

**T.C.**  
**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**TENDONUN KEMİĞE TESPİTİNDE SİYANOAKRİLAT**  
**KULLANIMININ BİYOMEKANİK OLARAK İNCELENMESİ**

**DR. İsmail YILDIRIM**  
**UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS**

**2009**

**CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ORTOPEDİ ve TRAVMATOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**TENDONUN KEMİĞE TESPİTİNDE SİYANOAKRİLAT**  
**KULLANIMININ BİYOMEKANİK OLARAK İNCELENMESİ**

**DR. İsmail YILDIRIM**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF. DR. Okay BULUT**

**SİVAS**

**2009**

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Kurulu'nun 12.03.2002 tarih ve 2002/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen " Tez Yazım Klavuzu"na göre hazırlanmıştır.

## İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
• TEŞEKKÜR	iii
• ÖZET	iv
• İNGİLİZCE ÖZET	v
• SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
• TABLOLAR	vii
• ŞEKİLLER	vii
• GİRİŞ	1
• GENEL BİLGİLER	3
2.1 TENODEZ	3
2.1.1. TENODEZ İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER.	4
2.1.2. TENODEZ İÇİN ANAHTAR BİLGİLER	5
2.1.3. TENODEZ SONRASI KOMPLİKASYONLAR VE REHABİLİTASYON	5
2.2 TENDONUN MORFOLOJİK YAPISI	6
2.2.1. TENDONLARIN BESLENMESİ	7
2.3. KEMİĞİN YAPISAL ÖZELLİKLERİ	7
2.4 NORMAL KEMİK-TENDON İYİLEŞME SÜRECİ	9
2.5. DOKU YAPIŞTIRICILARI	10
2.5.1 SİYANOAKRİLAT DOKU YAPIŞTIRICILARI	11
2.5.2 FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLERİ	11
2.5.3 AYRIŞMA VE TOKSİSİTELERİ	13
2.5.4 KARSİNOJENİTE	16
2.5.5 BAKTERİOTOKSİSİTE	16
2.5.6 SİYANOAKRİLATLARIN YAPIŞTIRMA GÜÇLERİ	17
2.5.7 SİYANOAKRİLATIN KULLANIM ŞEKLİ	19
2.5.8 SİYANOAKRİLATLARIN CERRAHİDE KULLANILMALARI	19
2.5.9 KOMPLİKASYONLAR	21
2.5.10 SİYANOAKRİLATLARIN KULLANILAMADIĞI DURUMLAR	22

• GEREÇ VE YÖNTEM	23
3-.1 NUMUNELERİN HAZIRLANMASINDA KULLANILAN MALZEMELER VE ALETLER	23
3.1.A-DEPERİOSTE EDİLMİŞ DANA TİBİASI VE EXTENSOR TİBİALİS ANTERİOR TENDONU	23
3.1.B- DENEYLERDE KULLANILAN SİYANOAKRİLAT YAPIŞTIRICI	24
3.1.C- DENEYDE KULLANILAN TESPİT SÜTÜRÜ VE DÜĞME	24
3.2.TENODEZ MATERYALİNİN HAZIRLANMASI	25
3.3-İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	30
• BULGULAR	31
• 4.1 SONUÇLARIN İSTATİKSEL ANALİZİ	32
• TARTIŞMA	34
• SONUÇ VE ÖNERİLER	41
• KAYNAKLAR	42

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince emeği olan, beni yetiştiren, bundan sonraki meslek hayatımda da desteklerini hep yanımda hissedeceğime inandığım sayın hocalarım; Prof. Dr. Tansel ÜNSALDI'ya, Prof. Dr. Okay BULUT'a, Doç. Dr. Gündüz TEZEREN'e, Yrd. Doç. Dr. Hayati ÖZTÜRK'e, Yrd. Doç. Dr. Zekeriya ÖZTEMÜR'a teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında her aşamada bana destek olan, tez danışmanım Prof. Dr. Okay BULUT'a ayrıca teşekkür ederim.

5 yıllık zorlu eğitim süresince gece gündüz beraber çalıştığım desteklerini hep hissettiğim araştırma görevlisi arkadaşlarıma, servis sekreterimiz Senem ERDAL'a, servis ve ameliyathanemizin değerli hemşire, teknisyen ve personeline özellikle teknisyenimiz Şener SEYHAN'a teşekkür ederim.

Beni yetiştiren ve bu günlere gelmemi sağlayan annem, babam ve kardeşlerime, yoğun iş temposundan dolayı belki yeteri kadar ilgilenemediğim ancak bu zor süreçte her koşulda, her zaman yanımda olan sevgili eşime ve oğluma teşekkür ederim.

## ÖZET

Ligament ve tendonların başarılı transplantasyonu veya transpozisyonu için fiksasyon teknikleri çok önemlidir. Bir çok post-op rehabilitasyon protokolünde; amaç tam hareket açıklığına bir an evvel ulaşmak ve fonksiyonlara erken dönüşü sağlamaktır. Bu nedenle yeterli ve uygun tespit şarttır. İdeal olarak fiksasyon gücü; ligament ve tendonların normal aktiviteleri için gerekli olan güç ile aynı veya üzerinde olmalıdır. Ek olarak fiksasyon tekniği iyileşmeye engel olmamalı, uzun süre kullanıma uygun olmalı ve kolay çıkarılabilmelidir. Büyük hayvanların (keçi, köpek, koyun, dana, domuz ve maymun) tendon ve ligamentleri fiksasyon için uygun örnek sağlar. Bu hayvanlardaki geniş kemik hacimleri fiksasyonda (vida veya implanlarla tespit) çalışma kolaylığı sağlayan en önemli faktördür.

Genel fiksasyon teknikleri arasında sutur, staple, vida/pul, pul, plak, sivri uçlu çıpalı sutur, kemik tıkaç veya kemik blok ve interferans vidası kullanılanlar vardır. Birçok karşılaştırmalı değerlendirme imkanı sağlayan güvenli tespit teknikleri daha önce yayımlanmıştır.

Histoakril (N-Butil-2-Siyanoakrilat), siyanoakrilat ailesinin uzun zincirli bir üyesidir. Cilt, tendon ve kemik gibi dokular için emilebilir ve güçlü bir yapıştırıcıdır. Toksik değildir. İnflamatuar etkisi çok azdır ve doku iyileşmesini bozmadığı bildirilmektedir.

Çalışmamızda Histoacryl® (B.Braun, Melsungen, Almanya) marka 0,5 ml doku yapıştırıcısı ve Atramat USB 1 EP 4 marka PDS (Polidioxanona Sutura) sutur ve yalnızca Atramat USB 1 EP 4 marka PDS (Polidioxanona Sutura) sutur kullanılarak yapılan pull-out tenodez yöntemleri karşılaştırıldı.

Test materyallerine germe testleri yapılarak, elde edilen veriler SPSS ( Statistical Package for the Social Sciences ), (ver: 14.0) programına yüklenerek, verilerin değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Gruplara ait tespit yetersizliği ölçümleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

Sonuç olarak: kemik ve tendon iyileşmesi üzerine olumsuz etkileri çok az olan Histoakril® doku yapıştırıcısının tenodezde suture destek olarak kullanıldığında erken tendon hareketine başlanabileceği düşüncesindeyiz. Bu konuda yapılacak yeni çalışmaların konunun daha da aydınlatılmasını ve doku yapıştırıcılarının kullanım alanını genişleteceğini söyleyebiliriz.

**Anahtar kelimeler:** N-Butil-2-Siyanoakrilat, pull-out, tenodez, tespit yetersizliği

## SUMMARY

For the successful transplantation or transposition of ligaments and tendons, fixation techniques are very important. As most postsurgical rehabilitation protocols emphasize immediate full range of motion and early return to function, fixation must provide adequate strength and stiffness during the early postoperative period. Ideally, fixation strength should meet or exceed the requirements for normal activity on ligaments or tendons. In addition, fixation should not interfere with healing and must be biocompatible for longterm use or easily removable. Large animals (goats, dogs, sheep, pigs, and monkeys) are common species for studies of ligament and tendon fixation. Large bone volume of these animals is the most important factor for the facilitation of bone instrumentation (fixations with screws or implants).

Common fixation techniques include suture, staple, screw/washer, spiked bushing, washer, plate, bone plugs or blocks, and interference screw. Several comparative evaluations of different anchoring techniques have been published.

In this study ; we compared pull-out tenodesis technique with Histoacryl® (B.Braun, Melsungen, Germany) marked 0,5 ml tissue adhesive and Atramat marked USB 1 EP 4 PDS (Polidioxanona Sutura) sutur and only Atramat marked USB 1 EP 4 PDS (Polidioxanona Sutura) sutur.

Tension tests applied to test materials. Datas load edSPSS (Statistical Package for the Social Sciences), (ver: 14.0) programme and evaluated with Mann-Whitney U test. When the groups stabilization insufficiency measurements compared the difference was found significant ( $p < 0.05$ ).

As the result; the Histoacryl which negative effect to bone and tendon healing found minimal, used with sutur for tenodesis allows the tendons early motion. Our thought in the future, new studies for tissue adhesives will illuminate the topic more and usage of tissue adhesives will increase.

**Key words;** N-Butil-2-Siyanoakrilat, pull-out, tenodesis, fixation insufficiency



**SİMGELER ve KISALTMALAR**

®	Ticari kayıtlı marka
%	Yüzde
C	Carbon
°C	santigrat
cm	Santimetre
dk	Dakika
Gr (+)	Gram pozitif
Gr(-)	Gram negatif
HA	Histoakril
HIV	Human Immunodeficiency Virus
kg	Kilogram
ml	Mililitre
mm	Milimetre
N	Newton
PDS	Polidioxanona sutur
sn	saniye

## GRAFİK VE TABLOLAR

	Sayfa No
Tablo 4.1. Tenodezde 2 mm'lik yetersizliğe neden olan kuvvetlerin Newton cinsinden değerleri.	31
Tablo 4.2. İki grubun çekme dayanım sonuçlarının ortalamaları.	32
Grafik 4.1. 2 mm'lik ayrılmaya neden olan kuvvetlerin Newton olarak değerleri	33

## ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Metil siyanoakrilat ve polimerizasyonu	12
Şekil 2.2. Siyanoakrilat yapıştırıcıların polimerizasyonu	13
Şekil 2.3. N-2-butil siyanoakrilatın kimyasal formülü	13

## RESİMLER

Resim 2.1. N-butil siyanoakrilatın kullanıma hazır ticari ambalajı	19
Resim 3.1. Deneylerde kullanılan dana tibiası ve buna ait tendon	23
Resim 3.2. Histoacryl® ( Braun, Almanya)	24
Resim 3.3. Deneyde kullanılan PDS sütür	25
Resim 3.4. Deneylerde kullanılan kemik blok	26
Resim 3.5. Krackow tekniğiyle tespit edilmiş tendon	27
Resim 3.6. Tenodez sonrası piyesin yan görüntüsü	28
Resim 3.7. Çekme-basma deney cihazı (HTI Hounsfield® test equipment ltd. Redhill, İngiltere) ve piyesin cihaza yerleştirilmiş hali	29

## GİRİŞ VE AMAÇ

Tenodez sonrası en sık karşılaşılan sorunlardan biri tendonun çevre dokulara yapışması sonucu fonksiyonel olarak kabul edilebilir tendon hareketinin olmamasıdır. Ayrıca tenodez için kullanılan mevcut materyallerin çoğu tendon ile kemik arasında sıkıştırma yaparken tendona hasar verme potansiyeline sahip olup böylelikle tendonun kolay kopmasına yol açma potansiyeline sahiptir.

Tendonun etraf dokulara yapışıklığının önlenmesinde deneysel olarak farmakolojik, fiziksel ve mekanik çözümler araştırılmış olmakla beraber en etkili yöntem, onarılan tendonun erken hareketidir (1).

1970'li yıllara kadar iyileşme için çevre dokulara yapışıklığın gerekli olduğu ve bu yolla onarım hattının damarlanmasının adezyon dokusu ile sağlanacağına inanılıyordu (2). Bu nedenle onarılan tendon uzun süre immobilize ediliyor ve sonuçta yapışıklık ve kontraktürler ile kötü sonuçlar alınıyordu. 1980'li yılların sonuna doğru onarım hattında gerilim ve hareket uygulamanın tendonun beslenme ve iyileşmesini uyararak daha hızlı iyileşme, onarım gücünde daha fazla artış, daha fazla tendon hareketi ve daha az onarım hattı deformitesi sağladığı anlaşılarak erken aktif hareket programları başladı (3,4). Cerrahi pratikte kolayca uygulanacak ve biyomekanik açıdan yeterli sağlamlıkta bir tendon-kemik tespiti sağlayacak teknik, erken harekete başlanmasını ve tendon çevresi yapışıklıkların azalmasını sağlayacaktır.

Erken hareket protokolleri, iyileşme ve yapışıklığın önlenmesi üzerine olumlu etki yapmakla birlikte, kopma ve onarım sahasında boşluk oluşumu riskini de arttırmaktadır (5,6). Onarım sonrası erken dönemde onarım gücü büyük ölçüde dikiş materyali ve tekniğine bağlı olup onarım hattında oluşan pıhtı ve fibrinin mekanik katkısı çok azdır (7). Bu nedenle onarım gücünün erken harekete izin verecek ölçüde sağlam olması gerekir.

Tendonun kemiğe tespit gereçleri olarak; sadece sütür, ucu çıpalı sütür, interferans vidası, biyolojik interferans vidası, transfiksiyon vidası, U çiviler

kullanılmaktadır. İnterferans vidaları tendonu ezme ve erken kopma riskleri mevcut olup ayrıca daha sonra çıkarılması gerektiğinde sorun olmaktadır. Biyolojik interferans vidaları ise rezorbe olduktan sonra yerinde büyük bir defekt, kistik yapı kaldığı bildirilmiştir (8,9). Transfiksasyon vidası ve staple sağlam bir tespit sağlamaz. Bu tenodez gereçleri vücudun tüm yerlerindeki tendonların kemiğe tespiti için kullanıma izin vermez.

Histoacryl® (HA) bakteriyostatik, biyoçözünür, hemostatik, yarılanma ömrü uzun ve doku uyumu iyi güçlü bir doku yapıştırıcısıdır (10,11). Trial ve ark. Tendon kesilerinde dikiş materyali ve HA ile yapılan tendon onarımının biyomekanik özelliklerini karşılaştırmışlar ve HA ile yapılan onarımın daha güçlü olduğunu bulmuşlardır (12). Öztuna ve ark. in vitro olarak koyun fleksor tendon onarımında HA kullanmışlar ve biyomekanik çalışma yapmışlardır (13). Bu çalışmada tendon onarımında merkezi sütür ve periferik epitendon onarım tekniği ile merkezi sütür ve HA kullanılarak yapılan onarımın yüklenme deformasyon ve siklik yüklenme-deformasyon testleri yapılmıştır. Sonuçta HA ile yapılan tendon onarımının biyomekanik açıdan daha avantajlı olduğu bildirilmiştir.

Literatürde tendonun kemiğe tespiti için HA kullanımı ile ilgili çalışma yoktur. HA ile yapılan tendon onarımının in vivo davranışını değerlendiren çalışma yoktur.

Bu çalışmada (cerrahi tekniği zor, yetersiz tespit sağlayan ve bir çok istenmeyen etki ve komplikasyonları olabilen diğer tenodez yöntemlerinin yerine) sütür + HA ile yapılan pull-out tenodez ve sadece sütür ile yapılan pull-out tenodezin karşılaştırmasını yapmayı düşündük. HA ile yapılan tenodezin, daha güçlü bir onarım sağlayabileceği ve kullanımını kolay olması nedeniyle yalnız başına yapılan pull-out sütür tenodezine destek sağlayacağı düşünülmüştür. Amacımız HA'ın tenodez üzerine olan etkisini biyomekanik olarak incelemek olduğundan düğme direkt olarak kemik korteks üzerine yerleştirildi. Yumuşak dokuların esneklik payının çalışmamızın sonucunu hatalı çıkarabileceği düşünüldü. Bu amaçla 12 adet dana tibiası ve bunlara ait extensor tibialis anterior tendonlarında dakika sıfır biyomekanik çalışma yapılarak tenodez güçleri karşılaştırılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1 TENODEZ

Tanım; kas kirişinin yapışma yeri veya yakınından alınıp başka bir yerde kemiğe tespit edilmesidir.

Kullanım alanları; tendonların yapışma yerlerinden kopması durumunda eğer uç uca tamir için yeterli distal güdük yok ise, sinir felçlerinde tendon transferi gerekli olduğunda, tendon deplasmanlarında tenodez gerekebilmektedir.

Genel Cerrahi teknik; Tendonun kemiğe tespitinde iyileşmeyi hızlandırmak için karşı karşıya gelecek olan yüzeyler tazelenmelidir. Periost insize edilerek kaldırılmalı, kemik yüzeyler ortaya konularak iyileşme dokusunun gelişimi için uygun zemin hazırlanmalıdır. Tendon kemiğe tespit edildikten sonra periostun tendon üzerine kapatılması zor da olsa denenmelidir. Tam kapatılmadığı durumlarda periost tendon kenarlarına dikilebilir.

Tendon tespiti için bir çok yöntem tarif edilmiş olmakla birlikte, kemik içine açılmış bir tünelden tendonu geçirmek genellikle kolay değildir. Tendonu tünelin içerisine geçirmek için Krackow ve Cohn tarafından tarif edilen bir teknikle tendonu tespit etmek avantajlıdır. Bu teknikle tendona hem traksiyon sağlanır hemde tendon dar bir hacimde tutulmuş olur. Burada iki dikiş materyali tendon etrafına sarılarak tendonun ucuna Çin parmak tuzağına benzer bir şekil verilmektedir.

Tendon ucu tespit edildikten sonra, dikiş materyaliyle tendon distale doğru çekilir, tüm gevşekliği alınarak kemiğe tespit edileceği nokta belirlenir. Bu noktanın hemen altında kemiğe transvers olarak bir delik açılır. Tendonun her iki yanındaki dikişler karşılıklı yönlerde geçirilerek kemik üzerinde sıkıca düğümlenir. Tespit tamamlandıktan sonra tendonun ucundaki dikişlerin fazlası kesilir.

Cole tekniği; çevre yumuşak dokularda gelişen skar dokusu ve kemiğin kendi özelliği nedeniyle özellikle tarsal kemiklere, kalkaneusa ve parmaklarda falankslara tendon tespitinde oldukça faydalı bir tekniktir. Tendon tespiti sağlandıktan sonra kemik korteksi üzerinden küçük bir parça kaldırılır ve buradan tüm kemik boyunca

bir tünel açılır. Dikişin her iki ucu düz bir iğneye takılır. İğne kemik tünelden geçirilerek karşı taraf da ciltten de çıkarılır. Dikişler gerilerek tendonun ucu kemik tünel içine yerleştirilir. Daha sonra dikişler küçük bir gaz tampon veya düğme üzerine sıkıca düğümlenir. Tendona fazla gerginlik uygulanması gereken durumlarda cilt üzerinde düğmenin altı yumuşak bir materyal ile beslenmeli veya alçı uygulanmalı, dikiş uçları alçı içinden geçirilmeli ve alçı donduktan sonra alçı üzerinden bir düğme üzerine düğümlenmelidir.

Ucu çıpalı dikişler de tendon, kapsül ve ligamentlerin kemiğe tespitinde oldukça faydalıdır. Çıpalı dikişlerin sağladıkları güç en azından kemik tünelden geçirilen dikişler kadar vardır. Ucu çıpalı dikişler özellikle omuz gibi derinde çalışılan yaralarda kullanım kolaylığı sağlar.

Tendon veya ligament kemik tünel içerisine yerleştirildikten sonra tünel içine konulan bir vida ile de ön çapraz bağ tamirlerinde olduğu gibi interferans etkisiyle tespit sağlanabilir. Günümüzde bu amaçla kortikal allogreftler vida şeklinde de üretilmektedir (14).

### **2.1.1. TENODEZ İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

- a- Yaş: yaşlanma ile birlikte hücre metabolizması azalır. İyileşme olumsuz yönde etkilenir.
- b- Genel sağlık durumu ve iyileşme potansiyeli: sağlıklı kişilerin iyileşme potansiyelleri daha fazladır. Bazı yaşam tarzı ve beslenme alışkanlıkları iyileşmeyi olumsuz etkiler. Sigaranın vazokonstriktif etkisi ve kafeinin de benzer etkisinden dolayı iyileşmeyi olumsuz etkiler.
- c- Skar oluşumunun tipi: Fazla skar dokusu reaksiyonu veren kişilerde yapışıklık daha fazla olacaktır.
- d- Motivasyon: Rehabilitasyon döneminde hasta uyumu fonksiyonel sonuçlar açısından oldukça önemlidir.
- e- Kemik dokusu ile ilgili faktörler: kemiğin kendi lokal ve sistemik hastalıkları iyileşmeyi olumsuz etkiler.
- f- Cerrahi teknik: Onarımda ideal teknik onarım sahasında boşluk oluşumuna direnci yüksek, erken hareket izin verecek ölçüde kuvvetli onarım yapmaktır.

### 2.1.2. TENODEZ İÇİN ANAHTAR BİLGİLER

Onarım sonrası uygulanacak rehabilitasyon programının seçiminde tenodez onarım sahasında boşluk ve kopma oluşturmada dayanabileceği yüklenme onarım sonrası erken ve remodelasyon döneminde onarım gücünde ne gibi değişimler olduğu, yapışıklığı önlemede ne kadar tendon hareketi gerektiğinin ve onarım bölgesinin hacim artışı, elastisitesinin azalması gibi nedenlerle sürtünme yada kaymaya direncinin ne oranda değiştiğinin bilinmesi önemlidir.

Onarım gücünün onarım sahasında boşluk ve kopma olmadan yapışıklıkları önleyecek kadar tendon hareketi sağlayacak ve erken iyileşme dönemi boyunca yeterli gücü idame edecek kadar güçlü olması gerekir.

### 2.1.3. TENODEZ SONRASI KOMPLİKASYONLAR VE REHABİLİTASYON

Onarım sonrası en sık karşılaşılan sorun yapışıklık ve eklemlerde hareket kısıtlılığıdır. Rehabilitasyon programına ve onarım tekniğine bağlı olarak onarım sahasında boşluk oluşumu ve kopma diğer iki komplikasyondur. Ayrıca aşırı ödem ve skar reaksiyonu, infeksiyon gibi sorunlar da olabilir.

Onarım sonrası rehabilitasyon tenodez cerrahisi sonrası fonksiyonel sonuçlar açısından oldukça önemlidir. Rehabilitasyonda amaç aktif yada pasif hareket ile tendon kanlanmasını artırıp iyileşmeyi stimüle ederek, uygulanan stres ile özellikle fibroplazi ve remodelasyon döneminde kollojen dizilimini stres hatları boyunca düzenleyerek, peritendinöz yapışıklıktan sorumlu fibröz bantları uzatıp esneterek daha hızlı, daha güçlü iyileşme ve daha fazla ekskürsiyonu olan tendon elde etmektir. İki tip rehabilitasyon programı vardır.

- a) **Pasif mobilizasyon yöntemi:** Onarılan tendonların birbiri üstünde ve kılıf yada kemiklere göre hareketi pasif hareketler ile sağlanır.
- b) **Aktif rehabilitasyon yöntemi:** Tendon hareketi onarım hattına tansiyon ve hareket verecek şekilde ilgili kasın kontraksiyonu sağlanır.

Bu gün için kabul edilen, en iyi fonksiyonel sonuçlar erken kontrollü aktif hareket uygulaması ile elde edilebilir.

## 2.2 TENDONUN MORFOLOJİK YAPISI

Makroskopik olarak sağlıklı tendon beyaz renkte olup viskoelastik özelliindedir. Ekstrasellüler matriks içinde hücresel elementlerin %90-95'ini tenositler ve tenoblastlar oluşturur. Tenoblastlar immatür hücreler olup organelce zengindirler. Bu, hücrenin yüksek metabolik aktivitesini gösterir. Tenoblastlar olgunlaşıp metabolik aktivite seviyesini düşürür ve tenositlere dönüşür. Diğer hücresel elementler kondrositler, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve sinovial hücreler olup bunlar hücresel kitlenin % 5-10 'unu oluşturur. Ekstrasellüler matriks sentezinden büyük ölçüde tenositler sorumlu olup enerji kaynağını büyük ölçüde aerobik, anaerobik solunum ve pentoz fosfat yolundan sağlar. Yaşlanmayla birlikte anaerobik yol hakim olmaya başlar ve sentez yeteneği azalır. Enerji tüketimi kas dokusuna göre 7,5 kat daha azdır. Bu düşük enerji metabolizması ve anaerobik metabolizma tendonun yük taşınması, uzun süre gerim kuvvetine dayanması ve iskemiye direnci için temeldir (15).

Tendonun % 70'i su olup, %30'unu kuru ağırlığı oluşturur. Kuru ağırlığın % 70'inin kollojen oluşturur. Kollojenin %65-80'i tip1 kollojendir. Elastin, kuru ağırlığın %2' sini oluşturur. Tenosit ve tenoblastlar kollojen lifleri arasında liflerin uzun aksı boyunca dizilmişlerdir. Kollojen molekülleri tropokollojenin üçlü heliks dizilimi ile peptid zincirlerinden oluşmuştur. Bu peptid zincirler birleşip fibrilleri: fibriller birleşerek fiberleri; fiberler birleşerek fasikülleri; fasiküller birleşerek tendonun kendisini oluşturur (16). Tropokollojen suda çözünebilir molekül olup aralarında çapraz bağlar oluşturarak suda çözünmeyen kollojen fibrillerini oluşturur. Kollojen fiberleri en küçük tendon birimi olup test edilebilir ve ışık mikroskobunda görülebilir.

Ekstrasellüler matriksin zemin maddesini proteoglikan, glikozaminoglikan, glikoproteinler ve diğer küçük moleküller oluşturur. Proteoglikanların su tutma özelliği güçlü olup suda çözünür maddelerin difüzyonuna ve hücre hareketine izin verir. Yapıştırıcı glikoproteinlerden fibronektin, trombospondin ve tenascin -C onarım ve rejenerasyonda önemli rol oynar. Tenascin-C üretiminin kontrolü mekanik stresle ilişkili olup tendinopati durumunda üretimi azalır. Tenascin-C kollojen lif dizilimi ve yerleşiminde önemlidir (17).



Epitenon ince gevşek bağ dokusu olup her bir tendonu çepeçevre sarar. Tendonun damar ve sinirlerini içerir. Tendon içine doğru tendon fasikülleri arasında damar-sinir ağı ile birlikte ilerleyerek endotendonu oluşturur. Yaralanma sonrası erken iyileşme döneminde hücrel açıdan en aktif yerdir.

### **2.2.1. TENDONLARIN BESLENMESİ**

Uzun yıllar tendonun avasküler dokular olduğu kabul edilmiştir. 1916'da Mayer kadavra ve hayvanlar üzerinde yaptığı çalışmalarla tendonların kan desteğinin olduğunu ispatlamıştır. Tendonlar iki yolla beslenirler. 1- Vasküler perfüzyon, 2- Sinovial difüzyon. Bu iki kaynağın birlikte hasar gördüğü durumlarda tendon iyileşmesi, yapışıklığın oluşması yönünde çok olumsuz etkiler izlenmiştir.

### **2.3. KEMİĞİN YAPISAL ÖZELLİKLERİ**

Mikroskopik seviyede kemiğin iki tipi mevcuttur;

- a)- İmmatür kemik
- b)- Lamellar kemik

İmmatür kemik normalde embriyoda, yenidoğan bebekte, kırık kallusunda, büyüyen kemiğin metafizlerinde, tendon ve ligamanların kemiğe bağlandığı bölgelerde, kranial kemiklerin suturelerinde bulunur. Birim hacimde içerdiği hücre sayısı lamellar kemiğe göre 4 kat daha fazladır. Üretimi ve metabolizması çok daha hızlıdır. İmmatür kemiğin mineralizasyonu düzensizdir ve radyolojik olarak düzensiz görülür. Lamellar kemik doğumdan 1 hafta sonra görülmeye başlar. Dört yaşında immatür kemiğin yerini hemen hemen bütünü ile lamellar kemik almıştır. Lameller kemik birçok yapısal ve fonksiyonel sistemler içerir;

- 1- Trabeküler lameller
- 2- İnterstisyel
- 3- Osteonlar

Osteon lameller kemiğin bir formudur. Kemiğin boyuna uzunlamasına dizilmiş silindir şeklindedir ve ortasında Havers kanalı bulunur. Havers kanalı kan damarları, lenf damarları ve sinir yapıları içerir. Çevresinde osteositler sirküler şekilde yerleşmiştir. Osteositlerin yerleştiği bölgelere lakuna denilir. Lakunalar kanaliküller aracılığıyla Havers kanalı ve diğer lakunalar ile birleşir. Mineralize kemik

matriksinde difüzyon sınırlıdır. Osteositler bu kanaliküller aracılığıyla metabolik olaylarını yaparlar. Lameller kemik organizasyonuna göre iki tiptir; 1- Spongioz, 2- Kortikal. Spongioz kemik uzun kemiklerin metafizlerinde, epifizlerde ve küboid kemiklerde bulunur. Kortikal kemik küboid kemikleri sarar ve uzun kemiklerin diafizlerini oluşturur. Kortikal kemiğin 3 tipi vardır; 1- Kompakt, 2- Pleksiform, 3- Haversian. Küçük hayvanlarda kortikal kemiğin özel damar iletişimi yoktur. Kortikal kemik basit lameller kemik tabakalarından oluşur, bu tip kemiğe kompakt kemik denir. Daha büyük hayvanlarda hızlı büyüme ile kortikal kemik, lameller kemik ve immatür kemik tabakalarından oluşur. Vasküler kanallar immatür kemik tabakalarına yerleşmiştir. Bu tip kemiğe pleksiform kemik denir. Periost sinovial eklemler, tendonların kemiğe bağlandığı bölgeler, ligamanlar, interosseöz membranlar bölgesi hariç kemiğin dış yüzeyini örten zardır. İki tabakası mevcuttur. 1- Dış tabaka (Fibröz tabaka), 2- İç tabaka (Kambiyum yada osteojenik tabaka). İç tabak daha damarsal ve hücreden zengindir. İçerdiği hücreler osteoblastlara dönüşebilir, ayrıca bu hücreler uygun koşullarda hyalin kıkırdak üretebilirler. Kırık iyileşmesinde kemik dışı bölgelerde kallus oluşturabilirler. Periost hücrelerinin diğer bir özelliği de yaşam boyu kemik yapabilme yeteneğine sahip olmalarıdır (18) .

## 2.4 NORMAL KEMİK-TENDON İYİLEŞME SÜRECİ:

Tendon transferlerinden sonra normal kemik-tendon iyileşme süreci haftalara göre aşağıdaki histolojik süreçten geçtikten sonra tamamlanır (19).

**İkinci hafta:** Kemik-Tendon bileşkesinin uzunlamasına kesitlerinde kemik-tendon ara dokusunun vasküler dokulardan oluştuğu ve bol miktarda şekilli kan elemanları ve fibröz doku bulunduğu görülür. Ancak mevcut fibröz doku çok az veya hiç denebilecek ölçüde organizasyon gösterir. Bunun yanı sıra kemik doku ile tendon arasında devamlılık gösteren kollajen fibrillerine de rastlanmaz. Tüneli çevreleyen trabeküler kemik dokuda ise yeniden şekillenme henüz başlamamıştır.

**Dördüncü hafta:** Kemik-Tendon ara dokusunun uzunlamasına kesitlerinde kemik tünele paralel ince bir yeni kemik tabakası görülür. Bu tabaka ile tünel duvarı arasında bazofilik boyanan bir alan bulunur. Tünel içerisinde bulunan tendon yapısı canlılığını sürdürür ve tendona ait fibroblastlar normal görüntülerini muhafaza ederler. Bu zaman diliminde ikinci haftaya göre vasküler elemanlar azalırken ekstrasellüler matriksin arttığı görülür. Ayrıca kemik-tendon arasında tam devamlılığı bulunmayan nadir kollajen fibriller gözlenebilir.

**Sekizinci hafta:** Kemik-Tendon ara dokusunun daha organize olduğu gözlenir. Ara dokuda kollajen fibrillere daha fazla rastlanır. Bu fibriller kemik doku içerisine kadar sokulur iken, ara dokuyu kat ettikten sonra tendon dokusunun içerisine kadar uzanamazlar. Ayrıca bu haftada tüneli çevreleyen trabeküler kemikte yeniden şekillenme tespit edilir.

**On ikinci hafta:** Ara dokuda maturasyon ve organizasyonda artış gözlenir. Bu haftada kemik doku içerisinden başlayan kollajen fibrillerin tendon içerisine kadar devamlılıklarını sürdürdükleri gözlenir. Bu fibriller kas-tendon yapısının çekme yönünde dizilim gösterirler.

**Yirmi altıncı hafta:** Kemik-Tendon ara dokusundaki maturasyon devam eder. Kalsifiye ve kalsifiye olmayan kemik dokular arasındaki bazofilik tabaka daha

da belirginleşir. Ara dokuyu kat eden kollagen fibrillerin sayılarında ve trabeküler kemik dokunun yeniden şekillenme sürecinde ilerleme göze çarpar.

Normal iyileşme sürecinin ilerleyen haftalarında oluşan kollagen fibriller, yeni kemik oluşumu ve yeniden şekillenmeye bağlı olarak kemik-tendon bileşkesinin kopma eşiği yükselir. Kullanılan tendonun kalınlığına bağlı olarak ilerleyen haftalarda bileşkenin sağlamlığı tendon veya adelenin direncini aşabilir. Bu durumda yapılan çekme testlerinde ve in vivo ani adele kasılmalarında adele veya tendon yapılarında kopma oluşur iken kemik-tendon bileşkesi bütünlüğünü sürdürebilir. Kemik-Tendon bileşkesinde oluşan histolojik ve biyomekanik iyileşme süreci normal kemik-kemik kaynaması ile derin benzerlikler gösterir.

### **Kemik Tendon Onarım Gücünün Saptanması**

Onarımın bozulduğunu göstermede tendonun kemik tünel giriş seviyesinden ayrılma miktarı referans alınır (13). Germe değeri olarak kilogram (kg) yada Newton (N) olarak birimlendirilir. Bir Newton, bir kg yükü 1 metre hareket ettirmek için gerekli güç olup 1 kg, 9.8 N'a eşittir. Pratik uygulamada ölçüm birimi olarak kg kullanılır

## **2.5. DOKU YAPIŞTIRICILARI**

Kanayan yaralarda yapıştırıcı madde kullanılması çalışmaları Hipokrat'a kadar dayanmaktadır. Hipokrat yaranın kapanmasını ve hemostazı sağlamak amacıyla ciltte reçine ve kurşunlu gümüş karışımı uygulamıştır. Daha sonraları tabii ve sentetik lastikler, poliüretanlar ve diğer birçok yapıştırıcı maddelerin sadece ciltte değil çeşitli iç organlarda da hemostaz ve yapışma sağlayabileceği gösterilmiştir. Doku yapıştırıcıları konvansiyonel ve sentetik olarak iki tipe ayrılır. Konvansiyonel olarak en çok bilinen ve sık kullanılan fibrin glue, sentetik olanların ise en çok bilineni siyanoakrilatlardır. Son 30 yıl içinde sentetik doku yapıştırıcılarından özellikle siyanoakrilatlar üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır (20,21).

### 2.5.1 SİYANOAKRİLAT DOKU YAPIŞTIRICILARI:

Siyanoakrilatlar ilk defa Ardis tarafından 1949 yılında sentezlendi (22). Ancak Coover bunların yapıştırıcı özelliğini keşfedene kadar cerrahi uygulamalar düşünülmemiştir (23).

Ardis tarafından sentezlenen, ilk bulunan metil-2-siyanoakrilat önce Eastman 910 (Krazy Glue) adıyla cam, plastik, metal gibi ev işleri endüstri yapıştırıcısı olarak kullanılmıştır. İlk kullanılan siyanoakrilat türleri doku toksisitesi nedeniyle bugün kullanılmayan metil-2-siyanoakrilat ve iso-butil siyanoakrilattır. Bugün yalnızca uzun zincirli monomer olan n-butil-2- siyanoakrilat ve oktil siyanoakrilat doku yapıştırıcısı olarak kullanılmaktadır (24) .

İdeal bir doku yapıştırıcısı, uygun bir süre içinde biyolojik olarak ayrışılabilir nitelikte olmalı ve ayrışma ürünleri toksik olmamalıdır. Siyanoakrilatların hiçbiri ideal yapıştırıcı türlerine uymamakla birlikte yapılan çalışmalar sonucunda sütürsüz cerrahi görüşünü desteklemektedir (24,25,26).

Fibrin doku yapıştırıcılarının HIV, hepatit B virus, Creutzfeld Jacop enfeksiyonları bulaştırma riskleri olmasına rağmen sentetik doku yapıştırıcısı olan siyanoakrilatlarda yoktur (20,27).

### 2.5.2 FİZİKSEL VE KİMYASAL ÖZELLİKLERİ:

Siyanoakrilat monomerleri düşük molekül ağırlıklı, renksiz, saydam sıvılardır. Bir alkiloksikarbonil grubu (COOR) ve nitrit grubu (CN) ile birleştirilmiş etilen türevi alkil-2-siyanoakrilat monomerini oluşturmaktadır R; metil, etil, isobutil, butil, n-heptil, trifluoroisopropil, pentil, heksil, oktil veya dekil olabilir (24).

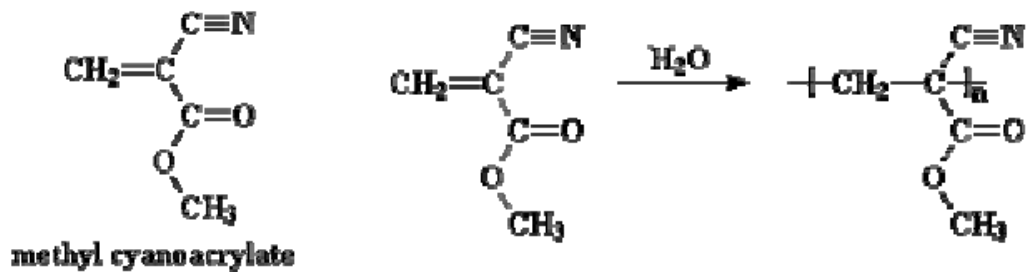
Genellikle formaldehit ve alkilsiyanoasetatın esas katalize edilmiş birleşği ile bu ortaya çıkan polisiyanoasetat, bir monomer oluşturmak üzere hemen depolarize olur. Bu safhada ortamdaki suyun eliminasyonu önemlidir. Ortamda su bulunması polimerizasyonu indukler. Polimerizasyon inhibitörü olarak sıvı yada gaz formunda bir çok inhibitör kullanılır. Bunlardan en sık kullanılanları nitrik oksit, sülfür dioksit, fosfor pentoksit ve O-sülfobenzoik anhidrit'tir.

Elektronegatif olan monomerler, anyonların varlığında hızla polimerize olarak katı hale geçerler (28). Polimerize olup katı hale geçmeleriyle yapıştırıcı

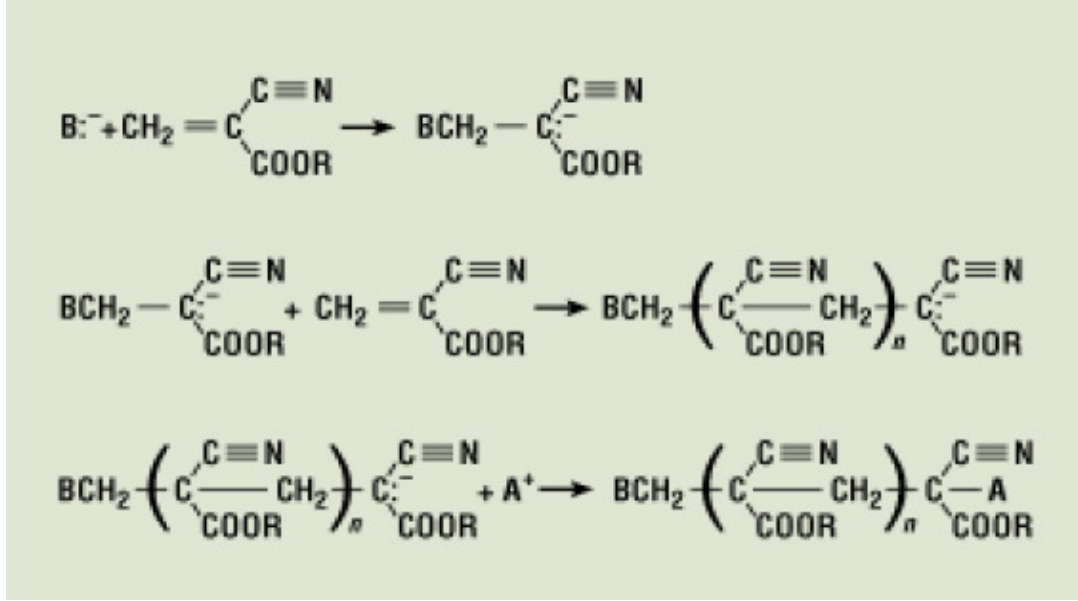
özelliği kazanırlar. Metilsiyanoakrilatta iki elektron çekici grup bulunur ve bu özelliği nedeniyle anyonik polimerizasyona oldukça yatkındır. Anyonik polimerizasyonda diğer zincir tepkimelerine benzer şekilde başlama, büyüme, zincir transferi ve sonlanma adımları üzerinden ilerler. Ancak safsızlıklardan arındırılmış anyonik polimerizasyonun sistemlerinde sonlanma tepkimeleri önemsizdir ve sonlanma olmadığı varsayılır.

Suyun OH grubu veya doku proteininin bir NH<sub>2</sub> grubu polimerizasyon için gerekli olan anyonlardır. Polimerizasyon alkali yüzeylerde hafif asidik yüzeylere nazaran daha hızlı gerçekleşir. Siyanoakrilat doku yapıştırıcılarının çoğu ısı uygulanması, çözücünün buharlaşması, basınç veya katalizör ilavesi ile sıvı halden katı hale geçerler. Polimerizasyon hızını belirleyen faktör, ne kadar monomer yüzeyinin substrata maruz kaldığıdır. Polimerizasyon bir asit grubunun ilavesine yada monomerin yerini alıncaya kadar devam eder. Böylece yapıştırıcının ince bir tabakası hızlı, kalın bir tabakası veya büyük bir damlası daha yavaş polimerize olur (29). Aşırı su varlığında polimerizasyon çok hızlıdır. Böylece iki yüzeyi yapıştırmak için bir araya getirmeye zaman kalmaz. Polimerizasyon reverzibl bir kimyasal reaksiyondur. Oluşan polimer formaldehit ve siyanoasetat oluşturmak üzere ayrışabilir. Siyanoakrilat yapıştırıcılar bir yıldan daha uzun bir sürede metabolize olarak idrar ve feçesle atılırlar(28).

Doku yüzeyine sürülen siyanoakrilat yanlış yere uygulandığında veya açılmak istenildiğinde aseton, asetohidril veya su + etil alkol karışımı ile yumuşatılarak dokudan ayrılabilir (28).



Şekil 2.1:Metil siyanoakrilat ve polimarziasyonu



Şekil 2.2: Siyanoakrilat yapıştırıcılarının polimerizasyonu

### 2.5.3 AYRIŞMA VE TOKSİSİTELERİ

Dokuda kullanılan yapıştırıcıların ideal kabul edilebilmeleri için bir çok özelliğe sahip olması gerekmektedir. Uygulandığı dokudaki inflamatuvar cevap minimal olmalı, dokuları birleştirme gücü sıkı ve dayanıklı olmalı, karsinojenik olmamalı, doku tarafından kabul edilmeli, absorbe edilebilmeli, uygulandığında vücudun biyolojik fonksiyonlarına zararlı etkileri olmamalı, en son yıkım ürünlerine kadar ayrılabilir olmalıdır. İdeal bir doku yapıştırıcısı, uygun bir süre içerisinde biyolojik olarak ayrışabilir nitelikte olmalı ve ayrışma ürünleri toksik olmamalıdır. Akut inflamasyon, doku nekrozu, dev hücreli yabancı cisim reaksiyonu, damar duvarında nekroz en bilinen doku reaksiyonlarıdır (28). Siyanoakrilat polimerlerinin hiçbirinde ideal doku yapıştırıcısı özelliklerinin tümünü taşımamakla birlikte N-butil siyanoakrilat bir çok özelliği taşımaktadır.



Şekil 2.3: N-2- butil siyanoakrilatın kimyasal formülü

Suyun var olduğu ortamda siyanoakrilat polimerleri, formaldehit ve siyanoasetata ayrışır. İşte bu ayrışma mekanizması ve ortaya çıkan formaldehit ve siyanoasetat, siyanoakrilat doku yapıştırıcılarının doku toksisitesinin muhtemel nedenidir (24,28). Siyanoakrilatların ayrışma hızı her homolog için farklıdır. Oluşan toksisite ayrışma hızı ile orantılıdır. Daha fazla toksisiteye sahip olan metil siyanoakrilatlar daha hızlı, az toksik olan alkil grupları daha yavaş, n-butil-siyanoakrilat ise en yavaş ayrışır (24,28).

Kısa zincirli polimerler uzun zincirli polimerlerden, dallı zincirli polimerler düz zincirli polimerlerden daha hızlı yıkıma uğrar.

Siyanoakrilatların doku reaksiyonunun derecesi üç ana faktöre bağlanmıştır:

1- Alkil grubunun zincir uzunluğu veya siyanoakrilat esterlerinin tipi; yan bağın uzunluğu diğer fiziksel ve kimyasal özellikleride etkilemektedir. Alkil kısmının metil, isobutil, n-butil, n-oktil oluşuna göre toksisite değişir. Buna göre zincir ne kadar uzun olursa oluşan toksik reaksiyon daha azdır. Bu durumda metil ve etil bileşikleri diğer siyanoakrilatlara göre daha toksiktir (24,28).

2- Uygulanan yapıştırıcının miktarı; ince bir film tabakası şeklinde uygulanan siyanoakrilatlarda dokuda oluşan reaksiyonun derecesi daha azdır(29).

3- Yapıştırmak istenen dokunun tipi; vaskularizasyonu fazla olan dokularda doku reaksiyonu daha fazla, kıkırdak gibi vaskularizasyonu az olan dokularda oluşan doku reaksiyonu daha azdır (28). Kemik ve/veya kıkırdak arasında, lenfatik akım ve vaskuler yumuşak dokulardan uzakta olan N- butil siyanoakrilat polimeri histotoksik bir cevap uyandırmamaktadır.

Alkil zincirinin uzunluğu (-R) arttıkça doku hasarının miktarı azalmaktadır. Uzun zincirli monomerlerin doku toksisitesi daha azdır, nedeni ise uzun zincirli monomerleri çok yavaş yıkılması ve bu yıkım ürünlerinin vücuda daha yavaş salınmasıdır. Az miktardaki toksik yan ürünler konak dokular tarafından kolaylıkla uzaklaştırılabilir. İsobutil ve butil-2-siyanoakrilatın doku toksisitesi, metil-2-siyanoakrilata göre bu nedenle daha azdır (24,28).

Siyanoakrilatlar dokuya uygulandığında, polimerizasyon sırasında bir ısı artışı meydana gelir. Dokularda nekrozlara yol açabilen bu ısı maddenin az kullanılmasında azalır. Yapılan çalışmalarda metil-2-siyanoakrilatta bu ısı artışı



4°C olarak, butil-2-siyanoakrilatta 1,5°C,heksil siyanoakrilatta 2°C olarak saptanmıştır. Metil siyanoakrilat uygulandıktan ilk 5 saniye sonra, heksil siyanoakrilat 20 saniye sonra ekzotermik reaksiyonu gerçekleştirir. Polimerizasyon esnasında çevre dokulara yayılan bu ısının toksisiteden sorumlu olabileceği düşünülmüştür (27,29). Ancak Koltai ve Eden, bu ekzotermik reaksiyon sırasında yayılan küçük ısı miktarının biyolojik olarak zararlı olmadığı görüşünü savunmaktadır (30).

Siyanoakrilatların doku reaksiyonlarının iyi vaskularize dokularda daha fazla, vaskularizasyondan fakir dokularda daha az olduğu tespit edilmiştir (31).

Doku üzerinde kolaylıkla yayılabilir özelliklerinden dolayı, butil-2-siyanoakrilat gibi uzun zincirli monomerler yapıştırılmak istenen yüzeylerde daha az kullanılmaktadır. Bu özellik mevcut doku toksisitesini azaltmaktadır (31,32).

N-butil-siyanoakrilatlar ile kapatılan deri yaralanmalarının etrafında sütüre kıyasla daha az inflamatuvar yanıtı rastlanmıştır (33). Deri için n-butil-siyanoakrilatın, metil siyanoakrilata göre daha az doku reaksiyonuna yol açtığı söylenilebilir.

Butil siyanoakrilat uygulandığında sadece lokal epitelyal yıkım oluşur, derinin yüksek rejenerasyon yeteneği nedeniyle bu durum hızla tamir olur (33).

Ellis ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, cerrahi yaraları fibrin ve butil siyanoakrilat ile kapatmışlar. Sonuçları karşılaştırdıklarında, butil-2-siyanoakrilatın fibrinden daha iyi sonuç verdiğini ve herhangi bir toksisite saptamadıklarını belirtmişlerdir (34).

İn vivo ve in vitro olarak siyanoakrilatların toksik etkileri değerlendirilmiştir. İnsan hücreleri ve tavşanların doku kültürlerinde değerlendirilen isobutil monomerleri, oktil monomerlerinden çok daha toksik olarak bulunmuştur (28). Birkaç yıkamadan sonra toksik etkilerde azalma saptanması, monomerin saf olmamasının toksisiteye neden olduğunu gösteren kanıtlardandır (28) .

Siyanoakrilatların fibrositik reaksiyon ve bağ doku yapımını proveke ettiklerini belirten yayınların yanında, bu etkilerinin önemli olmadığını belirten yayınlarda vardır (28) .

Siyanoakrilatlar toksisitelerine göre 3 gruba ayrılabilir;

1- En iyi tolere edilenler (oktil,heptil,heksil,butil ve isobutil-2-siyanoakrilat),

2- Daha az tolere edilenler (trifluoroisopropil-2-siyanoakrilat),

3- En az tolere edilenler (metil-2-siyanoakrilat). Daha iyi tolere edilen siyanoakrilatlar alkil radikalinde 4 veya daha fazla C atomu içerenlerdir.

Siyanoakrilatların endüstriyel alanda kullanımlarına bağlı toksisiteleri olabilir. Siyanoakrilatlar endüstriyel alanda plastik, seramik, ahşap yüzeyleri yapıştırmak amaçlı kullanılmaktadır. Shelley yayınladığı bir olgu sunumunda, tırnaklarını güçlendirmek için etil-2-siyanoakrilat (Krazy Glue) kullanan bayan hastada yaygın deri lezyonları ve yüzeysel dermatit tarzında plaklar olduğunu belirtmiş. Aseton ile siyanoakrilatın uzaklaştırılmasını takiben lezyonların gerileyip, kaybolduğunu belirtmiştir (35).

#### **2.5.4 KARSİNOJENİTE**

Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda karsinojen etkisi bulunmadığı bildirilmiştir (24,36). Fung ve arkadaşları 20 yıllık araştırma ve 10 yıllık klinik deneyimlerinde Histoacryl ile neoplazi gelişiminde bir ilişki tespit edemediklerini bildirmişlerdir (37). Bunun aksine karsinojen etkisinin bulunduğunu bildiren yayınlar bulunmaktadır.

Page (1966)yaptığı çalışmada, deney hayvanlarına subkutan metil siyanoakrilat enjekte ettiğini ve takiplerinde 59 olgunun 8 tanesinde fibrosarkom geliştiğini belirtmiştir (38).

Reiter (1987)yaptığı deneysel çalışmada, 44 rata butil siyanoakrilat implante ettiğini, takiplerinde 11 olguda implantasyon bölgesinde sarkom geliştiğini belirtmektedir (39).

#### **2.5.5 BAKTERİOTOKSİSİTE**

Siyanoakrilatların bakteriositotoksitesisi üzerine yapılmış çalışmalarda, bakteriyel büyümeye etkisinin olduğunu ve olmadığını belirten birçok yayın vardır. Matsumoto ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada metil, butil ve isobutil siyanoakrilatların bakteriotoksik ve bakteriostatik etkilerinin olmadığını belirtmişlerdir (40).

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

Yavuz ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarında, etil siyanoakrilatın gram (+) ve gram (-) bakterilere karşı antibakteriyel etkinliğinin bulunduğunu belirtmişlerdir. Direkt bakteri inokülasyonunda kontamine olmadığı ifade edilmiştir (41).

Birçok cerrahi prosedürde kullanılmakta olan butil-2-siyanoakrilatın gram (+) bakterilere karşı antibakteriyel etkili olduğu kabul edilmektedir. Quinn ve arkadaşları yaptıkları çalışmanın sonucunda butil-2-siyanoakrilatın gr (+) mikroorganizmalara karşı belirgin bakteristatik ve bakterisid etkisinin olduğunu ve açıldıktan sonra tekrar kullanımında bakteriyel kontaminasyon saptamadıklarını bildirmişlerdir (42).

Siyanoakrilatların yaklaşık 30 saniye sonra başlayan antibakteriyel etkisi gr (+) bakteri duvarına siyanoakrilat molekülünün serbest amino veya hidroksil grupları ile bağlanması neticesinde oluşur ve oluşan bu etki antibiyotiklerden daha zayıftır. Ancak gr (-) bakterilere karşı etkisi yoktur. Bunun sebebi olarak gr (-) bakteri duvarındaki lipopolisakkarit tabakası nedeniyle butil siyanoakrilatın bakteriye bağlanamamasıdır (43).

Mertz ve arkadaşları, çalışmalarının sonucunda oktil siyanoakrilat emdirilmiş bandajların yaralar üzerinde eksternal bakteriyel invazyonu ve bakteriyel kontaminasyonu engellediğini belirtmişlerdir (44).

### **2.5.6 SİYANOAKRİLATLARIN YAPIŞTIRMA GÜÇLERİ**

Yapılan çalışmalarda, siyanoakrilat derivelerinin dokuya yapışma mekanizmasının, dokudaki hidroksil iyonu ile reaksiyona girmeleri sonucunda polimerize olarak dokunun girinti ve çıkıntılarına tutunması olduğu tespit edilmiştir. Yine hemostatik etkisinin kesi yüzeyine yapışıp açık damarları tıkaması olduğu düşünülmektedir (45,46).

Doku yapıştırıcılarının yapıştırma gücünü ve süresini birkaç faktör etkilemektedir. Bu faktörler arasında; yapıştırıcının tipi, yapıştırıcının saflığı, uygulanan yüzeyin tabiatı, yapıştırıcının uygulanma tekniği bulunur. Yapıştırma güçlerini belirleyen faktör öncelikle uygulama şeklidir. Kalın tabaka halinde uygulandıklarında esneklikleri azalır, kırılabilirlikleri artar. Bu da yapışma özelliklerini düşürür. N-butil siyanoakrilatın ince bir tabaka halinde uygulanmasının dokular arası yapıştırma için optimal sonucu olmaktadır (28).

Yapıştırıcıyı dokuya uygulamadan önce iyi tamponize edilmesi ve yüzeylerin kısa sürede Polimerizasyon gerçekleştiği için karşılıklı getirilmesi gerekmektedir. Siyanoakrilat polimerize olduktan sonra organik eriticilerde çözünmez. Sıkı bir yapıştırma için iki kuru, düz ve temiz yüzey arasında ince bir yapıştırıcı tabakası uygulanması gerekmektedir. Böylece hızla Polimerizasyon meydana gelir ve sıkı bir yapışma gerçekleşir. Substrat, bir kez monomere maruz bırakıldıktan ve polimerizasyon oluştuktan sonra, daha fazla monomerin tekrar uygulanması sağlam bir yapışma olmasını engeller. Fazla nem veya suyun varlığında, monomer beyazlanır ve toz şekline gelir, epitelyal yüzey yapışmayı devam ettiremez (29).

Siyanoakrilatın daha yüksek monomeri, dokuda en iyi yapışma gücü sağlar. Butil ve isobutil siyanoakrilatların diğer siyanoakrilatlara kıyasla en güçlü yapışmayı sağladığı tespit edilmiştir (28).

Klinik kullanımda daha kullanışlı uygulama yöntemleri araştırılmaktadır. Siyanoakrilat türevlerinin püskürtme veya jet enjektör yardımıyla kesi kenarlarına uygulanması denenmiş ve başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir (29).

Yapılan birçok çalışmada butil-2-siyanoakrilatın cilt kesi ve laserasyonlarında sütür yerine kullanılabileceği belirtilmiştir. Avantajları olarak; etkili ve kısa sürede hemostaz sağlaması, bakteriyostatik özelliğinin olması, kullanım kolaylığı, sert ve yumuşak dokuda yapışma özelliği ve kozmetik üstünlük olarak tespit edilmiştir (24,25,26,27,37).

### 2.5.7 SİYANOAKRİLATIN KULLANIM ŞEKLİ

Butil-2- siyanoakrilat Almanya'da Braun firması tarafından Histoacryl blue adıyla kullanıma sürülmüştür. Her biri 0,5 ml'lik 5 tüpten oluşan pakette hazırlanmaktadır. Her tüp butil-2- siyanoakrilatın yanında fizyolojik olarak dokuya zararsız, absorbe edilebilen mavi boya (% 1 hidroksi-4 Antraksion) içermektedir. Bunun neden, Histoacryl'in dokuya uygulanması esnasında oluşan film tabakasının görünürlüğünün artırılması ve miktarının ayarlanabilmesidir. Yapıştırıcı ucu koni tarzında plastik tüpler içinde steril olarak bulunmakta, tüpün ucu kesildikten sonra direkt dokuya yada amplikatör yardımıyla dokuya uygulanabilir. Ayrıca tüpün ucuna 25 numara iğne ilavesinin yapılabileceği bildirilmiştir. Siyanoakrilat türevleri kendiliğinden sterildir (28).



**Resim 2.1:** N butil siyanoakrilatın kullanıma hazır ticari ambalajı

(Histoacryl, Braun, Almanya)

### 2.5.8 SİYANOAKRİLATLARIN CERRAHİDE KULLANILMALARI

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

Siyanoakrilat doku yapıştırıcılarından oktil siyanoakrilata cilt

laserasyonlarında doku yapıştırıcısı olarak kullanılmak üzere Amerikan gıda ve ilaç enstitüsü (FDA) tarafından onay verilmiştir (24).

Siyanoakrilatlar çok çeşitli cerrahi operasyonlarda kullanılmaktadır.

*Göğüs cerrahisinde;* bronkoplevral fistül ve trakeaözefagal fistüllerin kapatılmasında başarılı sonuçlar alındığı belirtilmiştir. Son yıllarda trakeaya rezeksiyon yapılması gereken durumlarda, anastamoz hattının siyanoakrilat kullanılarak kapatılması deneysel olarak çalışılmaktadır.

*Kalp ve damar cerrahisinde;* klasik yöntemlerle durdurulamayan kanamalarda, torasik aort cerrahisinde, sağ ventrikül serbest duvar laserasyonlarının onarımı gibi operasyonlarda kullanıldığı bildirilmiştir (41).

*Genel cerrahide;* endoskopik özefagus ve fundus varis kanamalarında (47), omentum ve pankreas başının yapıştırılmasında (29), pankreatik biliyer fistül onarımında kullanılmaktadır. Farias (2005) yaptığı deneysel çalışmasında, ratlarda kolon anastamozunda butil siyanoakrilat kullandığını belirtmiştir. Basınç uygulaması sonucunda anastamozun dayanıklı olduğunu tespit ettiğini ifade etmiştir (48). Özmen (2004) yaptığı deneysel çalışmanın sonucunda, kolon anastamozlarında doku yapıştırıcısı olarak n-butil siyanoakrilat kullanılabileceğini bildirmiştir (49).

*Gastroenterolojide;* Aytakin ve arkadaşları (2003), çalışmalarında batında asit ve koagulopati varlığında, perkutan hepatobiliyer girişimler sonrası kataterin çekilmesinden sonra ortaya çıkabilen kanam ve safra kaçağının önlenmesinde, n-butil siyanoakrilat ve gel-foam ile trakt embolizasyonu etkili ve güvenli bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir (50). Yine endoskopik özefagus ve fundus varis kanamalarında kullanılmaktadır.

*Oftalmolojide;* korneal ve konjoktival ülseasyonların tamirinde (45,46), göz çevresi cilt ve cilt altı kesilerinde, tarsorafiler ve blefaroplastilerde (52), vitreoretinal cerrahi, katarakt cerrahisi ve orbita cerrahisinde uygulanmaktadır.

Bromberg (2002), refraktör korneal ülser tedavisinde butil siyanoakrilatın kolay, güvenilir ve invaziv olmayan teknik olduğunu çalışmasında ifade etmiştir (51).

Garg ve arkadaşları (2003), çalışmalarında fungal keratite bağlı korneal perforasyon yada korneal incelmelerin tedavisinde butil siyanoakrilat başarılı tedavi modalitesi olduğu belirtiyorlar (45).

*Çocuk cerrahisinde;* Tzifa ve arkadaşları (2006), konjenital H tip ve rekurren trakeoözefageal fistül tamirinde endoskopik Histoacryl glue kullandıklarını ve başarılı sonuçlar aldıklarını belirtmişlerdir (53).

*Ürolojide;* parsiyel nefrektomi sonrası üriner fistül tedavisinde embolizan ajan olarak, renal AVM'lerin endovasküler tedavisinde başarılı sonuçlar alındığını bildiren yayınlar literatürde mevcuttur.

*Nöroşirurjide;* transsfenoidalhipofizektomi sonrası beyin omurilik sıvı kaçağını engellemek için kullanılmaktadır (54).

*Ortopedide;* Yılmaz ve arkadaşları (2005)yaptıkları çalışmada, talar osteokondral kırık onarımında kullanılmışlar ve diğer tedavi yöntemlerine alternatif olabileceğini belirtmişlerdir (55).

Öztuna ve arkadaşları (2005), yaptıkları çalışmanın neticesinde periferik tendon onarımında butil siyanoakrilatın sütür tekniğine göre avantajlı olduğunu saptadıklarını belirtmişlerdir. Periferik tendon kesileride başarılı sonuçlar bildiren yayınlar vardır (13).

*Plastik cerrahide;* Cilt laserasyonlarında kullanımı kolay, etkili ve kozmetik olduğu belirtilmektedir (56). Kırık ve osteotomi fiksasyonunda kullanımı deneysel aşamada olup kraniofasyal ve mandibuler kemikte olumlu sonuçlar bildirilmektedir.

*Girişimsel radyolojide;* N-butil siyanoakrilatın ensık kullanıldığı alandır. Splenik arter embolizasyonunda (57), abdominal aort embolizasyonunda , portal ven embolizasyonunda , femoral pseudoanevrizmaların tedavisinde kullanılmaktadır.

*Diş hekimliğinde;* oral mukozal greft tamirinde, periodontal cerrahide, mukozal ve gingival kesilerin tamirinde sık olarak kullanılmaktadır. Yine kök kanal dolgu maddesi olarak, çürük profilaksisinde denenmiştir.

*KBB cerrahisinde;* Özturan ve arkadaşları(2000), septorinoplasti operasyonunda kartilaj greft uygulamasında n-butil siyanoakrilat kullandıklarını, sütürle sabitleştirmenin zor olduğu dar cerrahi sahalarda, kolay uygulanabilen ve güvenli bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir (58).

### **2.5.9 KOMPLİKASYONLAR**

Genel olarak 5 tip komplikasyon tanımlanmıştır.

- 1- Sistemik inflamatuvar reaksiyonlar,
- 2- Ağrı, ateş (59),
- 3- Lokal doku nekrozu ve yabancı cisim reaksiyonu (31),
- 4- Tromboembolik komplikasyonlar, intravenöz olarak kullanıldığında damar duvarında nekroza neden olabilmektedir
- 5- Septik komplikasyonlar (60,61).

### **2.5.10 SİYANOAKRİLATLARIN KULLANILMADIĞI DURUMLAR**

Kan damarı duvarında intima ve media bölgesinde kullanılmamalıdır ( Tromboz tehlikesi ve nekroz sebebiyle).

Beyin dokusu yüzeyinde ve santral sinir sistemi belirli bölgelerinde kullanılmamalıdır ( Hücresel nekroz ve skar oluşumu nedeniyle).

Konjktiva ve konjonktiva kesesi kontağa girmemelidir ( Kaynaşma olabileceği nedeniyle).



## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji A.D. tarafından Cumhuriyet Üniversitesi Sivas Meslek Yüksek Okulu Makine bölümü laboratuvarında yapıldı. Tüm Örnekler  $18\pm 2$  °C sıcaklıkta hazırlandı ve test edildi.

### 3-1 NUMUNELERİN HAZIRLANMASINDA KULLANILAN MALZEMELER VE ALETLER

#### 3.1.A- DEPERİOSTE EDİLMİŞ DANA TİBİASI VE EXTENSOR TİBİALİS ANTERİÖR TENDONU



**Resim 3.1:** Denejde kullanılan dana tibiası ve buna ait tendon

Çalışmamızda test materyali olarak 6 adet dananın 12 tibiası ve bu tibialara ait 12 adet extensor tibialis anterior tendonu in vitro olarak kullanıldı.

### 3.1.B- DENEYLERDE KULLANILAN SİYANOAKRİLAT YAPIŞTIRICI

Doku yapıştırıcısı olarak N-2-Butyl Ciyanoacrylate içeren ve her biri 0,5 ml'lik 5 tüpten oluşan Histoacryl® kullanıldı. Histoacryl® Almanya'da Braun firması tarafından kullanıma sürülmüştür. Her tüp butil-2-siyanoakrilatın yanın da fizyolojik olarak dokuya zararsız, abzorbe edilebilen mavi boya (%1 hidroksi-4 Antraksion) içermektedir.



**Resim 3.2:** Histoacryl® (Braun, Almanya)

### 3.1.C- DENEYDE KULLANILAN TESPİT SÜTÜRÜ VE DÜĞME

Tespit suture olarak Atramat USB 1 EP 4 marka PDS( Polidioxanona Sutura ) kullanılmıştır. Pull-out butonu olarak 1 cm çapında 2 delikli 12 adet düğme kullanıldı.



**Resim 3.3:** Denejde kullanılan PDS sütün

### 3.2.TENODEZ MATERYALİNİN HAZIRLANMASI

Danaların kesimini takiben ilk yarım saatte 12 adet tibia ve bunlara ait anterior extensor tibialis tendonları alındı ve derin dondurucuda saklandı. Tendonlar ve kemik parçalar deney günü sabahı derin dondurucudan çıkarılarak oda ısısında 3 saat çözümleri beklendi. Altışar adetlik 2 grup oluşturuldu.

Her bir dana tibiasının diz eklemi anterior eminensiasından itibaren distale doğru 5 cm lik kısmı giple testeresi ile transvers olarak kesildi. Kemik blok alındı. Tibia tüm yüzeyinden deperioste edildi. Tibia anterior yüzünde longitudinal olarak eklem yüzünden 2,5 cm aşağıya ve transvers hattın tam ortasına 1,5 cm derinliğinde 4,5 luk matkap ucu ile kapalı kemik tünel açıldı. Matkap ucunun distal 1,5 cm lik kısmına işaret kondu ve tünel derinliği buna göre standart yapıldı. Kemik tünel çapı için denejde kullanılan tendonun çapı baz alındı. Geri kalan tünelin dip kısmına ise 2 mm lik Kischner teli ile tek tünel açıldı.



**Resim 3.4:** Deney için kullanılan 5 cm uzunluktaki kemik blok

Extensor tibialis anterior tendonunun orta seviyeden 10 cm lik kısmı alındı. Tendonlar alınırken bir bistüri kullanıldı ve tendon uçları düzgün olacak şekilde kesildi. Her bir test materyalinde kullanılan kemik ve tendon aynı bacağına ait idi. Tendonun distal ucuna 1 numara PDS suture ile 3 er mm lik aralıklarla Krackow yöntemi ile suture geçildi ve tendonun ucundan suture uçları çıkarıldı. 12 adet tendona bu şekilde suture atıldı. Suture uçları direkt olarak kemik tünelden karşıya geçmediği için 2 mm çaplı, iki ucu açık bir plastik boru kemik tünelden geçirildi. Birinci gruptaki 6 adet tendonun ucundaki sutureler tibia proximal metafizindeki kemik tünelden plastik boru vasıtasıyla geçirildi ve suture uçları tibia posteriorundan çıkarıldı. Plastik boru bu aşamada çıkarıldı. Düğmenin deliklerinden sutureler ayrı deliklerden olmak üzere çıkarıldı. Sutureler düğümlenmeden önce potansiyel onarım sahasında boşluk oluşumunu minimize etmek için bir miktar gerim uygulayarak dikiş ipliklerinin düğme üzerinde iyice oturması sağlandıktan sonra düğme üzerinde cerrahi aletler kullanılarak 6 adet bir ters bir düz

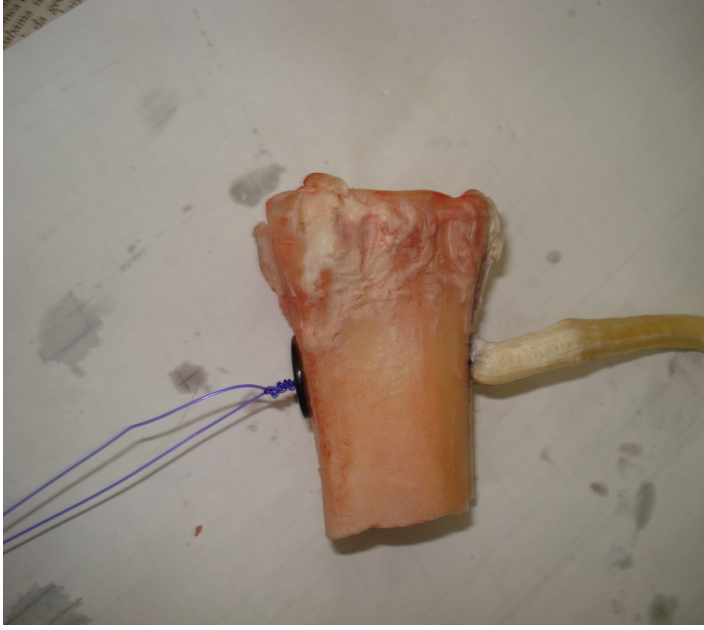


olmak üzere primer düğüm atıldı. Amacımız HA' in tenodez üzerine olan etkisini biyomekanik olarak incelemek olduğundan düğme direkt olarak kemik korteks üzerine yerleştirildi. Yumuşak dokuların esneklik payının çalışmamızın sonucunu hatalı çıkarabileceği düşünüldü. Hangi tendon ve kemik bloğun yapıştırıcı ile tenodez yapılacağına rasgele seçilerek karar verilmiştir.



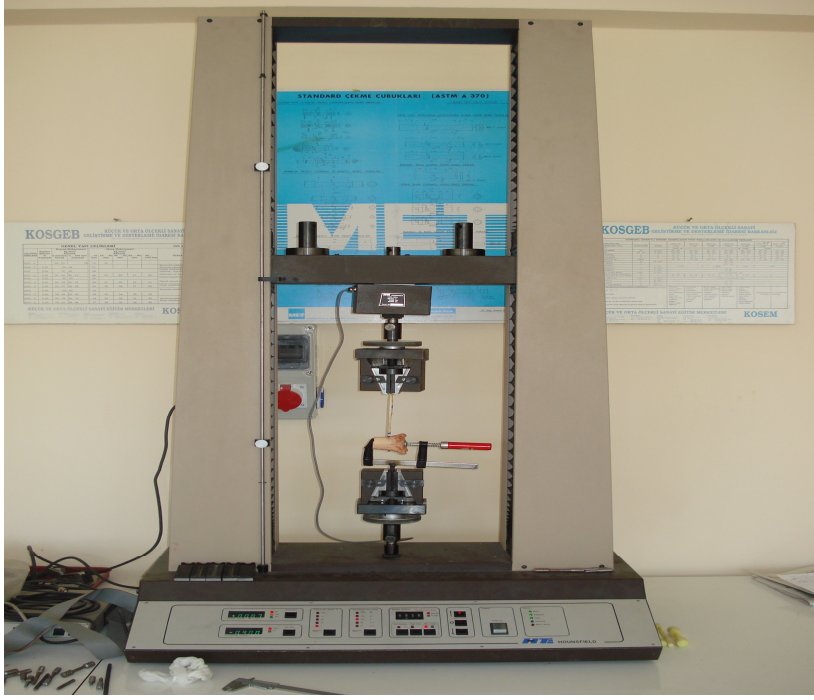
**Resim 3.5:** Krackow sütün atılmış tendon

Diğer 6 tendona ise aynı yöntemle sütün atıldı. Tendonun distal 1.5 cm lik kısmına ve Histoacryl® sürüldü. Yapıştırıcı sürüldükten sonra hiç bekletilmeden kemik tünele sokuldu. Sürülen Histoacryl® miktarının tüm deney modellerinde standart miktarda olmasına çalışıldı. Tendonların uçları kemik tünele yine plastik boru yardımıyla sokuldu. Sütün uçları tibia posteriorundan çıkarıldı ve aynı şekilde 2 delikli düğmenin üzerinden geçirildikten sonra tendon tünele tam olarak oturtuldu. Onarım sahasında boşluk oluşmaması için yine tendona bir miktar gerim uygulandı. Düğme üzerinde primer 6 adet düğüm atıldı. Her tendonun donması için 3 dakika standart olarak beklendi.



**Resim 3.6:** Kemik tünele geçirilmiş ve pull-out tespit yapıldıktan sonraki piyesin yan görüntüsü

Bütün preparatları biyomekanik olarak test etmek için HTI HOUNSFİELD TEST EQUIPMENT LTD, REDHİLL, İNGİLTERE ® marka 50.000 Newton kapasiteli kompresyon-distraksiyon cihazı kullanıldı. Tendonun kemik tünele giriş yerine işaret kalemi ile işaret kondu. Bu işaret noktasının kemik tünel girişi düzleminde 2 mm uzaklaşması tespitini yetmezliğini sağlayan kuvvet olarak değerlendirildi.



**Resim 3.7:** Çekme- Basma deney cihazı (HTI HOUNSFİELD® TEST EQUIPMENT LTD, REDHİLL, İNGİLTERE ® ) ve piyesin cihaza yerleştirilmiş hali

Tibial kemik blok diz eklemi ve distal transvers yüzden bir sıkıştırıcı alet ile sıkıştırıldı ve HTI HOUNSFİELD® TEST EQUIPMENT LTD, REDHİLL, İNGİLTERE ® Cihazına adapte edildi. Serbest tendon ucu ise HTI HOUNSFİELD® Cihazının diğer ucuna direkt olarak bağlandı. 20 mm/dk hızla gerilme uygulandı. Serbest tendon ucuna ve kemiğin sıkıştırıcı ile olan bağlantı noktasına işaret konuldu. Böylelikle tendonun serbest uçtan ve kemiğin kayıp kaymadığı kontrol edildi. Histoarcyl® kullanılan ve kullanılmayan gruplardaki tendon sütür bileşkesinin ne kadarlık germe kuvvetinden sonra 2 mm' lik ayrılmanın olduğu kuvvet Newton cinsinden hesaplandı.

### **3.3-İSTATİSTİKSEL YÖNTEM**

Çalışmamızın verileri SPSS ( Statistical Package for Social Sciences ), (ver: 14.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde Mann- Whitney U testi kullanılmıştır. Verilerimiz tablomuzda aritmetik ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.



## BULGULAR

İki grup için 2 mm' lik ayrılma ve tamamen kopma noktaları için elde edilen değerler aşağıda gösterilmiştir ( Tablo 4.1. ).

**Tablo 4.1:** Tenodezde 2 mm lik yetersizliğe neden olan kuvvetlerin Newton cinsinden değerleri ( Newton (N) )

Örnek No	Grup 1 Sadece sütün	Grup 2 Sütün + Histoacryl ®
	2 mm lik ayrılma için gerekli kuvvet (N)	2 mm lik ayrılma için gerekli kuvvet (N)
1	22	20
2	24	50
3	10	48
4	20	30
5	24	60
6	34	70

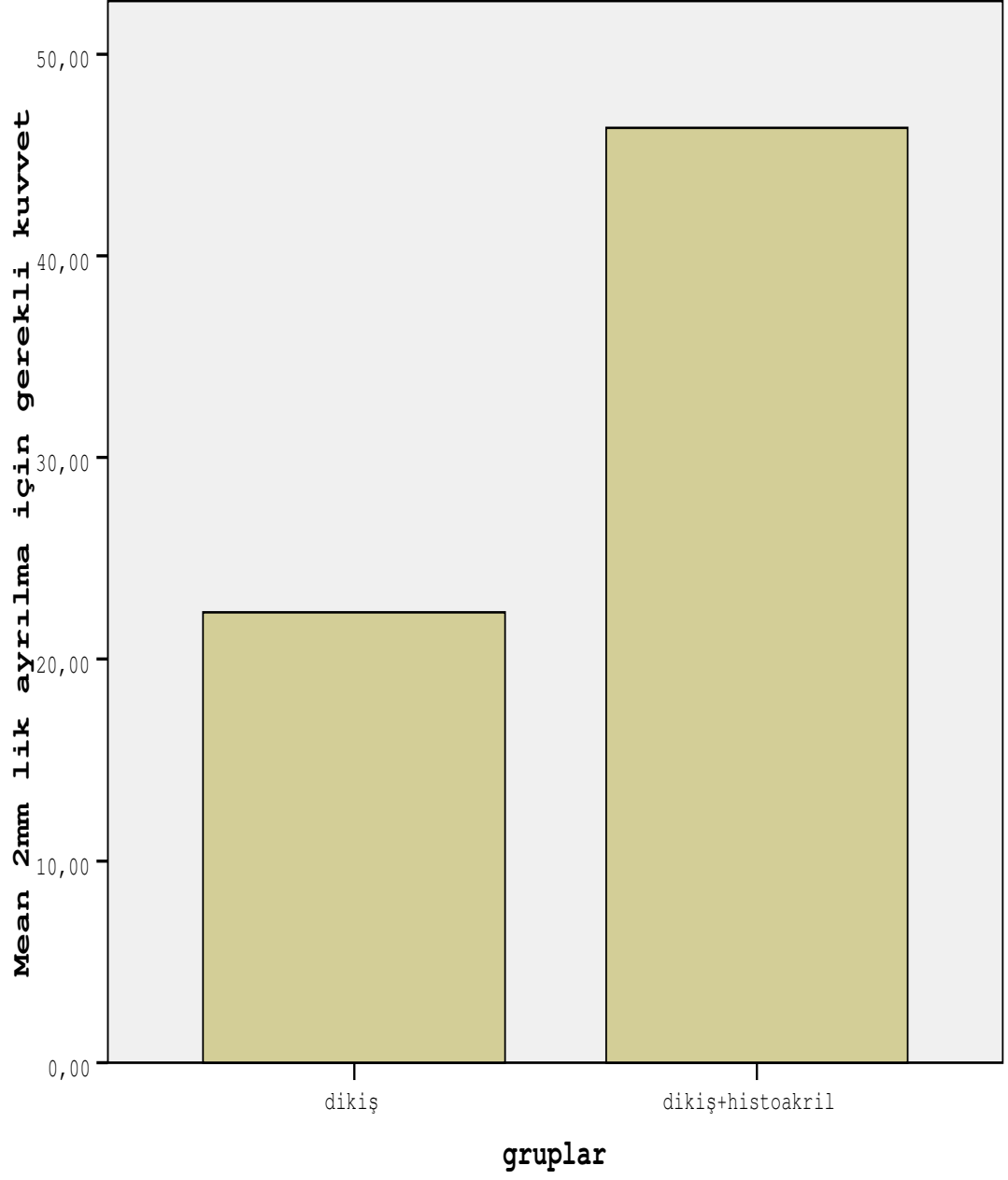
Tablo 4.2: iki grubun çekme dayanım sonuçlarının ortalamaları

Gruplar	Ayrılma Noktası (N) Aritmetik ortalama $\pm$ Standart Sapma	
Sadece Sütür	22,33 $\pm$ 7,73	p < 0,041
Sütür + Histoacryl®	46,33 $\pm$ 18,56	p < 0,05

#### 4.1 SONUÇLARIN İSTATİKSEL ANALİZİ

Gruplar 2 mm'lik ayrılma için gerekli kuvvet yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmuştur ( p< 0,05). Görüldüğü gibi Sütür + Histoakril uygulanan grupta 2 mm lik tespit yetersizliği için gerekli kuvvet sadece sütür uygulanan gruptan daha yüksektir ( Tablo 4.2 ve grafik 4.1)

Grafik 4.1: 2 mm lik ayrılmaya neden olan kuvvetlerin Newton olarak değerleri



## TARTIŞMA

Tendon yaralanmalarında: özellikle el fleksor tendonları 1. bölge yaralanmalarında, özellikle sinir felçlerinden sonra yapılan tendon transferleri sonrasında tendonun kemiğe tesipiti gerekli olmaktadır. Tenodez sonrası en sık karşılaşılan sorunlardan biri tendonun çevre dokulara yapışması sonucu fonksiyonel olarak kabul edilebilir tendon hareketinin olmamasıdır. Tenodez sonrası erken aktif hareket başlanamaması kas atrofisi, eklem kontraktürleri, refleks sempatik distrofi gibi uzun süreli immobilizasyon komplikasyonlarında yol açmaktadır. Bu yüzden tenodez sonrası erken aktif hareket başlanmasına olanak veren bir yöntem kullanılması gereklidir. Ancak tenodez için kullanılan mevcut materyallerin çoğu tendon ile kemik arasında sıkıştırma yaparken tendona hasar verme potansiyeline sahip olup böylelikle tendonun kolay kopmasına yol açma potansiyeline sahiptir.

Tendonun etraf dokulara yapışıklılığının önlenmesinde deneysel olarak farmakolojik, fiziksel ve mekanik çözümler araştırılmış olmakla beraber en etkili yöntem, onarılan tendonun erken hareketidir (1).

1970' li yıllara kadar iyileşme için çevre dokulara yapışıklığın gerekli olduğu ve bu yolla onarım hattının damarlanmasının adezyon dokusu ile sağlanacağına inanılıyordu (2). Bu nedenle onarılan tendon uzun süre immobilize ediliyor ve sonuçta yapışıklık ve kontraktürler ile kötü sonuçlar alınıyordu. 1980' li yılların sonuna doğru onarım hattında gerilim ve hareket uygulamanın tendonun beslenme ve iyileşmesini uyarak daha hızlı iyileşme, onarım gücünde daha fazla artış, daha fazla tendon hareketi ve daha az onarım hattı deformitesi sağladığı anlaşılarak erken aktif hareket programları başladı (3,4). Cerrahi pratikte kolayca uygulanacak ve biyomekanik açıdan yeterli sağlamlıkta bir tendon-kemik tespiti sağlayacak teknik, erken harekete başlanmasını ve tendon çevresi yapışıklıkların azalmasını sağlayacaktır.

Yapışıklık oluşumu büyük oranda iyileşmenin erken döneminde ( 0-3 hafta ) geliştiği için, hareket ve gerim uygulaması erken uygulandığı zaman anlamlıdır.(12). Bu gün kabul edilen görüş, tenodez sonrası erken aktif hareket uygulayarak biyolojik, biyomekanik ve fonksiyonel bakımdan daha iyi sonuçlar elde edilebildiği görüşüdür.

Erken hareket protokolleri, iyileşme ve yapışıklığın önlenmesi üzerine olumlu etki yapmakla birlikte, kopma ve onarım sahasında boşluk oluşumu riskini de arttırmaktadır (5,6). Onarım sonrası erken dönemde onarım gücü büyük ölçüde dikiş materyali ve tekniğine bağlı olup onarım hattında oluşan pıhtı ve fibrinin mekanik katkısı çok azdır (7). Bu nedenle onarım gücünün erken harekete izin verecek ölçüde sağlam olması gerekir.

Normal kemik-tendon iyileşmesi ile ilgili en kapsamlı çalışmalardan biri Rodeo ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (62). Köpekler üzerinde ekstraartiküler kemik tünel içerisindeki kemik-tendon iyileşmesi histolojik ve biyomekanik olarak incelenmiştir. Bu çalışmada; implantasyonun erken dönemlerinde kemik-tendon ara yüzeyinde öncelikle sellüler fibröz iyileşme dokusu görüldüğü, iyileşme dokusu içerisinde dördüncü haftadan itibaren kollajen fibrillerin bulunduğu, ilerleyen haftalarda kollajen fibrillerin sayıları ve matürasyonlarının artarak kemik-tendon arasında sağlam bir bağlantı kurduğu belirtilmiştir. Oluşan kollajen fibriller histolojik olarak Sharpey fibrilleri ile yakın benzerlik gösterdiği ve zamanla mineralize oldukları tespit edilmiştir. Aynı süreçte tendon etrafında kemiğe komşu alanda yeni bir trabeküler tabaka oluştuğu ve bu tabakanın zamanla mineralize olarak yeniden şekillendiği (remodelizasyon) histolojik incelemelerde saptanmıştır. Biyomekanik çekme testlerinde ölçümlerde ilk sekiz haftalık tendonların kemik-tendon bileşkesinden ayrıldığı, oniki haftadan itibaren ise tendon veya muskulotendinöz bileşkedeki kopuşu ve özellikle ikinci ile onikinci haftalar arasında kemik-tendon bileşkesinin dayanıklılığının hızla arttığı belirtilmiştir. Kemik-tendon bileşkesinin dayanıklılığı yeni kemik doku oluşumu, iyileşme dokusunun maturasyonu ve mineralizasyonu ile doğru orantılı artmaktadır şeklinde sonuç yorumu yapılmıştır. Aynı konuda Arnoczky ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmıştır (63).

Klinik uygulamada, herhangi bir hızlandırıcı etken uygulanmaksızın yalnızca tendonun kemiğe tespiti ile yapılan ÖÇB rekonstrüksiyonları sonrası en az oniki hafta süre ile kemik-tendon bileşkesinin zorlayıcı güçlerden korunması tavsiye edilir. Bu süre içerisinde bileşkede aşırı gerilime yol açabilecek rehabilitasyon uygulamalarından kaçınılmalıdır. Ancak oniki hafta sonunda kemik-tendon bileşkesi güvenli sayılabilecek dayanıklılığa ulaşmaktadır (62).

Tendonun kemiğe tespit yöntemleri olarak; sadece sütür, anchor sütür, interferans vidası, biyolojik interferans vidası, transfiksiyon vidası, staple kullanılmaktadır. İnterferans vidaları kendisi tendonu ezme ve erken kopma riskleri mevcut olup ayrıca daha sonra çıkarılması gerektiğinde sorun oluşmaktadır. Biyolojik interferans vidaları ise rezorbe olduktan sonra yerinde büyük bir defekt kaldığı bildirilmiştir (8,9). Transfiksiyon vidası ve staple sağlam bir tespit sağlamaz. Bu tenodez materyalleri vücudun tüm yerlerindeki tendonların kemiğe tespiti için kullanıma izin vermez.

Tenodez için kullanılan bir çok materyal olmasına karşın her zaman temin edilmeleri ve tüm kemiklere uygulanabilme sorunları bulunmaktadır. İnterferans vidaları ile yapılan tenodezlerde özellikle ön çapraz bağ tamiri üzerine yapılan çalışmalar yoğunlaşmıştır (75). Gerek metal gerekse biyoemilebilir interferans vidaları olsun tenodez için çok güçlü bir tespit sağlar. Ancak bunlarında kendilerine göre avantaj ve dezavantajları bulunur. Ön çapraz bağ tamirinde standart tespit için metal interferans vida kullanılır. Biyoçözünür interferans vidalar; manyetik rezonans çekimi sırasında yer değiştirmezler, etraf dokuya metalik iyon salmazlar, greft laserasyon riski azdır, çıkarımları için yeni bir cerrahi operasyona gerek yoktur. Yapılan biyomekanik testler sonucunda metal implantlar ve biyoemilebilir impantların güçlerinin genellikle benzer olduğu görülmüştür (75). Biyoemilebilir vidaların rezorbsiyon süreleri halen net olarak bilinmemektedir ve implant emildiğinde fiksasyonun gücünün nasıl değiştiği konusunda yapılan çalışma çok az sayıdadır (75). Biyoemilebilir vidaların en büyük dezavantajı: kırılma ve yerleştirme esnasında kaymadır. Bazı çalışmalarda biyoemilebilir vidaların absorbsiyonundan sonra pretibial kist formasyonu geliştiği bildirilmektedir (8,9). Histoakrilin tenodez sonrası ikinci bir operasyonla çıkarılma gereksiniminin olmaması bir avantaj olarak gözükmektedir.

Histoacryl® (HA) bakteriostatik, biyoçözünür, hemostatik, yarılanma ömrü uzun ve doku uyumu iyi güçlü bir doku yapıştırıcısıdır (10,11). Trial ve ark. Tendon kesilerinde dikiş materyali ve HA ile yapılan tendon onarımının biyomekanik özelliklerini karşılaştırmışlar ve HA ile yapılan onarımın daha güçlü olduğunu bulmuşlardır (12). Öztuna ve ark. Koyun fleksor tendon onarımında HA kullanmışlar ve biyomekanik çalışma yapmışlardır (13). Bu çalışmada tendon onarımında merkezi

sütür ve periferik epitendon onarım tekniği ile merkezi sütür ve HA kullanılarak yapılan onarımın yüklenme deformasyon ve siklik yüklenme-deformasyon testleri yapılmıştır. Sonuçta HA ile yapılan tendon onarımının biyomekanik açıdan daha avantajlı olduğu bildirilmiştir.

Literatürde tendonun kemiğe tespiti için HA kullanımı ile ilgili çalışma yoktur. HA ile yapılan tendon onarımının in vivo davranışını değerlendiren çalışma yoktur.

Histoakril siyanoakrilat ailesi içinde yapıştırıcı özelliği en fazla ve en az toksik olanıdır(64). Yapıştırıcının kullanılmasında en büyük sorun yıkım ürünlerinin inflamatuvar ve toksik etkiler yapabileceğidir. Bu durum yapıştırıcının çözülme hızı ile doğrudan ilgilidir. Yeni kuşak siyanoakrilat türevleri (isobutil siyanoakrilat, n-butil- 2- siyanoakrilat) ile yapılan deneysel ve klinik çalışmalar yapıştırıcının minimal inflamtuvar yanıt oluşturabileceğini fakat gerek histolojik gerekse toksikolojik değerlendirmelerde toksik etkilerinin yada ters etkilerinin olmadığını göstermiştir. Bir çok ülkede kullanım onayı almıştır(65,66). Ayrıca yapılan yara ve kemik iyileşme deneylerinde cilt ve kemik iyileşmesini bozmadığı gösterilmiştir (67). Protein içeriği yüksek dokularda (Tendon, faysa, cilt vs.) su yada hidroksil gruplarının varlığında hızla polimerize olarak güçlü bir yapıştırma sağlar. Polimerizasyon 1-5 dakikada tamamlanır. Maksimum bağlanma gücüne 48 saatte ulaşır. (65). Üç-altı hafta sonra çözünmeye bağlı olarak yapıştırma gücü zayıflar. Yaklaşık 1 yıl sonra idrar ve dışkı yoluyla vücuttan temizlenir. İyi tolere edildiği ve yan etkilerinin olmadığı bildirilmektedir (68,69). İnfeksiyon tehlikesi olmayıp hatta bakterisidal ve bakteriostatik etkilerinden dolayı enfekte yada enfeksiyon tehlikesinin olduğu açık yaralanmalarda da kullanılabilir (69). Kromozomal çalışmalarda mutajenik etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca Ayan ve arkadaşları tarafından yapılan in vivo çalışmada eklem içine uygulanan Histoakril yapıştırıcının 6 haftada eklem içinde yabancı cisim doku yanıtı oluşturmadığı ve eklem kıkırdağı, sinoviyum ve diğer yapılara zarar vermediği gösterilmiştir (73). Bu çalışmada tavşan menisküslerinde kesi oluşturulmuş, prolen ve histoakril ile tamir yapılmıştır. 6 hafta sonunda sonlandırılan çalışmada makroskopik ve histolojik yöntemlerle diz içi sinovium, eklem kıkırdağı ve menisküsler değerlendirilmiştir.

Histoakril günümüzde hemostatik, embolik ve yapıştırıcı ajan olarak kullanılmaktadır. Fallopiyan tüplerin ve fistüllerinin bağlanmasında, retinal yırtıklar ve korneal ülserlerde, cilt gerftlerinin tespitinde, cerrahi yara kapatılmasında, arteriovenoz malformasyonlarda, orta kulak cerrahisinde, damar sinir onarımında, nöroma oluşumunu önlemede ve özellikle kraniofasyal küçük kemik kırıklarında tespit materyali olarak klinik ve deneysel aşamada yaygın olarak kullanılmaktadır (70,71). Kraniofasyal cerrahide; yapıştırıcının ucuz olması, kolay ve hızlı kullanımı, deneyim gerektirmemesi gibi avantajları nedeniyle küçük kemik kırıklarında kullanımı tercih edilmektedir (71). Histoakril deneysel olarak menisküs tamirinde kullanılmıştır (74). Bu çalışmada in vitro olarak dana medial mesiküslerinde meydana getirilen vertikal yırtıklar prolen,prolen + histoakril ile tamir yapılmış ve biyomekanik olarak gruplar karşılaştırılmıştır. 2 mm'lik Gap oluşturmak için gerekli güçsadece sütür ile yapılan tamir grubunda ortalama 47.70 N , sütür + histoakril ile tamir yapılan grupta ise 112 N bulunmuştur. Sonuç olarak Histoakril + sütür ile yapılan tamirin biyomekanik olarak daha avantajlı olduğu ortaya konmuştur. Yılmaz C. ve ark yayınladıkları bir olguda talustaki osteokondral kırıkları histoakril yapıştırıcı ile yapıştırmışlar (55). Talus anterolateralinden kopan 2-3 cm boyutundaki osteokondral parçayı histoakril ile yapıştırmışlar, postop 3, ayda çekilen ayak bileği magnetik rezonansında fragman etrafında şeffaf bir çizgi görülmüş, fragman anatomik yerinde izlenmiştir. 1 yıl sonraki hastanın tam ve asemptomatik hareket arki olduğunu bildirmişlerdir.

Literatüre baktığımızda histoakril ile tendon onarım çalışmaları vardır. Siyanoakrilat yapıştırıcı ilk defa 1949'da Ardis tarafından keşfedilmiş ve ilk olarak Coover tarafından cerrahide kullanılmıştır. Merkezi dikişin dikiş materyali ile yapıldığı onarımların, HA ile yapılan onarımlara göre % 30- % 40 daha zayıf olduğu bulunmuştur (10,12). Bonutti ve arkadaşları tavşan aşıl tendonunda yaptıkları çalışmada Kesler + epitendon onarımı + HA ile onarım yapmışlar ve bu tekniğin Kesler + epitendon dikişinden daha sağlam olduğunu ortaya koymuşlardır (10).

Bu çalışmada cerrahi tekniği zor, yetersiz tespit sağlayan ve bir çok istenmeyen etki ve komplikasyonları olan diğer tenodez yöntemlerinin yerine sütür + HA ile yapılan pull-out tenodez ve sadece sütür ile yapılan pull-out tenodezin biyomekanik olarak karşılaştırmasını yaptık. HA ile yapılan tenodezin, daha güçlü



bir onarım sağladığı ve kullanımını kolay olması nedeniyle yalnız başına yapılan pull-out sütür tenodezine destek sağladığını gördük. Çalışmamızda 12 adet dana tibiası ve bunlara ait extensor tibialis anterior tendonlarında dakika sıfır biyomekanik çalışma yapılarak tenodez güçleri karşılaştırıldı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,041$ ,  $p < 0,05$ ).

Yaptığımız çalışmada tendonun kemik tünel girişinden 2 mm uzaklaşmasını tespit yetersizliği olarak değerlendirdik. Literatürde genel olarak tendon tamiri sonrası onarım hattındaki 2 mm lik ayrılma tespit yetersizliği için yeterli bulunmuştur (13). Ancak tenodez için kullanılan diğer tespit materyallerinde genel olarak tendonun tam kopması veya tünelden çıkması tespit yetersizliği olarak değerlendirilmiştir (75). Çalışmamızda 2 mm gibi bir değeri koymamızın nedeni sütürdeki veya tendondaki uzama miktarı ve yapıştırıcının bu mesafeden sonra anlamlı gücünün kalmadığıdır. Ayrıca tendon hareketi için belli bir gerginlik gereklidir. Tendonun tünelden tam kopması için daha fazla bir güce ihtiyaç olduğu doğrudur. Ancak tendonda 2 mm den fazla uzama olduğunda tendonun normal fonksiyonunu yerine getirebilmesi güçleşecektir.

Tendon tespiti için kullandığımız sütürü seçerken 2 mm tespit yetersizliği için gerekli kuvvetten önce kopmayacak bir sütür olması gerektiği dikkate alındı. Eğer daha ince veya zayıf bir sütür ile tespit edilmiş olsaydı sütür çok erken kopabilir dolayısı ile test sonuçlarımız yanlış etkileyebilirdi. Nitekim deneyler sırasında hiçbir materyalde sütür kopması olmamıştır. Pull-out butonu olarak sert bir cisimden yapılmış düğme kullanılması esneklik payını ortadan kaldırmıştır.

Schuind ve ark. 1992'de yaptıkları çalışmada pasif parmak hareketi sırasında tendona 1 ile 9 N, direnç olmaksızın aktif hareket sırasında tendona 1 ile 29 N yük bindiğini göstermişlerdir. Yine aynı çalışmada dirence karşı aktif hareket sırasında tendona binen yük 15 ile 50 N, çimdik hareketi sırasında 117,6 N yük bindiği gösterilmiştir (72). Öztuna ve ark. yaptıkları çalışmada koyun fleksor tendolarında histoakril + sütür ile yapılan tendon onarımı sonrası yetmezlik için gerekli gücü ortalama 50,4 N olarak bulmuşlardır (13). Bizim çalışmamızda onarım gücü, histoakril + sütür grubunda ortalama 46,33 N olarak bulunmuştur. Bu değer, onarılan tendonun aktif ve pasif hareketi sırasında maruz kaldığı yüklenme değerlerine yaklaşık eşittir. Fakat yaptığımız çalışma insan tendonu üzerine olmadığından ve

farklı kalınlıkta dikiş materyali kullanıldığından dolayı in vivo değerler ile karşılaştırma yapma yapılması zordur. Ayrıca bizim yaptığımız çalışmada kemik ile tendon tespit edilmiştir. Tendonun tendona tespiti değildir. Yine çalışılan tendon çapı, onarım tekniği farklılıkları, iplik kalınlığı farklılıkları ve tendonun tendona değil tendonun kemiğe tespiti nedeniyle sonuçlar, hangi tendonda yapılırsa yapılsın farklı olacaktır.

Çalışmamızın eksik yönleri vardır. Yüklenme deneyi sırasında kemik blok ve tendonun özel klemplerle test cihazına tutturulması çalışmanın güvenilirliğini azaltabilir. Fakat deney esnasında kemik blok ve tendonun test cihazına tespit yerlerine işaret konularak bu işaretin onarım bozuluncaya kadar yer değiştirmemiş olması bu ihtimali ortadan kaldırır. Tendonun kemik tünel girişinden uzaklaşma mesafesini dijital bir cihaz ile ölçmemiz, buna çıplak gözle karar vermemiz diğer bir zayıf noktadır. Kullandığımız dikişin esneklik payı ise diğer bir zayıf noktadır. Ancak bu esnemenin tüm sütürlerde olabileceği gerçektir. Deneyler için kullanılan örnek sayısı az olarak düşünülebilir.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuçlarımıza göre Histoakril ile yapılan tenodez sadece pull-out sütün tekniği ile yapılan tenodeze göre biyomekanik olarak daha avantajlıdır. Günümüzde tendonların kemiğe tespitinde oldukça sık kullanılan pull-out tendon sütün tekniği ile karşılaştırıldığında Histoakril ile periferik destek sağlanması tespitinin gücünü anlamlı olarak arttırmaktadır. Histoakril ile yapılan tenodezin kolay, hızlı, teknik ayrıntı gerektirmeyen, teknik hata şansına bağlı komplikasyonları az olan bir tenodez tekniği olarak sadece sütün ile yapılan tenodez teknikleri ile kombine edilebileceğini ve klinik pratikte kullanılabilceğini söyleyebiliriz.

## KAYNAKLAR

1. Stefanic R.J., Rochester N.Y., Putnam M.D., Peimer C.A., Sherwin M.A.;  
Fleksör tendon lacerations in zone V., J. Hand Surg. 1992;17A, p:284-291
2. Potenza A.D, Prevention of adhesions to healing dijital fleksör tendons.  
JAMA 1964;187,p:99-1003
3. Savage R., Risitano G: Fleksör tendon repair using a “ six strand” method of  
repair and early active motion. J. Hand Surg. 1989.14B: 396-399
4. Eliot D., Moiemens NS, Flemming AFS, Haris SB, Foster AJ. The ruptur rate  
of acute fleksor tendon repairs mobilized by the controlled active motion  
regimen. J. Hand S 1994:19B: 607-612
5. Bainbridge DP, Robertson C, Gillies D, Eliot D. Comparison of post-  
operative mobilization of fleksor tendon repairs with “ passive flexion-active  
extension” and “controlled active motion” techniques. J. Hand Surg 1994:  
19b: 517-521
6. Silfverskiold KL, May EJ: Fleksör tendon repairs in zone 2 with a new sutur  
techique and an early mobilization program combining passive active  
motion. J. Hand Surg 1993;19A: p:53-60.
7. Strickland JW fleksör tendons – Acut injuries in: Gren DP, Hotchkiss RH,  
Pederson WC editors. Green’s Operative Hand Surgery Vol 2, 4th ed.  
Newyork: Churchill Livingston 1999,p: 1851-97
8. Martinek V, Friederich NF, Tibial and pretibial cyst formation after anterior  
cruciate ligament reconstruction with bioabsorbable interference screw  
fixation. Arthroscopy 1999;15: 317-320
9. Simonian PT , Wickiewicz TL, O’Brein SJ, Dines JS, Schatz JA, Warren RF,  
Pretibial cyst formation after anterior cruciate ligament surgery with soft  
tissue autografts. Arthroscopy 1998; 14: 215-220
10. Bonutti P.M., Weiker G.G. and Andrish J.R.: Isobutyl cyanoacrylate as a soft  
tissue adhesive. An in vivo study in the rabbit Achilles tendon. Clinical  
Orthopaedics and related research, 1986, 229: 241-248

11. Shermak MA, Wong L, Inoue N, Crain BJ, Im MJ, Chao EY, Manson PN: Fixation of the craniofacial skeleton with butyl-2-cyanoacrylate and its effects on histotoxicity and healing. *Plast Reconstr Surg.* 1998; 102(2):309-18.
12. Trail IA, Powell ES, Noble J, Crank S.: The role of an adhesive (Histoacryl) in tendon repair. *J Hand Surg (Br).* 1992;17(5):544-9
13. Öztuna V., Yılmaz A., Yılmaz C., Ekandari MM., Ayan I.: The use of N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl) in primary tendon repair: a biomechanical study with sheep flexor tendons. *Acta Ortop Traumatol Turc.* 2005;39(3):258-62.
14. Campbell's Operative Orthopaedics. Tenth edition. Türkçe Baskı. Türkçe çeviri editörü: Akgün I, Hayat Tıp Kitapçılık, 2007; Cilt 1:11-13
15. Javinen M, Jozsa L, Kannus P, Jarvinen TL, Kvist M, Leadbetter W: histopathological findings in chronic tendon disorders. *Scan J Med Sci Sports.* 1997 Apr; 7(2):86-95
16. Movin T, Kristoffersen-Wiberg M, Shalabi A, Gad A, Apselin P, Rolf C: intratendinous alterations as imaged by ultrasound and contrast medium-enhanced magnetic resonance in chronic achillodynia. *Foot ankle Int.* 1998;19(5):311-7
17. Shalabi A, Kristoffersen-Wiberg M, Apselin P, Movin T: the role of tenascin-C in adaptation of tendons to compressive loading. *Biorheology,* 2003;40(1-3):321-9
18. Bostom M., Yang X., Koutras I.: Biologics in bone healing. *Curr Opin Orthop.* 11:403-12, 2000
19. Çelik C.: Tavşanlarda kemik-tendon iyileşmesinde kemik iliği ve periostun rolleri. Tıpta Uzmanlık Tezi, Erciyes Üniversitesi, 2006:p:9-10
20. Siedentop K.H, Harris D. M., Loewy A. Experimental use of fibrin tissue adhesive in middle ear surgery. *Laryngoscope Oct* 1983;93:1310-13
21. Yıldırım G. Oral mukoza kesilerinde sütür ve butil-2-siyanoakrilatın klinik ve histopatolojik olarak karşılaştırılması. Doktora tezi. 1995, Erzurum
22. Ardis, A. E.: U.S. Patent no. 2467926 and 2467927 (1949)
23. Coover, H. W, Joyner, F. B, Shearer, N. H, et al.: Chemistry and Performance of Cyanoacrylate Adhesives. *J. Soc. Plast. Eng.,* 15:5, 1959
24. Mattick A. Use of tissue adhesives in the management of pediatric lacerations. Review. *Emerg Med J.* 2002;19:382-85

25. Brown P.N., McGuff H.H., Noorly A.D. Comparison of n-octyl-cyanoacrylate vs suture in the stabilization of cartilage grafts. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1996;122:873-77
26. Osmond MH., Quinn JV., Sutcliffe T., et al. A randomized, clinical trial comparing butylcyanoacrylate with octylcyanoacrylate in the selected pediatric facial lacerations. Acad Emerg Med. 2000;35:24
27. Bhalla R. K., Lesser T. H. C. Simple, painless, cosmetic closure of endaural incisions. The J Laryngol Otol. January 2003;117:67-68
28. Çelik D.: Tavşanlarda septal kartilajın anterior nazal spina'ya tespiti için kullanılan N -butil-2 siyanoakrilatın (Histoacryl) etkinliği ve histopatolojik değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. T.C. Sağlık bakanlığı Şili Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi: İstanbul-2006
29. B.Braun Melsungen:Histoacryl Glue.Brochure,1986,3508 Melsungen
30. Koltai PJ., Eden AR. Evaluation of three cyanoacrylate glues for ossicular reconstruction. Ann Otol Rhinol Laryngol 1983;92:29-32
31. Toriumi DM., Raslan WF., Friedman M., Tardy E. Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesives. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1990;116:546-550
32. B.Braun Melsungen. Scientific information on Histoacryl blue,1992,3508 Melsungen
33. Manga G. Göz çevresi cilt-ciltaltı kesilerinde n-butil-2-siyanoakrilat'ın (Histoacryl Blue) etkilerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi,1988,Erzurum
34. Ellis R.A., Levine A.M.Experimental sutureless ocular surgery. Am J Ophthalmol.1963; 55:733-41
35. Shelley E.D., Shelley W.B. Nail dystrophy and periungual dermatitis due to cyanoacrylate glue sensitivity.J Am Acad Dermatol. 1988 Sep;19(3):574-5
36. Yaşargil MF. Microsurgery applied to neurosurgery. New York:Academic Press,1969
37. Fung RQ., Ronis ML., Mohr RM. Use of butyl-2-cyanoacrylate in rabbit auricular cartilage. Arch Otolaryngol.1985;111:459-64
38. Page R.C. , Larson E.C., Siegmund E.Chronic toxicity studies of metyl-2-cyanoacrylate in dogs and rats, in proceedings of a symposium on physiological

- adhesives, The University of Texas Graduate Scholl of Biomedical Sciences at Houston,1966:11-23.
39. Reiter A. Induction of sarcomas by the tissue-binding substance Histoacryl-blau in the rat. *Z Exp Chir Transplant Kunstliche Organe*. 1987;20(1):55-60.
  40. Matsumato T., Dobek A.S., Pani K.C., Kovaric J.J., Hamit H.F. Bacteriological study of cyanoacrylate tissue adhesives. *Arch Surg*. 1968 Sep;97(3):527-30.
  41. Yavuz S.Ş., Kaplan M., Kut M.S., Demirtaş M.M. Kardiyovasküler cerrahide doku yapıştırıcı olarak kullanılan etil-2-siyanoakrilatın antibakteriyel etkinliğinin ve mikrobiyal kontaminasyon riskinin araştırılması. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg*. Temmuz 2003; 11 : 141-146
  42. Quinn J.V., Osmound M.H., Yurack J.A., Moir P.J. N-2-butylcyanoacrylate: risk of bacterial contamination with an appraisal of its antimicrobial effects. *J Emerg Med*.1995;13(4):581-5.
  43. Giray C.B., Us D., Güney C., Aras K. Antibacterial and cytotoxic effects of N-butyl-2- cyanoacrylate used as a tissue adhesive. *Mikrobiyol Bul*. 1993;27(2):154-63.
  44. Mertz P.M., Davis S.C., Cazzaniga A.L., Drosou A., Eaglstein WH. Barrier and antibacterial properties of 2-octyl cyanoacrylate-derived wound treatment films. *J Cutan Med Surg*. 2003;7(1): 1-6.
  45. Garg P, Gopinathan U, Nutheti R, Rao GN. Clinical experience with N-butyl cyanoacrylate tissue adhesive in fungal keratitis. *Kornea*: 2003 Jul;22(5):405-8.
  46. Taravella, Michael J. M.D.; Chang, Charlene D. M.D. 2-Octyl Cyanoacrylate. Medical Adhesive in Treatment of a Corneal Perforation. *Cornea*. 20(2):220-221, March 2001.
  47. Akahoshi T, hashizume M, Shimabukuro R, et al: Long term results of endoscopic Histoacryl injection sclerotherapy for gastric variceal bleeding: a 10-year experience. *Surgery* 2002;131:176-81
  48. Farias Llamas OA., Orozco Mosqueda A., Pordilla del Buen E., Leal Cortes CA. Bursting pressure in normal and ischemic colonic anastomoses in rats; using biological and synthetic adhesives. *Cir Cir*. 2005;73(1):31-42.

49. Özmen MM., Özalp N., Zülfikaroğlu B., Abbasoğlu L., Kaçar A., Seçkin S., Koç M. Histoacryl blue versus sutured left colonic anastomosis: experimental study. *ANZ J Surg.* 2004;74(12):1107-10.
50. Aytekin C., Üstündağ Y., Fırat A., Boyvat F., Ağildere A.M. Tract embolization with histoacryl and gel-foam after percutaneous hepatobiliary interventions in patients with ascites. *Akademik Gastroent Derg.* 2003;2(2):80-83
51. Bromberg NM. Cyanoacrylate tissue adhesive for treatment of refractory corneal ulceration. *Vet Ophthalmol.* 2002;5(1):55-60.
52. Kosko PI: Upper lid blepharoplasty: skin closure achieved with butyl-2-cyanoacrylate. *Ophthalmic Surg* 1981 Jun; 12(6): 424-5
53. K.T Tzifa, E.L Maxwell, P. Chait, A.L James et al. Endoscopic treatment of congenital H-Type and recurrent tracheocephalic fistula with electrocautery and histoacryl glue. *Int J Ped Otolaryngol.* 2006;70(5):925-30
54. Maxwell JA., Goldware SI. Use of tissue adhesive in the surgical treatment of cerebrospinal fluid leaks: Experience with isobutyl 2-cyanoacrylate in 12 cases. *J Neurosurg* 1973;339:332-36
55. Yılmaz C., Kuyurtar F. Fixation of a talar-osteochondral fracture with cyanoacrylate glue. *The Journal of Arthroscopic Surgery.* 2005;21(8):1009
56. Eaglestein WH., Sullivan T. Cyanoacrylates for skin closure. *Dermatol Clin.* 2005;23(2):193-8.
57. Lagana D., Carrafiello G., Mangini M., Fontana F., Dizonno M. Endovascular treatment of splenic artery aneurysms. *Radiol Med (Torino).* 2005 ;110(12):77-87.
58. Özturan O., Aktaş D., Miman M.C., Kızılay A. Use of Histoacryl in functional cosmetic nasal surgery. *KBB İhtisas Derg.* 2000;10(7):9-13
59. Heye S., Maleux G., Wilms G. Pain experience during internal spermatic vein embolization for varicocele: comparison of two cyanoacrylate glues. *Eur Radiol.* 2006;16(1):132-6.
60. Liu CH., Tsai FC., Liang PC., Yang PM. Splenic vein thrombosis and Klebsiella pneumoniae septicemia after endoscopic gastric variceal obturation therapy with N-butyl-2-cyanoacrylate. *Gastrointest Endosc.* 2006;63(2):336-8.



61. Chen YY., Shen TC., Sonn MS., Lai JH. Life-threatening pericarditis after N-butyl-2-cyanoacrylate injection for esophageal variceal bleeding: Case report. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(3):487-9.
62. Rodeo S. A. , Arnoczky S.P. , Torzilli P.A. Tendon-Healing in a Bone Tunnel: *J Bone Joint Surg* 1993;75:1795-1803
63. Arnoczky S. P. , Torzilli P. A. , Warren R. F. , Allen A. A. Biologic fixation of ligament prostheses and augmentations An evaluation of bone ingrowth in a dog *Am J Sports Med* 1988;16:106-112
64. Ahn DK, Sims CD, Randolph MA, O'Connor D, Butler PE, Amarante MT, Yaremchuk MJ: craniofacial skeletal fixation using biodegradable plates and cyanoacrylate glue, *Plast Reconstr Surg*, 1997;99(6):1508-15:discussion 1516-7
65. Cheski PJ, Matthews TW endoscopic reduction and internal cyanoacrylate fixation zygoma. *J otolaryngol.* 1997;26(2):75-9
66. Quinn J, Maw J, Ramotar K, Wenckebach G, Wells G: octylocyanoacrylate tissue adhesive versus suture wound repair in a contaminated wound model *Srgery.* 1997, 122(1):69-72
67. Vanholder R, Misotten A, Roels H, Matton G: Cyanoacrylate tissue adhesive for closing skin wounds a double blind randomized comparison with sutures, *Biomaterilas*, 1993;14(10):737-42
68. Pani KC, Gladieux G, Brandes G, Kulkarni RK, Leonard F: The degradation of n-butyl alpha -cyanoacrylate tissue adhesive . II. *Surgery* 1968 Mar;63(3):481-9
69. Awe Wc, Roberts W, Braunwald Ns: Rapidly Polymerizing Adhesive As A Hemostatic Agent: Study Of Tissue Response And Bacteriological Properties *Surgery*, 1963; 54: 322-8
70. Mehta Mj, Shan KH, BhattRG: Osteosynthesis of mandibular fractures with N-butyl cyanoacrylate: a pilot study. *Oral maxillofacial surg.* 1987;45(5):393-6
71. Amarante MT, Constantinescu MA, O'Connor D, Yaremchuk MJ: cyanoacrylate fixation of the craniofacial skeleton: an experimental study. *Plast Reconstr Surg.* 1995, 95(4):639-46

72. Schuind F, Garcia-Elias M, Cooney WP 3rd, An flexor tendon forces: in vivo measurements. *KN J Hand Surg(Am)*. 1992;17(2):291-8
73. Ayan İ, Çolak M, Ballı E, Öztuna S, Kuyurtar F : Menisküs yırtıklarında Histoakril (n-bütül-2-siyanoakrilat) yapıştırıcının in vivo uygulaması: tavşanlarda gerçekleştirilen deneysel çalışma. *Joint Dis Rel Surg* 2008; 19(3):112-118
74. Irfan Ayan, Mehmet Colak, Ulku Comelekoglu, Abtullah Milcan, Oya Ogenler, Volkan Oztuna, Fehmi Kuyurtar: histoacryl glue in meniscal repairs ( a biomechanical study): *International Orthopaedics (SICOT)* (2007) 31:241-246
75. *Orthopedic Biology and Medicine Book Series: Repair and Regeneration of Ligaments, Tendons and Joint Capsule*, Ed: Walsh WR, Humana Press, 2006. Part IV:p:257-277