

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK VE REKONSTRÜKTİF CERRAHİ
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Doç.Dr.A.Cemal AYGIT

132234

ÜÇ BOYUTLU KIKIRDAK OTOGREFTİNİN
YAPILANDIRILMASI VE İNTERPERİKONDRIEL
İMLANTASYON ÜSTÜNLÜĞÜNÜN
DEĞERLENDİRİLMESİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

132234

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Yaghoub AFSHARI

İÇİNDEKİLER

| | <u>SAYFA</u> |
|------------------------|--------------|
| İRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| ENEL BİLGİLER..... | 2 |
| ÖNTEM VE GEREÇLER..... | 11 |
| ULGULAR..... | 15 |
| ARTIŞMA..... | 21 |
| ONUÇLAR..... | 24 |
| ÖZET..... | 25 |
| UMMARY..... | 26 |
| SAYNAKLAR..... | 27 |

GİRİŞ VE AMAÇ

Kıkırdak grefti deney ortamında ilk defa Bert (1865) tarafından ve klinik olarak ilk defa Konig (1896) tarafından uygulandı (1,2). Kıkırdak greftinin viabilitesi ise 1926 yılında Mannheim ve Zypkin, ve 1941 yılında Peer tarafından araştırıldı (2). Günümüzde rekonstrüktif ve estetik cerrahide kıkırdak greftleri rutin olarak kullanılmaktadır. Kıyılmış kıkırdağın viabilitesi ilk defa Young tarafından deneysel ortamda araştırıldı, klinik kullanımı ise Peer tarafından araştırmaya başlanıp Erol tarafından gündeme getirildi (2). Erol kıyılmış kıkırdağı bir parça oksidize rejenere sellüloza (Surgicel) sararak rinoplastide dorsum kontur düzeltilmesi için kullandı (2,3). Günümüzde kıyılmış kıkırdak greftleri, defektlerin doldurulması, kontur düzeltilmesi ve kontur artırması gibi çeşitli amaçlar için kullanılmaktadır (2-6). Ancak şimdiye kadar, kıkırdak kıymasının üç boyutlu yapılar halinde ve fonksiyonel amaçla kullanılması araştırılmamıştır.

Literatürde üç boyutlu kıkırdak yapıların izole edilmiş kondrositler ve biyokompatibel polimerler kullanılarak elde edilmesi, Vacanti ve arkadaşlarının sunduğu doku mühendisliği yöntemi ile gündeme getirildi (7). Bu yeniliğin sayesinde, üç boyutlu kıkırdak yapılarının elde edilmesi mümkün olmuştur. Ancak bu yöntemler zaman ve laboratuvar ortamı gerektiren masraflı yöntemlerdir ve klinik uygulanması yakın zamanda gerçekleşmeyebilir. Bu yöntemi modifiye ederek kondrositlerin yerine kıyma kıkırdağın kullanılmasını gerçekleştirmek için çalışmamızda tavşan modelini seçtik ve biyo-polimer olarak fibrin doku yapıştırıcısını kullandık.

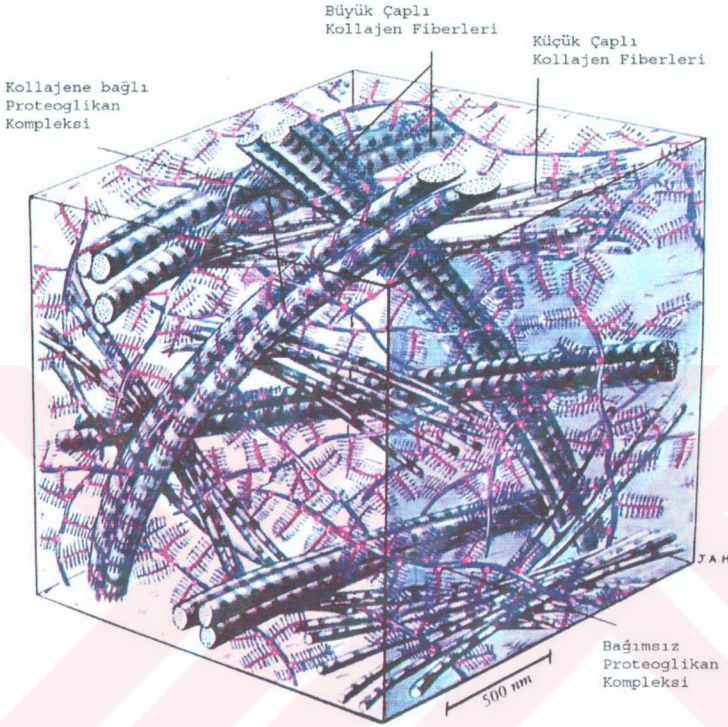
Kıkırdağın rejenerasyon kapasitesi çok düşük olduğundan (8-13), yapılandırdığımız kıkırdak greftlerinin, hem viabilite hem de fiziksel kalitesi açısından perikondrium ile desteklenmesi gerektiğini düşünüp çalışmamıza interperikondriyel implantasyon alanı ile subkutan alanı arasında bir kıyaslama uyguladık. Bu kıyaslamada elde edilen yapıları görsel, fiziksel ve histopatolojik açıdan değerlendirdik.

GENEL BİLGİLER

KIKIRDAK ANATOMİSİ

Fetüs yaşamının başında insan iskeleti çoğunlukla kıkırdaktır, ancak daha sonra büyük oranla kemiğe dönüşür (14). Kıkırdak, fetüs hayatının 5. haftasında oluşmaya başlar (1). Kıkırdak sert bağ dokusunun bir tipidir. Belirgin özellikleri ise; düşük metabolik hızı, yüzeyden olan vasküler beslenmesi, devamlı ve hızlı interstisyel ve opozisyonel büyümesi, kompresiyona ve yırtılmaya çok dayanıklı olması ve bir miktar rezilans ve elastisitesidir (1,15).

Kondroblastlar ve kondrositleri barındıran matriks yapısı, görünüm, içerik ve fiberlerinin yapısına göre değişir. Buna göre hyalin kıkırdak, beyaz fibrokartilaj ve sarı elastik fibrokartilaj türleri vardır. Matriks kollajenden ve bazen elastin fiberlerinden oluşur ve bu fiberler suyla doymuş sert bir zemin yapısında bulunurlar. Zemin yapısı katı bir gel halindedir ve karbonhidrattan zengindir. Kıkırdak matriksinin kollajeni kuru ağırlığının %50'sine kadarını oluşturur ve kimyasal olarak diğer dokuların çoğundan farklıdır ve tip II kollajen olarak adlandırılır. Proteoglikanlar ve diğer organik moleküller, kollajen fiberleri birbiriyle, zemin yapısının interfibriller maddesiyle, ayrıca kıkırdak hücreleriyle birleştirir (Şekil 1)(16).



Şekil 1. Kıkırdak matrisinin anatomisi (14)

Kıkırdak hücreleri matris zemininde küçük lakunlar içinde yer alır. Kondroblastlar daha küçük, genelde yassı, düzensiz konturlu ve çok sayıda yüzey çıkıntılar taşıyan yapılardır. Bu hücreler mature olurken çoğalma yeteneğini kaybeder ve metabolik olarak daha düşük bir aktivite gösterirler. Mature kondrositler zamanla büyürler, daha yuvarlak hale gelirler ve hala birkaç çıkıntılarını bulundur. Kondrositlerin dahili yapısı protein yapan ve salgılayan hücrelerin yapısına benzer (16). Kıkırdak fiber yapısı olan perikondrium zarı ile örtülür. Hiyalin kaburga kıkırdağından diseke edilen perikondrium dahili tranzisyonel tabakayı içine alır, ancak elastik kulak kıkırdağından ayrılan perikondriumda dahili tranzisyonel tabaka ayrıdır. Sonuçta, çalışmamızdaki gibi kulak perikondriumu

kullanıldığında, tranzisyonel tabaka dahil kıkırdağın perikondriumdan tamamen ayrılması önemlidir (16).

KIKIRDAK BESLENMESİ

Genelde kıkırdağın tamamen avasküler olduğu bilinir. Bu tam olarak doğru değildir, ancak kıkırdak hücrelerinin çoğu perikondriumda bulunan besleyici damarlardan uzak kalırlar. Perikondriumdaki kılcal damar kitlesi, besleyici maddeler ve metabolitleri, konsantrasyon gradianlarına uygun olarak kondrositler arasına difüzyonla aktarır. Besleyici damardan daha uzak olan kıkırdak hücreleri yaşamaz ve çevresindeki matriks kalsifiye olur (16).

KIKIRDAK İYİLEŞMESİ

Tam katlı kıkırdak defektlerinin çoğu travmadan kaynaklanır. Travma sonrası kıkırdak yapılarının özel ancak kısıtlı bir iyileşme kapasitesi vardır. Matrikste tutuklu kalan kondrositler yara kenarına migrasyon yapamaz ve travmatize dokuyu tamir edemezler. Hatta ideal şartlar altında, kıkırdak defektlerinin iyileşmesi zordur, çünkü kondrositlerin çoğalması skar dokusunu oluşturan diğer hücrelere göre çok yavaştır (17). Oluşan bağ dokusu iki yara kenarının sağlıklı kıkırdak dokusu ile birleşmesini engeller ve yapının mekanik özelliklerinin yenilenmesini bozar. Bu nedenle, defektlerin iyileşmesi kıkırdak perikondriumuna bağlıdır (10).

PERİKONDRIUMUN GÖREVİ

1928 yılında, Borst çıplak kıkırdağın yaşadığını ancak rejenerasyonun perikondriumun varlığına bağlı olduğunu öne sürdü (9). Çeşitli deney çalışmalarında, perikondriumun yeni kıkırdak oluşturduğu araştırılmıştır. Ancak kıkırdak oluşsa bile miktarı değişken ve sınırlıdır (8,10,16). Perikondrium kan dolaşımının önemli kaynağıdır (18). Kıkırdak yaralarının iyileşmesinde perikondrium ikili görev almaktadır. Bir taraftan perikondrium yeni kıkırdak oluşumunu sağlar ve diğer taraftan kesilmiş kenarın örtülmesi için fibröz bir tabaka oluşturur. Perikondriumun dış katı fibroblast oluşturur ve bu yara kenarını örter, iç katı ise

yeni kıkırdak oluşturan hücrelerin kaynağıdır. İç katın diferansiye olmayan projenitör hücreleri yeni kıkırdak oluşumunda olası kaynak olarak düşünülmektedir (10).

Kıkırdak yapımı ve perikondrial hücrelerin diferansiyasyon ve mitozundaki hücreselel süreçler hücrelerin metabolik aktivitesine bağlıdır ve bu da vaskülaritenin miktarıyla uyumludur (16).

Amiel, perikondriumdan oluşan yeni kıkırdak dokusunun bir sene sonraki morfolojik ve biokimyasal özelliklerinin normal hiyalin kıkırdağa benzerliğini gösterdi. Ancak kıkırdak defektlerinin perikondrium ile greftlemesinin aynı sonuçları gösterip göstermeyeceği araştırılmalıdır (19).

KIKIRDAK REPLASMANI

Kıkırdak defektlerinin kıkırdak grefti ile rekonstrüksiyonu, plastik ve rekonstrüktif cerrahlar için rutin bir girişimdir. Bulaşıcı hastalık riskini azaltmak ve immunolojik reaksiyonları engellemek için, kıkırdak defektlerinin onarımında otolog kıkırdak tercih edilir. Kaburga ve kulak kıkırdağı sıklıkla kullanılır ancak donör alan sekelleri düşük miktarda ve zayıf şekillendirme-tesbit etme özellikleri en önemli dezavantajlardır (20). Kıkırdak transplantasyonunun alternatif yöntemleri ise, allogreft transplantasyonu ve suni materyallerin kullanımınıdır. Allogreft transplantasyonunun başarısı özellikle immun sistemin farmakolojik supresyonuna bağlıdır ve bu ilaçların vereceği riskler göz önünde bulundurulmalıdır (20). Mertiolat-salin solusyonunda tutulan kıkırdak allogreftlerin sentetik maddelerle olan benzer avantajları, onların inert yabancı cisimler gibi özellik göstermeleridir. Bu allogreftler canlı kıkırdak gibi yaşayamaz. Solüsyonda saklanmış kıkırdak dokusu, implantasyon sonrası bağ dokusu oluşturabilir ve bu nedenle uzun süreli estetik sonuçlar için kullanılamaz (18). Suni veya biyolojik esaslı hücresiz maddelerin kullanımı donör alan sekellerinin azaltılmasında etkili olabilir. Ancak bu maddelerin immunojen olması, biyodegradabilite problemleri ve doku rejenerasyon problemleri kullanılabilirliklerini kısıtlamaktadır (20).

Yıllar boyunca çeşitli sentetik maddelerin çok sayıda komplikasyonu gözlenmiştir. Silikon ve PTFE (politetraflöroetilen) hala kullanılmaktadır ancak otolog greftlerin sentetik maddelere göre daha üstün olduğu saptanmıştır (15,16,21).

İdeal replasman dokusu immun kompatibel olmalı, zaman sürecinde miktarını ve fonksiyonunu korumalı, donör alanda minimum sekel bırakmalı ve bulaşıcı hastalık riskini taşıyamalıdır (20).

KIKIRDAK GREFTLERİ

Otojen kıkırdak grefti ilk defa 1865 yılında Bert tarafından hayvanlarda kullanıldı. 1889 yılında Von Mangoldt, kaburga kıkırdağı üzerinde çalıştı (1). İnsan üzerinde ilk otojen greft transplantasyonu 1896 yılında Konig tarafından gerçekleştirildi (1,2). Gillies 1920 yılında, Manheim ve Zypkin 1926 yılında implante kıkırdak üzerinde histolojik çalışmalar yaptılar ve kaburga kıkırdağının viabilitesini implantasyondan 18 ay sonra tesbit ettiler. 1941 yılında Dupertius tranplante tavşan kulağı kıkırdağının büyümesini değerlendirdi ve kıkırdak allogreftlerinin yaşadığı ve ayrıca büyüdüğü sonucuna vardı (1). Geçen yüz yıl içinde konka, septum ve kaburga kıkırdağı, burun ve kulak deformitelerinin onarımında kullanılmıştır (15). Otojen kıkırdak greftleri dolgu maddesi olarak kullanıldığında birkaç avantaj sağlar. Bu greftlerin elde edilmesi kolaydır, resorbe edilmezler ve bir miktar şekillendirilebilirler. Bu greftlerin burun ve kulak rekonstrüksiyonundaki rolü iyice anlaşılmıştır ve enoftalmos rekonstrüksiyonunda kullanılması yararlı görülmüştür (4).

Kıkırdak greftleri çeşitli şekillerde, mesela blok halinde ezilmiş olarak veya kıyılmış olarak kullanılabilir (6).

Kıkırdak greftlerinin viabilitesi ispatlanmıştır, ancak ezilmiş kıkırdak viabilitesi konusunda hala şüpheler mevcut. Ezilmiş kıkırdak ilk defa Cottle tarafından burun kontur düzeltilmesinde kullanıldı, ancak ezilmiş kıkırdağa implantasyondan sonra neler olduğu konusunda hala çok az bilgi mevcuttur (2).

Kıyılmış kıkırdak greftlerinin viabilitesi deneysel olarak ilk defa Young ve klinik olarak Peer tarafından gösterildi ve yakın geçmişte Erol tarafından güncelleştirildi. Erol kıyılmış kıkırdak kitlesini oksidize rejenere sellulöz (Surgicel) parçasına sardıktan sonra rinoplastide dorsum kontur düzeltilmesi için kullandı. Ancak kıyılmış kıkırdak emilimi konusunda literatürde yeterli bilgi yoktur. Kıyılmış kıkırdak greftlerinin transplantasyon sonrası viabilitesi ve kıkırdak parçaları çevresinde fibröz doku oluşumu Young ve Peer tarafından gösterildi, ancak kıkırdak hücrelerinin rejenerasyon kapasitesi ve matris içeriğindeki değişimler değerlendirilmemiştir. Buja, invitro yöntem kullanarak kıyılmış kıkırdak hücrelerinin viabilitesini %85, ancak blok kıkırdak greftinin viabilitesini %90

olarak saptadı. Ayrıca, vasküler-fibröz dokusunun bulunması kuşkusuz gerçek kırıkta dokusu hacmini göstermeyebilir (2).

Yüz bölgesindeki çukurlukların rekonstrüksiyonunda kıyılmış kırıkta kullanımı 1943 yılında Peer tarafından tanıtıldı ve daha sonra De Kleine ve Limberg tarafından geliştirildi (22).

Ezilmemiş taze kırıkta greftlerindeki kondrositlerin tamamının canlı kaldığı ve greft hacminin %94.5'inin korunduğu bilinmektedir. Ancak ezilmiş taze kırıkta hacminin %69.73'ünü korur ve canlı kondrositlerin miktarı %70 ile %90 arasında değişir (6). Akbaş ve arkadaşlarının çalışmasına göre, kıyılmış kırıkta greftleri implantasyondan 4 ay sonra hacimlerinin %80'ini korumaktadırlar. Kondrositler yaşadıkları sürece proliferasyon ve yeni kırıkta oluşumu için belirgin yetenek gösterirler. Ayrıca, kırıkta rejenerasyonunun her iki kesilmiş kırıkta ucundan olup olmadığı konusunda şüphe vardır. Kırıkta hücrelerinin çoğu dönüşümsüz olarak ezilmekten hasar görürler, ancak kırıkta kıyıldığına hücrelerin çoğu canlı kalır ve proliferasyon olabilirler (5).

DOKU MÜHENDİSLİĞİ

1907 yılında Harrison, doku kültürü tekniklerinin başlanmasına imza attı. 1970'li yıllarda Green, yeni sentetik biokompatibel maddelerini gündeme getirerek, bu tür maddelerin üzerine yapılan hücre transplantasyonunun, yeni fonksiyonel doku greftlemesinde başarılı olacağını öne sürdü (11).

İdeal doku replasmanı için, izole kondrositler ve doğal ya da suni polimerler kombine edilerek yaratıcı yöntemler sunulmaktadır (20). İdeal olarak kondrositlerin olog transplantasyonu yeni kırıkta matriksi oluşturabilir ve yeni doku orijinal kırıkta ile kıyaslanabilecek biomekanik kaliteye sahip olabilir (23). Ancak, plastik ve rekonstrüktif cerrahi açısından kullanılabilir implant için gereken kondrosit sayısı çok yüksektir (50-100 milyon hücre)(24). Kemik yapısına benzemeyen kırıkta yapısı damarsız sayılır ve temelli olarak progenitor hücre içermez. Ayrıca, kısa süre kültür ortamında kaldıktan sonra kondrositlerin tip II kollajen yapımı azalır (25).

İMMUNOJENİSİTE

Kıkırdağın dikkat çekici özelliklerinden olan; matriksinin düşük antijenisitesi, düşük vaskülaritesi, ve kondrositlerin lakuna içinde izolasyon sayesinde belirgin hücrenel ya da humoral immün reaksiyon oluşmadığı için başarılı homotransplantasyon gerçekleştirilebilir (14). Kıkırdak otogrefti söz konusu olduğunda immunolojik yanıt beklenmez. İmmunolojik yanıt, kıkırdak homogrefti veya heterogrefti söz konusu olduğunda ortaya çıkar. Homogreft yapıldığında, rejeksiyon olayı humoral olmaktan ziyade hücrenel aracılıklıdır. Transplante edilen kıkırdakta antibadi bulunmuyor ise, kıkırdağın antijenik olmadığı anlamına gelir. Kondrositler kendi başına çok antijeniktirler, ancak çok az antijenik olan gel benzeri matriks ile örtülürler. Bu durum antijen sunumu veya antibadi yapışmasını engellediği için, lenfosit temasını ortadan kaldırır. İmmunolojik yanıt, histolojik olarak çok sayıda enflamatuar hücre (özellikle monosit ve plazma hücresi) içeren bölgeler, damar trombozu ve nekroz ile tanınır. Homogreft kıkırdağın bekletilmesi antijenisitesini azaltır. Ancak taze kıkırdak otogreftleri daha iyi tolere edilir (1).

Kondrositler implantasyon sonrası çok sayıda rejeksiyonu tetikleyen hücre yüzeyi faktörleri sunarlar, ancak çalışmalarda kullanılan sentetik polimerler de tetikleyici faktör olarak tanınırlar. İnsan üzerinde yapılan ameliyatlarda fibrin doku yapıştırıcısının çok iyi tolere edildiği saptanmıştır. Bu madde kullanıldığında, immün yanıt çok aza düşebilir (26). İzole edilmiş kondrositlerle karşılaştırıldığında, kıyılmış kıkırdağın kondrositleri kapsüllerini kaybetmez ve immün rejeksiyon daha az söz konusu olur.

ÜÇ BOYUTLU KIKIRDAK GREFTLERİ

Kraniofasial iskeletin üç boyutlu kıkırdak defektlerinin rekonstrüksiyonu zor bir konudur. Tanzer, Brent ve diğer sayılı kişiler tarafından çok iyi sonuçlar elde edilmesine rağmen, kulak rekonstrüksiyonundaki gibi büyük defektlerin onarımı çok çaba gerektirir ve değişken kozmetik sonuçlara ulaşılır (26).

Kıkırdak greftlerine bir miktar şekil verilebilir, ancak fiziksel ve biomekanik özellikleri olduğu için, implantasyondan yıllar sonra eski durumuna dönebilirler (2). Gibson ve Davis tarafından vurgulandığı gibi, bu durum ameliyat sonrası geç dönemde, bükülmeler

ve deformitelere yol açabilir. Aynı sonuçlar Peer tarafından da gözlenmiştir. Kıkırdak hafızasını kaybettirmek için, ezme yöntemi kullanılmış ve başarılı olunmuştur (2).

Kondrositler ve poliglolikolik asit meşleri ile yapılan çalışmalarda, kondrosit-poliglolikolik asit yapılarına şekil verilebileceği ve bu yapıların implantasyon sonrası, yeni kıkırdak oluşturabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, yeni kıkırdağın son şekli, polimer çerçevenin şekli ile tanınmıştır (7,27). Daha önce laboratuvarında oluşturulan üç boyutlu kıkırdak yapıları (heliks, trakea ve burun septumu gibi) poliglolikolik asit/polilaktik asit (PGA/PLA), polimerleri kullanılarak yapılmıştır (27,28). Bu polimerler, çerçeve olarak kullanılır ve immünite sistemi olmayan modellerde reaksiyon vermez. İmmunokompetan deney hayvanlarında yapılan otolog çalışmalar, PGA/PLA'nın enflamatuvar yanıt oluşturduğunu göstermiştir. Bu yanıt, yeni kıkırdak yapılarının viabilitesi ve şekil almasını etkilemektedir. Hidrojel Pluronik F-127 polimeri, %70 polietilen oksit ve %30 polipropilen oksitten oluşur ve kullanımında çok iyi sonuçlar elde edilmiştir, ancak biokompatibilite ve biorezorbabilite üstünlüğüne rağmen, bu hidrojel polimer özel bir şekil alamamaktadır. Yüksek dansiteli polietilen, silastik, polimetilmetakrilat, ekstrapurifiye silastik, ve akrilik gibi absorbe olmayan maddeler insanlarda reaksiyon oluşturmeyen implantlar olarak, klinik başarı göstermişlerdir (28).

Kıkırdak doku mühendisliğinin yarattığı bir gelişme, kondrosit ekimi için kullanılan sentetik ve sentetik olmayan maddeler konusunda olmuştur. Bu maddeler değişik ölçülerde başarı göstermiştir. Çoğu avantajına rağmen, pratik şartlarda enfeksiyon ve immunolojik dezavantajlardan dolayı klinik kullanımı kısıtlanmıştır (24). Vikril ve Polidioksanon gibi bioresorbe olan polimerler, poli-L-lizin veya tip II kollajen ile örtülüp liyofilize edildikten sonra kondrosit alıcısı olarak kullanılmışlardır (13).

İdeal bir polimer, reaksiyon oluşturmamalı, üç boyutlu şekil almalı ve uygun hızla emilmelidir. Eski çalışmalarda, immün sistemi olmayan fare modelinde enjektabel kıkırdak oluşturulması için, kalsium alginat ve plietilen oksit polimerleri kullanılmıştır. Bu polimerler kullanıldığında, yeni kıkırdak oluşmasına rağmen hiç biri ile solid ve homojen kıkırdak oluşumu elde edilememiştir. Ayrıca, kalsium alginatın degradasyonu tam olmayıp immunojen olduğu için, doku reaksiyonuna ve yara iyileşmesi yetersizliğine yol açabilir. Polietilen oksit düşük viskoziteli bir mayi olarak hızlı bir şekilde çevre dokuların içine yayılıp şekilsiz kıkırdak oluşturabilir (29).

DOKU YAPIŐTIRICILARI

İmmunolojik rejeksiyon Őansı olmayacağından, otojen kaynaklı polimerlerin geliŐtirilmesi, rekonstrüksiyonda çok büyük avantajlar sağlayabilir. Fibrin doku yapıŐtiricisi, trombin ile polimerize edilen fibrinojen olarak, değişik cerrahi uygulamalarda rahatlıkla tolere edilmiştir. Bu polimer, ilk defa Sims ve arkadaşları tarafından yeni kıkırdak oluŐturulmasında polimer olarak kullanıldı. Ticari olarak hazırlanan fibrin doku yapıŐtiricisi piyasada mevcuttur, ancak otolog fibrin hastanın kendi plazmasından hazırlanıp kullanılabilir. Otojen fibrin doku yapıŐtiricisi 2 hafta içinde resorbe olup 4 haftada tamamen kaybolur (26). Doğal hayvan kaynaklarından yapılan ticari yapıŐtiriciler çeşitli klinik endikasyonlar için kullanılmıştır. Kültür ortamında kullanılan ticari fibrin doku yapıŐtiricisi üçüncü günden itibaren emilmeye başlar ve 7 gün içinde tamamen emilir. Yüksek sayıda hücre içeren standart yapıŐtirici-kondrosit yapıları, implantasyondan itibaren 4 hafta sonunda tamamen emilir (12).

Polimer olarak kullanılan fibrin doku yapıŐtiricisinin sağladığı avantajlar; sentetik olmaması, tamamen rezorbe olabilmesi, ucuz olması ve kolay elde edilebilmesidir. Fibrin pıhtısının anjiyojenik ve mezenkimal hücreler için kemotaktik olduğu bilinmektedir ve bunların kıkırdak yapılarının neovaskularizasyonunda önemli etkisi vardır. Fibrin doku yapıŐtiricisinin bir baŐka önemli avantajı ise Őekillendirilebilmesidir. Fibrinojenin sıvı halden, trombin ile polimerize gel haline gelmesi, yapıların üç boyutlu manipulasyonunda önemlidir (26). Polimer dansitesi ve stabilitesi istenilen ölçüde ayarlanabilir ve stabilize fibrin, kıkırdak yapılarının vücut dokusuna yapıŐmasında sağlar (12).

YÖNTEM VE GEREÇLER

Çalışmamız Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalında 11 adet albino tavşan kullanılarak yapıldı. Deney protokolu Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi etik komitesi (TÜTFEK-2003/022 nolu protokol) tarafından onaylandı. Histopatolojik inceleme Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında yapıldı.

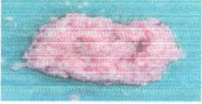
%2 Xylazine hydrochloride (Rompun, Bayer, Leverkusen, Germany) 0.5 ml/kg ve %10 ketamine hydrochloride (Ketalar, pfizer) 0.5 ml/kg kullanılarak anestezi sağlandı.

Her iki kulak kıkırdağının 1/3 ara parçası 3x2 cm boyutlarında perikondrium diseksiyonu sonrası çıkarılıp %0.9 salin solusyonuna konuldu. Aynı bölgede interperikondriyel implantasyon alanları hazırlandı.

Alınan greftler kıyılarak hazırlandı ve fibrin doku yapıştırıcısı (Tisseel, Baxter, Austria) ile 2 adet üç boyutlu dorsal nazal greft şeklinde şekil verildi. Üç boyutlu greftlerin yapımında polisiloxan'dan (Zetaplus, Zhermack,Italy) manipulasyonla elde edilen iki parçalı kalıplar kullanıldı (Şekil 2).



1- Kıkırdak parçaları alınır.



2- Parçalardan kıyma hazırlanır.



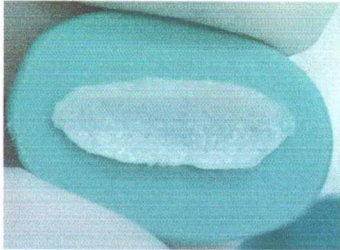
3- Polisisiloksan'dan yapılan kalıplar içinde fibrin doku yapıştırıcısı ile dorsal nazal grefti şekillendirilir.



4- Üç boyutlu greft implantasyon için hazırdır.

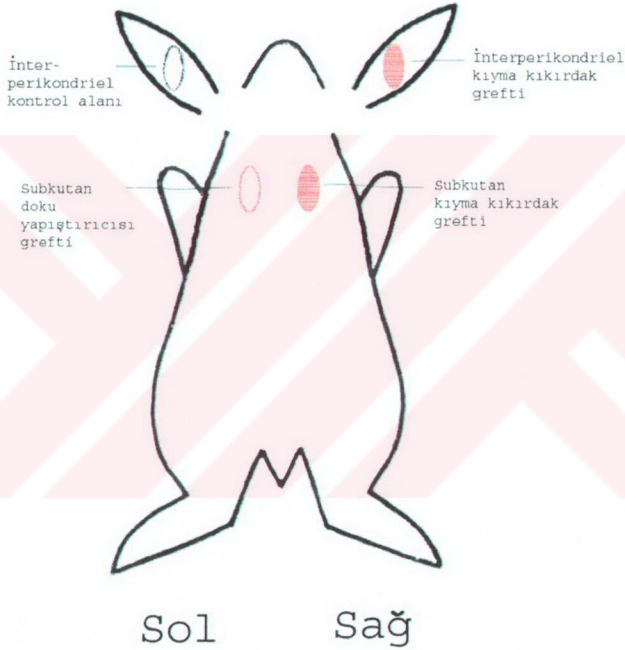
Şekil 2. Üç boyutlu kıkırdak greftinin yapılandırılması

Hazırlanan greftlerin birincisi daha önce sağ kulakta hazırlanan interperikondriyel alana yerleştirildi (Şekil 3). İkinci greft ise, sağ sırt bölgesinde subkutan alana yerleştirildi.



Şekil 3. İnterperikondriyel alana implante edilen greftin görünümü

Sol sırt bölgesinde subkutan alana kıyma kıkırdak içermeyen şekillendirilmiş fibrin doku yapıştırıcısı implante edildi. Sol kulak interperikondriyel alanı boş bırakıldı. Bu iki alan kontrol grupları olarak değerlendirildi (Şekil 4).



Şekil 4. Kıkırdak greftleri ve kontrol gruplarının implantasyon alanı

Tavşanlar ilk cerrahiden 8 hafta sonra sakrifiye edildi ve kıkırdak yapıları çıkarıldı. Çıkarılan parçalar görsel; fiziksel ve histopatolojik açıdan değerlendirildi.

Görsel değerlendirmede, şekil kaybı ve volüm kaybı yüzdeleri iki ayrı gözlemci tarafından belirlendi ve karşılaştırıldı. Fiziksel değerlerden elastisite, iki ayrı gözlemci

tarafından değerlendirilip karşılaştırıldı. Gözlemciler arası kıyaslama sonrası interperikondriyel ve subkutan gruplar arası kıyaslama yapıldı.

Histopatolojik incelemede çıkarılan yapılar, 24 saat %10' luk formolde fixe edildi. Hematoksilen-eosin ile boyama yapıldı. Ayrıca fibröz dokuyu daha iyi değerlendirmek amacıyla parçalar Masson trikrom ile boyandı. Kesitler ışık mikroskopunda altı faktör yönünden değerlendirildi: Viabilite, yeni kıkırdak oluşumu, fibrin doku yapıştırıcısı rezidüsü, vaskularite, fibrozis ve kemikleşme.

İstatistik değerlendirmede gözlemciler arasında fark olup olmadığını kıyaslamak için Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek ve Kappa testi kullanıldı. Gruplar arası kıyaslamalarda Mann-Whitney U testi ve χ^2 analizi kullanıldı. İstatistik değerlendirmeler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Bilgi İşlem Merkezindeki minitab paketi programı (S0064 minitab release 13)(Lisans No: wcp.1331.00197) kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

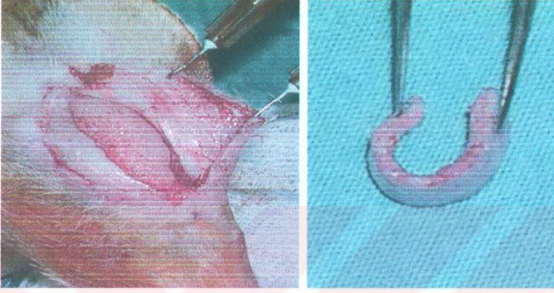
Tavşanların hepsi kilo aldı ve distres bulguları göstermedi. İki tavşanda, deneyin birinci haftasında kulak bölgesinde flep nekrozundan dolayı greft ekstruzyonu görüldü ve kaybedildi. Bu iki vaka çalışmadan çıkarıldı.

İnterperikondriyel alandan çıkarılan yapılar beyaz renkli ve kapsül içermemekteydi. Subkutan bölgeden elde edilen yapılar, beyaz mavimsi renkte ve çevre dokulardan rahatlıkla ayrılıyordu. Bu yapıların çevresini kapsül gibi bir zar dokusu sarmıştı. Sol sırt bölgesinde, subkutan alana kontrol grubu olarak implante edilen fibrin doku yapıştırıcı parçaları, 8'inci haftanın sonunda %100 abzorbe oldu ve kıkırdak oluşumu saptanmadı. Sol kulakta kontrol grubu olarak boş bırakılan interperikondriyel alanda, 8'inci haftanın sonunda hiçbir hayvanda kıkırdak oluşumu saptanmadı (Şekil 5).



Şekil 5. Kıkırdak oluşumu saptanmayan sol kulak interperikondriyel alan

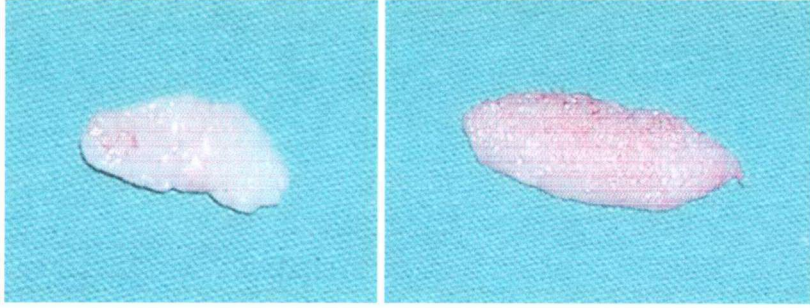
İnterperikondriyel ve subkutan alanlardan çıkarılan parçaların makroskopik karşılaştırılmasında, ilk grubun parçaları daha yapılanmış olarak görüldü. Bu grupta, elde edilen parçaların şekil ve volümünün maksimum korunduğu ortaya çıktı (Şekil 6).



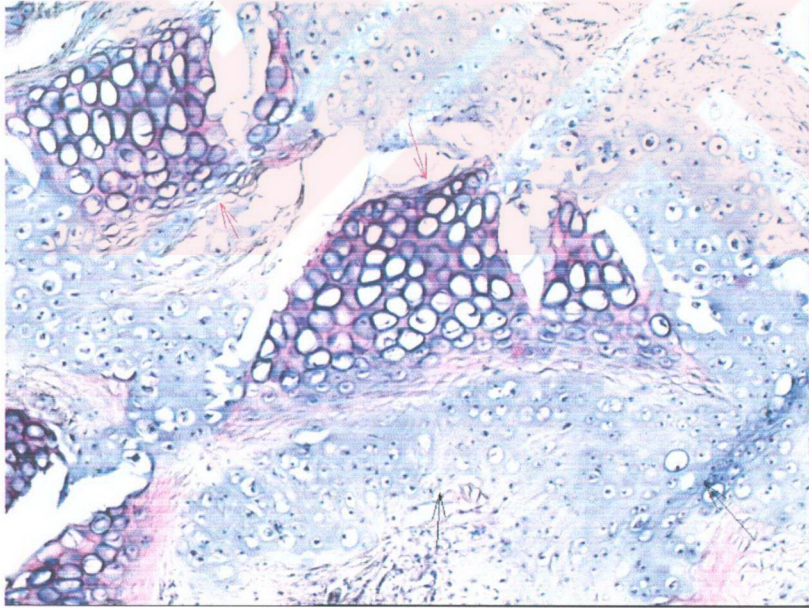
Şekil 6. İnterperikondriyel alandan elde edilen dorsal nazal grefti (sol) ve greftin elastisitesi (sağ)

Subkutan alandan elde edilen parçalar daha fibrotik ve kırılğan görüldü (Şekil 7). Şekil ve volüm kaybı saptanan bu grupta elastisite, ilk grubun parçaları ile karşılaştırıldığında daha yetersiz görüldü (Tablo I). Üç boyutlu şekil, volüm kaybı ve elastisite açısından iki ayrı gözlemci tarafından değerlendirilen parçaların gözlemciler arası kıyaslamada fark saptanmadı. Gruplar arası kıyaslamasında volüm kaybı ($P=0.002$, $P=0.000$), şekil kaybı ($P=0.000$, $P=0.000$) ve elastisite ($P=0.000$, $P=0.000$) açısından anlamlı fark olduğu ortaya çıktı.

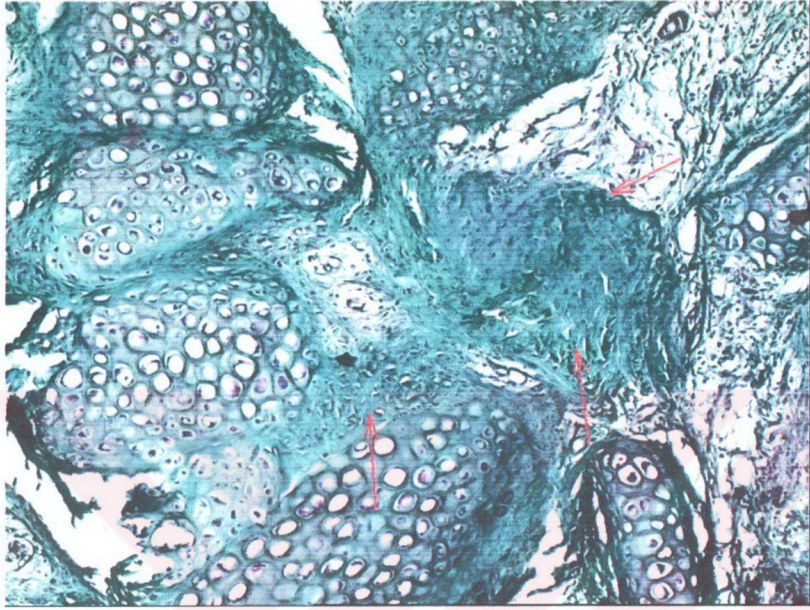
Histopatolojik açıdan değerlendirilen viabilite değişkeninde, gruplar arası kıyaslamalarda anlamlı fark görüldü ($P=0.014$)(Tablo II). İnterperikondriyel greftlerin kondrosit viabilitesi daha iyi görüldü. Vaskülarite, yeni kırık oluşumu ve fibrozis açısından gruplar arası fark anlamlıydı ($P=0.014$, $P=0.002$, $P=0.001$). İlk grupta vaskülarite ve fibrozis oranları düşük bulunurken, yeni kırık oluşumu oranları yüksek bulundu (Şekil 8). Subkutan alandan elde edilen greftlerde vaskülarite artışı ve yoğun fibrözis dikkati çekti (Şekil 9). Fibrin doku yapıştırıcısı ve kemikleşme açısından gruplar arası kıyaslamada anlamlı fark saptanmadı.



Şekil 7. İnterperikondriyel (sağ) ve subkutan (sol) bölgeden çıkarılan kıkırdak parçalarının görünümü



Şekil 8. Dejenere kıkırdak parçaları (kırmızı ok) arasında, yeni kıkırdak oluşumu (siyah ok) (Hematoksilen-Eosin, x50)



Şekil 9. Dejenere kıkırdak parçalarının arasında, bol bağ dokusu oluşumu (kırmızı ok)
(Masson-trikrom boyası, x50)

Tablo I. Elde edilen yapıların görsel ve fiziksel değerlendirilmesi

| | | Yapı No. | Obzerver No. | Volüm kaybı | Şekil kaybı | Elastisite |
|---|---------------------|----------|--------------|-------------|-------------|------------|
| 1 | Inter-perikondriyel | 1 | 1 | %8 | %8 | +++ |
| | | | 2 | %7 | %7 | +++ |
| | | 2 | 1 | %8 | %7 | +++ |
| | | | 2 | %6 | %5 | ++++ |
| | | 3 | 1 | %5 | %8 | ++++ |
| | | | 2 | %5 | %5 | ++++ |
| | | 4 | 1 | %8 | %7 | +++ |
| | | | 2 | %7 | %3 | ++++ |
| | | 5 | 1 | %4 | %4 | ++++ |
| | | | 2 | %4 | %5 | ++++ |
| | | 6 | 1 | %5 | %5 | ++++ |
| | | | 2 | %4 | %3 | ++++ |
| | | 7 | 1 | %7 | %5 | +++ |
| | | | 2 | %6 | %5 | +++ |
| | | 8 | 1 | %9 | %8 | ++++ |
| | | | 2 | %4 | %3 | +++ |
| | | 9 | 1 | %5 | %3 | +++ |
| | | | 2 | %9 | %8 | +++ |
| 2 | Subkutan | 1 | 1 | %20 | %30 | +++ |
| | | | 2 | %16 | %20 | +++ |
| | | 2 | 1 | %30 | %40 | ++ |
| | | | 2 | %8 | %15 | +++ |
| | | 3 | 1 | %7 | %10 | +++ |
| | | | 2 | %12 | %20 | +++ |
| | | 4 | 1 | %19 | %32 | ++ |
| | | | 2 | %22 | %36 | ++ |
| | | 5 | 1 | %12 | %20 | +++ |
| | | | 2 | %18 | %30 | +++ |
| | | 6 | 1 | %15 | %35 | ++ |
| | | | 2 | %19 | %28 | +++ |
| | | 7 | 1 | %20 | %40 | +++ |
| | | | 2 | %8 | %15 | ++ |
| | | 8 | 1 | %15 | %32 | +++ |
| | | | 2 | %7 | %10 | +++ |
| | | 9 | 1 | %8 | %15 | +++ |
| | | | 2 | %22 | %35 | ++ |

Tablo II. Elde edilen yapıların histopatolojik değerlendirilmesi

| | | Yapı No. | Viabilite | Fibrin yapıştırıcı Rezidüsü | Vaskularite | Yeni kırıldak oluşumu | Fibroöz | Kemikleşme |
|---|---------------------|----------|-----------|-----------------------------|-------------|-----------------------|----------|------------|
| 1 | Inter-perikondriyel | 1 | iyi | Yok | iyi | iyi | Az | Yok |
| | | 2 | iyi | Yok | iyi | orta | Az | Yok |
| | | 3 | iyi | Yok | orta | iyi | Az | Yok |
| | | 4 | orta | Yok | iyi | orta | Az | Yok |
| | | 5 | iyi | Yok | orta | iyi | Az | Yok |
| | | 6 | iyi | Yok | az. | iyi | Orta | Yok |
| | | 7 | orta | Yok | iyi | orta | Orta | Yok |
| | | 8 | iyi | Yok | orta | iyi | Az | Yok |
| | | 9 | iyi | Yok | iyi | iyi | Az | Yok |
| 2 | Subkutan | 1 | orta | Yok | iyi | az | şiddetli | Yok |
| | | 2 | az | Yok | iyi | yok | şiddetli | Yok |
| | | 3 | orta | Yok | iyi | az | Orta | Var |
| | | 4 | orta | Yok | iyi | az | şiddetli | Var |
| | | 5 | iyi | Yok | iyi | orta | Orta | Yok |
| | | 6 | orta | Yok | iyi | yok | şiddetli | Yok |
| | | 7 | orta | Yok | iyi | az | şiddetli | Yok |
| | | 8 | orta | Yok | iyi | az | şiddetli | Var |
| | | 9 | az | Var | orta | yok | Orta | Yok |

TARTIŞMA

Plastik ve rekonstrüktif cerrahide, kıkırdak defektlerinin onarımında, çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Kıkırdak defektlerinin onarımında bulaşıcı hastalık riskini azaltmak ve immunolojik reaksiyonları engellemek için otolog kıkırdak tercih edilir (15,16,21). Suni veya biyolojik esaslı hücre içermeyen maddelerin kullanılması donör saha morbiditesini ortadan kaldırır. Ancak bu maddelerin kullanımı; immunojenisite, biodegradabilite ve rejenerasyon problemlerinden dolayı kısıtlanmıştır (7,20,21). Kıkırdak grefti olarak kaburga veya pinna kıkırdağı sıklıkla kullanılır, ancak donör alan morbiditesi, kısıtlı volüm ve kıkırdağın şekil alma-yapışma yetersizliği en önemli dezavantajlarıdır.

Yakın zamanda otolog kondrosit izolasyonu kıkırdak onarımında yeni bir seçenek olarak sunulmuştur. İdeal kıkırdak dokusunun yapılandırılması için, kondrositlerin suni veya biyolojik polimerler ile üç boyutlu hale getirilmesi doku mühendisliği yöntemleri ile literatürde sunulmuştur (7,11-13,21,23,24,26-31). Ancak bu yöntem zaman ve laboratuvar ortamı gerektiren masraflı bir yöntemdir, klinik kullanım için yeterli doku elde etmez (24) ve ameliyat sırasında hemen uygulanması mümkün değildir. Bu nedenlerden dolayı, rutin cerrahi işlemlerde bu yöntemin uygulanması yakın zamanda gerçekleşmeyebilir (25). Ayrıca, bu yapıların zaman içinde volüm kaybına uğraması en önemli dezavantajlardan birisidir (23).

Günümüze kadar kıyılmış kıkırdak greftleri, defektlerin doldurulması ve kontur düzeltilmesi gibi çeşitli amaçlar için kullanılmıştır (3-6,22). Rinoplasti sırasında küçük kıkırdak fazlalıkları ve kulak rekonstrüksiyonunda mevcut kıkırdak kalıntıları kullanılarak kıkırdak kıyması kolaylıkla hazırlanabilir. Kıyılmış kıkırdağın viabilitesi çeşitli

araştırmalarda tesbit edilmiştir (2,3). Histopatolojik değerlendirmede, yaşamını sŸrdüren kıkırdak hŸcrelerinin kromatin içeren canlı nŸkleŸsŸnŸn gŸrŸlmesi viabilitenin gŸstergesidir (1). Kıyılmış kıkırdaktan elde edilen yeni greftin içinde beslenme yetersizliğine bağlı nekrotik alanları olsa bile, yaşamını sŸrdüren kondrositlerin proliferasyon ve yeni kıkırdak oluşumuna yŸnelik gŸlŸ yetenekleri vardır (32). Yeni kıkırdak oluşumlarının interperikondriyel implantasyonu halinde daha ŸstŸn kalite sağlayacağına ilişkin çalışmaları dikkate alarak (9,10,16,19) araştırmamıza interperikondriyel ve subkutan implantasyon kıyaslamasını dahil ettik. Çalışmamızda interperikondriyel alana implante ettiğimiz greftleri subkutan alana implante ettiklerimizle kıyasladığımızda anlamlı olarak daha viabil olduklarını saptadık. İnterperikondriyel alan difŸzyon yolu ile beslendiği için, bu alana implante edilen greftlerde daha az damarlanma, daha az greft rezorpsiyonu, daha az fibrozis ve daha az kemikleşme olacağını dŸřnŸyoruz. Ayrıca, perikondrium yŸzeyinden salgılanan growth faktŸrlerin (epidermal growth faktŸr, fibroblast growth faktŸr, insulin benzeri growth faktŸrler) yeni kıkırdak oluşumunda rolŸ olduğunu biliyoruz (10,17). Bu nedenden dolayı, interperikondriyel alandan elde edilen kıkırdak greftlerinin; gŸrsel, fiziksel ve histopatolojik açıdan doğal kıkırdağa daha benzer oldukları çalışmamızda gŸsterildi. Daha Ÿnce, Duncan ve arkadaşlarının (9) yanısıra Homminga ve arkadaşları (19) tarafından yapılan çalışmalarda, kıkırdak greftlerinin histopatolojik ve fiziksel değerlendirmesinde perikondrium varlığının survival ve yeni kıkırdak oluşumunda çok etkili olduğu gŸsterilmiřtir. Perikondriumu olmayan kıkırdak parçaları kırılğan olup belirgin kondrosit kaybı gŸsterirler (9). Ancak perikondriumu olan greftlerin iyileşme sŸrecinde fibrŸz doku yerine yeni kıkırdak oluşumu dikkat çekmektedir (şekil 3)(9). VaskŸlarite zenginliği sŸz konusu olan implantasyon alanlarında makrofaj bulunması ve greft rezorpsiyonu beklenmelidir (16).

Kıyılmış kıkırdakta ince parçaları birleştirmek için fibrin doku yapıştırıcısını tercih ettik. Bu biyolojik polimer, greftlerin ara maddesini oluşturmanın yanı sıra greftlerin şeklini de sağlar ve korur. Geçmişte poliglikolik asit/polilaktik asit, kalsiyum alginat ve polietilen oksit gibi sentetik polimerler bu amaçla kullanılmıştır (12,26). Bu maddelerin dezavantajları; rezorpsiyon gŸlŸęŸ, fibrozis oluşurmaları ve immunojenite problemleridir (12,26).

Ÿ boyutlu yapıların oluşturulması, literatŸrde doku mŸhendislięinin başlangıcına dayanır. Yapılan bazı çalışmalarda izole kondrositler ve biyokompatibel polimer kullanarak yeni kıkırdak oluşturabilecek implantlar yaptılar (11,31,33). En değerli çalışmalardan biri,

Cao ve arkadaşlarının (27) immunojenisitesi olmayan fare sırtında oluşturdukları antiheliks şeklinde kıkırdak parçasıdır. Araştırmacılar, izole edilmiş kondrositler ve poliglolik asit/polilaktik asit polimeri kullandılar (28,31,34). Günümüzde fibrin doku yapıştırıcısı çeşitli üstünlüklerinden dolayı tercih edilmektedir. Reaksiyon göstermeyen ve beğenilir bir hızla degradasyona uğrayan bu polimer ile yapılan kıkırdağın, kalite üstünlüğünün yanı sıra yeni kıkırdak parçasının yerleştirilmesi ve implantasyon alanına adaptasyonu güvenilir ve kolay olabilir (12,23,29). Ayrıca yeni kıkırdak parçasının şekil ve volümü ayarlanabilir ve kalıbın şekliyle uyumlu kalır.



SONUÇLAR

Kıkırdak kıyması kullanılarak anatomik kıkırdak parçaların yapılandırılması, kulak ve burun bölgesinin rekonstrüktif ve estetik ameliyatlarında ideal biyomateryaller olarak kullanılabilir. Bu yöntemde ince kıkırdak kalıntıları ve fazlalıkları değerli bulunup kullanılır ve yapılan üç boyutlu kıkırdak yapıları statik ve fonksiyonel amaçlar için uygun olabilir. Aynı seansta ameliyat masasında uygulanabilen bu yöntemin sağlayacağı avantajlar; kolay manipulasyon, rekonstrüksiyonun kolay zamanlanması ve rekonstrüksiyon aşamalarının en aza indirgenmesidir. Ayrıca her hastaya özel şekillendirilen yapılar, normal kıkırdak otogreftlerinden daha iyi fonksiyonel ve estetik sonuçlar sağlayabilir.

ÖZET

Plastik ve rekonstrüktif cerrahide kıkırdak defektlerinin onarımında çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Allogreft veya suni-biyolojik maddelerle karşılaştırıldığında, otolog kıkırdak transplantasyonu daha üstün görülmüştür. Üç boyutlu kıkırdak greftlerinin yapılandırılması plastik cerrahlar için zor bir uğraş olmuştur. Doku mühendisliği yardımıyla kondrosit izolasyonu ve biomateryaller kullanarak üç boyutlu kıkırdak yapılarının elde edilmesi ümit verici görülmüştür, ancak doku mühendisliği zaman ve laboratuvar ortamı gerektiren masraflı bir yöntemdir ve hemen uygulanması mümkün değildir. Bundan dolayı klinik kullanımı yakın zamanda gerçekleşmeyebilir. Günümüze kadar kıyılmış kıkırdak greftleri, defektlerin doldurulması ve kontur düzeltilmesi gibi amaçlar için kullanılmıştır. Bu çalışmada, kıyma kıkırdağın üç boyutlu kalıplarda fibrin doku yapıştırıcısı ile şekillendirilmesi albino tavşan modelinde uygulandı. Yapılar interperikondriyel ve subkutan alanlara implante edildi. Eksplantasyonda, subkutan grupla karşılaştırıldığında, interperikondriyel grubun yapılarının görsel (şekil, volüm), fiziksel (elastisite) ve histopatolojik (kondrosit viabilitesi, fibrin yapıştırıcısı kalıntısı, vaskularite, yeni kıkırdak oluşumu, fibrozis ve kemikleşme) üstünlüğü saptandı. Sonuç olarak, kıyılmış kıkırdağın tek cerrahi seansta vakaya özel üç boyutlu şekil verilerek uygulanması, mevcut kıkırdak rekonstrüksiyonu yöntemleriyle karşılaştırıldığında daha iyi fonksiyonel ve estetik sonuçlar sağlayabilir.

FABRICATION OF THREE-DIMENSIONAL CARTILAGE AUTOGRAFTS WITH ASSESSMENT OF THEIR INTERPERICHONDRIAL BEHAVIOR

SUMMARY

In the field of plastic and reconstructive surgery, a variety of techniques are used to reconstruct skeletal cartilage defects. Autologous cartilage has been preferred to avoid the risk of transmissible disease and to prevent immunologic reactions associated with allograft or artificial-biologic materials. Reconstruction of three-dimensional cartilage defects has been a difficult challenge for plastic surgeons. In an attempt to develop an ideal replacement tissue, novel and creative work is underway to engineer tissues by combining isolated chondrocytes with natural or artificial scaffolds. However, tissue engineering process is a long and expensive procedure, that can not be used for immediate surgery, so we are still far from the end of the long way to use bioengineered cartilage in routine surgical techniques. Since now, diced cartilage grafts have been used for many purposes, that is, for space filling or contour restoration. Anatomically shaped constructs using diced cartilage, could be ideal biomaterials for ear and nasal reconstruction. In this study, diced cartilage and fibrin glue are used to fabricate three-dimensional shapes in preformed templates. We used rabbit model for this purpose. We also compared the interperichondrial and subcutaneous implantation for the constructs. The constructs implanted in interperichondrial space, determined better results than that of subcutaneous group, based on visual (shape, volume), physical (elasticity), and histopathologic (viability, fibrin glue residue, vascularity, new cartilage formation, fibrosis and ossification) varieties. Constructs created so and designed specifically for each individual at the operation table, may provide better aesthetic and functional outcome than currently available methods of cartilage reconstruction.

KAYNAKLAR

- 1- Zalzal GH, Cotton RT, McAdams AJ. Cartilage grafts-Present status. Head Neck Surg 1986;8(5):363-374
- 2- Yılmaz S, Erçöçen AR, Can Z, Yenidünya S, Edalı N, Yormuk E. Viability of diced, crushed cartilage grafts and the effects of surgicel (Oxidized regenerated cellulose) on cartilage grafts. Plast Reconstr Surg 2001;108(4):1054-1062
- 3- Erol ÖO. The Turkish delight: A pliable graft for rhinoplasty. Plast Reconstr Surg 2000;105(6):2229-2241
- 4- Lee JW. Preplanned correction of enophthalmos using diced cartilage grafts. British J Plast Surg 2000;53:17-23
- 5- Karacaoğlan N, Akbaş H, Eroğlu L, İncesu L. Chin augmentation using diced cartilage. Eur J Plast Surg 1998;21:254-256
- 6- Akbaş H, Karacaoğlan N, Uysal A, Ulubay M, İncesu L, Saltık F, Özdamar Ş. The use of diced cartilage as a testicular replacement in rabbits. Eur J Plast Surg 1998;21:203-206
- 7- Paige KT, Cima LG, Yaremchuk MJ, Vacanti JP, Vacanti CA. Injectable cartilage. Plast Reconstr Surg 1995;96:1390-1400
- 8- Özbek S, Şen C, Kahveci Z, Özcan M. Tavşanlarda perichondrium greftlerinden yeni kırıldak oluşumuna heterolog kollajenin etkisi: Deneysel çalışma. Ulus Travma Derg 2003;9(1):17-22
- 9- Duncan MJ, Thomson HG, Kent Mancer JF. Free cartilage grafts: The role of perichondrium. Plast Reconstr Surg 1984;73(6):916-921

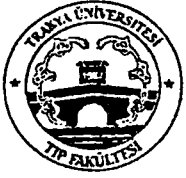
- 10- Duynstee MLG, Verwoerd-Verhoef HL, Verwoerd CDA, M. van Osch GJV. The dual role of perichondrium in cartilage wound healing. *Plast Reconstr Surg* 2002;110(4):1073-1079
- 11- Vacanti CA, Vacanti JP. Bone and cartilage reconstruction with tissue engineering approaches. *Otolaryngol Clin N Am* 1994;27(1):263
- 12- Meinhart J, Fussenegger M, Höbbling W. Stabilization of fibrin-chondrocyte constructs for cartilage reconstruction. *Ann Plast Surg* 1999;42:673-678
- 13- Sittering M, Bujia J, Minuth WW, Hammer C, Burmester GR. Engineering of cartilage tissue using bioresorbable polymer carriers in perfusion culture. *Biomaterials* 1994; 15(6):451-456
- 14- Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. The skeletal connective tissues. In: Williams PL, Warwick R, Dyson M, Bannister LH. *Gray's Anatomy*. 37. edition. London, Churchill Livingstone 1989;283-291
- 15- Cardenas-Camarena L, Gomez RB, Guerrero MT, Solis M, Guerrerosantos J. Cartilaginous behavior in nasal surgery: A comparative observational study. *Ann Plast Surg* 1998;40(1):34-38
- 16- Koppel PGJT, Osch GJVMV, Verwoerd CDA, Verwoerd-Verhoef HL. Efficacy of perichondrium and a trabecular demineralized bone matrix for generating cartilage. *Plast Reconstr Surg* 1998;102(6):2012-2021
- 17- Özgenel GY. The influence of human amniotic fluid on the potential of rabbit ear perichondrial flaps to form cartilage tissue. *British J Plast Surg* 2002;55:246-250
- 18- Stark RB, Frileck SP. Chonchal cartilage grafts in augmentation rhinoplasty and orbital floor fracture. *Plast Reconstr Surg* 1969;21:591-596
- 19- Homminga GN, Van der Linden TJ, Terwindt-Rouwenhorst EAW, Drukker J. Repair of articular defects by perichondrial grafts. *Acta Orthop Scand* 1989;60(3):326-329
- 20- De Ugrate DA, Ashjian PH, Elbarbary A, Hedrick MH. Future of fat as raw material for tissue regeneration. *Ann Plast Surg* 2003;50:215-219
- 21- Puelacher WC, Vacanti JP, Kim SW, Upton J, Vacanti CA. Fabrication of nasal implants using human shape-specific polymer scaffolds seeded with chondrocytes. *Surg Forum* 1986;40:678-680

- 22- Rudderman RH, Guyuron B, Mendelsohn G. The fate of fresh and preserved, noncrushed and crushed autogenous cartilage in the rabbit model. *Ann Plast Surg* 1994;32(3):250-254
- 23- Peretti GM, Randolph MA, Zaporozhan V, Bonassar LJ, Xu JW, Fellers JC, Yaremchuk MJ. A biomechanical analysis of an engineered cell-scaffold implant for cartilage repair. *Ann Plast Surg* 2001;46:533-537
- 24- Saadeh PB, Brent B, Mehrara BJ, Steinbrech DS, Ting V, Gittes GK, Longaker MT. Human cartilage engineering: Chondrocyte extraction, proliferation, and characterization for construct development. *Ann Plast Surg* 1999;42:509-513
- 25- Warren SM, Longaker MT. New directions in plastic surgery research. *Clinics Plast Surg* 2001;4:725
- 26- Ting V, Sims CD, Brecht LE, McCarthy JG, Kasabian AK, Connelly PR, Elisseeff J, Gittes GK, Longaker MT. In vitro prefabrication of human cartilage shapes using fibrin glue and human chondrocytes. *Ann Plast Surg* 1998;40(4):413-421
- 27- Cao Y, Vacanti JP, Paige KT, Upton J, Vacanti CA. Transplantation of chondrocytes utilizing a polymer-cell construct to produce tissue-engineered cartilage in the shape of a human ear. *Plast Reconstr Surg* 1997;100(2):297-304
- 28- Arevalo-Silva CA, Eavey RD, Cao Y, Vacanti M, Weng Y, Vacanti CA. Internal support of tissue-engineered cartilage. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:1448-1452
- 29- Silverman RP, Passaretti D, Huang W, Randolph MA, Yaremchuk MJ. Injectable tissue-engineered cartilage using a fibrin glue polymer. *Plast Reconstr Surg* 1999;103:1809-1818
- 30- Kim WS, Vacanti JP, Cima L, Money D, Upton J, Puelacher WC, Vacanti CA. Cartilage engineered in predetermined shapes employing cell transplantation on synthetic biodegradable polymers. *Plast Reconstr Surg* 1994;94(2):233-240
- 31- Park DJ, Bong JP, Park SY, Hong KS. Cartilage generation using alginate-encapsulated autogenous chondrocytes in rabbits. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000;109:1157-1161
- 32- Bujia J. Determination of the viability of crushed cartilage grafts: Clinical implications for wound healing in nasal surgery. *Ann Plast Surg* 1994;32(3):261-265

- 33-Puelacher WC, Money D, Langer R, Upton J, Vacanti JP, Vacanti CA. Design of nasoseptal cartilage replacements synthesized from biodegradable polymers and chondrocytes. *Biomaterials* 1994;15(10):774-778
- 34-Falsafi S, Koch J. Growth of tissue-engineered human nasoseptal cartilage in simulated microgravity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:759-765



T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ



T.C
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL KARARLARI

Öturuñ Sayısı : 03

Karar Tarihi : 06.02.2003

-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 06.02.2003 tarihinde "Üç Boyutlu Kıkırdak İntogreftlerinin Yapılandırılması Ve İnterperikonderiyel İmplantasyon Üstünlüğünün Saptanması " dlı TÜTFEK-2003/022 protokol no.lu Araştırma Görevlisi Dr.Yaghoub AFSHARI'nin dencyesel ez çalışmasını incelemek üzere toplandı. Toplantıya üyelerden Yrd.Doç.Dr.Şemsi ALTANER zinli olması nedeniyle katılmadı ve diğery üyelerin katılımıyla çalışmanın incelenmesine geçildi

Yapılan inceleme sonucunda çalışmanın, Fakültemiz Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi unabilim Dalında yapılacağı ve sorumlusunun Doç.Dr.Cemal AYGIT olduğu; araştırma rotokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler açısından etik kurallara uygun olarak azırlandığına ve yapılabileceğine mevcudun oybirliği ile karar verildi.

Doç.Dr.Ahmet ULUGÖL
BAŞKAN
(Farmakolog)

Doç.Dr.Ahmet TEZEL
Klinisyen Üye
ç Hastalıkları Uzmanı

Yrd.Doç.Dr.Ümit N.BAŞARAN
Klinisyen Üye
Çocuk Cerrahisi Uzmanı

Yrd.Doç.Dr.Sevgi ESHOÇAK
Üye
Biyokimya Uzmanı

Yrd.Doç.Dr.Şemsi ALTANER
Üye
Patalog
İZİNLI

Yrd.Doç.Dr.Cengiz TUĞLU
Klinisyen Üye
Psikiyatri Uzmanı

Uzm.Ecz.İmran OĞUZ
Üye
Eczacı

Posta Adresi :
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
İüllapoğlu Yerleşkesi
2030 EDİRNE

Tel (0-284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: (0-284)2357652