



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ

ANABİLİM DALI

SIÇAN MODELİNDE, YARIK DAMAK CERRAHİSİNDE N-BUTİL-2-SİYANOAKRİLATIN KULLANIMI VE ETKİNLİĞİNİN SÜTÜR MATERYALİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Furkan KARABULUT

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2018



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI

**SIÇAN MODELİNDE, YARIK DAMAK CERRAHİSİNDE N-BUTİL-2-
SİYANOAKRİLATIN KULLANIMI VE ETKİNLİĞİNİN SÜTÜR
MATERYALİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Furkan KARABULUT

Danışman: Prof. Dr. Serhat ÖZBEK

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2018

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
GİRİŞ	1
1. Yarık Damak	1
1.1 Yarık Damak İnsidansı	1
1.2. Yarık Damak Etiyolojisi	2
1.3. Yarık Damak Embriyolojisi	3
1.4. Yarık Damak Sınıflandırılması	4
1.5. Yarık Damak Cerrahisi	5
1.6. Yarık Damak Cerrahisinde Komplikasyonlar	8
2. Sıçan Damak Anatomisi	9
3. Damak Cerrahisinde Kullanılan Sütür Materyalleri	10
3.1 Polidioxanone	10
4. Doku Yapıştırıcıları	11
4.1 Siyanoakrilat Doku Yapıştırıcıları	11
4.1.1 Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	11
4.1.2. Ayrışma ve Toksisiteleri	12
4.1.3 Karsinojenite	15
4.1.4. Bakteriotoksisite	15
4.1.5. Siyanoakrilatların Yapıştırma Güçleri	16
4.1.6. Siyanoakrilatın Kullanım Şekli	17
4.2. Siyanoakrilatların Cerrahide Kullanımları	18
4.3. Komplikasyonlar	20
4.4. Siyanoakrilatların Kullanılmadığı Durumlar	21
GEREÇ VE YÖNTEM	22
1. Deneyin Oluşturulması	22
1.1. Denekler	22
1.2. Deney Protokolü	22
1.3. Preoperatif Hazırlık ve Anestezi	22
1.4. Cerrahi Teknik	22
2. Deney Grupları	25
3. Histopatolojik İnceleme	25
4. İstatiksel Analiz	26
BULGULAR	27
1. Makroskopik Bulgular	27
2. Histopatolojik Bulgular	29
TARTIŞMA VE SONUÇ	36
KAYNAKLAR	40
TEŞEKKÜR	52
ÖZGEÇMİŞ	53

ÖZET

Yarık dudak ve damak insanlarda görülen en sık konjenital kraniofasiyal anomalidirler. Yarık damağın rekonstrüksiyonunda iki ana tedavi yaklaşımı mevcut olup bunlar basit palatoplasti ve çift ters flep palatoplastidir. Damaktan hazırlanan iki taraflı mukoperiosteal flepler medialize edilerek, eriyebilen sütür materyalleriyle biraraya getirilmektedir. Bu deneysel çalışma, mukozal yapılarda etkili olan bir çeşit doku yapıştırıcısı olan N-butil-2-siyanoakrilatın (Glubran®2) hayvan modelinde damak onarımında etkinliğini kanıtlamak ve damak mukoza iyileşmesinde sütür materyali ile bu yapıştırıcının etkinliğini karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır.

Yirmidört adet dişi sıçanda, damak midsagittal alanda 2 mm doku eksize edildikten sonra damak yarığı modeli oluşturuldu ve sonrasında bilateral mukoperiosteal flepler hazırlandı. Sıçanlar iki ana gruba ayrıldı. Grup A’da (n=12) mukoperiosteal flepler sütür materyali ile biraraya getirilirken, grup B’de (n=12) mukoperiosteal flepler doku yapıştırıcı ile biraraya getirildi. Her ana grup iki alt gruba ayrıldı. Damak mukoza iyileşmesi, histolojik olarak, inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibroblastik aktivite ve vaskülarizasyona bakılarak, postop 8. gün ve 16. günde değerlendirildi. Post operatif dönemde, 1., 4., 8. ve 16. günlerde, tüm deneklerde, makroskobik olarak, fleplerde nekroz olup olmadığı, yaranın durumu ve enfeksiyon varlığı değerlendirildi.

Bu çalışmanın sonucunda; dikiş materyali ile doku yapıştırıcısı arasında makroskobik bir fark saptanamadı. Histolojik olarak, 8. günde, dikiş grubunda inflamasyon şiddetinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. Onaltıncı günde, dikiş grubunda fibroblastik aktivitenin istatistiksel olarak anlamlı miktarda düşük olduğu görüldü. Bu bulgular neticesinde, N-butil-2 siyanoakrilat’ın yarık damak cerrahisinde, mukozal fleplerin orta hatta tespitinde (sütür tekniklerinin uygulanması zor olan bu dar cerrahi sahada) kolay uygulanabilen, etkin ve komplikasyon oranı düşük, cerrah açısından zaman kaybı yaratmayacak bir materyal olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Siyanoakrilat, Sütür, Yarık Damak

ABSTRACT

COMPARISON of THE USE AND EFFICACY of N-BUTYL-2-CYANOACRYLATE IN THE CLEFT PALATE WITH SUTURE MATERIAL IN THE RAT MODEL

Cleft lip and palate are the most common congenital craniofacial abnormalities in human. There are two main treatment approach exists, and those are simple patatoplasty and double opposing flap palatoplasty, in cleft palate reconstruction. Following medialization of bilateral mucoperiosteal flaps from palate, they are brought together in the midline using absorbable suture materials. In this experimental work, it is aimed to compare the efficacy of two methods on an animal model; using a kind of tissue adhesive material N-butyl-2-cyanoacrylate (Glubran®2) and classical suturing technique, in order to sew the mucoperiosteal flaps together.

On 24 female rats, a cleft palate model was created by excising 2 mm of full thickness tissue in the midsagittal area of the palate, and then, mucoperiosteal flaps were created in both sides. Rats were separated into two experimental groups; Grup A and B. In group A (n=12) mucoperiosteal flaps were brought together with absorbable suturing material, while in group B (n=12), adhesive material was used for the same purpose. Then the two main groups were separated into two subgroups. Palatal mucosa healing was evaluated histologically, regarding inflammatory cell infiltration, fibroblastic activity and vascularization on postoperative 8th and 16th days. Also, on postoperative 1st, 4th, 8th, and 16th days, any necrosis on flaps, wound conditions and presence of infection were evaluated macroscopically.

As a result of this experimental study, suture material and tissue adhesive material demonstrated no difference macroscopically in palatal mucosa healing. Histologically, on day 8, the inflammation severity was statistically significantly higher in the suture material group. On day 16, fibroblastic activity was statistically significantly lower in the suture material group. As a result of these findings, N-butyl-2-cyanoacrylate, is found easily usable and effective with low complication rates, and it is a practical tissue adhesive material for merging mucosal flaps in the midline of the palate (a place that is narrow and tough to apply suturing techniques).

Key words: Cyanoacrylate, suture, cleft palate

GİRİŞ

Damak oral kavite ile nazal kaviteyi birbirinden ayıran yumuşak ve sert damak olmak üzere iki majör bölümden oluşur. Yarık hastalarında sert damakta mukoza ve kemik dokusundaki eksiklik esas patoloji iken yumuşak damakta mukoza dokusunun eksikliğine velar kas yetmezliği de eşlik eder.

Damak yarığı onarımı anatomik ve fonksiyonel olarak 2 aşamada gruplanabilir. Anatomik onarım maksilla gelişimini düzgün yönlendirmeyi ve yeterli bir burun tabanı oluşturmayı amaçlar. Fonksiyonel onarım hareketli yumuşak damak ve velofaringeal yeterlilik sağlanmasını amaçlar. Yarık damak cerrahisinin amaçları; normal konuşmayı sağlama, anatomik defektin kapatılması, dentoalveolar deformitenin düzeltilmesi ve maksiller kemiğin gelişme geriliğini azaltmaktır. Damak yarığı cerrahisi sonucu ise 4 değişkene bağlıdır. Bunlar; yarığın tipi, cerrahin deneyimi, uygulanan teknik ve ameliyat zamanlamasıdır.

Basit damak onarımı yarık kenarlarından hazırlanan mukoperiosteal fleplerin medialize edilerek orta hatta birbirine sütüre edilmesiyle yapılır. Damak cerrahisinde özellikle damağın anatomik olarak dar ve derin bölgede olması fleplerin sütürasyonunu zorlaştırmaktadır. Damak cerrahisinin en zor kısımlarından biri olan sütürasyon aşamasında fleplerde meydana gelen travmaya bağlı anormal kanamalar ve doku nekrozu oluşmakta ve bu durum yara iyileşmesini olumsuz etkilemektedir. Yara iyileşmesindeki bozukluk post operatif dönemde enfeksiyöz akıntı, fistül gibi komplikasyonlara neden olmaktadır. Bu nedenle dokular üzerine yapıştırıcı ve hemostatik etkiye sahip olan mukozal yüzeylerde etkinliği kanıtlanmış N-butil-2-siyanoakrilat, damak cerrahisinde dikiş materyallerine alternatif olarak, ortaya çıkabilecek komplikasyonların oluşmasını önlemek amacıyla kullanılabilir.

1. Yarık Damak

1.1. Yarık Damak İnsidansı

Dudak, damak yarıklarını içeren orofasial yarıklar, en sık görülen kraniofasial anomalilerdir [1]. Tek taraflı dudak, damak yarıkları bu deformitelerin %33'ünü oluşturur [2].

Dudak ve damak yarığı insidansı ile ilgili birçok epidemiyolojik çalışma vardır. Bu raporlara göre etnik ve ırksal farklılıklar oldukça geniştir. En yüksek insidans Asya popülasyonunda bildirilmiş olup (her 1000 Asyalı için 5,6), beyaz ırkta orta düzeyde (2,6) görüldüğü, en az Afrika popülasyonunda rastlandığı rapor edilmiştir [3,4].

Tek başına dudak yarığı veya damak yarığı insidansı, dudak-damak yarığının birlikte görüldüğü olgulara göre daha az rapor edilmiştir. Erkeklerde yalnızca dudak yarığı veya dudak ve damak yarığı beraber olanlar, kadınlara göre daha sık rastlanırken, izole damak yarığı kadınlarda daha fazla görülmüştür. En sık görülen damak yarığı uvula yarığı veya bifid uvula olup insidansı yaklaşık %2 dir [3,4].

1.2. Yarık Damak Etyolojisi

Dudak ve/veya damak yarığı etiyojisinde çevresel ve genetik faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir. Bazı araştırmacılar multifaktöriyel eşik modelini ileri sürmüşlerdir. Bu modele göre herhangi bir karakteristik özelliği olan genetik eğilim farklı genlerce kontrol edilmektedir ve malformasyonun oluşum eşiği hem genetik hem de çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Örneğin yarık damak oluşumunda damak uzantılarının yatay düzlemde ilerlemesini etkileyen dilin direnci, yüz kemiklerinin büyümesi ile mesafenin artması, damak uzantılarının yatay pozisyona ulaşma zamanları gibi faktörler genetik ve çevresel faktörlerin etkisi altındadır. Malformasyonun şiddeti arttıkça tekrarlama riski artmakta ve diğer kardeşlerde görülme insidansı da artmaktadır [5,6].

Dudak ve/veya damak yarıklarına neden olan etkin gen henüz bulunamamıştır. Araştırmalar, 4. ve 6. kromozom üzerine yoğunlaşmakla beraber kesin sonuca ulaşamamıştır [7]. Yapılan çalışmalarla, 2. kromozomun kısa kolundaki p13 bandında özel bir bölgenin bu konuda rol oynadığına dair önemli sonuçlara ulaşılmıştır [5].

Annenin gebelikte sigara, alkol ve uyuşturucu kullanımı, geçirilen ateşli enfeksiyonlar, A vitamini fazlalığı veya eksikliği, fenitoin, steroid, antibiyotik kullanımı ve annedeki diyabet hastalığı gibi çevresel faktörlerin ve teratojenlerin dudak ve/veya damak yarığı oluşumunda katkıları olduğu gösterilmiştir [8–14].

Son yıllarda folik asidin dudak ve/veya damak yarığı oluşumu üzerindeki etkileri saptanmıştır. Hamilelik öncesi 2 ay ve hamileliğin ilk 3 ayı boyunca, günde 0,4 mg folik asit veya folik asit içeren multivitamin preparatları alan annelerin çocuklarında orofasial yarıkların görülme riskinin %25-50 oranında azaldığı gösterilmiştir [15].

1.3. Yarık Damak Embriyolojisi

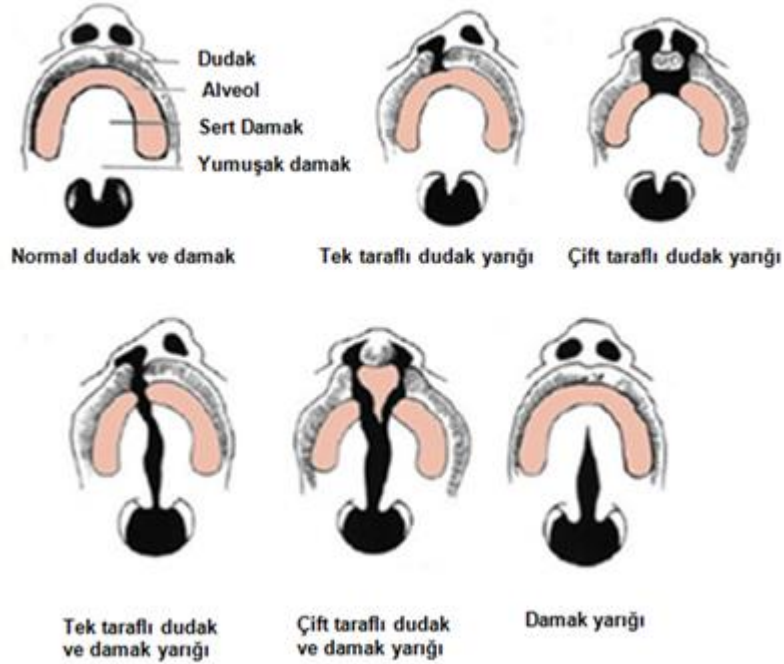
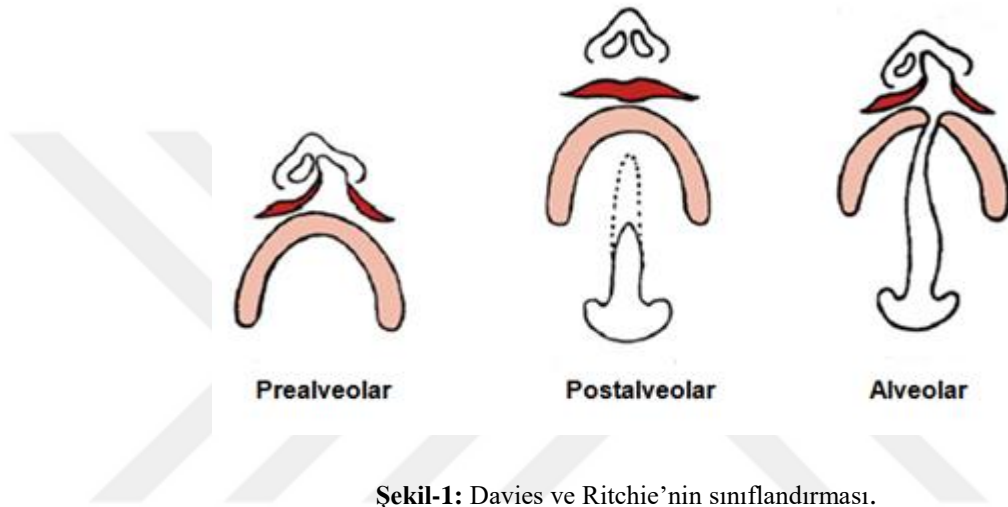
Damakta primer veya sekonder yarık oluşumu, embriyolojik hayatta maksiller kemiğin birleşmesi sırasındaki bir bozukluktan kaynaklanır ve epitelyum birleşirken mezenşimal hücreler epiteliyal membranlara doğru penetre olur. Damak gelişimi 5. haftanın sonunda başlar, ancak 12. haftaya gelindiğinde gelişimini henüz tamamlamamıştır. Damak gelişiminin en kritik dönemi 6. hafta ile 9. hafta arasında olan süreçtir [16]. Beşinci haftada iki parça olan mandibula orta hatta birleşir. Maksiller ve mandibular çıkıntılar birleşip ağız köşesini oluşturur. Bu dönemde birleşme olmazsa transvers yüz yarığı olur. Altıncı haftada sağ-sol maksiller ve lateral nazal çıkıntıları ile medial nazal çıkıntının kaynaşması sonucunda primer damak meydana gelir. Burun tabanında primer damak parçaları birleşirken öne ve aşağı doğru hareket ederler. Bu esnada herhangi bir etki, dudakta veya alveoler kemikte yarığa neden olur. Oluşan dudak yarıkları vermilionda küçük bir yarıktan tek veya çift tarafta komple dudak ve alveoler kemik yarıklarına kadar çeşitli derecelerde olabilir.

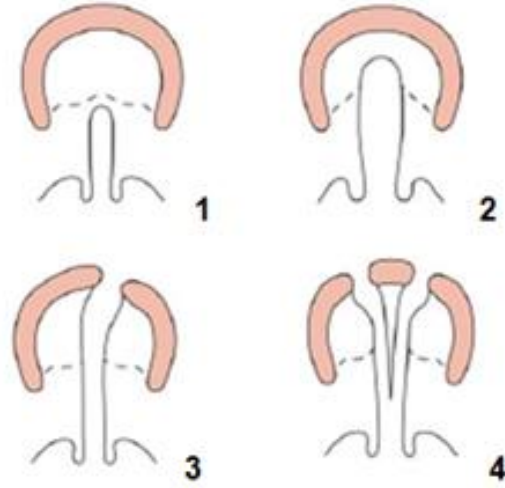
Altıncı haftada maksiller çıkıntılarının iç yan kısımlarından oluşan median palatal çıkıntılar yatay konuma gelmişlerdir. Sekizinci haftada bu çıkıntılar burun septum ile orta çizgide birleşerek sekonder damağı oluşturur.

Bu birleşim gerçekleşmezse unilateral veya bilateral sekonder damak yarıkları meydana gelir. Daha sonra primer ve sekonder damak birleşerek yumuşak damak oluşumu tamamlanır [17]. Sekonder damağın kapanması sırasında, postinsisiv bölgede herhangi teratojenik etki, uvulanın veya yumuşak damağın hafif yarıklarından tam yumuşak ve sert damak yarıklarına kadar çeşitli deformatelere neden olabilir. Primer damak yarıkları ile sekonder damak yarıklarının dereceleri arasında da doğrusal orantı olduğu rapor edilmiştir [18,19].

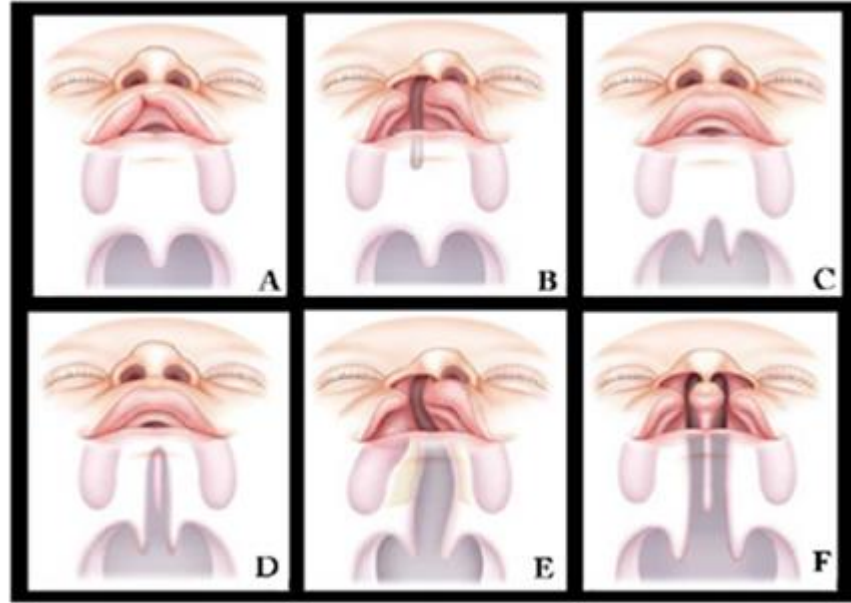
1.4. Yarık Damak Sınıflandırılması

Dudak ve/veya damak yarıklarının çok çeşitli deformite grubuna sahip olması nedeniyle sınıflandırılması, tanımlanmasını kolaylaştırmak açısından önemlidir. Bu nedenle pek çok araştırmacı kendi sınıflama yöntemini tanımlamıştır. Klinik pratikte en sık kullanılan sınıflandırmalar; Davies ve Ritchie'nin, Sadler'in, Veau'nun, Kernahan ve Stark'ın sınıflandırmalarıdır [19,20]. Bu sınıflandırmalar aşağıdaki şekillerde kısaca açıklanmıştır (Şekil-1; şekil-4).





Şekil-3: Veau'nun sınıflandırması; **Tip 1:** Yumuşak damak ve uvula yarığı, **Tip 2:** Yumuşak damak, sert damak, uvula yarığı (yarık insiziv foramenin önüne geçmez), **Tip 3:** Tek taraflı komplet dudak, alveol, sert damak, yumuşak damak ve uvula yarığı, **Tip 4:** Çift taraflı komplet dudak, alveol, sert damak, yumuşak damak ve uvula yarığı.

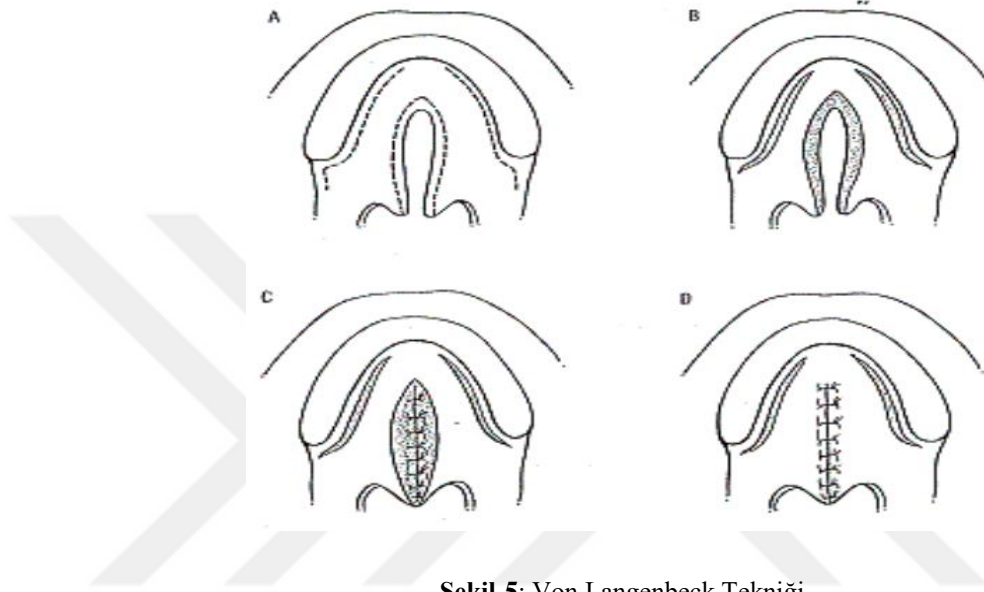


Şekil-4: Kernahan ve Stark'ın sınıflandırması: **A:** İnkomples dudak yarığı, **B:** Komplet dudak yarığı, **C:** İnkomples damak yarığı, **D:** Komplet damak yarığı, **E:** Tek taraflı komplet dudak ve/veya damak yarığı, **F:** Çift taraflı komplet dudak ve/veya damak yarığı.

1.5. Yarık Damak Cerrahisi

Çeşitli cerrahi teknikler; pozitif ve negatif yönleriyle tüm dünyada kullanılmaktadır. En yaygın palatoplasti teknikleri; Von Langenbeck tekniği, Bardach

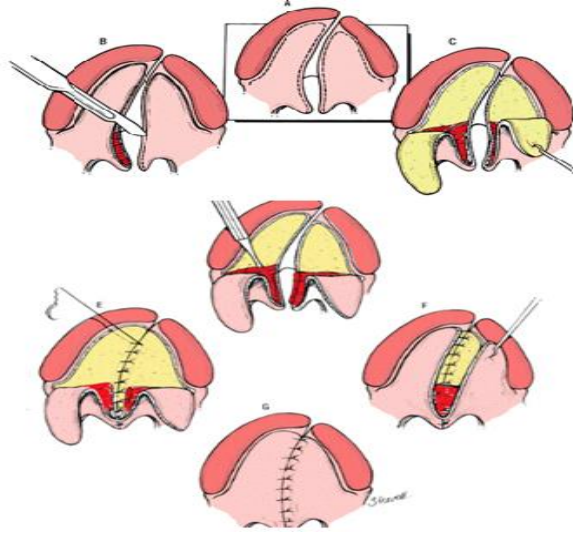
çift flepli palatoplasti, Veau-Wardill-Kilner tekniği ve Furlow palatoplastidir [21–28]. Von Langenbeck tekniği; sert ve yumuşak damaktaki yarık kenarlarının lateralden yapılan uzun relaksasyon insizyonlarla orta hatta birleştirilmesi ve sert damaktan büyük mukoperiosteal fleplerin kaldırılmasını içerir. Levator ve tensor kasları, anormal kemik yapışma yerlerinden tamamen ayrılır ve yumuşak damak kasları orta hatta birleştirilir. (Şekil-5) [21].



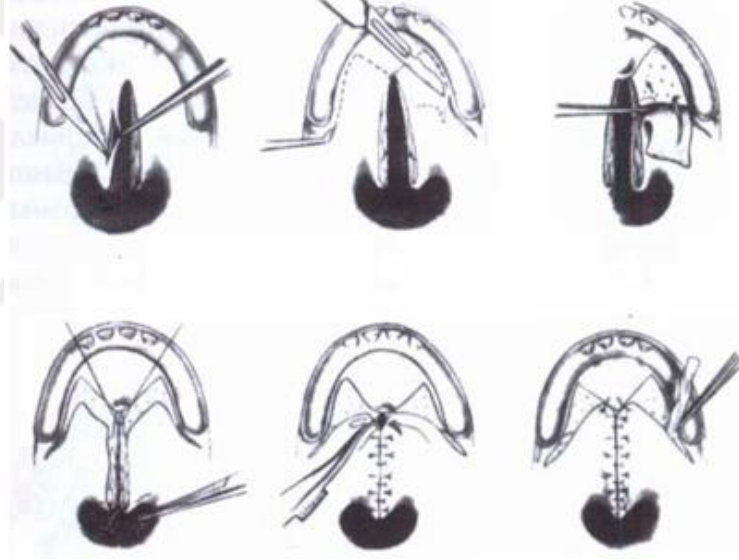
Şekil-5: Von Langenbeck Tekniği.

Bardach iki flepli palatoplasti; sabit geriye çekme olmadan anterior ve posterior olarak kapatılmış geniş, tam kalınlıkta iki sert damak flebini kullanır (Şekil-6) [22].

Veau-Wardill-Kilner ameliyatı, damağı anteroposterior planda uzatmak için tasarlanmış, sert damağın mukoperiostunun V-Y ilerletilmesidir. V-Y ilerletmenin bir sonucu olarak damak laterallerinde fleplerin ilerletildiği bölgede membranöz kemik açıkta bırakılır. Bu bölgeler yaklaşık 2 hafta içinde granüle ve epitelize olur. Ancak, sonraki dönemde fibröz skardokuları oluşur ve bu durum daha sonra maksilla gelişim bozukluklarına neden olabilir (Şekil-7) [23,24].

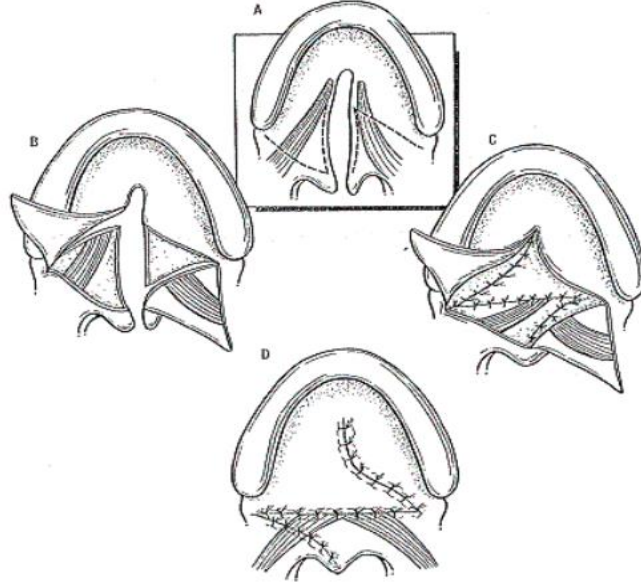


Şekil-6: Bardach iki flepli palatoplasti



Şekil-7: Veau-Wardill-Kilner tekniği.

Furlow tekniği, biri oral mukozada diğeri ters yerleşimle nazal mukozada olmak üzere yumuşak damakta yapılan iki çift ters z-plasti içerir. Bir taraftaki levator kası posterior tabanlı oral mukozal z-plasti flebine, karşı taraf levator kası ise posterior tabanlı nazal mukozal z-plasti flebine dahil edilir (Şekil-8). Furlow tekniğinin amacı; levator kasının düzenlenmesi ve bir miktar palatal uzamayı sağlamaktır. Sert damak yarıkları için, genellikle Von Langenbeck tekniği ile birlikte kullanılır. Bu yöntem geniş yarıklarda zor olsada daha çok dar ve submuköz yarıklarda kullanılır [25–27].



Şekil-8: Furlow palatoplasti

1.6. Yarık Damak Cerrahisinde Komplikasyonlar

Yarık damak cerrahi tedavisinde bazı komplikasyonlar bildirilmiştir. Bu komplikasyonlar titiz ve doğru cerrahi teknik seçildiğinde en aza indirgenirse bile, hastalara yaşamları boyunca birkaç defa yeniden operasyon gerekmektedir. Mackay ve ark. [28], 1999 yılında yaptıkları bir çalışmada 374 opere yarık damaklı hastaların operasyon sonrası takiplerde 3,3 oranında rekonstrüktif ve 1,2 oranında otolaringolojik operasyonlara maruz kaldığını bulmuşlardır. Cohen ve ark. [29]; 14 yaş üzeri 67 dudak ve damak yarıklı hastayı incelemiştir; tek taraflı dudak ve damak yarıklı hastaların 6,12 oranında, çift taraflı dudak ve damak yarıklı hastaların ortalama 8,04 oranında revizyon operasyonu geçirdiğini bulmuşlardır.

Yarık damak cerrahisi sonrasında görülen en yaygın komplikasyonlar; kalıcı oral-nazal fistüller, hipernazalite ve orta yüz gelişim sınırlanması ile kendini gösteren hareketsiz damaklardır. Dokuların travmatize edilmesi, fleplerin gergin kapatılması nedeniyle skar oluşumu gözlemlenebilir [30]. Yara detaşmanı ve fistül oluşumuna neden olan unsurlar arasında; yarığın geniş olması, palatal fleplerin uygunsuz konumlandırılması ve insizyonların gergin kapatılması gibi teknik hatalar, postoperatif dönemde ağız bakımının kötü olması ve beslenmeye dikkat edilmemesi gibi faktörler yer alır [30].

Yarık damak tedavisinin başka bir sonucu ise, orta yüzde görülen gelişim yetersizliğidir. Bunun sebebi; operasyon sonrası yara iyileşmesinin sonucu olarak gelişen sert skar dokusunun kontraksiyonudur. Yapılan çalışmalar, damakta yara iyileşmesinin kemiğe yapışık sert kontrakte skar dokusu oluşumu ile sonlandığını göstermiştir [31–33]. Orta yüz gelişim yetersizliği, sınıf III iskeletsel ve dental oklüzyon bozuklukları şeklinde kendini gösterir. Bunu önlemek için; kemiklerin olgunlaşma döneminde ortodontik tedavi ile birlikte ortognatik cerrahi uygulanır, böylece normal bir oklüzyon ve normal yüz yapısı sağlanır.

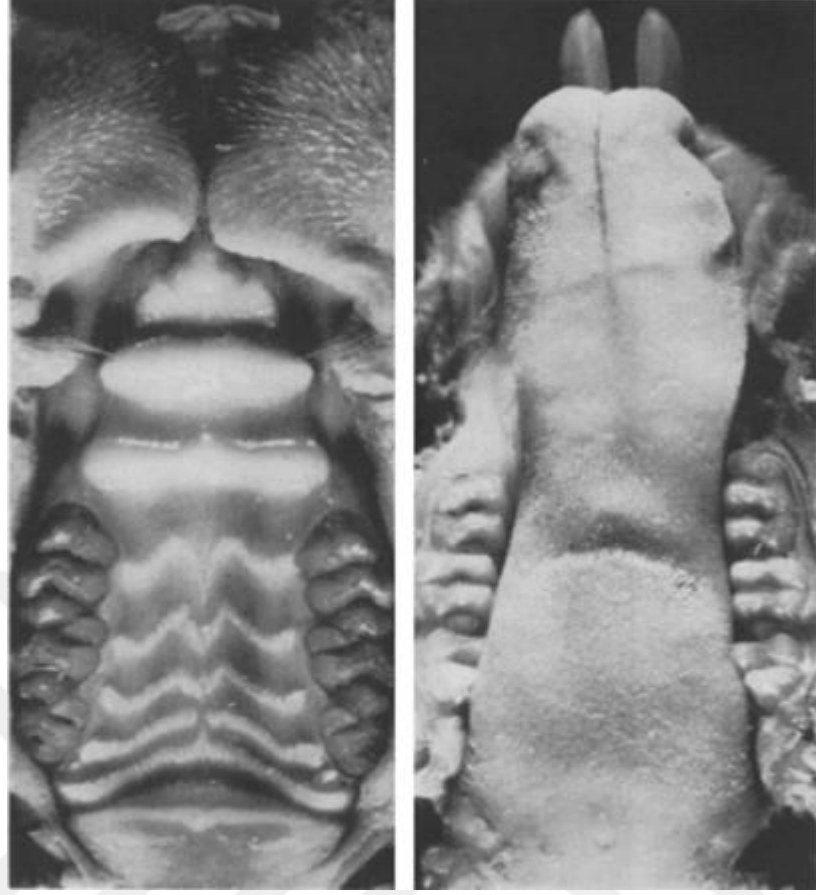
2. Sıçan Damak Anatomisi

Sıçan oral kavitesinde, üst dudakların içe katlanmasıyla oluşan huni şeklinde bir kanal, insisuralardan insizal papillaya kadar olan kısmı ikiye böler. Bu iki bölge arasındaki bağlantılar ilk defa Broman tarafından transvers palatin kas olarak tarif edilen bir transvers çizgili kas ile daraltılabilir. Oral kavitenin anterior kısmı oral atrium olarak tanımlanır [34].

Sert damak 4 farklı bölgeye bölünebilir;

- 1- Oral atriumun tavanı,
- 2- Molarların anteriorundaki antemolar bölge,
- 3- Molarların arasından son molarların biraz posterioruna kadar uzanan intermolar bölge,
- 4- Sert ve yumuşak damak arasındaki sınırı oluşturan transvers terminal çentiğe uzanan küçük bir postrugal bölge. [34]

Atrial bölge insisivlerin önünden başlayıp posteriorda insizal papillada biten longitudinal çentik taşıdır. Ön kısmın yüzeylelerinde çok fark olmayan 3 adet düz transvers yüksek ruga vardır. Bu rugalar yumuşaktır ve parmakla bastırılınca kolayca yer değiştirir, yüksek düzeyde elastikiyet ve esneklik gösterir. İntermolar alanda 5 adet çukıntı vardır. Ön taraftaki 3 tanesi M şeklinde, son ikisi daha basit eğriye benzer. Bu rugalar keskin, yakından düzenlenmiş ikincil çentiklerden oluşmaktadır. Bunlar sağlam ve dayanıklıdır. Postrugal alanın karakteristik özelliği sayısız ince papillaların olması ve uçları çivi gibi olan düşük terminal çentikte bitmesidir (şekil-9) [34]



Şekil-9: Sıçanın damak görüntüsü

3. Damak Cerrahisinde Kullanılan Sütür Materyalleri

Damak cerrahisinde eriyen sütür materyalleri kullanılmaktadır. Bu işlemlerde damak mukozal dokulara zarar vermemesi için yuvarlak iğneli sütürler tercih edilmektedir. Sütür kalınlığı da dokuda travma yaratabileceğinden önemlidir ve genellikle 4/0, 5/0 ve 6/0 sütürler tercih edilir.

Eriyebilen dikişlerin yarı ömürleri ve dayanıklılıkları farklılık gösterir. En çok kullanılan eriyen dikişler arasında katgüt, poliglikolik asit (Dekson), poliglaktin 910 (Vicryl), polidioksan (PDS) ve poliglekapron (Monocryl) sayılabilir. Katgüt, dekson ve vicryl multifilament yapıdadırlar [35].

3.1. Polidioxanone(PDS)

Polidioxane sütür 1981’de literatüre monofilament ve absorbe olabilen en ideal dikiş materyali olarak girmiştir. Bu dikiş materyali polipropilenden daha güçlü, vicryl ve dexondan daha esnek bir yapıya sahiptir [36].

Polyester P-dioksanon'dan üretilen sentetik ipliktir. Antijenik ve pyojenik olmamasından dolayı diğer dikişlere üstünlük sağlar. 90-180 günde absorbe olur. Hidroliz yolu ile çok yavaş çözünür ve çok az reaksiyon verir. Yara iyileşmesinde yaklaşık 6 hafta kadar mekanik destek sağlar. Bu özelliği ile diğer dikişlerden iki kat daha fazla destekleyici özelliğe sahiptir. Yara gerim gücünün uzun sürede sağlandığı dokularda faydalıdır [35].

4. Doku Yapıştırıcıları

Doku yapıştırıcıları konvansiyonel ve sentetik olmak üzere ikiye 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 çalışmalara odaklanılmıştır [37,38]

4.1. Siyanoakrilat Doku Yapıştırıcıları

Siyanoakrilatlar ilk 1949'da Airdiss tarafından sentezlenmiştir. Cerrahide yapışkan olarak kullanımını ile 1959'da Coover tarafından keşfedilmiştir. Klinik ortamda ilk uygulanan siyanoakrilatlar metil-2-siyanoakrilatlar ve etil-2-siyanoakrilatlardır.

Yapılan değişikliklerle histotoksik olmayan ve kuru olmayan yüzeylerde de güçlü doku bağlanma özelliklerine sahip bir form olan butyl-2-siyanoakrilat geliştirilmiştir [39]. Günümüzde sadece uzun zincirli monomer olan N-butyl-2-siyanoakrilat ve oktil-siyanoakrilat doku yapıştırıcısı olarak kullanılmaktadır [40,41].

İdeal bir doku yapıştırıcısı, uygun bir sürede biyolojik olarak ayrışılabilir nitelikte olmalı ve ayrışma ürünleri toksisite yaratmamalıdır. Siyanoakrilatların hiçbiri ideal yapıştırıcı değildir fakat yapılan çalışmalar dikişsiz cerrahi görüşünü desteklemektedir [41–47].

4.1.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Siyanoakrilat monomerleri düşük molekül ağırlıklı, renksiz, şeffaf sıvılardır. Siyanoakrilat monomeri bir alkiloksikarbonil grubu (COOR) ve nitrit (CN) ile

birleştirilmiş etilen türevi alkil-2-25'den oluşmaktadır. R; metil, etil, isobutil, butil, N-heptil, trifluoroisopropil, heksil, pentil, dekil veya oktil olabilir [41]

Genellikle formaldehit ve alkilsiyanoasetatın bileşiği ile monomerler sentez edilirler. Formaldehit ve alkilsiyanoasetatın bu birleşimi neticesinde oluşan polisiyanoasetat, bir monomer oluşturmak üzere hemen depolarize olur. Bu safhada ortamdaki suyun ortadan kaldırılması önemlidir. Ortamda su bulunması polimerizasyonu uyarır. Polimerizasyon inhibitörü olarak sıvı ya da gaz formunda birçok madde vardır. Bunlardan en sık kullanılanları sülfür dioksit, nitrik oksit, fosfor pentoksit ve O-sülfobenzoik anhidrittir. Monomerler, anyonların varlığında hızla polimerize olarak katı hale geçerler. Katı hale geçmeleriyle yapıştırıcı özelliği kazanırlar [40].

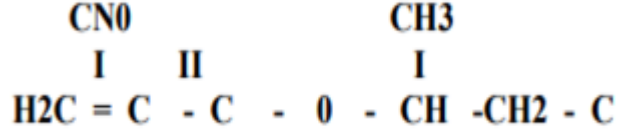
Polimerizasyon alkali yüzeylerde hafif asidik yüzeylere nazaran daha hızlı meydana gelir. Siyanoakrilat doku yapıştırıcılarının birçoğu ısı verilmesi, çözücünün buharlaşması, basınç veya katalizör ilavesi ile sıvıdan katı hale geçerler. Polimerizasyon hızını belirleyen monomer yüzeyinin ne kadar substrata bağlandığı belirler. Polimerizasyon bir asit grubunun ilavesine ya da monomerin bitmesine kadar devam eder. Böylece yapıştırıcının ince tabakası hızlı, kalın tabakası veya büyük bir damlası daha yavaş polimerize olur [48]. Suyun aşırı olması polimerizasyonu çok hızlandırır.

Polimerizasyon işlemi reverzibl reaksiyondur. Oluşan polimerler formaldehit ve siyanoasetat oluşturmak üzere monomerlere ayrışabilir. Siyanoakrilat yapıştırıcılar bir yıldan daha uzun bir sürede metabolize olarak idrar ve dışkıyla atılırlar [47–49]. Dokuya sürülen siyanoakrilat, yanlış yere uygulanıp alınmak istenildiğinde aseton, asetohidril veya etil alkol-su karışımı ile yumuşatılarak dokudan ayrılabilir [50].

4.1.2. Ayrışma ve Toksisiteleri

Dokularda kullanılan yapıştırıcıların ideal olabilmeleri için birçok özelliğe sahip olmaları gerekmektedir. İnflamatuvar yanıt minimal olmalı, dokuları birleştirme gücü sıkı ve dayanıklı olmalı, karsinojen olmamalı, emilebilir olmalı, uygulandığında organ ve dokuların biyolojik fonksiyonlarına zararlı etkisi olmamalı, en son yıkım ürünlerine kadar ayrılabilir olmalıdır [51–53].

Siyanoakrilat polimerlerinin hiçbirinde ideal doku yapıştırıcısı özelliklerini bulundurmamakla beraber N-butil siyanoakrilat birçok özelliği taşımaktadır (Şekil-10).



Şekil-10: N-butil-2-Siyanoakrilat'ın kimyasal formülü

Siyanoasetat polimerinin ayrışmasıyla oluşan formaldehit ve siyanoasetat toksisitesinin muhtemel nedenidir [41,51,54]. Siyanoakrilatların ayrışma hızı herbiri için farklıdır. Meydana gelen toksisite ayrışma hızı ile orantılıdır. Metil siyanoakrilatlar hızlı ayrışıp fazla toksisiteye sebep olur. Az toksik olan alkil grupları daha yavaş, N-butil-siyanoakrilat ise en yavaş ayrışır [41,51,55]

Siyanoakrilatların doku reaksiyonunun derecesi üç ana faktöre bağlanmıştır:

- 1- Alkil grubunun zincir uzunluğu veya siyanoakrilat esterlerinin tipi; 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 [40,51].
- 2- Uygulanan yapıştırıcının miktarı; ince bir tabaka şeklinde uygulanan siyanoakrilatlarda dokuda oluşan reaksiyon daha azdır [48].
- 3- Yapıştırılmak istenen dokunun tipi; vaskülarizasyonu iyi olan dokuda reaksiyon daha fazladır [40].

Alkil zincirinin uzunluğu (-R) arttıkça doku hasarının miktarı azalmaktadır. Uzun zincirli monomerlerin doku toksisitesi daha azdır, nedeni ise uzun zincirli monomerlerin çok yavaş yıkılması ve bu yıkım ürünlerinin daha yavaş absorbe edilmesidir. Az miktardaki toksik yan ürünler dokular tarafından kolaylıkla uzaklaştırılabilir. İsobutil ve butil-2-siyanoakrilatın doku toksisitesi, metil-2-siyanoakrilata göre daha azdır [40,41,51,53,55].

Siyanoakrilatlar dokuya uygulandığında, polimerazyon sırasında bir ısı artışı oluşur. Dokuda nekrozlara yol açabilen bu ısı artışı yapıştırıcının az miktarda kullanıldığı zaman azalır. Yapılan çalışmalarda metil-2-siyanoakrilatta bu ısı artışı 4°C olarak, butil-2-siyanoakrilatta 1,5°C, heksil siyanoakrilat 2°C olarak bulunmuştur. Çevre dokulara yayılan bu ısının toksisiteden sorumlu olabileceği düşünülmüştür [47,48]. Ancak Koltai ve Eden, reaksiyon sırasında meydana gelen ısı artışının biyolojik olarak zararlı olmadığı görüşünü savunmaktadır [56].

Doku üzerinde kolaylıkla yayılabilir özelliklerinden dolayı, butil-2-siyanoakrilat gibi uzun zincirli monomerler daha az miktarda kullanılmaktadır. Bu özellikten dolayı doku toksisitesini azalmaktadır [40].

N-butil-siyanoakrilatlar ile kapatılan cilt yaralanmalarının etrafında dikişe kıyasla daha az inflamatuvar reaksiyona rastlanmıştır [57]. Cilt için N-butil-siyanoakrilatın, metil siyanoakrilata göre daha az doku reaksiyonuna yol açtığı söylenilebilir.

Butil siyanoakrilat uygulandığında sadece lokal epitelyal hücresel yıkım oluşur, cildin yüksek rejenerasyon kabiliyeti nedeniyle bu durum hızla tamir olur [58]. Ellis ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, cerrahi insizyonları fibrin ve butil siyanoakrilat ile kapatmışlar. Sonuçları karşılaştırdıklarında, butil-2- siyanoakrilatın fibrinden daha iyi sonuç verdiğini saptamışlardır [59]

İn vivo ve *İn vitro* deneylerde siyanoakrilatların toksik etkileri değerlendirilmiştir. İnsan hücre kültürleri ve tavşanların doku kültürlerinde değerlendirilen isobutil monomerleri, oktil monomerlerinden çok daha toksik olarak bulunmuştur [60]. Birkaç yıkamadan sonra toksik etkilerde azalma saptanması, monomerin saf olmadığına toksik etkilerinin olduğunu gösteren kanıtlardandır [61].

Siyanoakrilatların fibrositik doku reaksiyon ve bağ doku oluşumunu provake ettiklerini belirten yayınların yanında, bu etkilerinin önemli olmadığını belirten yayınlarda vardır [62].

Refojo ve arkadaşları, yaptıkları çalışmanın sonucunda siyanoakrilatları toksisitesine göre 3 gruba ayırmışlardır [63];

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 [64].

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 [65]. Yine Shelley başka bir olgu sunumunda tırnakta siyanoakrilat kullanımı sonrasında tırnak çevresinde kronik dermatit tablosu ve parapsöriasis plakları saptadığını belirtmiştir [66]. Gordon yapmış olduğu bir çalışmada, siyanoakrilat bileşiklerinin hava ile etkileşimi sonucu ortaya çıkan gazın alerjik etki gösterebileceği bildirilmiştir [67].

4.1.3. Karsinojenite

Deney hayvanları üzerinde yapılan bazı araştırmalarda karsinojen etkisi bulunmadığı bildirilmiştir [41,42]. Fung ve arkadaşları 20 yıllık araştırma ve 10 yıllık klinik deneyimlerinde Histoacryl ile kanser gelişiminde bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir [42]. Bunun aksine karsinojen etkisinin saptandığını belirten yayınlar da vardır.

Reiter (1987) yaptığı deneysel çalışmada, 44 sıçana butil-2-siyanoakrilat implante ettiğini, takiplerinde 11 vakada implantasyon bölgesinde sarkom geliştiğini belirtmektedir [68].

4.1.4. Bakteriotoksisite

Siyanoakrilatların bakteriyel çoğalmaya etkisinin olduğunu ve olmadığını belirten birçok yayın vardır. Matsumato ve arkadaşları, yaptıkları araştırmada metil, butil ve isobutil siyanoakrilatlarının bakteriotoksik ve bakterisidal etkilerinin olmadığını belirtmişlerdir [69]

Yavuz ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmalarında, etil siyanoakrilatın gram (+) ve gram (-) bakterilere karşı koruyucu etkisinin bulunduğunu belirtmişlerdir [70]. Birçok cerrahi prosedürde kullanılmakta olan butil-2-siyanoakrilatın gram (+) bakterilere karşı antibakteriyel etkili olduğu kabul edilmektedir [70–73]. Siyanoakrilatların yaklaşık 30 saniye sonra başlayan antibakteriyel etkisi, gram (+) bakteri duvarındaki peptidoglikan tabakaya siyanoakrilat molekülünün serbest amino veya hidroksil gruplarının bağlanması neticesinde oluşur ve oluşan bu etki antibiyotiklerden daha zayıftır. Ancak, gram (-) bakterilerin lipopolisakkarit tabakasına bağlanamadığı için etkisi yoktur [71].

Mertz ve arkadaşları, çalışmalarının sonucunda oktil siyanoakrilatlı bandajların yaralar üzerinde eksternal bakteriyel invazyonu ve bakteriyel kontaminasyonu engellediğini belirtmişlerdir [74].

4.1.5. Siyanoakrilatların Yapıştırma Güçleri

Yapılan çalışmalarda, siyanoakrilatların dokuya yapışma mekanizmasının, dokudaki hidroksil iyonu ile reaksiyona girmeleri sonucunda polimerize olarak dokunun girinti ve çıkıntularına tutunması olduğu tespit edilmiştir. Hemostatik etkisinin de kesi yüzeyinde açık damarları tromboze ettiği düşünülmektedir [75,76].

Doku yapıştırıcılarının yapışma gücünü ve süresini etkileyen faktörler vardır. Bu faktörler arasında; yapıştırıcının tipi, saflığı, uygulanan yüzeyin özellikleri ve uygulama tekniği sayılabilir. Yapıştırma gücünü belirleyen en önemli etken uygulama şeklidir. Kalın tabaka halinde uygulandıklarında esneklik azalır, kırılabilirlik artar. Bu da yapışma özelliklerini azaltır [74].

Yapıştırıcıyı dokuya uygulamadan önce kesi hattında iyi kanama kontrolü sağlanması gerekir ve kısa sürede polimerizasyon gerçekleştiği için yara yüzeylerin karşılıklı getirilmesi gerekmektedir. Siyanoakrilat polimerize olduktan sonra organik çözücülerde çözünmez.

Sağlam yapıştırma için, kuru, düz ve temiz yüzeyler arasında ince bir tabaka olacak şekilde uygulanması gerekmektedir. Böylece hızla polimerizasyon meydana gelir ve sıkı bir yapışma gerçekleşir. Substrat, bir kez monomerlere maruz bırakıldıktan ve polimerizasyon oluştuğundan sonra, daha fazla monomerin yeniden

uygulanması tam ters etki yaparak sıkı bir yapışma olmasını engeller. Aşırı nem veya suyun varlığında, monomer beyazlar ve toz şekline gelir. Epitelyal yüzey yapışmayı devam ettiremez [48].

Klinik kullanımda daha pratik uygulama yöntemleri araştırılmaktadır. Siyanoakrilatların püskürtme veya jet enjektör yardımıyla kesi kenarlarına uygulanması denenmiş ve başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir [48].

Yapılan birçok çalışmada butil-2-siyanoakrilatın cilt kesi ve sıyrıklarında dikiş yerine kullanılabilceği belirtilmiştir. Avantajları olarak; etkili ve kısa sürede hemostaz sağlaması, bakteriyostatik özelliğinin olması, kullanım kolaylığı, sert ve yumuşak dokuda sağlam yapışma özelliği ve estetik üstünlük olarak tespit edilmiştir [41,42].

4.1.6. Siyanoakrilatın Kullanım Şekli

Butil-2-siyanoakrilat İtalyan GEM firması tarafından Glubran 2 adıyla kullanıma sürülmüştür. Her biri 1 ml'lik 6 tüpten oluşan pakette hazırlanmaktadır (Şekil-11). Yapıştırıcı ucu koni tarzında plastik tüpler içinde steril olarak bulunmakta, tüpün ucu kesildikten sonra direkt dokuya ya da amplikatör yardımıyla dokuya uygulanabilir. Siyanoakrilat türevleri steril olarak kullanıma hazırdır [77].



Şekil-11: N-butil-2-siyanoakrilat'ın kullanıma hazır ticari ambalajı (GLUBRAN®2, Viareggio, İtalya)

4.2. Siyanoakrilatların Cerrahide Kullanılmaları

Siyanoakrilat doku yapıştırıcılarından oktilsiyanoakrilata cilt kesilerinde doku yapıştırıcısı olarak kullanılmak üzere Amerikan gıda ve ilaç enstitüsü (FDA) tarafından onay verilmiştir [41,78].

Siyanoakrilatlar çok çeşitli cerrahi operasyonlarda kullanılmaktadır. Göğüs cerrahisinde; bronkoplevral fistül ve trakeaözefageal fistüllerin kapatılmasında başarılı sonuçlar alındığı belirtilmiştir [79,80]. Kalp Damar cerrahisinde; durdurulamayan kanamalarda, torasik aort cerrahisinde, sağ ventrikül serbest duvar laserasyonlarının onarımı gibi operasyonlarda kullanıldığı belirtilmiştir [70]. Genel cerrahide; özefagus ve fundus varis kanamalarında [81], omentum ve pankreas başının yapıştırılmasında [48], biliyer fistül onarımında [82] kullanılmaktadır. Farias (2005) yaptığı deneysel çalışmada, sıçanlarda kolon anastomozunda butil-siyanoakrilat kullandığını belirtmiştir. Basınç uygulaması sonucunda anastomozun dayanıklı olduğunu tespit etmiştir [83]. Özmen (2004) yaptığı 33 deneysel çalışmanın sonucunda, kolon anastomozlarında doku yapıştırıcısı olarak N-butil siyanoakrilat kullanılabileceğini belirtmiştir [84].

Gastroenterolojide; Aytekin ve arkadaşları (2003), çalışmalarında batında asit ve koagülopati varlığında, perkütan hepatobiliyer girişimler sonrası kateterin çekilmesinden sonra ortaya çıkabilen kanama ve safra kaçağının önlenmesinde, N-butil siyanoakrilat ve gel-foam ile trakt embolizasyonunda etkili ve güvenli bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir [85].

Oftalmolojide; korneal ve konjktival ülserasyonun onarımında [76], göz çevresi cilt ve ciltaltı kesilerinde, tarsorafiler ve blefaroplastilerde [86], vitreoretinal cerrahi, katarakt cerrahisi ve orbita cerrahisinde uygulanmaktadır.

Bromberg (2002), refraktör korneal ülser tedavisinde butil-siyanoakrilatın kolay, güvenilir ve invaziv olmayan teknik olduğunu çalışmada ifade etmiştir [87]. Garp ve arkadaşları (2003), çalışmalarında fungal keratite bağlı korneal perforasyon ya da korneal incelmanın tedavisinde butil-siyanoakrilat başarılı tedavi olduğu belirtmişlerdir [75].

Çocuk cerrahisinde; Tzifa ve arkadaşları (2006), konjenital H tipi ve rekürren trakeoözefageal fistül tamirinde endoskopik Histoacryl® glue kullandıklarını ve başarılı sonuçlar aldıklarını belirtmişlerdir [88]. Yine çocuklarda cilt laserasyonlarının tedavisinde genel veya lokal anestezi gerektirmemesi, hızlı ve kolay uygulanabilmesi nedeniyle sütür tekniklerine alternatif olarak kullanılmaktadır [45,89].

Ürolojide; Parsiyel nefrektomi sonrası üriner fistül tedavisinde embolizan ajan olarak [90], renal AVM'lerin endovasküler tedavisinde [91] başarılı sonuçlar alındığını bildiren yayınlar literatürde mevcuttur. Seung ve arkadaşları (2003), 14 hasta üzerinde yaptıkları çalışmanın neticesinde polikistik böbrek hastalığında kistlerin ablasyonunda başarılı ve güvenilir bir yöntem olduğunu ifade etmektedirler [92].

Kostis ve arkadaşları (2002), semptomatik nefropitozu olan 9 hasta üzerinde butil-siyanoakrilat ile yapılan nefropeksi operasyonlarının güvenilir, hızlı ve başarılı sonuçları olduğunu ifade etmektedirler [93]. Nöroşirurjide; Transsfenoidal hipofizektomi sonrası beyin omurilik sıvı kaçağını engellemek için [94], spinal ve dural arteriyovenöz malformasyonların (AVM) tedavisinde [95], intraserebral ve subaraknoid kanamaya neden olan AVM ve anevrizmaların tedavisinde [96] kullanılmaktadır.

Döner ve arkadaşları (2003), pnömoensefalisi olan dural defekt onarımı butil-siyanoakrilat ile yapılan vakada başarılı sonuç aldıklarını, siyanoakrilatın diğer dural kapanma tekniklerine alternatif olabileceğini belirtmişlerdir [97]. Özışık ve arkadaşları (2000), sıçanlarda deneysel olarak BOS sızıntısı olan dural defekt onarımında 4 farklı metod denemişlerdir. Sonuçta butil-siyanoakrilat ile onarımda BOS sızıntısının kesildiği fakat lipid peroksidaz düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği belirtmişlerdir. Beyin dokusuna hasar verdiği ve güvenli olmadığını ifade etmişlerdir [98].

Ortopedide; Yılmaz ve arkadaşları (2005) yaptıkları çalışmada, talar-osteokondral kırık onarımında kullanılmışlar ve diğer tedavi yöntemlerine alternatif olabileceği belirtmişlerdir [99]. Öztuna ve arkadaşları (2005), yaptıkları çalışmanın neticesinde periferik tendon onarımında butil-siyanoakrilatın sütür tekniğine göre avantajlı olduğunu saptadıklarını belirtmişlerdir [100]. Periferik tendon kesilerinde başarılı sonuçlar bildiren yayınlar vardır [101,102].

Plastik cerrahide; Cilt laserasyonlarında kullanımı kolay, etkili ve kozmetik olduğu belirtilmektedir [52,57,103]. Kırık ve osteotomi fiksasyonunda kullanımı deneysel aşamada olup kraniofasyal ve mandibuler kemikte olumlu sonuçlar bildirilmektedir [104].

Richard W. ve arkadaşları (2001), çalışmalarında 9 hastada rinoplasti uygulamaları esnasında kartilaj greft stabilizasyonunda oktil siyanoakrilat kullandıklarını ve 18 aylık takip esnasında estetik açıdan hiçbir problemle karşılaşmadıklarını belirtmişlerdir [105].

Tam kalınlıktaki cilt greftlerinin yapıştırılmasında kullanılabileceğini belirten yayınlar bulunmaktadır [106]. Hayvan modelleri üzerinde osteotomi fiksasyonunda denenmiştir. Plak-vida ile fiksasyona benzer başarılı sonuçlar bildirilmiştir [107,108].

Girişimsel Radyolojide; N-butil-siyanoakrilatın en sık kullanıldığı alandır. Abdominal aort anevrizmalarının embolizasyonunda [109], portal ven embolizasyonunda [110], femoral pseudoanevrizmaların tedavisinde [111] kullanılmaktadır.

Diş hekimliğinde; periodontal cerrahide, mukozal ve gingival kesilerin tamirinde sık olarak kullanılmaktadır. Yine kök kanal dolgu maddesi olarak, çürük profilaksisinde denenmiştir. Shultz, çok ender görülen bir mandibuler arteriovenöz malformasyon olgusunda izobutil-2-siyanoakrilatı embolizan ajan olarak kullanmış ve 4 yıllık takip periyodunda lezyonun tamamen ortadan kalktığı ve rekürrens göstermediğini belirtmiştir [112].

4.3. Komplikasyonlar

Genel olarak 5 tip komplikasyon tanımlanmıştır [113].

- 1- Sistemik inflamatuvar reaksiyonlar,
- 2- Ağrı, ateş,
- 3- Lokal doku nekrozu ve yabancı cisim reaksiyonu,
- 4- Tromboembolik komplikasyonlar. İntravenöz olarak kullanıldığında damar duvarında nekroza neden olabilmektedir.
- 5- Septik komplikasyonlar [40].

4.4. Siyanoakrilatların Kullanılmadığı Durumlar

- 1- Kan damarı duvarında intima ve media bölgesinde kullanılmamalıdır (Tromboz tehlikesi ve nekroz sebebiyle).
- 2- Beyin dokusu yüzeyinde ve santral sinir sistemi belirli bölgelerinde kullanılmamalıdır (Hücrel nekroz ve skar oluşumu nedeniyle).
- 3- Konjunktivada (Yapışma olabileceği nedeniyle).



GEREÇ ve YÖNTEM

1. Deneyin Oluşturulması

1.1. Denekler

Çalışmada Uludağ Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilen 24 adet, ağırlıkları 200-300 gr arasında değişen 3 aylık dişi Sprague Dawley tipi sıçanlar kullanıldı. Denekler, tekli sıçan kafeslerinde, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, %65 (± 5) nemde 21 (± 3) $^{\circ}\text{C}$ 'de, post operatif 7 gün tanesiz sulu gıda, sonrasında standart sıçan yemi ile beslenerek takip edildi.

1.2. Deney Protokolü

Çalışma, Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 08.02.2018 tarihli, 2018-02/02 no'lu kararı uyarınca Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme Uygulama ve Araştırma Merkezi laboratuvarında gerçekleştirildi.

1.3. Preoperatif hazırlık ve anestezi

Anestezi için ketamine hidroklorür (Ketalar, Pfizer) 40 mg/kg dozda ve xylazine (Rompun, Bayer) 5 mg/kg dozda karıştırılarak intramusküler olarak uygulandı. Deney devamında gerekli olduğu durumda uygulanan dozun yarısı oranında idame dozu verilerek anestezinin devamı sağlandı. Anesteziyi takiben antiseptik solüsyonla temizlenen cerrahi sahaya steril örtüm yapıldı.

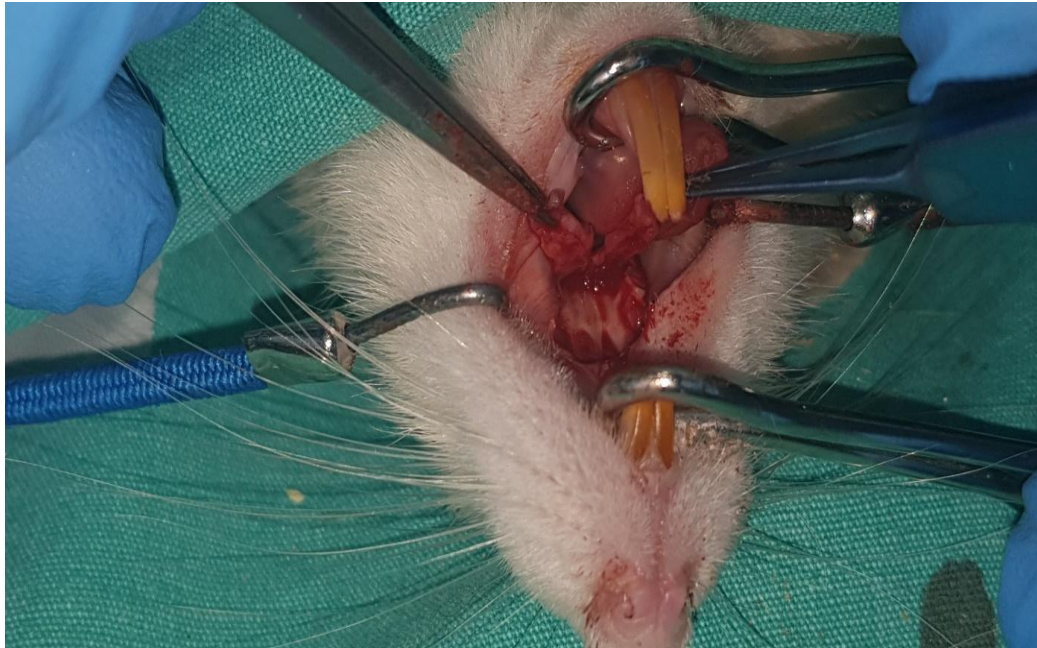
1.4. Cerrahi Teknik

Genel anesteziyi takiben denekler supin pozisyonunda yatırılıp ekartör yardımıyla ağız içi açılıp damağa ulaşıldı. Cerrahi sahanın daha iyi değerlendirilebilmesi için 6X büyütme loope ve kafa lambası kullanıldı. Damak orta hatta yumuşak doku çıkarılacak yer çizim kalemiyle işaretlendi. (Şekil-1) Bütün deneklerde standart damak orta hatta 2 mm doku eksize edilip defekt oluşturuldu. Defektin her iki tarafında insisiv papilladan başlayıp son molar dişe kadar olan alanda

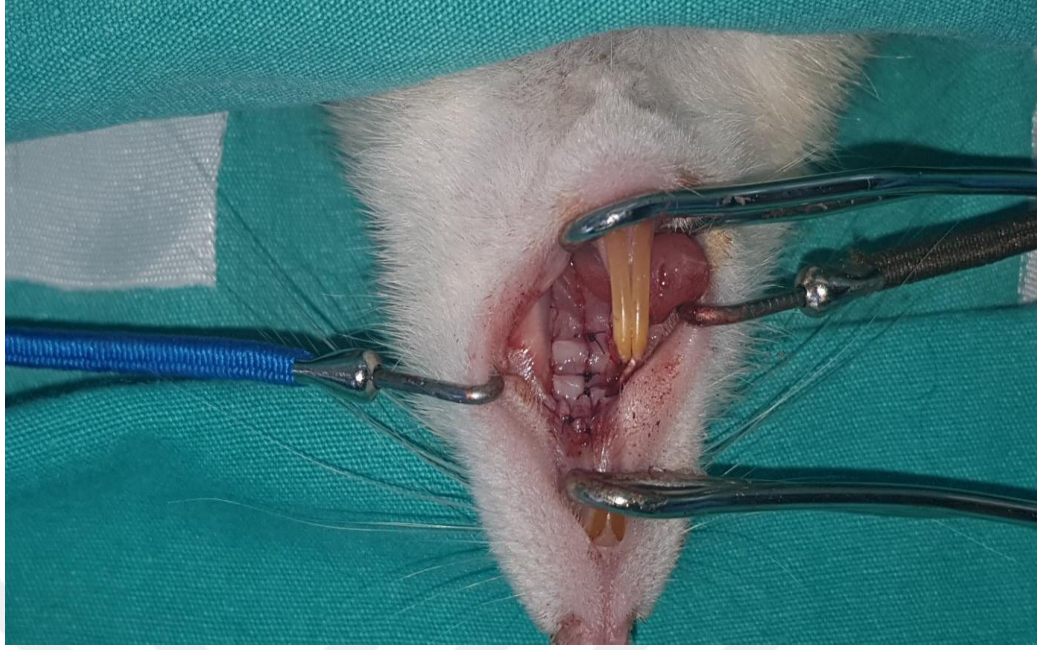
bilateral mukoperiosteal flepler hazırlandı (Şekil-2). Flepler kaldırılırken her iki büyük palatin arter görünüp korundu. Grup A deneklerinde flepler 6-0 polidioksan (PDS) ile sütüre edildi (Şekil-3). Grup B deneklerinde; flepler doku yapıştırıcısı ile birbirine tutturuldu. (Şekil-4). Bu çalışmamızda ethicon marka 6-0 yuvarlak iğneli PDS dikiş kullandık. (Şekil-5)



Şekil-1: Damak orta hatta doku eksize edilecek yerin çizimi



Şekil-2: Mukoperiosteal fleplerin hazırlanması



Şekil-3: Grup A'da Mukoperiosteal fleplerin suture edilmesi



Şekil-4: Doku yapıştırıcısı uygulanması



Şekil-5: Polidioksan (PDS)

2. Deney Grupları

Toplan 24 denek 2 gruba ayrıldı.

Grup A: damak orta hatta doku eksizyon sonrası bilateral mukoperiosteal fleplerin dikiş ile biraraya getirilmesi (n=12)

Grup B: damak orta hatta doku eksizyon sonrası bilateral mukoperiosteal fleplerin doku yapıştırıcısı ile biraraya getirilmesi (n=12)

Her bir grup kendi içinde iki alt gruba ayrıldı. Denekler post operatif 8. ve 16. günlerde servikal dislokasyon yöntemiyle sakrifiye edildi. Bütün deneklerden elde edilen bütünlüğü korunmuş 24 damak dokusu ışık mikroskopunda yara iyileşmesini karşılaştırmak amacıyla formolinle fikse edildi.

3. Histopatolojik İnceleme

Yirmidört sıçanın yarısı 8. gün, yarısı 16.gün sakrifiye edildi. Damaklarının bütünlüğü bozulmadan alınan örnekler %10'luk formaldehit solüsyonunda bekletildi. Parafin blokların oluşturulmasından sonra longitudinal 2-3 mikron kalınlığında seri kesitler alındı ve hematoksilin-eozin ve masson trikrom ile boyandı. Damak

mukozasındaki histopatolojik değişiklikler aynı patolog tarafından ışık mikroskobu ile değerlendirildi.

Histopatolojik olarak, daha önce yapılmış araştırmalarda tarif edildiği şekilde, vaskülarite, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve fibroblastik aktivite parametrelerine bakıldı [114]. Histopatolojik incelemelerde her parametre kendi arasında sınıflara ayrıldı.

1- İnflamatuvar Hücre İnfiltrasyonu: 0-Yok 1-Hafif 2-İlımlı 3-Şiddetli

2- Vaskülarite: 0-Yetersiz 1-Yeterli 2-Zengin

3- Fibroblastik aktivite: 0-Yok 1-Hafif 2-İlımlı 3-Yoğun

4. İstatistiksel Değerlendirme

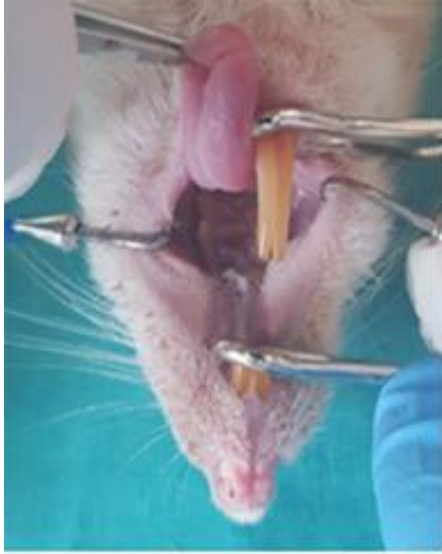
Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

1. Makroskobik Bulgular

Makroskobik olarak post operatif 1. ve 4. günlerde grup A ve grup B'den rastgele seçilen birer sıçan damağı değerlendirildi. Sekizinci ve onaltıncı günlerde alt grupları oluşturan deneklerin tamamı değerlendirmeye alındı. Değerlendirme yaparken mukoperiosteal fleplerde nekroz olup olmadığı, eksuda birikimi, yara iyileşmesi ve enfeksiyon durumuna bakıldı. Tüm değerlendirmelerde cerrahi alan makroskobik karşılaştırma amacıyla fotoğraflandı.

Post operatif 1. gün makroskobik olarak fark saptanmadı. Sadece yapıştırıcı uygulanan denekte yara üzerinde yapıştırıcıya bağlı kabuklanma görüldü (Şekil-1). Fleplerde nekroz ve yarada enfeksiyon saptanmadı.



Dikiş



Yapıştırıcı

Şekil-1: Post operatif 1. Gün

Post operatif 4. gün yapıştırıcı uygulanan denekte flep distalinde daha fazla eksuda biriktiği gözlemlendi. PDS dikişlerin büyük çoğunluğu kaybolduğu görülmüştür (Şekil-2). Enfeksiyona rastlanmamıştır.



Dikiş



Yapıştırıcı

Şekil-2: Post operatif 4. Gün

Post operatif 8. günde her iki grupta tüm eksuda ortadan kalktığı ve yara yeri iyileşmeye başladığı tespit edilmiştir. Tek ya da çift taraflı flep distallerinde parsiyel nekrozlar izlenmiştir. PDS dikişlerin tamamı kaybolmuştur. Enfeksiyon gözlenmemiştir. (Şekil-3)



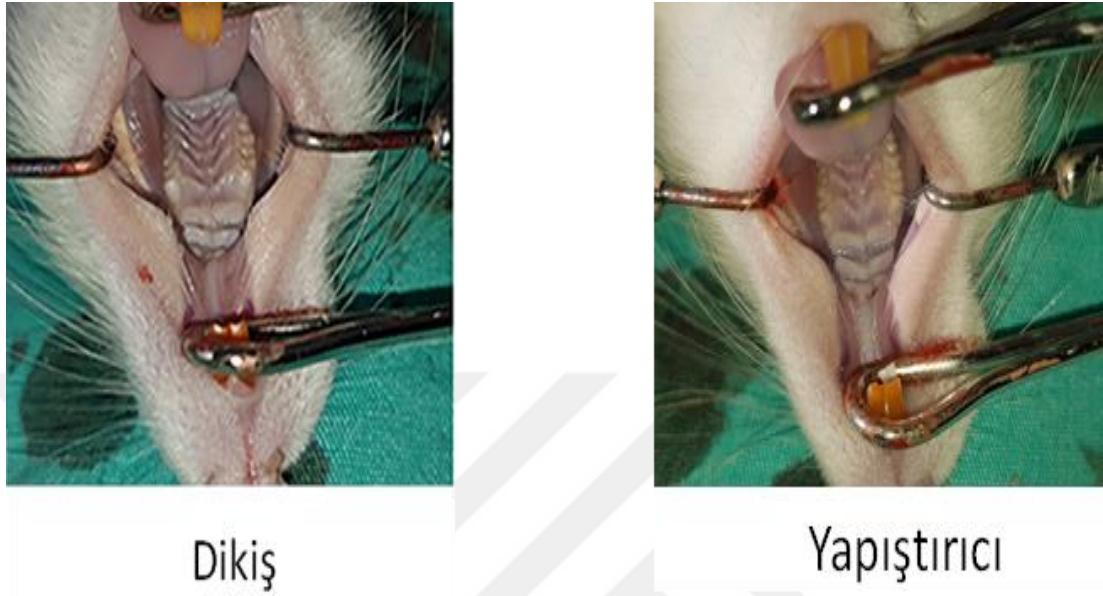
Dikiş



Yapıştırıcı

Şekil-3: Post operatif 8. Gün

Post operatif 16. günde tüm yaralar iyileştiği tespit edilmiştir. Makroskobik fark izlenmemiştir. (Şekil-4)



Şekil-4 Post operatif 16. Gün

2. Histopatolojik Bulgular

Damaktan alınan kesitler histolojik olarak inflamasyon, vaskülarizasyon ve fibroblastik aktivitelere bakılarak değerlendirildi. Histolojik değerlendirme sayısal olarak puanlanıp, sonuçları Tablo1, Tablo-2, Tablo-3 de özetlendi.

Tablo 1: İnflamatuar hücre İnfiltrasyonu

SKOR	8. GÜN		16. GÜN	
	Dikiş	Yapıştırıcı	Dikiş	Yapıştırıcı
0	-	-	-	2
1	-	-	3	1
2	-	4	1	3
3	6	2	2	-

0: Yok 1: Hafif 2: İlmli 3: Yoğun

Tablo 2: Vaskülarite değerlendirilmesi

SKOR	8. GÜN		16. GÜN	
	Dikiş	Yapıştırıcı	Dikiş	Yapıştırıcı
0	-	-	-	-
1	3	5	4	6
2	3	1	2	-

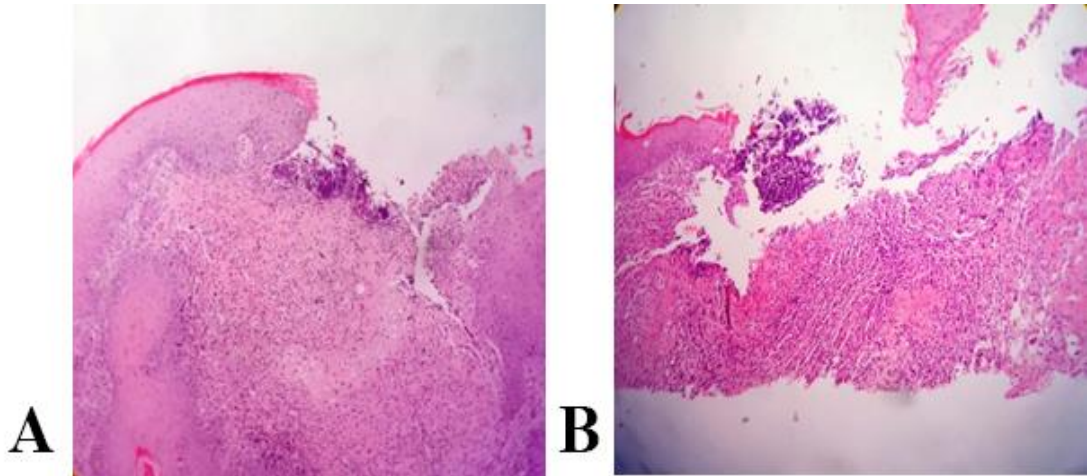
0: Yetersiz 1: Yeterli 2: Zengin

Tablo 3: Fibroblastik aktivite değerlendirilmesi

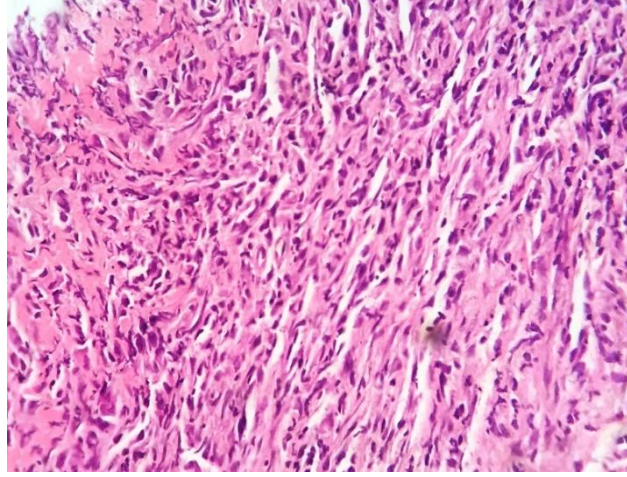
SKOR	8. GÜN		16. GÜN	
	Dikiş	Yapıştırıcı	Dikiş	Yapıştırıcı
0	2	-	-	-
1	-	2	-	-
2	4	4	5	1
3	-	-	1	5

0: Yok 1: Hafif 2: İlmli 3: Yoğun

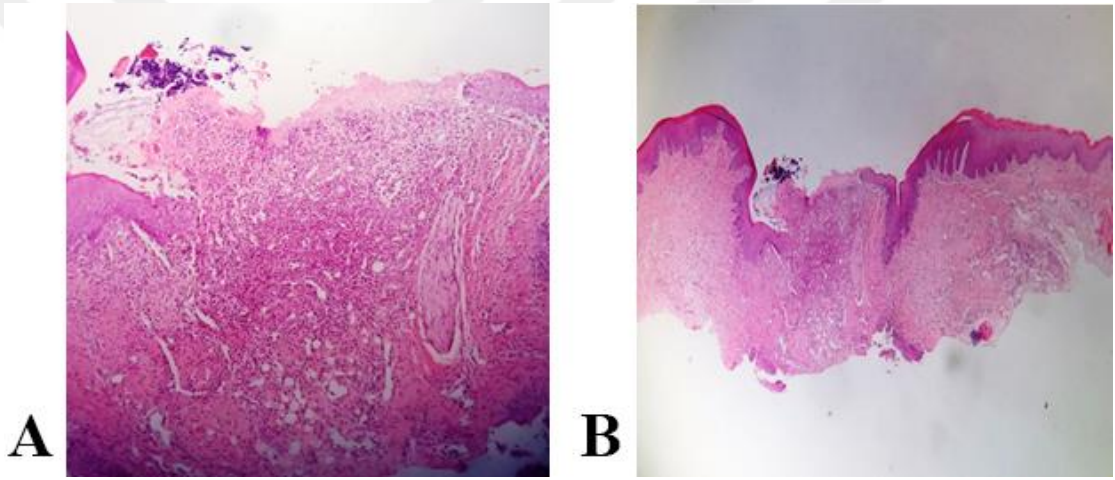
Hematoksilen-Eozin boyaması ile yara yeri granülasyon dokusu, enflamasyon, damarlanma artışı, fibröz birleşme ve epitel rejenerasyonuna bakıldı. Masson trikrom boyamasıyla kollajen sentezi incelendi.



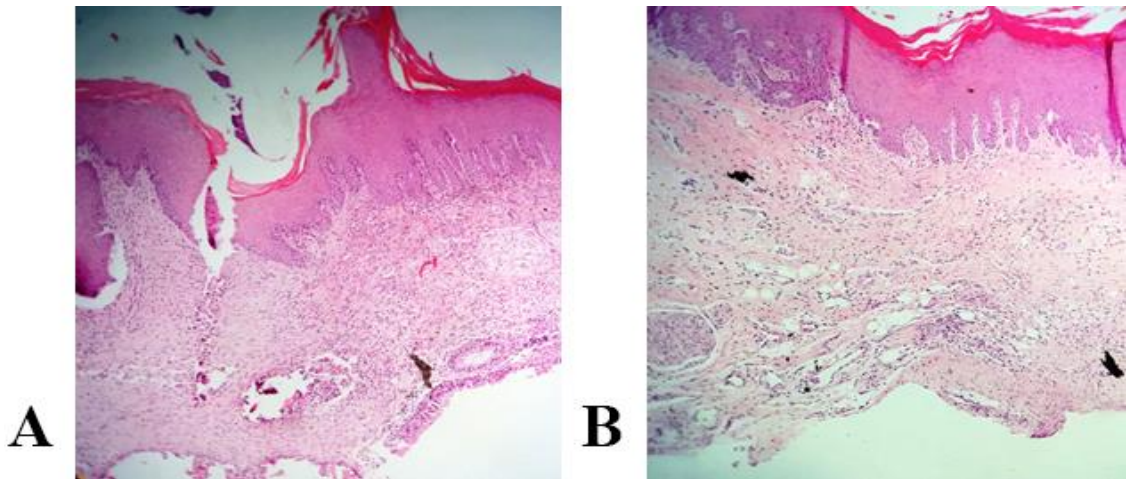
Şekil-5: Post operatif 8. günde dikiş uygulanan denekte (B) yapıştırıcı uygulanan deneğe göre (A) daha fazla doku defekti mevcut olup, daha fazla iltihabi granülasyon dokusu oluşmuş (Hematoksilen Eozin-X100)



Şekil-6: Post operatif 8. günde dikiş grubunda İltihabi granülasyon dokusunun X400 büyütmede görünümü (Hematoksilen Eozin-X400)

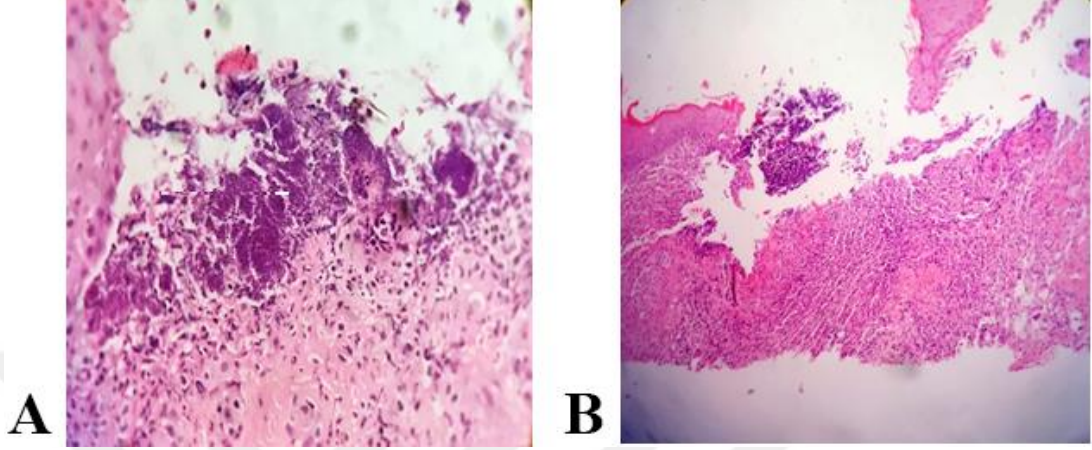


Şekil-7: Post operatif 8. Günde dikiş grubunda (A)damardan zengin granülasyon dokusu oluşumu (B) epitel rejenerasyonu tamamlanmamış (Hematoksilen Eozin-X100)

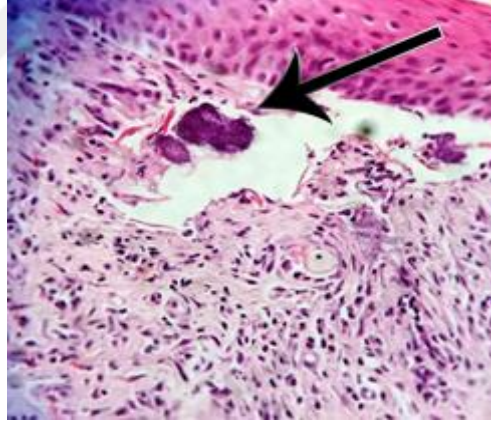


Şekil-8: Post operatif 16. günde (A) suturele onarılmış kesi yerinde fibröz birleşme mevcut (B) yapıştırıcı ile birleştirilmiş dokuda epitel rejenerasyonu tamamlanmış, subepitelyal stromada fibröz proliferasyon ve damarlanma yeterli, enflamasyon minimal (Hematoksilen Eozin-X100)

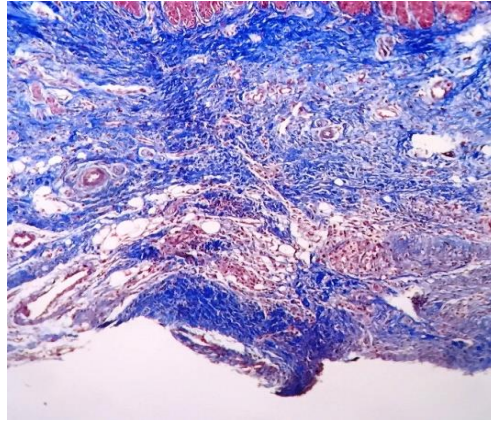
Histopatolojik incelemede yapıştırıcı grubundan sadece 8. günde, bir denekte bakteriye rastlanmış, dikiş grubunda hem erken hem de geç dönemde yara yüzeyinde daha fazla denekte bakteri kolonisine rastlanmıştır (şekil-9, şekil-10).



Şekil-9: Post operatif 8. günde (A) yapıştırıcı grubunda yüzeyde fibrinli eksuda ve bakteri kolonileri (B) dikiş grubunda yüzeyde ülserasyon, fibrinli eksuda ve bakteri kolonileri (Hematoksilen Eozin-X100)



Şekil-10: Enflamasyon içinde bakteri kolonileri (Hematoksilen Eozin-X400)



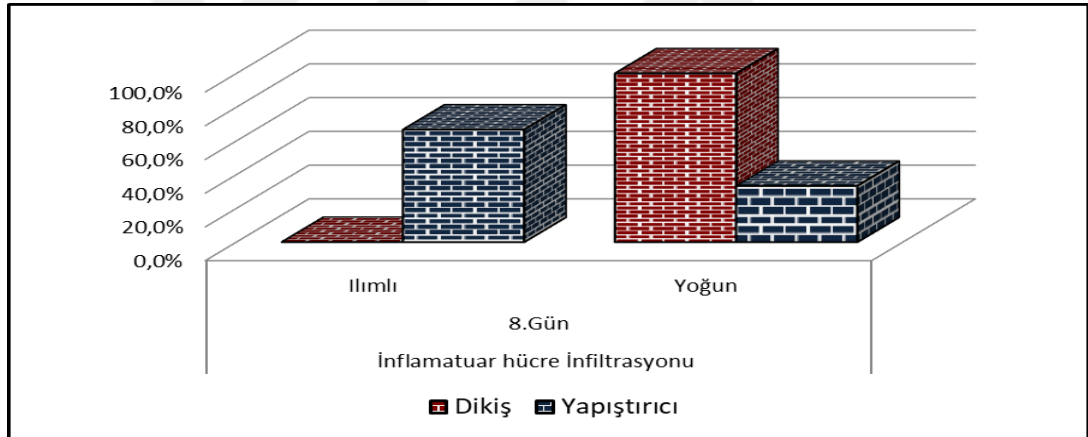
Şekil-11: Subepitelyal yeterli kollajen sentezi (Masson trikrom-X200)

Dikiş grubunda 8. günde inflamatuvar hücre infiltrasyonu yapıştırıcı grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha yüksekti. Dikiş ve yapıştırıcı grubunda 16. günde inflamatuvar hücre infiltrasyonu anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 4).

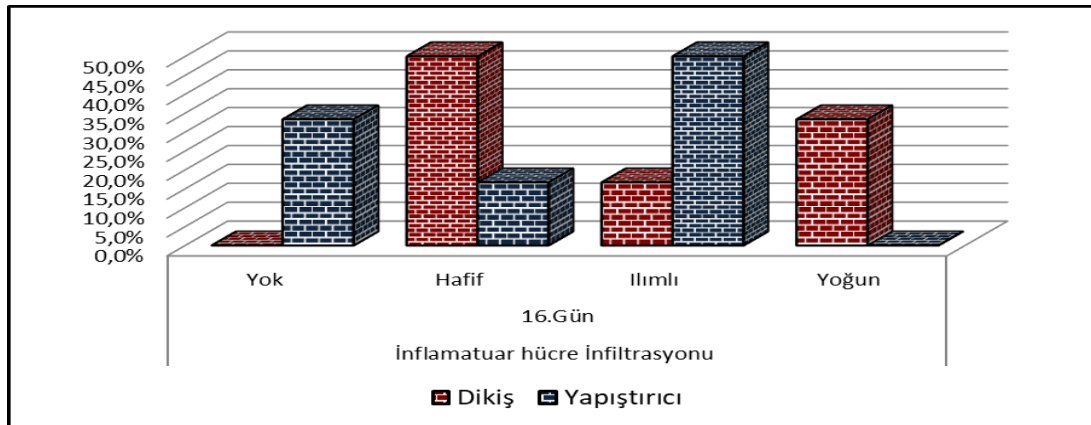
Tablo 4: İnflamatuvar hücre infiltrasyonu

		Dikiş		Yapıştırıcı		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
<i>İnflamatuvar hücre İnfiltrasyonu</i>						
8.gün		3,0 ± 0,0	3,0	2,3 ± 0,5	2,0	0,019^m
8.Gün	İlimli	0	0,0%	4	66,7%	
	Yoğun	6	100%	2	33,3%	
16.gün		1,8 ± 1,0	1,5	1,2 ± 1,0	1,5	0,317 ^m
16.Gün	Yok	0	0,0%	2	33,3%	
	Hafif	3	50,0%	1	16,7%	
	İlimli	1	16,7%	3	50,0%	
	Yoğun	2	33,3%	0	0,0%	

^m Mann-whitney u test



Şekil-12: 8. gün İnflamatuvar hücre infiltrasyonu



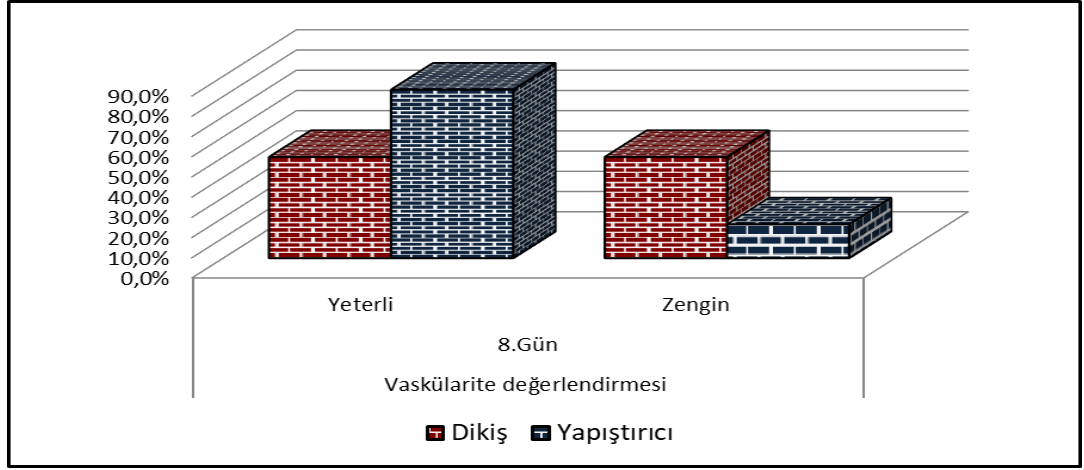
Şekil-13: 16. gün İnflamatuvar hücre infiltrasyonu

Dikiş ve yapıştırıcı grubunda hem 8. Günde hem de 16. günde vaskülarite değerlendirilmesi anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 5)

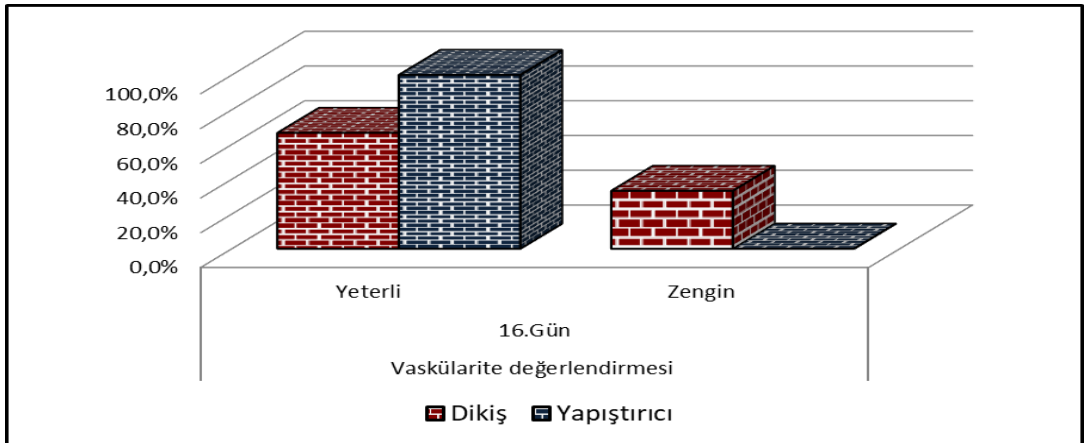
Tablo 5: Vaskülarite değerlendirilmesi

		Dikiş		Yapıştırıcı		P
		Ort. \pm s.s./n-%	Medyan	Ort. \pm s.s./n-%	Medyan	
Vaskülarite değerlendirilmesi						
8.gün		1,5 \pm 0,5	1,5	1,2 \pm 0,4	1,0	0,241 ^m
8.Gün	Yeterli	3	50,0%	5	83,3%	
	Zengin	3	50,0%	1	16,7%	
16.gün		1,3 \pm 0,5	1,0	1,0 \pm 0,0	1,0	0,138 ^m
16.Gün	Yeterli	4	66,7%	6	100%	
	Zengin	2	33,3%	0	0,0%	

^m Mann-whitney u test



Şekil-14: 8. günde Vaskülarite değerlendirilmesi



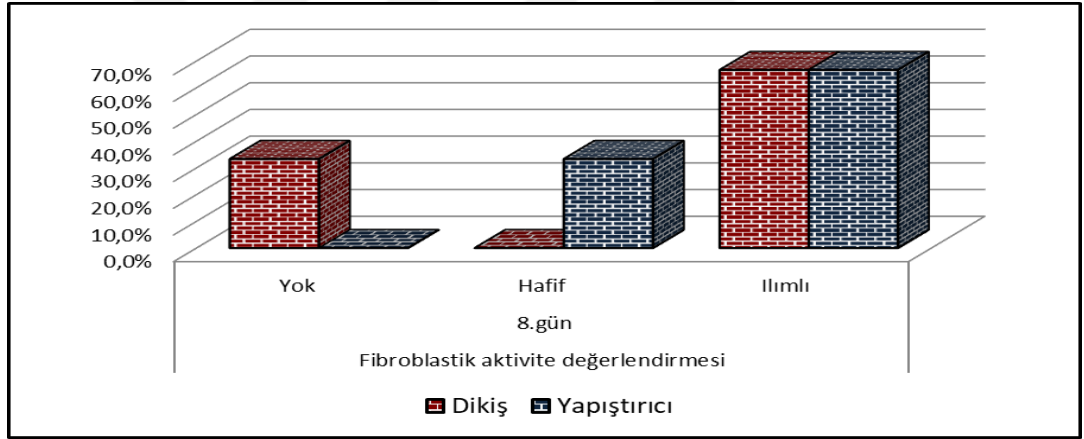
Şekil-15: 16. günde Vaskülarite değerlendirilmesi

Dikiş ve yapıştırıcı grubunda 8. günde Fibroblastik aktivite anlamlı ($p > 0.05$) farklılık göstermemiştir. Dikiş grubunda 16.günde Fibroblastik aktivite yapıştırıcı grubundan anlamlı ($p < 0.05$) olarak daha düşük bulunmuştur. (Tablo 6)

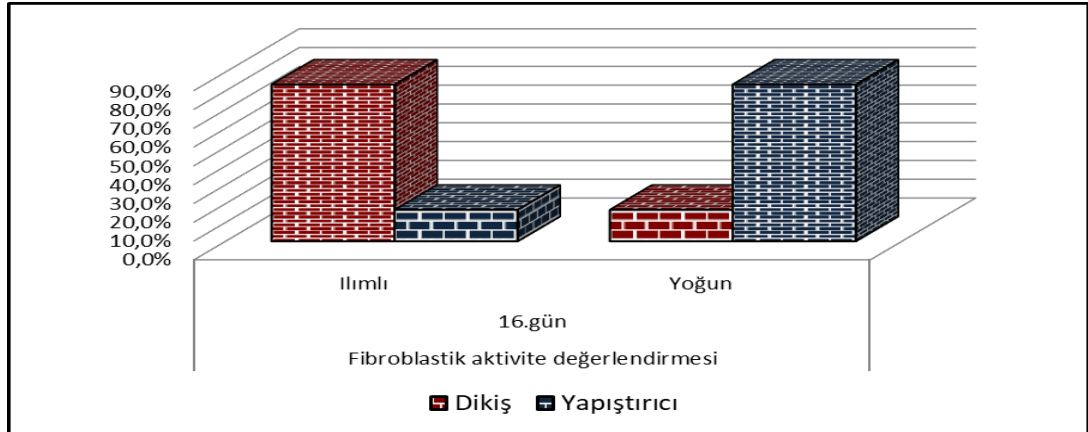
Tablo 6: Fibroblastik aktivite değerlendirmesi

		Dikiş		Yapıştırıcı		p
		Ort.±s.s./n-%	Medyan	Ort.±s.s./n-%	Medyan	
Fibroblastik aktivite değerlendirme						
8.gün		1,3 ± 1,0	2,0	1,7 ± 0,5	2,0	0,702 ^m
8.gün	Yok	2	33,3%	0	0,0%	
	Hafif	0	0,0%	2	33,3%	
	İlmlı	4	66,7%	4	66,7%	
16.gün		2,2 ± 0,4	2,0	2,8 ± 0,4	3,0	0,027^m
16.gün	İlmlı	5	83,3%	1	16,7%	
	Yoğun	1	16,7%	5	83,3%	

^m Mann-whitney u test



Şekil-16: 8.günde Fibroblastik aktivite değerlendirme



Şekil-17: 16.günde Fibroblastik aktivite değerlendirme

TARTIŞMA ve SONUÇ

Yarık damak, oral ve nazal boşluğu birbirinden ayıran kemik ve yumuşak dokuların füzyon probleminden meydana gelen bozukluktur. Yarık damağın tedavisi cerrahidir. Cerrahi yaklaşımda damaktaki anatomik deformitelerin düzgün hale getirirken dokuları travmatize etmekten kaçınmak, kas ve mukozayı mümkün olduğunca korumak gerekmektedir.

Yarık damak cerrahi tedavisinde en önemli noktalardan birisi mukozal fleplerin orta hatta birbirine tespitidir. Özellikle fleplerin kenarlarına hasar vermeden, gergin olmayacak şekilde sütüre etmek gerekmektedir.

Siyanoakrilatların güçlü yapıştırıcı etkilerinin bulunup geliştirilmesi birçok cerrahi branşta klasik tedavi metodlarına alternatif olmuştur. Bilinen sütür teknikleri ile onarılması zor dokularda ve dar cerrahi sahada kuvvetli yapıştırıcı özelliklerinden dolayı kullanım imkanı bulmuştur.

N-butil-2-siyanoakrilat bakteriyostatik, biyoçözünür, hemostatik, güçlü yapıştırıcı özelliği ve doku uyumu iyi bir biyolojik doku yapıştırıcısıdır. Çalışmamızda seçme nedenimiz kuru olmayan ortamda güçlü yapıştırma özelliği ve doku uyumunun iyi olmasıdır.

N-butil-2-siyanoakrilatın damakta kullanılmasıyla ilgili literatürde sınırlı araştırma vardır. Öztürk ve arkadaşları (2008), yarık damak onarımında sütür materyaline kıyasla hem sütür hem doku yapıştırıcısı kullanılan vakalarda fistül oranında azalma olduğunu saptamıştır [115]. Türkaslan ve arkadaşları (2005), 15 yarık damak hastasında sütürle beraber doku yapıştırıcısı kullanmış ve post operatif takiplerde hiçbir komplikasyona rastlamamıştır [116]. Bizim yaptığımız çalışmada, klinik çalışmalardan farklı olarak, yarık damakta iyileşmeyi kıyaslamak amaçlı, bir gruba sadece yapıştırıcı, diğer gruba sadece sütür kullanılmıştır ve yara iyileşmesi histopatolojik incelenerek sayısal veriler hazırlanmıştır.

Kumar ve arkadaşlarının 2013'te yaptığı çalışmada insan oral mukozasında ipek sütür ile N-butil-2-siyanoakrilatın yara iyileşmesi üzerindeki etkileri histolojik olarak

karşılaştırmış ve 7. günde yapıştırıcı kullanılan grupta daha az inflamasyon olduğunu göstermiştir [117]. Kumar ve arkadaşlarının bu çalışmasıyla bizim çalışmamız arasında benzer olarak erken dönemde dikiş kullanılan grupta inflamasyon şiddetinin daha fazla olduğu görülmüştür.

Bizim çalışmamızda, 8. gün dikiş kullanılan grupta inflamasyon şiddeti yapıştırıcı grubundan anlamlı olarak yüksektir ($p<0.05$). İnflamasyon şiddetindeki artış, yara iyileşmesini olumsuz etkileyerek 16. günde fibroblastik kollajen aktivitesi, dikiş grubunda anlamlı olarak düşüktür ($p<0.05$). İnflamasyon şiddetinin, dikiş kullanılan deneklerde yüksek olması, dikişler arasındaki boşluğa yabancı cisim ve enfeksiyon ajanlarının girmesine bağlı olduğunu düşünülmüştür. N-butil-2-siyanoakrilatın en önemli özelliği, yara yerinde su geçirmez bir kapama sağlamasıdır. Bu özelliğiyle yabancı cisim ve enfeksiyon ajanlardan koruma sağlamaktadır.

Quinn ve arkadaşları (1995) *in vitro* yaptıkları çalışmanın sonucunda, N-butil-2-siyanoakrilat doku yapıştırıcısının özellikle gram (+) bakterilere karşı antibakteriyel etkisi olduğunu ve açıldıktan sonra da birçok kez kullanılan siyanoakrilat formlarının mikroorganizmalar ile kontamine olmadığını belirtmişlerdir [73].

Montanaro ve arkadaşlarının *in vitro* çalışmasında, biyouyumlu Glubran® ve Glubran®2 doku yapıştırıcılarının sitotoksikite, kan uyumluluğu ve antimikrobiyel kapasitelerini ölçmüş, bu yapıştırıcıların dilüe edildiğinde toksisitelerinin kabul edilir düzeyde olduğu, aPTT zamanını düşürerek hemostatik etki sağladıkları, bakteriyel çoğalmayı engellemedikleri fakat enfeksiyonun yayılmasını engellediklerini tespit etmişlerdir [118].

Bizim çalışmamızda doku yapıştırıcısı yaraya uygulandığında, kanla temas ettiği yerde hızla katılaşma olup etkin hemostaz sağladığı görülmüştür. Post operatif 1. günde makroskobik değerlendirmede kabuklanmanın devam ettiği görülmüştür. Makroskobik değerlendirmede yapıştırıcı uygulanan bazı deneklerde, mukoperiosteal flep distallerinde nekrozlar görülmüştür. Nekrozun dikiş uygulanan deneklerde de benzer şekilde görülmesi, doku nekrozunun nedenin yapıştırıcıdan değil, cerrahi tekniğe bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Her iki deney grubunda da makroskopik olarak yara yerinde enfeksiyona rastlanmamıştır. Fakat, histopatolojik incelemelerde dikiş kullanılan bazı deneklerde yara yüzeyinde ve yara içinde bakteri saptanmıştır. Yapıştırıcı uygulanan tek denekte erken dönemde yara yüzeyinde bakteri kolonileri görülmüştür. Bu bulgular, önceki araştırmalarda da olduğu gibi, yapıştırıcının bakteriyel kontaminasyonu azalttığını destekler niteliktedir.

Kull ve arkadaşları tarafından yapılan *in vitro* çalışmada Glubran®2'nin yapıştırıcı ve mekanik özellikleri test edilmiştir [119]. Biyolojik dokularda güçlü bağlanma yeteneği olduğu ve polimerize film tabakasının yüksek gerilme ve kopma mukavemeti olduğu, çekme deneyleriyle gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda, yapıştırıcı uyguladığımız deneklerde damak flepleri, orta hatta birbirine tespit edilmiştir. Yapıştırıcının sadece flepleri birbirine tespit etmediği çevreye homojen şekilde dağılarak flepleri tabana da tespit ettiği görülmüş ve güçlü yapıştırma sağlanmıştır. Post operatif takiplerde fleplerin orta hatta sabit kaldığı ve hiçbir denekte yara detaşmanı olmadığı görülmüştür.

Biz çalışmamızda N-butil-2-siyanoakrilatın damakta etkinliğini göstermek için sıçan damağını kullanılmıştır. Wijdeveld ve arkadaşları (1991) ve In de Braekt ve arkadaşlarının (1992), Beagle köpek damaklarında yara iyileşmesini incelediği deneysel çalışmalarda hayvan modeli olarak damak orta hatta kemik defekti oluşturmadan sadece mukoza defekti oluşturmuşlardır [120,121]. Benzer başka bir çalışmada, hiyaluronik asidin yarı damak cerrahisi sonrası skar formasyonunu azaltıp maksilla gelişimine etkisi incelenmiş ve sıçan damağında benzer yarı damak modeli oluşturulmuştur [122]. Bizim çalışmamızda, önceki çalışmalara benzer yarı damak modeli oluşturmuştur. Klinikte karşılaşılan olgulara birebir benzemesede, çalışmamızdaki amaç, yarı damak tedavi etmek değil damak mukozasında doku yapıştırıcısının etkinliğini göstermektir.

Cerrah açısından operasyon süresini azaltması, hemostaz sağlaması, doku toksisitesinin olmaması ve güçlü yapıştırıcı özelliğinin olmasından dolayı, N-butil-2-siyanoakrilat, yarı damak operasyonlarında fleplerin tespitinde kullanılabilirliğini literatür bilgileri ile tartışarak olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızın sonucunda, N-butil-2-siyanoakrilat (Glubran®2)'ın, sıçan damağında mukoperiosteal fleplerin tespitinde başarılı sonuçlar elde edildiği istatistiksel değerlendirmeler ile gösterilmiştir. Ayrıca, N-butil-2-siyanoakrilat, sıçanlarda yabancı cisim reaksiyonu, granülasyon dokusu, doku nekrozu, enfeksiyon gibi komplikasyonlar açısından güvenilir olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda elde edilen olumlu sonuçlar, doku yapıştırıcısının sadece yarık damakta fleplerin orta hatta tespitinde kullanılabileceğini göstermez. Damakta sık karşılaşılan durumlardan biri de fistüllerdir. Daha çok sekonder deformite olarak karşımıza çıkmaktadır. Çevre dokuların skarlı olması, ameliyat sahasının dar ve derin olması nedeniyle, cerrahi onarımı zordur. Bir diğer zorluk nedeni de yarık damaklardaki hazırlanan fleplerden farklı olarak, daha küçük fleplerle onarım yapılmasıdır. Bu durumlar, fistül ameliyatlarında daha hassas cerrahi yapılmasını gerektirir. Bu sebeplerden, doku yapıştırıcısının damak fistül onarımında da sütür materyallerine alternatif olabileceği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, kolay uygulanabilen, etkin ve komplikasyon oranı düşük, cerrahi doku yapıştırıcısı olan N-butil-2-siyanoakrilat, yarık damak operasyonlarında, mukoperiosteal fleplerin tespitinde (sütür tekniklerinin uygulanması zor olan bu dar cerrahi sahada) alternatif yöntem olabileceğini düşündük.

KAYNAKÇA

- [1] Shapira Y., Lubit E., Kuftinec M. M., et al., The distribution of clefts of the primary and secondary palates by sex, type, and location. *Angle Orthod* 1999;69:523–8.
- [2] Da Silva Filho O. G., Ramos A. L., Abdo R. C., The influence of unilateral cleft lip and palate on maxillary dental arch morphology. *Angle Orthod* 1992;62:283–90.
- [3] Fedeles J., Ziak P., Krizko M., et al., Prevalence of cleft lip and palate in western Slovakia in the years 2001–2007. *Bratisl Lek List* 2012;113:117–9.
- [4] Womersley J., Stone D. H., Epidemiology of facial clefts. *Arch Dis Child* 1987;62:717–20.
- [5] Cobourne M. T., The complex genetics of cleft lip and palate. *Eur J Orthod* 2004;26:7–16.
- [6] Kohli S., Kohli V. A., comprehensive review of the genetic basis of cleft lip and palate. *J Oral Maxillofac Pathol* 2012;16:64.
- [7] Murray J. C., Face facts: genes, environment, and clefts. *Am J Hum Genet* 1995;57:227–32.
- [8] Mao X. Y., Tang S. J., Effects of phenytoin on *Satb2* and *Hoxa2* gene expressions in mouse embryonic craniofacial tissue. *Biochem Cell Biol* 2010;88:589–93.
- [9] Mølgaard-Nielsen D., Hviid A., Maternal use of antibiotics and the risk of orofacial clefts: a nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:246–53.
- [10] Ackermans M. M., Zhou H., Carels C., et al., Vitamin A and clefting: Putative biological mechanisms. *Nutr Rev* 2011;69:613–24.

- [11] Enright B. P., Gu Y. Z., Snyder R. D., et al., Effects of the histamine H1 antagonist chlorcyclizine on rat fetal palate development. *Birth Defects Res Part B - Dev Reprod Toxicol* 2010;89:474–84.
- [12] Li Z., Liu J., Ye R., et al., Maternal passive smoking and risk of cleft lip with or without cleft palate. *Epidemiology* 2010;21:240–2.
- [13] Munsie J. W., Lin S., Browne M. L., et al., Maternal bronchodilator use and the risk of orofacial clefts. *Hum Reprod* 2011;26:3147–54.
- [14] Crider K. S., Cleves M. A., Reefhuis J., et al., Antibacterial Medication Use During Pregnancy and Risk of Birth Defects. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:978–85.
- [15] Wysznski D. F., Beaty T. H., Maestri N. E., Genetics of nonsyndromic oral clefts revisited. *Cleft Plate-Craniofacial J* 1996;33:406–17.
- [16] Friede H., Lennartsson B., Forward traction of the maxilla in cleft lip and palate patients. *Eur J Orthod* 1981;3:21–39.
- [17] Whiteaker L., Pashayan N. H., Reichman N. J., A Proposed New Classification of Craniofacial Anomalies. *Cleft Palate Journal*, 1981;18:161–76.
- [18] Drillien C., Ingram T. T. S., Wilkinson E. M., The Causes and Natural History of Cleft Lip and Palate. *J Pediatr* 1966:532.
- [19] Sadler T. W., Langman's Medical Embryology. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2012.
- [20] Millard D. R., Cleft Craft. The Evolution of Its Surgery. I: The Unilateral Deformity (Vol 1). 1st ed. Lippincott Williams and Wilkins; 1976.
- [21] Smith K. S., Ugalde C. M., Primary Palatoplasty Using Bipedicle Flaps (Modified Von Langenbeck Technique). *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2009;17:147–56.

- [22] Salyer K. E., Sng K. W. E., Sperry E. E., Two-flap palatoplasty: 20-Year experience and evolution of surgical technique. *Plast Reconstr Surg* 2006;118:193–204.
- [23] Choudhary S., Cadier M. A. M., Shinn D. L., et al., Effect of Veau-Wardill-Kilner type of cleft palate repair on long-term midfacial growth. *Plast Reconstr Surg* 2003;111:576–82.
- [24] Karsten A., Larson M., Larson O., Dental occlusion after Veau-Wardill-Kilner versus minimal incision technique repair of isolated clefts of the hard and soft palate. *Cleft Palate-Craniofacial J* 2003;40:504–10.
- [25] Kirschner R. E., Wang P., Jawad A.F., et al., Cleft-Palate repair by modified Furlow Double-Opposing Z-plasty: The children's hospital of Philadelphia experience. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:1998–2010.
- [26] Abdel-Aziz M., El-Hoshy H., Naguib N., et al., Repair of submucous cleft palate with Furlow palatoplasty. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76:1012–6.
- [27] Weinfeld A. B., Hollier L. H., Spira M., International trends in the treatment of cleft lip and palate. *Clin Plast Surg* 2005;32:19–23.
- [28] Mackay D., Mazahari M. W. P. G., Jeffords K., et al., Incidence of operative procedures on cleft lip and palate patients. *Ann Plast Surg* 1999;42:445–8.
- [29] Cohen S., Corrigan M., Wilmot J., et al., Cumulative operative procedures in patients aged 14 years and older with unilateral or bilateral cleft lip and palate. *Plast Reconstr Surg* 1995;96:267–71.
- [30] Cohen M., Residual deformities after repair of clefts of the lip and palate. *Clin Plast Surg* 2004;31:331–45.
- [31] Kurokawa N., Ueda K., Kuroyanagi Y., Improvement of the maxillary bone growth suppression in the cleft palate operation with cultured dermal substitute: animal experiment and patient reports in preliminary clinical application. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2010;63:456–8.

- [32] Jansen R. G., van Kuppevelt T.H., Daamen W. F., et al., Tissue reactions to collagen scaffolds in the oral mucosa and skin of rats: Environmental and mechanical factors. *Arch Oral Biol* 2008;53:376–87.
- [33] Ophof R., Maltha J. C., Kuijpers-Jagtman A. M., et al., Implantation of tissue-engineered mucosal substitutes in the dog palate. *Eur J Orthod* 2008;30:1–9.
- [34] Kutuzov H., Sicher H., Anatomy and function of the palate in the white rat. *Anat Rec* 1952;114:67–84.
- [35] Erol E., Özdiñç Ö., Kelebek N. A., Ameliyat İpliklerinin Özellikleri. *Tekst Teknol Elektron Dergis* 2014;8:35–48.
- [36] Dölenmem S., Dikiş Materyalleri. Ege Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Cerrahisi Anabilim Dalı, 2000.
- [37] Siedentop K. H., Harris D. M., Loewy A., Experimental use of fibrin tissue adhesive in middle ear surgery. *Laryngoscope* 1983;93:1310–3.
- [38] Yıldırım G., Güngörmüş M., Gürbüz G., et al., Oral mukoza kesilerinde sütür ve butil-2-siyanoakrilatın klinik ve histopatolojik olarak karşılaştırılması. *Atatürk Üni Diş Hek Fak Der* 1999;9:1–8.
- [39] Akcal M. A., Poyanli O., Unay K., et al., Effect of N-butyl cyanoacrylate on fracture healing in segmental rat tibia fracture model. *J Orthop Surg Res* 2014;9:1–7.
- [40] Toriumi D. M., Raslan W. F., Friedman M., et al., Histotoxicity of Cyanoacrylate Tissue Adhesives. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;16:546–50.
- [41] Mattick A., Use of tissue adhesives in the management of paediatric lacerations 2002:382–5.
- [42] Fung R. Q., Ronis M., Mohr M., Use of Butyl-2-Cyanoacrylate in Rabbit Auricular Cartilage. *Arch Otolaryngol* 1985;11:459–64.

- [43] Brown N. B., McGuff H. S., Noorily A. D., Comparison of N-Octyl-Cyanoacrylate vs Suture in the Stabilization of Cartilage Grafts. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1996;122:873–7.
- [44] Amiel G. E., Sukhotnik I., Kawar B., et al., Use of N-butyl-2-cyanoacrylate in elective surgical incisions-Longterm outcomes. J Am Coll Surg 1999;189:21-5.
- [45] Osmond M. H., Quinn J. V., Sutcliffe T., et al., A randomized, clinical trial comparing butylcyanoacrylate with octylcyanoacrylate in the management of selected pediatric facial lacerations. Acad Emerg Med 1999;6:171–7.
- [46] Özturan O., Miman M. C., Aktaş D., et al., Butylcyanoacrylate tissue adhesive for columellar incision closure. J Laryngol Otol 2001;115:535–40.
- [47] Bhalla R. K., Lesser T. H. J., Simple, painless, cosmetic closure of endaural incisions. J Laryngol Otol 2003;117:67–8.
- [48] Histoacryl® Flexible - Brochure. Braun Surg n.d.
- [49] Matras H., Fibrin seal: The state of the art. J Oral Maxillofac Surg 1985;43:605–11.
- [50] Döner F., Sarı İ., Öztürk A., et al., The Auricular Cartilage Graft Fixation With Butyl 2-Cyanocrylate. J Med Sci 1998;28:285–90.
- [51] Siedentop K. H., Tissue adhesive Histoacryl (2-cyano-butyl-acrylate) in experimental middle ear surgery. Am J Otol 1980;2:77–87.
- [52] Ellis D. A., Shaikh A., The ideal tissue adhesive in facial plastic and reconstructive surgery. J Otolaryngol 1990;19:68–72.
- [53] Ronis M. L., Harwich J. D., Fung R., et al., Review of cyanoacrylate tissue glues with emphasis on their otorhinolaryngological applications. Laryngoscope 1984;94:210–3.
- [54] Toriumi D. M. K. O., Surgical tissue adhesives in otolaryngology-head and neck surgery. Otolaryngol Clin North Am 1994;27:203–9.

- [55] Leonard F., Kulkarni R. K., Brandes G., et al., Synthesis and degradation of poly (alkyl alpha-cyanoacrylates). *J Appl Polym Sci* 1966;10:259–72.
- [56] Koltai P. J., Eden A. R., Evaluation of three cyanoacrylate glues for ossicular reconstruction. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983;92:29–32.
- [57] Kırzıoğlu Z., N butyl cyanoacrylate: A clinical comparison with sutures in closing skin wounds around mouth and chin. *J Heal Sci* 1989;1:23–31.
- [58] Manga G., Göz çevresi cilt-ciltaltı kesilerinde n-butil-2-siyanoakrilat'ın (Histoacryl Blue) etkilerinin araştırılması. Uzmanlık Tezi, Atatürk Üniversitesi, 1988.
- [59] Ellis R. A., Levine A. M., Magruder GB. Experimental Sutureless Ocular Surgery. *Am J Ophthalmol* 1963;55:733–41.
- [60] Nesburn A. B., Cell culture toxicity of two cyanoacrylate adhesives invest. *Ophtalmol Vis Sci* 1969:733–41.
- [61] DeRenzis F. A., Aleo J. J., An in vitro bioassay of cyanoacrylate cytotoxicity. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol* 1970;30:803–8.
- [62] Vygantas C. M., Kanter P. J., Experimental Buckling with Homologous Sclera and Cyanoacrylate. *Arch Ophthalmol* 1974;91:126–9.
- [63] Khodadoust A. A., Tissue adhesives in ophtalmology. *Surgical Pharmacology of the eye*. New York: Raven Press; 1985.
- [64] Apaydın K. C., Aksu G., Oftalmolojide doku yapıştırıcıları. *Türk Oft Gaz* 1990;20:456–61.
- [65] Shelly E. D., Shelly W., Nail dystrophy and periungual dermatitis due to cyanoacrylate glue sensitivity. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:574–5.
- [66] Shelly E. D., Shelly W., Chronic Dermatitis Simulating Small-Plaque Parapsoriasis due to Cyanoacrylate Adhesive Used on Fingernails. *JAMA* 1984;252:2455–6.
- [67] Gordon M. L., Cyanoacrylate warning. *J Am Dent Assoc* 1987;115:12.

- [68] Reiter A., Induction of sarcomas by the tissue-binding substance Histoacryl-blau in the rat. *Z Exp Chir Transpl Kunstl Organe* 1987;20:55–60.
- [69] Matsumoto T., Dobek A., Pani K. C., et al., Bacteriological Study of Cyanoacrylate Tissue Adhesives. *Arch Surg* 1968;97:527–30.
- [70] Yavuz S. S., Kaplan M., Kut M. S., et al., Kardiyovasküler cerrahide doku yapıştırıcı olarak kullanılan etil-2-siyanoakrilatın antibakteriyel etkinliğinin ve mikrobiyal kontaminasyon riskinin araştırılması. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;11:141–6.
- [71] Giray C. B., Güney C., Aras K., Antibacterial and cytotoxic effects of N-butyl-2- cyanoacrylate used as a tissue adhesive. *Mikrobiyol Bul* 1993;27:154–63.
- [72] Bonutti P. M., Weiker G. G., Andrish J. T., Isobutyl Cyanoacrylate as a Soft Tissue Adhesive: An In Vitro Study in the Rabbit Achilles Tendon. *Clin Orthop Relat Res* 1988;229:241–8.
- [73] Quinn J. V., Osmond M. H., Yurack J. A., et al., N-2-butylcyanoacrylate: risk of bacterial contamination with an appraisal of its antimicrobial effects. *J Emerg Med* 1995;13:581–5.
- [74] Mertz P. M., Davis S. C., Cazzaniga A. L., et al., Barrier and Antibacterial Properties of 2-Octyl Cyanoacrylate-Derived Wound Treatment Films. *J Cutan Med Surg* 2003;7:1–6.
- [75] Garg P., Gopinathan U., Nutheti R., et al., Clinical experience with N-butyl cyanoacrylate tissue adhesive in fungal keratitis. *Cornea* 2003;22:405–8.
- [76] Taravella M. J., Chang C. D., 2-Octyl cyanoacrylate medical adhesive in treatment of a corneal perforation. *Cornea* 2001;20:220–1.
- [77] Sağlam R., Üç tip doku yapıştırıcısı ve dikişin böbrek parankim kesilerindeki etkilerinin deneysel olarak karşılaştırılması. *Doçentlik Tezi*, 1982.
- [78] Singer A. J., McClain S. A., Katz A., A porcine epistaxis model: Hemostatic effects of octylcyanoacrylate. *Otolaryngol - Head Neck Surg* 2004;130:553–7.

- [79] Torre M., Chiesa G., Ravini M., et al., Endoscopic Gluing of Bronchopleural Fistula. *Ann Thorac Surg* 1987;43:295–7.
- [80] Eng J., Sabanathan S. Successful closure of bronchopleural fistula with adhesive tissue: Case report. *Scand Cardiovasc J* 1990;24:157–9.
- [81] Akahoshi T., Hashizume M., Shimabukuro R., et al., Long-term results of endoscopic Histoacryl injection sclerotherapy for gastric variceal bleeding: A 10-year experience. *Surgery* 2002;131:176–81.
- [82] Seewald S., Groth S., Sriram P. V. J., et al., Endoscopic treatment of biliary leakage with n-butyl-2 cyanoacrylate. *Gastrointest Endosc* 2002;56:916–9.
- [83] Farias L. O. A., Orozco M. A., Pordilla del B. E., et al., Bursting pressure in normal and ischemic colonic anastomoses in rats; using biological and synthetic adhesives. *Cir Cir* 2005;73:31–42.
- [84] Özmen M. M., Özalp N., Zülfikaroğlu B., et al., Histoacryl blue versus sutured left colonic anastomosis: Experimental study. *ANZ J Surg* 2004;74:1107–1100.
- [85] Aytakin C., Üstündağ Y., Fırat A., et al., Tract embolization with histoacryl and gel-foam after percutaneous hepatobiliary interventions in patients with ascites. *Akad Gastroent Derg* 2003;2:80–3.
- [86] Kosko P. I., Upper lid blepharoplasty: skin closure achieved with butyl-2-cyanoacrylate. *Ophthalmic Surg* 1981;12:425–425.
- [87] Bromberg N. M., Cyanoacrylate tissue adhesive for treatment of refractory corneal ulceration. *Vet Ophthalmol* 2002;5:55–60.
- [88] Tzifa K. T., Maxwell E. L., Chait P., et al., Endoscopic treatment of congenital H-Type and recurrent tracheoesophageal fistula with electrocautery and histoacryl glue. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2006;70:925–30.
- [89] Mizrahi S., Bickel A., Ben-Layish E., Use of tissue adhesives in the repair of lacerations in children. *J Pediatr Surg* 1988;23:312–3.

- [90] Aslan G., Men S., Gülcü A., et al., Percutaneous embolization of persistent urinary fistula after partial nephrectomy using N-butyl-2-cyanoacrylate. *Int J Urol* 2005;12:838–41.
- [91] Chatziioannou A., Mourikis D., Kalaboukas K., et al. Endovascular treatment of renal arteriovenous malformations. *UrolInt* 2005;74:89–91.
- [92] Kim S. H., Moon M. W., Lee H. J., et al., Renal cyst ablation with n-butyl cyanoacrylate and iodized oil in symptomatic patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: preliminary report. *Radiology* 2003;226:573–6.
- [93] Gyftopoulos K. I., Fokaefs E., Barbalias G.A., The use of the tissue adhesive enbucrilate (Histoacryl®) in the treatment of symptomatic nephroptosis. *Urol Int* 2002;69:313–7.
- [94] Maxwell J. A., Goldware S. I., Use of tissue adhesive in the surgical treatment of cerebrospinal fluid leaks: Experience with isobutyl 2-cyanoacrylate in 12 cases. *J Neurosurg* 1973;39:332–6.
- [95] Hartmann A., Mast H., Mohr J. P., et al., Determinants of staged endovascular and surgical treatment outcome of brain arteriovenous malformations. *Stroke* 2005;36:2431–5.
- [96] Marden F. A., Roy S. S., Endovascular management of intracerebral and subarachnoid hemorrhage. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2005;7:197–209.
- [97] Döner F., Doğru H., Yarıktaş M., et al., Otogenic pneumocephalus management with butyl 2-cyanoacrylate. *Auris Nasus Larynx* 2003;30:187–90.
- [98] Özışık P. A., İnci S., Söylemezoğlu F., et al., Comparative dural closure techniques: A safety study in rats. *Surg Neurol* 2006;65:42–7.
- [99] Yılmaz C., Kuyurtar F., Fixation of a talar osteochondral fracture with cyanoacrylate glue. *Arthrosc - J Arthrosc Relat Surg* 2005;21:1009.

- [100] Öztuna V., Yılmaz A., Yılmaz C., et al., [The use of N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl) in primary tendon repair: a biomechanical study with sheep flexor tendons]. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2005;39:258–62.
- [101] Trail I. A., Powell E. S., Noble J., et al., The Role of An Adhesive (Histoacryl) in Tendon Repair. *J Hand Surg (British Eur Vol* 1992;17:544–9.
- [102] Pruitt D. L., Manske P. R., Fink B., Cyclic stress analysis of flexor tendon repair. *J Hand Surg Am* 1991;16:701–7.
- [103] Eaglstein W. H., Sullivan T. Cyanoacrylates for skin closure. *Dermatol Clin* 2005;23:193–8.
- [104] Shermak M. A., Wong L., Inoue N., et al., Butyl-2-cyanoacrylate fixation of mandibular osteotomies. *Plast Reconstr Surg* 1998;102:319–24.
- [105] Dabb R. W., Gaffield J. W., Camp L. A., Use of cyanoacrylate (super glue) for the fixation and prefabrication of nasal cartilage grafts. *Aesthetic Surg J* 2001;21:328–33.
- [106] Craven N. M., Telfer N. R., An open study of tissue adhesive in full-thickness skin grafting. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:607–611.
- [107] Ahn D. K., Sims C. D., Randolph M. A, et al. Craniofacial skeletal fixation using biodegradable plates and cyanoacrylate glue. *Plast Reconstr Surg* 1997;99:1507–8.
- [108] Ohman J. C., Richtsmeier J. T., Experimental Studies Addressing Rigid Fixation in Craniofacial Surgery. *Clin Plast Surg* 1994;21:631.
- [109] Stavropoulos S. W., Kim H., Clark T. W. I., et al., Embolization of type 2 endoleaks after endovascular repair of abdominal aortic aneurysms with use of cyanoacrylate with or without coils. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:857–61.
- [110] Stefano D. R. D., Baere T. D., Denys A, et al., Preoperative Percutaneous Portal Vein Embolization: Evaluation of Adverse Events in 188 Patients. *Radiology* 2005;234:625–30.

- [111] Aytekin C., Fırat A., Gültekin B., et al., A. Femoral psödoanevrizma tedavisinde US kılavuzluğunda perkütan glue enjeksiyonu. Tanısal ve Girişimsel Radyoloji 2003;9:257–9.
- [112] Shultz R. E., Richardson D. D., Kempf K. K., et al., Treatment of a central arteriovenous malformation of the mandible with cyanoacrylate: A 4-year follow-up. Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol 1988;65:267–71.
- [113] Ryou M., Thompson C. C., Tissue adhesives: A review. Tech Gastrointest Endosc 2006;8:33–7.
- [114] Vastani A., Maria A., Healing of intraoral wounds closed using silk sutures and isoamyl 2-cyanoacrylate glue: A comparative clinical and histologic study. J Oral Maxillofac Surg 2013;71:241–8.
- [115] Öztürk H., Öztürk H., Duran H., et al., Damak Yarığı Olgularının Tedavisinde Glubran®2'nin Kullanımı. Düzce Tıp Fakültesi Dergisi 2008; 3:29-31
- [116] Türkaslan, T., Özcan H., Dağcıoğlu D., et al., Use of Adhesives in CleftPalate Surgery:A New FlapFixation Technique. The Journal Of Craniofacial Surgery. 2005; 16:4: 719-722
- [117] Kumar S., Natta S., Shankar G., et al., Comparison between Silk Sutures and Cyanoacrylate Adhesive inHuman Mucosa- A Clinical and Histological Study. Journal of International Oral Health. 2013; 5(5):95-100
- [118] Montanaro L., Arciola R., Cenni E., et al., Cytotoxicity, blood compatibility and antimicrobial activityof twocyanoacrylate glues for surgical use. Biomaterials. 2001;22: 59-66
- [119] Kull S., Martinelli I., Briganti E., et al., Glubran®2 Surgical Glue: In Vitro Evaluation of Adhesiveand Mechanical Properties. Journal of Surgical Research. 2009; 157:1; e15–e21
- [120] Wljdeveld M., Maltha J. C., Gilupping E. M., et al., Histological Study Of Tissue Response To Simulated Cleft Palate Surgery At Different Ages In Beagle Dogs. Archsoral Biol.1991;36;11;837-843

- [121] In de Braekt M., van Alphen F. A., Kuijpers-Jagtman A. M., et al., Wound healing and wound contraction after palatal surgery and implantation of poly-(L-lactic) acid membranes in beagle dogs. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1992;50;4;359-364
- [122] Gül Gökmen Z., Sıçan modelinde, Hyaluronik asidin yarık damak operasyon sonrası maksiller kemik gelişimi üzerine etkisi. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi. Uzmanlık Tezi. Bursa. 2012.



TEŞEKKÜR

Uzun ve zor uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikimlerini bizlerden esirgemeyen, tez danışmanım ve sevgili hocam Prof.Dr. Serhat Özbek'e,

Eğitimimiz boyunca büyük bir titizlik ve sabırla üzerimize eğilen ve zor zamanlarımızda her an yanımızda hissettiğimiz ve kuşkusuz tüm içtenliğiyle yanımızda olan sevgili hocalarım sayın Prof. Dr. Ramazan Kahveci, sayın Prof. Dr. Selçuk Akın'a vesayın Prof. Dr. Güzin Yeşim Özgenel'e,

Tez çalışmamla bizzat ilgilenerek, tezimin gerçekleşmesinde büyük rolü olan, sevgili hocam Doç. Dr. Şaduman Balaban Adım'a,

Büyük emekleri olan sevgili eşim İlknur'a, anneme ve abime,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım diğer tüm doktor arkadaşlarıma, anlayış ve yardımlarını esirgemeyen, birlikte çalıştığım tüm hemşire ve personel arkadaşlara sonsuz teşekkür ederim.

Furkan Karabulut

Bursa-2018

ÖZGEÇMİŞ

08.10.1988 Bursa doğumluyum. İlk ve orta öğrenimimi Bursa 1. Murat İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Lise eğitimimi Osmangazi Şükrü Şankaya Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2006-2012 yılları arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimi aldım. 2012 Eylül Tıpta Uzmanlık Sınavı (TUS) ile Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başlayıp 2013'den itibaren Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitimime devam ettim. İyi derecede İngilizce bilmekteyim. Evliyim.