



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ

GELİŞTİRİLMİŞ TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN
DOĞRANMIŞ KIKIRDAK GREFT SAĞ KALIMI VE CANLILIĞI
ÜZERİNE ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. M. Enis Ekincioğlu

İSTANBUL / 2020



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
OKMEYDANI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ

GELİŞTİRİLMİŞ TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN
DOĞRANMIŞ KIKIRDAK GREFT SAĞ KALIMI VE CANLILIĞI
ÜZERİNE ETKİSİNİN HİSTOPATOLOJİK
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. M. Enis Ekincioglu

Doç. Dr. Güler Berkiten

(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübesini bizlerle paylaşan, bilimsel bakış açısı kazandıran ve öğrettikleri ile yoluma devam edeceğim, kıymetli hocam Prof. Dr. Yavuz Uyar'a,

Tezimin her aşamasında bilgi, tecrübe ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım olan kıymetli, Doç. Dr. Güler Berkiten ve tezimin gerçekleşmesinde cerrahi tecrübesiyle bana destek ve yardımcı olan değerli, Op. Dr. Ayşe Enise Göker'e

Eğitimimde katkıları büyük olan kliniğimizin değerli eğitim görevlileri Op. Dr. Önder Doğan, Doç. Dr. Yavuz Atar, Doç. Dr. Tolgar Lütfi Kumral, Doç. Dr. Ziya Saltürk ve Doç. Dr. Mehmet Emre Dinç'e,

Eğitimimde büyük katkıları bulunan ve benden desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen kliniğimizin değerli uzmanları Op. Dr. Kâmil Akdağ, Op. Dr. Belgin Tutar, Op. Dr. Hüseyin Sarı, Op. Dr. Deniz Hancı, Op. Dr. Ayça Başkadem Yılmaz, Op. Dr. Berk Gürpınar, Op. Dr. Arzu Güngör Doğuşlu'ya,

Birlikte çalıştığım ve her birinden çok şey öğrendiğim kıdemlilerim Op. Dr. Gökhan Mersinlioğlu, Op. Dr. Muzaffer İnan, Op. Dr. Ahmet Arslanoğlu, Op. Dr. Erdi Özdemir, Op. Dr. Zeynep Aydoğdu, Op. Dr. Esmail Abdulahi Ahmed, Op. Dr. Onur Üstün, Op. Dr. Semih Karaketir ve asistanlık süremde birlikte olmaktan keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Muhammed Fatih Akgün, Dr. Onur Tanrıseven, Dr. Ruslan Hummatov, Dr. Sabire Sitare Sarıçam, Dr. Elif Aksungur, Dr. Melis Ece Arkan, Dr. Hasan Sami Bircan, Dr. Uğur Uygan, Dr. Ömer Kumaş, Dr. Öykü İzel Onaran ve Dr. Cem Çelik'e,

Kliniğimizin değerli hemşirelerine, sekreterlerine ve personellerine,

Tezimde büyük destekleri olan patolojik incelemeleri esnasında bilgi, tecrübe ve zamanını ayıran, patoloji kliniği doktorlarından Uz. Dr. Pınar Özay Nayır ve Dr. Zeynep Betül Erdem'e,

Hep yanımda olan ve sevgilerini her zaman hissettiğim değerli ailem; kıymetli annem ve babam Harika ve İsmail Ekincioğlu'na, kardeşim Ş. Elifnur Ekincioğlu'na, sonsuz teşekkürlerimle.

M. Enis EKİNCİOĞLU

İstanbul, 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KIKIRDAK DOKUSU	3
2.1.1 Kıkırdak Dokusunun Gelişimi	4
2.1.2 Kıkırdak Hücreleri	4
2.1.3 Perikondrium.....	5
2.1.4 Kıkırdak Türleri	5
2.2 YARA İYİLEŞMESİ VE TROMBOSİTLER	6
2.3 TROMBOSİT KONSANTRASYONLARI.....	7
2.3.1 Tarihçe	7
2.3.2 Trombosit Büyüme Faktörleri ve Yara İyileşmesi Üzerine Etki Mekanizmaları	8
2.3.3 Trombosit Konsantrasyonları.....	9
2.3.3.1 Trombositten zengin fibrin, "Platelet Rich Fibrin" (TZF / PRF):	9
2.4 BURUN.....	11
2.4.1 Burun Embriyolojisi.....	11
2.4.2 Burun Anatomisi	12
2.4.3 Burun Histolojisi	15

2.4.4 Burun Fizyolojisi.....	15
2.5 SEPTORİNOPLASTİ VE GREFTLER.....	17
2.5.1 Genel Bilgiler	17
2.5.1 Rinoplastide Otojen Olmayan Greftlerin Yeri	19
2.5.2 Rinoplastide Otojen Kıkırdak Greftlerin Yeri.....	19
3. GEREÇ YÖNTEM	21
3.1 DENEY HAYVANLARI VE DENEY PLANI.....	21
3.2 ANESTEZİ UYGULAMASI.....	21
3.3 G-TZF'NİN ELDE EDİLMESİ.....	21
3.4 KIKIRDAK GREFT ALINMASI.....	23
3.5 KIKIRDAK GREFTLERİN HAZIRLANMASI	24
3.6 CİLTALTI CEPLERİN OLUŞTURULMASI.....	25
3.7 GREFTLERİN CEPLERE YERLEŞTİRİLMESİ	26
3.8 POSTOPERATİF TAKİP	27
3.9 SONLANDIRMA VE GREFTLERİN ALINMASI.....	27
3.10 HİSTOLOJİK İNCELEME.....	28
3.11 İSTATİSTİK ANALİZ	28
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	51
7. KAYNAKLAR	53
8. ÖZGEÇMİŞ ve ESERLER	60
9. ETİK KURUL ONAYI.....	64

KISALTMALAR

A-PRF:	"Advanced-platelet rich fibrin"
ATG:	Otolog doku yapıştırıcısı
CGF:	"Concantrated growth factor"
cm:	Santimetre
DBF β-1:	Dönüştürücü büyüme faktörü β -1
dds:	Devir dakika sayısı
DEBF:	Damarsal endotelial büyüme faktörü
EBF:	Epidermal büyüme faktörü
EGF:	"Epidermal growth factor"
G-TZF:	Geliştirilmiş trombosit zengin fibrin
H.E.:	Hematoxilen–Eozin
IGF-1:	"Insülin like growth factor-1"
İBBF:	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
KBF:	Konsantre büyüme faktörü
L-PRF:	"Leucocyte-platelet rich fibrin"
L-TZF:	Lökosit ve trombosit zengin fibrin
ml:	Mililitre
ort. $\pm$ s.s:	Ortalama ve standart sapma
PAS:	Periyodik asit schiff
PDGF:	"Platelet derive growth factor"
PRF:	"Platelet-rich fibrin"
PRP:	"Platelet-rich plasma"
rpm:	"Revolution per minute"
SMAS:	Superfisyal muskulo-apenörotik sistem
TGF β-1:	"Transforming growth factor beta-1"
TKBF:	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Rinoplastide kullanılan greftler ve sınıflandırılması	18
Tablo 2.2 İdeal greft materyalinde olması gereken özellikler.....	18
Tablo 3.1 Yerleştirilen greftlerin ceplere göre dağılımı	26
Tablo 4.1 Gruplara göre inflamasyonların değerlendirilmesi	29
Tablo 4.2 Gruplara göre nukleus kaybının değerlendirilmesi.....	32
Tablo 4.3 Gruplara göre periferik proliferasyon değerlendirilmesi	34
Tablo 4.4 Gruplara göre vaskülarizasyon değerlendirilmesi	35
Tablo 4.5 Gruplara göre kemik metaplazi değerlendirilmesi.....	36
Tablo 4.6 Gruplara göre kollejen içeriği değerlendirilmesi	37
Tablo 4.7 Gruplara göre elastik içeriği değerlendirilmesi	39
Tablo 4.8 Gruplara göre metakromazi değerlendirilmesi	40

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1 Kıkırdak doku genel yapısı	3
Şekil 2.2 TZF'nin elde edilmesi ile görülen tabakalar ("Choukroun ve Miron; Platelet Rich Fibrin in Regenerative Dentistry, 2017")	10
Şekil 2.3 Burun eksternal anatomisi (Netter, İnsan Anatomi Atlası, 2015).....	12
Şekil 2.4 Burnun kanlanması görevli vasküler yapılar.....	14
Şekil 2.5 "L-strut" korunarak septal kıkırdak otogreft alınması	20
Şekil 3.1 G-TZF elde etmek için kullanılan santrifüj cihazı.....	22
Şekil 3.2 Tavşandan alınan kanın G-TZF elde etmek için özel tüpe alınarak işleme başlanması	22
Şekil 3.3 Santrifüj sonrası elde edilen tüp.....	23
Şekil 3.4 Tüpten çıkartılıp en dip kısmındaki kan ürünlerinden arındırılan G-TZF..	23
Şekil 3.5 Kulak kepçesine yapılan insizyon sonrası kıkırdak dokunun bulunması ...	24
Şekil 3.6 Alınacak kıkırdak greftinin eksizyonu.....	24
Şekil 3.7 4x1 cm olarak alınan kıkırdak greftin 1x1 cm olacak şekilde 4 eşit parçaya bölünmesi	25
Şekil 3.8 2 adet 1x1 cm'lik kıkırdak greftin eşit parçalara doğranması	25
Şekil 3.9 Paraspinal alanda kıkırdak greftlerin yerleştirileceği ceplerin oluşturulması	26
Şekil 3.10 ve Kıkırdak greftlerin oluşturulan ceplere yerleştirilmesi	26
Şekil 3.11 Ceplerin sutureasyonu	26
Şekil 3.12 Kıkırdak greftlerin 3 ay sonra çıkarılmadan önceki hali	27
Şekil 4.1 İnflamasyon derecesinin gruplara göre dağılımı.....	30
Şekil 4.2 İnflamasyon yokluğu (H&E, x100 büyütme)	30
Şekil 4.3 İnflamasyon varlığı (Hemotoksilen-Eozin, x400 büyütme)	31
Şekil 4.4 Nukleus kaybının az oranda olması (Masson Trikrom, x200 büyütme).....	32
Şekil 4.5 Gruplara göre nukleus kaybı dağılımı.....	33
Şekil 4.6 Periferik kondrosit proliferasyonu (H&E, x200 büyütme)	33
Şekil 4.7 Gruplara Göre Periferik Proliferasyon dağılımı	35
Şekil 4.8 Kemik metaplazi varlığı (Hematoksilen-Eozin, x100 büyütme)	36
Şekil 4.9 Vaskülarizasyon varlığı (Hematoksilen-Eozin, x400 büyütme).....	36
Şekil 4.10 Matriks kollajen içeriğinin azlığı (Masson Trikrom, x100 büyütme).....	37

Şekil 4.11 Matriks kollajen varlığı (Masson Trikrom, x400 büyütme)	38
Şekil 4.12 Matriks kollajen varlığı (Masson Trikrom, x100 büyütme)	38
Şekil 4.13 Matriks elastik fibril varlığı (Verhoeff-Van Gieson, x400 büyütme)	39
Şekil 4.14 Metakromazi kaybı varlığı (Toluidin Blue, x400 büyütme)	40
Şekil 4.15 Gruplara Göre Metakromazi Dağılımı	41
Şekil 4.16 Metakromazi kaybının görülmemesi (Toluidin Blue, x400 büyütme)	41



ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı; içerdği büyüme faktörleri nedeniyle günümüzde özellikle maksillofasyal cerrahilere ek tedavi yöntemi olarak kullanılan, trombosit konsantrasyonlarından biri olan geliştirilmiş-trombositten zengin fibrin'in (G-TZF) doğranmış ve doğranmamış kıkırdak dokusuna sarılması sonrası kıkırdak doku üzerine histopatolojik etkilerinin değerlendirilmesi, kıkırdak canlılığı ve kalıcılığına etkilerinin araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamızda 10 adet Yeni Zelanda tipi erkek tavşan kullanılmış olup her bir tavşanın auriküler kıkırdak dokusu 4x1 cm ölçüsünde perikondriyumsuz olarak eksize edildi. Alınan kıkırdak greft 1x1 cm'lik 4 eşit parçaya bölündü. Tüm tavşanların lumbosakral bölgesinde subkutan 4 adet cep oluşturuldu. Alınan ve 4 eşit parçaya bölünen kıkırdak greftlerden ilki doğranmadan ve G-TZF ile sarılarak sol üst cebe, ikincisi doğranmadan ve G-TZF ile sarılmadan sağ üst cebe, üçüncüsü eşit parçalara doğranarak ve G-TZF ile sarılarak sol alt cebe, dördüncü ise doğranarak ve G-TZF ile sarılmadan sağ alt cebe yerleştirildi. 90 gün sonra deney sonlandırılarak kıkırdak greftler toplandı ve histopatolojik incelemeye gönderildi. Histopatolojik incelemede Hematoksilen-Eozin, Masson Trikrom, Toluidin Blue, Verhoeff Van Gieson ile boyanan kıkırdak greft kesitleri, inflamasyon, nukleus kaybı, periferik proliferasyon, vaskülarizasyon, kemik metaplazi, matriks kollajen içeriği, matriks elastik fibril içeriği ve metakromazi kaybı açısından değerlendirildi.

BULGULAR: Her grupta 10'ar kıkırdak greft olmak üzere 4 grupta toplamda 40 kıkırdak greft yer almaktadır. Toplam 40 kıkırdak greftin değerlendirildiği çalışmamızda matriks kollajen ve elastik fibril içeriği, vaskülarizasyon, kemik metaplazi kriterleri açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark görülmedi ($p>0.05$). Bununla birlikte periferik kondrosit proliferasyonu açısından grup 3, grup 4 ve 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$). Nukleus kaybı oranları grup 3'te diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak düşük olarak tespit edildi ($p<0.05$). Metakromazi kaybı değerlendirmelerinde grup 3 diğer tüm gruplara göre üstün bulunurken istatistiksel anlamlı fark sadece grup 3 ve 2 arasında gösterildi.

SONUÇLAR: Kıkırdak viabilitesinin histopatolojik olarak değeriendirilmesinde en önemli kriterlerden periferik kondrosit proliferasyonu, kondrosit nukleus kaybı ve metakromazi kaybına bakıldığında en iyi sonuçların G-TZF ile sarılan doğranmış kıkırdak greft grubunda elde edildiği tespit edildi. G-TZF'nin kolay elde edilebilir olması, maliyetinin düşük olması ve otojen olması nedeniyle rinoplasti ameliyatlarında kıkırdak grefte kolaylıkla ve güvenle uygulanabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca G-TZF uygulaması ise kıkırdak viabilitesinde meydana gelen olumlu etkiler, rinoplasti ameliyatlarından sonra kıkırdak volüm kaybını azaltacaktır. Bu nedenle G-TZF rinoplasti operasyonlarının postoperatif takiplerinde meydana gelebilen ve istenmeyen fonksiyonel ve estetik sonuçları engelleyebilecek otojen bir materyaldir.

Anahtar Kelimeler: Doğranmış kıkırdak, Geliştirilmiş-trombositten zengin fibrin, Kıkırdak canlılığı.

ABSTRACT

OBJECTIVE: It is used today due to the growth factors it contains in platelet concentrations as an additional treatment method especially for maxillofacial surgeries. The aim of this study is to evaluate the effects of the advanced-platelet rich fibrin (A-PRF) on the cartilage tissue and its effects on cartilage viability and persistence after wrapping the diced and unedged cartilage tissue.

MATERIALS AND METHODS: In our study, 10 New Zealand type male rabbits were used. The auricular cartilage tissue of each rabbit was excised as 4x1 cm in size, without perichondria. The cartilage graft taken was divided into 4 equal parts of 1x1 cm. Four subcutaneous pockets were created in the lumbosacral region of all rabbits. The cartilage graft taken was divided into 4 equal parts. The first of the cartilage grafts was wrapped with A-PRF and placed in the left upper pocket without being diced. The second graft was wrapped with A-PRF and placed in the right upper pocket without being diced. The third graft was placed in the lower left pocket by dicing it into equal pieces and wrapped with A-PRF, and the fourth was placed in the lower right pocket with dicing and without wrapping with A-PRF. After 90 days, the experiment was terminated and cartilage grafts were collected and sent for histopathological examination. Cartilage graft sections were painted with Hematoxylin-Eosin, Masson Trichrome, Toluidin Blue, Verhoeff Van Gieson paints in histopathological examination. It was evaluated in terms of inflammation, nucleus loss, peripheral proliferation, vascularization, bone metaplasia, matrix collagen content, matrix elastic fibril content, and loss of metachromasia.

RESULTS: There are 10 cartilage grafts in each group and 40 cartilage grafts in total in 4 groups. In our study evaluating a total of 40 cartilage grafts, no significant difference was found between the groups in terms of vascularization, bone metaplasia, matrix collagen and elastic fibril content ($p>0.05$). In the criteria of peripheral chondrocyte proliferation, statistically differences was found between the group 3-4 and group 3-2 ($p<0.05$). In the group 3, the ratio of chondrocyte nucleus loss was lowest, and this difference was statistically significant ($p<0.05$). The group with the most loss of metachromasia was the diced cartilage group with A-PRF, nevertheless the statistically significant difference was found only between group 3 and 2.

CONCLUSION: On the cartilage viability, peripheral chondrocyte proliferation, chondrocyte nucleus loss and metachromia loss are the main criteria, and we reached the conclusion that the cartilage viability of the diced cartilage group wrapped with A-PRF is the best. We think that A-PRF will reduce the postoperative unwanted complications of cartilage grafts in rhinoplasty surgeries, and this method can be used safely in rhinoplasty surgeries without extending the operation time.

Keywords: Diced cartilage, Advanced-platelet-rich fibrin, Cartilage viability.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rinoplasti terimi Yunanca "rhinos" (burun) ve "plastikos" (değiştirmek) sözcüklerinin bir araya gelmesinden oluşmaktadır. Günümüzde gerek ülkemizde gerekse dünyada uygulanma sıklığı oldukça artmıştır. Operasyonun amacı; arzulanan nazal kontür ve şeklin sağlanması yanında fonksiyonel açıdan da yeterli bir sonuç elde etmektir.

Kıkırdak (*kartilaj*) ve kemik çatının yeniden şekillendirilmesi amacıyla yapılan *septorinoplasti* ameliyatlarında "*kartilaj oto-greftler*" sıklıkla kullanılmaktadır. Hem fonksiyonel açıdan hem de estetik açıdan cerrahi esnasında ihtiyaç duyulabilen "*kartilaj greftler*" uygun şekil ve boyutta hazırlanarak *septorinoplasti* ameliyatlarında farklı tekniklerle farklı lokalizasyonlarda kullanılabilmektedir. Burun rekonstrüksiyonunda; uyumlu, kalıcı ve hacim sağlayıcı özelliklerinden dolayı *kartilaj oto-greftler* son derece kullanışlı materyallerdir. Bunun yanında; kullanılan kıkırdak dokunun özelliklerine veya kullanılırken uygulanan tekniğe bağlı olarak erime, hacim kaybetme ve yer değiştirebilme gibi olumsuz özellikleri bulunmaktadır. Hangi hasta da, ne zaman ve ne kadar değişime uğrayacağına bilinemez olması *kartilaj oto-greftlerin* dezavantajlı yönlerinden olup, bu otogreftler *rinoplasti* operasyonu geçiren hastaların uzun dönem sonuçlarını etkileyebilmektedir. Ameliyat sonrası şekil bozuklukları, volüm kaybı ve diğer birtakım sorunlara yol açarak, ikincil (*revizyon*) ameliyat ihtiyacına neden olabilmektedir.

Hastaların kendi kanının santrifüj edilmesiyle elde edilen trombosit konsantrasyonları; özellikle tıp ve diş hekimliği alanlarında günümüzde kullanım sıklığı artan, rejeneratif tedavi ürünleridir. İlk olarak Choukroun ve ark.'ları 2001 yılında Fransa'da trombosit zengin fibrini (TZF) ("platelet rich fibrin-PRF") ağız, çene ve yüz cerrahisinde kullanılmak üzere geliştirmişlerdir [1]. İkinci jenerasyon ürünü olan trombosit zengin fibrin; trombosit, lökosit, fibrin ve sitokin matriksle çevrili kök hücreler içeren platelet konsantrasyon ağıdır. Elde edilmesinde antikoagülan, trombin ya da herhangi bir jelleştirici ajan gerektirmemektedir ve elde edilmesi kolaydır, otojendir. Geliştirilmiş trombosit zengin fibrin (G-TZF) ("Advanced-Platelet Rich Fibrin", "A-PRF") ise; TZF'nin bir modifikasyonu olup, daha yavaş santrifüj hızıyla elde edilen biyo-materyaldir. TZF ve G-TZF gibi biyo-

materyallerin total protein, trombosit konsantre büyüme faktörü (TKBF), damarsal endotelyal büyüme faktörü (DEBF), endotelyal büyüme faktörü (EBF), dönüştürücü büyüme faktörü beta 1 (TGFB1) ve insülin benzeri büyüme faktörü (İBBF) gibi büyüme faktörlerinden zengin olduğu ve bu faktörlerin salınımını uzun süreli olarak artırdığı gösterilmiştir [2]. Bu etki mekanizmaları sayesinde, bu otojen biyo-materyallerin özellikle yara iyileşmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir [3].

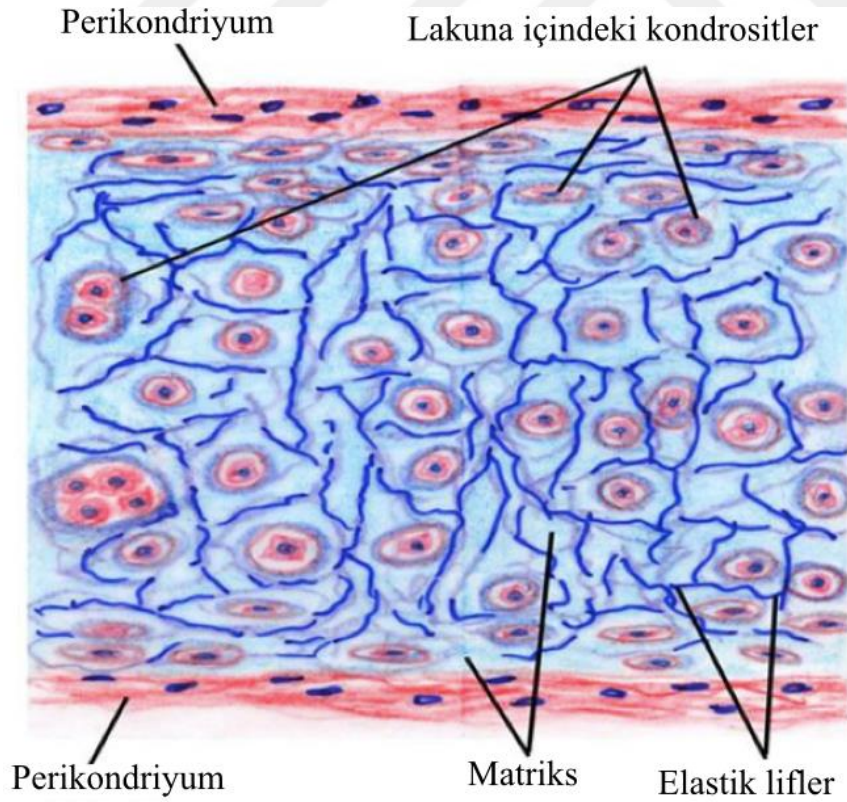
Rinoplasti ameliyatlarında kıkırdak dokunun kalıcılığının tam veya tama yakın devam etmesi elbette arzulanan önemli bir noktadır. Bunun pekte mümkün olmamasından dolayı, kıkırdak dokunun canlılığını ve kalıcılığını artırabilecek teknik arayışları halen günümüzde araştırılan ve üzerinde birçok çalışma gerçekleştirilen bir konudur. Bu nedenle çalışmamızda bizim amacımız; büyüme faktörleri ve birtakım hücrelerden zengin olduğu gösterilen G-TZF'nin doğranmış ve doğranmamış kıkırdak gruplarına uygulanmasını takiben kıkırdak doku greftlerinin inflamasyon, kondrosit proliferasyonu, kondrosit nukleus kaybı, vaskülarizasyon, kemik metaplazi, matriks kollajen ve elastik fibril içeriği, metakromazi kaybı yönlerinden incelenerek, G-TZF'nin kıkırdak doku canlılığı üzerine etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KIKIRDAK DOKUSU

Kıkırdak dokusu; mekanik streslere karşı koyabilen ve ana görevi yumuşak doku desteği sağlamak olan özelleşmiş bir bağ dokusudur. Yumuşak, bükülebilir, dayanıklı bir dokudur. Kıkırdak dokusu; kondrosit ismi verilen hücreler, hücre dışı matriks ve liflerden oluşmaktadır. İçeriğinin yaklaşık %70'i su olmakla birlikte, dehidratasyon sonrası %40-60 kollajen, %15-40 proteoglikan, %5 kondrositlerden oluşmaktadır. Kıkırdak hücreleri arasını dolduran ve yoğun olarak bulundurduğu matriks kıkırdak dokusuna esneklik verirken, mekanik etkilere karşı da direnç oluşturarak dokularda şekil bozukluğunu önlemektedir.

Matriks içeriğine göre farklı 3 tip kıkırdak mevcuttur. Bunlardan en yaygın olarak bulunan tip II kollajenden zengin olan hyalin kıkırdağdır. Hyalin kıkırdağın birçok fonksiyonu bulunmaktadır. Daha esnek ve bükülebilir olan elastik kıkırdak ise tip II kollajen ve bol miktarda elastik lif içermektedir. Fibröz kıkırdak ise; karşı kuvvetlere dirençlidir ve yoğun kaba tip I kollajen ağına sahiptir [4].



Şekil 2.1 Kıkırdak doku genel yapısı

Kıkırdak dokusu, diğer destek dokularından farklı olarak avaskülerdir, lenfatik damar ve sinirlere sahip değildir [5]. Bu nedenle herhangi bir travma sonrası rejenerasyon çok kısıtlı olarak gerçekleşmektedir [6]. Hasar anında, hasarın şiddetine göre perikondrium (kondrojenik kapasite) tarafından kısıtlı yenilenebilme kapasitesi vardır ancak hasar şiddeti perikondriumun onarma kapasitesini aştığı takdirde kıkırdak dokusu rejenera olamaz, yerini fibröz bağ dokusu doldurmaktadır [7,8] (Şekil 2.1).

Bununla birlikte kıkırdak dokusu yaşla birlikte değişime uğramaktadır. Yaşla birlikte matriks katılaşmakta hatta kalsifikasyonlar oluşmaktadır.

2.1.1 Kıkırdak Dokusunun Gelişimi

Kıkırdak embriyonun mezoderm tabakasından gelişmektedir. Kondroblastlar direkt olarak mezenşimal hücrelerin bir araya gelip farklılaşmaları sonucunda oluşmaktadır. Mitoz ile çoğalan kondroblastlar, geliştikçe matriks sentezini gerçekleştirirler ve matriksin salgılanması ile kondroblastlar birbirlerinden uzaklaşarak aralarında mesafe oluşur. Bunun sonucunda her bir kondroblast *lakün* olarak adlandırılan alanlarda yerleşir. Bu durumda artık kondroblast değil *kondrosit* olarak isimlendirilirler [9]. Kıkırdağın daha fazla gelişmesi ise interstisyel ve apozisyonel olarak iki farklı büyüme metodu ile gerçekleşir [9,10]. Interstisyel büyümede merkezdeki kondrositler mitozla bölünerek çoğalır, zemin maddesi üretir ve sonuçta büyüme kıkırdak merkezinden periferde doğru gerçekleşmiş olur. Apozisyonel büyümede ise periferde perikondrium kondrojenik tabakasındaki hücreler kondroblastlara dönüşerek lifleri sentezler ve matriks oluşumunu devam ettirirler. Bu nedenle apozisyonel kıkırdak büyümesinde büyüme periferden santral doğru gerçekleşir. Bununla birlikte her iki büyüme tipinde de kıkırdaklaşma gelişim çağına kadar devam eder [9] .

2.1.2 Kıkırdak Hücreleri

3 tip hücre bulunmaktadır; kondrojenik hücreler, kondroblastlar ve kondrositler.

Kondrojenik hücreler: Mezenşimal hücrelerden farklılaşır ve hem kondroblast hem de osteoprojenitör hücre yönünde farklılaşabilmektedirler. Az miktarda sitoplazmaları bulunmakla birlikte, oval bir nukleusları bulunmaktadır. Bol miktarda

ribozom, az sayıda mitokondri, küçük bir golgi cismi ve granüllü endoplazmik retikulum içermektedirler.

Kondroblast: Bazofilik boyanan, bol mitokondri içeren, iyi gelişmiş granüler endoplazmik retikulum, golgi kompleksi ve çok sayıda salgı veziküllerine sahip hücrelerdir [11–13] Mitoz bölünme ile çoğalırlar ve ürettikleri matriks ile çevrilirler, aktiviteleri azalarak kondrositlere dönüşürler.

Kondrosit: Laküna içine yerleşmiş matriksle çevrili hücrelerdir. Kollajen ve matriks proteinlerini sentezlerler [4]. Çekirdek oval veya yuvarlak olabilir, bir veya birden fazla çekirdekçik içerebilir. Çekirdek yanında gelişmiş golgi aygıtlarına sahiptirler, granüllü endoplazmik retikulumda üretilerek, golgi aygıtında vakuolleştirilen içerikler matrikse boşaltılarak sentez fonksiyonlarını yerine getirirler. Genç kondrositlerde bol glikojen, gelişmiş golgi kompleksi ve bol mitokondri varken, kondrositler yaşlandıkça bu organellerde belirgin azalma meydana gelir, sonuç olarak kondrositlerin üretim aktiviteleri azalır [9,12].

2.1.3 Perikondrium

Eklem kıkırdakları dışında tüm hyalin kıkırdakları dıştan saran ve iki katmanlı olan sağlam bir bağ dokusudur. Perikondrium, mezenşimden gelişmektedir ve tip I kollajenden zengindir [13]. İki katmanlı olan perikondriumun dış tabakasında ki hücreler fibroblastlara farklılaşır [4]. Kıkırdak dokusunun beslenmesinde görev alır. Matriks sentezleme görevi olan iç tabaka ise içerdiği hücrelerin kondroblastlara dönüşmesi ile birlikte apozisyonel büyümede rol almaktadır [4]

2.1.4 Kıkırdak Türleri

İnsan vücudunda 3 tür kıkırdak bulunmaktadır ve her kıkırdak türünün kendine has özellikleri vardır.

a. Hyalin kıkırdak: Yetişkin bireylerde en fazla bulunan kıkırdak olmakla birlikte Yunanca "hyalos" (cam) kelimesinden türetilmiştir. Açık mavi renktedir. Kondrositleri lakünler içinde tek tek veya grup şeklinde gömülü haldedir. İçerdiği tip II kollajen yaklaşık %40'ını teşkil etmektedir ve homojen dağılıma sahiptir. Solunum sisteminde büyük solunum yollarında (burun, larenks, trakea ve bronş gibi), kostaların sternal uçlarında bulunmaktadır. Embriyoda ossifikasyon gerçekleşene kadar geçici iskelet görevi görmektedir. Basınca dirençli bir kıkırdak dokusudur. Hyalin kıkırdak

matriksi, Toluidine mavisiyle metakromatik özelliğinden dolayı pembe-kırmızı boyanır iken periyodik asit schiff (PAS) yöntemiyle koyu bazofil boyanır.

b. Elastik kıkırdak: Sarımsı bir renkte olan ve hyalin kıkırdaktan kolayca ayırt edilebilen elastik kıkırdak hyalin kıkırdağa benzer şekilde perikondriyuma sahiptir. Daha esnek ve bükülebilirdir, bu özelliğine yapısında tip II kollajene ek olarak bol miktarda bulundurduğu elastik lifler sayesinde sahiptir. Hyalin kıkırdağa göre daha fazla kondrosit içerirler [11]. Elastik lifler yoğunlaşmış ağ şeklinde elastik kıkırdakta bulunmaktadır. Kulak kepçesi, dış kulak yolu, östaki tüpü ve larenks (epiglottis, aritenoid kıkırdak vokal proses) yapısına katılmaktadır.

c. Fibröz kıkırdak: İçeriğinde ki yoğun bulunan tip I kollajen lifleri sayesinde vücudun kuvvetlere karşı dirençli olması ve ağırlık taşınması gereken yerlerde, iskelet ve diğer bağ dokusuna destek görevini üstlenmiştir. Hyalin ve elastin kıkırdak gibi tam oluşmuş bir perikondriyuma sahip değildir. Grimsi-beyazımsı renkte olup, özellikle intervertebral diskler ve simfizis pubis fibröz kıkırdak türünde vücutta bulunan kıkırdak dokusudur. Kondrositler tek veya çiftler halinde bulunabilmektedir ve yapısında içerdiği tip I kollajen nedeniyle Hematoxilen–Eozin (H.E.) ile asidofilik boyanır.

2.2 YARA İYİLEŞMESİ VE TROMBOSİTLER

İnflamasyon ve yara iyileşmesinde, büyüme faktörlerinin bir düzen içerisinde işleyen, son derece etkili mekanizmaları mevcuttur. Büyüme faktörlerinin bu etkilerini anlamak, yara iyileşmesini anlamak için oldukça önemlidir. Bu büyüme faktörlerinden bazıları TKBF, EBF, DBF, FBF ve IBBF'dir ve bunların yara iyileşmesinde hızlandırıcı etkisi bazı hayvan çalışmalarında gösterilmiştir [14–16]. Bu büyüme faktörleri trombosit hücreleri içinde de bulunmaktadır, dolayısıyla trombositler yara iyileşmesinde son derece önemli etki mekanizmalarına sahiptir [17].

Yara iyileşmesinde büyüme faktörlerinden ayrı olarak birçok hücrenin etkisi söz konusudur, dolayısıyla yara iyileşmesi süreci oldukça kompleks ve detaylı bir süreçtir. Yara iyileşmesi iç içe geçmiş aşamalardan oluşur. Bu aşamalar hemostaz, inflamasyon, proliferasyon ve maturasyondur. Trombositlerin yara iyileşmesinin erken fazlarında hemostaz ve fibrin yumağının oluşumunda ana rolü sahip olduğu bilinmektedir, bunun yanında trombositlerin birçok büyüme faktörü, sitokin/kemokin

ve çeşitli anjiogenik faktörlerle yara iyileşmesinde yer alan hücrelerin proliferasyon ve aktivasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir [18]. Dolayısıyla trombositler, yara iyileşmesi sürecini başlatan olmakla birlikte aktif olarak bazı büyüme faktörlerini salgılayarak yara tamirini destekleyen ve devam etmesini sağlayan hücredir. Yaralanmayı takiben, trombositlerden komşu dokuya TKBF, DBF- β , IBBF-I, EBF, anjiyogenezis faktör salınmaktadır [19]. Bu faktörlerde, birçok yönden yara iyileşmesi ve doku onarım sürecini etkileyerek yönetmektedir. Hasar sonrası, dokunun onarılmasını artıracak maddeler araştırılırken, greft materyallerin bu sürece olumlu etkilerinin olup olamayacağı araştırılmıştır. Bol trombosit hücresi içeren ve kanın santrifüj edilmesi ile elde edilen trombosit konsantrasyonları ise, çeşitli hücreler ve büyüme faktörlerini içeren otojen bir biyo-materyaldir. Trombositlerde bulunan yukarıda bahsedilen büyüme faktörleri nedeniyle yara iyileşmesinde faydalı olduğu düşünülen trombosit konsantrasyonları günümüzde yara iyileşmesinde kullanılabilir. Dolayısıyla yara iyileşmesi ve trombositlerin bu etki mekanizmalarının bilinmesi, cerrahi sonrası oluşabilecek yara sorunlarının azaltılmasında trombosit konsantrasyonlarının kullanılabilirliği açısından önemlidir.

2.3 TROMBOSİT KONSANTRASYONLARI

2.3.1 Tarihçe

Trombosit konsantrasyonları; medüller aplazi, akut lösemi gibi trombositopeniye bağlı kanamalarda olduğu gibi cerrahi esnasında oluşan kan kaybında kullanılmaya başlanılarak günümüze kadar gelmiştir [20]. Bu şekilde transfüzyonda kullanılan standart trombosit konsantrasyonları trombosit zengin plazma (TZP) ("platelet-rich plasma", "PRP") olarak isimlendirilmiştir [20]. Kandan santrifüj ile elde edilen biyo-materyallerin yara iyileşmesinde kullanılması ise ilk olarak 1970 yılında elde edilen ürünün "fibrin glues" olarak isimlendirilmesi ile Matras H. tarafından tanımlanmıştır [21]. Yara iyileşmesinde "fibrin glues" yerine santrifüj ile elde edilen trombosit konsantrasyonlarının kullanılması ve faydalı olduğunun gösterilmesi ise ilk olarak Whitman ve ark.'ları tarafından 1997 yılında açıklanmıştır [22]. Whitman ve ark.'ları bu çalışmalarında trombosit zengin plazmanın (TZP) maksillofasyal cerrahilerde kullanımını araştırmışlardır. Doğal kan dokusundan herhangi bir antikoagülan veya trombin ihtiyacı olmadan elde edilebilen trombosit zengin fibrin (TZF) ("platelet-rich fibrin", "PRF") Choukroun tarafından Fransa'da

2001 yılında keşfedilmiş ve TZF ikinci kuşak trombosit konsantrasyonu olarak tanımlanmıştır [1]. İkinci kuşak trombosit konsantrasyonları da kendi içinde santrifüj hızı ve süresine bağlı olarak gruplandırılmış ve yeni konsantrasyon ürünü olarak geliştirilmiş trombosit zengin fibrin (G-TZF) ("advanced-platelet rich fibrin", "A-PRF") keşfedilmiştir [17]. Klasik TZF literatürde aynı zamanda *lökosit ve trombosit zengin fibrin* ("leukocyte and platelet-rich fibrin") (L-TZF, L-PRF) olarak adlandırılmıştır. Özetle ikinci kuşak trombosit konsantrasyonları L-TZF ve G-TZF'yi içermektedir.

2.3.2 Trombosit Büyüme Faktörleri ve Yara İyileşmesi Üzerine Etki Mekanizmaları

Trombosit kaynaklı büyüme faktörleri olarak *trombosit kaynaklı büyüme faktörü* "platelet derive growth factor" (TKBF/PDGF), *dönüştürücü büyüme faktörü* β -1 "transforming growth factor" (DBF β -1/TGF β -1), *damarsal endotelial büyüme faktörü* "vascular endothelial growth factor" (DEBF/VEGF), *epidermal büyüme faktörü* "epidermal growth factor" (EBF/EGF), *insülin benzeri büyüme faktörü-1* "insülin like growth factor-1" (İBBF/İGF-1) sayılabilir [17].

2.3.2.1 Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (TKBF / PDGF): Yara iyileşmesi sırasında ekstraselüler matriksin *remodellingi* için kollajen üretimini aktiflemekle birlikte, migrasyon, proliferasyon ve mezenşimal hücre survisine etkili ana büyüme faktörüdür. Trombosit hücreleri TKBF için ana kaynağı teşkil etmektedir. TKBF'nin bazı alt tipleri mevcuttur (TKBF-AA, TKBF-BB, TKBF-CC, TKBF-DD, TKBF-AB gibi). Çok büyük bir kısmı trombosit içerisindeki *α -granüllerinde* yerleşiktir. Yarı ömrü oldukça kısa olmakla birlikte, ilginç bir şekilde ikinci kuşak trombosit konsantrasyonları tarafından uzun süreli ve yavaş olarak salınan önemli bir büyüme faktörüdür [18]. Ayrıca TKBF'nin görevleri arasında osteoblast kemotaksisi, vasküler rejenerasyon ve fraktür onarımı gibi görevler bulunmaktadır [23]. TKBF aynı zamanda osteoblast, fibroblast, düz kas ve glial hücreler için major mitojen etkili büyüme faktörüdür. Yara dokusunda ilk bulunan büyüme faktörü olmakla birlikte, fizyolojik yara iyileşmesinde ki bu etkilerinden dolayı TKBF'nin rekombinant ürünü "recombinant human platelet derive growth factor-BB" "U.S. Food and Drug Administration" tarafından 2018 yılında onaylanmıştır [17].

2.3.2.2 Dönüştürücü büyüme faktörü beta 1 (DBF β -1 / TGF β -1): 30'dan fazla üyesi olan, literatürde fibrozis ajanı olarak nitelendirilen "transforming growth factor" ailesinin alt tipidir [24,25] Doku onarımını, immün sistemi ve ekstraselüler matriks sentezini düzenlemektedir. Farklılaşmamış hücrelerin kemotaksis ve mitogenezisini indükleyerek, fibroblast, osteoblast ve kondroblast proliferasyonunu aktifler, onarım merkezine yönlendirir. Bu aşama onarımın ve ekstraselüler matriks iyileşmesinin ilk aşamasıdır [26].

2.3.2.3 Damarsal endotelial büyüme faktörü (DEBF / VEGF): İlk olarak Ferrara ve Gerber [27] tarafından sinyal proteini olarak açıklanmış, vasküler endotelial hücrelere spesifik bir anjiogeniktir. Endotelial hücrenin proliferasyonunda ve kemotaksisinde etkilidir. Nör ve ark.'ları DEBF'nin vasküler permeabiliteyi etkilediğini göstermişlerdir ve bu aşama anjiogenezin başlangıcında ki temel basamaktır [28]. Kemik doku rejenerasyonu indüklemektedir ve bu nedenle diş implantı uygulamalarında doku rejenerasyonunda görevli ana büyüme faktörüdür [29].

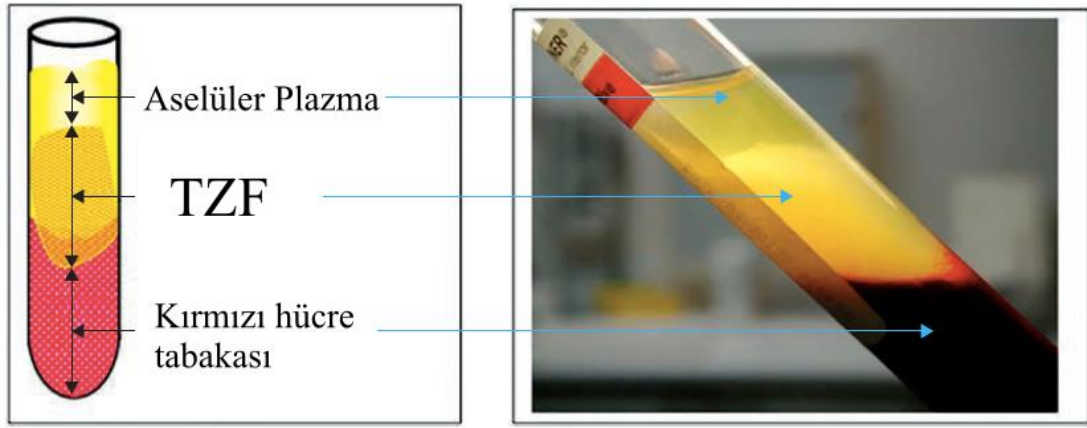
2.3.2.4 Endotelial büyüme faktörü (EBF /EGF): Epitelial, mezenşimal ve fibroblast hücrelerinin kemotaksis ve mitogenezisini aktifler. Epitelizasyonu artırır. İnsanlar da birçok hücre tipinde EBF reseptörleri bulunmaktadır ve bunlardan bazıları yara iyileşmesinde kritik rola sahiptir; fibroblast, endotelial hücreler ve keratinositler gibi [30].

2.3.2.5 İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (İBBF-1 /IGF-1): Hücre koruyucu bir ajan olarak birçok hücre tipinin proliferasyon ve farklılaşma süreçlerinde etkilidir [31]. Kurten ve ark.'larının açıkladığı üzere neredeyse tüm dokularda sentezlenmekle birlikte kemik dokuda artmış konsantrasyonlarla bulunmaktadır [32]. Osteoblastları stimüle etmekle birlikte, büyümelerinde ve farklılaşmalarında etkilidir. Ayrıca keratinosit migrasyonu ve yara iyileşmesinde görev almaktadır [33].

2.3.3 Trombosit Konsantrasyonları

2.3.3.1 Trombositten zengin fibrin, "Platelet Rich Fibrin" (TZF / PRF): Trombositten zengin fibrin (TZF) doğal kandan elde edilmekle birlikte, TZP'ye göre elde edilirken trombin veya antikoagülan gibi katkı maddelerine ihtiyaç duymaması ile ayrışır. Dolayısıyla elde edilmesi daha basit, hızlı ve ekonomik hale gelmiştir. TZP'ye göre birçok avantajı bulunmaktadır ve klinik kullanımı gün geçtikçe

artmaktadır. Elde edilmesi için titanyum kaplı tüpler kullanılmakla birlikte, kullanılabilecek diğer tüp çeşitleri de vardır. 10 cc venöz kan alınarak tüpe konulur ve 15 dakika boyunca 3000 rpm’de santrifüj edilir. TZF elde ederken herhangi bir antikoagülan madde kullanılmadığı için, santrifüj ile tüp duvarına çarpan trombositler aktive olarak, koagülasyonun hızlı bir şekilde tamamlanması sağlanır. Santrifüj sonrası tüp içerisinde 3 tabaka halinde ürün elde edilir. En alt tabaka kırmızı kan hücrelerini, orta tabaka TZF'yi, en üst tabaka ise trombositten fakir plazmayı içermektedir [20,34] (Şekil 2.2). Burada önemli bir nokta alınan kanın bekletilmeden santrifüj edilmesi gerekliliğidir. TZF'nin proksimali hücre yoğunluğu açısından en yoğun kısımdır ve bu alan "buffy coat" olarak adlandırılır [34].



Şekil 2.2 TZF'nin elde edilmesi ile görülen tabakalar ("Choukroun ve Miron; Platelet Rich Fibrin in Regenerative Dentistry, 2017")

2.3.3.2 Geliştirilmiş-trombositten zengin fibrin, "Advanced-platelet rich fibrin" (G-TZF / A-PRF): TZF'nin keşfinden daha sonra yapılan araştırmalar ışığında yeni bir konsept oluşmuştur ve bu konsept "yavaş hız santrifüj konsepti" olarak adlandırıldı. Elde edilen biyo-materyal ise geliştirilmiş-trombositten zengin fibrin (G-TZF) ("advanced platelet rich fibrin", "A-PRF") olarak isimlendirildi [18]. TZF'ye göre daha uzun süre ve daha düşük santrifüj hızında santrifüj edilerek elde edilmesi ile farklılık göstermektedir. Kan örneği alındıktan sonra antikoagülansız kuru tüpe konulup 1500 dakikadaki devir sayısı (dds) (revolution per minute-rpm) ile 14 dakika santrifüj edildikten sonra G-TZF elde edilmektedir [35]. Hücrelerin dağılımı da TZF'ye göre bir miktar farklıdır. Trombosit hücreleri TZF'de daha çok "buffy coat" adı verilen alanda yoğunlaşırken, G-TZF'de daha homojen bir dağılım vardır. Ayrıca

içerdiği büyüme faktör miktarları ve faktörlerin salınım süreleri arasında da farklar vardır. Kobayashi ve ark.'larının yaptığı çalışmada TZP, TZF, G-TZF büyüme faktörleri açısından karşılaştırılmış, TZP'nin erken dönemde büyüme faktörleri salınımı açısından üstün olduğu görülürken, 10 günün sonunda yapılan incelemede G-TZF'nin diğerlerine göre üstünlüğü gösterilmiştir [2]. Birinci günün sonuna kadar TZF ile G-TZF arasında TKBF-AA salınımı açısından fark gösterilememişken, üçüncü günden itibaren G-TZF'den gerçekleşen salınım anlamlı olarak TZF'ye göre yüksek bulunmuştur [2]. Aynı şekilde DBF β -1 ve DEBF yönünden yapılan incelemelerde de 3-10. günler arasında G-TZF tarafından salınan değerlerin TZF'ye göre anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir [2]. Ayrıca kollajen sentezinin yara iyileşmesinde ki önemli yeri düşünüldüğünde, G-TZF ve TZF kollajen 1 sentezi açısından karşılaştırılmış ve G-TZF'nin TZF'ye göre kollajen 1 sentez miktarına etkisi bariz olarak üstün bulunmuştur [36]. Özetle; G-TZF'nin trombosit ve nötrofil hücrelerinde artış sağlamakla birlikte, büyüme faktörlerinin salınmasında uzamış ve artmış etkiye sahip olması gibi ek avantajları vardır [18]. Bunların tümü düşünüldüğünde G-TZF'nin genel olarak TZF'ye göre anlamlı derecede üstün olduğunu söylemek mümkündür.

2.4 BURUN

Burun, görsel açıdan insanlar tarafından yüzde en dikkat çekici yapılardan biri olmakla birlikte sağlıklı bir solunum için ilk basamaktır. Fonksiyonel öneminin yanı sıra estetik yönden de son derece önemlidir. Ana iskeleti kıkırdak ve kemik dokudan oluşmaktadır. Bu iki yapıyı bir arada tutan önemli yapılar mevcuttur. Bu iskelet yapı üzerinde ise cilt altı yağ doku, SMAS, kas yapıları ve cilt bulunmaktadır.

2.4.1 Burun Embriyolojisi

Yüz ve yapılarının gestasyonel gelişimi 4. ve 8. haftalar arasında gelişmektedir. *Yüz primordiyası* (ilkel yüz), 4. haftanın başında *stomodeum* (ağız primordiyası) çevresinde gelişmeye başlar ve 5 adet *fasyal primordiya* kabartısı *stomodeum* çevresinde belirir. Bunlar; *frontanazal proses*, iki adet *maksiller* ve iki adet *mandibular proses*'tir. Maksiller proses'ler stomodeum'un lateral sınırını oluştururken, mandibular proses'ler inferior sınırını, frontonazal proses ise superior sınırını oluşturmaktadır.

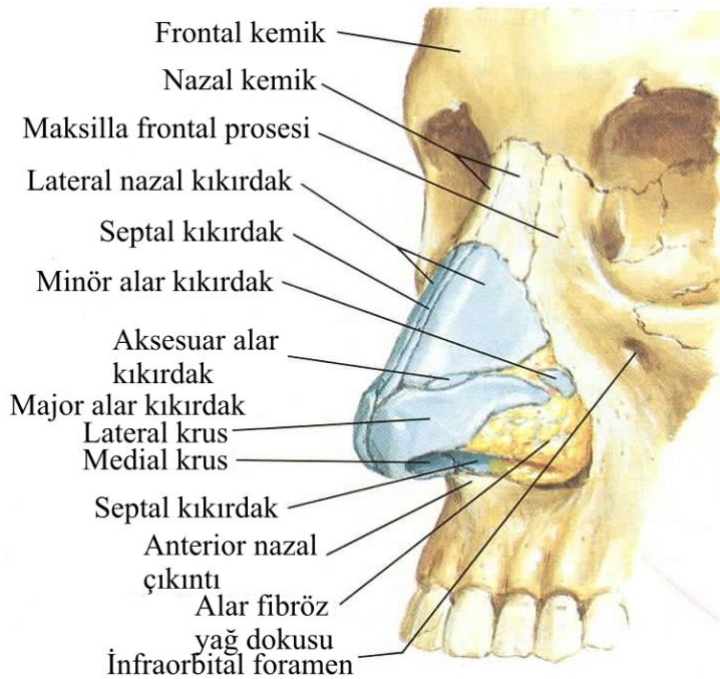
4. haftanın başında frontanazal proses'in infero lateralinde ektoderm kalınlaşır ve *nazal plakod*'lar oluşur. Nazal plakod'lar orta kısmı deprese olarak *nazal sak*'lar

oluşur. 5. haftanın başında derinleşen nazal plakod'ların önce lateral kısmından *lateral nazal prominens* sonra medial kısmından da *medial nazal prominens* oluşur. Böylelikle *nazal kabartı* oluşmuştur. Maksiller proses'te ki mezenşim prolifer olarak mediyale birbirlerine doğru büyür, iki maksiller proses birleşerek burun çatısını oluşturmaya başlar ve medial nazal çıkıntılar ile birleşerek, üst dudak ve üst yanak-çene şekillenmiş olur. Ağız ve burun boşluğu ayrılır, premaksillar çıkıntı oluşur. Frontanazal proses'ten nazal septum gelişir. Aynı zamanda lateral nazal proses'te gelişerek *ala nazi* ve *lateral nazal duvarı* oluşturur. Burunda 9.-10. haftadan sonra kıkırdaklaşma ve kemikleşme süreçleri başlar.

2.4.2 Burun Anatomisi

2.4.2.1 Eksternal burun anatomisi: İskelet yapısı kemik ve kıkırdaktan oluşmaktadır. Bu yapıları ise en dışta cilt olmak üzere sırasıyla SMAS (superfisyal muskulo-apenörotik sistem), cilt altı yağ dokusu örtmektedir.

Nazal kemik, maksiller kemik frontal proses'i ve frontal kemik nazal proses'i burun kemik yapısını oluşturmaktadır. Burnun kıkırdak yapısı ise üst, alt lateral kıkırdaklar, aksesuar kıkırdaklar ve nazal septal kıkırdak tarafından oluşturulur. 5 adet nazal musküler yapı mevcuttur; *musculus nasalis*, *musculus depressor septi*, *musculus levator labi superior*, *musculus procerus* ve *musculus ant./post. dilatator naris*.



Şekil 2.3 Burun eksternal anatomisi (Netter, İnsan Anatomi Atlası, 2015)

Her iki nazal kemiğin frontal kemik ile birleşim yerine *nasion* adı verilir. Nazal kemiklerin üst lateral kartilajlarla bağlantı yerine ise *rhinion*, burun ucuna, lobülüne ise *nazal tip* adı verilir (Şekil 2.3). Alt lateral kartilajlarla intermediate kartilajlarının birleşim noktası *nazal dom*'dur ve bu noktaların ciltte yaptığı eksternal projeksiyona *tip tanımlayıcı nokta* adı verilir. Nostril lateral duvarlarını oluşturan kısımlar *alar rim*'lerdir. Medial kruraların birleşmesiyle, nostrilleri alttan bakıldığında ayıran yapıya *kolumella* denilmektedir. Kıkırdak yapıları perikondrium, kemik yapıları ise periost örtmektedir.

2.4.2.2 Nazal septum: Membranöz, kıkırdak ve kemik kısımlardan oluşan burnu sağ ve sol iki kaviteye ayıran yapıdır. Membranöz kısım alt lateral kıkırdak ile kıkırdak septum arasında ki bağ dokusudur. Kıkırdak septum ise membranöz septum ile etmoid kemik perpendiküler lamina, vomer ve maksiller krest arasına yerleşmiştir. Süperiorda üst lateral kıkırdaklara, inferiorda maksillanın nazal krestine ve anterior nazal spin'e kollajen liflerle sıkıca bağlıdır (Şekil 2.3). Süperiorda nazal kemiklerin altında bir miktar daha uzanarak ve nazal kemiklere sıkıca tutunur.

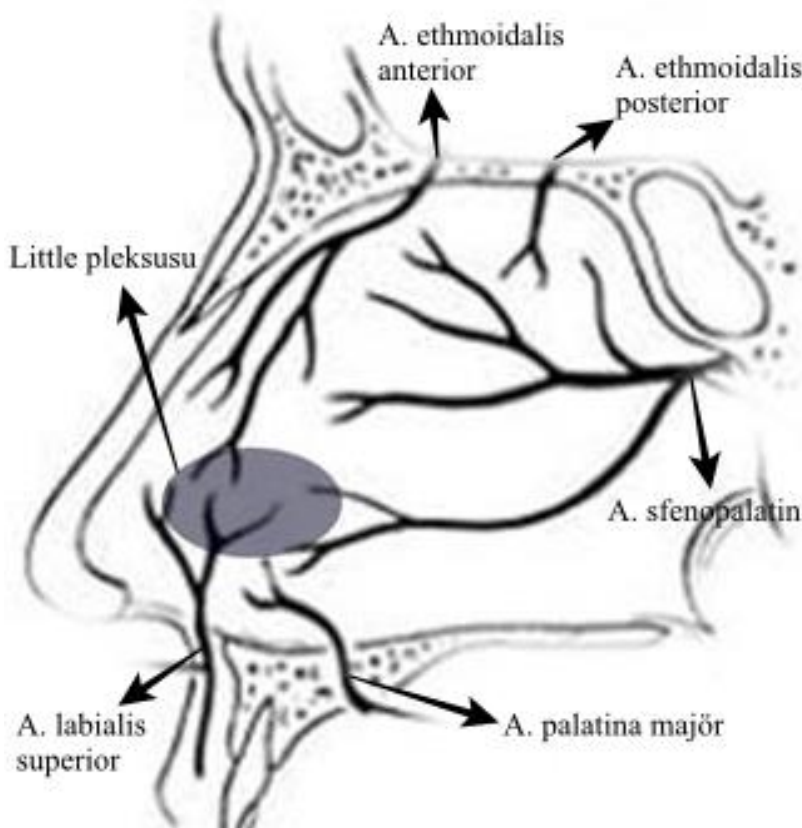
Etmoid kemik perpendiküler laminası osseöz septumun ön üst kısmını oluştururken, alt arka kısmını ise vomer meydana getirmektedir. Perpendiküler lamina önde nazal kemiklerin altına tutunur. Vomer ise sfenoid kemik, maksilla ve palatin kemik ile eklemleşir.

2.4.2.3 Nazal kavite: Önde nostril girişinden arkada koanaya kadar uzanan septum nasi tarafından ikiye ayrılan boşluktur. Alar nostrillerden üst lateral kıkırdak kaudal ucuna kadar olan kısma nazal vestibül denir. Tabanın ön 3/4'lük kısmını maksiller kemiğin palatin çıkıntısı, 1/4'lük arka kısmını ise palatin kemik horizontal laminası oluşturur. Tavan kısmında ise önden arkaya doğru sırasıyla frontanazal, etmoid ve sfenoid kemikler yer almaktadır. En yüksek noktada etmoid kemik kribriiform lamina bulunur ve burada yer alan epitel özelleşmiş olan olfaktör epiteldir. Medial duvar septum nasi tarafından, lateral duvar ise üst, orta ve alt konkalar tarafından oluşturulur. Burun boşluğunda iki adet valv sistemi vardır. Eksternal nazal valv, lateral kıkırdak kaudal ucu ve septum arasında bulunan valv sistemi olup inspirasyon sırasında alar nostril kollapsı oluşarak bu bölgenin daralması ile

sonuçlanabilir. İnternal nazal valv ise, burun boşluğunun en dar bölgesi olup, üst lateral kıkırdak, septum ve alt konka ucu arasında ki alandır. Bu bölgenin ortalama açısı 10-15'tir [37].

2.4.2.4 Burnun kanlanması: Burnun dış kısmının arteriyel kanlanması, özellikle fasiyal arterin dalları olan süperior labiyal arter, lateral nazal ve anguler arterden kaynaklanır. Oftalmik, infraorbital, anterior etmoid arterden de dallar gelmektedir.

İnternal burun kanlanması ise hem internal hem de eksternal karotid sistemden sağlanmaktadır. Septumun posteroinferior kısmı sfenopalatin arter, anteroinferior kısmı ise major palatin arter tarafından kanlandırılır. Septumun anterosuperior kısmı ise anterior ve posterior etmoid arterler tarafından kanlandırılır. Fasiyal arterin süperior labial dalı da nazal septumun ön kısmının kanlanmasına katkıda bulunur. Ayrıca maksiller arterin, majör palatin arter dalı da septum kanlanmasına katılan arteriyel yapılardandır. Septumun ön kısmında bulunan arteriyel pleksusa *Little pleksusu* denir (Şekil 2.4).



Şekil 2.4 Burnun kanlanmasında görevli vasküler yapılar

Nazal piramidin venöz drenajı ise oftalmik venler yoluyla kavernöz sinüse olur. Konkaların ve orta meanın kanlanması başlıca sfenopalatin arter tarafından olur. Sfenopalatin arter nazal kaviteye pterigopalatin fossadan geçerek sfenopalatin foramenden girmektedir.

2.4.2.5 Burnun innervasyonu: Nazal piramid duysal dalları trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dallar tarafından sağlanır. Maksiller sinir nazal septum duysal dallarını da vermektedir. Nazal kavite sempatik uyarımı; 1. ve 2. torasik vertebral sempatik zincirlerden kaynaklandıktan sonra, n. petrosus profundus içinde devam ederek vidian siniri oluşturlar ve vidian sinir içinde ki sempatik lifler sfenopalatin gangliyonuna ulaşır, burada sinaps yapmadan nazal kaviteye dağılırlar. Parasempatik uyarımı ise superior salivatuvar nukleus'tan başlayan liflerin nervus intermedius aracılığıyla fasiyal sinire katılmasını takiben, genikulat gangliyonunda sinaps yapmadan devam ederek, n. petrosus major'a dahil olurlar. Bu sinir, n. petrosus profundus ile birleşerek vidian siniri oluşturur, sfenopalatin gangliyonunda sinaps yapan parasempatik dallar, nazal kaviteye dağılırlar.

2.4.3 Burun Histolojisi

Nazal vestibül ise ter bezleri, sebace bezler ve kıl folikülleri içeren deri ile örtülüdür. Nazal kavite silyalı yalancı çok katlı silindirik epitel ile döşelidir. Bu epitel aynı zamanda solunum epiteli olarak bilinir. Epitel, lamina propriya, submukozal tabaka ve periost, mukoza katmanlarını yüzeyden derine doğru oluşturan katmanlardır [4].

2.4.4 Burun Fizyolojisi

Burnun temel fonksiyonları, solunum fonksiyonu, havanın nemlendirilmesi ve ısıtılması, mukosiliyer fonksiyon, koku alma fonksiyonu ve ses rezonasyonu olarak sıralanabilir.

2.4.4.1 Solunum fonksiyonu: Burundan solunan hava akımı kabaca nostrillerden sonra nazal vestibül, nazal valv, nazal kavite, koanalari katederek nazofarenkse ulaşır. Nazal valv burnun en dar yeridir, Shaida yaptığı çalışmada ortalama nazal valv çapını 0,63 cm² olarak bulmuştur [38]. Valv bölgesinden geçen hava ise hızlanırken aynı zamanda merkezden uzaklaşarak devam eder. Dolayısıyla türbülant akım oluşmuş olur. Hava inspire edildiğinde ilk önce vertikal ekseninde yukarı

doğru, sonra arkaya doğru ve nazofarenkste ise vertikal aşağı yönlü hareket eder. Solunum sisteminde ki direncin yaklaşık yarısı burundan kaynaklanmaktadır. Konkalar ve nazal septum erektıl yapılar olduğundan nazal hava akımı ve direncini kontrol ederler. Burun mukozasında ve özellikle inferior konkada bulunan venöz sinüzoidler otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Parasempatik sistem, vazodilatasyon meydana getirirken, sempatik sistem vazokonstriksiyona yol açar. Bu nedenle parasempatik sistem aktiflendiğinde nazal konjesyon görülür. Sempatik sistem aktivasyonunda ise nazal dekonjesyon görülmektedir. Bu konjesyon ve dekonjesyon sikluslarına nazal siklus denir. Bir nazal kavitede konjesyon olduğunda diğer nazal kavitede dekonjesyon meydana gelir.

2.4.4.2 Havanın nemlendirilmesi ve ısıtılması: Dış ortamın ısısı 50 ile -50 °C arasında olabilir, burnun solunum sırasında bu havayı 31-37 °C arasına getirebilme yeteneğine sahiptir. Bu ısıtma nazal konkalardan solunan havaya ısıнын transferi ile gerçekleşmektedir. Nazal konkaların kanlanması arkadan öne doğru iken, hava akımı önden arkaya doğrudur. Bu sayede solunan havaya gerçekleşecek ısı transferi optimal olmaktadır. Seröz bezlerin ürettiği sekresyon, nazolakrimal kanaldan burna gelen sekresyon ve ekspirasyon havasındaki su buharı ise alınan havanın nemlendirilmesinde etkili mekanizmalardır.

2.4.4.3 Mukosiliyer fonksiyon: İki farklı yöntemle mukosiliyer fonksiyonları gerçekleştirmektedir. Büyük partiküller için nazal vestibüldeki kıllar ve nazal valv bir bariyer oluştururken, daha küçük partiküller için ise mukus tabaka bariyer görevi görür. Çapı 1 µ kadar olan partiküllerin ancak %5'ini burun yakalayabilmektedir, çapı 0.5 µm'den daha küçük olan partiküller ise alt havayollarına geçebilmektedir [39]. Nazal mukus iki katmandan oluşur, daha visköz olan dış tabaka (jel tabaka) ile daha ince ve seröz olan iç tabaka (sol tabaka). Nazal mukozadaki siliyalar sol tabakada yer almaktadır. Her silya "9+2" mikrotübül yapısından oluşmaktadır. Bu sistemin doğru ve yeterli çalışması siliyer aktivite için kritiktir. Solunan havadan yakalanan bakteri, allerjen, toz gibi partiküller mukosiliyer aktivite ile nazofarenkse doğru itilirler ve buna mukosiliyer klirens denir. Nazal mukosiliyer klirens sakkarin testi ile ölçülebilir. Burunda mukus salgılama görevi; goblet hücreleri ve lamina propriada yer alan muköz ve seröz bezlere aittir. Mukusun %95'i sudan oluşur. Suyun dışında müsin,

glikoprotein ve karbonhidrat içerir. Mukus salgısı bütün burun mukozasını örter. Müköz örtü silya hareketi ile nazofarenkse doğru taşınır.

2.4.4.4 Koku alma fonksiyonu: Özelleşmiş olan olfaktör epitel ile örtülü burnun üst 1/3'lük kısmı, koku fonksiyonlarının başladığı anatomik alandır. Orta konka mediali, superior konka ve septumun superior kısımları bu alana dahildir. Yaklaşık 2,5 cm² bir alandır. Olfaktör epitel, yalancı çok katlı silindirik epiteldir fakat bazal hücreler, destek hücreleri ve Bowman bezleri gibi ek hücreselelemanlar içermektedir. Olfaktör reseptör hücreler hareketsiz siliyaları aracılığı ile koku partiküllerini yakalayarak uyarımı başlatırlar. Bu hücrelerin aksonları olfaktör bulbus'u oluşturur. Bulbus'tan çıkan nöronlar ise lateral olfaktör traktus ile primer olfaktör kortekse ulaşır.

2.4.4.5 Ses rezonasyonu: Nazal kavitenin durumu konuşma rezonansını değiştirmektedir. Nazal ünsüzler olarak bilinen "m" ve "n" ünsüzlerinin sağlıklı olarak çıkması için burnun tıkalı bir patolojisi olmamalıdır. Ayrıca nazal aerodinamiklerin yüksek frekanslı sesler ve sessiz harfler üzerine etkileri vardır.

2.5 SEPTORİNOPLASTİ VE GREFTLER

2.5.1 Genel Bilgiler

Septorinoplasti operasyonu hem estetik hem de fonksiyonel iyileştirme ihtiyaçlarından dolayı günümüzde sıkça gerçekleştirilen cerrahilerden biridir. Rinoplasti ameliyatı felsefesini, kıkırdak doku ve kemik dokunun yeniden şekillendirilmesi olarak özetleyebiliriz. Bu işlem esnasında kıkırdak doku greftlerine sıklıkla ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde sıklığı artan septorinoplasti operasyonlarında kullanılmak üzere herkesin üzerinde hem fikir olduğu ideal greft halen mevcut değildir. Greft kullanımı, daha öncelerde revizyon cerrahilerde daha sık görülürken günümüzde primer rinoplasti operasyonlarında da sıklığı artan şekilde kullanılmaktadır. Rinoplastide kullanılan greftler genel olarak 3'e ayrılabilir, bunlar otogreft, homogreft ve allogreft'tir. Otojen greftler hastanın kendi dokusundan alınmakta iken, homogreftler aynı türden olan fakat bir başka donörden alınır, allogreftler ise sentetik materyallerden elde edilmektedir. Bu sınıflamaya göre greftler tablo ile gösterilmiştir (Tablo 2.1) [40,41].

Tablo 2.1 Rinoplastide kullanılan greftler ve sınıflandırılması

Otogreft	Homogreft	Allogreft
Septal kartilaj	Alloderm	Medpore (porous high-density polyethylene)
Auriküler kartilaj	Radyasyonlanmış kostal kartilaj	Gore-Tex (expanded-porous polytetrafluoroethylene)
Kostal kartilaj	Mersilen meş	
Temporal fasya	Silikon	
Burnun diğer kıkırdak yapıları		

Aynı zamanda kullanılacak greftin optimal özelliklerde olması gerekir. İdeal greft üzerine yapılan araştırmalar neticesinde bu kriterlerden bazıları belirlenmiştir (Tablo 2.2) [40,41]. Henüz bu özelliklerin hepsine sahip ideal greft bulunamamıştır.

Tablo 2.2 İdeal greft materyalinde olması gereken özellikler

Kolay şekillendirilmeli
Hacim kaybı minimal olmalı
Konakta inflamatuvar cevap oluşturmamalı
Steril edilebilmeli
Enfeksiyonlara, travmaya dirençli olmalı
Kontaminasyon oluşturmamalı
Pozisyonu değişmemeli
Kolay bulunmalı
Değiştirilmesi mümkün olmalı
Kolayca çıkarılabilmeli
Maliyeti düşük olmalı

2.5.1 Rinoplastide Otojen Olmayan Greftlerin Yeri

Homogreftlerin bilinmeyen viral enfeksiyonlara yol açması, allogreftlerin ise konak tarafında immün reaksiyon ve doku reddi oluşturmaları nedeniyle kullanım sıklıkları otojen greftlere göre daha az görülmektedir [42]. Radyasyonlanmış kıkırdak ve alloderm sanayi üretimi homogreft ürünleri olduğundan maliyet açısından dezavantajlıdır. Radyasyonlanmış kostanın bazı avantajları ve dezavantajları mevcuttur, bükülebilmesi, rezorpsiyon riski dezavantajlarındandır. Avantajları ise hastadan ikinci bir insizyonla yeni bir cerrahi alan oluşturmada, zahmetsiz olarak kıkırdak dokunun elde edilebiliyor olmasıdır. Alloderm ise dolgu materyali olarak düşünülmelidir. Dolayısıyla nazal dorsal onlay greft, nazal agumentasyon ve septal perforasyonda kullanım yeri vardır. Mersilen meşi ise çıkarılması gereken durumlarda çıkarılmasının çok zor olması nedeniyle dezavantajlıdır, Gore-Tex ve Medpore ise atılma riski en düşük materyaller olması nedeniyle avantajlıdır [43]

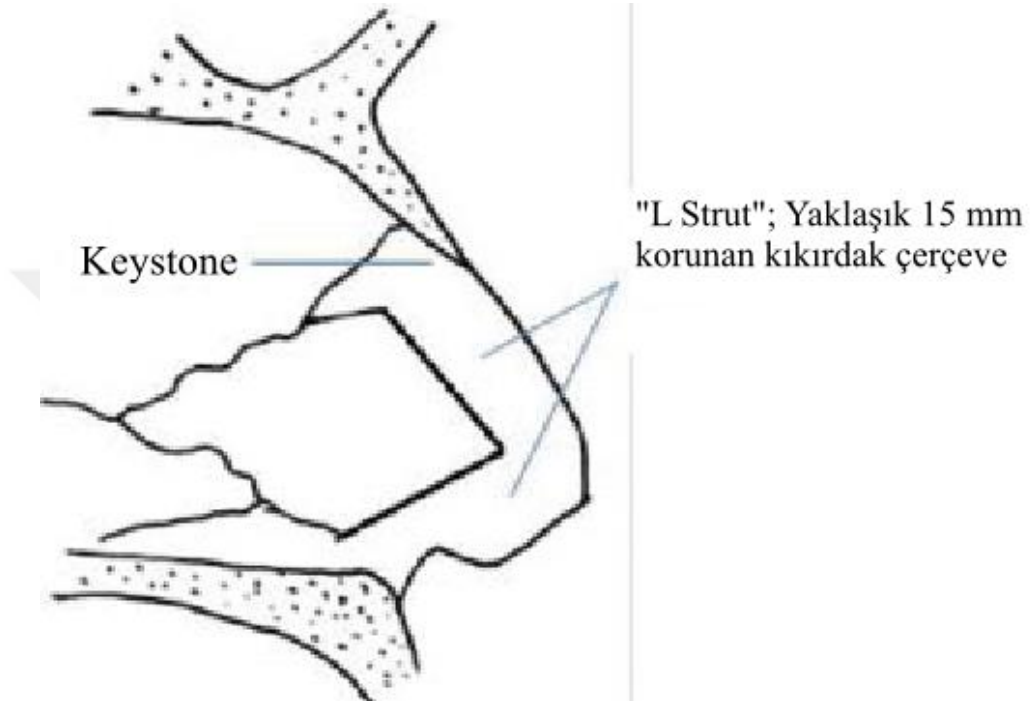
2.5.2 Rinoplastide Otojen Kıkırdak Greftlerin Yeri

Rinoplasti operasyonlarında kıkırdak greftlerin kullanımı oldukça sık olup, homogreft ve allogreftlerin bazı devantajlarından dolayı halen en sık kullanımı olan otogreftlerdir. Çok çeşitli otogreftler, farklı tekniklerle, farklı lokalizasyonlarda ve çeşitli amaçlarla kullanılabilir. Septal, aurikular, kostal kıkırdak ve diğer birtakım greftler otogreft olarak kullanılabilir (Tablo 1). Otogreftler hem immünolojik hem biyomekanik olarak en elverişli materyallerdir [44]. Kıkırdak otogreftlerin en önemli dezavantajı rezorbsiyona uğrayabiliyor olmasıdır. Mekanik baskı ve kondrosit kaybı rezorbsiyona yol açan faktörlerdendir.

Septal kıkırdak otogreftleri, aynı cerrahi sahadan elde edilebiliyor olması, tam uyum sağlaması, miktar olarak yeterli bulunabilmesi gibi nedenlerle son derece elverişlidir. Nazal kontürü düzeltmek amacıyla kullanılabilmesi ile birlikte ezilerek veya doğranarak dorsal onlay veya dolgu olarak kullanılabilir. Septal kıkırdak greft, alınması esnasında nazal septumun 1.5 cm'lik kısmı "L strut" olarak bırakılarak alınmaktadır (Şekil 2.5). Septal kıkırdaklar, dorsal onlay greft, kolumellar strut greft, tip greft çeşitleri, spreader greft olarak kullanılabilir.

Auriküler/konkal kartilaj ise, revizyon vakalarda yeterli septal kartilaj bulunamadığı takdirde, alınmasının kolay olması ve cerrahi donör alan problemlerinin çok nadir olması nedeni ile tercih edilebilir. Septal kartilaja göre daha esnek,

bükülebilir ve yük taşıma gücünün zayıf olmasından dolayı dezavantajlıdır. Bu özelliklerinden dolayı, lateral krural strut greft, rim grefti, tip greftleri olarak kullanılabilir fakat kolumellar strut olarak zayıf olmasından dolayı tercih edilmemektedir.



Şekil 2.5 "L-strut" korunarak septal kıkırdak otogreft alınması

Kostal kartilaj ise, "saddle nose" vakalarında, revizyon septorinoplastilerde oldukça elverişli bir otogreftir. Yeterince kıkırdak dokusunun elde edilebiliyor olması avantajlı yönlerinden olmakla birlikte, donör alanda insizyon ve skar, post-op ağrı gibi dezavantajlı yönleri vardır.

3. GEREÇ YÖNTEM

Bu çalışma T.C. Beziâlem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 21.03.2019 tarihli, 2019/94 sayılı kararı ile izin alınarak, T.C. Beziâlem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Laboratuvarında yapılmıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan bu çalışmada Avrupa Konseyi tarafından belirlenen standartlara (European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes) tam olarak uyulmuştur.

3.1 DENEY HAYVANLARI VE DENEY PLANI

Çalışmada yaşları 12-18 aylık olan, ağırlıkları 3500-4500 gram arasında, 10 adet sağlıklı, erişkin, beyaz Yeni Zelanda tipi erkek tavşan kullanıldı. Tavşanlar her bir kafeste 1 tavşan olacak şekilde, 22 ± 2 °C oda ısısında, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık olan odada barındırıldı. Beslenmeleri standart laboratuvar yem ve suyu ile karşılandı.

3.2 ANESTEZİ UYGULAMASI

Tavşanlara anestezi için bacak kasına intramüsküler yol ile ketamin hidroklorür 40 mg/kg (Ketalar 10 ml flakon, E. Warner Lambert) ve ksilazin hidroklorid 5 mg/kg (Rompun 50 ml %2 flakon, Bayer) uygulandı. Anestezik madde verildikten sonra yaklaşık 10 dakika beklendi. Ekstremitte çekme cevabı ile anestezi derinliği belirlendi. Lüzum halinde uygulanan anestezi dozunun üçte biri kadar ek doz uygulandı.

3.3 G-TZF'NİN ELDE EDİLMESİ

Anestezi tamamlandıktan sonra G-TZF elde etmek üzere kan alma işlemine geçildi. G-TZF'nin elde edilmesinde "Process for PRF Duo" (Duo Centrifuge, Process For PRF, Nice, France) santrifüj cihazı kullanıldı (Şekil 3.1). Her bir tavşanın sağ kulak kepçesinden kan alındı. İşlem öncesi povidon-iodin (Betadine Hydrochloride, Purdue Pharma L.P, Stamford, USA) solüsyonuyla temizlendi. Kulak dorsal yüzden G-TZF elde etmek için 10 mililitre (ml) kan sarı intraketler yardımı ile santral kulak arterinin mümkün olan en distalinden alındı. G-TZF için antikoagülansız özel tüpe alınan kan hiç bekletilmeden santrifüj cihazına yerleştirildi (Şekil 3.2). Elde edilmesi için 14 dakika süre ile 1500 rpm hızda santrifüj işlemi uygulandı.

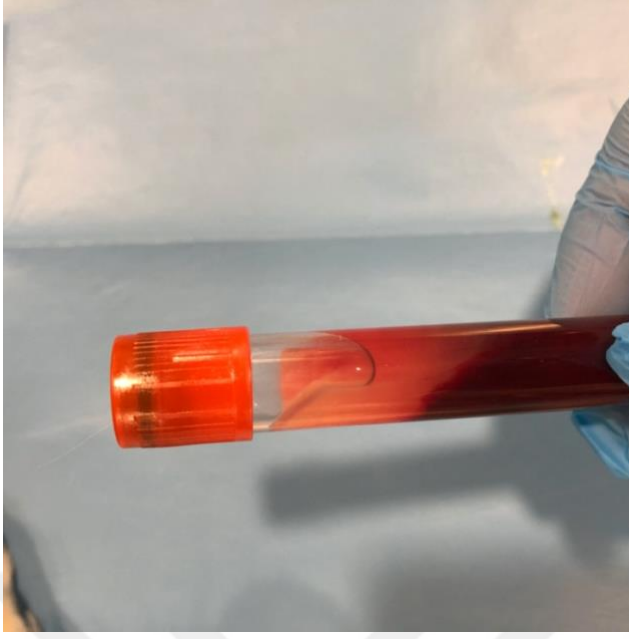


Şekil 3.1 G-TZF elde etmek için kullanılan santrifüj cihazı

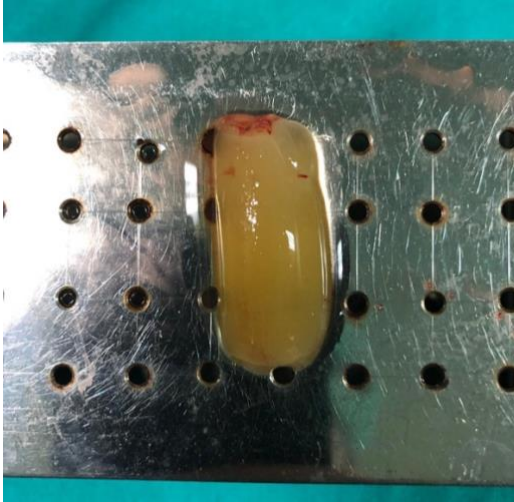


Şekil 3.2 Tavşandan alınan kanın G-TZF elde etmek için özel tüpe alınarak işleme başlanması

Santrifüj sonrası tüp cihazdan çıkartıldı ve elde edilen ürün tüpten çıkartılarak özel levhası üzerine alınarak oluşan G-TZF'nin en dip noktasında fibrin kısmıyla temas eden bölgesi dikkatli bir şekilde temizlenerek pür G-TZF elde edildi (Şekil 3.3 ve 3.4).



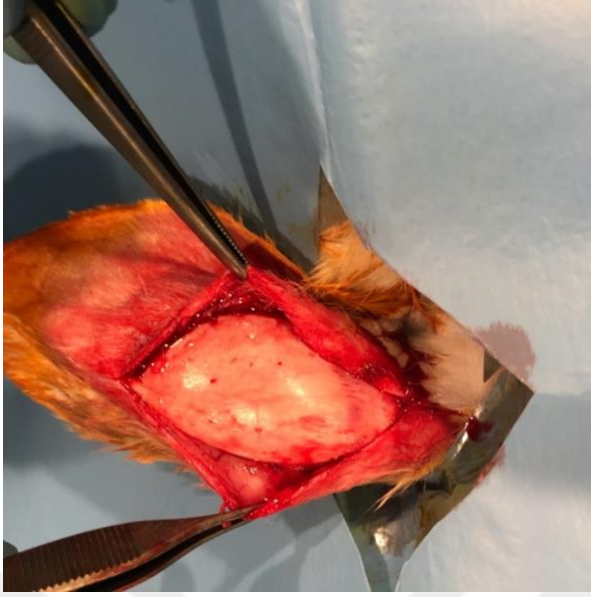
Şekil 3.3 Santrifüj sonrası elde edilen tüp



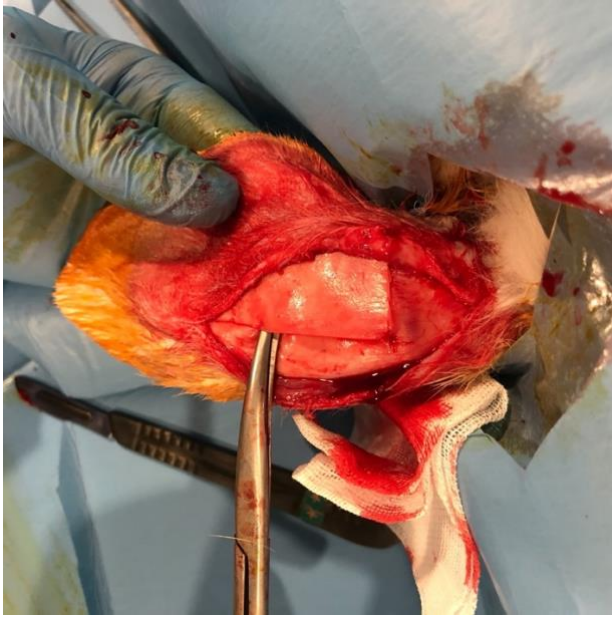
Şekil 3.4 Tüpten çıkartılıp en dip kısmındaki kan ürünlerinden arındırılan G-TZF

3.4 KIKIRDAK GREFT ALINMASI

Kulak ventral yüzü povidon-iodin ile temizlendi, cilt altına ağrı ve kanama kontrolü sağlanması amacı ile 2-3 ml kadar adrenalini lidokain hidroklorür (Jetokain ampul, Adeka) enjekte edildi. Steril şartlarda kulak kepçesinin dorsal yüzüne yapılan 4 santimetre (cm) insizyon sonrası cilt altı dokudan diseke edilerek, bilateral perikondriyum olan yaklaşık 4x1 cm'lik kıkırdak greft eksize edildi (Şekil 3.5 ve 3.6). Dışarıda perikondriyumundan kıkırdak doku ayrıştırıldı. Daha sonra kıkırdak greft donör alanında kanama kontrolü yapıldı, cilt 4/0 vicryl ile suture edildi ve kıkırdak greft alım aşaması tamamlandı.



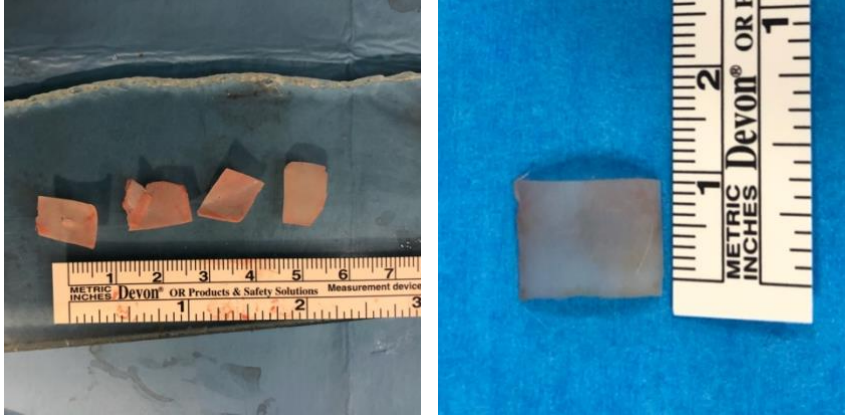
Şekil 3.5 Kulak kepçesine yapılan insizyon sonrası kıkırdak dokunun bulunması



Şekil 3.6 Alınacak kıkırdak greftinin eksizyonu

3.5 KIKIRDAK GREFTLERİN HAZIRLANMASI

Alınan 4x1 cm'lik kıkırdak greft 4 eşit parçaya bölünerek 1x1 cm'lik 4 adet kıkırdak greft elde edilmiş oldu (Şekil 3.7). Elde edilen 4 adet 1x1 cm'lik kıkırdak greftlerin 2 tanesine herhangi ek işlem uygulanmazken, 2 tenesi ise eşit parçalara doğranarak hazırlandı (Şekil 3.8).



Şekil 3.7 4x1 cm olarak alınan kıkırdak greftin 1x1 cm olacak şekilde 4 eşit parçaya bölünmesi



Şekil 3.8 2 adet 1x1 cm'lik kıkırdak greftin eşit parçalara doğranması

Sonuç olarak 2 adet 1x1 cm'lik doğranmamış, işlem görmemiş kıkırdak greft elde edilirken, 2 adet eşit parçalara doğranmış yine toplamda 1x1 cm'lik kıkırdak greft elde edildi.

3.6 CİLTALTI CEPLERİN OLUŞTURULMASI

Pron pozisyonunda tavşanlara pozisyon verildikten sonra paraspinal alanda yaklaşık 80 milimetre karelik alan traş edildi ve povidon-iodin solüsyonuyla temizlendi. Steril şartlarda paraspinal bölgede yapılacak her bir cep için, cilt altına operasyon sırası ve sonrasında ağrı ve kanama kontrolü sağlama amacıyla yaklaşık 0,25 ml kadar adrenalini lidokain hidroklorür (Jetokain ampul, Adeka) enjekte edildi. Paraspinal bölgede ilk insizyon yeri skapula alt ucuna 1 cm, takip eden insizyon yerleri 2 cm lateral ve 2 cm inferior yerleşimli olacak şekilde toplamda 4 adet birer cm'lik insizyon yapıldı, cilt ve cilt altı doku geçilerek fasyaya ulaşıldı (Şekil 3.9).



Şekil 3.9 Paraspinal alanda kıkırdak greftlerin yerleştirileceği ceplerin oluşturulması

3.7 GREFTLERİN CEPLERE YERLEŞTİRİLMESİ

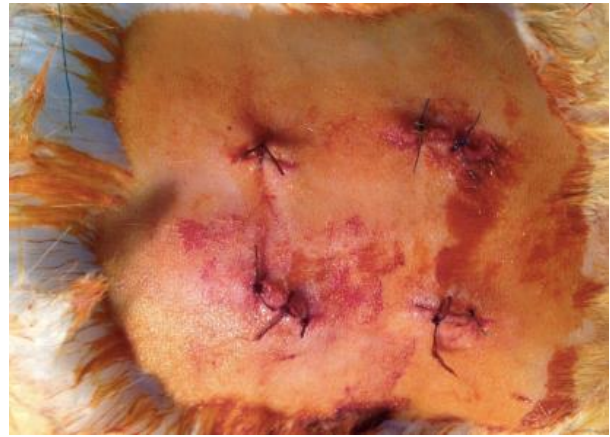
Hazırlanan 4 adet kıkırdak greft pron pozisyonunda yatan tavşanın sırt bölgesinde; üst sol cebe doğranmamış ve G-TZF ile sarılı, üst sağ cebe doğranmamış ve G-TZF'siz, alt sol cebe doğranmış ve G-TZF'li, alt sağ cebe ise doğranmamış G-TZF'siz olacak şekilde yerleştirildi (Tablo 3.1). G-TZF'li kıkırdak greftler ise G-TZF'nin kıkırdak greftlere sarılması sonrası ceplere yerleştirildi (Şekil 3.10).

Tablo 3.1 Yerleştirilen greftlerin ceplere göre dağılımı

Üst sol cep	Üst sağ cep
Doğranmamış, G-TZF + (Grup 1)	Doğranmamış, G-TZF - (Grup 2)
Alt sol cep	Alt sağ cep
Doğranmış, G-TZF + (Grup 3)	Doğranmamış, G-TZF - (Grup 4)



Şekil 3.10 ve Kıkırdak greftlerin oluşturulan ceplere yerleştirilmesi



Şekil 3.11 Ceplerin sutureasyonu

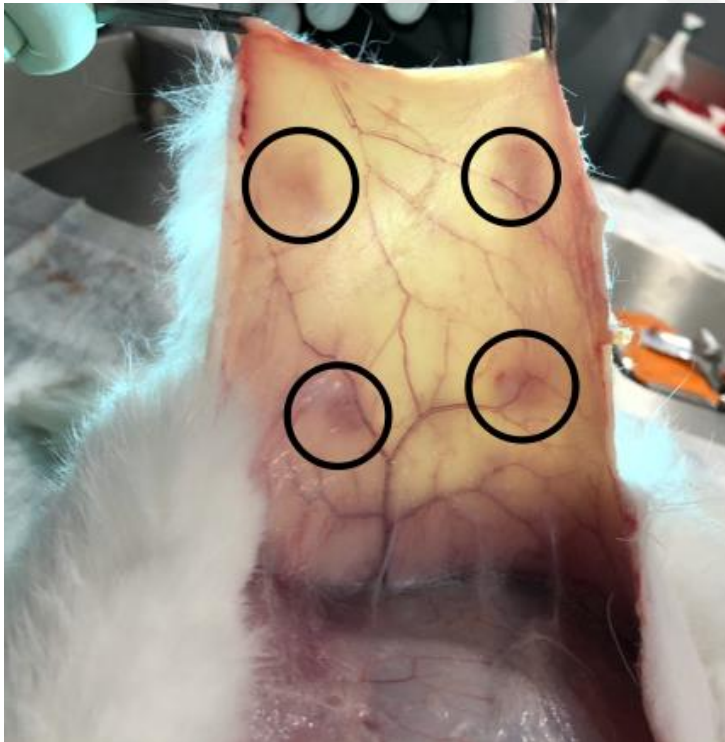
Greftler uygun pozisyonlarına yerleştirildikten sonra insizyon hattı 4/0 ipek suture ile suture edildi (şekil 3.11). Her bir tavşana peroperatif sulbaktam-ampisillin (Sulbaksit 500 mg flakon, Tümequip) intramusküler olarak verildi.

3.8 POSTOPERATİF TAKİP

Enfeksiyon, hematoma, seroma gibi komplikasyonların takibi amacıyla ilk hafta günlük olarak yara yeri pansumanı ve kontrolü yapıldı. Bir hayvanda postoperatif 1. günde kıkırdak greft donör alanda hematoma olduğu görüldü, hematoma boşaltılarak, sıkı bir şekilde tekrar suture edildi. Bunun haricinde herhangi bir komplikasyon veya denek kaybı yaşanmadı. Her bir deneye postoperatif 1. günde sulbaktam-ampisillin (Sulbaksit 500 mg flakon, Tümequip) intramusküler yol ile verildi. Deney 10 adet tavşan ile tamamlandı.

3.9 SONLANDIRMA VE GREFTLERİN ALINMASI

Tam 12 hafta sonunda tüm denekler, letal dozda pentobarbital verilerek kurban edildi. Greftler tekrar yerleştirildikleri ceplerden çıkartılarak numaralandırıldı (Şekil 3.12).



Şekil 3.12 Kıkırdak greftlerin 3 ay sonra çıkarılmadan önceki hali

Daha sonra %10 formaldehit içeren patoloji kaplarına konularak spesimenler fikse edildi, histopatolojik inceleme amacıyla patoloji laboratuvarına gönderildi.

3.10 HİSTOLOJİK İNCELEME

Tüm spesimenler 72-96 saatlik formaldehit fiksasyonundan sonra parafin istasyonunda rutin yöntemle parafin bloklara gömüldü. Daha sonra deparafinize edilen örneklerden 4-5 mikrometre kalınlığında kesitler alındı. Kesitler H&E, Masson Trikrom, Toluidin Blue ve Verhoeff Van Gieson boyaları ile boyandı. Hastanemiz patoloji kliğinde bağımsız araştırmacı tarafından kör olarak değerlendirildi. H&E kesitlerde, kıkırdak ve çevre dokuda meydana gelen değişimler incelenmiş olup, Masson Trikrom boyası ise kıkırdak doku kollojen araştırması yapıldı. Toluidin Blue ile metakromazi kaybı değerlendirildi. Van Gieson boyama ile elastik fibril içeriği incelendi. Tüm değerlendirmeler 40-400 kat büyütme ile ışık mikroskopu altında gerçekleştirildi. Örneklerin tümünde toplam 8 kriter değerlendirildi. Bu kriterler;

1. İnflamasyon
2. Kıkırdak Nukleus Kaybı
3. Periferik Kondrosit Proliferasyonu
4. Vaskülarizasyon
5. Kemik Metaplazi
6. Matriks Kollajen İçeriği
7. Matriks Elastik Fibril İçeriği
8. Metakromazi Kaybı'dır.

Bu kriterlerden metakromazi kaybı hariç diğer tüm kriterlerin skorlaması %0: 0, %1-%25: 1, %26-%50: 2, %51-75: 3, %76-100: 4 olarak belirlendi. Metakromazi kaybı ise var ve yok olmak üzere var ise 1, yok ise 2 olarak belirtildi.

3.11 İSTATİSTİK ANALİZ

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan) kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin takiplerinin değerlendirilmesinde Kruskal Wallis test ve ikili karşılaştırmaların değerlendirilmesinde Bonferroni Dunn test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Fisher–Freeman Halton test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

G-TZF ile sarılı doğranmamış kıkırdak greft: grup 1, G-TZF ile sarılı olmayan doğranmamış kıkırdak greft: grup 2, G-TZF ile sarılı doğranmış kıkırdak greft: grup 3, G-TZF ile sarılı olmayan doğranmış kıkırdak greft: grup 4 olarak isimlendirildiği çalışmamız; her grupta 10 adet olmak üzere toplam 40 adet kıkırdak greft elde edilerek tamamlanmıştır. Histopatolojik inceleme esnasında 8 kriterin 7'si (metakromazi kaybı hariç) yüzdeler üzerinden puanlandırılmıştır (%0:0, %1-25:1, %26-50:2, %51-75:3, %76-100:4). Metakromazi kaybı ise "VAR" ve "YOK" olarak değerlendirilmiştir.

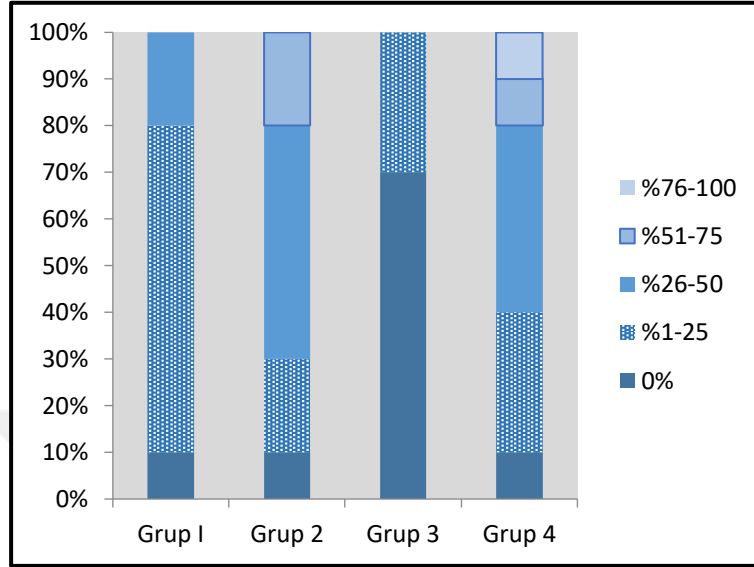
Grup 1 kıkırdak greftler arasından 1'inde %0, 7'sinde %1-25, 2'sinde ise %26-50 oranında inflamasyon görülmüştür. 3 ve 4 şiddetinde inflamasyon ise grup 1 kıkırdak greftler arasında görülmemiştir (Tablo 4.1) (Şekil 4.1 ve 4.2).

Tablo 4.1 Gruplara göre inflamasyonların değerlendirilmesi

İnflamasyon	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4	
	n	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
%0	10	1 (10)	1 (10)	7 (70)	1 (10)			
%1-25	15	7 (70)	2 (20)	3 (30)	3 (30)			
%26-50	11	2 (20)	5 (50)	0 (0)	4 (40)			
%51-75	2	0 (0)	2 (20)	0 (0)	1 (10)			
%76-100	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10)			
Min-Mak (medyan)		0-2 (1)	0-3 (2)	0-1 (0)	0-4 (2)			
Ort±SD		1,1±0,57	1,8±0,92	0,3±0,48	1,8±1,14			
^a p		0,001**						
^b Grup 1-2		0,680	^b Grup 1-4	1,000	^b Grup 2-4	1,000		
^b Grup 1-3		0,258	^b Grup 2-3	0,002**	^b Grup 3-4	0,004**		
^a Kruskal Wallis test		^b Dunn test	**p<0.01					

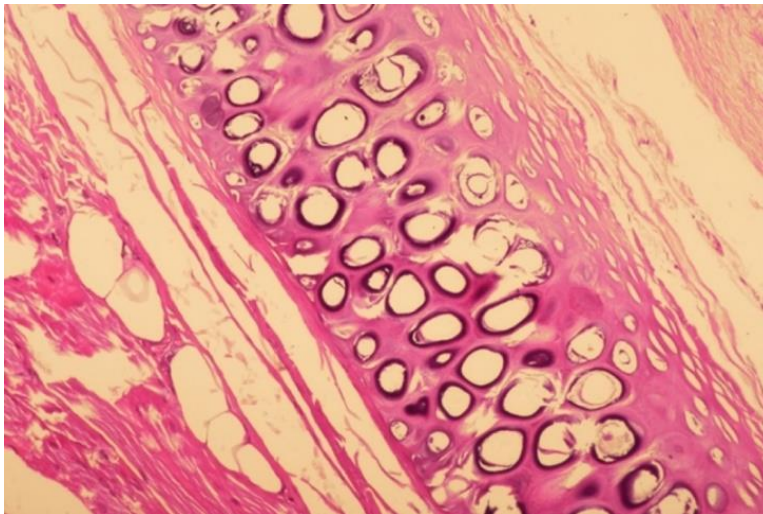
Grup 2 kıkırdak greftler arasında ise 1'inde %0, 2'inde %1-25, 5'inde %26-50, 2'sinde %51-75 oranında inflamasyon görülmüştür (Tablo 4.1) (Şekil 4.3). 3. grup kıkırdak greftlerinde ise yapılan değerlendirmeye göre inflamasyon sadece 3 adet kıkırdak greftte %1-25, 7 greftte ise %0 olarak tespit edildi (Tablo 4.1). 4. grup

greftlerin incelemesi sonucunda; 1 adet greftte %76-100, 1'inde %51-75, 4'ünde %26-50, 3'ünde %1-25, 1'inde ise %0 oranında inflamasyon görüldü (Tablo 4.1).

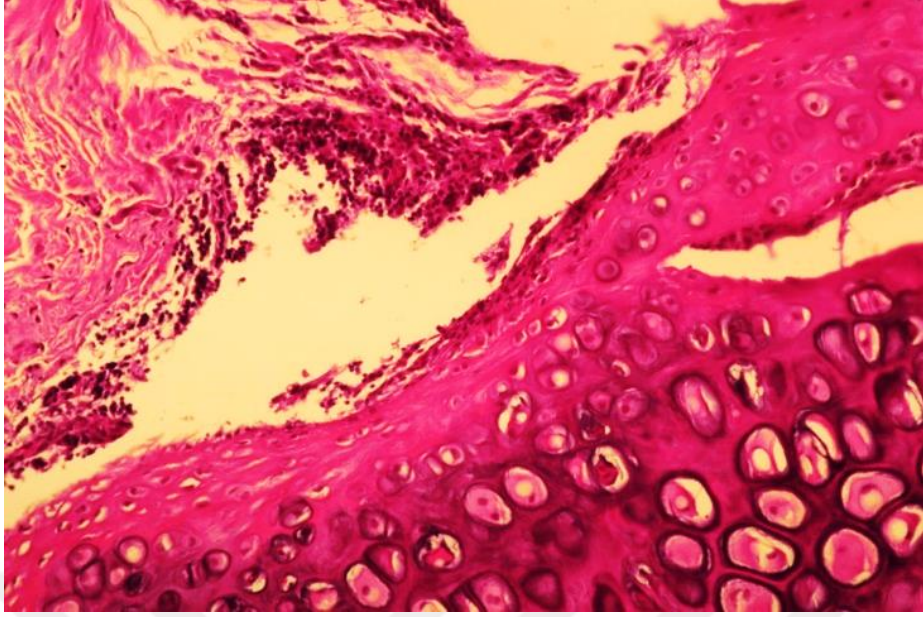


Şekil 4.1 İnflamasyon derecesinin gruplara göre dağılımı

Grupların inflamasyon oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.1). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; grup 3 olgulardaki inflamasyon düzeyleri grup 2 ve grup 4'den anlamlı düzeyde düşük düzeyde saptanmıştır (sırasıyla $p=0.002$; $p=0.004$; $p<0.01$) (Tablo 4.1) Diğer grupların inflamasyon ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.1).



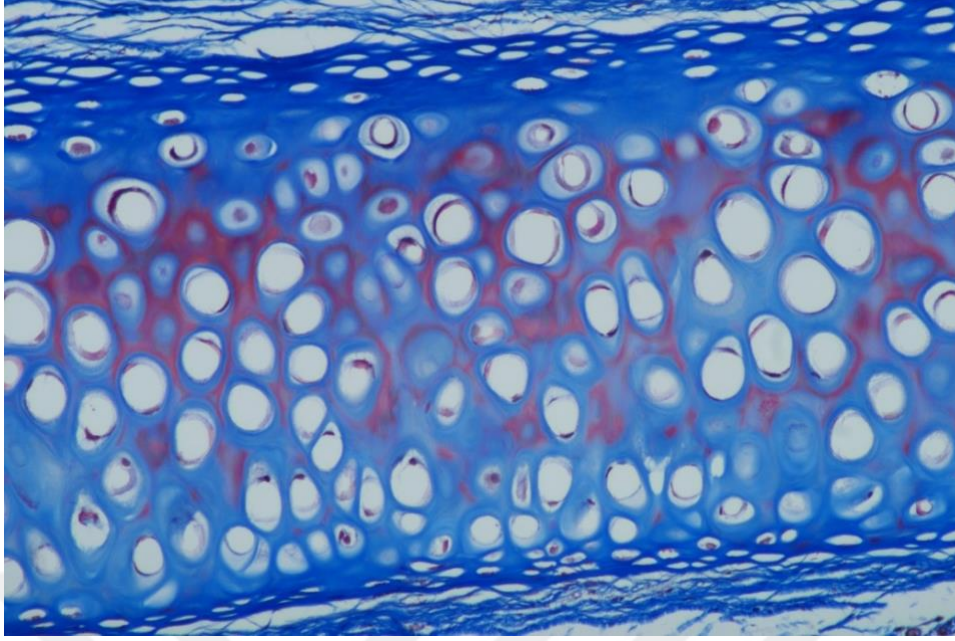
Şekil 4.2 İnflamasyon yokluğu (H&E, x100 büyütme)



Şekil 4.3 İnflamasyon varlığı (Hemotoksilen-Eozin, x400 büyütme)

Nukleus kaybının grup 1 greftler arasından sadece 2 adet greftte %51-75, 4 adet greftte %26-50, 4 adet greftte ise %1-25 olduğu tespit edildi (Tablo 4.2). Grup 2'de ise nukleus kayıp oranları; 1'inde %76-100, 6'sında %51-75, 3'ünde %26-50 olarak sonuçlandı (Tablo 4.2). Grup 3'te nukleus kayıp oranları; 2 greftte %26-50, 3 greftte %1-25, 5 greftte ise %0 oranında görüldü (Tablo 4.2). Grup 4'te ise; 2 greftte %51-75, 5 greftte %26-50, 3 greftte %1-25 oranında gözlemlendi (Tablo 4.2) (Şekil 4.4 ve 4.5).

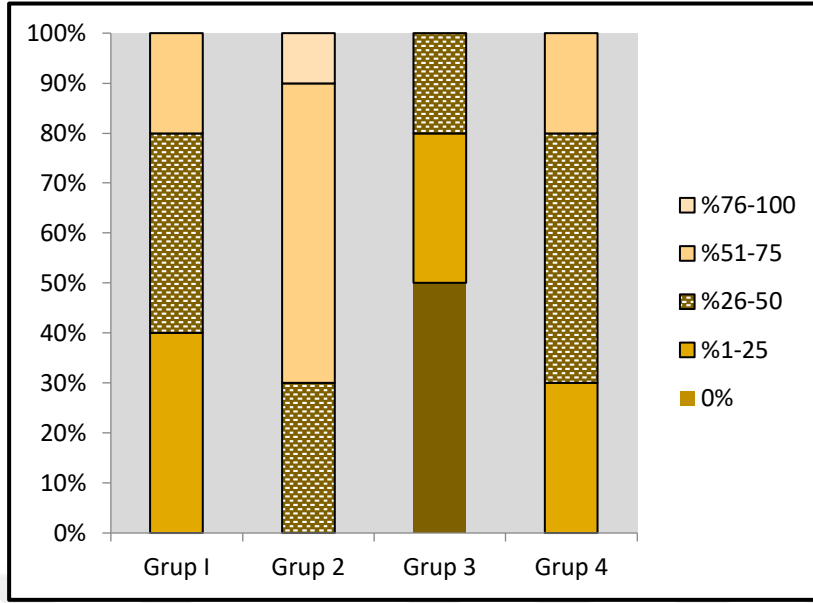
Grupların nukleus kaybı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.001$; $p<0.01$) (Tablo 4.2). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; grup 2 greftlerdeki nukleus kaybı düzeyleri grup 1 ve grup 3'den anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0.024$; $p=0.001$; $p<0.05$) (Tablo 4.2). Grup 3 greftlerdeki nukleus kaybı düzeyleri de Grup 1 ve Grup 4'den anlamlı düzeyde düşük düzeyde saptanmıştır (sırasıyla $p=0.029$; $p=0.016$; $p<0.05$) (Tablo 4.2). Diğer grupların nukleus kaybı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.2).



Şekil 4.4 Nukleus kaybının az oranda olması (Masson Trikrom, x200 büyütme)

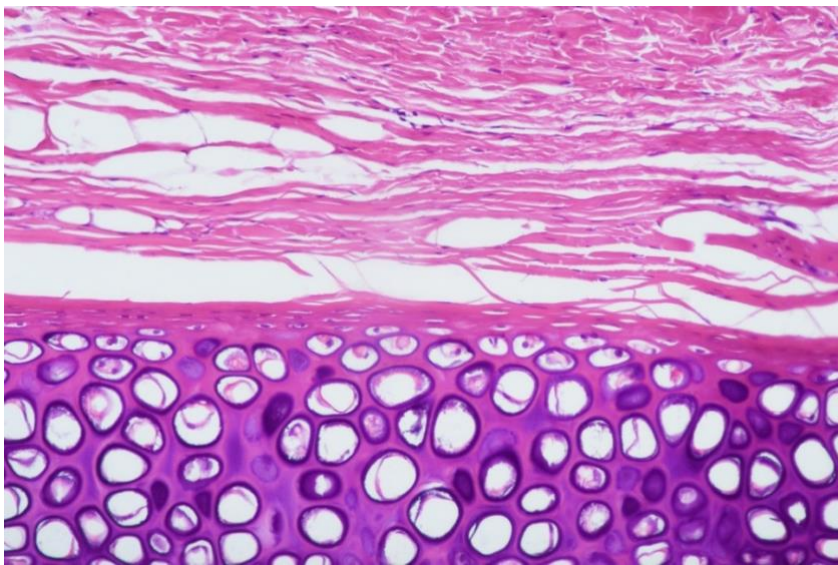
Tablo 4.2 Gruplara göre nukleus kaybının değerlendirilmesi

Nukleus Kaybı	n	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Grup 3 n (%)	Grup 4 n (%)
%0	5	0 (0)	0 (0)	5 (50)	0 (0)
%1-25	10	4 (40)	0 (0)	3 (30)	3 (30)
%26-50	14	4 (40)	3 (30)	2 (20)	5 (50)
%51-75	10	2 (20)	6 (60)	0 (0)	2 (20)
%76-100	1	0 (0)	1 (10)	0 (0)	0 (0)
Min-Mak (medyan)		1-3 (2)	2-4 (3)	0-2 (0,5)	1-3 (2)
Ort±SD		1,8±0,79	2,8±0,63	0,7±0,82	1,9±0,74
^a p		0,001**			
^b Grup 1-2		0,024*	^b Grup 1-4	1,000	^b Grup 2-4 0,263
^b Grup 1-3		0,029*	^b Grup 2-3	0,001**	^b Grup 3-4 0,016*
^a Kruskal Wallis test		^b Dunn test	**p<0.01	*p<0,05	



Şekil 4.5 Gruplara göre nukleus kaybı dağılımı

Grup 1 greftlerden 4 tanesinde %51-75, 5 tanesinde %26-50, 1 tanesinde ise %1-25 oranında periferik kondrosit proliferasyonu görüldü (Tablo 4.3). Grup 2 greftlerde ise; 1 adet greftte %26-50, 8'inde %1-25, 1'inde ise %0 olarak tespit edildi (Tablo 4.3). Grup 3 kıkırdak greftlerin 4'ünde %76-100, 3'ünde %51-75, 2'sinde 26-50, 1'inde ise %1-25 oranında periferik kondrosit proliferasyonu tespit edildi (Tablo 4.3) (Şekil 4.6). Grup 4'ten ise 8 greftte %26-50, 2 greftte %1-25 oranında olduğu görüldü (Tablo 4.3). Gruplara göre proliferasyon dağılımı şekil 4.7'de grafik olarak verilmiştir.

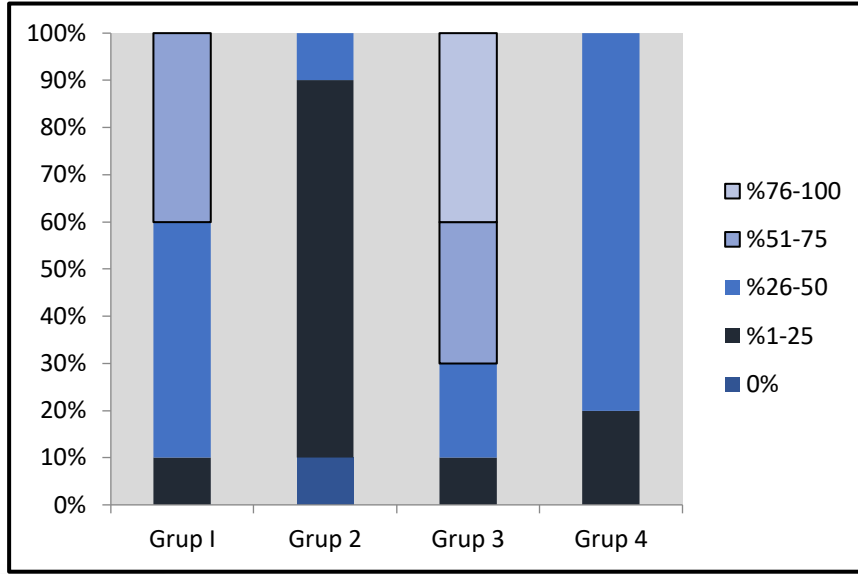


Şekil 4.6 Periferik kondrosit proliferasyonu (H&E, x200 büyütme)

Tablo 4.3 Gruplara göre kondrosit proliferasyon değerlendirilmesi

Periferik kondrosit proliferasyonu	n	Grup 1 n (%)	Grup 2 n (%)	Grup 3 n (%)	Grup 4 n (%)	
%0	1	0 (0)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	
%1-25	12	1 (10)	8 (80)	1 (10)	2 (20)	
%26-50	16	5 (50)	1 (10)	2 (20)	8 (80)	
%51-75	7	4 (40)	0 (0)	3 (30)	0 (0)	
%76-100	4	0 (0)	0 (0)	4 (40)	0 (0)	
Min-Mak (medyan)		1-3 (2)	0-2 (1)	1-4 (3)	1-2 (2)	
Ort±SD		2,3±0,67	1,0±0,47	3,0±1,05	1,8±0,42	
aP		0,001**				
bGrup 1-2		0,006**	bGrup 1-4	1,000	bGrup 2-4	0,035*
bGrup 1-3		1,000	bGrup 2-3	0,001**	bGrup 3-4	0,019*
aKruskal Wallis test	bDunn test		**p<0.01	*p<0,05		

Grupların periferik kondrosit proliferasyon ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0.001; p<0.01) (Tablo 4.3). Yapılan ikili karşılaştırmalar sonucunda; grup 2 greftlerdeki periferik proliferasyon düzeyleri grup 1 ve grup 3'ten anlamlı düzeyde düşük düzeyde saptanmıştır (sırasıyla p=0.006; p=0.001; p<0.01) (Tablo 4.3). Grup 4 greftlerin periferik proliferasyon düzeyleri de grup 2'den yüksek ve grup 3'den anlamlı düzeyde düşük düzeyde saptanmıştır (sırasıyla p=0.035; p=0.019; p<0.05) (Tablo 4.3). Diğer grupların periferik proliferasyon ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.3).



Şekil 4.7 Gruplara göre periferik proliferasyon dağılımı

Gruplarda yer alan kıkırdak greftlerin hiçbirinde %1-25 oranını aşan vaskülarizasyon, %26-50 oranını aşan kemik metaplazi görülmemiştir (Tablo 4.4. ve Tablo 4.5) (Şekil 4.8 ve 4.9). Gruplara göre sırasıyla, %1-25 oranında vaskülarizasyon, 5, 1, 4 ve 5 adet greftte görülürken, %0 oranında vaskülarizasyon 5, 9, 6 ve 5 adet greftte görülmüştür (Tablo 4.4). Gruplara göre %0 oranında kemik metaplazi sırasıyla, 8, 7, 6 ve 7 adet greftte görülürken, %1-25 oranında kemik metaplazi sırasıyla, 2, 2, 3 ve 2 adet greftte görülmüştür (Tablo 4.5). %26-50 oranında kemik metaplazi ise gruplara göre sırasıyla, 0, 1, 1 ve 1 adet greftte görülmüştür (Tablo 4.5).

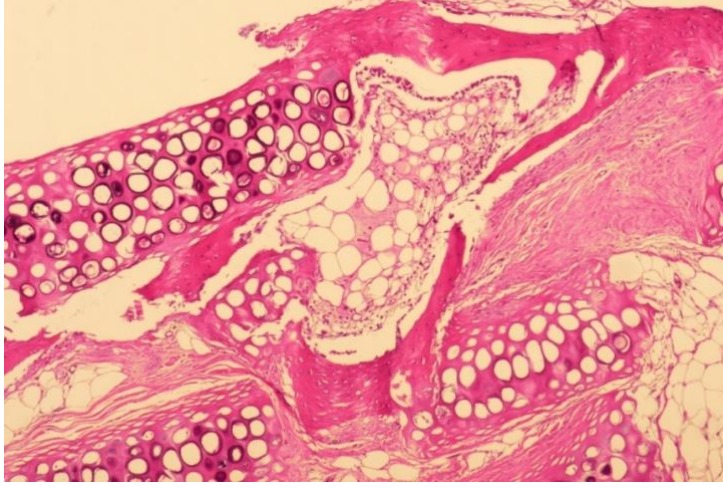
Grupların vaskülarizasyon ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.215$; $p>0.05$) (Tablo 4.4). Grup 2’de vaskülarizasyonun diğer gruplardan daha düşük olması dikkat çekicidir.

Kemik metaplazi ölçümleri arasında da yine aynı şekilde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.787$; $p>0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.4 Gruplara göre vaskülarizasyon değerlendirilmesi

Vaskülarizasyon	n	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
%0	25	5 (50)	9 (90)	6 (60)	5 (50)
%1-25	15	5 (50)	1 (10)	4 (40)	5 (50)
χ^2		0,215			

Fisher Freeman Halton test

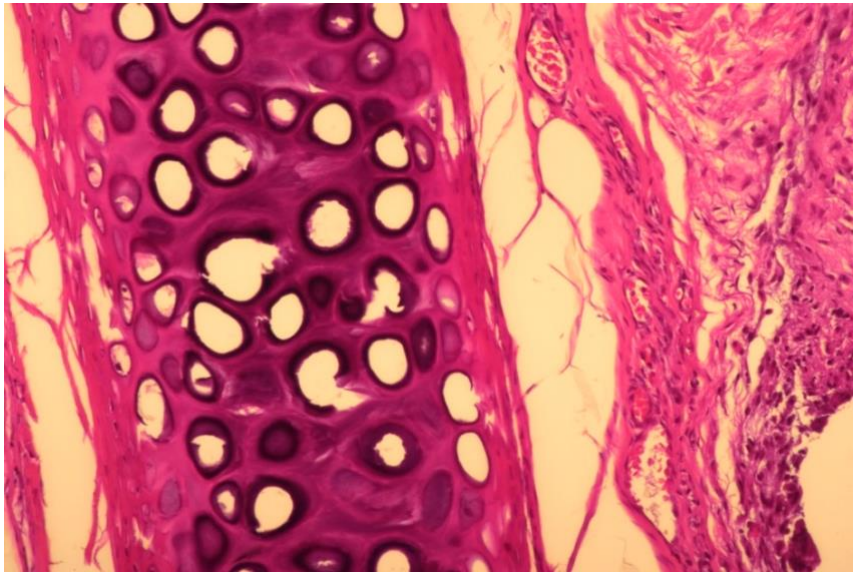


Şekil 4.8 Kemik metaplazi varlığı (Hematoksilen-Eozin, x100 büyütme)

Tablo 4.5 Gruplara göre kemik metaplazi değerlendirilmesi

Kemik Metaplazi	n	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
%0	28	8 (80)	7 (70)	6 (60)	7 (70)
%1-25	9	2 (20)	2 (20)	3 (30)	2 (20)
%26-50	3	0 (0)	1 (10)	1 (10)	1 (10)
Min-Mak (medyan)		0-1 (0)	0-2 (0)	0-2 (0)	0-2 (0)
Ort±SD		0,2±0,42	0,4±0,7	0,5±0,71	0,4±0,7
^a p		0,787			

^aKruskal Wallis test



Şekil 4.9 Vaskülarizasyon varlığı (Hematoksilen-Eozin, x400 büyütme)

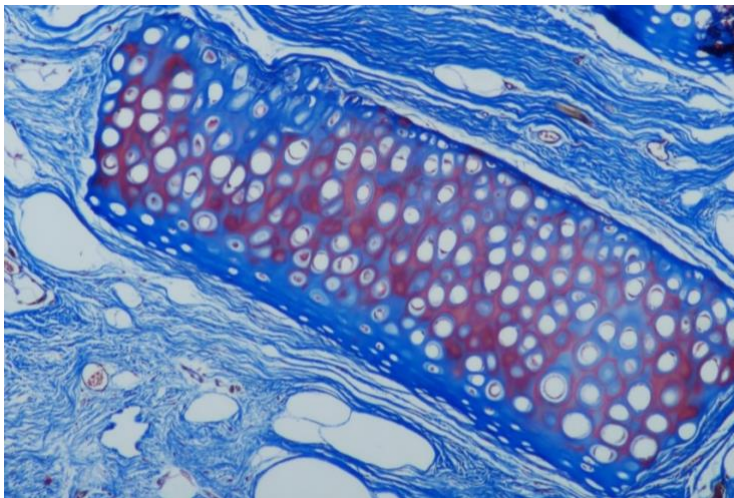
Matriks kollajen içerik oranları, grup 1 kıkırdak greftlerde; 3'ünde %51-75, 1'inde %26-50, 4'ünde %1-25, 2'sinde %0 oranında görüldü (Tablo 4.6) (Şekil 4.10). Grup 2'de kollajen içerikleri; 1 greftte %51-75, 6 greftte %1-25, 3 greftte %0 olarak tespit edildi (Tablo 4.6). Grup 3'te; 1 greftte %76-100, 2 greftte %51-75, 1 greftte 26-50, 5 greftte %1-25, 1 greftte %0 olarak görüldü (Tablo 4.6). Grup 4'te ise; %51-75 oranında matriks kollajen içeriği 1 adet greftte görülürken, 2 greftte %26-50, 6 greftte %1-25, 1 greftte %0 oranında görüldü (Tablo 4.6) (Şekil 4.11 ve 4.12).

Tablo 4.6 Gruplara göre kollejen içeriği değerlendirilmesi

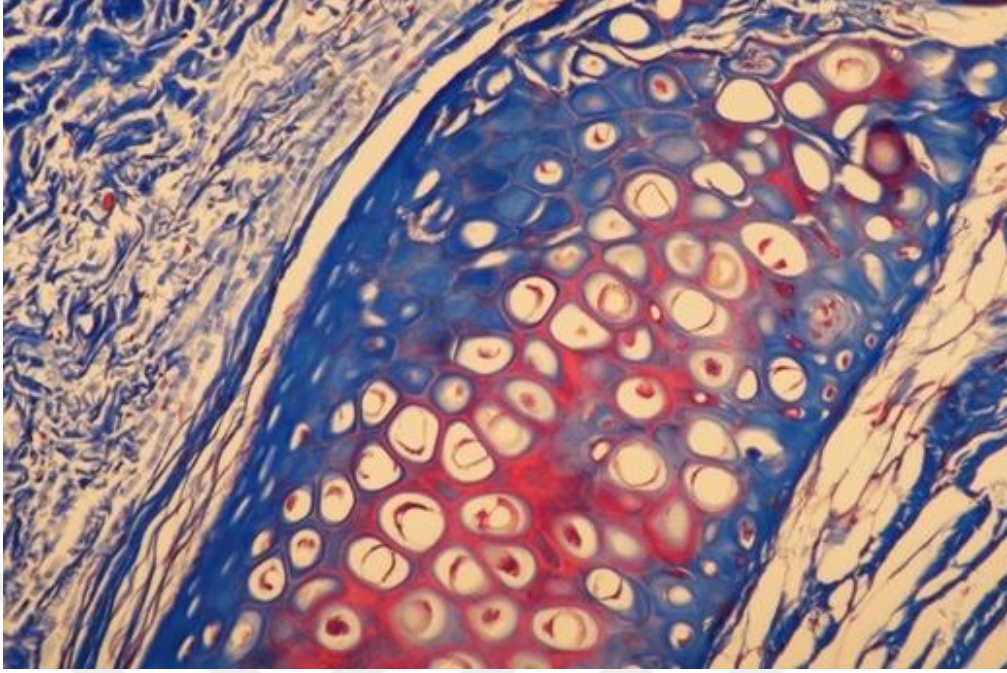
Kollegen İçeriği	n	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
%0	7	2 (20)	3 (30)	1 (10)	1 (10)
%1-25	21	4 (40)	6 (60)	5 (50)	6 (60)
%26-50	4	1 (10)	0 (0)	1 (10)	2 (20)
%51-75	7	3 (30)	1 (10)	2 (20)	1 (10)
%76-100	1	0 (0)	0 (0)	1 (10)	0 (0)
Min-Mak (medyan)		0-3 (1)	0-3 (1)	0-4 (1)	0-3 (1)
Ort±SD		1,5±1,18	0,9±0,88	1,7±1,25	1,3±0,82
^a p		0,374			

^aKruskal Wallis test

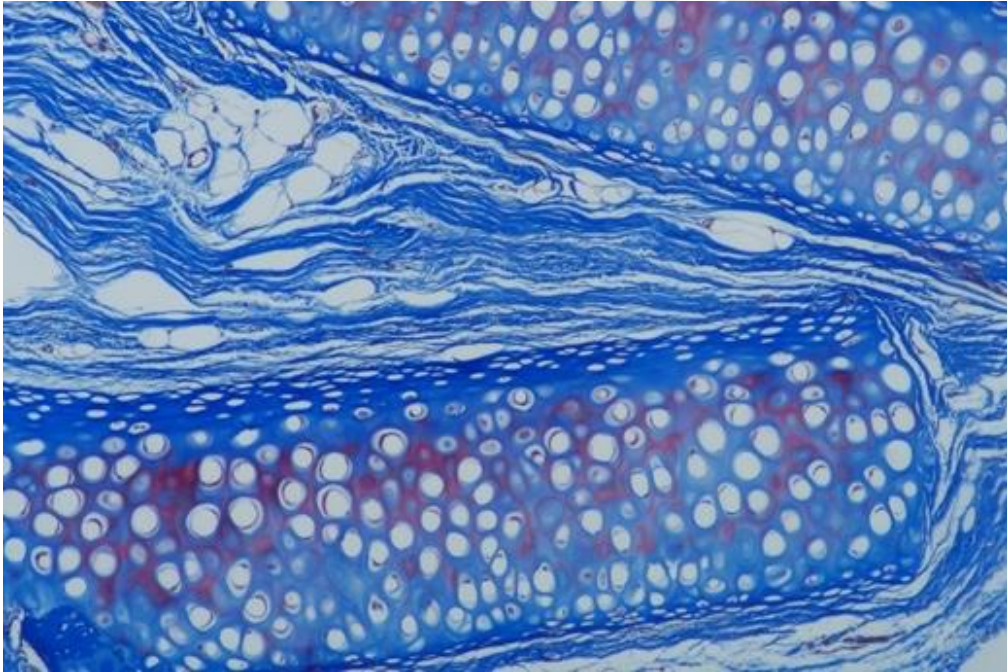
Kıkırdak greft grupları arasında kollojen içeriği ölçümleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0.787; p>0.05) (Tablo 4.6).



Şekil 4.10 Matriks kollajen içeriğinin azlığı (Masson Trikrom, x100 büyütme)



Şekil 4.11 Matriks kollajen varlığı (Masson Trikrom, x400 büyütme)



Şekil 4.12 Matriks kollajen varlığı (Masson Trikrom, x100 büyütme)

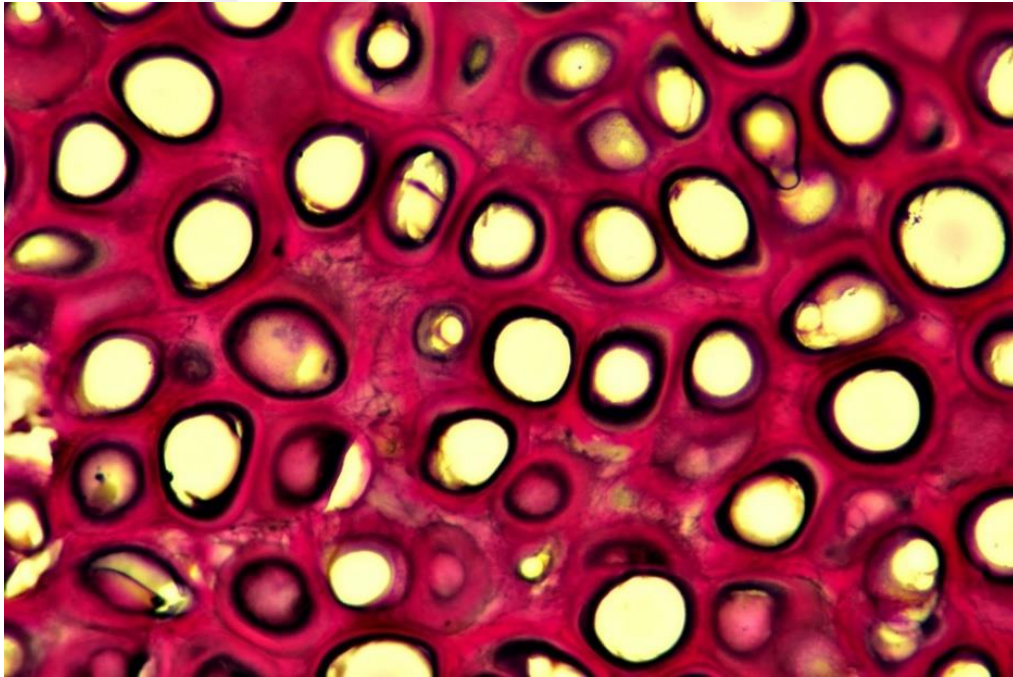
Grup 1 greftler arasında elastik fibril oranları ise 1 greftte %51-75, 3 greftte %26-50, 6 greftte %1-25 olarak tespit edildi (Tablo 4.7). Grup 2’de ise; 4 greftte %51-75, 4 greftte %26-50, 2 greftte ise %1-25 oranında görüldü (Tablo 4.7). Grup 3’te ise greftlerin 2’sinde %51-75, 6’sında %26-50, 2’sinde %1-25 oranında olduğu görüldü

(Tablo 4.7). Grup 4'te elastik fibril içeriği greftlerin 5'inde %51-75 oranında, 1'inde %26-50, 4'ünde %1-25 oranında tespit edildi (Tablo 4.7) (Şekil 4.13).

Tablo 4.7 Gruplara göre elastik içeriği değerlendirilmesi

Elastik İçeriği	n	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
%1-25	14	6 (60)	2 (20)	2 (20)	4 (40)
%26-50	14	3 (30)	4 (40)	6 (60)	1 (10)
%51-75	12	1 (10)	4 (40)	2 (20)	5 (50)
Min-Mak (medyan)		1-3 (1)	1-3 (2)	1-3 (2)	1-3 (2,5)
Ort±SD		1,5±0,71	2,2±0,79	2,0±0,67	2,1±0,99
a _p		0,224			

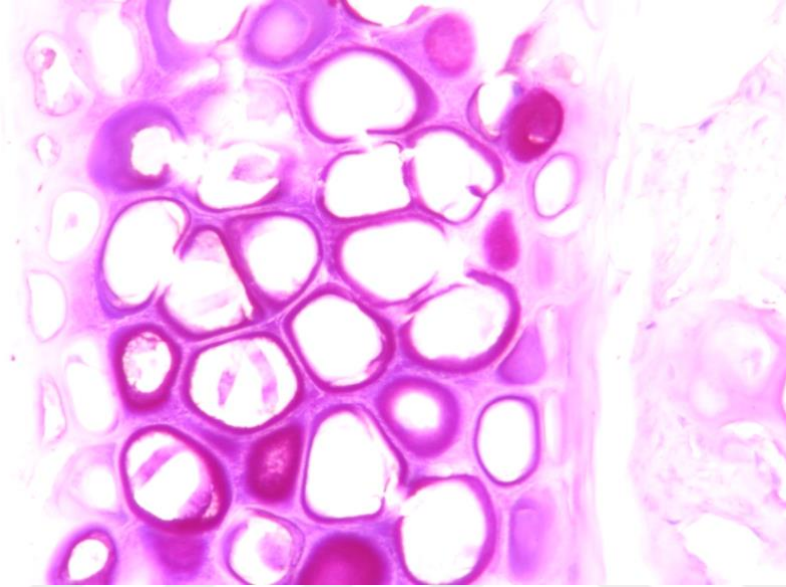
aKruskal Wallis test



Şekil 4.13 Matriks elastik fibril varlığı (Verhoeff-Van Gieson, x400 büyütme)

Grupların elastik içeriği ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.224$; $p>0.05$) (Tablo 4.7).

Metakromazi kaybı; grup 1 kıkırdak greftler arasında sadece 3 adet greftte görülürken, grup 2 kıkırdak greftlerin 8'inde görülmeyip, 2'sinde tespit edildi (Tablo 4.8). Grup 3'te ise metakromazi kaybının 2 greft haricinde tümünde olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.8) (Şekil 4.14). Grup 4'te; 3 adet greftte metakromazi kaybı tespit edilirken, 7 greftte görülmemiştir (Tablo 4.8) (Şekil 4.15 ve 4.16).



Şekil 4.14 Metakromazi kaybı varlığı (Toluidin Blue, x400 büyütme)

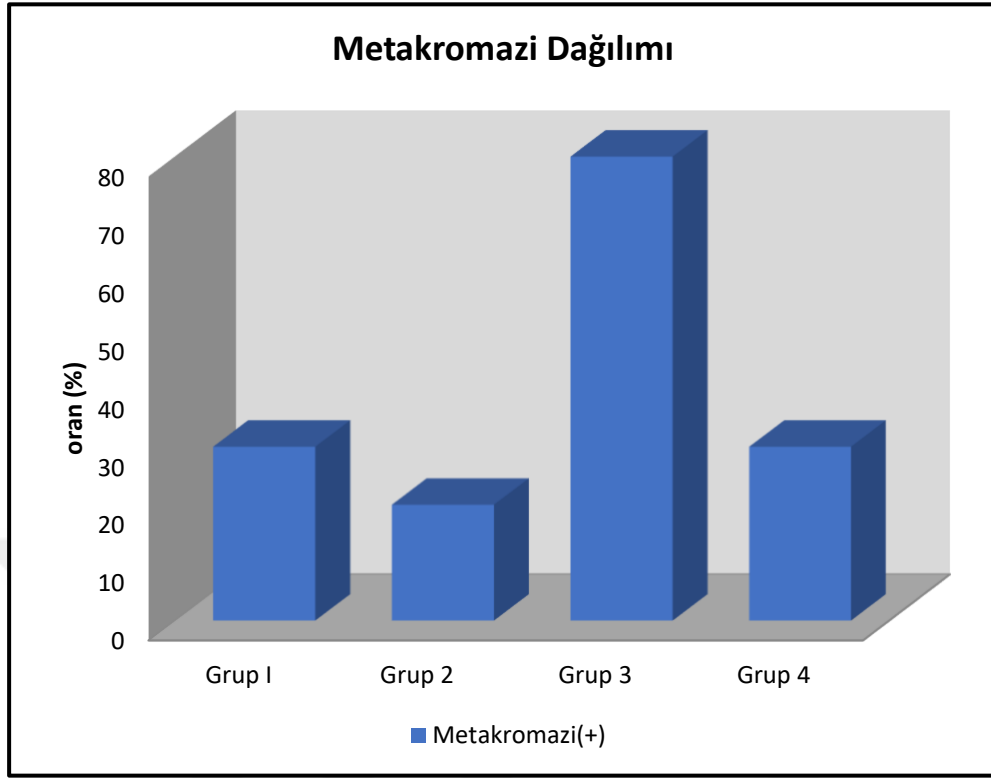
Kıkırdak greft metakromazi görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.030$; $p<0.05$) (Tablo 4.8). Grup 3 kıkırdak greftlerde metakromazi varlığı grup 2'den anlamlı düzeyde yüksek oranda saptanmıştır. Diğer grupların metakromazi ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 Gruplara göre metakromazi değerlendirilmesi

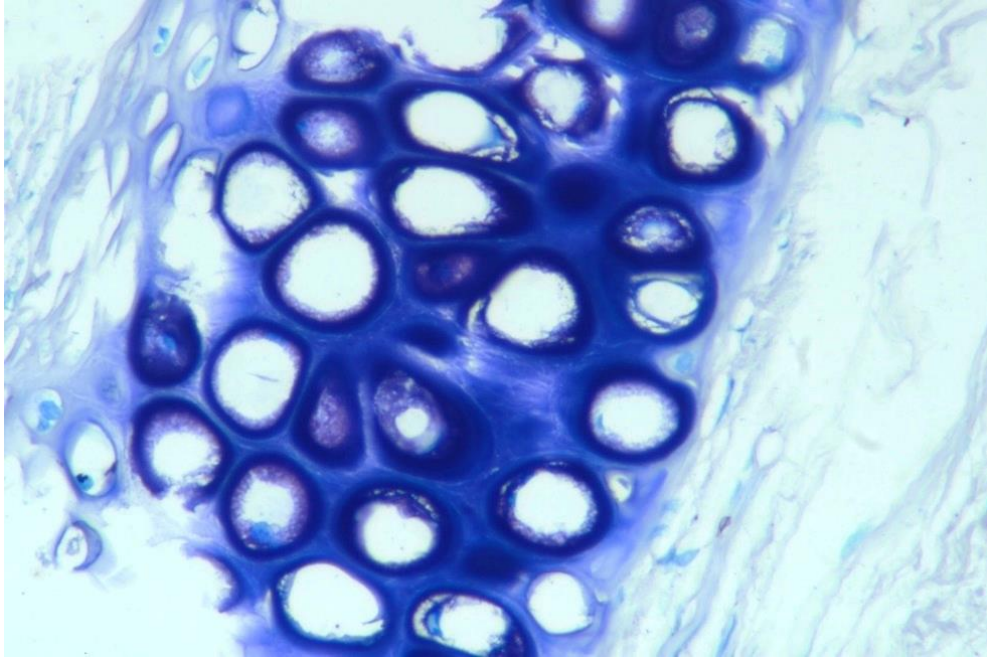
Metakromazi	n	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Var	16	3 (30)	2 (20)	8 (80)	3 (30)
Yok	24	7 (70)	8 (80)	2 (20)	7 (70)
χ^2		0,030*			

χ^2 Fisher Freeman Halton test

* $p<0,05$



Şekil 4.15 Gruplara göre metakromazi dağılımı



Şekil 4.16 Metakromazi kaybının görülmemesi (Toluidin Blue, x400 büyütme)

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda; 4 ayrı grup kıkırdak greft histopatolojik inceleme ile değerlendirip kıkırdak greft viabilitesine yönelik araştırma yapmayı amaçladık. Bu amaçla incelediğimiz kıkırdak greft grupları; G-TZF ile sarılmış doğranmamış kıkırdak, tek başına doğranmamış kıkırdak, G-TZF ile sarılmış doğranmış kıkırdak ve son olarak tek başına doğranmış kıkırdak greftten oluşmaktadır. Bu gruplarda bulunan kıkırdak greftleri 3 ay sonra eksize ederek histopatolojik incelemeye aldık. Tavşan kıkırdakları üzerinde 3 aylık izlem süresinin insanlarda ki 1 yıllık izleme eşdeğer olduğu Rudderman ve ark.'ları tarafından gösterilmiştir [45]. Bu nedenle bizde çalışmamızda izlem süresini 3 ay olarak belirledik. Literatürde kıkırdak doku viabilitesi açısından en önemli 3 kriterin kondrosit proliferasyonu, kıkırdak nukleus kaybı ve metakromazi kaybı olduğu gösterilmiştir [46]. Çalışmamızın sonuçlarına bu 3 kriter açısından bakıldığında en iyi sonuçlar G-TZF ile sarılmış doğranmış kıkırdak greft grubunda yani grup 3'te elde edildi.

Günümüzde popülaritesi fazlasıyla artan septorinoplasti ameliyatlarında kıkırdak greftler sıklıkla kullanılmaktadır. Bu kıkırdak greftlerin rinoplasti ameliyatlarında kullanım yerleri ve endikasyonları oldukça geniştir. Çoğunlukla otojen yani hastanın kendisine ait olan kıkırdak greftler kullanılmaktadır. Kıkırdak greftlerin ameliyat esnasında kullanılmasından sonra kalıcılığının veya değişiminin postoperatif yakın ve/veya uzun dönemde istenmeyen fonksiyonel ve estetik sonuçlara yol açabilmesi söz konusudur. Bu nedenle en ideal kıkırdak greftin en ideal teknik ve yöntem ile rinoplasti operasyonunda kullanılması son derece önemlidir. Dolayısıyla günümüzde bu alanda birçok araştırma yapılmaktadır.

Kıkırdak greftlerin klinik kullanımı ilk olarak 1896 yılında König tarafından gerçekleştirilmiştir [47]. 1941 yılında Young deneysel olarak doğranmış kıkırdak viabilitesini araştırmış, 1943 yılında ise Peer tarafından doğranmış kıkırdak greftinin klinik kullanımı gösterilmiştir [48,49]. İlk olarak 1951 yılında ise Cottle tarafından; rinoplastide nazal kontür düzeltme amacıyla ezilmiş kıkırdak greft kullanmıştır [50]. Yaklaşık 70 yıldır rinoplasti ameliyatlarında doğranmış kıkırdak greft kullanılmakta iken II. Dünya Savaşı'ndan sonra popülaritesini yitirmiştir [42]. Blok kıkırdak greftlerin kullanımının ise rezorpsiyon, yer değiştirme ve özellikle ince ciltli kişilerde

görünür hale gelme gibi dezavantajları mevcuttur [46]. Bu gibi nedenlerle günümüzde tekrar doğranmış kıkırdak greft kullanım sıklığı artmıştır ve doğranmış kıkırdakların tekrar gündeme gelmesi, Erol O.Ö tarafından 2000 yılında yayımlanan çalışma ile başlamıştır [51]. Bu çalışmada doğranmış kıkırdakların Surgicel ile sarılarak nazal dorsuma yerleştirilmesine "Türk Lokumu tekniği" denilmiş ve 2365 hastanın uzun dönem takip edilmesi sonucunda, bu tekniğin başarılı olduğu belirtilmiştir. Buna karşın; Daniel ve ark.'ları, "Surgicel" ile sarılan kıkırdak greftinin daha düşük sürviye sahip olduğunu, 4 ay gibi kısa bir sürede bile dorsal düzensizliklerin görüldüğünü göstermiş ve fasya kullanımının daha etkili olduğunu savunmuşlardır [52]. Brenner ve ark.'ları temporal kas fasyasına sarılarak kullanılan doğranmış kıkırdak viabilitesini araştırmış ve fasyanın kıkırdak grefte olumsuz etkisinin olmadığı belirtilmiştir [53]. Çakmak ve ark.'ları "Surgicel" ile kullanılan doğranmış kıkırdakların sürvi oranını sadece %10 olarak devam ettiğini çalışmalarında göstermişlerdir [54]. Yılmaz ve ark.'ları da aynı şekilde "Surgicel" kullanımının kıkırdak dokuda kondrosit proliferasyonunu engellediğini göstermişlerdir [55]. Bununla birlikte Yılmaz ve Çakmak, çalışmalarında otolog fasya kullanımının faydalı olduğu sonucuna ulaşmışlardır [54,55]. Bu çalışmalar sonucunda varılacak nokta; "Surgicel" kullanımı istenmeyen sonuçlar doğurabilecek şekilde kıkırdak greftleri etkilerken, otolog temporal fasyanın kıkırdak greft üzerine olumlu etkileri vardır. Bununla birlikte donör alanın farklı olması alopesi gibi istenmeyen sonuçlara yol açması ise temporal kas fasyasının tercih edilmeme sebepleri arasında sayılabilir.

Kim ve ark.'larının yaptığı; doğranmış kıkırdak greftinin alloderm, fasya ve tek olarak kullanılıp karşılaştırıldığı, tavşanlarda gerçekleştirilen bir çalışmada ise alloderm ile sarılan kıkırdakta matriks kollajen içeriği ve kondrosit viabilitesinin daha iyi olduğu sonucuna ulaşarak, allodermın daha üstün olduğu savunulmuştur [56]. Alloderm; epidermis ve hücresel komponentlerinden ayrıştırılan korunmuş bir allogreft dermistir ve bu dermis kurutulmuş dondurulmuş ve proteinleri korunmuş bir dermistir [57]. Her ne kadar bugüne kadar olan kullanımları ile enfeksiyon geçişine rastlanılmadığı belirtilebilir [57], enfeksiyon geçişi açısından bir risk söz konusudur nitekim alloderm otojen bir greft değildir.

Bullock ve ark.'ları ise 2011 yılında agumentasyon amacıyla doğranmış kıkırdakları trombosit zengin plazma ve fibrin glue'dan oluşan ATG (otolog doku

yapıştırıcısı) isimli bir karışımla birlikte uygulamışlardır [58]. 68 hastada bu tekniği uygulayan Bullock ve ark'ları, 42 hastada nazal dorsum tam yüksekliğinin üzerine çıkacak şekilde grefti yerleştirirken, 26 hastada ise sadece parsiyel augmentasyon oluşturacak şekilde yerleştirmişlerdir. Hastaların 15 ay takip edildiği çalışmada çıkıntı, yer değiştirme ve enfeksiyon gibi hiçbir major komplikasyonun görülmediği belirtilmiştir. Burada kullanılan "ATG" olarak isimlendirilen ürünün TZP'ya eklenmiş sığır trombin ve kalsiyum klorid olduğu belirtilmektedir. Dolayısıyla "ATG" insan vücudu için yabancı bir üründür. Yabancı ürün olmasına rağmen enfeksiyon hastalığı geçişinin olmaması avantajlı olmasına rağmen, sığır trombinini nedeniyle gelişebilecek olan hipersensitivite reaksiyonları gibi önemli ve ciddi risk oluşturan olumsuz yönleri bulunmaktadır. Çalışmamızda kullanılan G-TZF ise hastanın kendi kanından elde edilmesi nedeniyle vücut için yabancı olmayıp, hipersensitivite gibi hayati tehdit oluşturabilen komplikasyonlara yol açmamaktadır.

Erdoğan ve ark.'larının 2013 yılında 14 tavşan ile yaptığı çalışmada, blok, doğranmış, blok ve kalsiyum hidroksiapatit, doğranmış ve kalsiyum hidroksiapatit enjeksiyonlu olmak üzere 4 çeşit kırık greft histopatolojik olarak karşılaştırılmıştır [59]. Bu çalışmada kalsiyum hidroksiapatitin uygulandığı doğranmış kırık greftinin en yüksek periferik kondrosit proliferasyonuna sahip olduğu, blok olarak kullanılan kırık greft grubunda ise minimal kondrosit proliferasyonu olduğu gösterilmiştir. Mevcut çalışmamızda periferik kondrosit proliferasyonu, grup 3'te (doğranmış ve G-TZF ile sarılı) istatistiksel olarak hem grup 2'den hemde grup 4'ten anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Grup 1'e göre daha çok kondrosit proliferasyonu görülse de istatistiksel olarak fark grup 3'e göre gösterilmemiştir. G-TZF ile sarılı olmayan doğranmamış ve doğranmış kırık greft grupları karşılaştırıldığında, periferik kondrosit yüzdeleri doğranmış olan kırık greft grubunda doğranmamış kırık greft grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Kırık greftlerin doğranması kondrosit proliferasyonu artırıcı bir etki göstermesi blok şeklinde kullanılmasını geri planda bırakan önemli bir histopatolojik sonuçtur. Aynı zamanda Erdoğan ve ark.'larının çalışmasında, kondrosit nukleus kaybı açısından da hidroksiapatitli doğranmış kırık greftin, tek başına kullanılan doğranmış kırık grefte göre daha iyi olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Nukleus kaybı açısından çalışmamızda da benzer şekilde G-TZF uygulanan doğranmış kırık greftte görülen nukleus kaybının G-TZF uygulanmayan

doğranmış kıkırdak grubuna göre daha üstün olduğu görülmüştür. Bunun yanında blok halinde kullanılan ve G-TZF uygulanan grupta da uygulanmayan gruba göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. G-TZF uygulamasının nukleus kaybını anlamlı derecede azaltıcı etkisi grup 1-2 ve grup 3-4'ün karşılaştırma sonuçlarına göre gösterilmiştir. G-TZF uygulanmayan gruplar arasında ki karşılaştırmada ise (grup 2 ve 4) nukleus kaybı açısından istatistiksel bir fark görülmemiştir. Erdoğan ve ark.'larının çalışmasında; matriks kollajen, elastik fibril ve proteoglikan açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Matris kollajen ve elastik fibril içeriği açısından tarafımızca yapılan çalışmada da herhangi anlamlı bir fark gruplar arasında görülmemiştir.

Hafezi ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada ise tensör fasya lata kullanılarak sarılan doğranmış kıkırdak greft ve fasyaya sarılmadan kullanılan çıplak doğranmış kıkırdak greftin 3 ay sonraki ve preoperatif ağırlıkları ölçülmüştür [60]. Bu çalışmada, tensör fasya lata'ya sarılarak kullanılan doğranmış kıkırdak greftin ağırlığında ki azalmanın fasyasız uygulanan doğranmış kıkırdak greftine göre daha fazla olduğu ve bu farkın anlamlı olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda greft ağırlıkları ölçülmemiş olup bu anlamda istatistiksel bir değerlendirme mevcut değildir.

Güler ve ark.'larının 2014 yılında yapmış olduğu bir çalışmada doğranmış kıkırdak, Alloderm ile sarılan doğranmış kıkırdak, Surgicel ile sarılan doğranmış kıkırdak ve TZF ("PRF") ile sarılan doğranmış kıkırdak greft karşılaştırılmış, kıkırdak viabiliteleri kondrosit nukleus kaybı ve periferik kondrosit proliferasyonu ile değerlendirilmiştir. TZF ile birlikte uygulanan kıkırdak greftin diğer tüm doğranmış kıkırdak greft gruplarına göre istatistiksel olarak daha iyi olduğu görülmüş, inflamasyon açısından TZF eklenmiş doğranmış kıkırdak greft sonuçlarının yine diğer tüm kıkırdak greftlerine göre daha üstün olduğu gösterilmiştir [61]. Bizim çalışmamızda da periferik proliferasyonu G-TZF'nin artırıcı etkisi istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak tespit edilmiştir. Kıkırdakların kullanım şeklinde periferik kondrosit proliferasyonu artırıcı etkisi doğranması ile elde edilen verilerin anlamlı yüksek olması ile gösterilmiştir. Çalışmamızda ayrıca, G-TZF uygulanan ve doğranmış greft olan grup 3'ün nukleus kayıp oranlarında diğer tüm gruplara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Kanın farklı hız ve sürelerde santrifüj edilmesiyle elde edilen bu kan ürünlerinin doğal ürünler olması, kolay elde edilebilir olması ve maliyet açısından avantajlı olması gibi olumlu yönleri bulunmaktadır. Bu kan ürünlerinin kıkırdak canlılığını artırıcı etkisinin içerdiği büyüme faktörlerinden dolayı sağladığını düşünmekteyiz. Trombosit konsantrasyonları içerdikleri büyüme faktörleri aracılığıyla hücrelerin özel reseptörlerine bağlanarak, hücreleri belirli yönlerde etkilemektedir. Damarsal endotelyal büyüme faktörü anjiyogenezi artırırken, mezenkimal hücrelerde yer alan trombosit kaynaklı büyüme faktörü migrasyonda ve hücre sürvisinde etkilidir. Dönüştürücü büyüme faktörü beta-1 ise fibrozisi tetiklerken, insülin benzeri büyüme faktörü hücre apoptozisini geciktirmekte etkilidir. Endotelyal büyüme faktöründe özellikle hücre proliferasyonu ve differansiasyonunda söz sahibidir. Trombositten zengin plazma ilk jenerasyon trombosit konsantrasyonu olup, trombositten zengin fibrin ise ikinci jenerasyon trombosit konsantrasyonudur.

Göral ve ark.'ları 2016 yılında doğranmış kıkırdak greftleri tek olarak, TZF'ye sarılı, selüloza sarılı ve fasyaya sarılı olarak kullanmış ve greft viabilitesi olarak TZF'ye sarılı greftin anlamlı olarak üstün olduğu gösterilirken, inflamasyon, vaskülarizasyon ve fibrozis açısından greft grupları arasında istatistiksel herhangi bir fark gösterilmemiştir [3]. TZF'ye göre G-TZF'nin büyüme faktörleri, kemotaktik molekülleri, eotaksin ve nötrofil hücre içeriğinin üstünlüğü G-TZF'nin doku rejenerasyonunda kullanılabilecek muhteşem bir aday olduğunu göstermektedir [2,62]. Çalışmamızda her ne kadar TZF ve G-TZF karşılaştırılmamış olsa da potansiyel daha iyi doku rejenerasyonuna sahip olması nedeniyle G-TZF'nin TZF'ye göre kıkırdak canlılığı üzerine olumlu etkisinin daha üstün olacağını düşünmekteyiz. Bu düşüncenin ek çalışmalarla objektif olarak gösterilmesi gerekmektedir.

Topkara ve ark.'ları yaptıkları hayvan çalışmasında KBF (konsantre büyüme faktörü) ("Concantrated Growth Factor"- "CGF") kullanarak doğranmış kıkırdak viabilitesini değerlendirmişlerdir [63]. Nuklues kaybı ve periferik kondrosit proliferasyonu açısından KBF eklenen grubun eklenmemiş olan gruba göre istatistiksel olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir. KBF eklenmiş olan grubun greft viabilitesinin fasya ile sarılmış kıkırdak greft uygulamasına göre istatistiksel olarak üstün olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışmadan yola çıkarak KBF'nin etkisinin fasya kullanımına göre kıkırdak canlılığı açısından üstün olduğu sonucuna

ulaşılabilmektedir. Fasya kullanımına göre ek morbidite yaratmaması da ek olumlu özellik olarak KBF kullanımında göze çarpmaktadır. Masuki ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada büyüme faktörleri salınımı açısından G-TZF'nin KBF'ye üstünlüğü istatistiksel olarak gösterilmiştir [64]. Büyüme faktörleri salınımı ile kan santrifüj ürünlerinin kıkırdak viabilitesini olumlu yönde etkilediği varsayımı ile, daha fazla büyüme faktörü salınımının daha fazla kıkırdak canlılığı sonucu doğuracağını düşünmek hatalı olmayacaktır. Fakat çalışmamızda KBF ve G-TZF'nin kıkırdak canlılığı üzerine karşılaştırmalı araştırması yapılmadığından bu teori objektif verilere dayalı değildir. Bu konu üzerine ek araştırmalara ihtiyaç vardır.

Birçok çalışmada olduğu gibi doğranmış kıkırdak greftlerin ek birtakım uygulamalarla bizim çalışmamız da olduğu gibi viabilitesi-kalıcılığı artırılabilir. Burada tartışılması gereken en önemli noktalardan bir tanesi, hangi ek yöntemin kullanılacağına belirlenmesidir. Literatüre bakıldığında yukarıda anlatıldığı üzere doğranmış kıkırdak greftlerin cerrah, fasya, alloderm, TSP, TZF, KBF, selüloz gibi ek yöntemlerle canlılığı üzerine araştırmalar yapılmıştır. Cerrah ile Daniel ve ark.'larının [52] yaptığı çalışmada görüldüğü gibi yabancı cisimlerle kıkırdak greftlere yapılacak ek müdahalelerin yeterince yararlı olmadığı sonucuna varılabilmektedir. Bu nedenle kıkırdak greftlere uygulanacak ek yöntemin doğal veya doğala yakın müdahaleler olması gerektiğini düşünmekteyiz. Bu perspektiften bakıldığında bireylerin kendi kanları kullanılarak elde edilen kan ürünleri olan trombosit zengin plazma, trombosit zengin fibrin, konsantre büyüme faktörü gibi ürünlerin kullanılması çok daha doğru bir tercih olarak görülmektedir, nitekim bu kan ürünleri kullanılarak doğranmış kıkırdak greftlerin canlılığının kullanılmayan greftlere göre üstün olduğu da gösterilmiştir [61,63].

Biz ise mevcut çalışmamızda kanın santrifüj edilmesiyle elde edilen G-TZF'nin kıkırdak greft üzerine etkilerini araştırmayı amaçladık ve G-TZF ile sarılmış olan doğranmış kıkırdak greft grubunda kıkırdak viabilitesi açısından en iyi sonuçları elde ettik. Trombosit zengin fibrine göre düşük hız santrifüj konseptiyle elde edilen geliştirilmiş-trombosit zengin fibrin ("advanced-platelet rich fibrin"), birçok yönden TZF'ye göre üstün özelliklere sahiptir. TZF ve TSP'ye göre G-TZF'nin erken saatlerde olmasa bile yaklaşık 1. günden sonra TKBF, DEBF, DBF β -1 ve EBF salınımı açısından istatistiksel olarak anlamlı yüksek olarak gösterilmiştir [2]. Büyüme

faktörleri açısından diğer santrifüj ürünlerine karşı gösterilmiş olan üstünlüğü tarafımızca dikkat çekici bulunmuş, kıkırdak viabilitisine olumlu katkısı olacağı hipotezine sahip olmamızı sağlamıştır. G-TZF'nin TZF'e göre sadece artmış sayıda nötrofil içermesi değil 10 güne kadar uzamış büyüme faktörü salınım etkisi bilinmektedir ve bu daha iyi hücrel bağlantı, migrasyon, anjiogenezis ve doğal yara iyileşmesine neden olmaktadır [17]. Bu gibi olumlu etkilerinden dolayı G-TZF klinik kullanımda yer bulmuş ve bugün sadece diş hekimliğinde değil, kronik ülser, kas iskelet yaraları, plastik cerrahi ve ortopedik cerrahi gibi geniş bir alanda kullanılmaktadır [17]. Yalnız veya kemik greftlerle birlikte tedavi edici olarak kullanım yeri olan TZF ve G-TZF gibi santrifüj ürünleri, özellikle oral ve maksillofasyal cerrahide sıklıkla kullanılmaktadır.

Clark ve ark.'larının diş çekimi sonrası alveolar gingiva yüksekliğinin korunması açısından G-TZF ve dondurulmuş-kurutulmuş kemik allogreft arasında yaptığı karşılaştırmada G-TZF'nin alveolar gingivayı korumadaki istatistiksel olarak anlamlı üstünlüğü gösterilmiş, diş çekimi sonrası doku yara yerinde rejenarasyon potansiyeli nedeniyle daha geniş kullanım alanlarında yer alması gerektiği tavsiye edilmiştir [65].

G-TZF yeni sayılabilecek trombosit konsantrasyonu olarak kabul edilebilir ve bu nedenle günümüzde G-TZF ile yapılmış olan çalışmalar çoğunlukla diş hekimliği alanında yapılmış olan çalışmalarla sınırlıdır. TZF'nin tedavi edici yöntem olarak kendisine geniş bir alan edinmesi, G-TZF ile ilgili ek çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. TZF'nin diş hekimliği haricinde kullanım alanlarına örnek olarak; Maluf ve ark.'ları tarafından gösterilen mandibula osteonekrozunda mikroorganizmalara bariyer oluşturun ve sekonder enfeksiyonları önleyici etkisi nedeniyle TZF'nin kullanımının faydalı olduğunu, Pinto ve ark.'ları tarafından TZF'nin bacak ülserleri gibi cilt lezyonlarında ki faydalı etkilerinin ve, Crisci ve ark.'larının diyabetik ayak ülseri tedavisinde ki TZF'nin olumlu etkilerini gösterdiği çalışmalar verilebilir [66–68]. Bu nedenle mevcut çalışmamızın, G-TZF'nin kullanım alanını geliştirerek gelecekte gerçekleştirilecek çalışmalara ışık tutacağını düşünmekteyiz.

Her ne kadar kıkırdak doku greflerin kullanılanın sadece %10 kadarının canlılığını sürdürdüğü literatürde gösterilmiş olsa da, kıkırdak doku greftleri günümüzde KBB cerrahilerinden özellikle septorinoplastide sıklıkla kullanılan bir otogreft olarak hala yerini korumaktadır [54,69] . Otojen kıkırdak greftlerin daha iyi bir seçenek haline gelmesini araştıran birçok araştırmadan yukarıda bahsedilmiş ve bunlardan bazılarının (özellikle fasya kullanılanların) ikinci bir insizyona ve donör alanına ihtiyaç duyması gibi nedenlerden dolayı cerrahi süreyi uzatması, morbiditeyi artırması söz konusudur. Cerrahi süreyi uzatmadan ya da morbiditeyi artırmadan kullanılabilecek olan allogreftlerin ise hipersensitivite reaksiyonlarına yol açarak immün reaksiyona sebep olmaları ve maliyetlerin yüksek olması gibi dezavantajları bulunmaktadır [70,71]. Septorinoplasti ameliyatlarında cerrahi amacın, istenilen nazal kemik iskelet kontürünün elde edilmesi, yeterli kemik-kıkırdak doku desteğinin sağlanması, fonksiyonel açıdan nazal hava akımının normal olması ve estetik açıdan mutlu edici olması olarak düşünüldüğünde, bu amaçla düşük enfeksiyon ve immünolojik reaksiyon oluşturma oranları, muhteşem bio-uyum ve yeterli sürvi nedeniyle otojen greftler altın standart olarak kabul edilmekte ve sıklıkla kullanılmaktadır [72]. Bu nedenle rinoplasti ameliyatlarında kullanılacak olan otojen kıkırdak greftlerin canlılığı ve kalıcılığını artırabilecek en iyi yöntemin araştırılmasında çalışmamızın yerinin önemli olduğunu düşünmekteyiz. G-TZF ile sarılmış olan doğranmış kıkırdak greftlerin, daha az inflamasyon, nukleus kaybı, daha fazla periferik kondrosit proliferasyon, metakromazi kaybı göstermesi kıkırdak canlılığı üzerine G-TZF'nin olumlu etkilerini gösteren objektif histopatolojik verilerdir.

G-TZF uygulanmayan doğranmış ve doğranmamış grupların (grup 2-4) karşılaştırmalarına bakıldığında nukleus kaybı ve metakromazi kaybı açısından istatistiksel olarak fark gösterilmemiştir, nukleus proliferasyonu ise doğranmış kıkırdak greftte doğranmamış kıkırdak grefte göre üstün bulunmuştur.

G-TZF uygulanan ve uygulanmayan gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında (grup 1-2 ve grup 3-4) elde edilen sonuçlara bakıldığında ise grup 1 grup 2'ye göre, grup 3 ise grup 4'e göre periferik kondrosit proliferasyonu ve nukleus kaybı açısından istatistiksel olarak üstün bulunmuştur.

G-TZF uygulanan doğranmış ve doğranmamış grupların (grup 1-3) karşılaştırmasında, periferik proliferasyon açısından bir fark görülmezken, nukleus kaybı açısından istatistiksel olarak doğranmış kıkırdak üstün bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında kıkırdak greftin doğranması doğranmamasına göre üstün olsada G-TZF uygulamasının etkisi viabilite açısından daha fazla olumlu etkiye sahiptir.

G-TZF'nin ameliyat esnasında kolayca elde edilebilir olması, operasyon süresini uzatmaması, cerrahi morbiditeyi artırmaması, düşük maliyetli olması ve operasyonda uygulanmasının kolay olması, immün reaksiyona yol açmaması (otojen olması nedeniyle) gibi avantajları göz ardı edilemeyecek ve diğer allogreft, ksenogreftlerle karşılaştırıldığında son derece avantajlı olan özelliklerdir. Nitekim bu olumlu etkileri nedeniyle 2019 yılında Göde ve ark.'ları tarafından TZF'ye sarılmış doğranmış kıkırdak greft uygulaması ilk kez rinoplasti ameliyatlarında uygulanmış ve düşük kıkırdak rezorpsiyonu nedeniyle başarılı olduğu gösterilmiştir [73]. Çalışmamız da TZF ile G-TZF'nin kıkırdak doku canlılığı üzerine etkisinin karşılaştırılması yapılmamış olsada, G-TZF ve TZF'nin biyolojik davranış, büyüme faktörleri ve hücresel etkileri açısından karşılaştırıldığı çalışmalarda, G-TZF'nin TZF'ye üstünlüğü yukarıda bahsedildiği üzere açıklanmıştır. Bu nedenle objektif verilere dayanmasa bile, en üstün otojen greft tekniğinin bulunmasının amaçlandığı septorinoplastiye yönelik çalışmalarda, eğer trombosit konsantrasyonları kullanılacaksa günümüzde mevcut santrifüj ürünlerinden G-TZF'nin kullanılmasının, G-TZF'nin biyolojik üstünlüklerinden dolayı en avantajlı yöntem olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

Allogreft/ksenogreftler düşünöldüğünde birçok avantaja sahip olan otojen greftler sıklıkla kullanılan, ihtiyaç duyulan greftlerdir. Bunlardan biri olan kıkırdak doku greftleri; rinoplasti ameliyatları başta olmak üzere çok çeşitli operasyonlarda kullanılabilen otojen greftlerdir. Bu greftlerin canlılığı ve/veya kalıcılığı operasyon başarısını kısa ve/veya uzun vadede son derece yakından etkilemektedir. Kıkırdak greftlerin canlılığını artıran ek yöntem ve müdahaleler literatürde halen araştırılmaya ve gelişmeye açık alanlardandır.

Çeşitli otojen kıkırdak greftlerin (septal kıkırdak, aurikular kıkırdak, kostal kıkırdak gibi) rinoplasti özelinde bakıldığında değişik şekillerde kullanım alanı mevcuttur. Hiçbir işleme maruz bırakmadan kullanılabilen bu greftler, ezilerek, doğranarak, fasya veya diğer ürönlere sarılarak rinoplasti operasyonlarında kullanılabilmektedir.

Çalışmamızda, kıkırdak greftin otojen kan santrifüj ürünü olan geliştirilmiş-trombositten zengin fibrine sarılması suretiyle kalıcılığını doğranmış ve doğranmamış kıkırdak greftlerde ayrı ayrı incelemeyi amaçladık. G-TZF ile sarılan doğranmış kıkırdak greft grubu olan grup 3'ün, diğer grup kıkırdaklarına göre daha düşük inflamasyon ortalamasına sahip olduğu görölmüş fakat istatistiksel olarak sadece grup 2 ve grup 4'e göre anlamlı fark elde edilmiştir. Nukleus kaybı açısından ise grup 3 kıkırdak greftler tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük oranlara sahip olduğu tespit edildi. Kondrosit proliferasyonuna bakıldığında; grup 2'nin grup 3 ve 4'e göre istatistiksel olarak daha düşük oranlara, grup 4'ün ise grup 3'göre daha düşük, grup 2'ye göre ise daha yüksek oranlara sahip olduğu göröldü. Grup 1 ve 3 arasında ise nukleus kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görölmedi. Metakromazi kaybının varlığı konusunda yapılan değeriendirmeler sonucunda grup 3'ün grup 2'ye göre istatistiksel olarak bariz üstünlüğü ortaya konulurken, diğer gruplar arasında bu fark görölmemiştir. İstatistiksel olarak fark olmasa da grup 3'te çok daha fazla metakromazi kaybı olduğu görölmüştür. Bu istatistiksel anlamlı fark, G-TZF ile sarılan doğranmış kıkırdak greftinin canlılığının diğer kıkırdak greft gruplarına göre üstünlüğünü göstermektedir. Bununla birlikte, matriks kollajen, elastik fibril içeriği,

vaskülarizasyon, kemik metaplazi gibi kriterlerin incelenmesinde istatistiksel olarak herhangi anlamlı bir fark görülmedi.

Doğal kan santrifüj ürünleri olan trombosit konsantrasyonlarının kullanımının ve elde edilmesinin kolay, düşük maliyetli olması ve bunun yanında uygulanan konakta immün yanıt gelişme potansiyelinin minimum olması nedeniyle doğranmış kıkırdak greftlere uygulanarak, kalıcılığının artırılmasının son derece faydalı olarak görmekteyiz. Bu trombosit konsantrasyonları içerdikleri büyüme faktörleri ve hücrelerle birçok farklı olumlu etkiye sahiptir ve yara iyileşmesinde bu etkiler açıkça görülmüştür.

TZF, KBF gibi santrifüj sonrası elde edilen diğer kan ürünlerine göre çeşitli yönlerden üstünlüğü gösterilen G-TZF'nin kıkırdak greftlerle birlikte rinoplasti operasyonlarında kullanılmasının son derece faydalı olacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda G-TZF ve TZF'nin karşılaştırılmaması her ne kadar eksik yönlerinden biri olarak sayılabilir olsada, literatürde yapılmış olan çalışmalarda çeşitli büyüme faktörlerinin salınımında daha üstün ve uzun süreli etkiye sahip G-TZF'nin TZF'ye göre kıkırdak canlılığı üzerine etkisinin daha olumlu yönde olacağına inanmaktayız.

Sonuç olarak rinoplasti operasyonunda G-TZF'nin otojen kıkırdak greftlerle birlikte kullanılabileceğini, G-TZF ile sarılan doğranmış kıkırdak greft grubunun histopatolojik inceleme sonuçlarının üstünlüğü nedeni ile savunmaktayız.

Çalışmamız her ne kadar in vivo bir hayvan deneyi niteliğinde olsa bile, insanlar üzerinde yapılacak uygulamaların araştırılması sonucunda en doğru objektif verilere ulaşılabacaktır.

7. KAYNAKLAR

- [1] Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunit  en parodontologie: le PRF. *Implantodontie* 2001;42:e62.
- [2] Kobayashi E, Fl ckiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, et al. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Investig* 2016;20:2353–60.
- [3] G ral A, Aslan C, Bolat K   kzeybek B, I ık D, Ho nuter M, Durgun M. Platelet-Rich Fibrin Improves the Viability of Diced Cartilage Grafts in a Rabbit Model. *Aesthet Surg J* 2016;36:NP153–62.
- [4] Junqueira LCU, Carneiro J. Basic histology. New York: Lange Medical Books McGraw-Hill; 2003.
- [5] Guettler JH, Demetropoulos CK, Yang KH, Jurist KA. Osteochondral Defects in the Human Knee: Influence of Defect Size on Cartilage Rim Stress and Load Redistribution to Surrounding Cartilage. *Am J Sports Med* 2004;32:1451–8.
- [6] Hunziker EB. Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10:432–63.
- [7] Widuchowski W, Lukasik P, Kwiatkowski G, Faltus R, Szyluk K, Widuchowski J, et al. Isolated full thickness chondral injuries. Prevalance and outcome of treatment. A retrospective study of 5233 knee arthroscopies. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2008;75:382–6.
- [8] Caplan AI, Elyaderani M, Mochizuki Y, Wakitani S, Goldberg VM. Principles of cartilage repair and regeneration. *Clin Orthop* 1997:254–69.
- [9] M. Turan Akay. Genel Histoloji. Onuncu Baskı. Ankara Palme Yayıncılık; 2019.
- [10] Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG, Dal ık H. Klinik y nleriyle insan embriyolojisi. 2016.
- [11] Kierszenbaum AL, Tres L. Histology and Cell Biology. London: Elsevier Health Sciences; 2015.

- [12] Gartner LP, Hiatt JL, Gartner LP. Color atlas and text of histology. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
- [13] Ross MH, Pawlina W. Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2011.
- [14] Lynch SE, editor. Tissue engineering: applications in oral and maxillofacial surgery and periodontics. 2. ed. Chicago, IL: Quintessence Publ; 2008.
- [15] Liu Y, Zhou Y, Feng H, Ma G, Ni Y. Injectable tissue-engineered bone composed of human adipose-derived stromal cells and platelet-rich plasma. *Biomaterials* 2008;29:3338–45.
- [16] Kaushansky K, Williams WJ, editors. Williams hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2010.
- [17] Caruana A, Savina D, Macedo JP, Soares SC. From Platelet-Rich Plasma to Advanced Platelet-Rich Fibrin: Biological Achievements and Clinical Advances in Modern Surgery. *Eur J Dent* 2019;13:280–6.
- [18] Miron RJ, Choukroun J, editors. Platelet rich fibrin in regenerative dentistry: biological background and clinical indications. Hoboken, NJ: Wiley; 2017.
- [19] Öztürk MK, Ye F. PLATELET-RICH PLASMA: A WAY TO ENHANCE PERIODONTAL REGENERATION 2005:9.
- [20] Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol* 2009;27:158–67.
- [21] Matras H. [Effect of various fibrin preparations on reimplantations in the rat skin]. *Osterr Z Stomatol* 1970;67:338–59.
- [22] Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1997;55:1294–9.

- [23] Caplan AI, Correa D. PDGF in bone formation and regeneration: new insights into a novel mechanism involving MSCs. *J Orthop Res Off Publ Orthop Res Soc* 2011;29:1795–803.
- [24] Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994;331:1286–92.
- [25] Bowen T, Jenkins RH, Fraser DJ. MicroRNAs, transforming growth factor beta-1, and tissue fibrosis. *J Pathol* 2013;229:274–85.
- [26] Zhao L, Jiang S, Hantash BM. Transforming growth factor beta1 induces osteogenic differentiation of murine bone marrow stromal cells. *Tissue Eng Part A* 2010;16:725–33.
- [27] Ferrara N, Gerber HP. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis. *Acta Haematol* 2001;106:148–56.
- [28] Nör JE, Christensen J, Liu J, Peters M, Mooney DJ, Strieter RM, et al. Up-Regulation of Bcl-2 in microvascular endothelial cells enhances intratumoral angiogenesis and accelerates tumor growth. *Cancer Res* 2001;61:2183–8.
- [29] Di Alberti L, Rossetto A, Albanese M, D’agostino A, De Santis D, Bertossi D, et al. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) mRNA in healthy bone tissue around implants and in peri-implantitis. *Minerva Stomatol* 2013;62:1–7.
- [30] Babensee JE, McIntire LV, Mikos AG. Growth factor delivery for tissue engineering. *Pharm Res* 2000;17:497–504.
- [31] Giannobile WV, Hernandez RA, Finkelman RD, Ryan S, Kiritsy CP, D’Andrea M, et al. Comparative effects of platelet-derived growth factor-BB and insulin-like growth factor-I, individually and in combination, on periodontal regeneration in *Macaca fascicularis*. *J Periodontal Res* 1996;31:301–12.
- [32] Kurten RC, Chowdhury P, Sanders RC, Pittman LM, Sessions LW, Chambers TC, et al. Coordinating epidermal growth factor-induced motility promotes efficient wound closure. *Am J Physiol Cell Physiol* 2005;288:C109-121.

- [33] Govoni KE. Insulin-like growth factor-I molecular pathways in osteoblasts: potential targets for pharmacological manipulation. *Curr Mol Pharmacol* 2012;5:143–52.
- [34] Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;101:e45-50.
- [35] Ghanaati S, Booms P, Orlowska A, Kubesch A, Lorenz J, Rutkowski J, et al. Advanced Platelet-Rich Fibrin: A New Concept for Cell-Based Tissue Engineering by Means of Inflammatory Cells. *J Oral Implantol* 2014;40:679–89.
- [36] Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandam U, Zhang Y, Choukroun J. Optimized Platelet-Rich Fibrin With the Low-Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility, and Cellular Response. *J Periodontol* 2017;88:112–21.
- [37] Cole P. The four components of the nasal valve. *Am J Rhinol* 2003;17:107–10.
- [38] Shaida AM, Kenyon GS. The nasal valves: changes in anatomy and physiology in normal subjects. *Rhinology* 2000;38:7–12.
- [39] Kublik H, Vidgren MT. Nasal delivery systems and their effect on deposition and absorption. *Adv Drug Deliv Rev* 1998;29:157–77.
- [40] Toriumi DM. Autogenous grafts are worth the extra time. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:562–4.
- [41] Lin G, Lawson W. Complications using grafts and implants in rhinoplasty. *Oper Tech Otolaryngol-Head Neck Surg* 2007;18:315–23.
- [42] Bateman N, Jones NS. Retrospective review of augmentation rhinoplasties using autologous cartilage grafts. *J Laryngol Otol* 2000;114:514–8.
- [43] Romo T, Kwak ES. Nasal grafts and implants in revision rhinoplasty. *Facial Plast Surg Clin N Am* 2006;14:373–87, vii.

- [44] Adamson PA. Grafts in Rhinoplasty: Autogenous Grafts Are Superior to Alloplastic. *Arch Otolaryngol Neck Surg* 2000;126:561.
- [45] Rudderan RH, Guyuron B, Mendelsohn G. The fate of fresh and preserved, noncrushed and crushed autogenous cartilage in the rabbit model. *Ann Plast Surg* 1994;32:250–4.
- [46] Topkara A, Özkan A, Özcan RH, Öksüz M, Akbulut M. Effect of Concentrated Growth Factor on Survival of Diced Cartilage Graft. *Aesthet Surg J* 2016;36:1176–87.
- [47] Calvert J, Brenner K. Autogenous dorsal reconstruction: maximizing the utility of diced cartilage and fascia. *Semin Plast Surg* 2008;22:110–9.
- [48] Peer LA. DICED CARTILAGE GRAFTS: NEW METHOD FOR REPAIR OF SKULL DEFECTS, MASTOID FISTULA AND OTHER DEFORMITIES. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg* 1943;38:156–65.
- [49] Young F. Autogenous cartilage grafts. *Surgery* 1941;7.
- [50] Cottle MH. Nasal surgery in children. *Eye Ear Nose Throat Mon* 1951;30:32–8.
- [51] Erol OO. The Turkish delight: a pliable graft for rhinoplasty. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:2229–41; discussion 2242-2243.
- [52] Daniel RK, Calvert JW. Diced cartilage grafts in rhinoplasty surgery. *Plast Reconstr Surg* 2004;113:2156–71.
- [53] Brenner KA, McConnell MP, Evans GRD, Calvert JW. Survival of diced cartilage grafts: an experimental study. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:105–15.
- [54] Cakmak O, Bircan S, Buyuklu F, Tuncer I, Dal T, Ozluoglu LN. Viability of crushed and diced cartilage grafts: a study in rabbits. *Arch Facial Plast Surg* 2005;7:21–6.
- [55] Yilmaz S, Erçöçen AR, Can Z, Yenidünya S, Edali N, Yormuk E. Viability of diced, crushed cartilage grafts and the effects of Surgicel (oxidized regenerated cellulose) on cartilage grafts. *Plast Reconstr Surg* 2001;108:1054–60; discussion 1061-1062.

- [56] Kim HK, Chu LS, Kim JW, Park B, Kim MK, Bae TH, et al. The viability of diced cartilage grafts wrapped in autogenous fascia and AlloDerm® in a rabbit model. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS* 2011;64:e193-200.
- [57] Gryskiewicz JM, Rohrich RJ, Reagan BJ. The use of alloderm for the correction of nasal contour deformities. *Plast Reconstr Surg* 2001;107:561–70; discussion 571.
- [58] Bullocks JM, Echo A, Guerra G, Stal S, Yuksel E. A novel autologous scaffold for diced-cartilage grafts in dorsal augmentation rhinoplasty. *Aesthetic Plast Surg* 2011;35:569–79.
- [59] Erdogmuş N, Cingi C, Canaz F, Acikalin M, Gurbuz MK, Kaya E, et al. Survival of diced and block cartilage grafts in combination with injectable calcium hydroxylapatite: Cartilage Graft With Calcium Hydroxylapatite. *The Laryngoscope* 2013;123:E17–22.
- [60] Hafezi F, Abbaszadeh A, Naghibzadeh B, Ashtiani AK, Fatemi MJ, Nouhi AH. Comparison of Outcomes Using Diced Cartilage With or Without Tensor Fascia Latae Wrapping in Rabbits. *Aesthet Surg J* 2014;34:NP50–60.
- [61] Güler İ, Billur D, Aydın S, Kocatürk S. Efficacy of platelet-rich fibrin matrix on viability of diced cartilage grafts in a rabbit model: Augmentation Materials for Rhinoplasty. *The Laryngoscope* 2015;125:E104–11.
- [62] Cabaro S, D’Esposito V, Gasparro R, Borriello F, Granata F, Mosca G, et al. White cell and platelet content affects the release of bioactive factors in different blood-derived scaffolds. *Platelets* 2018;29:463–7.
- [63] Topkara A, Özkan A, Özcan RH, Öksüz M, Akbulut M. Effect of Concentrated Growth Factor on Survival of Diced Cartilage Graft. *Aesthet Surg J* 2016;36:1176–87.
- [64] Masuki H, Okudera T, Watanebe T, Suzuki M, Nishiyama K, Okudera H, et al. Growth factor and pro-inflammatory cytokine contents in platelet-rich plasma (PRP), plasma rich in growth factors (PRGF), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), and concentrated growth factors (CGF). *Int J Implant Dent* 2016;2:19.

- [65] Clark D, Rajendran Y, Paydar S, Ho S, Cox D, Ryder M, et al. Advanced platelet-rich fibrin and freeze-dried bone allograft for ridge preservation: A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol* 2018;89:379–87.
- [66] Maluf G, Caldas RJ, Silva Santos PS. Use of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2018;76:88–96.
- [67] Pinto NR, Ubilla M, Zamora Y, Del Rio V, Dohan Ehrenfest DM, Quirynen M. Leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) as a regenerative medicine strategy for the treatment of refractory leg ulcers: a prospective cohort study. *Platelets* 2018;29:468–75.
- [68] Crisci A, Marotta G, Licito A, Serra E, Benincasa G, Crisci M. Use of Leukocyte Platelet (L-PRF) Rich Fibrin in Diabetic Foot Ulcer with Osteomyelitis (Three Clinical Cases Report). *Diseases* 2018;6:30.
- [69] Guerrerosantos J, Trabanino C, Guerrerosantos F. Multifragmented cartilage wrapped with fascia in augmentation rhinoplasty. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:804–12; discussion 813-816.
- [70] Calvert JW, Brenner K, DaCosta-Iyer M, Evans GRD, Daniel RK. Histological Analysis of Human Diced Cartilage Grafts: *Plast Reconstr Surg* 2006;118:230–6.
- [71] Daniel RK. Diced cartilage grafts in rhinoplasty surgery: current techniques and applications. *Plast Reconstr Surg* 2008;122:1883–91.
- [72] Moshaver A, Gantous A. The use of autogenous costal cartilage graft in septorhinoplasty. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg* 2007;137:862–7.
- [73] Gode S, Ozturk A, Berber V, Kismalı E. Effect of Injectable Platelet-Rich Fibrin on Diced Cartilage's Viability in Rhinoplasty. *Facial Plast Surg* 2019;35:393–6.

8. ÖZGEÇMİŞ ve ESERLER

A. Kişisel Bilgiler

Adı-Soyadı: Muhammet Enis Ekincioğlu

Doğum Yeri ve Tarihi: Bayburt-05/11/1989

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Bekar

Askerlik durumu: Askerlik hizmetini yerine getirmiştir.

E-posta: dr.enisekincioglu@gmail.com

Yabancı dili: İngilizce

B. Eğitim Geçmişi

2018- Halen: T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği, Asistan Doktor

2018-2018: Amerika Birleşik Devletleri, Stanford Üniversitesi, Stanford Tıp Fakültesi, Otorinolaringoloji Anabilim Dalı, Rinoloji ve Endoskopik Kafa Tabanı Cerrahisi Departmanı, Gözlemci Doktor

2016-2018: T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği, Asistan Doktor

2014-2016: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji ABD., Asistan Doktor

2007-2013: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi

C. Bilimsel İlgi Alanları Yayınları

Ulusal ve Uluslararası Yayınlar:

1. Bening Paroxysmal Positional Vertigo: Analysis 516 Cases, B-ENT, 2018

Belgin Tutar, Yavuz Uyar, Tolgar Lütfi Kumral, Güler Berkiten, Ziya Saltürk, **Enis Ekincioğlu**

2. The association of allergic rhinitis severity with neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratio in adults, Eur Arch Otorhinolaryngol., 2019, doi: 10.1007/s00405-

019-05640-0, Göker AE, **Ekincioglu E**, Alagöz MH, Hummatov R, Arkan ME, Baskadem Yilmazer A, Güngör Doğuşlu A, Uyar Y.

3. Evaluation of serum ischaemia-modified albumin levels in patients with Bell's palsy, J Laryngol Otol., 2019, doi: 10.1017/S0022215119001683, Göker AE, Alagöz MH, Güntaş G, Baskadem Yilmazer A, Berkiten G, Tutar B, **Ekincioglu ME**, Akgun MF, Uyar Y, Ozdemir E.

4. Do eyeglasses and palatal prostheses affect the results of the Weber test?, International Journal of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, 2018, Yavuz Atar, Ziya Salturk, Guler Berkiten, Tolgar Lutfi Kumral, Yavuz Uyar, Guven Yildirim, Imran Aydogdu, Mehmet Onder Dogan, Huseyin Sari, **Enis Ekincioglu**.

5. Evaluation of vestibular system using c-VEMP and o-VEMP in patients with relapsingremitting multiple sclerosis. Belgin Tutar, Güler Berkiten, Ziya Salturk, Ayca Baskadem Yilmazer, Canan Emir, **Enis Ekincioglu**, Yavuz Uyar, Ömür Biltekin Tuna.Tr-ENT. 2019; 29(3): 119-125

6. Effects of saline irrigation at various temperatures on bleeding in adenoidectomy. D. Hanci, H. Sari, T.L. Kumral, S. Karaketir, **M.E. Ekincioglu**, Y. Uyar. B-ENT, 2019, 15, 367-370

7. The Impact of Platelet-Rich Fibrin (PRF) on Olfactory Function and Pain After Septoplasty Operations. Eur Arch Otorhinolaryngol., 2020, doi: 10.1007/s00405-020-05839-6. Belgin Tutar, **Enis Ekincioglu**, Semih Karaketir, Güler Berkiten, Ziya Saltürk, Melis Ece Arkan, Ayşe Enise Göker, Yavuz Uyar.

Sözel Bildiriler:

1. Parsiyel ve total larenjektomi sonrası karşılaşılan yutma bozuklukları olgularımız ve yaklaşımlarımız: Y. Atar, Y. Uyar, TL. Kumral, Sevgi ATAR, O. Üstün, Z. Saltürk, H. Sari, S. Karaketir, **E. Ekincioglu**, V. Yutma Bozuklukları Kongresi, Tanıdan Tedaviye Nörojenik Yutma Bozuklukları, 12-14 NİSAN 2017, Ankara

2. Tonsillektomide, Tonsil Lojuna Uygulanan Ankaferd Blood Stopper'ın Kanama, Ağrı ve İyileşme Üzerine Etkisi: Deniz Hancı, **Enis Ekincioglu**, Tolgar Lutfi Kumral, Semih Karaketir, Yavuz Uyar, 40. ULUSAL KBB ve BBC Kongresi, 2018, Antalya (İkincilik ödüllü sözel bildiri)

3. Septal Perforasyon Tamirinde Kombine Teknik: Tek Taraflı Orta Konka Flebi İle Karşı Taraf Serbest Alt Konka Grefti, Deniz Hancı, Ayça Başkadem Yılmaz, Belgin Tutar, Semih Karaketir, **Enis Ekincioğlu**, Yavuz Uyar, Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Vakfı, 2. İlkbahar Toplantısı, 13-16 Nisan 2017, Antalya.

Poster Bildiriler:

1. Evaluation of the Vestibular System Using the C-Vemp and O-Vemp in Patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis, Belgin Tutar, Güler Berkiten, Canan Emir, Ziya Saltürk, Ayca Başkadem Yılmaz, **Enis Ekincioğlu**, Yavuz Uyar, Ömür Biltekin Tuna, IV. Vertigo Academy International, Belarus, April 2019.

2. Benign paroxysmal positional vertigo: analysis 516 cases. Tutar B, Berkiten G, Saltürk Z, Kumral T, **Ekincioğlu E**, Uyar Y. 4 th European ORL-HNS Congress 7-11 Ekim 2017

3. Baş-Boyun Cerrahilerinde Kullanımı Artış Göstermekte Olan Submental Ada Flebi ile Rekonstrüksiyon Uygulamalarımız,

Ayça Başkadem Yılmaz, Yavuz Uyar, Yavuz Atar, Tolgar Lütfi Kumral, Semih Karaketir, **Enis Ekincioğlu**, 38. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 26-30 Ekim 2016, Antalya.

4. Allerjik rinitli hastalarda nötrofil-lenfosit oranı ve trombosit-lenfosit oranının 25-Hidroksi vitamin D ile ilişkisi, Ayşe Enise Göker, Maide Hacer Alagöz, **Enis Ekincioğlu**, Gülcan Güntaş, Ayça Başkadem Yılmaz, Esmail Abdulahi Ahmed, Yavuz Uyar, 39. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 8-12 Kasım 2017, Antalya.

5. Foliküler tiroid karsinomunun beklenmedik metastazı, Ayça Başkadem Yılmaz, Ziya Saltürk, **Enis Ekincioğlu**, Ayşe Enise G.ker, Güler Berkiten, Tolgar Lütfi Kumral, Yavuz Uyar, 39. Türk Ulusal Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 8-12 Kasım 2017, Antalya.

D. Katıldığım Kongre ve Kurslar:

Kongreler:

1. Türk Rinoloji, 6. Ulusal Otoloji & Nörotoloji, 2. Ulusal Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, 28 Nisan-1 Mayıs 2018, Belek, Antalya

2. 40. Ulusal KBB&BBC Kongresi, 7-11 Kasım 2018, Belek, Antalya

Kurslar:

1. İstanbul Live Surgery Rhinoplasty Course, 13-15 Aralık 2019, İstanbul

2. TKBB ve BBC Derneği, Taze Donmuş Kadavra Uygulamalı, Rinoplasti Diseksiyon Kursu, 9 Eylül 2018, İstanbul

3. TKBB ve BBC Derneği, Taze Donmuş Kadavra Uygulamalı, Endoskopik Sinüs Cerrahi Diseksiyon ve Temporal Kemik Diseksiyon Kursu, 1-2 Eylül 2018, İstanbul

4. Ege KBB 18. Kadavra Diseksiyon Günleri: Endoskopik Sinüs Cerrahisi ve Rinoplasti Kadavra Diseksiyonu, 6-8 Nisan 2018, İzmir

5. Rinoplasti: Fonksiyon ve Estetik Toplantısı, 23 Aralık 2017, Bezmi-Alem Üniversitesi, İstanbul

6. TKBB Derneği, Bilimsel Yayın Hazırlama Esasları Eğitimi, 1 Nisan 2017, Ankara

7. Tiroid Cerrahisi Sempozyumu, 10 Aralık 2016, İstanbul

8. Burnun Cilt ile Estetik Buluşması, 12 Haziran 2016, Sapanca, Sakarya

9. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
KARAR METNİ

SAYI: 2019/94

21.03.2019

KONU: Sn. Doç. Dr. Güler BERKİTEN

Sayın, Doç. Dr. Güler BERKİTEN

“A-PRF'nin (advanced-platelet rich fibrin) Doğranmış Kıkırdak Greftinin Sağ Kalımı ve Canlılığı Üzerine Etkisinin Histopatolojik Olarak Değerlendirilmesi” başlıklı projenize ait başvurunuz 21.03.2019 tarihinde yapılan Yerel Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş ve onanmıştır.

Çalışılacak Hayvanın	Türü Sayısı	Tavşan 10
----------------------	-------------	-----------

Doç. Dr. Fahri AKBAŞ
Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. İsmail MERAL
Üye

Doç. Dr. Remzi DOĞAN
KATILMIYOR

Doç. Dr. Nükhet KÜTÜK
Üye
KATILMADI

Dr. Öğr. Üyesi Fatemeh BAHADORİ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Ömer UYSAL
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Ömer Faruk ÖZER
Üye

Vet. Hek. Mert ÇELİKİTEN
Üye

Şerife GÖNCÜ
Üye

Harun SARIKAMIŞ
Üye

- Etik kurulumuzdan onam alan her proje için, çalışma başlamadan üç ay önce çalışılacak hayvan rezervinin uygunluğunu (tür, yaş, cinsiyet) belirlemek amacıyla Deney Hayvanları Laboratuvarına başvurulmalıdır.