

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KARTİLAJ REJENERASYONU ÜZERİNE
POLİDİOKSANON TABAKA VE TROMBOSİTTEN ZENGİN
PLAZMA ETKİSİNİN DENEYSEL
ARAŞTIRILMASI

Dr. Ahmet Halit AYDIN

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları

Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2018

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KARTİLAJ REJENERASYONU ÜZERİNE
POLİDİOKSANON TABAKA VE TROMBOSİTTEN ZENGİN
PLAZMA ETKİSİNİN DENEYSEL
ARAŞTIRILMASI

Dr. Ahmet Halit AYDIN

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları

Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI

Dr. Öğr. Üyesi Ercan KAYA

ESKİŞEHİR

2018

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Ahmet Halit AYDIN'a ait 'Kartilaj Rejenerasyonu Üzerine Polidioksanon Tabaka ve Trombositten Zengin Plazma Etkisinin Deneysel Araştırılması' adlı çalışma jürimiz tarafından Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 20.06.2018

Jüri Başkanı Prof. Dr. Ő.Armağan İNCESULU

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Dr. Öğr. Üyesi Ercan KAYA

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr.Fatih OĞHAN

Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/...../.....
tarih ve/..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŐ

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince tez hocam ve eğitim sorumlum olarak bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Ercan KAYA başta olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Erkan ÖZÜDOĞRU, Prof. Dr. Cemal CİNGİ, Prof. Dr. Ş. Armağan İNCESULU, Prof. Dr. Hamdi ÇAKLI, Doç. Dr. Melek Kezban GÜRBÜZ, Dr. Öğr. Üyesi Özgür PINARBAŞLI' ya sonsuz teşekkür ederim. Ayrıca çalışmanın gerçekleştirildiği Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanları Araştırma Laboratuvarında deney hayvanlarının cerrahi işlemlerinde ve bakımlarında yardımcı olan merkezin tüm çalışanlarına, histopatolojik değerlendirmelerde bulunan Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Öğr. Üyesi Deniz ARIK ve Dr. Öğr. Üyesi Funda CANAZ' a, istatistiksel incelemelerdeki katkılarından dolayı Doç. Dr. Ertuğrul ÇOLAK'a teşekkür ederim.

ÖZET

Aydın, AH. Kartilaj rejenerasyonu üzerine polidioksanon tabaka ve trombosit zengin plazmanın etkisinin deneysel araştırılması, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2018. Kıkırdak greftlerin form ve kütlesinin muhafaza edilmesi septoplasti / septorinoplasti operasyonlarında istenen sonuçların uzun dönem sürdürülebilmesi için çok önemlidir. Kıkırdak greftlerin zaman içinde yeniden emilim ve hacim kaybetme eğiliminde olması maalesef ki cerrahın uzun dönem cerrahi sonuçlarını öngörmesini engellemektedir. Bu çalışmanın amacı; nazal ve septal cerrahide çok sık kullanılan kartilaj greftlerin rejenerasyonu üzerine polidioksanon plate ve trombosit zengin plazma'nın etkinliğin deneysel araştırılmasıdır. Kartilaj greftlerin polidioksanon plate ve trombosit zengin plazma kullanımı sonrası; greft hacim değişikliğinin ve kartilaj rejenerasyonu sonucu oluşan yeni kartilajın histopatolojik olarak niteliğinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Çalışmada 15 adet beyaz Yeni Zelanda Albino tipi dişi tavşan kullanıldı. Çalışmamız sadece kartilaj, kartilaj + TZP, kartilaj + PDS plate ve kartilaj + TZP + PDS plate olmak üzere 4 ayrı grupta ve 1.ay, 2.ay ve 3.ay olmak üzere 3 farklı zaman diliminde gerçekleştirildi. Histopatolojik kartilaj viabilite skoru istatistiksel analizi sonucunda sadece 1. ayda kartilaj+TZP ve kartilaj+TZP+PDS kullanılan gruplar arasında anlamlı derecede fark elde edildi. Her iki grup karşılaştırıldığında PDS kullanımı sonrası histopatolojik kartilaj viabilite skorunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşme olduğu saptandı. Periferal kondrosit proliferasyonunun incelenmesinde sadece 3. aydaki karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Sadece kartilaj kullanılan grup ile kartilaj+PDS kullanılan grup kıyaslandığında PDS kullanımı ile 3.ay sonunda periferal kondrosit proliferasyonunun belirgin olarak azaldığı saptandı. Fibrozis ve yabancı cisim reaksiyonunun değerlendirilmesinde ise PDS plate kullanımı ile istatistiksel olarak anlamlı derecede artış saptanmıştır. İnflamasyon varlığı, tipi ve şiddeti, kondrosit nükleus kaybı, materyalin fiziksel ölçümü başlıklarında TZP ve PDS plate kullanılan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Trombosit zengin plazma, Polidioksanon plate, Septorinoplasti

ABSTRACT

Aydın, AH. Experimental study of the effect of polydioxanone plate and thrombocyte rich plasma on cartilage regeneration Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Otolaryngology, Medical Specialization Thesis, Eskişehir, 2018. Keeping the form and mass of cartilage grafts is very important for long-term sustainability of desired results in septoplasty / septorhinoplasty operations. Unfortunately, the tendency of cartilage grafts to lose resorption and volume over time prevents the surgeon from predicting long-term surgical outcomes. The purpose of this study is; experimental investigation of the efficacy of polydioxanone plate and platelet rich plasma on the regeneration of frequently used cartilage grafts in nasal and septal surgeons. It is aimed to evaluate the histopathologic quality of new cartilage resulting from graft volume change and cartilage regeneration after using polydioxanone plate and thrombocyte-rich plasma for cartilage grafts. 15 white New Zealand Albino-type female rabbits were used in the study. Our study was carried out in 4 different groups; namely cartilage, cartilage + PRP, cartilage + PDS plate and cartilage + PRP + PDS plate, and 3 different time periods as 1.month, 2. month and 3. month. Statistical analysis of histopathologic cartilage viability score showed significant difference at 1 month only between groups using cartilage + TZP and cartilage + TZP + PDS. Compared with the two groups, histopathologic cartilage viability score after PDS was statistically significantly decreased. In the analysis of peripheral chondrocyte proliferation, only a statistically significant difference was found at 3 months' comparison. When compared with the group using only cartilage and the group using cartilage + PDS, the use of PDS significantly decreased the peripheral chondrocyte proliferation at the end of the 3rd month. The evaluation of fibrosis and foreign body reaction were statistically significantly increased with the use of PDS plate. There was no statistically significant difference in the presence of inflammation, type and severity, loss of chondrocytes nucleus, physical measurement of material according to the results of our study.

Key Words: Platelet rich plasma, Polydioxanone plate, Septorhinoplasty

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	1
1.1 Septoplasti / Septorinoplasti Ameliyatları	1
1.2. Hipotez	3
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 Burun Anatomisi	5
2.1.1.Osseokartilajinöz Anatomi	5
2.1.2. Fonksiyonel Anatomi	7
2.2. Kıkırdak Dokusu Yapısı	8
2.2.1. Genel Yapısı	8
2.2.2 Perikondrium	10
2.2.3. Kıkırdak Dokusu Tipleri	11
2.3. Rinoplastinin Tarihçesi	14
2.4. Trombositten Zengin Plazma (TZP)	15
2.4.1. Trombosit yapısı ve fizyolojisi	15
2.4.2. Trombositten Zengin Plazma (TZP)	16
2.4.3. TZP Üretimi ve Aktivasyonu	16
2.5. Polidioksanon Tabaka (Polidioksanon Plate)	17

	Sayfa
3. GEREÇ ve YÖNTEM	19
3.1. Deney Hayvanı ve Deney Planı	19
3.2. Tavşanlardan TZP Üretimi	19
3.3. Çalışma Grupları	20
3.4. Anestezi	22
3.5. Cerrahi Öncesi Hazırlık	23
3.6. Cerrahi Prosedür	24
3.7. Histolojik İnceleme Yöntemleri	33
3.7.1. Işık Mikroskobu İçin Parafin Blokların Hazırlanması	33
3.7.2. Histokimyasal İnceleme	33
3.8. İstatistiksel Analiz Yöntemleri	35
4. BULGULAR	36
4.1. Histolojik İnceleme Bulguları	36
4.1.1. Kartilaj Viabilite Skorunun İncelenmesi	36
4.1.2. Fibrozis varlığı	39
4.1.3. Kondrosit Nükleus Kaybı Miktarı İncelenmesi	41
4.1.4. Periferel Kondrosit Proliferasyonunun İncelenmesi	43
4.1.5. Materyalin Fiziksel Ölçüm	45
4.1.6. İnflamasyon Varlığı, Tipi ve Şiddetinin Değerlendirilmesi	48
4.1.7. Yabancı Cisim Reaksiyonunun Değerlendirilmesi	50
5.TARTIŞMA	53
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
KAYNAKLAR	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ADP	Adenozin difosfat
ATP	Adenozin trifosfat
IGF	İnsulin like growth factor
İm	İntramuskuler
KBB	Kulak Burun Boğaz
Kg	Kilogram
Mg	Miligram
Mm	Milimetre
Mm ²	Milimetrekare
Mm ³	Milimetreküp
PDGF	Platelet derivated growth factor
PDS	Polidioksanon
SMAS	Superficial musculer aponeurotic sistem
TGF- β	Transforming growth factor beta
TZP	Trombositten zengin plazma
VEGF	Vascular endothelial growth factor
μ m	Mikrometre
%	Yüzde

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Burun Eksternal Anatomisi	6
2.2. Nazal Septum Yapısı	7
2.3. İnternal Nazal Valv Yapısı	8
2.4. Kıkırdak Doku Genel Yapısı	10
2.5. Hiyalin Kıkırdak Dokusu	12
2.6. Elastik Kıkırdak Dokusu	13
2.7. Fibröz Kıkırdak Dokusu	13
3.1. Tavşanın santral aurikular arterinden özel tüpe kan alınması	19
3.2. Özel tüplerin santrifüje yerleştirilmesi	20
3.3. İnter-muskuler yolla tavşanlara anestezinin verilmesi	23
3.4. Kartilaj ekimi planlanan sırt paravertebral bölgedeki alanın traş edilmesi işlemi	24
3.5. Aurikula ventral bölgeden kıkırdak greft alınması işlemi	25
3.6. Aurikula ventral bölgeden alınan enblok kıkırdak greft	25
3.7. Punch biyopsi kalemleri ve PDS plate	26
3.8. Punch biyopsi kalemi yardımı ile greft materyallerin standart hale getirilmesi işlemi	26
3.9. Standart hale getirilen kartilajlar ve PDS plate materyali	27
3.10. Grup 3 ve 4 için kartilaj greftlere PDS plate'in yerleştirilmesi	27
3.11. Kartilajların daha önceden açılmış ceplere yerleştirme işlemi	28
3.12. TZP'nin ceplere uygulanması	29
3.13. Kıkırdak greftler yerleştirildikten sonra ceplerin kapatılması işlemi	29
3.14. Greft materyalinin ceplerden çıkarılması öncesi implant yerindeki görüntüsü	30
3.15. Kıkırdak greftin implantte edildiği cepten çıkarılması işlemi	31
3.16. Çıkarılan kıkırdak greftin 2. ay sonundaki görüntüsü; ortasındaki deliğin kapandığı ve dolduğu gözlemlendi.	31

	Sayfa
3.17. 1. ayda çıkarılan kıkırdak greftlerin sırasıyla 4 gruptaki görüntüsü	32
3.18. 2. ayda çıkarılan kıkırdak greftlerin sırasıyla 4 gruptaki görüntüsü	32
3.19. 3. ayda çıkarılan kıkırdak greftlerin sırasıyla 4 gruptaki görüntüsü	33
4.1. Histopatolojik kartilaj viabilite skoru 6 olarak değerlendirilen bir preparat örneği (H&E, x40)	38
4.2. Histopatolojik kartilaj viabilite skoru 1 olarak değerlendirilen bir preparat örneği (H&E, x10)	38
4.3. Kıkırdak doku matriksinde hafif derecede fibrozis varlığı (Masson Trikrom, 40x)	40
4.4. Kıkırdak doku matriksinde yüksek derece fibrozis varlığı (Masson Trikrom, 40x)	40
4.5. Kondrosit nukleus kaybının az olarak değerlendirildiği preparat örneği (H&E, x20)	42
4.6. Kondrosit nukleus kaybının fazla olarak değerlendirildiği preparat örneği (H&E, x20)	42
4.7. Periferel kondrosit proliferasyonu yüksek olan preparat örneği (H&E, x20)	44
4.8. Periferel kondrosit proliferasyonu düşük olan preparat örneği (H&E, x20)	44
4.9. Materyalin fiziksel ölçümünde boşluğun kapanmadığını gösteren bir preparat örneği (Masson Trikrom,20x)	47
4.10. Materyalin fiziksel ölçümünde boşluğun kapanarak birbirine yaklaştığını gösteren bir preparat örneği (Masson Trikrom, 40x)	47
4.11. Şiddetli inflamasyonun izlendiği bir preparat örneği (H&E, x20)	49
4.12. Düşük şiddette inflamasyonun izlendiği bir preparat örneği (H&E, x20)	50
4.13. Yabancı cisim reaksiyonunun izlendiği bir preparat örneği (H&E, x10)	52
4.14. Yabancı cisim reaksiyonunun izlenmediği bir preparat örneği (H&E, x40)	52

TABLÖLAR

	Sayfa
3.1. Deney grupları ve aylara göre greft sayısının dağılımı	22
3.2. Histopatolojik kartilaj viabilite skorlaması	34
4.1. Histopatolojik kartilaj viabilite skoru istatistiksel analizi	36
4.2. Fibrozis varlığının istatistiksel analizi	39
4.3. Kondrosit nükleus kaybının istatistiksel analizi	41
4.4. Periferel kondrosit proliferasyonunu istatistiksel analizi	43
4.5. Materyallerin makroskopik analizinde preparatlardaki boşluğun doluluk oranının değerlendirilmesi	45
4.6. Materyalin fiziksel ölçümünün istatistiksel analizi	46
4.7. 1. ay için inflamasyon şiddetinin değerlendirilmesi	48
4.8. 2. ay için inflamasyon şiddetinin değerlendirilmesi	48
4.9. 3. ay için inflamasyon şiddetinin değerlendirilmesi	49
4.10.1. ay için yabancı cisim reaksiyonunun değerlendirilmesi	50
4.11. 2. ay için yabancı cisim reaksiyonunun değerlendirilmesi	51
4.12. 3. ay için yabancı cisim reaksiyonunun değerlendirilmesi	51

1. GİRİŞ

1.1 Septoplasti / Septorinoplasti Ameliyatları

Burunun, solunum organı olması, duyu organı olması, ısı regülasyonu sağlaması, solunan havayı yabancı cisimlerden arındırıp nemlendirmesi, yüzün ortasında yer alan estetik bir yapı olması, ses çıkarmaya yardımcı organ olması ve dolaylı olarak seks organı olması gibi birçok farklı özellikleri vardır (1,2). Burun, yüzün tam ortasında olması sebebiyle travmaya en çok maruz kalan organların başında yer alır. İntrauterin dönemden itibaren yaşamın tüm dönemlerindeki nazal travmalar; nazal deviasyonlara ve nazal deformitelere yol açmaktadır (3). Toplumdaki nazal deformite ve septum deviasyonu oranının yüksek olması sebebiyle septoplasti / septorinoplasti; hem ülkemizde hem de tüm dünyada kulak-burun-boğaz cerrahlarının en sık yaptığı cerrahi girişimler arasındadır.

Rinoplasti'nin sözcük anlamı; Yunanca "rhinos" (burun) ve "plastikos" (değiştirmek) kelimelerinin birleşmesinden ortaya çıkar. Sözcük anlamı esasen burnu değiştirmek anlamına gelir. Septoplasti / septorinoplasti operasyonlarında hedefimiz nazal anatomik deformiteleri düzeltmek, mukoza ve kıkırdak yapıları olabildiğince korumak ve burun yapılarını en az travmatize ederek bozulan nazal fonksiyonları düzeltmektir. Burun cerrahisinin günümüzde geldiği noktada, görünümü değiştirmek amaçlı uygulanan "estetik rinoplasti" ve fonksiyonları düzeltmek amaçlı uygulanan "fonksiyonel rinoplasti" ayrımı kalmamıştır. Burunun fonksiyonel ve estetik açıdan birlikte değerlendirilmesi rinoplasti operasyonlarının temel felsefesi haline gelmiştir.

Septoplasti sırasında klasik/tipik cerrahi basamaklar; mukoperikondriumun elevasyonu - yeniden konumlandırılması, deviyeye kıkırdak parçanın eksizyonu ve uygunsa çıkarılan kartilajın blok ya da ezilmiş olarak tekrar konumlandırılması şeklindedir. Ne yazık ki klasik septoplasti/septorinoplasti basamakları ile burun septumunun ve nazal deformitenin düzeltilmesi her zaman mümkün değildir. Çünkü yapılacak olan cerrahi girişim; herhangi bir sebeple yetersiz olan nazal septal kartilaj desteğini ve işlevini (geçirilmiş operasyona sekonder, geçirilmiş travma ya da septal hematoma/apseye bağlı olarak azalmış destek sebebiyle) daha fazla azaltabilir. Bu sebeple eksik olan kartilaj desteğini artırmak, dorsumda augmentasyon sağlamak,

kamuflaj gerçekleştirmek için cerrah sağlam ve biçimli kartilaj greftlere ihtiyaç duyar. Bu ihtiyaçlar dolayısı ile septoplasti/septorinoplasti ameliyatlarında kıkırdak greftler sıklıkla kullanılmaktadır.

Kıkırdak greftlerinin form ve kütlesinin muhafaza edilmesi istenen sonuçların uzun dönem sürdürülmesi için çok önemlidir. Kıkırdak greftler ise zaman içinde yeniden emilim ve hacim kaybetme eğilimindedir. Kıkırdak greftlerin canlılığının azalması sonucunda nazal septumda destek kaybı ve deformasyon ortaya çıkar. Post-operatif erken dönemde sonucun iyi olduğu düşünülen rinoplasti operasyonlarında dahi uzun dönem takiplerde nazal dorsumda kıkırdak veya kemik doku eksikliği, septal kartilajda destek kaybı ya da konulan diğer greftlerdeki kontrolsüz hacim ve şekil değişikliği sebebiyle dışarıdan fark edilebilen veya sadece elle hissedilebilen düzensizlikler oluşabilmektedir. Bu deformiteleri onarmak için sekonder girişimler gerekli olmaktadır. Kıkırdak greft canlılığını arttırmak ve klinik olarak uzun süreli greft öngörülebilirliğini tahmin etmek amacıyla çeşitli çalışmalar devam etmektedir. Son zamanlarda kıkırdağı; fasya, asellüler dermal matriks veya amniyotik membranla sarmak, grefti adipoz kökenli kök hücrelerle tedavi etmek, ezilme seviyesini azaltmak, subkütan büyüme faktörü enjeksiyonları yapmak ve kıkırdak greftini hiyalüronik asit ile örtmek bu konuda yapılan çalışmaların başlıcalarıdır (4-5).

Polidioksanon plakaları; monomerik p-dioksanonun polimerizasyonu ile üretilen ve biyolojik olarak parçalanabilir alifatik polyester türü bir materyaldir (6). Polidioksanon (PDS) burun kıkırdağı yeniden yapılandırma işlemlerinde yapısal bir platform sağlayabilen emilebilir bir materyal olarak kullanılır. PDS tabaka (plate); septorinoplasti'de sıkça kullanılan pds sütür ile aynı yapıdadır. PDS plate'in çeşitli kalınlıklardaki çeşitleri mevcuttur. Bu film tabakları; ihtiyaç olan şekil ve biçime göre yeniden yapılandırmaya uygundur. PDS plate yaklaşık 10 hafta intakt şekilde kaldıktan sonra tamamen absorbe olması yaklaşık 5 ayı bulmaktadır (7). Literatüre bakıldığında PDS plate kullanımına bağlı yabancı cisim reaksiyonu veya uzun süreli komplikasyon bildirilmemiştir (7-8-9). Polidioksanon, kemik defektlerinin tamirinde ve septal rekonstrüksiyon prosedürlerinde başarıyla kullanılmıştır. Kemik tamirinde PDS plate' in özelliklerini inceleyen çalışmalar, PDS'nin tamamen rezorbe olduğunu ve iyileşme sürecine müdahale etmediğini ortaya koymuştur (8-9). Yapılan

çalışmalarda kıkırdak greft ile birlikte PDS plate kullanıldığında; PDS plate'in rejenerasyon sürecinde geçici bir tabaka görevi görerek kartilaj rejenerasyonunu artırdığı, ezilmiş kartilajların rejenerasyon sonucunda daha matur hale gelmesini sağladığı ve rejenerasyon sonucunda neredeyse orijinal kartilaja benzer dönüşümün olduğu saptanmıştır (10). Yapılan bir başka çalışmada ise PDS plate kullanımı ile sekonder deviasyon oranlarının azaldığı ve uzun dönem stabilizasyonun arttığı saptanmıştır (11).

Trombositten zengin plazma (TZP), kan plazmasının küçük bir volümünün özel bir santrifüj işleminden geçirildikten sonra plazmadan ayrılan ve yüksek konsantrasyonda trombosit içeren kısmıdır. Aktive edildikten sonra içeriğindeki trombositlerin degranülasyonu ile büyüme faktörleri açığa çıkar ve yara iyileşme süreci başlar. Plateletten salgılanan büyüme faktörü (platelet derived growth factor-PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü (insulin-like growth factor-IGF) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor-VEGF) gibi büyüme faktörleri bu faktörlerden bazılarıdır (12). TZP'nin hastanın kendi kanından, ucuz ve kolay bir şekilde elde edilmesi kullanımını kolaylaştırmaktadır (12). TZP, hücre proliferasyonunu, anjiyojenezi, kollajen sentezini, kıkırdak onarımını arttırdığı, kondrosit çoğalmasını ve matriks biyosentezini de uyardığını bildiren çalışmalar mevcuttur (13-14). TZP'nin içerdiği yüksek konsantrasyondaki büyüme faktörlerinin; özellikle Transforming growth factor beta (TGF- β)'nin kondrogenezisteki etkisi önemli bulunmuştur (14-15-16). Bu özelliği nedeniyle TZP günümüzde kraniofasial, ortopedik ve nöroşirürjyal cerrahide sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda TZP kullanılan kartilaj greftlerde; kartilaj ağırlığında ve hacim kaybındaki azalmanın minimize edildiği ve kartilaj maturasyon skorunun daha iyi olduğu tespit edilmiştir (17).

1.2. Hipotez

Kıkırdak greftlerin form ve kütesinin muhafaza edilmesi septoplasti/septorinoplasti operasyonlarında istenen sonuçların uzun dönem sürdürülebilmesi için çok önemlidir. Kıkırdak greftlerin canlılığının azalması sonucunda nazal septumda destek kaybı ve deformasyon ortaya çıkmaktadır. Kıkırdak

greftlerin zaman içinde yeniden emilim ve hacim kaybetme eğiliminde olması maalesef ki cerrahın uzun dönem cerrahi sonuçlarını öngörmesini engellemektedir. Öngörülemeyen sonuçlar ile primer operasyonlarda başarı oranı düşerken, sekonder cerrahi oranı artmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; nazal ve septal cerrahide çok sık kullanılan kartilaj greftlerin rejenerasyonu üzerine polidioksanon plate ve trombosit zengin plazma'nın etkinliğinin deneysel araştırılmasıdır. Bu çalışmada kartilaj greftlerin polidioksanon plate ve trombosit zengin plazma kullanımı sonrası; greft hacim değişikliğinin, kartilaj rejenerasyonu sonucu oluşan yeni kartilajın histopatolojik olarak niteliğinin ve fiziksel değişiminin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Burun Anatomisi

Burun, yüzün tam ortasında bulunur. Kemik ve kıkırdaktan oluşan, piramit şeklinde, fonksiyonel ve estetik özelliğe sahip solunum sisteminin başlangıç yeridir. Burnun, solunum organı olmasının yanı sıra, duyu organı olması, ısı regülasyonu sağlaması, solunan havayı yabancı cisimlerden arındırıp nemlendirmesi, yüzün ortasında yer alan estetik bir yapı olması, ses çıkarmaya yardımcı organ olması ve dolaylı olarak seks organı olması gibi birçok farklı özellikleri vardır (1-2).

Burunun temel yapısı; kas ve yumuşak doku ile örtülü kemik ve kıkırdaklardan oluşmaktadır. Burun; piramidi anımsatan şekilde bir yapıya sahiptir. Bu piramidin tabanı aşağıda, tepesi ise yukarıdadır. Burun; cavitas nasi'nin önünde, glabella'nın inferiorunda, orbita ve maxiller ön duvarların arasında, süperior labiumun superiorunda konumlanmıştır. Ön tarafta burun delikleri (anterior nares) aracılığı ile yüze, arkada koana (posterior nares) aracılığı ile nasofarenkse açılmaktadır (18).

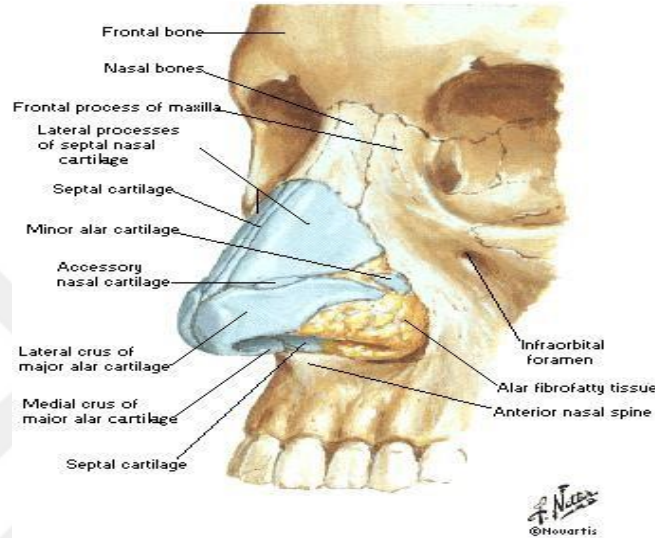
2.1.1.Osseokartilajinöz Anatomi

Burun anatomisi eksternal burun ve internal burun olmak üzere iki bölüme ayrılır. Burnun üst parçası kemikten oluşmuştur ve kemik çatı diye tanımlanır. Burunun alt parçası ise kıkırdaktan meydana geldiği için kıkırdak çatı diye tanımlanır. Burunun piramidi anımsatan kemik yapısı; her iki tarafta nazal kemik, frontal kemiğin nazal çıkıntısı ve maksillanın iki frontal çıkıntısı tarafından meydana getirilir. Nazal kemiklerin boyutu küçük ve dikdörtgen benzeridir. Nazal kemikler kaudalden kraniyale doğru kalınlaşır ve daralır. Her iki nazal kemik medial hatta birleşip intranazal sütürü, kraniyalde frontal kemiğin nazal çıkıntısı ile birleşip frontonazal sütürü, lateralde ise maksillanın frontal çıkıntısı ile birleşip nazomaksiller sütürü meydana getirir (19-20). Nazal kemiğin kraniyalde frontal kemikle birleştiği yer nazion, kaudalde üst lateral kartilaj ile birleştiği yer rhinion olarak tanımlanmaktadır.

Burun kıkırdak piramidini; üst lateral kıkırdaklar (upper lateral), alar kıkırdaklar, septal kıkırdak ve sesamoid kıkırdaklar oluşturur. Her iki üst lateral

kıkırdak lateralde nazal kemiğin altına doğru yerleşir. Septum ve nazal kemikler burun desteğinde rol alan en önemli yapılardır. Burnun kaudal 1/3 kısmını alar kıkırdaklar oluşturur. Burunun hem tip hem de supratip bölgesinin sağlamlığını ve fiziksel-estetik yapısını bu kıkırdaklar sağlar (21).

Nose [Skeleton] Anterolateral View

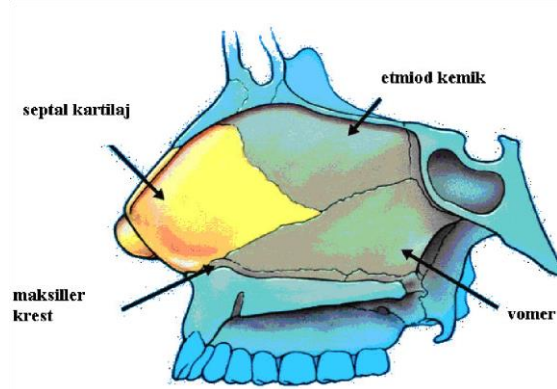


Şekil 2.1. Burun Eksternal Anatomisi (22)

Burun orta bölmesini oluşturan septal kartilaj dikdörtgen şeklinde bir kartilajdır. Septal kartilaj kıkırdak septum olarak da isimlendirilir. Septal kartilaj posterior kenarı vomer ile ethmoid kemiğin lamina perpendikularisin arasına girerek kıkırdak septumu meydana getirir. Septal kartilaj inferior kenarı burun apeksinde kolumellayı oluşturur. Septal kartilaj anteriorda üst lateral kıkırdakla birleşir. Bu oluşumların tümü birlikte kıkırdak çatı ve sırtı meydana getirir.

Üst lateral kartilaj süperiorda nazal kemiğin alt kenarına, posterior da ise maksillanın frontal proçesinin ön kenarına bağlanır. Üst lateral kartilajın kaudal 1/3'lük kısmı internal nazal valvin oluşumuna yardımcı olur. Aksesuar (sesamoid) kıkırdaklar alt lateral ve üst lateral kartilajlar arasında bulunur (18). Alt lateral (alar) kartilajlar C şeklinde bir yapıya sahiptir. Alt lateral kartilaj; crus laterale ve crus mediale olarak isimlendirilen iki uzantıya sahiptir. Burun kanatlarının kıkırdak

iskeletini alt lateral kartilajın crus lateralis meydana getirir. Alt lateral kartilajın medial crusu ise burun orta hattındaki columellanın yapısına destek olur.



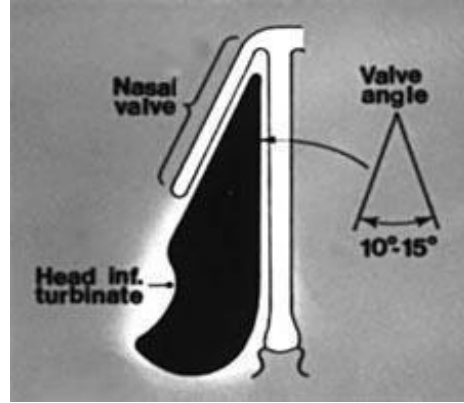
Şekil 2.2. Nazal Septum Yapısı (19)

Burunun en önemli başlıca kasları arasında; m. proserus, m. nazalis, m. levator labi superioris ala nasi, m.dilator naris anterior ve posterior, m. depressor septi yer alır (23).

Burun kasları birbirlerine ve diğer nazal yapılara superficial muscular aponeurotic sistem (SMAS) olarak isimlendirilen aponevrotik özellikteki bağ dokusu ile bağlıdır. Nazal kemikler üzerindeki cilt özellikleri ve yapısı sebebiyle vertikal olarak 3'e ayrılır. Kraniyal 1/3'lük bölümde cilt daha kalındır, orta bölüme ilerledikçe incelikir. Kaudal 1/3'lük kısımda ise cilt yeniden kalınlaşır ve sebaceöz niteliği artar.

2.1.2.Fonksiyonel Anatomi

Nazal hava akımında en önemli yerlerden biri nazal pasajın en dar yeri olan internal nazal valv bölgesidir. Nazal hava akımı en çok bu internal nazal valv bölgesinde negatif basınç oluşturur. Burada oluşan negatif basınç sonucu alar kollaps meydana gelir.



Şekil 2.3. İnternal Nazal Valv Yapısı (21)

Burunda fonksiyonel açıdan iki anatomik nazal valv bölgesi vardır. Bunlar internal (iç) ve eksternal (dış) nazal valvlerdir. İnternal nazal valv; medialde septum, inferiorıda nazal taban, lateralde alt konka ve superiorıda üst lateral kartilajların kaudal ucu arasında kalan, hava akımına % 50 mukavemet sağlayan anatomik lokalizasyondur. İnternal nazal valv ortalama olarak 10-15 derecelik açıya sahiptir ve 55-60 milimetrekare (mm²)'dir (21) . Eksternal nazal valv ise; alt lateral kartilajların kaudal uçları, bu bölgedeki yumuşak doku, membranöz septum ve nostril kenarlarının meydana getirdiği açısal bölgedir.

2.2.Kıkırdak Dokusu Yapısı

2.2.1. Genel Yapısı

Kıkırdak dokusu; yumuşak dokuyu desteklemek amacıyla özelleşmiş olan bir bağ doku alt tipidir (24-25-26). Kıkırdağın yapısı; kondrosit (Yunanca chondros: kıkırdak, + kytos: hücre) olarak isimlendirilen hücreler, lifler ve ara maddeden oluşmuş diffüz bir hücre dışı matriksten meydana gelir. Kondrositler matriksi üretilen salgılar ve matriks içinde laküna olarak isimlendirilen çukurlarda bulunurlar (27). Matriks; kıkırdak dokunun esneklik özelliğini artırarak fiziksel etkilere karşı kıkırdak dokuda oluşacak kalıcı şekil bozukluklarını engeller (24). Kıkırdak matriks içeriğinin %70-75'ini su oluşturur. Matriks bileşenlerinin geri kalan kısmında ise gerilme direnci

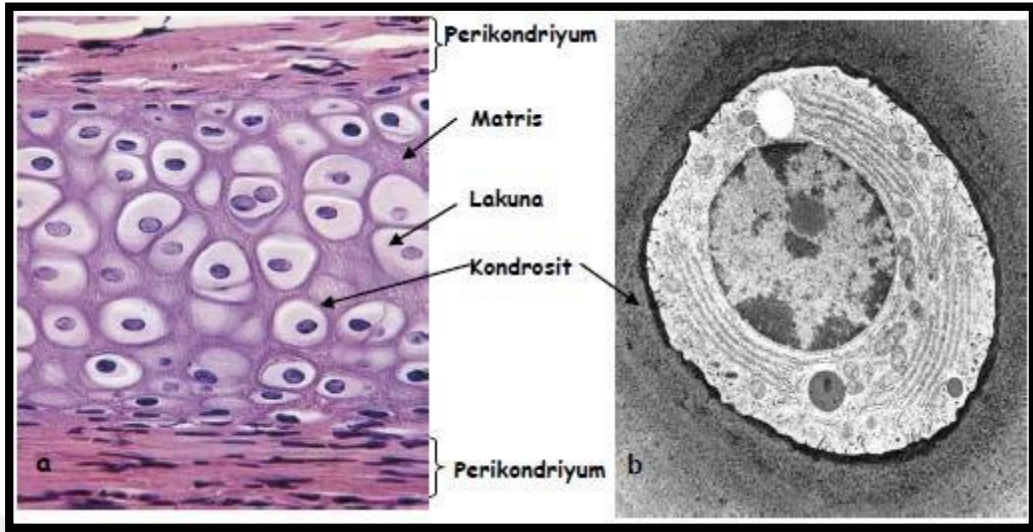
için kollajen (yaklaşık %15-20) ve esneklik için proteoglikanlar (yaklaşık %2-10) bulunmaktadır.

Kollajen ve elastinin esnek olması sebebiyle kıkırdağın sert, peltamsi kıvamı esasen kollajen lifler ile glikozaminoglikan yan zincirleri arasındaki elektrostatik bağlar sebebiyledir. Farklı yapısal ihtiyaçların neticesinde, her biri farklı matriks muhteviyatında, 3 cins kıkırdak gelişmiştir. İnsan vücudunda en bol bulunan hyalin kıkırdağın matriksinde tip II kollajen çoğunluktadır. Daha esnek ve mobilitesi yüksek olan elastik kıkırdağın matriksinde tip II kollajenin yanında çok miktarda elastik lif bulunmaktadır. Fibröz kıkırdak ise ekstrasellüler yapısında yoğun tip I kollajen lif ağına sahiptir. Fibröz kıkırdak bu sebepten ötürü çekme kuvveti etkisi altındaki vücut bölgelerinde bulunur (27).

Kıkırdak dokusu diğer dokulardan farklı olarak kısıtlı tamir mekanizmasına sahiptir. Kıkırdak dokuda sinir, kan ve lenf damarı bulunmaz. Bu sebeple diğer tüm avasküler dokulardaki hücreler gibi kondrositler de düşük metabolik aktiviteye sahiptir (28). Kıkırdak dokusundaki hücrelerin beslenmeleri dokunun çevresini saran perikondriumdan sağlanır. Beslenme perikondriumda bulunan kapillerlerden çıkan besin maddelerinin difüzyonu yoluyla sağlanır.

Hareketli eklem yüzeylerinde bulunan eklem kıkırdağı perikondrium içermediği için oksijen ve besinlerini difüzyon yoluyla sinoviyal sıvıdan alarak canlılığını devam ettirir. Besin maddeleri proteoglikanlar ve hiyaluron asitine bağlı su molekülleriyle taşınır. Embriyonal dönemde tüm iskelet kıkırdak dokusundan inşa edilmiştir. İlerleyen süreçte kıkırdak dokunun büyük kısmı kemik dokuya dönüşür. Burun, gırtlak, trake, bronş, akciğerler, kulak kepçesi, eklem yüzleri ise kıkırdak olarak kalır.

Bebeklik ve erken çocukluk dönemi haricinde hasarlanmış kıkırdak iyileşmesi güç olur ve çoğu zaman eksik onarılır. Kıkırdağın büyümesi ve onarımında perikondriumun çok önemli yeri vardır. Kıkırdak hasarlandığında perikondriumdaki kondroblastlar hasarlı alanda yeni kıkırdağın oluşmasını sağlar. Eğer kıkırdaktaki hasar ileri düzeyde ise o alandaki perikondrium, kıkırdağın yeniden oluşacağı alanda yoğun bağ dokusundan bir skar dokusu meydana getirir.



Şekil 2.4. Kıkırdak Doku Genel Yapısı (27)

2.2.2 Perikondrium

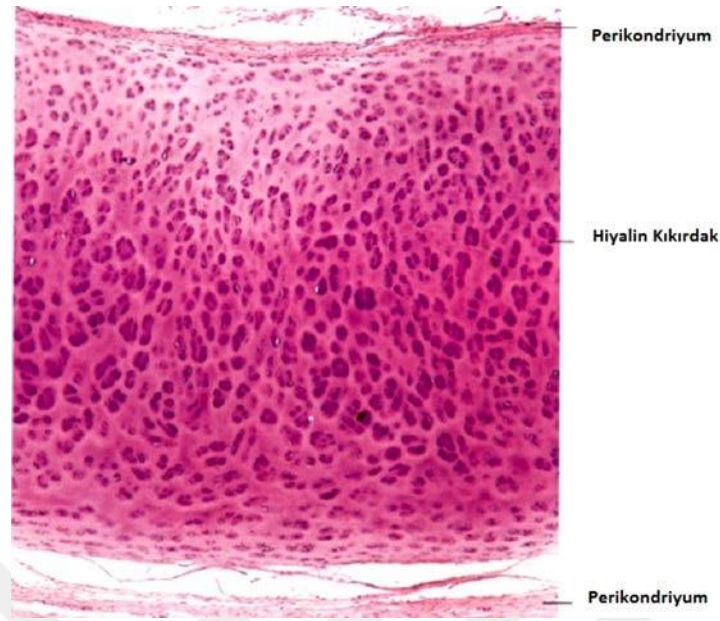
İnsan vücudundaki eklem kıkırdakları haricinde tüm hyalin kıkırdaklar perikondrium olarak isimlendirilen tıkHz bağ dokusu ile sarılmıştır (27). Perikondrium mezenşimden meydana gelir. Perikondrium dış kısmındaki hücreler fibroblastlara dönüşür. Fibroblastlar ise kollajenöz yapıda dens karakterde bir matris üretirler. İç kısımdaki hücreler ise kondroblast ve prekondroblastlara farklılaşır. Kıkırdak dokunun apozisyonel büyümesi perikondriumun kondrojenik iç tabakasındaki hücre proliferasyonu ile meydana gelir (27). Kıkırdağın büyümesi ve onarımında perikondriumun çok önemli yeri vardır. Perikondriumun hem kondrojenik ve hem de osteojenik özelliği bulunmaktadır (27). Perikondriumda bol miktarda tip I kollajen lifleri ve çok sayıda fibroblast bulunmaktadır (27).

2.2.3. Kıkırdak Dokusu Tipleri

Kıkırdak dokunun bileşimindeki matriks miktarına ve burada gömülü bulunan kollajen ve elastik fibrillerin bolluk derecelerine göre kıkırdak dokusu üç farklı tipe ayrılır. Bunlar hiyalin, elastik ve fibröz kıkırdaklardır.

1. Hiyalin kıkırdak

Organizmada en sık rastlanan kıkırdak tipidir. Yunanca ‘hyalos’ yani cam kelimesinden köken alır. Hiyalin kıkırdağa; yapısındaki matriksin ışığı az geçirmesi sebebiyle bu adlandırma yapılmıştır. Yapılan araştırmalar sonucu hiyalin kıkırdak; fiziksel ve biyokimyasal açıdan dört zona bölünmüştür. Bunlar sırasıyla yüzeysel (tanjansiyel), intermediate (ara), derin (radial) ve kalsifiye zonlar veya I., II., III. ve IV. zon olarak isimlendirilmiştir. Hiyalin kıkırdak yapısında yaklaşık %40 Tip 2 kollajen lifleri bulunmaktadır. Bu oran ciltteki kollajen miktarının yaklaşık beş katıdır (29-30). Hiyalin kıkırdak açık mavi renkte, süt benzeri görünümündedir. Kondrositleri oval şekilde olup, tek tek veya birkaçı birden lakünler içine konumlanmıştır. Kollajen fibrilleri perikondriumdan doku derinine uzanır. Çok az oranda elastisite niteliğine sahip olan hiyalin kıkırdak, yapısında bulundurduğu kollajen fibriller sebebiyle basınca karşı çok dirençlidir. Yaşlandıkça hiyalin kıkırdakta giderek artan dejeneratif olaylar meydana gelir. Dejeneratif olaylar içinde en çok karşılaşılan matriks kalsifikasyonudur. Hiyalin kıkırdak rejenerasyonu oldukça güçtür. Kıkırdak hasarlandığında perikondriumdaki kondroblastlar hasara uğramış alana yönelerek yeni kıkırdak oluşumunu sağlarlar.

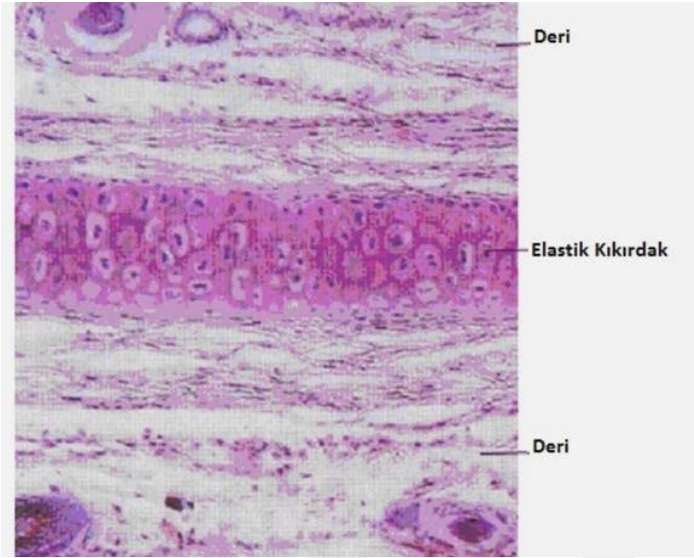


Şekil 2.5. Hyalin Kıkırdak Dokusu (31)

Fetal iskelet kıkırdağı, erişkinde kostaların sternuma tutunma yerindeki kıkırdaklar, eklem kıkırdakları, nazal septum, trakea ve büyük bronş kıkırdakları, uzun kemiklerin uzamasını sağlayan epifiz plakları hyalin kıkırdak tipindedir (24-27).

2.Elastik kıkırdak

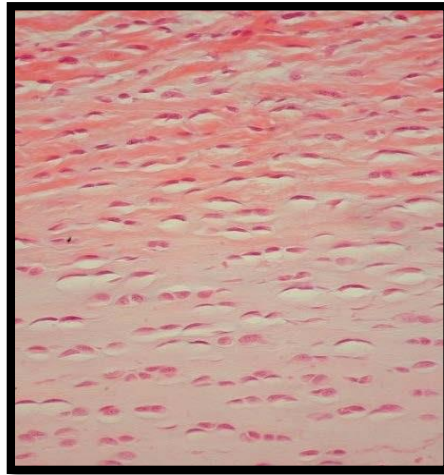
Hyalin kıkırdağa benzer yapıda sarımsı renkte ve bükülebilme niteliğine sahiptir. Elastik liflerin yoğun olduğu bir matriks içinde yerleşmiştir. Hyalin kıkırdakta olduğu gibi perikondriyuma sahiptir. Hyalin kıkırdaktan matriks içeriği bakımından farklılıklar göstermektedir. Matriks ve perikondrium yapılarında yoğun elastik lifler vardır. Elastik kıkırdak tek tek hücreler şeklinde veya birkaç hücreden oluşan izogen gruplar halinde bulunurlar. Kollajen fibriller bu kıkırdakta hyalin kıkırdak yapısının aksine daha az bulunmaktadır. Elastik kıkırdağa esneklik özelliği katan elastik fibriller matrikste ağlar yapacak şekilde izlenirler. Elastik fibriller perikondriyumun hemen altındaki alanda gevşek yapıda izlenirler. Özel boyalar kullanılarak doku içinde bu fibriller daha net görünebilir (24). Elastik kıkırdak kulak kepçesi, dış kulak kanalı duvarları, östaki tüpünün kıkırdak kısmı, epiglottis, larinksin küneiform kıkırdağının yapısında yer alır (24-27).



Şekil 2.6. Elastik Kıkırdak Dokusu (31)

3. Fibröz kıkırdak

Çıplak gözle grimsi-beyaz renktedir. Fibröz kıkırdak tıkkız bağ dokusu ile hiyalin kıkırdak arası bir dokudur. Bu sebeple fibröz kıkırdak; bağ dokusu ile kıkırdak dokusu arasında bir geçiş formu olarak değerlendirilir.



Şekil 2.7. Fibröz Kıkırdak Dokusu (31)

Fibröz kıkırdak ya tek başına veya izogen gruplar halinde bulunur. Çoğunlukla birbirlerinden kaba tip I kollajen lifler ile ayrılmış şekildedirler. Fibröz kıkırdak matriksi bol miktarda tip I kollajen içerir ve bu sebeple asidofildir (27). Matriksinde bol miktarda kollajen içerdiği için yüksek gerilme direncine sahiptir. Bu niteliğinden dolayı vücutta basınca dayanıklı özellikte olması gereken yerlerde fibröz kıkırdak bulunur. Fibröz kıkırdak hiyalin ve elastik kıkırdağın aksine perikondrium ile sarılı değildir. Organizmada embriyonel dönemde fibröz kıkırdak yapısına daha çok rastlanır. Yetişkinde ise intervertebral diskte, eklem kıkırdaklarında, simfizis pubiste, tendon-kemik bağlantı yerlerinde ve femur başı ligamentinde rastlanmaktadır (24).

2.3 Rinoplastinin Tarihçesi

İlk kez (M.Ö.) 3000’li yıllarda Edwin Smith Cerrahi Papirusları’nda burun cerrahisinden söz edilmektedir. Bu dokümanlarda, 48 hastanın cerrahi olarak burun kırıklarının tedavisi edildiği yazmaktadır (32). Nazal anatomi ve fonksiyonlar ilk kez günümüzden yaklaşık 2000 sene önce Galen tarafından araştırılmıştır (33). 1430 yılında İtalyan cerrah Branca ve Alman cerrah Heinrich von Pflazpaint, rinoplastide yeni teknikleri ortaya koymuştur. Branca 1442’de yaptığı nazal rekonstrüksiyonu ‘Hint metodu’ olarak isimlendirmiştir. Alman cerrah Von Graefe’nin 1818 yılında yayınladığı ‘Rhinoplastik’ adlı kitabında ilk kez günümüzdeki anlamı ile rinoplasti terimine yer vermiştir. Nazal rekonstrüksiyon operasyonu Amerika’da ilk kez J.M. Warren tarafından 1830’larda yapılmıştır (34).

Modern rinoplasti ve burun rekonstrüksiyonunun ortaya çıkışı 19. yüzyılın sonlarına denk gelmektedir. Bu dönemde başarılı nazal rekonstrüksiyonun temel basamakları; burun dorsumunu yeniden yapılandırmak, uygun estetik dış hatları oluşturmak ardından cilt ile örtmek olarak tanımlanmıştır (1). Amerikalı otolaringolojist John Roe, ilk kez ‘estetik rinoplasti’ yaklaşımından bahsetmiş ve 1887’de sadece dorsal nazal hump’ı düzeltici estetik rinoplasti operasyonunu gerçekleştirmiştir. Roe, 1891’deki ‘The Correction of Angular Deformities of the Nose by a Subcutaneous Operation’ adlı yayınında ilk kez rinoplastide endonazal yaklaşım tekniğinden söz etmiştir (1).

2.4 Trombositten Zengin Plazma (TZP)

2.4.1. Trombosit yapısı ve fizyolojisi

Trombositler; kemik iliğindeki megakaryositlerin parçalanması ile meydana gelen nükleusu olmayan hücre parçacıklarıdır. Trombositler birçok protein molekülünü yapısında hazır bulundurur. Hücre iskeletine ait proteinler, büyüme faktörleri, sitokinler, integrinler, sinyal proteinleri, zar proteinleri, proteinleri işleyen proteinler ve hücre iskeletini düzenleyen proteinler trombositlerde bulunan proteinlerin başlıcalarıdır (35). Dolaşımda inaktif şekilde bulunan trombositler hasarlı endotel sahaları ile temas ettiğinde aktif hale gelirler. Bu temas neticesinde oluşan hücresel aktivasyon ile trombositlerin hücre içi granülleri serbestleşir ve ekzositoz ile boşaltılır.

Trombositlerin sitoplazmaları elektron mikroskobu ile incelendiğinde her biri farklı 3 tip granül görülür. Bunlar en çok alfa (α) granül olmak üzere, delta (δ) ve lambda (λ) granüllerdir. Farklı hacim ve içeriklere sahip olan bu granüllerin fonksiyonları da birbirlerinden farklıdır. Alfa (α) granüller; esas olarak hemostaz, inflamasyon, hücre-matriks etkileşimi ve doku iyileşmesinde rol alan yaklaşık otuz biyoaktif protein ve büyüme faktörünü yapısında barındırmaktadır (36). Delta (δ) granüllerin yapısındaki yoğun granüller; elektron mikroskopta ışınları yoğun olarak absorbe etmeleri sebebiyle “dens granüller” olarak da adlandırılmaktadır. Delta (δ) granüller; agregasyonda rol alan kofaktörler, adenosin difosfat (ADP), kalsiyum iyonları, serotonin, pirofosfat, adenosin trifosfat (ATP) gibi protein yapıda olmayan molekülleri yapısında barındırır. Delta granüllerin yapısındaki serotonin miktarı plazmadaki serotonin miktarından yaklaşık 100 kat fazladır (36). Lambda (λ) granüller ise diğer granüllerden farklı olarak yapısında sadece lizozomal enzimler bulundurur. Lizozomal enzimler, bakterisidal nitelikleri yanında plazminin tamir sürecinden sonra bölgede oluşan pıhtıyı eriterek yok olması işleminde rol alan enzimlerdir (36).

Trombositlerin kan dolaşımdaki ömrü yaklaşık yedi ile dokuz gün arasındadır. Kandaki ortalama değerleri ise milimetreküpte (mm^3) 150.000 ile 450.000 arasında değişmektedir. Trombositlerin en önemli görevleri hemostaz ve yara iyileşmesi üzerinedir. Trombositlerin; yara iyileşmesinin inflamasyon, proliferasyon, remodelling ve yara dokusu oluşumu gibi tüm basamakları üzerine etkileri

bulunmaktadır. Degranülasyon ile salgılanan büyüme faktörleri ise hücre göçünü, proliferasyonunu, differansiyasyonu ve matriks biyosentezini arttırır (37-38).

2.4.2. Trombositten Zengin Plazma (TZP)

Trombositten zengin plazma (TZP); kişinin kendi kanından elde edilen trombositlerin konsantre edilmesiyle meydana gelen plazma fraksiyonudur (39). TZP; trombositten zenginleştirilmiş plazma, trombositten zengin konsantrasyon, otolog trombosit jeli olarak da isimlendirilmektedir (40).

Dolaşımdaki trombositlerin aktive olmaları ile alfa granüllerinde bulunan birçok büyüme faktörü ortama degranüle edilmektedir. Trombositler aynı şekilde invitro ortamda da aktive olabilmektedirler. Trombositin trombin ile aktive edilmesi neticesinde mitojenik faktörler yönünden zengin bir plazma ortaya çıkar (41).

Trombositlerin hemostaz olayındaki öneminin ortaya konması çok öncelere dayanmaktayken, yara iyileşmesi üzerindeki etkileri son zamanlarda ortaya konmuştur. TZP ilk olarak 1997 senesinde Whitman ve ark. tarafından maksillofasiyal cerrahide kullanılmıştır. Bu çalışmada; jel içindeki trombositlerin aktivasyonu ve büyüme faktörlerinin salınımı neticesinde, yara iyileşmesinin hızlandığı bildirilmiştir (41). Daha sonraki yıllarda TZP giderek daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde artık TZP'nın yara iyileşmesi sürecini desteklediği bilinmektedir (42). TZP'nın güvenilir kullanımı bugüne kadar binlerce çalışmada ortaya konmuştur. Bu çalışmaların neticesinde; kemik iyileşmesi (43,44) yara iyileşmesi (44), tendon ve kartilaj iyileşmesi (45), korneal iyileşme (46), cilt gençleştirme (47) gibi farklı konularda gayet başarılı sonuçlar elde edilmiştir. TZP; özellikle ortopedi, diş hekimliği-periodonti, maksillofasiyal cerrahi, plastik cerrahi ve oftalmolojik disiplinlerde sıkça kullanılmaktadır.

2.4.3. TZP Üretimi ve Aktivasyonu

Trombositten zengin plazma üretilirken iki aşamalı santrifüj işlemi gerçekleştirilir. İlk önce alınan tam kan santrifüj edilir ardından plazma kırmızı kan

hücrelerinden ayrıştırılır. İkinci santrifüjde ise trombosit zengin plazma trombosit fakir plazmadan ayrıştırılır. Elde edilen materyal ardından trombin ya da kalsiyum ilavesi ile aktive edilebilir. Elde edilen TZP'nın klinik olarak başarılı sonuçlar verebilmesi için mikrolitre de en az bir milyon trombosit içermesi gereklidir (48).

2.5 Polidioksanon Tabaka (Polidioksanon Plate)

Polidioksanon plakaları; monomerik p-dioksanonun polimerizasyonu ile üretilen ve biyolojik olarak parçalanabilir alifatik polyester türü bir materyaldir (6). Polidioksanon plaka septorinoplasti'de sıkça kullanılan pds sütür ile aynı yapıdadır. Polidioksanon plakaları çeşitli boyut ve ölçülerde mevcuttur. Bu film tabakaları cerrahın ihtiyaç duyduğu şekil ve biçime göre yeniden şekillendirilebilir. Polidioksanon plaka (PDS plate) yaklaşık 10 hafta vücutta intakt şekilde kaldıktan sonra tamamen absorbe olması yaklaşık 5 ayı bulmaktadır (7). Polidioksanonun hidroliz ile tamamen parçalanabilir olması, diğer yapay implantlarla ilişkili uzun süreli komplikasyonlar yönünden PDS plate'i avantajlı kılar. Yapılan çalışmalarda da PDS plate'in tamamen rezorbe olduğu ve iyileşme sürecine müdahale etmediği bildirilmiştir (6-7). Bu çalışmalarda PDS plate kullanımına bağlı yabancı cisim reaksiyonu ve uzun süreli komplikasyon görülmemiştir (6-7).

Polidioksanon plaka destekleyici malzeme olarak kullanılır. Bu plakalar ilk önce kemik defektlerde ve orbital rekonstrüksiyonlarda kullanılmıştır. Yakın zamanda ise; PDS plate septoplasti/septorinoplasti operasyonlarında da kullanılmaya başlanmıştır. Burun cerrahisinde primer kullanımı, ekstrakorporeal septoplasti için kıkırdak greftleri ve kıkırdak greft kalıntılarını bir araya getirmek için bir iskelet oluşturmasıdır. Burun kıkırdak yapılarının stabilizasyonu için Avrupa'da 10 yıldan fazla bir süredir PDS plate kullanılmaktadır. PDS plate 2011 yılı sonlarında ise FDA onayı almıştır.

PDS plate; burun kıkırdağının yeniden oluşturulmasında yapısal bir platform sağlaması ve kıkırdak greftlerin desteklenmesi amacıyla kullanılır (7). Nazal septum rekonstrüksiyonunda PDS plate; ekstrakorporal septum rekonstrüksiyonunda bir tabaka olarak ya da septumda destek ihtiyacı olan lokalize bir alanda kullanılabilir. Total septal rekonstrüksiyonda septal kıkırdak çıkarıldıktan sonra düz ve eğri kıkırdak

parçaları ayrılır. Tüm kıkırdak parçalar yeniden biçimlendirilerek bir puzzle gibi PDS plate üzerine yeniden konumlandırılır. PDS plate üzerine kartilajlar polidioksanon dikiş materyali ile kolaylıkla sabitlenir ve bu şekilde yeni septum kartilajı oluşturulur. PDS plate, kıkırdak parçaların rejenerasyonu ve fibrozis oluşana kadar ki süreçte septumu ve nazal dorsumu destekler.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun (HADYEK) 20/06/2017 tarihli ve 583-2/2017 kayıt numaralı izni ile gerçekleştirilmiştir. Cerrahi girişimler, takip süreci ve ötenazi işlemleri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıbbi ve Cerrahi Deneysel Araştırma Merkezi'nde (TICAM) uygulandı.

3.1. Deney Hayvanı ve Deney Planı

Deneysel çalışma için 15 adet sağlıklı Beyaz Yeni Zelanda Albino tipi dişi tavşan kullanıldı. Beyaz Yeni Zelanda Albino tipi dişi tavşanların ortalama ağırlığı 2500-4000 gr, yaşları ise 15-18 ay arasında değişmekte idi. Tavşanlar 22 ± 2 C sıcaklıkta ve 12 saat karanlık, 12 saat aydınlık ortamın sağlandığı uygun kafeslerde (Radon marka tavşan kafesi) barındırıldı. Tavşanlar deney süresince beslenmesi yem sanayi tarafından üretilen yem, taze sebze ve su ile sağlandı.

3.2. Tavşanlardan TZP Üretimi

Tavşanların santral aurikular arterinden özel bir tüpe 10 ml kan alındı. Kanama bası ile durduruldu. TZP yapımı için özel TZP (PRP) tüpü (CENCE, PRP Vakumlu kan toplama tüpü) kullanıldı. Tüpler karşılıklı olarak dengeli bir şekilde santrifüje (CENCE santrifüj cihazı) yerleştirildi.



Şekil 3.1. Tavşanın santral aurikular arterinden özel tüpe kan alınması



Şekil 3.2. Özel tüplerin santrifüje yerleştirilmesi

Tüpler 2000 rpm (644*g) de 10 dakika süreyle santrifüj edildi. İlk santrifüj sonrası elde edilen plazma ikinci tüpe transfer edildi. İkinci tüp 2600 rpm (1089*g) de 15 dakika süreyle tekrar santrifüj edildi. Elde edilen serumun üst kısmındaki % 60'lık bölüm enjektörle çekilip atıldı. Kalan %40'lık kısım yaklaşık 5-10 kez enjektörle çekip bırakma şeklinde karıştırıldı. Bu işlem sonrası TZP uygulanmaya hazır hale geldi. Tavşanlara kendi kanından elde edilen materyal otolog olarak uygulandı.

3.3. Çalışma Grupları

Çalışmada 15 adet Beyaz Yeni Zelanda Albino tipi dişi tavşan kullanıldı. Çalışmamız 4 ayrı grupta ve 1.ay, 2.ay, 3.ay olmak üzere 3 farklı zaman diliminde gerçekleştirildi. Kıkırdak rejenerasyon başlangıcı ve kıkırdak rejenerasyonunun klinik iyileşme sürecinin takip edilmesi göz önüne alınarak üç ayrı zaman dilimi seçildi.

Her bir tavşanın sırtına 4 ayrı gruptan implantlar ayrı ayrı ekildi. Toplam 15 tavşandan oluşan çalışmadaki ilk 5 tavşandaki implantlar 1. ayda, ikinci 5 tavşandaki implantlar 2.ayda, son 5 tavşandaki implantlar ise 3. ay sonunda çıkarıldı.

Grup 1- Tek başına kırkırdak greftin implante edildiği grup (1.ay:n=5, 2.ay:n=5, 3.ay=n5) :

Birinci grupta kırkırdak greftler hiçbir işlem yapılmadan oluşturulan cebe yerleştirildi.

Grup 2- Kırkırdak greft ile birlikte TZP'nin uygulandığı grup (1.ay:n=5, 2.ay:n=5, 3.ay=n5) :

İkinci grupta kırkırdak greft oluşturulan cebe yerleştirildikten sonra üzerine hazırlanan TZP uygulandı.

Grup 3- Kırkırdak greft ile birlikte PDS Plate'in implante edildiği grup (1.ay:n=5, 2.ay:n=5, 3.ay=n5) :

Üçüncü grupta hazırlanan kartilaj greft için aynı büyüklükte ve şekilde PDS Plate (PDS Plate 0.25 mm*30 mm*40 mm, ETHICON Inc.) hazırlanarak her ikisi birbiri üzerine 4.0 PDS sütün (PDS tm, ETHICON Inc.) ile tam oturacak şekilde sabitlendi. Ardından oluşturulan materyal cebe yerleştirildi.

Grup 4- Kırkırdak greft ile birlikte PDS Plate'in implante edildiği ve TZP uygulandığı grup (1.ay:n=5, 2.ay:n=5, 3.ay=n5) :

Dördüncü grupta; üçüncü gruptaki işlemler sırasıyla gerçekleştirilerek kartilaj ve PDS Plate yine tek bir yapı haline getirildi. Cebe yerleştirilen yeni materyalin üzerine üçüncü gruptan farklı olarak hazırlanan TZP uygulandı.

Tablo 3.1. Deney grupları ve aylara göre greft sayısının dağılımı

Deney grupları	1.Aydaki Greft sayısı	2. Aydaki Greft sayısı	3.Aydaki Greft sayısı	Toplam Greft sayısı
Grup 1- Tek başına kırık greftin implante edildiği grup	5 adet greft	5 adet greft	5 adet greft	15 adet greft
Grup 2- Kırık greft ile birlikte TZP'nin uygulandığı grup	5 adet greft	5 adet greft	5 adet greft	15 adet greft
Grup 3- Kırık greft ile birlikte PDS Plate'in implante edildiği grup	5 adet greft	5 adet greft	5 adet greft	15 adet greft
Grup 4- Kırık greft ile birlikte PDS Plate'in implante edildiği ve TZP uygulandığı grup	5 adet greft	5 adet greft	5 adet greft	15 adet greft

3.4. Anestezi

Tüm tavşanlara genel anestezi için intramuskuler 35 mg/kg Ketamin HCL (Ketalar, Eczacıbaşı, Türkiye) ve 8 mg/kg Ksilazin HCl (Rompun, Bayer, Almanya) enjeksiyonu yapıldı. Tavşanların anestezi derinliği ekstremitelere çekme cevabı ile ölçüldü. Deney esnasında gereklilik halinde ilk dozun üçte biri oranında yeniden ilaç yapılarak anestezinin devamı sağlandı.

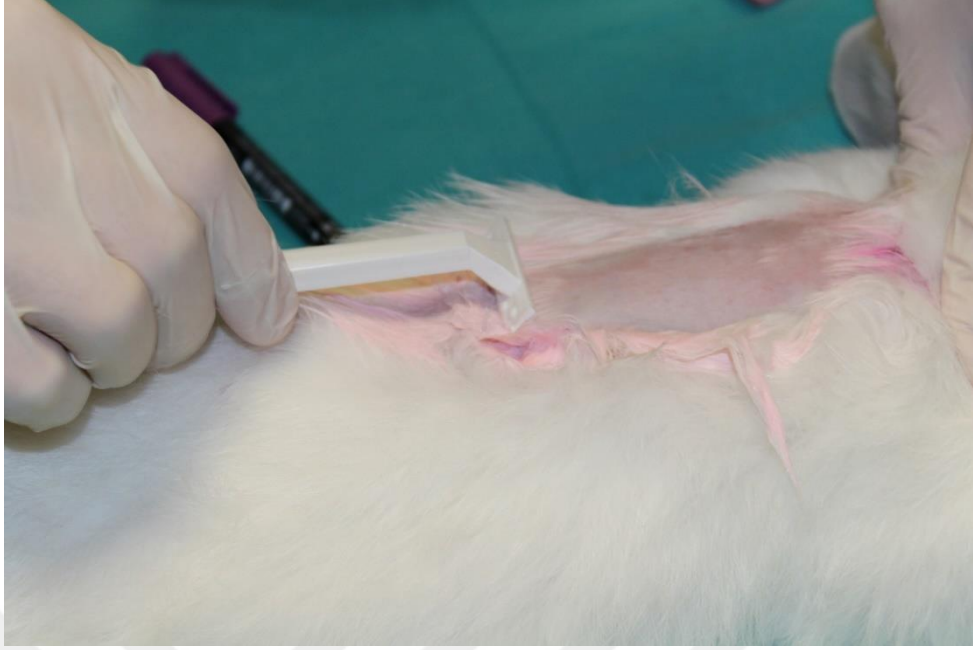


Şekil 3.3. İntramuskuler yolla tavşanlara anestezinin verilmesi

3.5. Cerrahi Öncesi Hazırlık

Anestezi derinliği gerçekleştikten sonra kartilaj greft materyal almak için kulak ventral tarafında ve kartilaj ekimi planlanan sırt paravertebral bölgede yeterli cerrahi alan tıraş edildi.

Tüm cerrahi sahanın Povidone-Iodine (Batticon Antiseptik Solüsyon, Adeka, İstanbul-Türkiye) solüsyonuyla boyanmasını takiben cerrahi saha steril olarak örtüldü. Tıraşın ardından cerrahi sahada post-op dönemde ağrıyı azaltmak için insizyon sahasına lokal anestezi Prilocain (Citanest %2, Astra Zeneca, İstanbul-Türkiye) yüzeysel olarak uygulandı.



Şekil 3.4. Kartilaj ekimi planlanan sırt paravertebral bölgedeki alanın traş edilmesi işlemi

3.6 Cerrahi Prosedür

Kıkırdak greft materyaller elde edilmek üzere kulak ventral tarafta kıkırdak kıvrımlarının az olduğu yere cilt-cilt altı insizyon yapıldı. Cilt flepleri itinalı bir şekilde eleve edildi. Subperiostal disseksiyon yapılarak kartilaja ulaşıldı. 4 adet 1x1 cm ebatında kıkırdak greft materyal oluşturabilecek büyüklüğe sahip kulak kıkırdağı enblok olarak çıkarıldı. İnsizyon yeri 4-0 Polyglactin 910 (VICRYL; Ethicon Inc.) ile suture edildi. Ardından elde edilen blok kartilajın her iki taraftaki perikondriyumu disseke edilerek soyuldu. Blok kıkırdak serum fizyolojik ile temizlendi.



Şekil 3.5. Aurikula ventral bölgeden kıkırdak greft alınması işlemi



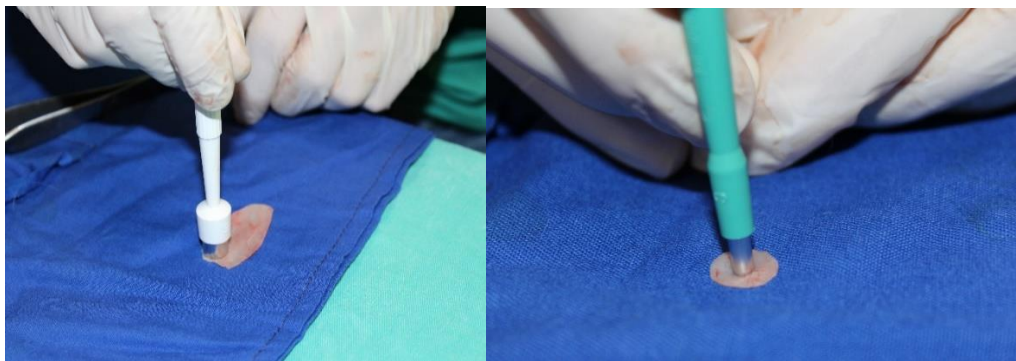
Şekil 3.6. Aurikula ventral bölgeden alınan enblok kıkırdak greft

Enblok olarak çıkarılan kartilaj greftten 10 milimetre'lik (mm) punch biyopsi (ACUPUNCH; Usa Acuderm inc.) aleti yardımı ile 4 adet 10*10 mm'lik yuvarlak şekilde kartilaj greftler oluşturuldu. Her bir 10*10 mm'lik yuvarlak kartilaj greftin tam ortasına 3 mm'lik punch biyopsi (KAI MEDICAL, Kai industries co.ltd, Japonya) aleti yardımı ile delik açılarak, bu alandaki kartilaj dışarı çıkarıldı. Bu işlem neticesinde her bir kartilajın ortasında eşit büyüklükte 3 mm'lik boşluk oluşturuldu.

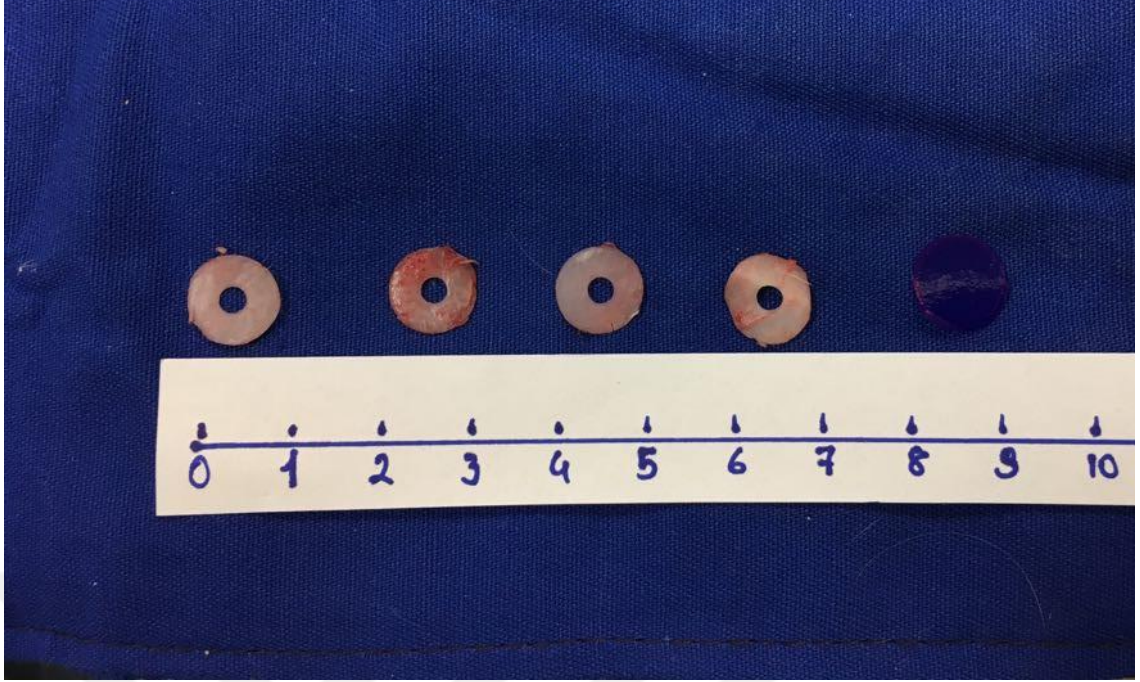


Şekil 3.7. Punch biyopsi kalemleri ve PDS plate

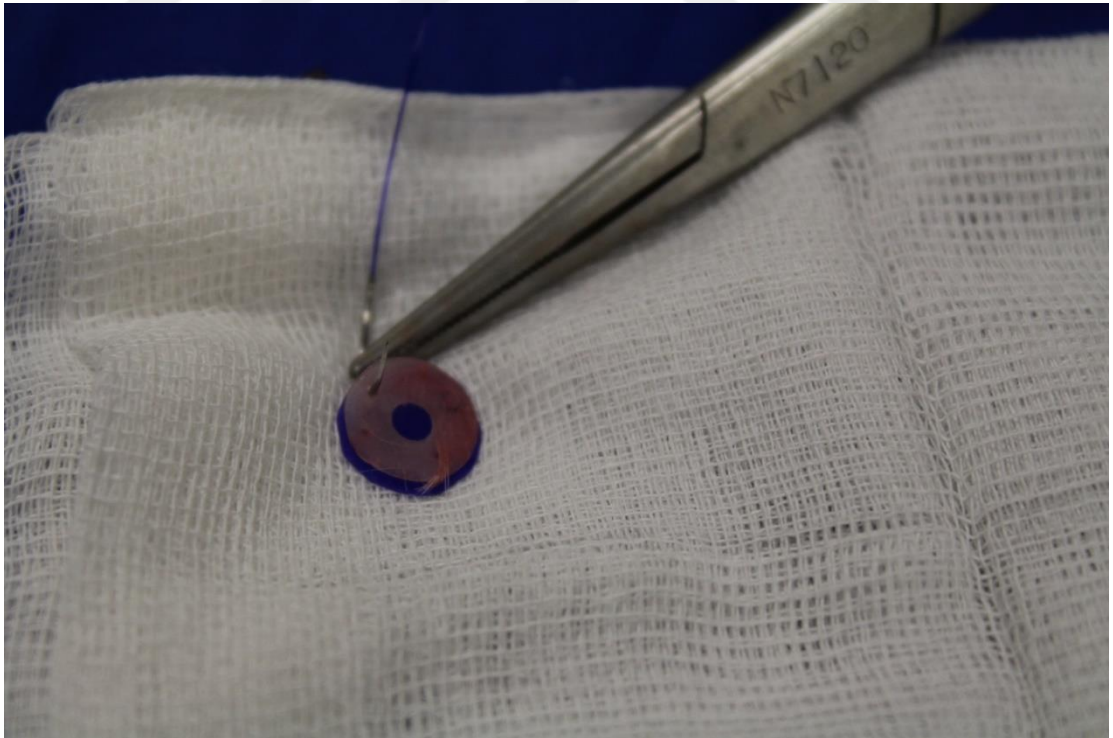
Grup 3 ve 4 için oluşturulan 10*10 mm'lik ortası perforate kartilajın altına yine 10*10 mm'lik PDS plate hazırlandı ve pds sutur ile iki materyal birbirine sabitlendi.



Şekil 3.8. Punch biyopsi kalemi yardımı ile greft materyallerin standart hale getirilmesi işlemi



Şekil 3.9. Standart hale getirilen kartilajlar ve PDS plate materyali



Şekil 3.10. Grup 3 ve 4 için kartilaj greftlere PDS plate'in yerleştirilmesi

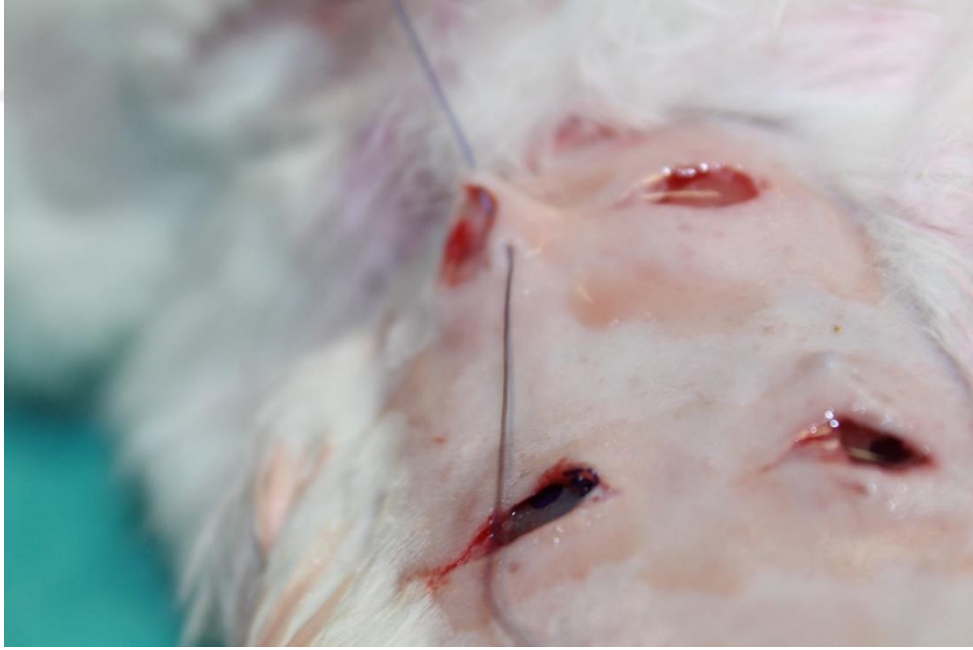
Tavşanların sırt bölgesinde daha önceden hazırlanan cerrahi alana 10*10 mm boyutundaki kartilajın yerleştirilebileceği 4 adet yaklaşık 1.5 cm uzunluğunda cilt insizyonu yapıldı. Penset ve klemp kullanılarak cilt altına 10x10 mm'lik yuvarlak greftlerin yerleştirilmesine uygun büyüklükte cepler açıldı. Bu ceplerin kranial kısımda olanları soldan sağa doğru 1 ve 2 olarak; kaudal kısımda olanları ise soldan sağa doğru 3 ve 4 olmak üzere numaralandırıldı. Tüm hayvanlarda aynı numaralandırma sistemi kullanıldı. Oluşturulan cepler arasında kranial/kaudal ve sol/sağ her biri arasında yaklaşık en az 2 cm'lik mesafe bırakıldı. Oluşturulan ceplere greft materyalleri sırasıyla yerleştirildi. 4-0 Polyglactin 910 (VICRYL; Ethicon Inc.) kullanılarak açılan cepler sütüre edildi ve operasyon sonlandırıldı.



Şekil 3.11. Kartilajların daha önceden açılmış ceplere yerleştirme işlemi



Şekil 3.12. TZP'nın ceplere uygulanması

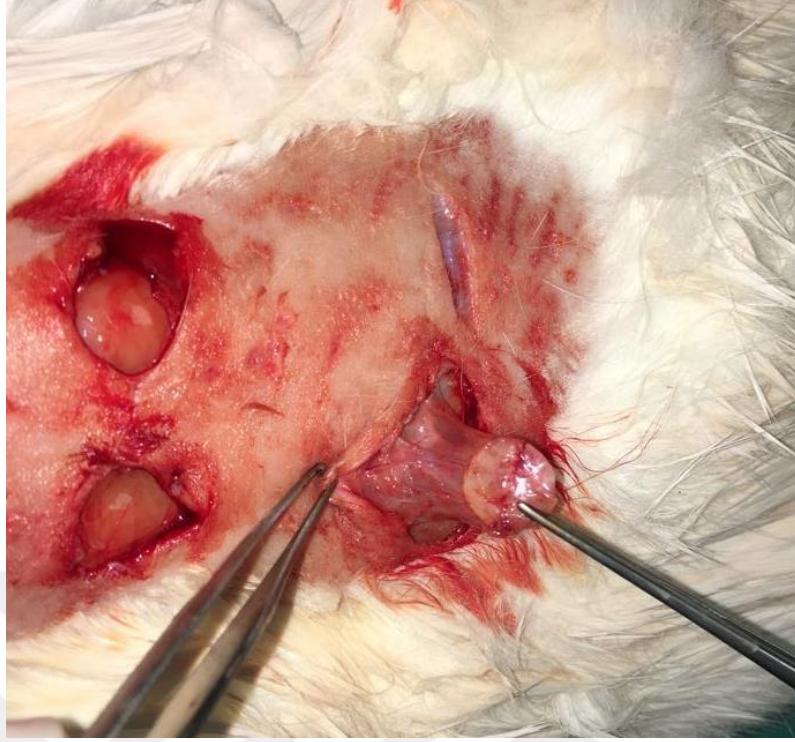


Şekil 3.13. Kıkırdak greftler yerleştirildikten sonra ceplerin kapatılması işlemi

Tavşanlara antibiyotik profilaksisi için postoperatif dönemde intramuskuler (im) olarak 50 miligram (mg) / kilogram (kg) dozunda tek doz seftriakson (Rocephin Im 1 Gr, Roche) uygulandı. Postoperatif dönemde operasyon sahasında yara dudaklarının ayrılması, yara yeri enfeksiyonu, hematoma gibi komplikasyonlar gözlemlenmedi. Deney hayvanlarından 5 tanesi 1.ay, 5 tanesi 2.ay ve 5 tanesi 3. ay sonunda letal dozda (150 mg/kg) tiopental sodyum verilerek sakrifiye edildi. Greft kartilajlar hayvanlar sakrifiye edildikten hemen sonra yerleştirildikleri ceplerden çıkarıldı ve numaralandırıldı. Çıkarılan spesmenler %10 formaldehitte fikse edilerek patolojik inceleme için uygun şekilde muhafaza edildi.



Şekil 3.14. Greft materyalin ceplerden çıkartılması öncesi implant yerindeki görüntüsü



Şekil 3.15. Kıkırdak greftin implantte edildiği cepten çıkarılması işlemi



Şekil 3.16. Çıkarılan kıkırdak greftin 2. ay sonundaki görüntüsü; kıkırdak greft santralindeki perforasyonun makroskopik olarak kapandığı ve dolduğu gözlemlendi.



Şekil 3.17. 1.ayda çıkarılan kıkırdak greftlerin sırasıyla 4 gruptaki görüntüsü



Şekil 3.18. 2.ayda çıkarılan kıkırdak greftlerin sırasıyla 4 gruptaki görüntüsü



Şekil 3.19. 3.ayda çıkarılan kıkırdak greftlerin sırasıyla 4 gruptaki görüntüsü

3.7. Histolojik İnceleme Yöntemleri

3.7.1. Işık Mikroskobu İçin Parafin Blokların Hazırlanması

Materyaller sabit vakumlu doku takip cihazı ve parafin istasyonunda sırasıyla dereceli alkollerden geçirilerek rutin yöntemle parafine gömüldü. Parafin bloklardan kızaklı mikrotom bıçakları ile 3-4 µm kalınlığında kesitler elde edildi.

3.7.2. Histokimyasal İnceleme

Çalışmanın histopatolojik hazırlık ve değerlendirme işlemleri ESOGÜ Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Tüm histopatolojik değerlendirmeler 2 uzman patolog tarafından gerçekleştirildi. Hazırlanan kesitler Hematoksilen&Eosin (H&E) ve Masson Trikrom ile boyandı. Preparatlar üzerine grup isimleri yerine çeşitli rakam ve harfler yazılarak kodlandı. Patoloğlara preparatların hangi gruba ait olduğu bilgisi verilmedi. Preparatlar patoloğlara randomize şekilde dağıtıldı. Histopatolojik inceleme öncesi grup bilgilerinin kodlanması ile patolojik inceleme esnasında oluşabilecek subjektif değerlendirmenin önüne geçilmesi planlandı.

Tüm doku örnekleri ışık mikroskobu altında değerlendirildi. Kıkırdak greftin; mikroyapısı, kıkırdak viyabilitesi ve birlikte uygulandığı TZP ve PDS plate sonrası oluşan doku reaksiyonu değerlendirildi (17-49-50-51). Örnekler 7 parametre üzerinden incelendi.

1. Histopatolojik kartilaj viabilite skoru
2. Fibrozis varlığı ve şiddeti
3. Kondrosit nükleus kaybı
4. Periferik kondrosit proliferasyonu
5. Materyalin fiziksel ölçümü
6. İnflamasyon varlığı, tipi ve şiddeti
7. Yabancı cisim reaksiyonunun değerlendirilmesi

Histopatolojik kartilaj viabilite skoru daha önce Cakmak ve ark. yaptığı çalışmada kullanılan skorum sistemi ile yapıldı (51). (Tablo 3.2)

Tablo 3.2. Histopatolojik kartilaj viabilite skorum

Histopatolojik Kartilaj Viabilite Skoru	Skorum
Normal canlı kartilaj dokusu	6
Fokal kartilaj rezorbsiyonu	5
Multifokal kartilaj rezorbsiyonu	4
Yaygın kartilaj rezorbsiyonu	3
Kartilaj rezorbsiyonu ile birlikte fokal kemik oluşumu	2
Kartilaj rezorbsiyonu ile birlikte multifokal kemik oluşumu	1
Yaygın kemik oluşumu	0

Fibrozis varlığı ve şiddeti; minimal: 1, orta: 2 ve şiddetli: 3 olarak değerlendirildi.

İnflamasyon varlığı akut ve kronik olarak değerlendirilirken, inflamasyon şiddeti ise hafif, orta ve şiddetli olarak değerlendirildi.

Kondrosit nukleus kaybı ve periferal kondrosit proliferasyonu skorlaması aşağıdaki parametrelere göre değerlendirilmiştir.

%0-25 arasında olanlar: 1 (+) ,

%25-50 arasında olanlar: 2 (++) ,

%50-75 arasında olanlar: 3 (+++) ,

%75 ve üzerinde olanlar: 4 (++++)

Kıkırdak greftlerdeki fiziksel özellikler ise her bir kartilaj ortasına açılan 3mm'lik delik ölçülerek değerlendirildi. Elde edilen değişiklikler not edildi ve ardından istatistiksel olarak analiz edildi.

Yabancı cisim reaksiyonunun değerlendirilmesi ise var veya yok şeklinde not edildi.

3.8. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Tüm grupların karşılaştırılmasında spesmenlerdeki histopatolojik kartilaj viabilite skoru, inflamasyon varlığı, tipi ve şiddeti, fibrozis varlığı ve şiddeti, kondrosit nukleus kaybı, periferal kondrosit proliferasyonu ve materyalin fiziksel ölçümü parametreleri kullanıldı. Parametreler açısından grupların karşılaştırılmasında iki yönlü varyans analizi kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılığı belirlerken çoklu karşılaştırma testi olarak Tukey testi kullanıldı. Grupların kategorik yapıdaki parametrelere göre karşılaştırılmasında Pearson kıkare ve Monte Carlo yöntemi kullanılarak exact kıkare analizinden yararlanıldı. Tüm analizler SPSS 21.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada $p < 0.05$ olasılık değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Deneysel çalışmamız planlandığı gibi 15 hayvanla sonlandırıldı. 1,2 ve 3 aylık takipler boyunca ölen veya hastalanan hayvan olmadı.

4.1. Histolojik İnceleme Bulguları

4.1.1. Kartilaj Viabilite Skorunun İncelenmesi

Histopatolojik kartilaj viabilite skoru daha önce Cakmak ve ark. yaptığı çalışmada kullanılan skorlama sistemi ile yapıldı (51).

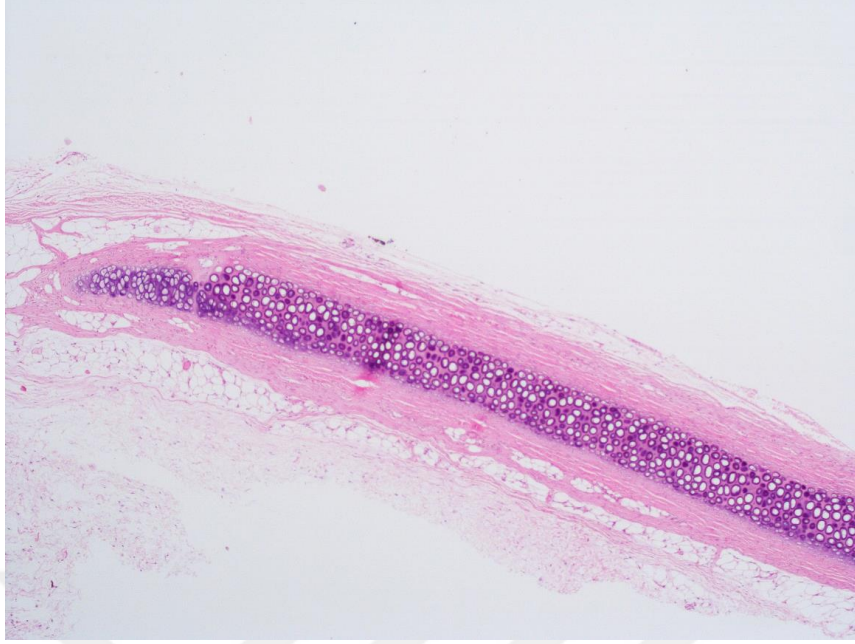
Çalışmada 1.ayda çalışılan 5 tavşan, 2. ayda çalışılan 5 tavşan ve 3. ayda çalışılan 5 tavşan kendi içlerinde karşılaştırıldı. Her bir ay içerisindeki kartilaj, kartilaj+TZP, kartilaj+PDS ve kartilaj+TZP+PDS gruplarındaki değerler birbirleriyle karşılaştırıldı.

Tablo 4.1. Histopatolojik kartilaj viabilite skoru istatistiksel analizi

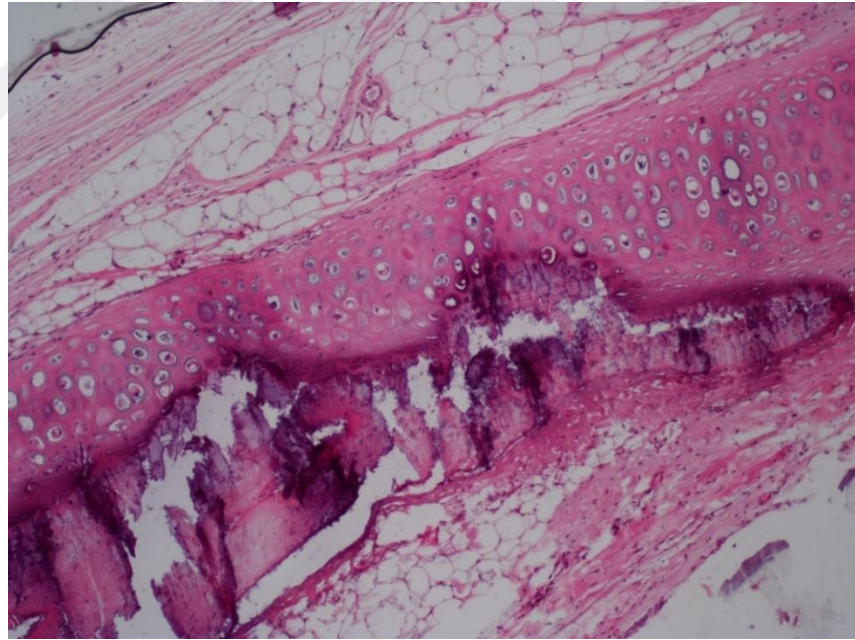
	Histopatolojik Kartilaj Viabilite Skoru				P*	Çoklu Karşılaştırma
	Kartilaj (1) ort.±ss	Kartilaj +TZP (2) ort.±ss	Kartilaj +PDS (3) ort.±ss	Kartilaj+TZP +PDS (4) ort.±ss		
1.ay	5.80±0.45	6.00±0.00	5.60±0.90	4.60±0.90	0.033	2-4
2.ay	6.00±0.00	5.00±2.23	3.40±2.40	4.80±1.64	0.227	
3.ay	4.20±2.49	5.20±1.78	3.60±2.51	2.20±2.17	0.185	

*:İki Yönlü Varyans Analizi

Histopatolojik kartilaj viabilite skoru istatiksels analizi sonucunda sadece 1. ayda kartilaj+TZP ve kartilaj+TZP+PDS kullanılan gruplar arasında anlamlı derecede fark elde edildi. Her iki grup karşılaştırıldığında PDS kullanımı sonrası histopatolojik kartilaj viabilite skorunda istatiksels olarak anlamlı derecede düşme olduğu saptandı. 2. ve 3. aylar incelendiğinde ise aynı sonuç elde edilmedi. 2. ve 3. aylarda gruplar arasında istatiksels olarak önemli düzeyde farklılık yoktu. Kartilaj ile birlikte TZP kullanılan 1. ve 3. aylardaki gruplarda histopatolojik kartilaj viabilite skorunun istatiksels olarak anlamlı olmasada artışı saptandı. 2. ayda ise beklenenin aksine sadece kartilaj kullanılan gruba kıyasla diğer gruplarda histopatolojik kartilaj viabilite skorunda düşüş saptandı. Ayrıca histopatolojik kartilaj viabilite skorunun 3.ayda tüm gruplarda düştüğü ve PDS içeren gruplarda ise skorun daha fazla düştüğü gözlemlendi.



Şekil 4.1. Histopatolojik kartilaj viabilite skoru 6 olarak değerlendirilen bir preparat örneği (H&E, x40)



Şekil 4.2. Histopatolojik kartilaj viabilite skoru 1 olarak değerlendirilen bir preparat örneği (H&E, x10)

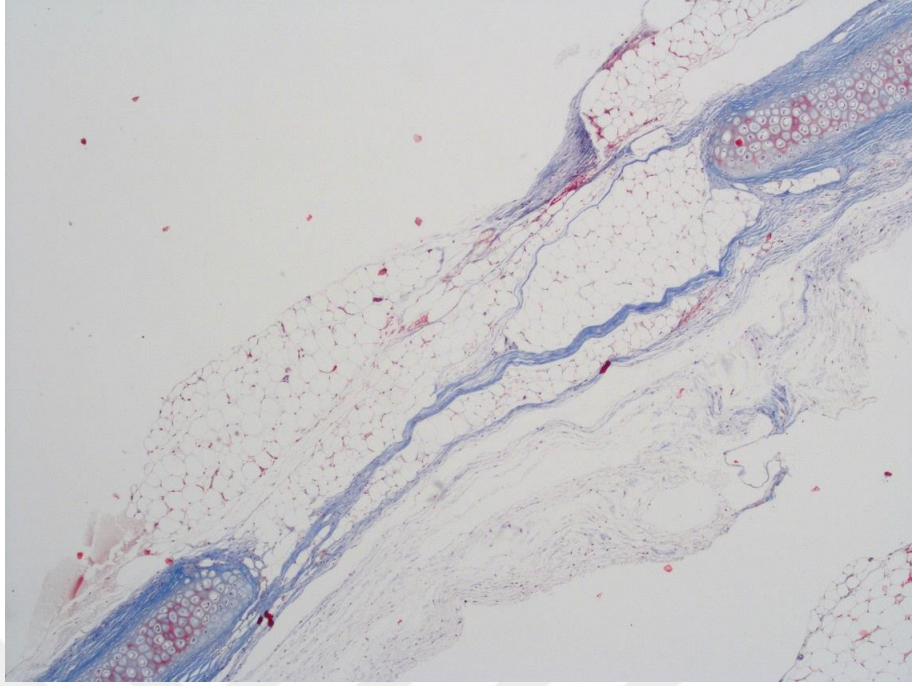
4.1.2. Fibrozis varlığı

Fibrozis varlığı incelendiğinde 1. ve 3. aylardaki gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Gruplar arasındaki kıyaslamada 1. ve 3. aydaki PDS plate kullanılan gruplarda diğer gruplara kıyasla fibroziste artış olduğu saptandı. TZP'nın fibrozis üzerine etkinliği ile alakalı istatistiksel olarak anlamlı bir değer saptanmadı. Ayrıca 1. ayda tüm gruplarda yüksek fibrozis oranı dikkat çekti.

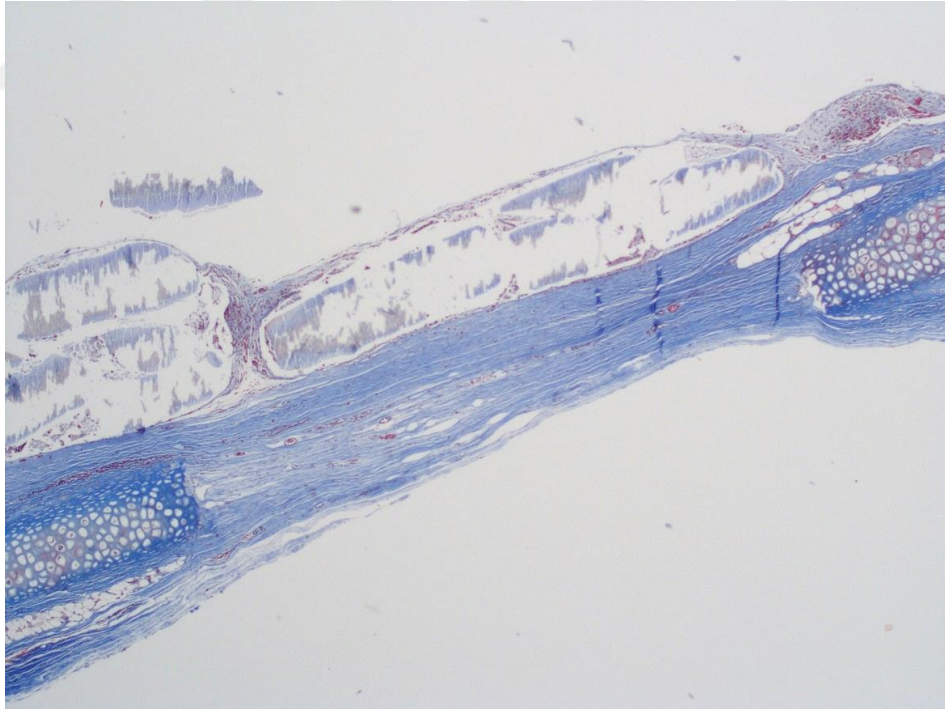
Tablo 4.2. Fibrozis varlığının istatistiksel analizi

	Fibrozis				P*	Çoklu Karşılaştırma
	Kartilaj (1) ort.±ss	Kartilaj +TZP (2) ort.±ss	Kartilaj +PDS (3) ort.±ss	Kartilaj +TZP +PDS (4) ort.±ss		
1.ay	1.40±0.55	2.00±0.00	2.60±0.55	2.60±0.55	0.003	1-3,1-4
2.ay	1.20±0.45	1.60±0.89	1.80±0.45	2.20±0.45	0.095	
3.ay	1.20±0.45	1.00±0.00	2.20±0.45	1.80±0.45	0.001	1-3,2-3,2-4

*:İki Yönlü Varyans Analizi



Şekil 4.3. Kıkırdak doku matrisinde hafif derecede fibrozis varlığı (Masson Trikrom, 40x)



Şekil 4.4. Kıkırdak doku matrisinde yüksek derece fibrozis varlığı (Masson Trikrom, 40x)

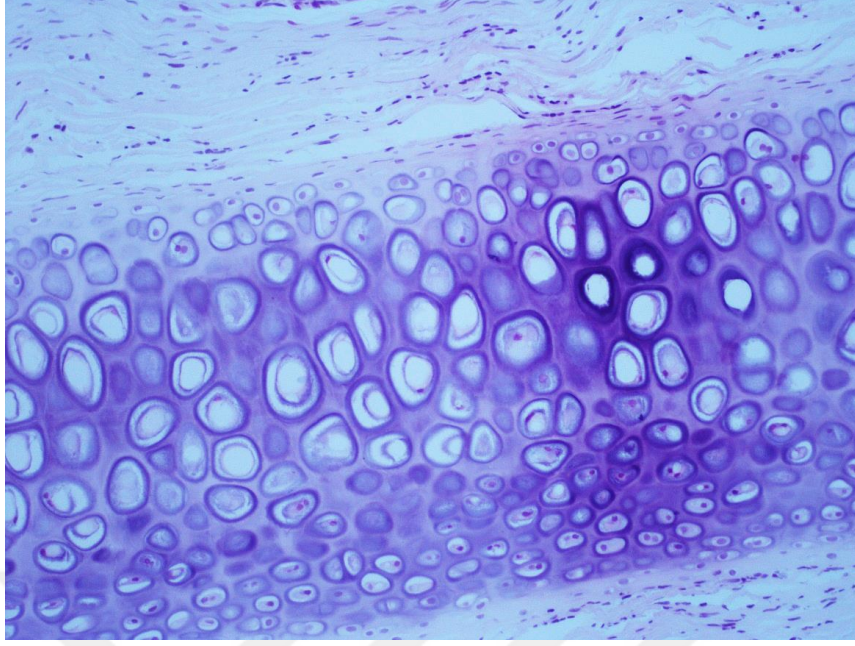
4.1.3. Kondrosit Nükleus Kaybı Miktarı İncelenmesi

Kondrosit nükleus kaybı miktarı incelenmesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

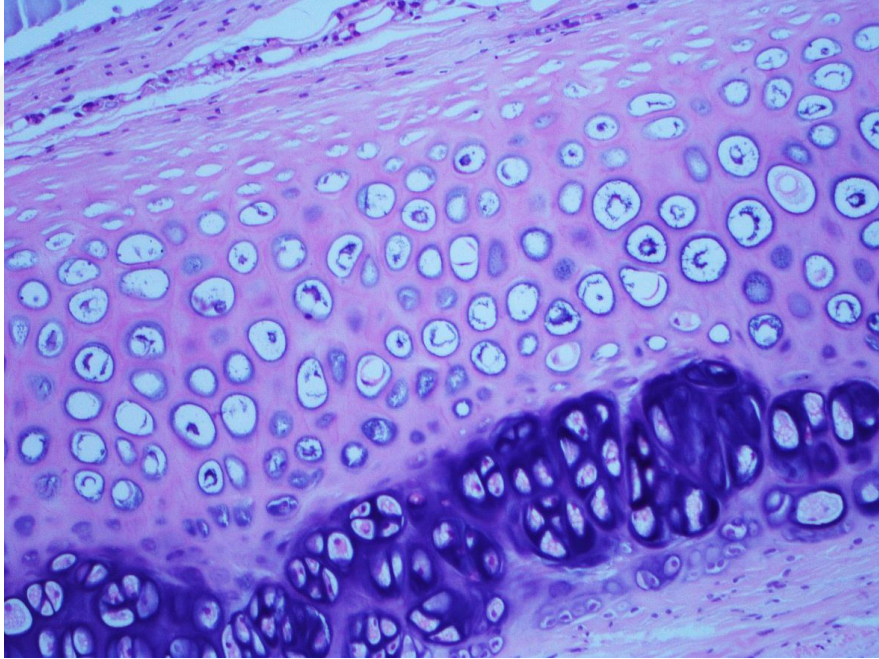
Tablo 4.3. Kondrosit nükleus kaybının istatistiksel analizi

	Kondrosit Nükleus Kaybı				P* değeri	Çoklu Karşılaş tırma
	Kartilaj (1) ort.±ss	Kartilaj +TZP (2) ort.±ss	Kartilaj +PDS (3) ort.±ss	Kartilaj +TZP+PDS (4) ort.±ss		
1.ay	2.00±0.00	1.40±0.55	1.80±0.84	2.00±0.71	0.467	
2.ay	2.40±0.55	2.40±1.35	2.20±0.84	1.80±1.1	0.808	
3.ay	2.20±1.10	1.80±0.84	2.80±1.10	3.00±0.71	0.311	

*:İki Yönlü Varyans Analizi



Şekil 4.5. Kondrosit nükleus kaybının az olarak değerlendirildiği preparat örneği
(H&E, x20)



Şekil 4.6 Kondrosit nükleus kaybının fazla olarak değerlendirildiği preparat örneği
(H&E, x20)

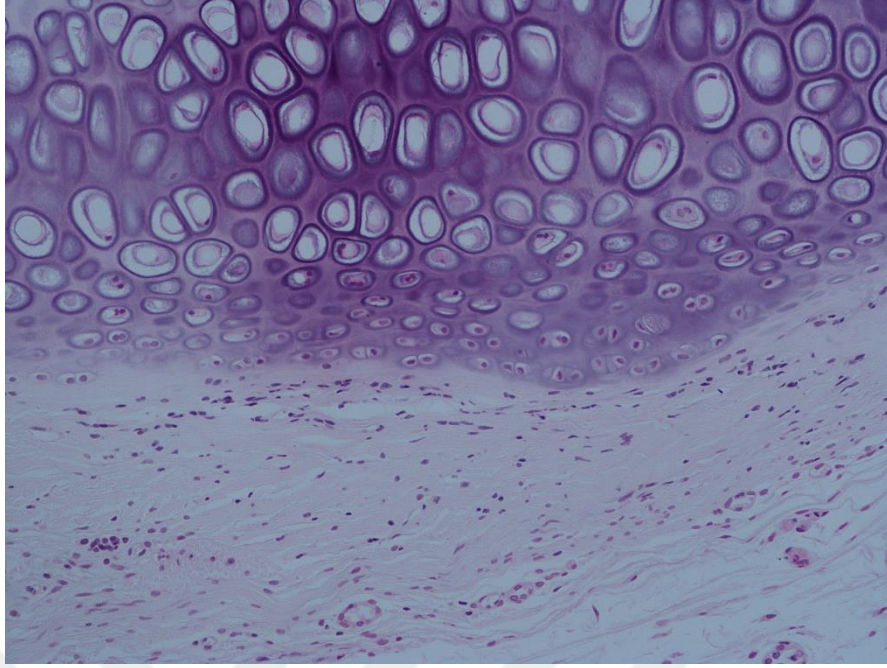
4.1.4. Periferel Kondrosit Proliferasyonunun İncelenmesi

Tablo 4.4. Periferel kondrosit proliferasyonunun istatiksels analizi

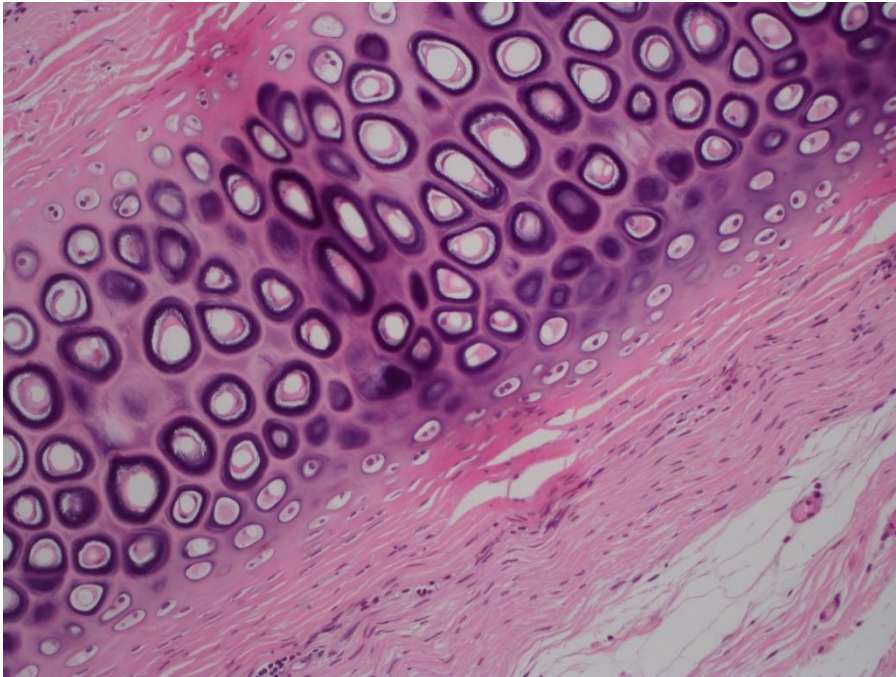
	Periferel Kondrosit Proliferasyonu				P* değeri	Çoklu Karşılaştırma
	Kartilaj (1) ort.±ss	Kartilaj +TZP (2) ort.±ss	Kartilaj +PDS (3) ort.±ss	Kartilaj+TZP +PDS (4) ort.±ss		
1.ay	3.00±0.71	3.00±0.71	2.60±0.89	2.80±0.45	0.765	
2.ay	1.80±0.45	2.20±1.30	2.40±0.89	2.40±1.34	0.791	
3.ay	2.60±0.90	2.40±0.55	1.20±0.45	2.00±0.71	0.030	1-3

*:İki Yönlü Varyans Analizi

Periferel kondrosit proliferasyonunun incelenmesinde sadece 3. aydaki karşılaştırmada istatiksels olarak anlamlı fark bulundu. Sadece kartilaj kullanılan grup ile kartilaj+PDS kullanılan grup kıyaslandığında PDS kullanımı ile 3.ay sonunda periferel kondrosit proliferasyonunun belirgin olarak azaldığı saptandı. Ayrıca tüm gruplarda 1. ayda maksimum periferel kondrosit proliferasyonu olduğu ilerleyen aylarda bu değerin düştüğü dikkat çekti.



Şekil 4.7. Periferel kondrosit proliferasyonu yüksek olan preparat örneği (H&E, x20)



Şekil 4.8. Periferel kondrosit proliferasyonu düşük olan preparat örneği (H&E, x20)

4.1.5. Materyalin Fiziksel Ölçümü

Materyallerin fiziksel ölçümü öncesi makroskopik olarak değerlendirilmesi yapıldı. Kıkırdak greftlerin ortasındaki boşluğun dolup dolmadığı makroskopik olarak değerlendirildi. Kıkırdak greftlerin kaçında ortasındaki boşluğun tam olarak kapandığı not edildi. Tüm aylarda Kartilaj+TZP kullanılan grupta diğer gruplara kıyasla kıkırdak greftlerin ortasındaki boşluğun daha çok dolduğu saptandı. Makroskopik gözlemimiz sonucunda 2. aydaki kartilaj+ TZP kullanılan grupta 5 preparatın 5'inde ortasındaki boşluk dolmuştu.

Tablo 4.5. Materyallerin makroskopik analizinde preparatlardaki boşluğun doluluk oranının değerlendirilmesi

Materyallerin makroskopik analizinde preparatlardaki boşluğun doluluk oranının değerlendirilmesi				
	Kartilaj	Kartilaj+TZP	Kartilaj+PDS	Kartilaj+TZP+PDS
1.ay	2/5 (% 40)	4/5 (% 80)	3/5 (% 60)	4/5 (% 80)
2.ay	2/5 (% 40)	5/5 (% 100)	2/5 (% 40)	3/5 (% 60)
3.ay	1/5 (% 20)	4/5 (% 80)	2/5 (% 40)	3/5 (% 60)

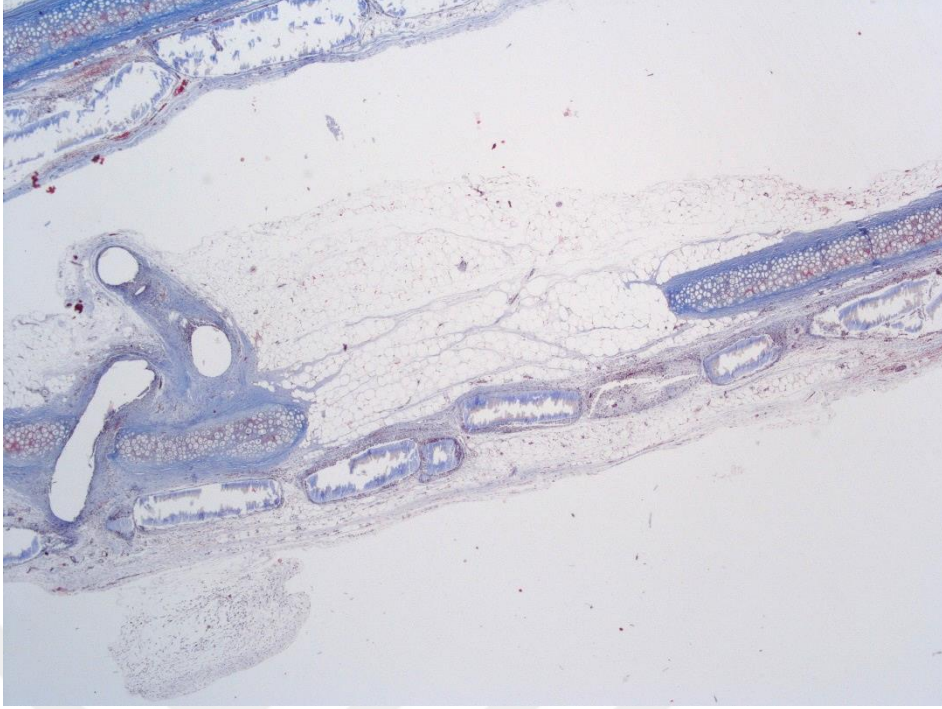
Materyalin fiziksel ölçümünde; her bir kartilajın ortasına açılan 3 mm'lik (3000 µm (mikrometre)) boşluğun ne kadarının kapandığı ölçüldü. 1.aydaki 20 spesmenin 1 tanesi, 2 aydaki 20 spesmenin 1 tanesi ve 3 aydaki 20 spesmenin yine 1 tanesi olmak üzere toplamda 3 spesmen kartilajın deformasyonu ve şekil değişikliği sebebiyle patoloji tarafından değerlendirilemedi. Bu değerlendirilemeyen kartilajlar fiziksel ölçüm verilerinin istatistiksel analizine dahil edilmedi.

Materyallerin fiziksel ölçümünde histopatolojik değerlendirme yapılırken preparatlardan dikey kesit alınarak ortadaki boşluğun ne kadarının dolduğu hesaplandı. Materyalin fiziksel ölçümünün gruplar arasındaki kıyaslamasında istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi.

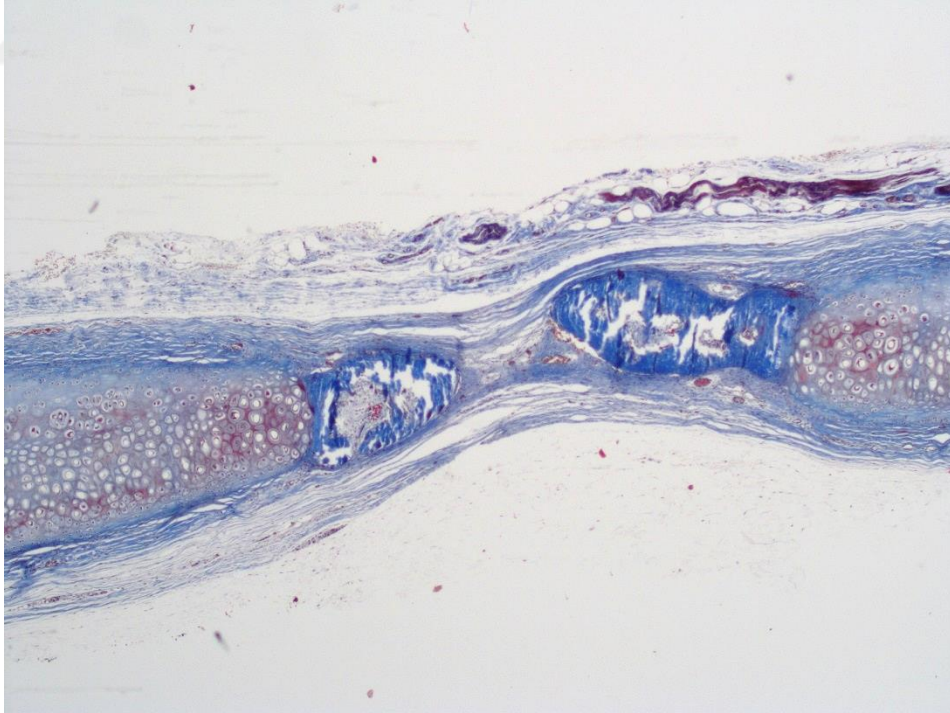
Tablo 4.6. Materyalin fiziksel ölçümünün istatistiksel analizi

	Materyalin Fiziksel Ölçümü				P* değeri	Çoklu Karşı laştırma
	Kartilaj (1) ort.±ss	Kartilaj +TZP (2) ort.±ss	Kartilaj +PDS (3) ort.±ss	Kartilaj +TZP +PDS (4) ort.±ss		
1.ay	989.2±252.2	980.2±538.5	1051±547.1	1490.6±865.5	0.3013	
2.ay	828.2±325.0	1029.8±916.4	1519.5±589.2	1073.4±604.9	0.302	
3.ay	465±188.1	532±362.9	990.4±443.3	580±240.3	0.142	

*:İki Yönlü Varyans Analizi



Şekil 4.9. Materyalin fiziksel ölçümü değerlendirmesinde boşluğun kapanmadığı bir preparat örneği (Masson Trikrom, 20x)



Şekil 4.10. Materyalin fiziksel ölçümü değerlendirmesinde boşluğun kapanarak birbirine yaklaştığını gösteren bir preparat örneği (Masson Trikrom, 40x)

4.1.6 İnflamasyon Varlığı, Tipi ve Şiddetinin Değerlendirilmesi

Tüm gruplarda inflamasyon tipi kronik olarak değerlendirildi. İnflamasyonun şiddeti ile gruplar arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlenmedi. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmesinde her bir ayda PDS plate kullanılan gruplarda inflamasyon şiddetinin arttığı saptandı.

Tablo 4.7. 1. ay için inflamasyon şiddetinin değerlendirilmesi

İnflamasyon şiddeti	Kartilaj	Kartilaj+TZP	Kartilaj+PDS	Kartilaj+TZP+PDS
Hafif	2	4	2	2
Orta	2	1	3	3
Şiddetli	1	0	0	0

Pearson Chi-Square p değeri: 0.624

Tablo 4.8. 2. ay için inflamasyon şiddetinin değerlendirilmesi

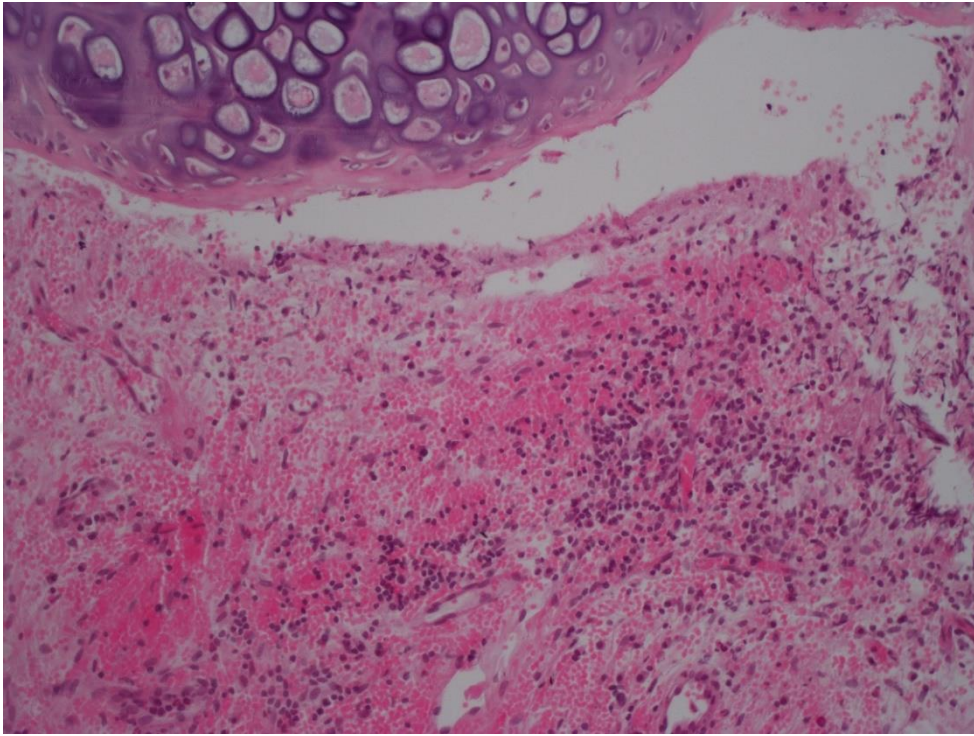
İnflamasyon şiddeti	Kartilaj	Kartilaj+TZP	Kartilaj+PDS	Kartilaj+TZP+PDS
Hafif	5	5	2	2
Orta	0	0	3	2
Şiddetli	0	0	0	1

Pearson Chi-Square p değeri: 0.050

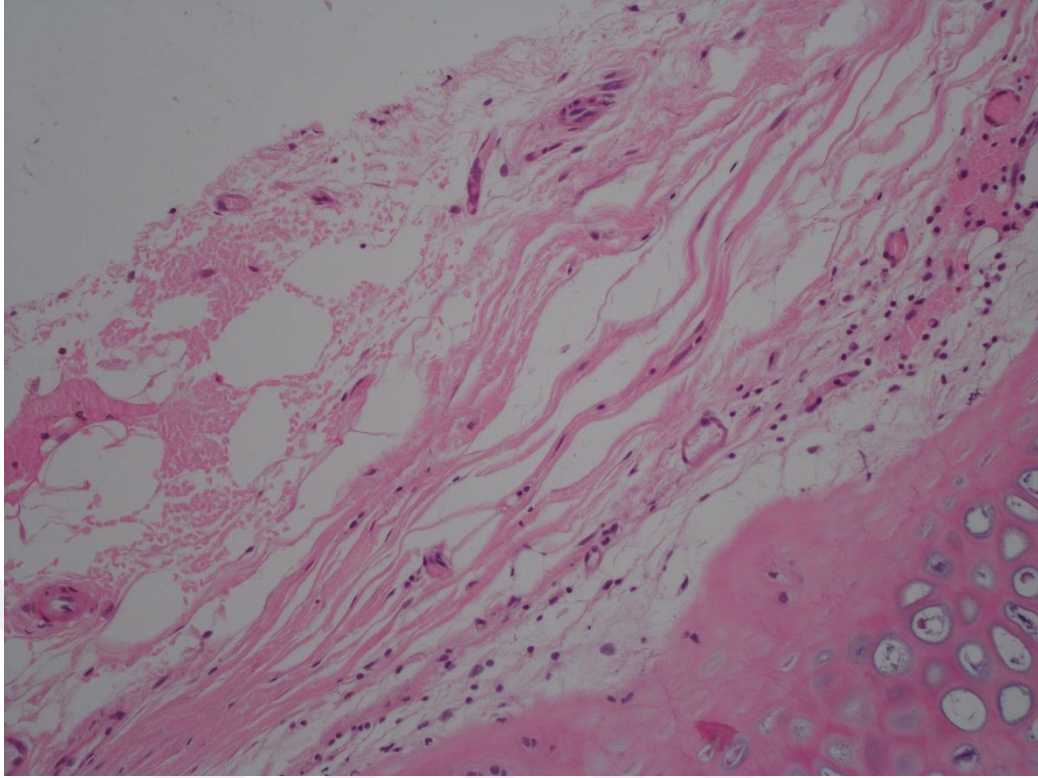
Tablo 4.9. 3. ay için inflamasyon şiddetinin değerlendirilmesi

İnflamasyon şiddeti	Kartilaj	Kartilaj+TZP	Kartilaj+PDS	Kartilaj+TZP+PDS
Hafif	5	4	4	3
Orta	0	1	1	2
Şiddetli	0	0	0	0

Pearson Chi-Square p değeri: 0.866



Şekil 4.11. Şiddetli inflamasyonun izlendiği bir preparat örneği (H&E, x20)



Şekil 4.12. Düşük şiddette inflamasyonun izlendiği bir preparat örneği (H&E, x20)

4.1.7 Yabancı Cisim Reaksiyonunun Değerlendirilmesi

Yabancı cisim reaksiyonunun değerlendirilmesi sonucunda tüm aylarda gruplar arasında önemli farklılıklar gözlemlendi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı idi. Tüm aylarda PDS plate kullanılan gruplarda yabancı cisim reaksiyonu oranı artmış idi.

Tablo 4.10. 1. ay için yabancı cisim reaksiyonunun değerlendirilmesi

Yabancı cisim rxn.	Kartilaj	Kartilaj+TZP	Kartilaj+PDS	Kartilaj+TZP+PDS
Var	0	0	4	3
Yok	5	5	1	2

Pearson Chi-Square p değeri: 0.013

Tablo 4.11. 2. ay için yabancı cisim reaksiyonun değerlendirilmesi

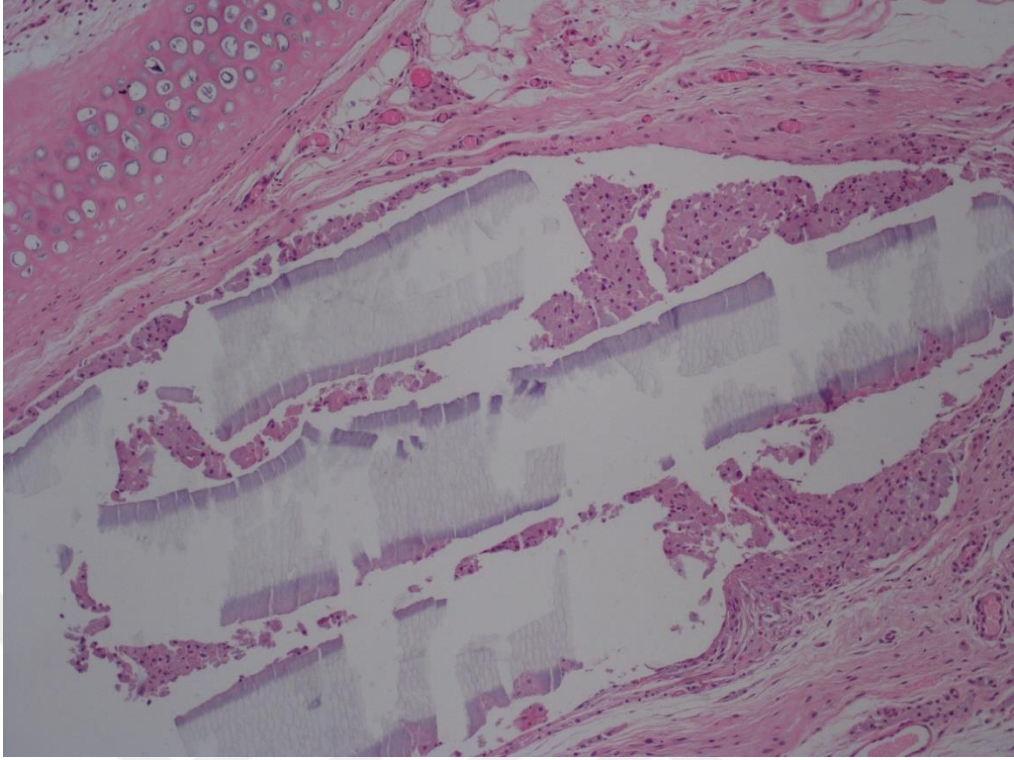
Yabancı cisim rxn.	Kartilaj	Kartilaj+TZP	Kartilaj+PDS	Kartilaj+TZP+PDS
Var	0	0	5	5
Yok	5	5	0	0

Pearson Chi-Square p değeri: 0.000

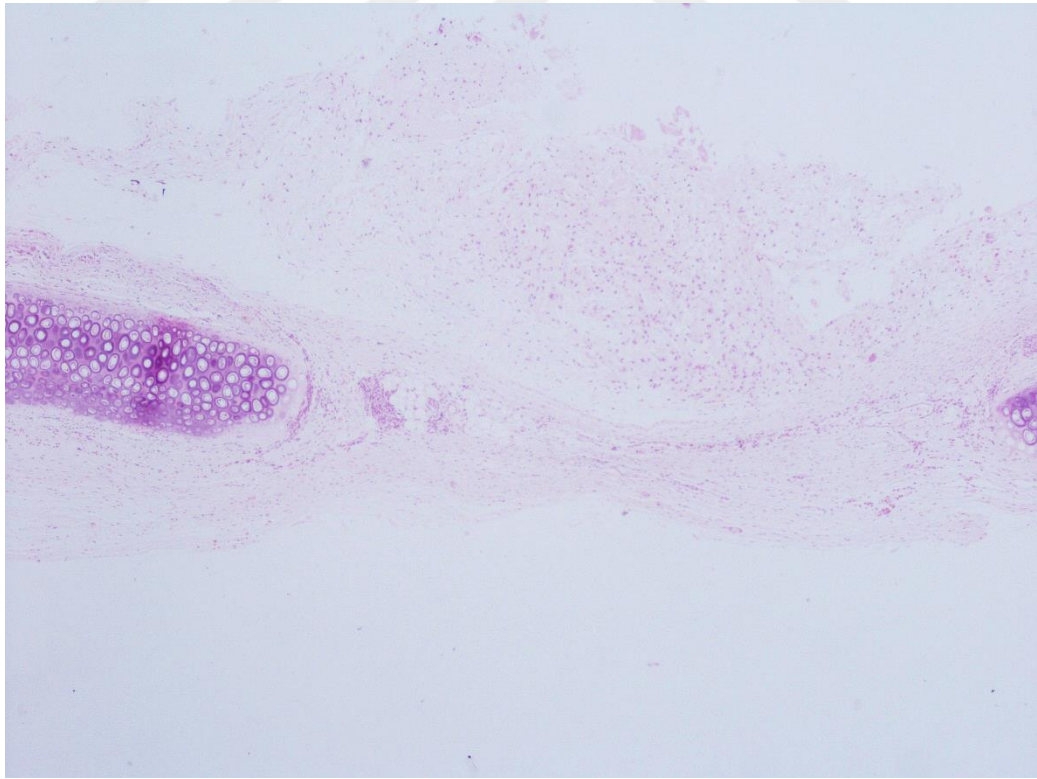
Tablo 4.12. 3. ay için yabancı cisim reaksiyonun değerlendirilmesi

Yabancı cisim rxn.	Kartilaj	Kartilaj+TZP	Kartilaj+PDS	Kartilaj+TZP+PDS
Var	2	1	5	5
Yok	3	4	0	0

Pearson Chi-Square p değeri: 0.015



Şekil 4.13. Yabancı cisim reaksiyonunun izlendiği bir preparat örneği (H&E, x10)



Şekil 4.14. Yabancı cisim reaksiyonunun izlenmediği bir preparat örneği (H&E, x40)

5.TARTIŞMA

Kıkırdak greft canlılığını arttırmak ve klinik olarak uzun süreli greft öngörülebilirliğini tahmin etmek amacıyla çeşitli çalışmalar devam etmektedir. Son zamanlarda kıkırdağı; fasya, asellüler dermal matriks veya amniyotik membranla sarmak, grefti adipoz kökenli kök hücrelerle tedavi etmek, ezilme seviyesini azaltmak, subkütan büyüme faktörü enjeksiyonları yapmak ve kıkırdak grefti hiyalüronik asit ile örtmek bu konuda yapılan çalışmaların başlıcalarıdır (4-5).

Literatürde TZP'nın kartilaj üzerine etkisini inceleyen birçok çalışma vardır (43-44-45-46-47). Bu çalışmalar daha çok kulak-burun-boğaz, plastik ve rekonstrüktif cerrahi, ortopedi, beyin cerrahisi ve dermatoloji alanındaki araştırmacılar tarafından yapılmıştır. Bu çalışmaların neticesinde; kemik iyileşmesi (43,44) yara iyileşmesi (44), tendon ve kartilaj iyileşmesi (45), korneal iyileşme (46), cilt gençleştirme (47) gibi farklı konularda gayet başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Literatürde kartilaj ve sürvisi üzerine yapılan çalışmalarda en çok tavşan modeli kullanılmıştır (52). Rudderman, tavşanlarda kıkırdak kullanılarak yapılan çalışmalar için 3 aylık takip süresinin insan ömründe bir seneye eşdeğer olduğunu söylemiştir (53). Zalzal ve arkadaşları ise tavşanlarda kıkırdak greft çalışmalarında 2 ay ile 4 ay arasında fark olmadığını ve tavşan ömrü dikkate alınırsa 2 aylık izlem süresinin yeterli olduğunu belirtmişlerdir (54). Biz çalışmamızda tavşanlarda kullandığımız kıkırdakların sürvisi için 1 ay, 2 ay ve en uzun olarak 3 aylık süreleri seçtik.

Tarhan ve ark.'nın 2008 yılında tavşanlar üzerinde greft materyallerinin (kıkırdak greft, yağ dokusu, fasya, deri grefti ve alloplastik materyal olan Alloderm) karşılaştırılmasına dayanan, ideal greft materyalini tespit etmeyi amaçladıkları çalışmışlarında en ideal greft materyali olarak kıkırdak grefti bulmuşlardır (55). Biz de bu nedenle deneysel hayvan çalışmamızda TZP ve PDS plate etkinliğini araştırmak için kıkırdak grefti tercih ettik.

Literatürde kartilaj ve rejenerasyonu üzerine yapılan çalışmalardaki en önemli tartışma konularından biri ise greft materyal olarak kullanılacak olan kıkırdak üzerindeki perikondriumun soyulup soyulmamasıdır. Yapılan çalışmaların büyük

kısımında perikondrium kartilaj greft üzerinden soyulmuştur (54-55-56). Can ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada kartilajın perikondrium üzerinden soyulmayıp bırakılması sonucunda greft materyal etrafında ossifikasyon geliştiğini gözlemlemişlerdir (56). Biz de çalışmamızda kartilaj perikondriumunu her iki tarafta soyduktan sonra kullandık.

TZP'nın kıkırdak rejenerasyonu üzerine etkisi birçok araştırmacı tarafından araştırılmıştır (17-57-58). Literatürde yapılan son çalışmaların birkaçında ise TZP'nın eklem kıkırdakları, sinoviyositler ve menisküs hücreleri üzerindeki proliferatif etkileri araştırılmıştır (57-58). TZP ile tedavi edilen femoral osteokondral greftlerde kıkırdak rejenerasyonunda artış ve greft dejenerasyonunda azalma bildirilmiştir (57).

Bulam ve ark. tarafından yapılan hayvan modelinde kulak kıkırdağı üzerine subkutanöz olarak uygulanan TZP'nın etkisinin araştırıldığı çalışmada önemli sonuçlar elde edilmiştir. Çalışma sonucunda gruplar arasındaki kartilaj ağırlık kaybı incelendiğinde; istatistiksel olarak anlamlı olmasada TZP kullanılan gruplarda kartilaj ağırlıklarındaki kayıp diğer gruba göre daha az bulunmuştur. Ayrıca TZP kullanımı ile tüm gruplarda histopatolojik kartilaj viabilite skorunda istatistiksel olarak anlamlı olmasada artış olduğunu saptamışlardır (17). Biz çalışmamız sonucunda literatür bilgilerinin aksine TZP'nın kıkırdak rejenerasyonu üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisini saptamadık. TZP kullanılan gruplar ile diğer çalışma grupları kıyaslandığında histopatolojik kartilaj viabilite skorunda istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmedi. Sonuçlar incelendiğinde 1. ve 3. ayda TZP kullanılan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı olmasada histopatolojik kartilaj viabilite skorundanda artış saptanmışken 2. ayda ise TZP kullanımı sonrası histopatolojik kartilaj viabilite skorunda düşüş saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı değerler elde edememizde muhtemelen gruplardaki tavşan sayısının az olmasının etkili olabileceğini düşündük. Gruplardaki deney hayvanı sayısı etik kurul başvurusu sonucunda 5 olarak belirlenmiştir. Daha sonraki çalışmalarda grup sayısı ve zaman dilimleri azaltılarak gruplardaki deney hayvanı sayısı artırılabilir. Çalışma grupları içerisindeki deney hayvan sayısı artırılarak yapılacak yeni çalışmalarda farklı ve istatistiksel olarak anlamlı değerler elde edilebilebileceğini düşünmekteyiz.

Literatürde PDS plate ile ilgili birçok farklı çalışma yapılmıştır (6-7-10-11). Bu çalışmalara bakıldığında çalışmaların ağırlıklı olarak PDS plate'in septoplasti/septorinoplasti operasyonlarında kıkırdak yapıya sağladığı destek ve stabilite üzerine yoğunlaştığı görülmektedir. Çalışmaların daha az bir kısmı ise PDS plate kullanımı ile kıkırdak/kartilaj histopatolojisindeki değişimi incelemişlerdir.

Boenisch ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kıkırdak greft ile birlikte PDS plate kullanıldığında; PDS plate'in rejenerasyon sürecinde geçici bir tabaka görevi görerek kartilaj rejenerasyonunu arttırdığı belirtilmiştir. Ayrıca ezilmiş kartilajların rejenerasyon sonucunda daha matur hale geldiğini ve neredeyse orijinal kartilaja benzer dönüşüm olduğunu saptamışlardır (10). Çalışma sonucunda PDS plate'in tamamen rezorpsiyonu dolayısı ile herhangi bir yabancı cisim reaksiyonu ya da enfektif bir süreç yaşamadıklarını raporlamışlardır.

Boenisch ve arkadaşları yaptığı bir diğer çalışmada ise PDS plate kullanımı ile sekonder deviasyon oranının azaldığını ve uzun dönem stabilizasyonun arttığını saptamışlardır. PDS plate kullanımına bağlı erken dönemde inflamatuvar reaksiyon, kanama, septal apse ya da nekroz; uzun dönemde ise implantın reddi, septal perforasyon ya da septum mukozasında kalınlaşma gibi komplikasyonlar ile karşılaşmadıklarını belirtmişlerdir (11).

Fuller ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptıkları bir çalışmada ise PDS plate'in septal kartilajı ve L-strut'u desteklemek için etkili bir materyal olduğu ortaya konmuştur (59). Otolog kaburga kıkırdağı yerine sert destek için PDS plate kullanılarak; hasta morbiditesinin düşürüldüğü, cerrahi skarların azaltıldığı, ameliyat süresinin kısaltıldığı raporlanmıştır. PDS plate kullanımı sonrası herhangi bir yabancı cisim reaksiyonu ya da septal apse benzeri bir inflamatuvar süreç yaşamadıklarını bildirilmişlerdir. Ayrıca pediatrik hasta grubunda ise PDS plate kullanılarak daha az kartilaj rezeksiyonu yapıldığı raporlanmıştır.

Dayan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PDS plate'in septoplasti/septorinoplasti operasyonlarında kullanılması ile kıkırdak yapıya sağladığı destek ve stabilite üzerine önemli sonuçlar elde edilmiştir (6). 0.25 mm'lik PDS plate'in endonasal septorinoplasti operasyonunda kaudal septal ekstansiyon grefti ile birlikte kullanılması ile uzun dönem stabilitenin arttığı belirtilmiştir. PDS plate

kullanımı ile endonasal cerrahide septal ekstansiyon greftlerinin yerleştirilmesi esnasında ortaya çıkan teknik zorlukların daha kolay aşıldığı raporlanmıştır. PDS plate kullanımı ile uzun dönem takiplerde tip projeksiyonunda stabilitenin arttığı ve bunun yanında uzun dönemde oluşabilecek varyasyonların ise azaldığı belirtilmiştir. Çalışma sonucunda PDS plate'in bu başarısının yanında morbitideyi arttırmadığı raporlanmıştır.

Literatür incelendiğinde PDS plate üzerine yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda PDS plate; etkin ve güvenilir bulunmuştur (6-7-10-11). Son yıllarda yapılan birkaç çalışmada ise PDS plate'in güvenilirliği ile ilgili literatür bilgilerinden farklı sonuçlar elde edilmiştir (60-61). Wang ve ark.'nın 3 vakalık olgu sunumunda; PDS plate kullandıkları hastalarda post operatif dönemde septumda kıkırdak kaybı gerçekleştiği ve buna bağlı olarak semer burun deformitesinin ortaya çıktığı raporlanmıştır (60). Biz çalışmamız sonucunda PDS plate kullanımının kartilaj rejenerasyonu üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisini saptamadık. Veriler incelendiğinde PDS plate kullanımı ile yeni oluşan kartilajda histopatolojik kartilaj viabilite skorunun artmadığı tam tersi azaldığını saptadık. Histopatolojik kartilaj viabilite skoru istatistiksel analizi sonucunda 1. ayda kartilaj+TZP ve kartilaj+TZP+PDS kullanılan gruplar arasında anlamlı derecede fark elde edildi. Her iki grup karşılaştırıldığında PDS plate kullanımı sonrası histopatolojik kartilaj viabilite skorunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşme olduğu saptandı. PDS plate kullanımı ile beraber periferel kondrosit proliferasyonu incelendiğinde ise 3.ay sonunda periferel kondrosit proliferasyonunun istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığını tespit ettik. PDS plate kullanımı ile kondrosit nükleus kaybı arasındaki ilişki incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşamadık. Elde ettiğimiz bu sonuçlar literatürdeki PDS plate'in güvenilirliği ile ilgili yapılan son çalışmaların sonuçları ile uyumludur (60-61). Biz çalışmamızın PDS plate'in kartilaj rejenerasyonu üzerine etkinliği ve güvenilirliği açısından literatüre yeni bir bakış açısı kazandıracağını düşünmekteyiz.

Çalışmamız sonucunda PDS plate kullanılan grupları incelediğimizde önemli sonuçlar elde ettik. PDS plate kullanılan gruplarda makroskopik olarak ciddi değişiklikler mevcuttu. PDS plate kullanılan gruplarda kartilaj greftlerin şekil

değiştirdiğini, bazı kırık greftlerin kendi üstüne katlandığını ve kartilajda dejeneratif değişikliklerin meydana geldiğini saptadık. Fiziksel ölçüm başlığında; 1.aydaki 20 spesmenin 1 tanesi, 2 aydaki 20 spesmenin 1 tanesi ve 3 aydaki 20 spesmenin yine 1 tanesi olmak üzere toplamda 3 spesmen kartilajın deformasyonu ve şekil değişikliği sebebiyle patoloji tarafından değerlendirilemedi. Bir PDS plate içeren greft materyali çıkartılırken ise greftin cilt altıyla bütünleştiğini neredeyse ciltten çıkacağını gözlemledik. Tüm kartilaj greftlerin ekimi sırasında aynı cerrahi basamaklar ve aynı teknikler kullanılmasına rağmen 3 kartilaj greftte deformasyon ve şekil değişiklikleri meydana geldi. PDS plate ile ilgili bu gözlemlerimizin muhtemelen sebebi PDS plate'e karşı gerçekleşen yabancı cisim reaksiyonu ve buna sekonder gelişen fibrozise bağlı idi. Histopatolojik inceleme sonrası ortaya çıkan sonuçlar bu gözlemimiz ile uyumluydu. PDS plate kullanılan gruplarda tüm aylarda diğer gruplara kıyasla büyük oranda yabancı cisim reaksiyonu artmış idi. Bununla beraber PDS plate kullanılan gruplarda fibrozis oranında da artış mevcuttu. Gruplar arasındaki kıyaslamada; 1. ve 3. aydaki PDS plate kullanılan gruplarda diğer gruplara kıyasla fibrozis oranında istatistiksel olarak anlamlı derecede artış saptadık. PDS plate kullanımı sonrası yabancı cisim reaksiyonu ve fibroziste artış saptamamıza rağmen PDS plate ve inflamasyon şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Elde ettiğimiz bu sonuçlar literatüre PDS plate kullanımı sonrası oluşan yabancı cisim reaksiyonu ve fibrozis gelişimi ile ilgili önemli bir veri sunmuştur.

Çalışmamızda kırık rejenerasyonunu ve kırık greftler arasındaki boşluğun ne ölçüde kapandığının gözlemlenmesi adına literatürde daha önceden denenmemiş bir uygulama yaptık. Kırık greftlerdeki rejenerasyonun ve fiziksel değişikliğin değerlendirilmesinde standardizasyonu sağlamak adına, kartilajları 10 mm'lik punch biyopsi kalemleri ile eşit hale getirdik. Ardından eşit boyutlara getirilmiş kartilajların tam ortalarına 3 mm lik punch biyopsi kalemi ile delik açtık. Ortası perfore birbirine eşit boyutlarda standartize edilmiş kartilajlar oluşturuldu. Bu sayede kırık greftlerin çalışma süreleri sonunda ortasındaki boşlukların ne kadarının dolduğu saptandı. Kırık greft materyalleri 1., 2. ve 3.ay sonunda ceplerden çıkartılırken makroskopik olarak önemli gözlemlerimiz oldu. TZP kullanılan gruplarda greftlerin ortasındaki 3 mm'lik boşluk tüm aylarda diğer gruplara göre büyük oranda doluydu. TZP kullanılan gruplardaki preparatların birçoğunda

greftin ortasındaki boşluk tamamen ve arkası gözükmeyecek şekilde kapanmıştı. Bu makroskopik subjektif gözlemimizi histopatolojik çalışma parametrelerinden biri olan fiziksel ölçüm başlığında da inceledik. Makroskopik gözlemlerimizde TZP kullanılan gruplarda kartilaj rejenerasyonu üzerine pozitif etki gözlemlensede istatistiksel sonuçlar incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmedi. Bu sonucu; çalışma öncesi hazırlanan greft materyallerin standartize edilmesine rağmen çalışma sonunda fiziksel ölçüm incelemesinde greft materyalden elde edilen kesitlerin standartize edilememesine bağladık. Histopatolojik inceleme sırasında kartilaj greftlerin tam orta noktasından kesit alınması hedeflensede, elde edilen kesitlerin preparatların üst kısmından veya alt kısmından alınmış olabileceğini düşündük. Çünkü preparatların histopatolojik incelemelerinde alınan kesitin kıkırdak rejenerasyon oranı her yerde aynı değildi. Kıkırdak rejenerasyonun kesitlerin tüm seviyelerinde homojen ve aynı oranda olmamasının bu sonuçların elde edilmesinde önemli bir etken olduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde yapılan daha önceki çalışmalarda PDS plate'in yaklaşık 2-3 ay intakt kaldığı ve 5 ayda tamamen rezorbe olduğu bildirilmiştir (10-11-62). Bu süre boyunca PDS plate'in geçici bir tabaka görevi görerek kartilaj rejenerasyonuna destek olduğu kabul edilmiştir. Boenisch ve ark. yaptığı çalışmada; PDS plate'in yaklaşık 10 hafta vücutta intakt şekilde kaldığını tamamen absorbe olmasının ise yaklaşık 5 ayı bulduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise PDS plate' in rezorpsiyon süresi ile ilgili literatürden farklı sonuçlar elde edildi. PDS plate spesmenlerin büyük kısmında makroskopik olarak 2. ayda neredeyse tamamen rezorbe olmuştu. Çalışmamızda bu sürenin farklı çıkmasına sebep olabilecek literatürden farklı bir uygulama yapılmamıştır. Çalışmanın tüm aşamaları steril şartlar altında gerçekleştirilmiş ve post-op dönemde tüm deney hayvanlarına antibiyotik profilaksisi uygulanmıştır. Literatür incelendiğinde hem insan hem de deneysel hayvan çalışmalarında PDS plate kullanılmış ve bu çalışmaların hiçbirinde PDS plate'in rezorpsiyon süresi ile ilgili farklı bir bilgi raporlanmamıştır (10-11-62). Bu çalışmalarda PDS plate insan veya deneysel hayvan çalışmalarında vücudun birçok farklı yerinde kullanılmıştı. Kafatasında, septumda veya subperiostal olarak yerleştirilen çalışmaların hiçbirinde PDS plate'in rezorpsiyon süresi ile ilgili farklı bir bilgiye rastlamadık (7-8-9-10-11-62). PDS plate'in rezorpsiyon süresinin literatürden daha kısa

bulmamızın muhtemel sebebini; PDS plate'e karşı gerçekleşen şiddetli yabancı cisim reaksiyonu ve buna sekonder gelişen fibrozise bağlı olabileceğini düşündük. Histopatolojik inceleme sonrası ortaya çıkan sonuçlar bu gözlemimiz ile uyumluydu. PDS plate kullanılan gruplarda tüm aylarda diğer gruplara kıyasla büyük oranda yabancı cisim reaksiyonu artmış idi. Bununla beraber PDS plate kullanılan gruplarda fibrosis oranında da artış mevcuttu. Doku ile uyumlu implantlarda implantasyon sonrasında sınırlı da olsa yabancı cisim reaksiyonu gelişebilmektedir. Ancak Boenisch ve ark. yaptığı çalışmada PDS plate'e karşı anlamlı derecede yabancı cisim reaksiyonu gözlemlenmemişlerdi. Çalışmamızda PDS plate' e karşı oluşan şiddetli yabancı cisim reaksiyonu sebebiyle PDS plate'in emilim süresi ile ilgili literatürden farklı bir sonuca ulaştığımızı düşünmekteyiz. Çalışmamız PDS plate emilim süresi ile ilgili literatüre farklı bir bilgi sunmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda literatür bilgilerinden yola çıkarak kartilaj greft materyal ile birlikte TZP ve PDS plate kullanımı ile kartilaj rejenerasyonu ve histopatolojik özellikleri üzerine sinerjistik etki olabileceği hipotezini kurmuştuk.

Çalışmamız neticesinde histopatolojik kartilaj viabilite skoru istatistiksel analizi sonucunda sadece 1. ayda kartilaj+TZP ve kartilaj+TZP+PDS kullanılan gruplar arasında anlamlı derecede fark elde edilmiştir. Her iki grup karşılaştırıldığında PDS kullanımı sonrası histopatolojik kartilaj viabilite skorunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşme olduğu saptandı. Periferik kondrosit proliferasyonunun incelenmesinde sadece 3. aydaki karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Sadece kartilaj kullanılan grup ile kartilaj+PDS kullanılan grup kıyaslandığında PDS kullanımı ile 3.ay sonunda periferik kondrosit proliferasyonunun belirgin olarak azaldığı saptanmıştır. Fibrozis varlığı ve şiddeti ve yabancı cisim reaksiyonunun değerlendirilmesinde ise PDS plate kullanımı ile istatistiksel olarak anlamlı derecede artış saptanmıştır. İnflamasyon varlığı, tipi ve şiddeti, kondrosit nükleus kaybı, materyalin fiziksel ölçümü başlıklarında TZP ve PDS plate kullanılan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda TZP kullanılan gruplarda; TZP'nin kartilaj rejenerasyonu üzerine makroskopik olarak olumlu etkisi olduğunu gördük fakat veriler incelendiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bulgular saptayamadık. Elde ettiğimiz sonuç literatürde daha önceden yapılan çalışma sonuçlarından farklı idi. İstatistiksel olarak anlamlı değerler elde edememizde muhtemelen gruplardaki tavşan sayısının az olmasının etkili olabileceğini düşündük. Çalışma grupları içerisindeki tavşan sayıları artırılarak yapılacak yeni çalışmalarda farklı ve istatistiksel olarak anlamlı değerler elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Ayrıca PDS plate kullanılan spesmenlerde makroskopik olarak kırık yapılarında dejenerasyon gözlemlendi. PDS plate içeren spesmenlerde şekil değişikliği ve kartilaj deformasyonu mevcuttu. Bu gözlemimiz sonuçlar incelendiğinde PDS plate kullanılan gruplarda yabancı cisim reaksiyonunun ve fibrozisin istatistiksel olarak

anlamli derecede artmasi ile örtüşmekte idi. Fakat bu sonuçlar bizim çalışma öncesi kurduğumuz hipotezimiz ve literatür bilgileri ile çelişmekteydi. PDS plate kartilajın iyileşme sürecinde geçici bir tabaka oluşturarak destek görevi amacıyla kullanılsada PDS plate kullanılan olgularda yabancı cisim reaksiyonu açısından dikkatli olunmalıdır. Ayrıca PDS plate'in beklenenden erken emilim ihtimali de göz önünde bulundurulmalıdır.

Elde ettiğimiz bu sonuçlar literatüre farklı bilgiler sunmuştur. Bizim sonuçlarımızın daha sonra yapılacak olan çalışmalara ön bilgi verme ve yönlendirme açısından faydalı olacağını ve farklı bir bakış açısı kazandıracağını düşünüyoruz.



KAYNAKLAR

1. Whitaker IS, Karoo RO, Richard O, Spyrou G, Fenton The Birth of Plastic Surgery: The Story of Nasal Reconstruction from the Edwin Smith Papyrus to the Twenty-First Century. *O. Plast Reconstr Surg* 2007; 120:327-336.
2. Ortiz-Monasterio F, Olmedo. A. Reconstruction of Major Nasal Defects *Clin Plast Surg* 1981; 8: 565-572.
3. Koç, C., Kulak burun boğaz hastalıkları ve baş-boyun cerrahisi. 2013: Güneş Tıp Kitabevleri.
4. Kim HK, Chu LS, Kim JW, et al. The viability of diced cartilage grafts Wrapped in autogenous fascia and AlloDerm (in a rabbit model). *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2011;64:e193–e200
5. Temiz A, Kazıkdas KC, Ergur B, et al. Esterified hyaluronic acid improves cartilage viability in experimental tracheal reconstruction with an auricular graft. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143:772–778
6. Steven H. Dayan, MD; Nazanin Ashourian, PhD Polydioxanone Absorbable Plate for Cartilaginous Grafting in Endonasal Rhinoplasty A Randomized Clinical Trial *Jama Facial Plast Surg.*2016;18(1):47-53.
7. Boenisch M, Mink A. Clinical and histological results of septoplasty with a resorbable implant. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126:1373-1377
8. Tan L, Yu X,Wan P, Yang K. Biodegradable materials for bone repairs: a review. *J Mater Sci Technol.* 2013;29(6):503-513.
9. Hollinger JO, Battistone GC. Biodegradable bone repair materials: synthetic polymers and ceramics. *Clin Orthop Relat Res.* 1986;(207):290-305.
10. Miriam Boenisch, MD; Hajas Tama' s, MD; Gilbert J. Nolst Trenite', MD, PhD Influence of Polydioxanone Foil on Growing Septal Cartilage After

Surgery in an Animal Model New Aspects of Cartilage Healing and Regeneration (Preliminary Results) *Arch Facial Plast Surg.* 2003;5:316-319

11. Miriam Boenisch, MD, PhD; Gilbert J. Nolst Trenite, MD, PhD Reconstruction of the Nasal Septum Using Polydioxanone Plate, *Arch Facial Plast Surg.* 2010;12(1):4-10
12. Akeda K, An HS, Okuma M, et al. Platelet-rich plasma stimulates porcine articular chondrocyte proliferation and matrix biosynthesis. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14: 1272–1280
13. Gaissmaier C, Fritz J, Krackhardt T, et al. Effect of human platelet supernatant on proliferation and matrix synthesis of human articular chondrocytes in monolayer and three-dimensional alginate cultures. *Biomaterials* 2005;26:1953–1960
14. Awad HA, Halvorsen YD, Gimble JM, Guilak F. Effects of transforming growth factor beta1 and dexamethasone on the growth and chondrogenic differentiation of adipose-derived stromal cells. *Tissue Eng* 2003;9:1301
15. .Ansar MM, Esfandiariy E, Mardani M, Hashemibeni B, Zarkesh-Esfahani SH, Hatef M, et al. A comparative study of aggrecan synthesis between natural articular chondrocytes and differentiated chondrocytes from adipose derived stem cells in 3D culture. *Adv Biomed Res.* 2012;1:24.
16. Sheyn D, Pelled G, Zilberman Y, Talasazan F, Frank JM, Gazit D, et al. Nonvirally engineered porcine adipose tissue-derived stem cells: Use in posterior spinal fusion. *Stem Cells* 2008;26:1056-64.
17. Hakan Bulam, MD, _ Suhan Ayhan, MD, y Guldal Yilmaz, MD, z Billur Sezgin, MD, § Serhat Sibar, MD, y Serhan Tuncer, MD, y Kemal Findikcioglu, MD, y and Osman Latifoglu, MDy The Effect of Subcutaneous Platelet-Rich Plasma Injection on Viability of Auricular Cartilage Grafts. *J Craniofac Surg* 2015;26: 1495–1499

18. Çakır N. Otolaringoloji, Baş ve Boyun Cerrahisi. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri,1999, 153-260
19. Huizing EH, de Groot JAM, Functional Reconstructive Nasal Surgery. Thieme Medical Publishers 2003, Stuttgart Germany; 1-55.
20. Walike JW. Anatomy of the nasal cavities. Otolaryngologic Clinics of North America 1973; 6:3: 609-21.
21. Oneal RM, Beil Jr RJ, Schlesinger J. Surgical anatomy of the nose, Otolaryngol Clin North Am 1999; 32(1): 145-81.
22. Netter, F.H., Atlas of human anatomy. 2010: Elsevier Health Sciences
23. Anderson KJ, Henneberg M, Norris RM. Anatomy of the nasal profile. J Anat 2008; 213(2): 210-6.
24. Akay Mt (1999) Genel Histoloji. Palme Yayıncılık. 4. Baskı. Ankara, 15-20.
25. Eşrefoğlu M. (2009) Genel Histoloji. Medipres Yayıncılık Malatya, 121 123.
26. Özgentaş H.E, Erol Ö.o, Gürsu Hazarlı G.G. (1982-1983) Sekonder Arteriyel Perikondrial Fleplerde Kıkırdak Rejenerasyonu. Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Dergisi; 79, 4-5.
27. Junqueira Lc, Carneiro J. (2009) Temel histoloji Text&Atlas. Nobel Tıp Kitabevi İstanbul 128.
28. Ross Mh, Pawlina W (2011) Histology: A text and atlas: with correlated cell and molecular biology: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health. 6th ed. Philadelphia. 198-216
29. Silver Fh, Glasgold Ai (1995) Cartilage wound healing: an overview. Otolaryngol Clin North Am; 28, 847-64.
30. Bornstein P (1980) Structurally distinct collagen types. Ann Rev Biochem; 49, 958.

31. Uzmanlık Tezi Dr. Serkan Barışkan T.C. Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Adipoz Kökenli Kök Hücre İle Yapay Kıkırdak Gelişiminin İncelenmesi
32. Burget GC, Menick FJ. The Subunit Principle İn Nasal Reconstruction Plast. Reconstr Surg. 1985; 76: 239-248
33. Howard B, Rohrich RJ. Understanding the Nasal Airway: Principles and Practice. Plast Reconstr Surg 2002; 109:1128-1146.
34. Furlan S, Mazzola RF Alessandro Benedetti, a fifteenth century anatomist and surgeon: His role in the history of nasal reconstruction. Plast Reconstr Surg 1995; 96: 739-746
35. García A, Zitzmann N, Watson SP. Analyzing the platelet proteome. Semin Thromb Hemost. 2004 Aug; 30(4): 485-9.
36. Rendu F, Brohard-Bohn B (2001) The platelet release reaction, granules' constituents, secretion and functions. Platelets, 12(5), 261-73.
37. Nurden AT, Nurden P, Sanchez M, Andia I, Anitua E. Platelets and wound healing. Front Biosci. 2008 May 1; 13: 3532-48.
38. Pietrzak WS, Eppley BL. Platelet rich plasma: biology and new technology. J Craniofac Surg. 2005 Nov; 16(6): 1043-54.
39. Mazzucco L, Balbo V, Cattana E, Guaschino R, Borzini P. Not every PRP-gel is born equal. Evaluation of growth factor availability for tissues through four PRP-gel preparations: Fibrinet, Regen PRP-Kit, Plateltex and one manual procedure. Vox Sang. 2009 Aug; 97(2): 110-8.
40. Mehta S, Watson JT. Platelet rich concentrate: basic science and current clinical applications. J Orthop Trauma. 2008 Jul; 22(6): 432-8.

41. Whitman Dh, Berry Rl, Green Dm (1997) Platelet gel, an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac. Surg*; 55(11), 1294-9
42. Borzini P, Mazzucco L, Giampaolo A, Hassan HJ. Platelet gel - the Italian way: a call for procedure standardization and quality control. *Transfus Med*. 2006 Aug; 16(4): 303-4.
43. Garg AK. The use of platelet-rich plasma to enhance the success of bone grafts around dental implants. *Dent Implantol Update* 2000; 11:17-21.
44. Picard F, Hersant B, Bosc R, Meningaud JP. Should we use platelet-rich plasma as an adjunct therapy to treat "acute wounds," "burns," and "laser therapies": A review and a proposal of a quality criteria checklist for further studies. *Wound Repair Regen*. 2015;23:163-70.
45. Sánchez M, Delgado D, Sánchez P, Fiz N. Platelet rich plasma and knee surgery. *Biomed Res Int*. 2014;2014:890630.
46. Alio JL, Rodriguez AE, WróbelDudzińska D. Eye platelet-rich plasma in the treatment of ocular surface disorders. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015; 26:325-32.
47. Yuksel EP, Sahin G, Aydin F, Senturk N. Evaluation of effects of platelet-rich plasma on human facial skin. *J Cosmet Laser Ther*. 2014;16:206-8.
48. Lacci KM, Dardik A. Platelet-rich plasma: support for its use in wound healing. *Yale J Biol Med*. 2010 Mar; 83(1): 1-9.
49. Kazıkdaş, K. C., Ergur, B., Tuğyan, K., Güneli, E., Kaya, D., ve Şahan, M. Viability of crushed and diced cartilage grafts wrapped in oxidized regenerated cellulose and esterified hyaluronic acid: an experimental study. *Laryngoscope*. 2007; 117: 1728.
50. Jin R, Zhang L, Zhang YG. Does platelet-rich plasma enhance the survival of grafted fat? An update review. *Int J Clin Exp Med* 2013; 6: 252-258.

51. Ozcan Cakmak, MD; Sema Bircan, MD; Fuat Buyuklu, MD; Ilhan Tuncer, MD; Teoman Dal, MD; Levent Naci Ozluoglu, MD. Viability of Crushed and Diced Cartilage Grafts A Study in Rabbits. Arch Facial Plast Surg. 2005 Jan-Feb;7(1):21-6.
52. Yılmaz S, Erçöçen AR, Can Z, Yenidünya S, Edalı N, ve 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.
53. Rudderman RH, Guyuron B. ve Mendelsohn G. The fate of fresh and preserved, noncrushed and crushed autogenous cartilage in the rabbit model. Ann. Plast. Surg.1994; 32: 250.
54. Zalzal GH, Cotton RT ve McAdams AJ. Cartilage grafts: present status. Head Neck Surg. 1986; 8: 363.
55. Tarhan E, Çakmak Ö, Özdemir BN, Akdoğan V, Süren D. Comparison of Alloderm, Fat, Fascia, Cartilage and Dermal Grafts in Rabbits. Arch. Facial Plast Surgery, 2008; 10: 187-193.
56. Can Ih, Pergin A, Çakar An, et al. An animal study on cartilage healing using auricular cartilage as a model. Eur. Arch. Otorhinolaryngol 2008; 265: 307-311.
57. Smyth Na, Haleem Am, Murawski Cd, et al. The effect of platelet-rich plasma on autologous osteochondral transplantation: an in vivo rabbit model. J Bone Joint Surg Am 2013;95:2185–2193
58. Kruger JP, Ketzmar AK, Endres M, et al. Human platelet-rich plasma induces chondrogenic differentiation of subchondral progenitor cells in polyglycolic acid-hyaluronan scaffolds. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2014;102:681–692

59. Jennifer C. Fuller, MD; Patricia A. Levesque, BS; Robin W. Lindsay, MD
Polydioxanone Plates Are Safe and Effective for L-Strut Support in Functional
Septorhinoplasty *Laryngoscope*, 127:2725–2730, 2017
60. Wang LL, Frankel AS, Friedman O. Complications of Polydioxanone Foil Use
in Nasal Surgery: A Case Series. *Facial Plast Surg*. 2018 Apr 27.
61. Ryan Gall, BS, Scott Bevans, MD, and Jon Robitschek, MD Postoperative
Nasal Septal Abscess Following Use of 2-Octylcyanoacrylate and
Polydioxanone Plate in Open Septorhinoplasty: A Case Series *Ann Otol Rhinol
Laryngol*. 2017 Oct;126(10):688-692.
62. James SE, Kelly MH. Cartilage recycling in rhinoplasty: polydioxanone foil as
an absorbable biomechanical scaffold. *Plast Reconstr Surg*. 2008;122:254-260.

