



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**TAVŞANLARDA NAZAL KEMİK KIRIKLARININ/DEFEKTLERİNİN
VE CİLT FLEBİNİN İNTRAOPERATİF NANO-MİNERALİZE
MATRİKS (KOLLAJEN+MİNERAL SERAMİK) UYGULANMASI
SONRASI İYİLEŞME SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Zaur Naghiyev

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2020



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ
KULAK BURUN BOğAZ ANABİLİM DALI

TAVŞANLARDA NAZAL KEMİK KIRIKLARININ/DEFEKTLERİNİN
VE CİLT FLEBİNİN İNTRAOPERATİF NANO-MİNERALİZE
MATRİKS (KOLLAJEN+MİNERAL SERAMİK) UYGULANMASI
SONRASI İYİLEŞME SONUÇLARININ DEğERLENDİRİLMESİ

(Bu alıőma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğünce Desteklenmiştir. Proje Numarası: 2019/091)

Dr. Zaur Naghiyev

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ömer Karakoç

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2020

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
TEŞEKKÜR	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLO LİSTESİ	vi
GRAFİK LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
RESİMLER LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
Burun Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi	3
Burun Embriyolojisi	3
Burun Anatomisi.....	4
Cilt Yapısı	4
Burnun Kemik ve Kıkırdak Yapısı.....	4
Burnun Dış yapısı.....	7
Burnun İç Yapısı.....	9
Burnun İç Kanlanması.....	10
Burnun İnternal İnervasyonu.....	11
Burun Histolojisi.....	12
Nazal Vestibül Histolojisi	12

Respiratuar Mukoza Histolojisi.....	12
Olfaktör Mukoza Histolojisi	14
Tavşan Burun Anatomisi	15
Rinoplasti Öncesi Hasta Değerlendirilmesi.....	17
Operasyon Tekniği	21
Rinoplastide Kullanılan Greftlerin Sınıflandırılması.....	27
3. MATERİYAL VE METOD.....	31
Etik Kurul	31
Çalışma Planı.....	31
Cerrahi Yöntem	32
Histolojik İnceleme Yöntemi	34
İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR.....	36
Makroskopik Bulgular.....	36
Mikroskopik Bulgular	37
Kontrol Grubu Mikroskopik Bulguları	37
Deney Grubu Mikroskopik Bulguları	38
İstatistiksel Değerlendirme.....	50
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ.....	70
7. KAYNAKLAR	72
8. TEZ KONUSU ONAY FORMU.....	88
9. ÖZGEÇMİŞ.....	89

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği olan Anabilim Dalı Başkanım ve saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mustafa GEREK'e, tez çalışmam süresince daima beni yönlendiren, bana destek olan ve benden yardımlarını esirgemeyen, ayrıca eğitimimde büyük katkıları bulunan, danışman hocam Doç. Dr. Ömer KARAKOÇ'a teşekkürü borç bilirim.

Kulak Burun Boğaz hekimi olarak yetişmemde büyük katkıları olan, bilgi ve deneyimlerini bana aktaran, kliniğimizin saygıdeğer öğretim üyeleri Prof. Dr. Bülent SATAR, Prof. Dr. Yavuz Fuat YILMAZ, Prof. Dr. Emine AYDIN, Prof. Dr. Abdullah DURMAZ'a; uzmanlık eğitimimde sürekli bana yol gösteren, her zaman değerli yardımlarını gördüğüm ve bilgilerinden faydalandığım Dr. Öğr. Üyesi Hakan GENÇ, Uzm. Dr. Ü. AYDIN, Uzm. Dr. U. EROL, Uzm. Dr. M. B. AŞIK, Uzm. Dr. M. BINAR, Uzm. Dr. O. GÜLEL, Uzm. Dr. L. YÜCEL, Uzm. Dr. F. C. AKIN ÖÇAL, Uzm. Dr. E. C. ERSÖZ ÜNLÜ, Uzm. Dr. C. KARAÇAYLI, Uzm. Dr. B. CANDAN ve Uzm. Dr. Elçin KADAN'a teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Daima desteklerini yanımda hissettiğim ve birlikte çalışma zevkini yaşadığım doktor arkadaşlarıma, Gülhane KBB Anabilim Dalının görevli tüm hemşire ve çalışanlarına şükranlarımı sunarım.

Bugünlere gelmemde büyük emek sahibi olan sevgili aileme ve ihtisasım süresince hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Öğr. Sevinç NAGHIYEVA'ya teşekkür ederim.

Dr. Zaur NAGHIYEV

Ankara, 2020

KISALTMALAR DİZİNİ

A.	: Arteria
BTÇ	: Burun taban çizgisi
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
GI	: Glabella
GÜYD	: Allogreft üzerindeki yumuşak doku
H&E	: Hemotoksilen Eozin
IM	: Işık Mikroskopi
İM	: İntramüsküler
KBP	: Koku Bağlayan Protein
M.	: Musculus
N.	: Nervus
PDS	: Polidioksanon
Pg	: Pogonion
PMMA	: Polimetilmetakrilat
PRP	: Plateletten Zengin Plazma
PTFE	: Politetrafluoroetilen
R	: Rhinion
Sn	: Subnazal
St	: Stomion
Tr	: Thichion
V	: Verteks
V.	: Vena
VIP	: Vazoaktif İntestinal Peptit
YÇ	: Yüz çizgisi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Rinoplastide kullanılan greftler	28
Tablo 2: Rinoplastide kullanılan greftlerin avantaj ve dezavantajları	29
Tablo 3: Rinoplastide kullanılan greft materyallerinin komplikasyon riskleri	30
Tablo 4: Defekt alanı ve defekt üstü yumuşak doku mikroskopik bulguları.....	56
Tablo 5: Defekt alanı ve defekt üstü yumuşak doku alanlarının patolojik bulgularının kontrol ve deney grupları arasında karşılaştırılması (*Wilcoxon testi).....	57



GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Kontrol ve deney taraf, defekt alanı ve defekt üstü yumuşak dokuda, akut inflamasyon oranının şiddetine göre karşılaştırılması.....	51
Grafik 2: Kontrol ve deney taraf, defekt alanı ve defekt üstü yumuşak dokuda, kronik inflamasyon oranının şiddetine göre karşılaştırılması.....	51
Grafik 3: Kontrol ve deney taraf, defekt alanı ve defekt üstü yumuşak dokuda, vaskülarizasyon oranının şiddetine göre karşılaştırılması.....	52
Grafik 4: Kontrol ve deney taraf, defekt alanı ve defekt üstü yumuşak dokuda fibrozis oranının şiddetine göre karşılaştırılması.....	53
Grafik 5: Kontrol ve deney taraf, defekt alanı ve defekt üstü yumuşak dokuda, yeni kemik yapımı oranının şiddetine göre karşılaştırılması.....	53
Grafik 6: Kontrol ve deney taraf, defekt alanı ve defekt üstü yumuşak dokuda, boş lakün segmenti ve hiposelülarite oranının şiddetine göre karşılaştırılması.	54
Grafik 7: Kontrol ve deney taraf, defekt alanı ve defekt üstü yumuşak dokuda, yabancı cisim reaksiyonu oranının şiddetine göre karşılaştırılması.....	55

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: 5 ve 6'ıncı haftalarda burun gelişimi.....	3
Şekil 2: 7 ve 10'uncu haftalarda burun gelişimi	4
Şekil 3: Burnun kemik ve kıkırdak anatomisi	5
Şekil 4: Nazal valv bölgeleri.....	6
Şekil 5: Kıkırdak yapılar ve ligamentler.....	6
Şekil 6: Septum anatomisi	7
Şekil 7: Septumun ve lateral duvarın kanlanması.....	10
Şekil 8: Nazal dorsum ve kavite inervasyonu.....	11
Şekil 9: Tavşanın dış burnunu oluşturan yapılar	15
Şekil 10: Tavşan nazal septumunu oluşturan yapılar	16
Şekil 11: Yüzün önemli orta hat antropometrik noktaları	18
Şekil 12: Burun ucu değerlendirilmesi için referans noktalar	20
Şekil 13: Paramediyen, (2) Lateral ve (3) transvers osteotomiler, Endonazal Yaklaşım ve Osteotomi.....	23
Şekil 14: Osteotomi hatları (Dallas rhinoplasty: nasal surgery by the masters kitabından alınmıştır.)	24

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1: Preoperatif ön-üst, sağ-sol lateral ve oblik fotoğraflar.....	33
Resim 2: Preoperatif batikon uygulaması, kesi sonrası nazal kemiklerin ortaya konması	33
Resim 3: Nazal kemiklerde defekt oluşturulması, deney tarafına nano-mineralize matriks yerleştirilmesi, postoperatif sutureasyon aşamaları.....	34
Resim 4: Postoperatif 28. gün.....	36
Resim 5: Postoperatif makroskopik inceleme	37
Resim 6: Kontrol grubu defekt alanı akut inflamasyon (H&E, X200).....	39
Resim 7: Kontrol grubu defekt üstü yumuşak doku akut inflamasyon (H&E, X200)	39
Resim 8: Deney grubu defekt üstü yumuşak doku akut inflamasyon (H&E, X200)	40
Resim 9: Kontrol grubu defekt alanı kronik inflamasyon (H&E, X200)	40
Resim 10: Kontrol grubu defekt üstü yumuşak doku kronik inflamasyon (H&E, X200).....	41
Resim 11: Deney grubu defekt alanı kronik inflamasyon (H&E, X200).....	41
Resim 12: Deney grubu defekt üstü yumuşak doku kronik inflamasyon (H&E, X200).....	42
Resim 13: Kontrol grubu defekt alanı vasküler proliferasyon (H&E, X200)	42
Resim 14: Kontrol grubu defekt üstü yumuşak doku vasküler proliferasyon (H&E, X200)	43
Resim 15: Deney grubu defekt alanı vasküler proliferasyon (H&E, X200)	43

Resim 16: Deney grubu defekt üstü yumuşak doku vasküler proliferasyon (H&E, X200)	44
Resim 17: Kontrol grubu defekt alanı fibrozis (H&E, X200)	44
Resim 18: Kontrol grubu defekt üstü yumuşak doku fibrozis (H&E, X400).....	45
Resim 19: Deney grubu defekt alanı fibrozis (H&E, X200)	45
Resim 20: Deney grubu defekt üstü yumuşak doku fibrozis (H&E, X200).....	46
Resim 21: Kontrol grubu defekt üstü yumuşak doku yabancı cisim reaksiyonu (H&E, X200)	46
Resim 22: Deney grubu defekt üstü yumuşak doku yabancı cisim reaksiyonu (H&E, X200)	47
Resim 23: Kontrol grubu defekt alanı yeni kemik yapımı (H&E, X200)	47
Resim 24: Deney grubu defekt alanı yeni kemik yapımı (H&E, X200)	48
Resim 25: Kontrol grubu defekt alanı boş lakün (H&E, X200).....	48
Resim 26: Deney grubu defekt alanı boş lakün (H&E, X200).....	49
Resim 27: Kontrol grubu defekt üstü yumuşak doku yabancı cisim reaksiyonu (H&E, X200)	49
Resim 28: Deney grubu defekt üstü yumuşak doku yabancı cisim reaksiyonu (H&E, X200)	50

ÖZET

Amaç: Tavşanlarda nazal kemik kırıklarının/defektlerinin ve cilt flebinin intraoperatif nano-mineralize matriks (kollajen+mineral seramik) uygulanması sonrası iyileşme sonuçlarını değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: Bu çalışma 9 Yeni Zellanda tavşanında yapıldı. Tüm hayvanların ön-üst, sağ-sol yan ve oblik fotoğrafları çekildi. Her hayvanın sağ nazal kemiği kontrol grubu, sol nazal kemiği deney grubu olarak planlandı. Hem deney, hem de kontrol grubunda nazal kemikler ortaya konduktan sonra nazal kemiğin uzun hattına paralel 5 mm genişliğinde ve 10 mm uzunluğunda kemik segment çıkarıldı. Sol nazal kemiğe (deney grubuna) defekt alanına ve burun kemiği üzerine, subperiostal alana nano-mineralize matriks (SBM® Science & BioMaterials Lourdes/France) yerleştirildi, sağ nazal kemiğe (kontrol grubuna) ise defekt hattı ve subperiostal alana herhangi işlem yapılmadan, flep tekrar eski yerine yatırılarak, kesi hattı primer 4.0 vikril ile sütüre edildi. Tavşanlar 28 günün sonunda ön-üst, sağ-sol yan ve oblik fotoğrafları çekildikten sonra sakrifiye edildi. Defekt alanlarından ve üstündeki yumuşak dokudan histopatolojik inceleme için örnekleme yapıldı. Işık mikroskobu altında her örneğe ait kesitler ayrı ayrı akut inflamasyon, kronik inflamasyon, vaskülarizasyon, fibrozis ve yabancı cisim reaksiyonu, kemik proliferasyonu, kemik/kemik ve kemik/periost flebi arası dokunun karakteri ve yeni oluşan iyileşme dokusunun hücre yapısı araştırıldı ve karşılaştırıldı.

Bulgular: Kontrol grubunda defekt alanında ve defekt üstü yumuşak dokuda yedişer örnekte akut inflamasyon yanıtı saptanmadı, diğer iki örnekte akut inflamasyon mevcuttu. Kronik inflamasyon bulguları 7 örnekte bulunmazken, 2 örnekte saptandı. Vaskülarizasyon tüm örneklerde saptandı. Fibrozis 6 örnekte saptanmazken, 3 örnekte saptandı. Yabancı cisim reaksiyonu 8 örnekte saptanmazken, 1 örnekte saptandı. Yeni kemik çoğalması 6 örnekte saptanırken, 3 örnekte saptanmadı. Boş lakün segmenti ve hiposelülarite hiç bir örnekte saptanmadı.

Deney taraf defekt alanında ve defekt üstü yumuşak dokuda yedişer örnekte akut inflamasyon yanıtı saptanmadı, diğer iki örnekte akut inflamasyon mevcuttu. Kronik inflamasyon bulguları 4 örnekte gözlenmezken, 5 örnekte saptandı. Vaskülarizasyon tüm örneklerde saptandı. Fibrozis 3 örnekte saptanmazken, 6 örnekte

saptandı. Yabancı cisim reaksiyonu 6 örnekte saptanmazken, 3 örnekte saptandı. Yeni kemik çoğalması tüm örneklerde saptandı. Boş lakün segmenti ve hiposelülarite 8 örnekte saptanmazken, 1 örnekte saptandı. Makroskopik görüntü olarak deney tarafında daha kalın periost reaksiyonu ve kemik oluşumu görüldü. Mikroskopik bulgular açısından kontrol grubu ile deney grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmasa da ($p>0,05$), deney tarafında daha fazla tavşanda, yeni kemik yapımı, daha şiddetli vaskülarizasyon, kronik inflamasyon ve fibrozis gibi yara iyileşmesinin daha ileri aşamaları görülmektedir.

Sonuç: Nano-mineralize matriks, nazal kemik defekt ve kırıklarının onarımı ve yara iyileşmesinin desteklenmesinde kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Nano-mineralize matriks, nazal kemik, intraoperatif, tavşan, kollajen

ABSTRACT

Purpose: To assess the results of evaluation of nasal bone fracture/defects and skin flap recovery results after intraoperative application of nano-mineralized matrix (collagen+mineral ceramics) in rabbits.

Material and Methods: This study was done in 9 New Zealand rabbits. All animals of the front-upper, left and right side and oblique photographs were taken. Each animal's right nasal bone was planned as a control group, while the left nasal bone of each animal was planned as experimental group. After both nasal bones were exposed in both experimental and control groups, a 5 mm wide 10 mm bone segment was removed parallel to the long line of the nasal bone. A nano-mineralized matrix (SBM® Science & BioMaterials Lourdes/France) was placed in the left nasal bone defect and subperiosteal area (at the experimental group), and no procedure was performed on the right nasal bone (control group) defect line and subperiosteal area, the flap was reinserted and the incision line was sutured with primary 4.0 vicryl. The rabbits were sacrificed at the end of the 28th day after the front-top, right-left side and oblique photographs were taken. Sampling was performed for histopathological examination from the graft areas and soft tissue above. Individual acute inflammation, chronic inflammation, vascularization, fibrosis and foreign body reaction, bone proliferation, the character of tissue between bone/bone and bone/periosteal flap, and the cell structure of newly formed healing tissue were investigated and compared under light microscopy by taking sections from all samples.

Findings: In the control group, there was no acute inflammatory response in seven samples in the defect area and in the soft tissue above the defect, while the other two samples had acute inflammation. Chronic inflammation findings were not found in 7 sample, but were found in 2 samples. Vascularization was detected in all samples. Fibrosis was detected in 3 samples, but not in 6 samples. The foreign body reaction was detected in 1 samples, but not in 8 samples. No evidence of the empty lacunum was found in any of samples. Bone proliferation was observed in 6 specimens, while 3 specimens were not observed. At the experimental group, there was no acute inflammatory response in seven samples in the defect area and in the soft tissue above the

defect, while the other two samples had acute inflammation. Chronic inflammation findings were not found in 4 sample, but were found in 5 samples. Vascularization was detected in all samples. Fibrosis was detected in 6 samples, but not in 3 samples. Foreign body reaction was detected in 3 samples, but not in 6 samples. The empty lacunum was detected in 1 samples, but not in 8 samples. Bone proliferation was observed in all samples. However, although no statistically significant difference was found in all comparisons between the control group and the experimental group ($p > 0.05$), thicker periosteum reaction and bone formation were observed on the experimental side as a macroscopic image. As microscopic findings, on the experimental side, more rabbits are seen new bone formation and in the further stages of wound healing, such as chronic inflammation, more severe vascularization and fibrosis.

Result: No statistically significant difference was found in nasal operations when comparing nano-mineralized matrix with the histological features of the body's own wound healing in the nasal bone and soft tissues of the nose. However, when macroscopic and microscopic findings were examined, it was evaluated that the nano-mineralized matrix can be used to repair nasal bone defects and fractures and support wound healing.

Key words: Nano-mineralized matrix, nasal bone, intraoperative, rabbit, collagen

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yüz, insan yaşamında sözsüz iletişimin en önemli parçalarından birini oluşturur. Yüz estetiği, yaşamsal olarak zorunlu olmamakla beraber, sosyal bir varlık olarak değerlendirilen insanın hayatındaki fonksiyonu elzemdir. Yüzün merkezinde olan burun, yüz estetiğinin ayrılmaz ve en büyük parçalarından biridir.

Nazal kemik burun kökünün ve burnun kemik çatısının temelini oluşturur (1). Gerek tıbbi, gerek de estetik amaçla yapılan kemik-kıkırdak ameliyatlarında iyileşmeyi desteklemek amacıyla birçok materyal kullanılmıştır (2).

Nano-mineralize matriks ortopedi, maksillofasyal ve çene-diş cerrahisi alanlarında kemik-kıkırdak onarım ve rekonstrüksiyonda, yara iyileşmesinin desteklenmesinde ve hızlandırılmasında son yıllarda kullanıma girmiştir (3-7). Nano-mineralize matriksin yaygın kullanım alanları arasında eklem artroplastilerinin yanı sıra kemik ve eklem rekonstrüksiyonu, patolojik ve post-travmatik kırıkların tespiti, kemik defektlerinin doldurulması, osteotomi, vertebroplasti uygulamaları ve çene-diş alanlarında alveolar kret rekonstrüksiyonu, pre-implantasyon alanlarının doldurulması, implantasyon amaçlı sinüs dolumu gelmektedir.

Literatür incelendiğinde nazal kemik fraktürü ve defektlerinde daha önce nano-mineralize matriks kullanılarak defekt alanı, osteotomi veya kırık hattının iyileşmesi ile ilgili bir araştırmaya rastlanmamıştır. Özellikle açık teknik rinoplasti ve septonazal rekonstrüksiyon ameliyatlarında nano-mineralize matriks kullanılması; defekt alanı, kırık hattı ve cilt flebinin iyileşmesinin hızlandırılması, flep diseksiyonu, travma ve osteotomiye bağlı oluşan periorbital ekimoz, hematoma ve ödemin erken rezolüsyonu ve buna bağlı hasta uyumu ve konforunda artma, antiödem ve analjezik kullanımında azalma, cilt flebinin ve defekt alanının iyileşmesini destekleyerek oluşabilecek flepte beslenme bozukluğu, cilt nekrozu, fibrozis ve bunlara bağlı asimmetrik burun, deformiteler, nazal valv kollapsı, tip düşüklüğü veya aşırı rotasyon gibi komplikasyonlarda azalma oluşturulabilmesi açısından değerlendirilmesi gereken bir konudur.

Bu çalışmada deney tarafı defekt alanına ve subperiosteal flep altına nano-

mineralize matriks yerleştirilmesinin iyileşmeye etkisi, sadece subperiostal flep kaldırılarak, defekt alanı oluşturulan kontrol tarafının iyileşme sonuçları ile karşılaştırıldı. Nano-mineralize matriks yerleştirilen deney grubu ile kontrol grubu arasında yabancı cisim reaksiyonu, inflamasyon ve vaskülarizasyon derecesi, fibrozis, yeni kemik yapımı, kemik/kemik ve kemik/periost arası dokunun karakteri ve yeni oluşan iyileşme dokusunun hücre yapısı arasındaki farklar araştırıldı (8).

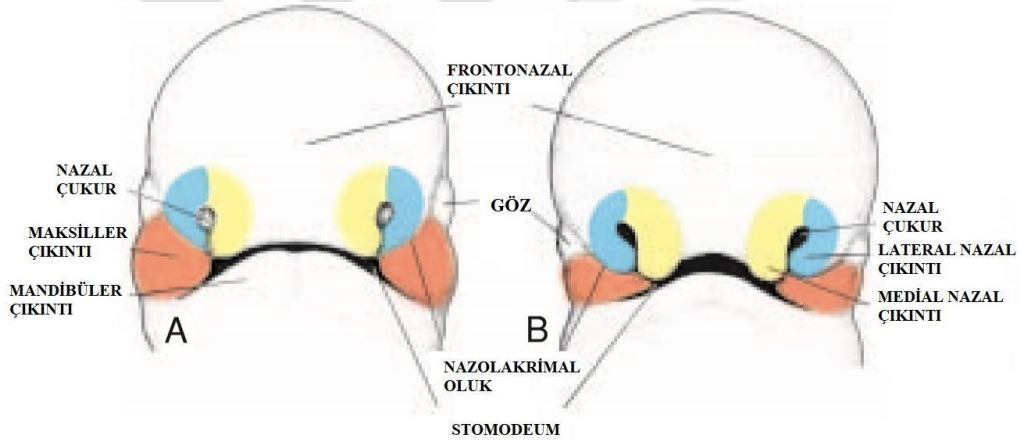


2. GENEL BİLGİLER

BURUN EMBRİYOLOJİSİ, ANATOMİSİ VE HİSTOLOJİSİ

Burun Embriyolojisi

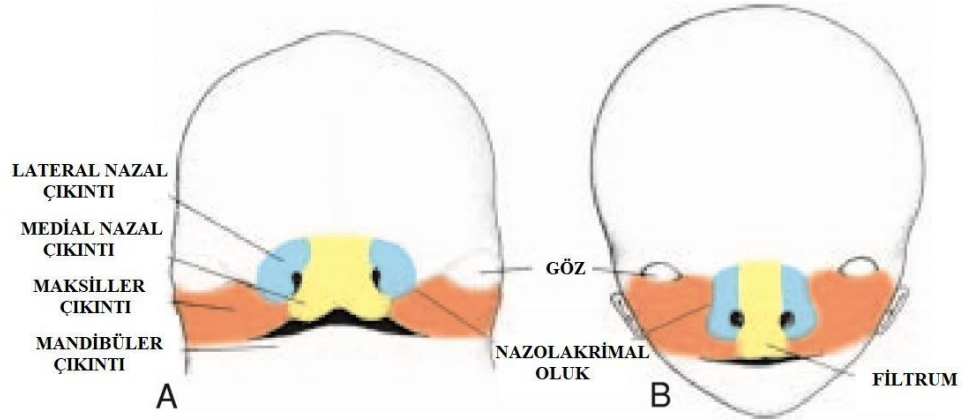
İnsanlarda yüz gelişimi 4-8. haftalar arasında gerçekleşir (9). Burun gelişiminin öncülleri nöral krest hücreleridir. Nöral krest hücreleri gestasyonun dördüncü haftasında orta yüz bölgesinde kaudal yönde göç etmeye başlar (9). İki nazal plakot altta simetrik şekilde belirginleşir, nazal oluklar plakotlara ayrılmaya başlar. Belirginleşen medial proçesten septum, filtrum ve premaksilla gelişirken, lateral proçesten burnun yan duvarları gelişir. Frontonazal çıkıntıdan ise; alın, nazal dorsum ve nazal dorsum apeksi gelişir (10). Nazal kompleksin alt bölgesinden ise ileride ağız oluşturan stomodeum gelişir.



Yüzün frontal görünümü. A. 5 haftalık embriy, B. 6 haftalık embriyo.

Şekil 1: 5 ve 6'ncı haftalarda burun gelişimi (10)

Oral ve nazal boşluklar nazobukkal membran ile birbirinden ayrılır. Piritif koana olfaktor oluğun derinleşmesiyle oluşur ve gelişimin posteriora doğru devam etmesi, kalıcı koananın meydana gelmesini sağlar. Onuncu haftada nazal kavitenin kas, kemik ve kartilaj yapıları görülmeye başlar; meydana gelecek kayıplar koanal atrezi, medial ve lateral kleftler, nazal aplazi ve polyrhinia gibi anomalilerin oluşmasına neden olabilir (11).



Yüzün frontal görünümü. A. 7 haftalık embriyo. B. 10 haftalık embriyo.

Şekil 2: 7 ve 10'uncu haftalarda burun gelişimi (10)

Burun Anatomisi

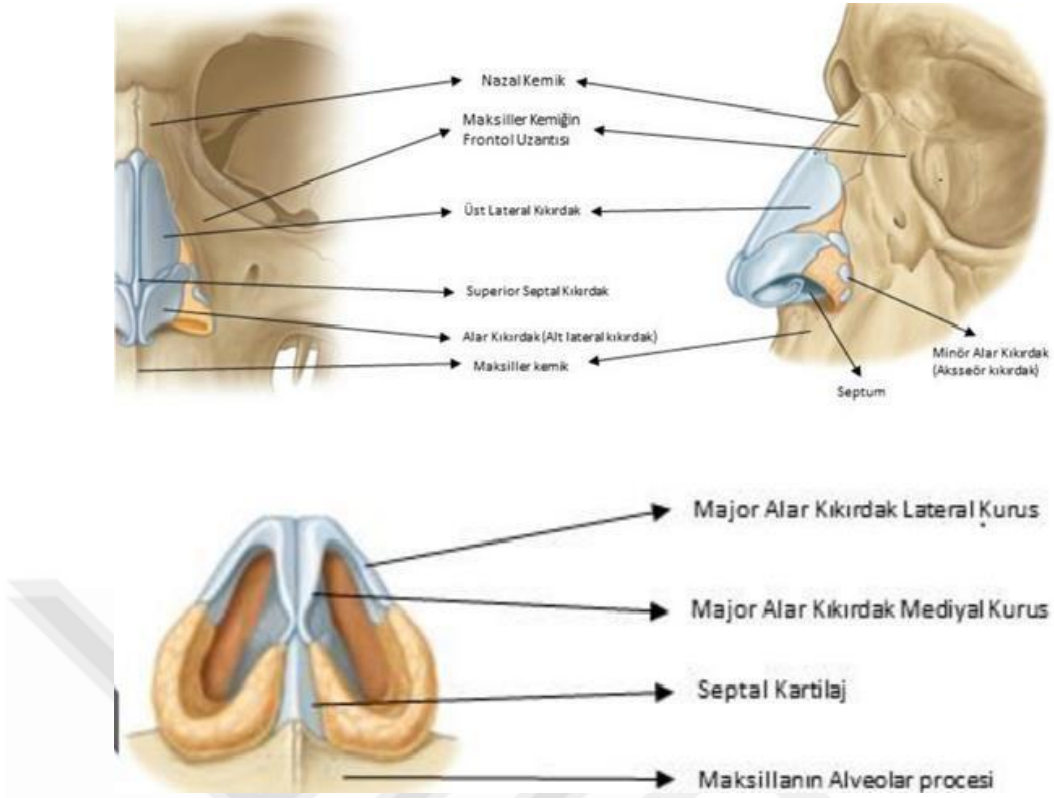
Estetik ve fonksiyonel özelliğe sahip olan burun; cilt, kemik ve kıkırdaktan oluşan piramit şeklinde bir yapıdır. Burnun yapısı, büyüklüğü, bileşenlerinin oranları soylara ve kişisel özelliklere göre değişiklik gösterebilir.

Cilt Yapısı

Burun cildinin yapısı farklı bölgelerde değişiklik göstermektedir. Cilt altındaki kemik-kartilaj yapıdan yüzeysel yağ tabakası, fibromusküler tabaka, derin yağ tabakası, periost ve perikondrium olmak üzere dört tabakayla ayrılır (12). Burun cildinin 2/3'lük üst kısmı ince ve hareketliken, 1/3'lük alt kısmı daha kalın ve yağlı, özellikle lobül bölgesinde olmak üzere daha yapışıktır.

Burun Kemik ve Kıkırdak Yapısı

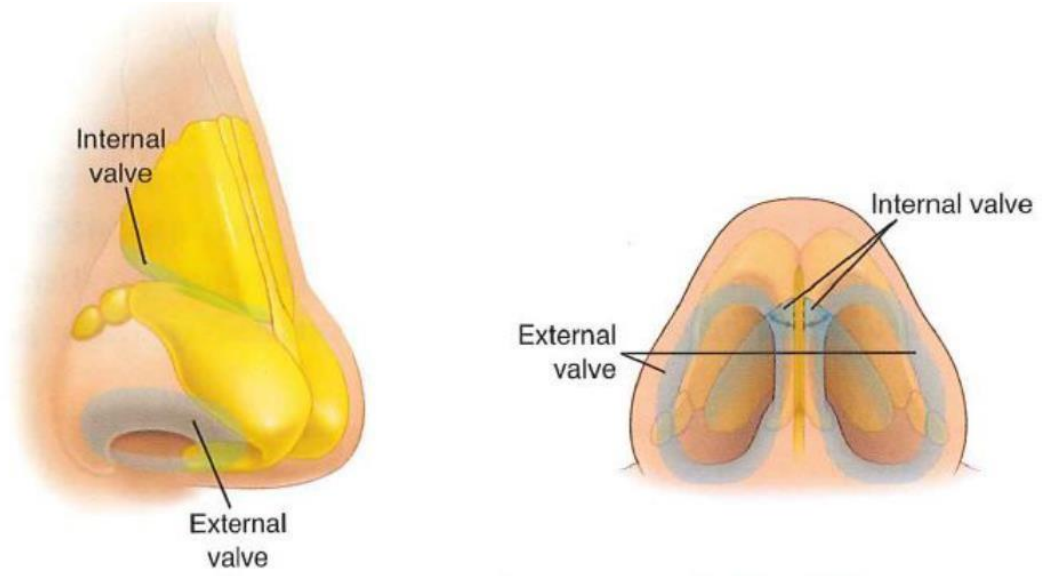
Piramit şeklindeki apertura piriformisi burun etrafındaki yüz kemikleri oluşturur. Bilateral nazal kemik orta hatta apertura piriformis'in süperiorunda birleşir. Lateral yüzlerini ise maksiller kemiğin frontal çıkıntısı, inferiorunu ise maksiller kemiğin alveolar prosesi yapar. Nazofrontal bileşkede burun kemikleri en kalın ve en geniş yapıdadır.



Şekil 3: Burnun kemik ve kıkırdak anatomisi (12)

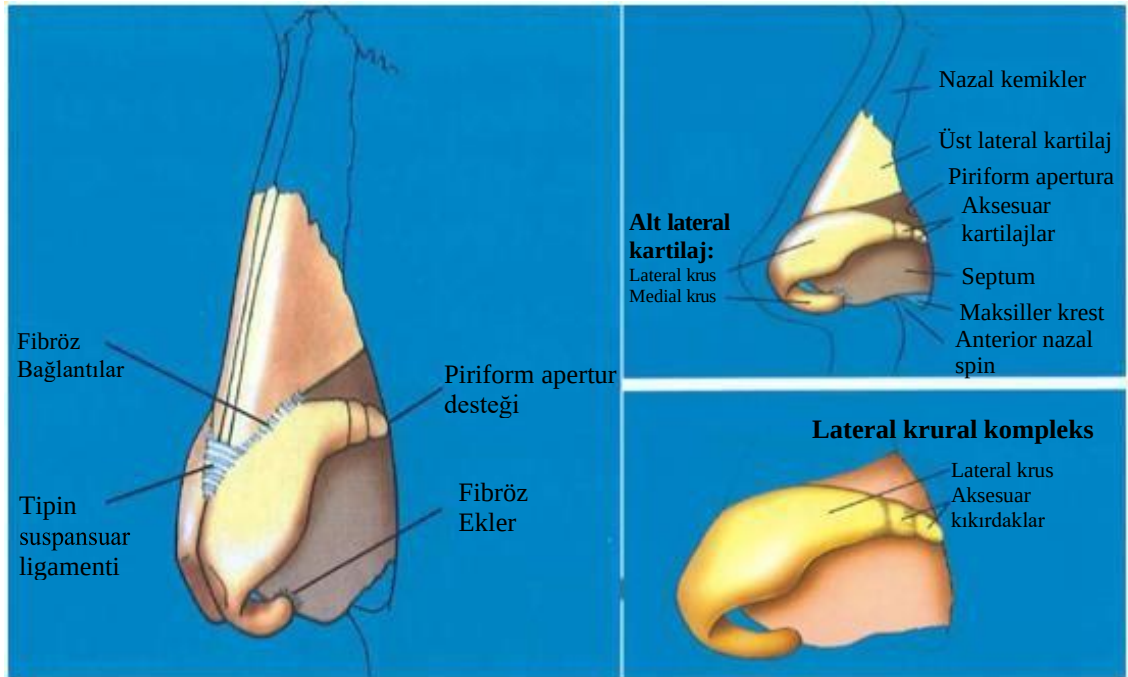
Kemik kısım, burnun 1/3'lük dış kısmını oluşturur. Nazal kemik superiorda frontal kemikle ve etmoid kemiğin lamina perpendicularis kısmı ile birleşir. Üst lateral kıkırdaklar nazal kemikten inferiora doğru uzanır ve orta hatta septal kıkırdak ile birleşir. İnferiorda ise birleşme olmamakta, septum üst lateral kıkırdaklar arasında kalmaktadır. Üst lateral kıkırdak superiorda nazal kemik ile, inferiora septumun superior kısmı ile, lateral de maksiller kemiğin frontal kısmı ile birleşir. Medial ve lateral krusları bulunan alt lateral kıkırdaklar burnun ucunu oluşturur. Kolumella karşılıklı iki medial krusun birleşimi ile oluşur. Lateral kruslar superior ve laterale doğru uzanarak rim bölgesini oluşturur.

Kemik kısım, üst lateral kıkırdaklar ve alt lateral (alar) kıkırdaklar nazal kaviteyi örten üst kısmı meydana getirir (13). İnternal nazal valf, üst lateral kıkırdaklarının oluşturduğu en önemli yapıdır. İnternal nazal valvi; medialde septum, lateral de inferior konka, süperior da ise üst lateral kıkırdağın kaudal parçası meydana getirir. Septum ile üst lateral kıkırdağın birleşme açısı 10-15 derece olmalıdır. Alt lateral kıkırdaklar eksternal nazal valvi meydana getirir.



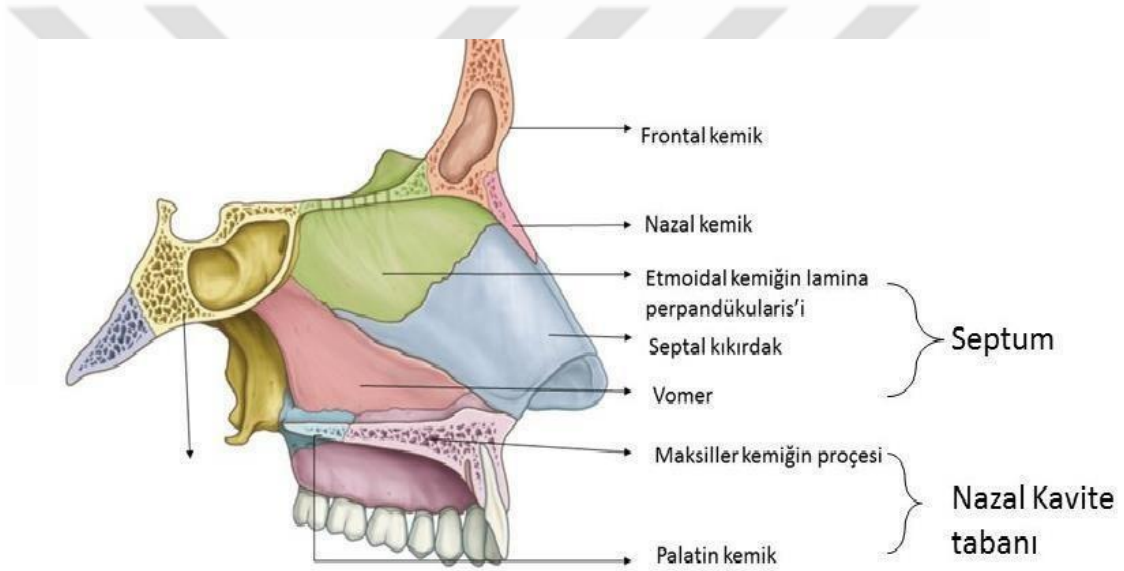
Şekil 4: Nazal valv bölgeleri (14)

Alt lateral kıkırdak medial, lateral ve orta kısımlardan oluşmaktadır. Bu üç kısım aynı zamanda burun ucu ve çevresini de oluşturmaktadır. Lateral kıkırdaklar aperturaya aksesuar kıkırdaklar yardımı ile tutunur. Bu kıkırdaklar perikondriumla bir ünite gibi sarılır ve aynı zamanda “lateral krural kompleks” adını alır. Kompleks, sefalik kısımdan süspansuar ligament ile birbirine bağlıdır. Ayrıca fibröz bantlarla üst lateral kıkırdağa da bağlanır. Burun ucunun pozisyonunu bu bağlar belirler.



Şekil 5: Kıkırdak yapılar ve ligamentler (14)

Burnun merkezi desteğini septum oluşturur. Nazal septum; kemik septum, kartilaj septum ve membranöz septum olmak üzere üç kısımda incelenmektedir. Membranöz septumu, alt lateral kıkırdakların medial kruslarının septal kıkırdakla olan bağlantısı oluşturur. Septumun yapısına ayrıca; orta hatta birleşen nazal kemikler, üst lateral kıkırdakların septumla birleşen kısmı, frontal kemiğin nazal çıkıntısı, sfenoid kemiğin rostrumu, palatin kemiğin ve maksiller kemiğin nazal krest, maksiller kemiğin nazal spini de katılır. Nazal kavite anteriorda nostriller ile dış ortama, posteriorda ise koana ile nazofarinkse açılır. Nazal kavitenin tabanını maksillanın palatin prosesi ile palatin kemik yaparken, superior kısmını ise nazal kemik, frontal kemik ve etmoid kemiğin kribriform kısmı yapar.



Şekil 6: Septum anatomisi (12)

Burnun Dış yapısı

Piramit şeklindeki kemik çatı; iki nazal kemik, frontal kemiğin nazal çıkıntısı ve maksillanın iki frontal çıkıntısı tarafından oluşturulur. Nazal kemikler küçük ve dikdörtgen şeklinde olup, kranialde kalın ve dar olmasına rağmen kaudalde ince ve geniş bir yapıdadır. Nazal kemikler orta hatta birleşip frontanazal suture meydana getirir. Lateralde ise maksillanın frontal prosesi ile birleşerek nazomaksiller suture oluşmasına katkıda bulunur (15, 16).

Üst lateral kıkırdaklar, alar kıkırdaklar, septal kıkırdak ve aksesuar kıkırdaklar kıkırdak piramidi oluşturur. Nazal kemiğin altında üst lateral kıkırdağın lateral sınırı devam edip daha sonra sonlanır. Burnun alt 1/3'lük kısmını alar kıkırdaklar oluşturur. Burnun uç kısmının tüm desteğini ve burun ucu sivrilikliğini alar kıkırdaklar sağlamaktadır. Burnun diğer kısmının desteğini ise özellikle septum ve nazal kemikler sağlar (17).

Septal kıkırdak önde nazal spin, arkada premaxilla ve vomerden oluşan yapıya tutunur. Kaudalde membranöz septum aracılığı ile kolumellaya bağlanır. Posteriora etmoid kemiğin lamina perpendikularisi, süperiorda ise üst lateral kıkırdaklar ile birleşerek kıkırdak piramidi oluşturur (18).

Üst lateral kıkırdak ile alar kıkırdak arasında ve alar kıkırdak ile apertura piriformis arasında aksesuar kıkırdaklar bulunur.

Burun lobülünü; nazal tip, alar kıkırdaklar, burun kanatları, vestibüler bölge ve kolumella oluşturmakta olup, burun piramidinin hareketli bölgesi bu bölgedir. Alar kıkırdaklar hem lobülün şeklinin oluşması, hem de narislerin açık kalmasını sağlar (18).

Burun kasları: m. procerus, m. nasalis, m. levator labii superioris alae nasi, m. dilator naris anterior ile posterior ve m. depressor septi'dir (19).

Burun, cilt ve cilt altı yapısında süperfisiyel yağ tabakası en üst katmanı oluştururken; burun kaslarını saran fibromusküler tabaka ikinci katmanı oluşturur. Bu iki katman altında üçüncü bir katman olarak derin yağ tabakası yer alır. Dördüncü ve son katman ise kemik ve kıkırdağı da saran periost ile perikondrium katmanıdır (20).

Burun cildi, kemik ve kıkırdak yapı üzerinde farklılık gösterir. Kemik üzerindeki cilt ince iken, kıkırdak üzerindeki cilt kalındır. Cilt, anterior naresten 1- 1,5 cm kadar içeriye doğru devam eder. Etrafı deri ile kaplı olan bu kısım nazal vestibül olarak adlandırılır (20).

Burun dış yüzünün kanlanması, a. fasiyalis ve a. oftalmikanın dalları tarafından sağlanır. A. fasiyalis, a. labialis superior dalından sonra a. angularisi

meydana getirir. A. oftalmika ise a. dorsalis nasi dalını verir. A. angularis ve a. dorsalis nasi burnun dış yüzeyinin kanlanmasını sağlar. Burnun venöz drenajı, v. angularis ve v. fasiyalis aracılığıyla v. jugularis internaya drene olur. Lenfatik drenaj, submandibüler lenf nodları ve parotid lenf nodlarına, oradan da jugüler lenf nodlarına doğrudur (19).

Burnun inervasyonu, motor ve duyuşal olarak ikiye ayrılır. Duyuşal inervasyonu; n. oftalmikusun dalları olan n. infratroklearis ve n. nazosiliaris ile, n. maksillarisin dalı olan n. infraorbitalis tarafından, motor inervasyonu ise n. fasiyalis tarafından sağlanmaktadır (19).

Burnun İç Yapısı

Septum, nazal pasajı ikiye bölerek ayrı iki burun boşluğuna ayırır. Bu boşluklar önde naresler ile dışarıya, arkada koanalar aracılığı ile nazofarinkse açılır. Burun boşluğunun sınırlarını septum, lateral duvarlar, tavan ve taban oluşturur (21).

Frontal sinüsün tabanı, frontal kemiğin nazal spini ve önde nazal kemikler, burnun tavanını meydana getirir. Tavanın orta kısmını ise etmoid kribroza meydana getirir. Lamina cribrosa çok incedir ve delikli bir görünüme sahiptir. Delikli görünümü olfaktör lifler ve beraberindeki meninksler meydana getirir. Sfenoid sinüs ön duvarı ve sfenoid kemiğin cismi, burun tavanının arka bölümünü oluşturmakta olup koanada bitmektedir. Burnun tabanının ön 3/4'ünü maksiller kemik çıkıntısı, arka 1/4'ünü palatin kemiğin horizontal çıkıntısı oluşturur. Etmoid kemiğin lamina perpendikularisi, vomer, septal (kuadranguler) kıkırdak, maksiller krista ve premaksilla septumun yapısına katılan diğer yapılardır (18-21).

Burnun lateral duvarını üst, orta ve alt konkalar, maksillanın medial duvarı ve palatin kemiğin proses perpendikularisi meydana getirir. Konkaların altında kalan alanlarda meatuslar bulunur. Bu meatuslara, paranasal sinüsler ve nazolakrimal kanal drene olur. En küçük konka üst konkadır ve posterosüperiorunda sfenoetmoid reses bulunur. Sfenotmoid resese sfenoid sinüs ostiumu drene olur. Üst konka inferiorundaki süperior meatusa arka etmoid hücreler açılır. Sfenopalatin foramen, palatin kemiğin lamina perpendikularis bölgesinde yer alır ve orta konkanın arka ucu

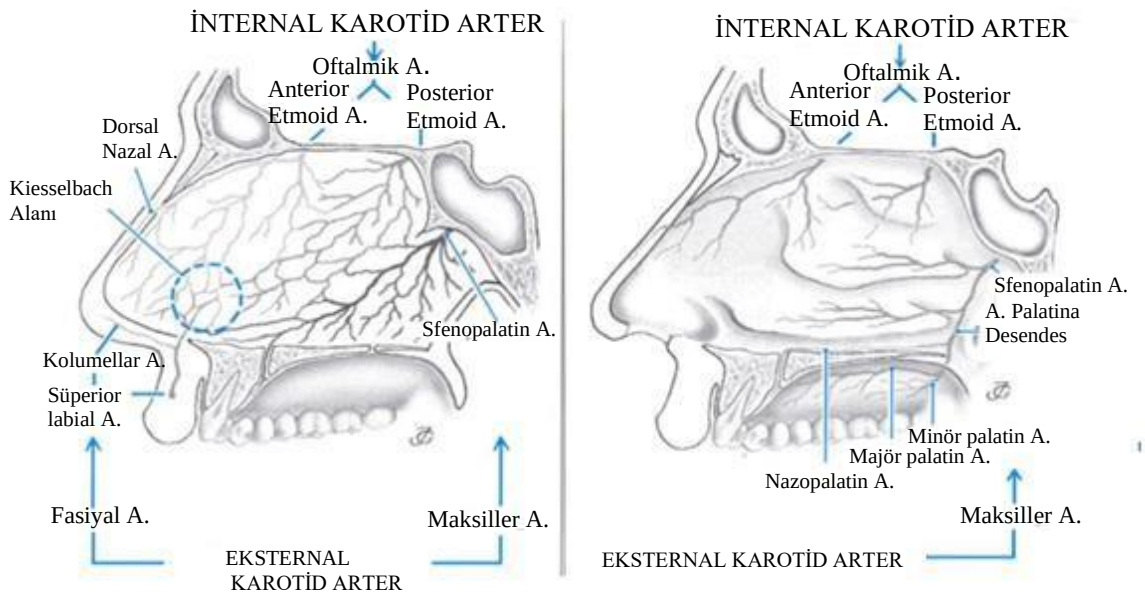
bu bölgeyi gösterir. Bu alanda nazal mukozaya giren nörovasküler yapılar bulunur. Orta konka inferiorundaki orta meatusa; frontal, ön etmoid ve maksiller sünüsler açılır. En büyük konka inferior konka olup, otonom kontrol altında olan submukozal kavernöz pleksusu mevcuttur. Bu sayede nazal hava yolu direncine büyük katkı sağlar, ayrıca altında bulunan inferior meatusa ise nazolakrimal kanal drene olur (18-21).

Burun İç Kanlanması

Nazal kavitenin kanlanması, a. karotis interna ve eksternadan gelen dallar tarafından sağlanır. A. karotis internadan a. oftalmika, a. etmoidalis posterior ve a. etmoidalis anterior dalları ayrılır. Bu arterler; nazal septumun ön ve arka üst bölgelerinin ve lateral duvarının kanlanmasını sağlar.

A. karotis eksternadan a. fasialis çıkar ve a. labialis süperior dalını verir. Daha sonra bu dal, septumun ön bölümünü besleyen septal dalı verir. A. sfenopalatina a. karotis eksternanın terminal dalı olup, nazal kavite lateral duvarı posteriorunu ve septum posteriorunu besleyen iki dala ayrılır (19).

A. palatina desendes a. maksillaris'ten ayrılır ve daha sonra a. palatinus majus ve minus dallarına ayrılır. Anterior naresin yaklaşık 1 cm gerisinde a. etmoidalis anterior, a. labialis superior, a. palatinus majus ve a. sfenopalatina anastomoz yaparak, Little alanında bulunan Kiesselbach pleksusunu oluşturur (22).



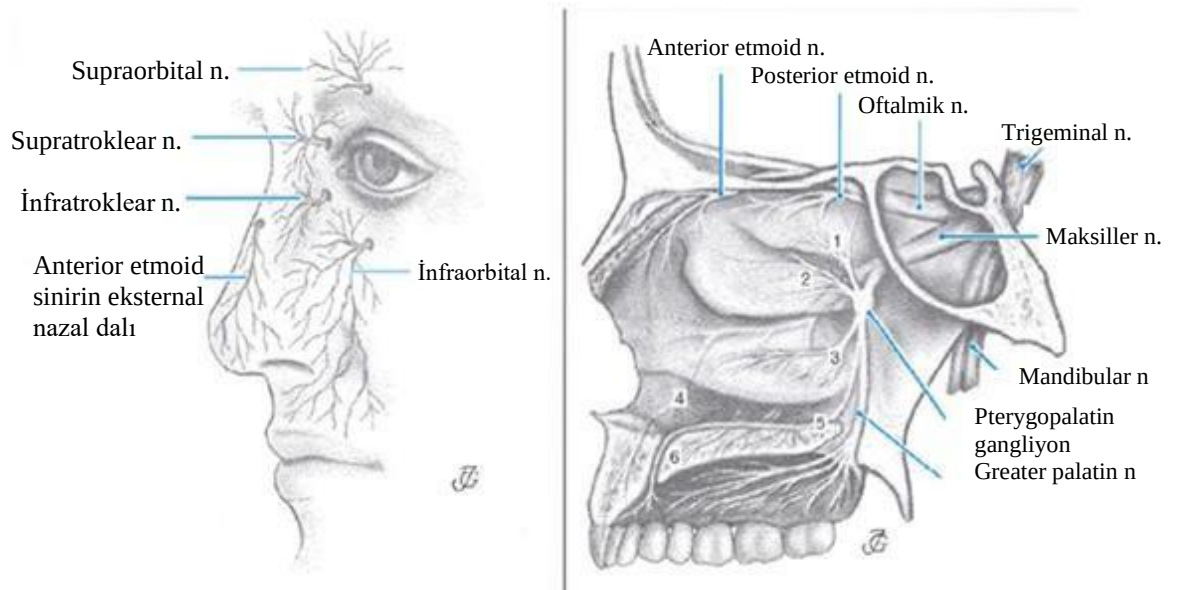
Şekil 7: Septumun ve lateral duvarın kanlanması (23)

Nazal kavitenin süperior kısmının venleri; etmoidal venler ve oftalmik ven aracılığıyla kavernöz sinüse drene olur. Anterior kısım venleri, sfenopalatin ven aracılığı ile pterigoid venöz pleksusa, posterior kısım venleri ise fasiyal ven aracılığı ile eksternal ve internal jugüler venlere drene olur (24).

Burnun anterior kısmının lenfatik drenajı submandibuler lenf nodlarına, posterior kısmının lenf drenajı ise derin servikal lenf nodlarına olmaktadır.

Burnun İnternal İnervasyonu

Burnun 3 farklı inervasyonu bulunmaktadır. N. olfaktörüs burun mukozasının üst-arka 1/3'lük kısmında yer alan area olfaktöriusta bulunur ve koku duyusunun alınmasında görev alır. Koku reseptörleri, 100 mikron genişliğinde ampullalar oluşturup, dendritleri epitelin yüzeyine çıkan en ilkel reseptörlerdir. Bu nöronlardan çıkan aksonlar birleşerek n. olfaktörüsü oluşturur. Aksonları miyelinsizdir. 18-20 sinir demeti halinde lamina kribriformisin deliklerinden kraniuma girer ve araknoid zarı da delerek subaraknoid boşlukta ilerler. Bu alanda, bulbus olfaktörüsü oluşturur ve bulbusta yapılan sinapslar beynin rinensefelon bölümlerinde sonlanır (25).



Şekil 8: Nazal dorsum ve kavite inervasyonu (23)

Beşinci kranial sinirin oftalmik ve maksiler dalları burnun duysal inervasyonunu sağlar. N. oftalmikus n. nazosiliaris, n. etmoidalis anterior ve posterior dallarını verir. N. maksillarisden n.sfenopalatinus ayrılır ve daha sonra greater palatin siniri ile infraorbital siniri oluşturur. Nazal kavitenin parasempatik sinir lifleri n. intermedius ve n. fasiyalis içerisinde ilerler ve genikulat gangliyon hizasında çıkan n. petrosus süperfisialise geçer. Sempatik lifler ise birinci torasik spinal sinir içinden üst servikal sempatik gangliyona gelir. Burada derin petrozal sinir adını alır ve greater petrozal sinir ile birleşerek hem sempatik, hem de parasempatik sinir liflerini içeren vidian (n. kanalis pterigoideus) sinirini oluşturur. Vidian siniri pterigopalatin gangliyona gelir. Bu gangliyondan parasempatik ve sempatik sinir lifleri maksiller sinir aracılığı ile nazal mukozaya dağılır (24, 26).

Burun Histolojisi

Burun; olfaktor alan, nazal vestibül ve respiratuar bölge olmak üzere 3 bölgeden oluşur.

Nazal Vestibül Histolojisi

Burun cildinin epiteli olan çok katlı yassı keratinize epitelin, burun deliklerinden invajine olarak döşediği nazal vestibül; nazal kavitenin girişini oluşturur ve nazal kavitenin en geniş bölgesidir. Vestibülde yağ ve ter bezleri ile havanın filtrasyonunda görev alan vibrissae'lar bulunur. Burun cildi, vestibülün posteriorunda keratinize epitelyum özelliğini kaybederek nonkeratinize çok katlı yassı epitele dönüşür (27).

Respiratuar Mukoza Histolojisi

Respiratuar mukoza epiteli; aralarında çok fazla goblet hücreleri içeren, yalancı çok katlı, silyalı kolumnar epiteldir. Vestibül sonrası nazal kavite respiratuar epitel ile örtülüdür. Respiratuar epitel bazal lamina üzerine oturur ve altında subepitelyal bezlerin bulunduğu bağ dokusu ile desteklenir. Goblet ve subepitelyal bezlerin

salgıları nazal kavitenin nemlendirilmesinde görev alır (27, 28).

Respiratuar epitel; silyalı hücreler, mikrovilluslu hücreler, goblet hücreleri, bazal hücreler ve küçük granüllü hücreler olmak üzere 5 ayrı tip hücreden oluşmaktadır (29).

Silyalı hücreler; apikal yüzeyinde yaklaşık 300 silya (titrek tüy) içeren respiratuar epitelin asıl hücreleridir. Silya yaklaşık 6 mikrometre boyunda ve 0,3 mikrometre genişliğinde olup, tabanda bazal cisme tutunup, saniyede 14 vuruş yapar. Silyaların bu hareketi, küçük partiküllerin tutulmasını sağlayan yüzeyel mukus tabakasının nazofarinkse doğru hareketini sağlayarak, mukosiliyer klirensin oluşmasını sağlar.

Hareketli uzantılara sahip mikrovilluslu hücreler; silyalı hücrelerden daha küçük yapıda olup, bazal yüzlerinde afferent sinir yapıları bulundurur ve duyu reseptörü olarak çalışırlar.

İstirahat halindeyken yüzeyi mikrovillus ile kaplı olan goblet hücreleri, mukus granülleri üretir ve bu granüllerin yüzeye doğru çıkması ile mikrovilluslu yapısını kaybeder. Mukus sekresyonu sırasında; mukus kitlesi hücre yüzeyinde kabarıklık oluşturur, daha sonra bu kabarıklıktan hücre yüzeyi açılarak mukus granülü dışarıya atılır ve ardından hücre yüzeyi eski haline geri döner. Goblet hücreleri tüm nazal kaviteye yerleşmelerine rağmen, en az posterior etmoid hücrelerde ve en fazla anterior etmoid hücrelerde olmak üzere, sinüs içerisinde daha yoğun yerleşim gösterir. Submukozal bezler; özellikle septum, konka, koana ve sinüs ostiumları çevresinde bulunan, bazal membran altına yerleşmiş serömüsinöz özellikte müköz bezlerdir. Bu bezler kısa bir boşaltım kanalı ile yüzeye sekresyonlarını ulaştırırlar. Sinüs mukozası burun boşluğu ile farklılık gösterir. Sinüs mukozası daha ince, epitelin boyu daha kısa, bazal membranı daha ince, lamina propria hiç yok denilecek kadar az ve alttaki periosta sıkı sıkıya yapışıktır (27, 28).

Sinüzitlerde goblet hücre sayısı ve mukus üretimi artar. Bu özellik mukozanın fiziksel olarak kaplanıp bakterilere ve inflamatuvar mediatörlere karşı korunmasını sağlar (30).

Bazal hücreler; diğer hücre tiplerine dönüşebilme yeteneğine sahip, bazal lamina üzerine yerleşen ve yüzeye kadar uzanamayan kısa, yuvarlak ve ana üretken hücrelerdir. Küçük granüllü hücreler bazal hücrelere benzemekle birlikte, santral kısımlarındaki granüllerle farklılık oluşturur. Küçük granüllü hücreler diffüz nöroendokrin sistemin elemanlarıdır ve seröz salgı yapma sürecinde rol alırlar (29).

Bazal lamina üzerine oturan respiratuar hücrelerin altındaki lamina propria tabakasında, lenfatik doku ve arterio-venöz anastomozların olduğu vasküler pleksus vardır. Konkalar ise üzerinde ince duvarlı, yaygın, geniş, yüzeyel bir venöz pleksus bulundurur. Bu sayede erektıl doku gibi çalışır. Paranasal sinüsleri döşeyen epitel ise; yalancı çok katlı silyalı kolumnar epitel olmakla beraber, daha az goblet hücresi, daha ince bir lamina propria'ya sahip olup, erektıl doku bulunmamaktadır. Histiyosit ve lenfositler, gevşek bir bağ dokusundan yapılmış olan lamina propria tabakasında bulunur. Tela submukozada fazla gelişmiş bir venöz pleksus bulunur ve kavernöz bir görünüm sağlar. Bu nedenle tela submukozaya görünümü nedeniyle “Corpora pseudocavernosum” da denilir (29).

Olfaktör Mukoza Histolojisi

Olfaktör alan; üst konka üzerinde, sarımsı kahverengi özel bir koku epiteli bulunduran, yalancı çok katlı kolumnar epitel ile kaplıdır. Olfaktör epitelde; olfaktör hücre, destek hücresi ve bazal hücre olmak üzere 3 çeşit hücre bulunur.

Olfaktör hücre; koku reseptörleri içeren, aksonları lamina propria altında uzanan, dendritleri ise yüzeye doğru uzanan bipolar tipte hücrelerdir. Olfaktör hücre apikalde daralıp, yüzeye yaklaştığı yerde genişleyerek olfaktör vezikülü oluşturur. Hücrenin yüzeyinde 50-200 mikrometre uzunluğunda ve sayıları 10-30 arasında değişen silyalar bulunur ve bunlar koku için reseptör görevi görür. Ayrıca vezikülün yüzeyinde bulunan mikrovilluslar koku yüzeyini artırır.

Destek hücreleri; yüzeyinde çok sayıda mikrovillus içeren, uzun silindirik şekilli ve sitoplazmasında mukozaya rengini veren granüller bulunan hücrelerdir. Olfaktör silya, beraberindeki diğer hücrelerin mikrovillusları ile birlikte ağa benzer bir

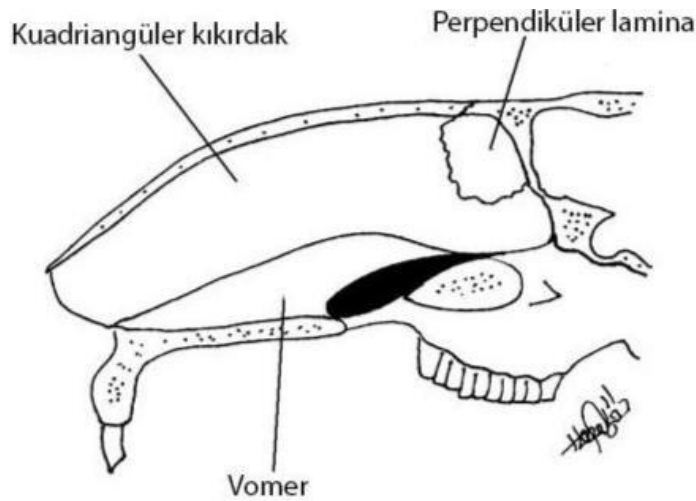
yapı oluştururlar. Destek hücrelerinde çok sayıda endoplazmik retikulum, mitokondri, lizosom ve lipofüksin granülleri bulunmakta olup, az miktarda tonofilaman bulunur. Ayrıca destek hücrelerinin, uyarı sonrası koku hücrelerini mukustan temizleme işlevleri vardır.

Bazal hücreler; küçük, yuvarlak veya poligonal őrildeki hücrelerdir. Olfaktör hücreler ile temas halindeki bu hücreler, ayrıca intersellüler veya metabolik ilişki de sağlar. Bazal hücrelerin bunun yanında, hasar sonrası veya normal işlev sırasında kaybolan destek hücrelerinin ve reseptör nöronların kaynağı olan, kök hücreler olduğu da düşünölmektedir (31).

Bowman bezleri; sulu salgı üreten, bazal membran altında ve lamina propria içinde yer alan, saf seröz ya da seromüsinöz bezlerdir. Serömüsinöz salgılar zararlı mikroorganizmalara ve toksik gazlara karşı burun mukozasını kaplayarak, koruyucu bir bariyer oluşturur. Lenfositler ise immünglobulin salgılayarak ve kümeler oluşturarak bakteri ile virüsleri etkisiz hale getirir, ayrıca diğer immünolojik reaksiyonlarda görev alırlar (32).

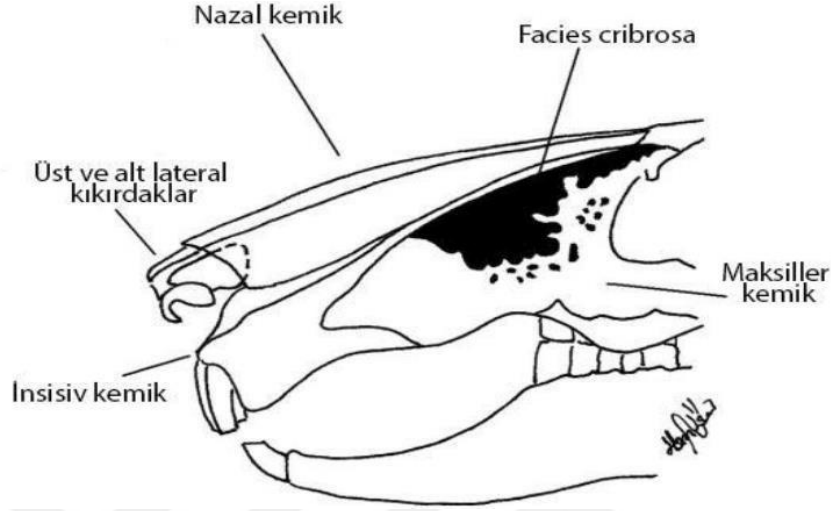
Tavşan Burun Anatomisi

Tavşan burun anatomisi ile insan burun anatomisi çok fazla benzerlik göstermektedir (33).



Şekil 9: Tavşanın dış burnunu oluşturan yapılar (34)

Tavşanlarda dış kemik çatıyı maksilla, premaksilla ve nazal kemikler oluşturur. Nazal kavite burun delikleri ile önde dış ortama, arkada koana ile nazofarinks'e açılır (35).



Şekil 10: Tavşan nazal septumunu oluşturan yapılar (34)

Tavşan nazal kemikleri insaninkinden daha ince ve uzundur. Her iki nazal kemik birleşerek nazal kavitenin çatısını oluşturur ve kemiklerin kaudal ucu aynı zamanda apertura piriformisin de dorsal sınırını yapar. İnsanlardan farklı olarak, nazal kemikler tavşanlarda nazal çatının büyük kısmını yapar. Ayrıca nazal kemiklerin kaudal uçları frontal kemik ile eklem yaparak nazofrontal hattı oluşturur. Bu alan yavru tavşanlarda büyüme bölgesidir (35). Üst ve alt lateral kıkırdakların burun dorsumuna katkısı insana göre çok azdır. Burun kökü de insana göre konkav değil, konvektir. Ayrıca nazal kemiklerin kaudal uçları lateral kıkırdaklar ile osteokartilajinöz bağlantılar yapar.

Nazal kavite, kuadrangüler kıkırdak, vomer ve etmoid kemiğin perpendiküler laminasından meydana gelen septum tarafından ikiye ayrılır. Vomerin dorsal bölgesi ile kuadrangüler kıkırdağın ventral bölgesi birleşir.

Tavşan burnunun lateral duvarını önde insisiv kemiğin gövdesi, arkada ise insisiv kemiğin nazal çıkıntısı meydana getirir (35). Tavşan lateral duvarındaki konkalar insan burnundakilere göre daha gelişmiş ve daha büyüktürler; ayrıca konka nasalis ventralis (alt konka), konka nasalis media (orta konka), konka nasalis dorsalis

ve endoturbinalia olmak üzere 4 adet konka bulunmaktadır (34). Bunlardan konka nasalis ventralis ve konka nasalis media maksillotürbinali olarak isimlendirilirken, konka nasalis dorsalis ve endoturbinalia ise etmetürbinal olarak da isimlendirilmektedir. Maksilla nazal çıkıntının lateralinde konumlanmıştır.

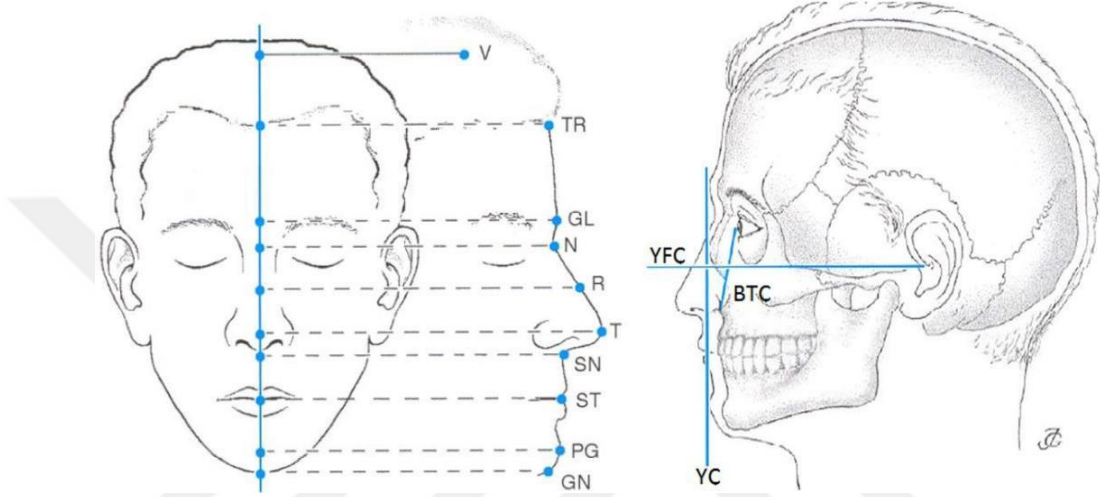
Rinoplasti Öncesi Hasta Değerlendirilmesi

Rinoplasti ameliyatı öncesi hastanın iyi değerlendirilmesi kritik öneme sahiptir ve operasyon başarısını doğrudan etkiler (15).

Operasyon öncesinde ayrıntılı bir anamnez alınması, fizik muayene yapılması, hastanın fotoğraflarının çekilmesi, yüzün estetik analizi ve hastanın operasyon için uygun aday olup olmadığı değerlendirilmelidir. Operasyon için uygun hasta; kendisine güvenen, duygusal olarak istikrarlı, operasyon hakkında iyi bilgisi olan ve operasyon hakkında gerçekçi beklentilere sahip olan hastadır. Makul olmayan istekleri olan, duygusal olarak endişeli ve aşırı kararsız ise, önceki operasyonuna bağlı cerrahına karşı öfke hissediyorsa eğer, bu tip hastaları ameliyat etmekten kaçınılmalıdır (15). Güzellik kavramı geçmişten günümüze tanımlanmaya çalışılmış; çağın etnik, ekonomik, politik değerlerinden etkilenmiştir. Yüz güzelliği ile ilgili ideal bir formül bugün bile geliştirilememekle beraber, aynı kültürde bile zamanla değişimler olmuştur (36). Yüz oranları ve fasiyal analiz yöntemleri Leonardo de Vinci ve Albrecht Dürer'in çalışmaları ile başlamıştır (23).

Dış burun analizi standart olarak tanımlanan ölçümler ve oranlar kullanılarak yapılır. İlk olarak cilt tipi; kalınlık, yağ durumu değerlendirilir. Daha sonra aks sapmalarını belirleyebilmek için glabelladan mentuma dikey bir hat çekilir. Bu hat; nazal dorsumdan, burun ucundan, kupid yayının ortasından geçmeli, ayrıca simetrik olarak yüzü iki parçaya bölmelidir. Yüz analizinde, ön ve tam yan fotoğraflarda referans olarak kullanılan antropometrik noktalardır. Verteks (V) kafatasının en yüksek noktası olarak tanımlanır. Frontal saç çizgisinin orta noktası ise Thichion (Tr) olarak isimlendirilir. Kaşlar arasındaki orta hatta bulunan yükseklik Glabella (GI) olarak bilinir. Nazion (N) frontonazal bileşkenin orta noktası iken; Rhinion (R) burun kemiklerinin birleşim yerinin en tepe noktasına verilen isimdir. Lobülün en belirgin yeri Tip (T)'dir, ayrıca 'tip defining point' olarak da tanımlanır ve dom bölgesine

karşılık gelir. Kolumellanın tabanı ve nazolabial açının orta noktasına Subnazal (Sn) denir. Labrale superius (Ls) üst dudağın White rolldeki orta noktası iken, Labrale inferius (Li) alt dudağın White rolldeki orta noktasına verilen isimdir. Stomion (St) dikey fasiyal orta hat çizgisi ile yatay labial sulkusun birleştiği hayali bölgedir. Pogonion (Pg) alt çenenin en öndeki orta noktası iken, Gnathion (Gn) alt çene kaudalinin orta noktasına verilen isimdir. Burunda kemik piramit ile kıkırdak piramidin birleştiği alana 'K' alanı (Key Stone: Kilit Taşı) denir (23).



Şekil 11: Yüzün önemli orta hat antropometrik noktaları (23)

YFC: Yatay Frankfort Çizgisi; BTC: Burun Tabanı Çizgisi; YC: Yüz Çizgisi

Yüz; saç çizgisinden, kaşlardan, subnazal bölgeden ve mentumdan geçen yatay çizgiler ile üç eşit parçaya bölünür. Alt 1/3'lük kısım ise her iki dudağın lateral komissüründen geçen, labial oluktaki yatay düzlemle parçalara ayrılır. Bu oran 1:2 kadardır. İki taraf medial ve lateral kantuslar ile, medial kantuslar arası ve lateral kantusların lateralinden geçen, yüz uzun hattına paralel çizgiler ile yüz 5 eşit parçaya bölünür. Bryd ve Burt ideal burun uzunluğunun stomion (St) ile mentum (M) arasındaki mesafe kadar olduğunu hesaplamışlardır (14). Alar taban ile burun ucu arasındaki mesafe olan burun projeksiyonunun ideali, 0,67 x ideal burun uzunluğuna eşittir. Frankfort çizgisi inferior orbital çizgiden dış kulak yolu kemik kanalına çizilen çizgiye denir ve yatay yüz planını oluşturur. Ayrıca bu çizgi, doğal bir yüz çizgisine diktir. Glabelladan pogoniona çizilen çizgiye yüz çizgisi denir ve nazal açıların değerlendirilmesinde referans alınır. Medial kantustan alar fasiyal oluğa doğru çizilen hat burun taban çizgisi olarak isimlendirilir ve lateral osteotomilerde rehber olarak kullanılır (23). Nazal dorsumun dış sınırının lobülün tip kısmının lateraline yumuşak

bir kavis yaparak gelmesi estetik açıdan uygundur. Osteotomilere alar kanatların, alar tabanın ve nazal dorsum genişliğinin ölçümleri yapıldıktan sonra karar verilmelidir. Normalde ise alar taban genişliği normal varsayılan burun gövde genişliğinin %80 kadarından fazla ise osteotomi yapılarak çatı daraltılmalıdır. Medial interkantale mesafe ile alar taban uzunluğu birbirine eşit olmalıdır. Burun taban görünümü, kolumellanın taban görünümü eşkenar üçgen şeklinde olmalıdır ve burun lobüler kısmı ile kolumellanın oranı 1:2 olmalıdır (14).

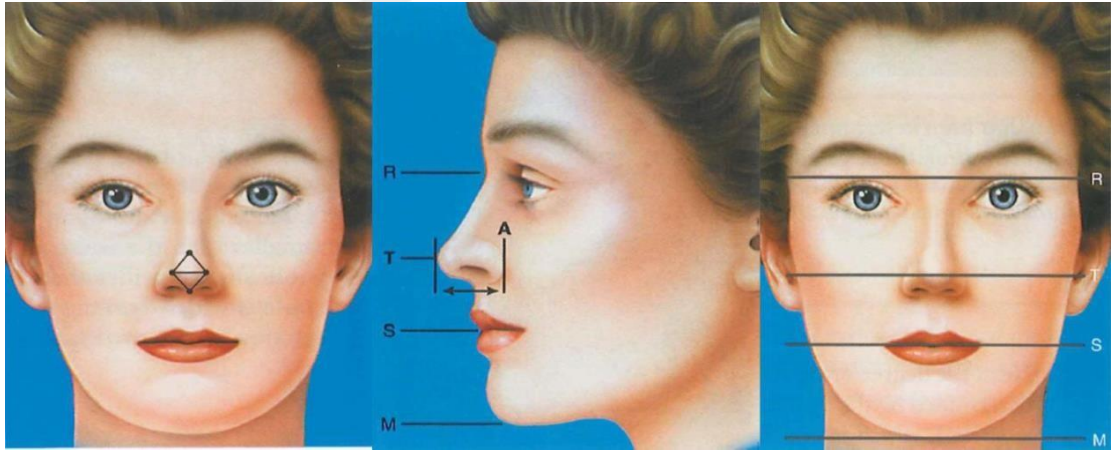
Uygun burun boyutu hesaplamalarında temel ölçümler mevcuttur. Nasion ile subnazal noktaların arasındaki mesafe piramidin yüksekliğidir. Nasion ile tip arasındaki mesafe ise piramidin uzunluğunu oluşturur. Projeksiyon için ölçüm yan profil fotoğraftan yapılır. Burun taban çizgisi (BTÇ) ile lobül, kemik ve kıkırdak çatının mesafeleri ölçülür. BTÇ ve T noktası Ls noktasından geçen dikey düzlemle iki parçaya ayrılır. Bu iki parçadan distalin proksimal kısma oranı %50-60 arasında olmalıdır. %50'den az ise burun kısa olarak değerlendirilip augmentasyon yapılması önerilirken, %60'dan fazla ise de aşırı projeksiyon olduğuna karar verilir. Projeksiyon değerlendirilirken aynı zamanda supratip kırılma açısı da değerlendirilmeli; hafif bir açı kadınlar için uygunken, erkekler için uygun değildir (14).

Burun bölgesinde açılar glabelladan pogiona çizilen yüz çizgisi (YÇ) referans alınarak belirlenir. Burun ucu rotasyonunun belirlenmesinde önemli olan nazolabial açı; kolumella, subnazal nokta ve üst dudak arasında oluşan açıdır. Bu açı küçüldükçe nefes alımı dolayısı ile burun fonksiyonu etkilenir. Nazolabial açı kadınlarda 95-110 derece, erkeklerde ise 90-95 derece olmalıdır. Bu bölgede oluşan dolgunluklardan çoğu zaman kaudal septum sorumludur ve psödorotasyon meydana getirir. Nazofrontal açı, YÇ ile nazal dorsum üzerinden çizilen çizgi arasında oluşan açıdır. Ortalama 150 derece olmakla beraber yaş ve ırkla değişiklik göstermektedir, ayrıca burun fonksiyonları ile ilişkisi yoktur (23). Burun ucu ile kolumella arasındaki açıya kolumellolabüler açı denilir. Ortalama 30-45 derece arasında olması istenir ve bu alandaki dolgunluk da belirgin kaudal septum kaynaklıdır. İki dudak arasındaki projeksiyonun 2 mm olması istenir. Her iki lateral komissür arasındaki mesafe, stomion ile mentum arasındaki mesafeye eşit ve irisin medial kenarları arasında olmalıdır (14).

Estetik olarak simetri temel prensiptir ve yüzün bazı oranları bulunur (14). Alt

çeneden çizilen horizontal bir çizgi, stomion ile mentum'u 1:2 oranında ayırmış olur. Kaş-mentum arasındaki mesafe ile, her iki zygion noktası arasındaki mesafe birbirine eşittir. İnfraorbital rim ile, alar tabana çizilen dik çizgi ve alar taban çizgisi birbirine eşittir. Ayrıca orta 1/3'lük yüz ölçümünün yarısına tekabül eder.

Her iki kaş medialinden tip defining noktasına doğru hat hafif eğimli olarak gelmelidir. Önden bakışta her iki yanda tip defining noktası, supratip kırılma noktası ve kolumellolobüler aç noktası olmak üzere, burun ucunda 4 belirleyici nokta olmalı ve birleştirildiğinde iki eşkenar üçgen oluşturmalıdır. Büllöz yapıda bir tip mevcut ise, her iki alt yan kıkırdakların zayıflatılması gerekir. Nostrillerin şekli gözyaşı damlası şekline benzemelidir. Alar kanatların tabanları ile burun ucu projeksiyonu arasındaki mesafeler birbirine eşit olmalıdır. İdeal bir burun uzunluğunu tanımlamak gerekirse; $0,67 \times$ orta yüz uzunluğu veya mentum-stomion arası veya $1,67 \times$ stomion-tip arası mesafe olarak belirlenebilir. İdeal burun ucu projeksiyonu ise $0,67 \times$ RT formülü ve ideal radiks projeksiyonu $0,28 \times$ RT (37) formülleri ile belirlenebilir. Radiksten tip noktasına çizilen çizgi ile burun ucu projeksiyonu belirlenirken, kadınlarda nazal dorsum ile bu çizgi arasında 2 mm kadar fark olması istenir, erkeklerde ise olmamalıdır.



Şekil 12: Burun ucu değerlendirilmesi için referans noktalar (14)

Yandan çekilen fotoğraflarda burun deliği uzun eksenine paralel bir çizgi çizilir ve alar kanadı bölen kolumellaya dik bir çizgi daha çizilir. A, B ve C noktaları işaretlenir ve ölçülür. $AB=BC$ ve bu da yaklaşık 2 olması istenir. Bu değere göre ilk üçü kolumellanın artmış görüntüsü, diğer üçü de azalmış görüntüsü olan altı deformite tanımlanmıştır. Tip 1'de sarkmış kolumella mevcuttur, tip 3'te retrakte olmuş ve

sarkmış miks tip deformite vardır. Benzer durum alar kanat için de geçerlidir (38).

Erkek burnunun bayan burnundan farkları vardır. Erkek burnunda nazal dorsum daha az konkavdır ve dorsum daha geniştir. Radiks ile tip noktası arasında çekilen hat ile dorsum arasında fark olmaması istenir. Nazolabial açının erkeklerde 90-95 derece arasında olması beklenir. Supratip kırılma açısı erkeklerde istenmemekle beraber, kadınlara göre daha az rotasyon olması istenir. Üst dudaktan aşağı doğru çekilen teğet çizgi erkeklerde alt çene çizgisinin 3 mm arkasında olmalı iken, kadınlarda bu 2 mm'dir. Bu görünüm erkeğin çene yapısının daha güçlü görünmesini sağlar. Ayrıca erkeklerin cildi daha kalın, lobülleri daha bullöz ve geniştir (38).

Operasyon Tekniği

Rinoplasti operasyonu; bozulan fonksiyonları düzeltmek ve burun şeklinde öngörülen değişimleri gerçekleştirmek amacıyla yapılan cerrahi işlemdir. İlk zamanlarda rekonstrüktif çerçevede yapılan rinoplasti ameliyatında, Joseph, Weir ve Roe'nin estetik uygulamalarından sonra estetik rinoplastinin ağırlığı artmıştır (39).

Rinoplasti operasyonu iki şekilde uygulanır; endonazal (kapalı) ve eksternal (açık) (40). Kapalı teknikte dış kesi olmaz, disseksiyon daha az, yumuşak doku travması daha az, postoperatif dönemde ödem ve skar oluşumu da açık tekniğe göre daha az görülür. Ancak açık teknikte nazal tipin daha ayrıntılı değerlendirilebildiği yadsınamaz bir gerçektir. Bazı otörler; greft uygulaması ve nazal tipin şekillendirilmesi gereken uygulamalarda açık teknik, gerektirmeyen uygulamalarda ise kapalı teknik tercih edilmesi gerektiğini öne sürerler. Ancak bazı cerrahlar tip şekillendirmesini ve sütür tekniklerini kapalı cerrahide de uygulayabilirler. Fakat bu işlemler ileri derecede uzmanlık gerektirir (41). Augmentasyon işlemleri kapalı teknikle yapıldığında nazal anatomi fazla bozulmadığından sonuçları daha doğal olduğu düşünülür. Benzer biçimde açık teknikle yapılan cerrahi işlemlerde yumuşak doku kaybı, transkolumellar skar gelişimi, aşırı skar oluşumu daha fazla görülmekte, bu nedenle majör değişikliklerde mümkünse kapalı yaklaşım uygulanması tavsiye edilir (42).

Açık ve kapalı tekniğin farklarından biri de, açık yaklaşımda dışarıdan fark

edilemeyecek minimal anatomik deformitelerin görülebilmesi ve tedavi edilebilmesi, ayrıca tüm yapının daha görünür halde olmasıdır. Açık teknikle osteokartilajenöz yapı doğal hali ile görünür, aynı zamanda bunun tanı konmasını ve tedaviyi kolaylaştırıcı etkisi de vardır. Açık tekniğin öğrenme ve öğretme açısından kapalı tekniğe göre daha kolay olması gibi avantajı mevcuttur. Binoküler görüşün olduğu açık teknik yönteminde, kapalı teknik ile yapılamayan ya da çok zorlanılan sütür ve fiksasyon yöntemleri rahat bir şekilde uygulanabilir (43, 44). Tüm bunların yanında, son zamanlarda açık teknik rinoplastinin daha az zarar verecek şekilde yapılmasına rağmen; kolumellar skar oluşumu, yumuşak doku hasarı ve asimetrik nostril oluşumu, yumuşak doku hasarına bağlı tip greftlerinin dışarıdan fark edilmesi gibi olumsuzlukları vardır. Olumsuzluklarına rağmen, açık teknik yöntemi kapalı teknik yönteminden teknik olarak üstündür ve son 20 yılda avantajları nedeniyle kullanımı artmıştır (45).

Estetik rinoplastide uygulanacak olan tekniklerin havayolunu daraltıcı etkileri olduğu göz önüne alınmalı ve operasyon planına eklenmelidir. Örneğin, nazal valve etkisi olan, piriform apertura yapılacak girişimlerin (osteotomi gibi) havayolunu olumsuz etkileyeceği düşünülmelidir (46).

Redüksiyon rinoplastide hump rezeksiyonu temel kavramlardan biridir. Hump rezeksiyonu sonrasında üst lateral kartilajın mediali ile altındaki mukoza serbestleştirilmesi sonucu olarak ‘open roof’ (açık çatı) oluşmuş olur. Operasyon sonrası bu alanda oluşan skar sonucu nazal valvde daralmalar görülebilir. Hump rezeksiyonu sonrasında kemik dorsum törpülenir, fazla kartilaj bistüri ile alınır (47). Bu esnada üst lateral kartilaja zarar vermektan kaçınmak, orta çatının çökmesinden sakınmak gereklidir (48). Açık çatı kapatılmadan önce, üst lateral kartilajın medial uçlarının stabilize edilmesi önemlidir. Hump rezeksiyonu sonrası üst lateral kartilajların çökmesini önlemek için butterfly greftler, spreader greftler, alar batten greftler, süspansiyon sütürleri ve flare sütürleri kullanılabilir. Daralan nazal valvi genişletmek için birçok yöntem kullanılmasına rağmen, bugün kullanılan en popüler yöntem Sheen’in önerdiği spreader greftlerdir. Spreader greftte; septumdan alınan greft, üst lateral kartilaj ile septum arasına yerleştirilerek nazal valve açısı genişletilmiş olur (49). Ayrıca üst lateral kartilajlar birbirinden uzaklaşmış ve kesit alanları da genişlemiş olur. Konkal kartilaj kullanılarak, üst lateral kartilajın genişlemesi ve valvin

açılması sağlanabilir (50-52).

Rinoplastide kullanılan greftlerin solunum fonksiyonuna da olumlu katkıları olduğu çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir (53). Dorsal onlay greftler nazal dorsum düzensizliğini giderirken, internal nazal valv açısını genişletir. Lateral nazal duvar greftleri asimetrinin düzeltilmesinde kullanılır. Spreader greftler; deviye dorsal septumu düzeltirler ve internal nazal valvin açısının genişletilmesinde kullanılırlar (54). Bunların yanında açık çatı deformitesinin kapatılmasında ve dorsal estetik çizgilerin düzeltilmesinde de kullanılırlar. Spreader greftler, dorsal septum ile üst lateral kartilaj arasına submukoperikondrial yerleştirilen longitudinal greftlerdir (55). Ayrıca spreader greftlerin; dorsal septumdan uzatılarak dorsumu büyütmek amaçlı piston greft şeklinde, burun vertikal uzunluğunun artırılması istenen vakalarda ise septal ekstansiyon greft şeklinde kullanımları da vardır. Spreader greftin sabitlenmesinde önce nazal dorsuma tespit işlemi yapılır, sonrasında oluşan kompleks üst lateral kartilaja tespit edilir.



Şekil 13: Paramediyen, Lateral ve Transvers osteotomiler. Endonazal

Yaklaşım ile Osteotomi (56).

Rhinoplasty: McGraw-Hill Plastic Surgery Atlas kitabından alınmıştır.

Lateral nazal osteotomi; nazal kontürün şeklinin yeniden düzenlenmesinde, nazal tabanın daraltılmasında, açık çatı deformitesinin giderilmesinde kullanılan temel rinoplasti tekniklerindendir (57, 58). Nazal osteotomi için birçok teknik ve alet tanımlanmış olmakla beraber, osteotomi sıklıkla endonazal ve perkütanöz olmak üzere 2 yolla yapılır (59). Standart osteotomi işlemi kemik piramidin lateralinden devamlı ya da perforasyon ile yapılır. Sonrasında medial ve transvers osteotomiler yapılarak,

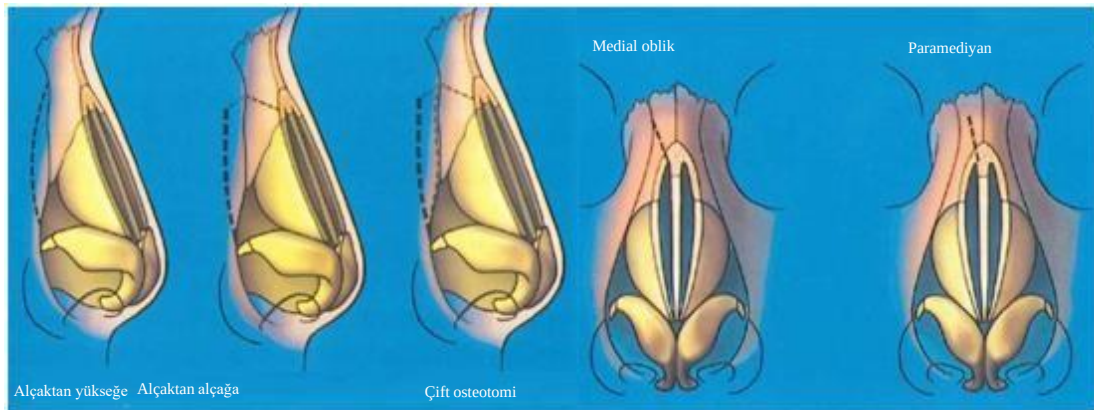
oluşan yaş ağaç kırığının kemik bağlantıları parmakla ayrılır ve nazal dorsuma yeni şekil kazandırılır (60).

Endonazal devamlı osteotomiler; ‘low to high’ (aşağıdan yukarı doğru), ‘low to low’ (aşağıdan aşağıya doğru) ve ‘double level osteotomi’ (çift hat osteotomisi) olmak üzere üçe ayrılır.

Low to high osteotomi; orta-geniş nazal dorsumu bulunan ve küçük açık çatısı bulunanlarda nazal dorsumun daraltılması amacıyla kullanılır. Osteotomi piriform apertürün alt lateralinden başlar (low), sefalik yönde ilerleyerek interkantel bölgede nazal dorsum medialinde (high) tamamlanır (58).

Low to low osteotomi; geniş nazal dorsumu bulunan ve geniş açık çatı deformitesi olanlarda uygulanır. Osteotomiye piriform apertürün alt lateralinden başlanır (low), interkantel çizginin dorsalinde sonlanır (low). Low lateral osteotomi, nazal lateral duvarda oluşması istenmeyen ‘star-step’ deformitesinin oluşmasından kaçınmak için kullanılır (58).

Çift hat osteotomi; çok fazla lateral duvar konkavitesi olan ve asimetrik nazal dorsumu bulunanlarda uygulanır. Osteotomi, klasik low to low osteotomi ve nazomaksiller sütüre kadar paralel bir başka osteotomi eklenmesi ile yapılır. Diğer önemli bir nokta ise, sabit bir nazal duvarda çalışabilmek için, paralel osteotomi low to low osteotomiden önce uygulanması gerektiğidir. Ayrıca tüm bunların dışında hastaya uygun diğer osteotomiler de cerrah tarafından uygulanabilir (58).



Şekil 14: Osteotomi hatları (Dallas rhinoplasty: nasal surgery by the masters)

kitabından alınmıştır.) (14)

Lateral osteotominin ideal yerinin neresi olacağını belirlemek için, akustik rinomanometrik çalışmalar yapılabilir. Daha önce yapılan çalışmalarda değişik sonuçlar elde edilmekle beraber; low ve high lateral osteotomilerden sonra daralma açısından önemli bir fark olmadığı, ancak burun anterior boyutunda önemli ölçüde daralma olduğu tespit edilmiştir. Osteotomi sonrası daralmanın kemik yapıdan çok, yumuşak dokular ile kemiğin tutunma bölgelerinde olan medializasyon nedeniyle olduğu gösterilmiştir (46). Webster ve arkadaşlarının, curved (eğri) low osteotominin hava yolunu daha az daralttığını gösteren çalışmaları mevcuttur. Fakat günümüzde lateral osteotominin hangi yöntemle uygulanması gerektiği ile ilgili altın bir standart yoktur (61).

Perfore eksternal osteotomi; eksternal ince bir osteotom kullanılarak aralıklı olarak, medial kantil alanın inferiorunda bulunan nazofasiyal oluk bölgesine yapılan kesi sonrası yapılır. Bu yöntemin, periost yapışıklıklarını koruması, lateral nazal çökmeyi önlemesi, hemoraji ve ödemin minimal olması gibi faydaları olmakla beraber, nazofasiyal bölgede skar oluşumu gibi dezavantajı vardır. Fakat oluşan skarın yapılan çalışmalarda görünür olmadığı gösterilmiştir. Endonazal devamlı lateral osteotominin sonucu olarak kemik duvarın aşırı hareketli olması, dar bir buruna sebep olabilmesi, çok miktarda yumuşak dokunun santrale kayması sonucu fonksiyonel obstrüksiyona ve deformitelere sebep olabilmesi gibi dezavantajları göz önüne alındığında, perkütan osteotominin daha makul olduğu görünmektedir (47). Fakat low to low osteotomi tekniğine kıyasla, uygulanan devamlı osteotomi, riskleri daha az olması nedeniyle bugün de uygulanmaya devam etmektedir.

Diamond, 1971'de intranazal olarak 2 mm'lik küçük ve keskin osteotom ile gerçekleştirdiği kemik perforasyonu ile lateral osteotomiye tanımlayan kişi olmuştur. Bu yöntemle, intranazal yaklaşımla periost devamlılığı korunmuş ve kemik fragmanlarının aşırı hareketi ise engellenmiştir (47).

Rinoplasti ameliyatlarında cerrah, hastayı iyi değerlendirdikten sonra osteotomi kararı vermelidir. Preoperatif dar kemik duvar yapısına sahip hastalarda osteotomi uygulamamalıdır (47). Rohrich, nazal dorsumun genişliği interkantil

mesafenin %80'inden fazla ise osteotomi yapmayı önermiştir (62).

Osteotomi sırasında kanama ve ödem görülebileceği gibi; enfeksiyon, kanama, anozmi, lakrimal travma, intrakranial hasar, estetik deformite, hava yolunda daralma gibi komplikasyonlar da görülebilir.

Osteotomi yapılan hastalarda, postoperatif ekimoz 1-2 hafta, skleral hemoraji 3-6 hafta, periorbital ödem 2-3 hafta, kemik dorsumdaki ödem 3 ay, kartilaj dorsumdaki ödem ortalama 6 ay, supratipte oluşan ödem 9 ay, tip bölgesinde oluşan ödem ise 12 ay kadar devam edebilir. Bir çok hasta nazal splint tampon çıkarıldıktan sonra tatminkar solunum yapar, fakat 1 hafta kadar süren rebound mukozal ödem çoğu zaman gelişir. Postop burun bölgesindeki uyuşma hissi ise 6 ay kadar devam edebilir (63).

Hasta istekleri referans alındığında, en az travmatik yolla, en iyi sonuçların alınabileceği, osteotomi yapmadan yapılan rinoplasti de son dönemlerin gündem oluşturan konularındandır. Bu yöntemde hump rezeksiyonu ve nadir olarak da medial osteotomi uygulanır. Hızlı iyileşme, postoperatif komplikasyon azlığı, daha doğal sonuç elde edilmesi, solunum sıkıntılarına daha az sebep olması, ikincil operasyonlara kolaylık sağlaması gibi avantajları bulunan tekniğin, büyük eksternal deviasyonları düzeltmemesi, hastanın yeterli derecede memnun kalmaması gibi dezavantajları mevcuttur (47).

En sık sebepleri travma ve geçirilmiş cerrahi olan nazal valv problemlerinin tedavisi valvi etkileyen faktöre göre yapılmalıdır. Nazal valvi etkileyen en önemli patolojilerden dorsal septum deviasyonlarında, serbestleştirici manevralar kıkırdak hafızası nedeniyle tatminkâr olmayabilir. Bu nedenle septal deviasyon tam olarak düzeltilmeli, ayrıca her iki yanına strut greftler destek amacıyla yerleştirilmelidir. Üst lateral kıkırdak çökmesinde de internal nazal valv fonksiyonu bozulabilir ve orta derecede nazal valv çökmesi mevcutsa, spreader greft tek başına çoğu zaman yeterli olur (64). Nazal kemiği kısa olan vakalarda yapılan osteotomiler sonrası nazal kemikler invert olabilir. Çok fazla nazal dorsum ve üst lateral kartilaj eksizyonu, kısa nazal kemik ve yapılan lateral osteotomiler sonrasında internal nazal valvde ciddi çökmeler meydana gelebilir (48). Bu tip hastalarda nazal valv çökmesini engellemek

için spreader greftler osteotomi sonrasında kullanılabilir. Üst lateral kartilaj ile septum arasında web oluşması halinde ise, etkilenen bölgeye kompozit konkal greft ya da mukozal greft konularak nazal valv açılması önerilir (52, 65). Postoperatif nazal stent, gelişebilecek skar kontraktürünü engellenmek için kullanılmalıdır. Kapalı teknikle yapılan rinoplastide interkartilajenöz insizyon, nazal valvde web oluşumunu engellemek için üst lateral kartilajdan 2 mm kadar kaudalden yapılmalıdır. Mutlaka osteotomi yapmak gerekli ise nazal valv spreader greftler konularak desteklenmelidir.

Septum cerrahisi planlandığında gereğinden fazla septum eksize edilmemeli, deviasyonun olduğu bölge eksize edilmelidir. Tüm operasyonlarda destek amaçlı septum anteriorunda ve kaudalinde 8-10 mm kalınlığında 'L' strut bırakılmalıdır (66).

Rinoplastide Kullanılan Graftlerin Sınıflandırılması

Rinoplastide çok farklı tipte greftler kullanılabilir. İdeal bir greftin; kimyasal olarak inaktif, kolaylıkla şekillendirilebilen, yerine konduğu ya da eklendiği yapının renk, direnç benzeri özellikleri ile uyumlu, travma, enfeksiyon ve atılmaya karşı dirençli, kolaylıkla elde edilebilir, yine kolaylıkla çıkarılabilir, steril edilebilir, rezorpsiyonu az, kaymayan ve yer değiştirmeyen bir materyal olması istenir (67). Rinoplastide kullanılan greftler; otogreft kartilajın doğranıp, alloprotein bir materyal olan metilsellüloza sarıldığı 'Türk Lokumu' greftini de eklemek şartıyla otogreftler, homogreftler, alloplastik materyaller olmak üzere sınıflandırılabilir (68). Aşağıdaki tabloda ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 1: Rinoplastide kullanılan greftler

Rinoplastide kullanılan greftler		
Otogreft Materyalleri	Homogret Materyalleri	Alloplastik Materyaller
Rijit Materyaller • Kartilaj ○ Septal ○ Kostal ○ Aurikular • Kemik ○ Kranyal ○ İliak ○ Nasal (İnf. Konka, Etmoid kemik) Yumuşak Materyaller • Temporal Fasya • Fasya Lata	Rijit Materyaller • Işınlanmış Kostal Kartilaj • Işınlanmış Sklera Yumuşak Materyaller • Aselüler Dermis (Alloderm)	Polimer • Silikon • Poliethilin • Politetrafluoro etilen (PTFE) • Poliesterler • Poliamidler Rezorbe Olabilen Materyaller • Sütür • Metilselüloz • Gelfoam

Tüm greft materyalleri aynı özelliği göstermez, bazı avantaj ve dezavantajlara sahiptirler. Otograft, homogreft ve allogreftlerin avantaj ve dezavantajları aşağıdaki tabloda listelenmiştir (68).

Otogreftlere karşı immünolojik cevap hiç oluşmaz. Septum ve auriküler kartilaj neredeyse tüm ideal greft özelliklerine sahiptir. Kostal kartilajın alınma zorluğu, skar oluşması ve yaşlılarda kemikleşmeye bağlı kullanılamama ve zamanla eğilme gibi olumsuzlukları mevcuttur. Temporal kas fasyası, ince deri yapısına sahip olanlarda dorsum düzensizliklerini çok iyi kamufle eder (69).

Işınlanmış kosta ve alloderm fabrikasyonla üretilmiş homogreftler olması nedeniyle, otogreftlerden maliyet olarak yüksektir ve rezorpsiyon riski de fazladır.

Işınlanmış kostal kartilajın donör sahada skar olmaması, cerrahi sürede kısılma ve işlenme kolaylığı olmasının yanında, eğilme riski bunda da mevcuttur. Alloderm daha çok dolgu materyali olarak ve kamuflej amaçlı olarak kullanılır (69).

Tablo 2: Rinoplastide kullanılan greftlerin avantaj ve dezavantajları

	Otogreft Materyalleri	Homogret Materyalleri	Alloplastik Materyaller
Avantajları	Biyouyumluluk Dayanıklılık (kemik) Kontür verilebilme (kartilaj) Kamuflaj yapabilme (fasya)	Biyouyumluluk Dayanıklılık (kemik) Kontür verilebilme (kartilaj) Kamuflaj yapabilme (fasya, alloderm) Donör saha morbiditesi yok Sınırsız materyal Cerrahi süresini kısaltma	Dayanıklılık Elastikiyet Sağlamlık Donör saha morbiditesi yok Sınırsız materyal Cerrahi süresini kısaltma
Dezavantajları	Donör saha morbiditesi Hafıza (kartilaj) Rezorpsiyon Sınırlı materyal Eğilme Yer değiştirme Cerrahi süresini uzatma	Artmış rezorpsiyon Eğilme (kartilaj) Atılma Yüksek enfeksiyon riski Yüksek maliyet İmplant ve hasta güvenliği ile ilgili problemler	Yüksek Atılma Yüksek enfeksiyon riski Yüksek maliyet

Allogreftler genellikle nazal dorsumda, yapısal desteğin önceki cerrahilerde bozulduğu ve diğer otogreft materyalleri tükenmiş ise tercih edilirler. Gore-Tex ve Medpore polimer ve delikli yapıya sahiptir. Atılma riskleri en düşük ve en stabil biyomateryaller olarak bilinmektedirler. Gore-Tex kolayca şekillendirilebilir, katlanabilir, dokuların kendi içerisine büyümesine izin veren bir yapıya sahiptir. Medpore katlanma özelliği dışında Gore-Tex ile benzer özelliklere sahiptir, fakat sert yapısı ile destek yapısı oluşturmada Gore-Tex'den üstündür. Medpore'un doku altından hissedilebilmesi ve çıkartmadaki zorluk dezavantajlarını oluşturur. Enfeksiyon ve atılma riskleri de mevcuttur. Silikonun da yüksek atılma riski dışındaki özellikleri Medpore ve Gore-Tex'e benzer, bu nedenle kalın deri yapısına sahip kişilerde kullanılması önerilir. Mersilen mesh de benzer amaçlar için kullanılır, fakat çıkarılması ve rezorbsiyonu oldukça güçtür (69).

Rinoplastide kullanılan greft materyallerinin komplikasyonlar açısından karşılaştırmalı tablosu aşağıda sunulmuştur (68).

Tablo 3: Rinoplastide kullanılan greft materyallerinin komplikasyon riskleri

	Rezorpsiyon	Eğilme	Enfeksiyon	Atılma	Cilt Değişikliği	Destek
Kartilaj	+	+	Düşük	-	-	İyi
Kemik	++	+	Düşük	-	-	Rijit
Homogreft	+++	+	+++	-	-	İyi
Alloderm	++++		Düşük	Düşük	-	Yok
Silikon	-	-	+	+++	+	Rijit
Medpor	-	-	Düşük	-	-	Rijit
Gore-Tex	-	-	++	Düşük	+	Ağ
Mersilen	-	-	++	-	-	Ağ
Prolen	-	-	Düşük	-	-	Ağ



3. MATERİYAL VE METOD

Etik Kurul

Çalışma için, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 24.12.2019 tarih ve 2019-09 nolu toplantısında, 19/19 nolu kararı ile — “Tavşanlarda nazal kemik kırıklarının/defektlerinin ve cilt flebinin intraoperatif nano-mineralize matriks (kollajen+mineral seramik) uygulanması sonrası iyileşme sonuçlarının değerlendirilmesi” başlıklı eksperimental tez çalışmasının onayı alınmıştır. Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğünce 2019/091 proje numarası ile desteklenmiştir.

Çalışma Planı

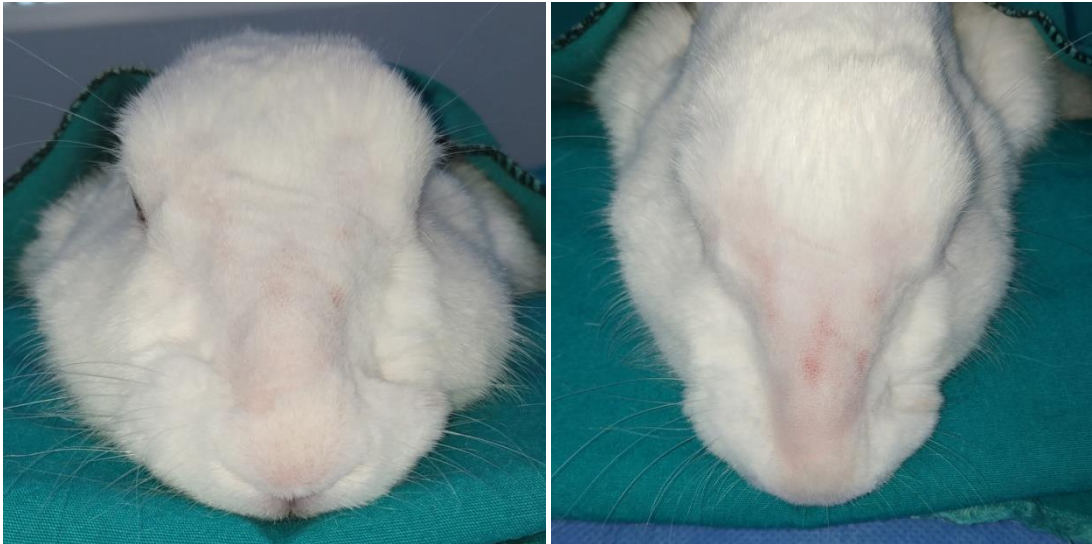
Çalışma, Ocak 2020 ve Mart 2020 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışmamız, 2,5-3,5 kg arasında, 1'i ön çalışma ve 8'i çalışma olmak üzere, 9 adet albino Yeni Zelanda erkek tavşanı üzerinde yapıldı. Büyüme faktörlerinin çalışma parametrelerini etkilememesi için 14-16 haftalık genç erişkin tavşanlar kullanıldı. Hayvanların oluşabilecek stresini azaltmak için uygun fiziksel koşullar oluşturuldu. Çalışmaya dahil olan tüm hayvanlar sıcaklığı $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 'de, nemi %60-70 oranında korunan ve 12 saat aydınlık-12 saat karanlık periyotlara sahip, standart laboratuvar koşullarında barındırıldı. Tüm hayvanlar standart tavşan yemi ve su ile beslendi. Çalışma boyunca hayvanlara herhangi bir kısıtlama uygulanmadı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu protokolü uygulandı. Her hayvanda 2 adet nazal kemik bulunduğu için sağ nazal kemik kontrol, sol nazal kemik ise deney grubu olarak planlandı. Çalışma; cerrahi öncesi ölçümleri ve fotoğrafların çekilmesi, cerrahi, cerrahi sonrası iyileşme dönemi, deney sonuçlarının ölçülmesi ve histopatolojik örnekleme, deneyin sonlandırılması basamaklarını içerdi.

Cerrahi öncesinde genel anestezi altında hem kontrol, hem de deney grubunda deneklerin frontal, lateral, 45 derece oblik ve dorsal fotoğrafları çekildi. Dorsal yükseklik medial kantus esas alınarak ölçüldü ve kaydedildi.

Cerrahi Yöntem

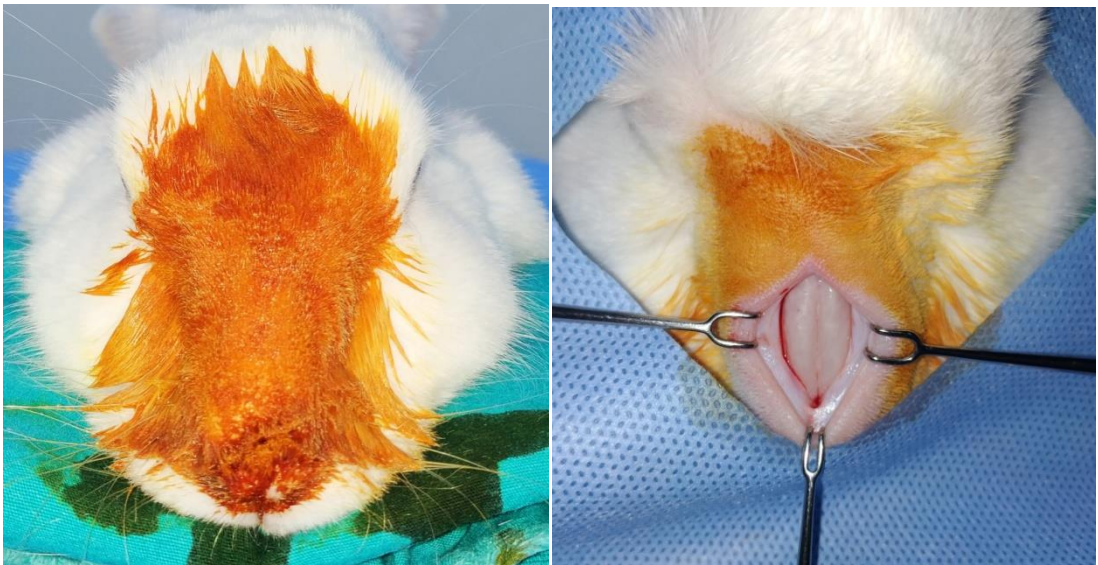
Operasyonu planlanan hayvanların beslenmeleri bir gece önceden kesildi. Tüm hayvanlar operasyon öncesi genel anestezi amacıyla 50 mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ve 5mg/kg ksilazin (Rompun, Bayer, Almanya) intramusküler (İM) tavşanların arka bacağına, m.semitendinosus ve m.semimembranosus arasına olacak şekilde olarak uygulandı.

Cerrahi alan içerisindeki nazal dorsum tüyleri traş makinası yardımıyla traş edildi. Antiseptik solüsyonu (BATTICON® Adeka ilaç ve Kim. Ür. San. ve Tic. A. Ş. Maslak/İstanbul/TÜRKİYE) ile cerrahi alanın temizliği yapıldı. Takiben cerrahi alana %1 lidokain hidroklorid+1:200000 epinefrin içeren lokal anestezik (Jetokain Adeka ilaç ve Kim. Ür. San. ve Tic. A. Ş. Maslak/İstanbul/TÜRKİYE) yapıldı ve burun uzun hattına paralel, orta hattan yaklaşık 2 cm'lik kesi yapıldı. Kesi hatlarının her iki ucu eleve edilerek, uzatılarak burun sırtı ve her iki nazal kemik ortaya konulacak şekilde flep kaldırıldı. Her iki nazal kemik orta hattında 5x10 mm ölçülerinde kemik uzun aksına paralel, ince uçlu kesici tur yardımı ile kesilerek defekt alanı oluşturuldu. Bu aşamadan sonra kontrol grubu ve deney grubu işlemleri farklılık oluşturdu.





Resim 1: Preoperatif ön-üst, sağ-sol lateral ve oblik fotoğraflar



Resim 2: Preoperatif batikon uygulaması, kesi sonrası nazal kemiklerin ortaya konması

Deney grubunda; defekt alanına ve burun kemiği üzerine, subperiostal alana nano-mineralize matriks (SBM® Science & BioMaterials Lourdes/France) yerleştirildi. Flep tekrar eski yerine, nano-mineralize matriks üzerine gelecek şekilde yatırılarak, kesi hattı primer 4.0 vikril ile suture edildi.

Kontrol grubunda ise, defekt hattı ve subperiostal alana herhangi işlem yapılmadan, flep tekrar eski yerine yatırılarak, kesi hattı primer 4.0 vikril ile suture edildi.



Resim 3: Nazal kemiklerde defekt oluşturulması, deney tarafına nano-mineralize matriks yerleştirilmesi, postoperatif sutureasyon aşamaları

Cerrahi sonrası iyileşme döneminde parasetamol (2 mg/ml içme suyuna katarak) ve ksilazin (5 mg/kg tek doz) ile analjezi sağlandı. Enfeksiyonu önlemek için bir antibiyotik; Enrofloxacin 5-10 mg/kg IM, ilk üç gün boyunca 12 saatte bir, daha sonra içme suyuna 100 mg/l eklenerek, toplam 14 gün boyunca verildi. Hayvanlar genel durum ve varsa ölüm oranları değerlendirildi.

28 gün sonra tüm tavşanların interkantale mesafeleri ölçüldü, ön yan, lateral oblik ve verteks fotoğrafları çekildi. Ardından tüm denekler yüksek doz anestezi verilerek kurban edildi. Çıkarılan spesmenler %10 formaldehit solüsyonu içinde saklandı.

Histolojik İnceleme Yöntemi

Histopatolojik inceleme Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniğinde yapıldı. Her iki nazal kemik bölgesindeki dokular ayrı ayrı incelendi.

Alınan doku örnekleri oda sıcaklığında %10 nötral tamponlu formaldehitte 72 saat tespit edildi. Ardından %10'luk formik asitte dekalsifiye edildi. Rutin ışık mikroskobu takibi için ışık mikroskobu takip cihazına (Leica TP 1020) alındı. Takip cihazında dehidratasyonu sağlamak için artan konsantrasyonlarda alkollerden (%70, %80, %90, %96 ve %100'lük) geçirildi. Şeffaflandırma için Xylol'den geçirildikten sonra parafine alıştırıldı ve parafin istasyonunda parafine gömüldü. Elde edilen parafin bloklardan 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Deparafinizasyon için kesitler bir gece etüvde bekletildi. Ardından kesitler Hematoksilen-Eosin'le boyandı ve ışık mikroskobu (Nikon Eclipse 80i Tokyo, Japan) ile incelendi ve görüntüler dijital kamera ile bilgisayar ortamına aktarıldı.

Işık mikroskobu altında her örneğe ait kesitler; ayrı ayrı akut inflamasyon, kronik inflamasyon, vaskülarizasyon, fibrozis ve yabancı cisim reaksiyonu, kemik proliferasyonu, kemik/kemik ve kemik/periost flebi arası dokunun karakteri ve yeni oluşan iyileşme dokusunun hücre yapısı açısından araştırıldı ve karşılaştırıldı.

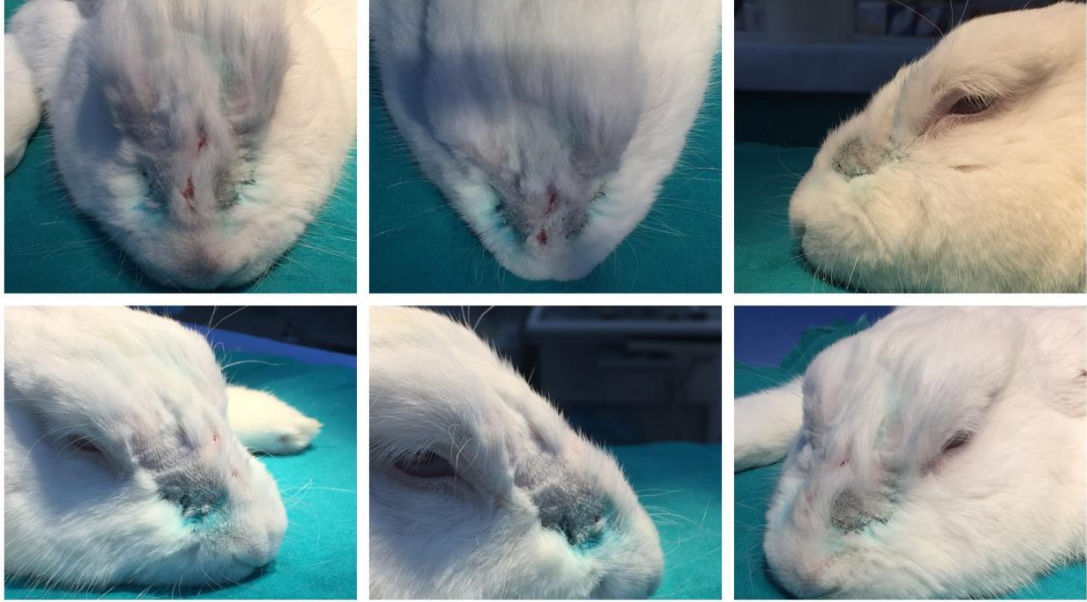
İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS versiyon 23.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) paket programı ile analiz edildi. Kontrol ve deney grubundaki patolojik değişikliklerin karşılaştırılması Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelendi. p değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi.

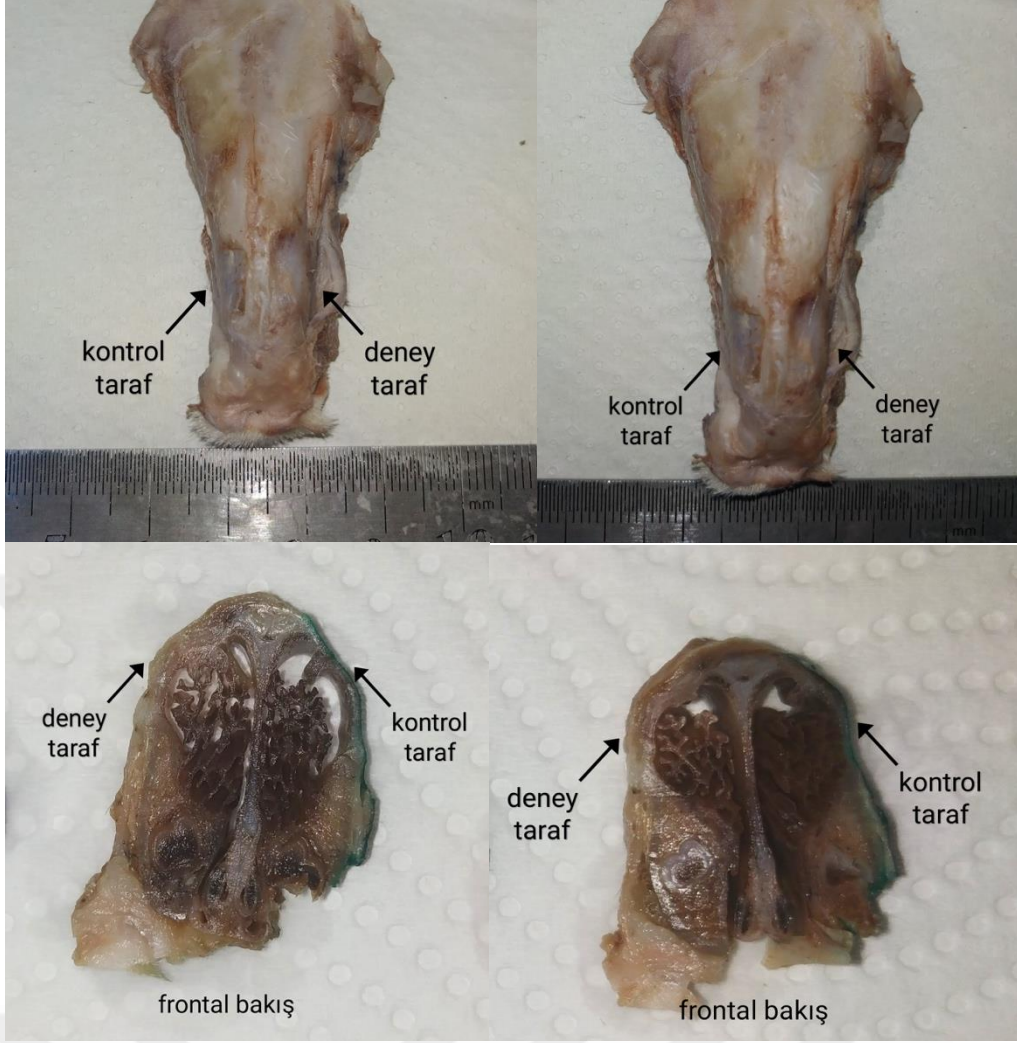
4. BULGULAR

Makroskopik Bulgular

Tüm hayvanların, postoperatif 28. gün sakrifiye etmeden önce interkant al mesafeleri ölçüldü. Tüm hayvanlarda preoperatif değerlere eşit olarak bulundu. İmplant atılması izlenmedi. Hiçbir grupta greft ya da flebin yerinden kaydığı gözlenmedi. Palpasyonla yapılan muayenede deney grubunda, kontrol grubuna göre defekt alanında daha fazla dolgunluk ve sertlik izlendi. Her iki grubun palpasyonunda krepitasyon saptanmadı. Tüm hayvanların yara iyileşmesi iyi olarak değerlendirildi. Sakrifiye edildikten sonra yapılan disseksiyon sonrası deney ve kontrol grupları arasında vaskülarizasyon, fibrozis ve renk değişikliği açısından belirgin bir fark izlenmemiş olup, deney tarafında defekt alanında daha kalın periost reaksiyonu ve daha kalın yeni kemik oluşumu izlendi. Hem kontrol grubunda defekt üstü periost ve yumuşak dokunun, hem de deney grubunda periost, yumuşak doku ve greftin alıcı kemik doku ile tam uyduğu ve sıkı bir bağlantı kurduğu görüldü.



Resim 4: Postoperatif 28. gün



Resim 5: Postoperatif makroskopik inceleme

Mikroskopik Bulgular

Deney hayvanlarının nazal kemik ve çevre dokularındaki histopatolojik değişiklikler, hazırlanan preparatlarla ışık mikroskopisi altında incelendi.

Işık mikroskopisinde elde edilen bulgular aşağıda açıklanmıştır.

Kontrol Grubu Mikroskopik Bulguları

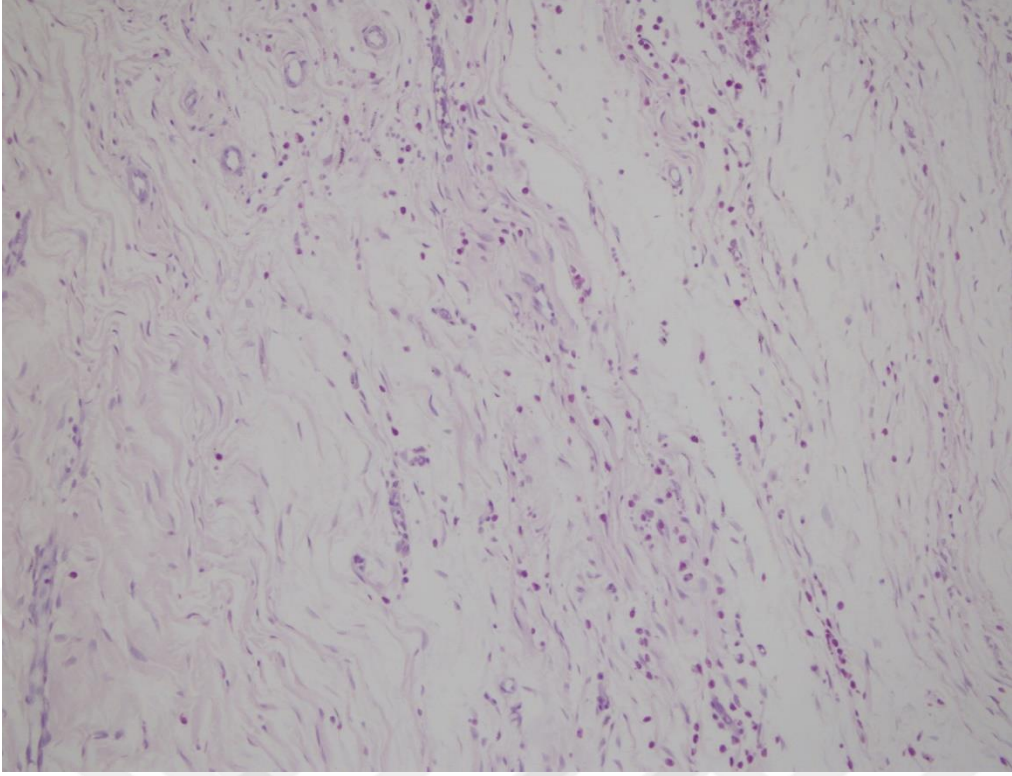
Tüm kontrol gruplarında defekt alanı kemik doku ve üzerindeki yumuşak doku ayrı ayrı incelendi. Histolojik kesitler nazal kemik ve defekt uzun hattına dik olarak, tüm nazal kemik ve yumuşak doku kesitini içerecek şekilde alındı.

Defekt alanı ve üzerindeki yumuşak doku materyalleri, ayrı ayrı akut inflamasyon, kronik inflamasyon, vaskülarizasyon, fibrozis, boş lakün segmenti ve hiposelülarite, yabancı cisim reaksiyonu ve yeni kemik yapımı açısından değerlendirildi. Kontrol grubunda defekt alanında ve defekt üstü yumuşak dokuda yedişer örnekte akut inflamasyon yanıtı saptanmadı, diğer iki örnekte akut inflamasyon mevcuttu. Kronik inflamasyon bulguları 7 örnekte bulunmazken, 2 örnekte saptandı. Vaskülarizasyon tüm örneklerde saptandı. Fibrozis 6 örnekte saptanmazken, 3 örnekte saptandı. Yabancı cisim reaksiyonu 8 örnekte saptanmazken, 1 örnekte saptandı. Yeni kemik çoğalması 6 örnekte saptanırken, 3 örnekte saptanmadı. Boş lakün segmenti ve hiposelülarite hiç bir örnekte saptanmadı.

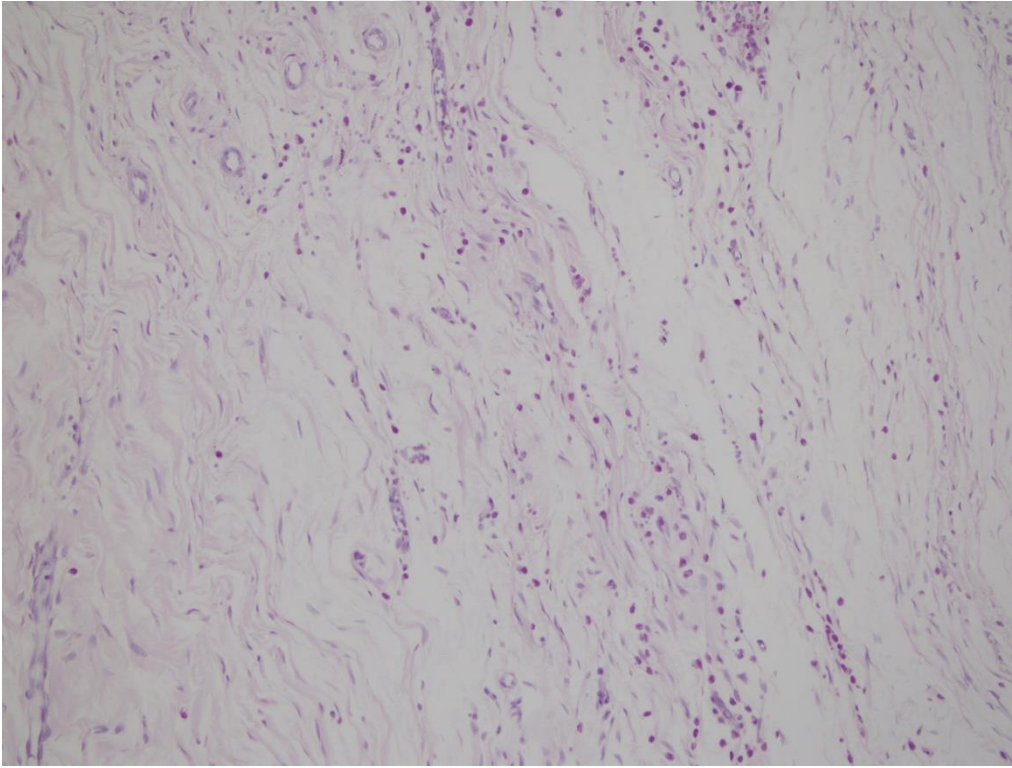
Deney Grubu Mikroskopik Bulguları

Tüm deney gruplarında defekt alanı kemik doku ve üzerindeki yumuşak doku ayrı ayrı incelendi. Histolojik kesitler nazal kemik ve defekt (greft) uzun hattına dik olarak tüm nazal kemik ve yumuşak doku kesitini içerecek şekilde alındı.

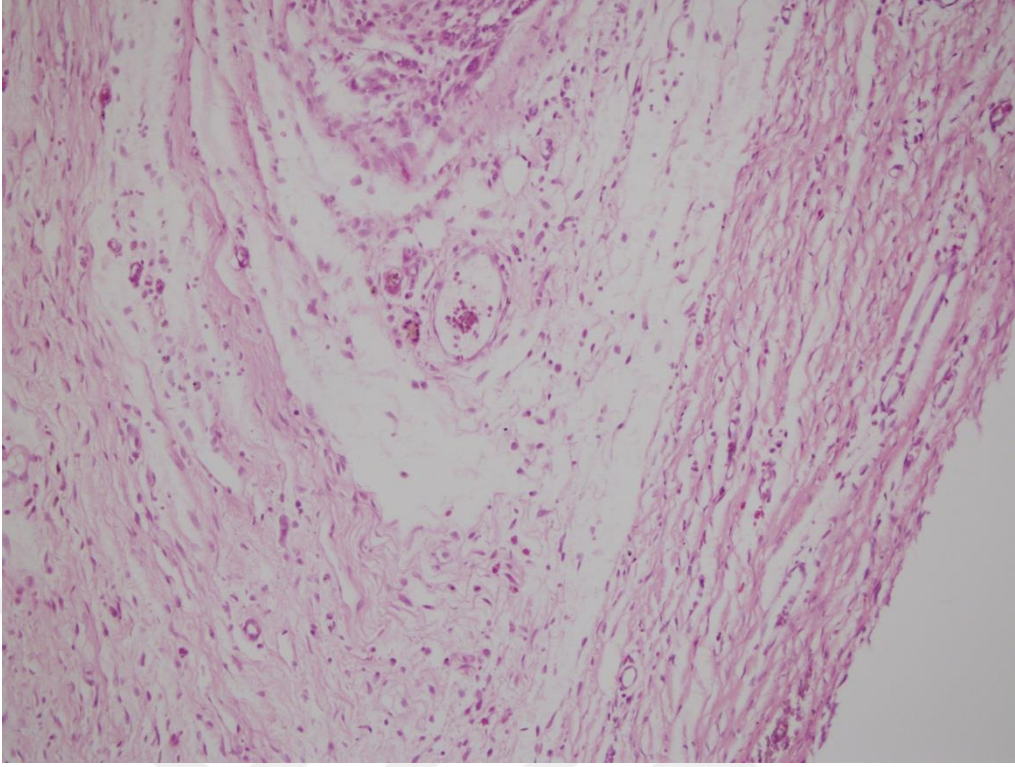
Defekt alanı ve üzerindeki yumuşak doku materyalleri, ayrı ayrı akut inflamasyon, kronik inflamasyon, vaskülarizasyon, fibrozis, boş lakün segmenti ve hiposelülarite, yabancı cisim reaksiyonu ve yeni kemik yapımı açısından değerlendirildi. Deney tarafı defekt alanında ve defekt üstü yumuşak dokuda yedişer örnekte akut inflamasyon yanıtı saptanmadı, diğer iki örnekte akut inflamasyon mevcuttu. Kronik inflamasyon bulguları 4 örnekte gözlenmezken, 5 örnekte saptandı. Vaskülarizasyon tüm örneklerde saptandı. Fibrozis 3 örnekte saptanmazken, 6 örnekte saptandı. Yabancı cisim reaksiyonu 6 örnekte saptanmazken, 3 örnekte saptandı. Yeni kemik çoğalması tüm örneklerde saptandı. Boş lakün segmenti ve hiposelülarite 8 örnekte saptanmazken, 1 örnekte saptandı.



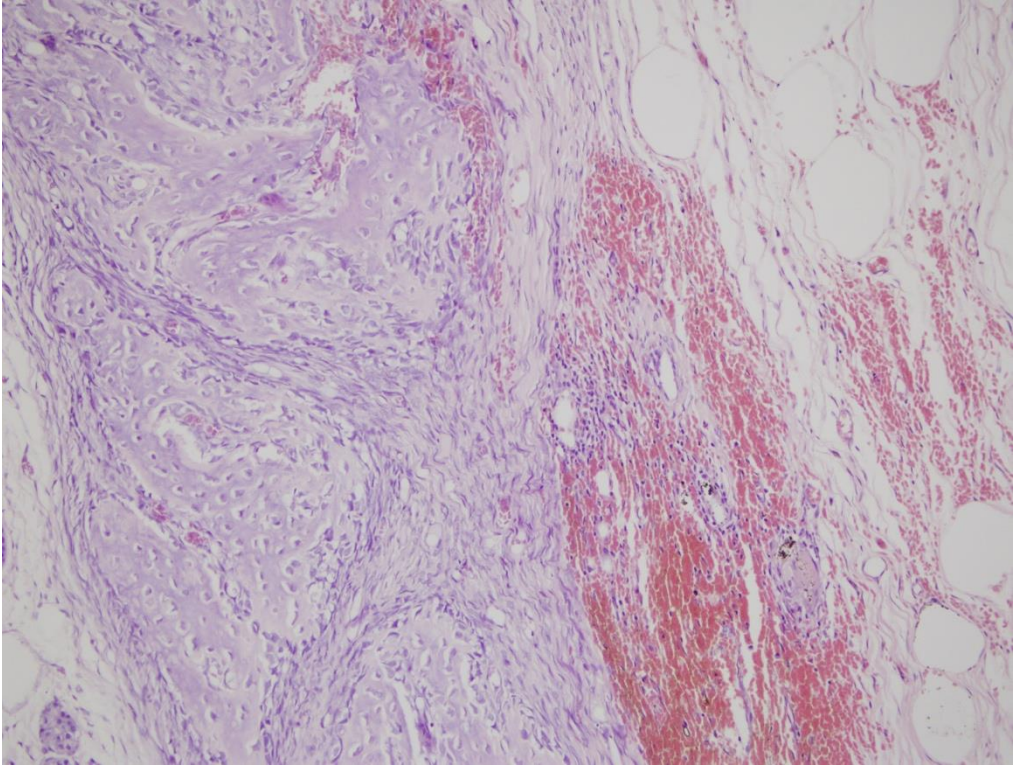
Resim 6: Kontrol grubu defekt alanı akut inflamasyon (H&E, X200)



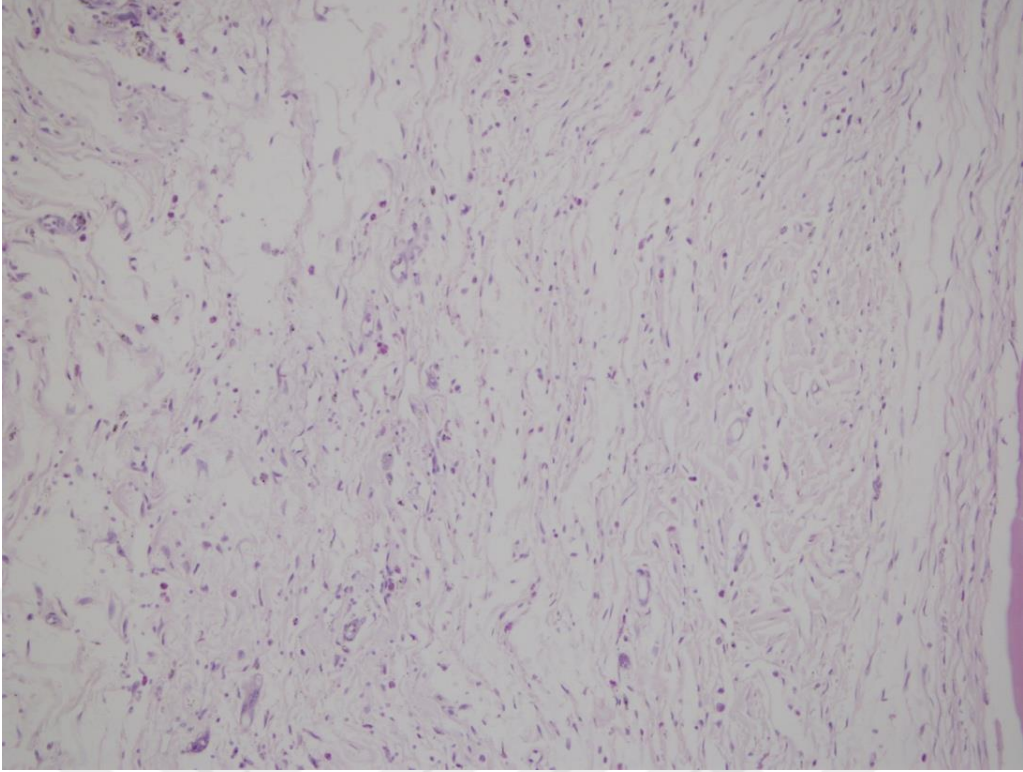
Resim 7: Kontrol grubu defekt üstü yumuşak doku akut inflamasyon (H&E, X200)



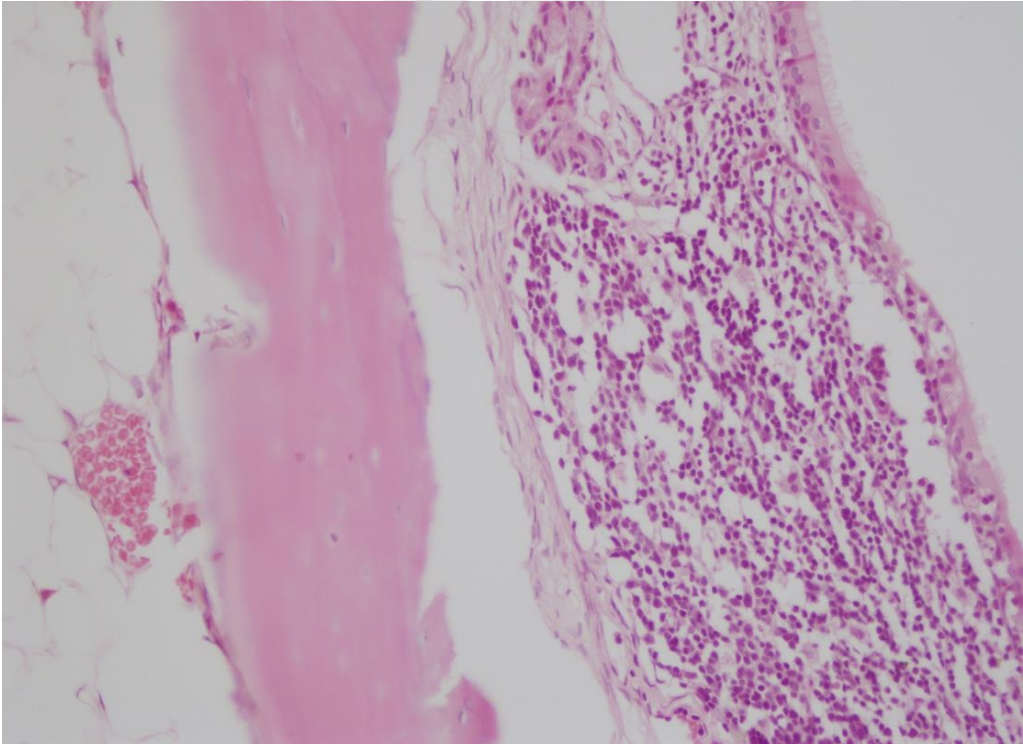
Resim 8: Deney grubu defekt üstü yumuşak doku akut inflamasyon (H&E, X200)



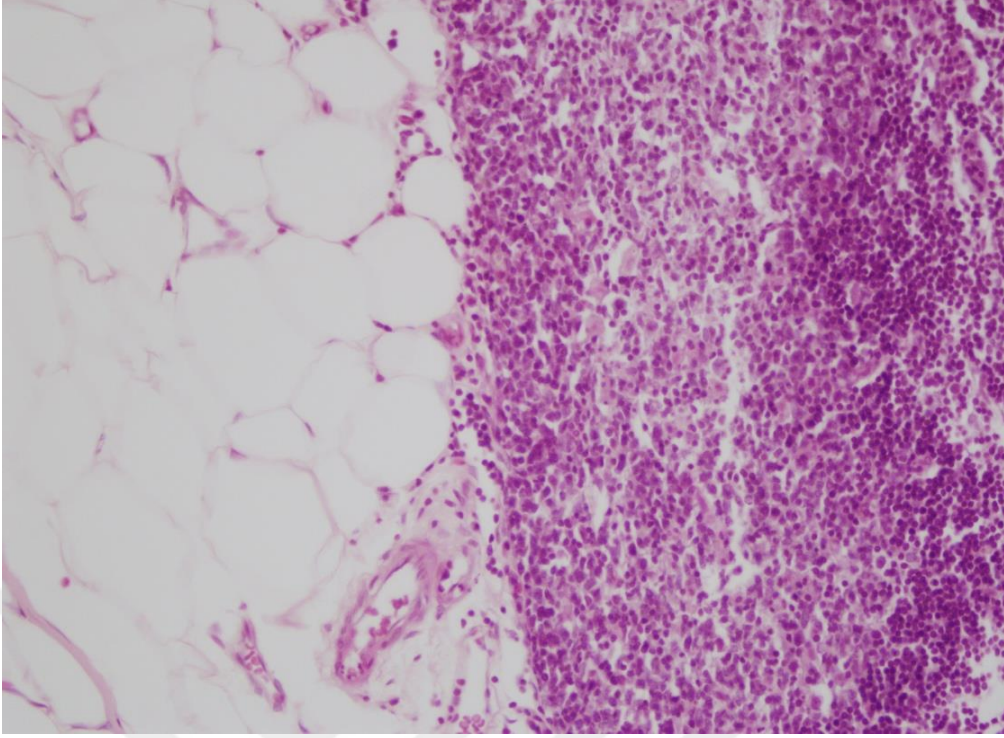
Resim 9: Kontrol grubu defekt alanı kronik inflamasyon (H&E, X200)



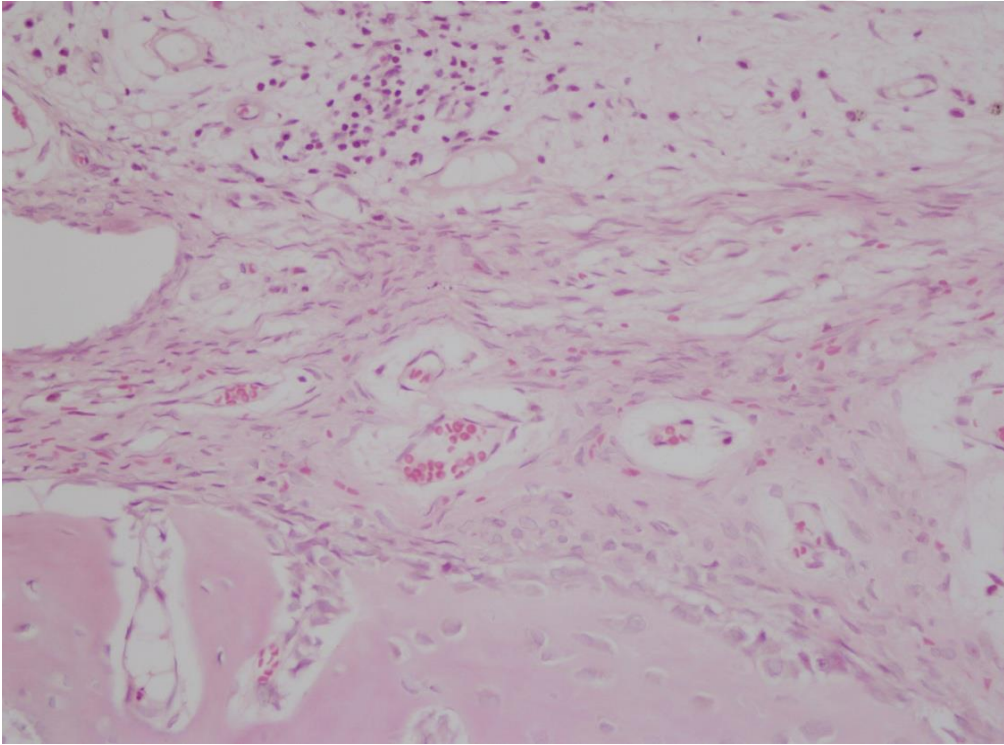
Resim 10: Kontrol grubu defekt üstü yumuşak doku kronik inflamasyon (H&E, X200)



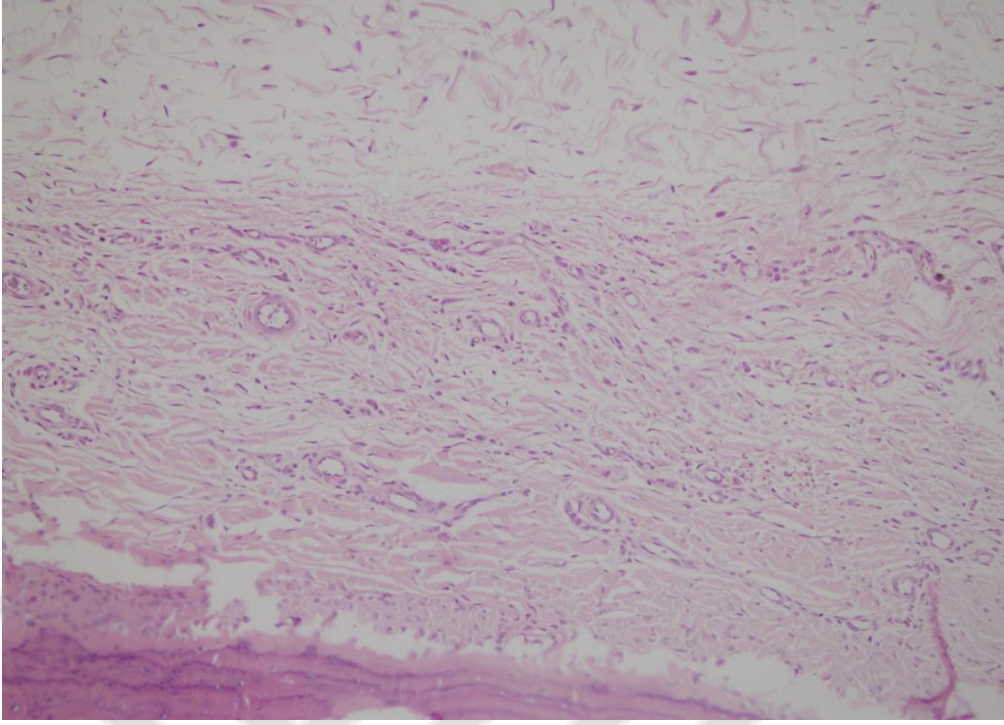
Resim 11: Deney grubu defekt alanı kronik inflamasyon (H&E, X200)



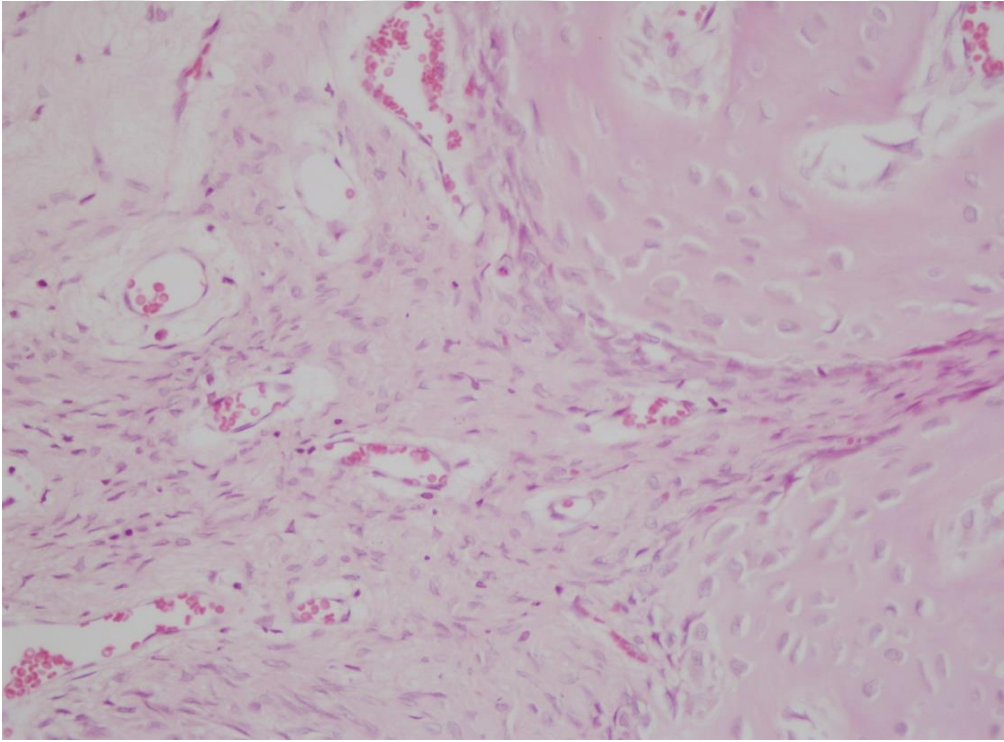
Resim 12: Deney grubu defekt üstü yumuşak doku kronik inflamasyon (H&E, X200)



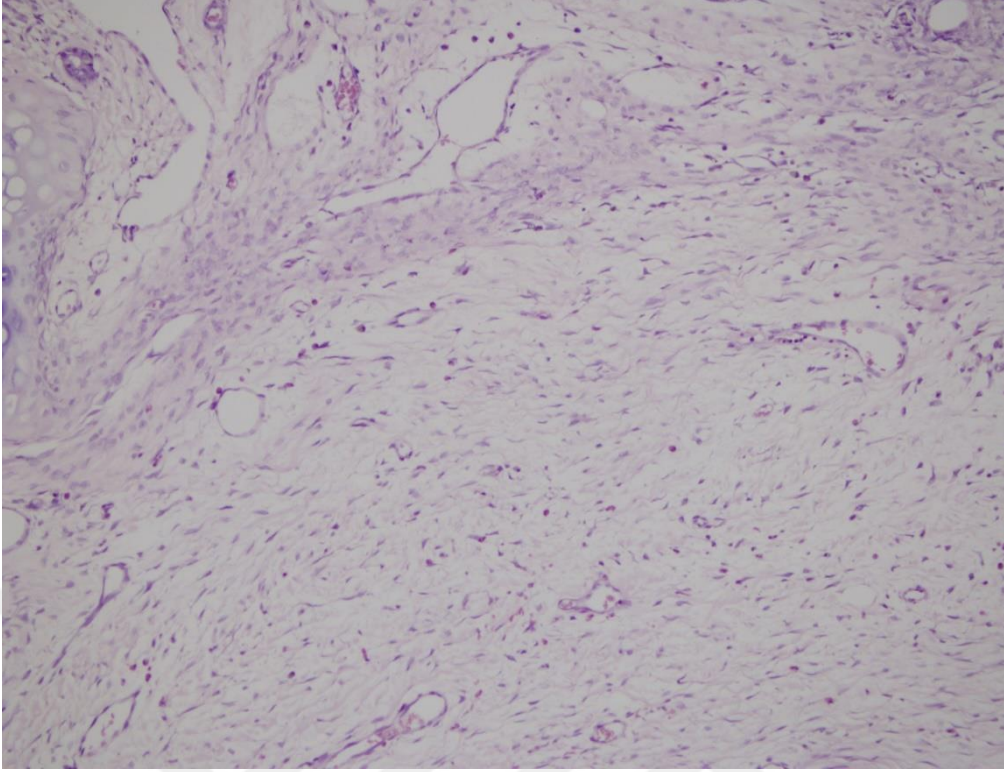
Resim 13: Kontrol grubu defekt alanı vasküler proliferasyon (H&E, X200)



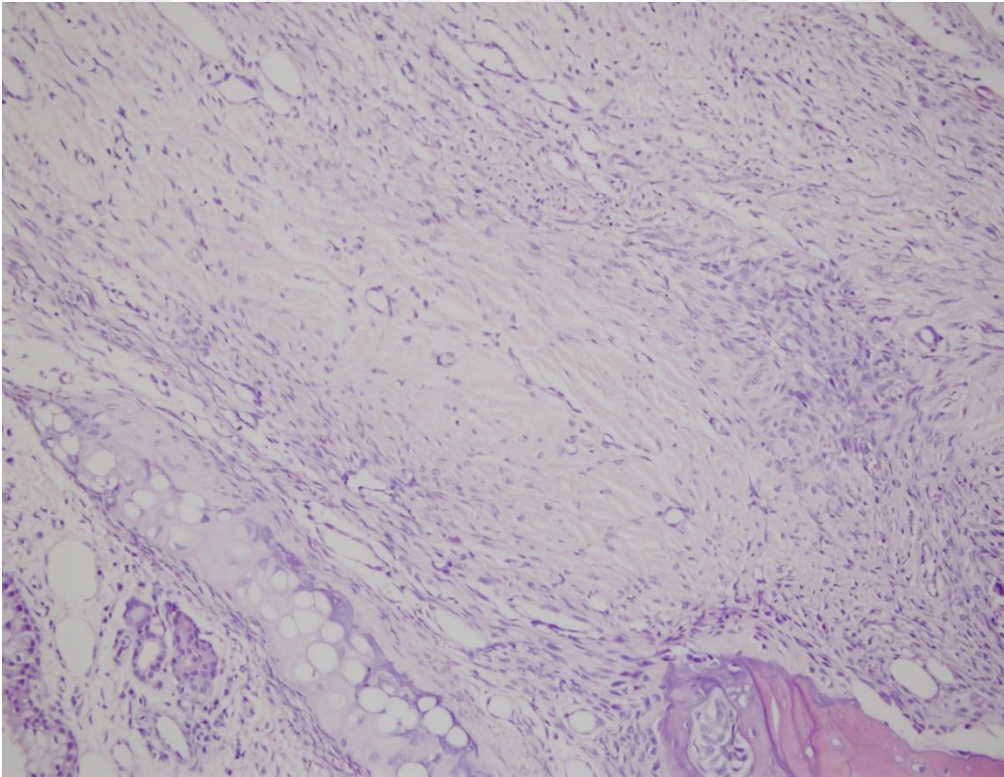
Resim 14: Kontrol grubu defekt üstü yumuşak doku vasküler proliferasyon (H&E, X200)



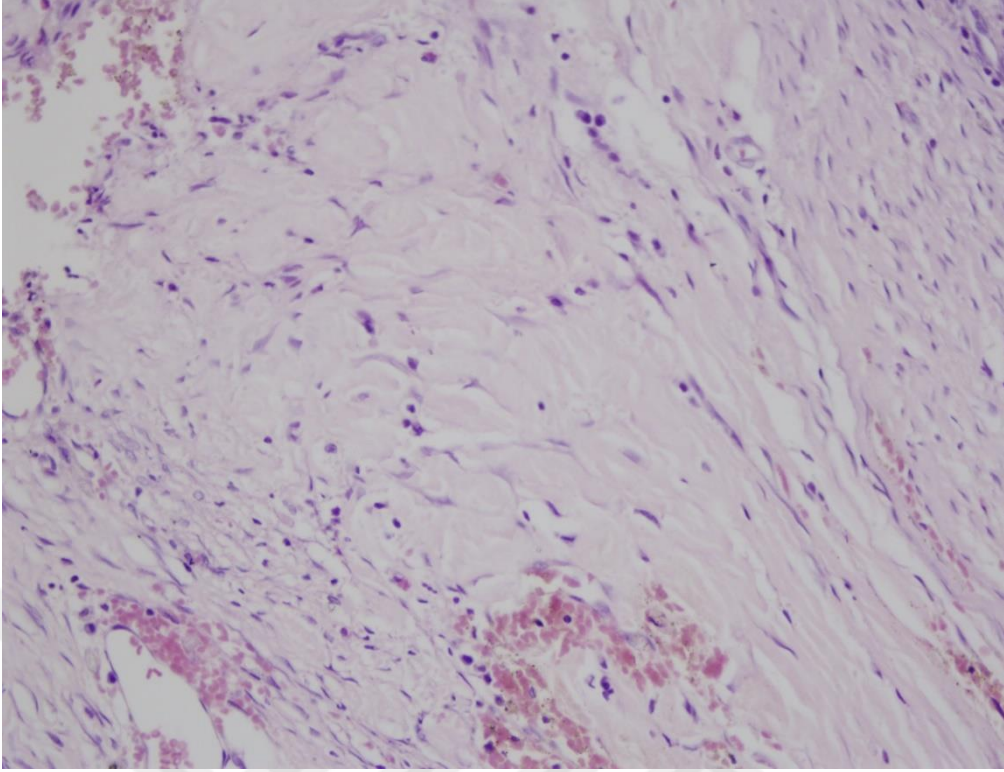
Resim 15: Deney grubu defekt alanı vasküler proliferasyon (H&E, X200)



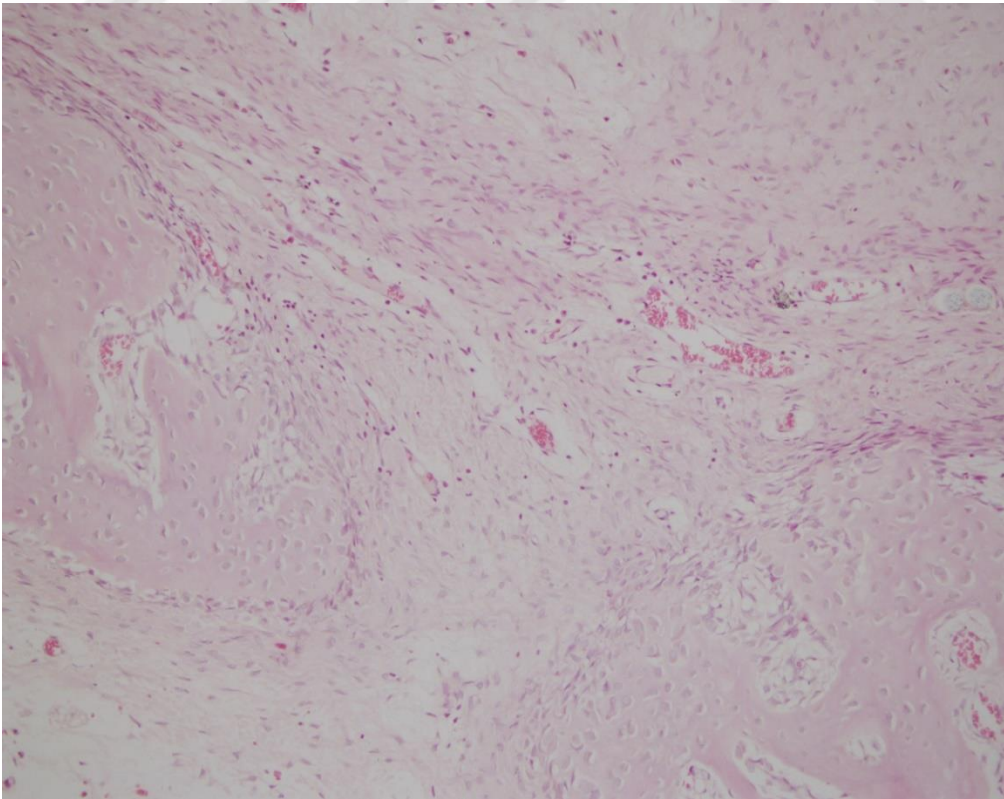
Resim 16: Deney grubu defekt üstü yumuşak doku vasküler proliferasyon (H&E, X200)



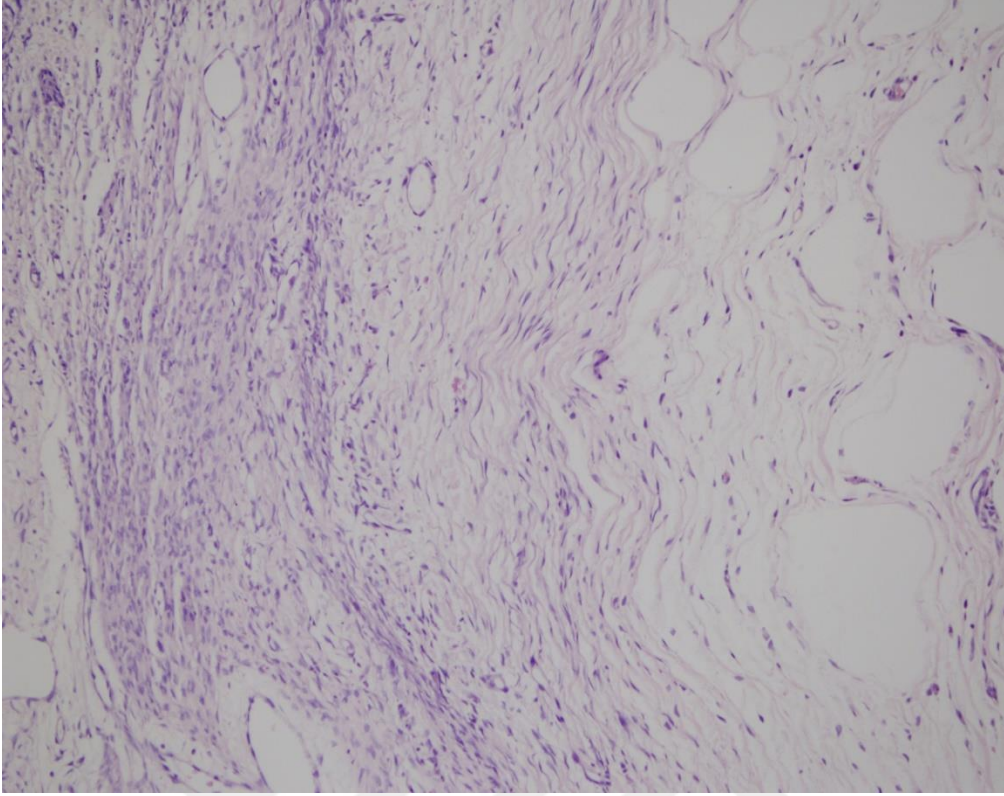
Resim 17: Kontrol grubu defekt alanı fibrozis (H&E, X200)



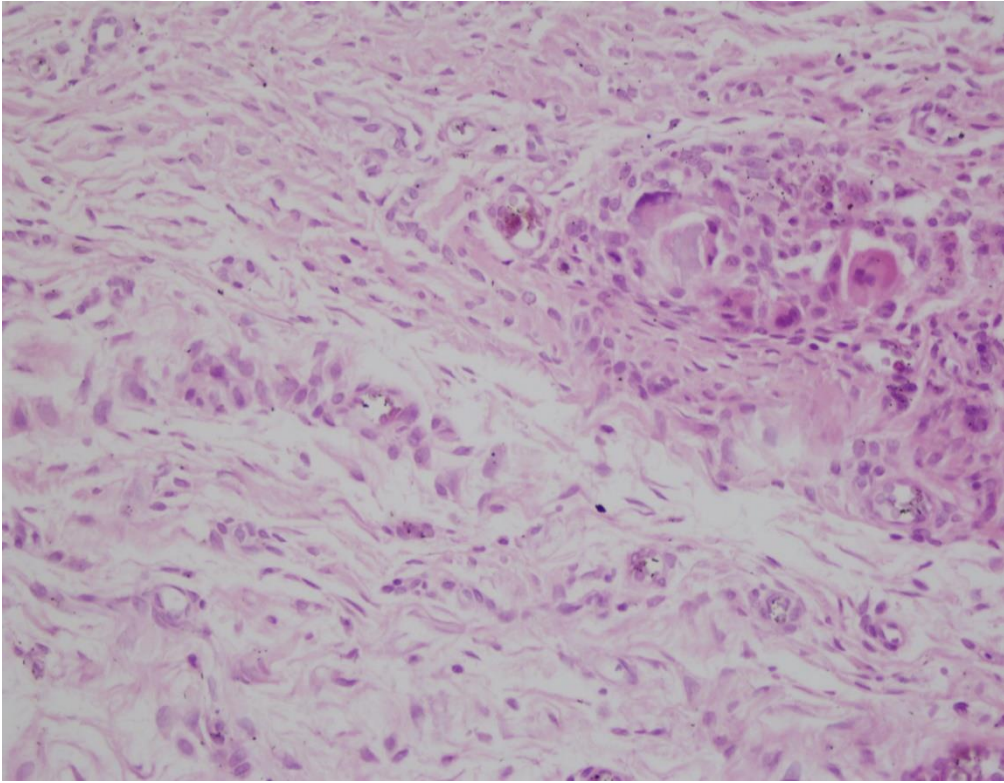
Resim 18: Kontrol grubu defekt üstü yumuşak doku fibrozis (H&E, X400)



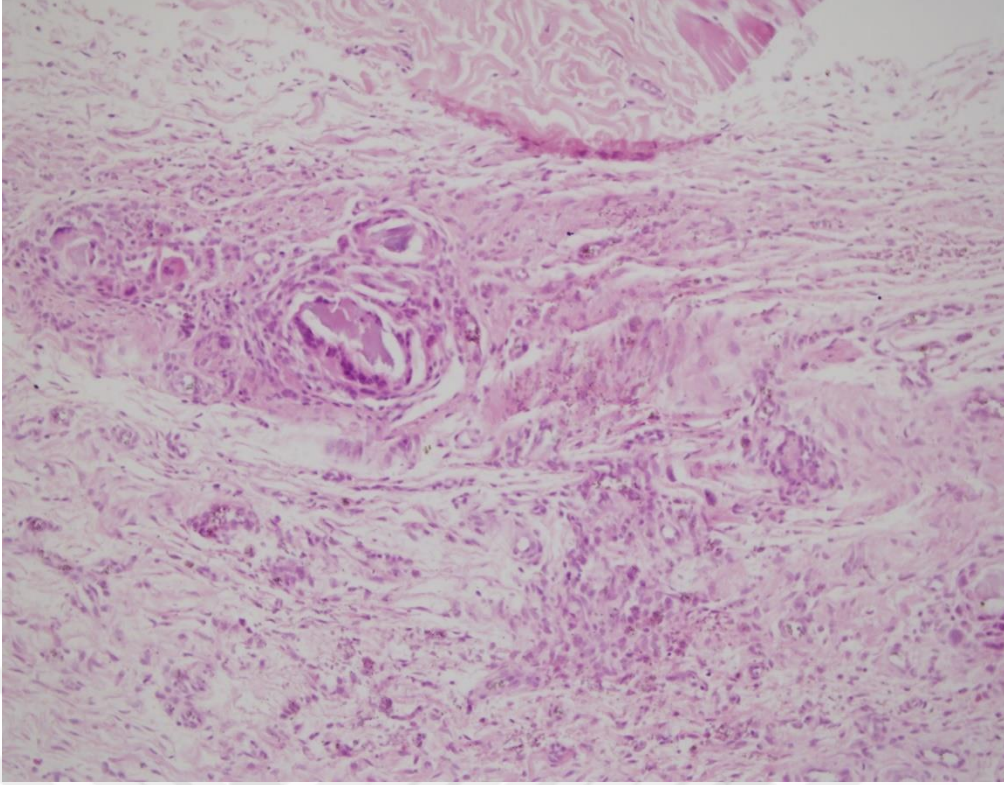
Resim 19: Deney grubu defekt alanı fibrozis (H&E, X200)



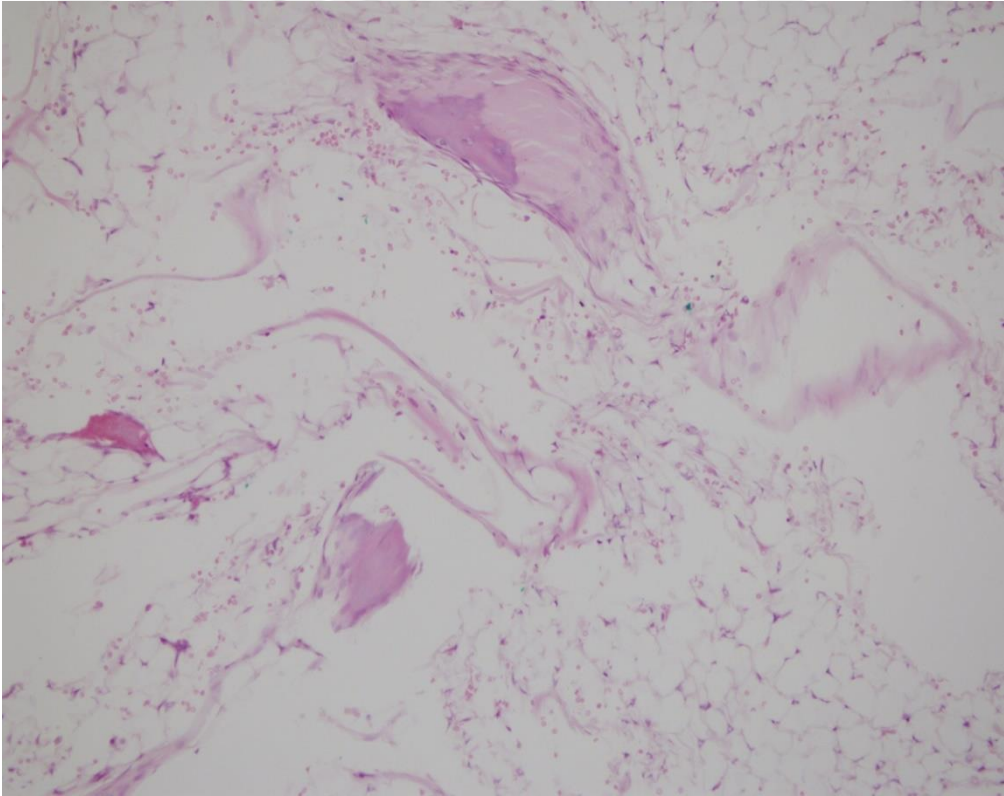
Resim 20: Deney grubu defekt üstü yumuşak doku fibrozis (H&E, X200)



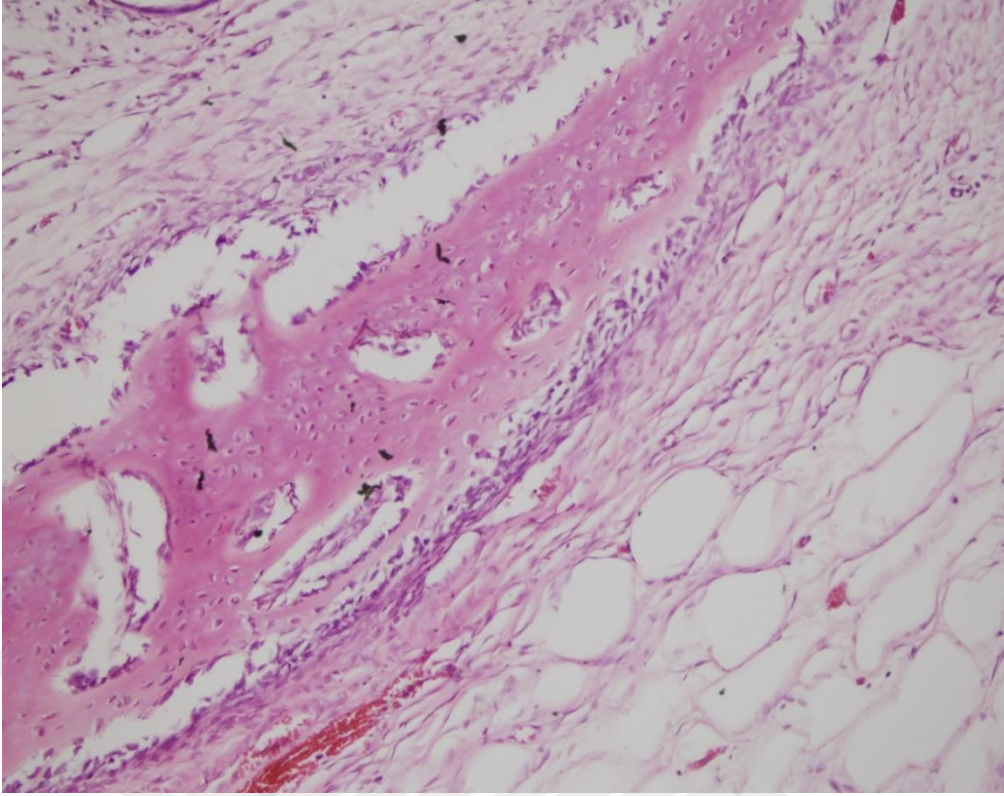
Resim 21: Kontrol grubu defekt üstü yumuşak doku yabancı cisim reaksiyonu (H&E, X200)



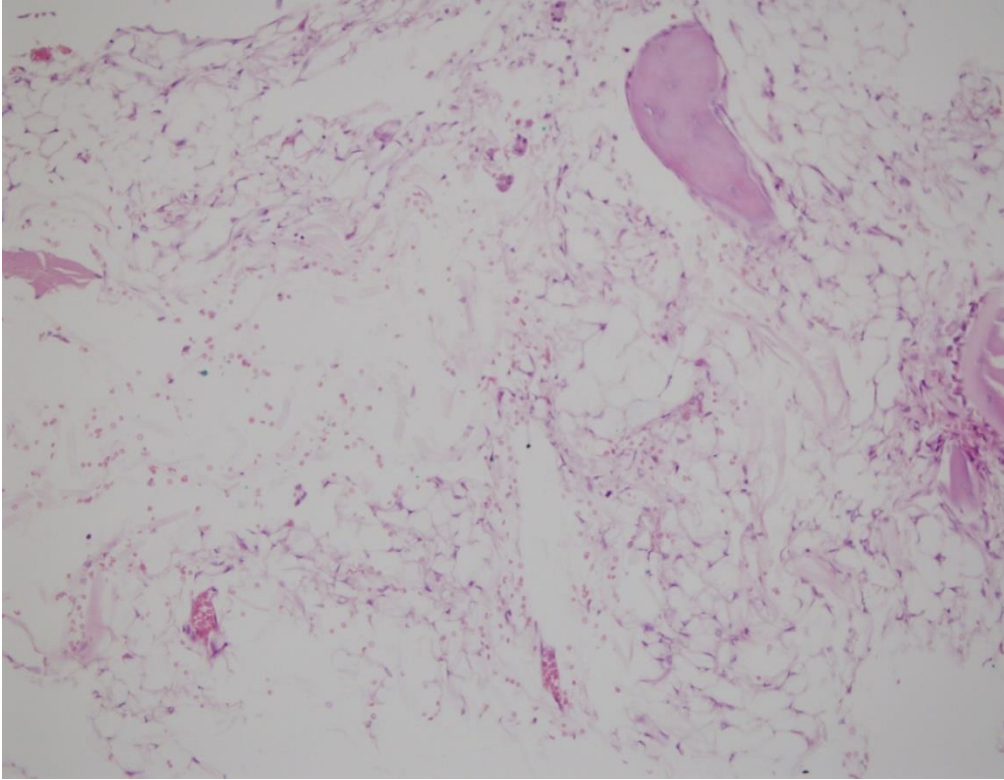
Resim 22: Deney grubu defekt üstü yumuşak doku yabancı cisim reaksiyonu (H&E, X200)



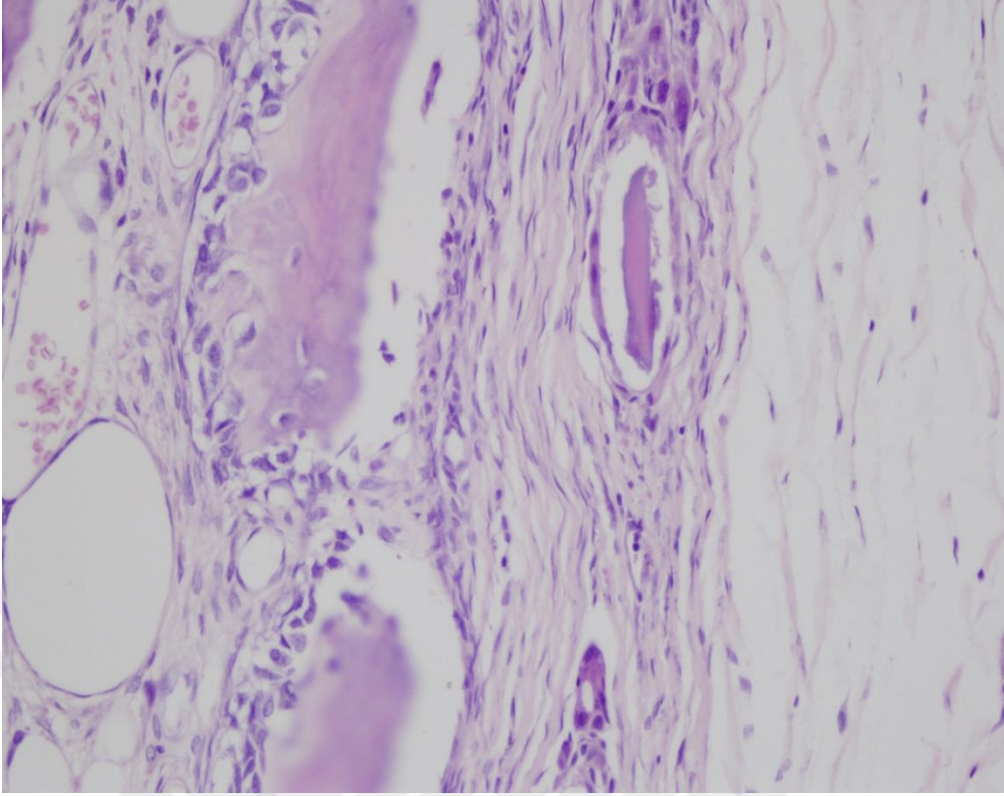
Resim 23: Kontrol grubu defekt alanı yeni kemik yapımı (H&E, X200)



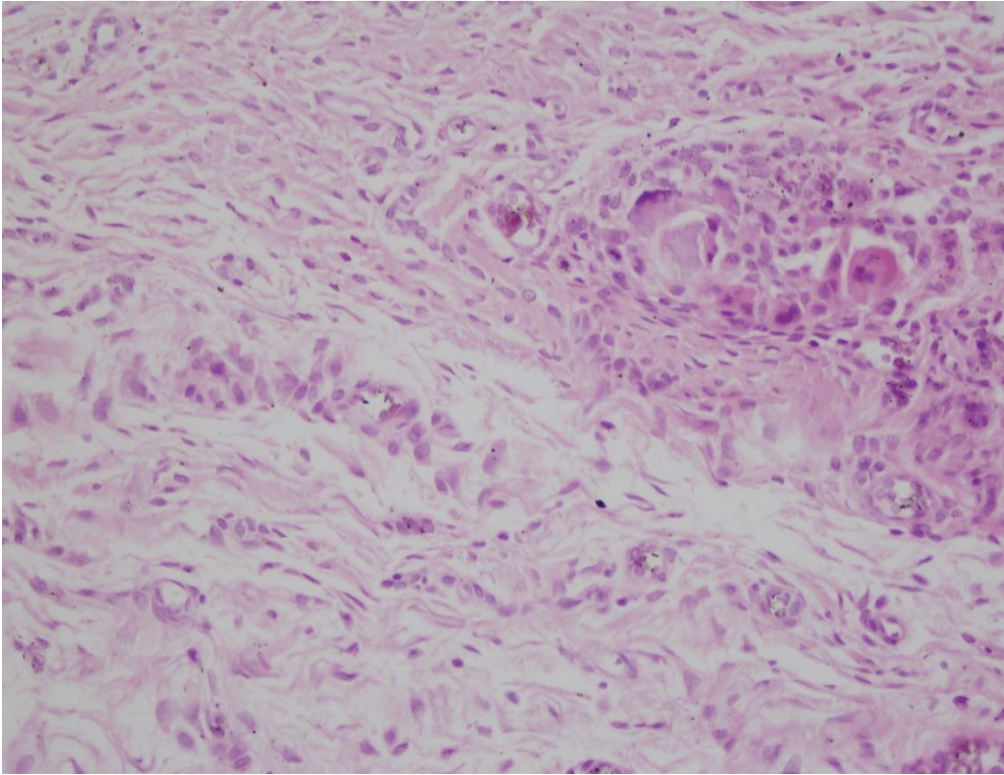
Resim 24: Deney grubu defekt alanı yeni kemik yapımı (H&E, X200)



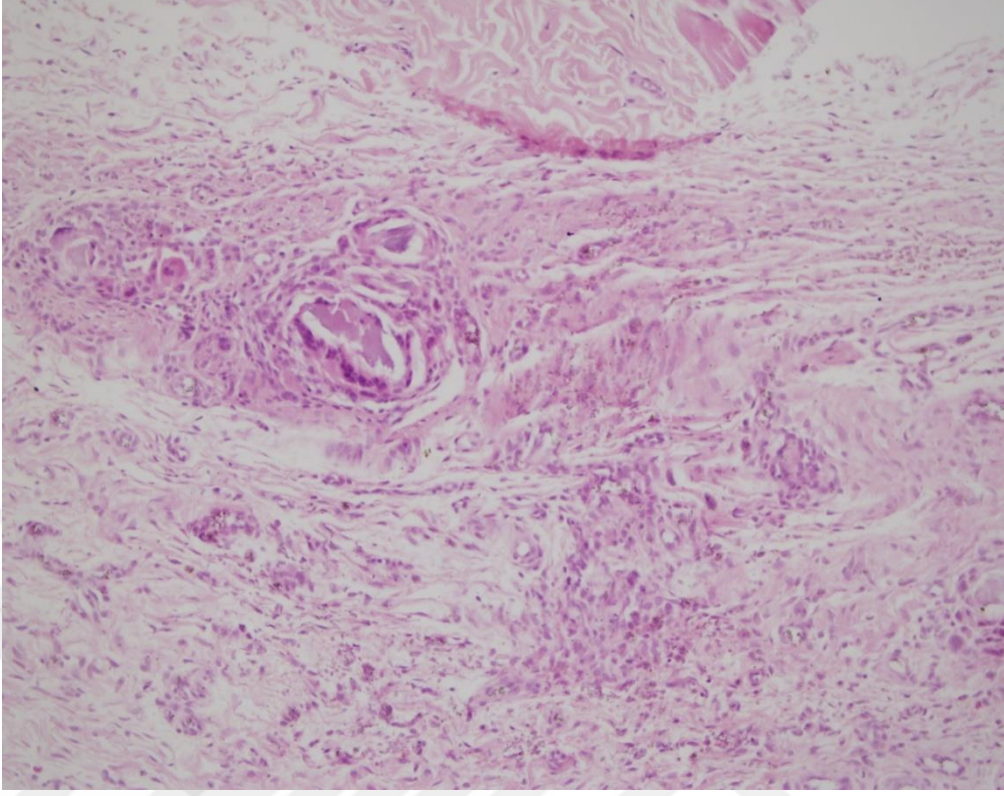
Resim 25: Kontrol grubu defekt alanı boş lakün (H&E, X200)



Resim 26: Deney grubu defekt alanı boş lakün (H&E, X200)



Resim 27: Kontrol grubu defekt üstü yumuşak doku yabancı cisim reaksiyonu (H&E, X200)

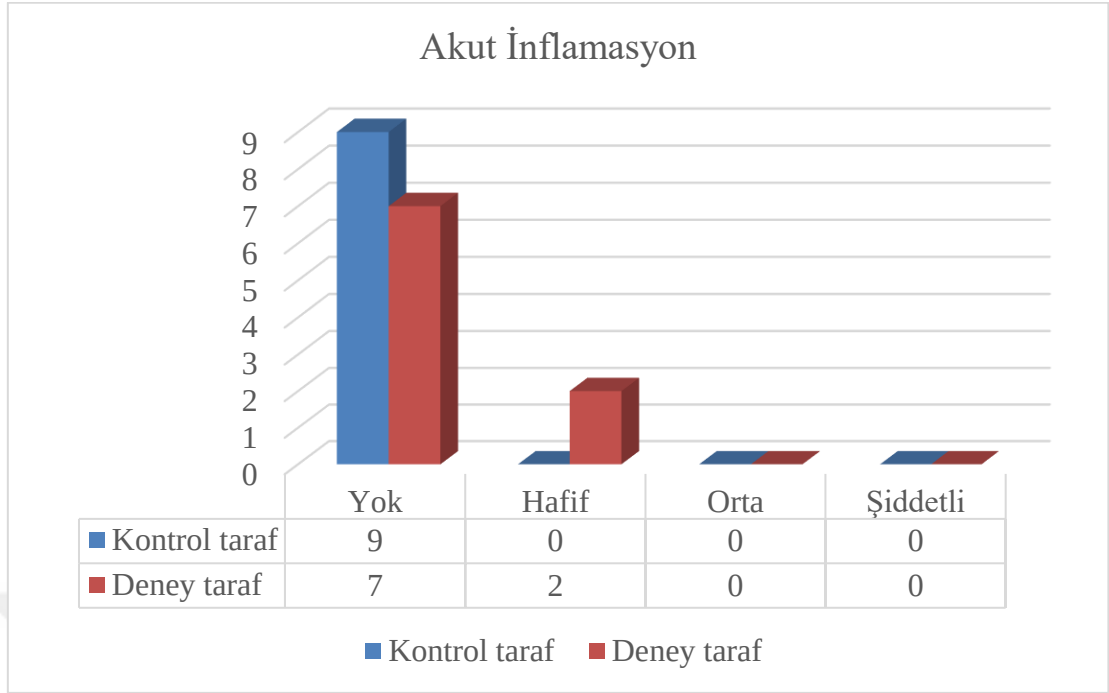


Resim 28: Deney grubu defekt üstü yumuşak doku yabancı cisim reaksiyonu (H&E, X200)

İstatistiksel değerlendirme

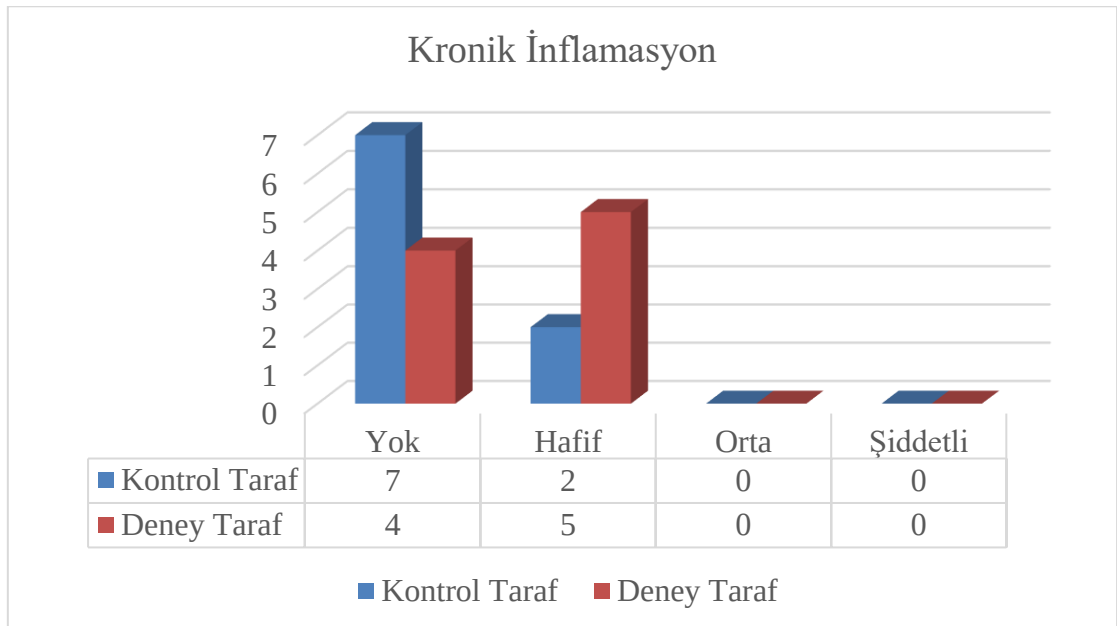
İncelenen parametreler istatistiksel olarak değerlendirildi ve aşağıdaki sonuçlara ulaşıldı.

Hem deney, hem de kontrol grubunda, defekt alanında ve defekt üstü yumuşak dokuda yedişer örnekte akut inflamasyon yanıtı saptanmadı, diğer iki örnekte akut inflamasyon mevcuttu. Kontrol grubu ile deney grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).



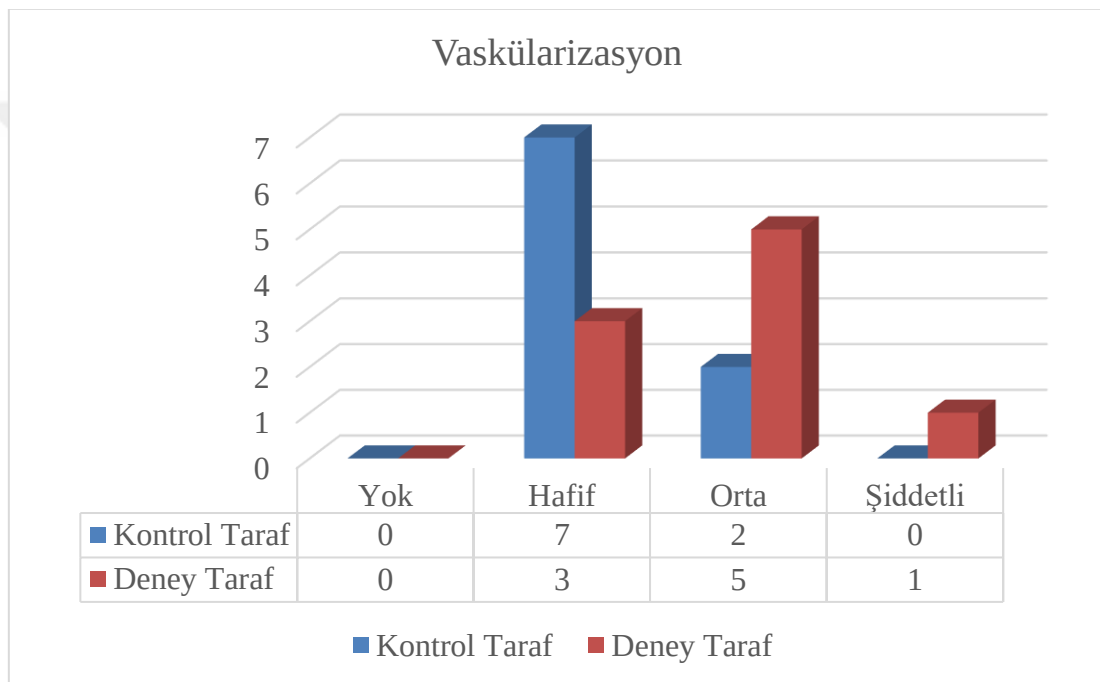
Grafik 1: Kontrol ve deney taraf, defekt alanı ve defekt üstü yumuşak dokuda, akut inflamasyon oranının şiddetine göre karşılaştırılması

Defekt alanında ve defekt üstü yumuşak dokuda kontrol grubunda 2 örnekte kronik inflamasyon saptanırken, 7 örnekte saptanmadı. Deney grubunda ise 5 örnekte kronik inflamasyon saptandı, 4 örnekte saptanmadı. Kontrol grubu ile deney grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da ($p>0,05$), deney grubunda yara iyileşmesinin daha ileri aşaması olarak, daha fazla tavşanda kronik inflamasyon bulgusu saptandı.



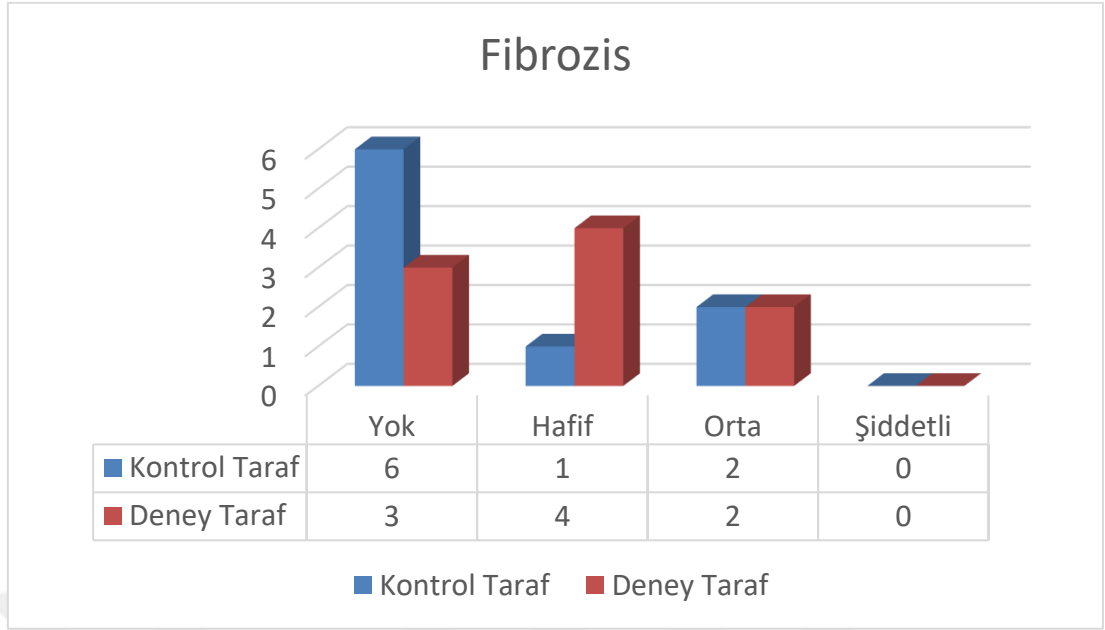
Grafik 2: Kontrol ve deney taraf, defekt alanı ve defekt üstü yumuşak dokuda, kronik inflamasyon oranının şiddetine göre karşılaştırılması

Defekt alanında ve defekt üstü yumuşak dokuda, hem kontrol grubunda, hem de deney grubundaki tüm örneklerde vaskülarizasyon saptandı. Kontrol grubu ile deney grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da ($p>0,05$), deney grubunda yara iyileşmesinin daha ileri aşaması olarak, daha fazla tavşanda orta ve şiddetli derecede vaskülarizasyon bulgusu saptandı.



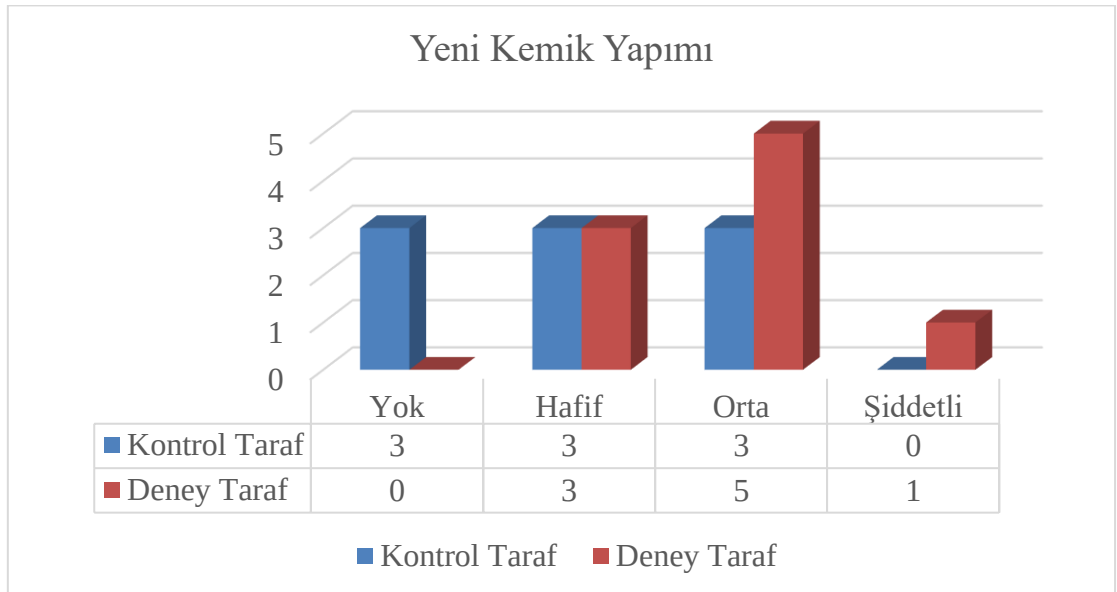
Grafik 3: Kontrol ve deney taraf, defekt alanı ve defekt üstü yumuşak dokuda, vaskülarizasyon oranının şiddetine göre karşılaştırılması

Defekt alanında ve defekt üstü yumuşak dokuda, kontrol grubunda 3 örnekte fibrozis saptanırken, 6 örnekte saptanmadı. Deney grubunda ise 6 örnekte fibrozis saptandı, 3 örnekte saptanmadı. Kontrol grubu ile deney grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da ($p>0,05$), deney grubunda yara iyileşmesinin daha ileri aşaması olarak, daha fazla tavşanda fibrozis bulgusu saptandı.



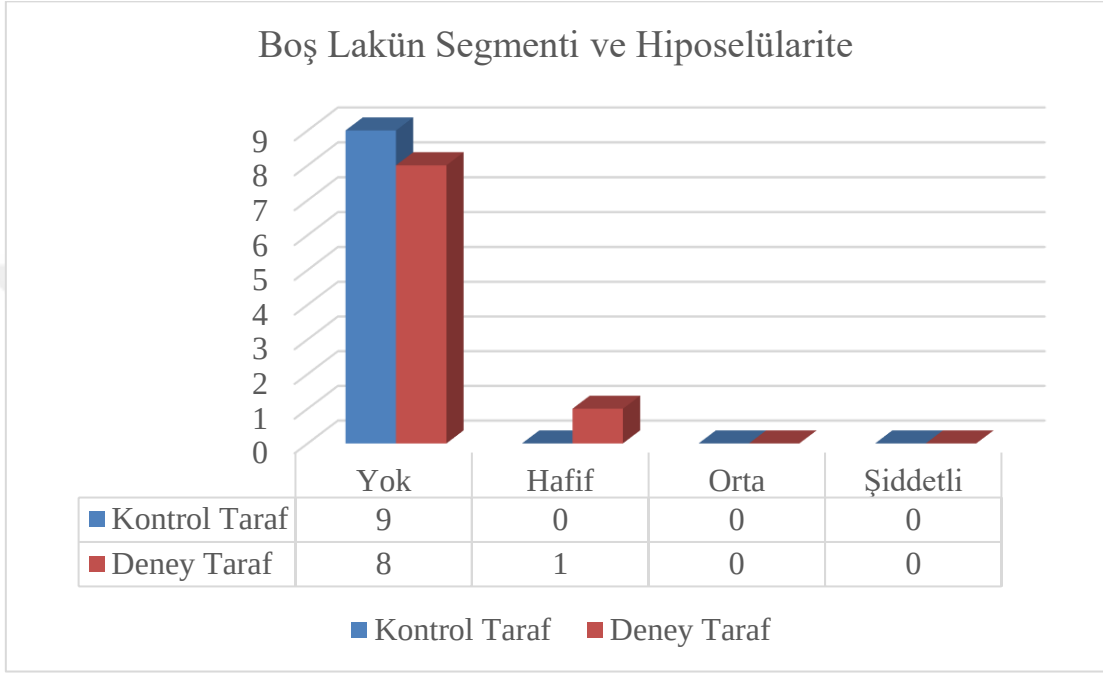
Grafik 4: Kontrol ve deney taraf, defekt alanı ve defekt üstü yumuşak dokuda, fibrozis oranının şiddetine göre karşılaştırılması

Defekt alanı kontrol grubunda 6 örnekte kemik çoğalması saptanırken, 3 örnekte saptanmadı. Deney grubunda ise tüm örneklerde kemik çoğalması mevcuttu. Kontrol grubu ile deney grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmasa da ($p>0,05$), deney grubunda tüm tavşanlarda, çoğu orta ve şiddetli derecede olmak kaydıyla yeni kemik yapımı bulgusu saptandı.



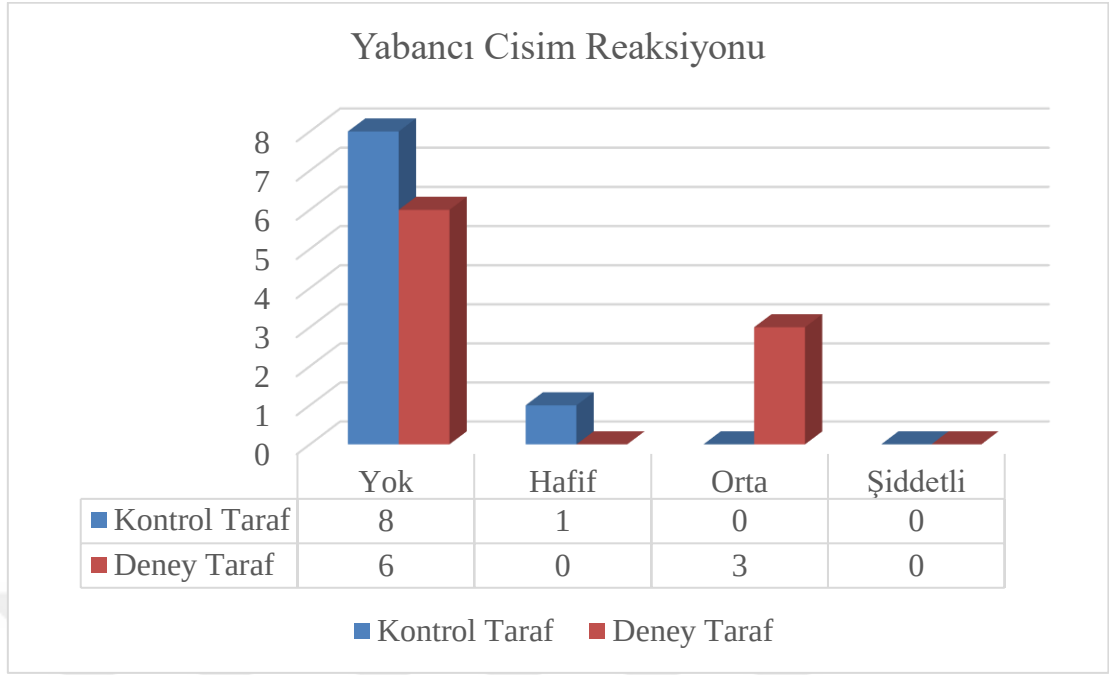
Grafik 5: Kontrol ve deney taraf, defekt alanı ve defekt üstü yumuşak dokuda, yeni kemik yapımı oranının şiddetine göre karşılaştırılması

Defekt alanı kontrol grubunda hiç bir örnekte boş lakün segmenti ve hiposelülarite saptanmadı. Deney grubunda ise 1 örnekte boş lakün segmenti ve hiposelülarite saptanırken, 8 örnekte saptanmadı. Kontrol grubu ile deney grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).



Grafik 6: Kontrol ve deney taraf, defekt alanı ve defekt üstü yumuşak dokuda, boş lakün segmenti ve hiposelülarite oranının şiddetine göre karşılaştırılması

Defekt alanı ve defekt üstü yumuşak doku kontrol grubunda 1 örnekte yabancı cisim reaksiyon saptanırken, 8 örnekte saptanmadı. Deney grubunda ise 3 örnekte yabancı cisim reaksiyonu saptanırken, 6 örnekte saptanmadı. Kontrol grubu ile deney grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).



Grafik 7: Kontrol ve deney taraf, defekt alanı ve defekt üstü yumuşak dokuda, yabancı cisim reaksiyonu oranının şiddetine göre karşılaştırılması

Tablo 4. Defekt alanı ve defekt üstü yumuşak doku mikroskopik bulguları

		Defekt alanı ve defekt üstü yumuşak doku (Kontrol Taraf)	Defekt alanı ve defekt üstü yumuşak doku (Deney Taraf)
Akut inflamasyon	Yok	9	7
	Hafif	0	2
	Orta	0	0
	Şiddetli	0	0
Kronik inflamasyon	Yok	7	4
	Hafif	2	5
	Orta	0	0
	Şiddetli	0	0
Vaskülarizasyon	Yok	0	0
	Hafif	7	3
	Orta	2	5
	Şiddetli	0	1
Fibrozis	Yok	6	3
	Hafif	1	4
	Orta	2	2
	Şiddetli	0	0
Yeni kemik yapımı	Yok	3	0
	Hafif	3	3
	Orta	3	5
	Şiddetli	0	1
Boş lakün	Yok	9	8
	Hafif	0	1
	Orta	0	0
	Şiddetli	0	0
Yabancı cisim reaksiyonu	Yok	8	6
	Hafif	1	0
	Orta	0	3
	Şiddetli	0	0

Tablo 5. Defekt alanı ve defekt üstü yumuşak doku alanlarının patolojik bulgularının kontrol ve deney grupları arasında karşılaştırılması (*Wilcoxon testi)

	Defekt alanı ve defekt üstü yumuşak doku
Akut inflamasyon	$p>0,05$
Kronik inflamasyon	$p>0,05$
Vaskülarizasyon	$p>0,05$
Fibrozis	$p>0,05$
Yeni kemik yapımı	$p>0,05$
Boş lakün	$p>0,05$
Yabancı cisim reaksiyonu	$p>0,05$

5. TARTIŞMA

Nazal kemik, burun kökünün ve burun çatısının temelini oluşturur (1). Gerek tıbbı, gerek de estetik amaçla yapılan burun ameliyatlarında greftler önemli bir yer tutmaktadır (2, 3). Nazal kemiği desteklemek ve yara iyileşmesini hızlandırmak için otogreft, allogreft veya biyomateryaller kullanılabilir. Otogreftler düşük atılma ihtimali, yüksek biyouyumluluk gibi avantajlara sahip olmasına rağmen, donör saha morbiditesi, ameliyat süresinde artış, eğilme ve rezorpsiyon gibi dezavantajlara sahiptir. Allogreftler ise ameliyat süresine etki etmeme, dayanıklılık gibi avantajlara sahiptir. Bununla beraber yüksek atılma ve enfeksiyon riski gibi, yüksek fiyat nedeniyle satın alınma zorluğu gibi dezavantajlara sahiptir (3, 4).

Literatürler incelendiğinde, maksillofasiyal iskeletin rekonstrüksiyonunda otojen kemik grefti ve biyomateryallere alternatifler olarak çok sayıda seçenek bulunmaktadır. Çalışmamızda kullandığımız nano-mineralize matriks; kemik defekti doldurmak, kemik çatıyı desteklemek, defekt alanı ve yumuşak dokuda yara iyileşmesini desteklemesi açısından önemli bir materyal olabilir.

Primer ameliyatlarda kullanılmakla beraber, özellikle travmaya bağlı ve revizyon septorinoplastilerde, kemik veya kostal kıkırdak ile hacim ve destek sağlanmasına çoğu zaman ihtiyaç duyulur. Burunda kullanılan otogreftler, hastada doğal olmayan bir sertlik hissine, ayrıca alındıkları donör sahada çeşitli morbiditelere neden olabilmektedir (70). Bunların yanında, kullanılan greftlerin repozisyonlarının önlenmesi için çoğu zaman fikse edilmeye ihtiyaçları vardır. Ayrıca kullanılan greftlerin rezorbe olması ileriki zamanlarda sorun yaratabilmektedir. Kostal kartilajdan ve kemikten alınan greftlerle rekonstrüksiyon yapılabilmeyle beraber, donör sahada şiddetli ağrı, pnömotoraks ve skar oluşma riski mevcuttur. Bütün bunlarla beraber, nazal dorsumda kullanıldığında, kostal kartilajın bükülme eğiliminden dolayı, ameliyat sonrası ilerleyen dönemlerde şekil bozukluğuna sebep olabilir. Çakmak ve ark. (71) yaptıkları çalışmada, bu bükülme ve düzensizlik oranının %15'ten fazla olduğunu; buna ek olarak Gunter ve ark. (72) yapmış oldukları çalışmada, taze kadavralardan elde edilen kostal kartilajların 15 dakika içerisinde 8,9°'lik kıvrılma, bükülme ve bunun gibi şekil bozukluğuna uğradığını ortaya koymuşlardır. Bundan dolayı, kaburga-kıkırdak grefti birçok cerrah tarafından daha az

tercih edilen materyal olmuştur (73).

Alloplastik materyaller donör saha morbiditesini en aza indirmek amacıyla, günümüzde hala araştırma konusudur. İdeal bir greft materyalinin yüksek biyoyumluluğa sahip, kararlı, toksik ya da antijenik özellik taşımayan, düşük maliyetli ve doğal bir hisse sahip olması istenir. Bu sebeplerle diğerlerine göre ideal özelliklere sahip, birçok alloplastik materyal denenmiş, fakat tüm özelliklere sahip, ideal greft materyali bulunamamıştır (74, 75).

Alloplastik materyallere örnek olarak; sık kullanılan silikon, genişletilmiş politetrafluoroetilen (ePTFE, GORE-TEX®), polidioksanon (PDS), gözenekli yüksek yoğunluklu polietilen (Medpor®) ve biyoaktif camlar gösterilebilir. Augmentasyon rinoplastisinde sık kullanılan materyallerden biri silikonlardır (76). Silikon; gözenekli bir yapıya sahip değildir, dokuyla kaynaşmaz, daha çok bir yabancı cisim gibi davranır ve fibröz enkapsülasyon oluşumu için immün yanıt oluşturur. Bu nedenlerle silikon; mobil, ekstrüzyona ve enfeksiyona yatkın bir materyaldir. Literatüre baktığımızda da, silikon implantların yüksek komplikasyon oranına sahip olduğu görülür. Karşılaşılan komplikasyonlardan; protrüzyon (%2,9), enfeksiyon (%3,8), kapsül formasyonu, greftin yer değiştirmesi (%9,8) ve greftin sürüklenmesi (%76,5) olarak bahsedilebilir (74, 77, 78). Bu komplikasyonlarına rağmen, silikon implantlar düşük maliyetli olması, kolay şekillendirilebilir olması nedeniyle, özellikle uzak doğu ülkelerinde augmentasyon rinoplastisinde sık olarak kullanılmaktadır (79). Fakat silikon kolay bükülebilir yapıya sahip olduğundan, burun sırtının desteğini sağlamada yetersiz kalır. Ayrıca 'saddle nose' deformitesinde augmentasyon için yeterli hacim oluşturamaz (78). Bu sebeplerle silikon burunda kemik çatının rekonstrüksiyonunda ideal implant materyali olarak değerlendirilmemelidir (79).

Politetrafluoroetilen (PTFE, GORE-TEX®) gözenek boyutu 10-30 mikrometre (μm) arasında değişen, mikrogözenek yapısına sahip, alloplastik bir materyaldir. Fibrovasküler doku gözenekler sayesinde implanta nüfuz ederek, implantın stabilizasyonuna katkıda bulunur. Politetrafluoroetilen genellikle değişik kalınlıklarda levha şeklinde üretilir ve kolay şekillendirilebilir yapıdadır. Bu kolaylıklarının yanında, PTFE'nin yabancı cisim dev hücre reaksiyonu oluşturduğu çalışmalarda gösterilmiştir (80). PTFE'nin, femoropopliteal bypass grefti olarak

kullanıldığı bir çalışmada, matür bağ dokusunu geliştirdiği gözlemlenmiştir (81). Godin ve ark. politetrafluoroetilen ile nazal augmentasyon yaptıkları 309 hastalık çalışmada, hastaların %3,2'inde enfeksiyon nedeniyle politetrafluoroetilen materyalini çıkarmak zorunda kalmışlardır (82). Jin ve ark. 853 hastada yaptıkları çalışmada ise, enfeksiyon oranını %2,5 olarak tespit etmişlerdir (83).

Gözenekli yüksek yoğunluklu polietilen (Medpor®); 100-200 µm arasında değişen gözeneklere sahip çeşitleri bulunan, kraniyo-fasiyal rekonstrüksiyon, ossiküler zincir rekonstrüksiyonu, dış kulak yolu rekonstrüksiyonu, paralitik vokal kord rekonstrüksiyonu ve nazal dorsum augmentasyonu gibi çeşitli cerrahi alanlarda kullanılan alloplastik bir materyaldir (84). Gözenekli yüksek yoğunluklu polietilen artmış greft enfeksiyonu, ekstrüzyon ve rejeksiyon riskleri olan, burun iskeletinin rekonstrüksiyonu için yumuşak bir malzemedir (85).

Polydioxanone (PDS) ve polilaktik folyo rekonstrüksiyonda kullanılmış ve cilt elastisitesini ve nazal valv açıklığını korumada güçsüz bulunmuştur. Kantio ve ark. 2008 yılında PDS ile yapmış oldukları bir çalışmada, materyalin 2 ay içerisinde mekanik stabilitesini kaybettiğini ve septum iskeletini desteklemede yetersiz kaldığını göstermişlerdir (86).

Hidroksiapatit iyi biyolojik uyuma sahiptir (87). Hidroksiapatit partikülleri dokuya yerleştirildikten sonra, 4-8 hafta içerisinde yeni doku şekillenmeye başlar (88). Hidroksiapatitin içerisindeki gözenekler sayesinde önce fibrovasküler doku ile kaplandığı, zaman içerisinde de olgun kemiğe dönüşümün olduğu tespit edilmiştir (89). Hidroksiapatitle ilgili olarak yapılan birçok çalışmada yabancı cisim reaksiyonu çok az da olsa gözlenmiştir (90-92). Matic ve ark. hidroksiapatit çimentoyu çocuklarda kafatasının yeniden şekillendirilmesi ve augmentasyonunda kullanmış, yedi hastanın üçünde ameliyat alanında, implantın yerleştirildiği yerden ayrılması ve geç postoperatif inflamatuvar reaksiyon geliştiğini bildirmişlerdir (93).

Polimetilmetakrilat (PMMA), 1901'de Röhm tarafından oluşturulan, 1943 yılında Kulzer ve Degussa tarafından revize edilen, sinerjetik ısıyla sertleşen, çapraz bağlanmış, zincirli bir polimerdir (94, 95). Akrilik kemik çimento sıvı ve katı olarak iki fazlı pazarlanmaktadır. Katı faz (toz), polimer, polidasyon reaksiyonunun katalizörü ve

radio-opaklaştırıcı özellikleri ile karakterizedir; sıvı faz, monomer, reaksiyon hızlandırıcı ve stabilizatör karakterindedir, ayrıca katı ve sıvı bileşenler genellikle 2:1 oranındadır (96). Ekzotermisite, polimerizasyon reaksiyonu için önemlidir. In vitro olarak, çimento örtüsünün kalınlığına, ortam sıcaklığına ve monomer/polimerin oranına bağlı olarak, sıcaklık 70° ile 120°C arasında değişmekle birlikte, sıcaklığın arttığı gerçeği ispatlanmıştır. Bununla birlikte, in vivo kaydedilen değerler 40° ve 56°C arasındadır. Fakat in vivo eşik değerlerde protein denatürasyonuna ve hasara (osteonekroz) neden olduğuna yönelik yayınlar vardır (97). Çimentoların çoğu için, sertleşme süresinin 10-20 dakika arasında değiştiği gösterilmiştir(98). 1940'ın başlarında Judet ve ark.ları tarafından akrilik çimento, protez implantların ve kalça endoprotezinin fiksasyonu için ortopedi alanında kullanılmıştır (99). Kiaer ve Haboush 1950'lerde kalça replasmanı için kullanmışlardır. Baldini ve Segura, osteoporotik veya metastatik kanser alanlarının remodelingi için kranial defektlerin (kranioplasti) onarımı ve vertebral kırıkların onarımı (vertebroplasti ve kifoplasti) amacıyla kullanmışlardır (100, 101). Caldellas ve arkadaşlarının, polimetilmetakrilatin auriküler kırıkta üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada, deneklerin hepsinde yabancı cisim reaksiyonu tespit etmişlerdir. Ayrıca deneklerin %95'inde mononükleer hücre formasyonu ve fibrozis gözlemişlerdir (102). Bu çalışmada, defekt alanında ve defekt üstü yumuşak dokuda, deney grubunda 5 örnekte kronik inflamasyon ve yine deney grubunda 6 örnekte fibrozis gözlemlendi. Deney grubunda yabancı cisim reaksiyonu 9 örnekten 3'ünde mevcuttu. Kontrol grubunda ise kronik inflamasyon 2 örnekte izlenirken, 7 örnekte izlenmedi. Yabancı cisim reaksiyonu ise kontrol grubunda 1 örnekte izlenirken, 8 örnekte izlenmedi. Fibrosiz kontrol grubunda 2 örnekte izlendi. Kontrol grubu ile deney grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Huang ve arkadaşlarının yaptığı vaka kontrol çalışmasında, PMMA ile vertebroplasti uygulanan hastalarda PMMA'nın periferinde nekroz, etrafında fibröz doku oluşumu ve dev hücre reaksiyonu görülmüştür. PMMA uygulanmayan grupta ise neovaskülarizasyon görülmüş ve hiç yabancı cisim reaksiyonu saptanmamıştır (103). Bu çalışmada ise, defekt alanı ve defekt üstü yumuşak doku alanında, hem deney, hem de kontrol grubunda tüm hayvanlarda neovaskülarizasyon saptandı. Deney grubunda yabancı cisim reaksiyonu 3 hayvanda görülürken, kontrol grubunda ise 1 örnekte saptanmıştır. Fakat aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Krebs ve arkadaşlarının 12 koyunda yaptıkları PMMA ile kemik ve intervertebral disk augmentasyon çalışmasında, ince bir fibröz kapsül ve yabancı cisim reaksiyonu izlenmiştir (104). Bu çalışmada ise, deney grubunda yabancı cisim reaksiyonu 3 hayvanda görülürken, kontrol grubunda ise 1 örnekte görülmüştür. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

Urrutia ve arkadaşlarının PMMA enjeksiyonunun erken sonuçlarını 12 tavşanda değerlendirdiği çalışmada, 6 örnekte enjeksiyon sonrası vertebral kemikte PMMA arayüzünde nekroz saptanmıştır. Bunu daha çok ekzotermi reaksiyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür (105). Bu çalışmada ise, nekroz hiç izlenmemekle beraber, defekt alanında deney grubunda 1 örnekte boş lakün izlenirken, kontrol grubunda hiçbir örnekte boş lakün segmenti izlenmemiştir. Ayrıca deney grubunda tüm örneklerde yeni kemik yapımı saptanırken, kontrol grubunda 6 örnekte yeni kemik yapımı saptanmıştır. Ancak aradaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Büyüme faktörlerinin topikal uygulanması; büyüme faktörlerinin yara iyileşmesindeki rolü ve bunların kronik yaralardaki eksikliği nedeniyle, yara iyileşmesi için oldukça önemli tedavi stratejisidir (106). Günümüzde büyüme faktörlerini içeren preparatlar mevcuttur. Topikal olarak uygulanan büyüme faktörlerinin klinik çalışmaları, terapötik sonuçlar için çelişkili kanıtlar göstermiştir (107). Regranex® Gel, ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından topikal kullanım için onaylanmış, bir rekombinant insan platelet kaynaklı büyüme faktörü (rhPDGF) olan % 0,01 becaplermin içeren, sulu bazlı bir sodyum karboksimetilselüloz jeldir. Kronik diyabetik ayak ülserlerinin tedavisi için endikedir (108, 109). Yapılan bir çalışmada, Regranex® jel ile tedavi, tek başına uygun yara bakımı veya plasebo jelden yaklaşık iki kat daha etkili bulunmuştur (110). Bir başka çalışmada ise, becaplermin jel olan ve olmayan gruplarda, uygun yara bakımının etkinliği açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (111). RhPDGF jeli ayrıca akut tam kat yaralar için etiket dışı kullanımlara sahiptir. Çift-kör kontrollü bir çalışma, rhPDGF jel uygulamasının akut yara iyileşme oranını arttırdığını göstermiştir (112). Fiblast® sprej, yanık ve bacak ülserleri de dahil olmak üzere, dekübitus ve cilt ülserleri için kullanılan, ticari olarak satılan bir rekombinant insan temel fibroblast büyüme faktörü (rhbFGF) ürünüdür (113). Diyabetik ayak ülserleri tedavisi için rhbFGF çözeltisinin klinik kullanımı ilk kez, derin diyabetik ayak yarasının yapay dermis ve rhbFGF ile başarılı bir şekilde

yeniden onarıldığı Japonya'da onaylanmıştır (114). Bununla birlikte, başka bir çift-kör kontrollü çalışmada, diyabetik ayak ülserleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (115, 116). Rekombinant insan epidermal büyüme faktörü (rhEGF) içeren, ticari olarak temin edilebilen ilaçlar arasında Heberprot-P®, Regen-D™ 150 ve Easyef® bulunur. Heberprot-P® 75 µg dondurularak kurutulmuş rhEGF içerir ve haftada üç kez intralezyonel olarak uygulanır. Alt ekstremitte amputasyonlarından kaçınmak için diyabetik ayak ülserlerinin tedavisi için tasarlanmıştır. Haftada üç kez 75 µg Heberprot-P intralezyonel enjeksiyon yapılan 20 diyabet hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, tüm hastalarda tam granülasyon yanıtı, 17 hastada tam yara kapanması görülmüş ve alt ekstremitte amputasyonu görülmemiştir (117). Hindistan'da diyabetik ayak ülserleri tedavisi için ticarileştirilen Regen-D™ 150, tam iyileşene kadar günde iki kez topikal olarak uygulanan, 150 µg/g rhEGF içeren bir jeldir (118). Easyef®, diyabetik ayak ülserlerinin tedavisi için geliştirilen bir dermal spreydir. Yapılan bir prospektif çalışmada, 89 hastanın 21'inin rhEGF tedavisi olmadan iyileşme gösterdiği, rhEGF ile tedavi edilen 68 hastanın 52'sinin de tamamen iyileştiği bildirilmiştir (119).

Yara iyileşmesi, çeşitli faktörlerden etkilenen karmaşık bir süreçtir. İyileşmenin her aşamasında farklı bir dizi spesifik sitokin ve büyüme faktörü gereklidir (120), ancak yara bölgesinde aktive edilen birkaç proteaz hem endojen, hem de ekzojen büyüme faktörlerini bozabilir (121). Kronik yaralarda topikal olarak uygulanan büyüme faktörleri, lezyonu çevreleyen en dış deri tabakası yoluyla nüfuz etme zorluğu nedeniyle sınırlı başarı göstermiştir. Stratum corneum'un hidrofilik makromoleküllere karşı güçlü bariyer fonksiyonunun olması ve ayrıca yara yatağında eksüdasyon ile hızlı eliminasyon, büyüme faktörü topikal uygulamalarının etkinliğini sınırlar (122). Geleneksel formülasyon stratejileri, yüksek bozunma hızlarından dolayı, yara bölgesindeki büyüme faktörlerinin hedef hücrelerle etkileşime girmesi için gerekli temas ve kalma sürelerini sağlayamayabilir (123). Büyüme faktörleri içeren mevcut ilaçlar, uzun bir süre boyunca yüksek dozlar ve/veya tekrarlanan uygulamalar gerektirir, bu da onkogeneze de dahil olmak üzere ciddi yan etkilere yol açabilir. Büyüme faktörlerinin bu tür suprafizyolojik dozlanması da tedavinin maliyetini artırır (124). Yara bölgesindeki büyüme faktörlerinin stabilitesini arttıran ve büyüme faktörlerinin salınımını kontrol eden tedavi stratejileri daha etkili ve güvenli tedavi seçenekleri sunar.

Yukarıda belirtildiği gibi, yara iyileşmesi dinamik ve karmaşık bir süreçtir ve hiçbir ekzojen ajan yara iyileşme yanıtının tüm yönlerini etkili bir şekilde kolaylaştıramaz (125). Bu nedenle başarılı kutanöz yara onarımı için bir kombinasyon tedavisi gereklidir ve trombositler zengin bir büyüme faktörü kaynağı olarak kullanılmıştır (126). Doğal yara iyileşme süreci sırasında trombositler, yara bölgesinde yanıt veren ilk hücre tiplerinden biridir ve yara iyileşmesinin başlangıcında önemli bir rol oynar (127). Trombin ile aktivasyon ve degranülasyondan sonra trombositler; pıhtılaşma faktörleri, fibrinojen, tromboplastin, trombospondin, PDGF, TGF- β , VEGF, EGF, IGF, kalsiyum, serotonin, histamin gibi yara iyileşmesinde önemli olan, güçlü mitojenik ve kemotaktik faktörler dahil α -granül içeriğini ve hidrolitik enzimleri serbest bırakır (128-131). Bu nedenle, otolog trombositten zengin plazma (PRP) jelinin yara bölgelerine uygulanması, kronik ve iyileşmeyen yaraların yanı sıra, yumuşak doku ülserlerinde yara iyileşme kaskadını ve doku rejenerasyonunu teşvik etmek için yeni bir strateji olarak önerilmiştir (132-135).

PRP, plazma fraksiyonunun yüksek konsantrasyonda otolog trombosit (mikrolitre plazma başına en az bir milyon) olan bir kısmı olarak tanımlanmaktadır (136, 137). Genel olarak PRP, iki aşamalı bir işlemle hazırlanan bir jel formülasyonunda kullanılır: plazmayı paketlenmiş kırmızı kan hücrelerinden ayırmak için otolog tam kanın santrifüjlenmesi, ardından PRP'yi trombosit açısından fakir plazmadan ayırmak için santrifüjleme. Konsantre, ayrıca trombin veya kalsiyum ilavesi ile aktive edilerek, trombosit jeli elde edilir (131, 138). Sığır trombinini dahil tüm materyalleri içeren AutoloGel™ Sistemi (Cytomedix, Inc. Rockville, MD, ABD), şu anda diyabetik ülserlerde kullanım için belirtilen otolog PRP ayırma sistemidir (131, 139).

PRP jeli, biyolojik olarak belirlenmiş oranlarda çoklu büyüme faktörlerini içeren, doğal yara iyileşme sürecine benzerlik sağlar. Ayrıca PRP jeli, α -granüllerin degranülasyonu yoluyla büyüme faktörlerini daha etkili ve doğrudan serbest bırakarak kemik onarımını hızlandırmak, fibroblast proliferasyonunu teşvik etmek ve doku vaskülaritesini arttırmak için, bir doku sızdırmazlık maddesi ve sürekli uygulama sistemi olarak işlev görür (131, 137). Bununla birlikte, PRP tedavisi diyabetik ayak ülserlerinin tedavisi için daha düşük maliyet sağlar, özel bir antikor oluşumu veya

donör hastalığı riski yoktur (140). Şu anda, PRP için umut verici endikasyonlar; periodontal ve oral, maksillofasiyal, ortopedik ve travma, estetik, omurga ve kalp bypass ameliyatları gibi tüm cerrahi alanlarda iyileşmenin hızlandırılması ve akut ve kronik iyileşmeyen diyabetik hastalarda yaraların iyileştirilmesi, ciddi yanıklar ve ilişkili cilt greftlerinin tedavilerini içerir (133, 134, 141-145). Akut ve kronik yara çalışmalarında PRP tedavisinin sonuçları ile ilgili yapılan bir meta-analizde, PRP tedavisi sırasında tam ve kısmi yara iyileşmesi, kontrol grubundakinden daha fazla bulunmuştur (146). Driver ve ark., Amerika Birleşik Devletleri'nde diyabetik ayak ülserli 72 hastanın tedavisi için otolog PRP kullanımı ile ilgili yaptıkları çalışmada, PRP tedavi grubunda % 68.4 ve kontrol grubunda % 42.9 oranında 12 hafta sonra iyileşme gözlemlenmiş ve PRP grubundaki yaraların ortalama 42.9 gün (kontrol grubunda 47.4 gün) sonra iyileştiğini bildirmişlerdir (147).

Birçok çalışma, PRP tedavisi uygulamasının kontrol grup ile karşılaştırıldığında tam yara iyileşmesini desteklediğini göstermesine rağmen, klinik kullanımını yaygınlaştırmak için, trombositlerin mutlak konsantrasyonları ve aktivasyon oranları, büyüme faktörü profilleri ve uygulamaların sayısı dahil olmak üzere standart protokolleri kullanan büyük prospektif ve randomize çalışmalara ihtiyaç duymaktadır.

Çeşitli nanopartikül sistemler arasında, mükemmel biyoyumluluklarından dolayı dermal uygulamalar için lipit nanopartiküller geliştirilmiştir (148). Örneğin, bir veya daha fazla fosfolipid çift katmanı ile çevrelenmiş, sulu bir çözelti çekirdeğinden oluşan küresel veziküller olan lipozomlar, ilaç dağıtımı için klinik olarak kullanılmıştır (149, 150). Alemdaroğlu ve ark., film oluşumu ile hazırlanan EGF yüklü, çok tabakalı lipozomların, sıçanlarda ikinci derece yanık yaraları üzerinde iyileştirici etkiler sergilediğini bulmuşlardır (151). %40 tam kalınlıkta yanığa maruz kalan sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada, Pierre ve ark., lipozomlara yüklenen küçük bir doz insülin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF-1) (0.9 µg/kg/hafta, deri altı enjeksiyon) yanık yarası epitelizasyonunu indüklemeye, büyüme hormonları ile birlikte daha yüksek dozda IGF-1 çözeltisine (5.0 mg/kg/gün, subkutan enjeksiyon) göre daha etkili olduğunu saptamışlardır (152). Lipozomların; düşük tekrarlanabilirlik, düşük stabilite, heterojen boyut dağılımı gibi dezavantajları vardır (153). Bunların üstesinden gelmek için, katı lipit nanoparçacıkları (SLN'ler) ve nanoyapılı lipit taşıyıcıları (NLC'ler) gibi

nanoparçacık sistemler geliştirilmiştir. SLN'ler ve NLC'ler, lipit çekirdek matrislerinin bileşimi ve yapısında farklılık gösterir; SLN'ler sadece katı lipitler kullanılarak hazırlanırken, NLC'ler (vücut sıcaklığında katı olan) katı ve sıvı (yağ) lipitler karıştırılarak hazırlanır (154, 155). Gainza ve diğ., bir emülsifikasyon-ultrasonikasyon yöntemi kullanılarak rhEGF yüklü SLN'ler ve NLC'ler geliştirdi. Nanopartikülat formülasyonlarının genetik olarak diyabetik farelerde tam kalınlıkta yaralar üzerine topikal olarak uygulanması; yara kapanmasını, inflamasyonun restorasyonunu ve yeniden epitelizasyonunu önemli ölçüde arttırmıştır (156).

Biyolojik olarak bozunabilir sentetik veya doğal polimerler ile hazırlanan polilaktik-ko-glikolik asit (PLGA), aljinat ve jelatin gibi polimerik mikro/nano partiküller büyüme faktörlerini sağlamak için kullanılmıştır (157). Örneğin, Dong ve ark., sıçanlarda kronik diyabetik ülserleri tedavi etmek için rhEGF yüklü PLGA mikrokürelerini kullandı (158). Saf rhEGF ile tedaviye kıyasla, mikroküreler in vitro fibroblast proliferasyonunu arttırdı ve in vivo yara iyileşmesini geliştirdi. RhEGF nanopartiküllerinin fibroblast proliferasyonunu teşvik ettiği ve tam kalınlıkta yaraları olan diyabetik sıçanlarda iyileşme oranlarını arttırdığı bulunmuştur. Aljinatın dahil edilmesi kapsülleme verimliliğini ve parçacık boyutu dağılımını geliştirdi. RhEGF mikroküreleri ile tedavi edilen, tam kalınlıkta yaraları olan diyabetik Wistar sıçanlarında, 7. ve 11. günlerde önemli ölçüde azalmış yara alanları, 11. günde reepitelizasyonun tamamlandığı ve enflamatuvar sürecin daha erken sonlandırıldığı izlendi (159).

Büyüme faktörü yüklü iskelet (scaffold), doku kusurunu korumak ve yara iyileşmesini desteklemek için yara bölgesine implante edilir. Hyalüronik asit (HA), kollajen ve kitosan gibi doğal ekstraselüler matriksten üretilen biyomalzemeler kullanılarak, çeşitli büyüme faktörü yüklü iskeletler hazırlanmıştır. Yapılan çalışmalar, EGF veya bFGF içeren HA ve/veya kollajen bazlı sünger tipi iskeletlerin hazırlanmasını ve yara sargısı olarak uygulanabileceğini göstermiştir (160-165). İskeletlerin topikal olarak uygulanmasının; hücre göçünü ve proliferasyonunu, granülasyon dokusu oluşumunu, yeniden epitelizasyonunu ve anjiyogenezi artırarak yara iyileşmesini desteklediği bulunmuştur. Kitosan ile ilgili olarak Mizuno ve ark., bFGF çözeltisi ve hidrokisipropilchitosan (suda çözünür bir kitosan türevi) karışımının dondurularak kurutulmasıyla hazırlanan, bFGF yüklü kitosan filmi geliştirdi (115).

Genetik olarak diyabetik farelerde yapılan in vivo analiz, sadece kitosan filmine kıyasla bFGF yüklü kitosan filminin uygulanmasını takiben, gelişmiş bir yara kasılma oranı ve artan granülasyon dokusu oluşumunu ortaya çıkarmıştır. Hong ve diğ., rhEGF yüklü kitosan filminin tam kalınlıkta domuz yaralarının tedavisi üzerindeki etkisini incelemiştir (166). Kitosan filminden rhEGF'nin sürekli salımının epitelizasyonu arttırdığı bulunmuştur, bununla birlikte iyileşme süresinde veya immünohistokimyasal boyama sonuçlarında önemli bir değişiklik gözlenmemiştir.

Daha önce açıklandığı gibi, büyüme faktörleri içeren iskeletler, yara iyileşmesi ve cilt yenilenmesi için son derece yararlı olabilir. Bununla birlikte, iskeletin implante edilmesi gerekir, bu da defektin morfolojisine bağlı olarak komplike hale gelebilir. Hidrojeller ise, enjekte edilebildiği için daha fazla ilgi çekmektedir ve mükemmel esneklikleri nedeniyle, enjekte edildikten sonra yara bölgesinin şeklini alır. Hidrojeller yüksek su içeriğine sahiptir ve bu nedenle yara bölgesinde nemi tutabilir, bu da cildin nemlendirilmesi, iyileşmesi ve nekrotik dokunun çıkarılması için ideal koşullar sunar. FDA (Regranex®) tarafından onaylanan ilk topikal büyüme faktörü preparatı, PDGF içeren bir karboksimetilselüloz hidrojelidir (167, 168). Karboksimetilselüloz toksik değildir ve genellikle hipoalerjenik olarak kabul edilir, yüksek viskozitesi sürekli ilaç salımına izin verir (169). Klinik çalışmalarda, hidrojel iyi tolere edildiği ve alt ekstremitelerde diyabetik nöropatik ülseri ve dekübit yaraları olan hastalarda iyileşme oranını artırdığı saptanmıştır. Bununla birlikte, artmış kanser riski nedeniyle Regranex®'in tekrar tekrar ve uzun süreli kullanımı FDA tarafından önerilmemektedir (106).

Kitosan, mukoadhesif, pıhtılaşma ve antimikrobiyal özelliklere sahip, pozitif yüklü, biyolojik olarak bozunabilen doğrusal bir polisakkarittir (170, 171). Bu bağlamda Alemdaroğlu ve ark., sıçanlarda yanık yaralarının tedavisinde EGF yüklü kitosan jel formülasyonu kullandı (172). İmmünohistokimyasal analiz, kontrol grubuna (EGF'siz) göre, sadece EGF-kitosan jeli ve sadece EGF çözeltisi ile tedavi edilen sıçanlarda hücre proliferasyonunda bir artış olduğunu gösterdi. Histokimyasal analiz, EGF-kitosan jel ile tedavi edilen grupta, EGF çözeltisi ile tedavi edilen gruba kıyasla artmış bir epitelizasyon oranı gösterdi. Ayrıca, dermal yanıklara sahip Wistar sıçanlarında, EGF ve yumurta sarısı yağı (EYO) içeren kitosan jel formülasyonlarının Silverdin'e (%1 gümüş sülfadiazin) göre yara iyileşmesini artırdığı bulunmuştur (173).

HA, tüm bağ dokularının bir bileşenidir; büyüme faktörleri için potansiyel bir dağıtım aracı olarak kullanılabilir ve büyüme faktörlerine hücrel yanıtı teşvik edebilir (174). Xie ve diğ., vitronektin, IGF ve EGF için potansiyel bir araç olarak HA jel kullandı (174). HA jeli, sadece aktif bileşenlerle karşılaştırıldığında, 3 boyutlu, deepidermize-dermis insan derisi eşdeğeri modelde, epitel hücrelerinin çoğalmasını ve farklılaşmasını teşvik etti.

Suzuki ve ark., trombosit açısından zengin fibrinden ekstrakte edilen büyüme faktörlerini içeren, çapraz bağlı jelatin jeller geliştirdi (175). Tam kalınlıkta cilt kusurları olan sıçanlara 2 haftalık uygulamadan sonra, jel yara iyileşmesini desteklemede, yaygın olarak kullanılan trombositden zengin plazmadan (PRP) daha etkiliydi. Liu ve ark., kondroitin 6-sülfat ve heparinin birlikte çapraz bağlanmış türevlerinden oluşan, bFGF yüklü hidrojel filmleri hazırladı ve diyabetik farelerde tam kalınlıkta yaralar üzerindeki etkisini inceledi (176). 2 haftalık bir uygulamadan sonra, bFGF yüklü hidrojel filmlerle muamele edilen farelerde yara kapanması %89 ve kontrol grupta ise %27 olmuştur. Choi ve Yoo, rhEGF'in verilmesi için yara-yapışkan ve termo-duyarlı Pluronic-127/kitosan hidrojel geliştirdiler (177). Choi ve Yoo, hidrojelde kitosan karışım oranının arttırılmasının rhEGF salım oranını azalttığını ve mukoadhesif özelliklerini arttırdığını buldular. Farelerde yanık yaralarının tedavisinde, rhEGF yüklü hidrojel iyileşme oranlarını ve epidermis rejenerasyonunu geliştirdi.

Büyüme faktörleri esas olarak hücreler arasındaki veya hücre ve ekstraselüler matriks arasındaki etkileşimleri kontrol etmesine rağmen, tek büyüme faktörü içeren tedavi; fibroblastlar, keratinositler, trombositler ve kök hücre gibi çoklu hücre tiplerinin eylemleri ile koordine edilen karmaşık yara iyileşme sürecini tamamen yönetemez. Deri fibroblastlarının eksizyonel yaralarla diyabetik koyunlara transplantasyonu, kan damarlarının sayısını ve hızlandırılmış yara kapanmasını önemli ölçüde arttırdı (178). Kültürlenmiş allojenik keratinositler, venöz ülseri veya geniş yanıkları olan hastalar için klinik faydalar sağlamıştır (179, 180). Epidermal keratinositler, dermal fibroblastlardan yara iyileştirici faktörlerin salgılanmasına sinerjistik olarak aracılık eden IL-1a ve TNF- α üretir (181). Hem keratinositleri, hem de fibroblastları içeren, iki katmanlı canlı bir hücrel yapı, sadece keratinositler veya

fibroblastlar içeren yapılara göre daha yüksek sitokin ekspresyonu ve büyüme faktörleri ve daha büyük endotel ağ oluşumu gösterdi (182).

Bu arada, kök hücreler spesifik hücrelere farklılaşabildikleri ve doku homeostazı yoluyla kendi kendini yenileyebildikleri için yara iyileşmesinde rol oynarlar (183). Kutanöz yaraları olan beagle köpeklerle nakledilen allojenik mezenkimal kök hücreler, kollajen üretimini ve hücrel çoğalmayı arttırdı, ayrıca IL-2, IFN- γ , bFGF ve MMP-2'nin mRNA ekspresyonunu azalttı (184). Periferik kan kök hücrelerinin enjeksiyonu, geleneksel tedavilere yanıt vermeyen atlarda kronik yaraların iyileşmesini artırmıştır (185). Kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrelerle karşılaştırıldığında, adipoz türevi kök hücrelerin (ASC) izole edilmesi daha kolaydır ve multipotent hücrelere alternatif olarak daha ekonomiktir. Bununla birlikte, donörün yaşı, optimal doz veya tedavi süresi ve hücrelerin uygulama yolu gibi hücrel tedavilerin kullanımında bazı hususlar dikkate alınmalıdır (186, 187). Hücrel tedavilerin, özellikle de büyüme faktörü iletimiyle kombine edilenlerin karmaşık etkilerini değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Kim ve ark., yaptıkları çalışmada, kemik rejenerasyonunu iyileştirmek için fibrin ve atelokollajen (AT-COL) (fibrin/AT-COL) kompozit jel konsantrasyonunu incelemiştir. Kompozit jellerin sitouyumluluğu insan mezenkimal kök hücreler (hMSC) kullanılarak incelenmiştir. Dokuz tavşanda in vivo kemik rejenerasyon etkinliği, 2 hafta (n=3), 4 hafta (n=3) ve 8 haftada (n=3) bir, tavşan kalvarial defekt modeli kullanılarak değerlendirildi. Taramalı elektron mikroskopi analizi, bir fibrin tabakası matriksi ve kollajen fibril ağlarının oluşumunu ortaya çıkarmıştır. Histolojik inceleme de, fibrin/AT-COL jel implante edilmiş hayvanlarda defektin merkezini dolduran daha fazla yeni oluşan kemik adalarını ortaya çıkarmıştır (3). Bu çalışmada ise, deney grubunda tüm örneklerde yeni kemik yapımı ve neovaskülarizasyon saptanırken, kontrol grubunda 6 örnekte yeni kemik yapımı saptanmıştır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, burnun nazal kemik ve yumuşak dokularında, nano-mineralize matriks ile vücudun kendi yara iyileşmesinin histolojik özellikleri değerlendirilmiştir. Akut inflamasyon, kronik inflamasyon, yabancı cisim reaksiyonu, fibrozis, yeni kemik proliferasyonu, boş lakün ve vasküler proliferasyon açısından deney grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmasa da, makroskopik görüntü olarak deney tarafta daha kalın periost reaksiyonu ve daha kalın kemik oluşumu görülmektedir. Mikroskopik bulgular olarak da deney tarafta daha fazla tavşanda, yeni kemik yapımı, daha şiddetli vaskülarizasyon, kronik inflamasyon ve fibrozis gibi yara iyileşmesinin daha ileri aşamaları görülmektedir.

Literatür incelendiğinde nazal rekonstrüksiyon, defekt alanı, osteotomi veya kırık hattı ve yara iyileşmesinin desteklenmesinde allogreft materyaller içerisinde nano-mineralize matriks kullanımına rastlanmamıştır. Bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, makroskopik ve mikroskopik olarak daha iyi sonuç verdiğinden, nazal kemik ve burun kökü ile ilgili greft materyali olarak, nano-mineralize matriksin kullanılabileceği gösterilmiştir. Deney hayvanlarında yapılan bu çalışmamız, insanlarda da özellikle açık teknik rinoplasti ve septonazal rekonstrüksiyon ameliyatlarında; defekt alanı, kırık hattı ve cilt flebinin iyileşmesinin hızlandırılması, flep diseksiyonu, travma ve osteotomiye bağlı oluşan periorbital ekimoz, hematoma ve ödemin erken rezolüsyonu ve buna bağlı hasta uyumu ve konforunda artma, antiödem ve analjezik kullanımında azalma, cilt flebinin ve defekt alanının iyileşmesini destekleyerek oluşabilecek flepte beslenme bozukluğu, cilt nekrozu, fibrozis ve bunlara bağlı asimetrik burun, deformiteler, nazal valv kollapsı, tip düşüklüğü veya aşırı rotasyon gibi komplikasyonlarda azalma oluşturabilmesi açısından, nano-mineralize matriksin kullanılabileceğine ışık tutmaktadır.

Donör sahada morbiditeye rastlanmaması, cerrahiye bağlı donör saha komplikasyonlarının olmaması açısından önemlidir. Bu çalışma, rinoplasti rekonstrüksiyonuna yeni bir materyal eklemeyi öngörerek cerrahın elini, donör saha komplikasyonlarının önlenmesi ve ameliyat süresinin uzamaması açısından güçlendirmiştir. Ayrıca bu materyal operasyon öncesi beklenmeyen ya da operasyon esnasında gelişen kemik kırıklarının ve defektlerinin onarımında cerrahın

kullanabileceği kolay, hızlı şekillendirilebilir, hazır bir materyal olması açısından önemlidir. Böylelikle hem cerrahi sonuçları iyileştireceği, yara iyileşmesini hızlandıracağı, ameliyat süresini uzatmayacağı, ayrıca cerrahın ameliyat konforunu arttıracığı düşünülmektedir.

Ancak yüzün önemli bir parçası olan burunda nano-mineralize matriks ile rekonstrüksiyonun ve yara iyileşmesine olan uzun dönem sonuçları ve bunların estetik etkileri bu çalışmamızın kapsamı dışında kaldığından, konuya ilişkin ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Spataro, E. and G.H. Branham, Principles of nasal reconstruction. Facial Plastic Surgery, 2017. 33(01): p. 009-016.
2. Skwarcz, S., et al., Autologous activated platelet-rich plasma (PRP) in bone tissue healing—does it work? Assessment of PRP effect on bone defect healing in animal models. Polish journal of veterinary sciences, 2019. 22(1): p. 109-115.
3. Kim, B.S., et al., The effects of fibrinogen concentration on fibrin/atelocollagen composite gel: an in vitro and in vivo study in rabbit calvarial bone defect. Clinical oral implants research, 2015. 26(11): p. 1302-1308.
4. Maehara, H., et al., Repair of large osteochondral defects in rabbits using porous hydroxyapatite/collagen (HAp/Col) and fibroblast growth factor-2 (FGF-2). Journal of Orthopaedic Research, 2010. 28(5): p. 677-686.
5. Hakuba, N., et al., Basic fibroblast growth factor combined with atelocollagen for closing chronic tympanic membrane perforations in 87 patients. Otology & Neurotology, 2010. 31(1): p. 118-121.
6. Nakanishi, A., et al., Atelocollagen sponge and recombinant basic fibroblast growth factor combination therapy for resistant wounds with deep cavities. The Journal of dermatology, 2005. 32(5): p. 376-380.
7. Sumitomo, N., et al., Association of sinus node dysfunction, atrioventricular node conduction abnormality and ventricular arrhythmia in patients with Kawasaki disease and coronary involvement. Circulation Journal, 2008. 72(2): p. 274-280.
8. Park, S.H., et al., New application of three-dimensional printing biomaterial in nasal reconstruction. The Laryngoscope, 2017. 127(5): p. 1036-1043.
9. Moore, K.L., et al., Klinik yönleri ile insan embriyolojisi. 2002: Nobel Tıp Kitabevleri.
10. Sadler, T.W., A.C. Başaklar, and K. Sönmez, Langman's medikal embriyoloji. 1996: Palme Yayıncılık.
11. Hengerer, A.S., R.E. Oas, and R.S. Oas, Congenital anomalies of the nose: their embryology,

diagnosis, and management. 1987: American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation.

12. D'Antoni*, A.V., Gray's Anatomy, the Anatomical Basis of Clinical Practice, Forty-First Edition, by Susan Standring, Editor-in-Chief, Elsevier Limited, 2016, 1,562 Pages, Hardcover, 228.99(171.74), ISBN: 978-0-7020-5230-9. Clinical Anatomy, 2016. 29(2): p. 264-265.
13. Ford, C.N., D.G. Battaglia, and L.R. Gentry, Preservation of periosteal attachment in lateral osteotomy. Annals of plastic surgery, 1984. 13(2): p. 107-111.
14. Rohrich, R.J., et al., Dallas rhinoplasty: nasal surgery by the masters. 2014: CRC Press.
15. Huizing, E.H. and J.A. De Groot, Functional Reconstructive Nasal Surgery, 943 Illustrations & 23 Tables. 2003: Thieme.
16. Janfaza, P., et al., Baş ve Boyun Cerrahi Anatomisi 2002. Çeviri Editörleri: Cansız H, Yüksel S. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul.
17. Oneal, R.M., R.J. Beil, and J. Schlesinger, Surgical anatomy of the nose. Otolaryngologic Clinics of North America, 1999. 32(1): p. 145-181.
18. Koç, C., Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi. 2013: Güneş Tıp Kitabevleri.
19. Anderson, K., M. Henneberg, and R. Norris, Anatomy of the nasal profile. Journal of anatomy, 2008. 213(2): p. 210-216.
20. Janfaza, P., et al., Surgical anatomy of the head and neck. 2001: Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia.
21. Kuran, O., Sistematiik anatomi. 1983: Filiz Kitabevi.
22. Pope, L. and C. Hobbs, Epistaxis: an update on current management. Postgraduate medical journal, 2005. 81(955): p. 309-314.
23. Egbert H.Huizing, J.A.M.D.G., Fonksiyonel Estetik Burun Cerrahisi, ed. L. N.ÖZLÜOĞLU. 2008, Ankara: Nobel Kitabevi.
24. Ballenger, J.J. and R.I. Cole, Diseases of the nose, throat, ear, head, and neck. 1985, LWW.

25. Dere, F., Anatomi Atlası ve Ders Kitabı, Nobel Tıp Kitabevleri. 1999, Adana.
26. Çelik, O. and Ş. MB, Otoloji ve nöro-otolojide öykü, muayene ve değerlendirme. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi. Turgut Yayıncılık İstanbul, 2002: p. 1-29.
27. Fawcett, D.W. and W. Bloom, A textbook of histology. 1986: WB Saunders company.
28. Önerci, M., Endoskopik Sinüs Cerrahisi 2. baskı. 1999, Ankara: H. Ü. Tıp Fakültesi. 1-2.
29. K., H., Özel Histoloji. İkinci baskı. 1989: İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları.
30. Bolger, W.E., et al., Gram negative sinusitis: a bacteriologic and histologic study in rabbits. American journal of rhinology, 1997. 11(1): p. 15-26.
31. Jungueira LC CJ, K.R., Basic Histology. Seventh edition. 1992. 397-405 p.
32. Jafek, B.W., Ultrastructure of human nasal mucosa. The Laryngoscope, 1983. 93(12): p. 1576-1599.
33. Popesko, P., V. Rajitová, and J. Horák, A colour atlas of the anatomy of small laboratory animals. 1992.
34. Talişinskiy, A., Tavşan alt konkasına radyofrekans termal ablasyon uygulamasının doku histolojisi ve ultrastrüktürü üzerine etkisi. 2008, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi.
35. Çöloglu, H., et al., Rhinoplasty model in rabbit. Plastic and reconstructive surgery, 2006. 117(6): p. 1851-1859.
36. Papel, I.D., Facial analysis and nasal aesthetics. Aesthetic plastic surgery, 2002. 26: p. S13.
37. Lazović, G.D., Analiza anatomske-morfoloških karakteristika nosne piramide kao kriterijuma za izbor pristupa u rinoplastici. 2016, Univerzitet u Beogradu-Medicinski fakultet.
38. Nahai, F., The Art of Aesthetic Surgery: Principles and Techniques. 2005, Dallas: Quality Medical Publishing.
39. Burke, A.J. and T.A. Cook, Open versus closed rhinoplasty: what have we learned? Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery, 2000. 8(4): p. 332-336.

40. Raspall, G. and J. Gonzalez-Lagunas, Management of the nasal tip by open rhinoplasty. *Journal of cranio-Maxillofacial surgery*, 1996. 24(3): p. 145-150.
41. Sheen, J.H., Closed versus open rhinoplasty—and the debate goes on. *Plastic and reconstructive surgery*, 1997. 99(3): p. 859-862.
42. Hubbard, T.J., Closed correction of convexity of the lateral crura. *Plastic and reconstructive surgery*, 1998. 102(3): p. 919.
43. Tebbetts, J.B., Shaping and positioning the nasal tip without structural disruption: a new, systematic approach. *Plastic and reconstructive surgery*, 1994. 94(1): p. 61-77.
44. Daniel, R., Rhinoplasty: a simplified, three-stitch, open tip suture technique. Part II: secondary rhinoplasty. *Plastic and reconstructive surgery*, 1999. 103(5): p. 1503-1512.
45. Daniel, R.K., Rhinoplasty: a simplified, three-stitch, open tip suture technique. Part I: primary rhinoplasty. *Plastic and reconstructive surgery*, 1999. 103(5): p. 1491-1502.
46. Grymer, L.F., et al., Acoustic rhinometry: values from adults with subjective normal nasal patency. *Rhinology*, 1991. 29(1): p. 35-47.
47. Eser, C., et al., Travmatik Nazal Deformasyonu Olan Olgularda Uygulanan Osteotomili ve Osteotomisiz Açık Septorinoplasti Yöntemlerinin Karşılaştırılması. *Cukurova Medical Journal*, 2015. 40(4): p. 738-745.
48. Courtiss, E.H. and R.M. Goldwyn, The effects of nasal surgery on airflow. *Plastic and reconstructive surgery*, 1983. 72(1): p. 9-21.
49. Sheen, J.H., Spreader graft revisited. *Perspectives in Plastic Surgery*, 1989. 3(01): p. 155-163.
50. Stucker, F.J. and D.K. Hoasjoe, Nasal reconstruction with conchal cartilage: correcting valve and lateral nasal collapse. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*, 1994. 120(6): p. 653-658.
51. Bocchieri, A., C. Macro, and M. Pascali, The use of spreader grafts in primary rhinoplasty. *Annals of plastic surgery*, 2005. 55(2): p. 127-131.
52. Wittkopf, M., J. Wittkopf, and W.R. Ries, The diagnosis and treatment of nasal valve collapse. *Current opinion in otolaryngology & head and neck surgery*, 2008. 16(1): p. 10-13.

53. Gunter, J.P., A. Landecker, and C.S. Cochran, Frequently used grafts in rhinoplasty: nomenclature and analysis. *Plastic and reconstructive surgery*, 2006. 118(1): p. 14e-29e.
54. Daniel, R.K., Rhinoplasty: septal saddle nose deformity and composite reconstruction. *Plastic and reconstructive surgery*, 2007. 119(3): p. 1029-1043.
55. Egeli, E., et al., Evaluation of the inferior turbinate in patients with deviated nasal septum by using computed tomography. *The Laryngoscope*, 2004. 114(1): p. 113-117.
56. Taub, P.J. and S. Baker, *Rhinoplasty: McGraw-Hill Plastic Surgery Atlas*. 2011: McGraw Hill Professional.
57. Camirand, A., J. Doucet, and J. Harris, Nose surgery: how to prevent a middle vault collapse—a review of 50 patients 3 to 21 years after surgery. *Plastic and reconstructive surgery*, 2004. 114(2): p. 527-534.
58. Rohrich, R.J., et al., Achieving consistency in the lateral nasal osteotomy during rhinoplasty: an external perforated technique. *Plastic and reconstructive surgery*, 2001. 108(7): p. 2122-30; discussion 2131-2.
59. Rohrich, R.J., et al., The lateral nasal osteotomy in rhinoplasty: an anatomic endoscopic comparison of the external versus the internal approach. *Plastic and reconstructive surgery*, 1997. 99(5): p. 1309-1312.
60. Murakami, C.S. and W.F. Larrabee, Comparison of osteotomy techniques in the treatment of nasal fractures. *Facial plastic surgery*, 1992. 8(04): p. 209-219.
61. Honda, T., et al., Endoscope-assisted nasal osteotomy: a preliminary report. *Annals of plastic surgery*, 1998. 41(2): p. 119-124.
62. Rohrich, R.J., A.R. Muzaffar, and J.E. Janis, Component dorsal hump reduction: the importance of maintaining dorsal aesthetic lines in rhinoplasty. *Plastic and reconstructive surgery*, 2004. 114(5): p. 1298-1308.
63. Kaschke, O., Postoperative care and management. *Essentials of Septorhinoplasty*. New York: Thieme, 2004. 234.
64. Sheen, J.H. and A.P. Sheen, *Aesthetic rhinoplasty*. Vol. 1. 1987: Mosby Incorporated.

65. Egan, K.K. and D.W. Kim, A novel intranasal stent for functional rhinoplasty and nostril stenosis. *The Laryngoscope*, 2005. 115(5): p. 903-909.
66. Byrd, H.S., J. Salomon, and J. Flood, Correction of the crooked nose. *Plastic and reconstructive surgery*, 1998. 102(6): p. 2148-2157.
67. Kwak, E., Nasal grafts and implants in revision rhinoplasty. *Facial plastic surgery clinics of North America*, 2006. 14(4): p. 373-87, vii.
68. Lin, G. and W. Lawson, Complications using grafts and implants in rhinoplasty. *Operative Techniques in Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 2007. 18(4): p. 315-323.
69. Ünlü, H.H., *Septorinoplastiler*. 2009: Deomed Medikal Yayıncılık.
70. Cho, Y.R. and A.K. Gosain, Biomaterials in craniofacial reconstruction. *Clinics in plastic surgery*, 2004. 31(3): p. 377-385.
71. Cakmak, O. and T. Ergin, The versatile autogenous costal cartilage graft in septorhinoplasty. *Archives of facial plastic surgery*, 2002. 4(3): p. 172-176.
72. Gunter, J.P., C.P. Clark, and R.M. Friedman, Internal stabilization of autogenous rib cartilage grafts in rhinoplasty: a barrier to cartilage warping. *Plastic and reconstructive surgery*, 1997. 100(1): p. 161-169.
73. Cárdenas-Camarena, L. and M.T. Guerrero, Use of cartilaginous autografts in nasal surgery: 8 years of experience. *Plastic and reconstructive surgery*, 1999. 103: p. 1003-1014.
74. Rubin, J.P. and M.J. Yaremchuk, Complications and toxicities of implantable biomaterials used in facial reconstructive and aesthetic surgery: a comprehensive review of the literature. *Plastic and reconstructive surgery*, 1997. 100(5): p. 1336-1353.
75. Conrad, K. and G. Gillman, A 6-year experience with the use of expanded polytetrafluoroethylene in rhinoplasty. *Plastic and reconstructive surgery*, 1998. 101(6): p. 1675-83; discussion 1684.
76. Tham, C., et al., Silicone augmentation rhinoplasty in an Oriental population. *Annals of plastic surgery*, 2005. 54(1): p. 1-5.

77. Zeng, Y., et al., Silicone implant in augmentation rhinoplasty. *Annals of plastic surgery*, 2002. 49(5): p. 495-499.
78. Deva, A., S. Merten, and L. Chang, Silicone in nasal augmentation rhinoplasty: a decade of clinical experience. *Plastic and reconstructive surgery*, 1998. 102(4): p. 1230-1237.
79. McCurdy Jr, J.A., The Asian nose: augmentation rhinoplasty with L-shaped silicone implants. *Facial plastic surgery*, 2002. 18(04): p. 245-252.
80. Neel, H.B., Implants of Gore-Tex: comparisons with Teflon-coated polytetrafluoroethylene carbon and porous polyethylene implants. *Archives of Otolaryngology*, 1983. 109(7): p. 427-433.
81. McAULEY, C.E., D.L. Steed, and M.W. Webster, Seven-year follow-up of expanded polytetrafluoroethylene (PTFE) femoropopliteal bypass grafts. *Annals of surgery*, 1984. 199(1): p. 57.
82. Stucker, F.J., Nasal Augmentation Using Gore-Tex: A 10-Year Experience. *Archives of Facial Plastic Surgery*, 1999. 1(2): p. 122-122.
83. Jin, H.-R., et al., A multicenter evaluation of the safety of Gore-Tex as an implant in Asian rhinoplasty. *American journal of rhinology*, 2006. 20(6): p. 615-619.
84. Berghaus, A., Porous polyethylene in reconstructive head and neck surgery. *Archives of otolaryngology, head & neck surgery*, 1985: p. 154-160.
85. De Gabory, L., et al., Biphasic calcium phosphate to repair nasal septum: The first in vitro and in vivo study. *Acta biomaterialia*, 2010. 6(3): p. 909-919.
86. Watzinger, F., et al., Biodegradable polymer membrane used as septal splint. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2008. 37(5): p. 473-477.
87. Magee Jr, W.P., et al., Use of fast-setting hydroxyapatite cement for secondary craniofacial contouring. *Plastic and reconstructive surgery*, 2004. 114(2): p. 289-297.
88. Bajpai, P., Ceramic amino acid composites for repairing traumatized hard tissues. *Handbook of Bioactive Ceramics*, 1990. 2: p. 255-270.
89. Pasinli, A. and R.S. Aksoy, Yapay kemik uygulamaları için hidroksiapatit. *BiyoTeknoloji*

Elektronik Dergisi, 2010. 1(1): p. 41-51.

90. Holmes, R.E., R. Bucholz, and V. Mooney, Porous hydroxyapatite as a bone-graft substitute in metaphyseal defects. A histometric study. The Journal of bone and joint surgery. American volume, 1986. 68(6): p. 904-911.
91. Bucholz, R.W., A. Carlton, and R.E. Holmes, Hydroxyapatite and tricalcium phosphate bone graft substitutes. The Orthopedic clinics of North America, 1987. 18(2): p. 323-334.
92. Abdel-Fattah, W.I., et al., Reconstruction of resected mandibles using a hydroxyapatite veterinary bone graft. Biomaterials, 1994. 15(8): p. 609-614.
93. Matic, D. and J.H. Phillips, A contraindication for the use of hydroxyapatite cement in the pediatric population. Plastic and reconstructive surgery, 2002. 110(1): p. 1-5.
94. Kuehn, K.-D., W. Ege, and U. Gopp, Acrylic bone cements: composition and properties. Orthopedic Clinics, 2005. 36(1): p. 17-28.
95. Röhm, O., On the polymerization products of acrylic acid [dissertation]. Tübingen, Germany, University of Tübingen, 1901.
96. Lewis, G., Alternative acrylic bone cement formulations for cemented arthroplasties: present status, key issues, and future prospects. Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials, 2008. 84(2): p. 301-319.
97. Webb, J. and R. Spencer, The role of polymethylmethacrylate bone cement in modern orthopaedic surgery. The Journal of bone and joint surgery. British volume, 2007. 89(7): p. 851-857.
98. Goodman, S., Wear particulate and osteolysis. Orthopedic Clinics, 2005. 36(1): p. 41-48.
99. Judet, J. and R. Judet, The use of an artificial femoral head for arthroplasty of the hip joint. The Journal of bone and joint surgery. British volume, 1950. 32(2): p. 166-173.
100. Baldini, N., et al., Use of acrylic cement after curettage in the treatment of giant cell tumors. La Chirurgia degli organi di movimento, 1987. 72(1): p. 1-6.

101. Segura, J., et al., The treatment of giant cell tumors by curettage and filling with acrylic cement. Long-term functional results. *La Chirurgia degli organi di movimento*, 1997. 82(4): p. 373-380.
102. Caldellas, A.V., et al., The polymethylmethacrylate effects on auricle conchal cartilage: report of 21 cases. *Aesthetic surgery journal*, 2010. 30(3): p. 434-438.
103. Huang, K.-Y., J.-J. Yan, and R.-M. Lin, Histopathologic findings of retrieved specimens of vertebroplasty with polymethylmethacrylate cement: case control study. *Spine*, 2005. 30(19): p. E585-E588.
104. Krebs, J., et al., Effect of vertebral cement augmentation with polymethylmethacrylate on intervertebral disc and bone tissue. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2012. 100(3): p. 660-667.
105. Urrutia, J., et al., Early histologic changes following polymethylmethacrylate injection (vertebroplasty) in rabbit lumbar vertebrae. *Spine*, 2008. 33(8): p. 877-882.
106. Gainza, G., et al., Advances in drug delivery systems (DDSs) to release growth factors for wound healing and skin regeneration. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2015. 11(6): p. 1551-1573.
107. Robson, M.C., D.L. Steed, and M.G. Franz, Wound healing: biologic features and approaches to maximize healing trajectories. *Current problems in surgery*, 2001. 2(38): p. 72-140.
108. Schreml, S., et al., Wound healing in the 21st century. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2010. 63(5): p. 866-881.
109. Goldman, R., Growth factors and chronic wound healing: past, present, and future. *Advances in skin & wound care*, 2004. 17(1): p. 24-35.
110. Steed, D.L., Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers. *Journal of Vascular Surgery*, 1995. 21(1): p. 71-81.
111. Wieman, T.J., Clinical efficacy of becaplermin (rhPDGF-BB) gel. *The American journal of surgery*, 1998. 176(2): p. 74S-79S.
112. Cohen, M.A. and W.H. Eaglstein, Recombinant human platelet-derived growth factor gel

speeds healing of acute full-thickness punch biopsy wounds. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2001. 45(6): p. 857-862.

113. Barrientos, S., et al., Clinical application of growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair and Regeneration*, 2014. 22(5): p. 569-578.
114. Ito, K., et al., Reconstruction of the soft tissue of a deep diabetic foot wound with artificial dermis and recombinant basic fibroblast growth factor. *Plastic and reconstructive surgery*, 2005. 115(2): p. 567-572.
115. Mizuno, K., et al., Effect of chitosan film containing basic fibroblast growth factor on wound healing in genetically diabetic mice. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 2003. 64(1): p. 177-181.
116. Richard, J.-L., et al., Effect of topical basic fibroblast growth factor on the healing of chronic diabetic neuropathic ulcer of the foot: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*, 1995. 18(1): p. 64-69.
117. Fernández-Montequín, J.I., et al., Intralesional administration of epidermal growth factor-based formulation (Heberprot-P) in chronic diabetic foot ulcer: treatment up to complete wound closure. *International wound journal*, 2009. 6(1): p. 67-72.
118. Tiaka, E.K., et al., Epidermal growth factor in the treatment of diabetic foot ulcers: an update. *Perspectives in Vascular Surgery and Endovascular Therapy*, 2012. 24(1): p. 37-44.
119. Hong, J.P., H.D. Jung, and Y.W. Kim, Recombinant human epidermal growth factor (EGF) to enhance healing for diabetic foot ulcers. *Annals of plastic surgery*, 2006. 56(4): p. 394-398.
120. Johnson, N.R. and Y. Wang, Controlled delivery of heparin-binding EGF-like growth factor yields fast and comprehensive wound healing. *Journal of Controlled Release*, 2013. 166(2): p. 124-129.
121. Mast, B.A. and G.S. Schultz, Interactions of cytokines, growth factors, and proteases in acute and chronic wounds. *Wound Repair and Regeneration*, 1996. 4(4): p. 411-420.
122. Chen, R.R. and D.J. Mooney, Polymeric growth factor delivery strategies for tissue engineering. *Pharmaceutical research*, 2003. 20(8): p. 1103-1112.

123. Losi, P., et al., Tissue response to poly (ether) urethane-polydimethylsiloxane-fibrin composite scaffolds for controlled delivery of pro-angiogenic growth factors. *Biomaterials*, 2010. 31(20): p. 5336-5344.
124. Koria, P., Delivery of growth factors for tissue regeneration and wound healing. *BioDrugs*, 2012. 26(3): p. 163-175.
125. Carter, C.A., et al., Platelet-rich plasma gel promotes differentiation and regeneration during equine wound healing. *Experimental and Molecular Pathology*, 2003. 74(3): p. 244-255.
126. Dugrillon, A. and H. Klüter, Current use of platelet concentrates for topical application in tissue repair. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, 2002. 29(2): p. 67-70.
127. Kiuru, J., et al., Cytoskeleton-dependent release of human platelet epidermal growth factor. *Life sciences*, 1991. 49(26): p. 1997-2003.
128. Spencer, E.M., A. Tokunaga, and T.K. Hunt, Insulin-like growth factor binding protein-3 is present in the alpha-granules of platelets. *Endocrinology*, 1993. 132(3): p. 996-1001.
129. Slater, M., et al., Involvement of platelets in stimulating osteogenic activity. *Journal of Orthopaedic Research*, 1995. 13(5): p. 655-663.
130. Lindeboom, J.A., et al., Influence of the application of platelet-enriched plasma in oral mucosal wound healing. *Clinical oral implants research*, 2007. 18(1): p. 133-139.
131. Lacci, K.M. and A. Dardik, Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing. *The Yale journal of biology and medicine*, 2010. 83(1): p. 1.
132. Harrison, P. and E.M. Cramer, Platelet α -granules. *Blood reviews*, 1993. 7(1): p. 52-62.
133. Pietrzak, W.S. and B.L. Eppley, Platelet rich plasma: biology and new technology. *Journal of Craniofacial Surgery*, 2005. 16(6): p. 1043-1054.
134. Eppley, B.L., W.S. Pietrzak, and M. Blanton, Platelet-rich plasma: a review of biology and applications in plastic surgery. *Plastic and reconstructive surgery*, 2006. 118(6): p. 147e-159e.
135. Salemi, S., et al., Reconstruction of lower leg skin ulcer with autologous adipose tissue and platelet-rich plasma. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 2008. 61(12): p.

1565-1567.

136. Marx, R.E., Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant dentistry*, 2001. 10(4): p. 225-228.
137. Eppley, B.L., J.E. Woodell, and J. Higgins, Platelet quantification and growth factor analysis from platelet-rich plasma: implications for wound healing. *Plastic and reconstructive surgery*, 2004. 114(6): p. 1502-1508.
138. Mazzucco, L., et al., Platelet-rich plasma and platelet gel preparation using Plateltex®. *Vox sanguinis*, 2008. 94(3): p. 202-208.
139. Roukis, T.S., T. Zgonis, and B. Tiernan, Autologous platelet-rich plasma for wound and osseous healing: a review of the literature and commercially available products. *Advances in therapy*, 2006. 23(2): p. 218-237.
140. Dougherty, E.J., An evidence-based model comparing the cost-effectiveness of platelet-rich plasma gel to alternative therapies for patients with nonhealing diabetic foot ulcers. *Advances in skin & wound care*, 2008. 21(12): p. 568-575.
141. Bhanot, S. and J.C. Alex, Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. *Facial plastic surgery*, 2002. 18(01): p. 027-034.
142. Henderson, J.L., et al., The effects of autologous platelet gel on wound healing. *Ear, nose & throat journal*, 2003. 82(8): p. 598-602.
143. Everts, P.A., et al., Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. *The Journal of extra-corporeal technology*, 2006. 38(2): p. 174.
144. Nikolidakis, D. and J.A. Jansen, The biology of platelet-rich plasma and its application in oral surgery: literature review. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 2008. 14(3): p. 249-258.
145. Akhundov, K., et al., Development of a cost-effective method for platelet-rich plasma (PRP) preparation for topical wound healing. *Annals of burns and fire disasters*, 2012. 25(4): p. 207.
146. Carter, M.J., C.P. Fylling, and L.K. Parnell, Use of platelet rich plasma gel on wound healing: a systematic review and meta-analysis. *Eplasty*, 2011. 11.
147. Driver, V.R., et al., A prospective, randomized, controlled trial of autologous platelet-rich

- plasma gel for the treatment of diabetic foot ulcers. *Ostomy Wound Management*, 2006. 52(6): p. 68.
148. Landsman, A., et al., Diabetic foot ulcers treated with becaplermin and TheraGauze, a moisture-controlling smart dressing: a randomized, multicenter, prospective analysis. *Journal of the American Podiatric Medical Association*, 2010. 100(3): p. 155-160.
 149. Gregoriadis, G. and A.T. Florence, Liposomes in drug delivery. *Drugs*, 1993. 45(1): p. 15-28.
 150. Kim, J.-S., Liposomal drug delivery system. *Journal of Pharmaceutical investigation*, 2016. 46(4): p. 387-392.
 151. Alemdaroğlu, C., et al., Investigation of epidermal growth factor containing liposome formulation effects on burn wound healing. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*, 2008. 85(1): p. 271-283.
 152. Pierre, E., et al., Insulin-like growth factor-I liposomal gene transfer and systemic growth hormone stimulate wound healing. *The Journal of burn care & rehabilitation*, 1997. 18(4): p. 287-291.
 153. Toh, M.-R. and G.N. Chiu, Liposomes as sterile preparations and limitations of sterilisation techniques in liposomal manufacturing. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2013. 8(2): p. 88-95.
 154. Baek, J.-S. and C.-W. Cho, Comparison of solid lipid nanoparticles for encapsulating paclitaxel or docetaxel. *Journal of pharmaceutical investigation*, 2015. 45(7): p. 625-631.
 155. Yoon, G., J.W. Park, and I.-S. Yoon, Solid lipid nanoparticles (SLNs) and nanostructured lipid carriers (NLCs): recent advances in drug delivery. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 2013. 43(5): p. 353-362.
 156. Gainza, G., et al., A novel strategy for the treatment of chronic wounds based on the topical administration of rhEGF-loaded lipid nanoparticles: In vitro bioactivity and in vivo effectiveness in healing-impaired db/db mice. *Journal of controlled release*, 2014. 185: p. 51-61.
 157. Ye, M., S. Kim, and K. Park, Issues in long-term protein delivery using biodegradable

- microparticles. *Journal of Controlled Release*, 2010. 146(2): p. 241-260.
158. Dong, X., et al., Repair effect of diabetic ulcers with recombinant human epidermal growth factor loaded by sustained-release microspheres. *Science in China Series C: Life Sciences*, 2008. 51(11): p. 1039-1044.
 159. Elçin, Y.M., V. Dixit, and G. Gitnick, Extensive in vivo angiogenesis following controlled release of human vascular endothelial cell growth factor: implications for tissue engineering and wound healing. *Artificial Organs*, 2001. 25(7): p. 558-565.
 160. Niiyama, H. and Y. Kuroyanagi, Development of novel wound dressing composed of hyaluronic acid and collagen sponge containing epidermal growth factor and vitamin C derivative. *Journal of Artificial Organs*, 2014. 17(1): p. 81-87.
 161. Shimizu, N., et al., Development of a functional wound dressing composed of hyaluronic acid spongy sheet containing bioactive components: evaluation of wound healing potential in animal tests. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 2014. 25(12): p. 1278-1291.
 162. Yu, A., et al., Wound dressing composed of hyaluronic acid and collagen containing EGF or bFGF: comparative culture study. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 2013. 24(8): p. 1015-1026.
 163. Kondo, S. and Y. Kuroyanagi, Development of a wound dressing composed of hyaluronic acid and collagen sponge with epidermal growth factor. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 2012. 23(5): p. 629-643.
 164. Kondo, S., et al., Evaluation of a wound dressing composed of hyaluronic acid and collagen sponge containing epidermal growth factor in diabetic mice. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 2012. 23(13): p. 1729-1740.
 165. Matsumoto, Y. and Y. Kuroyanagi, Development of a wound dressing composed of hyaluronic acid sponge containing arginine and epidermal growth factor. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 2010. 21(6-7): p. 715-726.
 166. Hong, J.P., et al., The effect of continuous release of recombinant human epidermal growth factor (rh-EGF) in chitosan film on full thickness excisional porcine wounds. *Annals of plastic surgery*, 2008. 61(4): p. 457-462.
 167. Smiell, J.M., et al., Efficacy and safety of becaplermin (recombinant human platelet-derived

growth factor-BB) in patients with nonhealing, lower extremity diabetic ulcers: a combined analysis of four randomized studies. *Wound Repair and Regeneration*, 1999. 7(5): p. 335-346.

168. Wieman, T.J., J.M. Smiell, and Y. Su, Efficacy and safely of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB (becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers: a phase III randomized placebo-controlled double-blind study. *Diabetes care*, 1998. 21(5): p. 822-827.
169. Chen, Y.-C., et al., Swelling/floating capability and drug release characterizations of gastroretentive drug delivery system based on a combination of hydroxyethyl cellulose and sodium carboxymethyl cellulose. *PloS one*, 2015. 10(1).
170. Agnihotri, S.A., N.N. Mallikarjuna, and T.M. Aminabhavi, Recent advances on chitosan-based micro-and nanoparticles in drug delivery. *Journal of controlled release*, 2004. 100(1): p. 5-28.
171. Kim, I.-Y., et al., Chitosan and its derivatives for tissue engineering applications. *Biotechnology advances*, 2008. 26(1): p. 1-21.
172. Alemdaroğlu, C., et al., An investigation on burn wound healing in rats with chitosan gel formulation containing epidermal growth factor. *Burns*, 2006. 32(3): p. 319-327.
173. Yenilmez, E., et al., Chitosan gel formulations containing egg yolk oil and epidermal growth factor for dermal burn treatment. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2015. 70(2): p. 67-73.
174. Xie, Y., et al., Hyaluronic acid: evaluation as a potential delivery vehicle for vitronectin: growth factor complexes in wound healing applications. *Journal of controlled release*, 2011. 153(3): p. 225-232.
175. Suzuki, S., N. Morimoto, and Y. Ikada, Gelatin gel as a carrier of platelet-derived growth factors. *Journal of biomaterials applications*, 2013. 28(4): p. 595-606.
176. Liu, Y., et al., Release of basic fibroblast growth factor from a crosslinked glycosaminoglycan hydrogel promotes wound healing. *Wound repair and regeneration*, 2007. 15(2): p. 245-251.
177. Choi, J.S. and H.S. Yoo, Pluronic/chitosan hydrogels containing epidermal growth factor with wound-adhesive and photo-crosslinkable properties. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2010. 95(2): p. 564-573.

178. Kazemi-Darabadi, S., et al., Allogeneous skin fibroblast transplantation enhances excisional wound healing following alloxan diabetes in sheep, a randomized controlled trial. *International Journal of Surgery*, 2014. 12(8): p. 751-756.
179. Leigh, I., et al., Treatment of chronic venous ulcers with sheets of cultured allogenic keratinocytes. *British Journal of Dermatology*, 1987. 117(5): p. 591-597.
180. Auxenfans, C., et al., Cultured allogenic keratinocytes for extensive burns: a retrospective study over 15 years. *Burns*, 2014. 40(1): p. 82-88.
181. Spiekstra, S.W., et al., Wound-healing factors secreted by epidermal keratinocytes and dermal fibroblasts in skin substitutes. *Wound Repair and Regeneration*, 2007. 15(5): p. 708-717.
182. Wojtowicz, A.M., et al., The importance of both fibroblasts and keratinocytes in a bilayered living cellular construct used in wound healing. *Wound repair and regeneration*, 2014. 22(2): p. 246-255.
183. Maxson, S., et al., Concise review: role of mesenchymal stem cells in wound repair. *Stem cells translational medicine*, 2012. 1(2): p. 142-149.

8. TEZ KONUSU ONAY FORMU

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi

Sayı : 50687469-KBB

09 Haziran 2020

Konu : Dr. Arş. Gör. Zaur NAGHIYEV'in Tez Konusu Hk.

GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ DEKANLIK MAKAMINA

SBÜ. Gülhane Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalındaki Dr. Arş. Gör. Zaur NAGHIYEV'e aşağıda konusu ve danışman öğretim üyesi yazılı tez çalışmasını gerçekleştirmesi uygun görülmüştür.

Gereğini arz ederim.

Prof. Dr. Mustafa GEREK
Gülhane Tıp Fakültesi
KBB. AD. Bşk. Vek.

TEZ KONUSU : Tavşanlarda nazal kemik kırıklarının/defektlerinin ve cilt flebinin intraoperatif nano-mineralize matriks (kollajen+mineral seramik) uygulanması sonrası iyileşme sonuçlarının değerlendirilmesi

TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Ömer KARAKOÇ

9. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Zaur NAGHIYEV
Doğum yeri ve tarihi :
Uyruğu :
Medeni durumu : Evli
Askerlik durumu : Muaf
İletişim adresi ve telefonu : Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
KBB Kliniği
Tel :
Yabancı dili : Rusca, İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

SBU Gülhane Tıp Fakültesi : Tıpta Uzmanlık Eğitimi 2016-2021
Gülhane Askeri Tıp Fakültesi : Lisans Eğitimi 2009-2015

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Tıp Doktoru : 2015-2016
Araştırma Görevlisi : 2016-2021

IV- Mesleki Deneyimi

Tıp Doktoru : 6 ay
Araştırma Görevlisi : 5 yıl