

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TAVŞANLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN DERİ
ENSİZYONLARININ KAPATILMASINDA
OKTİL-SİYANOAKRİLATIN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE
ETKİSİ**

Veteriner Hekim Abdullah KARASU
CERRAHİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Bahtiyar BAKIR

VAN-2006

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TAVŞANLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN DERİ
ENSİZYONLARININ KAPATILMASINDA
OKTİL-SİYANOAKRİLATIN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE
ETKİSİ**

Veteriner Hekim Abdullah KARASU
CERRAHİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Bahtiyar BAKIR

VAN-2006

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TAVŞANLARDA DENEYSEL OLARAK OLUŞTURULAN DERİ
ENSİZYONLARININ KAPATILMASINDA
OKTİL-SİYANOAKRİLATIN YARA İYİLEŞMESİ ÜZERİNE
ETKİSİ**

Veteriner Hekim Abdullah KARASU
CERRAHİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ

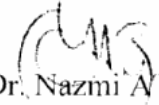


Prof. Dr. İsmail ALKAN

Jüri Başkanı



Prof. Dr. Bahtiyar BAKIR
Üye

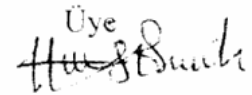


Doç. Dr. Nazmi ATASOY
Üye

Doç. Dr. Zabit YENER
Üye



Doç. Dr. Halil Selçuk BİRİCİK

Üye


TEZ KABUL TARİHİ

06 / 07 / 2006

TEŞEKKÜR

Akademik hayatta bulunduğum tüm süreçlerde daima yanımda hissettiğim ve bu çalışmanın tüm aşamalarında destek ve yardımlarını gördüğüm danışman hocam Sayın Prof. Dr. Bahtiyar BAKIR'a, çalışma sürecinde daima iyi niyet ve desteklerini gördüğüm hocam Sayın Prof. Dr. İsmail ALKAN'a, çalışmanın her aşamasında destek ve yardımlarını esirgemeyen Cerrahi Anabilim Dalının değerli öğretim üyeleri ve araştırma görevlilerine, ayrıca bu çalışmaya katkı sağlayan ve emeği geçen Sayın Arş. Gör. Dr. Nuri ALTUĞ'a, histopatolojik preparatların hazırlanması ve değerlendirmesini yapan Sayın Doç. Dr. Zabit YENER ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Fatma İLHAN'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	II
Teşekkür	III
İçindekiler	IV
Simgeler ve Kısaltmalar	VI
Şekiller.....	VII
Tablolar.....	VIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Derinin Anatomisi ve Histolojisi.....	3
2.1.1. Epidermis.....	4
2.1.2. Dermis.....	5
2.1.3. Hipodermis.....	6
2.1.4. Epidermal oluşumlar.....	6
2.2. Yara ve Yara iyileşmesi.....	7
2.2.1. Yaranın tanımı	7
2.2.2. Yara iyileşmesinde tarihsel gelişmeler.....	7
2.2.3. Yara iyileşmesi.....	8
2.3. Kollajen ve Yara Gerilim Direncinin Gelişimi.....	19
2.3.1. Kollajen.....	19
2.3.2. Yara gerilim direncinin gelişimi.....	22
2.5. Dikiş Materyalleri.....	24
2.5.1. Dikiş materyallerinin özellikleri.....	25
2.5.2. Dikiş materyallerinin sınıflandırılması.....	26
2.4. Siyanoakrilat Doku Yapıştırıcıları	32
2.4.1. Siyanoakrilatların fiziksel ve kimyasal özellikleri.....	34
2.4.2. Siyanoakrilatların yıkımlanması ve toksisitesi.....	36
2.4.3. Siyanoakrilatların antimikrobiyel özellikleri.....	39
2.4.4. Siyanoakrilatların cerrahide kullanım alanları.....	41
2.4.5. OCA' ın deri yaralarının kapatılmasında sağladığı avantajlar.....	48
3. MATERYAL VE METOT.....	49
3.1. Materyal.....	49

3.1.1. Hayvan materyali.....	49
3.1.2. Kullanılan aletler.....	49
3.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler.....	50
3.2. Metot.....	50
3.2.1. Anestezi protokolü.....	50
3.2.2. Yaraların oluşturulması.....	50
3.2.3. Grupların oluşturulması.....	51
3.2.4. Klinik muayene.....	52
3.2.5. Histopatolojik muayene.....	52
3.2.6. Yara gerilim direncinin ölçülmesi.....	52
3.2.7. Hidroksiprolin tayini.....	53
3.2.8. İstatistiksel analizler.....	55
4. BULGULAR.....	56
4.1. Klinik bulgular.....	56
4.2. Histopatolojik bulgular.....	60
4.3. Yaraların gerilim direnci bulguları.....	66
4.4. Hidroksiprolin bulguları.....	68
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	70
ÖZET.....	82
SUMMARY.....	83
KAYNAKLAR.....	84
ÖZGEÇMİŞ.....	92

SİMGELER VE KISALTMALAR

BCA	: N-Bütil-siyanoakrilat
bFGF	: Bazik fibroblast büyüme faktörü
CA	: Siyanoakrilat
ECA	: Etil-siyanoakrilat
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
ICA	: Izobütil-siyanoakrilat
IL-1	: İnterlökin-1
MCA	: Metil-siyanoakrilat
OCA	: Oktil-siyanoakrilat
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
TGF- β	: Trasforme edici büyüme faktörü-beta
TNF- α	: Tümör nekroz faktörü-alfa
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ŞEKİLLER

Şekil 1.	Derinin epidermis ve dermis tabakası.....	3
Şekil 2.	Kollajen molekülünün heliks yapısı.....	20
Şekil 3.	Kollajen demetleri ve kollajen fiberin açık yapısı.....	23
Şekil 4.	Siyanoakrilatların sentezlenme reaksiyonu.....	35
Şekil 5.	Çalışma grubunda kullanılan OCA yapıştırıcısı.....	51
Şekil 6.	Hayvanlarda postoperatif olarak değerlendirme amacıyla çıkarılan deri parçası.....	52
Şekil 7.	Ensizyonların kapatılma süreleri.....	56
Şekil 8.	Dikiş grubunda postoperatif 3. günde yaranın görünümü.....	58
Şekil 9.	OCA grubunda postoperatif 3. günde yaranın görünümü.....	58
Şekil 10.	Dikiş grubunda postoperatif 7. günde yaranın görünümü.....	58
Şekil 11.	OCA grubunda postoperatif 7. günde yaranın görünümü.....	59
Şekil 12.	Dikiş grubunda postoperatif 14. günde yaranın görünümü.....	59
Şekil 13.	OCA grubunda postoperatif 14. günde yaranın görünümü.....	59
Şekil 14.	Dikiş grubunda postoperatif 21. günde yaranın görünümü.....	60
Şekil 15.	OCA grubunda postoperatif 21. günde yaranın görünümü.....	60
Şekil 16.	OCA grubunda postoperatif 3. günde yaranın histopatolojik görünümü	62
Şekil 17.	OCA grubunda postoperatif 7. günde yaranın histopatolojik görünümü..	63
Şekil 18.	Dikiş grubunda postoperatif 7. günde yaranın histopatolojik görünümü	63
Şekil 19.	OCA grubunda postoperatif 14. günde yaranın histopatolojik görünümü	64
Şekil 20.	Dikiş grubunda postoperatif 14. günde yaranın histopatolojik görünümü	64
Şekil 21.	OCA grubunda postoperatif 21. günde yaranın histopatolojik görünümü	65
Şekil 22.	Dikiş grubunda postoperatif 21.günde yaranın histopatolojik görünümü	65
Şekil 23.	Postoperatif 7., 14. ve 21. günlerde çalışma ve kontrol grubu yaralara ait gerilim direnci.....	67
Şekil 24.	Postoperatif 7., 14. ve 21. günlerde çalışma ve kontrol grubu yaralara ait gerilim direnci.....	67
Şekil 25.	Postoperatif 3., 7., 14. ve 21. günlerde çalışma ve kontrol grubu yaralara ait hidroksiprolin miktarı.....	69
Şekil 26.	Postoperatif 3., 7., 14. ve 21. günlerde çalışma ve kontrol grubu yaralara ait hidroksiprolin miktarı.....	69

TABLÖLAR

Tablo 1.	Ekstrasellüler matriks komponentleri.....	14
Tablo 2.	Kollajen tipleri.....	21
Tablo 3.	Dikiş ipliklerinin boyutlarının sınıflandırılması.....	25
Tablo 4.	Ensizyonların kapatılma süreleri.....	56
Tablo 5.	Postoperatif 7., 14. ve 21. günlerde çalışma ve kontrol grubu yaralara ait gerilim direnci.....	66
Tablo 6.	Postoperatif 3., 7., 14. ve 21. günlerde çalışma ve kontrol grubu yaralara ait hidroksiprolin miktarı.....	68

1. GİRİŞ

Cerrahinin temel konularından biri olan yara; canlı dokunun anatomik bütünlüğü ve fonksiyonel devamlılığının bozulmasıdır (1). Yara iyileşme süreci genel patolojinin başlıca bölümlerinden biridir ve sağaltım geleneksel olarak cerrahi alanına girmektedir (2). Yara sağaltımı, hekimlik tarihinin başlangıcından bu yana araştırmacıların başlıca uğraşı alanı olmuştur. Bütünlüğü ve sağlığı bozulan bir dokunun en düşük maddi kayba yol açacak şekilde birleştirilip devamlılığı ve fonksiyonelliğinin geri kazandırılması cerrahinin en önde gelen amaçlarından biridir (3).

Günümüzde dikiş ipliklerinin cerrahide bilinen bir yeri ve yara onarımında kullanım alanı olmasına rağmen; doku uyumsuzluğuna bağlı granülom ve fistül oluşumu, paranzimal dokuları kesmesi, lümenli organlarda sızıntıya neden olması ve rezorbe olan dikiş materyalinin de, yaranın yeniden açılmasına olanak sağlaması gibi bir çok dezavantajları bulunmaktadır (4, 5).

Bu durum bilim adamlarını, atravmatik doku birleşmesini sağlayacak bir yapıştırıcı aramaya sevk etmiştir (4). Çağımızda teknolojinin gelişimine paralel olarak günümüzde biyolojik ve sentetik doku yapıştırıcıları tıbbın hizmetine sunulmuştur. Bu gün yaygın olarak kullanılan doku yapıştırıcıları; fibrin, albumin gluteraldehit, jelatin rezorsin formaldehit gluteraldehit, kollajen, hidrojel, siyanoakrilat ve türevleridir (6). Albumin gluteraldehit, jelatin rezorsin formaldehit gluteraldehit daha çok kalp, damar ve göğüs cerrahisinde (6-12), fibrin yapıştırıcı ise, bir çok cerrahi alanda kullanım alanı bulmuştur (13, 14). Sentetik bir doku yapıştırıcı olan siyanoakrilatlar sadece deri ensizyonlarının ve temiz travmatize laserasyonların kapatılmasında kullanım izni olmasına rağmen farklı cerrahi alanlarda da kullanılmaktadır (15)

Siyanoakrilatlar ilk kez 1949 yılında Airdis tarafından sentezlenerek (15-20), 1960' tan sonra tıpta kullanılmaya başlanmıştır (17-22) Siyanoakrilatların ilk kullanıldığı yıllarda dokulara toksik etkisinin fazla olması ve bazı olgularda kanserojen etki göstermesi nedeniyle ABD' de kullanımı yasaklanmıştır (23). Daha sonraları yapılan çalışmalarda dokulara toksik etkisi daha az olan uzun zincirli türevleri geliştirilmiştir (16, 18, 22). Siyanoakrilatlar aynı zamanda antibakteriyel etkiye sahiptir.

Özellikle *Staphylococci*, *Pseudomonas* ve *E. coli*' ye karşı etkili olduğu belirtilmektedir (22, 24-26).

Siyanoakrilatlar direnci düşük bölgelerde oluşan travmatik yırtıkların ve lokal deri ensizyonların kapatılmasında her hangi bir dikiş materyaline gerek duyulmadan kullanılmaktadır. Deri ensizyonların da yara dudakları elle veya bir forseps yardımıyla karşılıklı olarak birleştirildikten sonra yapıştırıcı özel uygulama aparatı ile ensizyon hattı boyunca ince bir film tabakası şeklinde uygulanır. Yara dudakları yaklaşık 1 dakika hareketsiz tutulduktan sonra yapıştırıcının polimerize olması nedeniyle güçlü ve esnek bir yapışma meydana gelir. Yapıştırıcı ile kapatılan ensizyon yaralarında normal bir iyileşme süreci meydana gelmektedir. Deri yüzeyine uygulanan yapıştırıcı ise 7 ila 10 gün içinde kendiliğinden dökülmektedir (27-29)

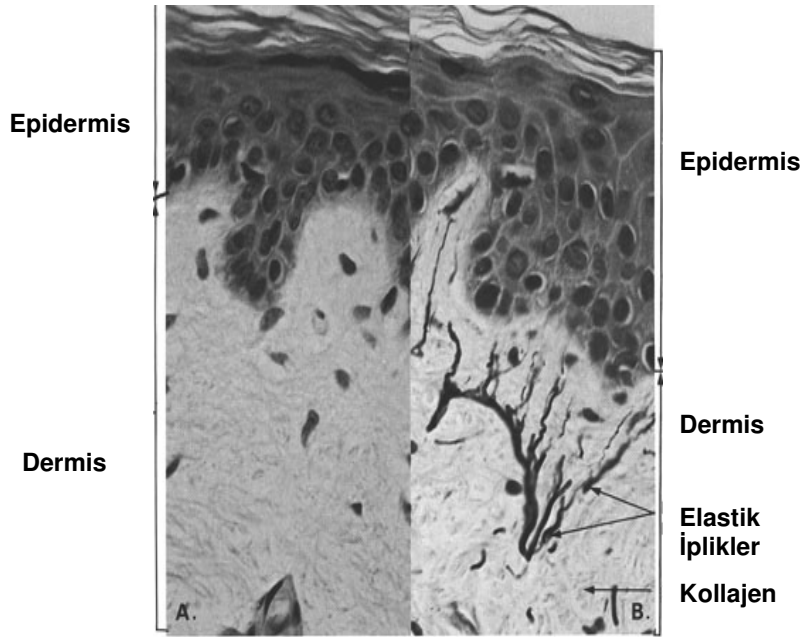
Siyanoakrilatların kolay ve hızlı kullanımı, operasyon süresini kısaltması, uygulandığı yerden alınmasına gerek kalmaması, iyileşme esnasında herhangi bir bandaj ve pansuman materyali ile kapatılmasına ve iyileşme sürecinde herhangi bir bakıma gerek duyulmaması, yaygın olan enfeksiyonlara karşı antibakteriyel etki göstermesinin yanı sıra, yaranın kontamine olmasını engellemesi gibi avantajlara sahiptir (28-34).

Daha çok beşeri alanda kullanılan siyanoakrilatlarla ilgili bilgilere veteriner hekimliğinde az rastlanması bu çalışmanın yapılmasına neden olmuştur. Planlanan çalışma ile tavşanlarda deri ensizyonlarının dikiş materyali kullanmadan kapatılmasında, oktil-siyanoakrilatların yara onarımına katkılarını; klinik, biyomekanik, biyokimyasal ve histopatolojik bulgularla ortaya koymak, pratik alanda uygulanabilirliği ve özellikle bilimsel açıdan ne derece yararlı olduğunu saptamaya çalışmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Derinin Anatomisi ve Histolojisi

Deri ; vücudu dış ortamdan koruyan, vücudun en geniş, kompleks ve dinamik bir organ sistemidir. Organizmanın önemli immünolojik ve endokrinolojik aktivitelerini içine alan sistemik ve fizyolojik bir önem taşımaktadır (35-37). Geniş anlamdaki görevi vücudu örtmek olan deri, genellikle keratinleşmiş, geçirgen olmayan epidermis ve kıllarla kaplıdır. Derinin toksik, termik ve mekanik etkileri önleme, ayrıca gaz değişimine katılma, vücut ısı dengesini ayarlama, gibi işlevleri de vardır. Ayrıca deri, dermis’de bulunan immun sistem hücreleri ile primer savunma sistemine ait bir organdır (35). Deri embriyolojik bakımdan birbirinden farklı iki orijinden oluşmuştur. Bunlardan birincisi, daha ince olup ektodermden köken alan epidermis tabakasıdır. Kalın olan ise mezodermden köken alan dermis (cutis) tabakasıdır ve bağ dokudan meydana gelmiştir (Şekil 1) (35-37).



Şekil 1. Derinin epidermis ve dermis tabakası

2.1.1. Epidermis

Derinin dış tabakası olan epidermis çok katlı yassı, keratinize, esnek bir epitel örtüsüdür. Keratinosit ve nonkeratinosit hücrelerden oluşmuştur. Epidermin kalınlığı bulunduğu yere göre değişir. Kıl örtüsü sık olan deri bölgelerinde epidermis incedir ve düz bir yüzeyle bağdoku üzerine oturur. Buna karşılık kılsız bölgelerde, deri-mukoza geçiş bölgelerinde, fazla mekanik etkiye uğrayan bölgelerde çok kalındır ve buralarda bağdoku, mikroskopik papillalar halinde epidermise sokulur. Epidermis, derin ve yüzlek olmak üzere iki ana katmandan oluşur. Derin katman stratum bazale ve stratum spinozum, yüzlek katman stratum granulozum, stratum lusidum ve stratum korneum katmanlarını içerir (35-39).

Epidermiste keratinosit, melanosit, langerhans hücresi ve merkel hücresi olmak üzere dört farklı hücre tipi bulunur. Keratin yapma yönünde farklılaşan keratinositler, epidermin temel hücreleridir. Epidermal alt katmanlar, bazal membrandan serbest yüze doğru sırasıyla aşağıdaki gibidir:

a) Stratum bazale (Str. germinativum): En derindeki epitel katmandır. Tek sıralı silindirik hücrelerden oluşur. Bu hücre dizisi, bağ dokuya dönük olan stoplazmik uzantılı yüzeyleriyle bazal membrana sıkıca tutunurlar. Bu hücreler mitoz ya da amitoz bölünmeyle devamlı çoğalırlar. Böylece üst yüzeyde oluşan kayıp bu katmandan tarafından karşılanır. Stratum bazale hücreleri üst tabakaya dezmazom, alt tabakaya ise hemidezmazom ile bağlanırlar. Bu katmanda ki hücrelerin çekirdekleri büyük, oval ve genellikle hücreleri doldurur. Bazal hücreler arasında çok az sayıda melanosit denilen ve derinin renk maddesini (melanin) yapan hücreler bulunur. Bu katmanda bulunan merkel hücreleri, sensorik sinir sonlarıyla ilişki halindedirler (35, 37, 39).

b) Stratum spinozum (Str. malpighi): Poligonal ve mozaik görünüşlü hücrelerden oluşur. Bu katmandaki hücreler çoğalma yeteneğine sahiptirler. Bu yüzden str. bazale ile str. spinozumla birlikte doğurucu katman adı verilir. Str. spinozum keratinizasyonun başlamasından sorumludur. Melanosit ve langerhans hücrelerinin uzantıları bu katman içinde bulunur (35, 36, 39).

c) **Stratum granulozum:** Buradaki hücreler yassı olup üstüste bir kaç sıra oluştururlar. Adını granüllü yapısından alan bu katman hücrelerinde keratin ön maddesi olan keratohyalin bulunmaktadır (35-38).

d) **Stratum lusidum:** Asidofili gösteren, hücreleri öldüğü için homojen bir yapı kazanmış olan kattır. Kimyasal değişikliğe uğrayan keratohyalin, bu katmanda eleidin olarak adlandırılır. Stratum granulozum ile stratum korneum arasında yarı saydam ve homojen bir hat halinde bulunur. Derinin kıllarla korunmuş ve ince olan bölgelerinde bu katman bulunmaz (35, 37).

e) **Stratum korneum:** İyice yassılaştırmış ve birbiri ile hücreler arası mesafe bırakmaksızın bağlanmış hücrelerden oluşmuştur. Bu katmandaki hücrelerin çekirdek ve organelleri yoktur. Ölü hücrelerin tamamen keratine dönüşmesiyle şekillenen bu katmanda pul pul dökülmeler olur. Korneum katmanının kalınlığı, mekanik etkilerin derecesine bağlı olarak artar (35, 37).

Diğer taraftan epidermiste aşağıda sıralanan nonkeratinosit hücrelerde yer almaktadır.

Melanositler: Embriyonun nöral kabartısından köken alır ve epidermin bazal membranına lokalize olurlar. Stoplazmalarında melanozom olarak adlandırılan pigment içeren granüller bulunur. Bu pigmentler deri ve kıla renk verir. Derinin kendine özgü rengi karotene bağlı olarak sarıdır (37).

Merkel Hücreleri: Kıllı ve kılsız deride epidermin bazal bölgesinde lokalize olmuşlardır. Sensorik sinir uçları ile ilişki halindedirler. Bu hücrelerin myelinsiz akzonlarla birlikte yaptıkları oluşumların temas duyusu için mekanoreseptör olarak görev yaptığı sanılmaktadır (37).

Langerhans Hücreleri: Bu hücreler deride, dermal lenf damarlarında, lenf nodüllerinde bulunurlar. Lenfositlere antijen sunan bu hücreler derinin immun cevabından sorumludurlar (37).

2 1.2. Dermis

Koryum olarak da adlandırılan bu kat, çok miktarda kollejen ve elastik iplikler taşır. Bağ dokudan oluşan bu kat içerisinde damarlar, sinirler, yağ ve ter bezleri, kıl folikülleri ve kıllara eşlik eden düz kas telleri bulunur (35, 37). Dermisin alt katmanları, yüzeyden derine doğru şunlardır:

a) Stratum superfisiyale (Str. papillare): Kılısız deri bölgelerinde epidermisle olan bağlantısında mikroskopik papillalar bulunmaktadır. Bu yüzden str. papillare olarak adlandırılır. Hemen epidermin altından başlayan bağdokunun oluşturduğu bölümdür. Mikroskopik papillaları oluşturan bağdoku da, ince kollajen iplik demetleri, retikulum iplikleri, elastik iplik ağları, serbest hücreler (histiyositler, mastositler, pigment hücreleri), kapillar yumaklar ve dokunun duyusuna ait sinir sonları bulunur (35-39).

b) Stratum profundum (Str. retikulare): Dermisin derin olan alt katmanıdır. Burada kollajen iplik demetleri daha kalın ve güçlüdür. Serbest hücrelerden ve kapillarlardan fakirdir. Kollajen iplik demetleri ve elastik iplikler mükemmel bir ağ yapısı oluştururlar (35, 37).

2.1.3. Hipodermis

Deriyi altındaki dokulara bağlayan derialtı bağ dokusudur. Bu bölgede bağdoku, daha gevşek bir yapıya sahiptir. Kollajen ve elastik iplikler lameller halindedir. Yağ hücreleri bu lameller arasında az ya da çok miktarda toplanma gösterirler. Yağ hücreli bölümüne stratum adipozum, bunun altında yer alan ve deriyi vücuda bağlayan bölümüne de stratum fibrozum denir (35, 37).

2.1.4. Epidermal oluşumlar

Bu morfolojik yapılar; deri bezleri (yağ, ter ve süt bezleri), kıllar ve boynuzsu oluşumlardır (35-39).

2.2. Yara ve Yara İyileşmesi

2.2.1. Yaranın tanımı

Yara organ yüzeylerinin, müköz membranların ve derinin travmatik ayrılmasıdır (40). Diğer bir ifadeyle, normal organ yapısının hücresel ve anatomik devamlılığının bozulması olarak da tanımlanabilir (41, 42). Derin dokuları etkilemediği sürece basit yara; kas, sinir, tendo, kemikler ve iç organları etkilediğinde komplike yara olarak isimlendirilir (40).

2.2.2. Yara iyileşmesinde tarihsel gelişmeler

Veteriner hekimlikte yara ile ilgili ilk kayıtlar M. Ö. 200'lü yıllarda Romalı yazar Cato'nun eserinde geçmektedir. Cato, koyunlarda yara tedavisi için zeytin yağı ve acı bakla ekstresinin kullanıldığını yazmaktadır. M.S. 70'li yıllarda yaşayan Columella ise yaraların sıvı yağ ve zift emdirilmiş keten bezi ile sarıldığını ifade etmektedir. Daha sonraki yıllarda Gaston Phoebus (1387) av kitabında; ısırık yaralarının, zeytin yağı emdirilmiş yün ile kapatılarak üç gün boyunca bu pansuman materyalinin günlük olarak değiştirilmesi gerektiğini daha sonra ise yaranın havalandırılması amacıyla için açık bırakılmasının yararlı olduğunu vurgulamaktadır. Bu tedavide, yün yağ karışımının muhtemelen hafif anestezik ve antiseptik etkiye sahip olduğu düşünülmüştür (43).

Leonard Macall (1605) kitabında, yaraların bakım ve tedavisi için ılık şarap ve yağ kullanılması gerektiğini belirtmektedir. Thomas de Gray (1656) yara tedavisi için bal mumu merhemi, beyaz şarap ve koyun derisi kullanmıştır. Dikiş ile yaraların kapatılması çok eskilere dayanır. John Reeves (1763), dokuları kesmediği için balmumlu iplikleri yara kapatılmasında kullanmıştır. Francis Clater (1817) sığırlarda, yarayı temizledikten sonra ince deri veya ipek ipliklerle dikerek kapatmıştır. 17. yüzyılda yara tedavisi için et, yumurta, tütün gibi doğal ürünler kullanılmıştır. 1791 yılında Londra'da veteriner okulunun açılmasıyla yara sağaltımı için modern tedavi seçenekleri geliştirilmiştir (43).

2.2.3. Yara iyileşmesi

Canlı dokunun, travmaya karşı tepkisini anlamak cerrahide önemli yer tutar (44). Yara iyileşmesi travma ile başlayan ve yeni doku oluşumu ile sonuçlanan bir takım hücresel ve biyokimyasal olaylar sürecidir (45). Operatif veya travmatik olarak dokunun hasar görmesini takiben, her organizmanın öncelikli görevi; kanamayı durdurma, enfeksiyonu önleme, bozulan anatomik bütünlük ile fonksiyonel yapının onarımıdır (44, 46, 47). Rejenerasyon ve reparasyon, doku ve hücre bütünlüğünün yeniden tesis edilmesinde iki temel süreçtir. Rejenerasyon orijinal yapıdan hem yapı, hem de fonksiyon olarak ayırt edilemeyen yeni dokunun meydana gelmesidir. Reparasyon ise ekstrasellüler matriksin yeniden sentezlenip birikmesiyle, yani bağ doku oluşumu ile doku devamlılığının sağlanmasıdır (42, 48). Dermal doku iyileşmesi, hücre çoğalması, hücre göçü kollajen sentezi gibi komponentlerden oluşan dinamik bir olaydır. Tam kalınlıktaki dermal yaralar dermis ve epidermisi kapsar. Epidermis damarsız bir yapıya sahiptir ve epitelizeasyon ile; dermis ise granülasyon dokusu formasyonu ve kollajen sentezi ile iyileşir (48). Aslında tüm olayların iç içe geçmiş ve eş zamanlı olmasına rağmen, daha kolay anlaşılabilmesi amacıyla yara iyileşmesi çeşitli evrelere ayrılır. Tüm yara iyileşmesi aynı prensiplere dayanmakla beraber genel olarak yara iyileşmesi; akut inflamasyon, hücresel proliferasyon ve matriks sentezi - maturasyon olmak üzere üç evrede özetlenebilir (44, 48, 49).

1) Akut inflamasyon evresi: İster cerrahi müdahale sonucu, isterse travma sonucu meydana gelen doku hasarına karşı organizmanın cevabı, travmanın tipine ve kaynağına bakılmaksızın inflamasyonla başlar (46, 50). Akut inflamasyon, organizmayı kan kaybına karşı korumak, yabancı maddelerin invazyonunu önlemek ve yarayı onarım için hazır hale getirmek için gelişen (50), organizmanın gösterdiği vasküler, humoral ve hücresel bir reaksiyondur (46, 49). İnflamasyon evresinin süresi; travmanın derecesine, yara da yabancı cisim bulunup bulunmamasına, enfeksiyon gelişip gelişmemesine bağlı olarak, birkaç gün veya daha uzun bir süreyi kapsar.

Hasarın meydana geldiği dokuda damar bütünlüğü bozulur (46, 51). Ardından kanın damar dışına çıkmasıyla meydana gelen kanama, aynı zamanda yara iyileşme sürecinin de başlangıcını oluşturur ve hemostatik süreç başlar (48, 49). Hasar gören

damarlarda, katekolamin, tromboksan A₂, prostaglandin F_{2α} vazoaktif komponentler aracılığı ile, 5 ila 10 dakikalık geçici bir vazokonstriksiyon meydana gelir (48, 49, 52, 53). Vazokonstriksiyonu takiben histamin, serotonin, prostaglandin E₁, prostaglandin E₂ aracılığı ile şekillenen vazodilatasyon ve permeabilite artışına bağlı olarak, kan hücrelerinin diapedezi, sıvı ve proteinlerin damar dışına çıkışı şekillenir (41, 44, 47, 53).

Eş zamanlı olarak damardan çıkan trombositlerin endotel altı kollajen ile teması sonucu trombositlerin kümeleşmesi (41, 47, 53) ve hageman faktörün aktivasyonuna yol açmasıyla pıhtılaşma mekanizması harekete geçer (44). Trombositlerin kollajenle temasında, kollajenin yapısında bulunan prolin ve hidroksiprolin aminoasitleri trombositleri aktive ederler. Aktive olan trombositler ise granüllerinde bulunan trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF-β), fibronektin, serotonin (53, 54), tromboksan A₂, fibrinojen, 5-hidroksitriptofan, von Willebrand faktör ve trombozpondin (54) gibi faktörler ile tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α), interlökin-1 (IL-1) gibi sitokinler salgılanır (53). Bu salgılanan faktör ve sitokinler yara iyileşmesinin erken ve geç döneminde önemli rol oynarlar (53, 54).

Fibrinojen, trombin ve diğer pıhtılaşma faktörleri yardımı ile pıhtılaşma meydana gelir ve kanama durur. Oluşan pıhtı, fibrin, fibronektin, vitronektin, von Willebrand faktör ve trombozpondin gibi kan proteinleri ile eritrosit ve lökosit gibi şekilli elementlerden oluşur. Bu pıhtı hem kontaminasyonu ve vücut sıvısı kaybını önlediği gibi hem de yara iyileşmesi için de geçici bir matriks sağlanmış olur (41, 46, 50-52). Fibrin pıhtıları bölgede yaralanan lenfatikleri tıkayarak sıvının yaralanmış bölgeden drene olmasını önler. Böylece inflamasyon bölgesel bir olay olarak kalır (50, 52). Yangının lokalize olmasıyla bölgede kızarıklık, şişlik, ısı artışı ve baskı ile kimyasal uyarıcılar tarafından oluşturulan ağrı gözlenir (50). Yara kabuğu ise yarayı tıpkı pansuman materyali gibi dış kontaminasyondan korur (49, 50, 52). İç hemostazı sürdürür ve pıhtı yüzeyi altında epitel migrasyonun gelişmesini sağlar (52). Mezenşimal ve inflamatuvar hücreler yara bölgesine göç etmek için geçici matriks komponentleri üzerinde bulunan yüzeysel reseptörleri kullanırlar (49, 54). Ayrıca bu geçici matriks yara dudaklarını bir birine bağlayarak, yaraya sınırlı bir direnç kazandırır. Sonraki süreçte pıhtı dehidre olarak yara kabuğuna dönüşür (41, 46, 50-52). Dikiş uygulanan

yaralarda, oluşan pıhtı yarayı yeterli bir şekilde doldurur ve yara dudaklarını birbirine yapıştır (50).

Pıhtılaşma sürecinde aktive olan komponentlerden, mast hücrelerinden, yaralı ve aktive olmuş mezenşimal hücrelerden (48, 49), fibrinojen ve fibrin yıkımlanma ürünlerinden (46, 54) salgılanan çeşitli vazoaktif mediatörler ve şemoatraktanlar aracılığı ile kan dolaşımından yara bölgesine ilk olarak inflamatuvar lökositler gelirler (46, 48, 49, 54).

Travmadan hemen sonra (42) ve 6 saat içinde yara bölgesine gelen ilk lökositler nötrofillerdir (41, 42, 44-54) ve kısa sürede sayıları artar. Yara bölgesinde 24 ila 48. saatlerde pik seviyeye ulaşırlar (44, 49). Nötrofiller yaralanma süresince yara bölgesine giren bakterileri (42, 44-46, 51, 54) ve yabancı cisimleri fagosit ederler (42, 49). Bu mekanizmada proinflamatuvar sitokinler olarak bilinen IL-1 ve TNF α 'da önemli rol oynar (49). Nötrofiller prostaglandin E ve çeşitli enzimler salgılayarak nekrotik dokunun kolay yıkımlanmasına katkıda bulunurlar (41). Enfeksiyon bulunmadığı takdirde nötrofillerin yaradaki sayısı üçüncü günden sonra hızla azalmaktadır. Enfeksiyon varlığında ise yara bölgesinde kalma süreleri uzar. Yara bölgesinde ölen nötrofillerin lizozomal enzimleri, ölü dokuları yıkımlayarak yangısal reaksiyona katkıda bulunur (50) ve ölü nötrofiller doku makrofajları ile fibroblastlar tarafından fagosit edilirler (49). Son yıllarda yapılan çalışmalarda enfeksiyon bulunmayan yaralarda, normal yara iyileşmesi süreci için nötrofillerin zorunlu hücreler olmadıkları ileri sürülmektedir (42, 46, 50, 54).

Yara iyileşmesinde yara bölgesine gelen immun hücrelerinden biri de makrofajlardır (40-42, 44-54). Yara bölgesine 48 ila 96. saatler içinde ulaşan makrofajlar(44, 46, 50) sistemik dolaşımdaki monositlerden (42,44, 46, 49, 50, 52) veya mevcut dokudaki makrofajlardan kaynaklanan mononükleer fagositik hücrelerdir (53). Makrofajların nötrofillerle birlikte yara bölgesine geldikleri de savunulmaktadır (48, 50). Ayrıca monositler birleşerek çok çekirdekli epitelioid veya histiosit (50) gibi dev hücrelere dönüşürler (52). Monositlerin yangılı bölgeye gelmelerinde, matriks yıkımlanma ürünleri (49, 54), trombin (54), inflamatuvar proteinler (42, 49), bakteri

endotoksinleri, yangısal hücre ürünleriyle (42) birlikte nötrofil ve trombositlerden salınan birçok şemoatraktant madde aracılık eder (49).

Makrofajlar, patolojik organizmaları, doku artıklarını (44, 45, 49, 50, 52) ve nonfoksiyonel nötrofilleri fagosite ederler (46). Ayrıca matriksi ortadan kaldıran elastaz ve kollajenaz salgılar (45). Aktive olan makrofajların en önemli görevleri; epitelizasyon, anjiogenezis, fibroplaziyı kapsayan mezenşimal hücrelerin aktivasyonunu (10, 11, 15) ve yara iyileşmesi için gerekli TGF- β , TNF- α , IL-1 (10) PDGF, fibroblast büyüme faktörü (FGF) (20) gibi sitokinleri sentezleyerek salgılar (44, 45, 49). Anti-monosit serumu ve kortizon ile makrofajlar baskılanacak olursa, kollajen sentezi, neovaskülarizasyon ile fibroblastların proliferasyonu ve migrasyonunda belirgin bir gecikme gözlenir. Yara iyileşmesi ciddi anlamda bozulur (42, 49). Yapılan deneysel çalışmalarda, makrofajların ve yaralara lokal olarak uygulanan TGF- β 'nın yarada kollajen sentezini ve kopma direncini artırdığı ortaya konmuştur (44). Makrofajlar yaralanmanın erken döneminde aktive olup nitrik oksit sentezlerler. Endotelial hücreler, fibroblastlar, monosit ve lenfositler de nitrik oksit sentezini hızlandırırlar. Deneysel çalışmalarda nitrik oksit sentezinin engellenmesinin yara iyileşmesini geciktirdiği gösterilmiştir (53). Nötrofillerin aksine, makrofajların yaradaki varlığı ve aktiviteleri normal yara iyileşmesi için hayati öneme sahip olup (44) zorunlu immun hücreleridir (50, 51).

2) Hücresel proliferasyon evresi: Bu evre inflamasyonu takiben yaklaşık yaralanmadan sonraki 3-4 (44) ila 5.günlerde (48, 49) yaradaki kan pıhtısı, nekrotik doku, yabancı cisimler ve enfeksiyon gibi bariyerler kalktıktan sonra başlar (44, 49, 50). Proliferatif dönem yaradaki granülasyon dokusunun oluşumu, epitelizasyon (48-50) ve yara kontraksiyonu ile karakterizedir (50).

Granülasyon dokusunun oluşumu: Normal yara iyileşmesi sürecinde en belirgin gösterge, düzenli biçimde granülasyon dokusu gelişiminin ilerlemesidir (54). Granülasyon dokusu oluşumu tüm yaralarda meydana gelmekle birlikte, özellikle açık yara iyileşmesinde daha belirgindir (40) ve yaralanmadan sonraki 3 ila 6. günlerde başlar (49, 51, 52). Granülasyon dokusu; kollajen, fibronektin ve hyaluronik asidin hücre dışı matriks içine gömüldüğü, yeni kapıllar tomurcuklanma ile fibroblastlar ve

inflamasyon hücrelerinden oluşur (44, 48, 49, 54). Granülasyon deyimi, yara yüzeyindeki dokunun parlak kırmızı granüler görünümünden ileri gelmektedir. Her bir granül yeni bir kapillar tomurcuğu temsil eder (40). Granülasyon dokusu açık yaraların iyileşmesinde, sistemik bir enfeksiyona karşı bariyer görevi üstlenir. Yara kontraksiyon süreci granülasyon dokusunun gelişimi ile başlar ve ayrıca granülasyon dokusu epitel hücrelerinin göç etmesi için bir zemin oluşturur (50, 52). İnflamatuvar evre sürecinde şekillenen geçici matriks, kapsadığı büyüme faktörleri, sitokinler, hyaluronan ve fibronektin vasıtasıyla, granülasyon dokusu oluşumunu destekler (49). Granülasyon dokusunun gelişimi, fibroplazia olarak tanımlanan, fibroblastların aktivasyonu ile yeni damar oluşum süreci olan anjiogenezis ile karakterizedir.

Fibroplazia: Yetişkin memelilerde yara onarımı, ekstrasellüler matriks komponentlerinin sentezi ve birikiminde anahtar rol oynayan fibroblastların proliferasyonunu kapsar (49). Yara iyileşmesinde, kollajen üreten fibroblastların yara kenarından köken alarak yaraya göç edip proliferasyon olarak kollajen üretilmesi ve kollajenin yara bölgesinde birikmesi süreci fibroplazia olarak tanımlanır ve yara bölgesinde granülasyon dokusunun oluşumu ile başlar (46). Ekstrasellüler fragmentlerden ve inflamatuvar hücrelerden salınan IL-1, TNF- α , PDGF, epidermal büyüme faktörü, EGF, FGF özellikle TGF- β_1 ve TGF- β_2 gibi bir çok şemootraktanlar, fibroblastların yara bölgesine göç etmesinde ve proliferasyonunda rol oynarlar. Fibroblastlar bağ dokuyu çevreleyen farklılaşmamış mezenşimal hücrelerden köken alarak, önceden şekillenen fibrin pıhtısı içindeki lifler ve yeni gelişen kapillalar boyunca stoplazmik uzantılar oluşturarak yaranın içine doğru hareket ederler (40, 41, 50, 52). Fibroblastlar yaralanmadan sonraki 3 ila 4. günlerde görülürler (40, 44, 49, 50, 52) ve 7. günde pik seviyeye ulaşarak (44), 15 ila 21. güne kadar yarada aktif olarak kalırlar (50). Çapraz bağlanmış fibrin pıhtısı içinde hücrelerin migrasyonunu, matriks metalloproteinazlar ile fibroblastlardan kaynaklanan plazminojen aktivatörü gibi proteinazlar kolaylaştırır (49).

Fibroblastlar onarım sürecinin esas elementidir ve dokuların yeniden yapılanması sürecinde kullanılan yapısal proteinlerin büyük bir bölümünün üretilmesinden sorumludurlar (44). Yara bölgesine ulaşan fibroblastlar, yara olgunlaşmasında önemli olan elastin, fibronektin, glikozaminoglikan gibi geçici

matriksin yerini alacak şekilsiz temel madde komponentleri ile kollajenaz gibi proteazları sentezlemekle birlikte eş zamanlı olarak yaraya gerilim kuvveti kazandıran glikoprotein yapısında olan kollajen sentezini yaparlar (Tablo 1) (46, 50, 51). Kollajenin yapısı ağırlıklı olarak hidroksprolin ve hidroksilizin aminoasitlerinden oluşur. Kollajen oluşumu 4 ila 5. günlerde tropokollajen moleküllerinin ekstrasellüler matrikse bırakılmasıyla şekillenmeye başlarlar. Başlangıçta şekillenen olgunlaşmamış kollajen fibrilleri, birbirleriyle çapraz bağlanarak olgun kollajeni oluştururlar (40, 50). Yara iyileşmesinin onarım sürecinde ilk olarak tip III kollajen, ileri dönemlerde ise tip I kollajen sentezlenir (49). Kollajen içeriği artarken temel madde miktarı azalır. Yarada erken dönemde gerilim direncinin artması kollajen formasyonuna bağlı iken, sonraki direnç artışı skar dokusunun olgunlaşmasına bağlıdır (50).

Ensizyon yaralarında, ilk 3 ila 4 gün sonra yara içindeki pıhtının fibrin iplikleri yara yüzeyine dikey olarak yönelirler. Böylece fibroblastların gelişimi ve yeni kollajen oluşumu aynı süre içinde gerçekleşir (52). Ancak ilk kollajen liflerde yara yüzeyine dikey olarak yönelirler, bu nedenle yara kenarlarını birbirine bağlamaz. Yeni gelişen damarlar da dikey bir dizilişe sahiptir. Yaklaşık 6 gün sonra, ensizyonel yara arasındaki kapillarlar, fibroblastlar ve kollajen lifleri yara yüzeyine paralel bir yapı alarak yara dudaklarını birbirine bağlar (52).

Yara merkezinde düşük oksijen seviyesi, fibroblast replikasyonunu stimüle eder. Anjiogenezis sürecinde şekillenen yeni damar oluşumu, yara merkezinde oksijen seviyesini artırarak fibroblast proliferasyonu azaltır. Fibroblastlar asidik ortam ve düşük oksijen seviyesinde maksimum matriks proteinlerini üretirler. Yara ortamı anoksik koşullarda kollajenlerin çapraz bağlanmasını inhibe eder. Oksijen kollajenlerin çapraz bağlanması için zorunlu bir ko-faktördür (54). Matriksin birikmesi ve fibroblastlarda protein sentezinin sona ermesinden sonra, fibroblastlar fenotipik karakterlerini değiştirerek miyofibroblast formuna dönüşürler (49, 54). Miyofibroblastlar elektron mikroskopunda yapı olarak, hem düz kas hücrelerinin hem de fibroblastların özelliklerini gösterirler (54). Miyofibroblastlar özellikle onarım sürecinin 2. haftasında yara kontraksiyonuna katılırlar (49).

Tablo 1. Ekstrasellüler matriks komponentleri (46, 50, 51)

KOMPONENET	KAYNAĞI	DOKU ONARIMINDA OYNADIĞI ROL
• Fibronectin	•Trombositler •Makrofajlar •Fibroblastlar •Epitel ve Endotelyal hücreler Düz kas hücreleri	•Makrofajlar için şemotaktik •Endotelyal ve fibroblast hareketlerini stimüle etmek •Hücre hareketleri için zemin oluşturmak •Yeni matriks oluşumu için iskelet görevi üstlenir •Fibroblast proliferasyonunu kolaylaştırır.
• Proteoglikanlar (heparin, heparan sülfat, kondroitin + sülfat, keratin sülfat dermatan sülfat)	•Fibroblastlar	•Hücrelerin matriks içine bağlanmasını güçlendirmek •Doku elastikiyetine katkıda bulunmak •Kollajen fibrillerinin sentezini düzenlemek •Endotel hücre migrasyonunu stimüle eder
• Hyaluronik asit (glikozaminoglikan)	•Fibroblastlar	•Hücrelerin matriks içine bağlanmasını ve ayrılmasını kolaylaştırmak •Hücre bölünmesini desteklemek
• Kollajen	•Fibroblastlar	•Olgun skar dokusunun başlıca komponentidir •Yara iyileşmesinde yara gerilim direncini sağlamak
• Elastin	•Fibroblastlar	•Matriksin elastikiyetini sağlamak
• Laminin	•Epitel ve Endotelyal hücreler,	•Hücreleri bazal membrana bağlar •Hücrelerin tip IV kollajene bağlanmasını sağlar

Anjiogenezis: Anjiogenezis yara bölgesinde var olan endotel hücrelerden yeni kan damarları oluşumunu kapsar (48, 49, 54). Anjiogenezis, fibroblastların proliferasyon süreci ile paralel olarak yara iyileşmesinde seyir gösterir (44, 46). Yara onarımında mezenşimal hücrelerin migrasyonu, proliferasyonu ve sentez işlemini gerçekleştirebilmeleri için gerekli oksijen ve enerji, yeni oluşan kan damarları ile sağlanır (48, 49). Endotel hücreleri anjiogenezisi oluşturmak üzere göç ederken salgıladıkları kollajenaz, plazminojen aktivatörü (51) ve stromelizin (48) gibi mediatörlerle venül bazal membranı parçalarlar. Bu parçalanmış bazal membran aralıklarından endotel hücreleri psödopodlar oluşturarak perivasküler alana çıkarlar ve proteolitik enzimler salgılayarak göçlerine devam ederler (48, 51).

Anjiogenezis hem serum hem de ekstrasellüler ortamdan kaynaklanan bir çok faktör tarafından aktive edilir. Yaralanma dokuda yıkımlanmaya ve hipoksiye yol açarak yara makrofajları ve trombositler gibi aktive hücrelerden inflamasyon mediatörlerinin salgılanmasına neden olur (49). Özellikle bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF) (44, 49), onarım sürecinin ilk 3. günü aktive olarak, mikrokapillarların bazal membranlarını parçalayıp serbest endotel hücrelerin meydana gelmesini sağlayan proteazların sentezini stimüle ederek, endotel hücrelerinin migrasyonunu destekler. Aynı şekilde bFGF ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ekstrasellüler matriks komponentlerinin bağlanmasına aracılık eden bir çok yüzey reseptörlerini indükleyerek hücrel migrasyonu kolaylaştırır (49). Böylece anjiogenik uyarımlara cevap olarak yaralanmadan sonraki ikinci günde kapillarların ucunda bulunan endotel hücreler yara içine doğru hareket ederek ardı ardına dizilerek kapillar tomurcuklanmayı, diğer yönlerden gelen tomurcuklarla birleşerek kapillar dallanma oluşturarak kapillar ağ şekillenir (48). Hem migrasyonu hem de proliferasyonu bFGF, VEGF, EGF, TGF- α , PDGF (15) ile heparin ve fibronektin (48, 54) gibi faktörlerin stimüle ettiği sanılmaktadır. Prolifere olan endotel hücreleri kan akımı için lümen formu oluşturur. Lümen oluşumu, bFGF' in indüklediği proteoliz ile TGF- β 'in indüklediği antiproteolizin kontrolüne bağlıdır (49). Yeni kapillarlar yara yüzeyine dik olarak yerleşir. Yara açık kaldığı sürece anjiogenezis artarak devam eder ve granülasyon dokusu oluşur (51). Yaradaki lenfatik drenaj iyileşmenin başlangıç sürecinde zayıf olduğu için, lenfatik kanal kan damarlarından yavaş veya eş zamanlı olarak gelişir (52).

Epitelizasyon: Epidermisin görevi iç ve dış ortam arasında bariyer oluşturmaktır (42, 49). Dış ortamdan zararlı maddelerin girişini önlerken, iç ortamdan elektrolit ve sıvı kaybına da engel olur (42). Epitelizasyon, yaralanmadan sonra derinin bariyer özelliğinin yeniden kazandırılması amacıyla epitel hücrelerinin ayrılmasını, göç etmesini, çoğalmasını, organize ve keratinize olmasını kapsayan bir süreçtir (48).

Bazal membranın zarar görmediği (49) yüzeysel kısmi kalınlıktaki epidermal yaralarda (48, 49, 51, 54) epitelizasyon, yara periferinde kalan epitel kalıntıları (49, 51) ile kıl folikülü ve ter bezi gibi epidermal oluşumlardan meydana gelir (48, 49, 51, 54). Tam kalınlıktaki açık yaralarda bazal membran hasar görmüştür ve epitelizasyon sadece yara kenarlarındaki sağlam epitel hücrelerinden köken alır (48, 49). Yaralanmadan

sonraki ilk saatler içinde, epitel migrasyonla eş zamanlı olarak, bazal epidermal hücreler (46, 49) sitoplazmalarında aktin filamentlerin şekillenmesi, hücre içi tonofilamentlerin kısalması (42, 46) ve psödopod benzeri çıkıntılar şekillenmesi (54) gibi belirgin fenotipik değişime maruz kalarak hem hareket (46, 49, 54) hem de fagositoz yeteneği kazanırlar (49). Bu değişim epitel hücrelerin birbirleriyle ve bazal membranla olan bağlantılarını kaybetmelerine neden olur (42, 44-46, 54). Yaranın meydana gelmesinden sonraki ilk dakikalarda meydana gelen pıhtı epitelizasyon için geçici bir engel oluşturur (45). Keratinsitler, tip V kollajen, nötral proteazlar, plazminojen aktivatörü, kollajenaz ve fibronektin üreterek epitelizasyon sürecine katkı sağlarlar. Fibronektin epitel hücrelerinin yara tabanına doğru hareket etmelerinde kılavuzluk eder (51). Kollajenaz ve diğer proteazlar ise epitel hücreler yalnızca canlı yüzeyler üzerinde göç ettikleri için, pıhtı ile canlı yüzey arasındaki bağlantıyı ayırarak kendilerine göç edecek zemini oluştururlar (51, 52).

Normal epitel hücrelerinde bulunan glikoprotein yapısında bir madde olan şalon epitel proliferasyonu engeller. Yaralanmadan sonra şalon konsantrasyonunun azalmasına bağlı olarak proliferasyonun başladığı sanılmaktadır (50). Epitelizasyon serbest yara kenarları tarafından başlatılıp, epitel hücrelerin ilerlemesi başka bir doğrultudan gelen hücrelerle karşılaşınca dek devam eder, bu noktada kontak inhibisyon kurulur ve ilerleme durur (42, 49). Yaralanmayı takiben 1 ila 2. günde yara dudaklarından epitelyal proliferasyon başlar ve 48 ila 72. saat içinde proliferasyon maksimum seviyededir (49). Bu suretle 24-48 saat içinde yaranın iki dudağı arasında periferden merkeze tek katlı epitelyal bir köprü oluşur. Bu yaranın dışarıdan gelebilecek tehlikelere karşı oluşturduğu ilk koruma engelidir (44). Ancak tam kalınlıkta ki açık yaralarda ise, epitel hücreleri granülasyon dokusu yüzeyinde 4 ila 5 günlük latent bir periyottan sonra göç etmeye başlarlar (52). Yara kabuğu varsa, epitelizasyon bu kabuğun altında devam eder (50). Buraya göç eden epitel hücreleri yassı görünümlerini kaybeder ve daha çok sütunumsu bir şekil alırlar (44) ve mitotik aktiviteleri normalin 17 katı artar (49, 51). Bu tek katlı epitel örtü, göç eden yeni epitel hücreleri ile birbirinin üstüne binecek şekilde ikinci ve üçüncü tabaka oluşur (44, 49). Epitelin tabakalaşması ile yüzeysel epiteli yavaş yavaş keratinize olur ve sağlamlaşır (42, 44, 50). Fakat bu oluşum hiçbir zaman normal epitel yapısında değildir (44). Yaralanmadan yaklaşık 10 gün sonra yeni şekillenen bazal membran çıkıntılar oluşturarak bağ doku içine doğru

gelişir (42). Epitelizasyon tamamlandıktan sonra, epitel hücreler normal fenotiplerine geri dönerler (46). Dikiş ile kapatılan yaralarda epitelizasyon 12 ila 24 saat içinde yara yüzeyini örter. Ayrıca bu yaralarda epitelyal hücreler dikiş ipliğinin doku içinde kalan bölümü boyunca da göç ederler (50). Enfeksiyonun ve yara kabuğunun şekillenmediği yaralarda (42), nemli ortam ve yeterli oksijenasyonun sağlandığı koşullarda epitel hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonu maksimumdur (42, 46, 48).

EGF (15) ve TGF- β epidermal migrasyonu ve keratinositlerin fibronektin üretmelerini stimüle ederler. TGF- β 'nin in vitro araştırmalarda epidermal proliferasyonu engellediği bilinmektedir (54). Ayrıca IL-1 ve TGF- α inflamatuvar hücrelerden salınarak, keratinosit büyüme faktörü ve proteinaz sekresyonunu artırarak epitelyal şemotaksisi stimüle ettiği sanılmaktadır (49).

Yara kontraksiyonu: Defektin kapatılmasını kolaylaştırmak için yarayı çevreleyen tam kalınlıktaki yara dudaklarının merkeze doğru hareketi ile sonucu gelişen bir küçülmedir (44, 45, 50-52). Granülasyon dokusu deri kenarlarını içe doğru çeker ve böylece epitelizasyon ile kapatılacak alan azalır (52). Kontraksiyon anormal skar kontraksiyonu ile sonuçlanabilen deformite olarak bilinen kontraktür ile karıştırılmamalıdır (42). Yaralanmadan hemen sonra derideki normal elastik gerilmenin açığa çıkmasına bağlı olarak yara kenarlarında hafif bir geri çekilme vardır ve bu durum yara alanının artışına neden olur (44). Bu yaklaşık 72 saat sürer. Ardından doku kontraksiyonu yaranın orijinal çapına döner ve yara kontraksiyonu ile yara büyüklüğü yavaş yavaş azalır. Kontraksiyon yaralanmadan sonara 5 ila 15. günlerde maksimum düzeydedir (51). Köpeklerde göze çarpan yara kontraksiyonu genellikle yaralanmadan sonraki 5 ila 9. günde başlar (52).

Granülasyon dokusundaki fibroblastlar yapısal ve fonksiyonel olarak farklılaşarak kontraktil yeteneğine sahip miyofibroblast olarak isimlendirilen düz kas hücrelerine benzer bir yapı kazanırlar. Böylece bu miyofibroblastlar, yara alanının küçülmesini sağlayan kontraksiyon sürecinden sorumludur (42, 46, 49). Bu hücreler sadece yara dokusunda bulunur, sağlam bağ dokuda bulunmaz. Bu hücreler yara yatağında birbirlerine, kas tabakasına ve yara dudaklarındaki dermise bağlanırlar (52). Böylece yaranın çevresindeki deriyi yaranın merkezine doğru çekerler. Hayvanlarda

açık yaralar hemen hemen kontraksiyon ile kapanır. Derinin gevşek olduğu yerlerde kontraksiyon en iyi şekilde gerçekleşir ve minimal skar oluşumu ile yara kapatılır. Derinin alt dokulara sıkı olarak bağlı olduğu bölgelerde, kontraksiyon biraz yavaştır ve yara daha fazla skar oluşumu ile kapatılır (50).

Yara dudakları birbirleri ile temas sağladıklarında, miyofibroblastların gerilim gücü yarayı çevreleyen derinin gerilimine eşit olduğunda ve miyofibroblastlarda yapısal bir bozukluk olduğu zaman kontraksiyon durur (50, 52). Ayrıca granülasyon dokusunun, tam kalınlıktaki greft veya flep ile kapatılması ve açık yaraların mekaniksel olarak hareketsizleştirilmesi yara kontraksiyonunu engeller (42, 50). Yaraların şekline göre, yara kontraksiyonu ve skar oluşumunda değişir. Üçgen, dikdörtgen ve kare şeklindeki yaralar, köşeleri sabit kalarak kenarlar çevreden merkeze doğru hareket ederek iyileşir. Dairesel yaralar üçgen, dörtgen ve kare şeklindeki yaralardan yaklaşık olarak % 30 daha yavaş büzülerek iyileşir (52).

3)Maturasyon evresi: Epitelizasyon tamamlandığı için yaranın iyileştiği kabul edilir. Ancak daha pek çok olay devam etmektedir. Yara onarım sürecinin final evresi olan maturasyon, granülasyon dokusunun skar dokusuna dönüşmesini (49) ve ekstrasellüler matriksin olgunlaşmasını kapsayan (46, 49, 54), yara iyileşmesinin en uzun evresidir (40). Maturasyon evresi, yara bölgesindeki fibroblastların sayısının azaldığı (40, 50), kollajen üretiminin dengeye ulaştığı (40, 50, 53), epitelizasyonun tamamlandığı (40, 51), yara renginin soluklaştığı (51), yara gerilim direncinin arttığı (40, 46, 51), skar dokusunun hacminin azaldığı ve sonuçta iyileşmiş skar dokusu oluşumu ile karakterizedir (51). Bu evre sürecinde, fazla miktarda hücresel ve vasküler yapıya sahip granülasyon dokusu, yavaş yavaş şekil ve yapı değiştirerek daha az hücre ve damara sahip skar dokusu ile yer değiştirir (42, 54). Bu hücresel azalma, hücrelerin yara dışına göç etmeleri veya programlı hücre ölümü olarak adlandırılan apoptozis ile gerçekleşmektedir (54).

Fibroblastlardan sentezlenen kollajen molekülleri, hidroksilasyondan sonra prokollajen olarak isimlendirilir. Prokollajenin yapısından amino ve karboksil terminal peptidler kaldırıldıktan sonra kollajen yapısı şekillenir. Bu ilk kollajen molekülü, yara direncini sağlayan fibriller birbirleri ile çapraz olarak bağlanırlar (51). Kollajen yara boşluğuna yerleştiği zaman, fibronektin yavaş yavaş kaybolur. Nonsülfat

glikozaminoglikanlar ve hyaluronik asit daha elastik yapıya sahip kondroitin-4-sülfat gibi proteoglikanlar ile yer değiştirir (49, 51). Skar dokusundaki su (51) ve glikozaminoglikanların (54) yavaş yavaş rezorbe olarak, kollajen fiberlerin ve diğer matriks komponentlerinin birbirlerine daha yakınlaşmasını sağlar (51). Lizil oksidaz, yara direncinin artmasına neden olan kollajen fibrillerin çapraz bağlanmasına aracılık eder (50, 51). Kollajen fibrillerin birbirine bağlanmasıyla şekillenen kollajen demetleri gelişerek deri yüzeyine paralel bir şekilde yeniden düzenlenir. Granülasyon dokusundaki tip III kollajen yerini skar dokusunda tip I kollajene bırakır (51, 54).

Bu evrede kollajen sentezi ısrarlı biçimde devam ederse hipertrofik nedbe olarak adlandırılan kabarık ve sert bir doku oluşur. Olgunlaşma süreci yaralanmadan sonra birkaç yıl devam edebilir (42).

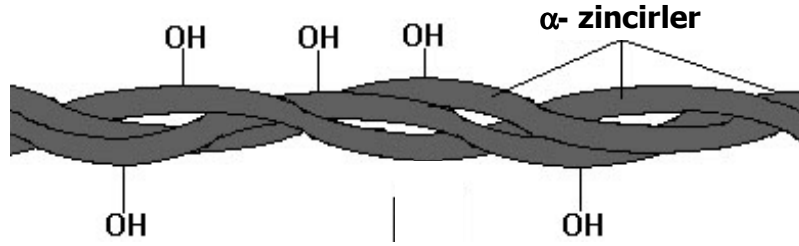
2.3. Kollajen ve Yara Gerilim Direncinin Gelişimi

2.3.1 Kollajen

Hücreler yaşamın temel birimleridir. Memeli hücrelerinin çoğu dokulara yerleşmiş olup çoğunlukla bağ dokusu adı verilen karmaşık bir hücre dışı yatakla çevrelenmiştir (55). Bağ dokusu, hücrelerin aralarını doldurmak suretiyle dokuların şekillenmelerini; dokuları birbirine bağlayıp, onları destekleyerek organların şekillenmelerini sağlar. Diğer önemli bir görevi ise organizmadaki doku kayıplarının önlenmesidir. Bu gibi durumlarda bağ dokusu hücreleri çoğalıp yeni hücrelerarası madde yaparak, hem bağ dokunun hem de rejenere olamayan dokuların kayıplarını kapatır (56). İyileşme sürecinde doku devamlılığı, granülasyon dokusu ve yumuşak bağ dokusu ile sağlanır. Bağ dokusunu oluşturan ekstrasellüler makromoleküler ara madde kollajen, retikülin, elatsin ve proteoglikanlardan meydana gelir (45).

Kollajen deri, kemik, kıkırdak, tendo ve ligament başta olmak üzere bir çok dokuda bulunan, bağ dokunun en önemli yapısal proteindir (57). Memelilerdeki vücut proteininin yaklaşık olarak % 25 ila 30'unu (55, 58) ve skar dokusundaki proteinlerin ise % 50'sini oluşturur. Kollajenin ana görevi, dokuları deformasyona karşı dirençli kılmak ve dokuların şekil almasını sağlamaktır. Kollajen fibriller daha büyük fiberleri oluşturmak üzere birleşerek halat gibi bir yapı kazanırlar (58). Kollajen fiberler

mekanik basınç ve çekilmeler etkisiyle uzamazlar ve bu tür etkilere karşı büyük direnç gösterirler. Buna karşılık eğilip bükülebilmek özellikleri vardır (56). Tendoda bulunan kollajen çok yüksek gerilme gücüne sahip (55) birbirine paralel fiberlerden oluşmuş sıkı demetler şeklinde, (59) derinin dermis katında ve deri altı dokusunda değişik yönlerde yer alarak ağ gibi yapı oluşturan esnek fakat kuvvetli demetler şeklinde bulunur (55). Kemik dokusunda ise mekaniksel güce karşı koyabilmek için kollajen fiberleri açılı olarak dizilmişlerdir (59). Kollajen molekülü (tropokollajen), α - zincir olarak isimlendirilen birbiri etrafına sarılı iplik yapısına benzer üç polipeptitten oluşmuş üçlü heliks yapısındadır (Şekil 2) (59)



Şekil 2. Kollajen molekülünün heliks yapısı (59)

Kollajenin yapısında % 35 oranında glisin, % 11 oranında ise alanin bulunmaktadır. Kollajen diğer proteinlerden farklı olarak % 12 oranında prolin ve % 9 oranında ise hidroksiprolin ihtiva etmektedir. Bu aminoasitlere diğer proteinlerde nadir olarak rastlanmaktadır (45, 59, 60). Özellikle hidroksiprolin kollajenin üçlü heliks yapısının stabilizasyonunda önemlidir (59). Kollajenin aminoasit dizilimi genellikle tekrarlayan bir tripeptid birimidir ve Glisin-X-Prolin veya Glisin-X-Hidroksiprolin şeklinde dizilim görülür ve arada bulunan X herhangi bir aminoasit olabilir. Kollajenin üçlü heliks yapısındaki α zincirlerinin sıkıca sarılması, kollajene eşit boyuttaki bir çelik telden daha fazla gerilme kuvveti sağlar (60).

Zincirlerin biyokimyasal yapılarına göre bir çok kollajen tipi bulunmaktadır (Tablo 2) (46). Başlıca beş tip kollajen bulunur. Tip I kollajen, vücuttaki kollajenin % 90 'ını oluşturur. Organ ve dokuların bütünlüğünü ile dayanıklılığını sağlar (48, 57). Tip II kollajen çoğunlukla kıkırdak dokusunda bulunur ve özellikle omurları ve eklemleri darbelere karşı korur. Tip III kollajen deri, kan damarları ve iç organlarda bulunur ve dokulara esneklik sağlar (57). Yetişkin memelilerin derisinde % 80 tip I ve % 20

oranında da tip III kollajen bulunur (48, 57). Yara iyileşme evresinin başlangıç sürecinde tip III kollajen fazlaca bulunur. Tip IV kollajen ise bazal membran ve bazal laminanın yapısında bir ağ şeklinde bulunarak moleküllerin ve ışığın süzülmesinde rol oynar. Örneğin kapsula lensin bazal membranı ışığı süzer. Yine glomerulusların bazal membranı ise kan süzülmesinden sorumludur. Tip V kollajen ise hemen hemen tüm dokularda bulunur ve tip III kollajen gibi dokulara esneklik kazandırır (57).

Tablo 2. Kollajen tipleri (46)

Tip	Kollajen Yapısı	Bulunduğu dokular
• I	• Fibriller	• Deri • Tendo • Ligament • Kemik • Skar dokusu
• II	• Fibriller	• Kıkırdak • Çekirdek
• III	• Fibriller	• Kan damarları • Deri • Granülasyon dokusu
• IV	• Nonfibriller	• Bazal membran
• V	• Nonfibriller	• Kan damarları • Bir çok dokuda
• VI,VII,VIII,IX,X	• Bilinmiyor	• Bilinmiyor

Yara iyileşmesinde, yara kenarından köken alarak yaraya göç eden fibroblastlar kollajen üretiminden primer olarak sorumlu hücrelerdir (46) ve yaralanmadan sonraki 3. günde yarada kollajene rastlanır (44). Kollajen, fibroblastların ribozomlarında üretildikten sonra endoplazmik retikuluma geçerek heliks yapısını alır.

Heliks formasyonu hidroksiprolin ve hidroksilizinden arta kalan prolin ve lizinin hidroksilasyonu sonucu oluşur. Hidroksilasyon için oksijen ve askorbik asite ihtiyaç vardır. Heliks yapısını alan bu oluşuma prokollajen adı verilir. Fibroblastlardan hücre dışına verilen prokollajen, prokollajen peptidaz enzimi tarafından, tropokollajen adı verilen yapıya dönüştürülür (46, 57, 59). Bu tropokollajen molekülleri fibril yapısına polimerize olur (46). Ardından kollajen fibrilleri birbirleriyle birleşerek kollajen fiberlerini oluştururlar (57).

Kollajen tip I ve III fibrilar bir yapı gösterirken, tip IV ve V ise fibrilar bir yapıda değildir. Çünkü tip IV ve V kollajen sentezi sırasında, prokollajenin uç kısımları proteolitik enzimler ile ayrılarak, fibril şeklinde polimerize olması önlenir (46).

Kollajen sentez ve düzenlenmesinde ki, faktörler tam olarak aydınlatılamamıştır. Fakat IL-1, PDGF, FGF ve TNF- α fibroblastlardan kollajen sentezini aktive ettikleri ve TNF- β ise direkt olarak kollajen sentezine aracılık ettiği sanılmaktadır . Granülasyon dokusu yapısında düzgün sıralı fibronektin ve tip III ve tip I kollajen bulunur. Yara iyileşmesinin ilk birkaç günlük sürecinde, geçici olarak tip III kollajen artışı vardır. Daha sonraki yara iyileşmesi sürecinde tip I kollajen baskındır. Kollajen sentezi tam kalınlıktaki yaralarda 5 ila 7. günlerde pik seviyeye ulaşır ve 3 ila 4 hafta artış devam eder. Dört haftadan sonra yavaş yavaş azalır ve sonunda kollajenazın neden olduğu yıkımı dengeleyen bir düzeye iner (48).

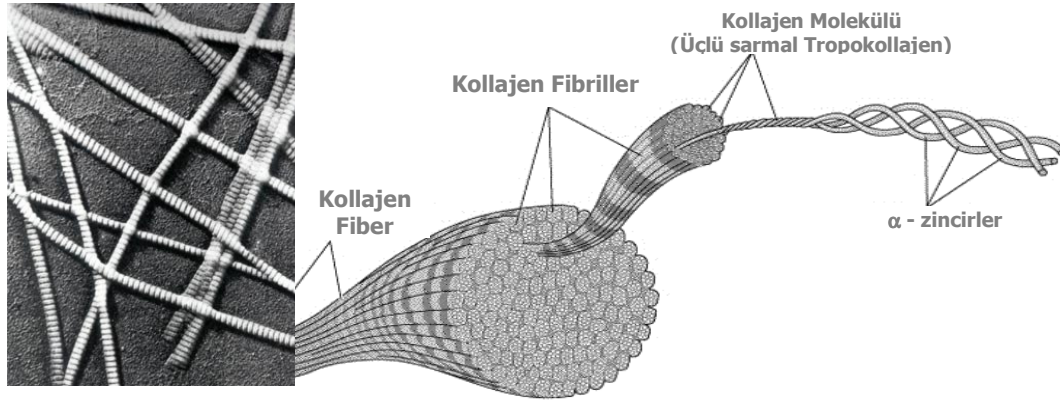
2.3.2. Yara gerilim direncinin gelişimi

Cerrahi biyoloji açısından yara iyileşmesinde meydana gelen bütün morfolojik ve kimyasal olayların en önemli sonucu, yara gerilim kuvvetinin normal doku düzeyine gelmesidir. Yara gerilim kuvveti, yara kenarlarında santimetre kare alana kilogram olarak uygulanan kuvvetle (kg/cm^2) ölçülür. Gerilim kuvvetinin sabit olmasına karşın, yara kenarının ayrılmaya direnci aynı uzunlukta deri yaralarında ve vücudun muhtelif bölgelerinde farklıdır (45). Yara direnci, iyileşme esnasında ekstrasellüler ortamda salgılanan hücrel ürünler arasındaki biyokimyasal etkileşim ile kazanılmaktadır (42). Yara direnci yavaş bir şekilde gelişir ve ilk 5 günde yara önemli bir direnç kazanmaz (42, 48, 52). Yara iyileşmesinin erken döneminde, gerilim kuvvetine katkıda bulunan en önemli faktörler, fibrin-fibronektin kompleksinin arasındaki kohezyon kuvveti (45), hücrel migrasyon ve hücrel ürünlerdir. Fakat bu faktörler zayıf bir yara direnci sağlar. Bu süreçte yara kolayca zarar görebilir ve yara açılması genellikle bu evrede gözlenir (42). Bunun yanı sıra primer olarak kapatılan yaralarda ilk 24 saat içinde fibrin pıhtısının yardımı ile yara kısmi bir direnç kazanabilir. İlk 5 gün içinde epitelizasyon meydana gelir ve bu epitel hücrelerinin yapıştırıcı gücü yara direncinin oluşmasına yardım eder (52).

Yara iyileşmesinin ilk evrelerinde hücrelerden salınan fibronektin ve hyaluronik asit predominanttır. Bu iki matriks komponenti, hücrelerin migrasyonu için etkili bir ortam oluştururlar (46). Yara iyileşirken hyaluronik asit konsantrasyonu azalırken proteoglikan (kondroitin-4-sülfat, heparin sülfat, dermatan sülfat) konsantrasyonu artar

(46, 49). Ekstrasellüler matriks komponentlerindeki bu değişiklik, hücrelerin bağlanmalarını ve sabitleşmelerini sağlar. Hücrelerin hareketsiz kalması, hücrelerin farklılaşarak daha olgun hale gelmelerine neden olur (46).

Fibroblastlar yaraya geldikten sonra, yaranın şekilsiz temel maddesini oluşturan protein, polisakkaritler ve çeşitli glikoproteinler salgılamaya başlarlar. Fibroblastların salgıları 3 ila 5. günde maksimum seviyeye ulaşır ve kollajen birikmesi bu süreçte etkili olur (52). İlk evrede tropokollajen molekülleri ekstrasellüler bölge içine geçerler ve fibroblastların yakınındaki genç kollajen fibriller ile birleşir (46, 52). Helikal kollajen makromoleküllerinin fibriller demetleri oluşturmasıyla yaranın kıvamı ve gerilme direnci artar (Şekil 3) (48). İlk şekillenen kollajen demetleri küçüktür, fakat daha sonra bu kollajen demetleri gelişerek yara dudaklarını birbirine bağlayan kollajenden zengin skar dokusunu oluşturur. Skar dokusunun yeniden yapılanma sürecinde kollajen üretimi, birikimi, yıkımlanması ve düzenlenmesi devam eder (46, 52).



Şekil 3. Kollajen demetleri ve kollajen fiberin açık yapısı

Yarada ilk 3 hafta içinde hızlı bir şekilde kollajen birikerek stabilize olur. Bu noktada kollajen birikimi ve yıkımı arasında bir denge kurulur. Çeşitli doku kollajenazları fonksiyonel kollajen fiberlerini koruyarak fonksiyonel olmayan kollajen fiberlerini yıkmalar (52). Kollajen yıkımlanması granülosit, makrofaj, fibroblast ve epitel hücreleri tarafından sentezlenen çeşitli kollajenaz tarafından kontrol edilir (46, 48, 49). Kollajenaz kollajenin şekil değişiminde kılavuzluk eder. Kollajenin yıkımlanmasında ve sindirilmesinde bakteriyel kollajenaz, lizozomal proteaz ve doku

kollajenazı olmak üzere 3 çeşit enzim vardır. İlk iki grup enzim, önceden sindirilen ve fagosite edilen kollajen fragmentlerine etki eder. Doku kollajenazları 3 önemli metalloproteinaz enziminden oluşur. Metalloproteinaz I (interstitial kollajenaz) tip I, II, III, X ve XIII kollajeni yıkımlar. Metalloproteinaz II (jelatinaz) doğal kollajen tip IV, V ve denatüre olan tüm kollajen tiplerini parçalar. Metalloproteinaz III (stromelizin), tip III, IV, V, VII, ve IX kollajeni yıkımlar (48).

Yara gerilim direnci, kollajenlerin olgunlaşmasına bağlıdır. Kollajenin olgunlaşması yaralanmadan sonraki 15. günde başlar ve 12 ay kadar sürer (42). Yara direncinin artması, kollajen fiberlerin fiziksel dizilişlerinin değişmesi ve çapraz bağlanmasından kaynaklanmaktadır. Kollajen yapısındaki her bir polipeptid zinciri intramoleküler çapraz bağlar ile bir arada tutulur. İntermoleküler çapraz bağlar değişik kollajen molekülleri arasında kurulur. Bu fiziksel değişim ve çapraz bağlanma sonucu kollajen fiberlerin yoğunluk ve kalınlıkları artarak kollajen demetleri şeklinde gruplanırlar (52). Gerilim kuvveti ve ayrılma direncinin artmasında en önemli faktör, yaranın ihtiva ettiği kollajen miktarından ziyade mevcut kollajenin intra moleküler ve inter moleküler kovalent bağlarının artmasıdır (42, 45, 46, 49). Yaralanmadan sonraki 3. haftada yara %20 ila 25 arasında, bir ay sonra ise % 40 oranında bir direnç kazanır (48). Kollajen olgunlaşma süreci aylar hatta yıllarca sürebilir. Fakat skar dokusunun gerilim direnci sağlam derinin gerilim direncinin ancak % 70 ila 80 nine ulaşır (46, 48, 52, 53). Yine skar dokusunun mekanik ve kozmetik özellikleri asla sağlam derinin mekanik ve kozmetik özelliklerine ulaşamaz (48).

2.5.Dikiş Materyalleri

Dikiş ipliklerinin, yara onarım sürecinde doku iyileşmesine destek sağladığı için veteriner cerrahide önemli bir yeri vardır. Veteriner cerrahide dikiş iplikleri, yaygın olarak deri, kas, fascia gibi dokuların kapatılmasında, kanamanın durdurulmasında, sindirim ve üro-genital sistem cerrahisinde, daha az oranda ise damar cerrahisinde uygulama alanı bulmaktadır (61).

2.5.1. Dikiş Materyallerinin Özellikleri

Boyutu: İplik boyutları A.B.D kodeksine (USP) ve metrik sistem olarak da bilinen Avrupa kodeksine (EP) göre sınıflandırılmaktadır (62-65). İplik boyutları günümüzde en yaygın olarak USP sınıflandırmasına göre yapılmaktadır (66, 67). USP sınıflandırılması ipliğin çapı, gerilim direnci ve düğüm güvenliğine göre yapılmaktadır. Ayrıca ipliğin doğal veya sentetik olması ve emilip emilmemesine bağlı olarak ta bu sınıflandırma değişmektedir. USP sınıflandırılmasında; çapı en küçük iplik 12/0 çapı en büyük iplik ise 7 ile numaralandırılmıştır. EP sınıflandırılmasında ise ipliğin, milimetre kalınlığı ölçütü olarak alınır. EP kodu 0,1 ile 10 arasında değişir (66) ve kod numarasının 10'a bölünmesi minimum çapı mili metrik olarak verir (Tablo 3) (64).

Tablo 3. Dikiş İpliklerinin Boyutlarının Sınıflandırılması (66)

USP Boyut Kodları		EP (Metrik) Boyut Kodları	Dikiş Materyalinin Çapı	
Doğal Emilen Dikiş Materyali	Emilmeyen ve Sentetik Emilen Dikiş Materyali	Emilmeyen ve Emilen Dikiş Materyali	Minimum	Maksimum
	11-0	0,1	0,01	0,019
	10-0	0,2	0,02	0,029
	9-0	0,3	0,03	0,039
	8-0	0,4	0,04	0,049
8-0	7-0	0,5	0,05	0,069
7-0	6-0	0,7	0,07	0,099
6-0	5-0	1	0,10	0,14
5-0	4-0	1,5	0,15	0,19
4-0	3-0	2	0,2	0,24
3-0	2-0	2,5	0,25	0,29
2-0	0	3	0,30	0,39
0	1	4	0,40	0,49
1	2	5	0,50	0,59
2	3	6	0,60	0,69
3	4	7	0,70	0,79
4	5	8	0,80	0,89
5	6	9	0,90	0,99
6	7	10	1,00	1,09

Fiziksel Konfigürasyon: Dikiş materyalinin monofilament veya multiflament olduğunu tanımlar (68). Monofilament yapıdaki dikiş materyalleri tek bir iplik telinden oluşurken, multiflament yapıdaki dikiş iplikleri ise, bir çok iplik telinin örülmesi veya bükülmesinden oluşur (65). Özellikle örgülü yapıdaki multiflament ipliklerin iplik telleri arasına bakteriler girerek, makrofajlar tarafından fagosite edilmekten korunurlar

(69, 70). Multiflament iplikler, doku sıvılarını emerek şişebilirler ve düğümleri kolayca açılabilir (71).

Doku reaksiyonu: Bütün dikiş materyalleri dokular için yabancı bir cisimdir ve direkt doku reaksiyonuna neden olurlar (70, 72). Bu reaksiyon ipliğin miktarı (68, 73), tipi ve konfigürasyonuna bağlı olarak implantasyondan sonraki 2-7 gün içinde pik seviyeye ulaşır (68). Histolojik olarak dikişlere karşı gelişen reaksiyon; implantasyonun 1-4. günleri arasında polimorfnükleer lökosit, 4-7. günleri arasında makrofaj ve fibroblast infiltrasyonu, 7. günden sonra ise kronik yangısal reaksiyon ve fibröz doku oluşumunu meydana gelir (70). Bu evrede 28. günde (70) emilmeyen ipliklerin çevresinde fibröz kapsül oluşumu gözlenirken (69, 70), emilen ipliklerde yangısal reaksiyon ipliklerin tamamen emilmesine kadar devam eder (70).

Dokuda önemli yangısal reaksiyon şekillenmesi, yaranın enfeksiyona karşı direncini azaltır ve yara iyileşmesinin başlamasını geciktirir (62). Aşırı doku reaksiyonlarına neden olan dikiş materyalleri aşırı skar gelişmesine bağlı olarak fonksiyonel (damar onarımı ve üreteral anastomozlar) veya kozmetik problemlere (deri) neden olur (65). Doku reaksiyonu; doğal ipliklerde sentetiklere göre, barsak ve sidik kesesi gibi organlarda kas ve fasiaya göre daha fazladır (69). Multiflament iplikler, kapıllar özelliklerinden dolayı (62), monofilament ipliklerden daha fazla doku reaksiyonuna neden olurlar ve enfeksiyon riskini artırır (69, 70).

2.5.2. Dikiş Materyallerinin Sınıflandırılması

Emilen Dikiş Materyalleri: İmplantasyondan sonraki 60. gün içinde gerilim kuvvetlerini kaybeden ipliklerdir (61, 65, 72, 74, 75). Bu iplikler vücudun savunma sistemi ile emilirler (61, 72) ve hemen hemen hepsi kısmi doku reaksiyonuna neden olurlar (72). Oysa sentetik iplikler nonenzimatik hidroliz yoluyla yıkımlanırlar. Sentetik ipliklerin hidrolizinde, polimer yapı suyun direkt etkisiyle monomer yapıya ayrılır ve monomer yapı ise su ile karbondioksit metabolize olur. Bu özellikleri ile sentetik iplikler, enfeksiyon veya yangı varlığında emilme oranları belirgin olarak etkilenmez. Veteriner hekimlikte yaygın olarak kullanılan emilen dikiş materyalleri;

Katgüt: Katgüt, koyun bağırsağının submukozasından veya sığır bağırsağın serozasından elde edilen, doğal emilen multiflament bir dikiş ipliğidir (61, 63, 64, 66, 75, 76). Bağırsak olarak jejunum ve ileum kullanılmaktadır (66). Günümüzde sentetik ipliklerin gelişmesine rağmen, veteriner cerrahide en yaygın olarak kullanılan dikiş ipliğidir (76). Dokulara implante edildikten sonra enzimatik yolla yıkımlanarak fagositoz yolu ile absorbe edilirler ve daima yangısal reaksiyona neden olurlar (61, 70, 76). Normal katgüt dokuya uygulandıktan sonraki 1. günde gerilim direncinin % 50'sini, 3 ila 7 gün içinde (76) gerilim direncinin tamamını kaybeder ve 10 (72) -14 gün içinde tamamen emilir. (68) Normal katgütün hem direncini artırmak, hem de yıkımlanma süresini uzatarak dokularda neden olduğu reaksiyonu azaltmak için, kromik tuzlarıyla işlenerek krome katgüt üretilmiştir (61, 62, 66, 68, 74, 76). Kromik tuzlarıyla yapılan işlem sonunda katgütün intermoleküler bağları artarak daha iyi bir direnç kazanır (76). Krome katgüt ise implantasyondan sonraki 21-28. günde gerilim dirençlerini tamamen kaybederler (61). Tamamen emilmesi oldukça değişken olup 20-40 gün arasında değişir. Katgütler, enfeksiyon varlığında (61, 72, 76), kan akımının çok olduğu dokular (72, 76) ile pankreas ve bağırsak enzimleri (72) gibi organ enzimlerinin bulunduğu ortamlarda emilmesinin daha hızlı olduğu bildirilmektedir (76).

Poliglikolik asit (Dexon®, Dexon II®): Polimerize hidroksiasetik asitten yapılmış, multiflament ve örgülü sentetik polyester bir dikiş materyalidir (61, 63, 72). Dexon II®, kullanımının kolaylaştırılması ve dokulardan daha kolay geçmesi için polikaprolat ile kaplanmıştır (61, 72), fakat düğüm güvenliği azalmıştır. Katgüte göre; gerilim direnci ve düğüm tutma özelliği daha iyi, rezorbe olma süresi daha uzun ve dokularda oluşturduğu reaksiyon oldukça azdır (61, 68, 72). İmplantasyondan sonraki 7. günde gerilim kuvvetinin % 33 (77) -% 40'ını (62, 68), 14. günde % 65 (62) - % 80'ini (63, 68, 72), 28. günde ise % 95'ini kaybeder ve 90-120 gün içinde hidroliz yoluyla tamamen rezorbe olur (62, 63, 68, 72).

Poliglaktin 910 (Vicryl®): Vicryl® % 90 glikolid ko-polimeri ve % 10 L-laktidden yapılmış, örgülü multiflament bir iplikdir (61, 63, 68). Poliglaktin 370 ve kalsiyum sitrat ile kaplanarak, pürüzsüz bir yüzeye kavuşmuş ve kullanımı kolaylaşmıştır (68, 72, 76). Fakat düğüm güvenliği azalmıştır (62). Gerilim kuvveti katgüt ve poliglikolik asitten daha fazladır (61). Poliglikolik asit gibi minimal doku

reaksiyonuna neden olur ve hidroliz yoluyla emilir (61, 68, 70, 72). Kullanımının kolay (61, 72) ve çapına göre gerilim kuvvetinin iyi olmasından dolayı enfekte dokular dahil birçok dokuda kullanılabilir. Üç numara kaplanmış Vicryl® mevcut emilen ipliklerin içinde en sağlamıdır ve atlarda median laparotomilerin kapatılmasında kullanılması tavsiye edilmektedir (61). İmplantasyondan sonraki 14. günde gerilim kuvvetinin % 40 (62) - 50 (72) 'sini, 28. günde % 92'sini kaybeder (62). 60-90 gün içinde hidroliz yolu ile tamamen emilir (62, 68, 72).

Polidioksanon (PDS II®): PDS II®, paradioksanon polimerinden yapılmış (61, 76) monofilament emilen sentetik bir dikiş ipliğidir (61, 63, 76). PDS-II® diğer sentetik emilen ipliklere göre çok daha kuvvetli ve dokulardan daha yavaş emilir. Bu yüzden dokularda çok az reaksiyona neden olur. Kontamine ve enfeksiyon riski bulunan yaralarda kullanılabilir (62, 76). PDS II, köpeklerde sidik kesesinde steril ve enfekte idrar varlığında başarıyla kullanılmıştır (61). Polidioksanon sert olduğu için manipülasyonu zordur (62, 68, 72, 75), düğüm güvenliği zayıftır (62, 68, 72). İmplantasyondan sonraki 14. günde gerilim kuvvetinin % 26' sını, 28. günde % 50' sini 59. günde ise gerilim kuvvetinin % 86' sını kaybeder ve implantasyondan 180 gün sonra tamamen emilir (68, 72).

Poliglekapron 25 (Monocryl®): Monocryl®, epsilon kaprolakton ve glikolid ko-polimerinden yapılmış monofilament emilen bir dikiş ipliğidir (61). Monofilament yapıda olmasına karşın, ele gelmesi, bükülebilirliği ve düğüm güvenliği iyidir (61, 62, 72, 73). Dokularda minimal reaksiyona neden olur (73, 77). Dokulardan kolay geçiş özelliğine sahiptir ve kapillaritesi yoktur (73). İmplantasyondan sonraki 14. günde gerilim kuvveti katgüt ve krome katgütte eşit veya fazladır (64). İmplantasyondan sonraki 7. günde boyasız formu gerilim kuvvetinin % 40 ila 50 'sini, 14. günde % 70 ila 80'ini kaybeder ve yaklaşık 90 ila 120 gün içinde tamamen emilir (62). Kedilerde linea alba (61), deri altı (64) ve yumuşak dokuların kapatılmasında ve çeşitli ligatür uygulamalarında kullanılması tavsiye edilmektedir (61, 64).

Poliglikonat (Maxon®): Glikolid ve trimetilen kopolimerinden (64) üretilen monofilament sentetik emilen bir dikiş ipliğidir (62). Poliglikonat'ın gerilim kuvveti PDS ye benzer (61, 68, 72) ve implantasyondan sonra, dokuları bir arada tutma kuvveti poliglikonatu diğer emilen ipliklerden üstün kılar (61). Küçük çapta kullanılabilecek

iplikler içinde en mükemmel (64) ve manipülasyonu kolay bir ipliktir (62, 68). Düğüm tutma güvenliği polidioksanon, poliglaktin ve poliglikolik asitten daha iyidir (62, 75). Dokularda yol açtığı reaksiyon PDS-II® ile aynıdır. İmplantasyondan sonraki 14. günde gerilim kuvvetinin % 19'unu, 28. günde % 41'ini ve 6. haftada ise % 70'ini kaybettiği, 180-210 gün içinde ise hidroliz yoluyla tamamen emildiği bildirilmektedir (61, 62, 64, 68, 72).

Emilmeyen Dikiş materyalleri: İmplantasyondan sonra gerilim kuvvetlerini 60 günden daha uzun bir süre muhafaza ederler (65, 74, 75) ve önemli ölçüde yıkımlanmazlar (61). Fakat emilmeyen ipliklerden ipek ve multiflament naylon iplik implantasyondan sonra gerilim kuvvetlerinin büyük bir kısmını 4-6 hafta içinde kaybederler (65). Emilmeyen iplikler özellikle uzun süre destek gerektiren yaralarda kullanılırlar. Doğal emilmeyen iplikler önemli ölçüde doku reaksiyonu oluşturma yönünde eğilim gösterirken, sentetik olanlarda doku reaksiyonu daha az şekillenmektedir. Veteriner hekimlikte yaygın olarak kullanılan emilmeyen dikiş materyalleri;

İpek: İpek böceğinin larvalarından üretilen bu iplik, protein fiberlerden oluşmuştur ve örgülü bir yapısı vardır (63, 68, 76). İpek ipliğın orijinal rengi beyazdır. Fakat operasyon sırasında rahatlıkla görülebilmesi için siyah veya yeşil renge boyanmıştır (76). Şiddetli doku reaksiyonuna neden olan (61, 68, 77) ipek iplik, multiflament yapısından dolayı önemli ölçüde kapillar özelliğe sahiptir (61, 63, 68). Fakat kapillar özelliğini azaltmak için ipek iplik bal mumu veya silikon ile kaplanmıştır (75). Bununla birlikte kapillar özellik taşımasından dolayı enfekte yaralarda (63, 68, 72, 76) ve epitel ile kaplı içi boşluklu organlarda kullanılmamalıdır (72). Sentetik iplilikler mükemmel biyolojik özelliklere sahip olmasına rağmen ipek iplik veteriner hekimlikte manipülasyonunun ve düğüm tutma kabiliyetinin iyi olması (63, 72, 76) nedeniyle popülerdir (76). Fakat günümüzde kullanılan iplikler içinde gerilim direnci en zayıf olan ipliktir (68). Emilmeyen iplik olarak sınıflandırılmasına rağmen, implantasyondan sonraki 1 yıl içinde gerilim kuvvetinin % 50' sini kaybederek (61) yaklaşık 2 yılı aşan bir sürede tamamen emilir (61, 62, 72).

Naylon (Ethilon®, Monosof®, Nurolon®, Surgilon®, Supramid®): Naylon iplikler heksametilendiamin ve adipik asitin amin içeren termoplast deriveleridir.

Monofilament (Ethilon®, Monosof®) ve multiflament (Nurolon®, Surgilon®, Supramid®) formları mevcuttur (61, 72). En yaygın kullanılan monofilament formudur. (76). Monofilament olanlar dokulara implante edildiğinde gerim kuvvetini 2 - 3 yıl, multiflament olanlar ise 6 ay içinde kaybederler (62). Naylon iplik mükemmel bir elastikiyet özelliğine sahiptir (61, 68). Monofilament olanların ele gelmesi zordur ve düğüm tutma güvenliği zayıftır (61, 62, 72). Multiflament yapıda olanlar ele kolay gelir, fakat kapillar özellikleri vardır (61, 72) ve dokularda daha fazla reaksiyona neden olurlar (62). Enfeksiyon varlığında monofilament naylon iplik rahatlıkla kullanılabilir (76). Supramid® bükülmüş multiflament yapıya sahip bir kaprolaktam polimeridir (61, 76). Bu iplik sadece veteriner kullanıma özgü olarak üretilmiştir. Bu iplik özellikle deri dikişlerinde (75, 76), tendo, ligament, fasia, ve sinir dikişlerinde kullanılabilir (64).

Polyester (Mersilene®, Ethibond®, Surgidac®): Polietilen tereftalatattan yapılmıştır. İpek ve katgütten daha sağlamdır (61), fakat düğüm tutması zayıftır (61, 72). Polyester, dokulardan geçerken travmaya neden olur (62). Travmanın derecesini azaltmak ve manipülasyonunu kolaylaştırmak için Ethibond® polibutilat ile kaplanmıştır (61).

Polipropilen (Prolene®, Surgilene®): Polipropilen stereoizomerinden yapılmış monofilament sentetik emilmeyen bir ipliktir (61, 62). Gerilim kuvveti, diğer sentetik emilmeyen ipliklerden daha düşüktür (65). Ele gelmesi ve düğüm güvenliği düşük hafızası ise yüksektir (61, 63, 68, 72) . Düğümün açılmaması için daha fazla düğüm atılması ve atılan düğümün termokoter ile eritilmesi gerekir. Düşük sürtünme katsayısına sahip olduğu için dokulardan daha kolay bir geçiş yapar (62). Bu iplik plastikiyet özelliğine sahiptir (62, 72). Damar cerrahisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (61, 72).

Polibutester (Novafil ®): Polibutester, polibutilen ve politetrametilen kopolimerlerinden yapılmış olup minimal doku reaksiyonuna neden olur (61). Bu iplikte polyester ve polipropilenin olumlu özellikleri birleştirilmiştir (65, 72). Manipülasyonu ve düğüm tutması iyidir (61, 65). Yüksek gerilim kuvvetine (62, 72) ve mükemmel bir elastikiyet özelliğine sahiptir (61, 62, 68). Tendo gibi yara iyileşmesi uzun süren dokularda kullanılması uygundur (61).

Paslanmaz çelik tel: Molibden, nikel ve krom alaşımıdır (61, 72). Biyolojik olarak inert bir maddedir (61, 77). Mono ve multiflament formları vardır (61, 63, 72, 76). Bütün dikiş ipliklerinden daha sağlamdır (61, 63, 72, 75, 76). Kapillar özelliği yoktur (72). Başta ortopedik cerrahi olmak üzere (61) tendo ve ligament onarımında da kullanılmaktadır (61, 72). Ayrıca kontamine ve enfekte yaralarda da kullanılmaktadır (61, 76). Elastik değildir ve düğüm atılması zordur (63). Veteriner hekimlikte nadiren kullanılır (76).

Doku Stapleleri (Zımbaları): Metalden yapılmış zımba teli benzeri yara kapatma materyalidir. Özel aleti ile yaraya implante edilir. Uygulaması çok kolaydır. Metal yapısından dolayı bakteriler için uygun ortam oluşturmaz (76). Staple uygulaması, barsak anastomozlarında, deri yaralarının kapatılmasında ve karaciğer rezeksiyonları gibi olgularda uygulanması dikiş uygulamasına göre daha hızlı ve etkili alternatif bir dikiş materyalidir. Ayrıca deri yaralarının kapatılmasında yumuşak metalden yapılmış yassı staple (zımba teli) benzeri Michel klipsleri de veteriner cerahide kullanılmaktadır. (76).

İdeal bir dikiş materyalinin özellikleri:

- a) Kullanımı kolay (62, 63, 66, 69, 75, 76), monofilament yapıda olmalı (71)
- b) Minimal doku reaksiyonuna neden olmalı (62, 63, 66, 75, 76),
- c) Yaraların iyileşmesi için gerekli süre içinde yara dudaklarını bir arada tutmalı, yani iyileşme sürecinde gerilim kuvvetlerini sürdürebilmeli (61-63, 69, 75),
- d) Düğüm güvenliği iyi olmalı ve iyi düğüm tutmalı (61-64, 69, 75)
- e) Bakterilerin tutunma ve üremeleri için uygun ortam sağlamamalı (61, 62, 76),
- f) Kapillar özellik taşınamalı (61, 76), alerjik ve karsinogenik olmamalı (61, 66, 69, 76),
- g) Doku ödeme uyum sağlayacak şekilde elastik olmalıdır. (62, 71)

Günümüzde bu kriterlerin hepsini bir arada taşıyan bir dikiş materyali yoktur (61, 69, 72, 78). İplik seçimi; hekimin bilgisine (69, 72), ipliğin dokulardaki biyolojik özelliklerine (69, 72, 74, 75, 78), ipliğin dokularda uğradığı mekaniksel özelliklerin değişimine (74), dokuların iyileşme sürelerine (69, 72, 78), dokuların direncine (78) ve yaranın koşullarına (63, 72) göre yapılmalıdır.

2. 4. Siyanoakrilat Doku Yapıştırıcıları

Yara onarımı için yüzyıllardan beri, ideal bir doku yapıştırıcısı arana gelmiştir. Eski çağlarda Mısırlılar akasya ağacından elde ettikleri bir maddeyi, Yunanlılar ise daha farklı bitkilerin reçinelerini doku yapıştırıcısı olarak kullanmışlardır.

Günümüzde dikiş ipliklerinin, cerrahide bilinen bir yeri ve yara onarımında kullanım alanı olmasına rağmen; doku uyumsuzluğuna bağlı granülom ve fistül oluşumu, paranşim dokularda kesilme, lümenli organlarda sızıntı oluşumu, emilen dikiş materyallerinin erken emilmesine bağlı olarak yarada açılma (4, 5, 79), dikişlerin sıkı uygulanması sonucu dokularda işemi oluşumu, gevşek uygulanmasına bağlı olarak yara açılmaları, iyileşmenin gecikmesi ve uygulama süresinin uzun olması gibi dezavantajlarının bulunduğu bildirilmektedir (79). Bu durum bilim adamlarını, atravmatik doku birleşmesini sağlayacak bir yapıştırıcı aramaya sevk etmiştir (4). Crokite ve arkadaşları 1944' de deri greftlerinin fiksasyonu için fibrinojen ve trombinden elde ettikleri doku yapıştırıcılarını kullanmışlardır (4, 5, 14). 1949' da sentezlenen siyanoakrilatlar (CA) 1960' lı yıllarda doku yapıştırıcısı olarak kullanılmaya başlanmıştır (1, 4, 6,).

Çağımızda teknolojinin gelişimine paralel olarak bu alanda ki hızlı gelişmeler sonucu günümüzde biyolojik ve sentetik doku yapıştırıcıları tıbbın hizmetine sunulmuştur. Doku yapıştırıcılarının yara kapatmada dikiş ipliklerine alternatif olması giderek artmaktadır (33, 80).

İdeal bir doku yapıştırıcı; yapıştırıcısının mekaniksel özellikleri ile sağlam dokunun mekaniksel performansı aynı olmalı, dokuları yeterli bir şekilde ve sürede birbirine bağlamalı, dokularda toksik reaksiyona neden olmamalı ve yeni doku gelişimini engellememeli, doku yapıştırıcısının yıkımlanma ürünleri dokular için zararlı olmamalıdır (15).

CA ilk kez 1949 yılında Alan Airds tarafından sentezlenmiştir (15-20) ve Krazy Glue® ticari ismiyle plastik, cam, metal gibi malzemelerin yapıştırılmasında kullanılmıştır (15). Coover ve arkadaşları 1959 yılında CA' ların yapıştırıcı

özelliklerini tanımlayarak, CA' ların doku yapıştırıcısı olarak cerrahide kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (17-22). Bu sentetik doku yapıştırıcısının etkili hemostaz sağlama, kolay uygulanabilme, bakteriyostatik özelliklere sahip olma, yumuşak ve sert dokulara uygulandığında hızlı bir yapışma sağlama gibi, klasik dikiş uygulamalarına göre avantajlar sunduğu ifade edilmektedir (21).

İlk olarak sentezlenen CA türevi metil-siyanoakrilat (MCA), ve etil-siyanoakrilatlar (ECA) 1960 yılında cerrahi alanda doku yapıştırıcısı olarak kullanılmıştır (20, 21, 81). Yapılan çalışmalarda, MCA ve ECA'nın dokular için toksik olduğu belirlenmiş ve cerrahi alanda kullanımı kısıtlı kalmıştır (21-23, 82, 83). CA' ların dokularda formaldehit ve siyanoasetata yıkımlanmaları sonucu, yıkımlanma ürünlerinden formaldehidin toksik etkiye neden olduğu sanılmaktadır. MCA ve ECA gibi kısa zincirli 1. jenerasyon CA türevlerinin, çok çabuk yıkımlanmaları sonucu dokularda biriken formaldehit miktarı fazla olmakta ve daha yavaş yıkımlanan uzun zincirli 2. ve 3. jenerasyon CA türevlerine göre dokularda oluşturdıkları toksite daha fazla olmaktadır (22).

Uzun yıllar süren çalışmaların ardından karbon atom sayısı fazla, uzun zincirli, dokular için daha az toksik etkiye sahip 2. jenerasyon CA türevleri; izobütil-siyanoakrilat (ICA) ve N-bütil-siyanoakrilat (BCA) geliştirilmiştir (23). ICA ve BCA aynı karbon atomuna sahip olmasına karşın, ICA'nın BCA' dan daha toksik etkiye neden olmasından dolayı 1970 'li yıllarda BCA popülerite kazanarak başta deri ensizyonların kapatılması olmak üzere bir çok cerrahi alanda doku yapıştırıcısı olarak başarıyla kullanılmıştır (18, 22, 23, 84). ABD'de bu yapıştırıcının kullanımına izin verilmemesine karşın başta Kanada ve Avrupa olmak üzere bir çok ülkede Histoacryl® ticari ismiyle doku yapıştırıcısı olarak günümüzde kullanılmaktadır (18, 23).

BCA, bu başarılı kullanımının yanında, düşük gerilme kuvvetine sahip olması, uygulandığı doku yüzeyinde polimerizasyondan sonra gevrek bir yapı kazanarak hareketli bölgelerde, uzun ensizyon ve laserasyonlarda kullanıldığı zaman kırılmaya maruz kalması gibi dezavantajları olduğu bildirilmektedir. Bu nedenlerle son yıllarda performansı geliştirilen daha uzun zincirli bir CA türevi olan ve Dermabond® ticari ismiyle üretilen oktil-siyanoakrilatın (OCA), laserasyonların ve cerrahi ensizyonların kapatılması amacıyla eksternal kullanımına 1998 yılında FDA tarafından izin verilerek

medikal kullanıma sunulmuştur (18, 22). En yeni ve en uzun zincirli 3. jenerasyon CA türevi olan sıvı monomer yapıştırıcı OCA, deri yüzeyindeki nem ile temas edince polimerize olarak deri yüzeyine güçlü bir şekilde bağlanarak normal iyileşme süresince yara dudaklarını bir arada tutar (16, 18, 22). OCA diğer CA türevleriyle karşılaştırıldığında;

- ▶ Üretimi sırasında içine ilave edilen plastiker bir maddeden dolayı kırılgan olmayıp daha esnek bir yapıya sahip olması (6, 18, 22, 34, 84, 85), böylece daha uzun laserasyonların ve ensizyonların kapatılmasına olanak sağlaması (17, 18, 83),
- ▶ Daha uzun zincirli kimyasal yapıya sahip olduğu için dokularda daha yavaş yıkımlanması (22) ve topikal uygulamasına ilişkin toksik ve kanserojenik etkisinin bulunmaması (32, 84)
- ▶ Diğer CA'lar +4 °C' de muhafaza edilmesine rağmen OCA'nın oda ısısında muhafaza edilebilmesi (24)
- ▶ Polimerizasyon sırasında açığa çıkan ısıнын, kısa zincirli CA türevlerinden daha düşük olması (15)
- ▶ 2. jenerasyon BCA'dan 3-4 kez daha fazla gerilim kuvvetine (15, 18, 22, 84, 86-88), kontrol edilebilir polimerizasyon, daha güçlü yapışma ve daha az buharlaşma özelliğine sahip olması gibi avantajlara sahiptir (6).

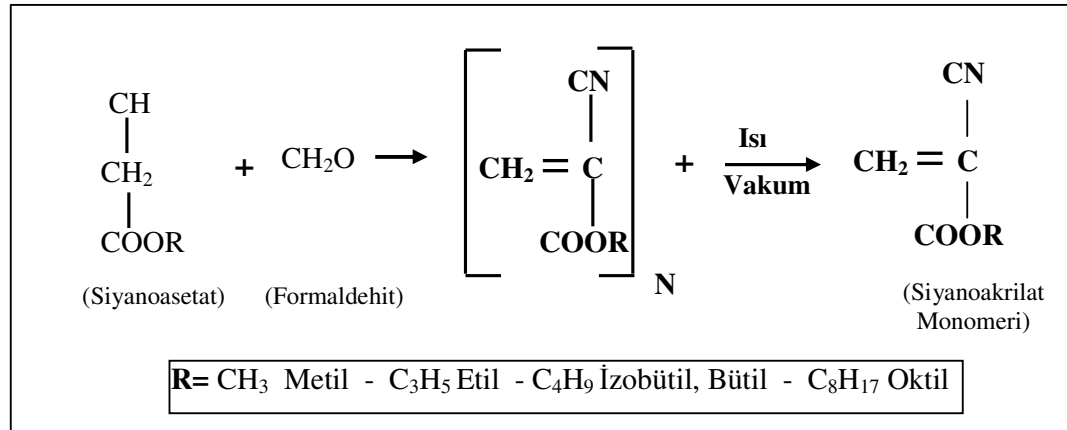
2.4.1. Siyanoakrilatların fiziksel ve kimyasal özellikleri

Alfa-CA' lar, α -siyanoasetat ile formaldehitin (15, 28) Knoevenagel yoğunlaşma reaksiyonu (15) ile oluşan polisiyanoakrilatların depolimerizasyonu ile sentezlenen kimyasal bir yapıştırıcıdır (15, 80). Depolimerizasyon, yüksek ısı altında vakum uygulanmasıyla meydana gelir ve ardından damıtılarak sıvı halde saf monomer CA elde edilir (6, 18, 46). (Şekil 5)

Alkil yan zincirlerinde (-COOR) meydana gelen değişiklik ile CA türevleri (metil, etil, izobütil, bütil, oktil) sentezlenir (17, 20, 81, 89-91). Sentezlenen bu monomerler hızlı polimerize olabilen yapıştırıcı etkisi güçlü bileşiklerdir (81). Alkil grubu yapışma kuvvetinden, siyano grubu yapıştırıcı ile doku proteinlerinin bağlanmasından ve akrilat grubu ise polimerizasyondan sorumludur (90). Teorik olarak

CA' ların polimerizasyonu; serbest radikal, aniyonik ve zwitteriyonik olarak üç farklı mekanizma ile gerçekleşmektedir. Pratikte ortam ısısında çabuk bir şekilde polimerizasyonun başlamasından dolayı CA' ların aniyonik ve zwitteriyonik yol ile polimerize olduğu kabul edilmektedir (84). (Şekil 4). CA' ların polimerizasyonu için nemli ortam gereklidir. Buda bütün yüzeylerde atmosferden kaynaklanan kısmi iyonize su moleküllerinin bulunmasıyla gerçekleşir (81, 91). CA' lar nemli doku yüzeyi ile temas edince (15, 84), su molekülleri gibi zayıf nükleofilik moleküllerin katalize etmesiyle, tercihen aniyonik mekanizma ile hızlı bir şekilde polimerize olarak katılırlar (15, 81, 84, 91, 92) Böylece güçlü bir yapışma gerçekleşir (32, 81, 84, 91).

Polimerizasyon alkil zincirlerinin uzunluğuna göre kontrol edilebilir. Kısa zincirli CA' larda polimerizasyon süresi daha kısa iken , uzun zincirli CA' larda polimerizasyon süresi daha uzundur (90). Polimerizasyon süresinin uzun olması doku yapıştırıcısının daha kontrol edilebilir bir şekilde uygulanmasını sağlar. Polimerizasyon asit veya başka polimerlerin ilavesiyle geciktirilebilir. Yapıştırıcının sağlamlığını, esnekliğini, viskozitesini, ısı dengesini, yapışma direncini ve darbelere karşı sağlamlığını artırmak için yapıştırıcılar içine genel formülasyonun % 10 unu geçmemek şartıyla bazı kimyasal maddeler ilave edilebilir (15).



Şekil 4. Siyanoakrilatların sentezlenme reaksiyonu (20)

Sıvı formdaki CA monomeri nemli deri yüzeyine uygulanınca polimer yapıya geçen CA, katılarak deri yüzeyine sıkıca yapışır ve bir CA köprüsü şekillenerek yara dudaklarını birbirine bağlayıp normal iyileşme süresince bir arada tutar. (33, 80, 90).

Monomer yapıdan polimer yapıya dönüşüm sırasında kısa zincirli CA larda 4°C (15, 20), uzun zincirli CA larda ise 1,5 (46) -2°C lik (6) bir ısı arışı meydana gelir.

Yapışma direkt olarak bağımsız iki mekanizma ile gerçekleşir. Kimyasal veya kovalent bağlanma; CA ile CA' nın uygulandığı yüzey arasında kimyasal reaksiyon sonucu meydana gelir. Doku yüzeyinde bulunan kovalent bağlanma için uygun olan proteinlerin amin grupları bu bağlanmada etkin fonksiyonel gruptur (15, 81, 91). Fiziksel veya mekaniksel bağlanma ise CA yapıştırıcı uygulandığı yüzeye nüfuz ettiği zaman şekillenir ve uygulandığı materyale bağlanır. Bu mekaniksel bağlanma dokularda çok kolay meydana gelir. Yapıştırıcı uygulandığı yüzeyin çatlak ve kanal şeklindeki düzensiz yapılarına girerek hızlıca kenetlenir ve polimerizasyon başlar başlamaz kuvvetlice uygulandığı yüzeye tutunur (15, 81). Sonuç olarak yapıştırıcı ile yapıştırılan yüzey arasında güçlü bir yapışma meydana gelir. Mekaniksel bağlanma kuvveti, uygulandığı yüzeyin morfolojisi ve yapıştırıcının polimer özelliklerine bağlıdır. Pratikte yapıştırıcının uygulandığı yüzeye yapışması, kimyasal ve mekaniksel bağlanmanın kombinasyonu ile gerçekleşir (15). Yapıştırma güçleri uygulama miktarlarından çok, uygulama şekli ile ilgilidir. Kalın bir tabaka şeklinde uygulandıklarında esneklikleri azalır, kırılgenlikleri artar ve yapıştırıcı güçleri büyük ölçüde azalır (81, 91).

2.4.2. Siyanoakrilatların yıkımlanması ve toksitesi

Dokulara uygulanan CA polimerize olup katılaştıktan sonra, doku sıvısı ile temas ederek ters Knoeveagel reaksiyonu ile (15) hidroliz meydana gelerek formaldehit ve alkil siyanoasetat bileşiklerine yıkımlanır (15, 81, 87, 91,). CA polimerlerinin yıkımlanma özellikleri, alkil yan zincirlerinin büyüklüğüne göre yavaş veya hızlı olmaktadır. Yıkımlanma polimerin molekül ağırlığına bağlıdır. Düşük molekül ağırlıklı (kısa alkil yan zincirli) CA polimerleri çok çabuk, yüksek molekül ağırlıklı (uzun alkil yan zincirli) CA polimerleri daha yavaş bir şekilde yıkımlanarak formaldehit salınımına neden olmaktadır (83, 90, 93).

CA dokulara uygulandıkları zaman dokulara karşı toksitesi, polimerizasyon sırasında açığa çıkan ısıdan ve yıkımlanma ürünlerinden meydana gelmektedir (87, 90). CA' ların histotoksik etkisi, alkil yan zincirlerinin uzunluğuna (87, 89, 90), dokuların damarsal yapısına ve kullanılan CA' nın miktarına bağlıdır (87, 89). Uzun zincirli CA

türevlerinin yavaş yıkımlanmaları sonu açığa çıkan formaldehit dokular tarafından tolera edilebilmektedir (89). Kısa zincirli CA türevlerinin hızlı yıkımlanmaları sonucu meydana gelen ürünlerden formaldehitin dokularda birikimi daha fazla olmakta ve fazla miktardaki formaldehit dokular için toksik etki göstererek akut yangı ve ardından da yabancı cisim reaksiyonuna neden olmaktadır (83, 93, 94). Yıkımlanma ürünleri ise yabancı cisim dev hücreleri tarafından fagosite edilmektedir (90).

In vitro olarak hücre kültürlerinde alkil CA' lar prostaglandin ve tromboksan aktivasyonuna neden olan lipid hidroperoksidaz oluşumuna neden olduğu (92, 95), bunun sonucunda hücre zarında oksidatif değişimlere ve erimeye neden olarak, dokularda yangısal reaksiyona ve nekroza yol açtığı bildirilmektedir (95). Asetilsalisilik asit gibi prostoglandin H sentetaz inhibitörlerinin kullanımına bağlı olarak alkil CA' ların sitotoksik etkilerinin azaldığı ifade edilmektedir (92).

CA polimerlerinin yıkımlanma ürünü olan formaldehitlerin tek başlarına histotoksik etkiden sorumlu tutulamayacağı da ifade edilmektedir. Bunun sebebi olarak ta CA polimerlerinin canlı dokularda yıkımlanması sırasında açığa çıkan formaldehit konsantrasyonu oldukça düşük seviyede olduğu için, vücut metabolizması tarafından veya fizyolojik sıvı akışı ile bölgeden uzaklaştırılabileceği ve dokuda birikmesinin önlenebileceği savunulmaktadır. Ayrıca formaldehitin fizyolojik bir metabolit olduğu ve konsantrasyonunun düşük olmasından dolayı canlı organizma için toksik bir etkiye neden olmadığı da belirtilmektedir (15).

CA monomerlerinin doku yüzeyinde polimerizasyonu sırasında lokal ısı artışına bağlı olarak dokularda hafif hasara yol açmaktadır (18, 90). Reaksiyon sırasında meydana gelen ısı artışı dokularda nekroz oluşturacak düzeye ulaşmaz. Dokuya uygulandığı zaman polimerizasyon sırasında kısa zincirli CA' larda yapıştırıcının ısısında 4 °C, uzun zincirli CA' larda ise 2 °C lik bir ısı artışı meydana gelmektedir (15)

MCA'nın in vitro olarak mutajenik etkiye sahip olduğu ifade edilmektedir. Yalnız MCA ve ECA'nın karsinojenik etkisi ile ilgili uzun süreli bir çalışma yoktur (92). MCA'nın ratlara enjeksiyonundan 19 ay sonra hücre proliferasyonu ile ilgili olarak fibrosarkomların geliştiği bildirilmektedir (90).

MCA gibi kısa zincirli CA türevlerinin, uzun zincirli CA türevlerine göre, buharlaşıcı ve göz yaşartıcı etkileri daha fazladır (15, 81). Aynı zamanda bu kısa zincirli türevler, uzun zincirli olanlara göre çok çabuk polimerize olarak daha sert bir yapıda katılaşır. MCA ile yapılan çalışmalar sonucu, dokularda nekroza neden olduğu ortaya konmuştur. Bu yan etkilerin ortaya konmasından sonra, daha yüksek moleküllü CA türevlerinin araştırılması üzerinde durulmuş ve ilk yüksek moleküllü CA türevi olarak BCA ve OCA' lar geliştirilmiştir. Giray ve ark. (26), BCA' sitotoksik etkisini araştırdıkları in vitro çalışmada; BCA'nın hücre kültürlerinde 4. günde hücre ölümü, hücre sayısında azalma, hücrelerde yuvarlaklaşma ve küçülme gibi sitopatik etkiye neden olduğunu belirtmişlerdir.

Toriumi ve ark. (93), kemik greftleri tavşanların sol kulak kıkırdağına BCA ile implante edip, sağ kulakta direkt olarak deri altına BCA enjekte ederek, BCA' nın toksitesini araştırdıkları deneysel çalışmada; kemik greft yerleştirilen kulakta histolojik olarak 30 gün sonra hafif yabancı cisim dev hücre reaksiyonu gözlenirken, direkt deri altı implante edilen kulakta ise orta derecede hem akut yangı hem de yabancı cisim dev hücre reaksiyonunun devam ettiğini saptamışlardır. Araştırmacılar (93), BCA' nın vaskülarizasyonu iyi olan dokularda hafif yangısal reaksiyona, vaskülarizasyonu daha az olan dokularda ise histotoksik etkiye neden olduğunu belirtmektedirler.

ECA ve BCA ile kemik greftleri tavşanların kulak kıkırdaklarına implante edildikten sonra ECA ve BCA'nın toksitesinin araştırıldığı deneysel bir çalışmada; ECA'nın akut yangısal reaksiyona, nekroza ve kronik yabancı cisim reaksiyonuna, BCA'nın ise hafif akut yangısal ve yabancı cisim reaksiyonuna neden olduğu bildirilmektedir (20).

OCA'nın toksik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; kobayların kulak arkasında yapılan ensizyon ile antrotomi operasyonunu takiben 0,1 ve 0,5 ml OCA enjekte edildikten sonra postoperatif 8. haftada yapılan histopatolojik muayenede; 0,5 ml OCA enjekte edilen grupta diğer OCA grubuna ve kontrol grubuna (serum fizyolojik) göre daha fazla fibrozis şekillendiği, çalışma gruplarında birkaç vakada hafif ve orta derecede yabancı cisim reaksiyonu şekillendiği, ancak gruplar arasında önemli fark olmadığı ve hiçbir uygulamada nekroz şekillenmediği ifade edilmektedir. Araştırmacılar

OCA'nın internal kullanımında toksitesinin düşük olmasından dolayı otolojik cerrahide kullanılabileceğini belirtmektedirler (87).

Tavşanların göz konjunktivalarındaki ensizyon OCA ile kapatıldığı bir çalışmada, OCA'nın histolojik olarak minimal doku reaksiyonuna neden olduğu ve OCA'nın tavşan dokuları tarafından iyi tolere edilebileceği kanısına varılmıştır. (24). Ratlarda femoral arter anastomozlarında histopatolojik olarak OCA grubunda dikiş grubuna göre yangısal infiltrasyonun daha az görüldüğü, OCA'nın her hangi bir toksik etkiye neden olmadığı bildirilmektedir (96).

Park ve ark. (16), 6 farklı CA türevlerinin in vitro toksitesini araştırdığı bir çalışmada, OCA'nın diğer derivelere göre daha yavaş yıkımlandığını ve toksik etkisinin minimal olduğunu bildirmektedirler. Bu sonuca göre araştırmacılar tarafından OCA'nın doku yapıştırıcısı olarak kullanılabileceği ifade edilmektedir.

2.4.3. Siyanoakrilatların antimikrobiyel özellikleri

CA' lar başta gram pozitif bakteriler olmak üzere (22), bazı gram negatif bakteriler üzerine antibakteriyel etki gösterdiği bir çok literatürde bildirilmektedir (20, 28, 27).CA' ların antibakteriyel etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte bazı hipotezler ileri sürülmüştür (24).

Polimerizasyon sırasında meydana gelen nem kaybı ve ısı salınımının bakterilerin gelişimini inhibe ettiği tahmin edilmektedir. Ayrıca CA polimerlerinin yıkımlanma ürünlerinin bakterilere karşı sitotoksik etkiye neden olabileceği varsayılmaktadır. Yine CA moleküllerinde bulunan çift bağların bakteri hücre duvarındaki hidroksil ve serbest amino gruplarıyla birleşerek antibakteriyel etkiye neden olduğu sanılmaktadır (27). Bir başka teoriye göre; CA' lar polimer forma döndükten sonra çok güçlü negatif elektrik yüküdür. Gram (+) bakterilerin hücre duvarı ise pozitif yüküdür. Bundan dolayı CA polimerleri gram (+) bakterilerin hücre duvarına etki ederek antibakteriyel etki göstermektedir. Gram (-) bakterilerin lipopolisakkarit membranları hücre duvarını yalıttığı için CA polimerlerinden nispeten etkilenmediği düşünülmektedir (24).

Yavuz ve ark.(25), ECA'nın antibakteriyel etkinliğini araştırdıkları in vitro çalışmada; agar diffüzyon ve agar well diffüzyon yönteminde gram pozitif bakterilere (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*) karşı daha belirgin olmak üzere, gram negatif bakterilere (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) karşı agar diffüzyon yönteminde daha zayıf antibakteriyel etkinlik, agar well diffüzyon yönteminde ise herhangi bir antibakteriyel etkinlik saptanmadığını belirtmektedirler.

Giray ve ark. (26), BCA' nın antibakteriyel etkinliğini araştırdıkları in vitro çalışmada; BCA' nın agar diffüzyon yönteminde gram pozitif ve negatif bakteriler üzerine antibakteriyel etki gösterdiğini ifade etmektedirler. Howell ve ark. (97), kobayların sırt derilerinde BCA ve dikiş ile kapatılan *Staphylococcus aureus* inokule edilmiş laserasyonlarda; BCA doku yapıştırıcısı ile kapatılan yaralarda mikroorganizma sayısının, dikiş ile kapatılan yaralardan anlamlı bir şekilde daha az bulunduğunu belirtmektedirler. Geleneksel yara kapatma metotlarıyla karşılaştırıldığında enfeksiyon oranını azalttığı ifade edilmektedir. OCA' ların ensizyonel yaraların kapatılmasında dikişte olduğu gibi delme işlemi yapılmadığı için yara hattını örterek kontaminasyonu önlediği ve antimikrobiyel etkisinden dolayı da enfeksiyon oranını düşürdüğü belirtilmektedir. Ayrıca OCA' lar uygulandığı yara yüzünü esnek bir film tabakası şeklinde örterek mikroorganizmaların yaraya girmesine engel olmaktadır (23).

Narang ve ark. (84), invitro olarak OCA'ın antimikrobiyel etkisini araştırdıkları çalışmada, agar ortamına ince film tabakası şeklinde uyguladıkları OCA' ın üst yüzeyine inoküle ettikleri *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Aspergillus nigers*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivaris* ve *Clostridium sartagoforme* mikroorganizmalarını 7 günlük inkübasyon sonrasında hiçbir mikroorganizmanın üremediği ve OCA' ın mükemmel bir antimikrobiyel bariyer özelliğine sahip olduğunu savunmaktadırlar.

Domuzlarda kısmi kalınlıkta oluşturulan deri yaralarına ve OCA emdirilmiş pansuman materyallerine *Staphylococcus aureus* veya *Pseudomonas aeruginosa* inoküle edildikten sonra; kontamine yaralar steril OCA emdirilmiş pansuman materyali ile, steril yaralar ise kontamine OCA emdirilmiş pansuman materyali ile kapatılarak

OCA' ın antibakteriyel etkisinin araştırıldığı deneysel bir çalışmada; OCA emdirilmiş kontamine pansuman materyali ile kapatılan yaralarda her hangi bir bakteri üremsi gözlenmezken, kontamine yaraların steril OCA emdirilmiş pansuman materyali ile kapatıldığında ise kontrol gruplarına göre bakteri sayısının azaldığı bildirilmektedir (98).

Quin ve ark. (24), OCA'ın antibakteriyel etkisini araştırdıkları bir çalışmada; kobaylarda *Staphylococcus aureus* ile kontamine ettikleri ensizyonel yaraları, 5/0 polipropilen iplikle basit ayrı dikiş ve OCA ile kapatmışlardır. Sonuç olarak; postoperatif 5. günde çalışma grubunda steril yaraların kontrol grubundan istatistiksel olarak fazla olduğunu, histolojik ve klinik değerlendirmelerde ise çalışma grubunda enfeksiyon oranının kontrol grubundan istatistiksel olarak daha az olduğunu bildirilmişlerdir.

2.4.4. Siyanoakrilatların cerrahide kullanım alanları

Ensizyonel deri yaralarının kapatılması

Yadao ve ark. (99) kedilerde oluşturdıkları deri ensizyonlarını ipek iplik ve ECA ile kapattıktan sonra; klinik olarak doku yapıştırıcı uygulanan yaralara göre ipek iplikle kapatılan yaralarda yangı, kabuk ve skar oluşumu, histopatolojik olarak ise yangısal reaksiyon, kanama, fibroblastik proliferasyonun daha fazla olarak şekillendiğini belirtmektedirler. MCA ve naylon iplikle kapatılan atların skapula bölgesindeki 2 cm uzunluğundaki deri ensizyonların da, klinik ve histolojik olarak yara iyileşmesi yönünden iki grup arasında fark bulunmadığı ve MCA' ın atlarda küçük deri ensizyonlarının kapatılmasında başarıyla kullanılabileceği belirtilmektedir (100).

Borba ve ark. (101), ratların sırt derilerindeki ensizyonel yaraları BCA, ECA ve naylon iplik ile kapattıkları çalışmada; klinik bulguların 3 grupta da aynı olduğunu, histopatolojik olarak ise 7. ve 14. günde BCA ve naylon iplik ile tedavi edilen yaralar arasında fark bulunmadığı, BCA grubunda ECA grubundan daha hafif derecede yangısal reaksiyon ve yabancı cisim reaksiyonu geliştiğini ifade etmektedirler.

Ratlarda laparotomi hattında yapılan ensizyonların ECA, 4/0 ipek iplik (basit ayrı dikiş) ve staple ile kapatıldığı ve histolojik olarak yara iyileşmesi açısından

karşılaştırıldığı bir araştırmada; postoperatif 7. günde bağ doku miktarının ECA grubunda diğer gruplardan istatistiksel olarak fazla olduğu, 7. ve 28. günlerde yangısal reaksiyonun ECA grubunda dikiş ve staple uygulanan yaralara göre istatistiksel olarak az olduğu bildirilmektedir (102).

MCA ve 3/0 naylon iplik (basit ayrı dikiş) ile kapatılan köpek ve kedilerin kostaları üzerindeki deri ensizyonların da, MCA ve naylon ipliğin yara iyileşmesi üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı bir araştırmada; iki grup arasında klinik ve histolojik olarak fark olmadığı ifade edilmektedir. Bu çalışmada araştırmacılar MCA' ın kedi ve köpeklerde deri ensizyonlarının kapatılmasında eksternal olarak kullanılmasında herhangi bir toksik etki oluşturmayacağını savunmaktadırlar (103).

Faria ve ark. (104), ovariohisterektomi sonrası kedilerin ensizyonel deri yaralarını BCA ve 3/0 naylon iplik ile basit ayrı dikiş tekniği uygulayarak kapattıkları bir klinik çalışmada; postoperatif 7.-14. günlerde eritem ve sikatrizasyon gibi klinik bulgular yönünden doku yapıştırıcısı ve dikiş uygulanan vakalar arasında istatistiksel fark bulunmadığını, BCA uygulamasının, operasyon süresini kısaltması, dikiş uygulamasında olduğu gibi tekrar alınmasına gerek duyulmaması ve herhangi bir yan etkiye neden olmaması gibi avantajlar sağladığını belirtmektedirler.

Makady ve ark. (105), laktasyondaki ineklerin meme başlarında deneysel olarak oluşturdukları 4 cm uzunluğundaki tam kalınlıktaki ensizyonların tedavisinde, BCA' ın yeterli bir iyileşme sağladığı, aynı zamanda kolay ve çabuk uygulanması gibi avantajlara sahip olmasından dolayı dikiş uygulamalarına alternatif bir seçenek olabileceği ifade edilmektedir. Başka bir çalışmada ise sığırların meme başlarında deneysel olarak yapılan laserasyonlar CA doku yapıştırıcısı ile kapatılırken, kontrol grubunda ise laserasyonlar açık olarak bırakılmıştır. Sonuç olarak; çalışma grubu laserasyonların % 81' i, kontrol grubunda ise % 37,5' inde 1. derece iyileşme gözlenirken, histopatolojik olarak doku yapıştırıcı uygulanan grupta belirgin bir yabancı cisim reaksiyonunun şekillendiği ifade edilmektedir (106).

Singer ve ark.(34), insanlarda laserasyon ve ensizyon yaralarını standart metotlarla ve OCA ile kapattıkları klinik bir çalışmada; tedavi gerektiren yara açılması, yara enfeksiyonu, ödem, düzensiz yara iyileşmesi ve estetik skar oluşumu gibi

makroskobik bulgular açısından OCA ile diğer kapatma metotları arasında istatistiksel fark olmadığını, OCA'ın daha çabuk uygulanması, yaraların pansuman materyali ile kapatılmaması, dikiş ve stapleler de olduğu gibi dikiş materyallerinin tekrar alınmasına gerek duyulmaması gibi avantajlar sunduğu bildirilmektedir.

Bernard ve ark. (32), dermoid kist ve lipom gibi oluşumlar bulunan çocuklarda, kitleler çıkarıldıktan sonra yaraların bir grubu 4/0 ve 6/0 monofilament iplikle, diğer grup ise OCA ile (derin yaralarda deri altı dikişi uygulanarak) kapatıldıktan sonra, yara açılması ve enfeksiyonun her iki grupta da gelişmediğini, istatistik olarak estetik skar oluşumunda gruplar arasında fark bulunmadığını bildirmektedirler. Yalnız hareketli bölgelerde dikiş uygulamasının estetik skar açısından daha iyi sonuç verdiği kaydedilmektedir. Quinn ve ark. (85), 132 hastada deri ensizyonlarını OCA ile başarılı bir şekilde kapattıklarını ve OCA uygulanan yaralar ile dikiş uygulanan (5/0 monofilament) yaralar arasında klinik bulgular açısından fark olmadığını belirtmektedirler.

Ensizyonel mukoza yaralarının kapatılması

Binnie ve ark. (107), köpeklerin ağız mukozalarındaki ensizyon yaralarında BCA ve ipek ipliğin iyileşme üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında histolojik olarak iyileşmenin 7.gününde ipek ipliğin daha avantajlı olduğunu, 21. günde ise iki grup arasında fark olmadığını ifade etmişlerdir. Doku yapıştırıcısının köpeklerin ağız mukozası için toksik olmadığı ve yapıştırıcıya karşı yabancı cisim reaksiyonu gelişmediğini vurgulamışlardır.

Köpeklerin yanak mukozalarında oluşturulan ensizyon yaraları ipek iplik ve ICA ile kapatıldıktan sonra histolojik olarak doku yapıştırıcısının, epitel proliferasyonunu ve bağ doku oluşumunu bozarak yara iyileşmesini geciktirdiği ve bu yüzden oral mukozada bu doku yapıştırıcısının kullanılamayacağı ifade edilmektedir (108).

Açık yara tedavisi

Davis ve ark. (82), domuzlarda kısmi kalınlıktaki açık yaraların tedavisinde OCA'ın yara iyileşmesine katkılarını araştırdıkları bir çalışmada; OCA ile tedavi edilen yaralardaki reepitelizasyon hızının ve hemostatik etkinin, hidrokolloid pansuman

materyali veya gazlı bez ile kapatılan ve açık bırakılan yaralardan daha iyi olduğunu belirtmektedirler. OCA' ın yaralarda kanamayı önleyerek, nemli bir ortam sağlayarak ve kabuk oluşumunu azaltarak yara iyileşmesini hızlandırdığı ifade edilmektedir.

Singer ve ark. (19), domuzlarda oluşturdukları kısmi kalınlıktaki eksizyonel yaraları, OCA emdirilmiş ve hidrokolloid pansuman materyali ile kapatarak, hidrokolloid ve OCA' ın yara iyileşmesi üzerine etkilerini karşılaştırdıkları bir çalışmada; OCA'ın hidrokolloid pansuman materyali kadar epitelizasyon şekillenmesini hızlandırdığı, OCA ile tedavi edilen yaralarda yabancı cisim reaksiyonunun hidrokolloid uygulanan yaralar ve kontrol grubuna göre daha az şekillendiği, skar derinliğinin ise çalışma gruplarında benzer olduğunu belirtmektedirler. Ayrıca OCA' ın etkili hemostaz sağladığı ve *Staphylococcus aureus* ile kontamine yaralarda antibakteriyel bariyer etki gösterdiği ifade edilmektedir.

Kobaylarda oluşturulan 3 cm çapındaki sıyrıklar sprey şeklinde OCA ve normal pansuman materyali ile kapatılarak OCA'ın yara iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırıldığı deneysel bir çalışmada; klinik ve postoperatif 14. günde yapılan histopatolojik muayene bulgularının (fibroblast aktivasyonu, lenfosit ve eozinofil hücre infiltrasyonunun) çalışma ve kontrol grubunda aynı değerlerde olduğu ifade edilmektedir. Sonuç olarak araştırmacılar, açık yaralara sprey şeklinde uygulanan OCA' ın herhangi bir histotoksik etki oluşturmadığını, yara iyileşmesini engelleyici bir sonuç görülmediğini ve sprey şeklinde uygulanan OCA' ın ideal pansuman materyali olabileceğini belirtmektedirler (109).

Ratlarda yapılan deneysel bir çalışmada; dil mukozasında 6 mm çapında oluşturulan açık yaralar 1. grupta BCA ile tedavi edilirken 2. gruptaki yaralar kontrol grubu olarak herhangi bir tedavi uygulanmadığı, 3. grup ta ise dil mukozasında 6 mm çapında kriyoprob ile kriyo yaraları oluşturularak BCA' ın yara iyileşmesindeki etkisi araştırılmıştır. Araştırma sonucunda; kontrol grubunda meydana gelen kanamaların istatistiksel olarak daha fazla olduğu, postoperatif 7. günde BCA grubunda yangısal hücre infiltrasyonunun daha az olduğu ve epitelizasyonun diğer gruplardan istatistiksel olarak daha hızlı şekillendiği bildirilmektedir. Postoperatif 14 ve 28. günlerde histopatolojik olarak gruplar arasında istatistiksel fark bulunmadığı ifade edilmektedir (110).

Deri greftlerinin fiksasyonu

Tamez ve ark. (111), domuzlarda deri greftlerini, 3/0 krome katgüt ve defekt alanına sprey şeklinde OCA uygulayarak tespit ettikleri bir çalışmada; postoperatif 1 ve 8. haftalarda yangısal hücre infiltrasyonu, yabancı cisim reaksiyonu ve histopatolojik değerlendirmede gruplar arasında istatistiksel fark olmadığını ifade etmektedirler.

Köpeklerde deri ve deri altı tümörlerinin eksizyonundan sonra flepler dikiş ve dikiş+BCA ile fikse edildiği klinik bir çalışmada; BCA'ın herhangi bir inflamasyon reaksiyonuna ve toksik etkiye neden olmadığı, doku yapıştırıcısının uygulamasının kolay olduğu, operasyon süresini kısalttığı, dikiş sayısını azalttığı ve daha iyi estetik skar oluşumuna neden olduğu belirtilmektedir (112).

Kanamamanın kontrol edilmesi

OCA'nın hemostatik etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; domuzların burun mukozasında 4 mm çapında oluşturulan yaralarda OCA'nın etkili bir şekilde hemostaz sağladığı belirtilmektedir (113).

Tavşanların kulak venaları içine OCA ve BCA enjekte edilerek, yapıştırıcıların mide kanamalarında etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada; makroskopik olarak yapıştırıcı enjekte edilen damar bölgelerinde eritem ve ödeme rastlanmadığı, mikroskopik olarak ta iki grup arasında fark olmadığı ve elde edilen sonuçlara göre OCA'ın mide kanamalarının kontrolü amacıyla endoskopik olarak uygulanabileceği belirtilmektedir (114).

Göz cerrahisi

Watte ve ark. (115), köpek ve kedilerde çoğunluğunu stromal ülserlin oluşturduğu çeşitli kornea hastalıklarının tedavisinde BCA' doku yapıştırıcısının kullanıldığı klinik bir çalışmada; % 89 oranında başarı sağlandığını, postoperatif komplikasyon olarak nadiren aşırı korneal vaskülarizasyonun şekillendiğini, CA doku yapıştırıcılarının hayvanlarda, yüzeysel ve stromal kornea ülserlerinde ve küçük keratosel olgularında, güvenli, etkili ve maliyetinin düşük olması gibi avantajlarından dolayı standart tedavi metotlarına alternatif olabileceği vurgulanmaktadır.

Ollivier ve ark. (95), deneysel olarak tavşanların korneaları içine (stroma içine) BCA enjekte ederek ve kornealarda oluşturdukları ülserleri BCA ile kapatarak, BCA'ın kornea ülserlerindeki iyileşmeye katkılarını araştırdıkları bir çalışmada; postoperatif 20. günde BCA enjekte edilen kornealarda serum fizyolojik enjekte edilen kontrol grubuna göre minimal yabancı cisim reaksiyonu şekillendiği, BCA ile tedavi edilen kornea ülserleri ile serum fizyolojik uygulanan kontrol grubu arasında histolojik olarak farkın bulunmadığı ifade edilmektedir. BCA enjeksiyonu sonucu şekillenen yangısal reaksiyonun kornea tarafından tolera edilebileceği ve BCA'ın hayvanlarda kornea ülserlerinin tedavisinde kullanılabileceği belirtilmektedir. Tavşanların korneal ensizyonlarında klinikal ve histopatolojik olarak BCA doku yapıştırıcısının poliglaktin 910 dikiş materyalinden daha iyi sonuç verdiği ifade edilmektedir (116).

Kim ve Gupta (94), tavşanlarda konjunktival ensizyonları OCA ile kapattıktan sonra klinik olarak yangı, yara ayrılması ve enfeksiyon gibi komplikasyonların görülmediğini, histolojik olarak ise, 7. günde yaraların iyileştiğini, subkonjunktival olarak hafif fibrozis ile birlikte birkaç nadiren yabancı cisim dev hücreleri görüldüğünü, 15. günde etrafı minimal fibröz doku ile çevrilmiş birkaç parça OCA pıhtısının subendotelyal bölgede lokalize olduğunu ve yapıştırıcının hafif derecede makrofaj ve dejeneratif yangısal hücre infiltrasyonu ile minimal doku reaksiyonuna neden olduğunu ve OCA'ın konjunktival yaralarda kullanılabileceğini bildirmektedirler. Aynı çalışmada OCA'ın kolay bir şekilde uygulandığı, yarayı tam olarak örterek bakteriyel kontaminasyonu azalttığı ifade edilmektedir.

Gastrointestinal cerrahi

Duarte ve ark. (117) atların kolonlarında gerçekleştirilen enterotomileri, poliglaktin 910 iplik ve BCA ile kapatmışlardır. Postoperatif 7. günde dikiş uygulanan gruptaki yangı reaksiyonunun doku yapıştırıcısı uygulanan gruptan daha fazla olduğu fakat daha sonraki günlerde her iki grupta da granülatöz yangı ve yabancı cisim reaksiyonu şekillendiği ifade edilmektedir.

Kedilerin ince bağırsaklarında enteroplikasyon için 3/0 polidioksanon ve N-bütül CA kullanılarak yapılan bir çalışmada; doku yapıştırıcısı uygulanan olgularda, postoperatif 1. ve 4. haftalarda eozinofil ve çok çekirdekli dev hücreli yoğun yangısal reaksiyona neden olduğu ve aseptik mikro abseler görüldüğü belirtilmektedir (118).

Ratlarda kolon anastomozlarında kontrol grubunda dikiş (6/0 polipropilen) ve çalışma grubunda ise OCA uygulanarak, OCA' ın bağırsak iyileşmesinde etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada; çalışma grubunda postoperatif 7. günde adezyon oluşumunun kontrol grubuna göre daha az olduğu, patlama direnci ve histopatolojik olarak yangısal hücre infiltrasyonu, anjiogenezis, fibroblast aktivitesi ve kollajen birikiminin istatistiksel olarak gruplar arasında fark olmadığı bildirilmektedir (119).

Üriner sistem cerrahisi

OCA' ın üriner sistemdeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada; domuzlarda sistotomi sonrası sidik keselerini OCA, fibrin yapıştırıcı ve dikiş ile kapatıldıktan sonra, yapılan biyomekaniksel ve histopatolojik değerlendirmede, OCA' ın yeterli direnci sağladığı ve yara iyileşmesi üzerine olumsuz bir etkisinin bulunmadığı bildirilmektedir. Bu özelliklerinden dolayı OCA' ın sidik keselerinin kapatılmasında dikiş uygulamalarına bir alternatif olabileceği ifade edilmektedir (120).

Damar cerrahisi

Domuzlarda koroner damarların anastomozlarında kullanılan OCA, postoperatif 35. günde histolojik olarak lokal akut yangı ve sınırlı yabancı cisim dev hücresi görüldüğü, ancak yaygın bir yangı reaksiyonunun gözlenmediği ifade edilmektedir (121). Ratlarda femoral arter anastomozlarında histopatolojik olarak OCA grubunda dikiş grubuna göre yangısal infiltrasyonun daha az görüldüğü, OCA'ın her hangi bir toksik etkiye neden olmadığı bildirilmektedir (96)

Akciğer cerrahisi

Ishizaki ve ark. (122), kedilerde kısmi akciğer lobektomi sonrası, BCA ile kapatılan akciğerlerde klinik, histolojik ve radyolojik olarak BCA' ın etkilerini araştırdıkları çalışmada; BCA'ın kedilerde kısmi akciğer lobektomi sonrası hava sızıntısı ve kanamanın önlenmesi için kullanılabileceğini savunmaktadırlar.

Emboli

CA embolizasyonunun ateş, lokal doku reaksiyonu ve fistülün distal damarlarında emboli şekillenmesi gibi komplikasyonlarına karşın, mükemmel hemostaz sağlaması ve rezeksiyon yapılacak dokunun sınırlarını belirlemesi gibi avantajlara sahip

olmasından dolayı kedilerde periferik arteriovenöz fistül eksizyonunu kolaylaştırdığı bildirilmektedir (123).

2.4.5. OCA' ın deri yaralarının kapatılmasında sağladığı avantajlar

- ◆ Kolay ve hızlı kullanımı sayesinde operasyon süresini kısaltması (28-32)
- ◆ Hemostatik etkiye sahip olması (113, 114),
- ◆ İyileşme esnasında herhangi bir bandaj ve pansuman materyali ile kapatılmasına ihtiyaç duyulmaması (28, 30, 32),
- ◆ Yaygın olan enfeksiyonlara karşı hem antibakteriyel etki göstermesi hem de yaranın kontamine olmasını engellemesi (19, 23, 28, 33).
- ◆ Enfeksiyon (18, 23) ve suya karşı doğal koruyucu bir pansuman materyali olarak görev yapması (18, 30, 31, 84),
- ◆ Yara iyileşmesi sürecinde ortamı nemli tutarak optimal yara pansumanı olarak rol oynaması (28),
- ◆ Dikişlerde olduğu gibi alınmasına gerek duyulmaması ve uygulamadan sonraki 5 ila 10 gün içinde kendiliğinden dökülmesi (28-31, 34),
- ◆ Dikişle karşılaştırıldığında hem enfeksiyon oranı düşük olması (18, 19, 28) hem de doku reaksiyonu daha az şekillenmesi (19),
- ◆ Optimal estetik skar oluşumu sağlaması (30) gibi avantajlar sağladığı bildirilmektedir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Materyal

3.1.1. Hayvan materyali

Bu çalışmada, 12-20 aylık, değişik ırk, cinsiyette ve 2,3 – 2,85 kg canlı ağırlığında 24 adet tavşan kullanıldı. Tavşanlar önceden dezenfekte edilen YYÜ Veteriner Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi bokslarında, ayrı kafeslerde hospitalize edildi. Tavşanlar fizyolojik adaptasyon amacıyla, çalışmadan önce en az bir ay süreyle aynı ortamda barındırıldı. Bu süreçte hayvanlar endo ve ekto parazitlere karşı ilaçlandı. Bu amaçla; selamektin (Stronghold®-Pfizer) 6-12 mg/kg/CA dozunda topikal ve piperazine hexahydrate (Helmipar®-Saba) 150 mg/kg/CA dozunda oral yolla uygulandı. Bu süreç sonunda tavşanların klinik muayeneleri ve parazitolojik kontrolleri yapıldı. Klinik kontrolleri sonrasında, sağlıklı olduğuna karar verilen tavşanlar çalışmaya alındı. Tavşanlar çalışma süresince türlerine özgü yemlerle beslendi ve önlerinde daima su bulunduruldu. Bu çalışma, Y.Y.Ü. Veteriner Fakültesi Etik Kurulu Başkanlığının izni alınarak etik kurallara uygun olarak yürütülmüştür.

3.1.2. Kullanılan aletler

Spektrofotometre	Photometer 5010 - Boehringer Mannheim®
Hassas Terazi	CP-224S – Sartorius®
Su Banyosu	ST-402 - Nüve®
Santrifüj	Rotofix 32 – Hettich®
Distile Su Cihazı	Nüve®
Manyetik Karıştırıcı	Yellowline TTS 2- İKA®
pH Metre	pH 111- Isolab®
Otomatik Pipetler	Scorex®
Soğutucu	Arçelik®
Etüv	Nüve®
Plastik , Cam Laboratuar Malzemeleri ve Süzgeç Kağıdı	

3.1.3. Kullanılan kimyasal maddeler

4-hidroksiprolin	Merck®
Sodyum hidroksit	Sigma®
Sülfürik asit	Carlo Erba®
Sitrik asit monohidrat	Merck®
Susuz sodyum asetat	Merck®
Sodyum N-kloro-p-toluen-sülfonamid trihidrat (Kloramin-T)	Merck®
p-dimetilaminobenzaldehit	Merck®
Perklorik asit	Carlo Erba®
Propan-1-ol	Merck®
Propan-2-ol	Merck®

3.2. Metot

3.2.1. Anestezi Protokolü

Çalışmaya alınan hayvanlara genel anestezi amacıyla, 5 mg/kg/CA dozunda xylazin HCl (Rompun®-BAYER) ve 50 mg/kg/CA dozunda ketamin HCl (Ketamidor®-RICHTERPHARMA AG) aynı enjektöre çekilerek im yolla uygulandı.

3.2.2. Yaraların Oluşturulması

Hayvanların genel anesteziye alınmalarından sonra, bel bölgesinin iki tarafı tıraş edildi ve deri povidion iyot ile dezenfekte edildikten sonra aseptik şartlarda bel omurları çizgisinin iki yanında, birbirine paralel yaklaşık 6 cm uzunluğunda kas dokusuna kadar inen tam kalınlıkta deri ensizyonları oluşturuldu. Oluşan kanamalar gazlı bez ile tamponlanarak kontrol altına alındı. Tüm ensizyonal yaraların deri altı bağ dokusu 3/0 krome katgüt (DOĞSAN®) iplik ile basit sürekli dikiş tekniği ile kapatıldı.

Sağ taraftaki deri ensizyonları (kontrol grubu), 3/0 ipek (DOĞSAN®) iplikle 7 adet basit ayrı dikiş uygulanarak kapatıldı. Sol taraftaki deri ensizyonları ise (çalışma grubu), yara dudakları forseps veya parmaklarla karşı karşıya getirildikten sonra dikiş uygulanmaksızın inorganik doku yapıştırıcısı olan OCA (Dermabond®-ETHİCON)

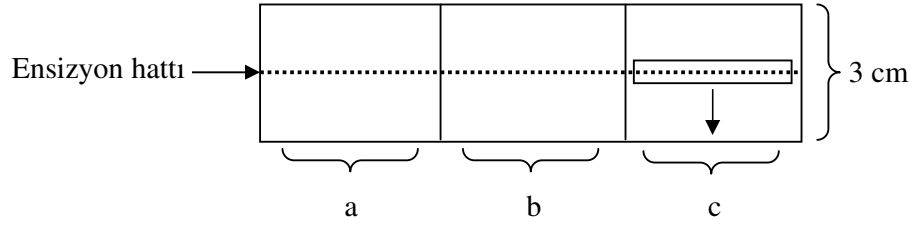
(Şekil 5) insülin enjektörü (17) ile ensizyon hattı boyunca uygulandı ve yapıştırıcının polimerizasyonu için yara dudakları parmaklarla veya forseps ile tutuldu. İlk polimerizasyondan sonra yapıştırıcı bir kez daha ensizyon hattı boyunca ince bir tabaka şeklinde uygulandı. Uygulama sırasında yapıştırıcının yara dudakları arasına kaçmamasına özen gösterildi. Postoperatif olarak sadece dikiş uygulanan yaraların 3 gün pansumanı yapıldı ve tüm yaraların üzerleri kapatılmadı. Ayrıca hayvanlara postoperatif antibiyotik veya antienflamatuvar herhangi bir ilaç uygulanmadı.



Şekil 5. Çalışma grubunda kullanılan OCA yapıştırıcısı

3.2.3. Grupların oluşturulması

Tavşanlar rastgele 6 şarlı 4 gruba ayrıldı. I. grupta 3. gün, II. grupta 7. gün, III. grupta 14. gün ve IV. grupta 21. gün tavşanlar 5 mg/kg/CA dozunda xylazin HCl (Rompun®-BAYER) ve 50 mg/kg/CA dozunda ketamin HCl (Ketamidor®-RICHTERPHARMA AG) ile anesteziye alındı. Ensizyon hattından 3 cm genişliğinde tam kalınlıkta deri parçaları çıkartılarak (Şekil 6) histopatolojik değerlendirme (Şekil 6/a), gerilim direnci (Şekil 6/b) ve hidroksiprolin ölçümü (Şekil 6/c) için 3 parçaya ayrıldı. Hayvanlarda oluşan defektin, deri altı bağ dokusu 3/0 krome katgüt (DOĞSAN®) iplik ile basit sürekli dikiş ve derisi ise 3/0 ipekle basit ayrı dikiş tekniği uygulanarak (DOĞSAN®) kapatıldı.



Şekil 6. Hayvanlarda postoperatif olarak değerlendirme amacıyla çıkarılan deri parçası

3.2.4. Klinik muayene

Operasyondan sonra, makroskopik olarak yara dudaklarındaki yangısal değişiklikler, enfeksiyon şekillenmesi ve yara açılması gibi komplikasyonların yanı sıra skar oluşumu değerlendirilerek fotoğrafları çekildi.

3.2.5. Histopatolojik Muayene

Çalışmanın 3, 7, 15 ve 21 günlerinde OCA ve dikiş uygulanan olgulardan yaralı ve sağlam dokuyu içine alacak şekilde (Şekil 6/a) doku örnekleri alınıp % 10' luk formol solüsyonunda tespit edildi. Doku örnekleri patoloji laboratuvarında; inflamatuvar hücre infiltrasyonu, fibroblast proliferasyonu, anjiogenezis, kollajen gelişimi ile epitelizasyon düzeyi göz önüne alınarak değerlendirildi.

3.2.6. Yara gerilim direncinin ölçülmesi

Postoperatif 7., 14. ve 21. günlerde kontrol ve çalışma grubu yaralarının gerilim dirençleri, numuneler alınır alınmaz Borden ve ark. (124) kullandığı mekanik tansiyometre ile ölçüldü. Yara gerilim direnci ölçümü için Şekil 6/b' deki deri numunesi yaklaşık 10 mm eninde kesilerek bir ucu sabit mengeneyle diğer ucu ise bir klemp veya mengeneyle sıkıca tutturuldu. Sabit olmayan mengenenin veya klempin altına bir pet şişe bağlandı. Daha sonra serum şişesinden serum seti ile pet şişeye yara dudakları tamamen ayrılınca kadar saniyede yaklaşık 5 ml su verildi. Ardından kopan deri numunesine bağlı mengene veya klemp ve pet şişe tartılarak yaranın gerilim direnci aşağıdaki formül (125) ile hesaplandı.

$$\text{Yara Gerilim Direnci} = \frac{\text{Yara dudaklarını ayırmak için harcanan kuvvet (gr)}}{(\text{Deri numunesinin}) \text{ Kalınlığı (mm)} \times \text{Genişliği (mm)}}$$

3.2.7. Hidroksiprolin tayini

Kontrol ve çalışma grubu yaralarından (Şekil 5/c), postoperatif 3, 7, 14 ve 21. günlerde alınan deri numuneleri serum fizyolojik içinde -18°C de doku hidroksiprolin miktarı ölçümü yapılacağı güne kadar saklandı. Oda ısısında bekletilerek erimesi sağlandıktan sonra yaş ağırlıkları hassas elektronik terazide tartılarak; 105°C de sülfürik asitle hidrolize edilmesi, süzülmesi ve hidroliz ürününün seyreltilmesi; hidroksiprolinin kloramin T ile yükseltgenmesi ve p-dimetilaminobenzaldehidle oluşan renkli bileşiğin, fotometrik olarak ölçülmesi prensibine dayanan metot ile ölçüldü (126).

A-Kullanılan çözeltilerin hazırlanışı

Sülfürik asit çözeltisi (H_2SO_4), (yaklaşık 3 mol/l): Balon jojeye 375 ml distile su konuldu. Üzerine yavaşça çalkalayarak, 160 ml konsantre sülfürik asit ($\rho_{20}=1,84 \text{ g/ml}$) ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında soğutuldu ve distile su ile 1 lt' ye tamamlandı.

Tampon çözeltisi (pH=6,6): 2,6 g Sitrik asit monohidrat, 1,4 g Sodyum hidroksit ve 7,8 g Susuz sodyum asetat 50 ml suda çözündürdükten sonra, kantitatif olarak 100 ml'lik ölçülü balona aktarıldı. Üzerine 25ml propan-1-ol ilave edildi ve 100 ml' ye distile su ile tamamlandı.Çözeltinin pH'sı pH metre ile 6,6' ya ayarlandı.

Kloramin - T reaktifi: 1,41 g sodyum N-kloro-p-toluen-sülfonamid trihidrat (kloramin-T), 100 ml tampon çözeltide çözülerek hazırlandı

Renk reaktifi: Renk reaktifini hazırlamak için, 10,0 g p-dimetilaminobenzaldehit, 35 ml perklorik asit çözeltisinde çözüldükten sonra 65 ml propan-2-ol yavaşça ilave edildi.

Hidroksiprolin stok çözeltisi: Stok çözeltiyi hazırlamak için 5 mg, 4-hidroksiprolin- α -karbonik asit (hidroksiprolin), 10 ml. suda çözüldü. Sülfürik asit çözeltisinden 1 damla ilave edildi ve su ile işaret çizgisine kadar tamamlandı. Stok

çözeltiden 5 ml, 50 ml. lik ölçülü balona aktarıldı ve distile su ile işaret çizgisine kadar tamamlandı. Bu çözeltiden 1 ml, 2 ml, 3 ml ve 4 ml alınarak ayrı ayrı 10 ml.lik ölçülü tüplere konuldu ve distile su ile işaret çizgilerine kadar tamamlanarak standard hidroksiprolin çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltilerin hidroksiprolin derişimleri, sırasıyla 0,5 µg/ml, 1 µg/ml, 1,5 µg/ml, 2 µg/ml.'ye tekabül etmektedir.

B-Hidroksiprolin ölçümü

Deri numunelerinin ölçümü: Şekil 6/c'deki gibi ensizyon hatlarından alınan deri numuneleri ölçümün yapılacağı güne kadar serum fizyolojik içerisinde -18°C ' de muhafaza edildi. Yaş deri numuneleri tartılarak miktarları kaydedi. Numunelerden deney tüplerine eşit miktarlarda konarak üzerlerine sülfürik asit çözeltisi ilave edildi ve 1 gece etüvde 105°C de bekletildi. Ardından sıcak tüp içerikleri süzgeç kağıdından süzülerek su ile dilüe edildi. Dilüe hidroliz ürünleri deney tüplerine aktarılıp üzerine kloramin T reaktifi ilave edilerek oda ısısında 20 dakika bekletildi. Daha sonra tüplere renk reaktifi eklenip ağızları alüminyum folye ile kapatılarak 20 dakika 60°C deki su banyosunda bekletildikten sonra deney tüpleri 3 dakika akar su altında soğutularak oda ısısında 20 dakika bekletildi. Deney tüplerinden alınan numuneler tek kullanımlık spektrofotometre küvetlerine aktarılarak, spektrofotometrede 558 ± 2 nm deki absorbansı suya karşı ölçüldü.

Tanık deney: Deri numunelerinin ölçümü için alınan hidroliz ürünü yerine, deney tüplerine su konularak aynı işlemler yapıldı.

Kalibrasyon grafiği: Deri numunlerinin ölçümü için alınan hidroliz ürünü yerine, deney tüplerine hidroksiprolin standard çözeltilerinin her birinden deney tüplerine konarak aynı işlemler uygulandı.

Hesaplama: Tanık deneyde ölçülen absorbans değeri , numune çözeltisindeki absorbans değerinden çıkarılarak elde edilen değerlere karşılık gelen hidroksiprolin derişimi kalibrasyon grafiğinden okunarak hidroksiprolin derişimi saptandı. Daha sonra her bir deney numunesi için hidroksiprolin miktarı (Wh), kütlece yüzde olarak hesaplandı.

3.2.8. İstatistiksel analizler

Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel değeriendirilmesi; OCA ve dikiş ile kapatılan yaralar arasındaki istatistiksel farkın belirlenmesi için independent t testi ile SPSS İstatistik Paket Programı (127) kullanılarak yapıldı.

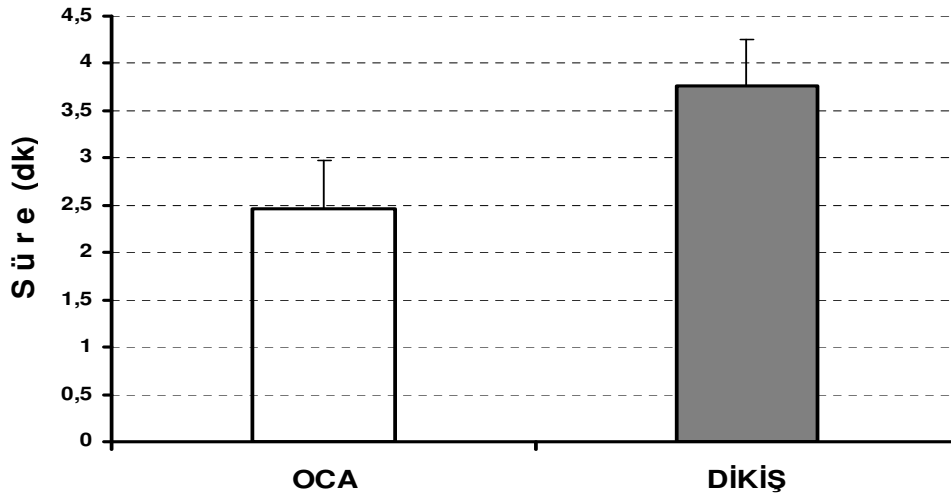
4. BULGULAR

4.1.Klinik Bulgular

Ensizyonların kapatılmasında OCA uygulaması, dikiş işlemlerine göre daha kolay ve uygulama zamanı daha çabuk olarak saptandı. Bir ensizyonu OCA ile kapatmak için geçen süre dikiş ile kapatma metodundan istatistiksel olarak daha kısa olduğu gözlemlendi ($P<0,001$) (Tablo 4, Şekil 7). Ayrıca doku yapıştırıcısını uygulamak için, dikiş uygulamasında gerekli olan cerrahi aletlere de ihtiyaç duyulmadı.

Ensizyonları kapatma metotları	Geçen süre	
	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	P
OCA (n=24)	2,47 $\pm$ 0,83	<0,001
Dikiş (n=24)	3,76 $\pm$ 0,97	

Tablo 4. Ensizyonların kapatılma süreleri



Şekil 7 . Ensizyonların kapatılma süreleri

OCA ile yara kapatma metodunda, doku yapıştırıcısı ensizyon hattına uygulandıktan 30-40 sn sonra polimerizasyon şekillendi. Yapıştırıcının ince bir film tabakası şeklinde ensizyon hattını örtterek yara dudaklarını karşılıklı olarak bir arada

tuttuğu tespit edildi. Literatürlerde (18, 30, 31, 84), OCA uygulandıktan sonra yaraların korunması için pansuman materyaline gerek olmadığı belirtilmektedir. Bu nedenle OCA ve dikiş ile kapatılan yaraları eşit koşullarda değerlendirmek için, her hangi bir pansuman materyali kullanılmamıştır. OCA doku yapıştırıcısı uygulanan yaralara postoperatif dönemde herhangi bir işlem yapılmadı. Buna karşın dikiş ile kapatılan yaralara 3 gün süreyle pansumanı uygulandı. Dikiş uygulanan yaralarda iplikler postoperatif 7. günde alındı. Operasyonlardan sonra 4-6 saat içinde, anesteziye bağlı olduğu düşünülen, III. ve IV. gruplardan birer tavşan öldü. III. ve IV. gruplarda OCA ve dikiş uygulanan 5 yara (n=5) değerlendirildi.

Dikiş ile kapatılan yaralarda postoperatif 3. günde; yara dudakları arasında yer yer pıhtı gözlemlendi. Ayrıca iplik çevresinde hafif yangısal reaksiyon saptandı. (Şekil 7) OCA ile kapatılan yaraların çoğunluğunda yangısal reaksiyon gözlenmezken, bazı olgularda birkaç noktada yara dudakları arasında pıhtı belirlendi. Kontrol grubuna göre de daha az ödeme rastlandı (Şekil 9).

Postoperatif 7. günde kontrol grubu yaralarda; ensizyon hattı üzerinde birkaç noktada ve /veya yer yer nekrotik yara kabuğu kalıntıları gözlemlendi. Nekrotik kabuk olmayan bölgelerde epitelizasyon görüldü (Şekil 10). OCA uygulanan yaralarda ise epitelizasyonun dikiş uygulanan yaralara göre daha iyi olduğu, ayrıca birkaç olguda ensizyon hattı boyunca birkaç noktada yara kabuğu oluştuğu gözlemlendi. Yara hattının kontrol grubuna göre daha düzenli olduğu ve uygulanan doku yapıştırıcısının yara bölgesinden dökülmeye başladığı saptandı (Şekil 11).

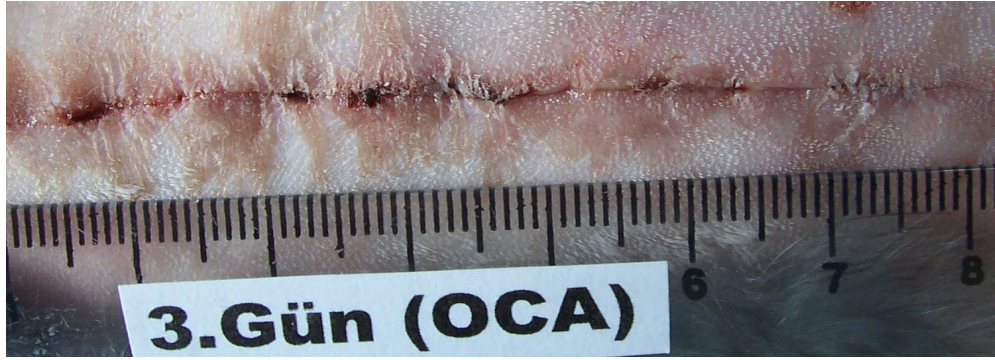
Postoperatif 14. günde dikiş ile birleştirilen yaralarda epitelizasyon tamamlanmıştı fakat bazı bölgelerde nekrotik yara kabuğu oluşumu hala devam ediyordu (Şekil 12). OCA uygulanan yaralarda ise; epitelizasyonun kontrol grubundan daha erken sürede tamamlandığı ve doku yapıştırıcısının tamamen dökülmediği gözlemlendi. Epitelizasyonun dikiş grubuna göre daha erken tamamlandığı ve düzgün olduğu saptandı (Şekil 13).

Postoperatif 21. günde OCA uygulanan yaralarda dikiş uygulanan yaralara göre skar dokusunun yer yer daha iyi olduğu, kimi alanlarda ise benzer özellikler taşıdığı görülmüştür. Uygulanan yapıştırıcının hala deri yüzeyinde belirli alanlarda dökülmediği

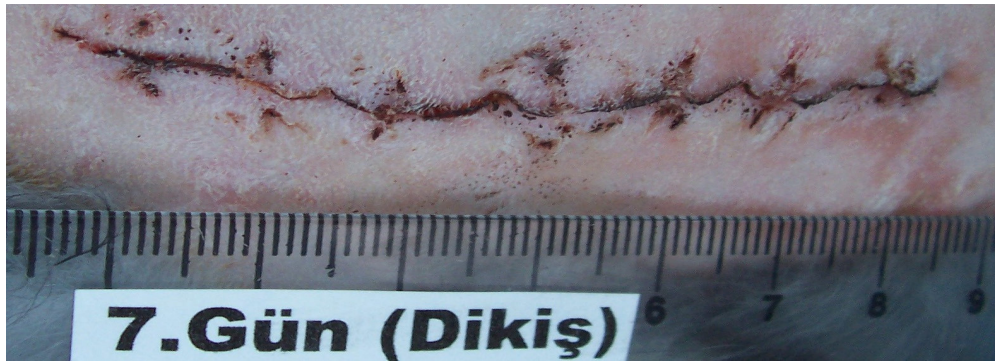
saptandı (Şekil 14-15). Hem çalışma hem de kontrol grubu yaralarda yara iyileşmesi sürecinde enfeksiyon, tedavi gerektirecek yara açılması ve belirgin bir yangısal reaksiyon gözlenmedi.



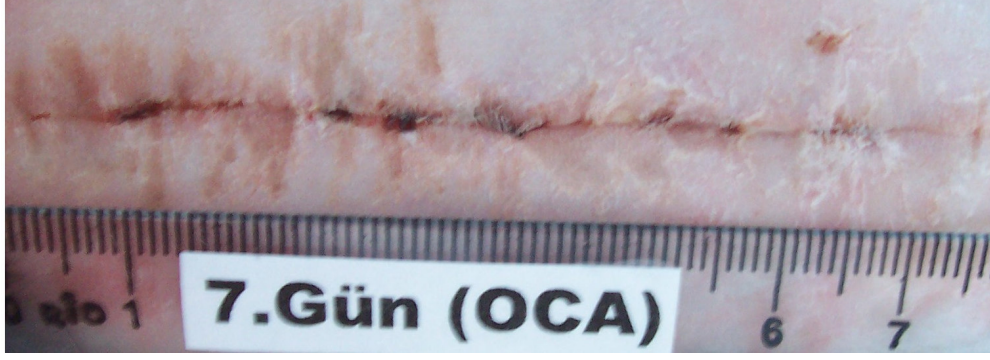
Şekil 8. Dikiş grubunda postoperatif 3. günde yaranın görünümü



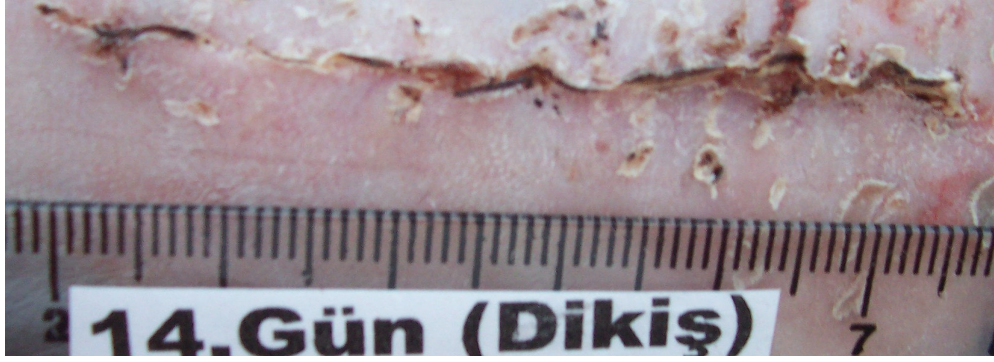
Şekil 9. OCA grubunda postoperatif 3. günde yaranın görünümü



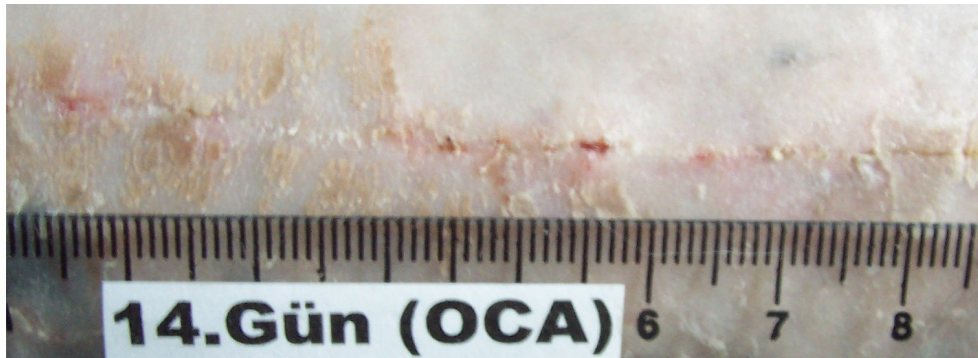
Şekil 10. Dikiş grubunda postoperatif 7. günde yaranın görünümü



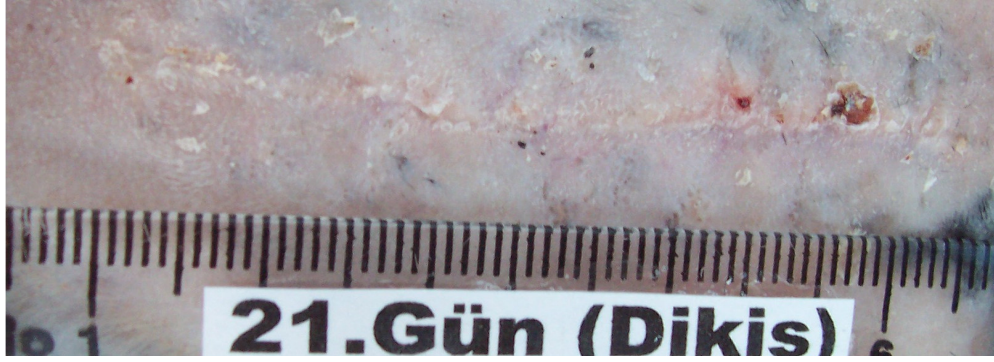
Şekil 11. OCA grubunda postoperatif 7. günde yaranın görünümü



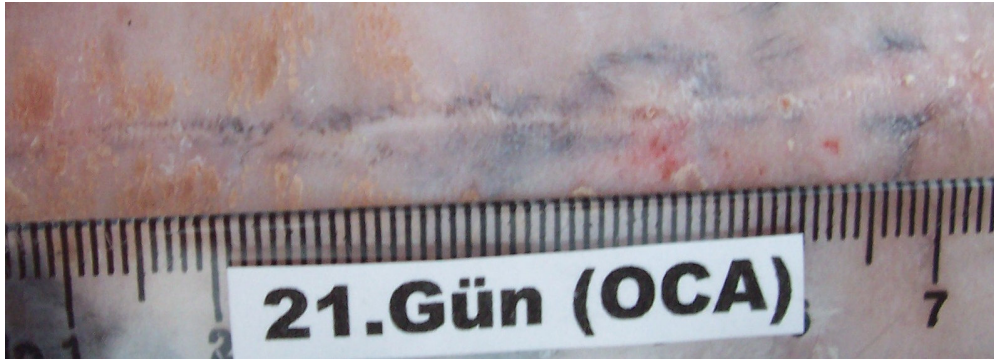
Şekil 12. Dikiş grubunda postoperatif 14. günde yaranın görünümü



Şekil 13. OCA grubunda postoperatif 14. günde yaranın görünümü



Şekil 14. Dikiş grubunda postoperatif 21. günde yaranın görünümü



Şekil 15. OCA grubunda postoperatif 21. günde yaranın görünümü

4.2. Histopatolojik bulgular

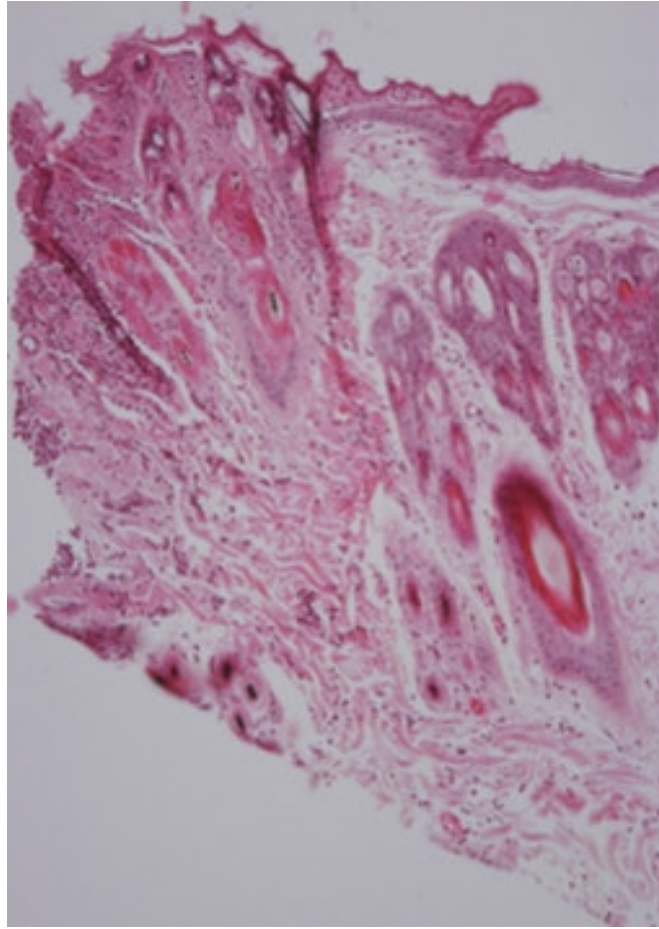
Yara iyileşme sürecinin 3, 7, 14 ve 21. günlerde alınan doku örneklerinin histopatolojik incelenmesinde; akut yangısal reaksiyon, anjiogenezis, fibroblast proliferasyonu, kollajen sentezi, granülasyon doku gelişimi ve epitelizasyon ile ilgili morfolojik değişiklikler değerlendirildi.

Postoperatif 3. günde; dikiş grubunda lamina epitelyalisten itibaren, ensizyon hattının her iki yanında yoğun nötrofil lökositlerden oluşmuş akut yangısal reaksiyon ve yer yer kanama odakları görüldü. OCA grubunda ise; dikiş grubuna göre akut yangısal reaksiyonun ve kanama odaklarının daha az olduğu gözlemlendi (Şekil 16).

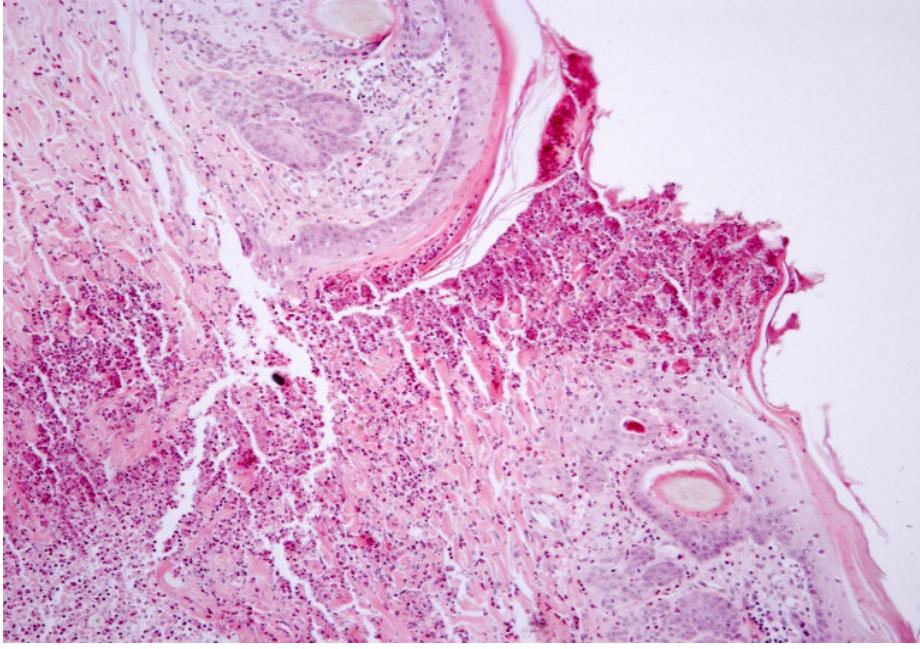
Postoperatif 7. günde; OCA grubunda epitelyal rejenerasyon olmasına rağmen epidermiste ensizyon hattının kapanmadığı, ama yara kenarlarının birbirine yakın ve düzgün olduğu görüldü. Lamina epitelyalis ve lamina propriada kısmen sağlam nötrofil lökositlerinde bulunduğu, kromatinden zengin nekrotik bir yapının olduğu saptandı. OCA grubunda nekrozun ve yangısal reaksiyonun, dikiş grubuna göre oldukça az olduğu gözlemlendi. Lamina propriada endotel hücre ve fibroblast proliferasyonu izlendi (Şekil 17). Dikiş grubunda; epitel rejenerasyon olmasına rağmen lamina epitelyalis'te ensizyon bölgesinin henüz açık olduğu saptandı. Lamina epitelyalis üzerinde ve lamina epitelyalisten başlayıp, tunika serozaya kadar uzanan ensizyon hattı boyunca geniş nekrotik alanlar gözlemlendi. Eozinofilik görünümdeki bu alanlarda kistik yapılar mevcuttu. Nekroz çevresinde yoğun yangısal eksudat ve şiddetli kanama odaklarına rastlandı. Lamina propriada endotel hücre ve fibroblast proliferasyonu gözlemlendi. (Şekil 18).

Postoperatif 14. günde; OCA grubunda, ensizyon hattının tamamen kapandığı ve epitelizasyonun tamamlandığı görüldü. Lamina propria, fibroblastlardan zengin, kronik granülasyon dokusu ile dolduğu ve çok az sayıda nötrofil lökosit infiltrasyonu gözlemlendi. (Şekil 19). Dikiş grubunda ensizyon bölgesinde epidermiste rejenerasyonun şekillendiği ve epitelizasyonun tamamlandığı, bazı alanlarda ensizyon hattının çevresinde sağlam epidermis tabakasının üzerinde ve kısmen de epitelyum içine doğru uzanan az miktarda nekrotik dokunun varlığı gözlemlendi. Lamina propriada yoğun endotel proliferasyonu ve fibrosit ve fibroblastlarca zengin bağdoku hücrelerinden oluşan kronik granülasyon dokusu gözlemlendi. Bağ doku aktivasyonunun OCA grubundan biraz daha iyi olduğu ve akut yangı hücrelerinin OCA grubundan az olduğu saptandı (Şekil 20).

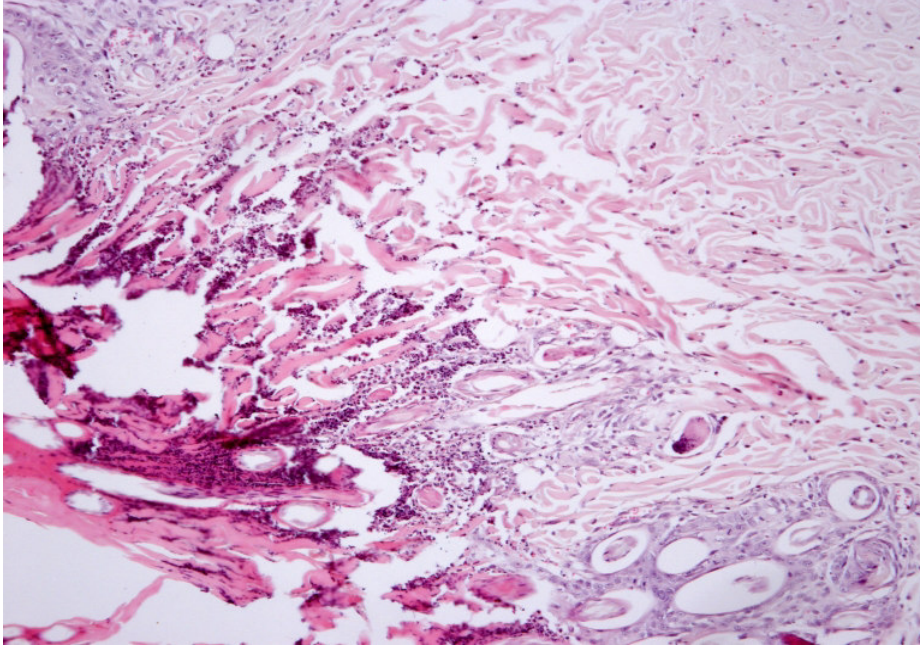
Postoperatif 21. günde; her iki grupta da epidermiste rejenerasyonun tamamlandığı görüldü. Dermiste ensizyon uygulanan bölgede bağ doku hücreleri, lümeni boş çok sayıda kapillar damar ve kollajen ipliklerden oluşmuş kronik granülasyon dokusu şekillendiği izlendi. OCA grubunda epitelizasyonun dikiş grubuna göre daha düzgün şekillendiği ve fibroblast proliferasyonu gözlemlendi. Dikiş grubunda fibrosit proliferasyonunun ve kollajen yapının OCA grubuna göre biraz daha zengin olduğu saptandı (Şekil 21-22).



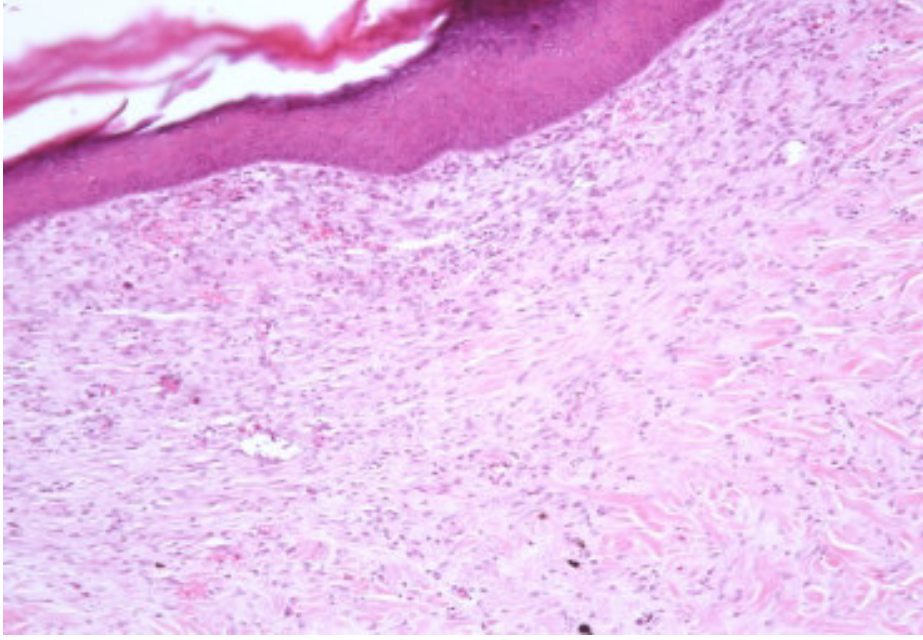
Şekil 16. OCA grubunda postoperatif 3. günde yaranın histopatolojik görünümü (H.E X 200)



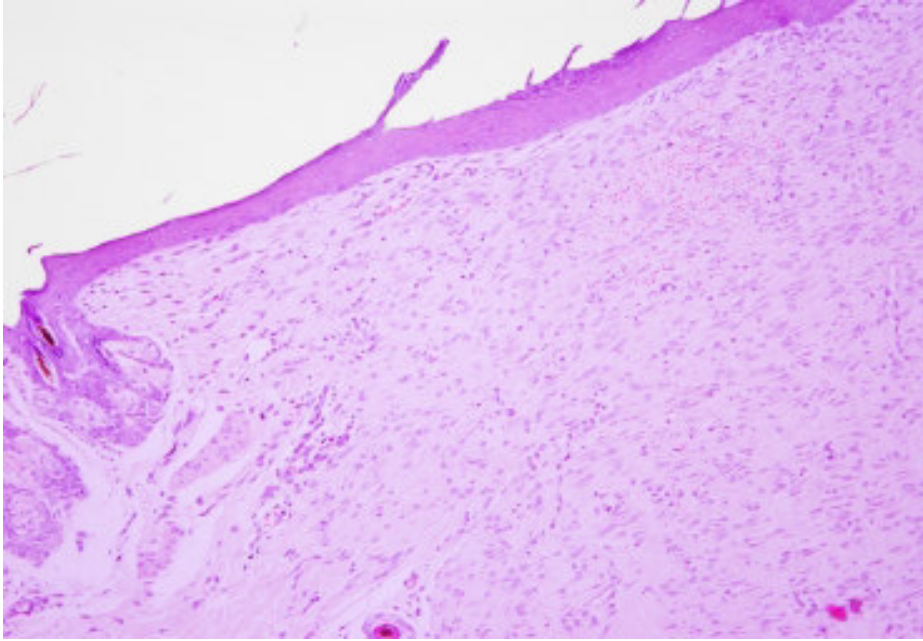
Şekil 17. OCA grubunda postoperatif 7. günde yaranın histopatolojik görünümü (H.E X 100)



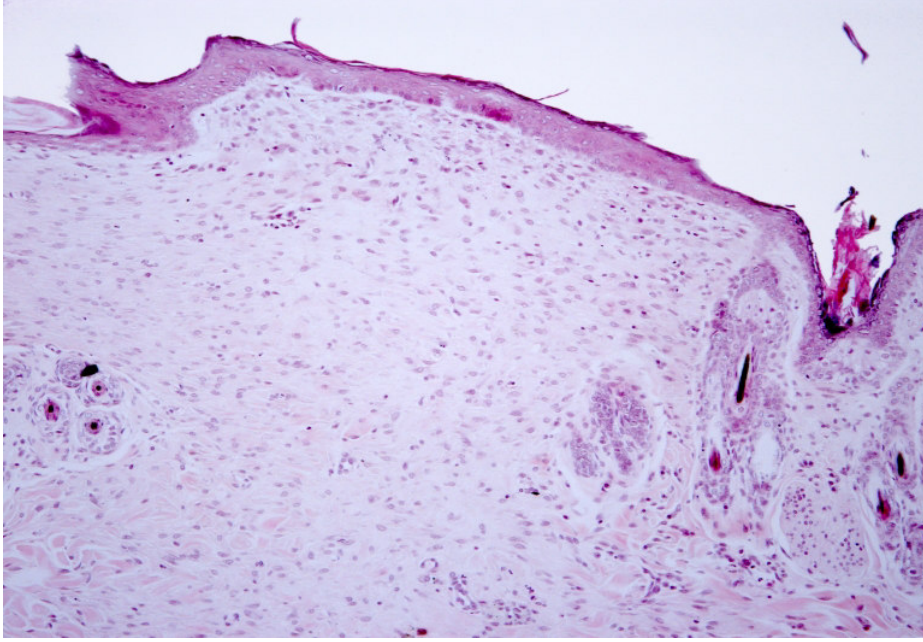
Şekil 18. Dikiş grubunda postoperatif 7. günde yaranın histopatolojik görünümü (H.E X 200)



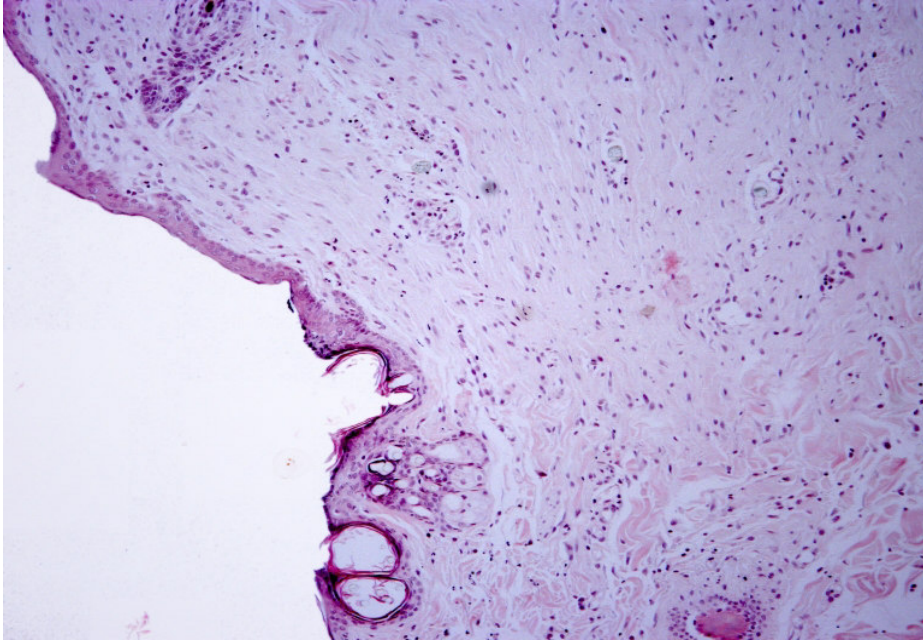
Şekil 19. OCA grubunda postoperatif 14. günde yaranın histopatolojik görünümü (H.E X 200)



Şekil 20. Dikiş grubunda postoperatif 14. günde yaranın histopatolojik görünümü (H.E X 200)



Şekil 21. OCA grubunda postoperatif 21. günde yaranın histopatolojik görünümü (H.E X 200)



Şekil 22. Dikiş grubunda postoperatif 21. günde yaranın histopatolojik görünümü (H.E X 200)

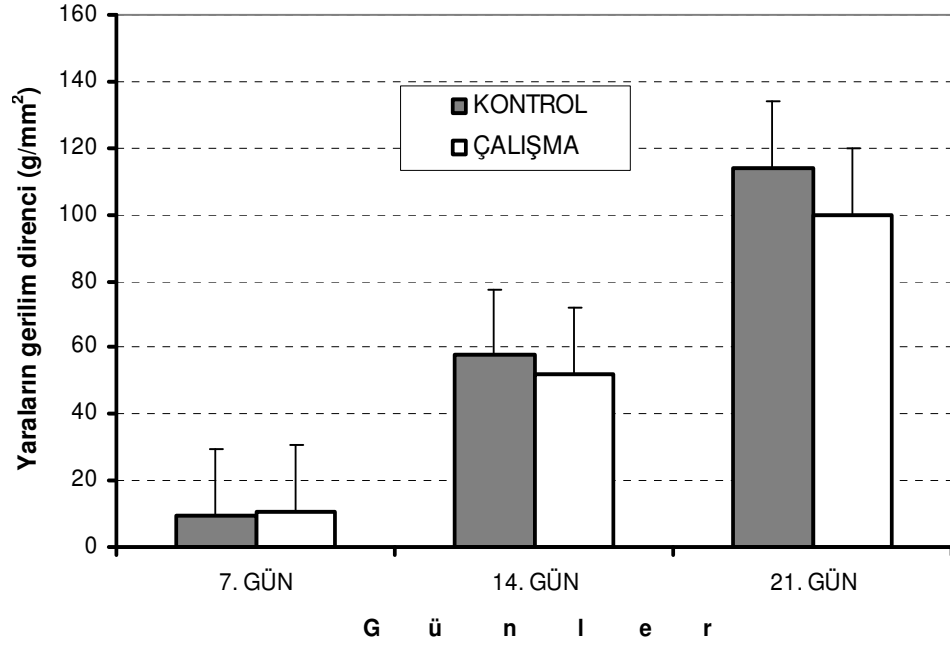
4.3. Yara gerilim direnci bulguları

Postoperatif 7., 14. ve 21. günlerde, çalışma ve kontrol grubu yaralara ait gerilim direnci tablo 5’de verilmiştir. Yara gerilim direnci incelendiğinde postoperatif 7. günde çalışma grubu yaraların gerilim direnci ($10,58 \pm 0,61 \text{ g/mm}^2$) ile kontrol grubu yaraların gerilim direnci ($9,23 \pm 0,74 \text{ g/mm}^2$) arasında istatistiksel olarak fark olmadığı saptandı. Postoperatif 14. günde ise, kontrol grubu yaraların gerilim direncinin ($57,61 \pm 2,63 \text{ g/mm}^2$), çalışma grubu yaraların gerilim direncinden ($52,23 \pm 2,11 \text{ g/mm}^2$) fazla olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Postoperatif 21. günde ise, çalışma grubu yaraların gerilim direnci ($99,71 \pm 5,06 \text{ g/mm}^2$), kontrol grubu yaralardan ($113,79 \pm 6,44 \text{ g/mm}^2$) düşük olmasına karşın istatistiksel olarak önem arz etmedi (Tablo 5, Şekil 23, 24)

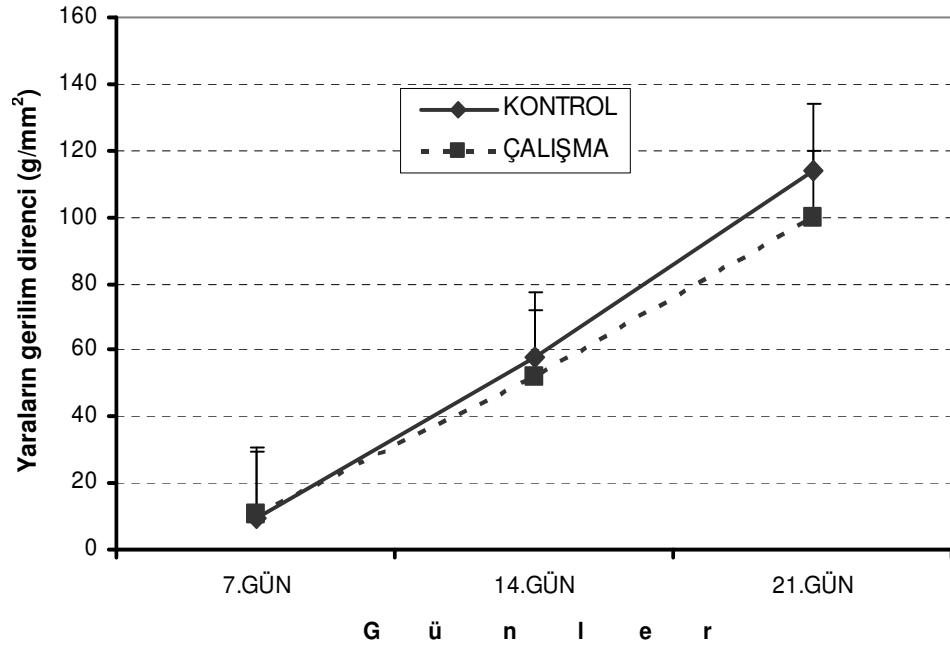
Tablo 5. Postoperatif 7., 14. ve 21. günlerde çalışma ve kontrol grubu yaralara ait gerilim direnci (g/mm^2)

	Kontrol Grubu $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Çalışma Grubu $\bar{X} \pm S\bar{x}$	P
7. gün	$9,23 \pm 0,74$	$10,58 \pm 0,61$	0,192
14. gün	$57,61 \pm 2,63$	$52,23 \pm 2,11$	0,150
21. gün	$113,79 \pm 6,44$	$99,71 \pm 5,06$	0,124

Yara gerilim direnci 7-14. günler arasında, kontrol grubunda yaklaşık olarak 6 kat, çalışma grubunda 5 kat artarken, 14-21. günler arasında her iki grupta 2 kat artış saptanmıştır.



Şekil 23. Postoperatif 7., 14. ve 21. günlerde çalışma ve kontrol grubu yaralara ait gerilim direnci (g/mm²)



Şekil 24. Postoperatif 7., 14. ve 21. günlerde çalışma ve kontrol grubu yaralara ait gerilim direnci (g/mm²)

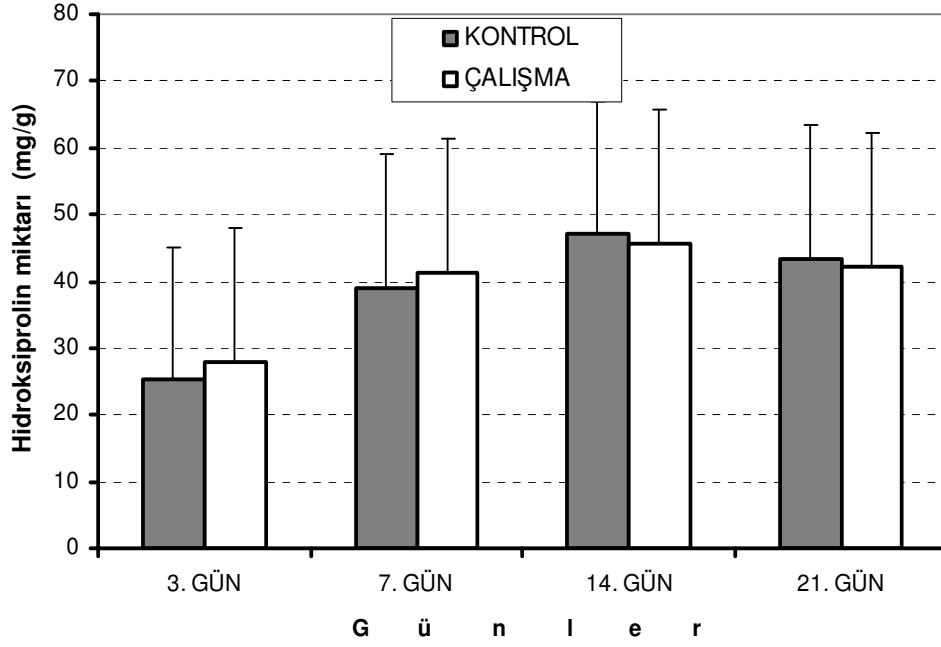
4.4. Hidroksiprolin bulguları

Postoperatif 3., 7., 14. ve 21. günlerde, çalışma ve kontrol grubu yaralara ait hidroksiprolin miktarı tablo 6'da verilmiştir. Yaraların hidroksiprolin miktarı incelendiğinde; postoperatif 3. günde çalışma grubu yaralarda ($28,03 \pm 0,95$ mg/g) kontrol grubu yaralara ($25,22 \pm 0,77$ mg/g) göre istatistiksel olarak fazla bulundu ($P < 0,05$). Postoperatif 7. günde, çalışma grubu yaralarda ($41,38 \pm 0,87$ mg/g) kontrol grubu yaralara ($38,99 \pm 0,41$ mg/g) göre fazla olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($P < 0,05$). Postoperatif 14-21. günlerde kontrol grubu yaralarda ($47,03 \pm 0,70$ - $43,48 \pm 1,13$ mg/g) çalışma grubu yaralardan ($45,62 \pm 0,77$ - $42,16 \pm 1,07$ mg/g) fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak önemli bulunmadı (Tablo 6, Şekil 25, 26)

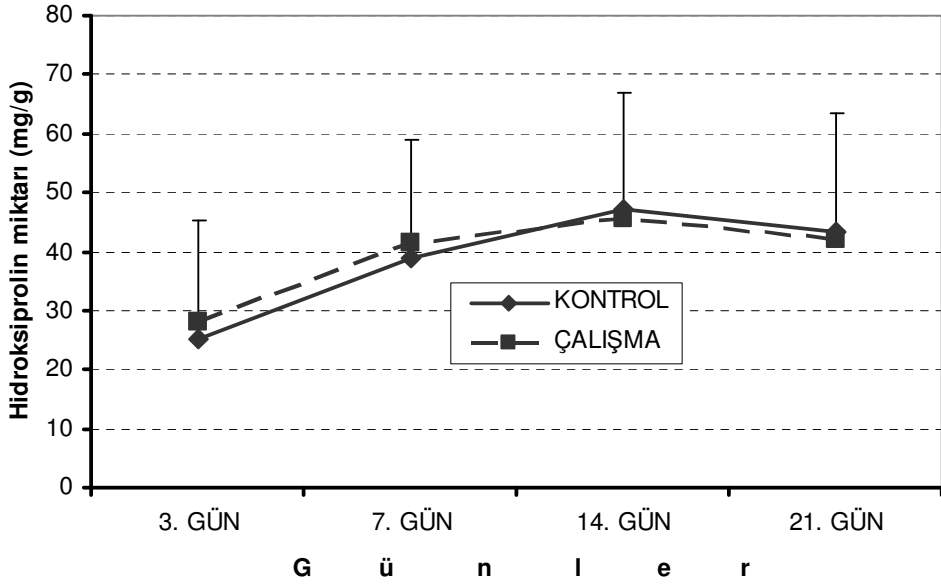
Tablo 6. Postoperatif 3., 7., 14. ve 21. günlerde çalışma ve kontrol grubu yaralara ait hidroksiprolin miktarı (mg/g)

	Kontrol Grubu $\bar{X} \pm S\bar{x}$	Çalışma Grubu $\bar{X} \pm S\bar{x}$	P
3. gün	$25,22 \pm 0,77$	$28,03 \pm 0,95$	$<0,05$
7. gün	$38,99 \pm 0,41$	$41,38 \pm 0,87$	$<0,05$
14. gün	$47,03 \pm 0,70$	$45,62 \pm 0,77$	0,106
21. gün	$43,48 \pm 1,13$	$42,16 \pm 1,07$	0,74

Yaraların hidroksiprolin miktarının 3-7., 7-14. günler arasında çalışma ve kontrol grubunda artış gözlenirken, 14-21. günler arasında ise azalma gözlemlendi.



Şekil 25. Postoperatif 3., 7., 14. ve 21. günlerde çalışma ve kontrol grubu yaralara ait hidroksiprolin miktarı (mg/g)



Şekil 26. Postoperatif 3., 7., 14. ve 21. günlerde çalışma ve kontrol grubu yaralara ait hidroksiprolin miktarı (mg/g)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yara sağaltımı, hekimlik tarihinin başlangıcından bu yana araştırmacıların başlıca uğraş alanı olmuştur. Bütünlüğü ve sağlığı bozulan bir dokunun en düşük maddi kayba yol açacak şekilde birleştirilip devamlılığı ve fonksiyonelliğinin geri kazandırılması cerrahinin en önde gelen amaçlarından biridir (3). Günümüzde dikiş ipliklerinin, cerrahide bilinen bir yeri ve yara onarımında kullanım alanı olmasına rağmen; doku uyumsuzluğuna bağlı granülom ve fistül oluşumu, paronşim dokularda kesilme, lümenli organlarda sızıntı oluşumu, emilen dikiş materyallerinin erken emilmesine bağlı olarak yarada açılma (4, 5, 79), dikişlerin sıkı uygulanması sonucu dokularda işemi oluşumu, ve uygulama süresinin uzun olması gibi dezavantajlarının bulunduğu bildirilmektedir (79). Bu durum bilim adamlarını, atravmatik doku birleşmesini sağlayacak bir yapıştırıcı aramaya sevk etmiştir (4). Çağımızda teknolojinin gelişimine paralel olarak bu alanda ki hızlı gelişmeler sonucu, günümüzde biyolojik ve sentetik doku yapıştırıcıları tıbbın hizmetine sunulmuştur. Doku yapıştırıcılarının yara kapatmada dikiş ipliklerine alternatif olarak kullanılması giderek artmaktadır (33, 80).

Günümüzde özellikle ensizyonel deri yaralarının kapatılmasında kullanılan CA doku yapıştırıcısı ilk kez 1949 yılında Alan Airds tarafından sentezlenmiştir (15-20). Coover ve arkadaşları ise 1959 yılında CA'ların yapıştırıcı özelliklerini tanımlayarak, doku yapıştırıcısı olarak cerrahide kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (17-22). Bu sentetik doku yapıştırıcıların klasik dikiş uygulamalarına göre etkili hemostaz sağlama, kolay uygulanabilme, bakteriyostatik özelliklere sahip olma, yumuşak ve sert dokulara uygulandığında hızlı bir yapışma sağlama gibi avantajlar sunduğu ifade edilmektedir (21).

Son yıllarda performansı geliştirilen daha uzun zincirli bir CA türevi olan ve Dermabond® ticari ismiyle üretilen OCA'nın 1998 yılında FDA tarafından laserasyonların ve cerrahi ensizyonların kapatılması amacıyla eksternal kullanımına izin verilmiştir (18, 22). OCA'nın diğer CA türevlerinden; daha esnek bir yapıya sahip olması (6, 18, 22, 34, 84, 85), daha uzun ensizyonların kapatılmasına olanak sağlaması (17, 18, 83), topikal uygulamasına ilişkin toksik ve kanserojenik etkisinin bulunmaması (32, 84) ve 2. jenerasyon BCA'dan 3-4 kez daha fazla gerilim kuvvetine (15, 18, 22, 84,

86-88), sahip olması gibi avantajları olduğu bildirilmektedir (6). Bir çok araştırmada (28-32, 94, 104, 105, 128), CA doku yapıştırıcısının çabuk ve kolay uygulanması, operasyon süresini kısaltması, hemostaz sağlaması, yara kontaminasyonunu önlemesi ve yara iyileşmesini hızlandırması gibi özelliklere sahip olmasından dolayı dikişlere alternatif bir uygulama olabileceğini bildirmektedir.

Bu araştırmada çalışma grubunda ensizyonel deri yaraların kapatılmasında deri altı dikişini takiben yara dudakları forseps ve/veya parmaklarla karşı karşıya getirilerek yara dudaklarının gerginliği ortadan kaldırılmış ve yapıştırıcı ince bir film tabakası şeklinde ensizyon hattına uygulanmıştır. Bu sayede hem yara dudakları gergin ve eşit seviyede tutulmuş, hem de yapıştırıcının yara dudaklarından içeriye sızması engellenmiştir.

Yapılan bu çalışmada ensizyonel yaraların kapatılmasında doku yapıştırıcısının, dikiş uygulamasına göre istatistiksel olarak daha kısa sürdüğü ve operasyon süresini kısalttığı saptandı ($P<0,001$). Aynı zamanda OCA' uygulamasının dikiş uygulamasına göre daha kolay ve pratik olduğu belirlendi. Bu bulgular bazı çalışmalarla (27-32, 94,104, 105) paralellik arz etmektedir.

Sıvı formdaki CA monomeri nemli deri yüzeyine uygulanınca polimer yapıya geçerek katılaşp deri yüzeyine sıkıca yapışır ve bir CA köprüsü şekillenerek yara dudaklarını birbirine bağlayıp normal iyileşme süresince bir arada tutar. (33, 80, 90). Polimerizasyon alkil zincirlerinin uzunluğuna göre kontrol edilebilir. Kısa zincirli CA' larda polimerizasyon süresi daha kısa iken , uzun zincirli CA' larda polimerizasyon süresi daha uzundur (90). Polimerizasyon süresinin uzun olması doku yapıştırıcısının daha kontrol edilebilir bir şekilde uygulanmasını sağlar (16, 18, 22, 33, 34, 80, 85, 90).

Çalışma grubu yaralarının kapatılmasında kullanılan OCA doku yapıştırıcısının deri yüzeyine uygulamasını takiben 30-40 sn içinde polimerize olarak katılaştığı ve yara dudaklarını bir arada tuttuğu tespit edildi. OCA'nın daha uzun zincire sahip olması nedeniyle polimerizasyonun daha uzun sürede gerçekleşmesinin doku yapıştırıcısının kontrol edilebilir bir şekilde uygulanmasına olanak sağladığı tarafımızdan tesbit edildi. Bu durum bir çok araştırmacının bildirimleriyle de (16, 18, 22, 33, 34, 80, 85, 90) uyum içindedir.

Kısmi kalınlıktaki açık yaraların tedavisinde sprey şeklinde uygulanan CA doku yapıştırıcılarının (19, 82, 129) yaraları, kontaminasyon ve irritasyona karşı koruyucu bir bariyer olarak görev yaptığı (129) ve ideal bir yara pansuman materyali olabileceği bildirilmekle birlikte (19, 82, 129), bazı araştırmacılar ise (130) OCA doku yapıştırıcısının tam kalınlıktaki açık yaraların tedavisinde, yara iyileşmesini engellediğini ifade etmektedirler.

Çalışma grubu yaralara postoperatif dönemde herhangi bir bakım yapılmamasına rağmen kanamanın ve yara kabuğu oluşumunun daha az olduğu, herhangi bir yangısal reaksiyonun şekillenmediği, yara hattının daha düzgün ve epitelizeasyonun daha erken sürede tamamlandığı saptandı. Yara iyileşmesinin 21. gününde ise; oluşan skar dokusunun çalışma grubunda daha estetik olduğu gözlemlendi. Bu durum birçok araştırmacının (19, 82, 129) belirttiği gibi yapıştırıcının yara iyileşmesi sürecinde yara hattını doğal bir pansuman materyali gibi koruyarak, hem yaranın kontaminasyonunu engellemesi, hem de yara hattını nemli tutarak epitelizeasyonun daha erken ve düzgün şekillenmesiyle açıklanabilir.

Bu araştırmada kontrol grubu yaralar ise; deri altı dikişini takiben 3/0 ipek iplik ile basit ayrı dikiş tekniği uygulanarak kapatıldı ve postoperatif dönemde ilk 3 gün yaraların bakımı yapıldı. Yaralar herhangi bir pansuman materyali ile kapatılmayarak dikişler postoperatif 7. günde alındı. Yara iyileşmesinin ilk evresinde kanamanın, yara dudakları arasından sıvı sızıntısının ve yara kabuğu oluşumunun çalışma grubuna göre fazla olduğu saptandı. Fazla kanama ve yara kabuğu oluşumu araştırmacıların (4, 5, 79, 131), dikiş uygulaması sırasında dikiş iğnesinin dokularda oluşturduğu travma ve iki dikiş arasında kalan aralıktan sıvı sızmasına bağlı şekillenebileceği ifadesiyle örtüşmektedir.

Yapılan bu çalışmada kontrol grubunda yara iyileşmesinin inflamasyon ve proliferatif döneminde (postoperatif 3. ve 7. günlerde) makroskopik olarak yara kabuğu oluşumu, iplik çevresinde yangısal reaksiyonlar ve yara hattının düzensiz olduğu tespit edildi. Çalışma grubunda ise kontrol grubuna göre; yara hattının daha düzgün, kanamanın, yara kabuğu oluşumunun, yangısal reaksiyonun daha az ve epitelizeasyonun ise daha iyi olduğu ve daha erken sürede tamamlandığı saptandı. Her iki grupta da belirgin bir yara açılması görülmedi. Yara iyileşmesinin maturasyon evresinde

(postoperatif 14. ve 21. günlerde) çalışma grubunda kontrol grubuna göre epitelizeasyonun ve yara hattının daha düzgün, gelişen skar dokusunun daha iyi ve yer yer her iki grup arasında benzer alanların varlığı saptandı.

Dalvi ve ark. (132), operasyon geçiren insanlarda 3 - 17 cm uzunluğundaki ensizyon yaralarını CA ve 4/0 naylon iplik ile kapatarak, CA'nın ve naylon ipliğin yara iyileşmesine etkilerini karşılaştırdıkları bir çalışmada; CA grubunda, dikiş grubuna göre, makroskopik olarak yangısal reaksiyonun daha düşük olduğunu, benzer şekilde Hampel ve ark (133). tavşanlarda oluşturdukları deri ensizyonlarını ICA ve 3/0 naylon iplik (basit ayrı dikiş) ile kapatarak doku yapıştırıcısının deri iyileşmesine etkilerini araştırdıkları diğer bir çalışmada; postoperatif 7. günde dikiş uygulanan ensizyonel yaralarda yangısal reaksiyonun ICA uygulanan yaralardan daha az olduğunu bildirmektedirler. Aynı zamanda ICA uygulanan yaraların dikiş uygulanan yaralara göre deri yüzeyinin daha düz, ayrıca deri yüzeyine uygulanan ICA' ın 5 -7 günlerde dökülmeye başladığını ve 28. günde az da olsa deri yüzeyinde bulunduğunu saptamışlardır. Mevcut çalışmada bizim elde ettiğimiz bulgular araştırmacıların (132, 133) bulgularıyla paralellik arz etmesine rağmen, doku yapıştırıcısının 21. günde hala deri yüzeyinde bulunması bazı çalışmalarla (28, 31-34) farklılık göstermektedir..

Köpeklerde açlık çukurluklarından yapılan deneysel laparotomi sonrası deri altı dokuları dikiş ile kapatıldıktan sonra, deri ensizyonları BCA ve 0 numara ipek iplikle ile kapatılarak, BCA'nın ve ipek ipliğin yara iyileşmesi üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada (128); makroskopik olarak BCA grubunda yara dudaklarında belirgin bir yangı ve yara açılmasının gözlenmediği ifade edilmiştir. Araştırmacının klinik bulguları ile ilgili bu bildirimleri mevcut araştırmayla paralellik arz etmektedir.

Kobaylarda sprey şeklinde OCA ile tedavi edilen 3 cm çapındaki sıyrıklarda (109) ve insanlarda mukozal ensizyonları 3/0 ipek iplik ve BCA ile kapatarak, tedavi edilen mukozal ensizyonlardaki iyileşmenin değerlendirildiği (134) çalışmalarda; yara iyileşme sürecinde klinik olarak gruplar arasında fark olmadığı ifade edilmektedir. Bu çalışmada da benzer olarak yara iyileşmesinin son evrelerinde klinik olarak çalışma ve kontrol grubu arasında önemli fark gözlenmemiştir.

Bir çok çalışmada (27, 28, 34, 85, 90, 128), CA doku yapıştırıcıları ile kapatılan

yaralarda tedavi gerektirecek yara açılma oranının çok düşük olduğu ifade edilirken, kedilerde deneysel olarak yapılan 4 cm' lik deri ensizyonları 4/0 naylon iplik ve BCA ile kapatılarak, dikiş ve doku yapıştırıcılarının deri ensizyonlarının kapatılmasındaki etkilerinin karşılaştırdıkları bir araştırmada ise; postoperatif 7. günde yapıştırıcı uygulanan yaraların % 16' sında yara açılmasının saptandığı bildirilmektedir (135). Sunulan çalışmada ise yara iyileşmesinin erken ve geç dönemlerinde çalışma grubunda tedaviyi gerektirecek yara açılması gözlenmemesi birçok çalışmayla (27, 28, 34, 85, 90, 128) uyum içindedir ve bu durum çalışmada yapıştırıcıyı uygularken yara dudakları arasına yapıştırıcının kaçmamasına özen göstermemizden ve OCA' ın BCA' dan 3-4 kez daha fazla gerilim kuvvetine sahip olmasıyla (15, 18, 22, 84, 86-88) açıklanabilir.

Yara iyileşmesi travma ile başlayan ve yeni doku oluşumu ile sonuçlanan hücresel ve biyokimyasal olaylar sürecidir (45). Operatif veya travmatik olarak dokunun hasar görmesini takiben, her organizmanın öncelikli görevi; kanamayı durdurma, enfeksiyonu önleme, bozulan anatomik bütünlük ve fonksiyonel yapının onarımıdır (44, 46, 47). İster cerrahi müdahale, isterse travma sonucu meydana gelen doku hasarına karşı organizmanın cevabı, travmanın tipine ve kaynağına bakılmaksızın inflamasyonla başlar (46, 50). Akut inflamasyon, organizmayı kan kaybına karşı korumak, yabancı maddelerin invazyonunu önlemek ve yarayı onarım için hazır hale getirmek için gelişen, (50) organizmanın gösterdiği vasküler, humoral ve hücresel bir reaksiyondur (46, 49). İnflamasyon evresinin süresi, travmanın derecesine, yara da yabancı cisim bulunup bulunmamasına, enfeksiyon gelişip gelişmemesine bağlı olarak, birkaç gün veya daha uzun bir süreyi kapsar. Proliferasyon evresi inflamasyonu takiben yaklaşık yaralanmadan sonraki 3-4 (44) ila 5.günlerde (48, 49) yaradaki kan pıhtısı, nekrotik doku, yabancı cisimler ve enfeksiyon gibi bariyerler kalktıktan sonra başlar (44, 49, 50) ve yaradaki granülasyon dokusunun oluşumu ve epitelizasyon ile karakterizedir (48-50). Yara onarım sürecinin final evresi olan maturasyon, granülasyon dokusunun skar dokusuna dönüşmesini (49) ve ekstrasellüler matriksin olgunlaşmasını kapsayan (46, 49, 54), yara iyileşmesinin en uzun evresidir (40). Maturasyon evresi, yara bölgesindeki fibroblastlarının sayısının azaldığı (40, 50), kollajen üretiminin dengeye ulaştığı (40, 50, 53), epitelizasyonun tamamlandığı (40, 51) yara renginin soluklaştığı (51), yara gerilim direncinin arttığı (40, 46, 51) ve sonuçta iyileşmiş skar dokusu oluşumu ile karakterizedir (51).

Bu çalışmada kontrol grubu yaralar ipek iplik ile basit ayrı dikiş tekniği uygulanarak kapatıldı ve postoperatif 7. günde dikiş iplikleri alındı. Kontrol grubunda çalışma grubuna göre postoperatif 3. ve 7. günlerde akut yangısal infiltrasyonun, kanamanın ve nekrotik kitlenin çalışma grubundan fazla olduğu tespit edildi. Bu bulgular klinik bulgular ile de uyum içindedir. Postoperatif 14-21. günlerde ise gruplar arasında benzer bulgular gözlemlenirken, kontrol grubu yaralarda, kollajen yapının çalışma grubu yaralara göre biraz daha iyi olduğu saptandı.

Bütün dikiş materyalleri dokular için yabancı bir cisimdir ve direkt doku reaksiyonuna neden olurlar (11, 17). Histolojik olarak dikişlere karşı dokularda; implantasyonun 1- 4. günleri arasında. polimorfnükleer lökosit infiltrasyonu, 4-7. günleri arasında makrofaj infiltrasyonu şekillenir (17). Ratlarda yapılan bir çalışmada, deri ensizyonları krome katgüt, ipek, vicryl ve polipropilen ile kapatılmış, çalışmanın erken döneminde oluşan en fazla yangı reaksiyonunun sırasıyla katgüt, ipek, polipropilen ve vicryl’ de olduğu belirlenmiştir (20). Kontrol grubunda yara iyileşmesinin ilk evrelerinde akut yangısal infiltrasyonun fazla oluşu literatür verileri ile uyum içindedir.

Açık yaraların CA doku yapıştırıcısı ile tedavisinde bazı çalışmalarda (109, 129) kontrol grubu ve CA doku yapıştırıcısı uygulanan yaralarda histopatolojik olarak herhangi bir fark olmadığı, doku yapıştırıcısının granülasyon ve epitelizasyon gelişimini engellemediği bildirilirken, diğer bazı çalışmalarda ise (136, 110), yara iyileşmesinin ilk evrelerinde CA doku yapıştırıcısı uygulanan yaralarda yangısal reaksiyonun kontrol grubuna göre daha az şekillendiği, yara iyileşmesinin son evrelerinde ise gruplar arasında fark olmadığı bildirilmektedir.

Araştırmacılar (11, 137, 138) deri ve mukoza ensizyonlarının tedavisinde, BCA ve 4/0 ipek ipliğin yara iyileşmesine etkilerini histolojik olarak inceledikleri deneysel çalışmalarda; yara iyileşmesinin ilk evrelerinde BCA uygulanan yaralarda yangısal reaksiyonun daha az şekillendiği ve postoperatif 21. günde gruplar arasında fark bulunmadığını ifade etmektedirler.

Vanholder ve ark (139), ratlarda 1,5 ve 8 cm uzunluğundaki deri ensizyonlarını 6/0 Ethylone[®] ve ECA ile kapattıkları bir çalışmada, mikroskopik olarak ECA

uygulanan yaralarda hafif yangısal reaksiyon gözleendiğini, dikiş uygulanan yaralarda ise yangısal reaksiyonun daha fazla olduğunu, yapıştırıcının her hangi bir toksik etkiye neden olmadığını ve yara iyileşmesini geciktirmediğini bildirmişlerdir.

Kedilerde deneysel olarak yapılan 4 cm' lik deri ensizyonları 4/0 naylon iplik ve BCA ile kapatılarak, dikiş ve doku yapıştırıcılarının deri ensizyonlarının kapatılmasındaki etkilerinin karşılaştırıldığı bir araştırmada; postoperatif 14 ve 21. günlerde iki grup arasında fark gözlenmediği ifade edilmektedir (135).

Bu çalışmadaki histolojik bulgular bir çok çalışma (135, 138, 136, 110, 109, 129, 139) ile uyum içinde olmakla birlikte, postoperatif 14-21. günlerde ipek iplik ile kapatılan yaralarda, OCA ile kapatılan yaralara göre kollajen yapının biraz daha iyi olması bulgusuyla farklılık arz etmektedir.

CA'ın dokulara karşı toksitesi, polimerizasyon sırasında açığa çıkan ısıdan ve yıkımlanma ürünlerinden meydana gelmektedir (87, 90). CA' ların histotoksik etkisi, alkil yan zincirlerinin uzunluğuna (87, 89, 90), dokuların damarsal yapısına ve kullanılan CA' nın miktarına bağlıdır (87, 89). Uzun zincirli CA türevlerinin yavaş yıkımlanmaları sonu açığa çıkan formaldehit, dokular tarafından tolera edilebilmektedir (89). Kısa zincirli CA türevlerinin hızlı yıkımlanmaları sonucu meydana gelen ürünlerden formaldehitin dokularda birikimi daha fazla olmakta ve fazla miktardaki formaldehit dokular için toksik etki göstererek akut yangı ve devamında yabancı cisim reaksiyonuna neden olmaktadır (83, 93, 94). Bu çalışmada doku yapıştırıcısının eksternal kullanımına bağlı olarak yabancı cisim reaksiyonu ve herhangi bir toksik etki gözlenmemesi literatür verileri (32, 84, 103) ile benzerlik göstermektedir.

CA' ların başta gram pozitif bakteriler olmak üzere (22), bazı gram negatif bakteriler üzerine de antibakteriyel etki gösterdiği birçok literatürde bildirilmektedir (20, 28, 27, 98). Narang ve ark. (84), invitro olarak OCA'ın aktimikrobiyel etkisini araştırdıkları çalışmada, agar ortamına ince film tabakası şeklinde uyguladıkları OCA' ın üst yüzeyine inoküle ettikleri *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Aspergillus nigers*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus salivaris* ve *Clostridium sartagoforme* mikroorganizmalarını 7 günlük inkübasyon sonrasında hiçbir üremenin oluşmadığını ve

OCA' ın mükemmel bir antimikrobiyel özellik taşıdığını belirtmektedirler.

Yapılan çalışmada kontrol grubu yaraların ilk 3 gün pansumanları yapılmış ancak çalışma grubu yaralara herhangi bir bakım uygulanmamasına rağmen hiçbir yarada postoperatif dönemde enfeksiyon şekillenmemiştir. Bu durum OCA' nın anti bakteriyel özelliği (22, 24, 84, 98) ile açıklanabilir.

Gerilme direnci ve kopma direnci deri gibi boşluklu olmayan dokuların yara direncini belirlemek için kullanılan terimlerdir (140). Yara gerilim direnci, yarayı kopartmak için kesit alanının her birimi için (mm^2) gerekli gücü ifade ederken (141), yara kopma direnci ise, yaranın geometrik yapısını ilgilendirmeden basitçe yarayı kopartmak için gerekli kuvveti ifade eder (140). Cerrahi biyoloji açısından yara iyileşmesinde meydana gelen bütün morfolojik ve kimyasal olayların en önemli sonucu, yara gerilim kuvvetinin normal doku düzeyine gelmesidir (45). Kapatılan ensize yaraların iyileşmesinde, rejenerasyon hızı ve kalitesi en iyi gerilim kuvvetinin ölçülmesiyle belirlenir (142). Yara direnci, iyileşme esnasında ekstrasellüler ortamda salgılanan hücresel ürünler arasındaki biyokimyasal etkileşim ile kazanılmaktadır (42). Yara iyileşmesinin erken döneminde, gerilim kuvvetine katkıda bulunan en önemli faktörler; fibrin-fibronektin kompleksinin arasındaki kohezyon kuvveti (45), hücresel migrasyon ve hücresel ürünlerdir. Fakat bu faktörler zayıf bir yara direnci sağlar. Bu süreçte yara kolayca zarar görebilir ve yara açılması genellikle bu evrede gözlenir (42) Yara iyileşmesinin yangısal evresinde ilk 4-5. günde yara düşük gerilme kuvvetine sahiptir. Bu kuvveti yara dudakları arasındaki fibrin pıhtısı sağlar. Proliferatif evrede kollajen birikimine paralel olarak yara direnci derece derece artarken, ikinci haftanın sonunda yara direnci kollajen birikimine bağlı olmaksızın artar (143). Gerilim kuvveti ve ayrılma direncinin artmasında en önemli faktör, yaranın ihtiva ettiği kollajen miktarından ziyade mevcut kollajenin intra moleküler ve inter moleküler kovalent bağlarının artmasıdır (42, 45, 46, 49). Kollajen molekülü (tropokollajen), α - zincir olarak isimlendirilen birbiri etrafına sarılı iplik yapısına benzer üç polipeptitten oluşmuş üçlü heliks yapısındadır (59). Kollajenin yapısında % 35 oranında glisin ve % 11 oranında ise alanin bulunmaktadır. Kollajen diğer proteinlerden farklı olarak % 12 oranında prolin ve % 9 oranında ise hidroksprolin ihtiva etmektedir. Bu aminoasitlere diğer proteinlerde nadir olarak rastlanmaktadır (45, 59, 60). Özellikle hidroksprolin

kollajenin üçlü heliks yapısının stabilazyonunda önemlidir (59). Hidroksiprolin ölçülmesi ise kollajen miktarıyla direkt olarak orantılıdır (143).

Bu çalışmada postoperatif 7. günde çalışma grubu yaraların gerilim direnci ile kontrol grubu yaraların gerilim direnci arasında istatistiksel olarak fark olmadığı saptandı ($P=0,192$). Postoperatif 14. günde ise, kontrol grubu yaraların gerilim direncinin, çalışma grubu yaraların gerilim direncinden fazla olmasına karşın, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P=0,150$). Postoperatif 21. günde ise, çalışma grubu yaraların gerilim direnci, kontrol grubu yaralardan düşük olmasına karşın istatistiksel olarak önem arz etmedi ($P=0,417$) (Tablo 5). Postoperatif 3.ve 7. günlerde çalışma grubu yaralarda hidroksiprolin miktarı, kontrol grubu yaralara göre istatistiksel olarak önem arz eden artış saptandı ($P< 0.05$). Postoperatif 14. ve 21. günlerde kontrol grubu yaralarda çalışma grubu yaralardan fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak önemli bulunmadı ($P=0,106$, $P=0,74$) (Tablo 6). Yaraların hidroksiprolin miktarında 3-7. ve 7-14. günler arasında çalışma ve kontrol grubunda artış, 14-21. günler arasında ise azalma gözlemlendi.

İmmun yetmezlik oluşturulmuş ratlara greft olarak steril tam kalınlıkta insan derisi aktarıldıktan 10 gün sonra greft üzerinde oluşturulan ensizyonlar OCA ve 5/0 krome katgüt ile kapatılmış ve sonuçta postoperatif 7. günde çalışma ve dikiş grubu yaraların kopma gücü arasında fark olmadığı saptanmıştır (86).

Kothe ve ark (144), deneysel olarak ratların sırt bölgesi derisinde 5 cm uzunluğundaki yaraları 3/0 naylon iplik ve BCA ile kapatarak yaraların kopma direncini karşılaştırdıkları bir çalışmada; postoperatif 7. günden sonra dikiş uygulanan yaraların kopma direncinin hafif düşük olmasına karşın 14. günde gruplar arasında fark olmadığını ifade etmişlerdir.

Ratların sırt bölgesinde 8 cm uzunluğunda yapılan ensizyonlardan biri 5/0 prolene ile dikilerek diğeri ise BCA ile yapıştırılarak kapatıldıktan sonra, postoperatif 7. ve 20. günlerde her iki grup arasında fark olmadığı, belirtilmektedir (20).

OCA'nın biyomekaniksel özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada; ratların femoral arterleri OCA ve dikiş (10/0 naylon) ile anastomoz yapıldıktan sonraki 1. ve 4.

haftada kopma gücünde her iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık görülmediğini bildirilmişlerdir (96).

Ratlarda deri ensizyonları dikiş ve çeşitli CA türevleriyle (yara dudakları arasına uygulanarak) kapatıldıktan sonra yara direncinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, postoperatif 1. ve 4. günde yara direncinin CA'lar ile kapatılan yaralarda dikiş ile kapatılan yaralara göre anlamlı bir şekilde fazla olduğu, bu farkın CA'lar ile doku arasında meydana gelen güçlü yapışmadan kaynaklandığı ifade edilmektedir. Postoperatif 7. ve 28. günlerde ise dikiş grubunda yara direncinin CA grubundan daha fazla olduğu ifade edilmektedir (145).

Nitsch ve ark. (146), OCA ve dikiş ile kapatılan ensizyonel deri yaralarında kopma kuvvetini karşılaştırdığı deneysel bir araştırmada; domuzların boyun bölgesinde bilateral deri ensizyonlarında deri altı dikiş (2/0poliglaktin 910) uygulamasını takiben çalışma grubu yaraları OCA, kontrol grubu yaraları ise dikiş (2/0 prolene) ile kapatılarak postoperatif 14. ve 28. günlerde çalışma grubu yaraların kopma kuvvetinin kontrol grubu yaralarından istatistiksel olarak az olduğunu bildirmektedirler.

Bu çalışmada yara gerilim direncinin postoperatif 7., 14. ve 21. günlerde yara çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak fark arz etmemesi birçok çalışma ile (42, 78, 26, 41) paralellik, bazı çalışmalarla ise (145, 146) farklılık arz etmektedir. Gözlenen bu farklılık Lomborn ve ark. (145) ifade ettiği gibi yapıştırıcının yara dudakları arasına uygulanmasına bağlı olarak hem yangısal reaksiyonun artması hem de yara dudakları arasında yabancı cisim etkisi göstererek granülasyon dokusunun gelişimini mekaniksel olarak engellenmiş olmasından kaynaklanmış olabilir.

Kopma direncinin postoperatif 7. günde çalışma grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak fark olmamasına karşın, hafif fazla olması, yapıştırıcının yara hattından tamamen dökülmemesi ve yapıştırıcı ile deri arasında meydana gelen güçlü yapışmadan (145), kollajen indeksi olarak kullanılabilen hidroksiprolin miktarının (147) çalışma grubundan istatistiksel olarak fazla olmasından ve yangısal reaksiyonun daha az oluşundan (148) kaynaklandığı düşünülmektedir.

Histopatolojik bulgular ile paralel olarak postoperatif 14.-21. günlerde yara kopma direnci çalışma grubunda kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak önemli bulunmadı. Bu düşüklük kollajen birikimi ve yara direnci arasında korelasyon olduğunun bir göstergesi olarak açıklanabilir (147). Her iki grup yaranın direnci en az inflamasyon en fazla ise proliferasyon döneminde artarak gelişme kaydetmiştir. Bu durum yara iyileşmesinin yangısal evresinde yara dudakları arasında zayıf bir yara direnci sağlayan fibrin pıhtısının bulunması ve sonraki evrelerde esas yara geriliminden sorumlu kollajenin miktarının ve intra- inter moleküler kovalent bağlarının artmasına bağlanabilir (42, 45, 46, 49, 143).

Yangısal olaylarda rol oynayan nükleer faktör- κ B'nin inhibe edilmesine bağlı olarak, yara iyileşmesinin ilk evrelerinde kontrol grubuna (serum fizyolojik uygulanan) göre yangısal reaksiyonun azaldığı ve hidroksiprolin miktarının arttığı ifade edilmektedir (149).Ratlarda deneysel ensizyonel deri yaraları dikiş ile kapatıldıktan sonra ultrason ve lazer tedavisi uygulanarak, postoperatif 4. ve 10. günlerde, tedavi grubunda kontrol grubuna göre yangısal reaksiyonun daha az ve hidroksiprolin miktarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (150).

Bu çalışmada kontrol grubunda postoperatif 3. ve 7. günlerde hidroksiprolin değerlerinin düşük çıkması Schreiber ve ark (149) ile Demir ve ark. (150) çalışmalarıyla paralellik arz etmekle birlikte, kontrol grubunda yangısal reaksiyonun fazla oluşunun, proteaz aktivitesini indüklemesi (148) böylece kollajenaz, elastaz ve hidrolaz enzimlerinin artmasına paralel olarak (151) prokollajen yıkımlanmasını da artırmasıyla (148) açıklanabilir.

Mevcut araştırmada postoperatif 14. ve 21. günlerde hidroksiprolin miktarında gruplar arasında istatistiksel değerlendirmede fark arz etmediği ve hidroksiprolin miktarının, yara direncinin artmasıyla orantılı olmadığı saptandı (Tablo 5, 6). Bu veriler yara gerilim direncinin kollajen miktarından ziyade mevcut kollajenin intra-inter moleküler kovalent bağlarının artmasına, kollajen fiberlerin dizilişine, ve olgunlaşmasına bağlı olmasıyla açıklanabilir (42, 45, 46, 49).

Sonuç olarak ensizyonel yaraların kapatılmasında deri altı dikişini takiben ince bir film tabakası şeklinde uygulanan OCA doku yapıştırıcısının yara iyileşme sürecinde makroskobik, mikroskobik, biyomekanik ve biyokimyasal incelemeler sonucunda bu uygulamanın kolay ve pratik olduğu, operasyon süresini kısalttığı, postoperatif dönemde herhangi bir bakıma ve dikişlerde olduğu gibi alınmasına gerek duyulmadığı, yara iyileşmesi sürecinde yarayı doğal bir pansuman materyali gibi koruduğu, yara iyileşmesini bozmadığı ve toksik etkiye neden olmadığı, makroskobik olarak daha iyi bir yara iyileşmesi sağladığı, mikroskobik olarak yangısal reaksiyonu artırmadığı bunun yanı sıra yara gerilim direncinin düşük olmasına karşın herhangi bir yara açılmasının gözlenmemesi sonucu; küçük hayvanlarda ensizyonel deri yaralarının kapatılmasında deri altı dikişi ile birlikte hareketsiz bölgelerde kullanılabileceği kanısına varıldı.

ÖZET

Karasu A, Tavşanlarda Deneysel Olarak Oluşturulan Deri Ensizyonlarının Kapatılmasında Oktıl-Siyanoakrilatın Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi, Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi Anabilim Dalı Doktora Tezi, Van, 2006. Bu araştırmada tavşanlarda oluşturulan ensizyonel deri yaraların kapatılmasında OCA doku yapıştırıcısının yara onarımına katkılarını; klinik, biyomekanik, biyokimyasal ve histopatolojik olarak araştırmak amaçlanmıştır. Çalışmanın materyalini 24 adet sağlıklı tavşan oluşturdu. Hayvanların genel anesteziye alınmalarını takiben, bel bölgesinin iki tarafı tıraş edildi ve deri povidion iyot ile dezenfekte edildikten sonra aseptik şartlarda bel omurları çizgisinin iki yanında, birbirine paralel yaklaşık 6 cm uzunluğunda kas dokusuna kadar inen tam kalınlıkta deri ensizyonları oluşturuldu. Tüm ensizyonal yaraların deri altı bağ dokusu 3/0 krome katgüt iplik ile basit sürekli dikiş tekniği ile kapatıldı. Sağ taraftaki deri ensizyonları (kontrol grubu), 3/0 ipek iplikle basit ayrı dikiş uygulanarak kapatıldı. Sol taraftaki deri ensizyonları ise (çalışma grubu), yara dudakları forseps veya parmaklarla karşı karşıya getirildikten sonra dikiş uygulanmaksızın OCA doku yapıştırıcısı ile kapatıldı. Postoperatif 3., 7., 14. ve 21. günlerde histopatolojik değerlendirme, gerilim direnci ve hidroksiprolin ölçümü için tavşanlar rastgele 6 şarlı 4 gruba ayrıldı. Makroskobik olarak çalışma grubunda kontrol grubuna göre yangısal reaksiyon ve kabuk oluşumu daha az, skar oluşumunun bazı bölgelerde benzer ve bazı bölgelerde daha iyi olduğu bulundu. Mikroskobik olarak çalışma grubunda kontrol grubuna göre postoperatif 3. ve 7. günde yangısal reaksiyonun daha az şekillendiği ve postoperatif 14. ve 21. günlerde kollajen yapının daha az olduğu gözlemlendi. Yara gerilim direncinin gruplar arasında istatistiksel olarak değerlendirmede fark arz etmediği belirlendi. Hidroksiprolin miktarının çalışmada grubunda postoperatif 3. ve 7. günlerde istatistiksel olarak kontrol grubundan fazla olduğu, 14. ve 21. günlerde ise istatistiksel olarak önemli olmadığı saptandı. Sonuç olarak; OCA doku yapıştırıcısının küçük hayvanlarda ensizyonel deri yaralarının kapatılmasında deri altı dikişi ile birlikte hareketsiz bölgelerde kullanılabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: OCA, ensizyonel, yara iyileşmesi, tavşan.

SUMMARY

Karasu A, The Effect of Octyl-cyanoacrylate on Wound Healing in The Closure of Experimentally Made Skin Incisions in Rabbits, University of Yuzuncu Yıl Health Sciences Institute PhD Thesis in Department of Surgery, Van, 2006. In this study, contribution of OCA on wound healing in the experimentally made skin incisions in rabbits were investigated clinically, biochemically, biomechanically and histopathologically. In the study, 24 healthy rabbits were used. After the animals put into general anaesthesia, both loins regions of the animals were shaved. These shaved regions were disinfected by povidone-iodine. In aseptic condition, two 6 cm parallel full thickness incisions which were parallel to loin's vertebra, going down to muscle tissue were made. All incisional wounds made in the connective tissues present under skin were then closed by simple uninterrupted suture technique using 3/0 chrome catgut. Skin incisions made in the right side (control group) were then closed by simple separate suture technique using 3/0 silk thread. On the other hand, skin incisions made in the left side (experimentally group) was closed with OCA tissue adhesive after wound edges approximate with the help of forceps and fingers without using suture. There 3, 7, 14, 21 days after operation, histopathological evaluations, tensile strength, and hydroxyproline measurements were made in the rabbits which were divided into 4 groups, each group having 6 rabbits were chosen randomly. Macroscopically, in the experimental group; inflammatory reactions and scab development were less in the experimental group when compared to control group. Furthermore, scar occurrences were similar in some region and better in some regions. Microscopically, inflammatory reactions were less in experimental group at postoperative days 3 and 7 and collagen structure on days 14 and 21 postoperative were less. Wound tensile strength were not different statistically when control and experimental groups values were compared. The concentration of hydroxyproline were higher in experimental group when compared to control group on postoperative days 3 and 7, but on postoperative days 14 and 21, these values were not different significantly. As a result; OCA tissue adhesive can be used in small animals in closing incisional skin wounds together with under skin suture especially in the motionless regions of body.

Key Words: OCA, incisional, wound healing, rabbit.

KAYNAKLAR

- 1) Robson MC, Steed DL and Franz MG (2001). Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories, *Curr Probl Surg*, 38, 2, 72-141
- 2) Regan MC and Barbul A (1994). The cellular biology of wound healing, in “*Wound Healing*” Editors, Schlag G, Redl H, Vol:1 pp: 3-17 Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- 3) Uzluk FN (1958). Genel Tıp Tarihi. A.Ü. Tıp Fakültesi Yayınlar, No, 68, Ankara
- 4) Scardino MS, Swaim SF, Morse SB, Sartın EA, Wright JC and Hoffman CE (1999). Evaluation of fibrin sealants in cutaneous wound closure. *J Biomed Mater Res*, 48, 315-321
- 5) Spotnitz WD, Falstrom KJ and Rodeheaver GT. (1997). The role of sutures and fibrin sealant in wound healing. *Surgical Clinics of North America* 77, 8, 651-667
- 6) Reece TB, Maxey TS and Kron IL (2001). A prospectus on tissue adhesives, *The American Journal of Surgery*, 182, 40-44
- 7) Cuschieri A (1998). Tissue adhesives in endosurgery, *Sem Lap Surg*, 5, 253-258
- 8) Hewitt CW, Marra SW, Kaan BR and Tran HS (2001). Bioglue surgical adhesive for thoracic aortic repair during coagulopathy: Efficacy and histopathology, *Ann Thorac Surg*, 71, 5, 1609-12
- 9) Herget GW, Reide UN, Kassa M, Brethner L and Hasse J (2003). Experimental use of an albumin-glutaraldehyde tissue adhesive for sealing tracheal anastomoses, *Eur J Cardiothorac Surg*, 44, 1, 109-113
- 10) Herget GW, Kassa M, Reide UN, Lu Y, Brethner L and Hasse J (2001). Experimental use of an albumin-glutaraldehyde tissue adhesive for sealing pulmonary parenchyma and bronchial anastomoses, *Eur J Cardiothorac Surg*, 19, 11, 4-9
- 11) Nomori H, Horio H and Suemasu K (2000). The efficacy and side effect of gelatin resorcinol formaldehyde glutaraldehyde glue for preventing and sealing pulmonary air leakage, *Sur Today*, 30, 3, 244-248
- 12) Umemori Y, Makiyama S, Fukuhara T, Kotani K and Eda R (1999). An effective case of new biological adhesive agent gelatin resorcinol formaldehyde glutaraldehyde glue in treating refractory pulmonary fistula following lobectomy for pulmonary aspergilloma, *Kyobu Geka*, 52, 10, 872-874
- 13) Matras H (1985). Fibrin seal: the state of the art, *J. Oral Maxillofac Surg*, 43, 605-611
- 14) Schlag G and Redl H (1986). Fibrin sealant in orthopedic surgery, *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 227, 269-285
- 15) Webster I and West J (2001). Adhesives for medical applications, chapter 26, “*Polimeric Biomaterials Second Editions Revised Expanded*” Editor, Dumitriu S, 2nd Ed, Marcel Dekker Incorporated, New York
- 16) Park DH, Kim SB, Ahn KD, Kim EY, Kim YJ and Han DK (2003). In vitro degradation and cytotoxicity of alkyl 2-cyanoacrylate polymers for application to tissue adhesives, *Journal of Applied Polymer Science*, 89, 3272-3278
- 17) Schwade ND (2002). Wound adhesives 2-octyl cyanoacrylate, <http://www.emedicine.com>
- 18) Bruns TB, Robinson BS and Smith RJ (1998). A new tissue adhesive for laceration repair in children, *The Journal of Pediatrics*, 132, 6, 1067-1070

- 19) Singer AJ, Nable M, Cameau P, Singer DD and McClain SA (2003). Evaluation of a new liquid occlusive dressing for excisional wounds, *Wound Repair and Regeneration*, 11, 3, 181-187
- 20) Toriumi DM, Raslan WF, Fredman M and Tardy ME (1990). Histotoxicity of cyanoacrylate, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 116, 546-550
- 21) Galil KA, Schofield ID and Wright GZ (1984). N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl blue) on the healing of skin wounds, *J Canad Dent Assn*, 7, 565-569
- 22) Eaglstein W and Sullivan T (2005). Cyanoacrylates for skin closure, *Dermatol Clin*, 23, 193-198
- 23) Narang U, Mainwaring L, Spath G and Barefoot J (2003). In-vitro analysis for microbial barrier properties of 2-octyl cyanoacrylate-derived wound treatment films, *Journal Of Cutaneous Medicine And Surgery*, 7, 1, 13-19
- 24) Quinn JV, Maw J, Ramotar K, Wenckebach G and Wells G (1997). Octylcyanoacrylate tissue adhesive versus suture wound repair in a contaminated wound model, *Surgery*, 122, 69-72
- 25) Yavuz SŞ, Kaplan M, Kut MS ve Demirtaş MM (2003). Kardiyovasküler cerrahide doku yapıştırıcısı olarak kullanılan etil 2-siyanoakrilat'ın antibakteriyel etkinliğinin ve mikrobiyal kontaminasyon riskinin araştırılması, *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*, 11, 141-146
- 26) Giray CB, Us D, Güney Ç ve Araz K (1993). Bir doku yapıştırıcısı olan n-bütül-2-siyanoakrilat'ın antibakteriyel ve sitotoksik özelliklerinin araştırılması, *Mikrobiyol Bült*, 27, 154-163
- 27) Anonymous (2003). Emerging trends in wound and surgical incision closure: a focus on topical skin adhesives, Clinical Courier, Dannemiller Memorial Educational Foundation and SynerMed Communications
- 28) Singer AJ and Thode HC (2004). A review of the literature on octylcyanoacrylate tissue adhesive, *The American Journal of Surgery*, 187, 238-248
- 29) Santibanez-Gallerani A, Armstrong MB and Thaller SR (2004). New surgical strategy improved esthetic results with fine-tip dermabond application technique, *The Journal of Craniofacial Surgery*, 15, 5, 890-892
- 30) Blondeel PNV, Murphy JW, Debrosse D, Nix III JC, Puls LE, Theodore N and Coulthard P (2004). Closure of long incisions with a new formulation of 2-octylcyanoacrylate tissue adhesive versus commercially available methods, *The American Journal of Surgery*, 188, 307-313
- 31) Shapiro AJ, Dinsmore RC and North JH (2001). Tensile strength of wound closure with cyanoacrylate glue, *The American Surgeon*, 67, 17, 1113-1115
- 32) Bernard L, Doyle J, Friedlander SF, Eichenfield LF, Gibbs NF and Cunningham BB (2001). A prospective comparison of octyl cyanoacrylate tissue adhesive (Dermabond) and suture for the closure of excisional wounds in children and adolescents, *Arch Dermatol*, 137, 1177-1180
- 33) Vargas G and Reger TB (2000). An alternative to suture, *Medsurg Nursing*, 9, 2, 83-85
- 34) Singer AJ, Quinn JV, Clark RE and Hollander JE (2002). Closure of lacerations and incisions with octylcyanoacrylate: A multicenter randomized controlled trial, *Surgery*, 131, 3, 270-276
- 35) Tanyolaç A (1984). Özel Histoloji, A. Ü. Vet. Fak. Yay, Ankara.
- 36) Junqueira LC, Carneiro J and Kelley RO (1989). Basic Histology, 6nd Ed., Prentice-Hall International Inc.

- 37) Nancy A (1998). Integument, chapter 16, in “*Textbook of Veterinary Histoloji*”, Editors, HD Dellmann, JA Eurell, 5nd Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Pennsylvania.
- 38) Aughey E and Frye FL (1997). Comparative Veterinary Histology, 3rd Ed., Iowa State University Press USA
- 39) Artan ME (1988). Histoloji, İ.Ü. Vet. Fak. Yay. İstanbul
- 40) Heinze CD and Clem MF (1988). Wound healing and tissue repair, chapter 5, in “*Textbook of Large Animal*”, Editor, FW Oehme, 2nd Ed., Williams & Wilkins USA
- 41) Harrari J (1996). Wound Healing, chapter 4, in “*Small Animal Surgery*”, Editor, J Harrari, Williams & Wilkins USA
- 42) Gourley IM and Gregory CR (1991). Atlas of Small Animal Surgery, chapter 1, Gower Medical, New York
- 43) Clewlow J (2003). A review of the history of veterinary wound management, *Veterinary History*, Revision, 1 <http://www.wordwidewound.com>
- 44) Regan MC and Barbul A (1994). The cellular biology of wound healing, in “*Wound Healing*” Editors, Schlag G, Redl H, Vol:1 pp: 3-17 Springer-Verlag Berlin Heidelberg. Printed in Germany.
- 45) Engin A (2004). Yara iyileşmesi, in “*Temel Cerrahi*”, 3. Baskı, Editör, Sayek İ, Güneş Kitabevi, Ankara.
- 46) Jones TC, Hunt RD and King NW (1997). Veterinary Pathology, 6th Ed., Williams & Wilkins, Pennsylvania
- 47) Govindarajan R, Vijayakumar M, Rao CV, Shirwaikar A, Mehrotra S and Pushpangadan P (2004). Healing potential of *Anogeissus latifolia* for dermal wounds in rats, *Acta Pharm*, 54, 331-338
- 48) Calvin M (1998). Cutaneous wound healing, *Wounds*, 10, 1, 12-32
- 49) Theoret CL (2004). Update on wound repair, *Clin. Tech. Equine Pract.*, 3, 110-122
- 50) Stashak TS (1991). Equine Wound Management, Lea & Febiger, Malvern, Pennsylvania
- 51) Deodhar AK and Rana RE (1997). Surgical physiology of wound healing: A Review, *Postgrad Med.*, 43, 2, 52-56
- 52) Swaim SF and Henderson RA (1990). Small Animal Wound Management. Lea & Febiger, Malvern, Pennsylvania
- 53) Erbil Y (2002). Yara iyileşmesi, Genel Cerrahi, Editör, Kalaycı, G, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul
- 54) Kirsner RS and Eaglsterin WH (1993). The wound healing process, *Dermatologic Clinics*, 11, 4, 629-640
- 55) Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell WW (2004). Hücre dışı yatak “*Harper’in Biyokimyası*” 5. Bölüm Çevirmen Dikmen N, Özgünen T, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul
- 56) Sağlam M (1987). Genel Histoloji, 3. baskı, Emel Matbacılık Sanayi, Ankara
- 57) Diegelmann RF (2001). Collagen Metabolism, *Wounds*, 13, 5, 177-182
- 58) Smith EL, Hill RL, Lehman RI, Lefkowitz RJ, Handler P and White A (1983). Connective Tissue, chapter 6, in “*Principles of Biochemistry: Mammalian Biochemistry*”, 7th Ed., McGraw-Hill, Tokyo
- 59) Champe PC and Harvey RA (2005). Globular and fibrous proteins, chapter 3, in “*Lippincott’s Illustrated Reviews: Biochemistry*”, 2nd Ed., Lippincott-Raven
- 60) Nelson DL and Cox MM (2005). Lehninger Biyokimyanın İlkeleri, 3. baskı Çevirmen Kılıç, N, Palme Yayıncılık, Ankara

- 61) Tan R, Bell R, Dowling B, and Dart A (2003). Suture materials; composition and applications in veterinary wound repair, *Aust Vet J*, 81, 3, 140-145
- 62) Terhune M (2002). Materials for wound closure, <http://www.emedicine.com>
- 63) Knecht CD, Allen AR, Williams DJ and Jonhson (1987). Fundamental Techniques in Veterinary Surgery, 3nd Ed, WB Saunder Company, Philadelphia
- 64) Henderson RA (2005). The Veterinarian's Suture Guide <http://www.vetmed.auburn.edu>
- 65) Smeak DD (1990). Selection and use of currently available suture material, chapter 3, in "Current Techniques in Small Animal Surgery" Editor, Bojrab MJ, 3nd Ed, Lea & Febiger, Philadelphia
- 66) Chu CC (2001). Textile-based biomaterials for surgical applications, Chapter 19, Polymeric Biomaterials Second Edition Revised and Expanded, S. Dumitriu, (Editör) Chapter 19, Marcel Dekker, New York.
- 67) Taylor B and Bayat A (2003). Basic plastic surgery techniques and principles: Choosing the right suture material, *Student B.M.J.*, 11, 140-141
- 68) Moy RL, Lee A, Zalka A (1991). Commonly used suture materials in skin surgery, *Am Fam Physician* 44(6):2123-8
- 69) Monnet E (2002). New suture materials offer more options for wound closures, *The Newsmagazine Of Veterinery Medicine*, Oct, 1
- 70) Sherbeeney AM (2004). Needles, sutures and knots part III: Spesific suture materials, *ASJOG*, 1, 167-170
- 71) Parell GJ (2003). Comparison of absorbable with nonabsorbable sutures in closure of facial skin wounds, *Arch Facial Plast Surg*, 5, 6, 488-490
- 72) Niles J and Williams J (1999). Suture materials and patterns, *In Practice*, 21, 308-320
- 73) Sylvestre A, Wilson J and Hare J (2002). A comparison of 2 different suture patterns for skin closure of canine ovariohysterectomy, *Can Vet J*, 43, 699-702
- 74) Hickman J, Houlton JEF and Edwards B (1995). An Atlas of Veterinary Surgery, 3nd Ed, Blackwell Science, Cambridge
- 75) Stashak TS (1991). Equine Wound Management, Lea & Febiger, Malvern, Pennsylvania
- 76) Turner AS and McWraith CW (1995). Techniques in Large Animal Surgery 2nd Ed, Lea & Febiger, Philadelphia
- 77) Greenwald D, Albear P and Gotlieb L (1994). Mechanical comparison of 10 suture materials before and after in vivo incubation, *Journal of Surgical Research*, 56, 372-377
- 78) Leapar DJ (2001). Wound closure, *EWMA*, 1,2, 19-24
- 79) Thomazini-Santos A, Barraviera SRCS, Mendes-Giannini MJS and Barraviera B (2001). Surgical adhesives, *J Venom Anim Toxins*, 7, 2,
- 80) Bruns TB and Worthington JM (2000). Using tissue adhesive for wound repair; A practical guide to dermabond, *American Family Physican*, 61, 5, 1383-1388
- 81) Roberts AC (1991). Tissue bonding adhesives in surgery, *Yorkshire Medicine*, Winter, 12-13
- 82) Davis SC, Eaglstein WH, Cazzniga AL and Mertz PM (2001). An octyl-2-cyanoacrylate formulation speeds healing of partial-thickness wounds, *Dermatol Surg*, 27, 9, 783-788
- 83) Mattick A (2002). Use of tissue adhesives in the management of paediatric lacerations, *Emerg Med J*, 19, 382-385

- 84)Vauthier C, Dubernet C, Fattal E, Pinto-Alphandary H and Couvreur P (2003). Poly(alkylcyanoacrylates) as biodegradable materials for biomedical applications, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 55, 519-548
- 85)Quin J, Wells G, Sutcliffe T, Jarmuske M, Maw J, Stiell L and Johns P (1997). A randomized trial comparing octylcyanoacrylate tissue adhesive and sutures in the management of lacerations, *JAMA*, 277, 19, 1527-1530
- 86)Peteratos BP, Rucker GG, Soslow RA, Felsen D and Poppas DP (2002). Evaluation of octylcyanoacrylate for wound repair of clinical circumcision and human skin incisional healing in a nude rat model, *J Urol*, 167, 2-1, 677-79
- 87)Maw JL, Kartush JM, Bouchard K and Raphael Y (2000). Octylcyanoacrylate: A new medical-grade adhesive for otologic surgery, *American Journal of Otology*, 21, 3, 310-314
- 88)Hollander JE and Singer AJ (1999). Laceration management, *Ann Emerg Med*, 34, 356-367
- 89)Vote BJT and Frako MJE (2000). Cyanoacrylate glue for corneal perforations: a description of a surgical technique and a review of the literature, *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 28, 437-442
- 90)Lehnhardt FJ (2000). Report on experience with the application of tissue adhesives in experimental and small animal surgery, *Irish Veterinary Journal*, 50, 2, 99-106
- 91)Roberts AC (1998). Medical adhesives, *Adhesive Technology*, June 4-6
- 92)Leggat PA, Kedjarune U and Smith DR (2004). Toxicity of cyanoacrylate adhesives and their occupational impacts for dental staff, *Industrial Health*, 42, 207-211
- 93)Toriumi DM, Raslan WF, Fredman M and Tardy ME (1991). Variable histotoxicity of histoacryl when used in a subcutaneous site: An experimental study, *Laryngoscope*, 101, 339-343
- 94)Kim YM and Gupta BK (2003). 2-octyl cyanoacrylate adhesive for conjunctival wound closure in rabbits, *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus*, 40, 3, 152-155
- 95)Ollivier F, Delvertier M and Regnier A (2001). Tolerance of rabbit cornea to n-butyl-ester cyanoacrylate adhesive (Vetbond®), *Veterinary Ophthalmology*, 4, 4, 261-266
- 96)Ong YS, Yap K, Ang ESW, Tan KC, Ng RTH and Song IC (2004). 2-octylcyanoacrylate-assisted microvascular anastomosis in a rat model: Long-term biomechanical properties and histological changes, *Microsurgery*, 24, 4, 304-308
- 97)Howell JM, Bresnahan KA, Stair TO, Dhindsa HS and Edwards BA (1995). Comparison of effects of suture and cyanoacrylate tissue adhesive on bacterial counts in contaminated lacerations, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 39, 2, 559-560.
- 98)Mertz PM, Davis SC, Cazzaniga AL, Drosou A and Eaglstein WH (2003). Barrier and antibacterial of 2-octyl cyanoacrylate-derived wound treatment films, *J Cutan Med Surg*, 7, 1, 1-6
- 99)Yadao ARP, Villa RMCN and Bisa MTB (2001). Comparison of the effects of silk suture and ethyl-cyanoacrylate on experimentally-induced wound healing in cats, *Philippine Journal of Veterinary Medicine*, 38, 1, 28-37
- 100)Magalhaes AC, Borges APB, Silva JCP, Saquetti CH and Faria BN (2001). Comparative study of methyl-2-cyanoacrylate adhesive and nylon in wound repair of experimentally created wound on equine skin, *Revista Brasileira de Ciencia Veterinaria*, 8, 3, 133-136

- 101) Borba CC, Roubaud net weight AND, Val RLR, Borba Jr CO, Soufen IT TO ME, Francisco net weight TO and Sakotani AY (2000). Use of cyanoacrylate the surgical adhesive in rats skin incisions: experimental study. *Acta Cir Bras*, 15, 1,
- 102) Aktap M, Arun SS, Fırat İ, Düzün O, Yatkın E and Bozkurt HH (2004). Comparison of the effects of three different wound closure techniques on tissue healing: experimental studies in rats, *29 th World of Congress of The World Small Animal Veterinary Association*, October 6-9 2004 Rhodes, Greece
- 103) Gueiros VA, Borges APB, Silva JCP, Duarte TS and Franco KL (2001). Utilization of the methyl-2-cyanoacrylate adhesive and the nylon suture in surgical skin wounds of dogs and cats, *Ciência Rural*, 31, 2, 285-289
- 104) Faria MCF, de Almeida FM, Serrao ML, de Oliveria Almeida NK and Labarthe N (2005). Use of cyanoacrylate in skin closure for ovariohysterectomy in a population control programme, *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 7, 71-75
- 105) Ollivier F, Delvertier M and Regnier A (2001). Tolerance of rabbit cornea to n-butyl-ester cyanoacrylate adhesive (Vetbond®), *Veterinary Ophthalmology*, 4, 4, 261-266
- 106) Grymer J, Watson GL, Coy CH and Prindle LV (1984). Healing of experimentally induced wounds of mammary papilla (teat) of the cow: comparison of closure with tissue adhesive versus nonsuture wounds, *AJVR*, 45, 10, 1979-83
- 107) Binnie WH and Forrest JO (1974). A study of tissue response to cyanoacrylate adhesive in periodontal surgery, *Periodontol*, 45, 8, 619-625
- 108) Eriksson L (1976). Cyanoacrylate for closure of wounds in the oral mucosa in dogs, *Odontol Revy*, 27, 1, 19-24
- 109) Quinn JV, Lowe L and Mertz M (2000). The effect of a new tissue-adhesive wound dressing on the healing of traumatic abrasions, *Dermatology*, 201, 343-346
- 110) Camacho-Alonso F, Lopez-Jornet P and Bermejo-Fenol A (2005). Effects of scalpel (with and without tissue adhesive) and cryosurgery on wound healing in rat tongues, *OOOOE*, 100, 3, 58-63
- 111) Tamez OA, McGuff HS, Prihoda TJ and Otto BA (1999). Securing meshed split-thickness skin grafts with 2-octylcyanoacrylate, *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 121, 5, 562-566
- 112) De Carvalho Vasconcellos CH, Matera JM and Dagli MCZ (2005). Clinical evaluation of random skin flaps based on the subdermal plexus secured with sutures or sutures and cyanoacrylate adhesive for reconstructive surgery in dogs, *Veterinary Surgery*, 34, 59-63
- 113) Singer AJ, McClain SA and Katz A (2004). A porcine epistaxis model: hemostatic effect of octylcyanoacrylate, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 130, 5, 553-557
- 114) Nguyen AJ, Baron TH, Burgat LJ, Leontovich O, Rajan E and Gostout CJ (2002). 2-octyl-cyanoacrylate (Dermabond), a new glue for variceal injection therapy: results of a preliminary animal study, *Gastrointestinal Endoscopy*, 55, 4, 572-575
- 115) Watte CM, Elks M, Moore DL and McLellan GJ (2004). Clinical experience with butyl-2-cyanoacrylate adhesive in the management of canine and feline corneal disease, *Veterinary Ophthalmology*, 7, 5, 319-326
- 116) Mota FCD, Eurides D, Freitas PMC, Beletti ME, Goulart MR, Cunha LM, Silva LAF da and Fioravanti MCS (2003). The use of n-butyl cyanoacrylate adhesive and polyglactine thread suture for corneal raphy in rabbits, *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, 40, 1/6, 334-340

- 117)Duarte CA, Cattelan JW, Alessi AC, Valante PP, Aita AC and Rasera L (2002). Conventional appositional pattern and cyanoacrylate tissue adhesive in descending colon enterotomy in horse, *Ciencia Rual*, 32, 4, 595-601
- 118)Nash MJ (1998). Enteroplication in cats, using suture of N-butyl cyanoacrylate adhesive, *Research in Veterinary Science*, 65, 253-258
- 119)Kanellos I, Mantzoros I, Demetriades H, Kalfadis S, Sakkas L, Kelpis T and Betsis D (2002). Sutureless colonic anastomosis in the rat: a randomized controlled study, *Tech Coloproctol*, 6, 143-146
- 120)Marcovich R, Williams AL, Rubin MA and Wolf JS (2001). Comparision of 2-octyl cyanoacrylate adhesive fibrin glue and suturing for wound closure in the porcine urinary tract, *Urology*, 57, 4, 806-810
- 121)Buijsrogge MP, Verlaan CWJ, Gründeman PF and Borst C (2003). Briefly occlusive coronary anastomosis with tissue adhesive, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 125, 2, 385-390
- 122)Ishizaki MM, Ferreira AMR, Salomao JE, Nascimento JA and Marsico FF (2005). The use n-butyl cyanoacrylate in partial lobectomy in cats, *Ciencia Rual*, 35, 1, 109-115
- 123)Tobias KM and Gavin P (2001). Cyanoacrylate occlusion and resection of an arteriovenous fistula in cat, *JAVMA*, 219,6, 785-788
- 124)Borden EB, Sammartano RJ, Dembe C and Boley SJ (1985). The effect of metronidazole on wound healing in rats, *Surgey*, 97, 3, 331-336
- 125)Baie SH and Sheikh KA (2000). The wound healing properties of Channa striatus-cetrimide cream-tensile strength measurement, *Journal of Ethnopharmacology*, 71, 93-100
- 126)Anonim (1997). Et ve et mamulleri - hidroksiprolin muhtevası tayini, Türk Standardı, TSE 6236, ISO 3496
- 127) SPSS For Windows (2002). 11.5 SPSS Inc. Co., USA.
- 128)Çolak A, Okumuş Z ve Aslan Ş (1997). Köpeklerde deri ensizyonlarının kapatılmasında enbucrilate kullanımı, *Kafkas Üniv.Vet.Fak.Derg*, 3, 1, 43-47
- 129) Bello TR (2002). Practical treatment of body and open leg wounds of horses with bovine collagen, biosynthetic wound dressing and cyanoacrylate, *Journal Of Equine Veterinary Science*, 22, 4, 157-164
- 130) Singer AJ, Berrutti L and McClain SA (1999). Comparative trial of octyl-cyanoacrylate and silver sulfadiazine for the treatment of full-thickness skin wounds, *Wound Rep Reg*, 7, 5, 356-61
- 131) Fried MN and Walsh JT (2000). Laser skin welding: in vivi tensile strength and wound heaking results, *Laser in Surgery and Medicine*, 27, 55-65
- 132)Dalvi A, Faria M and Pinto A (1986). Non-suture closure of wound using cyanoacrylate, *Journal of Postgraduate Medicine*, 32, 2, 97-100
- 133)Hampel NL, Johnson RG and Pijanowski GJ (1991). Effects of isobutyş-2-cyanoacrylate on skin healing, *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 13, 1, 80-83
- 134)Giray CB, Atasever A, Durgun B and Araz K (1997). Clinical and electron microscope comparison of silk sutures and n-butyl-2-cyanoacrylate in human mucosa, *Australian Dental Journal*, 42, 4, 255-8
- 135)Queiroz GF de, Paula VV de, Reis RK dos and Tabosa IM (2001). Employment of n-bütıl-2-cyanoacrylate adhesive and nylon for skin closure in cats, *Revista Brasileira de Medicina Veterinaria*, 23, 3, 126-129

- 136) Bhaskar SN and Cutright DE (1968). Healing of skin wound with butyl cyanoacrylate, *J Dent Res.* 48, 2, 294-297
- 137) Mocan A, Sayan BN, İçten O, Kişnişçi RŞ ve Ergun E (1986). Mukozal kesik yaraların iyileşmesinde sütür ve butyl-2-cyanoacrilatların mukayeseli incelenmesi, *A.Ü. Diş Hek.Fak.Dergisi*, 13, 1-2-3, 203-12
- 138) Borba CC, Roubaud net weight AND, Val RLR, Borba Jr CO, Soufen IT TO ME, Francisco net weight TO and Sakotani AY (2000). Use of cyanoacrylate the surgical adhesive in rats skin incisions: experimental study. *Acta.Cir Bras*, 15, 1,
- 139) Vanholder R, Misotten A, Roels H and Matton G (1993). Cyanoacrylate tissue adhesive for closing skin wounds: a double blind randomized comparison with sutures, *Biomaterials*, 14, 10, 737-42
- 140) Gamelli RL and He LK (2001). Incisional wound healing, chapter 3, "Polimeric Biomaterials Second Editions Revised Expanded" Editor, Dumitriu S, 2nd Ed, Marcel Dekker Incorporated, New York
- 141) Jamesnez PA and Rampy MA (1999). Keratinocyte growth factor-2 accelerates wound healing in incisional wounds, *Journal of Surgical Research*, 81, 2, 238-42
- 142) Tekin E, Taneri F, Ersoy E, Oguz M, Eser E, Tekin I, Bozkurt S and Onuk E (2000). The effects of glutamine-enriched feeding on incisional healing in rats, *Eur J Plast Surg*, 23, 78-81
- 143) Jorgensen PH, Jensen KH and Andreassen TT (1987). Mechanical strength in rat skin incisional wounds treated with fibrin sealant, *Journal of Surgical Research*, 42, 3, 237-41
- 144) Kothe W, Patzelt K, Anke H and Theel L (1968). Hautklebungen an der ratte zshr, *Chirurgie*, 93, 197-204. "Alınmıştır" Lehnhardt FJ (2000). Report on experience with the application of tissue adhesives in experimental and small animal surgery, *Irish Veterinary Journal*, 50, 2, 99-106
- 145) Lomborn PB, Soloway HB, Matsumoto T and Aaby GV (1970). Comparison of tensile strength of wound closed by sutures and cyanoacrylates, *JAVR*, 31, 1, 125-30
- 146) Nitsch A, Pabyk A, Honig JF, Verhenggen R and Metren HA (2005). Cellular, histomorphologic and clinical characteristics of a new octyl-2-cyanoacrylate skin adhesive, *Aesth Plast surg*, 29, 53-58
- 147) Nayak S, Nalabothu P, Sandiford S, Bhogadi V and Adogwa A (2006). Evaluation of wound healing activity of Allamanda cathartica L. and Laurus nobilis L. extracts on rats, *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 6, 12, 1-15
- 148) Schwarz DA, Lindblad WJ and Rees RS (1995). Altered collagen metabolism and delayed healing in a novel model of ischemic wounds, *Wound Rep. Reg.*, 3, 204-212
- 149) Schreiber J, Efron PA, Park JE, Moldawer LL, and Barbul A (2005). Adenoviral gene transfer of an NF-κB super-repressor increases collagen deposition in rodent cutaneous wound healing, *Surgery*, 138, 5, 940-6.
- 150) Demir H, Yaray S, Kirnap M, and Yaray K (2004). Comparison of the effects of laser and ultrasound treatments on experimental wound healing in rats, *JRRD*, 41, 5, 721-8
- 151) Muehlberger T, Moresi JM, Schwarze H, Hristopoulos G, Laenger F, and Wong L (2005). The effect of topical tretinoin on tissue strength and skin components in a murine incisional wound model, *J Am Acad Dermatol*, 52, 4, 583-8.

ÖZGEÇMİŞ

1970 yılında Konya’da doğdu. İlk, orta, lise öğrenimini Konya’da tamamladı. 1989 yılında Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesini kazandı ve 1994 yılında mezun oldu. 1997 yılı mart ayında askerlik hizmetini yedek subay olarak tamamladı. 1998 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalında Yüksek Lisans’a başladı ve 2001 yılında tamamladı. Aynı yıl Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalında Doktora’ya başladı. Şubat 2001-Eylül 2004 yılları arasında Tarım Bakanlığı Erzincan Tarım Meslek Lisesinde Veteriner Hekim olarak görev yaptı. Halen Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Cerrahi Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktadır. Evli ve iki çocuk babasıdır.