forecast. Prog Polym Sci (2011), doi:10.1016/j.progpolymsci.2011.12.003
39. Quinn JV, editor. Tissue adhesives in clinical medicine. 2nd ed. Ontario, Canada: BC Decker; 2005.
40. Mehdizadeh M, Yang J. Design strategies and applications of tissue bioadhesives. Macromol Biosci. 2013 Mar;13(3):271-88. doi: 10.1002/mabi.201200332.
41. Weber SC, Chapman MW. Adhesives in orthopaedic surgery. A review of the literature and in vitro bonding strengths of bone-bonding agents. Clin Orthop Relat Res. 1984;(191):249-61.

42. Donkerwolcke M, Burny F, Muster D. Tissues and bone adhesives--historical aspects. *Biomaterials*. 1998;19(16):1461-6.
43. Forseth M, O'Grady K, Toriumi DM. The current status of cyanoacrylate and fibrin tissue adhesives. *J Long Term Eff Med Implants*. 1992;2(4):221-33.
44. Vinters HV, Galil KA, Lundie MJ, Kaufmann JC. The histotoxicity of cyanoacrylates. A selective review. *Neuroradiology*. 1985;27(4):279-91
45. Jenkins LE, Davis LS. Comprehensive Review of Tissue Adhesives. *Dermatol Surg*. 2018 Nov;44(11):1367-1372. doi: 10.1097/DSS.0000000000001576.
46. Fenger AQ, Pommergaard HC, Burcharth J, Rosenberg J. Fibrin adhesives and cyanoacrylates in surgical specialties. *Ugeskr Laeger*. 2015;177(10). pii: V09140484
47. Sanders L, Nagatomi J. Clinical applications of surgical adhesives and sealants. *Crit Rev Biomed Eng*. 2014;42(3-4):271-92.
48. García Cerdá D, Ballester AM, Aliena-Valero A, Carabén-Redaño A, Lloris JM. Use of cyanoacrylate adhesives in general surgery. *Surg Today*. 2015;45(8):939-56. doi: 10.1007/s00595-014-1056-4.
49. Sabanathan S, Richardson J. Management of postpneumonectomy bronchopleural fistulae. A review. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1994;35(5):449-57.
50. Astrozhnikov IuV, Eremina GV, Mlynchik VE, Smirnova KF. Use of fibrin glue in thoracic surgery. *Vestn Khir Im I I Grek*. 1990;145(10):133-7
51. Kubrusly LF, Formighieri MS, Lago JV, Graça YL, Sobral AC, Lago MM. Comparison of polyurethane with cyanoacrylate in hemostasis of vascular injury in guinea pigs. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2015;30(1):119-26. doi: 10.5935/1678-9741.20140125.

52. Pratt GF, Rozen WM, Westwood A, Hancock A, Chubb D, Ashton MW, Whitaker IS. Technology-assisted and sutureless microvascular anastomoses: evidence for current techniques. *Microsurgery*. 2012;32(1):68-76. doi: 10.1002/micr.20930.
53. Wu Z, Boersema GS, Vakalopoulos KA, Daams F, Sparreboom CL, Kleinrensink GJ, Jeekel J, Lange JF. Critical analysis of cyanoacrylate in intestinal and colorectal anastomosis. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2014;102(3):635-42
54. Henry Z, Uppal D, Saad W, Caldwell S. Gastric and ectopic varices. *Clin Liver Dis*. 2014;18(2):371-88.
55. Cameron R, Binmoeller KF. Cyanoacrylate applications in the GI tract. *Gastrointest Endosc*. 2013;77(6):846-57.
56. Vakalopoulos KA, Daams F, Wu Z, Timmermans L, Jeekel JJ, Kleinrensink GJ, van der Ham A, Lange JF. Tissue adhesives in gastrointestinal anastomosis: a systematic review. *J Surg Res*. 2013;180(2):290-300
57. Binmoeller KF, Sendino O, Kane SD. Endoscopic ultrasound-guided intravascular therapy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015;22(1):44-50. doi: 10.1002/jhbp.183.
58. Matsumoto MT, Hardaway RM 3rd, Pani KC, Leonard F. Closure of gastrointestinal perforations with cyanoacrylate tissue adhesive. *Arch Surg*. 1967;94(2):184-6.
59. Guhan S, Peng SL, Janbatian H, Saadeh S, Greenstein S, Al Bahrani F, Fadlallah A, Yeh TC, Melki SA. Surgical adhesives in ophthalmology: history and current trends. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(10):1328-1335. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-31164.

60. Kamani L, Ahmad BS, Arshad M, Ashraf P. Safety of endoscopic N-Butyl-2 Cyanoacrylate injection for the treatment of bleeding gastric varices in children. *Pak J Med Sci*. 2018 Nov-Dec;34(6):1363-1368. doi: 10.12669/pjms.346.16044.
61. Angotti R, Cerchia E, Molinaro F, Bulotta AL, Ferrara F, Bindi E, Messina M. Circumcision with Glubran(®) 2 in children: experience of Italian Center. *Gland Surg*. 2016;5(4):391-7. doi: 10.21037/g.s.2016.03.03.
62. Curings P, Vincent PL, Viard R, Gir P, Comparin JP, Voulliaume D. The advantages in using cyanoacrylate glue over skin staples as a method of skin graft fixation in the pediatric burns population. *Ann Chir Plast Esthet*. 2018;63(4):323-329. doi: 10.1016/j.anplas.2017.11.003
63. Lloris-Carsí JM, García-Cerdá D, Prieto-Moure B, Barrios C, Martín-Ballester AB, Cejalvo-Lapeña D. Behaviour of the Biological Adhesives TachoSil®, GelitaSpon®, and a New Elastic Cyanoacrylate (Adhflex®) in Experimental Renal Trauma and Wound Healing. *Eur Surg Res*. 2016;56(3-4):164-79. doi: 10.1159/000444320.
64. Yucel MO, Polat H, Bagcioglu M, Karakan T, Benlioglu C, Cift A, Gok A, Astarci HM, Akgul T, Germiyanoglu C. Comparison of the efficacy and histopathological effects of three hemostatic agents in a partial nephrectomy rat model. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(1):65-71.
65. Wu EM, El Ahmadieh TY, McDougall CM, Aoun SG, Mehta N, Neeley OJ, Plitt A, Ban VS, Sillero R, White JA, Batjer HH, Welch BG. Embolization of brain arteriovenous malformations with intent to cure: a systematic review. *J Neurosurg*. 2019 Feb 1:1-12. doi: 10.3171/2018.10.JNS181791.

66. Tonnelet R, Colnat-Coulbois S, Mione G, Richard S, Bouaziz H, Audibert G, Anxionnat R, Bracard S, Braun M. Successful Treatment of Spontaneous Intracranial Hypotension by Plugging the Cerebrospinal Fluid Leak with Percutaneous Cyanoacrylate Injection: A Report of 2 Cases. *World Neurosurg.* 2016 Jul;91:390-8. doi: 10.1016/j.wneu.2016.04.051.
67. Diaz FG, Mastri AR, Chou SN. Neural and vascular tissue reaction to aneurysm-coating adhesive (ethyl 2-cyanoacrylate). *Neurosurgery.* 1978 ;3(1):45-9.
68. Linderman SW, Korpakakis I, Gelberman RH, Birman V, Wegst UGK, Genin GM, Thomopoulos S. Shear lag sutures: Improved suture repair through the use of adhesives. *Acta Biomater.* 2015 Sep;23:229-239. doi: 10.1016/j.actbio.2015.05.002.
69. Hochuli-Vieira E, Engler Pinto ACB, Pereira-Filho VA, Saska S, Monnazzi MS. Adhesives based on butyl-cyanoacrylate for fixation of autologous bone graft: Pilot study in rabbits. *Dent Traumatol.* 2017;33(4):261-268. doi: 10.1111/edt.12328.
70. Sultan A, Mohamed A. Efficacy and Safety of Using N-Butyl Cyanoacrylate in Cranial Fixation Following Trauma and Other Pathologies. *Turk Neurosurg.* 2018;28(3):416-420. doi: 10.5137/1019-5149.JTN.20117-17.1.
71. Mobley SR, Hilinski J, Toriumi DM. Surgical tissue adhesives. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2002;10(2):147-54.
72. Vogel A, O'Grady K, Toriumi DM. Surgical tissue adhesives in facial plastic and reconstructive surgery. *Facial Plast Surg.* 1993;9(1):49-57
73. Knott PD, Zins JE, Banbury J, Djohan R, Yetman RJ, Papay F. A comparison of dermabond tissue adhesive and sutures in the primary repair of the congenital cleft lip. *Ann Plast Surg.* 2007;58(2):121-5.

- 74 . Matter-Parrat V, Severac F, Xavier F, Facca S, Hidalgo Diaz JJ, Liverneaux P. Fixation of the nail plate by tension band suture versus 2-octyl-cyanoacrylate gluing for traumatic nail bed injuries reduced without suture: A retrospective study of 27 cases. *Hand Surg Rehabil.* 2018;37(3):180-185. doi: 10.1016/j.hansur.2017.12.007
75. Giragani S, Balani A, Mallu GR, Yedlapati G, Maturu VN, Babu VL, Alwala S. Endovascular glue embolization for control of massive hemoptysis caused by peripheral pulmonary artery pseudoaneurysms: Report of 7 cases. *Lung India.* 2019;36(1):8-13. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_458_17.
76. Nakai M, Ikoma A, Loffroy R, Midulla M, Kamisako A, Higashino N, Fukuda K, Sonomura T. Type II endoleak model creation and intraoperative aneurysmal sac embolization with n-butyl cyanoacrylate-lipiodol-ethanol mixture (NLE) in swine. *Quant Imaging Med Surg.* 2018;8(9):894-901. doi: 10.21037/qims.2018.10.01.
77. Griviau L, Chevallier O, Marcelin C, Nakai M, Pescatori L, Galland C, Midulla M, Falvo N, Loffroy R. Percutaneous ultrasound-guided balloon-assisted embolization of iatrogenic femoral artery pseudoaneurysms with Glubran®2 cyanoacrylate glue: safety, efficacy and outcomes. *Quant Imaging Med Surg.* 2018;8(8):796-803. doi: 10.21037/qims.2018.09.12.
78. Herod EL. Cyanoacrylates in dentistry: a review of the literature. *J Can Dent Assoc.* 1990;56(4):331-4.
79. Hartshorn SR. Structural adhesives, chemistry and technology. In: Hartshorn SR, editor. New York: Plenum Press, 1986:1—21.
80. S. P. Wargacki, L. A. Lewis and M. D. Dadmun, Understanding the chemistry of the development of latent fingerprints by superglue fuming, *J Forensic Sci*, 2007; (52): 1057-1062

81. Bouten PJM, Zonjee M, Bender J, Yauw STK, van Goor H, van Hest JCM, Hoogenboom R. *Prog. Polym. Sci.*, 2014, 39, 1375- 1405
82. Leggat PA, Smith DR, Kedjarune U. Surgical applications of cyanoacrylate adhesives: a review of toxicity. *ANZ J Surg.* 2007;77(4):209-13
83. Vauthier C, Dubernet C, Fattal E, Pinto-Alphandary H, Couvreur P. Poly(alkylcyanoacrylates) as biodegradable materials for biomedical applications. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003; 25;55(4):519-48.
84. Papatheofanis FJ, Barmada R. The principles and applications of surgical adhesives. *Surg Annu.* 1993;25 Pt 1:49-81
85. Zhu W, Chuah YJ, Wang DA. Bioadhesives for internal medical applications: A review. *Acta Biomater.* 2018 ;74:1-16. doi: 10.1016/j.actbio.2018.04.034.
86. Khanlari S, Dubé MA. Bioadhesives: A Review. *Macromol. React. Eng.* 2013; 7 (11): 573–587.
87. Ju XJ, Xie R, Yang L, Chu LY. Biodegradable 'intelligent' materials in response to physical stimuli for biomedical applications. *Expert Opin Ther Pat.* 2009;19(4):493-507. doi: 10.1517/13543770902771282.
88. Papatheofanis FJ. Cytotoxicity of alkyl-2-cyanoacrylate adhesives. *J Biomed Mater Res* 1989;23:661-8.
89. Montanaro L, Arciola CR, Cenni E, Ciapetti G, Savioli F, Filippini F, Barsanti LA. Cytotoxicity, blood compatibility and antimicrobial activity of two cyanoacrylate glues for surgical use. *Biomaterials.* 2001;22(1):59-66.

90. Day JS, Edwards HG, Dobrowski SA, Voice AM. The detection of drugs of abuse in fingerprints using Raman spectroscopy II: cyanoacrylate-fumed fingerprints. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2004;60(8-9):1725-30.
91. Donnelly EF, Johnston DS, Pepper DC, Dunn DJ. Ionic and zwitterionic polymerization of n-alkyl 2-cyanoacrylates. *J Polym Sci Polym Lett Ed* 1977;15:399-405.
92. Johnston DS, Pepper DC. Polymerization via macrozwitterions. 2. Ethyl and butyl cyanoacrylates polymerized by pyridine and poly(vinylpyridine). *Macromol Chem Phys* 1981, 182:407-420.
93. N. Behan, C. Birkinshaw, N. Clarke, Poly n-butylcyanoacrylate nanoparticles: a mechanistic study of polymerisation and particle formation, *Biomaterials* 2001;22: 1335-1344.
- 94- Matsumoto T. Carcinogenesis and cyanoacrylate adhesives. *JAMA.* 1967 Dec 11;202(11):1057.
95. Brothers MF, Kaufmann JC, Fox AJ, Deveikis JP. n-Butyl 2-cyanoacrylate-- substitute for IBCA in interventional neuroradiology: histopathologic and polymerization time studies. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1989 ;10(4):777-86.
96. Rushbrook JL, White G, Kidger L, Marsh P, Taggart TF. The antibacterial effect of 2-octyl cyanoacrylate (Dermabond®) skin adhesive. *J Infect Prev.* 2014;15(6):236-239. doi: 10.1177/1757177414551562.
97. Eiferman RA, Snyder JW. Antibacterial effect of cyanoacrylate glue. *Arch Ophthalmol.* 1983;101(6):958-60.

98. Romero IL, Malta JB, Silva CB, Mimica LM, Soong KH, Hida RY. Antibacterial properties of cyanoacrylate tissue adhesive: Does the polymerization reaction play a role? *Indian J Ophthalmol.* 2009 ;57(5):341-4. doi: 10.4103/0301-4738.55065.
99. Tighe, B.J. and Mann, A.M., Adhesive and interfacial phenomena in wound healing, in *Advanced Wound Repair Therapies* D. Farrar, Editor. 2011, Woodhead Publishing Limited: Cambridge.
100. Boutrand JP, *Biocompatibility and performance of medical devices*, Woodhead Publishing Series in Biomaterials (2012), pp.63-93.
101. Helmus MN, Gibbons DF, Cebon D. Biocompatibility: meeting a key functional requirement of next-generation medical devices, *Toxicologic Pathology* 2008;36 (1): 70–80
102. Kirkpatrick CJ, Bittinger F, Wagner M, Köhler H, van Kooten TG, Klein CL, Otto M. Current trends in biocompatibility testing. *Proc Inst Mech Eng H.* 1998;212(2):75-84.
103. ASTM F756 – 17:2017. Standard Practice for Assessment of Hemolytic Properties of Materials 01 March 2017
104. ISO (2010) ISO/TC 194 10993-10 - Biological evaluation of medical devices -- Part 10: Tests for irritation and skin sensitization. International Organization for Standardization, Geneva, Switzerland.
105. ISO (2012) ISO/TC 194 10993-12 - Biological evaluation of medical devices -- Part 12: Sample preparation and reference materials. International Organization for Standardization, Geneva, Switzerland.

106. Galia CR, Macedo CA, Rosito R, Mello TM, Camargo LM, Moreira LF. In vitro and in vivo evaluation of lyophilized bovine bone biocompatibility. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008;63(6):801-6.
107. ISO (2009) ISO/TC 194 10993-10 - Biological evaluation of medical devices -- Part 11: Systemic toxicity tests. International Organization for Standardization, Geneva, Switzerland
108. Fischer D, Li Y, Ahlemeyer B, Kriegelstein J, Kissel T. In vitro cytotoxicity testing of polycations: influence of polymer structure on cell viability and hemolysis. *Biomaterials*. 2003;24(7):1121-31.
109. ISO (2009) ISO/TC 194 10993-5 - Biological evaluation of medical devices -- Part 5: Tests for in vitro cytotoxicity. International Organization for Standardization, Geneva, Switzerland.
110. ISO (2007) 10993-6: Biological Evaluation of Medical Devices: Test for local effects after implantation. International Organization for Standardization, Geneva, Switzerland.
111. Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A, Flury R, Windler M, Köster G, Lohmann CH. Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. A clinical and histomorphological study. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87(1):28-36.
112. Tezcan O, Caliskan A, Demirtas S, Yavuz C, Kuyumcu M, Nergiz Y, Guzel A, Karahan O, Ari S, Soker S, Yalinkilic I, Turkdogan KA. Effects of Hyperbaric Oxygen Treatment on Renal System. *Iran J Kidney Dis*. 2017;11(1):18-22.
113. Ellis DA, Shaikh A. The ideal tissue adhesive in facial plastic and reconstructive surgery. *J Otolaryngol*. 1990;19:68-72

114. Eng J, Sabanathan S. Successful closure of bronchopleural fistula with adhesive tissue. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 1990;34:157-159
115. Kartal N, Sav A, Küllü S. Izobutil Siyanoakrilata Karşı Oluşan Mast Hücrecevabının Hıstopatolojik Olarak Değerlendirilme *Türk Patoloji Dergisi* 1991;7(2):52-55
116. Coe J.E., Rondurant, C.P.: Late thrombosis following the use of autogenous fascia and a cyanoacrylate (Eastman 910 monomer) for the wrapping of an intracranial aneurysm. *J. Neurosurg.* 1964: 21: 884-889
117. Hood, T.W., Mastri, A.R., CHou,S.N.: Neural and vascular tissue reaction to cyanoacrylate adhesives: A further report. *Neurosurgery* 11: 363-366, 1982.
118. Papatheofanis, F.J.: Prothrombotic cytotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesive. *J. Surg. Res.* 1989: 47: 309-312
119. Sağlıyan A, Günay C, Han MC, Yaman İ. Tavşanlarda Karaciğer Cerrahisinde Fibrin Yapıştırıcı Kullanımı: Deneysel Çalışma, *F.Ü.Sağ.Bil.Vet.Derg.* 2010: 24 (2): 63 – 69
120. Reckers LJ, Fagundes DJ, Cohen M, Raymundo JL, Moreira MB, Paiva VC. Medial meniscus transplantation using cyanoacrylate in rabbits. *Acta Cir Bras.* 2006 ;21(2):92-6.
121. Ayan İ, Çolak M, Ballı E, Öztuna S, Kuyurtar F. In vivo application of hystoacryl (n-butyl-2-syanoacrylate) adhesive for meniscal tears: experimental study in rabbits. *Joint Dis Rel Surg* 2008; 19(3):112-118
122. Quatela VC, Futran ND, Frisina RD. Effects of cyanoacrylate tissue adhesives on cartilage graft viability. *Laryngoscope.* 1993;103(7):798-803.

123. Dabb RW, Gaffield JW, Camp LA. Use of cyanoacrylate (super glue) for the fixation and prefabrication of nasal cartilage grafts. *Aesthet Surg J.* 2001;21(4):328-33. doi: 10.1067/maj.2001.117709.
124. Öztuna V, Yılmaz A, Yılmaz C, Eskandarı MM, Ayan İ, Milcan A, Kuyurtar F. The use of N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl) in primary tendon repair: a biomechanical study with sheep flexor tendons. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2005;39(3):258-262
125. Vote BJ, Elder MJ. Cyanoacrylate glue for corneal perforations: a description of a surgical technique and a review of the literature. *Clin Exp Ophthalmol.* 2000 Dec;28(6):437-42.
126. Garg P, Gopinathan U, Nutheti R, Rao GN. Clinical experience with N-butyl cyanoacrylate tissue adhesive in fungal keratitis. *Cornea.* 2003;22(5):405-8.
127. Reukov V, Maximov V, Vertegel A. Proteins conjugated to poly(butyl cyanoacrylate) nanoparticles as potential neuroprotective agents. *Biotechnol Bioeng.* 2011;108(2):243-52. doi: 10.1002/bit.22958.
128. Xu ZR, Wang WF, Liang XF, Liu ZH, Liu Y, Lin L, Zhu X. Protective effects of poly (butyl) cyanoacrylate nanoparticles containing vasoactive intestinal peptide against 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in vitro. *J Mol Neurosci.* 2015 ;55(4):854-64. doi: 10.1007/s12031-014-0438-9.
129. Eskandari MM, Ozturk OG, Eskandari HG, Balli E, Yilmaz C. Cyanoacrylate adhesive provides efficient local drug delivery. *Clin Orthop Relat Res.* 2006;451:242-50.
- Yilmaz C, Kuyurtar F. Fixation of a talar osteochondral fracture with cyanoacrylate glue. *Arthroscopy* 2005;21:1009.

130. Toriumi DM, Raslan WF, Friedman M, Tardy ME. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives. A comparative study. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1990;116:546-50.

Seiff SR. Cyanoacrylate fixed silicone sheet in medial blowout fracture repair. Ophthalmic Surg. 1989;20:674-6.

131. Barber FA. Accelerated rehabilitation for meniscus repairs. Arthroscopy. 1994;10:206-10.

132. Yıldırım G, Güngörmüş M, Gürbüz G, Kaya Ö, Nalbantoğlu NG. Oral Mukoza Kesilerinde Sütür Ve Butil-2-Siyanoakrilatın Klinik Ve Histopatolojik Olarak Karşılaştırılması Atatürk Üniv.Diş Hek.Fak.Derg.1991; 9(2): 1-8.1991

133. Yazıcı N, Güllülü G, Kaya M, Ciftcioğlu A, Energin F. Kobaylarda deneysel Olarak Oluşturulan Korneal Perforasyonlarda N-Butil-2-Siyanoakrilatın Kullanımı Atatürk Üniversitesi Tıp Bülteni 1993;25 (3):439-450.

134. Pérez M, Fernández I, Márquez D, Bretaña RM. Use of N-butyl-2-cyanoacrylate in oral surgery: biological and clinical evaluation. Artif Organs. 2000;24(3):241-3.

135. Padol AR, Jayakumar K, Shridhar NB, Narayana Swamy HD, Narayana Swamy M, Mohan K. Safety evaluation of silk protein film (a novel wound healing agent) in terms of acute dermal toxicity, acute dermal irritation and skin sensitization. Toxicol Int. 2011;18(1):17-21. doi: 10.4103/0971-6580.75847.

136. Singer AJ, Quinn JV, Hollander JE. The cyanoacrylate topical skin adhesives. American Journal of Emergency Medicine. 2008;26: 490-496.

137. Bhatia SK. Traumatic injuries. In: Bhatia SK, editor. Biomaterials for clinical applications. New York, 2010; 213-258 p.

138. Bouten PJM, Zonjee M, Bender J, Yauw STK, Goor HV, Hest JCMV, Hoogenboom R. The chemistry of tissue adhesive materials. *Progress in Polymer Science*. 2014; 39: 1375-1405.
139. Belsito DV. Contact dermatitis to ethyl-cyanoacrylate-containing glue. *Contact Dermatitis*. 1987;17(4):234-6.
140. Schwensen JF, Friis UF, Zachariae C, Johansen JD. Sensitization to cyanoacrylates caused by prolonged exposure to a glucose sensor set in a diabetic child. *Contact Dermatitis*. 2016;74(2):124-5. doi: 10.1111/cod.12503.
141. Ayyıldız SN, Ayyıldız A. Cyanoacrylic tissue glues: Biochemical properties and their usage in urology. *Turk J Urol*. 2017;43(1):14-24. doi: 10.5152/tud.2017.09465.
142. Kukleta JF, Freytag C, Weber M. Efficiency and safety of mesh fixation in laparoscopic inguinal hernia repair using n-butyl cyanoacrylate: long-term biocompatibility in over 1,300 mesh fixations. *Hernia*. 2012; 16(2):153-62.
143. Favard N, Moulin M, Fauque P, Bertaut A, Favelier S, Estivalet L, Michel F, Cormier L, Sagot P, Loffroy R. Comparison of three different embolic materials for varicocele embolization: retrospective study of tolerance, radiation and recurrence rate. *Quant Imaging Med Surg*. 2015;5:806–14
144. Akgül T, Ayyıldız A, Cebeci O, Nuhoglu B, Ozer E, Germiyanoglu C, Ustün H. Effect of cyanoacrylic glue on penile fracture: an experimental study. *J Urol*. 2008; 180(2):749-52.
145. Loffroy R, Guiu B, Cercueil JP, Krausé D. Endovascular therapeutic embolisation: an overview of occluding agents and their effects on embolised tissues. *Curr Vasc Pharmacol*. 2009; 7(2):250-63

146. Kwon JY, Yun HG, Park IY. n-Butyl-2-cyanoacrylate tissue adhesive (Histoacryl) vs. subcuticular sutures for skin closure of Pfannenstiel incisions following cesarean delivery. *PLoS One*. 2018;13(9):e0202074.
147. Almeida JJ, Javier JJ, Mackay E, Bautista C, Proebstle TM. First human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2013;1:174-80.
148. Almeida JJ, Javier JJ, Mackay EG, Bautista C, Cher DJ, Proebstle TM. Two-year follow-up of first human use of cyanoacrylate adhesive for treatment of saphenous vein incompetence. *Phlebology* 2015;30:397-404.
149. Proebstle TM, Alm J, Dimitri S, Rasmussen L, Whiteley M, Lawson J, et al. The European multicenter cohort study on cyanoacrylate embolization of refluxing great saphenous veins. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2015;3:2-7.
150. Chan YC, Law Y, Cheung GC, Ting AC, Cheng SW. Cyanoacrylate glue used to treat great saphenous reflux: Measures of outcome. *Phlebology*. 2017 Mar;32(2):99-106. doi: 10.1177/0268355516638200.
151. Toonder IM, Lam YL, Lawson J, Wittens CH. Cyanoacrylate adhesive perforator embolization (CAPE) of incompetent perforating veins of the leg, a feasibility study. *Phlebology* 2014;29:49-54.
152. Morrison N, Gibson K, McEnroe S, Goldman M, King T, Weiss R, et al. Randomized trial comparing cyanoacrylate embolization and radiofrequency ablation for incompetent great saphenous veins (VeClose). *J Vasc Surg* 2015;61:985-94.
153. Kolluri R. Randomized trial comparing cyanoacrylate embolization and radiofrequency ablation for incompetent great saphenous vein. *Charing Cross Symposium*, 26-29 April, 2016; London, UK; 2016.

154. Bozkurt AK, Yılmaz MF. A prospective comparison of a new cyanoacrylate glue and laser ablation for the treatment of venous insufficiency. Phlebology 2016;31:106-13.



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DICLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



ÖZGEÇMİŞ

Adı	Oğuz	Soyadı	KARAHAN
Doğum Yeri	Diyarbakır	Doğum Tarihi	20.02.1980
Uyruğu	T.C	Tel	5063929320
E-posta	oguzk2002@gmail.com		

EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans/Doktora	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi	2005
Uzmanlık	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi A.D.	2012
Tezli Yüksek Lisans		
Tezsiz Yüksek Lisans		
Lise	Konya Gazi Lisesi	1998

İŞ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1Asistan Doktor	Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi A.D.	2006-2012
2Uzman Doktor	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi A.D.	2012-2015
3Yrd.Doç.Dr.	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi A.D.	2015-2016
Dr. Öğr. Üyesi	Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi A.D.	2018-Halen

Yabancı Dil Sınav Notu								
ÜDS/YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
66.	57							
25								

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı		
(Diğer) Puanı			



ETİK KURUL ONAYI



ORJİNALLİK RAPORU

Yazar:
OGUZ KARAHAN

Ödev başlığı:
Doktora Tezi

Gönderi başlığı:
Doktora Tezi

Dosya adı:
3.anametinson.doc

Dosya boyutu:
3.71M

Sayfa sayısı:
68

Kelime sayısı:
12210

Karakter sayısı:
82955

Gönderim Tarihi:
12-Ara-2019 12:12ÖS (UTC+0300)

Gönderim Numarası:
1233019483

« Sayfa 1 »



Doküman Görüntüleyici

Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme kondu:
NUMARA: 1233019483
Kelime Sayısı: 12210
Gönderildi: 1

Doktora Tezi Oguz Karahan tarafından

Benzerlik Endeksi	Kaynağa göre Benzerlik
%0	İnternet Sources: N/A Yayımlar: N/A Öğrenci Ödevleri: N/A

[alintıları çıkar](#) [bibliyografyayı çıkar](#) [küçük eşleşmeleri çıkar](#)

mod:

Change mode

[vazdır](#)

[yenile](#)

[İndir](#)

