

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ DİŞ ÇENE HASTALIKLARI
VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA AĞIZ MUKOZASINDA FARKLI DİKİŞ
MATERYALLERİNE KARŞI GELİŞEN DOKU
REAKSİYONU VE YARA İYİLEŞMESİNİN
İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Samet İNAL

Samsun
Mart 2007

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ DİŞ ÇENE HASTALIKLARI
VE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**RATLARDA AĞIZ MUKOZASINDA FARKLI DİKİŞ
MATERYALLERİNE KARŞI GELİŞEN DOKU
REAKSİYONU VE YARA İYİLEŞMESİNİN
İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Samet İNAL

Danışman: Doç. Dr. Nergiz YILMAZ

Samsun
Mart 2007

T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Bu çalışma jürimiz tarafından Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim
Dalı Programında doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Prof.Dr.Selçuk BASA
(Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi)

Üye: Doç.Dr.Tolga GÜVENÇ
(Ondokuz Mayıs Üniversitesi Veteriner Fakültesi)

Üye: Doç.Dr.Nergiz YILMAZ
(Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi)

Üye: Yrd.Doç.Dr.Mehtap MUĞLALI
(Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi)

Üye: Yrd.Doç.Dr.Mahmut SÜMER
(Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi)

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulu'na belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından
uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Süleyman ÇELİK

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Çalışmam süresince bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan, yoğun çalışma temposuna rağmen bana zaman ayıran, tezimi gerçekleştirmemde büyük emeği geçen Sayın Doç. Dr. Nergiz YILMAZ'a,

Çalışmam süresince gülyüzleriyle, verdikleri önerilerle yardımlarını benden esirgemeyen, yoğun çalışma tempolarına rağmen tezimi gerçekleştirmemde büyük emekleri olan Sayın Doç. Dr. Tolga GÜVENÇ ve Yrd. Doç.Dr. Mehtap MUĞLALI'ya,

Her türlü imkanları zorlayarak tezimi gerçekleştirmemde maddi destek sağlayan ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Hülya KÖPRÜLÜ'ye,

Çalışma verilerimin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde göstermiş olduğu yardımlardan dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Serhat ASLAN'a,

Tezimin deney ve yazım aşamasının yanında manevi yardımlarını benden esirgemeyen müstakbel eşim Gonca KARATAŞ'a,

Ve tezimde emeği geçen herkese,

EN İÇTEN TEŞEKKÜRLERİMLE...

ÖZET

RATLARDA AĞIZ MUKOZASINDA FARKLI DİKİŞ MATERYALLERİNE KARŞI GELİŞEN DOKU REAKSİYONU VE YARA İYİLEŞMESİNİN İNCELENMESİ

Samet İNAL, Doktora Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Samsun, Mart 2007

Cerrahi işlemin birçok basamağında önemli yeri olan dikiş materyallerinin, cerrahi insizyon yarasının iyileşmesine olan katkılarının yanında, meydana getirdikleri doku reaksiyonları da büyük önem arz etmektedir. Gecikmiş iyileşme dikiş materyallerinin kendilerinden kaynaklanan yangısal reaksiyonlar sonucunda meydana gelebilir. Bundan dolayı bu materyallere karşı gelişen doku reaksiyonu da iyileşme açısından birçok dikiş materyali arasında en iyi materyali seçmede göz önünde bulundurulması gereken önemli bir faktördür.

İyileşmekte olan yaralarda dikiş materyallerinin etkileri daha önceki yapılan çalışmalarda araştırılmış olmasına rağmen önemli eksiklikler mevcuttur.

Çalışmamızın amacı ağız mukozasında farklı dikiş materyallerine karşı gelişen doku reaksiyonu ve yara iyileşmesinin deneysel olarak incelenmesidir. Çalışmamızda ağırlıkları 220-270 gr olan 60 adet Wistar-Albino ratı kullanıldı. Her grupta 12 rat olmak üzere toplam 5 grup oluşturuldu. Ratların üst çenelerinin vestibülünden ağız mukozasına yaklaşık 1,5 cm'lik düz insizyonlar yapıp dikişler atıldı. Çalışmada ipek, katgüt (normal), monokril (poliglikapron 25), vikril rapid (poliglaktin 910) ve indermil (N-Bütıl-2 Siyanoakrilat) olmak üzere toplam 5 farklı materyal uygulandı. Dikişlerin atılmasından 2., 7., 14. ve 21. günlerde ratlara 3'er gruplar halinde eksizyonel biyopsi yapıldı ve alınan biyopsi örnekleri histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak incelendi. İmmünohistokimyasal olarak apoptotik ve mitotik aktivite (Ki-67) karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Bu çalışma klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular ışığında 2. günde indermilin; 7., 14. ve 21. günlerde monokrilin; 14. günde monokrilin yanı sıra ipeğin de doku reaksiyonu ve yara iyileşmesi üzerine etkisi açısından diğer materyallere göre daha avantajlı olduğunu göstermiştir.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF TISSUE RESPONSE TO DIFFERENT SUTURE MATERIALS AND WOUND HEALING IN ORAL MUCOSA OF RATS

Samet İNAL, Ph.D. Thesis

Ondokuz Mayıs University, Samsun, March 2007

Tissue reactions to suture materials has a great significance as well as their role at the stages of the surgical procedure and contribution on healing of incision wound. Retarded healing might result from inflammatory reactions caused by the suture materials themselves. Therefore tissue reaction to these materials is one of the crucial factors in choosing the best material for the task at hand from a wide variety of suture materials.

Although the effects of suture materials on healing wounds have been studied previously, several deficiencies have been present.

The aim of our study is to investigate tissue response to different suture materials and wound healing in oral mucosa experimentally. 60 Wistar-Albino rats weighing 220-270 g were used in the study. The rats were categorized into 5 groups and 12 rats were used for each suture material. 1,5 cm length straight incisions were made to the maxillary buccal mucosa of the animals and wounds were sutured. The materials used in the study were silk, catgut (normal), monocryl (polyglecaprone 25), vicryl rapide (polyglactin 910) and indermil (N-Butyl-2 Cyanoacrylate). Excisional biopsies were performed after 2, 7, 14, 21 days from the initial surgical procedure to subgroups consisting of 3 rats. The biopsy specimens were examined histopathologically and immunohistochemically. Apoptotic and mitotic (Ki-67) activity were comparatively assessed in immunohistochemical staining.

Clinical, histopathological and immunohistochemical evaluations revealed that indermil has more advantage than the others on the 2nd day, monocryl has more advantage than the others on 7th, 14th and 21st day. Silk has also an advantage on the 14th day as well as monocryl in the present study.

SİMGELER VE KISALTMALAR

CED	: Caenorhabditis elegans death (ölüm geni)
KASPAZ	: Kaspaz sistein aspartil proteaz
APAF	: Apoptozis proteazı aktive eden faktör
TNF	: Tümör nekroze edici faktör
ATP	: Adenozin trifosfat
PBS	: Fosfat bikarbonat çözeltisi
HE	: Hematoksilen eozin

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET (TÜRKÇE).....	iv
ÖZET (İNGİLİZCE).....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
1. GİRİŞ.....	9
2. GENEL BİLGİLER.....	11
2.1 Yara Tarifi ve Yaralanmanın Tipleri.....	11
2.2 Yara İyileşmesi.....	12
2.2.1 Çekim Soketlerinin İyileşmesi.....	16
2.2.2 Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler.....	16
2.3 Apoptozis.....	17
2.3.1 Apoptozisin Önemi.....	17
2.3.2 Apoptozisin Genetik Kontrolü.....	18
2.3.3 Apoptozis Mekanizmaları.....	20
2.3.4 Apoptoz ve Periodontal Dokular.....	22
2.3.5 Ağız Hastalıklarında Apoptozisin Rolü.....	23
2.3.6 Gingival Travma, Yara İyileşmesi ve Apoptozis Arasındaki İlişki.....	23
2.3.7 Mitotik Aktivite.....	24
2.4 Dikişler.....	25
2.4.1 Tarihsel Gelişim.....	25
2.4.2 Dikiş Materyalleri.....	26
2.5 Siyanoakrilatlar.....	32
2.5.1 Tarihsel Gelişim.....	32
2.5.2 Siyanoakrilatların Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri.....	33
3. MATERYAL VE METOT.....	36
3.1 Deney hayvanları.....	36
3.2 Cerrahi İşlem.....	36
3.3 Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal İnceleme.....	41
3.4 İstatistiksel Değerlendirme.....	43

4. BULGULAR.....	43
4.1 Klinik bulgular.....	44
4.2 Histopatolojik bulgular.....	55
4.3 İmmünohistokimyasal bulgular.....	59
5. TARTIŞMA.....	79
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	89
KAYNAKLAR.....	91
ÖZGEÇMİŞ.....	98

1. GİRİŞ

İnsizyon cerrahinin önemli bir basamağı olup, girişim sonrası insizyon alanının kapatılması, dış etkilere korunması ve temizliği; iyileşmeyi, dolayısıyla da işlemin başarısını etkileyen önemli unsurlardır.

Çok eski çağlardan başlayarak operasyon sonrası insizyon alanının korunması için değişik materyaller ve teknikler uygulanmıştır. Yirminci yüzyılda hızla gelişen teknoloji medikal alanda da etkisini göstermiş, operasyon sırasında kullanım için dokuların yapı ve özelliklerine göre farklı materyallerden dikiş çeşitleri üretilerek bu alanda büyük bir teknolojik yarış başlamıştır. Günümüzde dikiş, yara kapatmada en sık kullanılan yöntemdir. Dokunun yaralanmadan önceki gerilim kuvvetine en yakın değere ulaşabilen ve bunu en çabuk sağlayan teknik olması diğer tekniklere olan üstünlüğüdür (Göktaş, 2001).

Cerrahi işlemin birçok basamağında önemli yeri olan dikişlerin, cerrahi insizyon yarasının iyileşmesine olan katkılarının yanında, meydana getirdikleri doku reaksiyonları da büyük önem arz etmektedir (Giray, 1991). Gecikmiş iyileşme dikiş materyallerinin kendilerinden kaynaklanan yangısal reaksiyonlar sonucunda meydana gelebilir. Bundan dolayı, bu materyallere karşı oluşan doku reaksiyonu da iyileşme açısından birçok dikiş materyalleri arasında en iyi materyali seçmede göz önünde bulundurulması gereken önemli bir faktördür (Yaltırık ve ark., 2003).

Özellikle ağız cerrahisinde operasyon süresinin kısalığı ve insizyon çizgisinin iyileşme sürecinde gıda artıklarından mümkün olduğunca uzak tutulması zorunluluğu, bu alanda yeni materyallerin ve tekniklerin geliştirilmesine yol açmıştır (Giray,1991). Bu amaçla dikişlere alternatif olarak en yaygın kullanılanlar siyanoakrilat bileşikleridir. Bu yapıştırıcıların kullanılmasıyla birlikte, operasyon süresi kısaltmakta ve yara bölgesinin kapatılması ağrısız bir şekilde gerçekleştirilmektedir. Aynı zamanda iyi kozmetik sonuçlar vermektedir (Perez ve ark., 2000).

Bu yaraların daha kısa sürede komplikasyonsuz iyileşmesi ve kullanılan materyallerden ortaya çıkan reaksiyonları en aza indirmek için yapılan çalışmalar halen daha güncelliğini korumaktadır (Gülay, 1995).

Bu çalışmadaki amaç, oral ve maksillofasiyal cerrahide yaygın olarak kullanılan dikiş materyalleri ve N-Bütıl-2-Siyanoakrilatın ağız mukozasındaki insizyon

yaralarının iyileşmesi üzerine etkilerini ve meydana getirdikleri doku reaksiyonlarını deneysel olarak karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Yara Tarifi ve Yaralanma Tipleri

Cildi ve/veya mukozayı oluşturan yapıların farklı nedenlerle bütünlüğünün bozulması ya da kaybı ile var olan fizyolojik özelliklerinin geçici veya tamamen kaybolmasına yara adı verilir. Yaranın oluşumunda etkenlerin farklılığı cildin ya da mukozanın bu etkene olan cevabını da değiştirmektedir. Bu nedenle yara bölgesinin vermiş olduğu bu farklı cevaplarla ortaya çıkan değişik tabloların tedavilerinde farklılıklar vardır. Yaralanmanın başlangıç anından itibaren başlayan iyileşme süreci günler, aylar ve hatta yıllarca sürebilmektedir (Marks ve ark., 1993; Arnold ve ark., 1990). Bu sürecin hızlandırılması ve iyileşmenin tamamlanması için uygulanacak tedavi yöntemlerinin kesin bir standardizasyonu yoktur. Her yara türünün tedavisinin kendine özel birtakım özellikleri vardır ve bu özellikler yaranın etyolojisine, lokalizasyonuna, dokunun yıkım miktarına, kontaminasyon miktarına ve yaralanmanın oluşundan tedavi başlangıcına kadar olan süre gibi faktörlerin etkisi ile belirlenmektedir (Marks ve ark., 1993; Arnold ve ark., 1990; Habif, 1990). Yaralanma tiplerinin çeşitliliği nedeniyle yara tiplerinin sınıflandırılması çok kolay değildir. Öncelikle yara oluşu sırasında cildin alt katlarının dış ortamla temasına göre yara tipleri, açık yaralar ve kapalı yaralar olmak üzere iki temel grupta değerlendirilirler. Yaraları aşağıdaki gibi sınıflamak uygun olabilir (Kurt, 2003).

A. Yarayı oluşturan etkenlere göre yara tipleri

1. Travmatik yaralar
2. Vasküler nedenli yaralar
 - i. Arteriel yetmezlik yaraları
 - a. Arterioskleroza bağlı yaralar
 - b. Vaskülitler sonucu oluşan yaralar
 - c. Embolizme bağlı yaralar
 - d. Damar anomalileri sonucu ortaya çıkan yaralar
 - ii. Venöz yetmezlik yaraları
 - iii. Lenfatik yaralar
3. Nörojenik yaralar
4. Basınç yaraları
 - i. Hava

- ii. Kimyasal maddeler
- 5. Termal yaralar
 - i. Yanıklar
 - ii. Donuklar
- 6. Hayvan ısırıkları ile oluşan yaralar
- 7. Hastalıklar sırasında ortaya çıkan yaralar
 - i. Malign tümörler
 - ii. Metabolik hastalıklar
 - iii. Enfeksiyon hastalıkları
 - iv. Hematolojik hastalıklar

B. Yaranın derinliğine göre yara tipleri

- 1. Yüzeysel yaralar
- 2. Derin yaralar

C. Yaranın oluşma zamanına göre yara tipleri

- 1. Akut yaralar
- 2. Kronik yaralar

Travmatik yaralar fiziksel ya da kimyasal nedenlerle oluşabilir. Doku yaralanmasında etken olan fiziksel nedenler arasında; insizyon ya da ezikler, aşırı ısı ya da radyasyon, kuruma, arteriyel akımın ya da venöz dönüşün bozulması da sayılabilir. Kimyasal nedenler arasında da protein bütünlüğünü bozan fizyolojik olmayan pH ve vasküler tıkanıklık ya da trombus sayılabilir (Peterson ve ark., 2003).

2.2 Yara İyileşmesi

Hasar görmüş epitelin bütünlüğünü tekrar kurmak üzere genetik olarak programlanmış rejeneratif kabiliyeti vardır. Bu rejenerasyon; proliferasyon, migrasyon ve kontak inhibisyon gibi olaylar yoluyla meydana gelmektedir. Genel olarak epitelin serbest ucu, laterale doğru büyümeyi durdur sinyalini alana kadar yani epitelin diğer ucuyla temasa gelinceye kadar migrasyona devam eder (Peterson ve ark., 2003).

Henüz açıklayıcı kanıtlar olmamasına rağmen kimyasal mediatörlerin bu olayları düzenlediği teorisi vardır. Sadece yüzey epitelinin hasar gördüğü yaralanmalar (abrazyonlar gibi) retepegler ve adeneksal dokular içeren epitelin yara yatağına doğru proliferasyonu ile iyileşir. Çünkü epitel normalde kan akımı içermez, subepitelyal dokunun da aynı zamanda zarar gördüğü yaralanmalarda da epitel dokusu vaskülerize

doku yatağına uygun olarak ve yüzeyel kan pıhtısının bir kısmının altında kalarak diğer epitelyal kenara ulaşana kadar proliferer olur. Yara tamamen epitelize olduğunda yara kabuğu inceler ve kaybolur (Peterson ve ark., 2003).

Yara iyileşmesinde yangısal, fibroblastik ve yeniden şekillenme olmak üzere üç temel safha vardır (Peterson ve ark., 2003).

Yangısal safha yangıyı uzatan faktörlerin yokluğunda doku yaralanmasının meydana geldiği andan itibaren başlar, üç ile beş günde sonlanır. Kendi içinde vasküler ve hücrel olmak üzere iki safhası vardır. Vasküler olaylar yangı sırasında ortaya çıkar ve bütünlüğü bozulan kan damarlarının vazokonstriksiyonuyla başlar. Vazokonstriksiyon yaralanma bölgesine doğru olan kan akımını yavaşlatarak kanın koagülasyonunu artırır. Dakikalar içinde beyaz kan hücreleriyle birlikte histamin, prostoglandin E1, E2 vazodilatasyona neden olur ve endotelyal hücreler arasında küçük boşluklar açar. Böylelikle interstisiyal dokuya lökositlerin migrasyonu ve plazmanın sızması da sağlanmış olur. Transuda olmuş plazmadan kaynaklanan fibrin lenfatik obstrüksiyona neden olur ve lenfatik obstrüksiyona yardımcı olan transuda yaralanma alanında toplanır. Bu sıvı birikimine ödem adı verilir (Peterson ve ark., 2003).

Yangının kardinal semptomları kızarıklık, şişlik, ısı artışı, ağrı ve fonksiyon kaybıdır. Isı artışı ve eritem vazodilatasyondan; şişlik sıvı geçişinden; ağrı ve fonksiyon kaybı lökositler ve mast hücreleri tarafından salgılanan histamin, kinin, prostoglandinler ve ödemden kaynaklanan basınçtan dolayı meydana gelir (Peterson ve ark., 2003).

Yangının hücrel fazı doku travması sonucu serum komponentlerinin aktivasyonu ile tetiklenir. C3a ve C5a gibi kompleman ürünleri kemotaktik faktör gibi davranış gösterirler, polimorfonükleer lökositlerin kan damarlarının kenarlarına yapışmasını sağlarlar ve sonra da damar duvarları boyunca göç etmesine neden olurlar. Yabancı materyallerle karşılaştıklarında nötrofiller lizozom içeriklerini ortama bırakırlar. Lizozomal enzimler bakteri ve diğer yabancı materyalleri tahrip edecek şekilde çalışırlar ve nekrotik dokuyu sindirirler. Debrisin ortadan kaldırılmasına makrofajlar da yardımcı olurlar. Bunlar da yabancı ve nekrotik materyalleri fagosite ederler. Zamanla lenfositler doku hasarının olduğu bölgeye hareket ederler. Lenfositler B ve T lenfositler olarak iki gruba ayrılırlar. B lenfositler antijenik materyali tanıyabilirler, antikor üreterek immün sistemin yabancı materyali tanımasını sağlarlar ve

yabancı hücrelerin lizisi için komplemanlarla ilişki halindedirler. T lenfositler üç alt gruba ayrılırlar (Peterson ve ark., 2003).

Yardımcı T lenfositler, B lenfosit proliferasyonunu ve diferansiasyonunu stimule ederler, baskılayıcı T hücreleri, yardımcı T hücrelerinin fonksiyonlarını düzenlerler, sitotoksik T hücreleri de yabancı antijen taşıyan hücreleri lizise uğrattırlar (Peterson ve ark., 2003).

Yangısal safhada yara dayanıklılığında önemli bir kazanç meydana gelmez. Çünkü az miktarda kollojen birikimi söz konusudur. Yarayı yangısal safha boyunca bir bütün halinde tutan az miktarda gerilme dayanıklılığı sağlayan materyal fibrindir. Kanın koagülasyonundan elde edilen fibrin içcikleri yara üzerinde fibroblastların zemin maddesi ve tropokollojen üzerinde yayılmaya başlayabileceği çapraz çizgili bir kafes şeklini alırlar. Bu yara tamirinin fibroblastik safhasıdır. Ana madde kollojen liflerin birarada durmasını sağlayan farklı mukopolisakkaritlerden oluşur. Fibroblastlar mezenşimal hücrelerden farklılaşırlar ve doku yaralanmasından üç ya da dört gün sonra tropokollojen üretimine geçerler. Fibroblastlar aynı zamanda birkaç fonksiyonu olan fibronektin salgırlar. Fibronektin fibrini stabilize etmeye yardımcı olur, immün sistem tarafından ortadan kaldırılacak olan yabancı materyalin tanınmasında rol oynar, fibroblastlar için kemotaktik faktör görevi yapar ve makrofajlar tarafından fibrin adacıkların fagosite edilmesinde rehberliğe yardımcı olur (Peterson ve ark., 2003).

Fibroblastlar kollojen üretmek üzere tropokollojeni ortaya çıkarırlar. Başlangıçta kollojen fazla miktarda üretilir ve gelişigüzel bir biçimde dizilirler. Liflerin zayıf yerleşimi yara dayanıklılığı için gereken miktardaki kollojenin etkisini azaltır, bunun için başlangıçta iyileşen yaranın dayanıklılığı için kollojenin bol miktarda olması gereklidir. Kollojenin zayıf organizasyonuna karşın, fibroblastik safhada yara dayanıklılığı hızlı bir şekilde artar, bu süreç normalde iki ile üç hafta kadardır. Klinik olarak fibroblastik safhanın sonunda yara kollojenin fazla miktarda olmasından, eritemden, yüksek derecede vaskülerizasyondan dolayı serttir ve hasarlı dokunun gerilme direnci %70 ile %80 kadardır (Peterson ve ark., 2003).

Yara tamirinin son safhası yeniden şekillenme safhasıdır. Bazen bu terim yerine yara olgunlaşması terimi de kullanılır. Bu safhada daha önceden dizilmiş olan kollojen lifleri yarada gerilme kuvvetlerine daha iyi direnç gösterecek şekilde yeni kollojen lifleriyle yer değiştirirler. Yaranın sağlamlığı yavaş olarak artar ancak bu fibroblastik

safha sırasında görülen artış miktarı kadar değildir. Yara dayanıklılığı yaralanmamış doku dayanıklılığının %80-85'ini geçmez. Yara metabolizması azaldıkça damarlanma azalır, yara eritemide azalmış olur. Yara iyileşmesi sırasında ligamentler ve normal deride bulunan elastin yer değiştirmez. Bundan dolayı bu dokulardaki yaralanmalarda skarlı alanda esneklik kaybı görülür (Peterson ve ark., 2003).

Fibroplazinin sonunda başlayan ve yeniden şekillenme safhasının erken dönemlerinde devam eden diğer bir olay da yara kontraksiyonudur. Çoğu vakada yara kontraksiyonu, kontraksiyonun mekanizması tam olarak açıklanamamasına rağmen yara tamirinde yararlı rol oynar. Yara kontraksiyonu sırasında yara kenarları birbirlerine doğru hareket eder (Peterson ve ark., 2003).

Genel olarak 4 tip yara iyileşmesi vardır: Bunlar primer, gecikmiş primer (tersiyer), sekonder ve parsiyel kalınlıktaki yaraların iyileşmesi (Önerci ve Haberal, 2001).

Primer yara iyileşmesinde yara kenarları doku kaybı olmaksızın önceki anatomik pozisyonlarına yerleştirilir ve stabilize edilerek iyileşmeye bırakılır (Peterson ve ark.,). İyileşme minimal ödem, çok ince bir skar ve enfeksiyon olmadan tamamlanır. İyileşme sonrası yara, yaralanma olmadan önceki gücünün %85-90'ını geri kazanır. Bu tip iyileşme en çok tercih edilendir (Önerci ve Haberal, 2001).

Gecikmiş primer iyileşme tersiyer iyileşme olarak da bilinir. Bu tip iyileşmede kontamine olan veya olabileceği düşünülen yara, enfeksiyonu engellemek için açık bırakılır. Enfeksiyonu engellemek için normal yara bakımı ve debridmanı yapılır. Yeterli granülasyon dokusu gelişince deri kapatılır. Bu yaralarda da kollojen metabolizması bozulmaz ve primer iyileşme ile kapanır (Önerci ve Haberal, 2001).

Sekonder iyileşmede, tam kat yara özellikle doku defekti olan vakalarda açık bırakılarak, granülasyon dokusu ve takiben yara kontraksiyonu ve epitelizeasyonu ile iyileşmesi sağlanır. Bu yaralara dikiş konulmaz. Sekonder iyileşme yavaş işleyen bir süreçtir ve epitelizeasyonun gelişmesi 4-8 haftayı alabilir (Önerci ve Haberal, 2001).

Parsiyel kalınlıktaki yaraların iyileşmesinde epitel ve yüzeyel dermisi içeren parsiyel kalınlıktaki yaralar esasen epitelizeasyonla iyileşirler. Yağ bezleri, saç folikülleri ve deri ekleri çevresindeki epitelin ilerlemesi ile yara kapanır. Bunlarda kollojen birikimi minimaldir ve kontraksiyon yoktur (Önerci ve Haberal, 2001).

2.2.1 Çekim Soketlerinin İyileşmesi

Deri ya da mukozal yaralarda olduğu gibi diş çekimi sonrası iyileşmede de yangı, epitelizasyon, fibroplazi ve yeniden şekillenme safhaları sırasıyla gerçekleşir. Soket iyileşmesi sekonder olarak meydana gelir ve tam iyileşme olana kadar yani radyografik olarak çevresindeki kemik dokusuyla ayırt edilemeyecek duruma gelene kadar bu iyileşme süresi aylar alabilir (Peterson ve ark., 2003).

Diş çekildiğinde çekim soketi kanla dolar, kan koagüle olur ve çekim soketini dış ortamdan ayırır. Yangısal safha iyileşmenin birinci haftasında meydana gelir. Beyaz kan hücreleri bölgedeki kontamine bakterileri, debris ve küçük kemik parçalarını uzaklaştırmak üzere çekim soketinin içine girerler. Fibroblast ve kapillerlerin oluşumuyla fibroblastik safha da ilk hafta içinde meydana gelir. Epitel çekim soketinden aşağıya doğru migrasyona uğrar, soketin diğer tarafındaki epitelle ya da kan pıhtısının altındaki granülasyon dokusuyla karşılaşana kadar migrasyona devam eder. İyileşmede birinci haftanın sonuna doğru osteoklastlar kret tepesindeki kemiğe doğru yığılırlar. İkinci haftada fazla miktarda granülasyon dokusu ile dolu bir soket mevcuttur. Kemiksel yığılma soketteki alveol kemiği boyunca devam eder. Aynı olaylar iyileşmenin üçüncü ve dördüncü haftası boyunca da devam eder. Bu süreçte, iyileşmekte olan soketlerin çoğunda epitelizasyon tamamlanmış olur. Kret tepesinden başlamak üzere soket duvarlarındaki kortikal kemik rezorbe olmaya devam eder ve yeni trabeküler kemik soket boyunca oluşmaya başlar. Çekim sonrası soketteki kortikal kemik örtüsünün kaybı dört ile altı aydan aşağı sürede olmaz, bu radyografik olarak belirgin lamina duranın kaybıyla tanımlanabilir. Kemik soketi doldurdukça epitel kret tepesine doğru hareket eder ve sonunda komşu kret tepesindeki dişetiyle aynı seviyeye gelir. Çekimden bir yıl sonra geriye sadece dişsiz alveoler kret üzerindeki fibröz doku kenarı kalır (Peterson ve ark., 2003).

2.2.2 Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler

Yara iyileşmesini etkileyen faktörler ana hatlarıyla lokal ve genel faktörler olarak ikiye ayrılırlar.

Lokal faktörler

- 1.Yabancı cisimler
- 2.Ölü dokular
- 3.Lokal iskemi

4.Dikişler ve dikiş materyalleri

5.Cerrahi teknik

6.Yara bölgesi

Genel faktörler

1.Yaş ve ırk

2.Sistemik hastalıklar

3.Anemi ve şok

4.Malnutrisyon

5.Steroid, antimetabolitler, radyasyon ve yüksek doz antienflamatuar ilaç kullanımı (Kurt, 2003).

2.3 Apoptozis

Son otuz yılda histopatoloji, genetik ve moleküler biyolojide yapılan yoğun araştırmalar bütün hayvansal hücrelerin kendilerini öldürecek bir genetik düzeneğe sahip olduğunu ortaya koymuştur. Normal koşullar altında zedelenmiş veya yaşlanmış hücreler organizmanın hücresel hemostazının sağlanması için apoptozis olarak adlandırılan yangısal olmayan ve enerji gerektiren bir tür hücre ölümü ile kendilerini feda ederler. Apoptozis fizyolojik hücre ölümünün en sık görülen formudur ve birçok mekanizmada kilit rol üstlenir (Kerr ve ark, 1972; Mene ve Amor, 1998; Savill, 1994).

Bu ölüm şekli, başlangıçta büzüşme nekrozu olarak tanımlanmaktaydı. İlk kez, Kerr ve ark (1972) tarafından Latince sonbaharda ağaçlardan veya çiçeklerden kuruyan yaprakların dökülmesini anlatan “apoptosis” sözcüğü ile adlandırılmıştır. Bu tanımlamadan sekiz yıl sonra da Wylie ve ark. ilk olarak deneysel apoptozisi gerçekleştirmişler ve DNA yıkımının apoptozisin en belirgin özelliği olduğunu ortaya koymuşlardır (Cohen, 1993).

2.3.1 Apoptozisin Önemi

Apoptozis programlanmış bir mekanizmadır ve embriyogenezis, immün cevabın gelişimi ve hücre yenilenmesi gibi birbirinden farklı birçok süreçte istenmeyen hücrelerin yok edilmesi için gerekli bir olaydır. Yine, apoptozis ile hücrelerin ortadan kaldırılması organizmanın iltihabi olaylardan veya otoreaktiviteden korunması için de önemlidir (Mene ve ark., 1998).

Embriyonik gelişim esnasında organogenezis safhasında Müller ve Wolff kanallarının gerilemesi, parmak arası perdelerin yok olması ve kalp gibi lümene sahip

organların lümenlerinin oluşması apoptozis ile gerçekleşir. Embriyonik gelişim tamamlandıktan sonra da çok sayıda hücrenin sürekli yenilenmesi gerekir. Örneğin, kırmızı ve beyaz kan hücreleri bütün hayat boyunca hematopoetik progenitor hücreler tarafından yenilenirler, bu hücrelerin optimum kan seviyelerinde tutulması için fizyolojik hücre ölümü gerekli bir olaydır. Ayrıca menstrüel siklus sırasında endometriumun hormon bağımlı involusyonu, sitokinlerin azalması sonucunda immün hücrelerin ölümü, gelişen T-hücrelerinin timusta negatif seleksiyon yolu ile seçilme mekanizmasında olduğu gibi çok sayıda fizyolojik olayda apoptozisin rol oynadığı düşünülmektedir (McGee ve ark., 1992; Hockenbery, 1995).

Buna karşın, iradyasyon ve virus enfeksiyonları gibi patolojik uyarılar da apoptozisi başlatabilir. Örneğin Councilman cisimcikleri olarak adlandırılan apoptotik hücre parçacıkları hepatitte karaciğer hücrelerinde bulunmuştur. Bu durumlarda vücut virus ile enfekte hücreleri bu şekilde ortadan kaldırır. Ayrıca hücresel immüniteden sorumlu olan T-lenfositleri de enfekte hücrelerde apoptozisi uyararak virüslere karşı koyar (Young ve ark., 1997).

Apoptozisin normal mekanizmasının bozulmasının kanser oluşumunun önemli bir nedeni olduğu düşünülmektedir. Bcl-2'nin aşırı salınması lenfoma'nın spesifik bir tipinde saptanmıştır. P53 gen ürünü, DNA hasarında apoptozise geçişte önemli bir rol üstlenir. İnsanlarda görülen birçok kanserde P53 geninin normal fonksiyonlarını yapmadığı saptanmıştır. Ayrıca Alzheimer, Sistemik Lupus Erythematosus ve Rheumatoid Arthritis gibi otoimmün hastalıklarda da apoptotik mekanizmanın bozukluğu söz konusudur (Krammer, 1997; Miyashita ve Reed, 1995).

2.3.2 Apoptozisin Genetik Kontrolü

Caenorhabditis elegans isimli nematod üzerinde 1990'ın ilk yıllarında yapılan ayrıntılı çalışmalar apoptozisin genetik ve moleküler mekanizmalarının anlaşılmasında oldukça yardımcı olmuştur (Güçer ve ark., 2001).

Elegans ile ilgili çalışmalar apoptozisin birbirini izleyen dört evresi olduğunu göstermiştir:

1. Hücreyi intihara götüren hücre içi veya hücre dışı uyarılma
2. Hücre içi proteazların aktivasyonu ile hücrelerin öldürülmesi
3. Apoptotik hücrelerin diğer hücreler tarafından ortadan kaldırılması

4. Apoptotik hücre parçacıklarının lizozomlar içinde yıkımı (Hengartner ve ark., 1994)

Bu aşamalar *Caenorhabditis elegans*'da CED (for cell death abnormal) genleri ile kontrol edilir ve bu genler nematodlardan insanlara kadar geniş bir yelpazede hayvansal evrimleşme boyunca oldukça iyi korunmuştur. CED-3 ve CED-4 genlerinin ürünleri apoptozis için gerekli iken, CED-9 bu genleri inhibe ederek apoptozise engel olur. CED-3 bir sistein içeren aspartil proteaz olup; bu enzim, DNA tamir enzimleri, çekirdek zarı komponentleri ve apoptotik hücredeki DNA'nın yıkımından sorumlu endonükleazlar gibi birçok hücresel proteini aktive eder. CED-3 memeli hücrelerindeki kaspazlarla (caspase-cysteine aspartyl protease), CED-4, apoptozis proteaz'ını aktive eden faktör-1 (Apaf-1) ile, CED-9 ise apoptozisi önleyen Bcl-2 ailesi ile homolog'dur (Amore ve Coppo, 2000).

Apoptozisin kontrolünde birçok mekanizma rol oynar. Temel ölüm sinyalleri Fas, Fas ligand, TNF, c-myc ve ana ölüm destekleyici proteinleri Bad ve Bax aracılığıyla iletilir. Diğer taraftan Bcl-2, Fas/APO-1 ilişkili apoptozisi inhibe ederek apoptozisin kontrolüne katkıda bulunan bir hücre içi inhibitör proteindir (Muzio ve ark.,1996).

CED-3 Geni ve Kaspaz enzimleri: Kaspaz adındaki proteaz ailesini kodlar. Kaspazlar apoptozisin aktivasyonunda major rolü üstlenirler. Hücre ölümünde rol alan çok sayıda molekül kaspazlar tarafından yönlendirilir. Örneğin apoptozis sırasında özgün ve sistematik biçimde DNA parçalanmasını sağlayan nükleazları kaspazlar aktive eder. Ayrıca kaspazlar DNA tamir sistemlerinin inaktivasyonundan da sorumlu molekülüdür. Yüksek yapılı omurgalılarda çok sayıda kaspaz enzimi mevcuttur ve bu enzimler arasında oluşan zincirleme aktivasyonlarla "Kaspaz şelalesi" (Caspase cascade) olarak adlandırılan reaksiyonlar oluşur (Thornberry, 1997).

Kaspaz-8: Fas ligand sinyallerinin etkin olduğu durumda, mekanizmanın erken döneminde kaspaz-8 aktive olur ve bu kaspaz şelalesini harekete geçirir.

Kaspaz-9: Apoptozisin internal mekanizmasında görev alan, kaspaz ailesinin bir üyesidir. Apoptozisin başlangıç evresinde Apaf-1'e bağlandıktan sonra diğer kaspazları aktive ederek kaspaz-zincirleme reaksiyonlarını başlatır.

TNF- α ve β : Hücrenin TNF reseptörlerine bağlanan bu moleküller, apoptozisin eksternal mekanizmasında yer alırlar. Apoptozisi indükleme potansiyelleri vardır (Cohen, 1997; Thornberry, 1997).

CED-4 geni: CED-4 geni, C. Elegans'da CED-3 geni ürününün oluşumunu hızlandıran bir proteini kodlar. Sonuçta pro-kaspazdan aktif kaspaz oluşumunu sağlayarak apoptozisi hızlandırır. İnsanda Apaf-1 (Apoptotik proteaz aktive edici faktör-1) benzer bir genin ürünüdür, apoptozisin aktivasyonundan sorumludur (Cohen, 1997; Thornberry, 1997).

CED-9: CED-9 geni C. Elegans'da apoptozisi inhibe eden bir ürünü kodlar. İnsanlarda Bcl-2 ailesine ait proteinler benzer rolü üstlenirler, fakat insanlarda mekanizma daha komplekstir, çünkü aynı ailedeki bazı proteinler apoptoze neden de olabilirler (Cohen, 1997; Thornberry, 1997).

Apoptozis, hücre sitoplazmasının yoğunlaşması ve çekirdeğin piknozu ile karakterize hücre büzülmesi ile başlar, sitoplazma membranı bozulmadan kalır. Bir sonraki evrede, çekirdek parçalanması olur. Son evrede hücre içinde birçok sağlam organel ve çekirdek parçalarını içeren membranlı veziküllere ayrılır. Bu hücrenel komponentler apoptotik cisimcikler olarak adlandırılır ve bu oluşumlar, hücrenin zararlı olabilecek içeriğinin kontrolsüz salınımının neden olabileceği herhangi bir iltihabi reaksiyonu uyardıktan komşu hücreler veya makrofajlar tarafından fagosite edilirler. Çekirdeğin parçalanması, özellikle spesifik bir endonükleaz (CAD- caspase - activated deoxyribonuclease) tarafından yapılır. Bu enzimler, birçok hücre içi hedefleri etkileyerek DNA'nın özel bir şekilde parçalanmasına ve bir fosfatidil serin'i ortaya çıkaran plazma membran değişikliklerine neden olur (Amore ve Coppo, 2000; Hetts 1998).

2.3.3 Apoptozis Mekanizmaları

Hücrenin apoptotik olarak uyarıldığı ve programlanmış hücre ölümünü başlatan iki temel mekanizma belirlenmiştir (Allen, 1997).

- A) İçsel sinyallerle apoptozis mekanizması
- B) Çevresel sinyallerle apoptozis mekanizması

A. İçsel Sinyallerle Apoptozis Mekanizması

Sağlıklı hücrelerin mitokondrilerinin dış membranında Bcl-2 proteini, membran yüzey proteini olarak eksprese olur. Bcl-2 proteini Apaf-1 protein molekülüne bağlı

B. Çevresel Sinyallerle Apoptozis Mekanizması

Fas ve TNF reseptörleri, hücre membranında bulunan integral proteinlerdir. Reseptör kısımları hücre yüzeyinde bulunur. Bu reseptörlere FasL ve TNF- α ve β gibi ölüm aktivatörlerinin bağlanması ile bu reseptörler sitoplazmaya apoptotik sinyalleri iletirler. Bunun sonucunda kaspaz-8 aktive olur. Kaspaz-8, Kaspaz-9'a benzer bir mekanizma ile diğer kaspazları aktive eder ve sonuçta hücrenin fagosite edilmesine sebep olur. Örneğin Sitotoksik T-hücreleri virüs ile enfekte olmuş hücreleri Fas reseptörlerini uyararak öldürürler (Hetts SW, 1998).

Apoptotik süreç, bir kere başladıktan sonra hızla ilerler. Apoptotik hücrelerin komşu hücreler ve makrofajlar tarafından 1-6 saat içinde ortadan kaldırılması nedeniyle dokularda yalnızca birkaç örnek görülebilir. Bu hücreler ışık mikroskopunda koyu, piknotik çekirdekli ve çoğu kez etrafı şeffaf bir daire ile çevrili, büzüşmüş olarak görülürler (Hetts SW, 1998).

Hücresin bu süreci enerji gerektirir. Enerji gereksinimi, apoptozisi nekrozdan ayıran önemli bir farktır. Araştırma sonuçlarına göre ATP'nin hücre içi düzeyinin de hücre ölüm şeklinin seçiminde belirleyici bir rol üstlendiği bilinmektedir (Hetts SW, 1998). Deneysel çalışmalarda, ATP bulunan ortamlarda seçilen hücre ölüm şekli apoptozis olurken, ATP yoksunluğu olan ortamlarda hücre ölümü daha çok nekroz şeklinde gerçekleşmektedir. Deneysel verilere dayanarak, apoptozisin son evresinde çekirdek kondensasyonu ve DNA yıkımı için glikoliz ve mitokondrial solunum ile ATP sağlanmasının gerekli olduğu ileri sürülmüştür. ATP, apoptozisin geç dönemlerinde harekete geçen bazı özel kaspaz'ların aktivasyonunda da önemli bir etmendir (Amore ve Coppo, 2000; Hetts, 1998; Kerr ve ark., 1972, Lincz, 1998).

2.3.4 Apoptozis ve Periodontal Dokular

Diğer tıp alanlarında olduğu gibi diş hekimliği ve oral cerrahide de apoptozis konusunda araştırmalar yapılmıştır. Moleküler ve genetik histolojinin sunduğu en yeni yöntemlerden de yararlanılarak oral dokuların programlanmış hücre ölümü ile ilişkileri araştırılmıştır.

Apoptotik reaksiyonlar malignant ameloblastomalarda benignlere göre daha az sıklıkta gözlenmiştir. Bu veriler malign olan ameloblastomalarda odontojenik epitelyal hücrelerin hücre döngüsünün malignansilerde bozulduğunu da gösterir. Kumamoto ve ark.'nın (2001) yaptıkları araştırmanın sonuçları apoptozis ile ilişkili faktörlerin

epitelyal odontojenik tümörlerin onkogenezi ve hücre farklılaşmasında rol oynadıklarını ispatlamaktadır.

Periodontal dokuların yaşlanma ile apoptoziste gösterdikleri değişiklikler konusunda Sakai ve ark (1999) araştırma yapmıştır. Bu amaçla değişik yaş gruplarından seçtikleri farelerin periodontal dokuları incelenmiştir. Araştırma sonuçları epitel katlarında hücre davranışları yönünden yaşa bağlı farklılık olmadığını, benzer sonuçların submukozal bağ dokusu proliferasyonu açısından da geçerli olduğunu, ancak yaşlanma sonucu oral ve birleşim epitelinin submukozal bağ dokusunda apoptozis artışı ile hücresel komponentlerin azaldığını göstermiştir. Submukozal bağ dokusundaki hücresel komponentlerin yaşlanmaya bağlı dişeti çekilmesi ve birleşim epitelinin apikal migrasyonunun nedeni olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca yaşlanmaya bağlı periodontal hastalık yatkınlığı da aynı görüş ile açıklanabilir (Sakai ve ark.,1999).

Apoptozisin oral mukoza ve deri gibi dokuların kendini yenilerken hemostazı sağlamada da gerekli olduğu görülmektedir (Funato ve ark., 1999). Dişetin yüksek derecede kendini yenileme kapasitesi vardır ve test edilen bireylerin %90'ında apoptozisin bu dokuda gerçekleştiği gösterilmiştir (Yoshioka ve ark., 1996). Vücudun diğer bölgelerinde de olduğu gibi dişetinde de apoptozis mitozla eşit olarak gerçekleşir. Buna rağmen oral epitel hücrelerin farklılaşmasında apoptozisin rolü açık değildir ve normal oral dokularda bu olayların anlaşılmasında daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (Harada ve ark., 1998).

2.3.5 Ağız Hastalıklarında Apoptozisin Rolü

Oral kavitede oluşan hastalıkların mekanizmasında apoptozisinde yer aldığı bilinmektedir. Apoptozisin rol oynadığı ağız hastalıkları arasında liken planus (Dekker ve ark., 1997; Bloor ve ark., 1999), odontojenik keratokistler (Muraki ve ark., 1997), yassı hücreli kanser (Muraki ve ark., 1997; Kaur ve Ralhan, 2000; Ravindranath ve ark., 2000), oral lenfoma (Regezi ve ark., 1998), aftöz ülser (Honma ve ark., 1985), eritema multiforme (Chrysomali ve ark., 1997), Sjögren sendromu (Ishimaru ve ark., 2000) ve mukokütanöz kandidiazis (Heidenreich ve ark., 1996) vardır.

2.3.6 Gingival Travma, Yara İyileşmesi ve Apoptozis Arasındaki İlişki

Cerrahi travmanın immün hücre apoptozisini inhibe ettiğine dair güçlü kanıtlar vardır (Ertel ve ark., 1999; Fanning ve ark., 1999; Ogura ve ark., 1999; Nolan ve ark., 2000). Apoptozis yara iyileşmesi sırasında ilerleyen epitelyal kenarda meydana gelir

(Brown ve ark., 1997). Yaradaki yangının inhibe edilmesinde ve apoptoz sinyalinin oluşmasında etkenin epitel olduğu görüşü vardır (Brown ve ark., 1997; Leonardi ve ark., 2001).

Yara kontraksiyonunda granülasyon dokusundaki myofibroblastlar rol oynarlar. Granülasyon dokusu skara dönüştüğünde myofibroblastlar belki de apoptozis sonucunda kaybolur. Myofibroblastlar aşırı skar formasyonu olduğu durumlarda ortamda bulunurlar, bu da apoptozisin bu hücrelerde uygun olmayan inhibisyonundan dolayı kaynaklanmış olabilir (Desmouliere, 1995). Damaktaki yara iyileşme olayları sırasında reepitelizasyondan sonra belirli medyatörler myofibroblastlardaki apoptozisin potansiyel stimülatörleri olabilirler (Funato ve ark., 1999).

2.3.7 Mitotik Aktivite (Ki-67 İmmünoreaktivitesi)

Ki-67 proteini ilk olarak monoklonal Ki-67'nin prototip antikoru olarak tanımlanmıştır. İsmi Kiel şehrinden gelmektedir. Ki-67 antikorunun özelliği ilginç bir boyanma paterni göstermesidir (Gerdes ve ark., 1983). Ki-67 proteininin gösterilmesi herhangi bir hücre topluluğundaki proliferatif olayların bir göstergesidir (Alison, 1995). Bu antikor yalnız proliferen hücrelerin çekirdek yapısında reaktiftir. Hücre bölünme siklusunun detaylı analizinde bölünmenin G_1 , S ve G_2 fazlarında hücre çekirdeklerinin yanı sıra mitozda da bu antijen gösterilebilmektedir. Test edilen tüm dokularda Ki-67 pozitif boyanan tüm hücrelerin proliferen olduğu ıspatlanmış olup, özellikle insanda proliferen hücrelerde Ki-67 proteininin tesbit edilemediğine yönelik herhangi bir kanıtın varlığı gösterilememiştir. Dinlenme fazı olan G_0 'da Ki-67 antijeni gösterilemez (Gerdes ve ark., 1984).

Ki-67 antikoru özellikle histopatolojik olarak birbirinden ayırt edilemeyen çeşitli malign neoplazmların teşhisinde önem taşımaktadır (Drach ve ark., 1992; Miguel-Garcia ve ark., 1995). Örneğin yumuşak doku sarkomunda, yaşam süresinin tahmin edilmesinin yanı sıra uzak metastazların olup olmadığının tesbitinde de oldukça önemlidir (Ueda ve ark., 1989; Rudolph ve ark., 1997; Heslin ve ark., 1998; Huuhtanen ve ark., 1999).

Yara iyileşmesi sadece epitel hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonundan oluşmaz, aynı zamanda makrofaj, nötrofil, endotelial hücreler ve fibroblastlar gibi diğer hücrelerin sürece katılmasını gerektirir. Bu hücrelerin çoğu büyüme faktörleri ve

sitokinler salgılayarak migrasyona uğrayan hücrelerin proliferasyonunu da etkilemiş olur (Singer, 1999).

2.4 Dikişler

İnsizyon ve insizyonların kapatılması cerrahi işlemlerin önemli bir basamağı olup bu operasyonlarda cerrahi alanın kapatılması amacıyla değişik materyaller kullanılmaktadır. Dikişler yaraların kapatılmasında kullanılan ucunda iğne olan materyallerdir (Önerci ve Haberal, 2001). Günümüzde dikiş, yara kapatmada en sık kullanılan yöntemdir (Yıldırım, 1995).

2.4.1 Tarihsel Gelişim

Yaraların dikişlenmesi milattan önce (M.Ö) 3500'lü yıllarda Mısırlılardan elde edilen belgelerde çekiciliği olan eski bir sanat olarak bilinmektedir (Margotta, 1968). Eski Mısırlıların mumyalarının vücut boşluklarının dikişlerle kapatıldığı görülmüştür. Başlangıçtaki dikişler hayvan tendonlarından, örgülü atkuyruğundan, deri şeritlerinden ve sebze liflerinden yapılmıştır.

Yüzyıllar sonra Celsus bilimsel araştırmasında yumuşak dokuların insan saçıyla dikişlendiğinden bahsetmiştir (Sabiston, 1991). M.Ö 400'lerde Romalı gladyatörlerin hekimi Galen kanamayı durdurmak amacıyla ipek ve kenevir dikişlerin kullanılmasını önermiştir. Orta çağlarda Romalıların birçok buluş yapmasıyla bu metot unutulmuş, hemostaz amaçlı olarak en sık kullanılan metod genellikle kaynayan yağla ya da sıcak demirlerle yapılan koterizasyon olmuştur. Rönesansla birlikte kanama kontrolüyle ilgili olarak yeni tanımlanan metodlar da ilgi odağı olmuştur. Rönesansın en büyük anatomistlerinden biri olan Andreas Vesalius taze yaraların, tendonların ve sinirlerin dikilmesini önermiştir (Snyder, 1976).

Daha modern çağlarda Physick, 1806'da oğlak ve erkek geyik derisinden absorbe olan dikişleri geliştirmiştir (Sabiston, 1991). Joseph Lister tarafından karbolik asitle dezenfekte edilen ipek ve katgüt dikişlerin yara iyileşmesini hızlandırdığı bulunmuştur. Barsaktan yapılmış olan gut 1876 yılında kromatize edildiğinde gerilimi arttırdığı gözlenmiştir (Lister, 1869; Snyder, 1976; Sabiston, 1991).

2.4.2 Dikiş Materyalleri

İnsizyon bölgesine uygulanan dikişlerin en önemli görevi yaralı dokuyu eski haline dönene kadar yaranın iki kenarını karşı karşıya getirip tutturmaktır. Bunun için cerrahide kullanılan çok çeşitli dikiş materyalleri ve iğneler vardır. Bunlar monofilaman

veya multifilaman olmak üzere absorbe olabilen ve absorbe olmayan dikişler olarak ikiye ayrılmaktadır. Genellikle gerginlik kuvvetini 60 gün içinde kaybeden dikişlere absorbe olabilen, 60 günden daha uzun dayanan dikişlere absorbe olmayan dikişler adı verilir (Değerli, 1998).

A) Absorbe olabilen dikiş materyalleri

1.Doğal olanlar

- a) Düz katgüt
- b) Kromik katgüt
- c) Kollojen

2.Sentetik olanlar

- a) Poliglikolik asit (Dekson)
- b) Poliglaktin 910 (Vikril)
- c) Polidioksan (PDS)

B) Absorbe olmayan dikiş materyalleri

1.Doğal olanlar

- a) İpek
- b) Pamuk
- c) Keten
- d) Metaller (çelik teller, tantalyum dikişler, klipsler, stapler dikişler)

2.Sentetik olanlar

- a) Dakron (Mersilen, Tevdek)
- b) Naylon (Ethilon, Dermalon)
- c) Polipropilen (Prolen)

Absorbe olanlar yara uçlarını geçici bir süre bir arada tutmak için kullanılırlar. Bu dikişler memelilerin kollojen dokusundan ya da sentetik polimerden hazırlanabilirler. İmplantasyon sırasında başlayan pek çok enzimatik reaksiyonla yok edilirler. Bazıları hızlı absorbe olurken, bazıları absorbsiyon zamanını geciktirecek şekilde kimyasal olarak işlem görürler (Ponts ve ark., 1997).

Doğal absorbe olan dikişler, dikiş liflerini yıkarak sindirilmesini sağlayan vücut enzimleri tarafından yok edilirler. Sentetik dikişlerin yok edilmesi de, suyun dikiş lifleri arasına girip hidroliz reaksiyonu ile dikişin polimer zincirlerini yıkması sonucudur. Bu

sebeple sentetik absorbe olabilen materyallerin dokuda yaptıkları reaksiyon daha zayıftır (Ponts ve ark., 1997).

Hastada ateş, enfeksiyon, protein eksikliği varsa dikiş absorbsiyonu hızlanır ve gerilim gücünde gereğinden fazla bir düşme söz konusu olur. Dikişler nemlenip ıslandığında erken absorbe edilir. Bu gibi durumlarda absorbe olabilen dikişler yetersiz kalır. Bu dikişlerin alınmasına gerek yoktur (Ponts ve ark., 1997).

Dikişler monofilaman (örgüsüz) veya poliflaman (örgülü) yapıda olabilirler. Monofilaman dikişler tek sıra materyalden yapılmışlardır. Basit yapıları nedeniyle multifilaman dikişlere göre dokuda daha az dirence sebep olurlar. Dikiş hattı enfeksiyon geliştirme riski daha azdır. Monofilaman dikişlerle düğüm atmak daha kolaydır. Polifilaman dikişler birkaç sıra zincir materyalinden meydana gelirler. Bu örgülü yapı dikişin daha güçlü ve esnek olmasını sağlar. Multifilaman dikişlerde kullanım kolaylığı açısından kaplanmış türleri de vardır. Poliflaman yapıdakiler dikişin kuvvetini arttırmak için örgülü tarzda yapılmışken, bu örgülerin arasına bakteri yerleşebilme olasılığından dolayı enfeksiyon gelişimine açıktırlar. Absorbe olan dikişlerin yarı ömürleri ve dayanıklılıkları farklılık gösterir. En çok kullanılan absorbe olabilen dikişler arasında katgüt, poliglikolik asit (Dekson), poliglaktin 910 (Vikril), polidioksan (PDS) ve poliglikapron 25 (Monokril) sayılabilir. Katgüt, dekson ve vikril polifilaman yapıdadırlar. Kollojen ve katgüt dikişler düz veya kromik olabilirler. Kromatizasyon işlemi dikişin yarı ömrünü uzatır. Bu işlem için dikiş materyali krom tuzları ile muamele edilir (Önerci ve Haberal, 2001).

Absorbe olmayan dikişler de vücut enzimlerince sindirilemeyen ya da vücutta hidrate edilemeyen dikişlerdir. Cilt kapatmada, vücut boşluklarında dikiş kalması gereken durumlarda, absorbe olabilen dikişlere reaksiyon hikayesi veren, keloid geliştirme eylemi olan ya da doku hipertrofisi olan kişilerde, geçici protez takılmasında bu dikişler kullanılır (Önerci ve Haberal, 2001).

A.1 Doğal Absorbe Olabilen Dikiş Materyalleri

Katgüt: Koyun barsak submukozasından veya sığır barsağı serozasından elde edilirler. %98 kollojendir. Katgüt proteolitik reaksiyonla absorbe edilir, sık olarak yangısal reaksiyonlara sebep olur. Düz ve kromik formları vardır. Absorbsiyon süresi kromikleşmeyle doğru orantılıdır (Ponts ve ark., 2001).

Düz katgüt: Vücut enzimlerinden doku peptidazları tarafından hemen sindirilirler. Hızlı iyileşen ve minimal destek gereken dokularda kullanılırlar. Yüzeysel kan damarları, deri altı yağ dokusunda kullanılması uygundur. 15-20 günde absorbe olurlar (Ponts ve ark., 2001).

Kromik katgüt: Krom tuz solusyonunda işlem gören ve absorbsiyon süresi uzun bir ipliktir. 90 günden fazla absorbsiyon süresi mevcuttur. Fasya ve periton gibi iyileşmesi daha fazla desteğe ihtiyaç gösteren dokularda kullanılmaktadır.

Kollojen dikişler: Sığırların fleksör kirişlerinden elde edilen saf kollojen liflerinin homojen ayrimından elde edilirler. Düz ve kromik türleri mevcuttur. İyi düğüm tutma özellikleri vardır (Ponts ve ark., 2001).

A.2 Sentetik Absorbe Olabilen Dikiş Materyalleri

Poliglikolik asit (Dekson): İlk oluşturulmuş sentetik, absorbe olabilen materyaldir. Çok ender yangıya sebep olarak normal bir reaksiyonla hidrolize olarak emilirler. Absorbsiyon zamanı enfeksiyonlardan, yangısal doku onarımından, gastrointestinal proteolitik enzimlerden etkilenmez. Emilim zamanı, dayanıklılık süresi dokuya göre değişmez, sabittir. Dayanıklılığında bir haftada çok az miktarda bir azalma söz konusu iken 21 günde %20 oranında düşme gözlenir (Ponts ve ark., 2001).

Poliglaktin 910 (Vikril): Glikolik asit ve laktik asitin 9/1 oranında kopolimeridir. Dekson gibi hidrolizle yok olur ve dayanıklılık süresi deksondan daha fazladır. Yara iyileşmesi sırasında genellikle 3 hafta kadar dokuların yeterli şekilde yaklaştırılmasını, gerekli gerilme kuvvetini sağlar. 90 gün içerisinde emilirler. Doku gerilim gücünü uzun süre korur. 14.günde gerilim gücünün %65'i korunmuştur (Ponts ve ark., 2001).

Polidioksan (PDS): Monofilaman absorbe olabilen bir dikiştir. Non-antijenik ve non-piyojenik özelliğinden dolayı diğer dikişlere üstünlük sağlar. Yara iyileşmesinde 6 hafta kadar mekanik destek sağlar. Bu özelliği ile diğer dikişlerden iki kat daha fazla destekleyici özelliği vardır. Bu materyal pediatrik, kardiyovasküler sistem, jinekolojik, oftalmik, plastik ve kolon cerrahisinde kullanım için uygundur. PDS hidrolizle emilir, implantasyondan 14 gün sonra gerilim gücünün %70'i korunmuştur. Post-operatif 90 güne kadar emilimi minimaldir (Ponts ve ark., 2001).

B.1 Doğal Absorbe Olmayan Dikiş Materyalleri

İpek: En yaygın kullanılan absorbe olamayan dikiştir. Lifler dikiş liflerini oluşturmak üzere birbirleriyle örülmüş ya da bükülmüşlerdir. Çoğu cerrah örgülü tipi daha iyi tutma niteliğiyle tercih etmektedir. Absorbe olmayan bir dikiş materyali olarak sınıflandırılmasına rağmen, canlı dokuda yapılan uzun süreli araştırmalar, gerilim gücünün çoğuna yakın bir kısmını ya da tamamını yaklaşık bir yılda kaybettiğini ve genellikle iki yıl sonra ipeğin hiç kalmadığını göstermektedir. Bu sebepten aslında ipek çok yavaş absorbe olan bir dikiş materyali olarak kabul edilebilir. Cerrahi ipek, kapiller olmayan ve seruma dayanıklı bir hale getirilerek işleminden geçirilir. Dokuda daha iyi görünmesi için siyah bir bitki boyasıyla boyanmaktadır (Ponts ve ark., 2001).

Pamuk: Pamuk doğal bir selüloz liftir. Bu liflerin bükülmesiyle oluşturulur. Absorbe olmayan malzemeler arasında en dayanıksız olanıdır. Nemlenmeyle gerilme kuvveti %10 artacağından kullanılmadan önce ıslatılmalıdır. Oluşturduğu doku reaksiyonu ve enfeksiyona eğilimi artırma açısından ipeğe benzer. Ancak ıslatıldığında kullanılması zor olduğundan yerini ipeğe bırakmıştır (Ponts ve ark., 2001).

Keten: Uzun telli keten liflerinin burulmasıyla meydana gelen keten mide ve bağırsak cerrahisinde kullanılır (Ponts ve ark., 2001).

Metaller: Çelik, demir-nikel-krom karışımıdır. Hem monofilaman hem de multifilaman paslanmaz çelik dikişleri, yüksek gerilim gücü ve hareketsizliği nedeniyle doku reaktivitesine sahiptir. Malzemenin dezavantajı tutuş zorluğundan, geç parçalanmasından ve dokuyu kesme olasılığından kaynaklanmaktadır (Ponts ve ark., 2001).

B.2 Sentetik Absorbe Olmayan Dikiş Materyalleri

Dakron: Bu sentetik materyal doku reaksiyonuna yol açmaz. Çok lifli, absorbe olmayan bir dikiş materyali olduğu için bütün dokularda kullanılabilir. Doku içerisinden geçerken kesme veya yırtılma etkisi gösterebilir. Vasküler sentetik protezlerde en çok tercih edilen dikiş tipleridir (Kurt, 2003)

Naylon: Monofilamandır ve yüksek gerilim gücü vardır. Canlı dokularda yıllık yaklaşık %15 kadar azalır. Elastik oluşu nedeniyle düğüm kaymasını önlemek için en az üç düğüm atılmalıdır. Bu özelliği sayesinde retansiyon ve deri kapatılmasında uygundur. Islak ya da nemli naylon kullanımı daha kolaydır. Naylon dikişler

oftalmatolojide ve diğer mikrocerrahi pratiğinde sıkça kullanılmaktadır (Ponts ve ark., 2001).

Polipropilen: Uzatılarak monofilaman bir dikiş malzemesi haline getirilen polimerize bir propilendir. Hareketsizdir ve gerilim gücünü iki yıl korur. Doku reaksiyonu minimaldir ve diğer sentetik dikişlerden daha iyi düğüm tutar. Prolen kapiller olmayan monofilaman bir materyal olduğu için enfeksiyon durumunda kullanılabilir. Dokuya yapışmaz ve çıkarılması kolaydır (Ponts ve ark., 2001).

Dikiş materyalleri seçilirken bu materyallerde olması beklenen önemli özellikler vardır. Buna göre ideal dikiş materyallerinde aranan özellikler:

Yüzey düzgünlüğü: Olanaklar elverdiğince dikiş materyallerinin düzgün yüzeylisi kullanılmalıdır. Çünkü bu materyallerde düğüm iyi oturmaktadır. (Değerli, 1998).

Elastikiyet: Dikiş materyali orta derecede elastik olmalıdır. Çok elastik olması düğümü gevşetebilir (Değerli, 1998).

Şişme: Ağız içi gibi sulu ve nemli ortamda dikiş materyali şişer. Bu şişme materyalin cinsine göre değişir. Örneğin keten %100 şişer. Günümüzde şişme oranı %50'nin altında olan materyal tercih edilmelidir (Değerli, 1998).

Direnç ve çap: Dikiş materyalinin lineer ve düğümsel olmak üzere iki çeşit direnci vardır. Lineer direnç materyalin iki ucunun gerilmesi sonucu meydana gelir. Bu dikiş materyalinin uzunluğu ve çapıyla orantılıdır. Düğümsel direnç ise germe sırasında düğüm bölgesindeki direnme gücüdür. Ters düğümlerde bu güç azalmakta ve materyal kolayca kopmaktadır (Değerli, 1998).

Sterilizasyon: Cerrahi dikiş materyali ya yapıldıkları hammaddelerin doğal kaynaklarının bakteri ile buluşması, ya da yapılırken bakterilerle temas sonucu kirlenirler. Bu nedenle uygun koşullarda steril edilmelidirler. Sterilizasyon işlemi gerçekleştirilirken, dikiş materyalinin yüzey düzgünlüğü, elastikiyeti ve gücü bozulmamalıdır. Günümüzde dikiş materyalinin sterilizasyonu için en uygun yöntem etilen oksit ile sterilizasyondur. Ancak bu yöntemin uygulanmasında dikiş materyalinin uygun şekilde ambalajlanmasına özen gösterilmelidir (Değerli, 1998).

Doku ile uyum: Cerrahide kullanılan dikiş materyalinin, doku ile uyuşmaması yara iyileşmesini engeller. Bu anlamda dikiş materyallerinin dokuda vereceği reaksiyon oldukça önemlidir. Sınırlı bir yabancı cisim reaksiyonu doğaldır. Rezorbe olan materyal

kısa süreli reaksiyon gösterir. Oysaki ipek gibi rezorbe olmayanlar uzun süreli reaksiyon gösterirler. Bu durumda yara iyileşmesi gecikebilir. Bazen dikiş materyaline karşı allerjik reaksiyonla da karşılaşılabilir (Değerli, 1998).

Rezorpsiyon niteliği: Bütün cerrahi dikiş materyalleri yaraların bir an önce iyileşmesini kolaylaştırmak amacıyla kullanılır. Cilt dışındak dikişlerin rezorpsiyonu arzu edilen ve beklenen bir durumdur (Değerli, 1998).

Kapillarite: Dikiş materyallerinin sıvıları emme özelliği vardır. Cerrahi dikiş materyalinin bu özelliği en alt düzeyde olmalıdır. Kapillaritesi giderilmemiş iplikler cerahatı emerek bakterileri taşıyabilirler (Değerli, 1998).

Buna göre ideal dikiş materyallerinin özellikleri:

1. Absorbe olabilmeli
2. Steril olmalı ve uzun süre saklanabilmeli
3. Dokuda allerji, enfeksiyon, yabancı cisim reaksiyonu meydana getirmemeli
4. Elle kolay kullanılabilirmeli ve kontrol edilebilmeli
5. Kullanılacağı doku kadar gerginlik kuvvetine sahip olmalı, dokunun kuvvetini

çok aşan kuvvetli dikiş herhangi bir avantaj sağlamaz.

6. Düğüm sağlamlığı düğümün kaymamasını, kopmamasını, böylece yaranın açılmamasını sağlamaktadır (Değerli, 1998).

Absorbe olmanın sağladığı birtakım avantajlar vardır. Absorbe olmayan dikişlerde dikiş alırken yara enfekte olabilir, hekim veya hastanın küçük bir hatası yaranın açılmasına sebep olabilir. Ayrıca dikiş almanın güç olduğu hallerde absorbe olan dikişler avantaj sağlar (Değerli, 1998).

Dokunun dikişe olan reaksiyonu 2-7 gün arasında en üst noktadadır. 10-16 gün arasında dikişin etrafında bir kollojen kapsül oluşumuyla sonuçlanan fibroblastik bir tepki meydana gelir (Değerli, 1998). Absorbe olan dikişler dayanıklılıklarını hızla kaybederler ve yaraya sağladıkları destek azalır. Buna karşın absorbe olmayanlar daha uzun süre kalabilirler, yara iyileşeceğinden artık yara desteklenmesine katkıları kalmaz ve yabancı bir cisim gibi davranmaya başlarlar. Dikiş materyallerinin bir kısmı proteolitik enzimlerle, bir kısmı ise daha az irrite edici olan hidroliz ile indirgenirler ve bu esnada çeşitli derecelerde doku reaksiyonlarına yol açarlar (Bickerton ve Duckett, 1984). Bu etkilerden kaçınılmak üzere, belli bir süre sonra dikişlerin alınması gereksinimi ortaya çıkar.

Dikişte yara kenarında kendiliğinden hiperplazik epitelyum oluşur. Cerrahlar tarafından önemli bir konuda bu epitelyal hiperplazinin sadece insizyon yerinde değil aynı zamanda dikişlerin girip çıktığı yerlerde de görülmesidir. Konulacak dikişler cilt altı olsa dahi, yeni gelişen epitelyal adacıklar dikiş hattı boyunca oluşacaktır. Keratinize olmuş epitel dokusu ile bağ dokusu direkt olarak temas ettiğinde lokalize, şiddetli yangısal reaksiyon oluşur. En az reaksiyon veren materyallerin bile %4'ü iki yıl sonra parçalanma gösterirler ve yangıya yol açarlar. Bu nedenle yeterli doku desteği sağlandıktan sonra dikişler alınmalıdır (Bickerton ve Duckett, 1984).

Ayrıca dikiş konması esnasında anestezi gerektirmesi ve müdahalenin uzun sürmesi bu tekniğin dezavantajlarıdır. Bu tekniğin yerine kullanılabilecek, daha gelişmiş, kanama kontrolü ve kesi onarımı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (Manga, 1988; Sağlam, 1982). Bu özellikleri bünyesinde barındıran çeşitli doku yapıştırıcıları son yıllarda yoğun araştırmalara konu olmaktadır. Siyanoakrilatlar da bu doku yapıştırıcıları arasında yer almaktadır. (Sağlam, 1982; Saygı, 1990; Matras, 1982, Pini ve ark., 1987; Pini ve Bartoluccu, 1982; Rathert ve ark., 1968).

2.5 Siyanoakrilatlar

2.5.1 Tarihsel gelişim

Siyanoakrilatlar ilk kez Ardis tarafından ortaya çıkarılmıştır. Ancak siyanoakrilat polimerlerinin yapıştırıcı özelliği ilk kez 1959 yılında Coover ve arkadaşları tarafından bildirilene kadar cerrahi uygulamalar düşünülmemiştir (Manga, 1988; Yazıcı, 1993). 1960 yılında Carton ve arkadaşları bu ajanı köpeklerde, deneysel vasküler cerrahide doku yapıştırıcısı olarak kullanmışlardır (Manga, 1988). Bu deneylerden sonra cerrahide doku yapıştırıcılarının kullanımı seri olarak başlamıştır. Genel cerrahide, dikkatler özellikle kan damarları ile ince ve kalın bağırsak anastomozlarına yöneltmiştir. Ajan kısa bir süre sonra bronşial kapatma, karaciğer, dalak, böbrek yaraları ile genitoüriner ve kardiyovasküler sistemleri kapsayan cerrahi işlemlerde denenmiştir (Braun, 1986).

Günümüzde de siyanoakrilatlar ve türevlerinin medikal, dental ve ticari alanlarda uygulamaları vardır. Özellikle diş hekimliğinde yapıştırıcı ve kaplama maddesi olarak kullanılması, insanlarda potansiyel toksisitesi olabileceği düşüncesini doğurmaktadır (Leggat ve ark., 2004). Doku toksisitesini elimine etmek amacıyla da bu maddelerin değişik formda olanları geliştirilmiştir (Kamer ve Joseph, 1989).

2.5.2 Siyanoakrilatların Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Siyanoakrilat monomerleri, düşük molekül ağırlıklı, renksiz sıvılar olup saydam yapıdadırlar. Alkil-2 Siyanoakrilat monomeri, bir alkiloksikarbonil grubu (COOR) nitrit (CN) ile birleştirilmiş etilen türevidir (Manga, 1988; Sağlam,1982). Burada bahsedilen R grubu metil, etil, bütül, pentil, n-heptil, n-bütül, heksil, izobütül, izoheksil, oktil, desil ve trifloroizopropil olabilir.

Bu monomerler genellikle formaldehit ve siyanoasetatın esas katalize edilmiş bileşiği ile sentez edilirler. Bu bileşim sonucunda ortaya çıkan polisiyanoasetat, bir monomer oluşturmak üzere hemen depolarize olur. Monomerler elektronegatifler ve anyonların varlığında, hızla polimerize olur ve katı hale geçerler. Böylece yapıştırma özelliği kazanırlar. Polimerizasyon için gerekli olan anyonlar, suyun OH⁻ı veya doku proteininin bir NH₂ grubu olabilmektedir. Yapıştırıcıların çoğu, çözücünün buharlaşması, ısı uygulanması, basınç veya katalizör ilavesi ile sıvı halden katı hale geçerler. Polimerizasyon hızı, monomer yüzeyinin, substrata ne kadar maruz kaldığına bağlıdır ve asit grubunun ilavesine kadar devam eder. Böylece yapıştırıcının ince bir tabakası, kalın bir tabakası veya büyük bir damlasından çok daha hızlı polimerize olur (Manga, 1988; Sağlam,1988; Braun, 1986).

Aşırı su varlığında polimerizasyon çok hızlıdır, bileşik beyaz toz haline dönüşür. Böylece iki yüzeyi biraraya getirip, yapıştırmak için yeterli zaman kalmaz. Polimerizasyon işlemi geri dönüşebilir olduğundan polimer formaldehit ve siyanoasetat oluşturmak üzere ayrışabilir. Daha sonra bunlar da metabolize olarak idrar ve feçesle atılırlar (Manga, 1988; Sağlam, 1988; Yazıcı, 1993; Braun, 1986).

Doku yüzeyine sürülen siyanoakrilat, yanlış yere uygulandığında veya açılmak istendiğinde, aseton veya su-etil alkol karışımı ile yumuşatılarak dokudan ayrılabilir (Döner,1994).

İdeal bir doku yapıştırıcısı minimal yangısal bir cevap oluşturmalı, etkili ve dayanıklı olmalı, vücutta en son bileşenine kadar yıkılabilmeli, karsinojenik olmamalı, vücudun doğal biyolojik fonksiyonlarını bozmamalı, dokuları bağlama, birleştirme gücü sıkı olmalı, uygulamayı takiben polimerizasyon esnasında minimal ısı ortaya çıkarmalıdır (Döner, 1994; Braun, 1986; Braun, 1992). Ayrıca ideal bir doku yapıştırıcısı, uygun bir süre içerisinde biyolojik olarak ayrışabilir nitelikte olmalı ve ayrışma ürünleri toksik olmamalıdır. Siyanoakrilat polimerlerinin hiç birinde bu özellik

yoktur. Suyun var olduğu bir ortamda siyanoakrilat polimerleri formaldehit ve siyanoasetata ayırır. İşte bu ayrışma mekanizması ve ortaya çıkan formaldehit, siyanoakrilat yapıştırıcıların doku toksisitesinin muhtemel nedenidir. Siyanoakrilatın ayrışma hızı her homolog için farklıdır ve toksisitesi ayrışma hızı ile orantılıdır. Daha fazla toksisiteye sahip olan metil siyanoakrilatlar daha hızlı, az toksik olan alkil grupları daha yavaş (Lehman ve ark., 1966; Woodward ve ark., 1965), bütıl siyanoakrilatlar en yavaş ayrışır (Manga, 1988; Sağlam, 1988; Braun, 1986; Braun 1992).

Siyanoakrilatların doku reaksiyonunun derecesi üç ana faktöre bağlıdır.

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

Alkil zincirinin uzunluğu (-R) arttıkça doku hasarının miktarı azalmaktadır. Uzun zincirli monomerlerde, dokuda oluşan toksik etki azalmaktadır. İzobütıl ve Bütıl – 2-Siyanoakrilat gibi uzun zincirli monomerlerin, Metil–2-Siyanoakrilat gibi daha kısa zincirli monomerlerden çok daha yavaş yıkıldığı ve bu yıkım ürünlerinin yavaş salınmasına bağlı olarak toksik etkinin daha az olduğu tesbit edilmiştir. Dokuya uygulandığında, polimerizasyon sırasında bir ısı meydana gelir, dokuda nekrozlara yol açabilen bu ısı maddenin az kullanılması halinde azalır (Manga, 1988; Sağlam, 1988; Yazıcı, 1993; Döner, 1994).

Siyanoakrilatların dokuya yapışma mekanizmasının, dokudaki hidroksil iyonları ile girdiği reaksiyon sonucunda polimerize olarak, dokunun girinti ve çıkıntlarına tutunması, hemostatik etkinin ise kesi yüzeyine yapışıp, açık damarları tıkamasıyla olduğu sanılmaktadır. Doku yapıştırıcılarının yapışma gücünü ve süresini birkaç faktör etkiler. Bu faktörler arasında uygulama tekniği, yapıştırıcı tipi, yüzeyin tabiatı, yapıştırıcının saflığı bulunur. İki kuru, düz ve temiz yüzey arasına sürülen ince bir yapıştırıcı tabakası hızla polimerize olacaktır ve sıkı bir yapışma olacaktır. Polimerizasyon çok hızlıdır, öyle ki başlangıç temasından sonra hiçbir ayarlama veya yeniden düzeltme mümkün olmaz. Yapışma sağlandıktan sonra yeniden yapıştırıcı uygulanması sağlam bir yapışma olmasını engeller. Fazla nem ve suyun varlığında toz şekline gelir. Epitelyal yüzey yapışmayı engeller (Braun, 1986).

Siyanoakrilatların bazı monomerleri dokuda en iyi yapışma gücü sağlar. Çeşitli yapıştırıcıların gerilme gücü deneysel olarak birçok araştırmacı tarafından

değerlendirilmiştir. Bütil ve izobütil siyanoakrilatlar ile en güçlü yapışma sağlandığı bildirilmiştir (Manga, 1988; Sağlam, 1982).

N-Bütil 2-Siyanoakrilat düşük gerilimli yüzeyel laserasyonların kapatılmasında artan derecede popularite kazanmıştır. Bu yapıştırıcının kullanımı tedavi zamanını azaltır, dokuyu kapatmada ağrısız bir metottur ve iyi kozmetik sonuçlar verir (Perez ve ark., 2000). Ayrıca etkili hemostaz sağlaması, uygulama kolaylığı, bakteriyostatik özelliği, yapışma özelliğinin diğer monomerlerden daha iyi olması, polimerizasyon ısısının azlığı, vücut içinde biyolojik olarak yıkılabilmesi, onkojenik potansiyelinin olmaması ve yara iyileşmesi üzerinde olumsuz etkilerinin olmaması konvensiyonel dikişlere göre olan avantajları arasında yer almaktadır (Braun, 1982; Braun, 1992).

Bu çalışmamızdaki amaç, oral ve maksillofasiyal cerrahide yaygın olarak kullanılan dikiş materyalleri ve N-Bütil-2-Siyanoakrilatın ağız mukozasındaki insizyon yaralarının iyileşmesi üzerine etkilerini ve meydana getirdikleri doku reaksiyonlarını deneysel olarak karşılaştırmaktır.

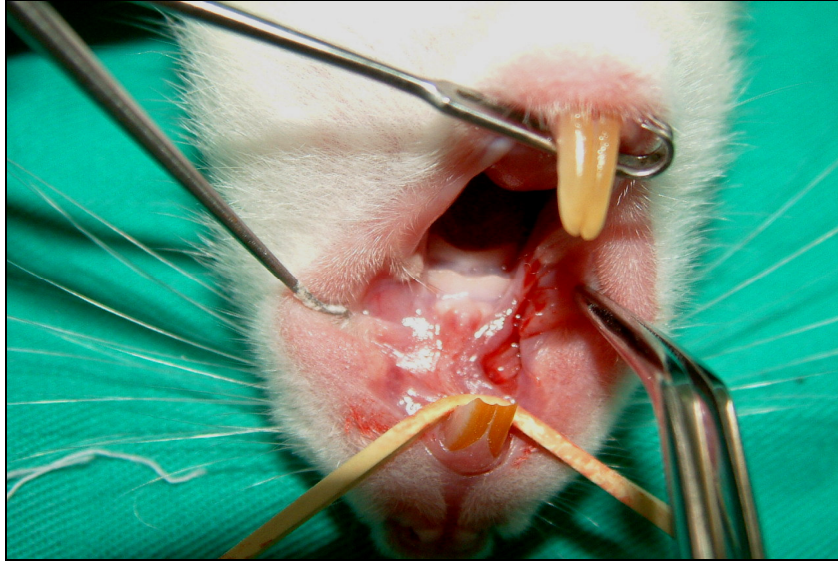
3. MATERYAL ve METOT

3.1 Deney Hayvanları

Bu çalışma Ondokuz Mayıs Üniversitesi Deneysel Cerrahi Araştırma ve Uygulama Merkezinden elde edilen yaklaşık ağırlıkları 200-250 gr olan 60 adet erişkin Wistar Albino cinsi erkek rat üzerinde yapıldı. Bu merkezde hayvanlar üçlü gruplar halinde kafeslere konularak, araştırma boyunca standart koşullar altında, yem ve su kısıtlaması yapılmaksızın günlük bakıma alındı. Deneyde ratlar rasgele seçilerek her grupta oniki rat olacak şekilde beş grup oluşturuldu.

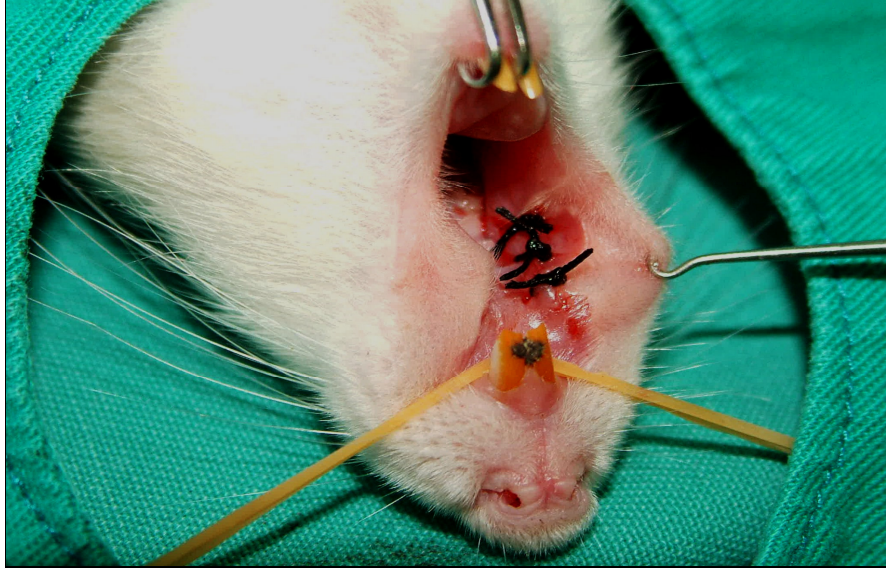
3.2 Cerrahi İşlem

Ratlara işlem öncesinde intraperitoneal ketamin HCl (Ketalar, 0.2ml ketamin HCl/100 gr vücut ağırlığı) anestezisi uygulandı. Operasyon bölgesi antiseptik solusyonla temizlenip yeterli görüş alanı sağlandıktan sonra üst çenede ağız içinde mukogingival bileşimin yaklaşık beş milimetre üzerinden okluzal düzleme paralel olacak şekilde yanak mukozasına 1,5 cm'lik horizontal insizyon yapıldı (Şekil 2).



Şekil 2: Ağız içinden yapılan insizyonun görünümü

Kanama kontrolü sağlandıktan sonra insizyonla açılan yara bölgesi ipek (Carelife, Ces), monokril (Ethicon, Johnson&Johnson Intl), vikril rapid (Ethicon, Johnson&Johnson Intl), indermil (Tyco, Loctite) ve katgüt (Boz, Vomel) olmak üzere 5 farklı materyal kullanılarak primer olarak kapatıldı. (Şekil 3,4,5,6,7).



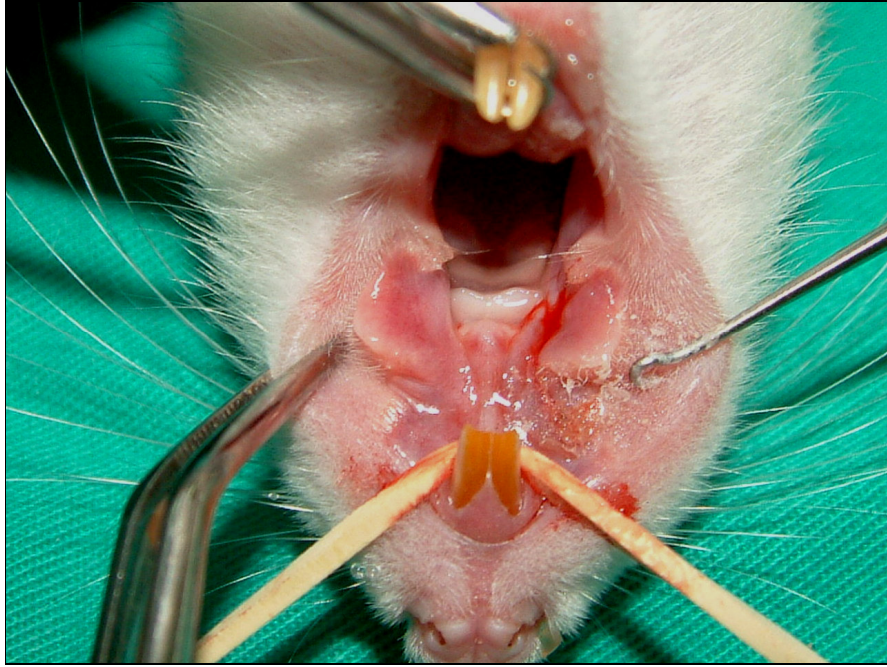
Şekil 3: İnsizyon bölgesine uygulanan ipeğin ağız içi görünümü



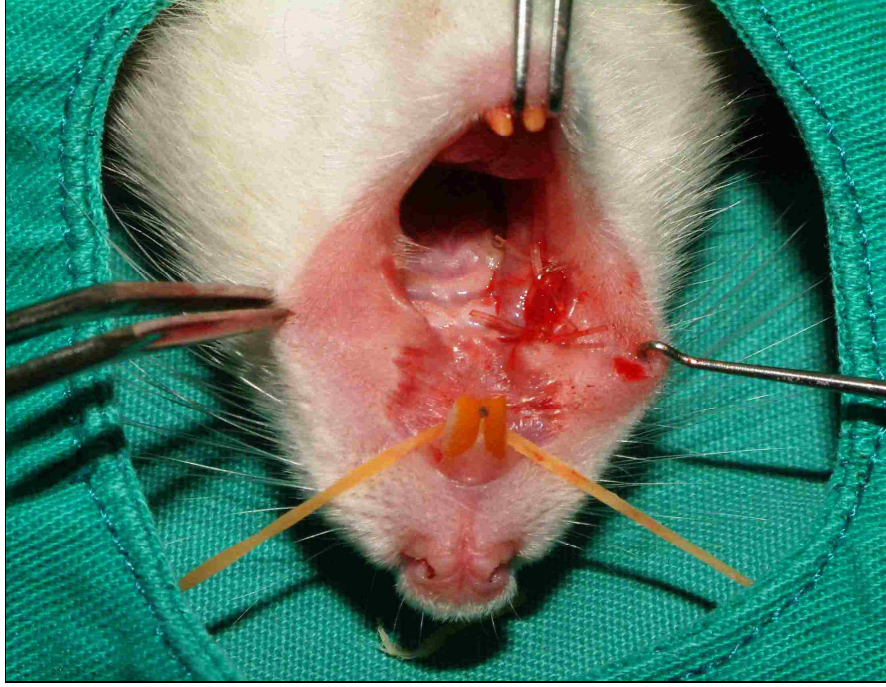
Şekil 4: İnsizyon bölgesine uygulanan monokrilin ağız içi görünümü



Şekil 5: İnsizyon bölgesine uygulanan vikril rapidin ağız içi görünümü



Şekil 6: İnsizyon bölgesine uygulanan indermilin ağız içi görünümü



Şekil 7: İnsizyon bölgesine uygulanan katgütün ağız içi görünümü

İnsizyon bölgesine atılan dikişler 3 adet basit dikiş olup bölgeye iki düz bir ters bir düz olmak üzere üç düğüm atıldı. Kullanılan dikiş materyallerinin hepsi standart üçgen kesitli iğnesi 3/8 olan 19 mm'lik atravmatik dikişlerdi. Çalışmamızda yüksek yoğunlukta polietilen tüp içerisinde bulunan, doku yapıştırıcısı olarak kullanılan N-Bütül-2 Siyanoakrilat kanama kontrolü sağlandıktan sonra yara kenarları boyunca 200 mg/kg olarak uygulandı ve polimerizasyon için 30 saniye kadar hafif parmak basıncı yapıldı (Şekil 8).



Şekil 8: Çalışmada kullanılan yüksek yoğunlukta polietilen tüp içerisinde bulunan doku yapıştırıcısı N-Bütül-2-Siyanoakrilat (İndermil)

Kapama işlemleri farklı günlerde olmak üzere onikili gruplar halinde 5 kez toplam 60 rat üzerinde yapıldı. İnsizyonlar yapıp yara bölgeleri kapatıldıktan sonra bu materyallerin meydana getirmiş oldukları doku reaksiyonlarını ve yara iyileşmesini gözlemek üzere ratlar kafeslere tekrar konuldu. Cerrahi işlem uygulandıktan sonraki 2., 7., 14. ve 21. günlerde üçer üçer olmak üzere bir grupta toplam 12 ratın insizyon bölgelerinden eksizyonel biyopsi yapıldı (Şekil 9).



Şekil 9: Ağız içindeki iyileşmekte olan yara bölgesine yapılan eksizyonel biyopsinin görünümü

Aynı işlemler diğer gruplara da sırasıyla uygulandı. Çalışmada kullanılan materyaller (Şekil 10).

1. İndermil (N-Bütül-2-Siyanoakrilat) 2. Vikril rapid (Poliglaktin 910)
3. Katgüt (Normal) 4. Monokril (Poliglikapron 25) 5. İpek



Şekil 10: Çalışmada kullanılan materyallerin görünümü

3.3 Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal İnceleme

Histopatolojik inceleme için alınan doku örnekleri %10'luk tamponlu formaldehit solusyonunda tespit edildikten sonra, alkol ksilol serilerinden geçirilerek parafinde bloklandı. Mikrotom ile alınan 5 mikron kalınlığındaki kesitler hematoksilin eozin ile boyanarak ışık mikroskobunda değerlendirildi.

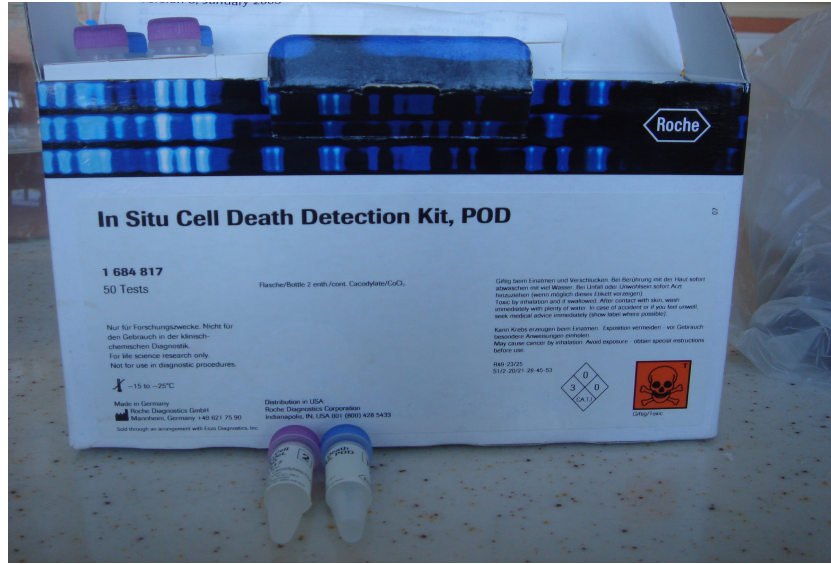
İmmünohistokimyasal inceleme için alınan kesitler, ksilen ve dereceli alkol serilerinden geçirilerek deparafinize ve rehidre edildi. Sitrat tamponunda (pH 6) 20 dakika mikrodalga fırınında 600 wattta kaynatıldı ve 20 dakika oda ısısına gelene kadar beklendi. Tavşan monoklonal anti-Ki-67 antikoru (Neomarkers, Suffolk, İngiltere) ile 60 dakika oda ısısında inkübe edildikten sonra ticari immunoperoksidaz kiti (Zymed Histostatin Pluslat, Kaliforniya, ABD), aminoetil karbazol substrat (AEC, Zymed AEC RED substrat kit, Kaliforniya, ABD) veya 3,3'-Diaminobenzidin Tetrahidroklorid (DAB, Zymed DAB plus substrat lat, Kaliforniya, ABD) kromojen olarak kullanılarak immunohistokimyasal reaksiyonlar değerlendirildi (Şekil 11).



Şekil 11: Çalışmada kullanılan immünoperoksidaz kiti

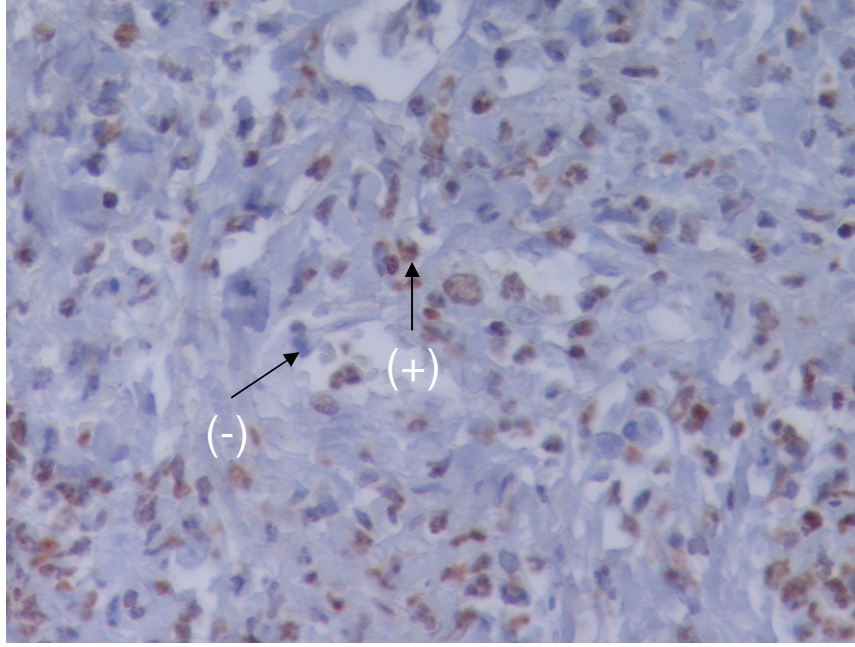
Apoptozisin ortaya konması için doku kesitleri in-situ apoptosis tespit kiti ile terminal deoksinükleotidil transferaz-mediated dUTP nick end labelling (TUNEL) yöntemine göre boyandı (İn-situ cell death detection kit, Roche, Mannheim, Almanya) (Şekil 12). Deparafinize ve rehidre edilen kesitler 5 dakika sitrat tamponunda 350 wattta

mikrodalga fırında kaynatıldı. Deionize su ile 2 kez yıkandıktan sonra %3'lük hidrojen peroksitte 5 dakika tutularak endojen peroksidaz aktivitesi inhibe edildi. Fosfat tamponu (PBS) ile yıkanan kesitler işaretleme solusyonunda 37 °C etüvde 1 saat inkube edildi. PBS ile 3 kez 5'er dakika yıkanan kesitler, yaban turpu peroksidazı ile konjige anti-flouresein isotiosiyonat antikoru (POD, Roche, Mannheim, Almanya) ile 37 °C etüvde 30 dakika inkübe edildi. Kromojen olarak DAB kullanıldı ve Mayer'in hematoksileni ile boyandı.



Şekil 12: Çalışmada kullanılan apoptoz tespit kiti

Hazırlanan kesitler apoptotik ve mitotik aktiviteyi gözlemlemek amacıyla mikroskop altında incelemeye alındı. 40'lık büyütmede dikiş materyallerine komşu 200 apoptotik, 200 mitotik aktivite için toplam 400 bölgeden hücre sayımı yapıldı. Her grubun 2., 7., 14. ve 21. günlerinde alınan kesitlerden her farklı gün için kullanılan materyallere komşu toplam 10 bölgeden olmak üzere bir grupta toplam 40 bölgeden hücre sayımı yapıldı. Sayımlar çalışmada kullanılan 5 gruba da aynı yöntemle yapıldı. İmmünohistokimyasal incelemede çekirdeği boyanan tüm hücrelerden boyanma yoğunluğuna bakılmaksızın kahverengi boyananlar pozitif, mavi boyananlar negatif olarak kabul edildi (Şekil 13).



Şekil 13: İmmünohistokimyasal incelemede pozitif (kahverengi) ve negatif (mavi) hücrelerin görünümü

3.4 İstatistiksel Değerlendirme

Hücre sayımından elde edilen verilerin standardize edilmesi amacıyla immünohistokimyasal olarak pozitif hücreler negatif hücrelere oranlanarak elde edilen sayısal veriler kullanılmıştır. Gruplar arasındaki istatistiksel farklılıkları karşılaştırmada t-oran testi kullanılmıştır. Grupların zamanla olan ilişkisinin değerlendirilmesi varyans analiziyle şansa bağlı deneme desenine göre düzenlenmiştir, faktöryel deneme düzeni kullanılmıştır. Gruplar arası karşılaştırmada mitotik indeks ve apoptotik indeks oranı alınarak değerlendirme yapılmıştır. $P < 0.01$ istatistiksel olarak anlamlılığı ifade etmektedir. İstatistiksel değerlendirmede SAS (2006) (Sas Statistical Software. Ver 9.1.3, Inst. Inc. Cary. NC, ABD) programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, ağız mukozasında 5 farklı dikiş materyaline karşı gelişen doku reaksiyonu ve yara iyileşmesi 2., 7., 14. ve 21. günlerde karşılaştırılmalı olarak incelenmiştir. Değerlendirme klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak yapılmıştır.

4.1 Klinik Bulgular

Klinik olarak 2., 7., 14. ve 21. günlerdeki epitelizasyona, ödeme ve yaranın kapanma potansiyeline bakılmıştır. İnsizyon bölgesine indermil uygulanmasını takip eden ikinci günde insizyon alanı etrafındaki mukozada hafif derecede ödeme birlikte, polimerize olan materyal görülmektedir. Bu materyal yara kenarlarını birarada tutmaktadır. Uygulamanın yedinci gününde insizyon alanında yara kenarlarını birarada tutan materyalde rezorpsiyon olduğu, epitelizasyonun devam ettiği ve yara kenarında bir miktar açılmanın olduğu gözlenmiştir. Ondördüncü günde materyalin büyük oranda kaybolduğu ve açılma alanının olduğu bölgede skar dokusunun olduğu gözlendi. Yirmibirinci günde insizyon alanında küçük bir açıklık olduğu ve sekonder iyileşme ile kapanmak üzere olduğu klinik olarak gözlenmiştir (Şekil 14, 15, 16, 17).

Materyallerin uygulandığı tüm grupların 2., 7., 14. ve 21. günlerdeki klinik görünimleri şekillerle gösterilmiştir (Şekil 14-33).



Şekil 14: İndermil uygulanan grubun 2. gündeki klinik görünümü



Şekil 15: İndermil uygulanan grubun 7. gündeki klinik görünümü

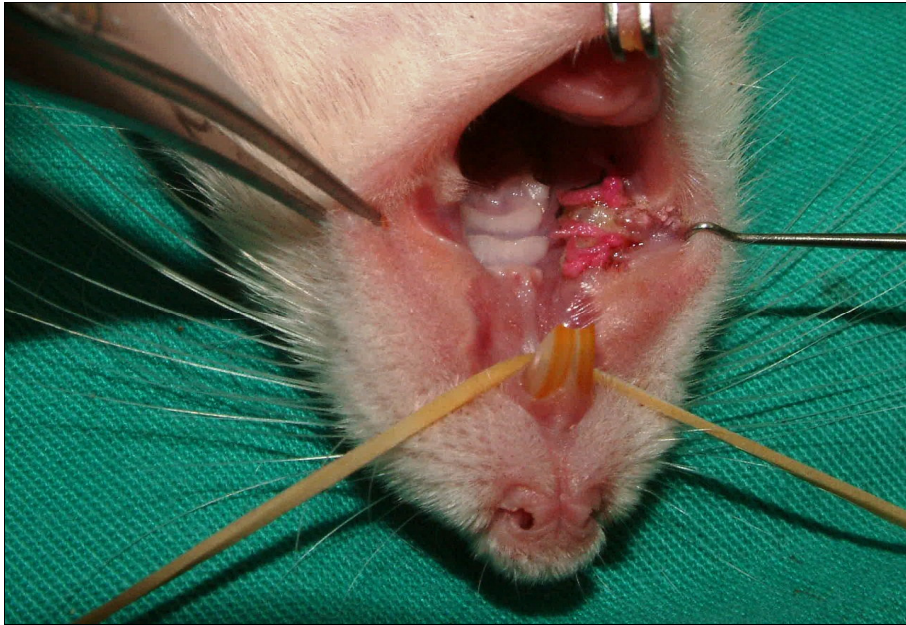


Şekil 16: İndermil uygulanan grubun 14. gündeki klinik görünümü



Şekil 17: İndermil uygulanan grubun 21. gündeki klinik görünümü

Vikril rapid uygulamasını takip eden ikinci günde insizyon yapılan bölgedeki mukozada hiperemi ve hafif derecede ödem olduğu gözlenmiştir. Yedinci ve ondördüncü günde ilgili bölgede granülasyon dokusunun organize olduğu gözlenmiştir. Yirmibirinci günde de skarla tam iyileşmenin olduğu gözlenmiştir (Şekil 18, 19, 20,21).



Şekil 18: Vikril rapid uygulanan grubun 2. gündeki klinik görünümü



Şekil 19: Vikril rapid uygulanan grubun 7. gündeki klinik görünümü



Şekil 20: Vikril rapid uygulanan grubun 14. gündeki klinik görünümü



Şekil 21: Vikril rapid uygulanan grubun 21. gündeki klinik görünümü

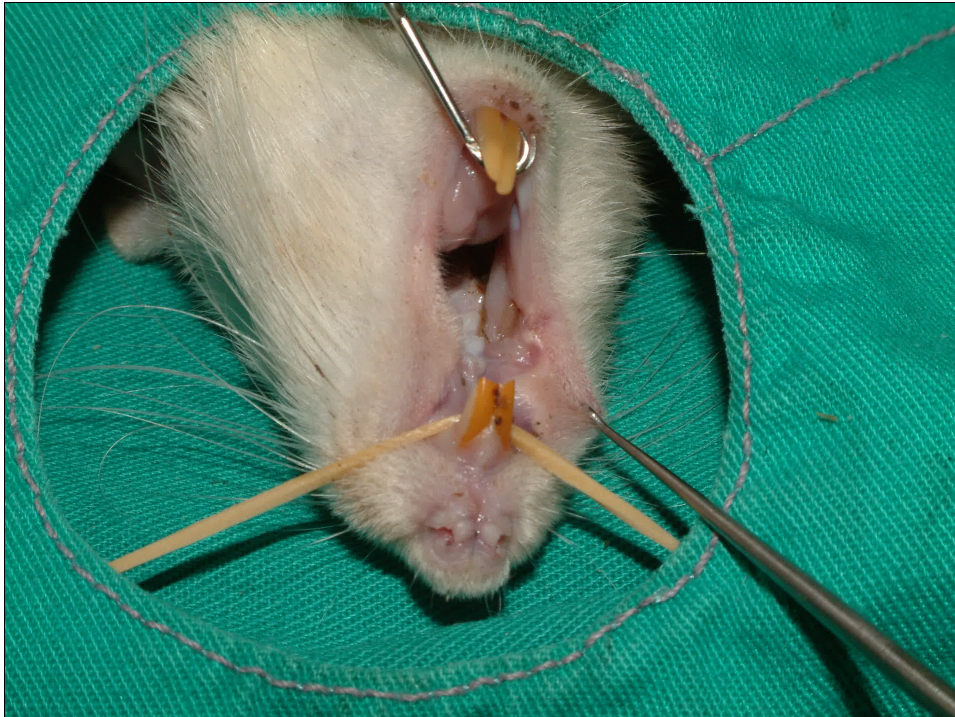
Katgüt uygulamasını takip eden ikinci günde materyal etrafındaki mukozada şiddetli derecede ödem olduğu gözlenmiştir. Yedinci günde materyalin kısmen rezorbe olduğu, ödemin belirgin derecede azaldığı; ondördüncü günde yara bölgesinin kapanmaya başladığı, yirmibirinci günde de skarla tam iyileşme olduğu gözlendi (Şekil 22, 23, 24, 25).



Şekil 22: Katgüt uygulanan grubun 2. gündeki klinik görünümü



Şekil 23: Katgüt uygulanan grubun 7. gündeki klinik görünümü



Şekil 24: Katgüt uygulanan grubun 14. gündeki klinik görünümü



Şekil 25: Katgüt uygulanan grubun 21. gündeki klinik görünümü

Monokril uygulamasını takip eden ikinci günde yara bölgesinde orta derecede ödem olduğu, granülasyon dokusunun olduğu gözlemlendi. Yedinci günde ödemin belirgin derecede azaldığı granülasyon dokusunun organizasyonu ile insizyon hattının kapanmaya başladığı gözlemlendi. Ondördüncü günde insizyon hattının tamamına yakın bir kısmının kapandığı, yirmibirinci günde de skar ile tam iyileşme olduğu gözlemlendi (Şekil 26, 27, 28, 29).



Şekil 26: Monokril uygulanan grubun 2. gündeki klinik görünümü



Şekil 27: Monokril uygulanan grubun 7. gündeki klinik görünümü



Şekil 28: Monokril uygulanan grubun 14. gündeki klinik görünümü

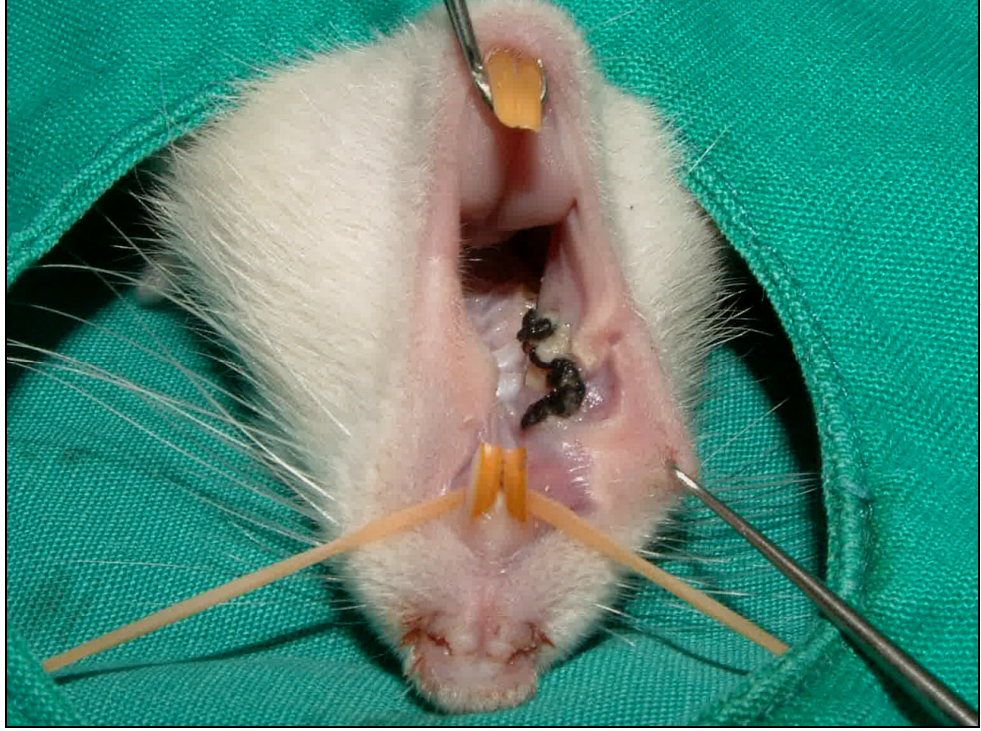


Şekil 29: Monokril uygulanan grubun 21. gündeki klinik görünümü

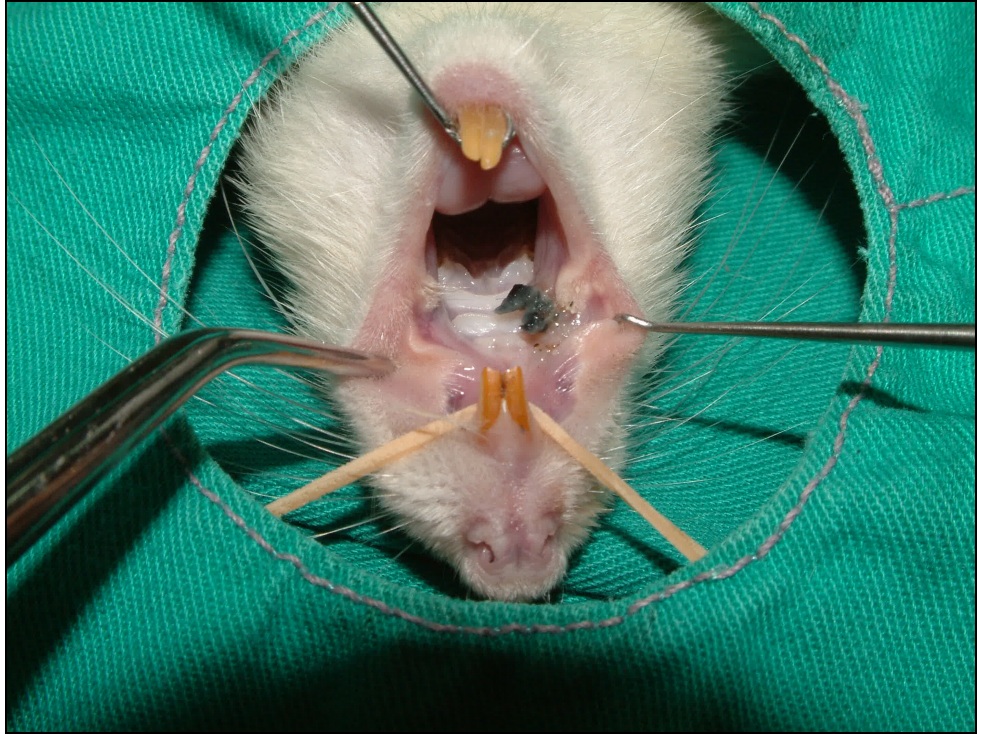
İpek uygulamasını takip eden ikinci günde yara bölgesinde granülasyon dokusuyla birlikte orta derecede ödem olduğu gözlemlendi. Yedinci günde ödemin belirgin derecede azaldığı granülasyon dokusunun organizasyonu ile insizyon hattının epitelize olmaya başladığı gözlemlendi. Ondördüncü günde insizyon hattının tamamına yakın bir kısmının epitelize olduğu, yirmibirinci günde de skarla tam iyileşme olduğu gözlemlendi (Şekil 30, 31, 32, 33).



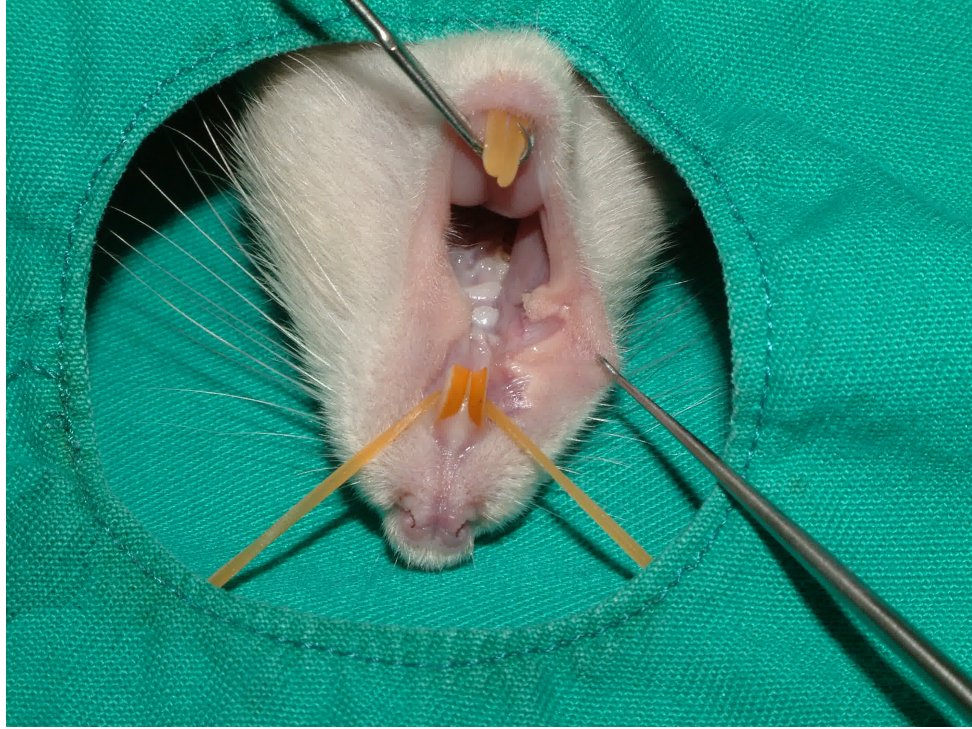
Şekil 30: İpek uygulanan grubun 2.gündeki klinik görünümü



Şekil 31: İpek uygulanan grubun 7.gündeki klinik görünümü



Şekil 32: İpek uygulanan grubun 14. gündeki klinik görünümü



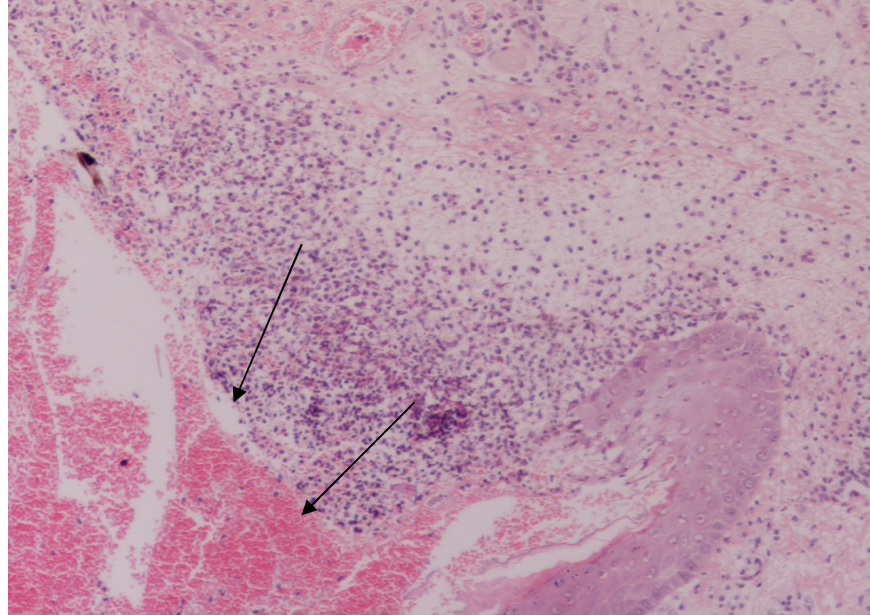
Şekil 33: İpek uygulanan grubun 21. gündeki klinik görünümü

Klinik olarak ikinci günde ödemin en şiddetli olduğu materyal katgüt, orta şiddette olduğu materyal monokril ve ipek, hafif şiddette olduğu materyaller de vikril rapid ve indermil olduğu için çalışmamızda cerrahi uygulanan bölgelerde fazla ödem göstermesi bakımından erken dönemde katgüt dezavantajlı olarak bulunmuştur. Vikril rapidin oluşan ödem açısından diğer materyallere göre ikinci günde daha avantajlı olduğu görülmüştür. Yedinci günde gruplar arasında insizyon bölgesindeki epitelizasyonun vikril rapid ve monokrilde neredeyse tamamlandığı, ipek ve katgütte vikril rapide ve monokrile göre daha gecikmiş bir epitelizasyon olduğu, indermil grubunda ise yara kenarlarında epitelizasyonun devam ettiği ancak ilgili bölgede bir açıklık olduğu gözlemlendi. Klinik olarak yedinci günde monokril ve vikril rapidde gözlenen iyileşmenin diğerlerine göre daha çabuk olduğu kaydedilmiştir. İndermilin yedinci gününde yara kenarlarının açılmaya başlaması ve bunun da enfeksiyona karşı bir risk oluşturması indermilin dezavantajıdır. Ödemin tüm gruplarda tamamen kaybolduğu gözlenmiştir. Ondördüncü günde indermil grubunda insizyon bölgesinde epitelizasyonun devam ettiği, vikril rapid ve monokrilde epitelizasyonun tamamlandığı, katgüt ve ipekte de epitelizasyonun tamamlanmak üzere olduğu gözlenmiştir. Ondördüncü günde de monokril ve vikril rapidli gruplarda klinik olarak yara

iyileşmesinin daha iyi olduğu bulunmuştur. Yirmibirinci günde indermil grubunda bir miktar açıklıkla birlikte iyileşme olurken; vikril rapid, monokril, katgüt ve ipekte de tam iyileşme olduğu gözlenmiştir.

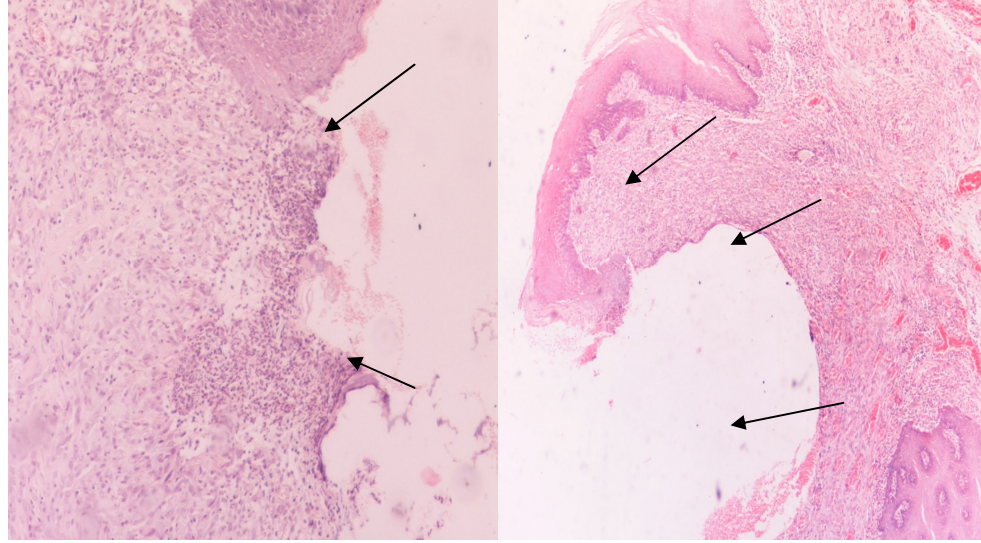
4.2 Histopatolojik Bulgular

İndermil uygulamasını takip eden ikinci günde alınan kesitlerde, yoğun polimorfonükleer hücre infiltrasyonu ile birlikte, az sayıda makrofajların varlığı gözlemlendi. Fibrozisin başlamadığı saptandı (Şekil 34). Yedinci günde genel anlamda yangının şiddetlendiği, kronik granülasyon dokusunun oluştuğu, bağ dokusu üremesinin şiddetlendiği görüldü. Kapiller damar oluşumlarının mevcut olduğu gözlemlendi.



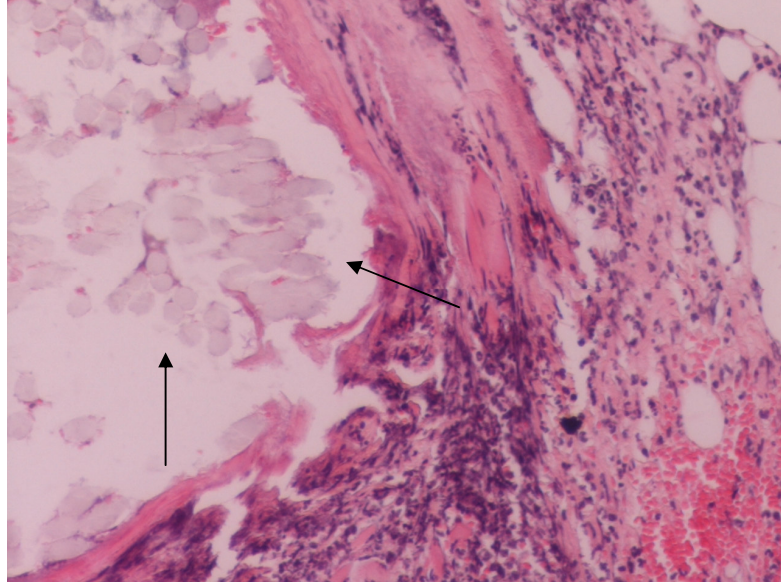
Şekil 34: İndermil ve iyileşmekte olan yara bölgesindeki yangısal cevabın 2. gündeki histolojik görünümü (H.E, x 40)

Ondördüncü günde fokal odaklar halinde polimorfonükleer hücre infiltrasyonları ile birlikte vaskülarizasyonun olduğu görüldü. Fibrozisin başladığı ancak epitelizasyonun olmadığı saptandı. Yirmibirinci günde yara tabanında kronik granülasyon dokusu oluştuğu görüldü. Yangının şiddetli olduğu, üst tarafta epitelizasyonun olmadığı (ülser iyileşmesi gibi) ve yaranın da iyileşmemiş olduğu gözlemlendi (Şekil 35).



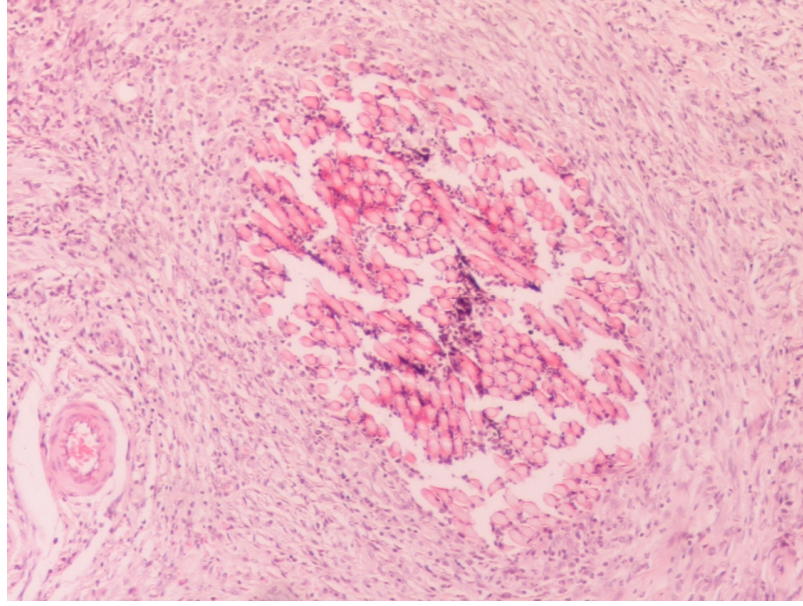
Şekil 35: İndermil uygulanan gruptaki iyileşmenin 14. ve 21. günlerdeki histolojik görünümü (H.E, x 40)

Vikril rapid uygulamasını takip eden ikinci günde alınan kesitlerde polimorfonükleer lökositlerle birlikte makrofajların olduğu, fibrozisin başladığı ve yangının şiddetli olduğu gözlemlendi (Şekil 36). Yabancı cisim dev hücrelerine de rastlandı. Yedinci günde dikiş materyalinin ortadan kalktığı, materyalin bulunduğu yeri polimorfonükleer lökositlerin doldurmuş olduğu, fibrozisin başladığı görüldü. Yangının şiddetli olduğu ve vaskülarizasyonun da başlamış olduğu saptandı. Ondördüncü günde dikiş materyalinin ortadan kalktığı, fibrozisin başladığı görüldü. Materyalin bulunduğu yeri polimorfonükleer lökositlerin doldurmuş olduğu, yangının şiddetli, vaskülarizasyonun başlamış olduğu dikkati çekti. Yirmibirinci günde granülasyon dokusuyla iyileşme olduğu belirlendi.



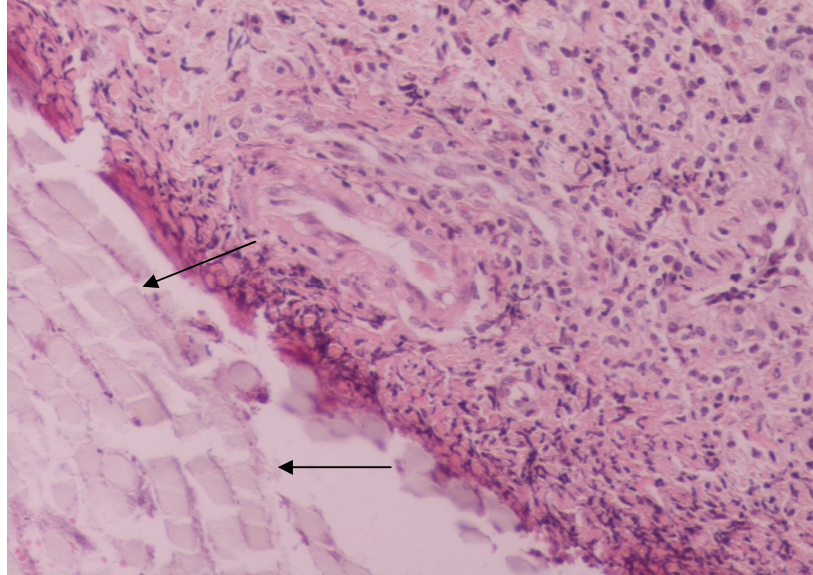
Şekil 36: Vikril rapid ve materyale komşu bölgedeki yangının 2. günde histolojik görünümü (H.E, x 40)

Katgüt uygulamasını takip eden ikinci günde alınan kesitlerde ağırlıklı olarak polimorfonükleer lökosit infiltrasyonları ile birlikte makrofajların da bulunduğu yangısal infiltrasyon gözlemlendi. Fibrozisin başladığı ancak hafif derecede olduğu saptandı (Şekil 37). Yedinci günde polimorfonükleer lökositlerin azaldığı, makrofajların ön planda olduğu ve yer yer plazma hücrelerinin de olduğu görüldü. Dikiş materyali saptanamadı. Ondördüncü günde kronik granülasyon dokusuna doğru bir iyileşmenin olduğu, küçük kapillerlerin oluştuğu, fibroblastlar ve fibrositlerde artışın olduğu, yangının da mononükleer hücre ağırlıklı olduğu görüldü. Dikiş materyali görülmedi. Yirmibirinci günde yangısal reaksiyonun oldukça gerilemiş durumda olduğu granülasyon dokusunun şekillendiği görüldü. Fibrositler, fibroblastlar, yeni oluşan kan damarları ile birlikte yaranın tamamen iyileşmiş durumda olduğu belirlendi.



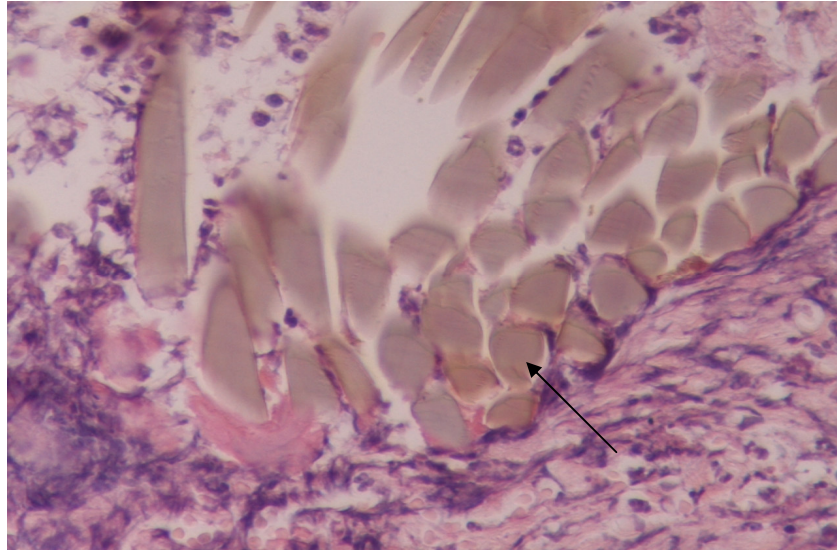
Şekil 37: Katgüt ve komşu bölgedeki yangının 2. gündeki görünümü (H.E, x 20)

Monokril uygulamasını takip eden ikinci günde yoğun polimorfonükleer lökosit infiltrasyonlarının olduğu, fibrozisin başlamamış olduğu görüldü (Şekil 38). Yedinci günde fibrozis, damar oluşumları ve makrofajlarla birlikte yangı şiddetinin de hafiflemiş olduğu dikkati çekti. Ondördüncü günde granülasyon dokusunun oluştuğu, yangının çok gerilemiş durumda olduğu, ağırlıklı olarak fibrozisin gerçekleştiği saptandı. Yirmibirinci günde yangının ortadan kalktığı, fibrozisin olduğu ve yaranın tamamen iyileştiği görüldü.



Şekil 38: Monokril ve komşu bölgedeki yangının 2. gündeki görünümü (H.E, x 40)

İpek uygulamasını takip eden ikinci günde dikiş materyalinin etrafında polimorfonükleer lökositlerin ve makrofajların olduğu ve fibrozisin başladığı gözlemlendi (Şekil 39). Yedinci günde polimorfonükleer lökositlerin sayısında ikinci güne göre azalma olduğu, yoğun makrofaj infiltrasyonları ile birlikte kapiller damar oluşumları görüldü. Yangının şiddetinin gerilediği ve fibrozisin şiddetlendiği belirlendi. Ondördüncü günde yangının yok denecek kadar aza indiği, fibrozisin tam olarak gerçekleştiği, yara iyileşmesinin tamamlanmış olduğu görüldü. Yirmibirinci günde tam yara iyileşmesinin gerçekleştiği saptandı.



Şekil 39: İpek ve komşu bölgedeki yangının 2. gündeki görünümü (H.E, x 40)

4.3 İmmünohistokimyasal Bulgular

Çalışmamızda immünohistokimyasal olarak apoptoz ve Ki-67 immünoaktivitesine bakılmıştır. Tablo 1’de her gruptan 2., 7., 14. ve 21.günlerde alınan kesitlerdeki toplam pozitif ve negatif hücre sayısı ortalamaları; oranları ve standart sapmaları verilmiştir.

Tablo 1: Deneyin 2., 7., 14. ve 21. günlerinde gruplarda sayılan toplam tunel pozitif ve negatif hücrelerin ortalamaları ve birbirlerine oranları

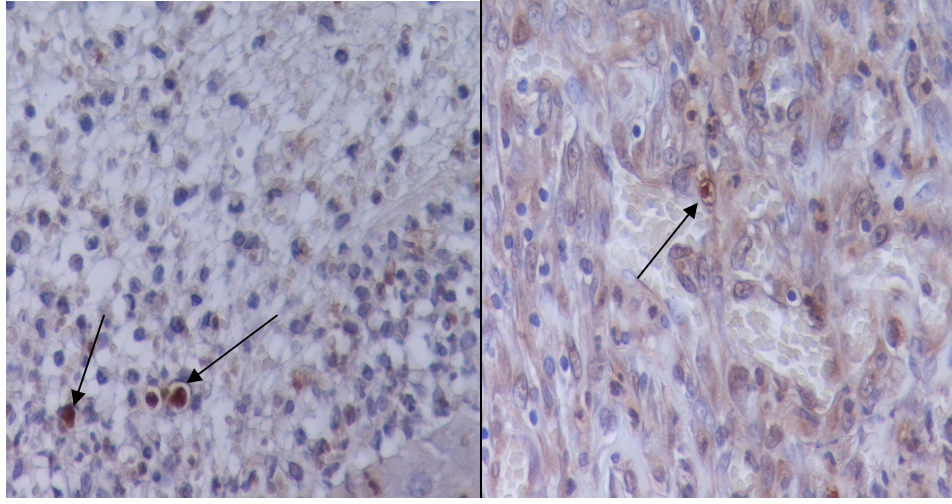
	Pozitif Hücre Ortalamaları (P)	Negatif Hücre Ortalamaları (N)	Oran (P/N)	N
İndermil	15.58±3.0	158.83±7.8	0.16±0.04	40
Vikril Rapid	27.67±2.0	88.80±5.7	0.39±0.05	40
Katgüt	20.15±2.1	105.77±5.3	0.21±0.03	40
Monokril	18.15±2.5	154.40±6.3	0.14±0.03	40
İpek	15.95±2.84	147.20±6.7	0.11±0.02	40

Her bir gruptaki apoptotik indeksteki değişiklikler günlere göre değerlendirildiğinde indermil ve katgüt grubunda apoptotik indekste, ikinci güne oranla yedinci günde istatistiksel olarak anlamlı bir artma, yedinci güne oranla ondördüncü günde anlamlı bir azalma söz konusudur. Ondördüncü ve yirmibirinci günler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Tablo 2’de grupların 2., 7., 14. ve 21. günlerdeki tunel pozitif ve negatif hücre sayısı ortalamaları ve birbirlerine oranları gösterilmiştir.

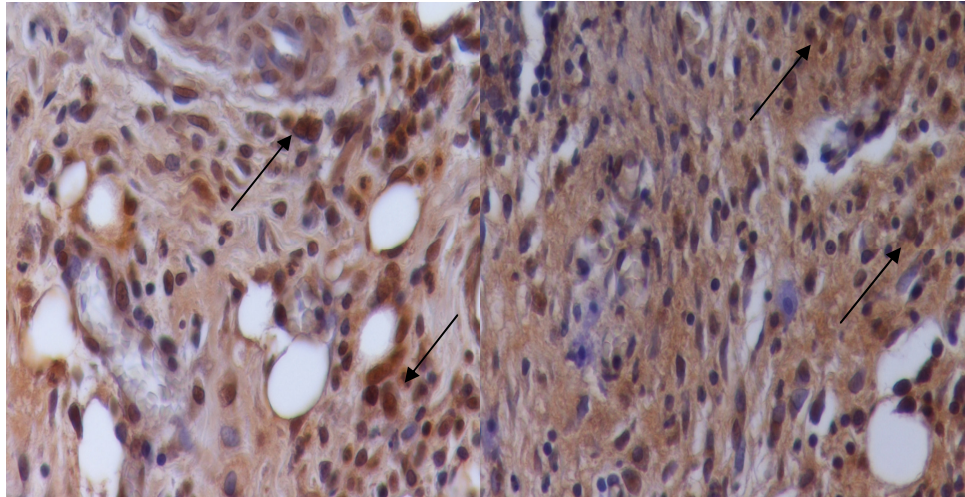
Tablo 2: Grupların 2., 7., 14. ve 21. günlerdeki tunel pozitif ve negatif hücre sayısı ortalamaları ve birbirlerine oranları

	2. Gün			7. Gün			14. Gün			21. Gün		
	Pozitif Hücre Ort. (P)	Negatif Hücre Ort. (N)	Oran (P/N)	Pozitif Hücre Ort. (P)	Negatif Hücre Ort. (N)	Oran (P/N)	Pozitif Hücre Ort. (P)	Negatif Hücre Ort. (N)	Oran (P/N)	Pozitif Hücre Ort. (P)	Negatif Hücre Ort. (N)	Oran (P/N)
İndermil	9±0.9	160.2±5.5	0.05±0.006	48±3.1	88.1±6.7	0.63±0.1	3.1±0.6	180±8.7	0.01±0.003	5.5±0.7	199.1±11.3	0.02±0.004
Vikril Rapid	40.8±3.2	137.1±5.1	0.29±0.01	30.1±4.4	46.8±6.8	0.81±0.1	22±1.1	80.4±1.3	0.27±0.01	17.8±2.3	90.9±5.4	0.19±0.02
Katgüt	24.8±3.1	134.1±5.2	0.19±0.02	36.8±2.4	100.1±16.6	0.45±0.08	10.1±2.1	91.8±5.5	0.11±0.02	8.9±1.6	97.1±5.6	0.09±0.01
Monokril	10.8±1.7	154.8±14.1	0.08±0.02	33±6.4	129.1±13.1	0.32±0.1	24.8±2.7	183.9±8.3	0.14±0.01	4±0.6	149.8±8.7	0.02±0.005
İpek	42.9±4.6	132.9±5	0.32±0.04	13.9±1.4	188.1±14.3	0.07±0.01	3.1±0.7	121±8.2	0.02±0.005	3.9±0.9	146.8±14.5	0.02±0.007



Şekil 40: İndermil grubunda 2. ve 21.günlerdeki apoptotik hücreler (TUNEL, x 40)

Monokril grubunda apoptotik indekste, ikinci güne oranla yedinci günde istatistiksel olarak anlamlı bir artma olmuştur. Yedi ile ondördüncü günler ve ondört ile yirmibirinci günler arasındaki azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

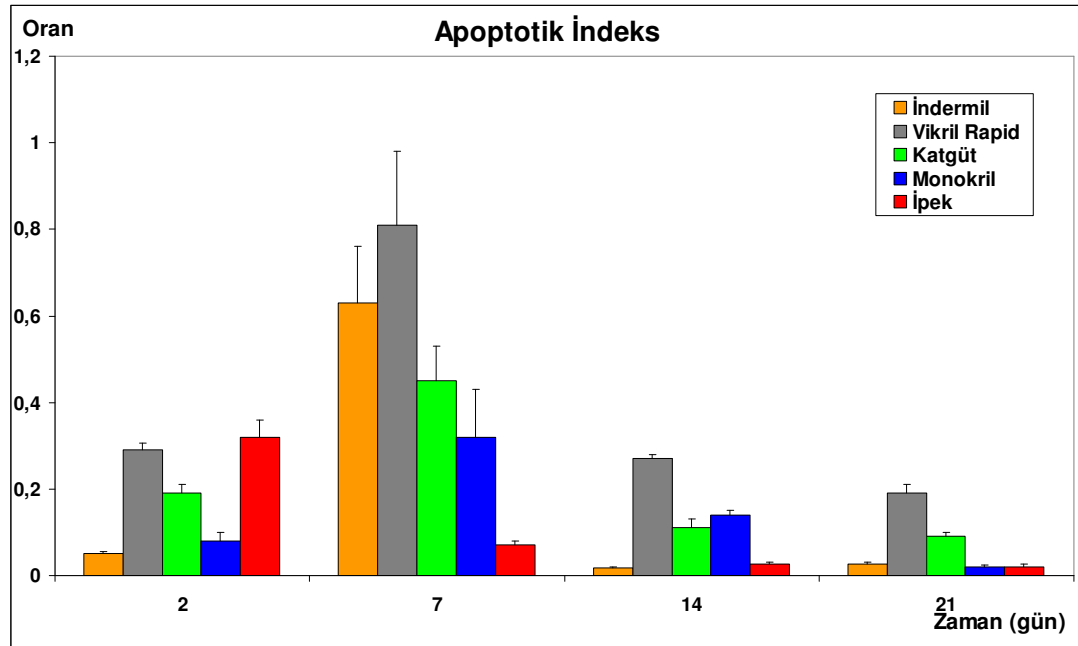


Şekil 41: Monokril grubunda 7. ve 14. günlerdeki apoptotik hücreler (TUNEL, x 40)

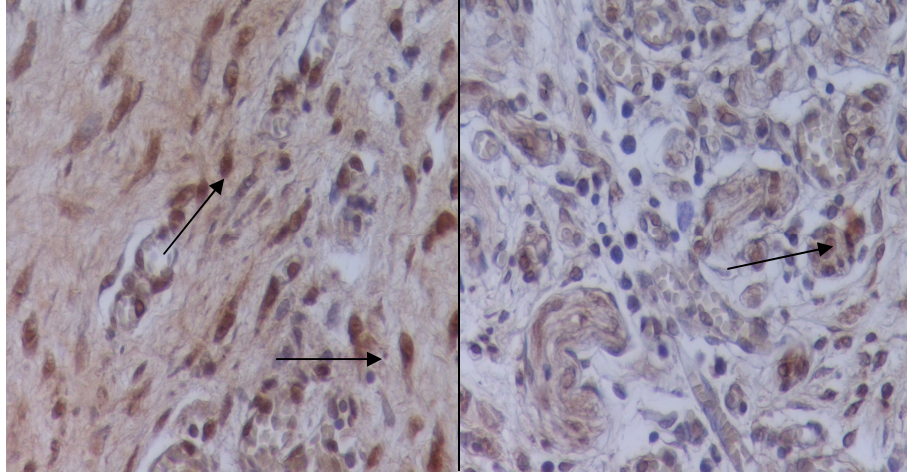
İpek grubunda apoptotik indekste ikinci güne oranla yedinci günde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. Yedinci günden itibaren ondört ve yirmibirinci günlerde apoptotik indekste meydana gelen azalmalar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Farklı gruplarda belirli günlerde apoptoz geçiren hücreler şekillerle gösterilmiştir (Şekil 40, 41, 43, 44, 45).

Günlere göre apoptotik indeks değerleri göz önüne alındığında materyallerden indermil, vikril rapid, katgüt ve monokrilin yedinci günde, ipeğin de ikinci günde en üst seviyede olduğu görülmüştür. Yedinci gündeki apoptotik indeks değeri en fazla olandan aza doğru olan materyaller sırasıyla vikril rapid, indermil, katgüt, monokril ve ipektir. İkinci günde apoptotik indeks sıralaması ipek, vikril rapid, katgüt, monokril ve indermil şeklinde; ondördüncü günde vikril rapid, monokril, katgüt, ipek ve indermil şeklinde; yirmibirinci günde de vikril rapid, katgüt, indermil, ipek ve monokril şeklindedir.

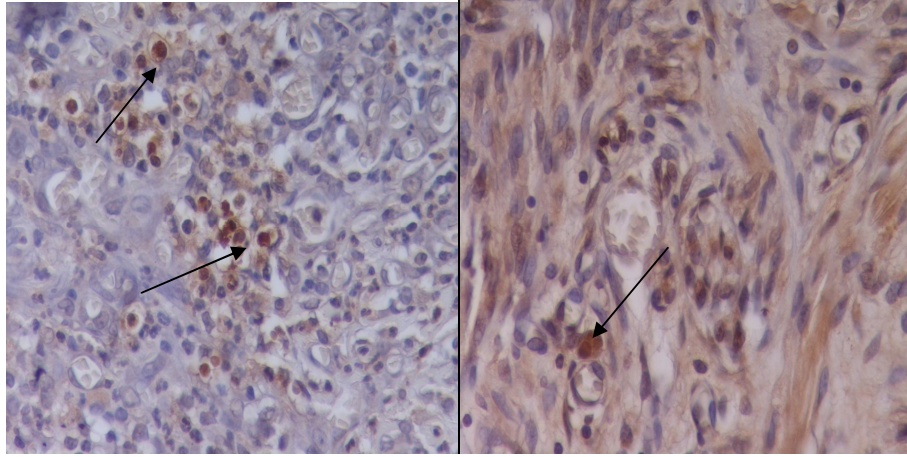
Bütün grupların apoptotik oranlarının zamana göre birbirleriyle olan ilişkileri grafik halinde şekil 42’de sunulmuştur.



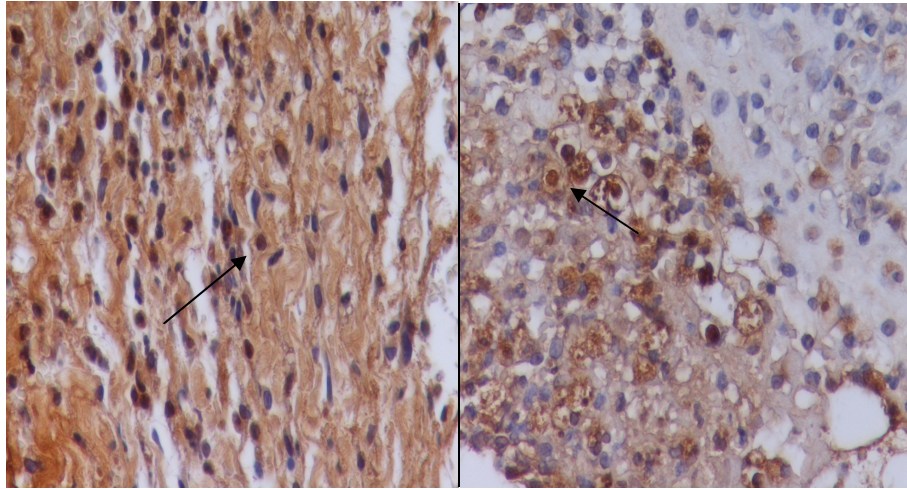
Şekil 42: Tüm grupların 2., 7., 14. ve 21. günler arasındaki apoptotik oran ve istatistiksel anlamlılıkları



Şekil 43: İpek grubunda 7. ve 21. günlerdeki apoptotik hücreler (TUNEL, x 40)



Şekil 44: Katgüt grubunda 7. ve 21. günlerdeki apoptotik hücreler (TUNEL, x 40)



Şekil 45: Vikril rapid grubunda 2. ve 7. günlerdeki apoptotik hücreler (TUNEL, x 40)

Tablo 3'te deneyin ikinci gününde gruptaki apoptoz oranları arasındaki istatistiksel farklılık değerleri gösterilmiştir. Buna göre indermille, vikril rapid ve ipek arasındaki fark; vikril rapidle, monokril arasındaki fark; monokrille, ipek arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$).

Tablo 3: Deneyin ikinci gününde gruptaki apoptoz oranları arasındaki istatistiksel farklılık değerleri

	İndermil	Vikril Rapid	Katgüt	Monokril	İpek
İndermil	—	$p<0.01$	—	—	$p<0.001$
Vikril Rapid	$p<0.01$	—	—	$p<0.01$	—
Katgüt	—	—	—	—	—
Monokril	—	$p<0.01$	—	—	$p<0.01$
İpek	$p<0.001$	—	—	$p<0.01$	—

Tablo 4'te deneyin yedinci gününde gruptaki apoptoz oranları arasındaki istatistiksel farklılık değerleri gösterilmiştir. Buna göre indermille, monokril ve ipek arasındaki fark; vikril rapidle, katgüt, monokril ve ipek arasındaki fark; katgüt, ipek arasındaki fark; monokrille, ipek arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$).

Tablo 4: Deneyin yedinci gününde gruplardaki apoptoz oranları arasındaki istatistiksel farklılık değerleri

	İndermil	Vikril Rapid	Katgüt	Monokril	İpek
İndermil	—	—	—	p<0.01	p<0.01
Vikril Rapid	—	—	p<0.01	p<0.01	p<0.01
Katgüt	—	p<0.01	—	—	p<0.01
Monokril	p<0.01	p<0.01	—	—	p<0.01
İpek	p<0.01	p<0.01	p<0.01	p<0.01	—

Tablo 5’te gruplar arasındaki apoptoz oranlarına bakıldığında ndermille, vikril rapid arasındaki; vikril rapidle, ipek arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.01).

Tablo 5: Deneyin ondördüncü gününde gruplardaki apoptoz oranları arasındaki istatistiksel farklılık değerleri

	İndermil	Vikril Rapid	Katgüt	Monokril	İpek
İndermil	—	p<0.01	—	—	—
Vikril Rapid	p<0.01	—	—	—	p<0.01
Katgüt	—	—	—	—	—
Monokril	—	—	—	—	—
İpek	—	p<0.01	—	—	—

Deneyin yirmibirinci gününde gruplardaki apoptoz oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Çalışmamızda mitotik aktiviteyle ilgili olarak Ki-67 immünoaktivitesine bakılmıştır. Tablo 6’da 2., 7., 14. ve 21. günlerde gruplardaki toplam Ki-67 pozitif ve negatif hücrelerin ortalamaları ve birbirlerine oranları birlikte verilmiştir.

Tablo 6: Deneyin 2., 7., 14. ve 21. günlerinde gruplarda sayılan toplam Ki-67 pozitif ve negatif hücrelerin ortalamaları ve birbirlerine oranları

	Pozitif Hücre Ortalamaları (P)	Negatif Hücre Ortalamaları (N)	Oran (P/N)	N
İndermil	57.77±2.7	97.8±3.5	0.61±0.03	40
Vikril Rapid	29.3±2.3	93.47±3.7	0.36±0.04	40
Katgüt	53.32±3.9	216.75±7.6	0.24±0.02	40
Monokril	60.7±4.7	91.2±5.02	0.68±0.04	40
İpek	49±4.07	184.32±5.7	0.27±0.02	40

Her bir gruptaki mitotik indeksteki değişiklikler değerlendirildiğinde indermil grubunda günlere göre artma, azalma, artma şeklinde bir değişiklik söz konusudur, bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.01$). Vikril rapid grubunda mitotik indekste günlere göre istatistiksel olarak bir anlam taşımayan azalma söz konusudur. Katgüt grubunda mitotik indekste, azalma, artma, azalma şeklinde bir değişiklik söz konusudur, bu değişikliklerde istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.01$).

Tablo 7’de grupların 2., 7., 14. ve 21. günlerdeki immünoperoksidaz (Ki-67) pozitif ve negatif hücre sayısı ortalamaları ve birbirlerine oranları gösterilmiştir.

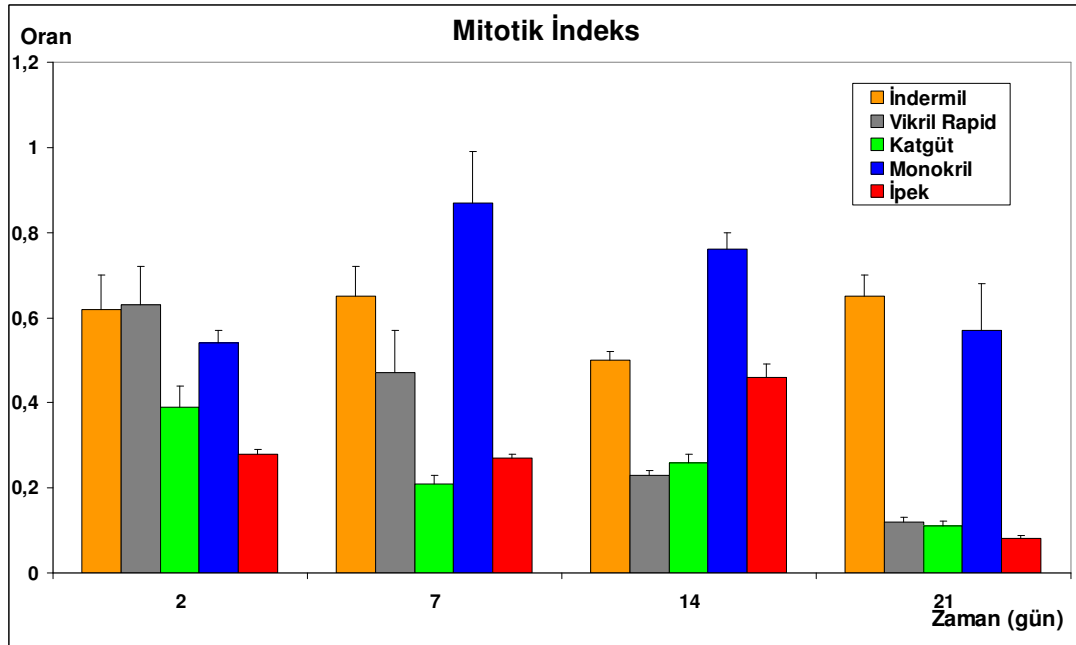
Tablo 7: Grupların 2., 7., 14. ve 21. günlerdeki immünoperoksidaz (Ki-67) pozitif ve negatif hücre sayısı ortalamaları ve birbirlerine oranları

	2. Gün			7. Gün			14. Gün			21. Gün		
	Pozitif Hücre Ort.(P)	Negatif Hücre Ort.(N)	Oran (P/N)	Pozitif Hücre Ort.(P)	Negatif Hücre Ort.(N)	Oran (P/N)	Pozitif Hücre Ort.(P)	Negatif Hücre Ort.(N)	Oran (P/N)	Pozitif Hücre Ort.(P)	Negatif Hücre Ort.(N)	Oran (P/N)
İndermil	40.3±4.1	75.1±9.6	0.62±0.08	67±5.5	105±4.3	0.65±0.07	56.9±1.8	107.8±4.04	0.5±0.02	66.9±4.9	103.3±2.6	0.65±0.05
Vikril Rapid	39.1±3.3	68±6.9	0.63±0.09	41.9±4.5	104±9.2	0.47±0.1	23.1±1.4	98.8±1.4	0.2±0.01	13.1±1.06	103.1±2.6	0.12±0.01
Katgüt	80.8±4.5	217±11.3	0.39±0.05	55.8±2.3	269.8±15.6	0.21±0.02	55.9±5.1	209.3±6.01	0.26±0.02	20.8±2.8	170.9±8.06	0.11±0.01
Monokril	63±8.5	110.8±9.3	0.54±0.03	90.8±8.7	114.1±9.4	0.87±0.12	47±3.2	63±5.9	0.76±0.04	42±8.5	76.9±3.6	0.57±0.11
İpek	64±6.01	225±9.24	0.28±0.01	44±2.7	162.1±6.6	0.27±0.01	72.1±5.6	153.1±4.9	0.46±0.03	15.9±1.6	197.1±6.8	0.08±0.008

Monokril grubunda ikinci güne oranla yedinci günde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0.01$). Diğer günlerde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma olmuştur ($p>0.01$). İpek grubunda günlere göre azalma artma azalma şeklinde değişiklikler gözlenmiştir. Ondördüncü günle yirmibirinci gün arasında mitotik indeksteki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$).

Yedinci ve ondördüncü günlerde mitotik indeksin en üst seviyede olduğu materyal monokril iken, yirmibirinci günde indermil ve sonrasında monokril, ikinci günde de vikril rapiddir.

Bütün grupların mitotik indeks oranlarının zamana göre birbirleriyle olan ilişkileri grafik halinde şekil 46'da sunulmuştur.



Şekil 46: Tüm grupların 2, 7, 14 ve 21. günlerdeki mitotik indeks (Ki-67) oranları

Tablo 8'de deneyin ikinci gününde gruplardaki Ki-67 oranları (Pozitif/Negatif hücre oranları) arasındaki istatistiksel farklılıklar gösterilmiştir. Buna göre indermille, katgüt ve ipek arasındaki fark; vikril rapidle, katgüt ve ipek arasındaki fark; monokrille, ipek arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$).

Tablo 8: Deneyin ikinci gününde gruplardaki Ki-67 pozitif / negatif hücre oranları arasındaki istatistiksel farklılık değerleri

	İndermil	Vikril Rapid	Katgüt	Monokril	İpek
İndermil	—	—	p<0.01	—	p<0.01
Vikril Rapid	—	—	p<0.01	—	p<0.01
Katgüt	p<0.01	p<0.01	—	—	—
Monokril	—	—	—	—	p<0.01
İpek	p<0.01	p<0.01	—	p<0.01	—

Tablo 9’a göre yedinci günde indermille, katgüt, monokril ve ipek arasındaki fark; vikril rapidle, katgüt ve monokril arasındaki fark; katgütle, monokril arasındaki fark; monokrille, ipek arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.01).

Tablo 9: Deneyin yedinci gününde gruplardaki Ki-67 pozitif / negatif hücre oranları arasındaki istatistiksel farklılık değerleri

	İndermil	Vikril Rapid	Katgüt	Monokril	İpek
İndermil	—	—	p<0.01	p<0.001	p<0.01
Vikril Rapid	—	—	p<0.01	p<0.01	—
Katgüt	p<0.01	p<0.01	—	p<0.01	—
Monokril	p<0.001	p<0.01	p<0.01	—	p<0.01
İpek	p<0.01	—	—	p<0.01	—

Tablo 10’da deneyin ondördüncü gününde gruplardaki Ki-67 pozitif / negatif hücre oranları arasındaki istatistiksel farklılıklar gösterilmiştir. Buna göre indermille, vikril rapid, katgüt ve monokril arasındaki fark; vikril rapidle, katgüt, monokril ve ipek arasındaki fark; katgütle, monokril arasındaki fark; monokrille, ipek arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$).

Tablo 10: Deneyin ondördüncü gününde gruplardaki Ki-67 pozitif / negatif hücre oranları arasındaki istatistiksel farklılık değerleri

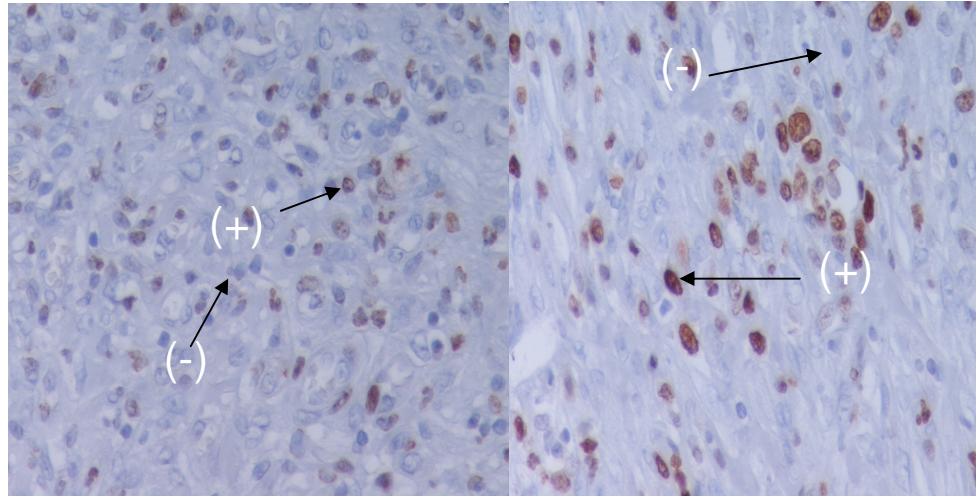
	İndermil	Vikril Rapid	Katgüt	Monokril	İpek
İndermil	—	$p<0.01$	$p<0.01$	$p<0.01$	—
Vikril Rapid	$p<0.01$	—	$p<0.01$	$p<0.01$	$p<0.01$
Katgüt	$p<0.01$	—	—	$p<0.01$	—
Monokril	$p<0.01$	$p<0.01$	$p<0.01$	—	$p<0.01$
İpek	—	$p<0.01$	—	$p<0.01$	—

Tablo 11’de deneyin yirmibirinci gününde gruplardaki Ki-67 pozitif / negatif hücre oranları arasındaki istatistiksel farklılıklar gösterilmiştir. Buna göre indermille, vikril rapid, katgüt ve ipek arasındaki fark, vikril rapidle, monokril arasındaki fark; katgütle, monokril arasındaki fark; monokrille, ipek arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$).

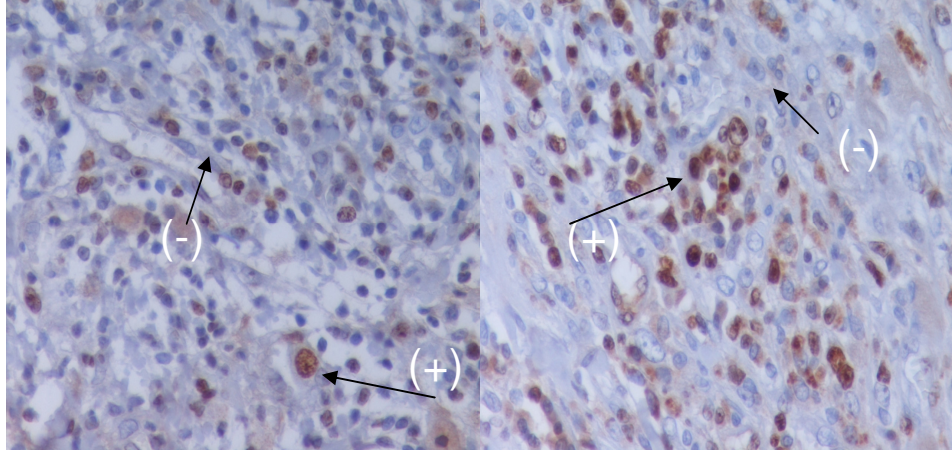
Tablo 11: Deneyin yirmibirinci gününde gruptaki Ki-67 pozitif / negatif hücre oranları arasındaki istatistiksel farklılık değerleri

	İndermil	Vikril Rapid	Katgüt	Monokril	İpek
İndermil	—	p<0.01	p<0.01	—	p<0.01
Vikril Rapid	p<0.01	—	—	p<0.01	—
Katgüt	p<0.01	—	—	p<0.01	—
Monokril	—	p<0.01	p<0.01	—	p<0.01
İpek	p<0.01	—	—	p<0.01	—

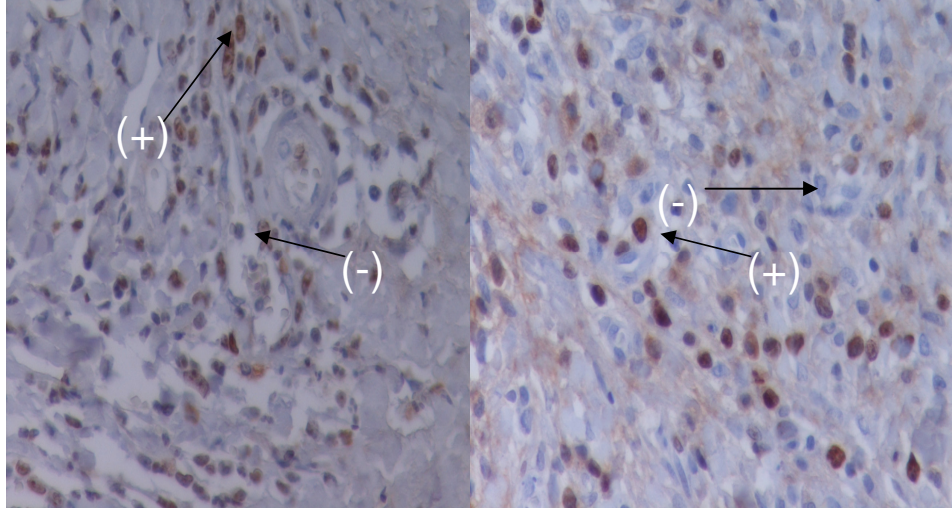
Farklı gruptaki Ki-67 pozitif ve negatif hücreler şekillerle gösterilmiştir (Şekil 47, 48, 49, 50, 51).



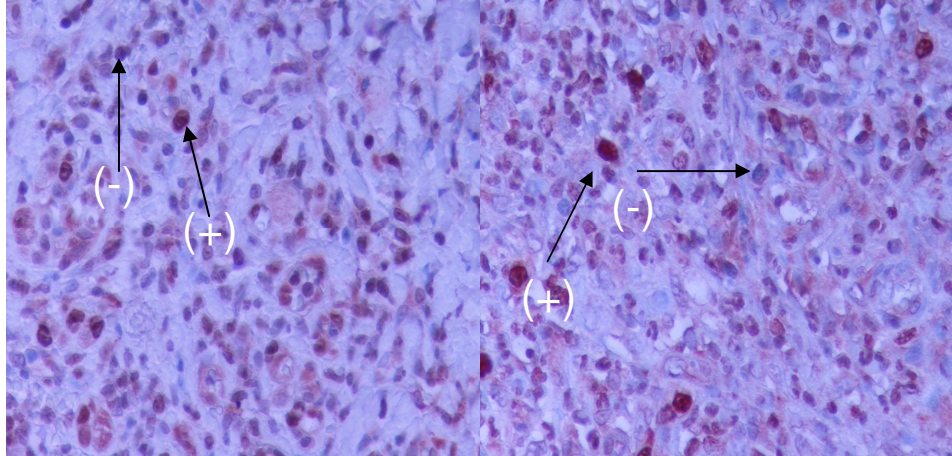
Şekil 47: İndermil grubunda 14. ve 21.günlerdeki Ki-67 pozitif ve negatif hücreler



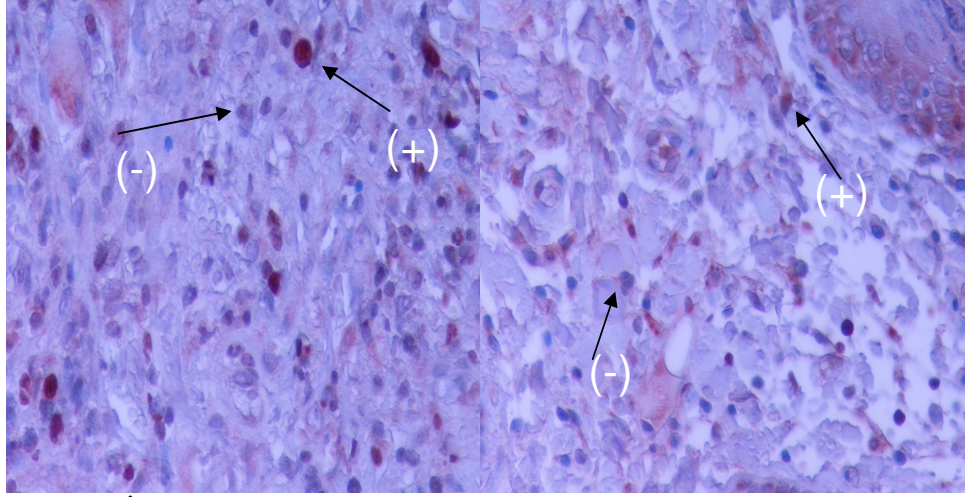
Şekil 48: Vikril rapid grubunda 2. ve 14. günlerdeki Ki-67 pozitif ve negatif hücreler



Şekil 49: Katgüt grubunda 2. ve 7. günlerdeki Ki-67 pozitif ve negatif hücreler



Şekil 50: Monokril grubunda 2. ve 7. günlerdeki Ki-67 pozitif ve negatif hücreler



Şekil 51: İpek grubunda 2. ve 21. günlerdeki Ki-67 pozitif ve negatif hücreler

Her bir gruptaki materyalin belirlenen günlerdeki mitotik indeks ve apoptotik indeks arasındaki oran incelendiğinde ikinci günde bu oranın indermilde en yüksek olduğu, daha sonra sırasıyla monokril, vikril rapid, katgüt ve ipekte olduğu görülmüştür. Yedinci günde bu oranın en yüksek olduğu grup ipektir, daha sonra sırasıyla monokril, indermil, vikril rapid, katgüt gelmektedir. Ondördüncü günde en yüksek orana sahip grup indermildir, daha sonra sırasıyla ipek, monokril, katgüt, vikril rapid gelmektedir. Yirmibirinci günde en yüksek orana sahip grup indermildir, daha sonra sırasıyla monokril, ipek, katgüt, vikril rapid gelmektedir.

Bütün grupların mitotik / apoptotik indeks oranlarının zamana göre birbirleriyle olan ilişkileri grafik halinde tablo 12’de sunulmuştur.

Tablo 12: Tüm grupların 2, 7, 14 ve 21. günler arasındaki mitotik / apoptotik indeks oranları

	2. gün	7. gün	14. gün	21. gün
İndermil	12.4	1.03	50	32.5
Vikril rapid	2.1	0.58	0.74	0.6
Katgüt	2.05	0.46	2.3	1.2
Monokril	6.7	2.7	5.4	28.5
İpek	0.87	3.8	23	4

5. TARTIŞMA

Dikişler yaranın yeterli gerilme gücüne ulaşana kadar normal fizyolojik aktivite ile yaranın açılmasını önlemesi açısından oldukça önem taşımaktadır. Cerrahi bilimlerinin birçok alanında olduğu gibi çene yüz cerrahisinde de oldukça yaygın olarak birçok dikiş materyali kullanılmaktadır. Ağız mukozasında farklı dikiş materyallerine karşı gelişen doku reaksiyonu ve yara iyileşmesiyle ilgili olarak literatürde çeşitli çalışmalar mevcuttur (Castelli ve ark., 1978; Lilly ve ark., 1972; Selvig ve ark., 1998). Yıllardan beri oral cerrahlar dikişler hakkındaki klinik tecrübelerini hayvanlarda ağız mukozası dışındaki bölgelerde farklı dikiş materyallerini değerlendirerek ve bunlardan çıkan histolojik sonuçlara dayanarak kazanmışlardır (Pevaroff, 1963; Kaclova ve ark., 1965; Bergenholtz ve Isaksson, 1967).

İdeal bir dikiş materyali absorbe olabilmeli, steril olabilmeli ve uzun süre saklanabilmeli, dokuda allerji, enfeksiyon, yabancı cisim reaksiyonu meydana getirmemeli, uygulanması kolay olmalı ve kontrol edilebilmeli, kullanılacağı doku kadar gerginlik kuvvetine sahip olmalı, düğüm güvenliği iyi olmalı, düğümün kaymamasını, kopmamasını, böylece yaranın açılmamasını sağlamalıdır (Değerli, 1988).

Dikiş materyallerinin cerrahi insizyon yarasının iyileşmesine olan katkılarının yanında, meydana getirdikleri doku reaksiyonları da büyük önem arz etmektedir. Bundan dolayı bu materyallere karşı gelişen doku reaksiyonu da iyileşme açısından birçok dikiş materyali arasında en iyi materyali seçmede göz önünde bulundurulması gereken önemli bir faktördür (Yaltırık ve ark., 2003). Çalışmamızda klinikte ağız mukozasındaki insizyonları kapatmada sık kullanılan dikiş materyalleri ve siyanoakrilat esaslı doku yapıştırıcısına karşı gelişen doku reaksiyonu, materyallerin yara iyileşmesi üzerine olan etkilerini karşılaştırmak açısından birbirinden farklı özelliklere sahip olan materyaller tercih edilmiştir. Bu amaçla absorbe olmayan doğal materyallerden ipek, hızlı absorbe olma özelliğine sahip sentetik bir materyal olan ve poliglaktin 910 içeren vikril rapid, absorbe olabilen doğal materyallerden katgütle, absorbe olabilen ve poliglikapron 25 maddesi içeren monokril tercih edilmiştir. Çalışmamızda ağız mukozasında uygulamayı tercih ettiğimiz diğer bir materyal de N-Bütil-2 Siyanoakrilat esaslı bir materyal olan indermildir. 1996 yılından itibaren özellikle ciltte gerilimin az olduğu yüzeysel laserasyonlarda popüler olarak kullanılmaya başlanılan N-Bütil-2 siyanoakrilat, kısa zamanda ağrısız yara kapatılmasında iyi

kozmetik sonuçlar vermesine rağmen (Perez ve ark., 2000), bu materyalin ağız mukozasındaki kesi yaralarında oluşturmuş olduğu doku reaksiyonu ve yara iyileşmesi üzerine etkileri tam olarak bilinmemektedir. Bu nedenden dolayı çalışmamıza indermil de dahil edilmiştir. Ağız mukozasında yeterli düğüm güvenliği sağlamadığı, sert yapısından dolayı mekanik travma ile irritasyona neden olabileceğini düşündüğümüz için (Kurt, 2003) çalışmamızda naylon esaslı bir materyal tercih edilmemiştir.

Materyallerden alınan biyopsi örneklerinin zamanlaması da çeşitli çalışmalarda farklılıklar göstermektedir (Walton ve ark., 1975; Racey ve ark., 1978; Rached ve ark., 1991). Çalışmamızda kullanılan dikişlerin özellikle ağız mukozasındaki rezorpsiyon süreleriyle materyallere karşı gelişen reaksiyonları ve yara iyileşmesinin erken ve uzun dönem takip edilmesi açısından 2., 7., 14. ve 21. günlerde biyopsi örnekleri alınmıştır. Çalışmamızdaki biyopsi örneklerinin alındığı günler Rached ve ark. (1991)'nın yaptığı çalışmadaki günlerle benzerlik göstermektedir.

Wallace ve ark. (1970) insan ağız mukozasında ipek dikişlerle, düz ve kromik katgüt dikişleri karşılaştırmışlar ve biyopsi zamanları olarak 3., 5., 7. ve 14. günleri tercih etmişlerdir. Wallace ve ark.'ın çalışmasında da 14 günden daha uzun bir süre yerine 5. günde de biyopsi yapılması uygun görülmüştür. Çalışmamızda tercih edilen günler bu çalışmadaki günlerle de benzerlik göstermektedir.

Setzen ve Williams, (1996) tavşanlar üzerine subkütanöz olarak yerleştirilen, absorbe olan ve olmayan dikişlere karşı gelişen reaksiyonlara 30, 60 ve 120 gün sonra bakmışlardır. Sonuç olarak prolen, surgilen ve politetrafloroetilende az derecede reaksiyon olduğunu gözlemişlerdir. Setzen ve Williams yapmış oldukları çalışmada materyallere karşı gelişen reaksiyonlara uzun dönemde bakmıştır. Çalışmamızda ağız mukozasında dikişler genellikle 7 gün gibi kısa bir sürede alındığı için biyopsi günleri de kısa zaman dilimleri arasında seçilmiştir.

Selvig ve ark. (1998) ağız mukozasında absorbe olan katgüt ve vikrille, absorbe olmayan ipek ve politetrafloroetilenin meydana getirmiş olduğu doku reaksiyonlarını birbirleriyle karşılaştırmıştır. Aynı çalışmada katgütün histopatolojik olarak diğerlerine göre daha fazla doku reaksiyonu gösterdiği sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda da erken dönemde katgüte karşı gelişen doku reaksiyonu fazla olmuştur. Bunun yanı sıra Ribeiro ve ark. (2005) monoflaman yapıda olan naylon ve poliglikapron 25 esaslı materyallere karşı gelişen doku reaksiyonunu histopatolojik ve klinik olarak

karşılaştırmışlardır. Çalışmalarında postoperatif 7., 14., 21. ve 28. günlerde doku reaksiyonunu ratların uyluk bölgesindeki deri üzerinde klinik ve histopatolojik olarak incelemişlerdir. Postoperatif dönemde klinik olarak materyaller arasında herhangi bir farklılık görmemiş olmalarına rağmen histopatolojik olarak poliglikapron 25 maddesi içeren materyalin naylona göre doku reaksiyonunu daha da arttırdığı sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda klinik ve histopatolojik olarak poliglikapron 25 maddesi içeren monokril karşı gelişen doku reaksiyonunun 7. ve 14. günlerde oldukça az olduğu ve 21. günde hiç olmadığı gözlenmiştir. Bu farklılık materyale karşı gelişen doku reaksiyonunun ağız mukozası ve deride farklılıklar göstermesinden kaynaklanıyor olabilir.

Racey ve ark., (1978) insan ağız mukozasında absorbe olan sentetik materyallerden vikril, ipek ve katgütü karşılaştırmıştır. Dikişlerin uygulanmasının ardından 7 gün sonra meydana gelen doku reaksiyonunu klinik ve histopatolojik olarak az, orta ve ileri derece olarak nitelendirmişlerdir. Klinik olarak 7 gün sonra vikril ve ipekte orta derecede yangısal reaksiyon meydana gelirken, katgütün 7 günden önce absorbe olduğu, olmayıp kalanların ise ileri derecede yangısal reaksiyon gösterdiği kaydedilmiştir. Histopatolojik olarak ise 7. günde vikril, ipekten ve absorbe olmayıp kalan katgüt dikişlerden daha az yangısal reaksiyon göstermiştir. Bizim çalışmamızda ise klinik olarak epitelizasyona, ödeme ve yaranın kapanma potansiyeline bakılmıştır. Histopatolojik olarak hücresel düzeyde yangıya, vaskülarizasyona, granülasyon dokusu oluşumuna, fibrozise ve yara iyileşmesine bakılmıştır. Çalışmamızda 7. günde klinik olarak iyileşmenin vikril rapid, ipek ve katgütte iyi derecede olduğu görülmüştür. Histopatolojik olarak da vikril rapid ve katgütün ortadan kalktığı, ancak yangısal reaksiyonun vikril rapidde fazla, katgüt ve ipekte daha az şiddette olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda vikril rapidde meydana gelen yangısal reaksiyonun Racey ve ark., (1978)'nin çalışmasında kullandığı vikrilden daha fazla olduğu gözlenmiştir. Vikril rapidin standart vikrilden daha çabuk absorbe olması, reaksiyon şiddetiyle bağlantılı olabilir, dolayısıyla daha çabuk absorbe olan materyalin meydana getireceği doku reaksiyonu da buna bağlı olarak fazla meydana gelmiş olabilir.

Rached ve ark., (1991) periodontal cerrahide kullanılan 4 farklı dikiş materyaline karşı gelişen doku reaksiyonlarını gözlemek amacıyla dişetine atılan dikişlerden 3., 7. ve 14. günlerde biyopsi yapmışlardır. Histopatolojik olarak bu

çalışmada materyallere karşı gelişen doku reaksiyonunda lökositlere, plazma hücrelerine ve makrofajlara bakılmıştır. 3. günde silikonlanmış ipeğe karşı gelişen dokusal reaksiyon, polyester, perlon ve naylona göre daha büyük oranda meydana gelmiştir. Bu çalışmada ipeğe karşı gelişen doku reaksiyonu çalışmamızda da 2. günde ipeğe karşı gelişen doku reaksiyonuyla nicelik bakımından paralellik göstermektedir. Çalışmamızda da 2. günde ipeğin etrafında yoğun polimorfonükleer infiltrasyonlar gözlenmiştir. Aynı çalışmada 7. ve 14. günlerde ipeğe karşı gelişen doku reaksiyonu azalarak devam etmiştir. Bizim çalışmamızda böyle bir bulguya rastlanılmamıştır. Çalışmamızda 7., 14. ve 21. günlerde tespit edilen doku reaksiyonu oldukça azdır. Diğer materyallerle de karşılaştırıldığında ipeğin sentetik materyallere göre daha ileri düzeyde reaksiyon geliştirdiği kaydedilmiştir (Wallace ve ark., 1970; Rached ve ark., 1991).

Literatürde dikiş materyallerine karşı gelişen reaksiyonlar üzerinde yapılan çalışmalarda uygulama kolaylığı sağlanması açısından cilt de tercih edilmiştir. Yaltırık ve ark. (2003) 32 adet ratın sırt derisi üzerinde yaptıkları çalışmada 1., 3., 5. ve 7. günlerde 4 adet dikiş materyaline karşı gelişen reaksiyonları histopatolojik olarak karşılaştırmışlar ve katgüt, ipek, vikril, poliprolen arasından vikrilin erken iyileşme döneminde az derecede reaksiyon gösterdiğini kaydetmişlerdir. Çalışmamızda da histopatolojik olarak 2. günde vikril rapidde yangısal reaksiyonun şiddetli derecede olduğu gözlenmiştir. Bu farklılık vikril rapidin hızlı absorpsiyon süresiyle bağlantılı olabileceği gibi, materyallere karşı gelişen doku reaksiyonunun deride ve ağız mukozasında farklılıklar göstermesinden de kaynaklanıyor olabilir. Yaltırık ve ark. (2003) yaptıkları çalışmada katgütte 3. gündeki yangısal reaksiyonun 1. gündeki yangısal reaksiyona göre daha ciddi derecede olduğunu kaydetmişlerdir. Bu durum da katgütün fagositozla erken absorpsiyon zamanı ve antijenik yapıya sahip olmasıyla bağlantılı olabilir. Çalışmamızda katgütte 2. günde normalin üstünde bir yangısal reaksiyon olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç Yaltırık ve ark. (2003)'nın yaptığı çalışmadaki bulgularla da kısmen paralellik göstermektedir. Madsen (1953) ve Harrison'un (1957) Albino tavşanlarının karın duvarında dikişlerle ilgili olarak yapmış olduğu çalışmalarda da histopatolojik olarak katgütün daha yüksek oranda yangısal reaksiyon gösterdiği kaydedilmiştir.

Yangısal reaksiyona bağı olarak meydana gelen ödem de yara iyileşmesi açısından önem arz etmektedir. Herhangi bir cerrahi işlem sonrası ilk 48 saat içinde ödem gözlenmesi olağan bir durumdur. Ödemle birlikte şişliğin de gözleendiği durumlarda, dikişlerin üzerlerindeki baskıdan dolayı gerildiği ve yaranın açılmasına kadar gidebilecek ciddi komplikasyonlar geliştiği bildirilmektedir. Materyalin cinsi de akut dönemde oluşabilecek ödem miktarında değişikliklere neden olabilmektedir (Peterson ve ark., 2003). Çalışmamızda klinik olarak erken dönemde katgütte oluşan ödemin diğer materyallerden fazla olması hayvan kaynaklı bir materyal olmasıyla ilişkili olabilir. Bu durum proteolitik enzimlerle materyalin ortadan kaldırılmasıyla ve materyalin hayvan kaynaklı olması nedeniyle yangısal reaksiyonun daha şiddetli oranda meydana gelmesiyle açıklanabilir.

İpek grubunda meydana gelen ödemin normal düzeyde olması doğal bir materyal olmasından kaynaklanıyor olabilir. Monokril ve vikril rapid sentetik esaslı materyallerden olup hidroliz yoluyla yok olurlar. Dokuda herhangi bir yabancı cisim reaksiyonu oluşturmazlar (Kurt, 2000). Vikril rapidde daha az ödem gözlenmesi monokrile göre daha hızlı absorbe olmasından kaynaklanıyor olabilir. İndermil grubunda ödemin diğer gruplara göre daha az gözlenmesinin nedeni yaranın kapatılması sırasında yara kenarlarında iğne ve iplik travmasının olmaması ve indermilin iyi bir hemostaz sağlamasından kaynaklanabilir.

Ödem yangının temel özelliklerinden birisidir. Yara iyileşmesi sırasında ya da travma sonucunda ilk 48 saat içinde ödem fazla miktarda gözlenebilmektedir (Peterson ve ark., 2003). Yara iyileşmesinde ödem akut dönemde oluştuğu için çalışmamızda 2. gün dışında 7., 14. ve 21. günlerde ödemin gözlenmemesi olağan bir durumdur.

Glikolik asit ve laktik asitin kopolimeri olan poliglaktin 910 maddesi içeren vikril rapidde erken dönemde ödemin minimum olması içeriğinin cilt altı dokularda da herhangi bir olumsuz reaksiyon yaratmaması, dokuyla daha uyumlu olduğu düşüncesini akla getirmekte ve klinik açıdan ağız mukozasında avantajlı olduğu gerçeğini ortaya koymaktadır. Çalışma sonuçlarına göre klinik olarak monokril ve vikril rapidde 7. günde epitelizeasyonun diğerlerine göre daha iyi olması her ikisinin de sentetik yapıda olması, antijenik özellik göstermemesi ve poliglikolik asidin türevlerini içermesinden kaynaklanıyor olabilir. Yedinci günde klinik olarak vikril rapid ve monokrilde epitelizeasyonun ipek, katgüt ve indermile göre daha çabuk olması da yara

iyileşmesi açısından belirtilen günde vikril rapid ve monokrilin daha avantajlı olduğu düşüncesini desteklemektedir. Klinik olarak katgütte erken dönemde ödemin çok fazla olması vikril rapid ve monokrile göre yara iyileşmesi ve epitelizasyonu negatif yönde etkilemiş olabilir.

Histopatolojik olarak indermilde 7. günde şiddetli yangısal reaksiyon olması yara kenarlarındaki doku desteğinin kaybı sonucunda yaranın açılmasıyla ilişkili olabilir. Yara kenarlarının açılması sonucunda ağız ortamındaki mikrofloranın ilgili bölgede yangısal reaksiyonu da arttırabileceği düşünülebilir. Yedinci ve ondördüncü günlerde histopatolojik olarak katgüt ve ipekte orta derecede yangısal reaksiyonun olması; ipeğin doğal bir materyal olmasından, katgütün bu dönemlerde tamamen absorbe olup uzun dönemde akut dönemdeki gibi şiddetli yangısal reaksiyon göstermemesinden dolayı olabilir. Yedinci ve ondördüncü günlerde yangısal reaksiyonun en az görüldüğü materyalin monokril olması materyalin poliglikapron 25 maddesi içermesi ve monoflaman yapıda olmasına bağlanabilir. Vikril rapidde monokrile göre daha yüksek oranda yangısal reaksiyon görülmesi poliglaktin 910 maddesi içermesinden dolayı ya da yapısının poliflaman olmasından kaynaklanabilir. İndermilin 21. gününde yara açıklığı olan bölgede, iyileşmenin gecikmiş olması yangısal reaksiyonun kronik hale gelmesine neden olmuş olabilir.

N-Bütıl-2 Siyanoakrilat içeren indermil özellikle gerilimin az olduğu bölgelerde yüzeysel laserasyonların kapatılmasında etkili olarak kullanılan doku yapıştırıcısıdır (Perez ve ark., 2000). Maksillofasiyal alanla ilgili olarak indermil geç dönemde doku desteğini kaybetmiş olmasına karşın erken dönemde sekonder enfeksiyon riskini minimize etmede avantajlı görülmüştür. Özellikle çene kırıklarının tedavisinde, osteotomilerde, çene rekonstrüksiyonlarında, patolojik lezyonların eksizyonunda ve diğer cerrahi işlemlerde cerrahi uygulanan alanın kapatılmasının ardından ilgili bölgeye enfeksiyon etkenlerinin geçişini engellemek ve iyi bir yara iyileşmesi elde etmek amacıyla akut dönemde indermil etkili bir ajan olarak düşünülebilir.

İdeal bir doku yapıştırıcısının, dokular üzerinde yayılma yeteneği, ıslanırılık, minimum ısı üretimi, yeterli polimerizasyon zamanı, uygulama kolaylığı, kuvvetli ve esnek yapışma sağlaması gibi önemli fiziksel karakteristikleri vardır. Ayrıca biyolojik yıkım, histotoksisite ve yara iyileşmesi üzerinde etkisi gibi önemli biyolojik etkileri de göz önüne alınmalıdır (Braun, 1986).

Siyanoakrilat monomeri olan Bütıl-2-Siyanoakrilatın ağız dokuları tarafından çok iyi tolere edilebildiğı, alveoliti önlediğı ve antibakteriyel etkili olduğı, bu nedenle iyileşmeyi hızlandırdığı bildirilmiştir (Eklund ve Kent, 1974). Çalışmamızda insizyon sonrası yara kenarlarının yaklaştırılıp yapıştırıcı ajanın uygulanmasının ardından iyi bir hemostaz sağlandığı gözlenmiştir.

Bütıl-2-Siyanoakrilat ile etkili bir yapıştırma sağlayabilmek için kuru ve düz olan yara kenarları gerginleştirilerek, ince bir film tabakası halinde sürülmelidir. Polimerleşme meydana geldikten sonra istenen bir kapanma gerçekleşmediyse alkollü su yada aseton ile polimer çözülerek yaraya tekrar şekil vermek mümkündür (Döner, 1994; Braun, 1986). Daha iyi kozmetik sonuçlar alınması açısından yapıştırıcının uygulanması sırasında ortamın tükruk, kan ve yabancı diğer ortamlardan uzak tutulması; yara kenarlarının kuru bir ortamda primer olarak gerginleştirilerek yaklaştırılması önem taşımaktadır. İşlem sonrası yarada meydana gelen açılmalar bu prosedürün tam anlamıyla uygulanmaması ve izolasyonda gerekli hassasiyetin gösterilmemesi sonucunda meydana gelebilir (Braun, 1992).

Çalışmamızda N-Bütıl-2-Siyanoakrilat esaslı indermil grubunda yedinci günde yara kenarlarının açılması, yara kenarlarını bir arada tutan akril esaslı polimerin ağızdaki tükruk aktivitesi sonucunda doku desteğinin azalmasıyla açıklanabilir. Özellikle gerilimli bölgelerde açıklığın erken dönemde daha da fazla olabileceğı enfeksiyon riski açısından oldukça önemlidir.

Kişnişçi ve Mocan (1987) apikal rezeksiyonlarındaki kesi yaralarının adezyonunu Bütıl-2-Siyanoakrilat ile sağlamışlar ve yaptıkları çalışmada yapıştırıcıyı uygulama süresinin artan tecrübeyle kısaldığını ve klasik dikiş materyallerinin uygulanım süresinden, daha kısa zamanda operasyonun tamamlandığını belirtmişlerdir. Literatür bilgilerine paralel olarak çalışmamızda da dikiş oranla kullanım kolaylığı ve cerrah yönünden birçok avantajları olduğı gözlenmiştir. Ancak bu avantajlar yapıştırıcıyı uygulama yeriyle de yakın ilişkilidir. Forrest (1974) Bütıl-2-Siyanoakrilat uygulamasının özellikle palatinal bölgede zor olduğunu bildirmiştir

İnsizyon bölgesinde oluşan kanama, dikiş atılmasının ardından belli bir süre tampona edildikten sonra durmasına karşın, insizyon kenarları doku yapıştırıcısıyla yapıştırıldıktan sonra kanamanın hemen durması, kanama kontrolünde önemli bir avantaj da sağlamıştır. Bu da operasyon esnasında hekime büyük kolaylık sağlaması ve

hematom oluşumunun engellenmesi, dolayısıyla da yara iyileşmesinin gecikmemesi yönünden oldukça önemlidir. Hematom oluşması yara bölgesinde zamanla doku desteğinin yetersiz kalmasından dolayı da risk oluşturup yaranın açılmasına neden olabilir (Yıldırım, 1995).

Operasyon sonrası dönemde dikişlerin alınmaması da özellikle kooperasyon kurulamayan hastalarda göz önünde tutulması gereken önemli bir nokta olup bu açıdan doku yapıştırıcılarıyla birlikte absorbe olabilen dikiş materyallerinin kullanılması daha avantajlı olarak görülmektedir. Uzun dönemde absorbe olmayan dikiş materyallerinin alınması enfeksiyon odağı olabileceği düşüncesiyle faydalı olabilir.

Literatürde materyallere karşı gelişen reaksiyonlar ve yara iyileşmesiyle ilgili olarak klinik ve histopatolojik ağırlıklı çalışmalar yapılmış olup (Wallace ve ark, 1970; Castelli ve ark., 1978; Selvig ve ark., 1998) immünohistokimyasal olarak ağız mukozasında herhangi bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda klinik ve histopatolojik değerlendirmenin yanısıra yara iyileşmesinde önemli role sahip olan apoptotik ve mitotik aktiviteler de immünohistokimyasal olarak incelenmiştir.

Oral mukoza ve derideki yara iyileşmesinde önemli bir yer teşkil eden reepitelizasyon, yara yüzeyindeki epitelyal migrasyon ve proliferasyonla yakından ilişkilidir (Clark., 1991; Draetta, 1997). İmmünohistokimyasal olarak Ki-67 proteininin gösterilmesi herhangi bir hücre topluluğundaki proliferatif olayların bir göstergesidir (Alison, 1995). Yara iyileşmesi sırasında invaziv kanserlerde de olduğu gibi hücre hareketinde ve proliferasyonunda artış gözlenmektedir (Bartkova ve ark., 2003).

Quo ve ark., (2003) yetmiş adet rat üzerinde yapmış oldukları çalışmada, radyoterapi uygulanan ve uygulanmayan ratların sırt derisi üzerine insizyonlar yapıp, bu insizyonlarda tamir hücrelerini, apoptozu ve hücresel proliferasyonu incelemişlerdir. Sonuçta radyasyon alan grupta almayan gruba göre apoptozda artış, proliferasyonda azalma ve yara iyileşmesinde de gecikme olduğunu kaydetmişlerdir. Bu durum yara iyileşmesi ile mitoz ve apoptoz arasındaki ilişkiyi göstermektedir.

İdeal bir dikiş materyalinde yara iyileşmesi ve meydana gelen reaksiyonlar açısından düşük apoptotik aktivite ve yüksek mitotik aktivite olması gerekmektedir (Quo ve ark., 2003).

Deneyin 2. gününde indermil düşük apoptotik indeks göstermesine karşın vikril rapid ve ipekte daha yüksek apoptotik indeks olduğu saptanmıştır. Bu fark istatistiksel

olarak anlamlı bulunmuştur. Apoptotik indeksin indermilde diğerlerine göre düşük olması bu materyalin 2. günde immünohistokimyasal açıdan arzu edilen bir materyal olduğunu göstermiştir. Klinik ve histopatolojik değerlendirme bulguları da bu sonucu desteklemiştir. Bu sonuç materyalin yapıştırıcı özelliğinin iyi olmasından, iğne ve iplik travmasının olmamasından ve yara bölgesinde iyi bir hemostaz sağlamasından kaynaklanıyor olabilir. İkinci günde indermil grubunda yüksek mitotik aktivite gözlenirken katgüt ve ipekte daha düşük mitotik aktivitelerin olduğu belirlenmiştir. Mitotik indeksler arasında istatistiksel olarak anlamlı farkların olması, indermil grubunda travmanın diğer gruplara göre daha az olmasına bağlı olabilir. İkinci günde mitotik indeksin apoptotik indekse oranının diğer materyallerdeki mitoz apoptoz oranına göre çok daha yüksek olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlam taşıdığı bulunmuştur. Dolayısıyla 2. günde immünohistokimyasal açıdan indermilin pozitif sonuçlar vermesi ve bu sonuçların klinik ve histopatolojik bulgularla desteklenmesi, materyalin yapıştırıcı ve hemostaz özelliğinin oldukça etkili olduğu düşüncesini akla getirmektedir. İkinci günde vikril rapide apoptotik indeksin indermil ve monokrile göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Vikril rapide mitotik indeks katgüt ve ipeğinkinden daha düşük olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Vikril rapid ve indermilde mitotik aktivitenin katgüt ve ipekte gözlenen mitotik aktiviteye göre daha yüksek miktarda olması ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olması erken dönemde Ki-67 hücre proliferasyonu açısından her iki materyalin de yara iyileşmesi yönünden diğerlerine göre daha iyi olduğunu düşündürmektedir. Ancak erken dönemde vikril rapide mitotik indeksin apoptotik indekse oranına bakıldığında, indermille karşılaştırıldığında vikril rapide oranın daha düşük olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Bu farklılığın nedeni vikril rapide erken dönemde apoptotik indeksin indermile göre daha yüksek oranda olması ile açıklanabilir. Deneyin 2. gününde katgüt ve diğer materyaller arasında apoptotik indeks açısından herhangi bir anlamlı istatistiksel fark gözlenmemiştir. Ancak mitotik indeksin indermil ve vikril rapide katgüte göre daha yüksek oranda olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir. Erken dönemde katgütte apoptotik indeks orta derecede olmasına rağmen mitotik indeks indermil ve vikril rapide göre daha düşüktür. Bu durum yara iyileşmesinin negatif yönde etkilendiği anlamına gelebilir. Bunun sebebi cerrahi işlem

sırasında katgütün sert fiziksel yapısına bağlı olarak düğüm atma sırasında fazla miktarda sıkılması olabilir. İkinci günde monokrilde apoptotik indeksin vikril rapid ve ipekten daha düşük olduğu, mitotik aktivitenin de ipekten daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Aradaki farklar istatistiksel olarak her iki parametre için de anlamlı bulunmuştur. Mitotik indeksin apoptik indekse oranına bakıldığında monokrilin indermil dışında diğer materyallere göre daha ideale yakın bir oranda olması, materyalin absorbe olmasından ve poliglikapron 25 maddesi içermesinden kaynaklanıyor olabilir.

Deneyin 7. gününde indermilde apoptotik indeksin monokril ve ipeğe göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Mitotik aktivite indermile göre monokrilde fazla, katgüt ve ipekte daha az olarak saptanmıştır. Mitotik oranlardaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Mitotik indeksin apoptotik indekse oranına bakıldığında indermilde, katgüt ve vikril rapide göre bu oranın daha yüksek olmasına rağmen klinik ve histopatolojik olarak yarada açıklık meydana gelmesi, materyali 7.günde iyi bir yara iyileşmesi göstermemesi açısından da dezavantajlı kılmuştur. Yedinci günde vikril rapidde apoptotik indeks; katgüt, monokril ve ipeğe göre daha yüksektir. Aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Vikril rapidde mitotik indeks monokrile göre düşük, katgüte göre yüksektir. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır. Mitotik indeksin apoptotik indekse oranlarına bakıldığında 7. günde vikril rapidde en düşük oranlardan biri gözlenmektedir. Bu oranın 7. günde istenilen nitelikte olmaması, vikril rapidin apoptoz oranının diğerlerine göre daha fazla olmasından ileri gelmektedir. Klinik olarak 7. günde monokrille birlikte vikril rapidin yara iyileşmesi açısından avantajlı bulunmasına rağmen immünohistokimyasal açıdan istenilen sonucu vermemesi cerrahi işlem sırasında fazla travma uygulanmasına bağlanabilir. Bu durum apoptozun hücrese düzeyde fazla miktarda olmasıyla da sonuçlanmış olabilir. Yedinci günde katgütte apoptotik indeks vikril rapidden daha düşük, ipekten daha yüksek olarak bulunmuş olup aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Katgütte mitotik indeksin düşük olması, apoptotik indeksin mitotik indekse oranının da düşük düzeyde olmasına neden olmuştur. Klinik olarak 7. günde katgütte iyi bir iyileşmeyle karşılaşılmasına rağmen erken dönemde şiddetli ödemle karşılaşılması dezavantajdır. İmmünohistokimyasal açıdan mitotik indeksin apoptotik indekse olan oranının da en düşük düzeyde olması ayrı bir dezavantaj olarak görülmektedir. Yedinci günde monokrilde apoptotik indeks, indermil

ve vikril rapide göre düşük, ipeğe göre de yüksek bulunmuştur. Diğer gruplardaki mitotik indeks monokrilden daha düşüktür. Gruplar arasındaki apoptotik ve mitotik indeksler arasındaki farklar istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Monokril grubunda yoğun mitotik aktivite gözlenmesi, iyileşmenin de pozitif yönde etkilendiğini göstermektedir. Mitotik indeksin apoptotik indekse oranına bakıldığında ipektan sonra ikinci yüksek değere sahip materyal olması klinik olarak da yaranın bu günde kapanmak üzere olması materyalin diğerlerine göre daha avantajlı olduğunu göstermiştir. Yedinci günde ipekte en düşük apoptotik indeks olduğu bulunmuştur. Diğer materyallerle olan fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Mitotik indeks ipekte, indermil ve monokrilden daha düşüktür ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Klinik olarak ipek 7. günde iyi bir yara iyileşmesi göstermiştir. Mitotik indeksin apoptotik indekse oranı en yüksek olan grubun ipek olması, en düşük apoptoz oranına sahip olmasından kaynaklanabilir.

Ondördüncü günde indermilde apoptotik indeksin en düşük değerde olduğu gözlenirken, vikril rapide en yüksek apoptotik indeks değeri olduğu saptanmıştır. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Mitotik indeks vikril rapid ve katgütte indermilden daha düşük; monokrilde indermilden daha yüksek bulunmuş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. İndermilde mitotik indeksin apoptotik indekse oranı 14. günde diğerlerine göre oldukça yüksek ve fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu orandan bağımsız olarak klinik ve histopatolojik yönden yara kenarlarında açıklık olması, materyali 14. günde dezavantajlı kılmaktadır. Oranın yüksek çıkması, kronik yara açıklığına bağlı olarak bölgede hücresel düzeyde sürekli mitotik aktivitenin meydana gelmiş olmasına bağlanabilir. Ondördüncü günde mitotik indeksin apoptotik indekse oranına bakıldığında vikril rapide en düşük oranın olması en yüksek apoptotik aktiviteye sahip olmasıyla açıklanabilir. Oransal açıdan ideal olmamasına rağmen klinik olarak 14. günde vikril rapide yara iyileşmesi istenildiği gibi gerçekleşmiştir. Apoptotik açıdan katgüt ve monokrille hiçbir materyal arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Mitotik indeks katgütte, monokril ve indermilden daha düşüktür. Monokrilde mitotik indeks diğerlerinden daha yüksek orandadır ve aradaki farklar istatistiksel olarak anlam taşımaktadır. Ondördüncü günde bu materyallere bakıldığında oransal olarak monokrildeki oran katgüte göre daha yüksek olmakla birlikte klinik olarak da iyileşmenin monokrilde daha iyi olarak gözlenmesi

monokrilin 14. günde daha avantajlı olduğunu göstermiştir. İpekte, mitotik indeksin apoptotik indekse oranı nicelik olarak indermilden sonra ikinci sırada yer almaktadır. İmmünohistokimyasal parametrelerden bağımsız olarak klinik ve histopatolojik bulguları da göz önünde tutacak olursak ipek de yara iyileşmesi açısından avantajlı bir materyal olarak sayılabilir.

Deneyin 21. gününde apoptotik indeks yönünden hiçbir grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiş olması indermil grubu haricinde yara iyileşmelerinin tamamlandığı anlamına gelmiş olabilir. Mitotik aktivite açısından oranlar arasındaki farklılıkların mitoz apoptoz oranlarına yansıdığı görülmektedir. Yirmibirinci günde de indermilde bu oranın en yüksek olması kronik yara açıklığına bağlı olarak mitotik aktivitenin fazla olmasıyla da ilişkili olabilir. Yirmibirinci günde indermilden sonra monokrilde oranın diğerlerinden daha istenen düzeyde olması klinik açıdan da desteklenmektedir. Bu durum materyalin 21. günde en ideal materyal olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda kullanılan materyallerden immünohistokimyasal açıdan 2. ve 21. günlerde en avantajlı olarak indermil ve monokril görünürken, 7. günde ipek ve monokril; 14. günde indermil ve ipek daha avantajlı görünmektedir.

İmmünohistokimyasal bulgular ışığında klinik değerlendirmeler de göz önüne alınacak olursa indermilin 2. günde meydana getirdiği doku reaksiyonu ve yara iyileşmesi açısından oldukça avantajlı olduğu ancak 7., 14. ve 21. günde N-Bütil-2 Siyanoakrilatın doku desteğinin kaybolması sonucunda yara iyileşmesinin bozulduğu görülmüştür. Yirmibirinci günde yarada bir miktar açılma olması da materyalin ağız mukozasında doku desteği açısından çok güvenli olmadığını ortaya koymaktadır. Bu durum da doku desteğinin daha iyi sağlanması açısından doku yapıştırıcısının dikişlerle birlikte kullanılması gerektiğini ortaya koymaktadır. Klinik açıdan 2. günde ödem ve yangısal reaksiyonun az olduğu materyallerden vikril rapidin ameliyat sonrası erken dönemde fazla miktarda ödem beklenen vakalarda avantajlı olduğu görülmektedir. Özellikle 7. ve 14. günlerde klinik olarak vikril rapid ve monokrilin avantajlı olması rutin cerrahi pratiğinde bu dikişlerin alınmaması durumunda reaksiyonunda az derecede olması yara iyileşmesi açısından da önemlidir. Çalışmamızda 21. günde indermil haricinde tüm gruplarda tam iyileşme gözlenmektedir. Buna karşın indermilin güçlü yapıştırıcı özelliği olması ve etkili hemostaz sağlaması oldukça önem

taşımaktadır. Özellikle dikiş atılması sırasında yara kenarlarının tam anlamıyla karşı karşıya getirmenin güç olduğu bölgelerde yapıştırıcının bir miktar uygulanıp daha sonra dikişlerin uygulanması hem yaranın ideal bir şekilde kapatılmasına olanak tanıyabilir hem de uygulama açısından da kolaylık sağlayabilir.

Ağız cerrahisinde özellikle gömülü yirmi yaş dişi ile ilgili operasyonlarda yapılan vertikal insizyonların dikişlerle kapatılması sırasında vertikal insizyonun yapıldığı bölgedeki dişetin kole bölgesindeki devamlılığının tam ve düzgün olarak sağlanması güç olabilmektedir ve zaman zaman bu bölgedeki flepler karşı karşıya getirilemediğinden dolayı atılan dikişler sökülüp, tekrar dikiş atılması gerekebilmektedir. Bu durumda ilgili bölgede ikinci kez travma yaratılması iyileşmede gecikmelere neden olabilir. Dolayısıyla dikişler atılmadan önce fleplerin yaklaştırılmasının ardından az miktarda doku yapıştırıcısının bölgeye uygulanması klavuz niteliği taşıması yönünden faydalı olabilir.

Kanamayla ilgili problemi olan hastalarda cerrahi uygulanan bölgede hemostazın sağlanması açısından indermilin dikiş materyalleriyle birlikte kullanılması düşünülebilir. Kanama problemi olan ve sistemik hastalığından dolayı yara iyileşmesinin geç olduğu hastalarda ağızda uygulanan cerrahi işlemlerde de indermille birlikte klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal açıdan pozitif bulgular verdiği sonucuna ulaşılan monokrilin kullanılması daha avantajlı olabilir. Yara iyileşmesinin geç olduğu hastalara, indermil uygulanan bölgedeki açılmaları engellemek amacıyla profilaktik olarak antibiyotik verilebilir.

Bazı cerrahi işlemlerden sonra akut dönemde ödem ve yangısal reaksiyonun az olması istenen bir durumdur. Özellikle 1-2 mm kadar olan küçük maksiler sinüs açıklıklarının tedavisinde ağız ortamıyla sinüs arasında izolasyon sağlamak amacıyla ilgili bölgeye tampon dikilmesi sık uygulanan cerrahi bir işlemdir (Peterson ve ark., 2003). Bu tamponun erken dönemde alınması ilgili bölgede erken dönemde oluşabilecek yangısal reaksiyonun az olması açısından indermil ve vikril rapidin kullanılması avantajlı olabilir. Ağızda çeşitli bölgelere farklı amaçlarla yerleştirilen distraktör kollarının ağız ortamına çıkarılması, distraktör kollarının kenarlarından kemik kesisi yapılan bölgeye enfeksiyon etkenlerinin geçişini kolaylaştırabilir. Bunun yanı sıra distraktör koluna komşu bölgede kullanılan dikiş materyalinin yangısal

reaksiyonu arttırabileceği düşüncesiyle akut dönemde indermille birlikte monokrilin kullanılması uygun olabilir.

Ağız içinden abse direnaji yapılan bölgeye diren yerleştirilirken aynı materyallerin uygulanması akut dönemde oluşabilecek ödem ve yangısal reaksiyonun en aza indirgenmesinde yararlı olabilir. Bunun yanı sıra ağız kavitesinde kemik ve yumuşak dokuyla ilgili lezyonların eksizyonundan sonra ilgili bölgeye tampon dikilmesi ve bu tamponun erken dönemde alınmasının gerektiği durumlarda da indermil ve vikril rapidin birlikte kullanımı avantaj sağlayabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Yapılan bu çalışma sonucunda klinik olarak 2. günde ödemin en şiddetli gözlemlendiği materyal katgüt, orta şiddette gözlemlendiği materyal monokril ve ipek, hafif derecede gözlemlendiği materyal de indermil ve vikril rapid olarak bulunmuştur. Bu bulgular ışığında klinik olarak oluşan ödem açısından erken dönemde katgütün dezavantajlı, vikril rapid ve indermilin diğer materyallerden daha avantajlı olduğu sonucuna varılmıştır.

2. Klinik olarak epitelizasyona ve yaranın iyileşme potansiyeline bakıldığında 7. ve 14. günlerde en avantajlı materyal vikril rapid ve monokril, sekonder yara iyileşmesinin olduğu materyalin de indermil olduğu gözlemlenmiştir. 21. günde indermil grubu hariç tüm gruplarda tam yara iyileşmesinin olduğu belirlenmiştir.

3. Histopatolojik olarak 2. günde tüm gruplarda şiddetli yangısal reaksiyon olduğu; 7. günde indermilde şiddetli, vikril rapidde şiddeti azalmış, katgüt ve ipekte orta derecede yangısal reaksiyon gözlenirken yangısal reaksiyonun en hafif derecede gözlemlendiği materyal olarak monokrilin diğerlerinden daha avantajlı olduğu saptanmıştır. Ondördüncü günde de monokril için aynı durum söz konusu olmuştur. Yapılan çalışmada histopatolojik olarak 21. günde ipek ve monokrilde yangısal reaksiyonun olmadığı, vikril rapid ve katgütte çok az miktarda, indermilde şiddetli derecede bir yangısal reaksiyon olduğu görülmüştür.

4. İmmünohistokimyasal açıdan mitotik aktivitenin apoptotik aktiviteye olan oranı değerlendirildiğinde 2. ve 21. günlerde indermil ve monokrilin, 14. günde ipek ve indermilin diğerlerine göre daha avantajlı olduğu bulunmuştur. 7. günde tüm materyallerde de bu oranın birbirine yakın olduğu gözlemlenmiştir.

5. Çalışmamızda klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular ışığında materyallerden 2. günde en avantajlı olarak indermil bulunurken; 7., 14. ve 21. günlerde monokril avantajlı olarak bulunmuştur. Çalışmamızda 14. günde her üç değerlendirmede de avantajlı sonuçlar verdiği diğer materyalinde ipek olduğu kaydedilmiştir.

6. Bu çalışmada immünohistokimyasal açıdan mitotik indeks, apoptotik indeks ve mitotik indeksin apoptotik indekse olan oranları değerlendirildiğinde indermille ilgili olarak erken ve geç dönemde pozitif sonuçlar kaydedilmiş olmasına rağmen

klirik olarak 2. günde avantajlı; 7., 14. ve 21. günlerde yara bölgesinde meydana gelen açılmadan dolayı dezavantajlı olarak bulunmuştur. Materyalin oral mukozada sekresyonların etkisi altında doku desteğini kaybetme riski dikişlerle birlikte kullanıldığında azaltılabilir ve dolayısıyla enfeksiyon riski de ortadan kaldırılabilir.

7. Ağız cerrahisinde kanama problemi olan hastalarda indermilin kullanılması, hem dikiş atma sırasında iğne travması sonucu meydana gelebilecek potansiyel kanamayı engeller hem de ilgili bölgede yapıştırıcı özelliğinden dolayı iyi bir hemostaz sağlar.

8. Kanama problemiyle birlikte yara iyileşmesinin de geç olduğu bazı sistemik hastalıklarda ağızda uygulanan cerrahi işlemlerde de indermille birlikte klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal açıdan pozitif bulgular verdiğı sonucuna ulaşılan monokrilin kullanılması daha avantajlı olabilir.

9. Ağız cerrahisinde sinüs kapatılması, patolojik lezyonların eksizyonundan sonra defekt alanlarının kapatılması, hemostaz amaçlı tampon konulması ve diren yerleştirilmesi gibi dikiş materyallerinin erken dönemde alınması gereken durumlarda ilgili bölgede işlem sonrası oluşabilecek ödem ve yangısal reaksiyonun en aza indirgenmesi açısından indermil ve vikril rapidin kullanımı daha yararlı olabilir.

KAYNAKLAR

- Alison, M.R. (1995). Assessing cellular proliferation: what's worth measuring? *Hum Exp Toxicol*, **14**, 935-944.
- Allen, R.T. (1997). Morphological and biochemical characterization and analysis of apoptosis. *J Pharmacol Toxicol Methods*, **37**, 215-228.
- Amore, A., Coppo, R. (2000). Role of apoptosis in pathogenesis and progression of renal disease. *Nephron*, **86**, 99-104.
- Arnold, H.L., Odom, R.B., James, W.D. (1990). Andrew's disease of the skin, *Clinical dermatology*. Eight edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 71-75.
- Bartkova, J., Gron, B., Dabelsteen, E., Bartek, J. (2003). Cell-cycle regulatory proteins in human wound healing. *Arch Oral Biol*, **48**, 125-132.
- Bergenholtz, A., Isakson, B. (1967). Tissue reaction in the oral mucosa to catgut, silk and mersilene sutures. *Odont Rev*, **18**, 237.
- Bickerton, MW., Duckett, J.W. (1984). Dikiş materials and wound healing AUA update series. *Am Ur Ass*, **3**, 1-8.
- Bloor, B.K., Malik, F.K., Odel, E.W., Morgan, P.R. (1999). Quantitative assessment of apoptosis in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Oral Endo*, **88**, 187-95.
- Braun, M. (1986). Histoacry blue. Brochure, Melsungen, 3508.
- Braun, M. (1992). Scientific information on histoacryl blue. Melsungen, 3508.
- Brown, D.I., Kao, W.W., Greenhalgh, D.G. (1997). Apoptosis down-regulates inflammation under the advancing epithelial wound edge: delayed patterns in diabetes and improvement with topical growth factors. *Surg*, **121**, 372-380.
- Castelli, W.A., Nasjleti, C.E., Caffesse, R.G., Diaz-Perez, R. (1978). Gingival response to silk, cotton, and nylon suture materials. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, **45**, 179-185.
- Chrysomali, E., Lozada-Nur, F., Dekker, N.P., Papanicolaou, S.I., Regezi, J.A. (1997). Apoptosis in oral erythema multiforme. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Oral Endo*, **83**, 272-280.
- Clark, R.A.F. (1991). Cutaneous wound repair. In: Goldsmith LA, editor. *Biochemistry and physiology of skin*. Oxford: Oxford University Pres, 576-601.
- Cohen, J. (1993). Programmed cell death and apoptosis in lymphocyte development and function. *Ches*, **103 (3)**, 99.

- Değerli, Ü. (1988). Cerrahi-1 “Genel”. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 99-108.
- Dekker, N.P., Lozada-Nur, F., Lagenaur, L.A., MacPhail, L.A., Bloom, C.Y., Regezi, J.A. (1997). Apoptosis associated markers in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*, **26**, 170-175.
- Desmouliere, A. (1995). Factors influencing myofibroblast differentiation during wound healing and fibrosis. *Cell Bio Int*, **19**, 471-476.
- Döner, F. (1994). Yüz kesilerinde ve aurikular kartilaj greftlerinde deneysel butyl-2-cyanoacrylate kullanımı. Uzmanlık Tezi, Erzurum.
- Drach, J., Gattlinger, C., Glassl, H., Drach, D., Huber, H. (1992). The biological and clinical significance of the Ki-67 growth fraction in multiple myeloma. *Hematol Oncol*, **10**, 125-134.
- Draetta, G.F. (1997). Cell cycle: will the real CDK-activating kinase please stand up. *Curr Biol*, **7**, 50-52.
- Eklund, M.K., Kent, J.N. (1974). The use of isobutyl-2-cyanoacrylate as a postextraction dressing in humans. *J Oral Surg*, **32**, 264-268.
- Ertel, W., Keel, M., Buergi, U., Hartung, T., Imhof, H.G., Trentz, O. (1999). Granulocyte colony stimulating factor inhibits neutrophil apoptosis at the local site after severe head and thoracic injury. *J Trav-Inj Inf Crit Care*, **46**, 784-793.
- Fanning, N.F., Porter, J., Shorten, G.D. (1999). Inhibition of neutrophil apoptosis after elective surgery. *Surg*, **126**, 527-534.
- Forrest, J.O. (1974). The use of cyanoacrylates in periodontal surgery. *J Perio*, **45**, 225-229.
- Funato, N., Moriyama, K., Baba, Y., Kuroda, T. (1999). Evidence for apoptosis induction in myofibroblasts during palatal mucoperiosteal repair. *J Dent Res*, **78**, 1511-1517.
- Gerdes, J., Schwab, U., Lemke, H., Stein, H. (1983). Production of a Mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*, **31**, 13-20.
- Giray, C.B. (1991). Dikiş materyali ile N-Butil-2-Siyanoakrilat’ın insizyon yaralarının iyileşmesi üzerindeki etkilerinin invivo ve invitro yöntemlerle araştırılması. Doktora tezi, Ankara.
- Göktaş, N. (2001). Acil servise başvuran basit kesilerin onarımında dikiş ve doku yapıştırıcısı tekniklerinin karşılaştırılması. Doktora tezi, İzmir.

- Güçer, Ş., Tınaztepe, K. (2001). Böbrek hastalarında apoptozisin rolü. Hacettepe Tıp Dergisi, **32** (2), 160-168.
- Habif, T.P. (1990). A color guide to diagnosis and therapy. Second edition, CV Mosby Company, St. Louis, 42-47.
- Harada, H., Mitsuyasu, T., Seta, Y., Maruoka, Y., Toyoshima, K., Yasumoto, S. (1998). Overexpression of bcl-2 protein inhibits terminal differentiation of oral keratinocytes in vitro. J Oral Pathol Med, **27**, 11-17.
- Harrison, J.H., Swanson, D.S., Lincoln, A.F. (1957). A comparison of the tissue reactions to plastic materials. Arch Surg, **74**, 139-144.
- Heidenreich, S., Otte, B., Lang, D., Schmidt, M. (1996). Infection by Candida albicans inhibits apoptosis of human monocytes and monocytic U937 cells. J Leukocyte Bio, **60**, 737-743.
- Hengartner, M.O., Horvitz, H.R. (1994). The ins and outs of programmed cell death during C.elegans development. Phil. Trans. R. Soc. Lond, **345**, 243-248.
- Heslin, M.J., Cordon-Cardo, C., Lewis, J.J., Woodruff, J.M., Brennan, M.F. (1998). Ki-67 detected by MIB-1 predicts distant metastasis and tumor mortality in primary high grade extremity soft tissue sarcoma. Cancer, **83**, 490-497.
- Hetts, S.W. (1998). To die or not to die. An overview of apoptosis and its role in disease. JAMA, **279**, 300-307.
- Hockenbery, D. (1995). Defining apoptosis. Am J Pathol, **146** (1), 16-19.
- Honma, T., Saito, T., Fujioka, Y. (1985). Possible role of apoptotic cells of the oral epithelium in the pathogenesis of aphthous ulceration. Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Oral Endo, **59**, 379-387.
- Huhtanen, R.L., Blomqvist, C.P., Wiklund, T.A., Böhling, T.O., Virolainen, M.J., Tukiainen, E.J., Tribukait, B., Andersson, L.C. (1999). Comparison of the Ki-67 score and S-Phase fraction as prognostic variables in soft tissue sarcoma. Cancer, **79**, 945-951.
- Ishimaru, N., Yoneda, T., Saegusa, K. (2000). Severe destructive autoimmune lesions with ageing in murine Sjögren's syndrome through Fas-mediated apoptosis. Am J Pathol, **156**, 1557-1564.
- Kaclova, J., Janous Kova, M. (1965). Experimental study on the reaction of the tissues of the oral cavity to different suture materials in surgery. Med Hy, **23**, 1241.
- Kamer, F.M., Joseph, J.H. (1989). Histoacryl: its use in aesthetic facial plastic surgery. Arc Otolaryngol Head Neck Surg, **115**, 193-197.

- Kaur, J., Ralhan, R. (2000). Induction of apoptosis by abrogation of HSP70 expression in human oral cancer cells. *Int J Cancer*, **85**, 1-5.
- Kerr, J.F.R., Wyllie, A.H., Currie, A.R. (1972). Apoptosis: A basic biological phenomenon with widespread implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*, **26**, 239-257.
- Kişnişçi, R.Ş., Mocan, A. (1987). Ağız cerrahisinde butyl-2-cyanoacrylatların doku adezivi olarak klinik uygulaması. *A.Ü Diş Hek Fak Derg*, **14**, 169-171.
- Krammer, P.H. (1997). The tumor strikes back: new data on expression of the CD-95 (APO-1/Fas) receptor/ligand system may cause paradigm changes in our view on drug treatment and tumor immunology. *Cell Death Differ*, **4**, 362-364.
- Kumamoto, H., Kimi, K., Ooya, K. (2001). Immunohistochemical analysis of apoptosis-related factors (Fas, Fas ligand, caspase-3 and single-stranded DNA) in ameloblastomas. *J Oral Pathol Med*, **30**, 596-602.
- Kurt, N. (2003). Akut ve kronik yara bakımı. *Nobel Tıp Kitabevleri*, İstanbul, 34-35.
- Leggat, P.A., Kedjarune, U., Smith, D.R. (2004). Toxicity of cyanoacrylate adhesives and their occupational impacts for dental staff. *Ind Health*, **42**, 207-211.
- Lehman, R.A.W., West, R.L., Leonard, F. (1966). Toxicity of alkyl 2-cyanoacrylates. I Peripheral Nerve. *Arch Surg*, **93**, 441-446.
- Leonardi, R., Villari, L., Caltabiano, M., Travali, S. (2001). Heat shock protein 27 expression in the epithelium of periapical lesions. *J Endo*, **27**, 89-92.
- Lilly, G. E. (1969). Reaction of oral tissues to suture materials. Part IV. *Oral Surg*, **26**, 432-437.
- Lincz, L. (1998). Deciphering the apoptotic pathway: all roads lead to death. *Immun and Cell Bio*, **76**, 1-19.
- Madsen, E.D. (1953). An experimental and clinical evaluation of surgical suture materials. *Surg Gynecol Obstet*, **97**, 73-77.
- Manga, G. (1988). Göz çevresi cilt-cilt altı kesilerinde n-butil-2-siyanoakrilat'ın etkilerinin araştırılması. *Uzmanlık Tezi*, Erzurum.
- Margotta, R. (1968). The story of medicine. *Golden Press*, New York, 74.
- Marks, R., Dykes, P., Motley, R. (1993). Clinical signs and procedures in dermatology. First edition, London, 35.

- Matras, H. (1982). The use of fibrin sealant in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, **40**, 617-622.
- McGee, J.O'D., Isaacson, P.G., Wright, N.A. (1992). Cell injury and cell death, *Oxford textbook of pathology*, **1 (3.1.2)**, 142-147.
- Mene, P., Amore, A. (1998). Apoptosis: Potential role in renal diseases. *Nephrol Dial Transplant*, **13**, 1936-1943.
- Miguel- Garcia, A., Matutes, E., Tarin, F., Garcia-Talavera, J., Miguel-Sosa, A., Carbonell, F., Catovsky, D. (1995). Circulating Ki-67 positive lymphocytes in multiple myeloma and benign monoclonal gammopathy. *J Clin Pathol*, **48**, 835-839.
- Miyashita, T., Reed, J.C. (1995). Tumor suppressor p53 is a direct transcriptional activator of the human bax gene. *Cell*, **80**, 293-299.
- Muraki, Y., Yoshioka, C., Fukuda, J., Haneji, T., Kobayashi, N. (1997). Immunohistochemical detection of Fas antigen in oral epithelioma. *J Oral Pathol Med*, **26**, 57-62.
- Muzio, M., Chinnaiyan, A.M., Kischkel, F.C., O'Rourke, K., Shevchenko, A. (1996). Flice, a novel FADD-homologous ICE/CED-3-like protease, is recruited to the CD 95 (FAS/APO-1) death-inducing signalling complex. *Cell*, **85**, 817-827.
- Nolan, B., Collette, H., Baker, S. (2000). Inhibition of neutrophil apoptosis after severe trauma NFkappabeta dependent. *J Trav-Inj Inf Crit Care*, **48**, 599-604.
- Ogura, H., Tanaka, H., Koh, T. (1999). Priming, second-hit priming and apoptosis in leukocytes from trauma patients. *J Trav-Inj Inf Crit Care*, **46**, 774-781.
- Önerci, M., Haberal İ. (2001). Temel cerrahi teknikler, 3. Baskı, Selim Ofset Basımevi, Ankara, 43-51.
- Perez, M., Fernandez, I., Marquez, D., Bretana, R.M.G. (2000). Use of N-Butyl-2-Cyanoacrylate in Oral Surgery: Biological and Clinical Evaluation. *Artif Organs*, **24 (3)**, 10-13.
- Peterson, L.J., Ellis, E., Hupp, J.R., Tucker, M.R. (2003). Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. Fourth edition, Mosby, St. Louis, 49-60.
- Pevaroff, S.B. (1963). Tissue reaction to various suture materials in the oral cavities of white rats. Unpublished MS thesis, Ohio State.
- Pini Prato, G.P., Bartoluccu, E.G. (1982). Preliminary observations on the use of biologic sealing system in periodontal surgery. *J Perio*, **53**, 731-735.

- Pini Prato, G.P., Cortellini, P., Agudio, G., Clauser, C. (1987). Human fibrin glue versus sutures in periodontal surgery. *J Perio*, **58**, 425-431.
- Ponts, T.P., Compana, B.A., Weber, J.E. (1997). Soft-Tissue Trauma. In Rosen P, Barkin R. *Emergency Medicine Concepts and Clinical Practice*. Fourth edition. St.Louis, Mosby, 49-51.
- Qu, J., Cheng, T., Shi, C., Lin, Y., Yan, G., Ran, X. (2003). Reduced presence of tissue-repairing cells in wounds combined with whole-body irradiation injury is associated with both suppression of proliferation and increased apoptosis. *Med Sci Monit*, **9** (10), 370-377.
- Racey, G. L., Wallace, W., Cavalaris, C. J., Marquard, J. V., Ohio, C. (1978). Comparison polyglycolic-polylactic acid suture to black silk and plain catgut in human oral tissues. *J Oral Surg*, **36**, 766-770.
- Rached, R.S.G., Toledo, B.E., Okamoto, T., Marcantonio, E., Sampaio, J.E., Orrico, S.R., Marcantonio, R.A. (1991). Reaction of Human Gingival Tissue to Different Suture Materials Used in Periodontal Surgery. *Braz Dent J*, **2**, 103-113.
- Rathert, P., Siemensen, H., Thiel, K.H. (1968). Experimental and clinical use of cyanoacrylate adhesive and amniotic tissue in partial nephrectomy. *J Urol*, **100**, 427-431.
- Ravindranath, N.M., Nishimoto, K., Chu, K., Shuler, C. (2000). Cell-surface expression of complement restriction factors and sialyl Lewis antigens in oral carcinoma: relevance to chemo-immunotherapy. *Anticancer Res*, **20**, 21-26.
- Regezi, J.A., McMillan, A., Dekker, N. (1998). Apoptosis-associated proteins in oral lymphomas from HIV-positive patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radio Oral Endo*, **86**, 196-202.
- Ribeiro, C.M.B., Junior, S., Neto, S., Celestino, J. (2005). Clinical and histopathological study of tissue reactivity to monofilament suture materials: nylon and poliglecaprone 25 in rats. *Acta Cir Bras*, **20** (4), 284-291.
- Rudolph, P., Kellner, U., Chassevent, A., Collin, F., Bonichon, F., Parwaresch, R., Coindre, J.M. (1997). Prognostic relevance of a novel proliferation marker, Ki-S11, for soft-tissue sarcoma: a multivariate study. *Am J Pathol*, **150**, 1997-2007.
- Sabiston, D.C. (1986). *Textbook of surgery*. Thirteenth edition. W.B. Saunders, Philadelphia, 89-91.
- Sakai, T., Kyoshima, T., Kobayashi, I. (1999). Age-dependent changes in the distribution of BrdU- and TUNEL-positive cells in the murine gingival tissue. *J Periodontol*, **10**, 973-980.

- Sağlam, R. (1982). Üç tip doku yapıştırıcısı ve dikişin, böbrek parankimal kesilerindeki etkilerinin deneysel olarak karşılaştırılması. Doçentlik tezi, Ankara.
- Savill, J. (1994). Apoptosis and kidney. *J Am Soc Nephrol*, **5**, 12-21.
- Saygı, E. (1990). Çekim sırasında açılan sinüs perforasyonlarının liyofilize fibrin yapıştırma sistemi (Tisseel-Tissucol) ve kollogen (Collaplug) kullanımı ile kapatılması. Doktora tezi, İzmir.
- Selvig, K.A., Biagiotti, G.R., Leknes, K.N., Wikesjö, U.M. (1998). Oral tissue reactions to suture materials. *Int J Per Rest Dent*, **18** (5), 475-487.
- Setzen, G., Williams, E. (1997). Tissue response to suture materials implanted subcutaneously in a rabbit model. *Plast Reconstr Surg*, **100**, 1788-1795.
- Snyder, C.C. (1976). On the history of suture. *Plast and Reconstr Surg*, **58**, 1087-1093.
- Thornberry, N.A. (1997). The caspase family of cysteine proteases. *Brit Med Bull*, **53**, 478-490.
- Ueda, T., Aozasa, K., Tsujimoto, M., Ohsawa, M., Uchida, A., Aoki, Y., Ono, K., Matsumoto, K. (1989). Prognostic significance of Ki-67 reactivity in soft tissue sarcomas. *Cancer*, **63**, 1607-1611.
- Wallace, W.R., Maxwell, G.R., Cavalaris, C.J. (1970). Comparison of polyglycolic acid suture to black silk, chromic, and plain catgut in human oral tissues. *J Oral Surg*, **28**, 739-746.
- Walton, V.W., Hastings, C., Barker, E., Hines, D., Nichols, W. (1975). Effects of suture materials on healing skin wounds. *Surg Gyneco Obs*, **140**, 7-12.
- Winkle, W., Hastings, C., Barker, E., Hines, D., Nichols, W. (1975). Effects of suture materials on healing skin wounds. *Surg Gynecol Obstet*, **140**, 7-12.
- Woodward, S.C., Hermann, J.B., Cameron, J.L., Brandes, G., Pulaski, E.J., Leonard, F. (1965). Histotoxicity of cyanoacrylate tissue adhesive in the rat. *Ann Surg*, **162**, 113-122.
- Yaltırık, M., Dedeoğlu, K., Bilgiç, B., Koray, M., Ersev, H., İşsever, H., Dülger, O., Soley, S. (2003). Comparison of four different suture materials in soft tissues of rats. *Oral Diseases*, **9**, 284-286.
- Yazıcı, N. (1993). Kobaylarda deneysel olarak oluşturulan korneal perforasyonlarda n-butil-2-siyanoakrilatın kullanımı. Uzmanlık Tezi, Erzurum.
- Yıldırım, G. (1995). Oral mukoza kesilerinde dikiş ve Butil-2-Siyanoakrilatın klinik ve histopatolojik olarak karşılaştırılması. Doktora tezi, Erzurum.

- Yoshioka, C., Muraki, Y., Fukuda, J., Haneji, T., Kobayashi, N. (1996). Identification of the Fas antigen in human gingiva. *J Dent Res*, **75**, 1353-1357.
- Young, L.S., Dawson, C.W., Eliopoulos, A.G. (1997). Viruses and apoptosis. *Brit Med Bull*, **53**, 509-521.

ÖZGEÇMİŞ

14.01.1977 tarihinde Balıkesir'in Sındırgı ilçesinde doğdum. İlk öğrenimimi Sındırgı Kurtuluş İlkokulu'nda, orta öğrenimimi Balıkesir Altuğ Yurdakuloğlu Koleji'nde, lise öğrenimimi 1995 yılında Balıkesir Lisesi'nde tamamladım. 2000 yılında Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nden mezun oldum. 2001 yılının Ekim ayında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladım. 2003 yılının Şubat ayında doktora yeterlilik sınavını verdim. Bir yıl sonra araştırma görevlisi kadrosuna atandım. 2003-2005 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi, Acil Tıp ve Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dallarında rotasyon eğitimlerimi tamamladım. Öğrenim sürem boyunca doktora dalım ile ilgili yurt içi ve yurt dışı pek çok bilimsel kongre ve sempozyumlara katıldım. Tez projem Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü tarafından desteklenmeye layık görülmüştür.

