

Kobaylarda deneysel Olarak Oluşturulan Korneal Perforasyonlarda N-Butil-2-Siyanoakrilatın Kullanımı

Dr. Nuray YAZICI (*)
Dr. Gülay GÜLLÜLÜ (**)
Dr. Murat KAYA (***)
Dr. M. Akif ÇİFTÇİOĞLU (****)
Dr. Fethi ENERGIN (*****)

ÖZET :

Çalışmamızda 24 kobayın 48 gözündeki kornea perforasyonları oluşturuldu. Eşit 3 gruba ayrılan kobayların 1. grubu kendi halinde iyileşmeye bırakıldı ve kontrol grubu olarak alındı. 2. grup sütür ile tamir edildi. 3. grup ise n-butil 2-siyanoakrilat (Histoacryl® Blue) ile yapıştırıldı. Gözler klinik olarak ön kameranın oluşması, korneal neovaskülarizasyon, enflamasyon ve skatrizasyon yönünden, histopatolojik olarak ise yara iyileşmesi yönünden değerlendirildi. Kontrol grubundaki sonuçlar diğer iki gruba göre daha kötü olarak değerlendirildi. Sütür uygulanan grup ile yapıştırıcı uygulanan grup arasında ise skatrizasyon yönünden anlamlı bir farklılık bulundu. Yapıştırıcı grubunda skatrizasyon daha iyi olarak değerlendirildi. Diğer bulgular yönünden anlamlı bir farklılık bulunamadı.

Anahtar Kelimeler: Kornea perforasyonu, doku yapıştırıcı, n-butil-2, siyanoakrilat, sütür

GİRİŞ

Doku yapıştırıcıları, kanamanın durdurulması veya sızdıran yaraların kapatılması için ve bunların ötesinde bilinen sütür teknikleri ile tamiri zor olan dokuları (örneğin, karaciğer, böbrek, küçük damarlar veya sinirler) yapıştırmak üzere sütürsüz cerrahide kullanım imkanı olduğundan caziptirler (1).

Doku yapıştırıcıları 1944 yılında deneysel olarak oftalmolojiye girmiştir (2). İlk kullanılan siyanoakrilat türleri doku toksisitesi nedeniyle bugün kullanılmayan metil-2-siyanoakrilat ve iso-butil siyanoakrilatdır. Bugün deneysel ve klinik çalışmalarda daha az toksisiteye neden olan zincirli monomer n-butil-2-siyanoak-

(*) Atatürk Üniversitesi Göz Hastalıkları A.B.D. Uz. Araş. Gör.

(**) Atatürk Üniversitesi Göz Hastalıkları A.B.D. Doç. Dr.

(***) Atatürk Üniversitesi Göz Hastalıkları A.B.D. Yard. Doç. Dr.

(****) Atatürk Üniversitesi Patoloji A.B.D. Yard. Doç. Dr.

(*****) Erzurum Nümune Hastanesi Göz Kliniği

rilat doku yapıştırıcısı olarak kullanılmaktadır (3.4).

Doku yapıştırıcıları oftalmolojide başta kornea cerrahisi olmak üzere geniş kullanım alanı bulmuşlardır (1,2). Bunların içinde de en başta gelen kullanım alanı seçilmiş (2 mm'den küçük) kornea perforasyonlarıdır. N-butil-2-siyanoakrilat'ın kornea perforasyonlarında kullanılması ile başarılı sonuçlar alınmıştır (2,5-7).

Doku yapıştırıcıları oftalmolojide başta kornea cerrahisi olmak üzere geniş kullanım alanı bulmuşlardır (1,2). Bunların içinde de en başta gelen kullanım alanı seçilmiş (2 mm'den küçük) kornea perforasyonlarıdır. N-butil-2-siyanoakrilat'ın kornea perforasyonlarında kullanılması ile başarılı sonuçlar alınmıştır (2,5-7).

N-butil-2-siyanoakrilat korneal ülser ve perforasyonların tedavisinde şu özellikleri sağlayarak fazla stroma kaybını durdurabilir (6,8,9).

- 1- Tektonik destek,
- 2- Gözyaşındaki polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) uzaklaştırılması,
- 3- İntrastromal PMNL 'in uzaklaştırılması,
- 4- Zedelenmiş epitelin uzaklaştırılması,
- 5- Antibakteriyel etki,
- 6- Neovaskülarizasyonun artması,

Her ne kadar teknik genellikle başarılı ise de tatminkar olmadığı birkaç durum vardır. Bunlar: (10)

- 1- 2 mm'den büyük perforasyonlar,
- 2- Perforasyon yerine komşu dokunun nekrozu,
- 3- Konjonktivaya yakın perforasyonlar (zayıf yapışma),
- 4- Perforasyon yerine ulaşamaması (doku flebi altında kalması)dır.

Biz çalışmamızda deneysel olarak kobaylarda oluşturduğumuz kornea perforasyonlarında n-butil-2-siyanoakrilat'ın terapötik etkilerini sütür yöntemi kullanılarak tedavi edilen grup ile ve perfore edip bıraktığımız kontrol grubu ile klinik ve histopatolojik açıdan karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda; 340-400 gram ağırlığında 24 kobayın 48 gözü kullanıldı. Kobaylar her bir grupta 8 kobay (16 göz) olacak şekilde 3 gruba ayrıldılar.

Grup I: Korneaları perfore edilip kendi halinde iyileşmeye bırakılan, sadece topikal antibiyotikli pomad uygulanan kontrol grubu.

Grup 2: Korneaları perfore edilip, sütür yöntemi ile tamir edilen ve sonra topikal antibiyotikli pomad uygulanan grup.

Grup 3: Korneaları perfore edilip, n-butil-2,siyanoakrilat ile tamir edildikten sonra topikal antibiyotikli pomad uygulanan grup.

Kobaylarda ketamin hidroklorür kullanılarak anestezi sağlandı. Korneada üst temporal kadranda limbusdan 2 mm kadar içeride ve limbusa paralel olmak üzere binoküler loop (Neitz, x 4.5) kullanılarak mikrocerrahi bıçağı ile 2 mm boyunda dikey perforasyon oluşturuldu. Bu işlemler kobayların her iki kornealarında uygulandı.

Birinci gruptaki kobayların korneaları bu işlemten sonra kendi haline iyileşmeye bırakılarak yalnızca topikal antibiyotik (Terramycin®) uygulandı. Bu günde 3 kez tekrarlandı.

İkinci gruptaki kobayların korneaları yine binoküler loop kullanılarak iki adet 10/0 nylon suture ile tamir edildi ve günde 3 kez topikal antibiyotik (Terramycin®) uygulandı.

Üçüncü gruptaki kobayların kornealarında binoküler loop ile perforasyonun kenarından bistürinin sırtı ile bir miktar epitel kazındı. Bu saha pamuk spanç ile kurulandı. Sonra yara kenarları tam karşılıklı getirilip 25 numara disposable insülin enjektörü ile 1 damla n-butil-2-siyanoakrilat damlatıldı. Yapay doku yapıştırıcısının polimerizasyonu için kornea açık olarak beş dakika beklenildi. Sonra bu kobayların gözlerine de günde üç defa topikal antibiyotik (Terramycin®) uygulandı.

Tedavi boyunca kobayların gözleri binoküler loop yardımı ile ilk üç gün için hergün, sonra birinci, ikinci, üçüncü ve altıncı haftaların sonunda klinik olarak muayene edildiler.

Klinik muayenelerde ilk üç gün ön kamaranın oluşumu, birinci, ikinci ve üçüncü haftanın sonlarında is neovaskülarizasyon ve akut enflamasyon ayrı ayrı değerlendirildi.

-Ön Kamaranın Oluşumu:

Grade I: Ön kamaranın ilk 24-48 saatte oluşması,

Grade II: Ön kamaranın 48 saatten daha sonra oluşması,

-Neovaskülarizasyon:

Grade I: Yara yerine doğru periferden uzanan bir veya iki adet yeni damar oluşumu mevcut.

Grade II: Yara yerine doğru periferden uzanan ikidan fazla sayıda yeni damar oluşumu mevcut.

-Akut Enflamasyon:

Grade I: Yapılan kesi etrafında homojen dağılım gösteren 4 mm² veya daha küçük minimal infiltrasyon sahası.

Grade II: Yapılan kesi etrafında homojen dağılım gösteren 4 mm²'den büyük infiltrasyon sahası.

Her grubun bir yarısı üçüncü hafta diğer yarısı altıncı haftada olmak üzere intrakardiyak yüksek doz süksinilkolin verilerek öldürüldüler. Kornea üzerindeki yapıştırıcıların ikisi 16. ve 20. günde diğer ikisi de 24. ve 35. günde kendiliğinden düştüler. Kalan yapıştırıcılar ince bir pens yardımı ile nazikçe alındılar. Gözler histopatolojik çalışma için enükle edildi.

Alınan kornealar % 10'luk formalinde tesbit edildi. Histopatolojik inceleme için kesitler yapıldı. histopatolojik iyileşme incelenerek şu şekilde değerlendirildi.

-Histopatolojik İyileşme:

(Stromada polimorfonükleer lenfosit (PMNL) infiltrasyonu ve epitel rejenerasyonuna göre)

Grade I: Kısmi İyileşme: Yaranın özelliklerinin yavaş yavaş kaybolduğu mononükleer hücrelerin hakim olduğu, polimorf nüveli lökositlerin de görüldüğü olgular için kullanıldı.

Grade II: Tam iyileşme: Makroskopik ve mikroskopik iyileşmenin tam ve gerçek anlamda olduğu olgular için kullanıldı.

Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. Bu istatistiki değerlendirmelerde: çok gözlü düzenlerde ki kare (χ^2) testi uygulandı.

BULGULAR

Klinik Muayene Bulguları:

Çalışmamızda 1. gruptan bir kobayımız uygulamadan hemen sonra öldüğü için o gruptan 14 tane göz takip edilebilmiştir.

-Ön kamara oluşumu:

Üçüncü grupta ikinci günün sonunda ön kamarası hâlâ teşekkül etmemiş 2 olguya Seidel testi yapıldı ve (+) bulundu. Bu iki olguya tekrar doku yapıştırıcısı tatbik edildikten sonra ön kamaralarının hemen oluştuğu gözlemlendi. Gruplara göre ön kamara oluşum süreleri Tablo I'de gösterilmiştir. Birinci grupta ön kamara oluşum süresi istatistiksel olarak anlamlı seviyede uzun idi (χ^2 : 30.05 $p < 0.01$). İkinci ve üçüncü gruplar arasında fark yoktu.

Tablo I: Gruplara göre ön kamara oluşum süreleri.

Gruplar	Grade I		Grade II		Toplam
	Sayı	%	Sayı	%	
Grup 1	1	7.1	13	92.9	14
Grup 2	15	93.7	1	6.3	16
Grup 3	14	87.5	2	12.5	16
Toplam	30		16		46

$$\chi^2 = 30.05 \text{ P} < 0.01$$

-Neovaskülarizasyon:

Birinci haftanın sonunda hepsinde neovaskülarizasyon mevcut idi. Neovaskülarizasyon açısından birinci hafta ve ikinci hafta sonlarında yaptığımız muayene sonuçları arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır.

Tablo II'de gösterdiğimiz üçüncü hafta sonundaki muayenelerimize göre ise birinci grupta neovaskülarizasyon derecesi istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla idi ($\chi^2 = 13.99$, $\text{P} < 0.01$).

Tablo II: Gruplara göre neovaskülarizasyon dereceleri.

Gruplar	Grade I			Grade II		
	Sayı	%		Sayı	%	Toplam
Grup 1	1	7.1		13	92.9	14
Grup 2	7	43.7		9	56.3	16
Grup 3	12	75		4	25	16
Toplam	20			26		46

$$\chi^2 = 30.05 \text{ P} < 0.01$$

-Akut Enflamasyon:

İlk günlerden itibaren bütün gruplarda infiltrasyon gözlenmeye başlanmıştır. Ancak 1. ve 2. haftanın sonunda 1. grupta infiltrasyon daha yaygın görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Üçüncü haftada gruplara göre enflamasyonun derecesi Tablo III'de gösterilmiştir. Üçüncü haftada ise: gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($\chi^2 = 7.13$ $P < 0.05$). Bu fark 3. haftada enflamasyonun 1. grupta daha fazla olmasından kaynaklanmıştır.

Tablo III: Üçüncü haftada gruplara göre enflamasyon dereceleri.

Enflamasyon Gruplar	Grade I		Grade II		Toplam
	Sayı	%	Sayı	%	
Grup 1	8	57.1	6	42.9	14
Grup 2	14	87.5	2	12.5	16
Grup 3	15	93.5	1	6.3	16
Toplam	37		9		46

$$\chi^2 = 30.05 \text{ } P < 0.01$$

-Skatrizasyon

Tablo IV'de gruplara göre üçüncü ve altıncı haftadaki skatrizasyon dereceleri gösterilmiştir. Ancak yirmisekizinci günde ikinci gruptan bir kobayımız öldüğü için bu grupta altı göz takip edebildik. Skatrizasyon yönünden hem üçüncü hem de altıncı haftada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($\chi^2 = 8.05$ $P < 0.01$ ve $\chi^2 = 38.5$ $P < 0.01$ sırası ile). Bu farklılık bütün gruplardan kaynaklanmakta olup, skatrizasyon dereceleri birinci grupta en kötü, ikinci grupta birinci gruptan daha iyi, üçüncü grupta ise en iyi bulunmuştur.

Tablo IV: Gruplara göre skotrizasyon dereceleri.

Skatrizasyon Gruplar	Üçüncü Hafta				Altıncı Hafta			
	Grade I		Grade II		Grade I		Grade II	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Grup 1	—	—	6	100	1	12.5	7	87.5
Grup 2	4	50	4	50	3	50	3	50
Grup 3	6	75	2	25	8	100	—	—
Toplam	10		12		12		10	

$$\chi^2 = 8.05. P < 0.01$$

$$\chi^2 = 38.5 P < 0.01$$

Histopatolojik Muayene Bulguları

-İyileşme:

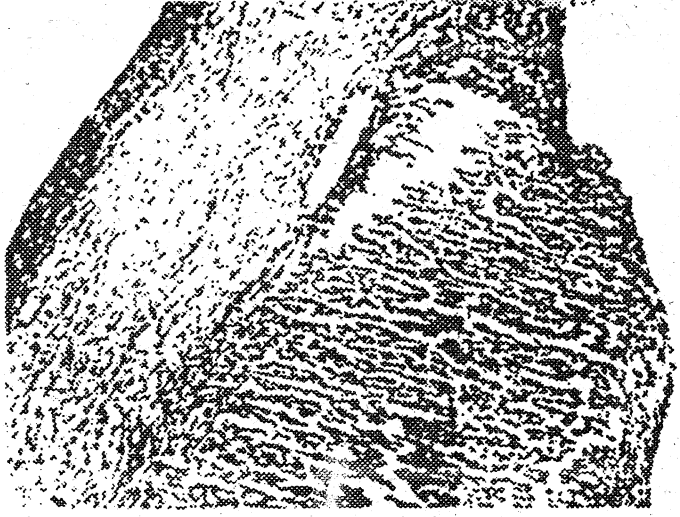
Tablo V'de gruplara göre üçüncü ve altıncı haftada iyileşme dereceleri gösterilmiştir. Buna göre gruplar arasında iyileşme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($\chi^2 = 6.88, P < 0.05$). Bu fark birinci gruptan kaynaklanmakta olup, bu grupta iyileşme diğer gruplara göre daha yetersiz olarak değerlendirilmiştir (Resim 1). İkinci ve üçüncü grup arasında iyileşme açısından bir fark bulunmamıştır (Resim 2-3).

Tablo V: Gruplara göre iyileşme dereceleri.

İyileşme Gruplar	Üçüncü Hafta				Altıncı Hafta			
	Grade I		Grade II		Grade I		Grade II	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Grup 1	6	100	—	—	6	75	2	25
Grup 2	3	37.5	5	62.5	1	16.7	5	83.3
Grup 3	3	37.5	5	62.5	1	12.5	7	87.5
Toplam	12		10		8		14	

$$\chi^2 = 6.88. P < 0.05$$

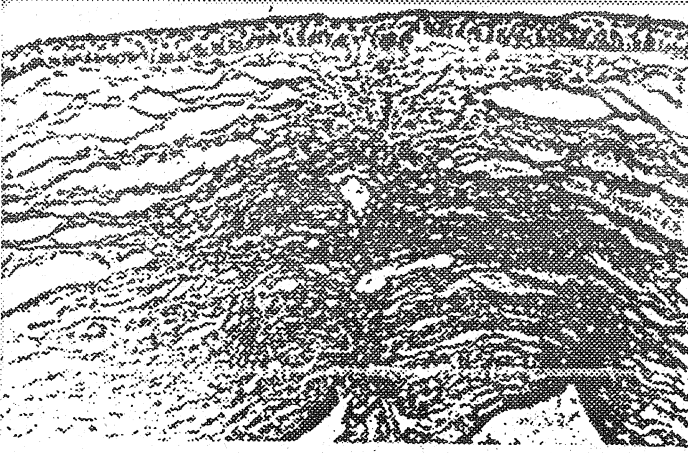
$$\chi^2 = 8.13, P < 0.05$$



Resim 1: Üçüncü haftada birinci gruba ait bir korneada yaygın PMNL infiltrasyonu görülmektedir. HEx100x



Resim 2: Üçüncü haftada ikinci gruba ait bir korneada iyileşme ve sütür materyali görülmektedir. HEx100x



Resim 3: Altıncı haftada üçüncü gruptan bir korneada perforasyon hattındaki iyileşme görülmektedir. HEx100x

TARTIŞMA

Literatürdeki cerrahi yapıştırıcılarla ilgili raporların çoğu deney hayvanlarında yapılmış olup, klinik kullanımı tartışmalı kalmıştır. Ülkemizde ise doku yapıştırıcılarına ilgi son yıllarda olmuş, oftalmoloji sahasında klinik ya da deneysel az sayıda çalışma yapılmıştır (6,11,12).

Cilt uygulamasında anestezi gerektirmemesi, kornea uygulamalarının topikal anestezi ile yapılabilmesi, sütür alınması gibi sorunların olmaması, cerrahi yapıştırıcı ile tamir yöntemini üstün kılmaktadır. Bunun yanında iyi kozmetik sonuç (3,11), yüksek gerilme dayanıklılığı (1), müdahale süresinin kısalığı (11) bakteri enfeksiyonlarına karşı koruyucu etkisi (2,9,13,14) yöntemin diğer avantajlarıdır.

Literatürde yapay doku yapıştırıcıları ile yapılan çalışmalarda ön kamara oluşum süresine ait kantitatif bir bilgiye rastlayamadık. Ancak, Manga ve arkadaşları Metil-2-Siyanoakrilat ile yaptıkları deneysel bir çalışmada birinci hafta sonunda bütün bulgularında ön kamara oluşumunu mevcut bulmuşlardır (12). Ersöz ve arkadaşlarının yaptığı klinik bir çalışmada ise ön kamaraların hemen oluştuğu rapor edilmektedir (6). Bizim çalışmamızda ön kamara oluşumu 1. grupta anlamlı derecede uzun bulunmuştur. İkinci ile üçüncü grup arasında ön kamara oluşum süresi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

N-butil-2-Siyanoakrilatın yara iyileşmesinde vaskülarizasyonu artırıcı rolü ile de etkili olduğu bildirilmiştir (6,8,9). Neovaskülarizasyon. Manga ve arkadaşlarının Metil-2-Siyanoakrilat ile yaptığı deneysel çalışmada ikinci haftada göz-

gözlenmiş ancak sütür grubu ile yapıştırıcı uygulanan grup arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır (12). Aronson ve arkadaşları n-butil-2-siyanoakrilat ile yaptıkları deneysel çalışmada ise sekizinci günde yaygın neovaskülarizasyon gözlemişlerdir (15). Bizim çalışmamızda grupların hepsinde birinci hafta sonunda neovaskülarizasyon vardı. İlk 2 haftada birinci grupta neovaskülarizasyon daha şiddetli olmasına rağmen anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak üçüncü haftada birinci grupta neovaskülarizasyon istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla bulunmuştur. İkinci ve üçüncü grubumuz arasında istatistiksel bir fark bulunamamıştır. Birinci grupta neovaskülarizasyon şiddetli seyretmesi yara yerinin sekonder iyileşmeye bırakılmasına bağlanabilir. Diğer gruplardaki bulgularımız ise literatür ile uyumlu bulunmuştur.

N-butil-2- Siyanoakrilatlar akut enflamatuvar reaksiyona da yol açarlar. Straatsma ve arkadaşlarının, korneaya yüzeyel doku yapıştırıcı uyguladıkları deneysel çalışmalarında ilk haftada daha fazla olmak üzere izledikleri klinik akut enflamasyon üçüncü haftada tamamen kaybolmuştur. Üçüncü haftadaki histopatolojik çalışmalarında da enflamasyonun kaybolduğu gösterilmiştir (16). Manga ve arkadaşları Metil-2- siyanoakrilat ile yaptıkları deneysel çalışmada yapıştırıcı ile sütür uyguladıkları kornea perforasyonlarında klinik olarak enflamatuvar reaksiyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görememişlerdir (12). Bizim çalışmamızda klinik muayenemiz ile birinci hafta ve ikinci haftada gruplar arasında enflamasyon yönünden istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır. Üçüncü hafta da birinci grubumuzda enflamasyon devam ediyordu. İkinci ve üçüncü grupta ise enflamasyon oldukça azalmış, çoğunda yok olmuştur. Bu bulgularımız literatürde doku yapıştırıcıları ile yapılan histopatolojik ve klinik çalışmalarla uyum içindedir (12,16).

Literatürde n-butil-2-siyanoakrilat ile yapıştırılan cilt kesilerinde, sütüre kıyasla daha iyi kozmetik sonuç alındığı bildirilmektedir (11). Ellis ve arkadaşları da fibrin glue ve n-butil-2-siyanoakrilatla yaptıkları cilt kesilerindeki çalışmalarında, n-butil-2-siyanoakrilatın sonuçlarını kozmetik yönden çok iyi bulmuşlardır (3). Bizim çalışmamızda skatrizasyon yönünden üçüncü ve altıncı hafta sonunda yaptığımız klinik muayene sonuçlarına göre her üç grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Buna göre birinci grupta lökom tarzında skatrizasyon daha fazla bulunmuştur. İkinci gruptaki skatrizasyon derecesi birinci gruptan daha iyi olmasına rağmen üçüncü gruptan daha kötü idi. Bu sonuçlar literatürle uyum içindedir.

Yapılan hayvan deneyleri, histolojik olarak yapıştırıcı arkasında uygun bir yara iyileşmesi olduğunu ortaya koymaktadır (1,2), Weiss ve arkadaşlarının n-butil-2-siyanoakrilat ile yaptıkları klinik çalışmada % 44 oranında klinik iyileşme ve % 80 iyi sonuç elde edilerek doku yapıştırıcılarının kullanımının geçici ve daimi tedaviye bir alternatif getireceği ifade edilmiştir (7). Manga ve arkadaşlarının yaptıkları deneysel çalışmada sütürlü ve yapıştırıcı grupta histopatolojik olarak yara yeri iyileşmesi açısından önemli bir fark bulunamamıştır (12). Bizim çalışmamızda üçüncü ve altıncı hafta sonlarında tesbit ettiğimiz yara yerinin histopatolojik iyileşmesi yönünden gruplar arasında hem üçüncü hafta, hem altıncı hafta sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu fark bi-

rinci gruptaki perfore edip kendi haline iyileşmeye bıraktığımız kornealardan kaynaklanmıştır. Bu grupta üçüncü ve altıncı haftalarda yara yeri iyileşmesi, ikinci ve üçüncü gruba göre yetersiz bulunmuştur. Birinci grupta üçüncü ve altıncı haftada hala polimorfonükleer lökosit ve mononükleer lenfosit infiltrasyonu devam etmektedir. İkinci ve üçüncü grupta ise hem üç, hem altıncı haftada yara iyileşmesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. her ikisinde de yeterli derecede iyileşme bulunmuştur. Bu da literatür ile uyumludur. Yalnız birinci grubu da içeren bir çalışmaya rastlayamadığımız için üçüncü bir arada literatür ile kıyaslayamadık.

Kobaylarda yaptığımız bu deneysel çalışmanın sonuçlarına göre fazla histotoksik olmayan, yara iyileşmesinde iyi ve daha az skatrizasyona neden olan n-butyl-2-siyanoakrilatın seçilmiş insan kornea perforasyonlarında da iyi bir tedavi metodu olarak kullanılabileceği kanaatine varıldı.

SUMMARY

The Effect of N-Butyl Cyanoacrylate in Experimental Corneal Perforations of Guinea Pigs

In our study, corneal perforations were performed on 48 eyes of 24 guinea pigs. Animals were divided into three groups, each one consist of 8. in the first group . no additional therapy was applied while corneal perforations were sutured in second group and n-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl Blue®) was applied in the third group.

The eyes were evaluated clinically and graded according to the anterior chamber depth, corneal neovascularisation, inflammation and scarring. Histopathologic evaluation was also performed and graded according to wound healing. Statistically significant difference was found between group II and group III for scarification. In group III that n-butyl cyanoacrylate was used scarification was better than the other groups.

Key word: corneal perforation, n-butyl-2-cyanoacrylate, tissue adhesive, suture

KAYNAKLAR

- 1- Khodadoust AA: Tissue Adhesives in Ophthalmology. Surgical Pharmacology of the Eye, Raven Pres, Newyork, 1985. p. 223-234.
- 2- Apaydın KC, Aksu G: Oftalmolojide Doku Yapıştırıcıları. Türk Oft. Gaz., 20: 456-461, 1990.
- 3- Ellis DAF, Shaikh A: The Ideal Tissue adhesive in Facial Plastic and Reconstructive Surgery. The Journal of Otolaryngology, 19: 1: 68-72, 1990..

- 4- Siegal JE, Zaidman GW: Surgical Removal of Cyanoacrylate Adhesive After Accidental Instillation in the anterior Chamber. *Ophthalmic Surgery*, Vol: 20 3: 179-181, 1989.
- 5- Hersh PS, Shingleton BJ, Kenyon KR: Management of Corneoscleral Laceration. *Eye Trauma* (Editors: Shingleton, B.J., Hersh, P.S., Kenyon, K.R.). Mosby Year Book, St.Louis, 1991. Chap. 13, p. 143-168.
- 6- Ersöz TR, Yağmur M: Perfore veya Perforasyon Riski Taşıyan 20 Kornea Ülserinde Siyanoakrilat Uygulamalarının Sonuçları. XXIV. Ulusal Kongresi Bülteni. cilt: 1., Ankara, 1990. p. 515-520.
- 7- Weiss JL, Williams P, Lindstrom RJ, Doughman DJ: The Use of Tissue adhesive in Corneal Perforations. *Ophthalmology*. 90: 610-615, 1983.
- 8- Weisenthal RW, Whitson WE, Krachmer JH: Corneal Surgery. *Clinical ophthalmology* (Editor: duane. T.D.). Revised Edition, Harper Row Publishers, Philadelphia, 1988. Vol: 5, Chap. 6, p. 1-46.
- 9- Huang AJW, Tseng SCG, Kenyon KR: Pharmacologic Therapy for Ocular Surface Diseases, *Ophthalmology Clinics of North America*, W.B. Saunders Company, Philadelphia,. Vol. 2, Number 1, 1989, p: 39-50.
- 10- External Disease and Cornea. (Chairperson: Wilson. F.M.) American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course, Sec. 7, p. 266-7 1989-1990.
- 11- Manga G.: Göz Çevresi Cilt-Cilaltı Kesilerinde N-Butil-2-Siyanoakrilat'ın (Histoacryl® Blue) Etkilerinin Araştırılması. Uzmanlık tezi, Erzurum, 1988.
- 12- Manga G, Eryılmaz T, Çıkman Z, Keleş M: Çeşitli Tip Kornea ve Sklera Kesilerinde Yapay Yapıştırıcı, Methyl-2-Cyanoacrylate (krazy Glue®)'in Etkilerinin araştırılması. XXI. Ulusal Türk Oftalmoloji Kongresi Bülteni, Karınca Matbaacılık, İzmir, 1987, Cilt 2, s. 928-940.
- 13- Cavanaugh TB. Gottsch JD. Infectious Keratitis and Cyanoacrylate Adhesive, *Am J. Ophthal.* 111: 446-472, 1991.
- 14- Arentsen JJ Laibson PR. Cohen EJ: WManagement of Corneal Descemetocelles and PYerforations. *Ophthalmic Surgery*, 16 /1): 29-33, 1985.
- 15- Aronson SM, Mc Master PRB- Moore TE, Coon MA: Toxicity of the Cyanoacrylates. *Arch. Ophthalmol.*, 84: 342-349, 1970.
- 16- Straatsma BR, Allen RA, Hale PN, Gomez RG: Experimental Studies Employing Adhesive Compounds in Ophthalmic Surgery. *Trans. American Acad. Ophth. Otol.*, 67: 320-334, 1963