



**T.C. MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF CERRAHİ
ANABİLİM DALI**



**YARIK-DUDAK BURNU DEFORMİTESİNDE
YARIK ve SAĞLAM TARAFTAKİ
ALT LATERAL KIKIRDAKLARDA APOPTOZ
(KARŞILAŞTIRMALI KLİNİK ARAŞTIRMA)**

**Dr. Onur GÜRBÜZ
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Emrah ARSLAN**

MERSİN – 2007



**T.C. MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK REKONSTRÜKTİF CERRAHİ
ANABİLİM DALI**



**YARIK-DUDAK BURNU DEFORMİTESİNDE
YARIK ve SAĞLAM TARAFTAKİ
ALT LATERAL KIKIRDAKLARDA APOPTOZ
(KARŞILAŞTIRMALI KLİNİK ARAŞTIRMA)**

**Dr. Onur GÜRBÜZ
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Emrah ARSLAN**

**Bu tez BAP-TF CTB (OG) 2005-4 TU kodlu proje olarak
Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından desteklenmiştir.**

MERSİN – 2007

TEŐEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında her basamakta yardımcı olan, bilimsel eleştirilerini esirgemeyen, hekimlik sanatını örnek aldığım değerli insan ve tez danışmanım hocam Doç. Dr. Emrah Arslan'a, araştırma görevliliğim süresince tüm sorunlarımıza anlayışla yaklaşan bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen, değerli hocalarım Doç. Dr. Ferit Demirkan'a, Doç Dr.Őakir Ünal'a, Yrd. Doç. Dr. Yavuz Başterzi'ye, Yrd. Doç. Dr. Alper Sarı'ya teőekkürü borç bilirim.

Emeği geçen çalışma arkadaşlarım Dr. Necmettin Tütüncü'ye, Dr. Alper Aksoy'a, Dr. Remzi Fırıncioğulları'na, Dr. Volkan Beden'e, Dr. Atilla Fesli'ye ve Dr. Tolga Yener'e teőekkür ederim.

Biyokimyasal incelemeleri ve değerlendirmeleri yapan MEÜ Tıp Fakóltesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Gürbüz Polat'a ve asistan arkadaşım Dr. Özden Baędatoęlu'na,

İstatistiksel analizleri yürüten MEÜ Tıp Fakóltesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Arzu Kanık'a ve asistan arkadaşım Dr. Seval Kul'a,

Poliklinikte birlikte çalıştığım bölüm hemşirelerimizden tezimde medikal çizimleri yapan Yıldız Özfırat'a, Serap Randa'ya teőekkür ederim.

Son olarak da beni sonsuz özveri ile büyüten aileme, sevgisinden güç aldığım sevgili eşime ve oğluma destekleri için sonsuz teőekkürler...

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ ve AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
Embriyolojik Gelişim	9
Patolojik Embriyoloji	10
Alt Lateral Kıkırdakların Anatomik ve Histolojik Yapısı	10
Patolojik Anatomi ve Histoloji	13
Kraniofasyal Yarıkların Sınıflandırılması	18
Görülme sıklığı	19
Etyolojik Faktörler	20
Genetik Faktörler	20
Çevresel Faktörler	20
Yarık Dudak-Burun Deformitesi “CLN” Etyopatogenezi	21
Yarık Dudak-Burun Deformitesi Düzeltilmesi	22
Ameliyat Öncesi Dönem	22
Ameliyatın Zamanı	23
Yarık Dudak-Burun Deformitesinde Uygulanan	
Düzeltilici Cerrahi Girişimler	24
Primer Yarık Dudak Onarımı (Cheiloplasty)	
ile Eş Zamanlı Düzeltilici Cerrahi Girişimler	24
Tamamlayıcı Rinoplastide Uygulanan	
Düzeltilici Cerrahi Girişimler	25
Ameliyat Sonrası Dönem	26
Apoptoz “Apoptosis” Terminolojisi	27
Kaspaz “Caspase” Ailesi	30
Kaspaz İnhibitörleri	30
Bcl-2 Ailesi	31
Ölüm Reseptörleri	32

Kıkırdak Apoptozunun “Chondroptosis” Klasik Apoptozdan Farkı	33
GEREÇ ve YÖNTEMLER	36
Hastalar	36
Etik Kurul Onayı	36
Hasta Grupları Ve Çalışmanın Yapıldığı Ortam	36
Cerrahi Yöntem	37
Örneklerin Saklanması	38
Değerlendirme	39
Apoptoz Tespiti	39
Biyokimyasal Değerlendirme	39
DNA İzolasyonu Aşaması	39
Elektroforez Aşaması	40
İstatistiksel Değerlendirme	41
BULGULAR	42
Biyokimyasal Değerlendirme	42
İstatistiksel Değerlendirme	43
TARTIŞMA	44
SONUÇ ve ÖNERİLER	48
KAYNAKLAR	49
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	55
RESİMLER DİZİNİ	56
ŞEKİLLER DİZİNİ	57
TABLolar DİZİNİ	58

ÖZET

Yarık dudak deformitesi, çocukluk çağının en sık görülen gelişimsel bozukluğudur. Bu çocuklarda, tama yakın görünüm elde edilebilmesi için ardışık cerrahi girişimler yapılmaktadır. Bunlardan burun için yapılan girişimde, yarık taraftaki alt lateral kıkırdağın düzenlenerek sağlam tarafa benzetilmesi amaçlanır. Tanımlanan çok çeşitli girişim şekillerine karşın, halen tamamen geçerli olan ve kabul gören tek bir cerrahi yöntem yoktur. Bu durum, tanımlanan cerrahi yöntemlerden ziyade kıkırdak dokunun genetik veya yapısal özellikleri ile de ilgili olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, yarık ve sağlam taraflardaki kıkırdaklarda programlanmış hücre ölümü (apoptosis) oranlarını değerlendirmektir.

Bu amaçla Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı'na 2005-2007 yılları arasında başvuran yarık dudak-burun deformitesine sahip 12 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastalar, yarık tarafa göre Grup 1 (sol yarık dudak burnu = 8 hasta) ve Grup 2 (sağ yarık dudak burnu = 4 hasta) olarak ikiye ayrıldı. Çalışmada kullanılacak örnekler, alt lateral kıkırdaklardan yapılan eksizyonlar ile elde edildi. Böylece hastada ek morbidite yaratılmadı.

Grup 1'deki hastaların altısında ($6/8 = \%75$), sol alt lateral kıkırdakta apoptoz varlığı tespit edildi, Grup 2'deki hastaların birinde ($1/4 = \%25$) sağ alt lateral kıkırdakta apoptoz tespit edildi. İki sağ yarık dudak burnu deformitesi olan hastada kıkırdak septumda apoptoz tespit edildi. İstatistiksel olarak, Grup 1'de gözlenen apoptoz anlamlı ($p=0.046$), Grup 2 ve septum kıkırdağında ise anlamlı değildi ($p>0.05$). Toplamda yedi hastada ($7/12 = \% 58.333$) yarık olan tarafın alt lateral kıkırdağında apoptoz tespit edildi.

Çalışmamız, ülkemizde sık gözlenen bir doğumsal deformitede görülen yapısal farklılığın temelinde, apoptoz kavramını gündeme getirmektedir. Bu çalışma, hastalarımızın yarısından fazlasında deformite olan tarafta apoptoz varlığını ilk kez göstermesi açısından, bu konuda daha sonra yapılacak çalışmalara ışık tutabilecek bir model çalışma olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Apoptoz, Kıkırdak, Yarık dudak-burnu, Rinoplasti.

ABSTRACT

Apoptosis in Lower Lateral Cartilages in Cleft and Noncleft Side of Cleft Lip Nose Deformity (A comparative Clinical Study)

Cleft palate deformity is the most common developmental disorder seen in newborn, requiring sequential surgical procedures to achieve an almost satisfactory facial harmony. The surgical goal is to have a symmetry in both sides. Despite numerous surgical techniques, none per se fulfils the entire needs. This is mostly related with genetic and structural features of the cartilagenous tissue rather than the described surgical methods. The aim of this study is to evaluate the rate of the apoptosis in both cleft and healthy sides.

Twelve patients with cleft lip nose deformity operated in Mersin University Department of Plastic and Reconstructive Surgery between the years of 2005-2007 were included in this study. Patients were divided into two; as Group 1 (left sided CLN, 8 patients) and group 2 (right sided CLN, 4 patients) according to thier cleft side. Samples to be detected were harvested from cartilage stripes from the lower lateral cartilages. No additional morbidity was given.

In six out of eight patients ($6/8 = 75\%$) in Group 1, and in one out of four patients in Group 2, apoptosis were detected. Besides, in two patients of group 2 apoptosis in septum cartilage was detected. Statistical studies demonstrated that apoptosis rates seen in Group 1 was significantly different ($p=0.046$), whereas it was not significant in group 2 ($p>0.05$), or in septal cartilage ($p>0.05$). In an entire look at the groups, there were 7 patients having apoptosis in the lower lateral cartilages in cleft side ($7/12 = \% 58.333$).

To our knowledge, this is the first study emphasising the impact of apoptosis in cleft lip nose deformity. Further research is required, and this will better illuminate the role of apotosis in this frequently seen congenital deformity. Additionally, this can be thought as a pilot study for the further studies.

Key Words: Apoptosis; Cartilage; Cleft-Lip-Nose deformity; Rhinoplasty

GİRİŞ ve AMAÇ

Burun, insan yüzünün merkezinde bulunduğu için yüz şeklini ve insanın imajını biçimlendiren önemli bir görsel öğedir.

Eski Roma devrinde burun “şeref organı” olarak bilinir; toplum içerisinde burun amputasyonu (rhinokopia) yapılan kimseler, şerefini kaybetmiş insanlar olarak bilinirlerdi. Herodot’un kayıtlarında, Mısırlı rahiplerin büyük burunlu kimseleri bilge kişi olarak değerlendirdiklerini, eski Yunan ve Romalıların heykellerinde uzun burnu güzellik sembolü olarak işledikleri görülmektedir. Toplumların zamanla burna estetik bakış açıları değişmiştir¹.

Yüz gelişiminin büyük kısmı, 4–8. haftalarda gerçekleşerek 10. haftanın sonunda büyük oranda şekillenir. Tek taraflı yarık dudak deformitesi, embriyolojik olarak medial nazal çıkıntı ile lateral nazal çıkıntının birleşmemesinden kaynaklanmaktadır^{2,3,4}.

Yarık dudak hastalarının burun şekil bozukluklarının düzeltilmesi, dudak şekil bozukluğunun düzeltilmesinden daha zordur. Yarık dudağa eşlik eden, yarık dudak burnu olarak tanımlanan bu deformitenin literatürlerde iç ve dış etkenlere bağlı geliştiğini savunan yazarlar bulunmaktadır. Blair, Gillies ve Kilner, McIndoe, Hufmann ve Lierle, Stenström ve Oberg; deformitenin dış etkenlerle şekillendiğini, bu etkenlerin yarık olan orbikularis oris kası ve maksillanın gelişim geriliği olduğunu savunurlar⁵. Diğer yandan deformitenin iç faktörlere bağlı geliştiğini savunan Johnson, Veau, Stark, Avery, Randall ise söz konusu deformiteyi birinci brankial arkten gelişen mezodermal kitlenin embriodaki yetersizliğine bağlarlar⁵. Millard, deformitenin yarık dudak deformitesinin derecesiyle ilgili olduğunu ve multifaktöriyal olarak geliştiğini savunur⁵.

Çalışmamızda temel olarak yarık dudak-burun deformitesindeki alt lateral kıkırdaklar arasında makroskopik olarak gözlenen farklılıkların etyolojisinde apoptozun rolünün olup olmadığı, varsa bunun yaş ile ilgisi, kıkırdak septumdaki deviasyondaki rolü, bu hastalara uygulanacak düzeltici cerrahi girişimlerde alt lateral kıkırdağın greft kaynağı olarak kullanımı ve bu bölgeye greft uygulama prensipleri araştırılmıştır.

Apoptozun yaş ile ilişkisinin tespiti, düzeltici cerrahi müdahalenin yapılacağı zaman hakkında çok değerli bilgiler sunacaktır. Alt lateral

kıkırdaklarda çocuğun gelişimiyle eşzamanlı devam eden apoptozis nedeniyle erken yaşlarda yapılan düzeltici cerrahi müdahalelerin başarısı, uzun vadeli olamayacaktır. Ayrıca kıkırdak septumun rinoplastilerde sıklıkla greft kaynağı olarak kullanılması nedeniyle, yarık dudak burnu deformitesine sahip hastaların septum kıkırdaklarındaki olası apoptoz, yapılacak operasyonun başarısını olumsuz yönde etkileyecektir.

Amacımız, tek taraflı yarık dudak burnu deformitesine sahip hastaların yarık ve sağlam taraf alt lateral kıkırdaklarıyla septum kıkırdaklarında apoptoz varlığını tespit etmek, gözlenen apoptozun hasta yaşı ile ilişkisini araştırmaktır. Böylece, bu hastaların cerrahi girişimlerinin zamanlaması ve kıkırdak dokuyu düzeltici prensipler hakkında bulgular elde edilebilecektir.

GENEL BİLGİLER

Embriyolojik Gelişim

Yüz gelişiminin büyük kısmı 4-8. haftalarda gerçekleşerek 10. haftanın sonunda büyük oranda şekillenir. Brankial arklar, yüz ve farinks gelişimini sağlayan yapılar olup toplam altı adettir. Bunlardan ilk ikisi en gelişmiş olanlardır. Birinci brankial arka mandibuler ark, ikincisine hyoid ark adı verilir. Dördüncü haftanın sonunda ilk üç ark oldukça şekillenmiştir. Brankial arkların biçimlenmesiyle yüz, boyun, nazal kaviteler, ağız, larinks ve farinks gelişir. Birinci brankial ark maksiler ve mandibuler çıkıntılarla kulağın ön kısmının oluşumuna katkıda bulunur^{2,3}. Brankial arkların proksimalinde, ektodermin her iki yanında kabartılar belirir. Bu kabartılara nazal plakot adı verilir ve üzerlerinde medial ve lateral nazal çıkıntılar gelişir. Her iki medial nazal çıkıntının ortasında frontonazal çıkıntı belirir. Nazal plakotun hemen altında mandibuler arkın proksimalinde maksiler çıkıntı belirir. Embriyo otuz günlükken nöral krest hücrelerinin migrasyonu ve medial nazal çıkıntının alt kenarı ile maksiler çıkıntının karmaşık ve karşılıklı etkileşimi olmaktadır. Nazal plakotun birkaç gün içinde rotasyon ve ilerlemesi ile lateral nazal çıkıntı maksiler çıkıntının üzerinden hızla ilerleyerek, medial nazal çıkıntı ile birlikte üst dudak-burun ünitesini oluşturur².

Altıncı haftada nazal plakotların orta kısmının rezorpsiyonuyla nazal çukurlar ve burun boşlukları gelişir. Nazal çukurun derinleşmesi ile nazal kese oluşur. Nazal kese ile ağız boşluğunu oronazal membran ayırmaktadır. Bu membranın delinmesi ile burun ve ağız boşluğu primitif açıklıkta "primitive choanae" birleşir. Başlangıçta primer damakta bulunan bu açıklık, sekonder damağın gelişimi ile arkaya kayarak lateral palatin çıkıntılar ve nazal septumun füzyonu ile en son halini alır. Lateral nazal duvarın her iki tarafta elevasyonu ile yukarı, orta ve alt konkalar gelişir. Her iki nazal boşluğun tavanını ektodermden gelişen olfaktor epitel döşer. Nazal kavitelerin yan duvarındaki divertiküllerden hava sinüsleri gelişir. Maksiler ve ethmoid sinüsler fetal hayatın 3-5. aylarında, sfenoid sinüs doğum sonrası 5. ayda, frontal sinüs ise 5-6. yaşlarda gelişir. Yüz gelişiminde medial nazal çıkıntı, lateral nazal çıkıntı ve maksiler çıkıntılarının birleşimi ile normal bir dudak-damak-burun gelişimi sağlanmış olur³. Altı parçadan oluşan orta yüz bileşkesindeki bir veya birkaç komponentteki hücrel

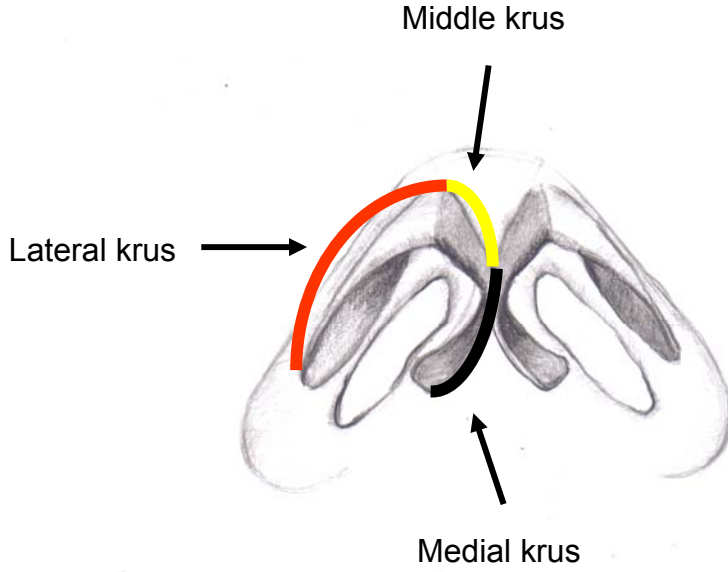
yetersizlik veya kayıp sonucu farklı derecelerde klinik prezentasyonlar gözlenmektedir.

Patolojik Embriyoloji

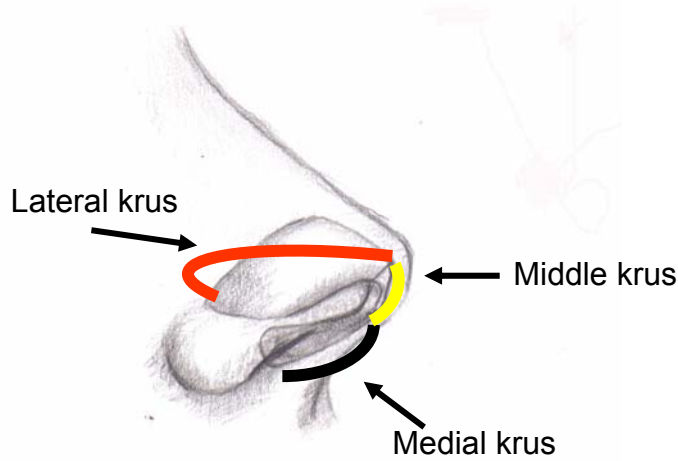
Tek taraflı yarık dudak deformitesi, embriyolojik olarak medial nazal çıkıntı ile maksiller çıkıntının tek tarafta birleşmemesinden kaynaklanmaktadır. Bilateral yarık dudak ise medial nazal çıkıntıların maksiler çıkıntının her iki yanı ile birleşmemesinden kaynaklanır. Lateral nazal ve maksiler çıkıntıların birleşmemesi, oblik fasyal yarıklara neden olmaktadır (Tessier 3 numaralı yarık). Lateralde maksiler ve mandibuler çıkıntılar füzyon yaparak oral komissürü oluşturur. Füzyon eksikliğinde lateral komissür yarığı, makrostomi oluşur (Tessier 7 numaralı yarık). Medial nazal çıkıntıların orta hatta eksik füzyonu ile farklı derecelerde nazal bifidite oluşur. Bu da Tessier 0 numaralı yarık grubuna girer. Mandibuler çıkıntının orta hatta birleşmemesi ile alt dudak ve çenede santral defektler oluşur (Tessier 30 numaralı yarık)³.

Alt Lateral Kıkırdak Anatomik ve Histolojik Yapısı

Sheen⁶; alt lateral kıkırdakların burun tip bölgesinin şeklini belirlediğini, yüzeyi, boyutu ve pozisyonunun farklılıklarının uygulanan cerrahi müdahalenin içeriğini değiştirdiğini söyleyerek konunun önemini vurgulamaktadır. Alar kıkırdaklar üç bölümden oluşur. Medial krus, middle krus ve lateral krus (Şekil 1a ve 1b).



Şekil 1a. Alar kıkırdağın anatomik yapısı (alttan görünüm)

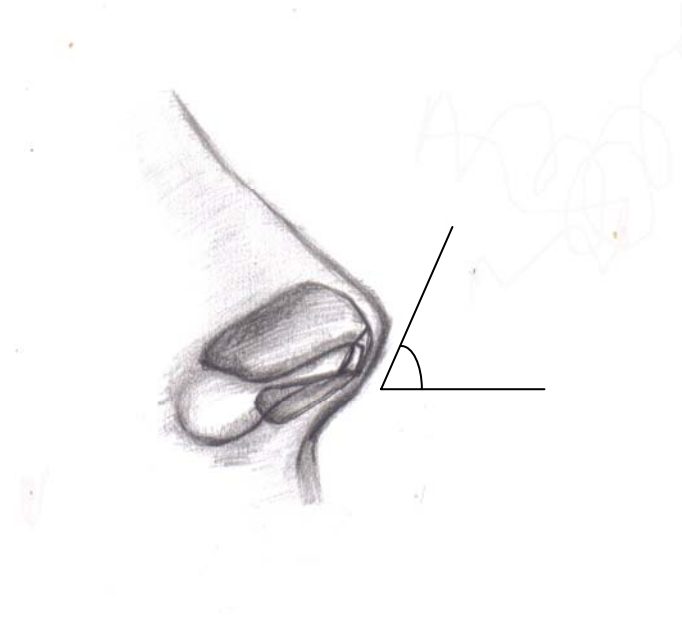


Şekil 1b. Alar kıkırdağın anatomik yapısı (yandan görünüm)

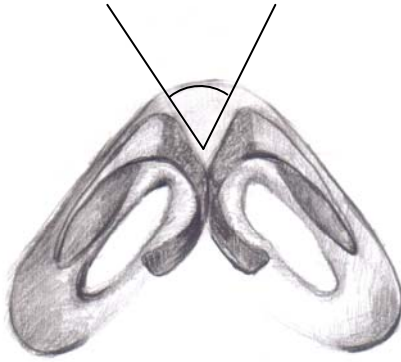
Alt lateral kıkırdağların her biri, lobüler kontur oluşumunda rol sahibidir. Medial kruslar, kolumellanın içindedir, yan yana dururlar ve aralarında gevşek bağ dokusu bulunur. Medial krusun uzunluğu, estetik olarak makul olan 60/40 nostril/lobül oranında olmalıdır.

Middle krus; medial ile lateral krus arasında bir köprüdür. Farklı uzunluk ve açılanma gösterir. Sefalik açılanması kolumella-lobül bileşkesinin rotasyon açısını belirler (Şekil 2a), lateral açılanması bacakların arasındaki açılanmayı

“diverjans açısı” (Şekil 2b) ve bacaklar arası uzaklığı belirler. Rotasyon ve diverjans açılarının ideali 50 – 60 ° olarak kabul edilir⁶ .



Şekil 2a. Alt lateral kıkırdak rotasyon açısı (İdeal açı 50-60 derece)



Şekil 2b. Diverjans açısı (İdeal açı 50-60 derece)

Diverjans açısı arttıkça “boxy tip” burun görünümü oluşur. “Dome” olarak adlandırılan kısmın tarifinde bir uzlaşma olmamakla birlikte alar kıkırdağın en çıkıntılı (projekte) kısmı “dome” olarak adlandırılır. Dome lateral bacak (lateral genu) ile medial bacağın (medial genu, medial crus-middle crus) arasındaki açılma ile şekillenir. Lateral krus, genellikle alar rime paralel seyrederek; posteriora oblik uzanır. Sefalik kısmı, çoğu kez üst lateral kıkırdağın üzerini bir

miktar örter. Lateral krus; hafif dışbükey olmakla birlikte, düzleşmiş hatta içbükey olabilmektedir⁶.

Alt lateral kıkırdaklar, lateral krusları ile priform açıklığın kenarına (apertura priformis) oturmuştur; superiorda üst lateral kıkırdaklarla birleşir. Her iki dome, birbiri ile ilişkilidir. Alt lateral kıkırdağın medial krusları, kaudal septumla "Pitanguy's" dermokartilajinöz ligament ile birleşerek nazal tipe destek olurlar. Lateral krus ile priform apertura arasında fibröz bir bileşke mevcuttur. Alt lateral kıkırdakların "dome"ları arasında tanımlanan interdomal ligament, suspensör ligament ve yoğun irregüler bağ dokusundan oluşan bir birleşim mevcuttur. Medial kruslarla septum arasında gevşek, membranöz bir bağlantı olmakla birlikte, direkt bir ligamentöz bağlantı bulunmamaktadır⁷.

Han⁷ ve arkadaşlarının taze kadavralarda yaptıkları anatomik ve histolojik inceleme sonucunda alt lateral kıkırdak ile üst lateral kıkırdak arasında histolojik kesitlerde düzenli şekilde paralel uzanım gösteren kollojen lifler ile az miktarda dolgu maddesi (ground substance) görülmüştür. İnterdomal ligamentin mikroskopisinde ise bol miktarda düzensiz ground substance ile az miktarda kollojen ve elastik lifler bulunmuştur. Lateral krus ile priform açıklık arasında makroskopik olarak sesamoid kıkırdaklar ve yoğun fibröz doku bulunmaktadır. Mikroskopisinde ise kollojen lifler ve kas dokusundan zengin bir yapı gözlenir.

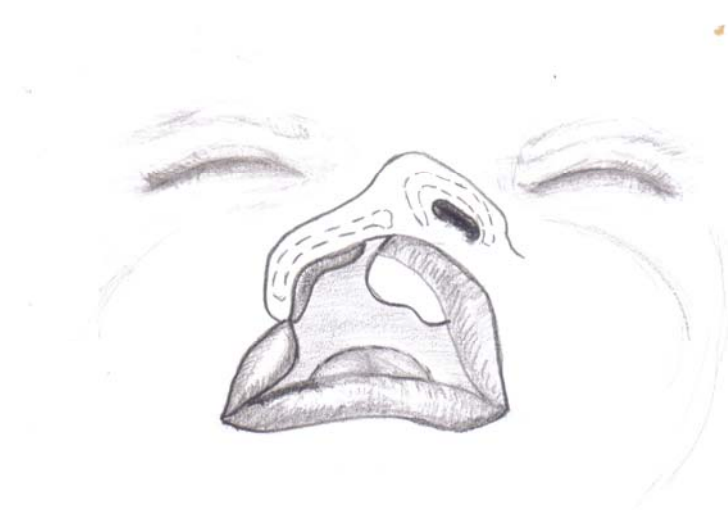
Patel⁸ ve arkadaşlarının kadavralarda yaptıkları anatomik ve histolojik çalışmada lateral krus ile alar-fasyal oluk ilişkisi, histolojik kesitlerle incelenmiş; alar-fasyal oluşun elastik liflerden zengin bir yapı olduğu, liflerin daha çok vertikal seyrettiği, bir kısmının da sagittal seyrettiği tespit edilmiştir. Bu çalışmada alt lateral kıkırdaklar, Gunter'ın diyagramına uygun olarak ölçülmüş ve ortalama kıkırdak ölçüleri tespit edilmiştir. Buna göre lateral krusun uzunluğu 23.5 ± 2.5 mm, lateral krusun en geniş mesafesi 11.7 ± 1.5 mm, lateral dome genişliği 5.7 ± 0.9 mm, lateral kruslar arası mesafe 20.2 ± 3.2 mm olarak ölçülmüştür.

Patolojik Anatomi ve Histoloji

Yarık dudak burnu deformitesi anatomisinin bilinmesi, rekonstrüksiyonda kullanılan birçok farklı tekniğin endikasyonuna karar verilmesi açısından oldukça önemlidir. Yarık dudak burnunun patolojik anatomisini ilk kez 1949'da Huffman ve Lierle⁵ tanımlamıştır.

Tek taraflı yarık dudak-burun deformitesinde yarık taraf kanat laterale yer değiştirmiştir (Şekil 3). Sonuç olarak alar-fasyal açı genişlemiştir. Burun tipi yarık tarafa, septum tabanı sağlam tarafa deviyedir. Sonuç olarak tip belirginliğinin (tip definition) kaybı söz konusudur.

Premaksilla ile lateral maksiler segment arasındaki seviye farkı sonucu burun, basamak şeklindeki maksiler platformun üzerine oturur. Kolumella yarık tarafa kısadır, medial krus daha aşağı yerleşimlidir ve medial ve lateral kruslar arası açı genişlemiştir. Alt lateral kıkırdakta lateral krus basık ve düzleşmiş, nostrile doğru çökmüştür. Nostril, yarık tarafa horizontal yerleşim göstermektedir^{2,4,5,9,10}. Ayrıca yarık taraftaki üst lateral kıkırdak, sağlam taraftakinden daha uzundur ve laterale uzanır¹¹. Millard⁵; bunlara ek olarak alar bazın orta hattan uzaklaşıp düzleştiğini, vestibüler döşemenin deforme ve kısa olduğunu, alar rimin düzensiz ve nostrile sarkan derinin fazla olduğunu belirtmiştir. Bardach ve Cutting⁵, Converse⁵, Johnson ve Longacre⁵, Rees⁵, Farnier⁵, Reynolds ve Horton⁵, Morel-Fatio ve Lallardrie⁵ benzer saptamalarda bulunmuşlardır (Resim 1 ve Resim 2).



Şekil 3. Tek taraflı yarık dudak burnu deformitesi



Resim 1. Dudak onarımı (cheiloplasti) yapılmamış primer tek taraflı yarık dudak burnu deformitesine sahip hasta fotoğrafı (Primer yarık dudak burnu deformitesi)



Resim 2. Cheiloplasti yapılmış, tamamlayıcı rinoplastisi yapılmamış olan tek taraflı yarık dudak burnu deformitesine sahip hasta fotoğrafı (Sekonder yarık dudak burnu deformitesi)

İki taraflı yarık dudak burnu deformitesinde ise nazal tipin geriye yer değişimi (retropozisyonu), yassı burun, oldukça az tip projeksiyonu ve tip

definisyonda kayıp gözlenir (Şekil 4). Premaksiller segmentin projeksiyonu ile burun şekli yakından ilişkilidir. Fazla projeksiyonu olan bir premaksillada kolumellanın o oranda şekli bozulmuştur. Alar tabanlar laterale yer değiştirmiş ve alar-fasyal açılar düzleşmiştir. Alar taban döşemesi yarık nedeniyle yoktur. Medial ve lateral kruslar arası dome açısı genişlemiştir^{5,9,10,11}. (Resim 3)



Şekil 4. İki taraflı yarık dudak burnu deformitesi



Resim 3. Cheiloplasti yapılmamış primer iki taraflı yarık dudak burnu deformitesine sahip hasta fotoğrafı

Literatürlerde, yarık dudak burnu deformitesinde yarık ve sağlam taraf alt lateral kıkırdakların yapısı ilgili iki farklı görüş vardır. Hubli¹¹, alt lateral kıkırdağın yarık tarafta hipoplazik ve kötü kalitede olduğunu, bu hipoplazinin özellikle

medial krus ve dome bölgesinde aşık olarak gözlendiğini belirtmektedir. Li¹² ve arkadaşları, yenidoğan döneminde alt lateral kıkırdaklarda yaptıkları ölçümler sonucunda yarık taraf ile sağlam taraf kıkırdakları arasında uzunluk açısından istatistiksel açıdan anlamlı olmayan bir fark bulmuşlar, ancak alt lateral kıkırdaklarda hipoplazi tespit etmemişlerdir. Yazar, yarık taraf kolumellasının kısalığını medial krusun aşağı yerleşimine bağlamakla birlikte medial krusta kısalık saptamadıklarını vurgulamaktadır. Tek taraflı yarık dudak burnu deformitesinde alar kıkırdakların karşılaştırılmalı anatomik ve histolojik bir çalışmasında yarık ve sağlam taraf alt lateral kıkırdaklarda histolojik farklılık olmadığı ve yarık taraf alt lateral kıkırdakta hipoplazi gözlenmediği belirtilmektedir¹³. 35 hastada yapılan ölçümler sonucunda yarık taraf ve sağlam taraf kıkırdak kalınlıkları interkrural, middle ve distal bölümler için ölçülmüştür. Sonuç olarak kıkırdakların uzunlukları arasında farklılık gözlenmemiş; middle krus bölümünde yarık taraf kıkırdağının sağlam taraftan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde kalın olduğu tespit edilmiş, diğer bölümler arasında bir farklılık gözlenmemiştir.

Bu çalışmada 17 yaş üzerindeki hastaların kıkırdaklarında yarık ve sağlam tarafta çoğalan hücrelerin çekirdek antijen boyanması (proliferating cell nuclear antigen) gözlenmemiş, 17 yaş altı grupta ise yarık ve yarık olmayan taraflar arasında fark olmamakla birlikte çoğalan hücre çekirdek antijen boyanması saptanmıştır¹³. Modolin¹⁴ ve arkadaşlarının 16 tek taraflı yarık dudak burnu hastasında yaptıkları alt lateral kıkırdak karşılaştırmalı histolojik çalışmasında 2 mm kıkırdak örneğindeki kondrosit sayısı ve kıkırdak matriks yoğunluğunu ölçmüşler. Sonucunda kondrosit sayısı ve matriks yoğunluğu açısından sağlam ve yarık taraf alt lateral kıkırdakları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptayamamışlardır.

Sonuçta alt lateral kıkırdaklar arasında yapılan anatomik ve histolojik çalışmalarda henüz tam olarak geçerliliği saptanmış bir uzlaşma bulunmamakla birlikte hipoplazinin olmadığı ve anatomik ölçümlerle yarık taraf alt lateral kıkırdağın sağlam taraftan kısa olmadığı, medial krusun aşağı yerleşiminden dolayı yarık taraf kolumellasının deplase olduğu görüşü ağırlık taşımaktadır.

Kraniofasyal Yarıkların Sınıflandırılması

Bu konuda embriyolojik, anatomik ve morfolojik temele dayandırılan birçok sınıflama bulunmaktadır. Van der Meulen's sınıflaması embriyolojik, Tessier sınıflaması anatomik, American Association of Cleft Palate Rehabilitation (AACPR) patolojik, Karfik embriyolojik ve morfolojik, Veau anatomik, Kernahan ve Stark sınıflaması damak ve dudakın morfolojik özelliklerine göre yapılan sınıflamalardır.

Tessier sınıflaması, tanımlayıcı ve gelişimle ilişkili olması nedeniyle, cerrahlar arasında yaygın olarak kullanılmaktadır. Tessier yarıkları, 0 ile 30 numara arasında sınıflamıştır. Tessier 0, dudak ve burnun orta hat yarığı olup Tessier 1,2 ve 3, Cupid's yayının lateralinde kalan yarık dudak ve damakları içeren yarıkları sınıflar. Tessier 4,5 ve 6, oro-oküler yarıklar olmakla birlikte 6 numaralı yarığın ağız boşluğu ile ilişkisi yoktur. Tessier 7,8 ve 9, lateral yüz yarıkları olup 7 numaralı yarık, ağız boşluğu ile ilgili olabilir. Tessier 30 numaralı yarık ise median mandibuler yarık olarak sınıflanmıştır².

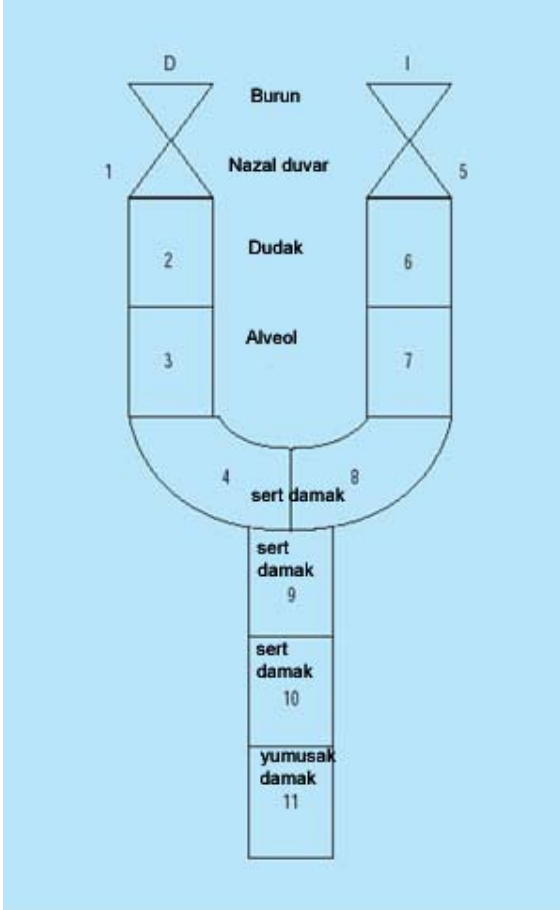
American Association of Cleft Palate Rehabilitation (AACPR) 1962'de Harkins tarafından hazırlanan ve kraniofasyal yarıkları patolojik lokalizasyonuna göre dört grupta toplayan sınıflandırmasında mandibula yarıkları, nazooküler yarıklar, orooküler yarıklar ve oroaural yarıklar yer almaktadır. AACPR, Mandibula yarıkları grubunda; mandibula ve alt dudak yarıkları, nazooküler yarık grubunda; burun kanadı ile medial kantus arası yarıkları, orooküler yarık grubunda; oral kavite ile medial ve lateral kantus arası yarıkları, oroaural yarık grubunda ise oral komissür ile aural tragus arası yarıkları sınıflar. Daha sonra Boo-Chai¹⁵ orooküler yarıkları medial ve lateral kantusa uzanımına göre iki alt gruba ayırmıştır.

Karfik sınıflaması, embriyolojik ve morfolojik temele dayanan ve beş gruba dayanan bir sınıflamadır. Grup A: Rinensefalik malformasyonlar; Grup B: Bir ve ikinci brankial arka ait anomaliler; Grup C: Orbitopalpebral malformasyonlar; Grup D: Kraniosefalik malformasyonlar ve Grup E: Konjenital atipik deformiteler, tümörler, atrofi veya hipertrofiler ile embriyolojik füzyon hattında olmayan oblik yarıklardır¹⁵.

Veau¹⁶ yarıkları dört grupta toplamıştır. Grup 1: Sadece yumuşak damak yarıkları; Grup 2: Yumuşak ve sert damak yarıkları; Grup 3: Tek taraflı yarık dudak ve damak, Grup 4: İki taraflı yarık dudak ve damak. Bu basit sınıflama

primer damak yarıklarını kapsamamaktadır ve inkomplet yarıkları sınıflamamıştır.

1950'lerde yarık dudak ve damağın morfolojik tiplerinin standardize edilmesi amacıyla Kernahan ve Stark² klasifikasyon şeması geliştirmişlerdir (Kernahan striped Y). Şema kolay anlaşılabilir fakat detaylardan yoksundur. (Şekil 5).



Şekil 5. Dudak yarıklarını sınıflandırmada kullanılan “Kernahan striped Y” şeması

Görülme Sıklığı

Yarık dudak burnu görülme sıklığı bilinmemekle birlikte her yarık dudağa bağlı farklı derecelerde yarık dudak burnu deformitesi geliştiği düşünülürse yarık dudak burnu görülme sıklığı, yarık dudak görülme sıklığına paralel seyredir. Uluslararası literatürde dudak-damak yarıklarının, farklı ırklara göre değişmekle birlikte en sık Uzakdoğu ve Kızılderililerde, orta sıklıkta beyaz ırkta, en az da

siyah ırkta gözleendiği bilinmektedir. Bu, yarık dudak ± damak için ‰ 0.2-4.3 arasında, tek başına yarık damak içinse ‰ 0.2-0.83 arasındadır.

Ülkemizde ise, yarık dudak ve damak hastaları ile ilgili güncel görülme sıklığı bilgisine sahip olmamakla birlikte 1996'da Tunçbilek¹⁷ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yarık dudak ve/veya yarık damak görülme sıklığı ‰ 0.95 iken, tek başına yarık damak için ‰ 0.77 olarak bildirilmiştir. Yarık dudak burnu görülme sıklığı ile ilgili olarak ise ülkemizden çıkan bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Dünyada yarık dudak/damak görülme sıklığı Amerikan Kızılderililerinde bin doğumda 3.6, Japonlarda 2.1, Çinlilerde 1.7, beyaz ırkta 1.0, Afrikan-Amerikalılarda 0.3 olarak rapor edilmiştir¹⁶.

Etyolojik Faktörler

Yarık dudak ve damak genetik ilişkisi olmakla birlikte klasik Mendelyen kalıtıma uymaz, multifaktöriyel etkilenmeler sözkonusudur^{2,3,15,16}. Genel popülasyonda ortalama ‰1 olarak görülen yarık dudak-damak, birinci derece akrabalarda 40 kat, ikinci derece akrabalarda 7 kat ve 3. derece akrabalarda 3 kat fazla görülmektedir. Ayrıca malformasyonun şiddeti arttıkça kardeşlerde de görülme sıklığı artmaktadır. Tek taraflı dudak yarığının kardeşte görülme sıklığı % 4'ken, diğer kardeşte bilateral dudak ve damak yarığının görülme sıklığı % 8'e yükselmektedir^{18,19}. Dudak-damak yarıkları heterojen bir malformasyon grubudur.

Genetik Faktörler

Yarık dudak 170'ten fazla sendromda gözlenir. Yarık dudak-damak hastalarının yaklaşık %15'i sendromiktir. 64 otozomal resesif, 35 otozomal dominant ve 6 X resesif kalıtımla geçen sendrom bilinmektedir. Sendromik hastaların %13.6'sı yarık dudak, % 36.8'i yarık dudak-damak ve % 46.7'si yarık damaktır. Sendromik olmayan yarık dudak-damaklarda 1,2,4,6,11,14,17 ve 19. kromozomlardaki mutasyonlar sorumlu olabilmektedir².

Çevresel Faktörler

Annenin alkol kullanımı, orofasyal yarıkları artırmaktadır. Alkol, sendromik ve sendromik olmayan yarıkların ikisini birden artırmaktadır. Ayrıca

sigara içen annelerin yarık dudak-damaklı bebek doğurma oranları sigara içmeyenlere göre iki kat fazla bulunmuştur. Folik asit eksikliği birçok çalışmada yarık dudak-damak gelişimi ile ilgili bulunmuştur. Doğum öncesi başlanan yüksek doz folik asitin (6 mg/gün) hem yarık dudak damaktan hem de nöral tüp kapanma defektlerinden koruduğu bilinmektedir. Düşük sosyoekonomik seviyeye sahip ülkelerde yarık dudak damak insidansının fazla olması, bu deformitenin kötü beslenme ile yakın ilişkisi olduğunu göstermektedir. İlaçlar arasında kortikosteroidler, antikonvülsanlar (fenitoin, valproik asit), retinoik asit (eksikliği ve fazla kullanımı) yarık dudak damak gelişimi ile alakalı bulunmuştur^{2,15,16,19}. Genetik yatkınlığı olan bireylerin çevrenin olumsuz etkilerine maruz kalması ile sinerjist bir etki sonucu sıklık artmaktadır.

Yarık Dudak-Burun Deformitesinin Etyopatogenezi

Yarık dudak-burun deformitesinin morfolojisinde, intrensek ve ekstrensek faktörler söz konusudur¹³. Avery²⁰, çalışmasında yarık tarafta kıkırdak septum gelişiminde gecikme olduğunu ve lateral alar kıkırdağın anterior lateral kanadının gelişiminde eksikliğe neden olduğunu rapor etmiştir. Paten²¹, Avery'nin çalışmasını temel alarak mezodermal hipoplazinin, kıkırdak oluşum kapasitesindeki azalmaya yol açtığını vurgulamıştır. Stark ve Kaplan²², kıkırdak oluşum kapasitesindeki azalmanın ektodermal ve nazal örtüde de azalmaya yol açtığını rapor etmişlerdir. Spira ve arkadaşları²³ ise 1970'lerde yayınladıkları çalışmalarında yarık dudak burnu deformitesinin primer nedeninin alar kıkırdakların lateral krusunun hipoplazisi olduğunu rapor etmişlerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalardan Li¹² ve arkadaşlarının çalışmalarında, Park¹³ ve arkadaşlarının raporlarında, Modolin¹⁴ ve arkadaşlarının çalışmalarında alt lateral kıkırdaklarda yaptıkları ölçümler ve histolojik çalışmalarda hipoplazi tespit edilmemiştir.

Ekstrensek faktörler arasında Huffman ve Lierle alar kıkırdakların asimetric gelişimini anormal çekiştirme kuvvetlerine bağlamışlardır. Stenstrom ve Oberg bu çalışmayı destekleyerek kolumella ile alar base arasındaki farklı gerilim kuvvetlerine bağlı deformite gelişimini savunmuştur. Novoselov¹³ nazal septum altındaki kasların mekanik konum değişikliğinin yarık dudak burnu gelişiminde önemli faktör olduğunu vurgulamıştır. Ekstrensek faktörlerin etkileriyle üst dudak ve nostrildeki kas eksikliği, medial krusun subluksasyonu,

maksiller platformun seviye farkı yaratması ve derecesi ile anormal gerilim kuvvetlerinin etkisi sonucu alt lateral kıkırdağın anormal gelişimi gözlenmektedir.

Yarık Dudak Burnu Deformitesi Düzeltilmesi

Konunun daha iyi anlaşılması ve tedavi girişimlerinin uygulanması amacıyla yarık dudak burnu ile ilgili modeller geliştirilmiştir. Boo-Chai ve Tange²⁴, in tek taraflı yarıklardaki “origami modeli”, Hogan²⁴, in tek taraflı yarıktaki septal deviasyonu açıkladığı “tilted tripod modeli”, Fisher ve Mann²⁴, in anatomik disseksiyon, hasta modeli ve seçilmiş vakaları betimleyen modellerden oluşan dinamik bir model olan üç boyutlu kâğıt modeli gibi modeller geliştirilmiştir. Bu modellerde patolojik anatomi, seçilmiş olgu örnekleri ve düzeltici girişimler üç boyutlu görsel modellerde anlatılmaya çalışılmıştır.

Ameliyat Öncesi Dönem

Önemli bir nokta, bebeklikte cerrahi öncesi uygulanan ortopedik cihazlardır. Yenidoğanın kıkırdakları ilk altı haftada uygulanan kuvvetlerin etkisi ile şekillenebilir. Bu nedenle erken uygulanan nazoalveolar cihazlar, bu kritik zamanda alt lateral kıkırdakların şekillenmesinde etkili olacaktır. Bu dönemde kıkırdak dokusunun şekillendirilebilir nedenlerinden en önemlileri, yenidoğan kıkırdaklarının yüksek oranda hyaluronik asit ve interselüler matrikste yüksek oranda proteoglikan barındırmasıdır. Ayrıca anneden geçen yüksek östrojen seviyesi de hyaluronik asitin artışı ve kıkırdağın şekillendirilebilir olmasına katkıda bulunur. Yüksek olan östrojen seviyesi, doğum sonrası 4-6 hafta içerisinde normal seviyeye düşmektedir²⁵. Ortopedik ortezlerle ön hazırlığı yapılan yarık dudaklarda, burun kıkırdaklarının, kolumellanın, nazal tipin ve lateral nazal duvarın onarımı minimal invaziv müdahaleler ile başarılı bir şekilde yapılabilmektedir.

Modifiye intraoral plak ile cerrahi öncesi nazal yapılanmayı ilk olarak Bennun ve arkadaşları tanımlamışlardır. Daha sonra Amerika'dan Grayson ve arkadaşları²⁶ popülerize etmişlerdir. Bu aperey, bir maksiler plak ile ona bağlı yarık taraf nostrile uzanan çıkıntıdan ibarettir.

Bu uygulamaların sonucunda nazal tip'in yarık olmayan tarafa doğru repozisyonunun bir miktar sağlandığı, kolumellanın düzleştiği, nazal dome'un yüksekliğinin oldukça eşitlendiği görülmektedir.

Ameliyatın Zamanı

Daha önce ilk dudak ameliyatı esnasında burun gelişimini baskılayacağı düşünülerek burna müdahale edilmezken Millard⁵, Berkeley⁵, Skoog ve Randall⁵ gibi bazı cerrahlar yarık dudak burnu deformitesini minimale indirmek amacıyla primer dudak ameliyatı esnasında burna müdahale etmeyi savundular. Bu aşamada yapılanlar; tek taraflı kolumellanın uzatılması, alar kıkırdağa pozisyon verilmesi ve alar tabanın normal yerine çekilmesinden ibaretti. Primer dudak onarımı esnasında müdahale edilen burna yönelik girişime rağmen devam eden deformiteye sekonder yarık dudak burnu deformitesi denmekte ve deformiteyi düzeltme yaşı ile ilgili tartışmalar sürmektedir.

Salzer⁵ 15 yıl izlediği 400 hastada primer yarık dudak onarımında buruna müdahale ettiği hastalarda burun gelişiminin normal olarak izlendiğini ve bunun çocuğun psikososyal gelişimi üzerinde olumlu etki bıraktığını yayınlamıştır.

Reidy⁵, 25 yıllık çalışmasında 800 hastada septuma girişimin erken dönemde yapılabileceğini öne sürmüştür. Buna göre, 7 yaşında yapılan girişim burun gelişimini etkilememektedir. Böylelikle, septuma girişim gereken olgularda daha geç yaşlar beklenmeden cerrahi planlama yapılabileceği fikri ortaya atılmıştır.

Bryd^{28,29} ve arkadaşlarının 1200 hastalık serilerinde dudak onarımı esnasında burna müdahale ile maksimum simetrinin sağlandığı belirtilmektedir. Hastaların takiplerinde burun gelişimlerinin etkilenmediği vurgulanmaktadır.

Hubli¹¹ ve arkadaşları primer yarık dudak onarımı (cheiloplasty) esnasında burna müdahale etmenin, ileride yapılacak olan sekonder yarık dudak burnu deformitesinin düzeltici cerrahisini kolaylaştırdığını savunurlar.

Günümüzde yaygın kabul edilen cerrahi girişimin temel ilkeleri, 3. ay sonunda primer dudak onarımında alt lateral kıkırdağın repozisyonunun sağlanması, gingivoperiostoplasti ile alveol yarığın kapatılması ve dudak devamlılığının yapısal olarak sağlanması iken, ileri yaştaki primer dudak onarımı hastalarında tip bölgesine ve alt lateral kıkırdağlara müdahale tavsiye edilmektedir. Alveoler yarık, erken dönemde yapılan gingivoperiostoplasti ile

çoğu kez düzeltilebilmektedir. Düzelmeyen veya ileri yaşta cerrahisi yapılabilen olgularda ise sıklıkla kemik grefti veya alloplastik maddeler kullanılarak kemik bütünlüğü ve devamlılığı sağlanmalıdır. Bu girişim, mümkünse okul öncesi dönemde yapılmalıdır. Gereken olgularda, osteotomiler tamamlayıcı girişim olarak yapılabilir. Bunun için tavsiye edilen dönem kızlarda 11-12, erkeklerde 14 yaş ve sonrasıdır^{9,23,27,28}. Primer dudak onarımı esnasında burna müdahale edilmesi, ileride gelişecek olan sekonder yarık dudak burnu deformitesinin şiddetini azaltacak ve yapılacak tamamlayıcı rinoplastiyi kolaylaştıracaktır. Böylelikle, kosta kırırdağı veya büyük kemik greftleri gibi ek kaynaklara duyulacak gereksinim azalacaktır²⁹.

Yarık Dudak Burnu Deformitesinde Uygulanan Düzeltici Cerrahi Girişimler

Primer Yarık Dudak Onarımı (Cheiloplasty) ile Eş Zamanlı Uygulanan Düzeltici Cerrahi Girişimler

Yarık dudak burnu deformitesi, çok çeşitli derecelerde etkilenmiş klinik ve anatomik varyasyonlara sahip bir deformite grubudur. Bu nedenle dünyada herkes tarafından kabul edilmiş tek bir düzeltici cerrahi girişim yoktur. Ameliyat çeşitliliği mevcut deformiteye göre değişebilmektedir. İlke olarak, deformitelerin tanımlanması, ve bunların hangi yöntemlerle düzeltileceği planlanmalıdır.

Byrd²⁸ ve arkadaşlarının tariflediği teknik, yarık dudak onarımı ile eş zamanlı buruna müdahaleyi savunmaktadır. Millard rotasyon ilerletme tekniğine göre planlanan dudak onarımı esnasında yarık taraf “perialar” yarım ay şeklindeki insizyonla serbestlenen alt lateral kırırdağı subkutan planda tamamen dekole etmektedirler. Bu serbestlemenin ameliyatın en kritik manevrası olduğunu belirtmektedirler. Onarım prensipleri arasında, yarık taraf alar kanatta yanlış sonlanan dudak kaslarının serbestlenerek, alar kanadın ilerletilerek “nazal spine”a ve karşı taraf “medial footplate”e sütürasyonu ile alar tabanın güçlendirilmesi söz konusudur. “Web mattress suture” ile yarık taraf alt lateral kırırdağın mukozal taraftan lateraldeki yumuşak dokulara dışbükeylik yaratacak vektör yönünde sütürasyonu yapılabilir. Askı sütün tekniklerinden olan Tajima²⁸’nın tariflediği yarık taraf alt lateralin kaudal kenarının yarık olmayan

taraf üst lateral kıkırdak ve septuma sütün ile asılması ile alt lateral kıkırdak şekillendirilmektedir .

Buruna primer cheiloplasti ile eş zamanlı müdahalede tanımlanan birçok tekniğin ortak hedefleri:

- 1- Dudak kas onarımının optimum şekilde sağlanması;
- 2- Alt lateral kıkırdak lateral krusun serbestlenerek medial ve inferior planda pozisyon değişiminin sağlanması, ve cilt örtüsü ile birlikte alar kanat kompleksinin taşınması ;
- 3- Alar kanat mukozal döşemesinin Z-plasti veya flepler ile uzatılması;
- 4- Vestibül tabanının bütünlüğünün sağlanması;
- 5- Yarık taraf alt lateral kıkırdağın dışbükeyliğinin basit sütün teknikleri ile kazandırılması;
- 6- Tip projeksiyonu ve belirginliğinin (“definition”) kazandırılması;
- 7- Kolumellanın uzatılmasıdır.

Bazı yazarlar; erken çocuklukta septuma da müdahale edilebildiğini, bunun gelişimi olumsuz etkilemediğini belirtmektedir^{5,28,29}.

Tamamlayıcı Rinoplastide Uygulanan Düzeltici Cerrahi Girişimler

Hastaların hemen hepsinde nazal septum deviye ve bazılarında dislokedir. Deviasyonun şiddeti, yarıktan etkilenmeye bağlı olarak değişmektedir. Hastaların büyük çoğunluğunda gerek hava yolunun rahatlatılması gerekse burun eğriliğinin düzeltilebilmesi için septoplasti planlanmalıdır. Deviye kısmın eksizyonu ve/veya çizilmesi (scoring), gerekiyorsa septal kıkırdakların greftler ile güçlendirilmesi, nazal valv yetmezliği mevcut ise valv cerrahisi, spreader greftler ve son yıllarda tanımlanan spreader flepler kullanılabilir²⁹. Aşırı eğri septum varsa, total septal rekonstrüksiyon düşünülebilir.

Alt lateral kıkırdaklara planlanacak girişimlerin temeli diğer alt lateral kıkırdak ile simetrinin sağlanmasına yönelik olmalıdır. Bu amaçla dışbükeyliğin sağlanmasına yönelik askı sütürleri, transalar sütürler, transdomal ve interdomal sütürler, kıkırdak greftleri (alar strut greftler, onlay alar greftler, alar kontur greftler gibi), alt lateral kıkırdağın çizilmesi (scoring), sefalik ve kaudal rezeksiyonlar yapılabilir. Deri örtüsüne yapılacak girişimler; lateral alar kanadın medial ve inferiora transpozisyonu, nostril kenarından vestibüle uzanan cilt

kıvrımına müdahale ve mukozaya müdahale (flepler veya Z-plasti ile mukozal gerginliğin aşılması) şeklindedir.

Kolumellaya yönelik müdahaleler ise kıkırdağa müdahale ile medial krusun yarık tarafta resuspansiyonunun sağlanması ve destek olması amacıyla diğer medial krusa tespiti (interkrural sütürler) sağlanabilir. Medial krus ve tip'i güçlendirmek amacıyla medial kruslar arasına yerleştirilen destek greftleri, kolumellar retraksiyonun önlenmesi amacıyla çeşitli greftler (septal extension greft, uzatılmış spreader greft gibi) ile düzgün bir kolumella çatısı oluşturulabilir.

Özellikle bilateral yarıklarda karşılaştığımız önemli bir sorun da kolumella kısalığına katkıda bulunan mukoza ve deri örtüsündeki yetersizliktir. Birçok teknik tanımlanmakla birlikte en sık V-Y ilerletme flebi şeklinde kolumellar uzatma, Bardach'ın tariflediği triangüler flep tekniği ile uzatma, Millard tekniğine uygun yapılan cheiloplasti sonrası burun deformitesinde forked flepler ile kolumellanın uzatılması sıklıkla kullanılır.

Nazal tipe yönelik uygulanan girişimlerde ise tip projeksiyonu ve definisyonunu artırıcı dikiş teknikleri kullanılmaktadır. Bunlardan transdomal sütür ile lateral krustan çalıp medial krusu uzatma, interdomal sütür ile ayrık dudak dome'un yaklaştırılması sayılabilir. Ayrıca medial kruslar arasına yerleştirilen strut greft ile ve tip bölgesine uygulanan çeşitli greftlerle projeksiyon artırılabilir. Tipteki yağlı fibröz dokunun uygun ve sınırlı eksizyonu tipin belirginliğinin artırılmasına yönelik yumuşak doku müdahalesi şeklinde uygulanmaktadır.

Nazal kemiklere yapılan girişimler, hastaya göre değişkenlik gösterir. Birçok yarık dudak burnu hastasında kemik piramitte yetersizlik söz konusudur. Ancak bazı hastalarda kemik yapıda "hump" bulunabilir. Kemik gelişiminin tamamlandığı düşünülen hastalarda uygulanan osteotomiler ile hump eksizyonu ve deviye nazal kemiklerin osteotomisi yapılabilir. Birçok hastada nazal dorsal hacmi artırmaya yönelik girişim yapılmaktadır. Bu amaçla kıkırdak (kostal veya konkal) ve kemik (iliak, kotsal, kalvarial) greftleri, ile alloplastik (high-density porous polyethylene, silikon) greft materyalleri kullanılmaktadır^{10,11,24,27,28,31-36}.

Ameliyat Sonrası Dönem

Ameliyat sonrası dönemde nazal stent uygulanmasının, skar formasyonu nedeniyle oluşacak deformiteyi önlediğini Yeow³⁷ ve arkadaşları göstermiştir.

“Nazal retainer” olarak adlandırılan bu apareyler, genellikle silikon yapıda olup her iki burun deliğine yerleşek şekilde birbirine ara parça ile (kolumellanın şekline ve vestibüle göre) anatomik olarak açığı verilmiş iki tüpten oluşmaktadır. Çeşitli tipleri mevcuttur. Tek taraflı yarıklarda, yarık tarafta kaymasını önleyecek şekilde adeziv silikon ile nazal retainer modifiye edilmiştir. Yuzuriha³⁸ ve arkadaşları tek taraflı yarık dudak burnu deformitesinde kullanımı daha pratik olan tek taraflı nostril retainer geliştirilmiştir. Cerrahi sonrası 6 ay kullanımını önerdikleri tek taraflı silikon retainer ile oldukça başarılı sonuçlar elde ettiklerini ve hastalarca daha konforlu kullanıldığını rapor etmişlerdir.

Apoptoz “Apoptosis” Terminolojisi

Apoptoz programlı hücre ölümü “programmed cell death (PCD)” olarak tanımlanır³⁹⁻⁵⁰. Yaşayan organizmanın yararına hücreyi intihara götüren bu konsept hakkında geniş çalışmalar yapılmıştır. “Medline” da apoptozla ilgili 50.000 makale mevcut olup bunların %80’i son beş yılda yayınlanmıştır⁴⁰. Son otuz yıl içinde nekroz sonucu hücre ölümünün, programlı hücre ölümünden farklı morfolojik özelliklerini Kerr ve Wyllie tanımlamıştır. Kerr³⁹, nekrozda görülen hücresel değişiklikleri, hücresel ödem, hücresel bütünlüğün kaybı ve inflamasyon rehberliğinde hücresel bütünlüğün bozulması olarak tanımlamıştır. Apoptozda görülen değişiklikler ise sitoplazmik büzüşme, hücrenin ve hücre çekirdeğinin yoğunlaşması (condensation), plazma ve çekirdek membranında cepçikler (bleb), organellerde yapısal bozulma ve inflamasyonsuz olarak paketlenmiş hücre artıklarının ortamdaki uzaklaştırılması şeklinde (fagositoz) özetlenmiştir⁴¹.

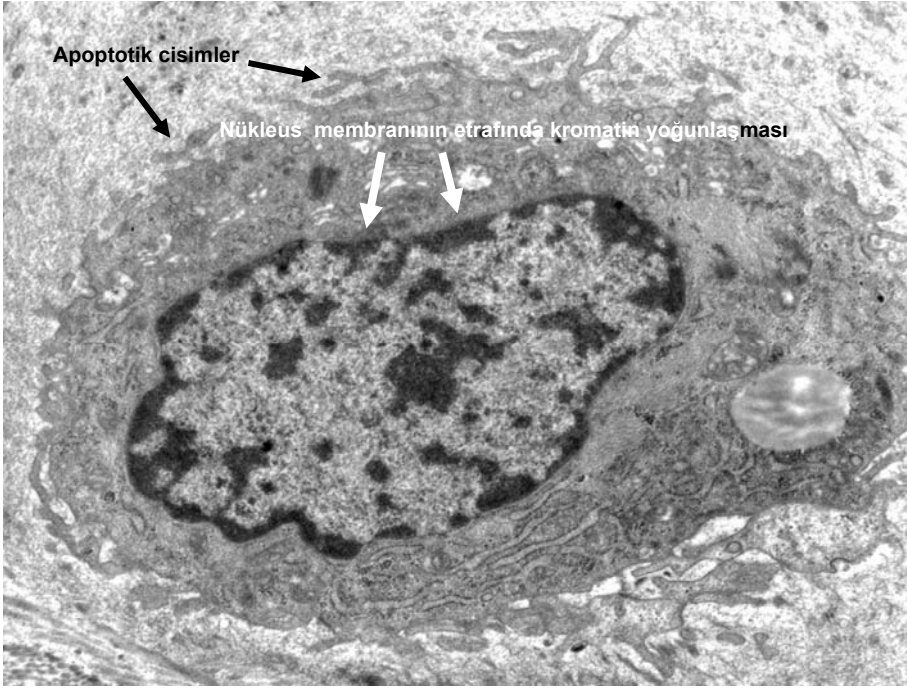
Apoptoz, hasarlanmış hücrelerin ve organizma için tehlike yaratan değişime uğramış hücrelerin organizmadan uzaklaştırılması için fizyolojik bir mekanizmadır. Apoptotik hücreler, organizmanın bazı dokularında ve hücrelerinde sürekli olarak oluşmaktadır ve bu oluşum ömür boyu devam etmektedir. Ölüm ve yeniden yapım, dokularda homeostazisi sağlamak üzere dinamik bir denge halinde süregelir. Çok hücreli organizmaların normal embriyolojik gelişimlerinin sağlanabilmesi için apoptoz gereklidir^{39,40,42-45,51-53}. Bağırsak kriptalarının tabanındaki hücreler 3-4 günde bir kriptanın yüzeyine doğru göç ederek ölür ve bağırsak boşluğuna dökülür. Derideki keratinositler, bazal tabakada oluştuktan sonra stratum korneum’a doğru göç ederler ve en

sonunda deriyi dış etkenlerden koruyan ölü tabaka olan korneum tabakasını oluşturmak üzere ölürlür. Timusta, T lenfositlerin etkisiz olanları ve kendi dokularına karşı reaksiyon verme potansiyeli taşıyanlar kan dolaşımına girmeden önce timusta apoptozla ölürlür. Menstruasyonda uterus iç duvar epiteli ölürek atılırlar. Beyinde sinapların en optimum seviyede sağlanabilmesi için bazı nöronlar gelişim esnasında apoptozisle ölürlür. Ayrıca virüsle enfekte hücreler, kalıcı DNA hasarı oluşmuş hücreler apoptozisle intihar ederler. Alzheimer gibi bazı dejeneratif hastalıklarda, kalp yetmezliğinde ve yaşlanmada apoptozun etkili olduğu; kanser, otoimmün hastalıklar ve gelişimsel hastalıkların bazılarında apoptozun baskılandığı görülmektedir⁴³. Akademik ortamda apoptoz ve apoptozun düzenlenmesi ve klinik uygulamaları hakkında çalışmalar devam etmektedir.

Bir nematod olan *Caenorhabditis elegans*'ın başlangıçta 1090 olan hücre sayısı 131 hücre azalarak hermafrodit formdan yetişkin forma dönüşür. Bu kurtçuk model alınarak yapılan "Genetic Regulation of Organ Development and Programmed Cell Death" isimli organ gelişimi ve apoptoz çalışmaları ile Sydney Brenner, Robert Horwitz ve John Sulston'a 2002 yılında Nobel Tıp Ödülü'nü kazandırmıştır. Kapsamlı genetik analizler sonucu CED-3, CED4, CED-9 ve EGL-1 genlerinin bu süreci düzenlediği tespit edilmiştir. CED-3 ve CED4 proteinleri *C. elegans* hücrelerinin ölümünden, CED-9 ise hücrelerin korunmasından sorumlu bulunmuştur^{40,42}. Bundan sonra üç gen modeli (three-gene model) apoptozun kolay anlaşılabilmesi açısından halen kullanılmaktadır⁴¹. Bu genlerin memelilerdeki homolog genleri bulunmuştur. CED-3 benzeri gen sistein proteaz olan ICE (interleukin-1beta-converting enzyme) kodlar. ICE ilk tanımlanan kaspaz ailesi enzimi olup prokaspaz 1 olarak bilinir. İnterlökin 1 β proinflatuar bir sitokindir. Sonradan diğer sistein proteazlar memelilerde bulunmuştur. Bu proteazlar zincirleme etkiyle substratlarını parçalayarak aspartik asit kalıntıları elde ederler. Bu proteazlar kaspaz'lar "caspases" (cysteinyll aspartate-specific proteases) olarak adlandırılırlar ve memelilerde on dört tanesi tanımlanmıştır^{40,42}. CED-3'ün memelideki homoloğu kaspaz ailesi, CED-4'ün homoloğu Apaf-1, CED-9'un homoloğu ise Bcl-2 ailesi olarak tanımlanabilir⁴⁰.

Apoptoz ile nekroz arasındaki farklara bakacak olursak; nekroz fizyolojik bir ölüm şekli olmamasına rağmen apoptoz fizyolojik ve patolojik koşullarda

oluşabilir. Nekrozda hücre içine aşırı sıvı girişine bağlı şişme (cell swelling) olurken apoptozda hücre küçülmesi (shrinkage) gerçekleşir. Nekrozda kromatin yapısı etkilenmez, apoptozda kromatin nükleus membranının etrafında toplanır (chromatin aggregation) ve yoğunlaşır (chromatin condensation). Nekrotik hücre plazma membran bütünlüğünü kaybeder, hücre içi materyalin hücre dışına çıktığı görülür. Apoptozda ise membran intaktır ve küçük cepçikler oluşur (Resim 4). Nekrotik hücre lisis uğrar; apoptotik hücre, küçük apoptotik cisimlere (apoptotic bodies) parçalanır. Nekrozda hücre içi materyal hücre dışına salındığı için inflamasyon tetiklenir, apoptozda dışı membranla kaplı cisimcikler komşu hücreler veya makrofajlarca fagosite edildiklerinden inflamasyon oluşmaz⁴⁰.



Resim 4. Apoptotik bir hücrenin elektron mikroskopik görüntüsü

Apoptozun en önemli belirteci DNA'nın internükleozomal bölgelerden yaklaşık 180-200 baz çifti veya katları boyutunda parçalar oluşturacak şekilde parçalanmasıdır. Bu durum hücre tipine göre değişir. Apoptoz çok sayıda mediatör tarafından düzenlenir. Bunlar arasında bazı iyonlar (kalsiyum), moleküller (seramid), genler (c-myc), proteinler (p53) ve organeller (mitokondri) örnek verilebilir. Apoptoz boyunca hücre içine kalsiyum girişi olur. Kalsiyum

iyonları endonükleaz aktivasyonunda, doku transglutaminaz aktivasyonunda, gen regülasyonunda, proteazların aktivasyonunda görevlidir.

Kaspaz (Caspase) Ailesi

İlk olarak 1993'te tanımlanan ailenin üyeleri inaktif prekürsör enzim (zimojen) olarak stoplazmada bulunan ve aktif merkezlerinde sistein yer aldığından sistein proteazlar (cysteine proteases) olarak bilinir ve aspartik asite (aspartic acid) spesifiktir. Kaspazlar, apoptoz olayında hiyerarşik bir düzende yer alırlar. Kaspazlar iki grupta incelenir. Başlatıcı kaspazlar; 2, 8, 9, 10 ve büyük olasılıkla 11'dir. Diğer grup ise efektör kaspazlar 3, 6 ve 7'dir. Effektör kaspazlar, kaskatın alt basamaklarında yer alır ve nükleus, stoplazma ve hücre iskeletinde yer alan yapısal ve düzenleyici çok sayıda substrat üzerinde direkt olarak etkilidir. Bundan başka efektör kaspazlar sadece başlatıcı kaspazlarla etkinleşmekle kalmaz, diğer proteazlar olan katepsinler (cathepsins), kalpainler (calpains) ve granzimler (granzymes) ile de etkinleşebilir⁴².

Kaspazlar, dış ve iç hücre ölüm sinyallerine göre farklı şekilde uyarılırlar. Dış uyarı ile kaspaz 8, iç uyarı ile kaspaz 9 aktifleşir. Bu uyarılar; her iki durumda da efektör kaspaz olan prokaspaz 3'ü, kaspaz 3'e dönüştürür. Kaspaz 3, kaspazla etkinleşen deoksiribonükleaz inhibitörünü "ICAD (inhibitor of caspase-activated deoxyribonuclease)" inaktifleştirir ve böylece ICAD'ın bağladığı kaspazla etkinleşen deoksiribonükleaz "CAD (caspase-activated deoxyribonuclease)" serbestleşir. Oligonükleozomal DNA fragmentasyonuna ve apoptoz ile ölüme neden olur. Kaspazlar diğer proteinleri parçalayarak apoptoza özgü değişikliklerin oluşumuna; plazma membranında cepçiklerin oluşumuna, apoptotik cisimlerin oluşumuna, hücresel paketlenme (cellular packaging) oluşumuna, makromolekül sentezinin durması ve hücre yaşam sinyallerinin bitmesine yol açarlar⁴⁰.

Kaspaz İnhibitörleri

Endojen kaspaz inhibitörleri ailesi olan IAP (inhibitors of apoptosis) kaspazları selektif olarak inhibe eder, böylece apoptotik mekanizma durur. Bu inhibitörler birçok malign hücre tarafından aşırı eksprese edilmektedir. Bu inhibitörlerin başlıcaları c-FLIP (FADD-like ICE-inhibitory protein), BAR (bifunctional apoptosis regulator) ve ARC (apoptosis repressor with CARD)

olarak sayılabilir. Bunlardan c-FLIP, kas, lenfoid doku ve testiste kaspaz 8 ve 10'a spesifiktir; BAR, beyinde kaspaz 8'e ve ARC, kalp ve iskelet kasında kaspaz 2 ve 8'e spesifiktir.

Ekzojen kaspaz inhibitörleri (terapötik ajanlar) apoptozun baskılanması gereken birtakım hastalıkların tedavisi amacıyla geliştirilmektedir. Kalp hastalıkları, felçler, nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılması planlanan apoptoz inhibitörlerinin kanser ve otoimmün hastalık geliştirme potansiyelleri unutulmamalıdır. Bu terapötiklerin ortak özellikleri kaspazların aktif enzimatik merkezindeki sisteine kendi keton gruplarıyla kovalent olarak irreversible bağlanması sonucu etkilidirler. Bir kısmı aldehit grubu içerir, aldehitler reversibl olarak bağlanırlar. Kanser ve kemoterapötik direncine karşı spesifik kaspaz aktivatörleri ile ilgili bir çok çalışma mevcut ve devam etmektedir. Bu terapötik maddelerin bir kısmı kaspaz 3'e spesifik etkir, bir kısmı adenoviral vektörlerle yapılan gen tedavilerini içerir. Bu gen tedavileri ile kaspaz 3,6,8 ve 9 hedef alınarak antikanser etkileri araştırılmaktadır. Kaspaz 9 geninin kontrollü aktivasyonu ile tümör spesifik neovasküler hücrelerin apoptozu sonucu anti-anjiyojenik tedavi yaklaşımı tanımlanmış olup araştırma aşamasındadır. Yakın gelecekte apoptoz ile kanser tedavisi, geleneksel tedaviler olan kemoterapi ve radyoterapinin yerini alacaktır. Kaspazları hedef alan ajan ile iyonize radyasyon kombine kullanılabilir. Kaspaz 9'un overekspresyonu ile radyasyonun sinerjistik etkiye glioma invazyonunu inhibe ettiği bilinmektedir⁴².

Bcl-2 Ailesi

Bcl-2 geni ilk kez protoonkogen olarak insan B hücreli folliküler lenfomada t(14;18) translokasyonundan sorumlu olarak tanımlanmıştır. Bcl-2 ailesi üyeleri, proapoptotik ve antiapoptotik fonksiyonlara sahiptirler. Proapoptotik olanlar, sitokrom-c'nin mitokondriden stoplazmaya salınmasını indüklerken antiapoptotikler salınımı baskırlar. Antiapoptotik Bcl-2 üyeleri BH1, BH2, BH3 ve BH4 birimlerinin dördüne de sahip olmakla birlikte proapoptotik Bcl-2 ailesi üyeleri, ilk üçüne veya sadece BH3'e sahiptirler. Bu aile üyeleri kendi aralarında homo veya heterodimerler oluştururlar⁴⁰. Proapoptotik Bcl-2 üyeleri arasında Bax, Bad, Bid, Bim, Bak, Bcl-X_s, antiapoptotik üyeler arasında ise Bcl-2, Bcl-X_L, Mcl-1, Bcl-w bulunur^{40,42}. Bu heterodimerlerden Bcl-2/Bax oranının hematolojik kanserlerle ilişkili olduğu

saptanmıştır. Bcl-2, mitokondri dış zarında bulunur; iyon transportunu düzenler. Bax, sitozolde bulunur; apoptotik uyarı ile mitokondri membranına bağlanır. Burada küçük delikler (pore) oluşturarak selektif iyon permeabilitesini bozar. Sonuçta sitokrom-c ve apoptozis indükleyici faktör olarak bilinen AIF(apoptosis inducing factor) mitokondriden sitozole çıkmasını sağlar. Sitokrom-c, mitokondri iç membranında bulunan bir elektron transport zincir proteini. Sitokrom-c'nin sitoplazmaya salınımı apoptoz sürecine girmiş hücrede geri dönüşümsüz döneme girildiğinin göstergesi olarak kabul edilir. Sitokrom-c, sitoplazmik bir protein olan Apaf-1'e (apoptotic protease activating factor-1) bağlanır ve onu etkinleştirir. Apaf-1, CED-4'ün memelideki homologudur. ATP'nin de katılımı ile apoptozom adı verilen bir kompleks oluşur. Bu kompleks ise inaktif prokaspaz-9'u aktif kaspaz-9'a dönüştürerek kaspaz bağımlı apoptozu başlatır. Ayrıca hücre ölüm reseptörü etkileşimi olduktan sonra Bid tarafından ekstrinsek yol olan kaspaz-8 aktivasyonu gözlenmiştir. Böylece Bcl-2 pro ve antiapoptotik ailesi tarafından apoptoz iç ve dış yolağı aktiveleştirilebilmekte veya inaktifleştirilebilmektedir⁴⁰.

Ölüm Reseptörleri

Apoptozu başlatan nedenler çeşitlidir. Klasik olarak hücre ölüm reseptörleri olarak bilinen Fas (diğer adı Apo-1, CD95), tümör nekroz faktör-reseptörü1 (TNF-R1), DR-3 (Apo-3, WSL-1, TRAMP), DR-4 (TRAIL-R1), DR-5 (TRAIL-R2), DR-6, EDA-R (ectodermal dyslasia receptor), NGF-R'dir. Fas, en çok bilinen hücre ölüm reseptörü olup ilgili ligandları ile etkileşime girmesi sonucu indüklenir. Bu hücre yüzey reseptörleri, membranda bulunur ve TNFR ailesinin üyesidir. Fas ilgili ligandına FasL adı verilir. FasL sitotoksik T lenfositlerde ve doğal öldürücü hücrelerde "natural killer" bulunur. Fas ve TNFR-1 ligandları ile bağlandıklarında ölüm uyarısı almış olduklarından bile seri protein-protein interaksiyonunda bulunarak kendilerine doğal olarak bağlı bulunan ve ölüm bölgeleri (death domain) adı verilen TRADD "TNFR-1 associated death domain" ve FADD (Fas associated death domain) ile interaksiyona girerler. Bu ölüm bölgeleri ise prokaspaz-8'i aktiveleştirerek kaspazların kaskat tarzında aktivasyonuna yol açarlar. Aktif kaspaz 8 ile DISC (death inducing signaling complex) adı verilen multiprotein kompleks oluşturur. Bu kompleks de apoptotik kaskadı başlatır^{40,42,46}.

Alternatif olarak kaskat reseptör bağımsız olarak farklı uyarılarla, kemoterapötik ajanlarla başlatılabilir. Proapoptotik sinyaller çekirdeğe farklı organellerle, mitokondri ile olduğu gibi endoplazmik retikulum, golgi kompleksi ve lizozomlarla da iletilebilir⁴². Metabolik stres yaratan birçok uyarı mitokondri aracılıklı apoptozom oluşumu ile apoptozu indükler.

Kıkırdak Apoptozunun “Chondroptosis” Klasik Apoptozdan Farkı

Birçok çalışma ile kıkırdakta apoptoz *in vivo* ve *in vitro* olarak tespit edilmiştir. Travmanın ve yaşın, eklem kıkırdaklarına yönelik osteoartritli kıkırdak dokusundaki apoptozun tespitine ve farmakoterapötik olarak önlenmesine yönelik *in vitro*, *in vivo* deneysel ve klinik birçok araştırma yapılmıştır^{39,41,45,46,50}. Kondrosit apoptozunun morfolojik özellikleri ile ilgili ilk çalışmaları Swine⁵⁴ ve arkadaşları 1987’de yapmıştır.

Farnum ve Wilsman³⁹, 20-25 yıl önce, domuzda büyüme plağında (growth plate) yoğunlaşmış (condense) hücreler saptayarak bunlara koyu kondrositler (dark chondrocytes) adını vermiş ve kondrositlerin vasküler invazyon öncesinde apoptoz ile öldüğünü gözlemişlerdir.

Farklı uyarılarla, örneğin nitrik oksit “NO” ve Fas sinyali ile kondrosit apoptozu gitmektedir. Ayrıca proinflamatuvar sitokinlerden olan TNF- α (tumor necrosis factor – α) ve IL-1 (interleukin-1) ile kıkırdakta yıpranma gözlenmiştir. TNF- α ile kondrositlerin apoptozu gittiği gözlenmektedir⁴⁶.

Osteokondral allogreftlerdeki kondrositlerin kaybından kondropitoz ve nekrozun sorumlu olduğu bilinmektedir. Robertson ve arkadaşları, gelecekte antiapoptotik mediatörlerin kullanımı ile allogreft yaşayabilirliğinin oldukça uzatılabileceğini belirtmektedirler⁴⁷.

Kondropitozun, Kerr³⁹ ve arkadaşlarının tanımladığı klasik apoptozdan bir takım farklılıkları mevcuttur^{41,54}. Klasik apoptozda hücre genellikle büzüşür ve nükleusta kromatin yoğunlaşır. Oysa kondropitozda kromatin büyük kümeler halinde nükleusta yoğunlaşmaz, küçük kümeler halinde yoğunlaşmış kromatin tanecikleri nükleusun her tarafına dağılmış şekildedir. Kondropitozun klasik apoptozdan ayırt edici diğer bir özelliği ise hücre ölümü esnasında görülen sitoplazmik değişikliklerdir. Kondropitozda endoplazmik retikulum “rER” (rough endoplasmic reticulum) ve golgide genişleme ve artış, otofajik vakuollerde artış,

hücre materyalin hücre dışına çıkışı (extrusion) ve hücre artıklarının dağılması gözlenir.

Normal eklem kıkırdağında golgi ve endoplazmik retikulum sınırlı sayıda ve gelişmemiştir. Klasik apoptozda da bu organeller pek değişmez. Ancak kondropitoz kaskatının erken safhalarında golgi ve rER'de artış gözlenir. Primer lizozomlarının golgiden tomurcuklanarak geliştiği düşünülürse golgi aktivitesindeki artışın primer lizozom miktarında bir artış doğuracağı ve terminal hipertrofik kondrositlerde asit fosfataz (acid phosphatase) aktivitesinde artış yaratacağı fikrini desteklemektedir. Endoplazmik retikulum, membranı hücre içindeki organellerin etrafını kuşatarak sindirilmekten korumaktadır. Bu şekilde hücre materyal belki golginin artışıyla artan lizozomlarca hücre içinde sindirilir.

Kondropitozda otofajik vakuollerin artışı açıkça görülmektedir. İnsan yaşamında otofajik tipte hücre ölümü uzun zamandır bilinmektedir. Otofajik hücre ölümü, tip 2 ölüm olarak sınıflanır ve böcek metamorfozunda ve overyan atrofide gözümüze çarpar. Çevresel etkiler olduğunda otofajik hücre ölümü apoptoza alternatif olabilir. Otofaji lizozomal proteinazlar, özellikle katepsin B (cathepsin B) ve katepsin D (cathepsin D) yardımıyla olur fakat kaspaz içermezler.

Büyüme plağındaki ve osteoartritteki kıkırdak dokuda kondropitotik hücrede yaygın cepçik (bleb) oluşumu veya hücre materyalin lakunaya çıkması (extrusion) açıkça görülmektedir. Bu blebler, apoptotik cisimlerin tomurcuklanmasına benzemeyip daha çok nekrotik hücrelerdekine benzerler.

ER kompartmanları ve otofajik vakuolizasyon ile hücre içinde sindirim ve kalıntı hücre artıklarının ekstraselüler boşluğa salınımı ile kondropitotik süreç sonlanır. Bu apoptotik cisimler matriks vezikülleri olarak kıkırdağın derinlerinde saklanır.

Kondrositin kendini öldürmesi (self destruction) sonucu kıkırdak dokuda yeri boş laküna olarak gözlenir. Osteoartritte bu boşlukların yan taraftaki osteoartritik değişikliğe uğramış kıkırdak tarafından dolduğu bilinmektedir^{39,41}.

Tablo 1'de apoptoz, kondropitoz ve nekroz arasındaki farklılıklar gösterilmektedir.

Tablo 1. Apoptoz, kondropitoz ve nekroz arasındaki farklılıklar

	Klasik apoptoz	Kondropitoz	Nekroz
Nükleus	Kromatinler çevrede yoğunlaşır.	Yaygın yama şeklinde yoğunlaşır.	Nükleer yoğunlaşma (Pyknosis) vardır.
Golgi	Artmaz.	Erken basamakta artar.	Artmaz.
ER	Değişmez.	Artar ve lümeni genişler.	Değişmez.
Otofajik vakuol	Gözlenmez.	Sık görülür.	Değişmez.
Apoptotik blebler	Apoptotik cisimler tomurcuklanır.	Stoplazmik materyal ve veziküller cepçikler oluşturur.	Yaygın cepçikler oluşur.
Son eliminasyon	Apoptotik cisimlerin heterofagositozu	Hücre içeriğinin kendini sindirmesi, son olarak veziküllerin fagositozu	Yaygın parçalanma
Lizozomal enzim salınımı	Yok, lizozomal membranların sağlam olduğu apoptotik cisimler	Yok, sitoplazmik adalar veya otofajik vakuoller mevcut	KontROLSÜZ lizozomal enzim salınımı mevcut
Fonksiyon	İnflamasyonsuz hücre eliminasyonu	Fagositlerin yokluğunda oto-eliminasyon	Kaçınılmaz hücre ölümü ve inflamasyon

Sonuç olarak kondropitoz klasik apoptozdan her ne kadar bir ölçüde farklı olsa da, inflamasyon yaratmadan hücrenin vakuoller ile ölümü açısından büyük benzerlik göstermektedir^{39, 41, 54}.

GEREÇ VE YÖNTEM

HASTALAR

Etik Kurul Onayı

Çalışma, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra (23.12.2005 tarih, 18/07 sayılı onay belgesi) Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılmıştır.

Hasta Grupları ve Çalışmanın Yapıldığı Ortam

Bu klinik çalışmanın tüm aşamaları Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirildi. Çalışma grubuna, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim dalı polikliniğine başvuran yarık dudak burnu deformitesine sahip hastalardan çalışmaya gönüllü olarak katılmak isteyenler alındı. Hasta ve/veya hasta yakınları, yapılacak olan cerrahi girişim hakkında ameliyat öncesi sözlü ve yazılı olarak bilgilendirildi. Her hastadan veya kanuni vasisinden aydınlatılmış ameliyat onam formu alındı. Hastaların anamnezleri alındı, demografik özellikleri kaydedildi. Hastalar ameliyat öncesi tetkiklerle operasyona hazırlandı. Ameliyat öncesi dönemde Anestezi ve Reanimasyon A.D. tarafından değerlendirilen hastalardan genel anestezi almasında sorun olmayanlar ameliyat için servisimize yatırıldı.

Çalışma grubundaki on iki hastanın on biri kadın, biri erkekti. Yaşları 3–47 arasında değişen (ortalaması 17.92 ± 12.064 yıl) hastaların, sekizinde sol yarık dudak burnu deformitesi, (Grup 1), dördünde sağ yarık dudak burnu deformitesi vardı (Grup 2).

Öykülerinde sol yarık dudak burnu deformitesi olan 20 ve 25 yaşlarındaki iki kadın hasta ile sağ yarık dudak burnu deformitesine sahip 47 yaşındaki bir kadın hastanın daha önce rinoplasti ameliyatı geçirdiği öğrenildi. Hastalarımızdan hiçbirisi sendromik olmamakla birlikte yandaş sağlık problemleri de bulunmamaktaydı. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, deformitenin bulunduğu taraf ve daha önce rinoplasti ameliyatı geçiren hastalar Tablo 2'de gösterilmiştir:

Tablo2. Hastaların özellikleri

Deformite	Gruplar	Cinsiyet	Yaş	Burna cerrahi müdahale
Sol yarık dudak burnu	Grup 1	B	20	-
Sol yarık dudak burnu		E	3	-
Sol yarık dudak burnu		B	6	-
Sol yarık dudak burnu		B	25	+
Sol yarık dudak burnu		B	18	-
Sol yarık dudak burnu		B	17	-
Sol yarık dudak burnu		B	7	-
Sol yarık dudak burnu		B	20	+
Sağ yarık dudak burnu	Grup 2	B	26	-
Sağ yarık dudak burnu		B	47	+
Sağ yarık dudak burnu		B	20	-
Sağ yarık dudak burnu		B	6	-

Cerrahi Yöntem

Hastalar genel anestezi altında ameliyat edildi. Yarık dudak burnu deformitesinde esas göze çarpan patolojinin alt lateral kıkırdak ve burun tipinde olması nedeniyle bu bölgeyi daha ayrıntılı değerlendirebilmek için açık teknik tercih edildi. Her ameliyat, hastanın ihtiyacına göre planlanarak yapıldı. Genel olarak septum deviasyonu olanlara septoplasti, kemik yapıda patolojisi olan ve kemik gelişiminin tamamlandığı kabul edilen hastalara gerekli osteotomiler yapıldı. Nazal valv yetmezliği olan hastalara nazal valv cerrahisi açısından gerekli müdahaleler uygulandı. İnternal nazal valv yetmezliği olduğu düşünülen hastalarda üst lateral kıkırdaklar, septum yönünde kendi üzerine katlanarak (spreader flep) septuma suture edildi. Bu işlemle internal nazal valv açısı genişletildi. "Spreader flep"lerin yetersiz kaldığı bazı hastalar ile septumları aşırı deviye olan hastalarda, buna ek olarak "spreader greff"lere ihtiyaç duyuldu.

Tüm hastalarda alt lateral kıkırdaklar gerekli disseksiyonlar yapılarak ortaya kondu. Yarık taraf ve sağlam taraf alt lateral kıkırdaklar arasındaki farklılığın şiddeti hastadan hastaya değişmekle birlikte temel olarak yarık taraf alt lateral kıkırdağın sağlam tarafa oranla lateral yerleşimli ve farklı derecelerde distorsiyone olduğu, dome bölgesinin asimetric olduğu, septumun yarık derecesiyle orantılı olarak deviye, bazı hastalarda maksiller kretten disloke olduğu, bazı hastalarda kemik platformun yarık tarafta hipoplastik olduğu

gözlendi. Alt lateralın etkilenme derecesinin hastanın yarık taraf maksiller platformun deplasmanı ile orantılı olarak değiştiği gözlemlendi.

Rinoplasti ameliyatlarında sık yapılan bir girişim, simetrinin sağlanması amacıyla alt lateral kıkırdakların sefalik kısımlarının uygun şekilde eksizyonudur. Çalışmamız için gerekli olan alt lateral kıkırdak örnekleri uygun şekilde yapılan alt lateral kıkırdak sefalik kısımlarının eksizyonu sonrasında elde edilen kıkırdaklardan sağlandığı için, bu, hastada ek bir morbidite yaratmadı. Hastalarımızda tüm patolojik ögelere müdahale edilerek sağlam taraf ile maksimum simetri sağlanmaya çalışıldı. Burun kanadına yapılan müdahalelerin amacı temel olarak yarık taraf alar bazis'in pozisyonunun değişimi ve resuspansiyonu, tip projeksiyonunun artırılması, yarık taraf alt lateralın düzleşmiş şeklinin değiştirilerek lateral krusa doğal dışbükeyliğin kazandırılması ve desteklenerek kollabe olmasının engellenmesi olmuştur. Bu amaçla septum kıkırdağından, karşı taraf alt lateral kıkırdaktan, kimi hastalarda kostal kıkırdaktan hazırlanan greftler; alar strut greft veya alar kontur greft olarak uygulanarak yarık taraf alt lateral kıkırdak desteklendi ve alar çizgi (alar lining) en iyi şekilde sağlanmaya çalışıldı.

Örneklerin Saklanması

Alınan kıkırdak örnekleri hasta kayıtları yapılarak steril biyokimya tüplerinde -70° 'de derin dondurucuda saklandı.

DEĞERLENDİRME

Apoptoz Tespiti

Alt lateral kırıklardaki apoptozisin tespiti Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı tarafınca yapılmıştır.

Biyokimyasal Değerlendirme

Apoptoz, DNA jel elektroforezinde merdiven basamağı görünümü (ladder patern) saptanmasıyla tespit edilmektedir. Bu amaçla öncelikle DNA izole edilerek jel elektroforezi sonrasında ultraviyole ışık altında görüntüleme ile apoptoz varlığı tespit edilmiştir. Basamak şeklinde gözlenen DNA bantları, apoptozun varlığını gösterirken, bant izlenmeyen örnekler negatif olarak değerlendirilir. İşlemin basamakları :

DNA izolasyonu aşaması

1. Dokular iyice parçalandıktan sonra üzerlerine 50 µl % 0,9 NaCl eklenir ve 37 derecede 30 dakika bekletilir.
2. Üzerlerine 350 µl bağlanmayı sağlayıcı (binding) tampon eklenerek vortekste iyice karıştırılır, ve 15-25 derecede 2 saat inkübe edilir.
3. Pozitif kontrol 400 µl parçalayıcı (lysis) tampon içerisinde çözülür ve 15-25 derecede 10 dakika inkübe edilir.
4. Örneklerin ve pozitif kontrol üzerine 100 µl isopropanol eklenir, vortekste karıştırılır.
5. Karışım her örnek ve pozitif kontrol için ayrı ayrı hazırlanan filtre tüplerine aktarılıp 1 dakika 8000 rpm'de santrifüj edilir. Filtrelerin altındaki tüp boşaltılır.
6. Yıkama (washing) tamponu üzerine 80 ml etanol eklenerek, kullanıma hazırlanır.
7. Filtre tüplerine 500 µl yıkama tamponu eklendi ve 1 dakika 8000 rpm'de santrifüj edilir. Filtrelerin altındaki tüp boşaltılır.
8. Filtre tüplerine tekrar 500 µl yıkama tamponu eklenir ve 1 dakika 8000 rpm'de santrifüj edilir. Filtrelerin altındaki tüp boşaltılmadan yeniden 13000 rpm'de 10 saniye santrifüj edilir. Altındaki tüp atılır.

9. Filtre tüpleri yeni bir ependorf tüpüne alınır ve izolasyona başlamadan önce 70 °C'ye ısıtılmış olan ayırıcı (elution) tamponundan filtre tüpüne 200 µl eklenir. 1 dakika 8000 rpm'de santrifüj edilir. Filtre tüpü atılır.

10. Ayırıcı tampon DNA'nın filtreden çözünmesini sağladığından örnekler ve pozitif kontrol DNA'sı da tampon ile birlikte ependorf tüpüne alınmış olur.

11. Elde edilen DNA hemen kullanılabilir ya da -20 derecede 14 gün saklanır.

Elektroforez Aşaması

1. Önce çalışma için gerekli olan çözeltiler hazırlanır.

a) 10X TBE (Tris–Borat–EDTA) Tamponu

Tris Base (100 g), borik asit (55 g), 0.5 M Na₂ EDTA (40 ml), distile su ile 1lt'ye tamamlanır.

b)Yürütme Tamponu

1X TBE Tamponu (100 ml 10XTBE tamponu, 900 ml distile su ile dilüe edilir.)

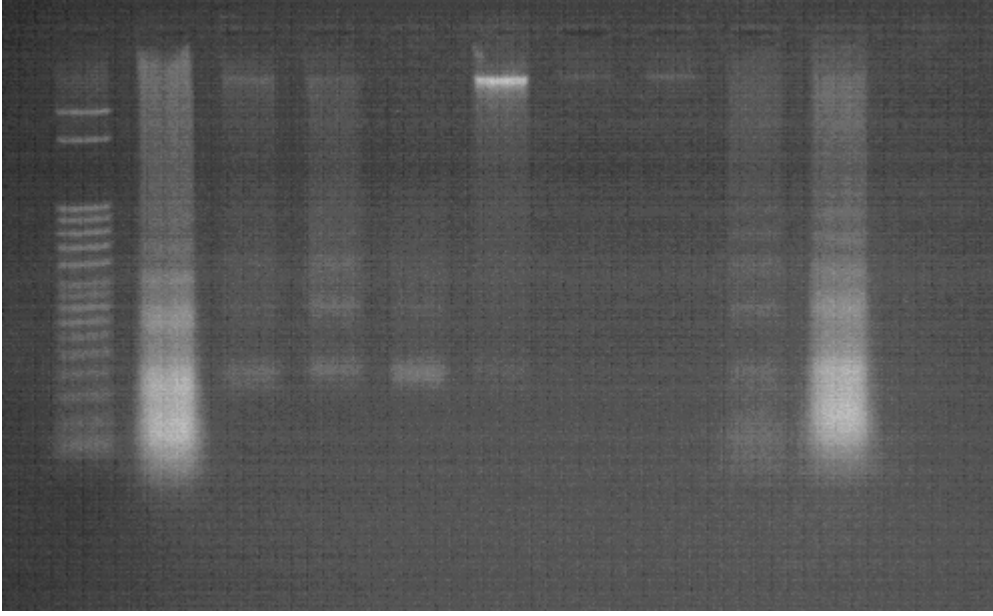
Elektroforez tankının doldurulması ve agaroz jel hazırlanması için kullanılır.

2. Agaroz jel hazırlanması, elektroforez ve UV görüntüleme:

% 1.5'lük agaroz jel hazırlanır. 2,7 g agaroz, 180 ml 1X TBE çözeltisi içerisinde ve mikrodalga fırın yardımıyla homojen ve şeffaf bir görünüm elde edinceye kadar eritilir. Hazırlanan agaroz jel taraklarını eritmeyecek ısıya düşmesini sağlamak için uygun ısıya düşene kadar karıştırılır. Karıştırma esnasında jel içerisinde final konsantrasyonu 0,5 µg/ml olacak şekilde (3 damla/150 ml) Etidyum Bromür (EtBr) eklenir. Jel uygun ısıya düşünce (60 derece) jel kalıbına dökülür ve jel tarakları yerleştirilerek katılaşması beklenir. Yaklaşık yarım saat sonunda jel tamamen katılaşmışta jele gömülü taraklar çıkarılır ve jel elektroforez tankına yerleştirilir. Elektroforez tankının içine yerleştirilen jelin üst kısmı tamamen tampon ile örtülünceye kadar elektroforez tankı, yürütme tamponu ile doldurulur. 15 µl örnek ve pozitif kontrol DNA'ları üzerine 1/6 oranında yükleme tamponu (6X loading dye solution) eklendikten sonra iyice karışması sağlanan örneklerin her biri ve pozitif kontrol otomatik pipet yardımıyla kuyucuklara yüklenir. Elde edilen bantları karşılaştırmak ve

uzunluğunu tespit etmek amacıyla 12 µl 50 bp'lik marker kullanılır. Örneklere 75 voltluk akım uygulanarak 90 dakika yürütülür.

Elde edilen DNA bantları jel görüntüleme sistemi yardımıyla görüntülenir. Basamak şeklinde gözlenen DNA bantları apoptoz varlığını gösterirken bant izlenmeyen örnekler negatif olarak değerlendirilir. Elde edilen görüntü kaydedilerek saklanır (Resim 5).



Resim 5. Apoptozun biyokimyasal olarak DNA agaroz jel elektroforezinde merdiven paterninin "ladder pattern" ultraviyole ışık altında görünümü

İstatistiksel Değerlendirme

Kategorik iki değişkenin düzeyleri arasındaki ilişkinin test edilmesinde kıkare analizi, iki bağımsız oranın karşılaştırılmasında oranlara ait Z testi ve sürekli değişkenler bakımından gruplar arası farklılığın test edilmesinde bağımsız iki grup için t testi kullanılmıştır. Tanıtıcı istatistik olarak oran, ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Analizler SPSS for Windows 10.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Biyokimyasal Değerlendirme

Grup 1'deki hastaların altısında sol alt lateral kıkırdakta apoptoz varlığı tespit edildi, grup 2'deki hastaların birinde sağ alt lateral kıkırdakta apoptoz tespit edildi. İki sağ yarık dudak burnu deformitesi olan hastada kıkırdak septumda apoptoz tespit edildi. Hastalardaki apoptoz sonuçları Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 3. Hastalardaki apoptozis sonuçları

Deformite	Cinsiyet	Yaş	Sol alt lateral kıkırdakta apoptoz varlığı	Sağ alt lateral kıkırdakta apoptoz varlığı	Septal kıkırdakta apoptoz varlığı
Sol yarık dudak burnu	B	20	+	-	-
Sol yarık dudak burnu	E	3	-	-	-
Sol yarık dudak burnu	B	6	+	-	-
Sol yarık dudak burnu	B	25	+	-	-
Sol yarık dudak burnu	B	18	-	-	-
Sol yarık dudak burnu	B	17	+	-	-
Sol yarık dudak burnu	B	7	+	+	-
Sol yarık dudak burnu	B	20	+	-	-
Sağ yarık dudak burnu	B	26	-	-	+
Sağ yarık dudak burnu	B	47	-	-	-
Sağ yarık dudak burnu	B	20	-	-	+
Sağ yarık dudak burnu	B	6	-	+	-

İstatistiksel Değerlendirme

Apoptoz görülen ya da görülmeyen gruplarda yaş değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p=0,254$).

Sol yarık dudak burnu hastalarında sol alt lateral kıkırdakta apoptoz görülmesi ve görülmemesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,046$). Sağ yarık dudak burnu hastalarında sağ alt lateral kıkırdakta apoptoz görülmesi ve görülmemesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,486$). Ayrıca septum kıkırdağında apoptoz görülmesi ile deformite lokalizasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,171$). Tek taraflı yarık dudak burnu hastalarında septum kıkırdağında apoptoz görülmeme oranı, görülme oranına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,003$).

Tüm hastalar ele alındığında alt lateral kıkırdakta apoptoz görülmesi ve görülmemesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,414$).

TARTIŞMA

Burun, insanın imajını biçimlendirmesi açısından önemlidir. Tarih boyunca toplumların “güzellik” anlayışları zamanla değişmiş, farklı etnik gruplarda güzellik farklı biçimde yorumlanmıştır. Günümüz toplumunda farklı ırklarda, farklı güzellik yargıları olmakla birlikte estetik olarak belirli normlar oluşmuş olup, plastik cerrahlar burun, meme, yüz oranları ve genel vücut imajı için birçok literatürde belirli ölçüleri yayınlamışlardır.

Plastik cerrahinin gelişmesi ile yarık dudak-burun deformitesinin düzeltilebilmesi sağlandığından toplumda deformiteye sahip bireylerin ve yakınlarının psikolojileri düzelmektedir.

Yarık dudak-burun deformitesinin çocukluk çağının en sık görülen gelişimsel bozukluklarından birisi olduğu düşünülürse bu deformitenin mutlaka mümkün olan en erken dönemde -çocuk sosyal statüsünü kazanmadan- düzeltilmesi gerekmektedir. Deformitenin düzeltilebilmesi için öncelikle deformitenin nasıl oluştuğunun, buna hangi faktörlerin neden olduğunun ve hastada karşılaştığımız problemlerin iyi değerlendirilmesi gerekmektedir.

Burun deri ve deri altı bağ dokusu ve yağ doku, kıkırdak doku, kemik doku, mukoza ve kas dokusundan oluşan, özellikle kemik ve kıkırdak bileşenlerinin dengesiyle şekillenen bir yapıdır. Deformiteye katılan birçok farklı doku olduğu unutulmamalıdır. Burun, plastik cerrahinin ilgilendiği alanlar gözden geçirildiğinde en fazla komponente sahip olan organdır. Bu nedenle yarık dudak burnu deformitesinin gelişiminde genellikle her komponentin tek tek nasıl etkilendiğinin bilinmesi, rekonstrüksiyon işleminde ise olgunun her bileşeninin ne kadar etkilendiğinin net bir şekilde tespit edilmesi gereklidir. Cerrahinin planlanmasında, bu komponentlerin cerrahi müdahalelere vereceği cevabın iyi bilinmesi esastır.

Embriyoda 4-8. haftalarda yüzün şekillendiği, altıncı haftada nazal plakotların orta kısmının rezorpsiyonuyla nazal çukurlar ve burun boşlukları geliştiği bilinmektedir. Weingaertner⁵⁵ ve arkadaşlarının ratlar üzerinde in vivo yaptığı çalışmada, bu rezorpsiyonun apoptoz sonucu olduğu kanıtlanmıştır.

Gurley⁵⁶ ve arkadaşlarının sıçanlar üzerinde yaptıkları in vitro çalışmalarında, palatal düzlemlerin medial kenarlarında karşılıklı kontakt oluşmadan epitelyal apoptoz olduğu, palatal düzlemlerin karşılıklı kontağı sonrası mekanik güçlerin tetiklediği sinyalle apoptozun azaldığı (down-

regülasyon), füzyon bölgesinde transformasyonun arttığı (up-regüle) bulunmuştur. Bu kontakta yetersizlik olursa apoptozun arttığı ve dönüşümün azaldığı tespit edilmiştir.

Yapılan in vivo ve in vitro çalışmalar, yarık dudak burnu gelişiminde apoptozun önemli basamaklarda etkili olduğunu göstermektedir. Apoptoz ve epitelyal proliferasyonun dengesi, düzenleyici ajan olarak rol almaktadır. Çalışmamızda yarık dudak burnu deformitesinde yarık taraf kıkırdaklarında apoptoz saptamamızın bu deformitenin gelişiminde apoptozun rolü olabileceğini akla getirmektedir. Medial ve lateral nazal çıkıntılarının füzyonu sonrasında, apoptoz sonucu gözlenen nazal çukur oluşumunda, apoptozun sonlanması gereken bölgede sonlanmaması sonucu yarık taraf alt lateral kıkırdakta apoptoz gözlenebilir. Bunun net olarak söylenebilmesi için daha ileri deneysel ve daha fazla sayıda hasta örneklerine gerek vardır.

Yarık dudak burnu deformitesinin düzeltilmesinde en kritik noktalardan birinin alt lateral kıkırdak deformitesi olduğu bilinmektedir. Çocuğun büyümesiyle tüm burunda olduğu gibi alt lateral kıkırdakta da proliferatif fonksiyonlar devam etmektedir. Yarık dudak burnu deformitesinde çocuğun gelişimi ile alt lateral kıkırdaklarda gözlediğimiz apoptoz devam etmekte midir? Yoksa belirli bir yaşta apoptoz durmakta ve apoptotik cisimler kaybolarak kıkırdak doku son halini almakta mıdır? Bu soruların cevabı, yapılması planlanan ameliyatın kalıcı bir yarar sağlamasıyla yakından ilgilidir. Bu nedenle halen ameliyat zamanlamasında bir tek burun gelişiminin etkilenip etkilenmeyeceği tartışması sürüp giderken bu kıkırdaklarda gözlenen apoptozun yaş ile ilişkisinin tespit edilmesinin yapılacak olan cerrahinin başarısına direkt etki edeceği bilinmelidir. Çalışmamızda, küçük yaşlarda apoptozis görülme sıklığı ileri yaşlara göre bir ölçüde daha yüksek görülse bile, bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Olguların yaşları ile apoptoz arasındaki olası ilişkiyi göstermek için, farklı yaş grupları ve daha geniş hasta serilerinde çalışmak gerekecektir.

Tartışılması gereken diğer bir konu da yarık dudak burnu deformitesini düzeltici cerrahi girişimlerde alt lateral kıkırdaklara yönelik yapılan müdahalelerdir. Müdahalelerin temel amacı yarık taraf alt lateral kıkırdağı sağlam taraf alt lateral kıkırdağa benzetmektir. Yarık dudak burnu deformitesinde alt lateral kıkırdağın yapısı ile ilgili farklı iki görüş bulunmaktadır. Bir kısım yazarlar kıkırdakta hipoplazi olduğunu bir kısım yazarlar ise hipoplazik

olmadığını savunurlar. Hubli¹¹, Bryd²⁹ gibi bazı yazarlar, alt lateral kıkırdağın yarık tarafta hipoplazik ve kötü kalitede olduğunu belirtmesine karşın Li¹² ve arkadaşları, çalışmalarında alt lateral kıkırdağlarda hipoplazi tespit etmemiştir. Benzer şekilde Park¹³ ve arkadaşları, çalışmalarında yarık ve sağlam taraf alt lateral kıkırdağlarda histolojik farklılık olmadığını ve yarık taraf alt lateral kıkırdağda hipoplazi gözlenmediğini rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda, yarık taraf alt lateral kıkırdağların bazılarında apoptoz tespit ettik. Böyle olgularda, o dokuda olması gereken bir grup kondrositler, “ölmüş veya ölmeye devam etmektedir”. Bunun nedeni olmaması gereken yerde gözlenen apoptoz veya durması gereken yerde durmayan apoptoz olabilir. Sonuç olarak kıkırdağ dokunun kalitesinde bir azalma olmaktadır.

Hastalarımızın bazılarında yarık tarafta kıkırdağ kalitesinde bir azalma olduğunu, kıkırdağ direncinin sağlam taraftan az olduğunu ve sütür atılması esnasında kolaylıkla yırtılabildiğini gözledik. Hastalarımızın bazılarında gözlediğimiz apoptozun bu sonuçlara neden olabileceğini düşünmekteyiz. Yeterli direnci olmayan kıkırdağın, çizilme işlemi (scoring) ve aşırı kaudal veya sefalik rezeksiyonlarla daha fazla zayıflatılmaması gerektiği düşüncesindeyiz. Aksine, yarık taraf alt lateral kıkırdağ, çeşitli dikiş teknikleri, veya greftler kullanılarak desteklenmelidir. Sonuç olarak saptadığımız apoptozun ileri yaşlardaki etkisini kantitatif olarak tespit edemesek dahi, ileride, kıkırdağın daha fazla apoptotik ölümlerle zayıflayıp direncini yitirebilme ihtimaline karşın özellikle erken yaşlarda yapılacak bir cerrahi müdahalede yarık taraf alt lateral kıkırdağın desteklenmesi ve güçlendirilmesi gerekliliği üzerinde durulmalıdır.

Plastik cerrahlar rinoplasti operasyonlarında greftlere ihtiyaç duyarlar. Rinoplasti operasyonunda greft kaynağı olarak sıklıkla septal kıkırdağ kullanılır⁵⁷. Bunun nedenleri arasında kolay ulaşılabilmesi, operasyon sahasında bulunması, dikkat edilerek alındığında yarattığı morbiditenin az olması sayılabilir. Bu noktada yarık dudak burnu deformitesinde tip projeksiyonunun ve definisyonunun sağlanması amacıyla kıkırdağ greft kaynağı olarak apoptoz gözlenebilen yarık taraf alt lateralden alınan kıkırdağa güvenilmemesi gerektiği unutulmamalıdır. Çalışmamız sonucunda tek taraflı yarık dudak burnu hastalarında septum kıkırdağında apoptoz görülme oranının, görülme oranına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek (p=0,003) olduğunu tespit ettik. Septum kıkırdağının apoptozisi ile ilgili yapılan

bir çalışmada travmanın rolü araştırılmıştır. Görür⁵⁸ ve arkadaşları, travmanın septum kıkırdagında apoptozise yol açtığını, bunun olası nedenlerinin travma sonucu kıkırdak ile perikondrium arasında oluşan hematoma ve kıkırdakta travma sonucu fraktür ile difüzyonun bozulması olabileceğini iddia etmektedirler. Buna göre, oluşan iskemi sonucu hem nekroz görölmekte hem de apoptoz tetiklenmektedir. Sonuç olarak matriks yıkımı ve kondrosit kaybı ile apoptoz spesifik kıkırdakta zayıflama gözlenmektedir. Bu bilginin bizim çalışmamız için önemi, septum kıkırdagının gelişimsel değil, travmatik olarak apoptozise uğrayabildiği ve dolayısıyla, greft kaynağı olarak kullanılabileceğinden, cerrahi bir girişimde, ek travmalara uğratılmaması gerekliliğidir. Yarık dudak burnu deformiteli hastada septum, travmaya uğramamak kaydıyla, zayıf kıkırdakları desteklemek amacıyla değerlendirilebilecek iyi bir greft kaynağıdır. Buna ek olarak, sağlam taraf alt lateral kıkırdaklar da aynı amaçla değerlendirilebilir. Septumun travmatik olduğu bilinen olgularda ise, en başarılı greft kaynağı kosta kıkırdak olabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız, yarık dudak burnu deformitesinde görülen yapısal farklılığın nedenleri arasında “apoptoz” kavramının olabileceğini gündeme getirdiği ve hastalarımızın yarısından fazlasında deformite olan tarafta apoptoz varlığını literatüre ilk olarak kazandırdığı için bir “model çalışma” olarak değerlendirilebilir.

Yarık taraftaki alt lateral kırıkdağın apoptoz sonucunda zayıfladığını düşünmekteyiz. Çalışmamız sonucunda yarık dudak burnu deformitesinde yarık taraf alt lateral kırıkdağlara yönelik cerrahi girişimler konusunda önerilerimiz:

1. Yarık taraf alt lateral kırıkdağda apoptoz görülebileceğinden, yapılan rezeksiyonlara dikkat edilmeli ve mümkünse minimal rezeksiyon yapılmalıdır.

2. Yarık taraf alt lateral kırıkdağ, dikiş teknikleriyle ve/veya kırıkdağ grefter kullanılarak güçlendirilmelidir.

3. Yarık taraf alt lateral kırıkdağdan elde edilen kırıkdağ greftlerinde apoptoz saptanabilmesi nedeniyle bu bölge, greft kaynağı olarak düşünülmemelidir.

4. Septum kırıkdağı, apoptozisin görülme olasılığının en az olduğu bölge olması nedeniyle, greft kaynağı olarak ilk planda düşünülmemelidir.

Organizma, homeostazisi sağlamak için her saniye bir “yaşam döngüsü” gerçekleştirmektedir. Bu döngüde, apoptoz ve proliferasyon hassas bir denge halinde bulunmaktadır. Dengenin korunması, organizmanın yaşamını sürdürebilmesi açısından hayati öneme sahiptir. Bu kadar önemli bir konunun anlaşılabilmesi ve klinik uygulamalara geçilebilmesi açısından henüz yolun başında olduğu görülmektedir. Bu konuda daha ileri in vivo ve in vitro deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Whitaker IS, Karoo RO, Spyrou G, et al. The Birth of Plastic Surgery: The Story of Nasal Reconstruction from the Edwin Smith Papyrus to the Twenty-First Century. *Plast Reconstr Surg.* 2007 July;120(1):327-336.
2. Eppley BL, Van AJA, Robey A, et al. The Spectrum of Orofacial Clefting. *Plast Reconstr Surg.* 2005 June;115(7):101e-114e
3. Arun KG, Forrest OM. Embryology of the Head and Neck. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CH (eds.), *Grabb and Smith's Plastic Surgery*, 5th Ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:223-36.
4. Witt PD, Rapley Jay. Classification, Varieties, and Pathologic Anatomy of Primary Labial Clefts. In: Mathes SJ (eds.), *Mathes, Plastic Surgery*, 2nd Ed. Philadelphia : Saunders Elsevier, 2006; Vol. 4: 45-54
5. Barutçu A. Tek taraflı yarık dudak burnu. In: Erk Y, Özgür F. (eds.), *Dudak ve Damak Yarıkları*. Ankara: İşkur Matbaacılık Ltd. Şti, 1999:153-64.
6. Sheen JH. Applied Anatomy and Physiology. In: Sheen JH, Sheen A. (eds) *Aesthetic Rhinoplasty*. Second edition. Missouri: Mosby, 1998;Vol 1:3-66
7. Han SK, Le DG, Kim JB, et al. An Anatomic Study of Nasal Tip Supporting Structures. *Annals of Plastic Surgery.* 2004 February;52(2):134-139
8. Patel JC, Fletcher JW, Singer D, et al. An Anatomic and Histologic Analysis of the Alar-Facial Crease and Lateral crus. *Annals of Plastic Surgery.* 2004 April;52(4):371-374
9. Samuel S, Larry HH. Secondary Deformities of the Cleft Lip, Nose, and Palate. In: Mathes SJ (eds.), *Mathes, Plastic Surgery*, 2nd Ed. Philadelphia : Saunders Elsevier, 2006;Vol. 4:339-364.
10. Witt P, Marsh J. Advances in Assessing Outcome of Surgical Repair of Cleft Lip and Cleft Palate. *Plast Reconstr Surg.* 1997 December; 100(7):1907-1917.

11. Hubli EH, Salyer KE, Genecov DG. Secondary Cleft Lip and Cleft Nasal Deformities. In: Kolk CAV (eds.) Plastic Surgery Indications, Operations, and Outcomes. Missouri: Mosby, 2000; Vol. 2:835-50.
12. Li AQ, Sun YG, Wang GH, et al. Anatomy of the nasal cartilages of the unilateral complete cleft lip nose. *Plast Reconstr Surg.* 2002 May;109(6):1835-1838.
13. Park BY, Lew DH, Lee YH. Comparative Study of the Lateral Crus of Alar Cartilages in Unilateral Cleft Lip Nasal Deformity. *Plast Reconstr Surg.* 1998 April;101(4):915-920.
14. Modolin M, Baracat GZ, Kamakura L, et al. Histological Comparison of the Alar Nasal Cartilages in Unilateral Cleft Lip. *Rev. Hosp.Clin.Fac.Med.* 2002 July; 57(4):143-146
15. Bradley PJ, Hurwitz DJ, Carstens MH. Embryology, Classifications, and Descriptions of Craniofacial Clefts. In: Mathes SJ (eds.), Mathes, Plastic Surgery, 2nd Ed. Philadelphia : Saunders Elsevier, 2006; Vol. 4:15-44.
16. Noordhoff MS, Chen PKT. Unilateral Cheiloplasty . In: Mathes SJ (eds.), Mathes, Plastic Surgery, 2nd Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006; Vol 4:165-216.
17. Tunçbilek E. Türkiyede Konjenital Malformasyon Sıklığı, Dağılımı, Risk Faktörleri ve Yenidoğanların Antropometrik Değerlendirilmesi. In: Tunçbilek E (eds.) Tübitak Matbaası, Ankara, 1996:94.
18. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. Genetics of Disorders with Multifactorial Inheritance. In Thompson MW, McInnes RR, Willard HF (eds.), *Genetics in Medicine*, 5th edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1991:349.
19. Tunçbilek G. Dudak-Damak Yarıklarında Kalıtım ve Epidemiyoloji. In: Erk Y, Özgür F. (eds.), *Dudak ve Damak Yarıkları*. Ankara: İşkur Matbaacılık Ltd. Şti, 1999:7-16.
20. Avery JK. The Unilateral Deformity. In: Millard RD (eds), *Cleft Craft: The Evolution of Its Surgery*. Boston: Little, Brown, 1976.
21. Patten BM. Embryology of the palate and the Maxillofacial region. In: Grabb WG, Rosenstein SW, Bzoch KR (eds), *Cleft Lip and Palate*. Boston: Little, Brown, 1971.

22. Stark RB, Kaplan JM. Development of the cleft lip nose. *Plast Reconstr Surg.* 1973;51:413.
23. Spira M, Hardy SB, Gerow FJ. Correction of nasal deformities accompanying unilateral cleft lip. *Cleft Palate J.* 1970;7:112.
24. Fisher DM, Mann RJA. Model for the Cleft Lip Nasal Deformity. *Plast Reconstr Surg.* 1998 May;101(6):1448-1456.
25. Grayson BH, Santiago PE. Presurgical Orthopedics for Cleft Lip and Palate. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CH (eds.), *Grabb and Smith's Plastic Surgery, 5th Ed.* Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:237-244
26. Figuerova AA., Polley JW. Orthodontics in Cleft Lip and Palate Management. In: Mathes SJ (eds.), *Mathes, Plastic Surgery, 2nd Ed.* Philadelphia : Saunders Elsevier, 2006:271-310.
27. Cutting C.B. Primary Bilateral Cleft Lip and Nose Repair. In: Aston SJ, Beasley RW, Thorne CH (eds.), *Grabb and Smith's Plastic Surgery, 5th Ed.* Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:255-62.
28. Byrd HS, Salomon J. Primary Correction of the Unilateral Cleft Nasal Deformity. *Plast Reconstr Surg.* 2000 November;106(6):1276-1286.
29. Bryd HS, El-Musa AK, Yazdani A. Definitive Repair of the Unilateral Cleft Lip Nasal Deformity. *Plast Reconstr Surg.* 2007 October;120(5):1348-1356.
30. Ahuja RB. Primary Definitive Nasal Correction in Patients Presenting for Late Unilateral Cleft Lip Repair. *Plast Reconstr Surg.* 2002 July;110(1):17-24.
31. Byung CC. Correction of Unilateral Cleft Lip Nasal Deformity in Preschool and School-Aged Children with Refined Reverse-U Incision and V-Y Plasty: Long-Term Follow-Up Results. *Plast Reconstr Surg.* 2007 January;119(1):267-275.
32. Sundine MJ, Phillips JH. Treatment of the Unilateral Cleft Lip Nasal Deformity. *The Journal of Craniofacial Surgery.* 2004 January;15(1):69-77.
33. Koh KS, Kim EK. Management of Unilateral Cleft Lip Nose Deformity, with Retracted Ala of the Noncleft Side. *Plast Reconstr Surg.* 2006 September;118(3):723-729.

34. Kane AA, Pilgram TK, Moshiri M, et al. Long Term Outcome of Cleft Lip Nasal Reconstruction in Childhood. *Plast Reconstr Surg.* 2000 April;105(5):1600-1608.
35. Cohen M, Smith BE, Daw JL. Secondary Unilateral Cleft Lip Nasal Deformity: Functional and Esthetic Reconstruction. *The Journal of Craniofacial Surgery.* 2003 July;14(4):584-593
36. Ahuja RB. Radical Correction of Secondary Nasal Deformity in Unilateral Cleft Lip Patients Presenting Late. *Plast Reconstr Surg.* 2001 October;108(5):1127-1135.
37. Yeow VKL, Chen PKT, Chen YR, et al. The use of nasal splints in the primary management of unilateral cleft nasal deformity. *Plast Reconstr Surg.* 1999;103:1347.
38. Yuzuriha S, Matsuo K, Kondoh S. A Newly Designed Nasal Retainer to Sustain the Corrected Shape of the Nostril Rim and Anterior Nasal Recess for Cleft Lip Patients. *Plast Reconstr Surg.* 2001 August;108(2):452-455.
39. Roach HI, Aigner T, Kouri JB. Chondroptosis: A variant of apoptotic cell death in chondrocytes? *Apoptosis* 2004;9(3):265-277
40. Gastman BR, Futrell W, Manders EK. Apoptosis and Plastic Surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2003 April;111(4):1481-11496.
41. Castillo ECG, Kouri JB. A new role for Chondrocytes as Non-Professional Phagocytes. An In Vitro Study. *Microscopy research and technique.* 2004;64:269-278
42. Philchenkov A. Caspases: Potential targets for regulating cell death. *J. Cell. Mol. Med.* 2004;8(4):432-444
43. Fong DK, Song HM, Nacamuli RP et al. Apoptosis in a Rodent Model of Cranial Suture Fusion: In Situ Imaging and Gene Expression Analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2004 June;113(7):2037-2142.
44. Dry MG, Yasinskaya YI, Williams JK, et al. Inhibition of apoptosis: A Potential Mechanism for Syndromic Craniosynostosis. *Plast Reconstr Surg.* 2001 February; 107(2):425-432.
45. Ploumis A, Manthou ME, Emmanouil NE, et al. Animal model of chondrocyte apoptosis in the epiphyseal cartilage of the neonatal bone. *J. Orthop. Sci.* 2004;9:495-502

46. Yoshimura F, Kano H, Uzuki M, et al. Downregulation of inhibitor of apoptosis proteins in apoptotic human chondrocytes treated with tumor necrosis factor-alpha and actinomycin D. *OsteoArthritis research society international*. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved. 2005 November;11(3):1-7
47. Robertson CM, Allen RT, Pennock AT, et al. Upregulation of Apoptotic and Matrix-related Gene Expression during Fresh Osteochondral Allograft Storage. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2006 January;442:260-266
48. Lorenz HP, Hedrick MH, Chang J, et al. The Impact of Biomolecular Medicine and Tissue Engineering on Plastic Surgery in the 21st Century. *Plast Reconstr Surg*. 2000 June;105(7):2467-2481.
49. Nishimura T, Hashimoto H, Nakanishi I, et al. Microvascular Angiogenesis and Apoptosis in the Survival of Free Fat Grafts. *The Laryngoscope*. 2000 August;110:1333-1338
50. Kurz B, Lemke AK, Fay J, et al. Pathomechanisms of cartilage destruction by mechanical injury. *Annals of anatomy*. 2005;187:473-485
51. Mehrara BJ, McCarthy JG. Repair and Grafting of Bone. In: Mathes SJ (eds.), *Mathes, Plastic Surgery*, 2nd Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006;Vol 4:639-718.
52. Williams JK, Cohen SR, Burstein FD, et al. Nonsyndromic Craniosynostosis. In: Kolk CAV (Eds.) *Plastic Surgery Indications, Operations, and Outcomes*. Missouri: Mosby, 2000;Vol 2:683-706.
53. Kind GM. Embryology. In: Kolk CAV (Eds.) *Plastic Surgery Indications, Operations, and Outcomes*. Missouri: Mosby, 2000;Vol 4:1655-66.
54. Adams CS, Horton WE. Chondrocyte Apoptosis Increases With Age in the Articular Cartilage of Adult Animals. *The Anatomical Record*. 1998;250:418-425.
55. Weingaertner J, Proff P, Bienengraeber V, et al. In vivo study of apoptosis as a creative agent of embryonic development of the primary nasal duct in rats. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. 2006;34, Suppl. S2,3-7

- 56.** Gurley JM, Wamsley MS, Sandell LJ. Alterations in Apoptosis and Epithelial-Mesenchymal Transformation in an In Vitro Cleft Palate Model. *Plast Reconstr Surg.* 2004 March;113(3):907-914.
- 57.** Collawn SS, Fix RJ, Moore JR, et al. Nasal Cartilage Grafts: More than a Decade of Experience. *Plast Reconstr Surg.* 1997 November;100(6):1547-1552.
- 58.** Görür K, Polat G, Özcan C, et al. The Role of Apoptosis in Traumatic Versus Nontraumatic Nasal Septal Cartilage. *Plast Reconstr Surg.* 2007 May;119(6):1773-1776.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AIF	: Apoptosis Inducing Factor
Apaf1	: Apoptotic protease activating factor-1
ARC	: Apoptosis Repressor with CARD
ATP	: Adenosin Three Phosphate
CAD	: Caspase-Activated Deoxyribonuclease
c- BAR	: Bifunctional apoptosis regulator
CED	: Caenorhabditis Elegans Death genes
CLN	: Cleft Lip Nose
DISC	: Death Inducing Signaling Complex
DNA	: Deoxyribonucleicacid
EDA-R	: Ectodermal Dyslasia Receptor
EtBr	: Etidyum Bromür
FADD	: Fas Associated Death Domain
FLICE	: Caspase 8
FLIP	: FADD-like ICE-Inhibitory Protein
IAP	: Inhibitors of Apoptosis
ICAD	: Inhibitor of Caspase-Activated Deoxyribonuclease
ICE	: Interleukin-1 beta-Converting Enzyme
IL-1	: Interleukin-1
PCD	: Programmed Cell Death
rER	: rough Endoplasmic Reticulum
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor α
TNF-R1	: Tumor Necrosis Factor- Receptor 1
TRADD	: TNFR-1 Associated Death Domain

RESİMLER DİZİNİ

Resim		Sayfa
Resim 1	(Dudak onarımı (cheiloplasti) yapılmamış primer tek taraflı yarık dudak burnu deformitesine sahip hasta fotoğrafı (Primer yarık dudak burnu deformitesi))	15
Resim 2	(Cheiloplasti yapılmış, burna müdahale edilmemiş olan tek taraflı yarık dudak burnu deformitesine sahip hasta fotoğrafı (Sekonder yarık dudak burnu deformitesi))	15
Resim 3	(Cheiloplasti yapılmamış primer iki taraflı yarık dudak burnu deformitesine sahip hasta fotoğrafı)	16
Resim 4	(Apopitotik bir hücrenin elektron mikroskopik görüntüsü)	29
Resim 5	(Apoptozun biyokimyasal olarak DNA agaroz jel elektroforezinde merdiven paterninin “ladder pattern” ultraviyole ışık altında görünümü)	41

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
Şekil 1a	(Alar kıkırdağın anatomik yapısı (alttan görünüm))	11
Şekil 1b	(Alar kıkırdağın anatomik yapısı (yandan görünüm))	11
Şekil 2a	(Alt lateral kıkırdak rotasyon açısı (İdeal açı 50-60 derece))	12
Şekil 2b	(Diverjans açısı (İdeal açı 50-60 derece))	12
Şekil 3	(Tek taraflı yarık dudak burnu deformitesi)	14
Şekil 4	(İki taraflı yarık dudak burnu deformitesi)	16
Şekil 5	(Dudak yarıklarının sınıflandırmada kullanılan “Kernahan striped Y” şeması)	19

TABLolar DİZİNİ

Tablo No		Sayfa
Tablo 1	(Apoptoz, kondropitoz ve nekroz arasındaki farklılıklar)	35
Tablo 2	(Hastaların özellikleri)	37
Tablo 3	(Hastalardaki apoptozis sonuçları)	42