

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KIKIRDAK GREFTLE BİRLİKTE ENJEKTABL
DOLGU MADDESİ KULLANIMININ, KIKIRDAK SÜRVSİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Nagehan D. ERDOĞMUŞ

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları

Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2012

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KIKIRDAK GREFTLE BİRLİKTE ENJEKTABL
DOLGU MADDESİ KULLANIMININ, KIKIRDAK SÜRVSİNE
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Nagehan D. ERDOĞMUŞ

Kulak Burun Boğaz Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Cemal CİNGİ

ESKİŞEHİR
2012

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Nagehan D. ERDOĞMUŞ'a ait "Kıkırdak greftle birlikte enjektabl dolgu maddesi kullanımının kıkırdak survisine etkilerinin araştırılması" adlı çalışma jürimiz tarafından Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 30.07.2012

Jüri Başkanı Prof.Dr. N. Erkan ÖZÜDOĞRU
K.B.B. Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr. Cemal CİNGİ
K.B.B. Anabilim Dalı

Üye Yard. Doç. Dr. M. Kezban GÜRBÜZ
K.B.B. Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun .. / .. / Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır

Prof. Dr. Bekir YAŞAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince tez hocam ve eğitim sorumlum olarak bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren değerli hocam Prof.Dr. Cemal CİNGİ başta olmak üzere, değerli hocalarım Prof. Dr. M. Cem KEÇİK'e, Prof. Dr. Erkan N. ÖZÜDOĞRU'ya, Prof. Dr. Armağan İNCESULU'ya, Prof. Dr. Hamdi ÇAKLI'ya, Yrd. Doç. Dr. M. Kezban GÜRBÜZ'e, Op. Dr. Ercan KAYA'ya, kliniğimizde birlikte çalıştığım Op Dr. Leman BİRDANE'ye, Op Dr. Soner TAŞAR'a, Op. Dr. Murat ERDOĞAN'a, çalışma arkadaşlarım Dr. M. Akif ABAKAY'a, Dr. Emine GÜVEN ŞAKALAR'a, Dr. Fatma ÖZGÜR GÜNEY'e, Dr. Cemile ŞENOL'a, Dr. Müberra PEHLİVAN'a, Dr. Mehmet Akif AKSOY'a yardımları ve destekleri için teşekkür ederim.

ÖZET

Erdoğan, N. Kıkırdak greftle birlikte enjektabl dolgu maddesi kullanımının kıkırdak survisine etkilerinin araştırılması: Tavşanlarda deneysel çalışma. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2012. Rinoplasti sırasında özellikle dorsum augmentasyonunda ve restorasyonunda otojen kıkırdak yetersiz kalabilmektedir. Bu çalışmada sentetik bir greft materyalinin, otojen kıkırdak greftle birlikte kullanımının, kıkırdak survisi üzerine olan etkinliği araştırılmıştır. Tavşan dorsal torakolomber bölgesinde ciltaltına blok kıkırdak, kıyılmış kıkırdak, enjektabl kalsiyum hidroksiapatit (Radiesse), blok kıkırdak+enjektabl implant ve kıyılmış kıkırdak+enjektabl implant yerleştirildi. Sonuçların uzun dönemde güvenilirliği açısından, 90 gün takip sonrası, tavşan dorsal torakolomber bölgelerinden implantlar çıkarıldıktan sonra mikroskopik ve histokimyasal incelemeleri yapıldı. Çalışmamız sonucunda, kıyılmış kıkırdak + enjektabl implant kullanılan grupta periferal kondrosit proliferasyonu, matriks kollagen, matriks elastik ve matriks proteoglikan içeriklerinde en yüksek skorlar elde edilmiştir ($p<0.05^*$). Blok kıkırdak ile kıyılmış kıkırdak kullanımı kendi aralarında karşılaştırıldığında, periferal kondrosit proliferasyonu kıyılmış kıkırdak kullanılan grupta anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p<0.05^*$). Tüm gruplarda kronik inflamasyon oluşumu gözlenirken hiçbir grupta metastatik kemik oluşumu ve kalsifikasyon saptanmadı.

Anahtar Kelimeler: Kalsiyum hidroksiapatit, kıyılmış kıkırdak greftler, blok kıkırdak greft, rinoplasti

ABSTRACT

Erdoğan N. Analysis of the diced and block cartilage grafts in combination with injectable calcium hydroxyapatite: Experimental study in rabbits, Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine. Thesis in Ear Nose and Throat Surgery. Eskişehir, 2012. Dorsal nasal irregularities after various procedures such as nasal hump resection are a major problem for patients who had gone under rhinoplasty. For the correction of dorsal nasal irregularity, lots of grafts are being used. In this study we used injectable implant in combination with diced and block cartilage grafts. The groups were compared with regard to changes of histochemical examinations. Block cartilages, diced cartilages, diced cartilages and block cartilages in combination with injectable calcium hydroxyapatite (Radiesse) placed subcutaneously in the dorsal thoracolumbar region of the rabbit were examined 90. day. Ninety days were thought suitable for the reliability of the results in long-term results. In the group that we placed diced cartilage in combination with injectable implants, we got the best scores about peripheral chondrosit proliferation, matrix collagen, elastic and proteoglicane content ($p<0.05^*$). Comparing with the block cartilage graft and diced cartilage graft about peripheral chondrosit proliferation there was significant difference and positive results that belonged to diced cartilage grafts ($p<0.05^*$). There was chronic inflammation in all the groups. Also none of the groups had metastatic bone formation and calcification.

Key Words: Injectable calcium hydroxyapatite, diced cartilage grafts and block cartilage grafts, rhinoplasty

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ	
1.1. Rinoplasti Ameliyatları	1
1.2. Hipotez	3
2.GENEL BİLGİLER	
2.1. Burun Anatomisi	4
2.2. Rinoplasti Ameliyatlarının Tarihçesi	8
2.3. Rinoplasti Ameliyatlarında Dorsal Düzensizlik Ve Engellenmesi	9
2.4. Rinoplasti Ameliyatlarında Otojen Kıkırdak Kullanımı	11
2.5. Rinoplastide Enjektabl Kalsiyum Hidroksiapatit Kullanımı Ve Enjeksiyon Tekniği	12
2.6. Kıkırdak Dokusu Yapısı	14
2.6.1. Genel Yapısı	14
2.7. Amaçlar	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	
3.1. Deney Hayvanı ve Deney Planı	19
3.2. Anestezi	19
3.3. Cerrahi Öncesi Hazırlık	20

	Sayfa
3.4. Cerrahi Prosedür	20
3. 5. Histolojik İnceleme Yöntemleri	25
3.5.1. Işık Mikroskobu İçin Parafin Blokların Hazırlanması	25
3.5.2. Histokimyasal İnceleme	25
3.6. İstatistiksel Analiz Yöntemleri	
4.BULGULAR	
4.1. Histolojik İnceleme Bulguları	27
4.1.1. Genel Değerlendirme Bulguları	27
4.1.2. Kondrosit Nükleus Kaybı Miktarı İncelenmesi	32
4.1.3. Periferel Kondrosit Proliferasyonu	33
4.1.4. Matriks Kollagen İçeriği	34
4.1.5. Matriks Elastik İçeriği	35
4.1.6. Matriks Proteoglikan İçeriği	35
4.1.7. İnflamasyon Varlığı, Tipi ve Şiddeti	36
4.1.8. Metaplastik Kemik Varlığı	36
4.1.9. Dev Hücre Varlığı	36
4.1.10. Kalsifikasyon Varlığı	36
4.1.11. Çevre Dokuda Nekroz Varlığı	36
5.TARTIŞMA	37
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	44
KAYNAKLAR	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ANOVA	Varyans analizi
Cm	Santimetre
FDA	Food and Drug Administration
HA	Hyaluronik Asit
H&E	Hematoksilen-Eozin
İm	İntramuskuler
KBB	Kulak Burun Boğaz
KHA	Kalsiyum Hidroksi Apatit
Kg	Kilogram
Mg	Miligram
ml	Mililitre
Mm	Milimetre
mm ²	milimetrekare
MÖ	Milattan Önce
NJ	New Jersey
SMAS	Submukoz Aponörotik Sistem
µm	Mikrometre
%	Yüzde

ŞEKİLLER

1. Burun boşluğu (cavitas nasi)
2. Burnun dıştan görünüşü
3. Burun kıkırdakları
4. Septumu oluşturan yapılar
5. İnternal nasal valv
6. İnternal ve eksternal nasal valv
7. 27 gaugelik enjektabl KHA enjeksiyon iğnesi
8. Genel Kıkırdak Yapısı
9. Kıkırdak Dokusunun Gelişmesi
10. İnter-muskuler yolla tavşanlara anestezinin verilmesi
11. Tavşan kulağı ventral yüzde insizyonun kıkırdak çıkarıldıktan sonra suture edilmesi
12. Tavşan kulağı ventral yüzde insizyonun kıkırdak çıkarıldıktan sonra suture edilmiş hali
13. Tavşan dorsal yüzünde sol tarafta iki adet sağ tarafta ise üç adet cerrahi alan oluşturulması
14. Tavşan sırtında oluşturulan cerrahi alana penset yardımıyla greftin yerleştirilmesi
15. Tavşan sırtında oluşturulan cerrahi alanların cerrahi işlem sonrasında Povidone-Iodine ile silinmesi
16. Blok kıkırdağın Hematoksilen-Eozin ile boyanmasının incelenmesi
16a.(H&E, x100), 16b.(H&E, x400)
17. Bölünmüş kıkırdağın H&E ile boyanmasının incelenmesi
17a.(H&E, x100), 17b.(H&E, x400)
18. Blok kıkırdak +enjektabl implantın H&E ile boyanmasının incelenmesi
19. Tüm grupların Masson Trikrom boyama ile incelenmesi
19a.Bölünmüş kıkırdak, 19b.blok kıkırdak, 19c.blok kıkırdak+enjektabl implant,
19d.bölünmüş kıkırdak+enjektabl implant
20. Grupların Toluidin mavisi boyama ile incelenmesi:
20a.Blok kıkırdak, 20b.bölünmüş kıkırdak

TABLÖLAR

1. Grupların ceplere göre dağılımı
2. Kondrosit Nükleus Kaybının Ceplere Göre Dağılımı
3. Periferal Kondrosit Proliferasyonunun Ceplere Göre Dağılımı
4. Matriks Kollagen İçeriğinin Ceplere Göre Dağılımı
5. Matriks Elastik İçeriğinin Ceplere Göre Dağılımı
6. Matriks Kollagen İçeriğinin Ceplere Göre Dağılımı

1.GİRİŞ

1.1 Rinoplasti Ameliyatları

“Rinoplasti”, Yunanca “rhinos” (burun) ve “plastikos” (değiştirmek) kelimelerinin birleşmesinden oluşur. Temel olarak burnu değiştirmek anlamına gelir. Bu terimi günümüzde KBB hekimleri olarak burunun fonksiyonel ve estetik olarak değiştirilmesi anlamında kullanılmaktadır.

Bu girişimin amacı; nazal kontürde daha önce yapılan değerlendirmeler doğrultusunda öngörülen değişimleri oluşturmak ve nazal fonksiyonları en iyiye yaklaştırmaktır. Burun cerrahisinden, görünümü değiştirmek amaçlı uygulanan “estetik rinoplasti” ve fonksiyonları iyileştirmek amaçlı uygulanan “fonksiyonel rinoplasti” olarak ayrı ayrı söz edilse de, burunun fonksiyonel ve estetik açıdan birlikte değerlendirilmesi, temel felsefemiz olmalıdır. Yüzün ortasında yer alan fonksiyonel bir organda, bu iki kavram birbirinden ayrılamaz. Fonksiyonel ve estetik rinoplastiler, fasiyal plastik cerrahinin en hızlı gelişen grışimlerinden (1).

Septum eğriliği, eksternal nazal aks deviasyonu ve nasal hump, en sık görülen burun deformiteleri arasında yer almaktadır. Rinoplasti operasyonlarında, nazal dorsal düzensizlikleri gidermek için fazlalık olan hump çıkarılmaktadır. Bu işlem sonrası oluşan açık çatıyı düzeltmek için lateral nazal osteotomiye gereksinim duyulmaktadır. Tüm Akdeniz ülkelerinde genellikle burunu küçültmeye yönelik cerrahi girişimler uygulanmaktadır. Bazı olgularda ise augmentasyon veya kamuflaj gerekli olabilmektedir. Bu nedenle otojen ve alloplastik greft materyallerine başvurulmaktadır. Son dönemde enjektabl dolgu maddeleri de kullanım alanına girmiştir. Rinoplasti esnasında fazla çıkarım yapıldığında ve kullanılacak kıkırdak dokunun yetersiz kaldığı durumlarda, sentetik greftlere gereksinim duyulabilmektedir. Sonucunun iyi olduğu düşünölen rinoplasti operasyonlarında dahi uzun dönem takiplerde nazal dorsumda kıkırdak veya kemik doku veya her ikisinin eksikliği nedeniyle dışarıdan fark edilebilen veya sadece elle hissedilebilen düzensizlikler oluşabilmekte, sekonder girişimler gerekli olabilmektedir.

Postoperatif dönemde burun sırtındaki doku eksikliğinin tamamlanması ve konulan greft materyalin uzun süre kalabilmesi, deforme olmaması, doku uyumu ve kolay şekil verilebilir olması, greft dokuda aranılan özelliklerdir. Bu amaçla çok

sayıda greft materyali ve farklı ameliyat teknikleri denenmiştir. Yapılan klinik ve deneysel araştırmalar sonucunda otojen kıkırdağın en uygun materyal olduğu konusunda görüş birliğine varılmıştır. Farklı deformiteleri düzeltebilmek için, şekil verilebilmesi amacıyla ‘Türk lokumu tekniği’ de bu amaçla geliştirilmiş bir ameliyat tekniğidir. Milimetrik olarak kıyılmış otojen kıkırdak parçaları taşıyıcı bir zarfa yerleştirilmiştir. Taşıyıcı zarf olarak da oksidize rejenere selüloz (Surgicel; Johnson & Johnson, Somerville, N.J) kullanılmış, primer ve sekonder rinoplasti operasyonları sonrasında nazal dorsumdaki defektleri doldurmak için tercih edilmiştir; fakat uzun dönemde başarılı sonuçlar elde edilememiştir. Daha sonra taşıyıcı zarf olarak otojen temporal kas fasyası kullanılmış ve daha tatminkar sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bu dokunun kullanımının ayrı bir operasyon skarına yol açması, kullanımını kısıtlayan bir neden olmuştur. Aselüler insan kadavra dermal matriksi (Alloderm; LifeCell Corporation, Branchburg, N.J.) de aynı amaçla başarıyla kullanılmasına rağmen ciddi nazal dorsal düzensizliği olanlarda kullanımı önerilmemektedir.

Hastadan alınan kıkırdağın yetersiz olduğu ve kıkırdağın devamlılığının sağlanamadığı durumlarda son yıllarda enjekte edilebilen dolgu maddeleri ve polimer desteklerin kullanımı konusunda görüşler ön plana çıkmaktadır. Enjektabl dolgu maddeleri donor kaynak morbiditesine yol açmaması ve istenilen miktarda rahatça bulunabilmesi nedeniyle rinoplasti sonrası oluşan nazal düzensizlikleri gidermekte yeni bir seçenek olarak ortaya konmuştur. Ayrıca enjekte edilebilen dolgu maddeleri burunda cerrahi olarak düzeltilmesi zor olan olgularda kullanılabilen cerrahi olmayan bir yöntemdir. Kullanılan enjektabl dolgu maddeleri arasında otolog yağ dokusu, hyaluronik asit ürünleri (Restylane ve Juvederm) ve kalsiyum hidroksi apatit (Radiesse) sayılabilir. Bu maddelerin nazal dorsal kontur düzensizliğini gidermek, burun ucu greftlerinin kenarlarını gizlemek, bifid burun uçlarını doldurmak ve görünebilir burun kemikleri örtmek için kullanılabileceği bildirilmektedir (2).

Kalsiyum kristalleri ve sudan elde edilen bir jel içeren FDA onayı da bulunan KHA oldukça güvenilir olarak burun kenarı olukları doldurulmasında, çene ve elmacık kemikleri büyütme ve ayrıca burun şekil düzeltmelerinde uzun zamandır başarı ile kullanılan bir enjektabl implant olduğu bildirilmektedir.

Radiesse (BioForm Medical, San Mateo, CA) %30 mikrosfer ve %70 jel bileşeninde sıvı taşıyıcı jel içerisinde askıda bulunan sentetik KHA mikrosferlerinden

oluşan enjekte edilebilen bir dolgu maddesidir. Bu 25–45 µm çaplı mikrosferler şekil olarak düzgün ve yapı olarak insan kemik ve dişlerinin mineral kısımlarına benzerdir. KHA bileşenlerinin vücutta doğal olarak oluştuğu için canlıya uyumlu olduğu, toksik olmadığı, tahriş etmediği, antijenik olmadığı, ortalama ömrünün 18–24 ay arasında değiştiği bildirilmektedir (43,44) .

1.2. Hipotez

Rinoplasti sonrasında oluşan nazal dorsum düzensizliklerini gidermede en etkin materyal otojen kıkırdak dokusudur. Ancak kıkırdak greftin yetersiz kaldığı durumlarda veya ince derili hastalarda ve kıkırdak greft yüzeye yakın kullanıldığında sorunlar yaşanabilmektedir. Bu olgularda kıkırdak greft ile yapılan augmentasyona ek olarak farklı bir materyal ile volümü artırmak veya kamuflaj gerekli olmaktadır.

Blok halinde veya milimetrik olarak kıyılmış otojen kıkırdak parçalarının enjektabl dolgu maddesiyle kullanımının volumu artırdığı kıkırdak dokusunun yetersiz kaldığı durumlarda kullanılabileceği, uzun dönemde kıkırdak viyabilitesini azaltmayacağı, nazal kontur düzensizliklerini gidermede iyi bir seçenek olabileceği düşünülmektedir.

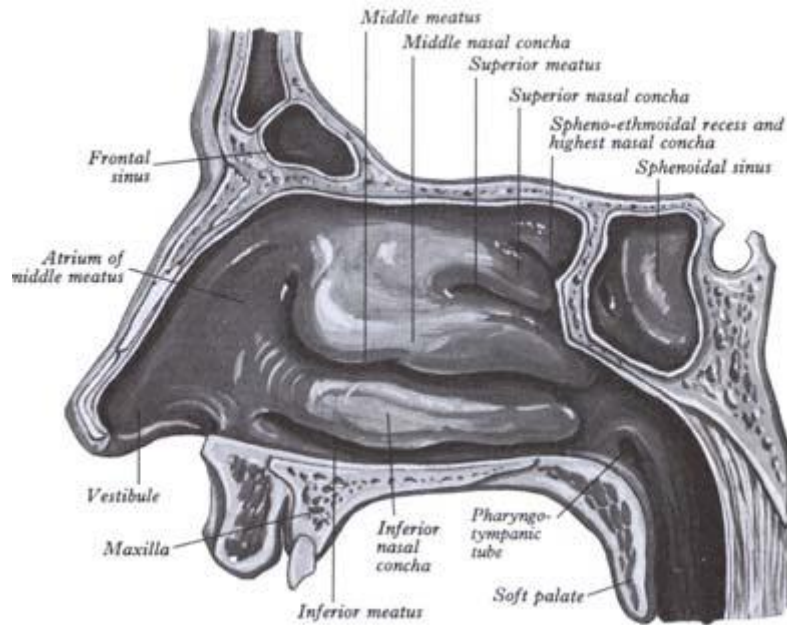
Bu hipotezi desteklemek amacıyla, tavşan modelinde milimetrik kıyılmış kıkırdakların, enjektabl implant kullanımının, blok kıkırdak kullanımının ve kombinasyonlarının karşılaştırılacağı bir deneysel araştırma planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Burun Anatomisi

2.1.1.Osseokartilajinöz Anatomi

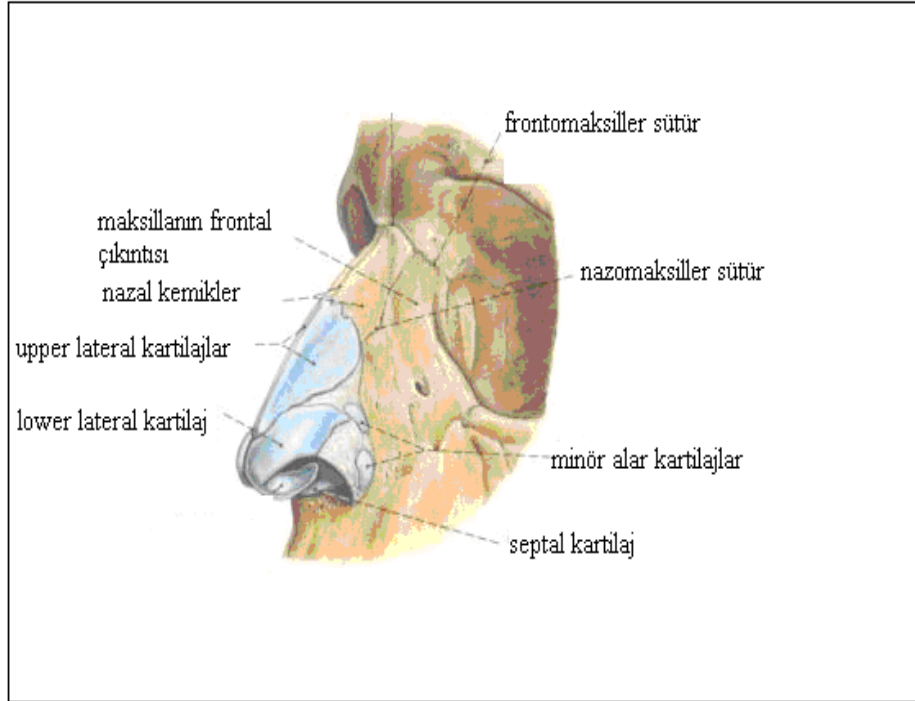
Burun, duyu organımız olması yanında; ısı regülasyonunu sağlamakta, soluduğumuz havayı yabancı partiküllerden temizlemektedir. Refleks organıdır ve fonasyona yardım eder (3,4). Burun solunum sisteminin en üst kısmını oluşturmaktadır. Yüzün ortasında yer aldığı için estetik açıdan büyük önem taşır. Önde nostriller (anterior nares) aracılığı ile yüze, arkada choanae (posterior nares) aracılığı ile nasofarenkse açılmaktadır (5).



Şekil 1. Cavitas nasi (65)

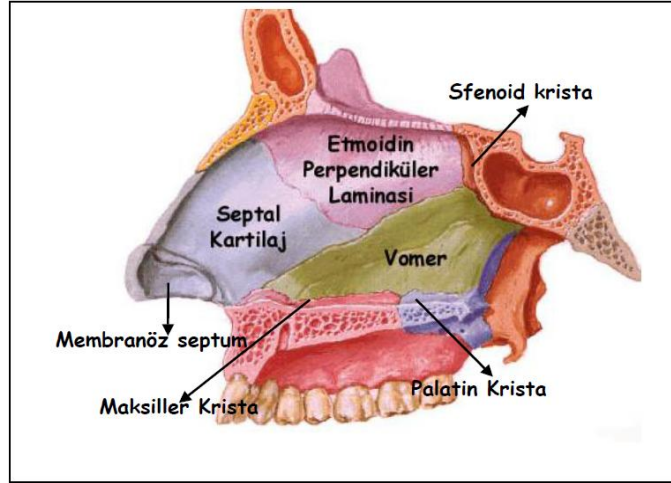
Burun piramit şeklinde bir yapıdır. Bu osteokartilajinöz yapı cilt, ciltaltı dokusu, kas ve epitelden oluşan yumuşak dokular ile örtülüdür. Burun anatomisi eksternal burun ve internal burun olmak üzere iki kısımda incelenir. Burnun üst kısmı kemikten yapılmıştır ve kemik çatı olarak isimlendirilir. Alt kısım ise kıkırdaktan oluştuğu için kıkırdak çatı olarak isimlendirilir.

Kemik çatıyı nazal kemik, maksillanın frontal proçesi ve frontal kemiğin nazal spini oluşturmaktadır. Nazal kemiğin üstte frontal kemikle birleştiği yere nazion, altta üst lateral kartilaj ile birleştiği yere rhinion adı verilmektedir.



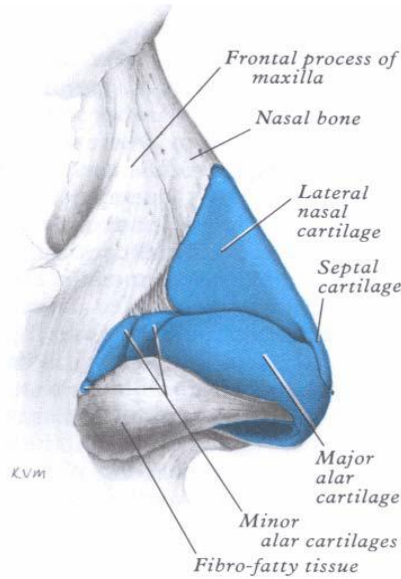
Şekil 2. Burnun dış yandan görünümü (65)

Kıkırdak çatıyı başlıca üç kıkırdak oluşturmaktadır. Bunlar; septal kartilaj, üst lateral kartilaj ve alar kartilajdır. Septal kartilaj dörtgen şeklinde bir kartilajdır ve kıkırdak septum olarak da bilinir. Arka kenarı vomer ile ethmoid kemiğin lamina perpendicularisin arasına girerek kıkırdak septumu oluşturur. Alt kenarı burun apeksinde kolumellayı yapar. Septal kartilaj önde üst lateral kıkırdakla birleşir. Hepsi birlikte kıkırdak çatı ve sırtı oluşturur.



Şekil 3. Septum nasi (63)

Üst lateral kartilaj üstte nazal kemiğin alt kenarına, arkada ise maksillanın frontal proçesinin ön kenarına tutunur. Alt 1/3 ü internal nazal valvin oluşumuna katkıda bulunur. Üst ve alt lateral kıkırdaklar arasında sesamoid kıkırdaklar yer almaktadır (6). Alt lateral (alar) kartilajlar C şeklinde bir kıkırdaktır. Crus laterale ve crus mediale adı verilen uzantıları vardır. Crus laterale burun kanatlarının kıkırdak iskeletini oluşturur. Crus mediale ise orta hatta diğer yapılarla beraber columellanın oluşumuna katkıda bulunur.

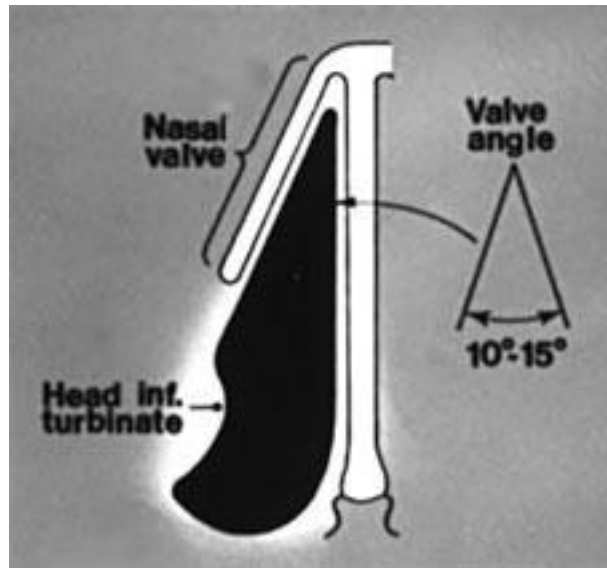


Şekil 4. Burun kıkırdakları (65)

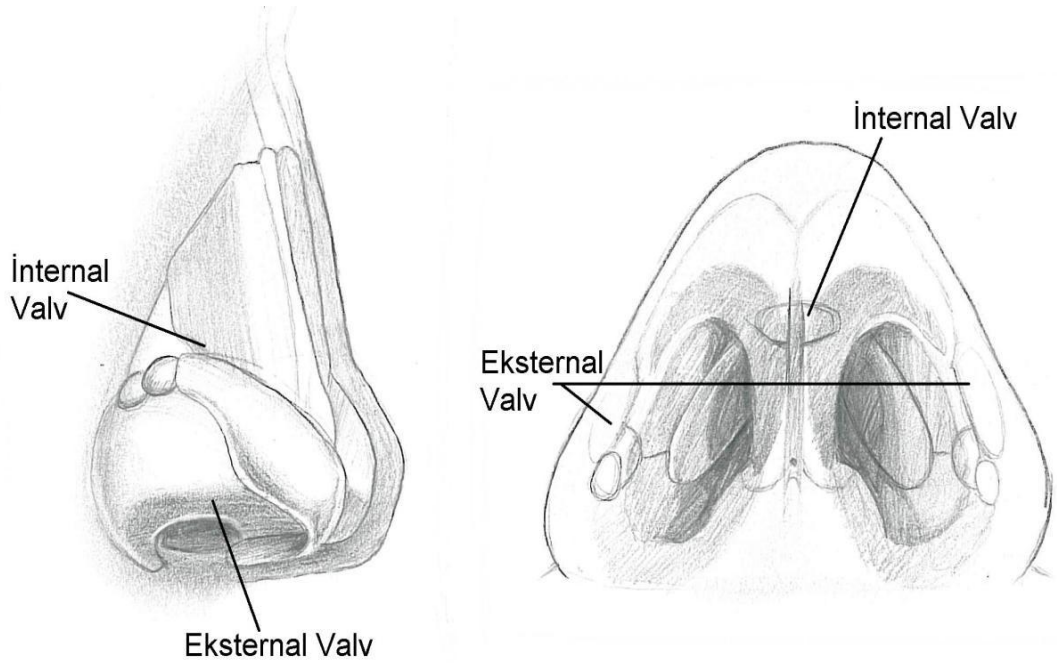
Nazal kaslar birbirlerine superficial muscular aponeurotic sistem (SMAS) denen aponevrotik yapı ile bağlıdır. Burun cildinin yapısı vertikal olarak 3'e ayrılır. Üst 1/3'lük kısımda cilt oldukça kalındır, orta bölüme doğru incelir. Alt 1/3'lük kısımda cilt tekrar kalınlaşır ve sebaceöz özelliği artar. Düzgün bir nazal konturun sağlanmasında cilt tipinin ve kalınlığının da büyük önemi vardır. Rinoplastide cilt kalınlığı göz ardı edilerek yapılan müdahalelerde ciltte abrazyonlar ve laserasyonlar gelişebilir.

2.1.2.Fonksiyonel Anatomi

Fonksiyonel olarak iki anatomik nazal valv bölgesi bulunur. Bunlar internal ve eksternal nazal valvlerdir. İnternal nazal valv; medialde septum, altta nazal taban, lateralde alt konka ve superiorda üst lateral kartilajların kaudal ucu arasında kalan, havayoluna % 50 rezistans sağlayan anatomik bölgedir. İnternal nazal valv, 10-15 derecelik açıya sahiptir ve 55-60 mm²'dir (7, 8) . Eksternal nazal valv ise; alt lateral kartilajların alt uçları, bu bölgedeki yumuşak doku, membranöz septum ve nostril kenarlarının oluşturduğu açısal alandır.



Şekil 5. İnternal nazal valv (64)



Şekil 6. İnternal ve eksternal nasal valv (64)

2.2.Rinoplasti Ameliyatlarının Tarihçesi

M.Ö. 600 yıllarında Mısır papirüslerinde burun cerrahilerinden bahsedilmektedir. Bu tarihlerde zina yapanlara sıklıkla burun ampütasyonu cezası verilmekteydi. Yine aynı zamanlarda Sushruta Samhita, The Sushruta Ayurveda kitabında frontal cilt flebi ile nazal rekonstriksiyon yaptığını yayınlamıştır. Bu, burun rekonstriksiyonunda tanımlanan ilk prosedürdür ve Hint Metodu olarak bilinir. Sushruta, kendi bulduğu bu yöntemi ‘Samhita’ adlı ansiklopedisinde yorumlamıştır (9). Rinoplasti tekniklerinin gelişimi cerrahi tekniklerin gelişimiyle birlikte hız kazanmıştır.

1430’da İtalyan cerrah Branca ve Alman cerrah Heinrich Von Pfalzpaint, rinoplastiye yeni yaklaşımlar geliştirmişlerdir. Branca, 1442’de Hint metodu ile burun rekonstriksiyonunu tanıtmıştır. Branca’nın oğlu Antonio, koldan hazırladığı geciktirilmiş cilt flebi ile nazal rekonstriksiyon uygulamıştır ve bu yönteme ‘İtalyan Metodu’ ismini vermiştir. 1597 yılında İtalya, Bolonya’da Anatomi ve Tıp Profesörü Gaspare Tagliacozzi, De curtorum chirurgia per insitionem libri duo kitabında üst kol ile nazal rekonstriksiyon metodunu yayınlamıştır (10).

Rinoplasti terimi ilk kez Alman cerrah Von Graefe'nin 1818 yılında yayınladığı kitabında kullanılmıştır. Burun rekonstrüksiyonu, Amerika'da ilk kez J.M. Warren tarafından 1830'larda uygulanmıştır. Modern rinoplasti ve nazal rekonstrüksiyonun ortaya çıkışı, 19. yüzyılın ortaları ve sonlarında gerçekleşmiştir. Bir Amerikan otolaringolojist olan John Roe, ilk kez 'estetik rinoplasti' yaklaşımını ortaya koymuş ve 1887'de sadece dorsal nazal hump'ı düzeltici estetik rinoplasti operasyonu uygulamıştır. Roe, 1891'de 'The Correction of Angular Deformities of the Nose by a Subcutaneous Operation' adlı yayınında rinoplastiyi ilk kez endonazal yaklaşımla uygulamıştır (11).

Jacques Joseph, 1898'de "Operative Reduction of the Size of a Nose" (Rhinomiosis) adlı eserinde reduction rinoplastiyi tanımlamıştır. Açık rinoplasti ilk kez Joseph tarafından ortaya atılmıştır. Jacques Joseph, 1932 yılında "Nasenplastik und sonstige Gesichtplastik" isimli kitabında rinoplastinin temellerini kurması sonucunda ilk yapan cerrah olmamasına rağmen, rinoplastik cerrahinin babası olarak değerlendirilmiştir. Kendisinin birlikte çalışılması güç bir karakter olduğu ve ameliyatlara maskesiz ve eldivensiz olarak girdiğinden bahsedilir (12).

Daha sonraları rinoplasti ile ilgili pek çok kitap ve makale yayınlanmıştır. Bu yazılar insizyonlar, greft materyalleri ve rinoplasti teknikleri üzerine yoğunlaşmıştır.

2.3 Rinoplasti Ameliyatlarında Dorsal Düzensizlik Ve Engellenmesi

Rinoplasti cerrahisinde nazal dorsal profilde istenilen sonucu gözlemek için osteokartilajinöz hump rezeksiyonu yapılır. Nazal hump rezeksiyonu sonrası açık çatı oluşur. Açık çatıyı kapatmak için lateral osteotomi kullanılır veya nazal dorsuma onlay greftler yerleştirilir.

Rinoplasti operasyonlarında ne kadar çıkardığımız değil geride ne kadar doku bıraktığımız önemlidir. Modern rinoplastide redüktif anlayışın yerini zaman içerisinde konservatif ve rekonstrüktif yaklaşım almıştır.

Rinoplasti komplikasyonları arasında yer alan aşırı rezeksiyon, az rezeksiyona göre daha istenmeyen ve tehlikeli bir durumdur. Çünkü az çıkarma yapıldığında revizyon cerrahisinde yeniden çıkarım yapılabilirken; çok çıkarım yapılan olgularda yerine koymak oldukça güçtür. Ve çözüm olarak çeşitli greft maddelerine, farklı ameliyat tekniklerine başvurulur.

Burun ameliyatlarının yapılmaya başlandığı tarihten bu yana, burun sırtı düzensizliklerini gidermek amacıyla pek çok greft materyali denenmiştir. Kıkırdak greft, temporoparyetal fasya grefti, deri grefti, yağ dokusu, SMAS, alloplastik materyaller nasal dorsum için kullanılan materyaller arasındadır.

Donor alan morbiditesi oluşturmamasına rağmen, alloplastik materyal kullanımında değişen oranlarda başarısızlık gözlenmiştir. Enfeksiyon oluşabilmesi ve yabancı cisim reaksiyonu her zaman gelişebilecek komplikasyonlar arasında yer almaktadır. Bu nedenler hala cerrahların alloplastik maddelere yönelmesini kısıtlamaktadır.

Yağ enjeksiyonları genel olarak %50'ye varan rezorpsiyonla sonuçlandığından dolayı rinoplastide kullanıldığında sonuçları önceden tahmin etmek güç olabilmektedir (13, 14). Dermis kullanımında, kist oluşması ve donör alan skar riski bulunmaktadır. SMAS kullanımı beraberinde yüz için başka bir estetik operasyon da planlanacaksa uygundur, yoksa elde edilen miktar çok sınırlıdır. Temporoparyetal fasya grefti minör düzensizlikleri gidermekte başarılı bir seçenektir; ancak kullanım sonrası donör alanda gelişen skar dokusu ve alopesi, ameliyat süresini uzatması, ince oluşundan dolayı yerleştirme güçlüğü, yerleştirildikten sonra büzüşmesi ve yeniden düzeltilmeye gerek duyulması kullanımını kısıtlayan nedenler arasındadır (21).

Polimerler alloplastik implant olarak özellikle yeterli materyal bulunmadığı durumlarda yaygın olarak kullanılan implantlardır. Alloplastik madde olarak ise jelatin film (15), politetrafloroetilen (Gore-Tex, W.L.Gore and Associates Inc., Arizona) (16), silikon (17) , proplast (Vitek Inc., Texas) (18), yüksek dansiteli poröz polietilen (Medpor; Porex Surgical, Georgia) (19) ve aselüler dermal matriks (20) kullanılmıştır.

Rinoplastide kullanılacak iyi bir greft materyali kolay elde edilebilmeli, biyouyumlu, güçlü ve elastik olmalıdır. Doku uyumu, greftin rezorpsiyonu ve daha kabul edilebilir bir estetik sonuç açısından değerlendirildiğinde, kıkırdak greftlerin daha başarılı sonuçlar verdiği bildirilmektedir. Otojen kıkırdak greftler septumdan, aurikuler konkal kıkırdaktan, kostalardan elde edilebilir (21, 22, 23, 24).

En uygun greft materyali olarak kabul edilen kıkırdağın uzun süre istenen boyutta ve lokalizasyonda kalması için ameliyat teknikleri geliştirilmiştir.

Bazı çalışmalarda kıkırdak greftler ezilmiş, küçük parçalara ayrılarak yerleştirilmiş veya etrafına çeşitli malzemeler sarılarak kullanılmıştır (25, 26).

2.4 Rinoplasti Ameliyatlarında Otojen Kıkırdak Kullanımı

Konig tarafından 1896'da kıkırdak greftinin ilk klinik kullanımından sonra, greft olarak kıkırdak kullanılması özellikle rinoplasti ameliyatlarında popüler bir yöntem olmuştur. Mannheim ve Zypkin, 1926 yılında kostal ve septal kıkırdak greftlerinin viabilitesini göstermiştir (27). Daha sonra, 1941'de kıyılmış kıkırdakların viabilitesini deneysel olarak Young (28) göstermiş ve Peer (29) tarafından 1943'de klinik kullanıma sokulmuştur. 1951'de Cottle ilk defa otojen ezilmiş kıkırdak greftleri rinoplastide nazal kontur düzeltilmesi için kullanmıştır (30).

Hatalı rinoplasti sonrasında dorsal düzensizliklerin giderilmesinde en ideal materyal otojen kıkırdak greft olmakla birlikte, otojen kıkırdak greft olarak septal, aurikuler ve kostal kıkırdak greftler kullanılmaktadır. Septal kıkırdak en çok tercih edilendir. Kostal kıkırdak özellikle revizyon vakalarında, daha rijit materyale ihtiyaç duyulduğunda, septal ve/veya konkal kıkırdak yetersiz kaldığında kullanılabilir.

Kıkırdak greftler, nazal dorsum kontur düzeltilmesi ve dorsal düzensizliklerin kamufle için gittikçe yaygınlaşarak kullanılmaktadır (31, 32, 33). Fakat nazal kontur düzeltilmesi için blok kıkırdak grefti kullanımında da rezorpsiyon, distorsiyon ve ince derili hastalarda dıştan görülebilme, yeterli miktarda elde edilememe, uzun dönemde yeniden dorsal düzensizlik oluşması pek çok cerrah tarafından önemli bir problem olarak görülmektedir (34, 35, 36) .

1992'de, rinoplastide kıyılmış kıkırdak kullanımını uzun süre sonra Erol tekrar popülerize etmiştir. Dorsal nazal düzensizliklerin önlenmesi ve düzeltilmesi için 'Türk lokumu' adını verdiği tekniği geliştirmiştir (37, 38, 39). Erol, rinoplasti ameliyatı sırasında septum, ala, kulak konkası veya kostal kıkırdaktan elde edilen kıkırdağı 11 numaralı bistüri ile 0.5-1.0 mm'lik parçalar halinde kıydıktan sonra oksidize rejenere selüloz (Surgicel) içine yerleştirerek silindir şekilde sarmış ve üzerine Rifamisin (Rifocin 250 mg/3 ml, Aventis, İstanbul) antibiyotik damlattıktan sonra nazal dorsuma yerleştirerek istediği şekli vermiştir (37).

Erol, bu yöntemle erken ve geç ameliyat sonrası sonuçların çok başarılı olduğunu ve dorsal düzensizliklerin kamufle edildiğini belirtmiştir. Fakat aynı

yöntemi uygulayan Daniel ve Calvert (40), erken dönemde aşırı derecede kıkırdak rezorpsiyonunun görüldüğünü ve 4 ay gibi kısa süre içinde bile nazal dorsumda çöküntüler ve düzensiz bir yüzey oluştuğunu belirtmişlerdir.

2.5. Rinoplastide Enjektabl KHA Kullanımı

Becker (41), Lacerda (42) primer ve sekonder rinoplastilerde nazal kontur düzensizlikleri ve dorsal düzensizlikleri düzeltmek için enjektabl KHA kullanmışlar ve yüz güldürücü sonuçlar elde ettiklerini yayınlamışlardır.

2.5.1. Enjektabl KHA ve Enjeksiyon Tekniği

Enjektabl KHA içinde sulu jel taşıyıcı içerisinde asılı kalsiyum hidroksi apatit minikürecikleri (25-45 µm) yer alır (43). Enjektabl KHA'in %30 unu kalsiyum hidroksi apatit mini kürecikleri oluştururken %70' ini jel taşıyıcı madde oluşturur. Jel taşıyıcı primer olarak steril su ve gliserin içermektedir. Jel yapı küçük bir miktar karboksimetilsellülöz eklenerek şekillendirilir (44). Bu çözünebilir minikürecikler doku infiltrasyonunu sağlayan iskeleti oluşturan ağlar gibi davranırlar. Küreler zaman içerisinde erir ve yarı kalıcı etki oluşturur. Enjektabl KHA dermal dolgu ürünü, özel elastik jel ile anında etki ederken, fibroblastlarda kollajen üretiminin uyarılması sayesinde de cildin kendini yenilemesine yardımcı olur. İn vitro ve in vivo çalışmalarda enjektabl KHA kullanımı sonrasında yabancı cisim reaksiyonu, dev hücre, yeni kemik oluşumu gözlenmemiş, antijenitesi düşük olarak kabul edilmiştir (45).

Enjektabl KHA vocal fold augmentasyonunda, maksillofasiyal defekt onarımında, stres üriner inkontinans tedavisinde ve radyoaktif marker olarak kullanılmaktadır (45).

Enjektabl KHA in 0.3 ml-0.8 ml-1.5 ml olmak üzere 3 formu bulunmaktadır. Buzdolabında saklanmasına gerek olmadığı ve raf ömrünün 3 yıl kadar olduğu, genellikle enjeksiyon için 27 gauge iğne ucu kullanıldığı ve allerjik reaksiyonlara neden olmadığı bildirilmektedir (60,61).



Şekil 7: 27 gaugelik KHA enjeksiyon iğnesi

Enjektabl KHA uygulanabilen yüz bölgeleri; kaşlar, şakaklar, elmacık kemiği, kulak memesi, nasolabial oluklar, yanaklar, alt çene hattı ve ağız çevresidir. Ayrıca HIV ilişkili lipoatrofide de kullanılır. Dudak çevresine kullanımı pek önerilmez. Kullanım sonrasında nodul oluşumu gelişebilir. Enjektabl KHA kullanımı tamamen güvenli olmakla beraber uygulama öncesi herhangi bir test gerektirmemektedir. Enjeksiyonlar hasta için kolay, ağrısız ve kısa süren işlemlerdir. İşlemden hemen sonra kişi normal hayatına devam edebilmektedir. Uygulama ile elde edilen sonuçlar tedavi yapılan bölgeye bağlı olarak 18-24 ay kadar kalıcı olur (60,61).

Enjektabl KHA' in nazal dorsal düzensizlikleri gidermesi de rinoplastide bize yeni bir seçenek sunmuştur. Primer ve sekonder rinoplastilerde kullanımı zaman içerisinde yaygınlaşmaktadır. Burun sırt ve yan duvarlarında, burun ucu konturunu sağlamada, ve kolumellada kullanılmaktadır.

Enjeksiyon hacimleri 0.1 ila 1.3 mililitre arasında değişmektedir. Eğer deri çok ince, skarlı ve zor eleve ediliyorsa dikkatli olunmalı ve seri uygulamaları seri düzeltmeler takip etmelidir. Skarlı ve ince deriler vasküler problemlere karşı daha duyarlıdır. Skarlı alan başına 0,1 mililitrelik enjeksiyonlar ve seri düzeltmeler iyi

sonuca yaklaşmamızı sağlar. Enjeksiyon iğne istenilen düzleme yerleştirildikten sonra dermisin altına periost veya perikondriumun hemen üzerine yavaşça geri çekilerek yapılır. Madde alan boyunca yelpaze şeklinde çoklu diziler halinde verilir ve sonrasında elle şekillendirme yapılır. Enjeksiyon esnasında önemli bir nokta yüzeysel bir seviyeye enjeksiyon yapılmaması mutlaka dermisin altına yapılması gerektiğidir. Enjeksiyon sonrasında özel bakım gerekmez. Soğuk kompres uygulanması ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımı yeterli olur. Hastanın genellikle geçici olan 1-2 günlük hafif şişlik ve kırmızılığı olabilir. Diğer reaksiyonlar arasında ağrı, renk değişikliği-lekelenme ve hassasiyet sayılabilir. Nodularite oluşabilir, oluştuğunda nodul içine konservatif olarak steroid enjeksiyonu yapılabilir. Gerekirse 4 haftada bir bu işlem tekrarlanabilir. Buruna enjekte edilen herhangi bir dolgu maddesiyle olabileceği gibi enjektabl KHA kullanıldığında da vasküler sorun yaratma ihtimali vardır. Soluklaşma eğer olursa maddenin etrafa yayılması için kuvvetli parmak masajı ve kapillerlerin açılması endikedir. Birkaç dakika masajı takiben kapiller geri dolum halen az ise sıcak uygulama, oral vasodilatörler ve hatta hiperbarik oksijen tedavisi endikedir (2).

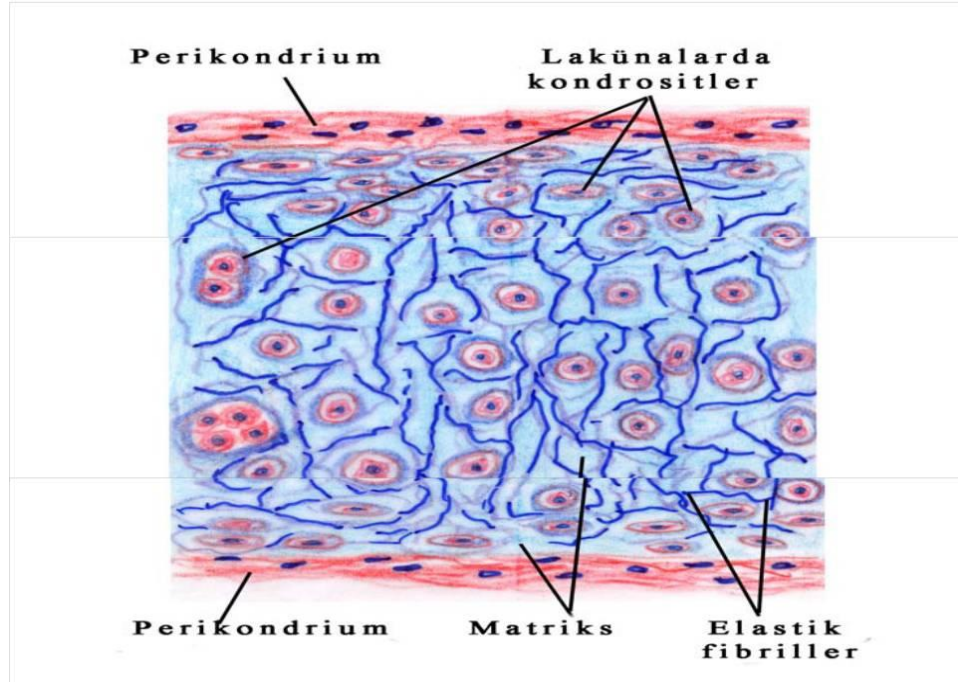
2.6.Kıkırdak Dokusu Yapısı

2.6.1. Genel Yapısı

Bağ dokusunun özelleşmiş bir şekli olan kıkırdağın ana görevi yumuşak dokuyu desteklemektir. Kıkırdak dokusu esas olarak kondrosit denen hücreler, yarı katı bir zemin maddesi (matriks) ve fibrillerden meydana gelmiştir. Kemik doku hariç diğer destek dokularından daha sert bir doku olmasına rağmen belirli bir bükülebilme ve esneme özelliği vardır.

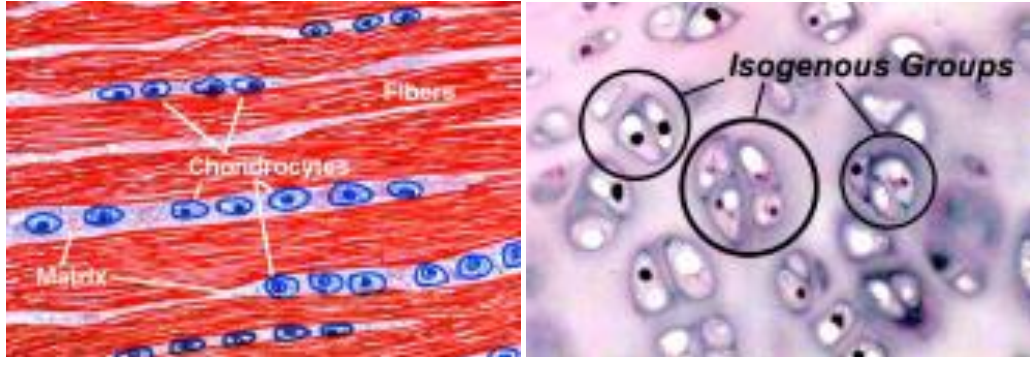
Kıkırdak matriksi, fiziksel olarak plastiğe benzer şekilde katı; ancak esnek yapıdadır, kemik matriksinde olduğu gibi sert yapıda değildir, bu özellik kıkırdağa daha dayanıklı bir kıvam sağlar. Kıkırdak matriksi %70-75'i su olacak şekilde yüksek düzeyde hidratedir. Matriksin geri kalanı gerilme direnci için kollajenden (%15-20) ve esneklik için proteoglikanlardan (%2-10) oluşur. Kondrositler diferansiasyonda değişik aşamalardan geçerler. Kıkırdak dokunun kendine özel

ekstrasellüler matriks proteinleri vardır. Tip 2, 9, 10 ve 11 kollajenler kıkırdağa aittir. Kıkırdak hücreleri, kondrosit adı verilen tek tip hücrelerdir. Matriks içinde birbirine değmeyecek şekilde kendilerine ait lakünelarda tek tek veya gruplar halinde bulunurlar



Şekil 8. Genel kıkırdak yapısı

Kıkırdak dokusu da diğer destek dokularında olduğu gibi mezenşimden gelişir. Kıkırdağın gelişeceği yerdeki mezenşim hücreleri uzantılarını kaybeder, kalabalık ve yoğun gruplar oluşturur. Bu topluluklara protokondral doku veya kıkırdaklaşma merkezleri adı verilir. Topluluğu oluşturan ilk kıkırdak hücrelerine kondroblast adı verilir. Kondroblastlar matriksi sentezleyip etraflarına verdikçe perikondriumdan ve birbirlerinden uzaklaşmaya başlarlar. Daha sonra bu hücreler olgun kıkırdak hücresi olan kondrositlere dönüşürler.



Şekil 9. Kıkırdak dokusunun gelişmesi

Kıkırdak dokusunun sınırlı tamir mekanizması vardır. Sinir, kan ve lenf damarı içermez. Bütün avasküler dokuların hücreleri gibi kondrositler de düşük metabolik aktivite gösterir (46). Kıkırdak dokusunda hücrelerin beslenmeleri dokunun etrafını saran bağ dokudan oluşmuş kıkırdak zarından (perikondrium) sağlanır. Bu zarı bulanan kapillerlerden çıkan besin maddelerinin difüzyonu ile gerçekleşir. Hareketli eklem yüzeylerini örten eklem kıkırdağında perikondrium olmadığı için oksijen ve besinlerini difüzyonla sinoviyal sıvıdan alarak canlılığını sürdürür. Besin maddeleri proteoglikanlar ve hiyaluron asitine bağlı su molekülleriyle taşınır. Embriyonal dönemde tüm iskelet kıkırdak dokusundan yapılmıştır. Daha sonra kıkırdağın büyük bir kısmının yerini kemik doku alır. Burun, gırtlak, trake, bronş, akciğerler, kulak kepçesi, eklem yüzü, kafatası tabanı gibi yerlerde kıkırdak kalır. Çok erken yaşlar dışında, tahrip olan kıkırdak güçlükle ve çoğu kez yetersiz onarılır. Rejenerasyon perikondriumun faaliyeti ile gerçekleşir. Kıkırdak zarar gördüğünde perikondriumdaki kondroblastlar hasarlı bölgeye giderek yeni kıkırdağı meydana getirirler. Eğer kıkırdak büyük oranda zedelenmişse o bölgedeki perikondrium, yeni kıkırdağın oluşacağı yerde yoğun bağ dokusundan bir yara iyileşmesi dokusu yapar.

2.6.2. Kıkırdak Dokusu Tipleri

Matriks miktarına ve burada gömülü bulunan kollagen ve elastik fibrillerin bolluk derecelerine göre kıkırdak dokusu; Hiyalin, Elastik, Fibröz kıkırdak olarak tiplendirilir.

1. Hiyalin kıkırdak

Organizmada en bol bulunan kıkırdak tipidir. Matriksindeki kollagenin çoğunluğu tip II kollagen'dir. Çok az bükülebilir özellikte olan hiyalin kıkırdak, içerdiği kollagen fibriller nedeniyle basınca karşı çok dirençlidir. Hiyalin kıkırdakta yaş ilerledikçe giderek artan dejeneratif olaylar oluşur. Bunlar arasında en sık rastlanılan matriks kalsifikasyonudur. Hiyalin kıkırdak rejenerasyonu oldukça güçtür. Kıkırdak kırıldığında perikondriumdaki kondroblastlar hasara uğramış bölgeye doğru ilerleyerek yeni kıkırdağı meydana getirirler. Embriyoda tüm iskelet hiyalin kıkırdak tipindedir. Erişkinlerde kaburgaların göğüs kemiğine tutunma bölgeleri, sinoviyal eklemlerdeki kemik yüzeylerinde bulunan kıkırdaklar, burun kıkırdağı, trakea, büyük bronşlarda bulunan kıkırdaklar hiyalin yapıdadır.

2.Elastik kıkırdak

Hiyalin kıkırdaktan daha saydam olan kıkırdaktır ve sarımsı renkte, bükülebilme özelliğindedir. Elastik liflerin baskın olduğu bir matriks içine gömülüdür. Hyalin kıkırdak gibi perikondriumu bulunur. Katı fakat esnek yapısı ile kulak kepçesi, epiglottis ve östaki tüpünün yapısal bütünlüğünü sağlarken bu yapıların bükülebilmesine de izin verir.

3. Fibröz kıkırdak

Çıplak gözle grimsi-beyaz renkte görülür. Fibröz kıkırdak, sıkı bağ dokusu ile hiyalin kıkırdağın karışımıdır. Daima kompakt bağ dokusu ile birlikte. Kıkırdak hücreleri ve az miktarda matriks bol bulunan kollajen fibriller (Tip I) arasında yer alır. Kondrositler, tek tek ya da izogen grup dizileri oluşturarak art arda yerleşirler. Matriksinde bulunan çok sayıdaki kollajen lif sayesinde büyük bir gerilme direnci vardır. Tip I kollojen fibriller bir hasır örtüsü şeklinde dokuda yerleşim gösterir. Bu özelliğinden dolayı bu kıkırdak, vücutta basınca en dayanıklı bölgelerde bulunur. Fibröz kıkırdak hiyalin ve elastik kıkırdaktaki gibi bir perikondrium ile çevrili değildir (47). Fibröz kıkırdak, vücutta omurlararası disklerde diz eklemi içindeki

yataklarda (menisküsler), kalça kemiklerinin birleşim yerinde (Symphysis pubis), tendonların kemiklere bağlantı bölgelerinde bulunur.

AMAÇLAR

Daha önce bahsedilen problemlere çözüm bulmak üzere, deneysel hayvan modeli üzerinde çalışma yapılması planlanmıştır. Bu modelde yapılan incelemelerde amaç:

- a. Enjektabl KHA ile birlikte kullanılan kıyılmış otojen kıkırdak parçalarının doku reaksiyonlarını, rezorpsiyon miktarlarını, kondrositlerin viyabilitesini ve rejenerasyon potansiyellerini ölçmek ve karşılaştırmak,
- b. Enjektabl KHA ile birlikte kullanılan kıyılmış otojen kıkırdak parçalarının diğer yöntemlerden daha iyi sonuçlar verip vermeyeceğini bulmak,
- c. Enjektabl KHA' in kıyılmış kıkırdak parçalarının çevre doku ile temasını minimal engellediğini, kondrositlerin beslenmesini ve rejenerasyonunu teşvik ettiğini göstermek,
- d. Enjektabl KHA' in konak dokuda kıyılmış kıkırdak parçalarının etrafında kıkırdak şekil ve bütünlüğünü bozmadan uzanmasını sağlayıcı matriks oluşturduğunu göstermek,
- e. Kıkırdağın nazoplastide kullanımında gereğinden fazla kıkırdak kullanarak aşırı düzeltme yapılmasının gerekli olmayacağını, yetersiz volümün enjektabl dolgu maddesi ile yerine konabileceğini göstermek,
- f. Tavşan modelinde Enjektabl KHA ile birlikte kullanılan kıyılmış otojen kıkırdak parçalarının başarılı sonuçlar verdiğini gördükten sonra insanlarda rinoplastide dorsal düzensizlikleri engellemek veya düzeltmek için kullanmaktır.

Bu çalışmada, tavşanlarda blok kıkırdak, enjektabl dolgu maddesi, kıyılmış kıkırdak ve blok kıkırdak+ enjektabl dolgu maddesi, kıyılmış kıkırdak+ enjektabl dolgu maddesi kullanımında kıkırdak rezorpsiyon miktarı ve viabilitesi araştırılmıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 06/05/2012 tarihli ve 26/160 sayılı izni ile yapılmıştır.

3.1. Deney Hayvanı ve Deney Planı

Deneysel çalışma için 14 adet sağlıklı Beyaz Yeni Zelanda Albino tipi tavşan kullanıldı. Yaşları 15-18 ay arasından değişen hayvanların ortalama ağırlığı 2500-4000 gr arasında bulunmaktaydı. Tavşanlar deney süresince yem sanayi tarafından hazırlanan yem, taze sebze ve su ile beslendi.

3.2 Anestezi

Tüm tavşanlara anestezi için 5 mg/kg Xylazin (Alfazyne®, Alfasan International B.V. Woerden-Hollanda) ve 50 mg/kg Ketamin (Alfamine®, Alfasan International B.V. Woerden-Hollanda) im olarak kombinasyon halinde kullanıldı. Anestezi derinliği ekstremitte çekme cevabı ile değerlendirildi. Deney devam ederken lüzumu halinde uygulanan anestezi dozunun üçte bir oranı yeniden verilerek anestezinin devamı sağlandı.



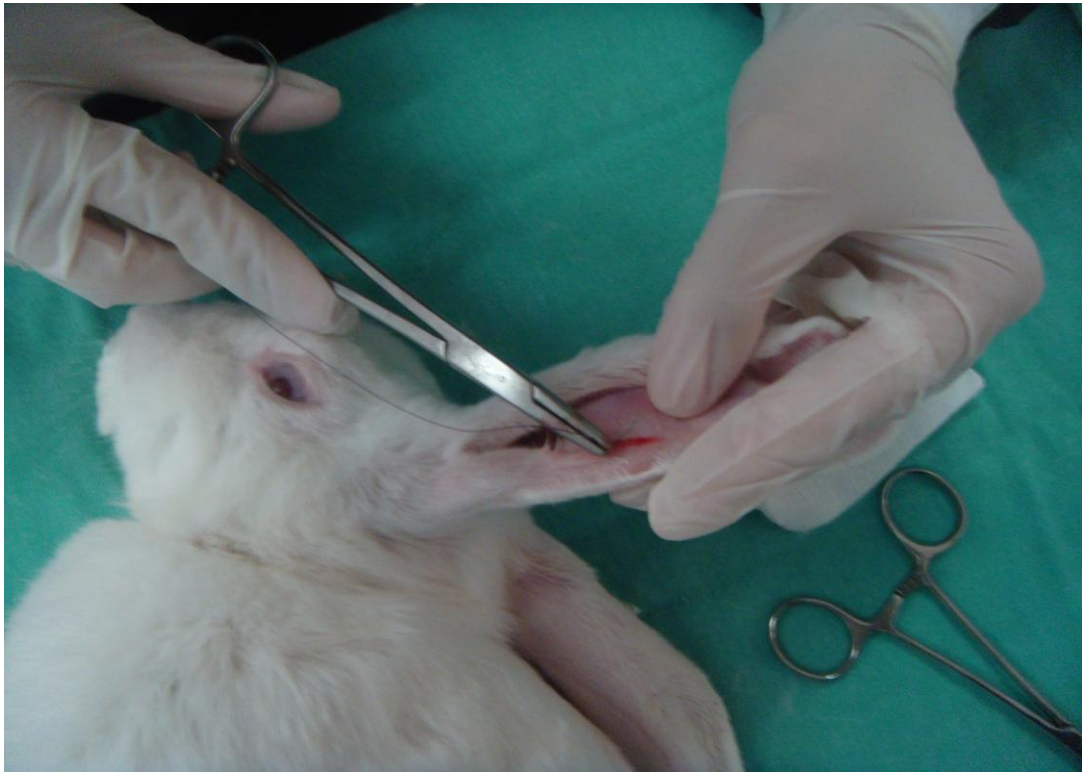
Şekil 10. İntramuskuler yolla tavşanlara anestezinin verilmesi

3.3. Cerrahi Öncesi Hazırlık

Yeterli anestezi sağlandıktan sonra greft almak için sağ kulak ventral yüzü ve sırt paravertebral bölgesinde 5 adet 3x3 cm boyutlu cerrahi alan tıraş edildi. Ardından ağrıyı azaltmak için insizyon bölgelerine lokal anestetik Prilocain (Citanest %2, Astra Zeneca, İstanbul-Türkiye) yüzeysel olarak infiltre edildi. Cerrahi sahaların Povidone-Iodine (Batticon Antiseptik Solüsyon, Adeka, İstanbul-Türkiye) solüsyonla temizlenmesini takiben steril örtünme sağlandı.

3.4. Cerrahi Prosedür

Kulak ventral yüzde kıkırdak kıvrımlarının az olduğu yerde cilt-ciltaltı insizyon yapıldı. Cilt flepleri dikkatli bir şekilde eleve edilerek kıkırdağa ulaşıldı ve 4 adet 1x1 cm ebatında kıkırdak elde edilecek şekilde blok olarak kulak kıkırdağı çıkarıldı. İnsizyon 4-0 Polypropylene (Prolene; Ethicon Inc, Somerville, New Jersey) ile suture edildi. Sonrasında elde edilen kıkırdaktan her iki tarafta da perikondrium sıyrıldı ve kıkırdak serum fizyolojikle yıkandı.



Şekil 11. Tavşan kulağı ventral yüzde insizyonun kıkırdak çıkarıldıktan sonra suture edilmesi



Şekil 12. Tavşan kulağı ventral yüzde insizyonun kıkırdak çıkarıldıktan sonra suture edilmiş hali

Her hayvan için iki adet 1x1 cm boyutundaki kıkırdak olduğu gibi bırakıldı. Diğer iki tanesi 11 numaralı bistüri (Braun, Aesculap, Tuttlingen, Germany) kullanılarak 10 eşit parçaya dilimlendi.

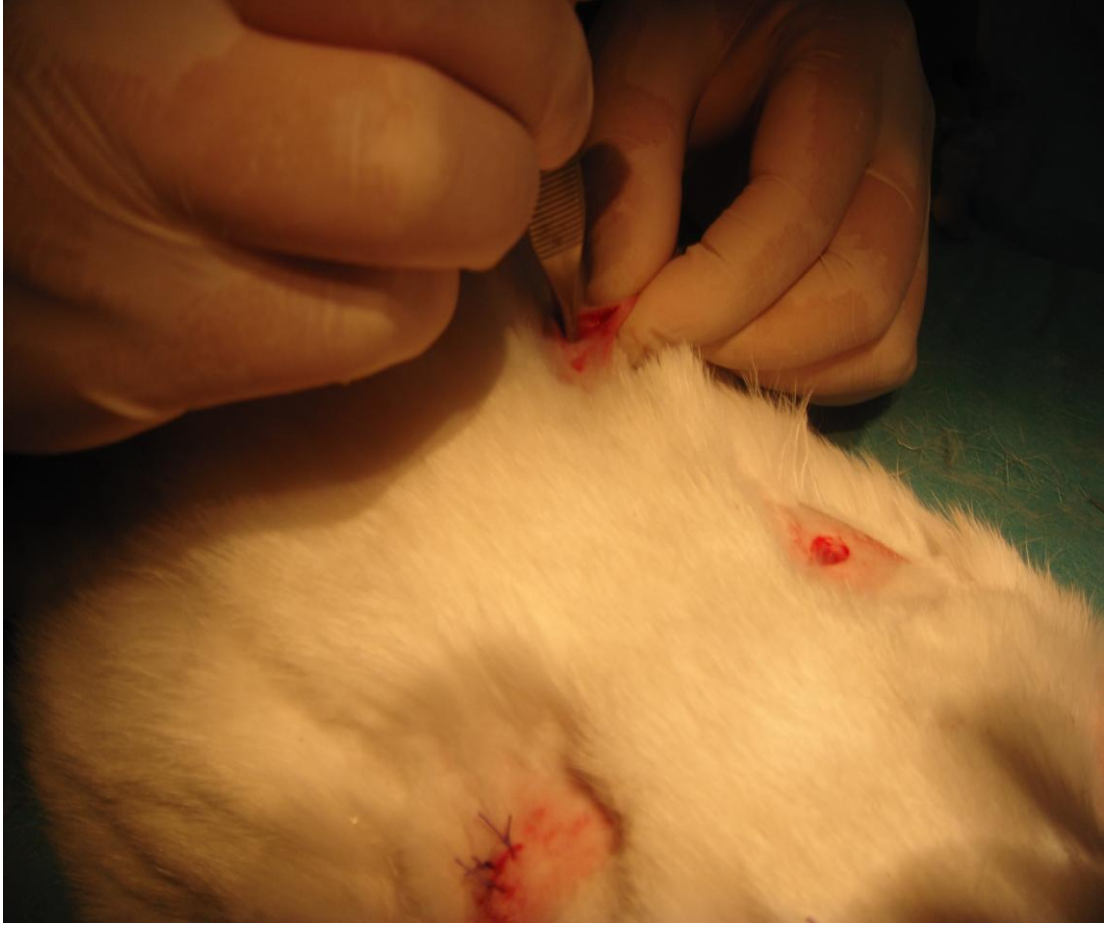
Tavşanların sırt bölgelerinde hazırlanan cerrahi alanların ortasına 15 no bistüri ile 2 cm' lik cilt insizyonu yapıldı. Penset ve klemp yardımıyla cilt altında 1x1 cm boyutunda greftlerin yerleştirilmesine yetecek büyüklükte cepler açıldı. Bu cepler kranial kısımdan kaudale doğru solda 1, 2 numaralı ve aynı doğrultuda sağda 3, 4, 5 numaralı cepler olarak isimlendirildi. Tüm hayvanlarda aynı numaralandırma sistemi kullanıldı. Oluşturulan ceplere Tablo 1' de belirtilen greft materyaller sırasıyla yerleştirildi. Cepler 4-0 Polyprolene (Prolene; Ethicon Inc, Somerville, New Jersey) kullanılarak suture edildi ve operasyon sonlandırıldı.

Tablo 1. Ceplere yerleştirilen greftlerin dağılımları

Cep 1	1x1 cm boyutlarında alınmış blok şeklinde aurikuler kıkırdak üzerine enjektabl implant
Cep 2	1x1 cm boyutlarında alınmış daha sonra yaklaşık 1x1 milimetre boyutlarına bۆlünmüř aurikuler kıkırdak üzerine enjektabl implant
Cep 3	1x1 cm boyutlarında alınmış blok şeklinde aurikuler kıkırdak
Cep 4	1x1 cm boyutlarında alınmış daha sonra yaklaşık 1x1 milimetre boyutlarına bۆlünmüř aurikuler kıkırdak
Cep 5	0.2 cc enjektabl implant



şekil 13. Tavşan dorsal yüzünde sol tarafta iki adet sağ tarafta ise üç adet cerrahi alan oluşturulması



Şekil 14. Tavşan sırtında oluşturulan cerrahi alana penset yardımıyla greftin yerleştirilmesi



Şekil 15. Tavşan sırtında oluşturulan cerrahi alanların cerrahi işlem sonrasında Povidone-Iodine ile silinmesi

Olası enfeksiyonu önlemek için tavşanlara postoperatif dönemde im olarak 50 mg/kg dozunda tek doz Seftriakson uygulandı. Postoperatif dönemde operasyon sahasında enfeksiyon, seroma, hematoma gözlenmedi.

Deney hayvanları 90. gün öldürücü dozda (150 mg/kg) tiopental sodyum verilerek sakrifiye edildi. Graft madde yerleştirilen sahalarda, hayvanlar sakrifiye edildikten hemen sonra çıkarıldı ve numaralandırıldı. %10 formaldehitte spesimenler fikse edildi ve patolojik inceleme yapıldı. Spesimenler; enfeksiyon, greft viyabilitesi, yeni kırıldak formasyonu, fibrokollagenaz doku gelişimi, kalsifikasyon, dev hücre varlığı açısından incelendi.

3.5. Histolojik İnceleme Yöntemleri

3.5.1. Işık Mikroskobu İçin Parafin Blokların Hazırlanması

Örnekler sabit vakumlu doku takip cihazı ve parafin istasyonunda sırasıyla dereceli alkollerden geçirilerek rutin yöntemle parafine gömüldü. Parafin bloklardan kızıklık mikrotomda 3-4 µm kalınlığında kesitler alındı

3.5.2. Histokimyasal İnceleme

Kesitlere Hematoksilen&Eosin, Masson Trikrom, Toluidin Blue ve Verhoeff Van Gieson boyları uygulandı. Sonrasında üniversitemiz hastanesi patoloji kliniğinde iki bağımsız araştırmacı tarafından kesitler değerlendirildi.

3.5.3. Histopatolojik Değerlendirme

Tüm doku örnekleri ışık mikroskopunda değerlendirildi. Kıkırdak greftinin mikroyapısı, kıkırdak viyabilitesi ve birlikte uygulandığı biyomalzemelere karşı oluşan doku reaksiyonu değerlendirildi (47). Örnekler 10 parametre için değerlendirildi.

1. Kondrosit nükleus kaybı
2. Periferik kondrosit proliferasyonu
3. Matriksin kollajen içeriği
4. Matriksin elastik fibril içeriği
5. Matriksin proteoglikan içeriği
6. İnflamasyon varlığı, tipi ve şiddeti
7. Metaplastik kemik varlığı
8. Dev hücre varlığı
9. Kalsifikasyon
10. Çevre dokuda nekroz

Enjektabl implant konulan ceplerde sadece inflamasyon varlığı, tipi, şiddeti ve dev hücre varlığı parametreleri değerlendirildi.

Kıkırdak konulan ceplerde, periferel kondrosit proliferasyonu minimal: 1, orta: 2 ve şiddetli: 3 olarak değerlendirildi. Metastatik kemik, dev hücre, kalsifikasyon ve çevre dokuda nekroz olanlar var ve yok olarak değerlendirildi. Var olanlar 1, yok olanlar ise 2 numara ile isimlendirildi. İnflamasyon parametresi iki alt grupta değerlendirildi. İlk alt grubu inflamasyonun akut veya kronik oluşu oluştururken, ikinci alt grubu ise inflamasyonun minimal, orta derecede ve şiddetli olması oluşturdu.

1, 3, 4, 5 numaralı parametrelerin değerlendirilmesinde;

%0-25 arasında olanlar: 1 (+)

%25-50 arasında olanlar: 2 (++)

%50-75 arasında olanlar: 3 (+++)

%75 ve üzerinde olanlar: 4 (++++) olarak değerlendirildi.

3.6. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Tüm grupların karşılaştırılmasında ve değerlendirilmesinde spesmenlerdeki kondrosit nükleus kaybı, periferel kondrosit proliferasyonu, matriksin kollagen içeriği, matriksin elastik fibril içeriği, matriksin proteoglikan içeriği, inflamasyon varlığı, tipi ve şiddeti, metaplastik kemik varlığı, dev hücre varlığı, kalsifikasyon, çevre dokuda nekroz parametreleri kullanıldı. Parametreler bakımından grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılığı belirlerken çoklu karşılaştırma testi olarak Tukey testi kullanıldı. Grupların kategorik yapıdaki parametrelere göre karşılaştırılmasında Pearson kıkare ve Monte Carlo yöntemi kullanılarak exact kıkare analizinden yararlanıldı. Tüm analizler SPSS 15.0 ve SigmaStat 3.5 paket programları kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ olasılık değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

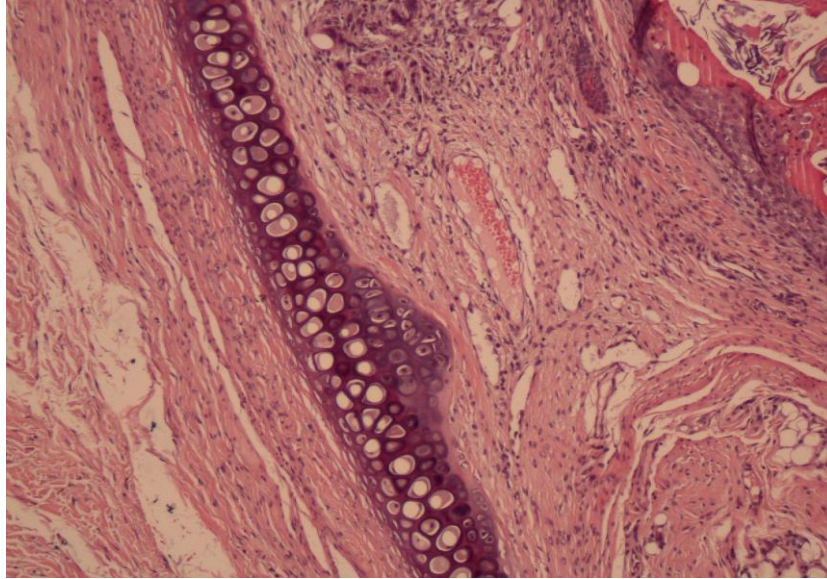
Deneysel çalışmamız planlandığı gibi 14 hayvanla sonlandırıldı. 3 aylık süre boyunca ölen ve hastalanan olmadı.

4.1. Histolojik İnceleme Bulguları

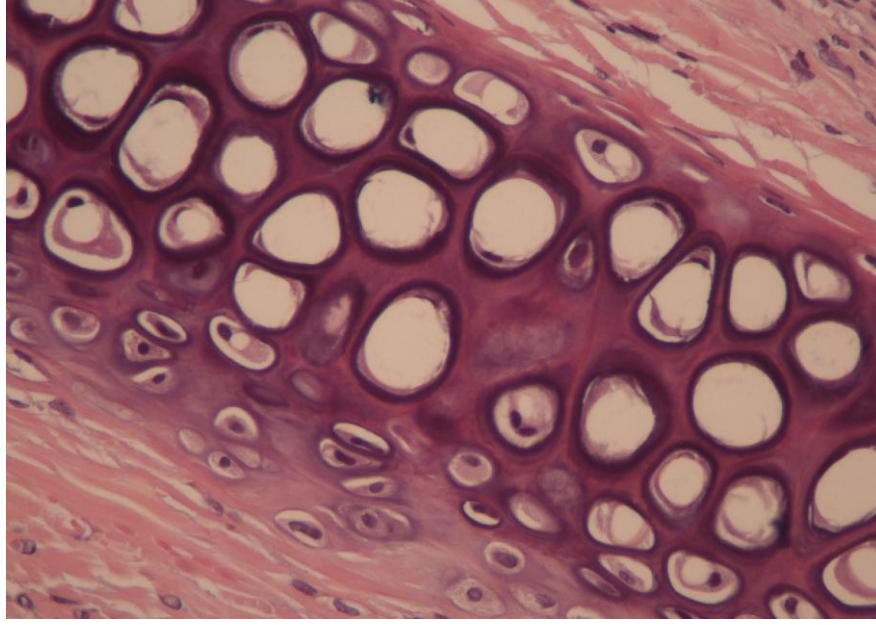
4.1.1. Genel Değerlendirme Bulguları

Tüm gruplarda, implante edilen kıkırdak dokusu etrafında yağ hücrelerinden zengin gevşek bağ dokusu olduğu gözlemlendi. Etrafında inflamatuvar hücreler ve vasküler yapılar mevcuttu.

Sadece tek parça blok kıkırdak yerleştirilen grupta 90. günde kıkırdak ekstraselüler matriksinin iç kısımlarında canlılığını yitirerek hiperkromatik görünüm aldığı, boş lakünelardan yapıldığı gözlemlendi. H&E ile boyamada kondrositlerde yaygın nükleus kaybı vardı. Periferik kondrosit proliferasyonu diğer gruplara göre en azdı. Ayrıca matriks kollagen içeriği, proteoglikan içeriği ve kollagen içeriği de diğer gruplara nazaran daha azdı. Ve minimal derecede inflamasyon gözlemlendi.

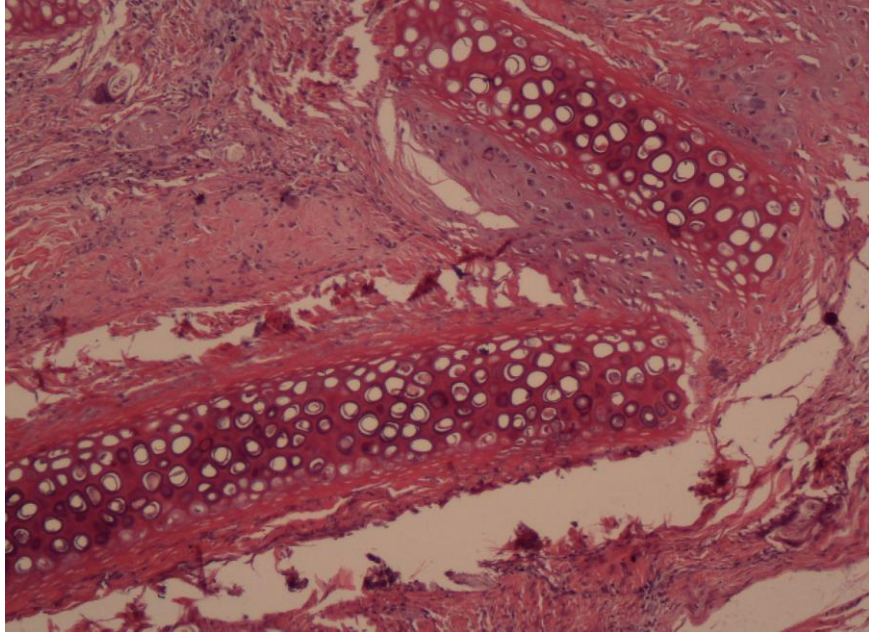


Şekil 16a. Kondrositlerde yaygın nükleus kaybı yanısıra periferik proliferasyon izlenmektedir (H&E, x100) (13 no'lu denek, blok kıkırdak cebi)

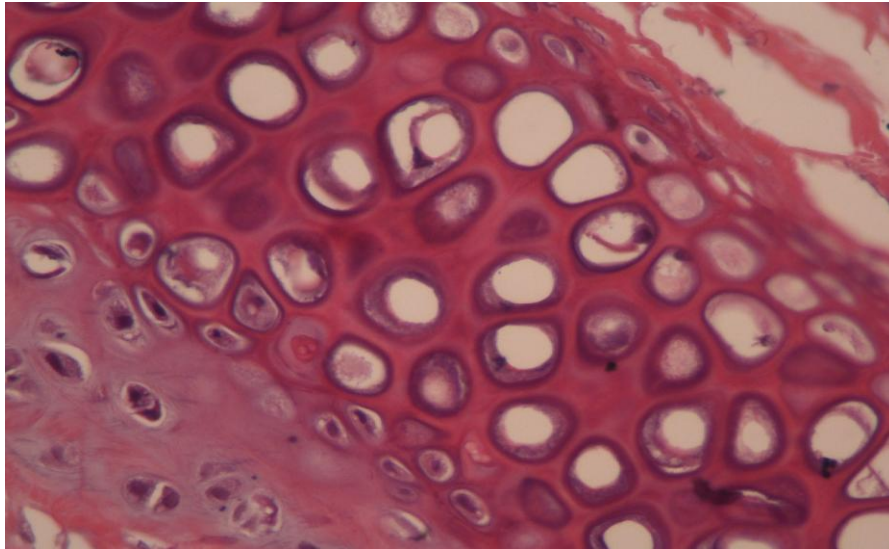


Şekil 16b. Santralde nükleus kaybı gösteren canlılığını kaybetmiş kondrositler ve periferel proliferasyon gözlenmektedir (H&E, x400) (13 no'lu denek, blok kıkırdak cebi).

Sadece kıyılmış kıkırdak uygulanan grupta H&E ile boyamada düzensiz kıkırdak adalarının varlıklarını koruduğu gözlemlendi. Kondrositlerde yaygın nükleus kaybı yanında periferel kondrosit proliferasyonu ve minimal derecede inflamasyon vardı. Ancak periferel kondrosit proliferasyonu, sadece düz blok kıkırdak uygulanan gruba göre anlamlı ölçüde yüksek skorda bulundu ($p<0.05^*$). Neden olarak ise bölünmüş kıkırdağın etraf dokuya daha fazla yayılarak daha iyi vasküler yayılma oluşturup beslenebileceği düşünüldü.

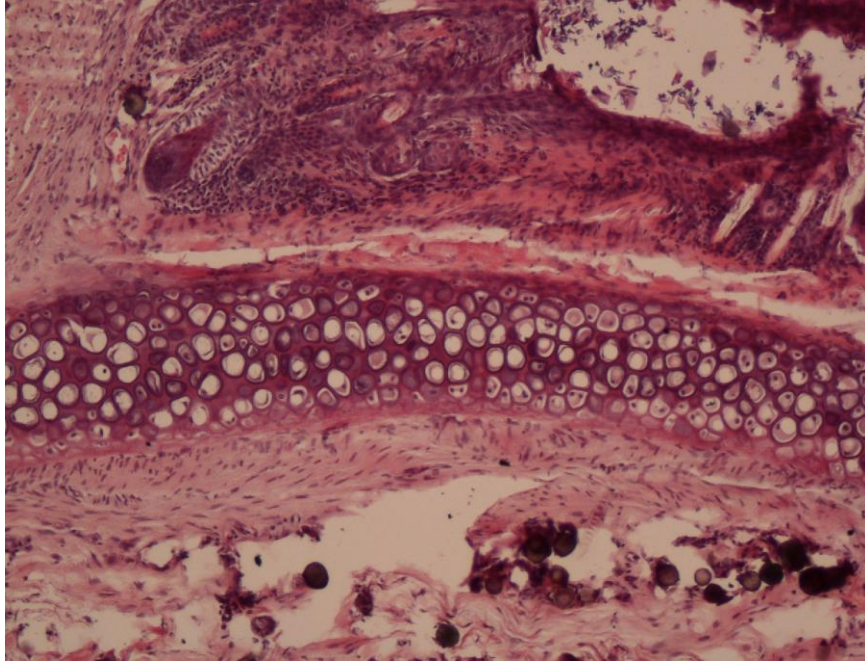


Şekil 17a. Kondrositlerde yaygın nükleus kaybı yanısıra periferel proliferasyon izlenmektedir (H&E, x100) (7 no'lu denek, bölünmüş kıkırdak cebi)



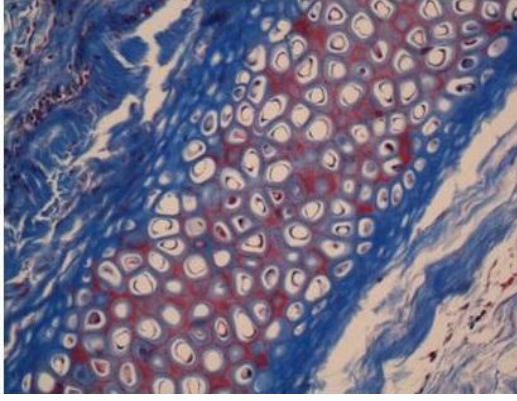
Şekil 17b. Kondrositlerde yaygın nükleus kaybı yanısıra periferel proliferasyon izlenmektedir (H&E, x400) (7 no'lu denek, bölünmüş kıkırdak cebi)

Blok kıkırdak + enjektabl implant grubunda canlılığını koruyan kondrositler arasında nükleus kaybı gösteren az sayıda kondrosit gözlemlendi.

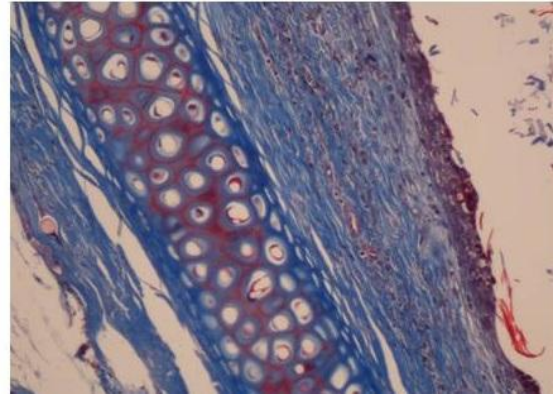


Şekil 18. Canlılığını koruyan kondrositler arasında nükleus kaybı gösteren az sayıda kondrosit mevcuttur (H&E, x100) (1 no'lu denek, blok kıkırdak+enjektabl implant cebi).

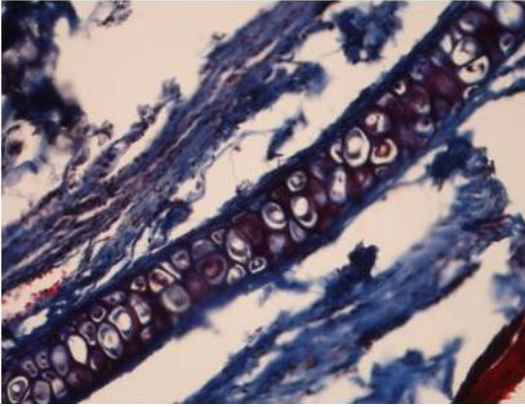
Masson trikrom ile boyama yapıldığında blok kıkırdak ve blok kıkırdak +enjektabl implant konulan ceplerde hafif derecede kollagen varlığı izlenirken bölünmüş kıkırdak ve kıyılmış kıkırdak+ enjektabl implant konulan ceplerde orta decede kollagen varlığı izlendi. Kıyılmış kıkırdak kullanımının blok kıkırdak kullanımına göre çevre dokulardan daha iyi beslendiğine ve bu durumu da enjektabl implantın negatif yönde etkilemediği kanısına varıldı.



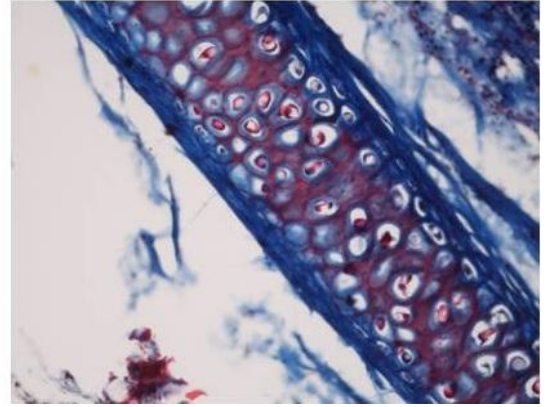
Şekil:19a



Şekil: 19b



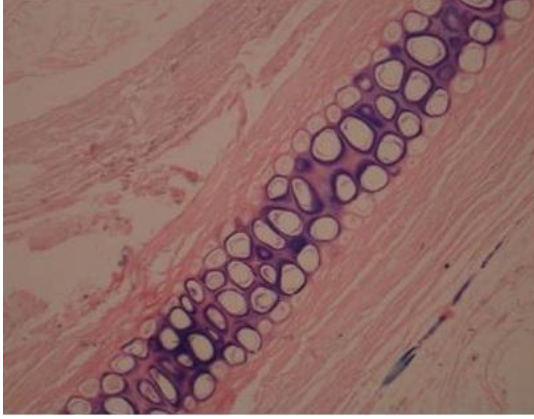
Şekil: 19c



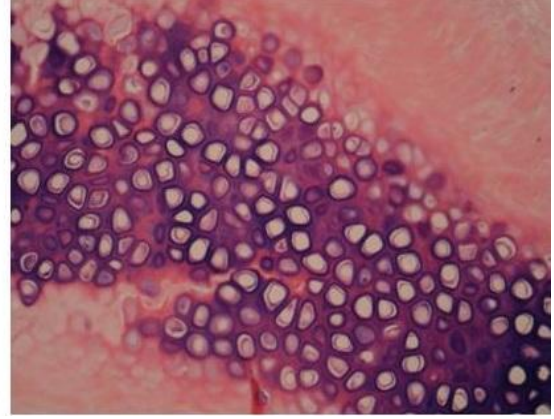
Şekil: 19d

Şekil 19. a. Kıkırdak doku matriksinde orta derecede kollajen varlığı (Masson trikrom, x200) (12 no'lu denek, bölünmüş kıkırdak cebi), b. Kıkırdak doku matriksinde hafif derecede kollajen varlığı (Masson trikrom, x200) (8 no'lu denek, blok kıkırdak cebi), c. Kıkırdak doku matriksinde hafif derecede kollajen varlığı (Masson trikrom, x200) (1 no'lu denek, blok kıkırdak+enjektabl implant cebi), d. Kıkırdak doku matriksinde orta derecede kollajen varlığı (Masson trikrom, x200) (1 no'lu denek, bölünmüş kıkırdak + enjektabl implant cebi)

Toluidin mavisi ile boyama yapıldığında blok kıkırdak cebinde orta derecede metakromazi kaybı gözlenirken, bölünmüş kıkırdak cebinde hafif derecede metakromazi kaybı izlendi. Bu da bize kıkırdak viyabilitesinin bölünmüş kıkırdakta blok kıkırdağa nazaran daha fazla olduğunu gösterdi.



Şekil: 20a



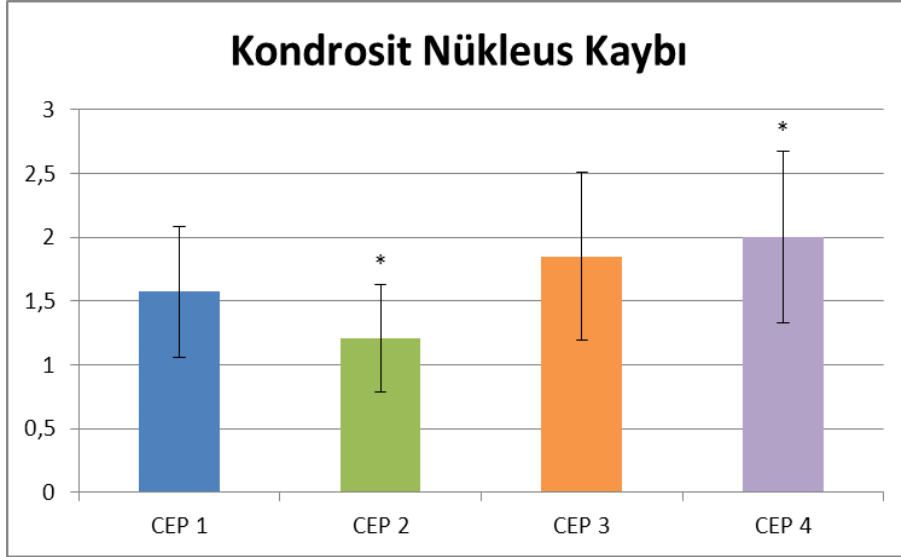
Şekil: 20b

Şekil 14 a. Kıkırdak doku matriksinde orta derecede metakromazi kaybı (Toluidin mavisi, x200) (11 no'lu denek, blok kıkırdak cebi), b. Kıkırdak doku matriksinde hafif derecede metakromazi kaybı (Toluidin mavisi, x200) (6 no'lu denek, bölünmüş kıkırdak cebi)

4.1.2. Kondrosit Nükleus Kaybı Miktarı İncelenmesi

Bu parametre cep 1, cep 2, cep 3, cep 4 spesmenlerinde değerlendirildi. Cep 5 de enjektabil implant bulunması nedeniyle kondrosit nükleus kaybı parametresi açısından cep 5 değerlendirmeye katılmadı. Cepler arasında çok önemli düzeyde farklılık gözlemlendi (Kruskal-Wallis testi, $p=0.006$, $p<0.05^{**}$). Kondrosit nükleus kaybı oranı bölünmüş kıkırdak konulan cepte bölünmüş kıkırdak+enjektabil implant konulan cebe göre daha fazla tespit edildi.

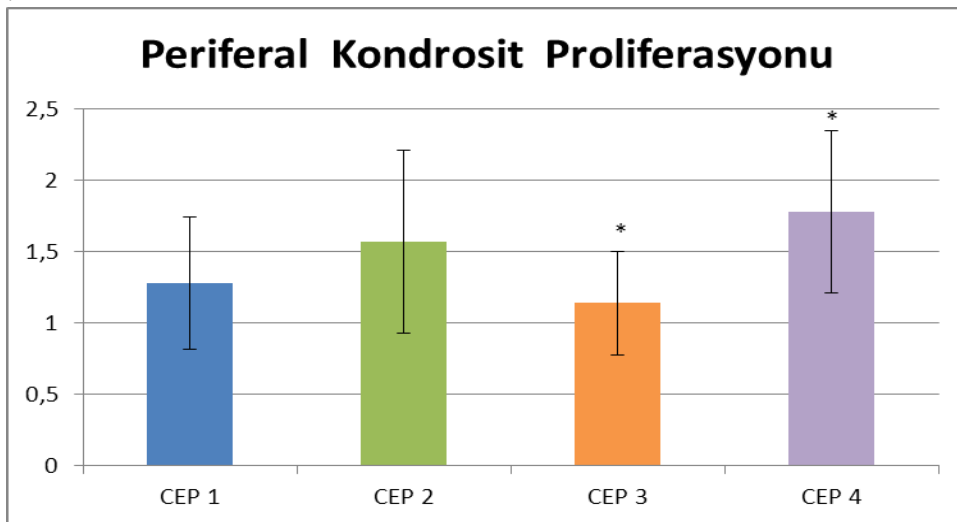
Tablo 2. Kondrosit Nükleus Kaybının Ceplere Göre Dağılımı



4.1.3. Periferel Kondrosit Proliferasyonu

Cepler arasında önemli düzeyde farklılık gözlemlendi (Kruskal-Wallis testi, $p=0.012$, $p<0.05^*$). Periferel kondrosit proliferasyonu bölünmüş kırıkta bulunan cepte blok kırıkta bulunan cebe göre daha fazla bulunmuştur. Periferel kondrosit proliferasyonu en fazla bölünmüş kırıkta bulunan cepte en az ise blok kırıkta bulunan cepte gözlemlendi.

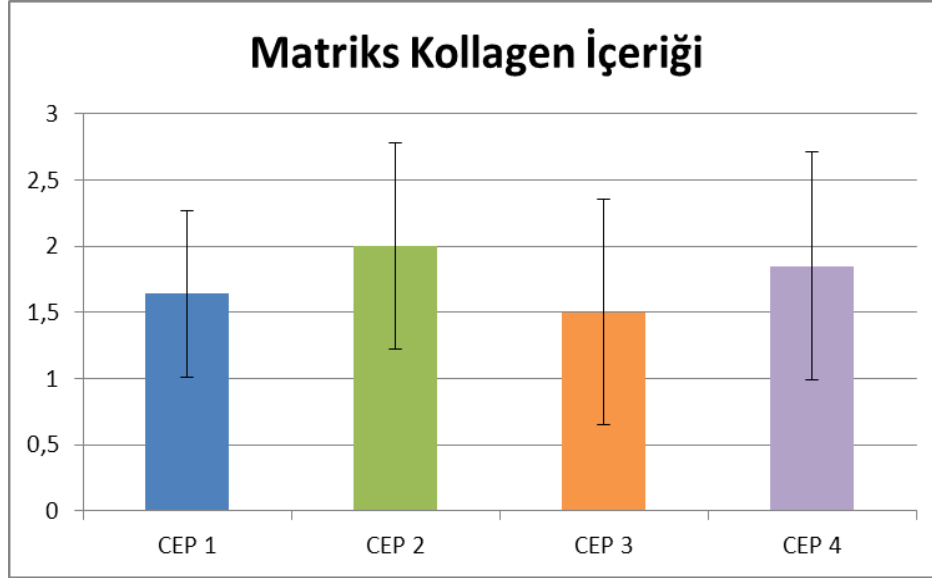
Tablo 3: Periferel Kondrosit Proliferasyonunun Ceplere Göre Dağılımı



4.1.4. Matriks Kollagen İçeriği

Cepler arasında istatistiki olarak önemli düzeyde farklılık gözlenmedi. (Kruskal-Wallis testi, $p=0.249$, $p>0.05$). Matriks kollagen içeriği en az blok kıkırdak konulan cepte gözlemlendi.

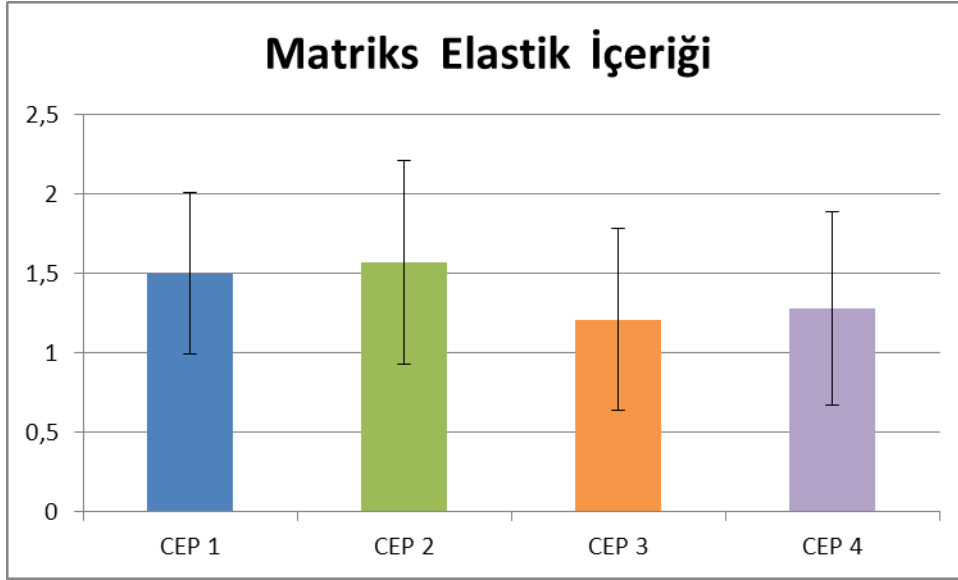
Tablo 4: Matriks Kollagen İçeriğinin Ceplere Göre Dağılımı



3.7.5. Matriks Elastik İçeriği

Cepler arasında istatistiki olarak önemli düzeyde farklılık gözlenmedi. (Kruskal-Wallis testi, $p=0.153$, $p>0.05$). Blok kıkırdak konulan cepte en az olarak matriks elastik içeriği gözlemlendi.

Tablo 5. Matriks Elastik İçeriğinin Ceplere Göre Dağılımı

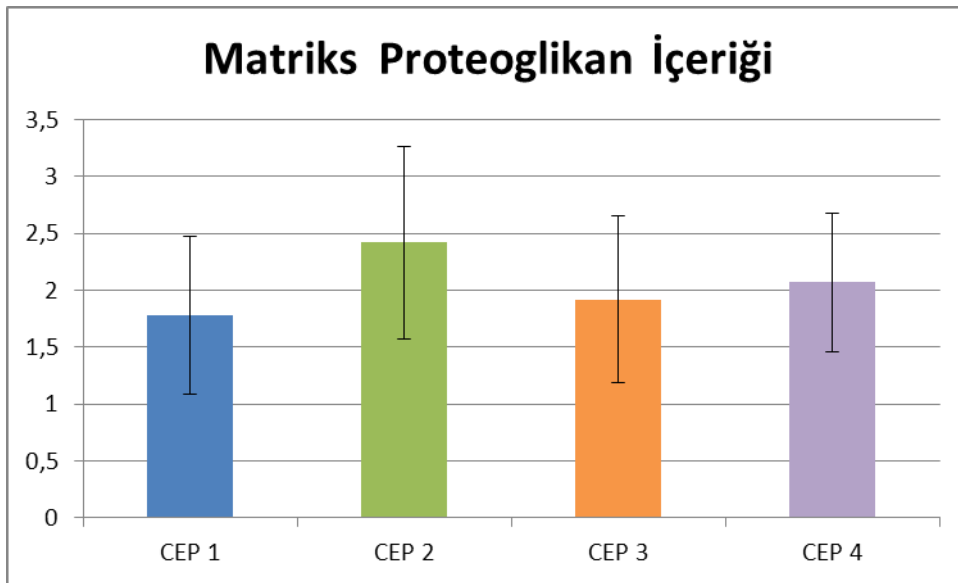


3.7.6. Matriks Proteoglikan İçeriği

Cepler arasında istatistiki olarak önemli düzeyde farklılık gözlenmedi.

(Kruskal-Wallis testi, $p=0.115$, $p>0.05$)

Tablo 6. Matriks Kollagen İçeriğinin Ceplere Göre Dağılımı



4.1.7. İnflamasyon Varlığı, Tipi ve Şiddeti

Tüm ceplerde inflamasyon kronik olarak değerlendirildi. İnflamasyonun şiddeti ile cepler arasında ilişki değerlendirildiğinde anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Ağırlıklı olarak minimal inflamasyon gözlemlendi.(exact kıkare, $p=0.300$)

4.1.8. Metaplastik Kemik Varlığı

Hiçbir grupta metaplastik kemik oluşumu gözlenmedi. İstatistiki olarak cepler ile metastatik kemik varlığı açısından anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

4.1.9. Dev Hücre Varlığı

Cepler arasında dev hücre varlığı ve yokluğu arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Dev hücre var olanlarda ise en fazla cep 5 (enjektabl implant yerleştirilen) en az cep 2 (bölünmüş kıkırdak+enjektabl implant) de gözlemlendi (exact kıkare, $p=0.202$).

4.1.10. Kalsifikasyon Varlığı

Kalsifikasyon varlığı ile cepler arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

4.1.11. Çevre Dokuda Nekroz Varlığı

Hiçbir grupta çevre dokuda nekroz ve istatistiki olarak anlamlı farklılık yoktu.

5.TARTIŞMA

Rinoplasti ameliyatlarında dorsal nazal düzensizliklerin cerrahi sırasında önlenmesi ve düzeltilmesi için otojen kıkırdak kullanımı, altın standart olarak kabul edilmektedir. Otojen kıkırdak kullanım yeri ve amacına göre blok halinde veya küçük parçalara bölünerek kullanılabilir. Konturu düzeltmek ve keskin hatları yumuşatmak için enjektabl implantlar uygun malzemeler olarak görünmektedir. Bu implantların biouyumlu olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (44, 60, 61). İmplant edilen kıkırdağın beslenme sorunu olduğu için, çevresinde yer alan enjektabl implantın, bu beslenme sorununu daha da artıracığı düşünülebilir. Bu araştırmada otojen kıkırdak ile enjektabl implantın birlikte kullanımının, kıkırdak canlılığına etkisini araştırmayı amaçladık. Yöntemin başarısını histolojik olarak göstermek için öncelikle tavşan modelinde deneysel cerrahi yapmak istenmiştir. Bu çalışmayı yaparken kulaklarında yeterli kıkırdak dokusunun olması, dorsal bölgesinin geniş olması ve tüm grupların aynı hayvanda karşılaştırılabilmesi için tavşan modeli uygun görülmüştür. Daha önce bu alanda yapılan çalışmalarda en çok tavşan modeli kullanılmıştır (48).

Rudderman, tavşanlarda kıkırdak kullanılarak yapılan çalışmalar için 90 günlük izlem süresinin insan ömründe 1 yıla eşdeğer olduğunu belirtmiştir (49). Zalzal ve arkadaşları ise tavşanlarda kıkırdak greft çalışmalarında 2 ay ile 4 ay arasında fark olmadığını ve tavşan ömrü dikkate alınırsa 2 aylık izlem süresinin yeterli olduğunu savunmuştur (27). Bu çalışmamızda tavşanlarda kullandığımız kıkırdak yaşamsallığını incelemek için 90 günlük süre kullandık.

Çakmak ve arkadaşları nazal kontur düzensizliklerinde kullanılacak ideal greft materyali olarak kıkırdak grefti göstermişlerdir. 25 tavşan kullanılarak yapılan deneysel çalışmada kıkırdak greft, yağ dokusu, fasya, deri grefti ve alloplastik materyal olan Alloderm kullanılmıştır. 5 tavşan 1. ayda, 4 tanesi 2. ayda, 4 tanesi 3. ayda, 12 tanesi de 4. ayda sakrifiye edilmiştir. Greftlerde kalınlık, rezorpsiyon, fibrozis, yeni damar oluşumu, inflamasyon, dev hücre varlığı ve mikrokist varlığı parametreleri değerlendirilmiştir. Otojen yağ kullanılanlarda parsiyel rezorbsiyon, Alloderm kullanılanlarda doku reaksiyonu ve rezorbsiyon, dermal greft

kullanılanlarda kist oluşumu gözlenirken en ideal greft materyali olarak kıkırdak greft bulunmuştur (21).

Greft olarak kartilaj kullanımında dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta perikondriyumun her iki tarafta da soyulmuş olmasıdır. Can ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada kartilajın perikondriyumla birlikte kullanılmasıyla greft etrafında ossifikasyon geliştiğini gözlemişlerdir (56). Biz de çalışmamızda kartilajı perikondriyumunu soyduktan sonra kullandık.

Rinoplastide blok kıkırdak kullanımında greft kısıtlılığı, donör saha morbiditesi, şekillendirme problemi, distorsiyon oluşumu, öngörülemeyen rezorpsiyon, şekil düzensizliği, ince derili hastalarda dışarıdan görülebilme gibi problemler yaşanmaktadır (21,32) . Bu nedenle zaman içerisinde kıyılmış kıkırdak kullanılmaya başlanmıştır. 1941’de kıyılmış kıkırdakların viyabilitesini deneysel olarak Young (28) göstermiş ve Peer (29) tarafından 1943’de klinik kullanıma sokulmuştur. 1951’de Cottle ilk defa otojen ezilmiş kıkırdak greftleri rinoplastide nazal kontur düzeltilmesi için kullanmıştır (30). Brent (51) ve Lee (52) kıyılmış kıkırdak kullanıldığında çevre dokudan difüzyonla beslenmenin blok kıkırdak kullanımına göre daha iyi olduğunu belirtmişlerdir. Kıyılmış kıkırdak kullanımının diğer bir avantajı ise septal kartilaj, konkal kartilaj ya da kostal kartilajdan herhangi birinin tek başına ya da bir arada kullanımının sorun oluşturmamasıdır (54).

1992’de, rinoplastide kıyılmış kıkırdak kullanımını uzun süre sonra Erol tekrar popülerize etmiştir. Dorsal nazal düzensizliklerin önlenmesi ve düzeltilmesi için ‘Türk lokumu’ adını verdiği tekniği geliştirmiştir. Erol ‘Türk lokumu’ tekniğinde kıyılmış kıkırdak parçalarını Surgicel’e sararak rinoplastide kullanmıştır (37, 38, 39). Erol, bu yöntemle erken ve geç ameliyat sonrası sonuçların çok başarılı olduğunu ve dorsal düzensizliklerin kamufle edildiğini belirtmiştir. Fakat aynı yöntemi uygulayan Daniel ve Calvert (40), kıyılmış kıkırdakları Surgicel’e sarıp kullandığında erken dönemde aşırı derecede kıkırdak rezorpsiyonunun görüldüğünü ve 4 ay gibi kısa süre içinde bile nazal dorsumda düzensiz bir yüzey oluştuğunu belirtmiştir. Surgicel yerine kıyılmış kıkırdakları taşıyan zarf olarak otojen temporal kemik fasyasını kullanmayı tercih etmişlerdir. Yılmaz ve arkadaşları Surgicel’in en az 2 gün doku

oksijenizasyonunu bozduğu ve bu oluşan hipoksinin kondrositlerin rejenerasyon potansiyelini düşürdüğünü belirtmiştir (48).

Brenner ve arkadaşları da benzer şekilde yaptıkları bir deneysel çalışmada, otojen temporal kas fasyasının kıkırdak viabilitesi ve rejenerasyonuna negatif etkisi olmadığını belirtmiştir (50). Ancak temporal kas fasyası kullanımı sonrası donör alanda gelişen skar dokusu ve alopesi, ameliyat süresinin uzaması, ince oluşundan dolayı yerleştirme güçlüğü, yerleştirildikten sonra büzüşmesi ve yeniden düzeltilmeye gerek duyulması fasya kullanımını kısıtlayan nedenler arasındadır (21).

Donör alan morbiditesini ortadan kaldırmak için Kim ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada kıyılmış kıkırdak, kıyılmış kıkırdağın etrafını fasya ile ve kıyılmış kıkırdağın etrafını Alloderm ile sararak kullanmışlardır. Ve çalışmalarının sonucu olarak kıyılmış kıkırdakların Allodermle çevrildiğinde fasya ile sarılmış kıkırdak grubuna göre kondrosit viabilitesi, matriks kollagen içeriği açısından daha üstün olduğunu ve böylece fasya kullanımının yarattığı sıkıntılarının da ortadan kalkacağını belirtmişlerdir (53).

Brenner çalışmasında; kıyılmış kıkırdak, Surgicel'e sarılı kıyılmış kıkırdak ve fasyaya sarılı kıyılmış kıkırdak gruplarını nükleuslu laküna sayımı açısından karşılaştırmış ve Surgicel'e sarılı grupta en az, fasyaya sarılı grupta en fazla sayım bildirmiştir (50). Çalışmamızda doksanıncı günde blok kıkırdak canlılığını yitirmiş ve periferik kondrosit proliferasyonu en az olan greft materyali olarak tespit edilmiştir. Kıyılmış kıkırdak greftleri, blok kıkırdaktan bir miktar daha iyi olarak gözlenmiştir. Kıkırdak parçaları kıyıldığı takdirde beslenmeleri daha kolay olmaktadır ve daha yoğun kondrosit yüzdesi izlenmektedir. Bu yüzden kıyılmış kıkırdak greft grubunda blok kıkırdak greft grubuna göre daha iyi sonuçlar alınmıştır.

Fırat ve arkadaşları 2011 yılında yaptıkları çalışmada tavşanların paraspinal bölgelerinde 6 adet cep oluşturmuşlardır. 1. cebe etrafı Surgicel ile sarılan blok kıkırdak, 2. cebe etrafı otojen fasya ile sarılan blok kıkırdak, 3. cebe sadece blok kıkırdak, 4. cebe etrafı Surgicel ile sarılmış kıyılmış kıkırdak, 5. cebe etrafı otojen fasya ile sarılı kıyılmış kıkırdak, 6. cebe de sadece kıyılmış kıkırdak koymuşlardır. 2 ay sonrasında cepler eksize edilmiş ve histopatolojik olarak değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde kıkırdak viabilitesini en fazla olarak blok kıkırdak

kullanılan cepte bulmuşlardır. Blok kıkırdak bulunan cepte makroskopik olarak absorpsiyon ve distorsiyon gözlenmemiştir.

Milimetrik olarak kıyılmış kıkırdak kullanılan ceplerde ise kıkırdak viyabilitesinin en fazla sadece kıyılmış kıkırdak kullanılan cepte gözlemlenmiştir. Fasya kullanılan grubun blok kıkırdağa göre daha başarısız olma nedeni olarak da fasyanın çevre dokudan difüzyonla beslenmeyi engellediğini savunmuşlardır (57). Çalışmamızda ise bu çalışmadan farklı olarak blok kıkırdak kullanılan cepteki periferik kondrosit proliferasyonunu anlamlı olarak kıyılmış kıkırdak kullanılan cepten düşük bulduk ($p<0.05^*$). Bu bulgumuz da küçük kıkırdak parçalarının çevre doku ile daha iyi bütünleştiği yönünde yorumlanabilir.

2011 de Bullock ve arkadaşları kıyılmış kıkırdakları stabilize etmek için trombosit zengin plazma ve fibrin glue'dan oluşan ATG (otolog doku yapıştırıcısı) 68 adet dorsal nazal augmentasyon gereken hastada kullanmışlar. 15 aylık postoperatif takiplerde hiçbir major komplikasyon gözlemlenmemiştir (58). Ancak ATG'nin yapımı hazır enjektör implantlara göre daha uzun süre aldığından cerrahı daha kolay ve hazır bulunan enjektör dolgu maddelerine yönlendirmektedir.

Son zamanlarda yaygın bir şekilde fasiyalplasti alanında kullanılan enjektör dolgu maddelerinin kullanımı rinoplasti alanında da artmıştır. 2006 yılında Stupak ve arkadaşları daha az invaziv olan daha kısa sürede uygulanabilen cerrahisiz rinoplasti kavramını ilk kez ortaya atmışlardır. Ve yaptıkları pilot çalışmada HA ve otolog insan fibroblastından oluşan karışımı kullanmışlardır. Karışım subdermal olarak nazion, rhinion, supratip, ala ve tipe uygulanarak memnun edici sonuçlar elde ettiklerini savunmuşlardır (59).

Bu çalışmada, literatürdeki bu yayınlardan yola çıkarak, nazal dorsal düzensizliklerin önlenmesi ve düzeltilmesinde milimetrik olarak kıyılmış otojen kıkırdak parçalarının, enjektör KHA ile birlikte kullanımının volumu artırdığı kıkırdak dokusunun yetersiz kaldığı durumlarda rahatlıkla kullanılabileceği, uzun dönemde kıkırdak viyabilitesini azaltmayacağı, nazal kontur düzensizliklerini gidermede iyi bir seçenek olabileceği hipotezi üzerinde durulmuştur. Kıyılmış kıkırdaklar kullanılarak viyabilite ve rezorpsiyon açısından blok kıkırdağa göre daha

üstün sonuçlar alınacağı, enjektabl KHA ile kombinasyonunun daha düzgün bir yüzey oluşturacağı ve çevre dokuyla daha iyi etkileşim içinde olacağı düşünülmüştür.

Bu çalışmada yerleştirilen greft materyallerin hacim açısından takibi ve gruplar arası karşılaştırması yapılmamıştır. Çünkü kıkırdak materyalde oluşabilecek bükülme, rezorbsiyon, çevre dokulara dağılma ve oluşan fibrozis nedeniyle greft materyallerini etkileyebileceği gerçek hacim ölçümlerinin yapılamayacağı düşünülmüştür (48). İslamoğlu ve arkadaşları tavşan skalpine yerleştirdikleri kıyılmış kıkırdaklarda 12 hafta içinde %40 hacim kaybı tespit etmişlerdir (62). Ayrıca çalışmamızda impantasyon öncesi ve sonrasında ağırlık artışı ve azalışını objektif bir değerlendirme kriteri olarak düşünmedik. Biz tavşanların hala büyüme sürecinde olması, eksplantasyon işlemi esnasında greftlerin çevre dokularla beraber çıkarılabilmesi nedeniyle ağırlık artış ya da azalışını değerlendirilen parametreler arasına katmadık.

Kazıkdaş ve arkadaşları kıyılmış kıkırdak etrafını çevrelemek için bir dolgu maddesi olan HA kullanmışlar (47) ve HA ile çevrelenen kıyılmış kıkırdakların etrafında artmış kollagen üretimi, periferik dokuda artmış kartilaj proliferasyonu gözlemlemişlerdir. Biz de bu çalışmaya benzer bir şekilde kıyılmış kıkırdak etrafında ek dolgu maddesi olarak enjektabl KHA kullandık. Ve sadece kıyılmış kıkırdak kullanılan cep ile kıyılmış kıkırdak+KHA arasında kondrosit nükleus kaybı açısından anlamlı fark gözlemledik ($p<0.05^*$). Enjektabl KHA ile birlikte kullandığımız grupta kondrosit nükleus kaybı oranı daha az bulundu. Bu sonuç kıyılmış kıkırdakların ek bir dolgu maddesiyle kombine kullanılmasıyla daha başarılı sonuçlar alınabileceği şeklinde yorumlanabilir. Sonuçlar enjektabl KHA'in kıyılmış kıkırdak parçalarının çevre doku ile temasını minimal engellediğini, kondrositlerin beslenmesini ve rejenerasyonunu teşvik ettiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda blok kıkırdağın keskin hatlarını koruduğu; kıyılmış kıkırdakların çevre dokuda dağıldığı ve aralarına çevre dokuların girdiği; enjektabl KHA ile kombine kullanılan kıyılmış kıkırdak gruplarında dış konturun yumuşak ve pürüzsüz olduğu gözlemlendi.

Bu bulgular, bize rinoplastide kamufraj amacıyla enjektabl KHA ile kombine kullanılan kıyılmış kıkırdak greftlerinin kullanımının daha uygun olacağını göstermektedir.

Rokhsar ve arkadaşları çalışmalarını 14 hastada yapmışlar ve cerrahi planlamadan sadece dolgu maddesi kullanarak nazal düzensizlikleri gidermeye çalışmışlardır. Çalışmada enjektabl KHA kullanmışlar. 6 aylık postoperatif takipte rezorbsiyon ve şekil değişikliği görmemişlerdir (60) .

Nazal deformiteleri tedavi etmede en sık olarak kullanılan dolgu maddeleri hyaluronik asit, kalsiyum hidroksi apatit ve silikondur. Hyaluronik asit sadece 6-8 ay, kalsiyum hidroksi apatit 12-18 ay gibi bir süre kalıcılık sağlamaktadır. Uygulamaya ilk olarak cerrahın hyaluronik asitle başlaması sonrasında kalsiyum hidroksi apatit enjeksiyonlarına geçmesi birçok yazar tarafından önerilmektedir. Çünkü cerrah hyaluronik asitle yapılan enjeksiyon hatalı olmuşsa bile hyaluronidaz enzimiyle düzeltme şansına sahipken aynı durum kalsiyum hidroksi apatit için geçerli değildir. Önemli bir bilgi olarak unutulmaması gereken enjeksiyon sonrasında nodul oluşumu gelişmemesi için nazal enjeksiyonların mutlaka subdermal yani sub-SMAS yapılmasıdır. Periost üzerine enjeksiyondan kaçınılmalıdır aksi takdirde yeni kemik oluşumuna zemin hazırlayabilir. Glabellaya dolgu maddeleri ile yapılan enjeksiyonlar dorsal nazal arterin içersine denk gelebilir ve embolizasyona yol açabilir, bu nedenle glabella enjeksiyonlarından kaçınılması önerilmektedir. Ayrıca enjektabl KHA kullanımı sonrasında oluşabilecek komplikasyonlar arasında infeksiyon, nekroz, kalıcı osteofit gelişimi gözlenebilir (59, 60, 61).

Dolgu maddeleri rinoplasti sonrası oluşan minör defektleri kapatmada iyi bir seçenektir. Kimi cerrahlar kalsiyum hidroksi apatiti saddle nose ve retracted columella deformitelerini kapatmak için kullanılmışlar ve herhangi ciddi bir komplikasyon bildirmemişlerdir (60)

Becker'in 26 ay süren çalışmasında 24 hasta yer almış ve bunlardan 15'i daha önce rinoplasti operasyonu geçiren diğerleri de geçirmeyen hastalardan oluşmuş. Augmentasyon için 0.3 ve 1.3 mL arasında değişen enjektabl KHA kullanılmış. 26 aylık süren çalışma boyunca 13 hastaya tek doz enjeksiyon yeterli olurken 8 hastaya iki kez, 2 hastaya üç kez ve 1 hastaya altı kez enjektabl KHA enjeksiyonu yapılmış. Çalışma sonucunda tüm hastalar memnuniyet açısından 10 puan üzerinden skorumla şeklinde değerlendirilmiş ve %90 oranında 6 ve üzeri puan elde edilmiş (41).

Howard ve arkadaşları rinoplasti sonrası kontur düzensizlikleri olan ve yeni bir cerrahiye kabul etmeyen 17 hastada enjektabl KHA kullandı. Nazal dorsumunda defekt (kıkırdak veya kemik piramitte), yan nazal duvar depresyonu ve alar asimetrisi olan hastalar çalışma grubunu oluşturuyordu. Enjeksiyonlar dorsuma, yan duvarlara, supratip bölgesine ortalama 0.20 mL enjektabl KHA kullanılarak yapıldı. Hasta memnuniyeti skorlama sistemi ile pozitif yönde değerlendirilirken hastaların enjeksiyon öncesi ve sonrası fotoğraf kayıtlarında %88 oranında iyileşme gözlemlenmiştir (61).

Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçların bize ön bilgi verme ve yönlendirme açısından faydası vardır. Yapılan deney ve yöntemler, insanda uygulandığı zaman aynı sonucu vermeyebilir. Bu nedenle enjektabl KHA'in kıkırdak viyabilitesi üzerine olumlu etkilerinin olduğu, rinoplasti ameliyatlarında kıyılmış kıkırdak greftleriyle birlikte kullanılarak; hem dorsal düzensizlik kamuflajı hem de doku augmentasyonu açısından başarılı sonuçlar verdiğinin görülmesiyle ispatlanabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Deneysel tavşan cerrahisinde yapılan blok ve kıyılmış kıkırdak greftlerin; enjektabl implant ve bunların kombinasyonlarının kullanıldığı çalışmamızda kıyılmış kıkırdakla enjektabl implantın bir arada kullanıldığı greftlerde en başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Doksanıncı günde blok kıkırdak canlılığını kısmen yitirmiş ve periferal kondrosit proliferasyonu en az olan greft materyali olarak tespit edilmiştir.

Blok halinde veya milimetrik olarak kıyılmış otojen kıkırdak parçalarının enjektabl dolgu maddesiyle kullanımının volumu artırdığı kıkırdak dokusunun yetersiz kaldığı durumlarda rahatlıkla kullanılabilceği, uzun dönemde kıkırdak viyabilitesini azaltmayacağı, nazal kontur düzensizliklerini gidermede iyi bir seçenek olabileceğini biz bu çalışmamızda göstermeye çalıştık.

Çalışmamız sonucunda, enjektabl KHA'in kıkırdak viabilitesi üzerine olumlu etkilerinin olduğu, rinoplasti ameliyatlarında kıyılmış kıkırdak greftleriyle birlikte kullanılarak; hem dorsal düzensizlik kamuflajı hem de doku augmentasyonu açısından başarılı sonuçlar vereceği kanaatine varılmıştır. Ancak hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçların ön bilgi verme ve yönlendirme açısından faydalı olduğu, fakat yapılan deney ve yöntemlerin, insanda uygulandığı zaman aynı sonucu vermeyebileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Toffel PH. Simultaneous secure endoscopic sinus surgery and rhinoplasty. *Rhinology* 1992; 31: 165-171.
2. Daniel R.K. *Mastering Rhinoplasty*. 2.nd ed. Springer, 2012: 344-345.
3. Behrbohm H. *Essentials of Septorhinoplasty*. 1st ed. Stuttgart: Thieme, 2004: 2-7.
4. Howard B, Rohrich RJ. Understanding the Nasal Airway: Principles and Practice. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109: 1128-1146.
5. Çakır N. *Otolaringoloji, Baş ve Boyun Cerrahisi*. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri,1999, 153-260.
6. Oksidize Rejenere Sellüloz, Otojen Fasya ve Asellüler Dermal Matriksle Sarılı Kıyılmış Kıkırdak Greftlerinin İncelenmesi: Tavşanlarda Deneysel Çalışma. KBB uzmanlık tezi, Dr. Hakan Özdemir, Ankara 2008.
7. Friedman M, Ibrahim H, Syed Z. Nasal valve suspension: An improved, simplified technique for nasal valve collapse. *Laryngoscope* 2003; 113 (2): 381-385.
8. O'Neal RM, Izemberg P, Schlesinger J. Surgical anatomy of the nose. *Clin Plast Surg* 1996; 23: 195-201.
9. Sanjay S. Sushruta: Rhinoplasty in 600 B.C: *The Internet J Plast Surg* 2007; 3 (2)
10. Furlan S, Mazzola RF Alessandro Benedetti, a fifteenth century anatomist and surgeon: His role in the history of nasal reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1995; 96: 739-746.
11. Whitaker, IS, Karoo RO, Richard O, Spyrou G, Fenton O. The Birth of Plastic Surgery: The Story of Nasal Reconstruction from the Edwin Smith Papyrus to the Twenty-First Century. *Plast Reconstr Surg* 2007; 120:327-336.

12. Schnur PL, Hait P. History of the American Society of Plastic and Reconstructive Surgeons, Inc., 1931-1994. *Plast Reconstr Surg* 1994; 94: 29A.
13. Bruning, P. Contribution a l'etude des greffes adipeuses. *Bull. Acad. R. Med. Belg.* 1919: 28: 440.
14. Kononas TC, Bucky LP, Hurley C ve May JW. The fate of suctioned and surgically removed fat after reimplantation for soft-tissue augmentation: a volumetric and histologic study in the rabbit. *Plast. Reconstr. Surg.* 1993;91: 763.
15. Kamer FM, Parkes ML. Gelatin film: A useful adjunct in rhinoplastic surgery. *Arch. Otolaryngol.* 1977; 103: 667.
16. Stoll W. The use of polytetrafluoroethylene for particular augmentation of the nasal dorsum. *Aesthetic Plast. Surg.* 15: 233, 1991.
17. Tham C, Lai YL, Weng CJ ve Chen YR. Silicone augmentation rhinoplasty in an Oriental population. *Ann. Plast. Surg.* 2005; 54: 1.
18. Berghaus A, Mulch G ve Handrock M. Porous polyethylene and proplast: their behavior in a bony implant bed. *Arch. Otorhinolaryngol.* 1984; 240: 115.
19. Baran CN, Tiftikçioğlu YO ve Baran NK. The use of alloplastic materials in secondary rhinoplasties: 32 years of clinical experience. *Plast. Reconstr. Surg.* 2005;116: 1502.
20. Jackson IT, Yavuzer R. AlloDerm for dorsal nasal irregularities. *Plast. Reconstr. Surg.* 2001; 107: 553. Özturan O, Aktaş D, Aydın E, Kızılay A, Kalcıoğlu T. Osseokartilajinöz nazal dorsum ve klinik önemi. *Kulak Burun Boğaz İhtis Derg* 1999;6: 170-174.
21. Tarhan E, Çakmak Ö, Özdemir BN, Akdoğan V, Süren D. Comparison of Alloderm, Fat, Fascia, Cartilage and Dermal Grafts in Rabbits. *Arch. Facial Plast Surgery*, 2008; 10: 187-193.

22. Reich J. The application of dermis grafts in deformities of the nose. *Plast Reconstr Surg.*1983; 71: 772-782.
23. Baker TM, Courtiss EH. Temporalis fascia grafts in open secondary rhinoplasty. *Plast Reconstr Surg.*1994; 93: 802-810.
24. Parker Porter J. Grafts in rhinoplasty: alloplastic vs. autogenous. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surgery.* 2000; 126: 558-561.
25. Çakmak Ö, Bircan S, Büyüklü F, Tuncer İ, Dal T, Özlüoğlu L. Viability of Crushed and Diced Cartilage Grafts. 2005; 7: 21-26.
26. Rudderman RH, Guyuron B, Mendelsohn G. The fate of nuncrushed and and crushed autogenous cartilage in rabbit model. *Ann Plast. Surg.*1994; 105: 75-80.
27. Zalzal GH, Cotton RT ve McAdams AJ. Cartilage grafts: present status. *Head Neck Surg.* 1986; 8: 363.
28. Young F. Autogenous cartilage grafts. *Surgery* 1941; 10: 7.
29. Peer LA. Diced cartilage grafts. *Arch. Otolaryngol.* 1943;38: 156.
30. Cottle MH. Nasal surgery in children. *Eye Ear Nose Throat Mon.* 1951;30: 32.
31. McKinney P, Loomis MG ve Wiedrich TA. Reconstruction of the nasal cap with a thin septal graft. *Plast. Reconstr. Surg.* 1993; 92: 346.
32. Juri J, Juri C ve Elías JC. Ear cartilage grafts to the nose. *Plast. Reconstr. Surg.* 1979; 63: 377.
33. Michelson LN ve Peck GC. Septal and Turbinate Surgery. G. C. Peck (Ed.), *Techniques in Aesthetic Rhinoplasty.* Philadelphia: Lippincott, 1990. 178–179.
34. Von Graefe CF. *Rhinoplastik; oder, Die Kunst der Verlust der Nase organisch zu ersetzen, in ihren fruheren Verhältnissen erforscht, und durch*

neue Verfahrungsweisen zurhoheren Vollkommenheit gefordert. Berlin: Realschulbuchhandlung, 1818.

35. Ortiz-Monasterio F, Olmedo A ve Oscoy LO. The use of cartilage grafts in primary aesthetic rhinoplasty. *Plast. Reconstr. Surg.* 1981; 67: 597.
36. Bujía J. Determination of the viability of crushed cartilage grafts: clinical implications for wound healing in nasal surgery. *Ann. Plast. Surg.* 1994; 32: 261.
37. Erol O. The Turkish delight: a pliable graft for rhinoplasty. *Plast. Reconstr. Surg.* 2000; 105: 2229.
38. Erol O. Chopped cartilage graft wrapped with Surgicel in nose surgery (plasticine-like graft): XI. Presented at the Biennial Congress of the International Society of Aesthetic Plastic Surgery, Guadalajara, Mexico, March 2, 1992.
39. Erol, O. Turkish delight: A pliable graft for rhinoplasty. Presented at the American Society of Plastic Surgery, Los Angeles, California, October 17, 2000.
40. Daniel RK, Calvert JW. Diced cartilage grafts in rhinoplastysurgery. *Plas Reconstr Surg* 2004; 113: 2156- 2171.
41. Becker H. Nasal augmentation with calcium hydroxylapatite in a carrier based gel. *Plast. Reconst. Surgery* 2008; 121: 2142-2147.
42. Lacerda DA. Zancanaro P. Filler Rhinoplasty. *Dermatologic Surgery.* 2007; 33; 207-212.
43. Alam M, Havey J, Pace N, Pongprutthipan M, Yoo S. Large-particle calcium hydroxyl-apatite injection for correction of facial wrinkles and depressions. *J Am Acad Dermatol.* 2011; 65; 1; 92-96.
44. Horia RS, Jamal AJ. Injectable Calcium Hydroxylapatite for Correction of Nasal Bridge Deformities. *Aesth Plast Surg* 2009; 33: 544–548.

45. Neil SS, Bruce EK, Deborshi R. A Multicenter, 47-Month Study of Safety and Efficacy of Calcium Hydroxylapatite for Soft Tissue Augmentation of Nasolabial Folds and Other Areas of the Face. *Dermatol Surg* 2007;33: 122–127.
46. Jurqueira, L. C., Carreiro, J., ve Kelley, R. O. *Basic Histology*. 8. Baskı. Stamford: Appleton and Lange, 1995. 124-130.
47. Kazıkdaş, K. C., Ergur, B., Tuğyan, K., Güneli, E., Kaya, D., ve Şahan, M. Viability of crushed and diced cartilage grafts wrapped in oxidized regenerated cellulose and esterified hyaluronic acid: an experimental study. *Laryngoscope*. 2007; 117: 1728.
48. Yılmaz S, Erçöçen AR, Can Z, Yenidünya S, Edalı N, ve Yormuk E. Viability of diced, crushed cartilage grafts and the effects of Surgicel (oxidized regenerated cellulose) on cartilage grafts. *Plast. Reconstr. Surg.* 2001; 108: 1054.
49. Rudderman RH, Guyuron B. ve Mendelsohn G. The fate of fresh and preserved, noncrushed and crushed autogenous cartilage in the rabbit model. *Ann. Plast. Surg.*1994; 32: 250.
50. Brenner KA, McConnell MP, Evans GR ve Calvert JW. Survival of diced cartilage grafts: An experimental study. *Plast. Reconstr. Surg.* 2006; 117: 105.
51. Brent B. Repair and grafting of cartilage and perichondrium. In McCharty JG, editor. *Plastic Surgery*. Philadelphia: Sunders; 1990; 559-82.
52. Lee WPA, Butler PEM. Transplant biology and applications to plastic surgery. In: Aston SJ, Beasley RW, Thomas CHM, editors. *Grabb and Smith's plastic surgery*.5.th editio. Philadelphia: Lipincott-Raven; 1997; 27-38.

53. Kim HK, Chu LS, Kim JW, Park B, Kim MK, Bae TH, Kim WS. The viability of diced cartilage grafts wrapped in autogenous fascia and Alloderm in a rabbit model. *Journal of Plastic and Reconstructive & Aesthetic Surgery*; 2011; 64, 193-200.
54. Daniel RK. Diced Cartilage Grafts in Rhinoplasty Surgery: Current Techniques and Applications. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2008; 122 (6): 1883-1891.
55. Erbek SS, Hızal E, Erbek S, Topal Ö. Açık Rinoplastide Otojen Kıkırdak Greftler: Klinik Deneyimimiz. *KBB Forum Dergisi* 2007; 6 (4) 122-126.
56. Can IH, Pergin A, Çakar AN, et al. An animal study on cartilage healing using auricular cartilage as a model. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol* 2008; 265: 307-311.
57. Fırat C, Gürlek A, Aydın NE. Viability of Cartilage Grafts in Various Forms. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2011; 22 (5) 1666-1670.
58. Bullocks JM, Echo A, Guerra G, Stal S, Yüksel E, A Novel Autologous Scaffold for Diced-cartilage Grafts İn Dorsal Augmentation Rhinoplasty. *Aesth Plast Surgery* 2011 (35):569-579.
59. Stupak HD, Moulthrop TH, Wheatley P, et al. Calcium hydroxylapatite gel injection fort the corrcetion of postrhinoplasty contour deficiencies and asymmetries. *Arch. Fac Plas Surg* 2007;9: 130-6.
60. Rokhsar C, Ciocon DH. Nonsurgical Rhinoplasty. An evaluation of Injectable Calcium Hydroxileapatite Filler for Nasal Contouring. *Dermatologic Surgery*.2008: 34: 7; 944-946.
61. Howard DS, Thomas MM, Patricia Wheatley RN, Allison VT, Calvin MJ. Calcium Hydroxylapatite Gel (Radiesse) Injection for the Correction of Postrhinoplasty Contour Deficiencies and Asymmetries. *Arch Facial Plastic Surgery* 2007; 9; 130-136.

62. İslamoğlu K, Dikici MB, ve Özgentaş HE. Experimental study: Permanence of diced cartilage, bone dust and bone dust/diced cartilage mixture in twelve weeks.
63. Midilli R: Nazal Semptomların Tedavisinde Septum Cerrahisinin Etkinliğinin Araştırılması, İzmir, 2002: 7- 12, 19, 32-35, 66-67.
64. O'Neal RM, Izemberg P, Schlesinger J. Surgical anatomy of the nose. Clin Plast Surg 1996; 23: 195-201.
65. Putz R, Pabst R, Sobotta İnsan Anatomisi Atlası. 5.Türkçe Baskı. 2001.
Cilt: 1, sayfa 89-93

