

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**SİGARA DUMANININ TAVŞAN KULAK KIKIRDAK  
GREFTİ CANLILIK VE BÜTÜNLÜĞÜNE ETKİSİ  
(Deneysel Çalışma)**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Zeynal HAN  
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Tamer ERDEM**

**MALATYA – 2009**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**SİGARA DUMANININ TAVŞAN KULAK KIKIRDAK  
GREFTİ CANLILIK VE BÜTÜNLÜĞÜNE ETKİSİ  
(Deneysel Çalışma)**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Zeynal HAN  
KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Tamer ERDEM**

**MALATYA – 2009**

## TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı'nda ihtisas eğitimim süresince büyük emek, sabır ve katkılarından dolayı başta tez hocam sayın Doç. Dr. Tamer ERDEM'e, Anabilim Dalı Başkanı'mız sayın Prof. Dr. Erol SELİMOĞLU'na, sayın Prof. Dr. Ahmet KIZILAY'a, sayın Doç. Dr. M. Tayyar KALCIOĞLU'na, sayın Doç. Dr. Z. Yezdan FIRAT'a, sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa AKARÇAY'a, sayın Yrd. Doç. Dr. Tuba BAYINDIR'a ve şu an bölümümüzden ayrılmış olan sayın Prof. Dr. Orhan ÖZTURAN'a, sayın Prof. Dr. M. Cem MİMAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca tez çalışmam sırasında değerli katkılarından dolayı sayın Prof. Dr. N. Engin AYDIN'a, sayın Prof. Dr. Saim YOLOĞLU'na, sayın Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ'e, sayın Yrd. Doç. Dr. Mustafa IRAZ'a, teşekkürlerimi sunarım. Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, servis, poliklinik ve ameliyathane ekibine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca yaşamım boyunca sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen aileme sonsuz sevgilerimi sunarım.

**Dr. Zeynal HAN**

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR</b> .....	<b>I</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b> .....	<b>II</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ</b> .....	<b>IV</b>
<b>TABLO VE GRAFİK DİZİNİ</b> .....	<b>V</b>
<b>ŞEKİL VE FOTOĞRAF DİZİNİ</b> .....	<b>VI</b>
<b>GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1. Sigaranın Tarihiçesi .....	2
2.2. Sigara Epidemiyolojisi ve Genel Olarak Zararları .....	3
2.3. Sigara ve Sistemler Üzerine Zararlı Etkileri .....	7
2.3.1. Sigara ve Solunum Sistemi .....	9
2.3.2. Sigara ve Kardiyovasküler Sistem .....	10
2.3.3. Sigara ve Kanser .....	12
2.4. Kıkırdak Dokusu .....	13
2.4.1. Kıkırdak Dokunun Gelişimi .....	14
2.4.2. Kıkırdak Hücreleri .....	14
2.4.3. Kıkırdak Matriksi .....	15
2.4.4. Kıkırdak Tipleri .....	16
2.4.5. Kıkırdak Dokusunun Onarımı .....	17
2.4.6. Kıkırdak Dokusunun Histofizyolojisi .....	17
2.5. Kıkırdak ve Diğer Greft Materyalleri .....	18
2.6. Burun .....	18
2.6.1. Burun Embriyolojisi .....	18
2.6.2. Burun Anatomisi .....	19
2.6.3. Burun Histolojisi .....	28
2.6.4. Burun Fizyolojisi .....	28
2.7. Rinoplastide Greft ve İmplant Kullanımı .....	31
2.7.1. Greftler (Transplantlar) .....	32

2.7.2. Burun Greft ve İmplantlarının Klinikte Kullanım Alanları .....	37
<b>MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>39</b>
3.1. İstatistiksel Analiz .....	50
<b>BULGULAR .....</b>	<b>51</b>
<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>56</b>
<b>SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>66</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>68</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>71</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>74</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>79</b>

## KISALTMALAR DİZİNİ

**KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

**A.B.D.:** Amerika Birleşik Devletleri

**AIDS:** Acquired Immune Deficiency Syndrome

**UK:** United Kingdom

**CO:** Karbonmonoksit

**LDL:** Low Density Lipoprotein

**VLDL:** Very Low Density Lipoprotein

**HDL:** High Density Lipoprotein

**DNA:** Deoksiribonükleik Asit

**SMAS:** Süperfizyal Muskuloaponörotik Sistem

**HE:** Hemotoksilen Eozin

**HA:** Hyaluronik Asit

**SE:** Standart Hata

$\bar{X}$  : Ortalama

**°C:** Santigrat derece

**pH:** Power of Hydrogene

**Hb:** Hemoglobin

**µm:** Mikrometre

**cm:** Santimetre

**cm<sup>2</sup>:** Santimetre kare

**ng:** Nanogram

**µg:** Mikrogram

**mg:** Miligram

**kg:** Kilogram

**lt:** Litre

**cc:** Cubic Centimeter (= ml)

## TABLolar DİZİNİ

**Tablo 1:** Sigaranın Neden Olduğu Kesinleşmiş Hastalıkların Listesi

**Tablo 2:** Sigara dumanında bulunan gaz ve partiküler faz komponentlerinden bazıları

**Tablo 3:** Sigara dumanındaki kanserojenler

**Tablo 4:** İdeal greft/implant materyalinde aranan özellikler

**Tablo 5:** Viabilite açısından kontrol ve sigara gruplarının karşılaştırılması

**Tablo 6:** Skleroz açısından kontrol ve sigara gruplarının karşılaştırılması

**Tablo 7:** Osteoid gelişimi açısından kontrol ve sigara gruplarının karşılaştırılması

**Tablo 8:** Rejenerasyon açısından kontrol ve sigara gruplarının karşılaştırılması

## GRAFİKLER DİZİNİ

**Grafik 1:** Viabilite açısından kontrol ve sigara gruplarının ayrı ayrı karşılaştırılması

**Grafik 2:** Skleroz açısından kontrol ve sigara gruplarının ayrı ayrı karşılaştırılması

**Grafik 3:** Osteoid gelişimi açısından kontrol ve sigara gruplarının ayrı ayrı karşılaştırılması

**Grafik 4:** Rejenerasyon açısından kontrol ve sigara gruplarının ayrı ayrı karşılaştırılması

## ŞEKİL DİZİNİ

- Şekil 1** : İntrauterin burun taslağı oluşumu
- Şekil 2** :Eksternal burun anatomisi
- Şekil 3** :Burun kıkırdakları
- Şekil 4**: Burun lobül yapısı
- Şekil 5** :Nazal septum
- Şekil 6** :Lateral nazal duvar
- Şekil 7** :Lateral nazal duvar
- Şekil 8**: Nazal valvin anatomik yapısı
- Şekil 9** :Burun dış yapısının damarları
- Şekil 10** :Burun lateral duvarının damarları
- Şekil 11**:Septumun damar ve sinirleri
- Şekil 12** :Septumdan kıkırdak greft elde edilmesi
- Şekil 13**: Aüriküladan kıkırdak greft elde edilmesi (arka yüz insizyonu)
- Şekil 14**: Aüriküladan kıkırdak greft elde edilmesi (ön yüz insizyonu)
- Şekil 15**: Kostal greftler için kullanılan cilt insizyonları
- Şekil 16**: Kostal kıkırdak greftin hazırlanması

## FOTOĞRAF DİZİNİ

- Fotoğraf 1**: Kulaktan yaklaşık 30x20 mm.lik dikdörtgen şekilli her iki yüzünde perikondriyum olan kıkırdak greft elde edilmesi
- Fotoğraf 2**: Yaklaşık 10x10 mm.lik karelere bölünmüş kıkırdak greftler
- Fotoğraf 3**: Bir köşelerine 4/0 prolen ile işaret sütürü konulmuş greftler.
- Fotoğraf 4**: Paraspinal bölgede yapılacak insizyon yerlerinin işaretlenmesi.
- Fotoğraf 5**: İşaretli yerlerde 1.5 cm. uzunluğunda kesiler yapılarak cilt altı ceplerin oluşturulması.
- Fotoğraf 6,7**: Hazırlanan kıkırdak greftlerin cilt altı ceplere yerleştirilmesi.
- Fotoğraf 8**: Deney grubu tavşanların sigara dumanına maruz bırakıldıkları kafes
- Fotoğraf 9,10**: Paraspial bölgeden kıkırdak greftin çıkarılması
- Fotoğraf 11**: 6. hafta sonunda her iki grubun paraspinal sol taraflarından çıkarılan kıkırdak greftler
- Fotoğraf 12**: Tümüyle korunmuş bazofilik (mavi) matrikse sahip canlı kıkırdak dokusu Fotoğraf 13: Kısmen eosinofilik (pembe) yapıya dönerek matriks özelliğini kaybetmiş sklerotik kıkırdak dokusu
- Fotoğraf 14**: Eozinofilik matriks yanı sıra osteoid oluşan kıkırdak dokusu
- Fotoğraf 15**: Kıkırdak dokusundan daha az maturasyona sahip selüler yeni rejeneratif kıkırdak oluşması



## GİRİŞ

Kıkırdak doku, yumuşak dokuyu desteklemek amacıyla özelleşmiş olan bir bağ dokusudur. Bu doku alanımızda başta fonksiyonel septorinoplasti, kıkırdak greftli timpanoplasti olmak üzere mentoplasti, enoftalmus düzeltilmesi, kranioplasti gibi birçok operasyonda destek materyali olarak kullanılmaktadır. Bu operasyonlarda greft materyali olarak kullanılan kıkırdak dokusunun yerleştirilme amacını gerçekleştirebilmesi, canlılığını ve bütünlüğünü koruması ile direkt ilişkilidir.

Sigaranın vücuttaki tüm sistemler üzerine olan zararlı etkileri yıllardır yapılan çalışmalar ile ortaya konmuştur. Kıkırdak dokuya, sigara ve tütün ürünlerinin etkisi ile ilgili çalışmaların eklem ve intervertebral kıkırdaklar üzerine yoğunlaştığı, kıkırdağın greft olarak kullanıldığı durumlara etkilerinin yeterince araştırılmadığı görülmüştür. Kıkırdak dokunun greft olarak kullanıldığı önemli alanlar bulunduğu halde greftin sigara dumanı maruziyeti sonucunda canlılık ve bütünlüğüne ait literatürde bilgi bulunmaması nedeniyle bu çalışma tasarlanmıştır. Çalışmamızda sigaranın tavşan kulak kıkırdak grefti canlılık ve bütünlüğü üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sigaranın Tarihçesi

Amerika kıtasının kaşifi Kolomb 1492'de Avrupa'ya döndüğünde, yanında daha önce Avrupa'da bilinmeyen tütün (Nicotiana Tobacum) tohumları ve yapraklarını getirmiştir. Fransa'nın tütünle tanışması 1556 yılına tekabül eder. Fransız Jean Nicot Avrupa'da tütün içimini yaygınlaştıran kişidir. Bilim adamları bu kişinin soyadına ithafen sigaradaki önemli bir kimyasal maddeye "nicotin" adını verdiler. 1612'de ilk ticari tütün tarımı Amerika Birleşik Devletlerinin Virginia eyaletinde başladı. Takip eden 10 yıl zarfında tütün bu bölgenin en önemli ihraç kalemi oldu. İlk tütün yasağı Rus Çarı Mihail Romanov tarafından 1634 yılında yürürlüğe kondu. Rus Çarı tütün içenlere ceza olarak burunlarının kesilmesini uygun bulmuştu. Tütün ile kanser ilişkisini araştıran ilk kişi İngiliz doktor John Hill'dir. Bu çalışma 1761 yılında 'Cautions Against the Immoderate Use of Snuff' ( Enfiye Kullanımına Dikkat ) başlığı ile yayınladı. Puro, pipo kullanımı ve tütün çiğneme artış 19. yüzyıl başlarına tekabül eder. Kırım Savaşı sonrasında Fransız ve İngiliz askerleri, Anadolu tütününü Avrupa'ya götürdüler. John Bonsack 1881 yılında ilk sigara makinesinin patentini aldı.

Saint John Hastanesi 1889 senesinde tütünün zararları ile gırtlak kanserine neden olduğu yolunda yayınlarda bulundu. İki yıl sonra Kanada'nın

bir eyaletinde, 15 yaşından küçüklere sigara içme yasağı getirildi. Birinci Dünya Savaşının başlamasıyla tütün ve sigaraya yönelik yasaklar sekteye uğradı. Hatta cephelere tütün yollama kampanyaları başladı. 1920'li yıllara gelindiğinde tüm dünyada tütün ve sigara kullanımı en üst düzeye ulaştı. O yıllarda yıl başına tüketilen sigara sayısı ilk kez milyarları buldu. Köln Üniversitesi bilim adamları 1930'lu yıllarda sigara-kanser arasındaki ilişkiyi istatistiksel yöntemler kullanarak ortaya koydular. 1938'de Johns Hopkins Üniversitesi'nden Doktor Raymond Pearl sigara kullananların kullanmayanlara göre daha genç yaşta hayatlarını kaybettiklerini yayınladı (1).

## **2.2. Sigara Epidemiyolojisi ve Genel Olarak Zararları**

Sigara içerdiği çok sayıda kanserojen ve zehirli madde ile vücuttaki tüm sistemlere zarar vermektedir. Bu zararlı alışkanlık, dünyada ve ülkemizde ölüme en çok yol açan ilk dört hastalık grubu olan koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalıklar, akciğer kanseri başta olmak üzere kanser ve kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOAH) en önemli sebepleri arasındadır (2). Günümüzde sigaranın yaklaşık 40 kadar hastalığa yol açtığı kesin olarak bilinmektedir (Tablo 1)(2). Sigaranın fazla tüketildiği ülkelerdeki 35-64 yaşları arasında meydana gelen ölümlerden; akciğer kanserine bağlı olanların % 80-90'ına, KOAH'a bağlı olanların % 80'ine ve kalp-beyin damar tıkanıklıklarına bağlı olanların ise yaklaşık % 50'sine neden olduğu saptanmıştır (3).

Sigara yalnızca içen kişiye değil dumanın ulaştığı diğer kişilere de zarar vermektedir. Tütün ürünlerinin yanmakta olan uçlarından ve bunları tüketenlerin solunum havalardan oluşan dumana çevresel duman denir. Sigara iki türde duman meydana getirir; ilki sigara içen kişinin üflediği duman ki buna ana akım dumanı (main stream smoke), ikincisi ise sigaranın yanması ile oluşan dumandır ki buna da yan akım dumanı (side stream smoke) denir. Çevresel sigara dumanı; ana akım dumanı ve yan akım dumanı karışımı ile oluşmaktadır (4). Yan akım dumanında yanma ısısı daha düşük olduğu için ana akım dumanına kıyasla oldukça fazla zararlı madde bulunmaktadır. Sözgelimi hayvanlar için karsinojen olan N-nitrosodimetilamine yan akım dumanında ana akım dumanına oranla 20-100 kat daha fazla saptanmaktadır. Yapılan bazı çalışmalar yan akım dumanının, ana akım dumanına göre daha zararlı

olduğunu göstermektedir (5). Yan akım dumanı ve ana akım dumanı incelendiğinde nikotin içerikleri de farklıdır. Çevresel sigara dumanında nikotin sıvı fazda iken; ana akım dumanında partikül fazındadır. Başka bir fark da ana akım dumanındaki partiküllerin boyutunun (0.1-1.0  $\mu\text{m}$ ) çevresel sigara dumanındaki partiküllerin boyutundan (0.01-1.0  $\mu\text{m}$ ) daha büyük oluşudur (6). Sigara içen kişi sayısı, kapalı alanın hacmi, kişiler tarafından içilen sigara adedi, ortamın havalandırılma durumu ve dumana maruziyet süresi çevresel sigara dumanından etkilenme şiddetini tayin eden parametrelerdir (7).

Tablo 1: Sigaranın Neden Olduğu Kesinleşmiş Hastalıkların Listesi

(Kaynak: A.B.D. Sağlık Bakanlığı 2004 Raporu)

- 1- Mesane kanseri,
- 2- Serviks uteri kanseri,
- 3- Yemek borusu kanseri,
- 4- Böbrek kanseri,
- 5- Gırtlak kanseri,
- 6- Akut myeloid lösemi,
- 7- Akciğer kanseri,
- 8- Ağız kanseri,
- 9- Pankreas kanseri,
- 10-Mide kanseri,
- 11-Ateroskleroz,
- 12-Koroner kalp hastalığı,
- 13-Serebrovasküler hastalık,
- 14-Periferik arter hastalığı,
- 15-Abdominal aorta anevrizması,
- 16-Ergenlerde ve genç erişkinlerde damar duvarlarında, ateroskleroz (damar sertliği) plaklarının başlangıç safhası olan yağlı şeritlere (fatty streaks) neden olur.
- 17-Kronik obstruktif akciğer hastalığı,
- 18-Kronik akciğer hastalığı olmaksızın pnomoni dahil akut solunum yolu hastalıkları,

- 19-Çocukken ve ergenken sigara kullanımı veya çevresel sigara dumanına maruz kalma, akciğer gelişmesini ve büyümesini geri bırakır,
- 20-Akciğer işlevlerinde düşmenin daha erken yaşlarda ortaya çıkması,
- 21-Öksürük, balgam, hışırtılı solunum ve nefes darlığı gibi solunum yolu belirtileri,
- 22-Çocuklar ve gençlerde astım benzeri belirtiler,
- 23-Kadında fertilitede azalma,
- 24-Katarakt,
- 25-Ameliyat sonrası yara iyileşmesinde gecikme, ameliyat sonrası solunum yolu sorunları,
- 26-Kalça kırığı,
- 27-Menopoz sonrası kadınlarda kemik mineral yoğunluğunda azalma,
- 28-Helikobakter pilori pozitif kişilerde peptik ülser,
- 29-Periodontitis (dişeti hastalığı),
- 30-İş yerinde hastalığa bağlı devamsızlık fazlalığı, sağlık masraflarının yüksekliği,
- 31-Ölüm oranlarının yüksekliği  
Annenin hamileyken sigara içmesine bağlı olarak;
- 32-Ani bebek ölümü,
- 33-Düşük doğum ağırlığı,
- 34-Miadından önce doğum,
- 35-Erken membran rüptürü,
- 36-Plasenta previa,
- 37-Plasenta dekolmanı,
- 38-Bebeklikte akciğer fonksiyonlarının düşüklüğü

Kapalı bir ortamda, aktif sigara içimi sonucu ortaya çıkan dumanın içmeyenler tarafından inhale edilmesi pasif sigara içimi olarak bilinir (8). Ortama yayılan sigara dumanında elliye yakın kanserojen madde, vücuttaki hücrelere oldukça zarar veren okside edici maddeler ve daha binlerce zararlı madde olduğu bilinmektedir (2,9). Pasif sigara içicilerinin de aktif içicilere yakın oranda zarar gördükleri bilinmektedir (10). Ana akım dumanının ağız, boğaz, larinks, özefagus, mesane, böbrek, pankreas karsinomları ile; yan akım dumanının ise

beyin, tiroid, ve akciğer karsinomları ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (11). Pasif sigara içiminin özellikle çocuklarda otitis media, pnömoni ve bronşit gibi solunum sistemi hastalıkları ile olan ilişkisi iyi bilinmektedir (12,13). Gebelik döneminde sigara içilmesinin, bebeklerde sinir sistemi ve genel büyümeyi bozduğu ve ani bebek ölümlerine yol açtığı bildirilmiştir (2,9,14).

Sigara bağımlılığı oluşum mekanizmaları ve bağımlılığın gücü açısından kokain ve eroin bağımlılığı gibidir. Sigara içerdiği nikotinin santral sinir sistemi üzerindeki bağımlılık yapıcı etkisi ile kişide önce alışkanlık, daha sonra da tiryakiliğe neden olur. Sigara nedeniyle kalp krizi geçirmiş olan hastaların %38'nin hastanede yattıkları dönemde tekrar sigara kullanmaya başladıkları; larinks karsinomu nedeniyle larinksleri alınmış olan hastaların yeni oluşturulan trakeostomi alanına sigaralarını yerleştirerek içtikleri bilinmektedir (15).

Günümüzde her altı-sekiz saniyede bir kişi sigara ve diğer tütün mamüllerinin kullanımı nedeniyle hayatını kaybetmektedir. 1943 yılında tüm dünya genelinde yetişkin nüfusun % 60-80'nin sigara içtiği, 1990'larda her yıl yaklaşık üç milyon kişinin sigara ve diğer tütün mamülleri nedeniyle hayatını kaybettiği bilinmektedir (16). 2000'li yıllarda bu sayı her yıl dört milyon kişiye ulaşmıştır. Bu sayının yaklaşık % 50'si gelişmekte olan ülkelere aittir (17).

Ülkemizde 1988 yılında yapılan bir kamuoyu araştırmasına göre 15 yaş üzeri sigara içme prevalansı nüfusun % 43,6'sı (erkeklerin % 63'ü, kadınların % 24'ü ) olarak belirlenmiştir (18). Ülkemiz için sigaraya başlama yaşı ortalama olarak 11-18 yaş olarak saptanmıştır (19). Yapılan başka bir çalışmaya göre ülkemizde sigara içme oranları 20 yaş üzeri erkeklerde % 50,9, kadınlarda % 10,9 olarak tespit edilmiştir (20). TEKHARF çalışmasına göre ( Türk Kardiyoloji Derneği çalışması ) eriskin kadınların % 18,9'u, erkeklerin % 59,4'ü, sigara kullanmaktadır (21). Tarama çalışmalarında özellikle genç kadınlarda sigara içme oranlarında artış, erkeklerde ise % 11 oranında azalma olduğu bildirilmektedir (22). Türkiye için 2005 yılı sigara tüketim miktarı 1984 yılı tüketim miktarının iki katına ulaşmıştır. Türkiye dahil olmak üzere doğu Avrupa bölgesi tüm dünyada tütün ve tütün ürünlerine bağlı yıllık ölümlerin % 25'ini içermektedir. Yine bu bölgedeki erişkin erkekler dünyada erken ölüm riski 2020 yılı için öngörülen en yüksek grup olarak tahmin edilmektedir (23).

Geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde sigaraya başlama yaşı ortalama 12'dir. Gelişmiş olan ülkelere yapılan bir çalışmada 13-15 yaş arası sigara

içme oranı %10-33 olarak saptanmıştır (24). Tüm dünyada her gün 100.000 civarında yeni sigara bağımlısının ortaya çıktığı belirtilmiştir (25). Erişkin sigara kullanıcılarının % 80'inden fazlasının bu alışkanlığa 18 yaşından önce başladığı bilinmektedir.

Günümüzde yaklaşık olarak 1,2 milyar kişinin sigara kullandığı ve bu sayının yaklaşık 800 milyonunun gelişmekte olan ülkelerde yaşadığı tahmin edilmektedir. Mevcut sigara tüketimi eğiliminin devam etmesi durumunda 2025 yılında tüm dünyada sigara ve tütün mamülleri nedeniyle yaklaşık 10 milyon kişinin yaşamını yitireceği ve bu sayının % 70'inin gelişmekte olan ülkelerde görüleceği tahmin edilmektedir (17). Sigara içme hızının bugünkü düzeyde devam etmesi halinde, önümüzdeki 30 yılda sigaraya bağlı ölümlerin; tüberküloz, AIDS, trafik kazaları, anne ölümleri, intihar ve cinayetlerin toplamından daha fazla olacağı tahmin edilmektedir (26).

### **2.3 Sigara ve Sistemler Üzerine Zararlı Etkileri**

Sigara dumanı partikül ve gaz fazında kanserojen, zehirli özellikte 4.000'den fazla kimyasal içermektedir. Bu kimyasallardan yaklaşık 50 kadarının kanserojen olduğu bilinmektedir. Sigara dumanı gaz fazı ve partiküler faz olmak üzere iki fazda incelenmektedir. Sigara dumanının içerdiği kimyasal maddelerden bazıları tablo-2 'de gösterilmiştir (27).

Bir adet sigara ile vücuda 2-3 µg nikotin ve 20-30 ml karbonmonoksit (CO) alınmaktadır. Sigara dumanındaki en tehlikeli kimyasallar; nikotin, karbonmonoksit ve hidrojen siyanitdir (28). Sigara dumanındaki kimyasallardan farmakolojik açıdan en etkin olanı nikotindir. Nikotin, tütünün yapraklarında bulunan sıvı, renksiz, uçucu, suda çözünebilen ve alkali özelliği olan bir alkaloiddir. Kuru tütün yaprağında % 0,5-8 oranında bulunur. Nikotin tütündeki alkaloidlerin tamamına yakını oluşturur. Havayla temas etmesiyle kahverengileşir ve tütüne özgü kokuyu verir. Nikotin lipofiliktir ve santral sinir sistemine çok hızlı geçebilir (29). Bir tek sigara içilmesinden sonra arteriyel kan nikotin konsantrasyonu 31 ng/mL' den 41 ng/mL' ye ulaşmaktadır.

Tablo 2: Sigara dumanında bulunan gaz ve partiküler faz komponentlerinden bazıları

<b>Gaz Fazı</b>	<b>Partiküler Faz</b>
Karbon Monoksit	Partiküler madde
Karbon Dioksit	Nikotin
Formaldehit	Fenol
Akrolein	Katekol
Aseton	Anilin
Piridin	2-toluidin
3-vinilpiridin	2-naftilamin
Hidrojen siyanit	Benz(a)antrasen
Nitrojen oksit	Benzo(a)piren
Amonyak	Kunolin
N-nitrosodimetilamin	N-nitrosoornikotin
N-nitrosopirolidin	N-nitrosodietanolamin
	Nikel
	Polonyum- 210

Nikotinin emilimi dumanın inhalasyon derinliğine, dumanın miktarına ve inhalasyon süresine ayrıca dumanın pH'na bağlı olarak değişir. Ağız yoluyla vücuda alınan nikotinin % 5- 10'u değişmeden idrarla atılır, % 85-90'ı karaciğerde metabolize olur. Karaciğerdeki bu işlem sonucunda nikotin oksit ve kotinin olmak üzere iki ana metabolit oluşur. Nikotinin yarı ömrü yaklaşık iki saat iken kotininin yarı ömrü yaklaşık 20 saattir. Bu nedenle gün içinde kotinin düzeyi pek değişmez ve kandaki oranı 250 ng/ml'dir. Bu yönü ile kotinin sigara kullanımı ve kronik maruziyeti için iyi bir göstergedir (30). Buradan hareketle nikotin düzeyinin akut maruziyeti, kotinin düzeyinin kronik maruziyeti yansıttığı söylenebilir.

Nikotin hedef hücrelerdeki nikotinik reseptörleri aktive eder. Bu reseptörlerin mediyatörü asetilkolindir. Nikotinik reseptörlerin çeşitliliği ve



fonksiyonel farklılığı nedeniyle nikotinin fizyolojik ve farmakolojik etkileri de çok çeşitlidir (29).

### 2.3.1 Sigara ve Solunum Sistemi

Sigara, solunum yollarında mukosilier mekanizmaya toksik etki, oksidatif stres, mukus salgılanmasında artış, proteaz-antiproteaz dengesizliği gibi etkilerle kronik obstrüktif akciğer hastalıklarına zemin oluşturur. Aynı zamanda sigara, solunum sisteminde kronik obstrüktif akciğer hastalığı oluşturmadan da pulmoner komplikasyon gelişimini üç-dört kat arttırmaktadır. Sigara içenlerde akciğer fonksiyonları henüz bozulmamış olsa bile, ana hava yolları ve yan hava yolları ile akciğer parankiminde inflamasyon mevcuttur. Sigara içenlerin tümünde bronşiolit tablosu mevcuttur (31). Sigara meydana getirdiği kronik inflamasyonla küçük hava yollarında daralmaya yol açar (32).

Sigara solunum yollarında hem (goblet hücreleri ve trakeobronşiyal salgı bezi sayısında artış yaparak) mukus üretimini arttırmakta; hem de (mukosilyer fonksiyon bozukluğu yaparak) oluşturulmuş olan mukusun atılmasını engellemektedir. Sigara solunum sisteminde oluşturduğu bu etkiler ile; kompliyans, diffüzyon kapasitesi, akım hızı, fonksiyonel rezidüel kapasite ve sürfaktan miktarında azalmaya neden olarak kronik obstrüktif akciğer hastalığı gelişimine zemin hazırlamaktadır.

Sigara dumanı nedeniyle oluşan epitel hasarı; lenfosit ve makrofajlardan inflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. Bu sitokinler nötrofil ve monosit aktivasyonu ve yoğunlaşmasına neden olur. Monosit ve nötrofillerden salınan mediatörler doku hasarı ve inflamatuvar sürecin devamına yol açarak bir kısır döngüyü başlatmış olur. Salınan mediatörler arasında proteazlar (elastaz gibi) da yer almaktadır. Normal şartlarda salınan bu proteazlar  $\alpha_1$ -antitripsin gibi antiproteazlarca inhibe edilerek dengelenirler. Ancak sigara antiproteazları inaktive eder. Bunun sonucunda akciğer dokusu elastazlarca parçalanarak amfizem meydana gelmektedir (33).

Sigara dumanı büyük miktarda serbest radikal içerir. Bu ise sigara dumanı ile alt solunum yollarına aşırı miktarda oksidan madde gitmesi anlamına gelmektedir (34). Sigara dumanındaki azot oksitlerin oranı kirli havadan yüzlerce kat daha fazladır. Sigara vücuttaki antioksidan bileşiklerin

tüketilmesine yol açar. Böylece oksidan / antioksidan dengesi bozulur (35). Vücuttaki vitamin C, vitamin E, β- karoten, seviyeleri düşer. İçilen sigara sayısı ve içilme süresi ile korele olarak azalan antioksidan aktivite sigaranın bırakılması ile tekrar artabilmektedir (35).

Sigara içenlerde görülen kronik bronşit oranı içmeyenlerde görülenin beş katıdır. Sigaranın bırakılması halinde; siliyer aktivitenin iyileşmesi altı gün, mukus üretiminin normale dönmesi altı hafta, trakeobronşiyal klirensin toparlanması da üç ayı bulmaktadır.

### **2.3.2. Sigara ve Kardiovasküler Sistem**

Kardiovasküler sistem hastalıkları için sigaranın bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Sigara kullanımı koroner kalp hastalığı riskini iki–dört kat artırır. Aynı zamanda sigara kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümlerin en önemli sebepleri arasındadır (36).

Koroner kalp hastalığının, periferik arter hastalığının ve serebrovasküler sistem hastalıklarının altında yatan temel problemin ateroskleroz olduğu tespit edilmiştir (37). Sigara dumanında bulunan CO ve nikotin kardiyovasküler sistem üzerinde en etkili olan bileşenlerdir. Sigara endoteli zedelemesi nedeniyle aterosklerozun erken döneminde önemli rol oynar. Endotel disfonksiyonu ile dolaşımdaki monositlerin ve T lenfositlerin endotele adezyonu artmakta ve intimaya göçleri de hızlanmaktadır. İntimaya ulaşan bu hücreler oksitlenmiş LDL kolesterolün de etkisiyle köpük hücrelerine dönüşüp kümelenirler. Köpük hücrelerinin oluşumu, aterosklerotik plak erken dönemi için önemli bir gelişmedir. Endotel işlev bozukluğunun ateroskleroza neden olduğu hayvan deneyleri ve insanlarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.

Sigara farklı mekanizmaları tetikleyerek ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunur. Taşıdığı CO ile hipoksiye yol açar. Bu durum damar endotelinde geçirgenlik artışına neden olur. Sigara kullanımının devam etmesi ile monositler ve makrofajlar damar duvarına tutunurlar. Lipoproteinler de subendotelyal bölgeye geçerler. Diğer yandan nikotin trombositlerin adezyon ve agregasyonunu artırır. Sigara içenlerde total kolesterolde %3, trigliseridde %9, VLDL seviyesinde ise %1,7 oranında artış olur. Bunun aksine HDL seviyesinde %5,7'lik bir azalma meydana gelir. Tüm bu değişiklikler ateroskleroz riskini

arttırır (38). Ateroskleroz hastalarının yaklaşık %70'inde sigara kullanımı tespit edilmiştir (39).

Nikotin karotis ve aorttaki reseptörleri etkiler. Adrenal medullada adrenalin salınımını arttırır. Aynı zamanda nikotin otonomik gangliyon stimülasyonu ile sempatik tonusu arttırır. Tüm bu etkiler sonucunda kan basıncının yükselmesine neden olur (36). Nikotin sempatik sinir sistemini uyarıp vazokonstriksiyona da yol açmaktadır (38). Sigara içiminden yaklaşık yarım saat sonra periferik vasküler rezistansın artması sistolik ve diyastolik kan basıncında artışa neden olur. Sigara içiminden üç saat sonra miyokardial kontraktilitede artış olur. Bu ise myokarda oksijen tüketiminin artması demektir. Ancak sigara kullanan kişilerde meydana gelen koroner vasküler rezistanstaki artış koroner kan akımını azaltıp miyokardial oksijen sunumunu azaltmaktadır. Bu olumsuz etkiler sonucunda miyokardial oksijen gereksinim / sunum dengesi bozulmaktadır. Ayrıca nikotin intrasellüler kalsiyum bağımlı iskemi sürecini de arttırıp miyokard hasarını tetiklemektedir.

Sigara dumanı % 2–6 oranında CO içerir (40). Sigara içenlerde karboksi-hemoglobin oranı % 2–15 arasında değişirken; sigara içmeyenlerde bu oran %0,3–1,6'dır (40). CO hemoglobine affinitesinin oksijene kıyasla 200 kat fazladır. Bu durum dokuların oksijen kullanımını % 25 oranında azaltır. Bu durumda dokuların oksijen kullanım oranları oldukça düşerken,oksi-hemoglobin eğrisi sola kayar. Oksi-hemoglobin eğrisinin sola kayması Hb'nin oksijenden ayrılmasını zorlaştırır ve doku oksijenizasyonu bozulur. Vücut doku hipoksisini engellemek için eritrosit sayısını arttırır. Bu durum plazma viskozitesinin artmasıyla sonuçlanır. Sigara içimi arttıkça hemotokrit ve hemokonsantrasyon artmaktadır. Aynı zamanda bu kişilerde hiperfibrinojenemi de olur. Bunların sonucunda artan kan viskozitesi tromboz ve mikrosirkülasyon problemlerini de beraberinde getirir. Sonuçta myokardın oksijen ihtiyacı ile oksijen temini arasındaki denge miyokard hipoksisine neden olacak şekilde bozulur. Tüm bunların sonucu olarak aritmi, myokard infarktüsü ve mortalite riskinde artış meydana gelmektedir.

Sigara kullanımı burada bahsedilen kardiyak hastalıklarla birlikte, benzer mekanizmalarla serebrovasküler hastalıklar, aort anevrizması, konjestif kalp yetmezliği gibi daha birçok kalp-damar hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur (37).

### 2.3.3. Sigara ve Kanser

Sigara kullanımının aşaşıdaki kanserlere neden olduğu kesin olarak bilinmektedir:

- Akciğer kanseri
- Dudak, ağız, yutak kanserleri
- Gırtlak kanseri
- Yemek borusu kanseri
- Mide kanseri
- Pankreas kanseri
- Böbrek kanseri
- Mesane kanseri
- Akut myeloid lösemi
- Rahim ağzı (serviks uteri) kanseri

Veriler, sigaranın kalın barsak ve rektum kanserlerine de neden olabileceğini düşündürmektedir.

Sigara; başta akciğer olmak üzere baş boyun, üriner sistem, pankreas ve mesane kanserlerine yakalanma ve bu kanserlerden ölüm riskini artırmaktadır (41). Akciğer kanseri sigara içenlerde içmeyenlere oranla en az 20 kat daha sık görülmektedir. Akciğer kanserinden ölümler orta derecede sigara içenlerde 10 kat, fazla sigara içenlerde ise 15–25 kat artmaktadır (39).

Amerika Birleşik Devletlerinde 2003 yılında yeni tanı alan akciğer kanseri olgu sayısı 171.900'dr. Bunların %85'i aktif sigara iicisidir. Aynı yıl tüm kanser ölümlerinin %28'nin akciğer kanserine bağlı olduğu bildirilmiştir.

Sigara dumanının 1 ml'sinde 10 milyar parçacık vardır (partiküler faz). Dumanın % 95'i gazlardan oluşur (gaz fazı), çoğu nitrojen, oksijen ve karbondioksittir. Parçacık fazında en az 3500 çeşit madde vardır, kanser yapıcıların çoğu bu fazdadır. Sigara dumanındaki kanser yapıcı 55 madde tablo 3 de görülmektedir (42).

Tablo 3: Sigara dumanındaki kanserojenler

<u>Grup adı</u>	<u>Madde sayısı</u>
Polisiklik aromatik hidrokarbonlar.....	10
Aza-arenler.....	3
N-nitrozaminler.....	7
Aromatik aminler.....	3
Heterosiklik aromatik aminler.....	8
Aldehidler.....	2
Diğer organik bileşikler.....	15
<u>İnorganik bileşikler.....</u>	<u>7</u>
<u>Kanser yapıcı toplam madde sayısı.....</u>	<u>55</u>

Yukarıdaki maddelerden 20'sinin deney hayvanlarının akciğerlerinde kanser oluşturduğu saptanmıştır.

Sigara dumanında yer alan polisiklik aromatik hidrokarbonların DNA'ya bağlanarak DNA köprüleri oluşturdukları daha sonra da DNA mutasyonlarına neden olup kanser oluşumuna yol açtıkları deneysel olarak gösterilmiştir. Söz gelimi akciğer kanseri oluşumu sırasında 10-20 kadar gen değişikliği olduğu bilinmektedir.

#### **2.4. Kıkırdak Dokusu**

Kıkırdak doku yumuşak dokuyu desteklemek amacıyla özelleşmiş olan bir bağ dokusudur (43). Koyu kıvamlı matriks, kondrosit denilen hücreler ve matrikse gömülü halde bulunan fibrillerden oluşur. Matriks kıkırdak dokuya mekanik etkilere karşı esneklik kazandırarak kalıcı şekil bozukluklarını önlemede katkıda bulunur. Kıkırdak dokusu diğer destek dokulardan farklı olarak kan damarı ve sinirlere sahip değildir. Bu nedenle matriks koloidal yapısı ile kondrositlerin beslenmesine olanak sağlar. Kıkırdak doku çevresi perikondrium denen yoğun fibrilli bir bağ dokusu ile sarılıdır. Besin maddeleri kan yolu ile perikondriyuma getirilir. Buradan matrikse geçen besin maddeleri difüzyonla kondrositlere kadar ulaştırılmış olur.

Kıkırdak doku embriyo için önemli bir iskelet oluşturur. İskelet sisteminin aksiyel ve apendiküler kısımları önce kıkırdak olarak meydana gelir. İskelet

daha sonra kemikleşir. Yine erişkinlerde uzun kemiklerin boyuna büyümelerinde de kıkırdak doku etkin rol oynamaktadır. Uzun kemiklerin eklem yüzleri de kıkırdakla kaplıdır.

Kıkırdak dokusu; matriks miktarı, matrikste bulunan kollojen ve elastik fibrillerin çokluğuna göre üç gruba ayrılarak incelenir. Bu gruplar; hyalin kıkırdak, elastik kıkırdak ve fibröz kıkırdaktır. Bunlardan en yaygın olanı hyalin kıkırdaktır (43).

#### **2.4.1. Kıkırdak Dokusunun Gelişimi**

Kıkırdak dokusu doğrudan mezenşimden gelişir. Kıkırdağın geliyeceği yerdeki mezenşim hücreleri uzantılarını yavaşça geriye çekerler (43). Sayıları artar ve yoğun gruplar oluştururlar. Bu gruplara protokondral doku veya kıkırdaklaşma merkezi denir. Gruptaki ilk kıkırdak hücrelerine kondroblast denir. Kondroblastlar büyüüp farklılaşırken, etraflarına hücre dışı matriksi salgırlar. Hücreler arası matriks arttıkça hücreler lakün denen boşluklarda birbirlerinden ayrılmaya başlarlar. Sonra hücreler olgun kondrositleri oluştururlar.

Kıkırdaktaki sürekli büyüme iki farklı yolla sağlanır: İntersistiyel büyüme ve appozisyonel büyüme. İntersistiyel büyümede kondrosit mitozu ve matriks salgılanması ile kıkırdak içten büyüyerek genişler. Appozisyonel büyümede ise perikondriumun kondrojenik tabakasındaki hücreler kondrositlere farklılaşır ve etraflarına matriks salgırlar. Perikondriumun kıkırdak oluşturma yeteneği sınırlı bir süre devam eder, ama erişkinde bu fonksiyonu yoktur (43).

#### **2.4.2. Kıkırdak Hücreleri (Kondrositler)**

Perikondrium altı kıkırdak katmanlarında veya eklem kıkırdağı serbest yüzünde yer alan, kıkırdak hücrelerinin içinde yerleştiği lakünler elips şeklindedir. Kıkırdak dokudaki canlı kondrositlerin şekilleri genel olarak yerleştikleri lakünlerin şekline uyar. Kıkırdak doku preparatlarının hazırlanması esnasındaki fiksasyon ve dehidratasyon işlemleri nedeniyle kondrositler lakün duvarlarından ayrılır ve yıldız şeklinde görülürler. Lakünlerdeki hücreler küçük gruplar oluştururlar. Bu gruplara kondron=izogen grup ya da kıkırdak territoryaları denir. Uzun kemiklerin epifizindeki kondrositler sürekli bölünüp

para dizisi şeklinde kolonlar meydana getirirler. Buradaki kondrositler zamanla kemikleşirler.

Kondrositlerin çekirdekleri oval veya yuvarlak olup türe göre bir yada daha fazla çekirdekçi içerebilir. Çekirdek yanında bir çift sentriyol ve gelişmiş Golgi aygıtları vardır. Ayrıca stoplazmalarında uzun mitokondriler, ender yağ damlacıkları ve glikojen taneleri yer alır. Kondrositler yeni matriks üretecekleri zaman (büyüme veya onarım sırasında olduğu gibi) Golgi aygıtında belirgin büyüme ve sitoplazmada bazofilleşme izlenir. Aynı zamanda granüler endoplazmik retikulum da gelişir. Granüler endoplazmik retikuluma üretilip Golgiden çıkan vakuollerin çoğunlukla flamant ve granüller içerdikleri görülmektedir (43). Bu vakuollere kondrosit yüzeyinde de rastlanabilmektedir. Bu yüzey vakuolleri içeriklerini matrikse boşaltırlar. Kıkırdak dokuda büyüme ve onarım durursa Golgi ve granüllü endoplazmik retikulumdaki belirginlik geriler.

### **2.4.3. Kıkırdak Matriksi**

Taze hyalin kıkırdakta matriks homojendir. Hyalin kıkırdağın esas yapıtaşı Tip II kollajen ve proteoglikanlardır. Matriksteki kollajen fibriller çok ince olup (100-200 Angström) diğer kollajenlerdekinden farklı olarak çaprazlaşmaz. Bu fibriller tüm matriks boyunca ağ şeklinde düzenlenirler (43).

Kıkırdak proteoglikanları diğer benzer makromoleküllerden çok daha karmaşık bir yapıya sahiptir. Esas gövdeyi merkezi protein denen bir yapı oluştururken, diğer kısımları glikozaminoglikan denen karbonhidratlarca meydana getirilmiştir. Matriksin esas glikozaminoglikanları keratan sülfat ve kondroitin sülfattır. Merkezi proteinin bir ucunda yerleşen polipeptit halkada glikozaminoglikan bulunmaz. Bu uca hyaluronik asit bağlanır. Buradaki proteoglikanlar bağlayıcı bir protein yardımı ile belli aralıklarla hyaluronik asit moleküllerine bağlanmaktadır (43).

Her bir kondronun çevresi diğer bölgelerden daha koyu boyanır. Kondrosit kümesini halka gibi saran bu koyu bazofilik yapıya territoriyal matriks = kapsül matriksi denir.

#### **2.4.4. Kıkırdak Tipleri:**

##### **1- Hyalin Kıkırdak**

Açık mavi renkte, süt gibi görünen bu kıkırdağın kondrositleri oval olup, tek tek veya birkaçı birden lakünler içinde yerleşir. Kollojen fibrilleri perikondriumdan doku içine yayılır. Fetal iskelet kıkırdağı, erişkinde kostaların sternuma tutunma yerindeki kıkırdaklar, eklem kıkırdakları, nazal septum, trakea ve büyük bronş kıkırdakları hyalin kıkırdak yapısındadır. Köpekbalıklarının iskeletleri tüm yaşamları boyunca hyalin kıkırdak yapısındadır.

##### **2- Elastik Kıkırdak**

Sarı renkte olup, kondrositlerin şekli hyalin kıkırdaktaki kondrositlere benzerdir. Çevreleri kapsülle çevrilidir. Tek tek hücreler şeklinde veya birkaç hücreden oluşan izogen gruplar halinde bulunurlar. Kollojen fibriller bu kıkırdakta da geri plandadır. Fakat bu kıkırdağa esnekliğini kazandıran elastik fibriller, matrikste ağlar oluşturacak şekilde ön planda izlenirler. Elastik fibriller perikondriumun hemen altına denk düşen sahalarda gevşek düzenlenme gösterirler. Özel boyalarla doku içinde bu fibriller daha güzel izlenebilirler. Elastik kıkırdak auriküla, epiglottis, östaki tüpünün kıkırdak kısmında ve küçük bronşiolde yer alır.

##### **3- Fibröz Kıkırdak (Fibro-kıkırdak)**

Bağ dokunun yoğun olduğu bazı vücut bölgelerinde bulunur. Gri-beyaz renklidir. Bol fibriler elemanlar arasında kondrositler ve az oranda matriksten oluşur. Kondrositler tek tek veya çiftler halinde bulunurlar. Bazen de kollojen fibriller arasında sıra şeklinde yerleştikleri de olur.

Fibröz kıkırdak sıkı bağ dokusu ile kıkırdak dokusu arasında bir geçiş formu olarak kabul edilir. Embriyonel gelişim sırasında sık rastanan bu kıkırdak tipine erişkinde intervertebral diskte, eklem kıkırdaklarında, simfisis pubiste, tendon-kemik bağlantı yerlerinde ve femur başı ligamentinde rastalanmaktadır.



Fibröz kıkırdak basınç ve çekme gibi travmatik etkilere karşı oldukça dayanıklıdır.

#### **2.4.5. Kıkırdak Dokusunun Onarımı**

Erişkin memelilerde kıkırdak doku yaralanmaları veya kıkırdak doku kesileri orijinal kıkırdak dokusu oluşumu ile iyileşemez. Bunun yerine nekrotik ve atrofik değişiklikler meydana gelir. Yaralı alan daha sonra perikondrium tarafından oluşturulan bağ dokusu ile doldurulur. Kıkırdak doku sınırlı derecede yenilenme kapasitesine sahiptir. Kondrositler yaralanma sonrasında bozulmadan kalabilirlerse matriks öğelerini yeniden oluşturabilmektedir (43).

#### **2.4.6. Kıkırdak Dokusunun Histofizyolojisi**

Eklemlerde yer alan kıkırdak doku, ağırlık taşıyan kemiklere destek olarak çok önemli bir fonksiyon icra ederler. Aynı zamanda bu kıkırdakların varlığı sayesinde eklem içi kayganlık artırılarak hareket kolaylığı da sağlanır. Solunum yolu ve kulak gibi yerlerde ise kıkırdak doku esnek ve dirençli bir çerçeve oluşturarak ve buralarda içe doğru çökmenin önüne geçerek hayati denebilecek bir rol oynarlar. Kıkırdak doku uzun kemiklerin enine ve boyuna büyümesinde de rol oynamaktadır.

Kıkırdak dokusu protein, mineral ve vitamin eksikliği ile sonuçlanan beslenme yetersizliğini dolaylı yoldan gösterir. Deneysel çalışmalarda protein ve A vitamini açısından zayıf bir diyetle beslenen sıçanların epifiz kıkırdaklarında hızlı bir incelme olduğu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada hipofizektomi yapılan sıçanlarda uzun kemiklerde büyümenin durduğu, epifiz kıkırdaklarının incelendiği gösterilmiştir. Hipofizektomi ile epifiz kıkırdağında mitozun durduğu, kondrosit sayısında ve hücrelerin büyüklüğünde azalmaların olduğu tesbit edilmiştir. Bu sıçanlara büyüme hormonu enjekte edildiğinde kıkırdakta büyüme ve kemik gelişiminde normale dönüş olduğu görülmüştür (43).

## **2.5. Kıkırdak ve Diğer Greft Materyalleri**

Kıkırdak doku gerek travmatik zararların onarımında, gerekse de fonksiyonel ve estetik amaçlı olarak greft materyali olarak kullanılmaktadır. Kıkırdak doku greft olarak çoğunlukla fonksiyonel septorinoplasti operasyonlarında kullanılmaktadır. Ayrıca bu doku mentoplastide, blow-out fraktür tamirinde, kranioplastide, göğüs kafesi defektlerinin onarımında ve herniasyonların onarımında da kullanılmaktadır (44,45).

Kıkırdak, diğer dokulardan farklı olarak bariz şekilde anaerobik metabolizmaya sahiptir. Bu durum kıkırdağın greft olarak kullanımını ve sonrasındaki adaptasyon sürecinde ortaya çıkan hipoksik durumu çok daha iyi tolere edebilmesini kolaylaştırmaktadır (46). Yapılan bir çalışmada cilt altına konan kıkırdak greftlerin perikondrium varlığına bağlı olmaksızın canlı kalabildikleri görülmüştür (47). Kıkırdağın travmaya yanıtı ve baş – boyun bölgesindeki kıkırdak greftlerin iyileşmesi ile ilgili yeterli hayvan çalışması bulunmamaktadır (48,49).

Kıkırdak dokunun kulak burun boğaz alanında greft materyali olarak temel kullanım yeri rinoplastidir. Bu nedenle rinoplasti temelinde kıkırdak greft kullanımı üstünde durulacaktır.

## **2.6. Burun**

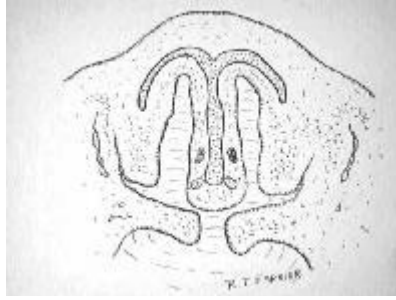
Burun üst solunum yolunun başladığı noktadır. Yüzde en çok dikkat çeken organlardandır. Yüzde yalnızca güzellik ögesi olmanın ötesinde hayati önem taşıyan birçok fonksiyonu olduğu bilinmektedir.

### **2.6.1. Burun Embriyolojisi**

Embriyoda 4. haftada yüz kısmında ektodermden gelişen iki lateral nazal çıkıntı ve mezodermden gelişen orta hatta yerleşen frontonazal çıkıntı gözlenir. Frontonazal çıkıntıdan septum, nazal çıkıntılardan ise nazal kavite ve nazal mukoza gelişecektir. Gelişim seyri boyunca nazal çıkıntılardan invajinasyonlarla bazı nazal girintiler meydana gelir. Bu nazal girintiler bukkonazal membran

vasıtası ile oral kavite ve nazofarenksten ayrılır. Bu membranın posterior kısmı zamanla kaybolarak koanaları oluşturur (Şekil 1) (50).

Nostriller maksiler çıkıntılar ile lateral ve medial nazal çıkıntıların birleşmesi ile oluşurlar. Yedinci haftadan itibaren etmoturbinal, maksilloturbinal, ve nazoturbinalden lateral nazal duvar ve etmoid sinüsler meydana gelir. Burundaki kıkırdaklaşma ve kemikleşme süreçleri ise dokuz-10. haftalardan sonra başlar.



Şekil 1 : İntrauterin burun taslağı oluşumu. (L. Carlos Junquera, Basic Histology & Embryology. 8. Edition.1995)

## 2.6.2. Burun Anatomisi

### 1- Nazal Piramit

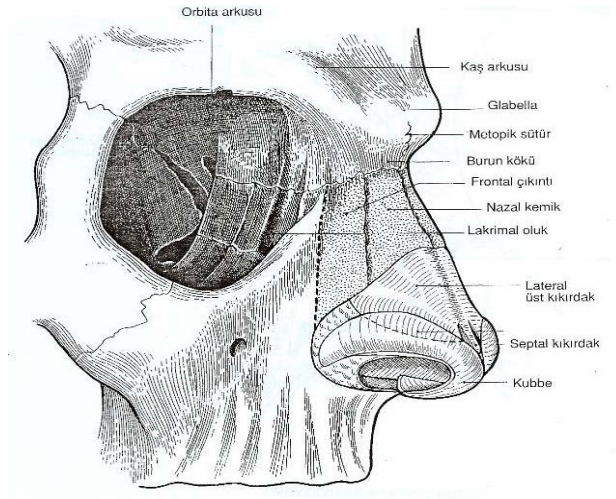
Burnun uç bölgesine tip denir. Tipin sefalik kısmında nazal dorsum yer alır. Nazal piramitin yapısı sefalik kısımda kemik, kaudal kısımda ise kıkırdaktan oluşmaktadır. Bu yapıyı örten SMAS (süperfisyel muskuloaponevrotik sistem) ve onun da üzerinde cilt bulunmaktadır (51).

Dorsumun sefalik kısmı kemiktir ve maksillanın frontal çıkıntısı ile nazal kemiklerden oluşmuştur. Orta hatta nazal kemiklerin birleşerek frontal kemikle komşulukta oldukları noktaya nasion denirken, aşağıda nazal kemiklerin üst lateral kıkırdak ile birleştikleri yer ise rhinion adını alır. Profilden bakıldığında rhinion, kemik iskeletin en ön noktasıdır. (Şekil 2) İki yan duvarı os nazale ve üst lateral kıkırdaklar meydana getirir.

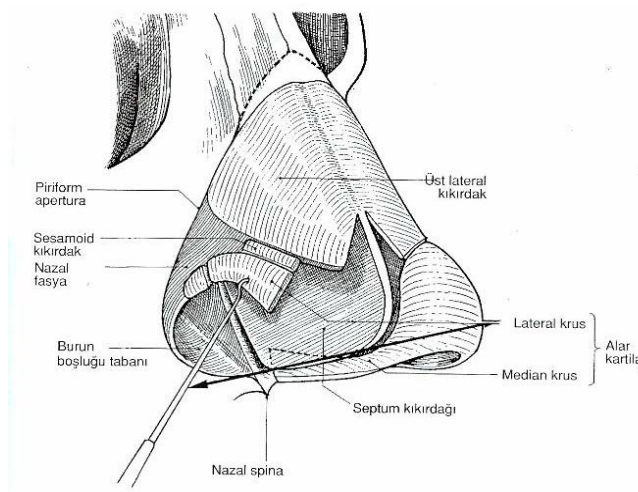
Nazal piramitin kıkırdak kısmını ise üst lateral kıkırdaklar, alar kıkırdaklar ve sesamoid kıkırdaklar meydana getirir. Üst lateral kıkırdaklar nazal kemiklerin hemen kaudal kısmında yerleşen üçgen şekilli kıkırdaklardır. Üst lateral kıkırdakların üst uçları nazal kemiklerin altına birkaç milimetre sokulur. Üst

lateral kıkırdaklar alar kıkırdaklar ile nazal kemiklere fibröz bantlarla tutunmuşlardır. Medialde ise septumun üst kenarına tutunurlar.

Alar kıkırdaklar burnun alt 1/3'lük kısmını meydana getirirler. Orta hatta her iki alar kıkırdak intermedial krusları nazal tipi oluştururlar. Alar kıkırdak ile üst lateral kıkırdakların lateral kısımları arasında sayıları dört-beşe ulaşabilen aksesuar kıkırdaklar yer alır. Aksesuar kıkırdakların destek dışında fonksiyonel önemi yoktur. Septal kıkırdağın dorsal kısmı, burun sırtının oluşmasına yardımcı olup nazal tip desteğini de oluşturmaktadır. (Şekil 3)

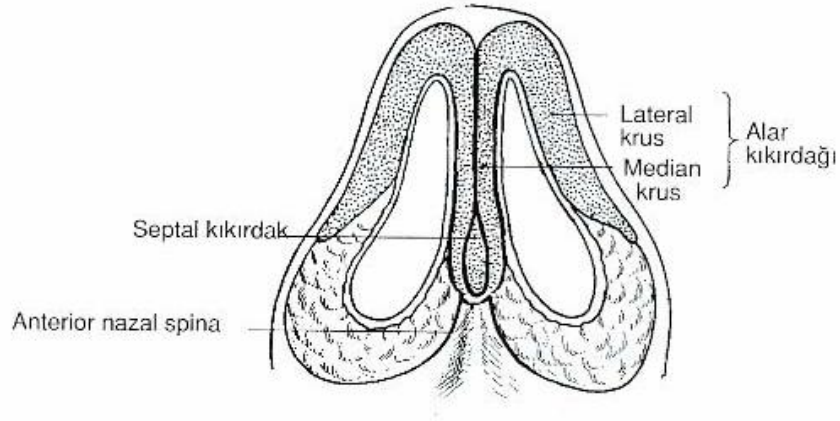


Şekil 2 :Eksternal burun anatomisi. (Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş Boyun Anatomisi. Cilt 2 , Haziran 1996)



Şekil 3 :Burun kıkırdakları. (Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş Boyun Anatomisi.Birinci baskı.Cilt 2;1996 )

Nazal lobül; nasal tipi, alar kıkırdağı, burun kanatlarını, vestibuler bölgeyi ve kolumellayı içerir ve nazal piramidin mobil kısmıdır. (Şekil 4)



Şekil 4: Burun lobül yapısı. (Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş Boyun Anatomisi. Birinci baskı. Cilt 2; 1996 )

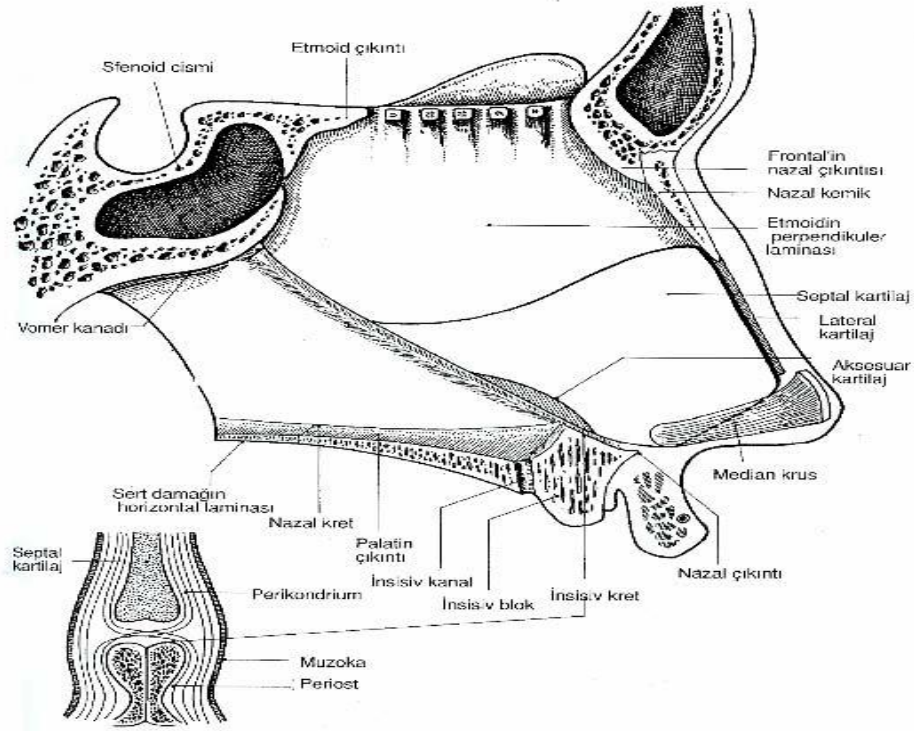
## 2- Nazal Septum

Kaudalden sefaliğe doğru, membranöz, kıkırdak ve kemik bölümleri olan nazal septum burnu sağ ve sol olmak üzere iki bölüme ayırır. Membranöz kısım alar kıkırdağın medial krusu ile kıkırdak septum arasında yer alır. Bu kısımda kıkırdak veya kemik yoktur.

Kıkırdak septum önde membranöz septumdan arkada etmoidin perpendiküler laminasına kadar uzanır (52). Üstte üst lateral kıkırdaklara, altta maksillanın nazal krestine kollajen liflerle sıkıca bağlıdır. (Şekil 5) Posterosüperiorde nazal kemiklerin altına birkaç milimetre sokulur ve burada nazal kemiklere sıkıca tutunur. Septal kıkırdak ön ve orta kısımlarda ince üst ve alt kısımlarda ise kalındır (53).

Kemik septumun ön üst kısmını etmoidin perpendiküler laminası, arka alt kısmını ise vomer meydana getirir. Perpendiküler lamina önde nazal kemiklerin altına tutunur. Posteriorde ise lamina kribroza ve krista gallinin inferiorunda yer alır (54).

Nazal septum özellikle de septal kıkırdak orta yüz gelişimi için önemlidir. Bu açıdan özellikle çocuklarda bu bölge cerrahisinde dikkatli olunmalıdır.

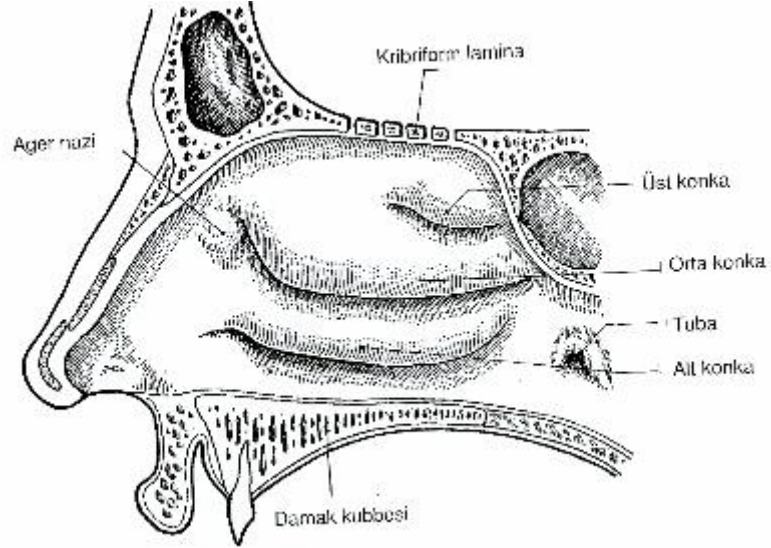


Şekil 5 :Nazal septum. (Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş Boyun Anatomisi.Birinci baskı.Cilt 2;1996 )

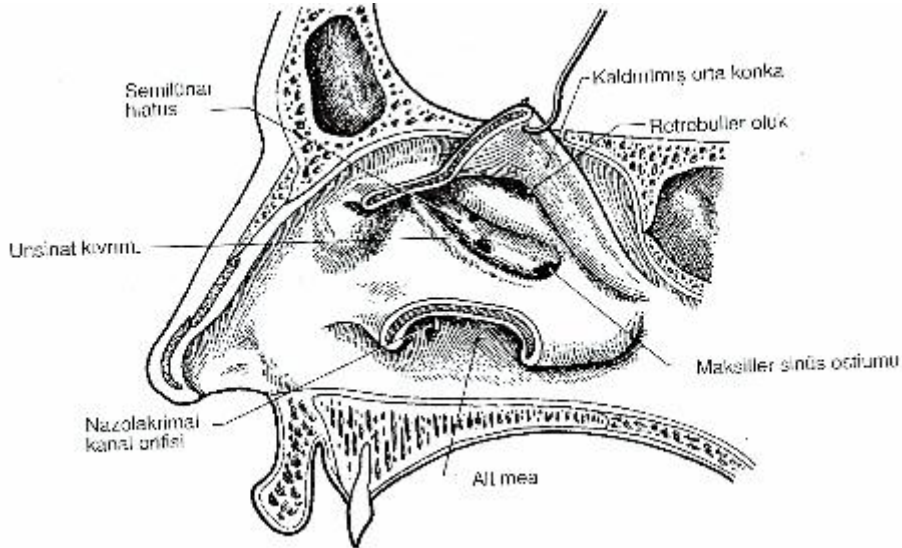
### 3- Nazal Kavite

Nazal kavite önde nostrillerden arkada koanaya kadar uzanan orta hatta septum tarafından ikiye ayrılan düzensiz şekilli bir tüptür. Nazal vestibül girişte nostrillerden üst lateral kıkırdak alt ucuna kadar yerleşir.

Nazal kavite tabanının ön  $\frac{3}{4}$  kısmını maksiler kemiğin palatin çıkıntısı, posterior  $\frac{1}{4}$  ünü ise palatin kemiğin horizontal parçası oluşturur. Tavan kısmında önden arkaya doğru frontonazal, etmoidal, ve sfenoidal kemikler yer alır. Kavitenin en yüksek yeri etmoidin kribriform laminasıdır. Burada olfaktör epitel yer alır. Nazal kavite medial duvarını septum, lateral duvarını ise üst orta ve alt konkalar oluşturur. İnsanların yaklaşık yarısında üst konka üzerinde süprema konka denen dördüncü bir konka daha bulunabilmektedir. (Şekil 6, 7)

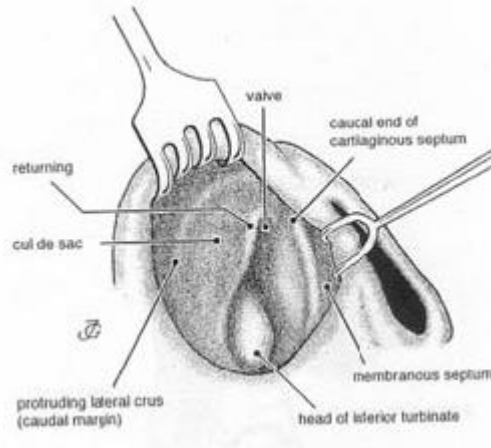


Şekil 6 :Lateral nazal duvar. (Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş Boyun Anatomisi.Birinci baskı.Cilt 2;1996 )



Şekil 7 :Lateral nazal duvar. (Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş Boyun Anatomisi.Birinci baskı.Cilt 2;1996 )

Burun boşluğunun en dar yeri nazal valv bölgesidir. Bu bölge üst lateral kıkırdak ile septum arasındaki ortalama  $10^0$ - $15^0$  açıdır (55). Alt konkanın ön ucu da valv bölgesine dahil edilir. Burası nazal rezistansın en fazla olduğu yerdir (Şekil 8) (56).



Şekil 8: Nazal valvin anatomik yapısı (Onur Çelik. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, 2002)

Nazal valvin nefes alma sırasında hava akımını kontrol ederek, ona şekil akıcılık ve yön verdiği, aynı zamanda akım direncini de ayarladığı savunulmaktadır (57).

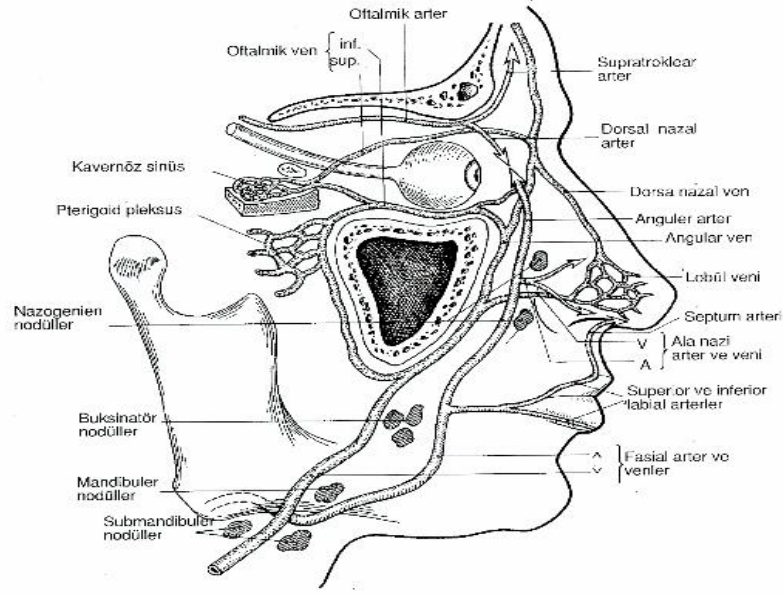
Nazal kavitenin lateral duvarları konkalar ile alt, orta ve üst mealara ayrılmıştır. Alt meatus en geniş olan meatus olup, buranın ön kısmına nazolakrimal kanal açılır (58). Orta meatus paranasal sinüslerin drenajında kilit bir öneme sahiptir.

Alt konka en büyük olan konkadır. Kemiği diğer nazal kemiklerden bağımsız bir kemiktir. Maksiler hiatusun altına yapışarak koanaya kadar uzanır. Alt konka aynı zamanda etmoid, palatin ve lakrimal kemikle eklem yapar. Bu konkanın submukozasında geniş bir kavernöz pleksus yer alır. Bu pleksus otonomik olarak kontrol edilir, nazal direncin kontrolü büyük oranda bu yolla ayarlanır.

#### 4- Burnun Kanlanması

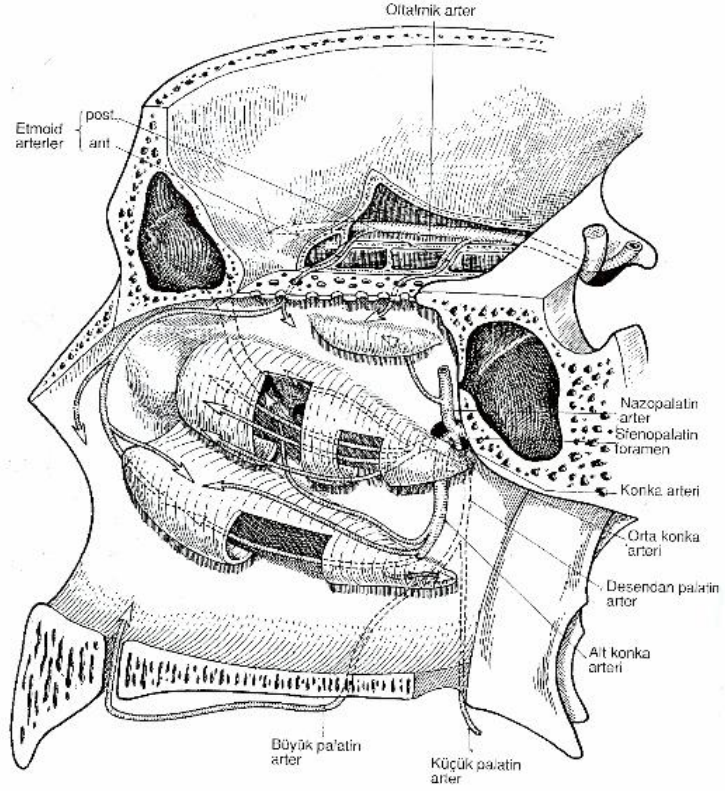
Burun hem eksternal hem de internal karotid sistemden kanlanır. Fasiyal arter alar bölgenin kanlanmasını sağlarken, burun sırtı ve lateral kısımlar ise oftalmik arterin dorsal dalı ve maksiler arterin infraorbital dalı tarafından beslenir. Nazal piramidin venöz drenajı ise oftalmik venler yoluyla kavernöz sinüse olur. Venöz drenajın intrakraniyal sistemle olan bu ilişkisi bu bölge enfeksiyonlarını önemli kılmaktadır (Şekil 9).



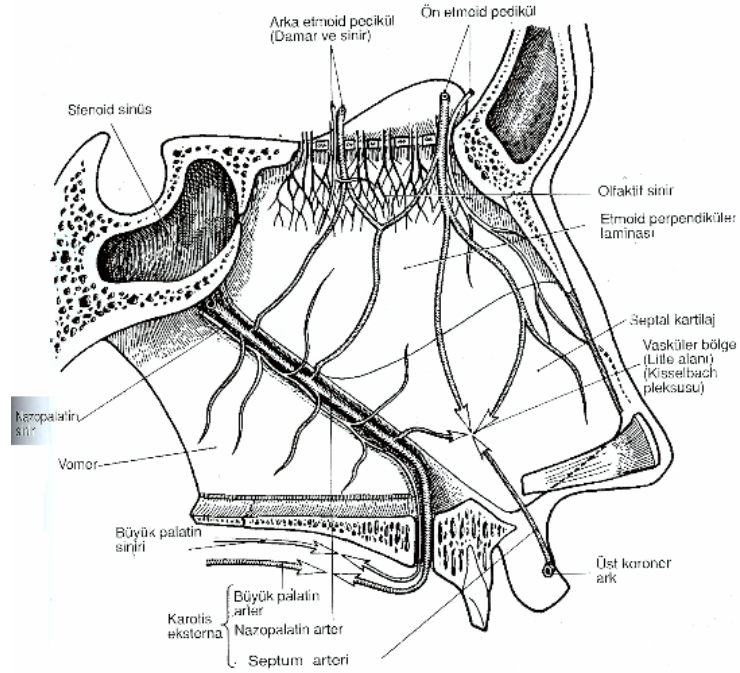


Şekil 9 :Burun dış yapısının damarları. (Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş Boyun Anatomisi.Birinci baskı.Cilt 2;1996)

Septumun arka alt kısmı internal maksiler arterin dalı olan sfenopalatin arter tarafından kanlandırılır. Septumun ön alt tarafı arteria palatina majus tarafından kanlandırılır. Septumun ön üst bölümü ise anterior ve posterior etmoid arterlerce kanlandırılır. Bu her iki etmoid arter internal karotid arterin dallarıdır. Fasiyal arterin süperior labial dalı da nazal septumun ön kısmının kanlanmasına katkıda bulunur. Septumun ön kısmında bulunan arteriyal pleksusa Little pleksusu denir. Bu bölge burun kanamalarının oldukça önemli bir kısmından sorumludur. (Şekil 10, 11)



Şekil 10 :Burun lateral duvarının damarları. (Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş Boyun Anatomisi.Birinci baskı.Cilt2;1996 )



Şekil 11:Septumun damar ve sinirleri. (Ömür M, Dadaş B. Klinik Baş Boyun Anatomisi.Birinci baskı.Cilt 2;1996)

Konkaların ve orta meanın kanlanması başlıca sfenopalatin arter tarafından olur. Sfenopalatin arter burna orta konkanın horizontal kısmının hemen arkasındaki sfenopalatin foramenden girerek konkalara dallar verir (53). Lateral duvarın üst tarafını anterior ve posterior etmoid arterler beslerler.

Sfenopalatin sistemin venöz drenajı pterigoid pleksusa olur. Buradan da fasiyal ven, maksiler ven veya kavernöz sinüse dökülür. Etmoid venler de süperior oftalmik ven aracılığı ile kavernöz sinüsle ilişkilidir. Ayrıca foramen çekum yoluyla süperior sagital sinüsle direkt bağlantısı da olabilir. Bu nedenle nazal cerrahi de kavernöz sinüs trombozu ve menenjit gibi önemli komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

### **5- Burnun Lenfatik Drenajı**

Nazal piramit esas olarak submental ve submandibüler lenf bezlerine drene olur. Drenaj her iki tarafa olabileceği gibi parotid lenf nodlarına da drenaj olabilir. Septumun ön kısmı da submental ve submandibüler lenf bezlerine drene olur. Septum arka tarafının drenajı ise retrofarengeal nodlara buradan da üst derin juguler lenf nodlarına doğrudur.

### **6- Burnun İnnervasyonu**

Nazal piramidin duyu innervasyonu trigeminal sinirin oftalmik ve maksiller dallarıyla olmaktadır. Septumun duyası da yine maksiller sinir dalları tarafından alınmaktadır.

Nazal kavitenin sempatik innervasyonu medulla spinalis gri cevherinden birinci ve ikinci torasik vertebra düzeyinden çıkarak sempatik zincirle birleşir. Vidian sinir ile sfenopalatin ganglionuna gelirler. Bu gangliyonda sinaps yapmayan lifler nazal kaviteye ulaşırlar.

Parasempatik innervasyon ponda yer alan süperior salivatuvar nukleustan başlar. Nervus intermedius ile fasiyal sinire ulaşan lifler genikulat gangliyondan sinaps yapmadan geçerler. Bu dallar n. petrozus major içinde devam ederler. Bu sinir n.petrozus profundus ile birleşerek Vidian siniri

oluşturur. Sfenopalatin gangliyona gelerek burada sinaps yaparlar. Postgangliyonik lifler buradan nazal mukozaya dağılırlar.

### **2.6.3. Burun Histolojisi**

Nazal vestibül ter bezleri, sebace bezler ve kıl bulunduran deri ile kaplıdır. Olfaktör mukoza hariç geri kalan nazal kavite silyalı silindirik, yalancı çok katlı epitelle kaplıdır Bu epitele solunum epiteli de denmektedir. Mukoza yüzeyden derine doğru, epitel, lamina propriya, submukozal tabaka ve periosttan oluşmaktadır. Bu epitelde mukozal salgı bezleri ve goblet hücreleri de yer alır. Goblet hücreleri nazal mukusun ekzokrin sekresyonunu oluştururlar. Mukozal salgı bezleri ise mukus örtünün seröz kısmını salgırlar.

Mukozanın damar ve sinirleri lamina propriya derininde yerleşen submüköz tabakada yerleşmiştir. Bu tabaka burnun farklı yerlerinde farklı kalınlıktadır. En kalın olduğu yer alt konkadır. Burada kapasitans damarlar olan venöz sinüzoidler bulunur.

### **2.6.4. Burun Fizyolojisi**

Burnun temel fonksiyonları şu şekilde sınıflandırılabilir: 1) Solunum fonksiyonu, 2) Alınan havanın nemlendirilmesi ve ısıtılması, 3) Mukosilyer fonksiyon, 4) Koku alma fonksiyonu, 5) Ses rezonasyonu

#### **1- Solunum Fonksiyonu**

Burun esas olarak solunum yollarının bir organıdır. Burun solunum sisteminin giriş organıdır. Burundan giren hava alveollere kadar ulaşır. Solunan havanın akciğerlere yeterli basınç, volüm, nem, ısı ve temizlikte ulaşması burun sayesinde olmaktadır. Hava inspire edildiğinde burunda önce vertikal olarak yukarı, sonra arkaya ve nazofarinkste vertikal olarak aşağı doğru hareket eder. Ekspirasyon sırasındaysa bu hareketler ters yönde olur. Normal solunumda hava en fazla orta konka civarından geçer. Kuvvetli inspirasyonda ise hava daha üst kısımlarda da yoğunlaşır. Toplam respiratuar direncin yaklaşık yarısını burun meydana getirir. Bu dirençte nazal vestibül, nazal valv

ve nazal kavite içi yapılar etkindir. Nazal valv burun içi hava yolunun en dar yeridir.

Burun boşluğunun her iki tarafı, konjesyon ve dekonjesyondan oluşan nazal siklus gösterir. Nazal siklus otonomik sinir sisteminin kontrolü altında gerçekleşen fizyolojik bir reflektir. Bu mukozal refleks her dönemi, ortalama ikibuçuk saat sürmektedir. Bir tarafta konjesyon olurken diğer tarafta dekonjesyon görülür. Bir süre sonra tersi olur. Dekonjeste olan taraf havayolu görevini daha fazla yürütür (59).

Nazal siklus sırasında total nazal direnç aynı kaldığı için, çoğu kimse tarafından fark edilmemektedir.

## **2- Alınan Havanın Nemlendirilmesi ve Isıtılması**

Alınan havanın ısıtılması işleminde burun kavitesindeki kan damarları ve özellikle konkaların erektil fonksiyonları önemli rol oynamaktadır. Burna alınan havanın sıcaklığı  $-5$  ile  $+50$  °C arasında değişir. Burun bu sıcaklığı farinkse gidene kadar  $31-37$  °C'ye çevirebilmektedir. Aynı zamanda havanın su ile saturasyonunu sağlayıp %100 oranında nemli hava oluşturur. Ekspirasyon da neme çok katkı sağlar. Ekspirasyon sırasında, ısı ve nem mukozaya bırakılır. Bu durum solunum havasından nem kaybını da önlemiş olur.

## **3- Mukosiliyer Fonksiyon**

Burunda mukus salgılama görevi Goblet hücreleri ve lamina propriada yer alan muköz ve seröz bezlere aittir. Muköz örtünün üst tabakası elastik ve koyu kıvamlıdır, bu tabaka jel tabakası olarak bilinir. Bu tabaka siliaların üzerinde yerleşir, nefes alma esnasında burna giren parçaları tutar. Altteki tabaka ise jel tabaka ile epitel hücreleri arasında bulunan siliyaların içinde hareket edebildiği seröz, az kıvamlı bir tabaka olup, sol tabakası olarak bilinir.

Mukusun %95'i sudan oluşur. Suyun dışında müsin, glikoprotein ve karbonhidrat içerir. Mukus salgısı bütün burun mukozasını örter. Muköz örtü silya hareketi ile nazofarenkse doğru taşınır. Günlük nazal sekresyon 1-1.5 lt. kadardır.

Alt hava yollarının korunması burnun önemli görevlerindedir. Hava burun kıllarının filtre edici etkileri ve müköz örtünün yabancı cisimleri tutucu etkisi ile temizlenir. Mikroskobik partiküller burun kılları tarafından, 15 µ altındaki daha küçük partiküller ise mukoza tarafından yakalanırlar. 4.5 µ'a kadar olan partiküllerin %85'i havada temizlenir. Ancak 1 µ kadar olan partiküllerin ancak %5'ini burun tutabilir.

#### **4- Koku Alma Fonksiyonu**

Burnun önemli görevlerinden birisi de koku almaktır. Burun kavitesinin 1/3 üst kısmı bu fonksiyon ile görevlidir. Olfaktör mukoza denen bu alanda olfaktör hücreler, mikrovilluslu hücreler, destek hücreleri ve bazal hücreler olmak üzere dört çeşit hücre bulunur. Olfaktör hücreler koku duyusunu almakla görevlidir. Olfaktör hücrelerin aksonları n.olfaktorius'u oluşturup koku duyusunun merkezine taşınmasını sağlarlar.

Çeşitli kokuların olfaktör mukozaya ulaşması ile koku end organı uyarılır ve koku alınır. Koku mukozasının toplam alanı 2,4 cm<sup>2</sup>. kadardır. Burada 100 milyon kadar olfaktör sinir hücresi vardır. Koku hücreleri destek hücrelerinin arasında yer alırlar. Periferik uzantıları epitel yüzeyine, santral uzantıları ise sfenoidin lamina kribrozasına uzanır.

#### **5- Ses Rezonasyonu**

Ses oluşumu esasen gırtlakta gerçekleştirilir. Sesin artikülasyon gibi ek bir takım işlemleri vardır. Rezonasyona burun ve paranazal sinüsler de iştirak ederler. Ses karakteri burundaki patolojiler sonucu bozulabilmektedir.

Burun rezonasyona gereğinden az katılıyorsa hiponazalite, gereğinden fazla katılıyorsa hipernazalite denmektedir. Burun tıkanıkları hiponazaliteye sebep olurken, damak yarıkları ve velofarengal yetmezlikte, hipernazalite görülür.

## 2.7. Rinoplastide Greft ve İmplant Kullanımı

Burun bulunduğu anatomik pozisyon nedeniyle, yapısal olarak sert ve dayanıklı, fonksiyonel olarak esnek ve yumuşak bir organ olmak durumundadır. Rinoplastide greft kullanımı önceki dönemlerde daha çok revizyon olguları ile sınırlı iken; günümüzde ilk rinoplasti operasyonlarında da kullanımı yaygınlaşmıştır (60). Rinoplastide bir çok greft ve implant materyali kullanılmasına karşın, ideal sayılabilecek bir materyal henüz bulunamamıştır. Seporinoplasti operasyonlarında kullanılacak ideal greftin / implantın bulundurulması gereken özellikler tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4: İdeal greft/implant materyalinde aranan özellikler (61)

<u>Mikroskopik Özellikler</u>	<u>Makroskopik Özellikler</u>
Enflamatuar cevap oluşturmamalı	Uygun fiziksel özellikte olmalı
Kontaminasyon yaratmamalı	Şekil ve hacmini korumalı
Enfeksiyona dirençli olmalı	Rezorbe olmamalı
Degrade olmamalı	Kolayca çıkarılabilmeli
Patojen taşımamalı	Pozisyonunu korumalı
Karsinojenik olmamalı	Şekillendirilebilmeli
	Değiştirilebilmeli
	Kolay bulunmalı
	Ucuz olmalı

Greft veya transplant terimi hastadan elde olunan canlı dokular için kullanılırken; implantlar canlı hücre içermeyen biyolojik ( homogreft, zenogreft ) veya sentetik ( alloplastik ) materyallerdir (62).

Kullanılacak greftin uygulama alanına uygun seçilmesi önem taşır. Sözelimi burun lobülüne konması planlanan greftin bu alanın yumuşaklığına uygun olması gereklidir. Aksi durumda bu alana konacak kemik gibi sert bir greft materyali istenmeyen bir rijiditeye yol açması yanında kırılma riskini de beraberinde getirir. Rezorbsiyon greft materyallerinde az veya çok oranda rastlanan istenmeyen durumlardandır. Konacak greftin zamanla rezorbe olabileceği göz önünde bulundurulurken gerekirse bir miktar kalın greft kullanımı çözüm olabilir. Greft materyalinin olabildiğince az oranda enflamasyon ve

fibrozis oluşturması istenir. Aşırı enflamatuar yanıt ciltte kızarıklıktan cilt nekrozu ve greftin atılmasına varacak sonuçlara yol açabilmektedir. Homogreft implantlar için son yıllarda giderek daha fazla sorun oluşturan bir durum implantların AIDS, hepatit, Crutzfield-Jakop gibi enfeksiyonları bulaştırma riskidir (63). Bu önemli risk nedeniyle bir çok cerrah hastanın kendi dokularını greft olarak kullanma eğilimindedir.

### **2.7.1. Greftler (Transplantlar)**

Hastanın kendi dokularından oluşan bu grupta otojen kıkırdak greftler, otojen kemik greftler ve temporal kas fasyası gibi yapılar yer alır.

#### **1- Otojen Kıkırdak Greftler**

Otojen kıkırdak, immünolojik ve biyomekanik özellikleri ile çok iyi bir greft materyalidir (64). Septal, auriküler ve kostal kıkırdaklar greft olarak kullanılabilen donör alanlardır. Kıkırdak greftler kemik greftlere nazaran çeşitli avantajlara sahiptirler; vasküler beslenmeye ihtiyaçları olmaz, kolay şekillendirilebilirler. Kıkırdak grefte uygun şekil vermek için kıkırdağı kesmek, ezmek ve kırmak gibi işlemler greftin ömrünü kısaltmaktadır (65). Kıkırdak greftlerin perikondriyumları ile kullanılmasının greft ömrünü uzattığı ve rezorbsiyon oranını azalttığı bildirilmiştir (66). Kıkırdak greftler rinoplastide en çok kullanılan greftlerdir. Kıkırdak greftlerin en önemli dezavantajları rezorbsiyona uğramalarıdır. Özellikle kıkırdak greftin kenar kısımlarındaki rezorbsiyon diğer bölgelerden daha fazla olmaktadır. Ancak rezorbsiyon oranı homolog kıkırdak greftlerde, otojen greftlerden daha fazla olmaktadır. Rezorbsiyon sebepleri arasında greftin maruz kaldığı mekanik bası ile kondrosit dejenerasyonu suçlanmaktadır. Donör sahalarına göre otojen kıkırdak greftler septal, auriküler ve kostal kıkırdaklar olarak üç grupta incelenecektir.

#### **a) Otojen Septal Kıkırdak**

Bu greft materyalinin belki de en büyük avantajı aynı cerrahi sahada yer almasıdır. Genelde donör saha problemi olmaz ve bol miktarda greft elde



edilebilir. Dorsal ve kaudalde en az 1.5 cm'lik L destek bırakıldıktan sonra kalan bölgeden istenildiği kadar greft elde edilebilir. (Şekil 12)



Şekil 12 :Septumdan kıkırdak greft elde edilmesi. (61)

Elde edilen septal kıkırdak greft olarak uygun kalınlıkta, yeterli sertlikte ve zamanla bükülmeyen niteliklere sahiptir. Aynı zamanda kesilerek, ezilerek istenen incelik ve yumuşaklığa kavuşturulabilir. Septal kıkırdak yumuşatılmak amacıyla bistüri ile morselize edilebilir veya ezici ile ezilebilir. Ezilme işlemi sırasında nazik davranılmalıdır. Aksi takdirde kondrositler nekroza gidip greft büyük oranda rezorbe olacaktır. Kıkırdak sadece kontür düzeltmede kullanılmakla kalmayıp, ezilen veya doğranan septal kıkırdak aynı zamanda iyi bir dolgu malzemesi olarak da kullanılabilir. Ayrıca doğranan kıkırdak parçaları Türk lokumu şeklinde de kontür düzeltilmesinde kullanılabilir. Septal kartilaj yalnız başına greft olarak kullanılabilir gibi istenildiğinde etmoidin perpendiküler laminası ile birlikte daha geniş bir greft olarak da kullanılabilir. Bahsedilen bu önemli özellikleri nedeni ile septal kıkırdak ideale yakın bir greft materyalidir. Yeterli oranda elde edilebildiği durumlarda kontür düzeltme, destek veya dolgu malzemesi olarak çok kullanışlıdır. Septal kıkırdak genişletici greft, kolumellar destek grefti ve tip greftleri için oldukça elverişlidir (61).

## b) Otojen Auriküler Kıkırdak

Otojen auriküler kıkırdak, revizyon olguları veya daha önce septoplasti geçirmiş olgular gibi yeterli septal kıkırdak bulunmadığı durumlarda operasyon sahasına yakınlığı ve donör saha problemlerinin az oluşu nedeniyle tercih edilen bir greft kaynağıdır. Auriküler kıkırdak postauriküler veya konka içine gizlenen bir anterior insizyon ile elde edilebilir. (Şekil 13,14) (61)



Şekil 13: Aurikula arka yüzüne yapılan insizyondan tek veya birkaç parça halinde kıkırdak greft elde edilebilir.



Şekil 14: Aurikula konkal kıkırdak greftini hazırlamak için yapılan kesi koyu çizgi ile işaretlenmiştir.

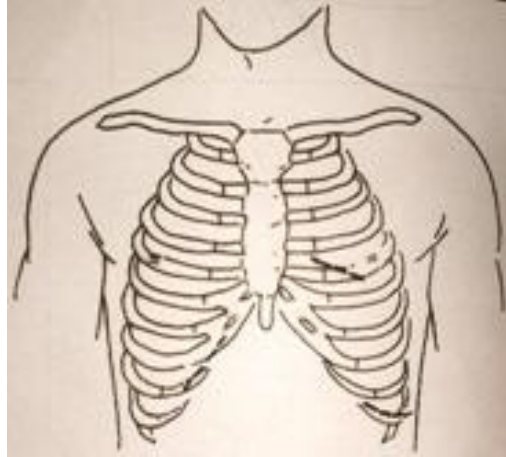
Auriküler konkanın tümü greft amacıyla çıkarılabilir. Gerekirse buna simba konkanın kıkırdağı da eklenebilir. Auriküler kıkırdağın dezavantajları; kavisli oluşu, çok ince ve kırılabilir olması, septal kıkırdağa oranla daha zayıf olması nedeniyle destek grefti olarak daha yetersiz oluşudur. Kavisleri

düzeltilmek ve daha güçlü bir greft elde etmek için auriküler kıkırdaktan elde edilen kavisleri ters yöndeki iki kıkırdak birbirine suture edilebilir.

Auriküler konkal kıkırdak lateral krural onlay grefti, tip grefti ve üst lateral kıkırdak onlay grefti olarak rahatlıkla kullanılabilir. Kolumellar destek grefti için zayıftır, ancak iki konkal kıkırdak parçasının birbirilerine dikilmesi ile sağlam bir destek grefti elde edilebilir.

### c) Otojen Kostal Kıkırdak

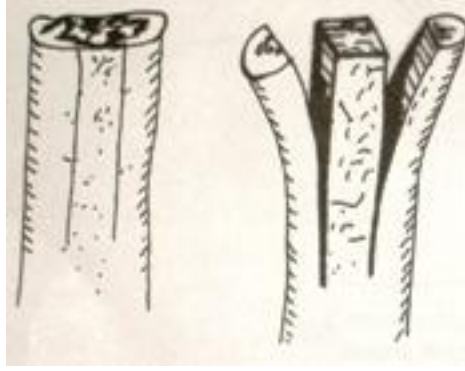
Kostal kıkırdaktan oldukça bol greft elde edilebilir. Bununla birlikte donör sahanın uzak oluşu, donör sahada skar ve uzun süren ağrı olması gibi dezavantajları vardır. Erkeklerde dokuz,10. kostalar, bayanlarda beş,altı kostalardan kıkırdak greft alınabilir (67). Donör sahaya 4-10 cm arası insizyon yapılır. (Şekil 15) (61)



Şekil 15: Kostal greftler için kullanılan cilt insizyonları; bayanlarda beş veya altı, erkeklerde dokuz veya 10. kosta tercih edilir.

Kosta ortaya konduktan sonra üstündeki perikondriyuma H şeklinde insizyon yapılır, subperikondriyal planda çalışılarak kostanın medial kısmı eleve edilir. Subperikondriyal planda çalışıldığı sürece plevra zarar görmez. Bu şekilde kostal kıkırdaktan istenen büyüklükte greft elde edilebilir. Plevra zarar görürse mutlaka göğüs tüpü takılmalıdır. Kostal kıkırdak greft alınan her hastaya postoperatif akciğer grafisi çekilmeli ve plevra zedelenmesi

incelenmelidir. Kotal kırıkdağın dezavantajları arasında perikondriyumdan yoksun oluşu, zamanla kıvrılmaya eğilimli oluşu sayılabilir. Kıvrılmanın önüne geçebilmek için, greftlerin kosta kesitinin uzun aksına göre orta kısmı simetrik olarak hazırlanmalıdır. (Şekil 16) (61)



Şekil 16: Kotal kırıkdağ greftin yüzeyel kısımları zamanla bükülme eğilimi göstereceğinden düzgün greft eldesi için kostonun orta kısmı kullanılmalıdır.

## 2- Otojen Kemik Greftler

Kemik greftler, canlılıklarının sağlanması için vaskülarize bir alıcı sahaya, sağlam kemik dokuya temas etmeye ve rijit fiksasyona ihtiyaç duyarlar (60). Ekstrude olmamaları için kalın bir yumuşak doku ile örtülmeleri gereklidir. Kırıkdağ greftlere oranla rezorbsiyon riskleri fazla ve enfeksiyona dirençleri azdır (67). Ayrıca şekil verilmesi zor olan greftlerdir. Kemik greftler sert oldukları için dorsum ve septumda destek için kullanılabilirler fakat lobül bölgesinde kırılma riski ve rahatsızlık verecek bir rijidite oluşturacakları için kullanılamazlar.

Nazal kemiği ilgilendiren semer burun olgularında defektin onarımı kemik greftlerle yapılabilir. Bu onarımda önemli noktalardan birisi kemik greftin nazal kemikle direkt temasını sağlamaktır. Aksi durumda kemik greft kayabilir ve rezorbsiyon riski yüksektir. Rezorbsiyon miktarı kemik donör sahası veya kalınlığına bağlı olmayıp eksternal mekanik stresler ve alıcı sahanın enfekte oluşuyla ilişkilidir. İliak kemik ve kalvaryum eksternal tabulasından elde edilecek bir kemik greft nazal dorsumda kullanılabilir. Bir diğer otojen kemik greft donör alanı etmoid perpendiküler laminasıdır. Bu greft esasen kaudal septum rekonstrüksiyonlarında kullanılır. Alınan kemik greft biraz kalın ise genişletici

greft olarak da kullanılabilir (68). Diğer kemik greftlerde olduğu gibi bu greftte de şekil verme zorluğu söz konusudur.

### 3- Temporal Kas Fasyası

Bu fasya kemik-kıkırdak çatı irregülaritelerini örtmek veya özellikle revizyon olgularında dorsum ve tip flebini desteklemek için kullanılabilir. Septal perforasyon onarımında tek başına veya kıkırdak greft ile birlikte kullanılabilir. Donör saha ameliyat sahasına yakındır ve donör saha problemi azdır. Bu fasya grefti ilk iki ayda ödemlenmekte ve sonrasında bir miktar rezorbe olmaktadır (67).

#### 2.7.2. Burun Greft Ve İmplantlarının Klinikte Kullanım Alanları

**Nazion:** Burun kökü basık olan hastalarda nazion greftlerinin kullanımı gereklidir. Fasya veya kıkırdak greftler (septal veya auriküler) bu alanda kullanılabilirler. Buraya konacak greftler düzgün olmalı ve ezilmemelidir. Bu bölge greftlerinin en sık karşılaşılan problemlerinden birisi kapsül oluşumudur. Kapsül operasyondan yaklaşık bir yıl kadar sonra fark edilebilen deformitelere yol açmaktadır. Ezilerek konan kıkırdak greftler daha belirgin kapsül oluştururlar.

**Nazal Dorsum:** Dorsumdaki küçük deformitelerin onarımında septal veya auriküler kıkırdak yeterli olurken; kemik-kıkırdak dorsumu ilgilendiren ağır deformitelerde kemik veya hacimli kıkırdak greft kullanmak gereklidir. Bu durumda kostal kıkırdaktan yeterli miktarda uygun nitelikte greft elde edilebilir. Ağır semer burun deformitelerinin onarımında kostal kıkırdak en uygun seçim olacaktır. Otojen greftlerin kullanımına engel durumlarda bu bölge onarımlarında Gore-tex® (W.L.Gore & Associates Inc., Flagstaff, Arizona USA) alternatif olarak kullanılabilir.

**Tip ve Kolumella:** Kolumellar destek grefti ve tip greftleri gibi sık kullanılan greftlerin eldesi için ilk tercih edilecek donör saha otojen septal kıkırdaktır. Diğer donör sahalar auriküler ve kostal kıkırdak alanlarıdır. Bu bölgenin travmaya direkt olarak açık olması ve hareketli bir alan olması nedeniyle bu alanlarda kemik greftler ve implantlar kullanılmamalıdır.

**Alar Bölge:** Rinoplasti operasyonlarında lateral krusun fazlaca rezeksiyonu sonucunda ortaya çıkan alar kollaps onarımında doğal konkavitesi ile auriküler konkal kıkırdak greft ön planda kullanılmaktadır. Alar cilt eksikliği de varsa alınacak auriküler kıkırdak üzerindeki cilt ile kompozit greft olarak kullanılmalıdır.

Rinoplasti operasyonlarında çeşitli greftler yapısal destek, kontür düzeltme, onarım ve dolgu amaçlı olarak kullanılmaktadır. İdeal özelliklere sahip bir greft materiyali bulunmamasına karşın, hazırlanması, kolay şekil verilmesi ve uygulanması daha kısa süren otojen kıkırdak greftler ilk tercih olmalıdır (61). Bunlar arasında ise en uygun kıkırdak greft materyali kolay elde edilmesi ve istenen özelliklerde olması nedeniyle otojen septal kıkırdaktır. Septal kıkırdağın yeterince bulunmadığı durumlarda ise auriküler veya kostal kıkırdak ihtiyaç duyulan kıkırdak miktarına göre tercih edilmelidir. Kostal kıkırdak kullanımında bükülme eğilimi nedeniyle dikkatli olmak gereklidir. Greftin iyi hazırlanamaması, uygun şekil verilememesi ve uygun stabilizasyonun yapılamaması en sık karşılaşılan hatalardır. Otojen kemik greftler daha yüksek rezorpsiyon, enfeksiyon ve atılma oranlarına sahiptir. Ayrıca kemik greftlerde şekillendirilme ve tespit zorlukları olması nedeniyle ikinci sırada tercih edilirler. Biyolojik ve sentetik implantlara seçilmiş olgularda, otojen greftler kullanılmadığında başvurulmalıdır. Bu materyallerde ise ilk tercih Gore-tex® lehine olmalıdır.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, Şubat 2009 ve Haziran 2009 tarihleri arasında, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu tarafından onaylanarak ( Araştırma Protokol No: 2008/11), İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Çalışmamızda 900-3400 gram arasında (ortalama:1626 gram) 16 adet, beyaz, yaşları 8-42 haftalık (ortalama:19 haftalık) olan beş erkek 11 dişi Yeni Zellanda tavşanı kullanıldı. Hayvanlar İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden temin edildi. Beslenmelerinde Korkutelim Yem Sanayinden alınmış olan tavşan büyütme yemi (metabolik enerji en az 2300 Kcal/kg) ve taze musluk suyu kullanıldı. Oda ışığı 12 saat aydınlık 12 saat karanlık, sıcaklık  $22^{\circ}\text{C}\pm 2$  ve nem oranı % 45 olacak şekilde ayarlandı.

Tavşanlar sekiz tanesi sigara grubu, sekiz tanesi kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldılar. Sigara grubundaki tavşanların yaş ve cinsiyetleri şu şekildeydi: iki adet sekiz haftalık erkek, dört adet sekiz haftalık dişi, iki adet 42 haftalık dişi olmak üzere toplam sekiz adet tavşan. Kontrol grubundaki tavşanların yaş ve cinsiyetleri şu şekildeydi: iki adet sekiz haftalık erkek, üç adet sekiz haftalık dişi, iki adet 42 haftalık dişi ve bir adet 42 haftalık erkek olmak üzere toplam sekiz adet tavşan. Her kafeste en fazla dört tavşan olacak şekilde barındırıldı. Her kafesteki tavşanların birbirilerinden ayırt edilmelerini kolaylaştırmak için kulaklarına özel işaretler kondu ve numaralandırıldılar.

Sigara ve kontrol grubundaki tavşanlara anestezi için intramüsküler ketamin hidroklorür 40 mg/kg (Ketalar 10 ml flakon, E. Warner Lambert) ve xylazin hydroclorid 5 mg/kg (Rompun 50 ml %2 flakon, Bayer) uygulandı. Ameliyat sırasında tavşanlar spontan solunuma bırakıldı. Her tavşana aynı şartlarda altı hafta ara ile üç kez anestezi uygulandı. İlk anestezi kıkırdak greft eldesi ve paraspinal bölgede bilateral cilt altına yerleştirilmesi için, ikinci anestezi altıncı haftada paraspinal bölge sol taraftaki kıkırdak greftlerin çıkarılması için, üçüncü anestezi ise 12. haftada paraspinal bölge sağ taraftaki kıkırdak greftlerin çıkarılması için uygulandı. Her tavşana peroperatif ve postoperatif intramüsküler sulbaktam-ampisillin (Sulbaksit 500 mg flakon, Tümekip) enjeksiyonu uygulandı.

**Cerrahi İşlem:** Anestezik madde verildikten sonra yaklaşık 10 dakika beklendi. Bütün tavşanların sol kulak kepçesi povidon-iodin solüsyonuyla temizlendi. Cilt altına operasyon sırası ve sonrasında ağrıyı azaltması ve kanama kontrolüne yardımcı olması için 1 ml kadar adrenalini lidokain hidroklorür ( Jetokain ampul, Adeka) enjekte edildi. Pron pozisyonunda yatırılan tavşanların paraspinal bölgeleri (sırt bölgesinde skapula alt ucundan başlayarak yaklaşık 70 mm.lik bilateral alan) tıraş edildi ve povidon-iodin solüsyonuyla temizlendi.

Operasyon mikrocerrahi aletleri ile gerçekleştirildi. Steril şartlarda sol kulak kepçesi dorsal yüzüne yaklaşık 3-4 cm.lik kesi yapıldı. Kulaktan yaklaşık 30x20 mm.lik dikdörtgen şekilli her iki yüzünde perikondriyum olan kıkırdak greft elde edildi (fotoğraf 1 ). İnsize edilen kulak 4/0 ipekle sütüre edildi. Kıkırdak greft yaklaşık 10x10 mm.lik karelere bölündü. (fotoğraf 2) Her greftin bir köşesine 4/0 prolene ile işaret sütürü kondu. (fotoğraf 3)

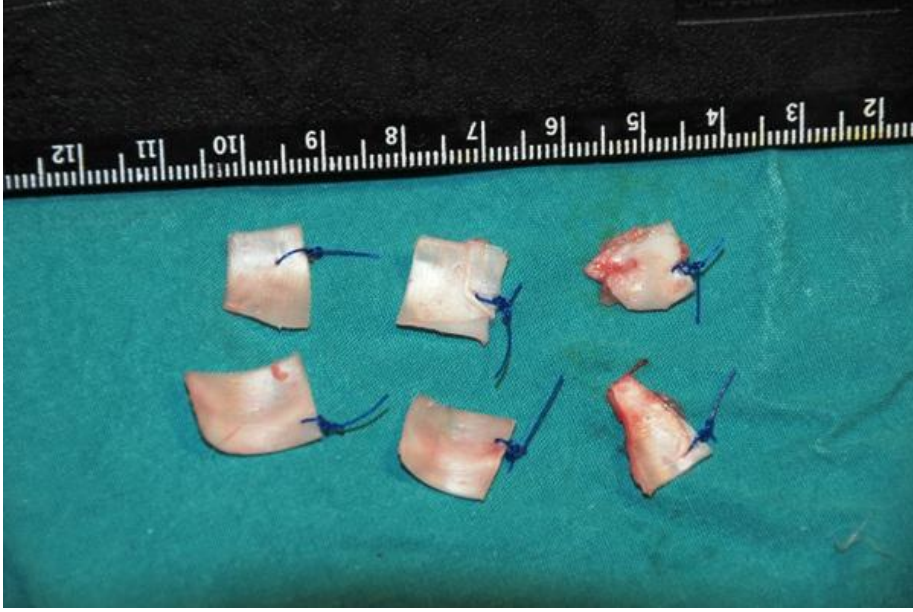




Fotoğraf 1: Kulaktan yaklaşık 30x20 mm.lik dikdörtgen şekilli her iki yüzünde perikondriyumu olan kıkırdak greft elde edilmesi.

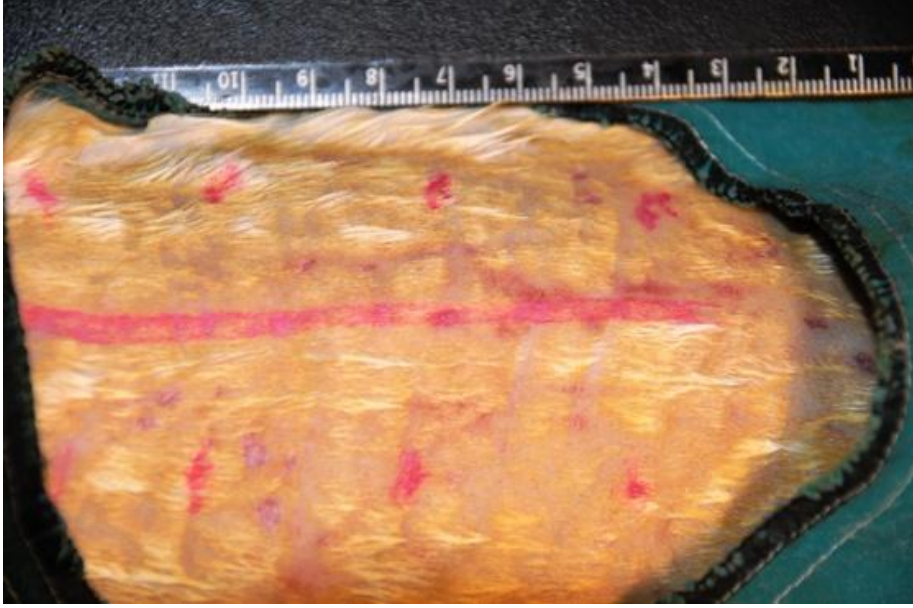


Fotoğraf 2: Yaklaşık 10x10 mm.lik karelere bölünmüş kıkırdak greftler

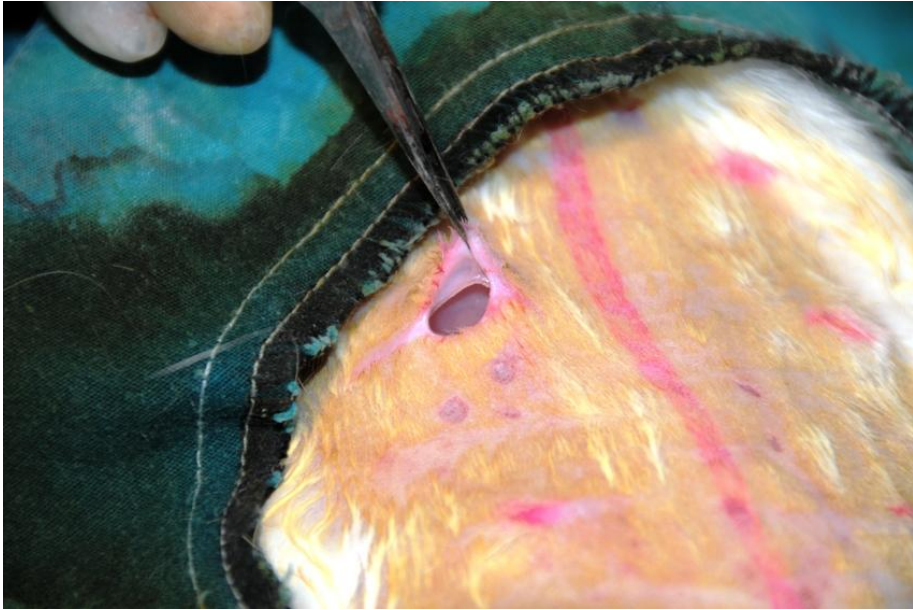


Fotoğraf 3: Bir köşelerine 4/0 prolén ile işaret sütürü konulmuş greftler.

Paraspinal bölgede bilateral yapılacak her bir cep için, cilt altına operasyon sırası ve sonrasında ağrıyı azaltması ve kanama kontrolüne yardımcı olması için 1 ml kadar adrenalinli lidokain hidroklorür ( Jetokain ampul, Adeka) enjekte edildi. Paraspinal bölgede ilk insizyon yeri skapula alt ucuna 1 cm, takip eden insizyon yerleri 2,5 cm aralıklarla olacak şekilde, üç sağ, üç sol tarafta olmak üzere toplam altı adet yer işaretlendi (fotoğraf 4). İşaretli yerlerde 1.5 cm. uzunluğunda kesiler yapılarak cilt altı cepleri oluşturuldu (fotoğraf 5). Kıkırdak greftler intakt, hafif ezilmiş (ezici ile tek vuruş yapılarak), orta derecede ezilmiş (ezici ile iki vuruş yapılarak) olarak hazırlandı. Hazırlanan tüm kıkırdak greftlerin köşelerine 4/0 prolén ile işaret sütürü kondu. Kıkırdaklar sırasıyla üst-orta-alt ceplere yerleştirildi (69). (Fotoğraf 6,7)

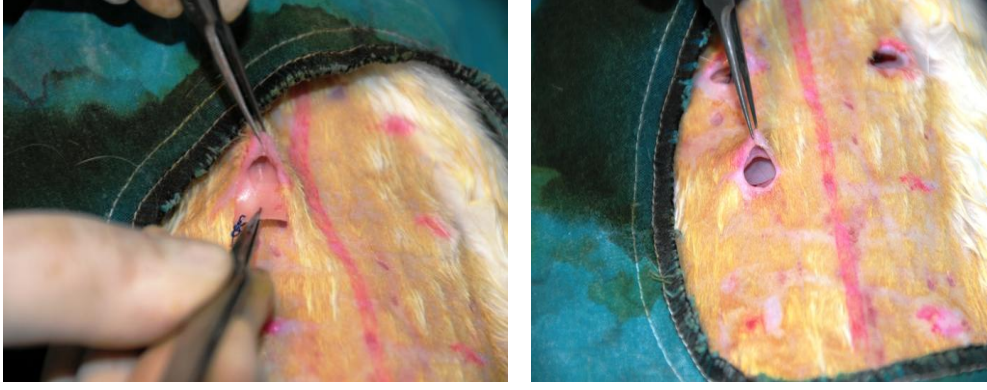


Fotoğraf 4: Paraspinal bölgede yapılacak insizyon yerlerinin işaretlenmesi.



Fotoğraf 5: İşaretli yerlerde 1.5 cm. uzunluğunda kesiler yapılarak cilt altı ceplerin oluşturulması.





Fotğraf 6,7: Hazırlanan kıkırdak greftlerin cilt altı ceplere yerleştirilmesi.

Paraspinal bölgedeki insizyonlar 4/0 ipekle suture edildi. Paraspinal alan povidon-iodin solüsyonuyla tekrar silindi. Tavşanlar sırt, ve kulaktaki yaraları iyileşene kadar tek tek kafeslere yerleştirildi. Operasyon sonrasında tavşanlar yara yeri enfeksiyonu, beslenme güçlüğü gibi komplikasyonlar açısından yakın takip edildi. Paraspinal ciltte kıkırdak greftlerin yerleştirildiği sahada enfeksiyon, ekstrüzyon, hematoma veya seroma oluşumu gibi komplikasyonlara rastlanmadı.

Operasyon sonrası ilk günde kontrol grubunda olan 42 haftalık dişi tavşanlardan 4.kafese yerleştirilen ve sol kulak uç kısmı enine kesilerek işaretlenen bir nolu tavşanın opere kulak ventral yüzünde yaklaşık 3x2 cm.lik hematoma gelişti. Hematoma insize edilerek drenaj uygulandı ve antibiyoterapi (intramusküler sulbaktam ampisillin, Sulbaksit 500 mg flakon, Tümeqip) başlandı. Takiplerde bu tavşanda ek komplikasyon gelişmedi. Postopertif 14. günde kontrol grubunda olan dişilerden olan üçüncü kafeste üç nolu tavşanın sol arka bacak ön yüzünde yaklaşık 3x3 cm.lik cilt abrazyonu saptandı. Pansumanlarla ve antibiyoterapi ile (intramusküler sulbaktam ampisillin, Sulbaksit 500 mg flakon, Tümeqip) yara problemsiz olarak iyileşti.

Sigara grubunda yer alan tavşanları sigara dumanına maruz bırakmak için 100x75x70 cm ebatlarında cam kafes dizayn edildi. Cam kafeste tavşanların sigara dumanına maruziyetleri sırasında hava alabilmeleri için tabandan 7 cm yüksekte çapları 2.5 cm olan delikler açıldı. Uzun kenarlarda dört, kısa kenarlarda iki adet havalandırma deliği mevcuttu. Kafes içerisi tahta çerçeveli tel ızgaradan oluşan iki adet paravanla üç bölüme ayrıldı. Paravanlar tabandan itibaren 60 cm yükseklikte ve 68 cm uzunluğundaydılar. Paravanların üzerine tabandan 60 cm yüksekte olacak şekilde tahta çerçeveli tel ızgaradan

oluşan ayrı bir paravan yatay olarak yerleştirildi. Bu yatay paravan 69x99 cm ebatlı idi ve üzerine iki adet kül tablası monte edildi. Cam kafesin üst kenarları fitil ile kaplanarak üzerine yine camdan bir kapak yerleştirildi. Bu yolla kafes tabana yakın havalandırma delikleri dışında dış ortamdan izole edilmiş oldu. (Fotoğraf 8)

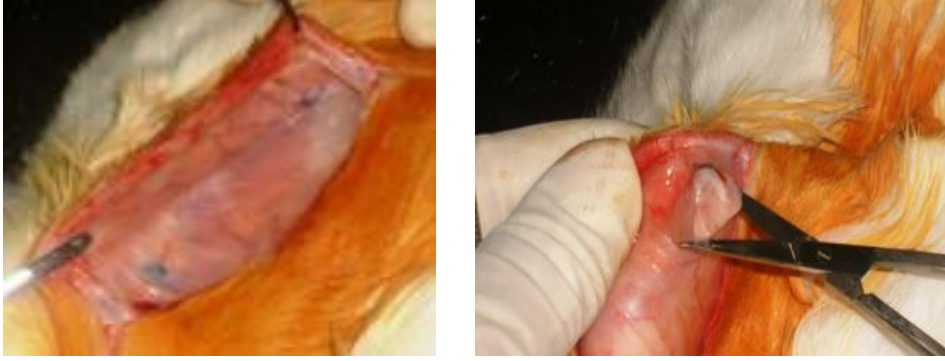


Fotoğraf 8: Deney grubu tavşanların sigara dumanına maruz bırakıldıkları kafes

Sigara grubundaki tavşanlara saat başı iki adet sigara (Tekel 2001, Tekel) olmak üzere günde toplam dört saat-sekiz adet sigara dumanına maruz bırakıldılar. Saat başlarında her bir kül tablasına birer adet tekel 2001 sigarası yakılarak bırakıldı. Her bir sigara ortalama 15 dakikada izmaritine kadar yanarak sönmekteydi. Saat başı kafes 15 dakika havalandırılarak yeni sigaralar yakılıp tekrar kapatıldı. Sigara dumanı maruziyeti dışındaki saatlerde tavşanlar araştırma merkezinin standart kafeslerine alındılar. Kontrol grubuna herhangi bir ek işlem yapılmadı.

Çalışma toplam 12 hafta sürdürüldü. altıncı hafta sonunda sigara ve kontrol grubundaki tüm tavşanlara intramüsküler ketamin hidroklorür 40 mg/kg (Ketalar 10 ml flakon, E. Warner Lambert) ve xylazin hydroclorid 5 mg/kg (Rompun 50 ml %2 flakon, Bayer) ile anestezi uygulandı. Paraspinal bölge sol taraftaki greft alanı tıraş edilerek povidon-iodin solüsyonuyla temizlendi. Ameliyat sırasında tavşanlar spontan solunuma bırakıldı. Paraspinal bölge sol taraf cilt altına operasyon sırası ve sonrasında ağrıyı azaltması ve kanama kontrolüne yardımcı olması için 1 cc kadar adrenalini lidokain hidroklorür ( Jetokain ampul, Adeka) enjekte edildi. Her tavşana peroperatif ve postoperatif

intramüsküler sulbaktam-ampisillin (Sulbaksit 500 mg flakon, Tümekip) verildi. Hem sigara hem de kontrol grubundaki tavşanların paraspinal alan sol taraflarına yerleştirilmiş olan üçer adet kıkırdak greftleri çıkarıldı (Fotoğraf 9,10). Bu kıkırdak greftler skapula alt ucundan itibaren ilk cepte intakt, ikinci cepte hafif ezilmiş, üçüncü cepte ise orta derecede ezilmiş olarak sıralanmaktaydılar (69).



Fotoğraf 9,10: Paraspial bölgeden kıkırdak greftin çıkarılması

Altıncı hafta sonunda kontrol grubunda yer alan ikinci kafes üç nolu tavşanın bulunamayan intakt kıkırdak grefti dışındaki tüm greftler çıkarıldı. Toplam 47 adet (15 adet intakt greft+16 adet hafif ezilmiş+16 adet orta derecede ezilmiş greft olmak üzere) kıkırdak greft tavşanların paraspinal bölge sol taraflarındaki ceplerden çıkarılmış oldu (Fotoğraf 11).



Fotoğraf 11: 6. hafta sonunda her iki grubun paraspinal sol taraflarından çıkarılan kıkırdak greftler

Çıkarılan kıkırdak greftler her biri ayrı kutularda % 10'luk standart formaldehit solüsyonunda fikse edilerek histopatolojik incelemeye gönderildi. Kıkırdak greftler parafin içinde bloklandı.

Onikinci hafta sonunda sigara ve kontrol grubundaki tüm tavşanlara intramüsküler ketamin hidroklorür 40 mg/kg (Ketalar 10 ml flakon, E. Warner Lambert) ve xylazin hidroklorid 5 mg/kg (Rompun 50 ml %2 flakon, Bayer) ile anestezi uygulandı. Paraspinal bölge sağ taraftaki greft alanı traş edilerek povidon-iodin solüsyonuyla temizlendi. Ameliyat sırasında tavşanlar spontan solunuma bırakıldı. Paraspinal bölge sağ taraf cilt altına operasyon sırası ve sonrasında ağrıyı azaltması ve kanama kontrolüne yardımcı olması için 1 cc kadar adrenalinli lidokain hidroklorür ( Jetokain ampul, Adeka) enjekte edildi. Her tavşana peroperatif ve postoperatif intramüsküler sulbaktam-ampisillin (Sulbaksit 500 mg flakon, Tümekep) verildi. Hem sigara hem de kontrol grubundaki tavşanların paraspinal alan sağ taraflarına yerleştirilmiş olan üçer adet kıkırdak greftleri çıkarıldı. Bu kıkırdak greftler skapula alt ucundan itibaren ilk cepte intakt, ikinci cepte hafif ezilmiş, üçüncü cepte ise orta derecede ezilmiş olarak sıralanmaktaydılar (69).

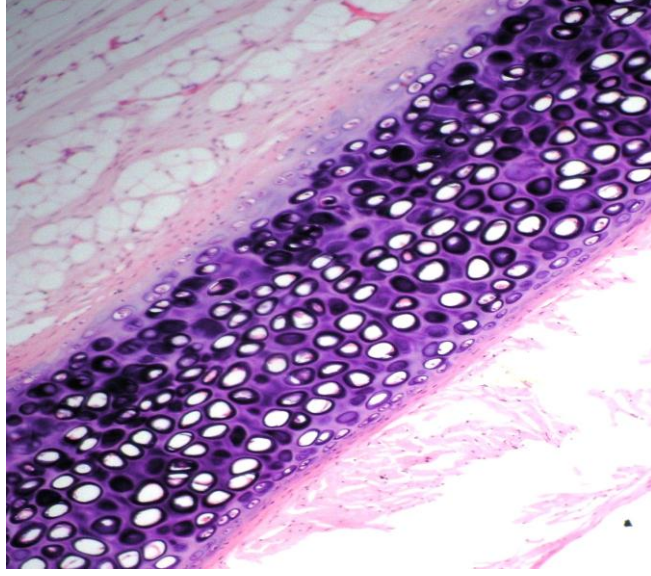
Onikinci hafta sonunda; kontrol grubunda yer alan dördüncü kafes iki nolu tavşanın orta derecede dövülmüş kıkırdağı, kontrol grubunda birinci kafes ikinci tavşanın hafif derecede dövülmüş kıkırdağı, kontrol grubunda üçüncü kafes üçüncü tavşanın intakt kıkırdağı ve sigara grubunda ikinci kafes üçüncü tavşanın orta derecede dövülmüş kıkırdakları bulunamadı. Toplam 44 adet (15 adet intakt greft+15 adet hafif ezilmiş+14 adet orta derecede ezilmiş greft olmak üzere) kıkırdak greft tavşanların paraspinal bölge sağ taraflarındaki ceplerden çıkarılmış oldu.

Çıkarılan kıkırdak greftler her biri ayrı kutularda 24 saat % 10'luk standart formaldehit solüsyonunda fikse edilerek histopatolojik incelemeye gönderildi. Greftlerin incelemesini yapan patolog, hangi greftin hangi gruptan tavşana ait olduğunu bilmeden değerlendirdi. Kıkırdak greftler % 10 formalin tespiti sonrası alkol, ksilen ve parafin takibiyle bloklandı. Dokulardan 5 µ kesitler alındı. Kesitler hemotoksilen-eosin ile boyandı. Olympus Bx50 ışık mikroskopunda değerlendirildi.

Histopatolojik incelemede greftlerdeki değişiklikler viabilite, skleroz, rejenerasyon ve osteoid doku gelişimi olmak üzere dört ana grupta toplandı.

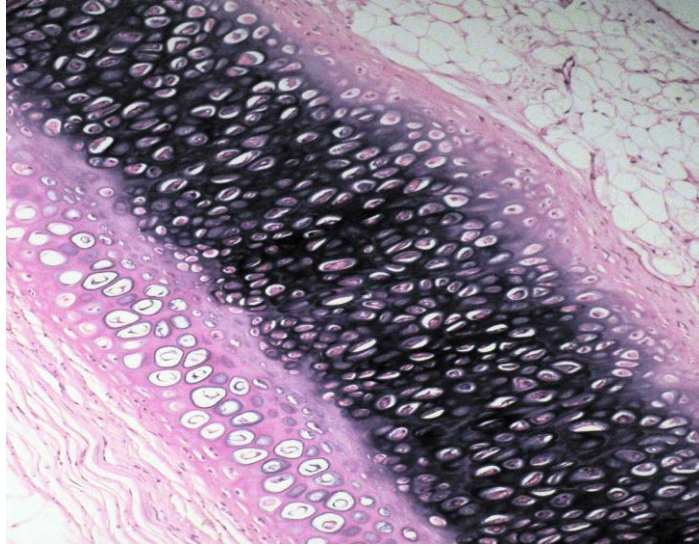


Viabilite; lakünlerin düzenli olması ve ara maddenin (matriks) bazofilik olması ile değerlendirildi. (Fotoğraf 12)



Fotoğraf 12: Tümüyle korunmuş bazofilik (mavi) matrikse sahip canlı kıkırdak dokusu (HEX 200)

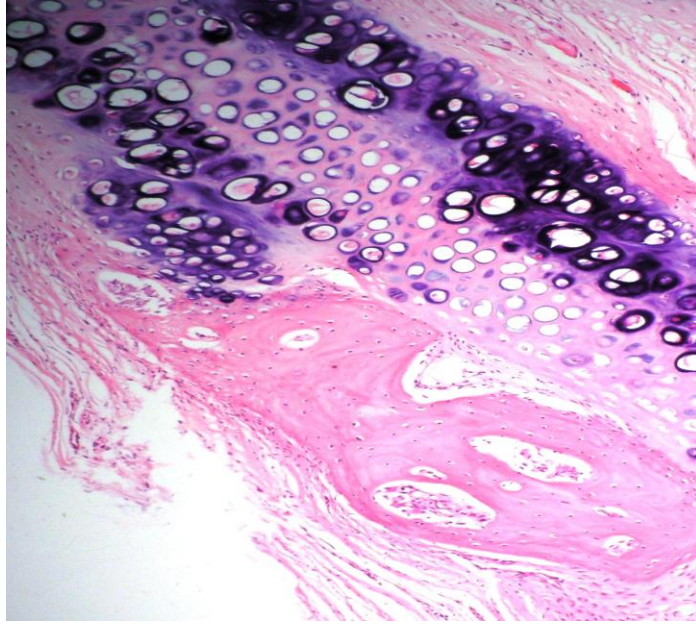
Skleroz; matriksin eozinofilik yapı kazanması olarak değerlendirildi. (Fotoğraf 13)



Fotoğraf 13: Kısmen eozinofilik (pembe) yapıya dönerek matriks özelliğini kaybetmiş sklerotik kıkırdak dokusu (HEX200)

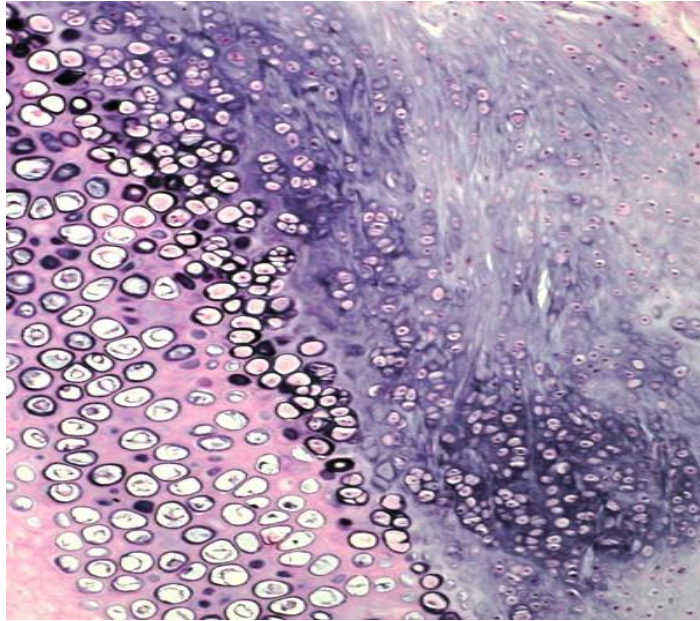
Osteoid doku gelişimi; dokuda osteositler ve kemik lamellerin mevcudiyeti olarak değerlendirildi. (Fotoğraf 14)





Fotoğraf 14: Eozinofilik matriks yanı sıra osteoid oluşan kıkırdak dokusu (HEx200)

Rejenerasyon; immatür ara madde varlığı ile lakünlerin düzensiz hale gelişi olarak değerlendirildi. (Fotoğraf 15)



Fotoğraf 15: Kıkırdak dokusundan daha az maturasyona sahip selüler yeni rejeneratif kıkırdak oluşması (HEx200)

Elde edilen patolojik bulguların daha kolay yorumlanması ve istatistiksel olarak kıyaslanabilmeleri için Kazıkdaş ve arkadaşlarının çalışmalarında kullanmış oldukları skala sistemi modifiye edilerek uygulandı (70). Buna göre

değerlendirilen her parametre için (viabilite, rejenerasyon, skleroz ve osteoid gelişimi) tüm kesit yüzeyinin alan olarak yüzdesi belirtilmiştir. Bu skalada sayısal olarak değerler ve karşılıkları şöyledir:

- 1: kıkırdak greftin mikroskopik kesit yüzeyinin %25'inden azında
- 2: kıkırdak greftin mikroskopik kesit yüzeyinin %25-50'sini kaplayan
- 3: kıkırdak greftin mikroskopik kesit yüzeyinin %50-75'ini kaplayan
- 4: kıkırdak greftin mikroskopik kesit yüzeyinin %75'den yukarısını kaplayan parametre yüzey alanı olarak belirtilmiştir.

### **3.1. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel değerlendirmede SPSS for Windows Version 13 programı kullanıldı. Ölçülebilir değişkenler Ortalama ( $\bar{X}$ )  $\pm$  Standart hata (SE) olarak sunuldu. Shapiro Wilk normallik testi sonucu ölçülebilir değişkenlerin normal dağılım göstermediği saptandı ( $P < 0,05$ ). Bu nedenle, grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, grupların kendi içindeki değişimlerin testinde Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

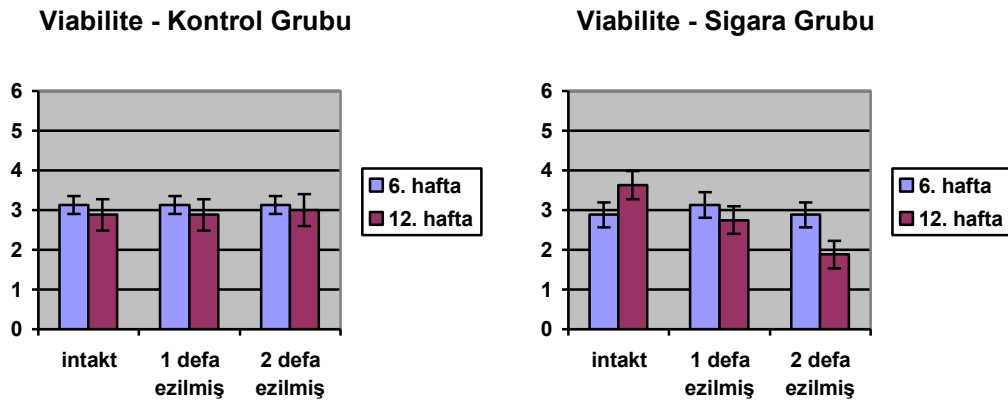
## BULGULAR

Tavşanlar sigara ve kontrol olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tavşanlardan altıncı haftada ve 12. haftada olmak üzere konan kırkırdak greftler çıkarıldı. altıncı haftada bir, 12. haftada dört adet greft bulunamadı.

Yapılan istatistiksel analize göre; sigara grubunda kırkırdak viabilitesi açısından altıncı ve 12.hafta sonuçları arasında istatistikel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 5 ve Grafik 1). Benzer şekilde sigara grubunda kırkırdakta skleroz gelişimi açısından da altıncı ve 12.hafta sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 6 ve Grafik 2). Kırkırdak greftte osteoid gelişimi açısından da sigara grubunda altıncı ve 12. haftalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 8 ve Grafik 4). Rejenerasyon açısından da sigara grubunda altıncı ve 12. hafta sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 7 ve Grafik 3). Bu durum kontrol grubu içinde viabilite, skleroz, rejenerasyon ve osteoid gelişimi için 6. ve 12. haftaların karşılaştırılmalarında da farklı bulunmadı.

Tablo 5: Viabilite açısından karşılaştırma; sigara grubunda 12. haftada intakt bırakılan greft ile hem bir kez ezilen, hem de iki kez ezilen greftler arasında anlamlı fark bulundu.

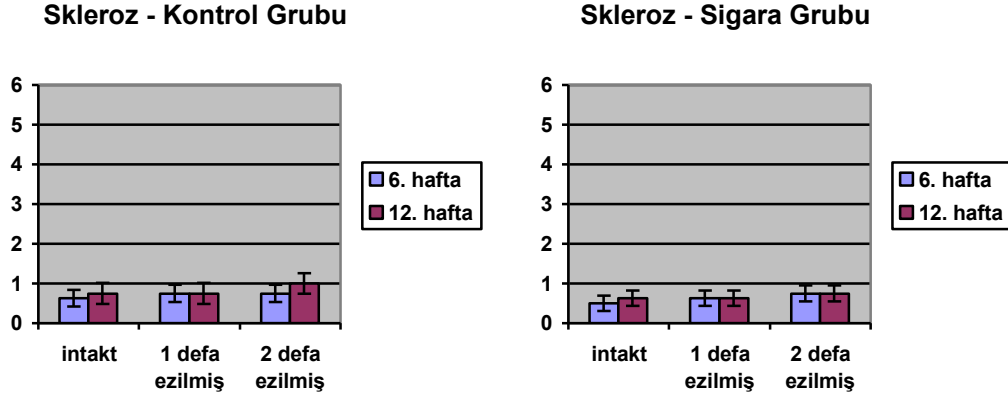
Viabilite	Kontrol Grubu			Sigara Grubu		
	İntakt $\bar{X} \pm SE$	1 defa ezilmiş $\bar{X} \pm SE$	2 defa ezilmiş $\bar{X} \pm SE$	İntakt $\bar{X} \pm SE$	1 defa ezilmiş $\bar{X} \pm SE$	2 defa ezilmiş $\bar{X} \pm SE$
6.Hafta	3,13±0,23	3,13±0,23	3,13±0,23	2,88±0,44	3,13±0,30	2,88±0,23
12.Hafta	2,88±0,52	2,88±0,48	3,00±0,27	3,63±0,18	2,75±0,25	1,88±0,52



Grafik 1: Viabilite açısından kontrol ve sigara gruplarının ayrı ayrı karşılaştırılması

Tablo 6: Skleroz açısından karşılaştırma; istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı.

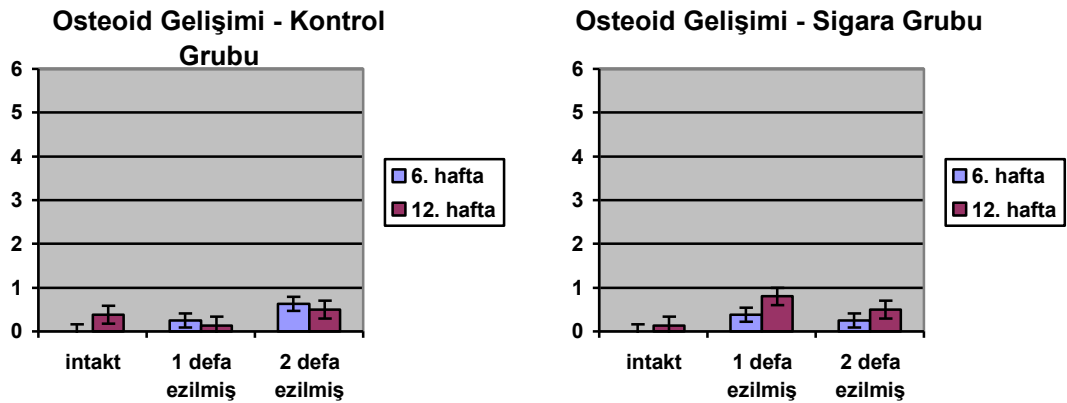
Skleroz	Kontrol Grubu			Sigara Grubu		
	İntakt $\bar{X} \pm SE$	1 defa ezilmiş $\bar{X} \pm SE$	2 defa ezilmiş $\bar{X} \pm SE$	İntakt $\bar{X} \pm SE$	1 defa ezilmiş $\bar{X} \pm SE$	2 defa ezilmiş $\bar{X} \pm SE$
6.Hafta	0,63±0,26	0,75±0,16	0,75±0,16	0,50±0,19	0,63±0,26	0,75±0,16
12.Hafta	0,75±0,25	0,75±0,25	1,00±0,27	0,63±0,18	0,63±0,18	0,75±0,25



Grafik 2: Skleroz açısından kontrol ve sigara gruplarının ayrı ayrı karşılaştırılması

Tablo 7: Osteoid gelişimi açısından karşılaştırma; istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı.

	Kontrol Grubu			Sigara Grubu		
	İntakt $\bar{X} \pm SE$	1 defa ezilmiş $\bar{X} \pm SE$	2 defa ezilmiş $\bar{X} \pm SE$	İntakt $\bar{X} \pm SE$	1 defa ezilmiş $\bar{X} \pm SE$	2 defa ezilmiş $\bar{X} \pm SE$
6.Hafta	0,00±0,00	0,25±0,16	0,63±0,26	0,00±0,00	0,38±0,27	0,25±0,17
12.Hafta	0,38±0,26	0,13±0,13	0,50±0,27	0,13±0,13	0,80±0,31	0,50±0,38

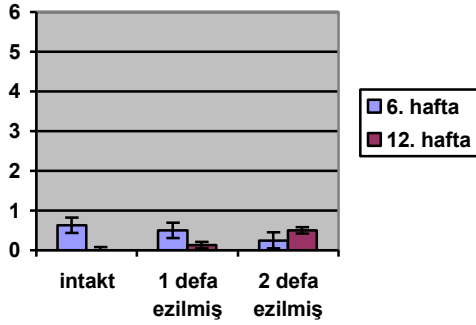


Grafik 3: Osteoid gelişimi açısından kontrol ve sigara gruplarının ayrı ayrı karşılaştırılması

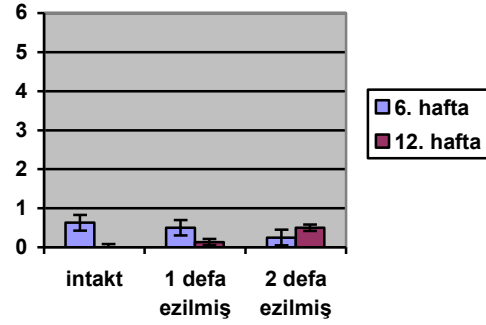
Tablo 8: Rejenerasyon açısından karşılaştırma; kontrol grubunda 12. haftada intakt greft ile iki kez ezilen greft arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Rejenerasyon	Kontrol Grubu			Sigara Grubu		
	İntakt $\bar{X} \pm SE$	1 defa ezilmiş $\bar{X} \pm SE$	2 defa ezilmiş $\bar{X} \pm SE$	İntakt $\bar{X} \pm SE$	1 defa ezilmiş $\bar{X} \pm SE$	2 defa ezilmiş $\bar{X} \pm SE$
6.Hafta	0,63±0,26	0,50±0,19	0,25±0,16	0,50±0,27	0,50±0,19	0,50±0,27
12.Hafta	0,00±0,00	0,13±0,13	0,50±0,19	0,13±0,13	0,63±0,26	0,25±0,16

Rejenerasyon - Kontrol Grubu



Rejenerasyon - Sigara Grubu



Grafik 4: Rejenerasyon açısından kontrol ve sigara gruplarının ayrı ayrı karşılaştırılması

Sigara ve kontrol gruplarının birbirileri ile karşılaştırılma sonuçları değerlendirildi. Her iki grubun viabilite açısından intakt bırakılan, bir kez ezilen ve iki kez ezilen greftleri karşılaştırıldığında gerek altıncı hafta gerekse de 12. hafta sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı. Her iki grubun skleroz açısından intakt bırakılan, bir kez ezilen ve iki kez ezilen greftleri karşılaştırıldığında gerek altıncı hafta gerekse de 12. hafta sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı. Her iki grubun rejenerasyon açısından intakt bırakılan, bir kez ezilen ve iki kez ezilen greftleri karşılaştırıldığında gerek altıncı hafta gerekse de 12. hafta sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı. Her iki grubun osteoid doku gelişimi açısından intakt bırakılan, bir kez ezilen ve iki kez ezilen greftleri

karşılaştırıldığında gerek altıncı hafta gerekse de 12. hafta sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı.

Gerek sigara ve kontrol gruplarının birbirileri ile; gerekse de her bir grubun kendi içerisinde tabii tutuldukları kıyaslamalarda istatistik olarak anlamlı farklar bulunmadı.

İstatistik olarak anlamlı fark sigara grubunda viabilite açısından 12. haftada bir kez ezilmiş kırkırdak ile intakt bırakılmış kırkırdak greft arasında bulundu. İntakt bırakılan kırkırdak greftin viabilitesi bir kez ezilmiş kırkırdak greftten daha fazlaydı. Benzer şekilde viabilite açısından 12. haftada intakt bırakılan kırkırdak ile iki kez ezilmiş kırkırdak greftler arasında anlamlı fark bulundu. İntakt bırakılan kırkırdak greftin viabilitesi iki kez ezilmiş kırkırdak greftten daha fazlaydı. Kontrol grubunda da rejenerasyon açısından 12. haftada intakt bırakılan kırkırdak ile iki kez ezilmiş kırkırdak greft arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Burada iki kez ezilen kırkırdak greftin rejenerasyon yüzdesi intakt bırakılan kırkırdak greftten daha fazlaydı.

Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmasa da; viabilite oranı ezilme şiddeti arttıkça ters orantılı olarak azalmaktaydı. Sklerotik proses gelişimi ise ezilme şiddeti arttıkça artış göstermekteydi. Osteoid gelişimi de ezilme arttıkça artış gösteriyordu. Kontrol grubunda rejenerasyon açısından 12. haftada intakt bırakılan kırkırdak ile iki kez ezilmiş kırkırdak greft arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da genel yığılım açısından şu sonuçlar gözlemlendi: viabilite ve rejeneratif süreç gelişimi kontrol grubunda sigara grubuna göre daha yüksek oranda görüldü. Buna karşın skleroz ve osteoid gelişimi ise daha çok sigara grubunda izlenen histopatolojik değişikliklerdi.

## TARTIŞMA

Kıkırdak dokusu başta burun estetik ve fonksiyonel cerrahisi ile kıkırdak greftli timpanoplasti olmak üzere mentoplasti, enoftalmus düzeltilmesi, kranioplasti, göğüs kafesi defektlerinin onarımı, herniasyonların onarımı gibi birçok operasyonda greft materyali olarak kullanılmaktadır (44). Kıkırdak dışında greft/destek amaçlı olmak üzere otojen materyallerden yağ, kas, kemik tozu da kullanılabilir. Bu otojen materyallerin yetersiz yada elde edilmez olduğu durumlarda inorganik implantlar da (silikon, Gore-tex® gibi) kullanılmaktadır. Otojen greftlerin yabancı cisim reaksiyonu oluşturmaması, alerjik olmaması, kanserojen olmaması gibi birçok avantajı bulunmaktadır (71). Kıkırdak dokuya sigara ve tütün ürünlerinin etkisi ile ilgili çalışmaların eklem ve intervertebral kıkırdaklar üzerine yoğunlaştığı görülmüştür. Bu çalışmalarda sigara veya nikotinin intervertebral disklerde vazokonstrüksiyon ve pH'da azalma gibi etkilerle zararlara yol açtığı belirtilmektedir (72, 73). Kıkırdağın greft olarak kullanıldığı durumlarda sigara dumanının etkilerinin yeterince araştırılmadığı görülmüştür. Kıkırdak dokunun greft olarak kullanıldığı önemli alanlar bulunduğu halde greftin sigara dumanı maruziyeti sonucunda canlılık ve bütünlüğünün incelenmesindeki eksiklik nedeniyle bu çalışma tasarlanmıştır. Çalışmamızda sigaranın tavşan kulak kıkırdak greftine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.



Greft materyali olarak kullanılan kıkırdak dokusunun yerleştirilme amacını gerçekleştirebilmesi, canlılığını ve bütünlüğünü koruması ile direkt ilişkilidir. Kıkırdağın greft materyali olarak kullanıldığı alanların hemen tümünde fonksiyonellik ve estetik sonuç temel amaçlardandır. Bu amaçların gerçekleştirilebilmesi başta kıkırdak dokunun canlılığını devam ettirmesine bağlıdır. Aynı zamanda istenen estetik sonuçlar için düzgün kontür elde edilmesi de gereklidir. Estetik sonuçların elde edilmesi maksadıyla kıkırdak greft işleme tabi tutulmadan kullanılabilirdiği gibi; ezilerek, morselize edilerek, inceltirilerek, doğranarak, Surgicell® ( Johnson & Johnson Medical Ltd. Gargrave, North Yorkshire, UK) veya fasya gibi materyallere sarılarak da kullanılabilir. Kulak Burun Boğaz alanında kıkırdak greftin en fazla kullanıldığı alanlardan olan fonksiyonel septorinoplasti temelinde konu tartışılacaktır.

Kıkırdak doku fonksiyonel ve estetik amaçlarla geçtiğimiz yüzyıl başlarından itibaren kullanılmaktadır. Calvert ve arkadaşlarının bildirdiklerine göre (74) Peer 1943 yılında mikrotia ve total auriküler rekonstrüksiyon için doğranmış kartilajla ilgili makalesini yayınlamış ve bu materyal ile sınırları düzgün greftler elde etmenin mümkün olduğunu belirtmiştir. Wintsch 1974'de 'Leptorhine' (lepranın burun üzerinde oluşturduğu tahribata bağlı oluşan burun şekli) burunların rekonstrüksiyonunda doğranmış kartilaj kullanmıştır. Wilfingseder 1983'te kranioplasti için doğranmış kartilaj grefti kullanmıştır. Bu çalışmada doğranmış kartilajın perikondriumla çevrili iken daha iyi iyileştiği, viabilitesini koruduğunu ve absorpsiyonunun daha az olduğunu ortaya koymuştur. Bu sonuç doğranmış kartilajın fasyaya sarılarak kullanımını desteklemiştir. Bizim çalışmamızda da kulak kartilaj greftleri perikondriyumları ile birlikte kullanılmışlar ve canlılıkları büyük oranda sağlanabilmiştir.

Kraniyofasiyal cerrahide estetik ve rekonstrüksiyon amaçlı dış kontür restorasyonunda birçok dolgu maddesi kullanılmaktadır. Bunlar otojenik ya da heterojenik olabilmektedir. Heterojenik materyaller enfeksiyona neden olabilmekte ve bu yüzden ikinci bir cerrahi ile çıkarılması gerekebilmektedir (71). Otojenik materyaller ise daha uyumlu olmalarına rağmen donör bölge morbiditesi ve zamanla gelişen rezorpsiyon gibi dezavantajlara sahiptirler. Donör bölge morbiditesi diğer otojenik materyallerden daha az olan kemik tozu ve doğranmış kartilaj estetik ve rekonstrüktif cerrahide sık olarak

kullanılmaktadır. İslamoğlu ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada doğranmış kıkırdak, kemik tozu ve bu iki materyalin karışımlarının 12 hafta süre ile rezorbsiyon oranlarını incelemişlerdir (71). Bu çalışmada 18 adet beyaz Yeni Zellanda tavşanı kullanılmıştır. Çalışmada her grupta altı adet tavşan olmak üzere üç grup oluşturulmuştur: Grup 1: 1 ml kemik tozu, Grup 2: 1ml doğranmış kıkırdak ve Grup 3: 0.5 ml kemik tozu + 0.5 ml doğranmış kıkırdak. Kemik tozu mikromotor sistemle paryetal kemikten toplanmıştır. Kıkırdaklar tavşanların kulaklarından alınmış ve sonra ile 0.5-1 ml lik dilimlere ayrılmışlardır. Bütün dolgu materyalleri arada hiç hava kalmayacak şekilde sıkıştırılmıştır. Surgicell® ile kaplandıktan sonra tavşanların reteroauricular bölge subkutan dokusuna yerleştirilmişlerdir. 12 hafta sonra çıkarılan dolgu maddelerinin hacimleri ölçülmüştür. Dolgu maddeleri dolu bir kabın içine atılıp, taşın sıvısının miktarı dolgu materyalinin hacmi olarak kabul edilmiştir. Bu ölçümlere göre dolgu maddelerindeki hacim kayıpları şöyle bulunmuştur: kemik tozu grubunda %77, doğranmış kıkırdak grubunda: %40, kemik tozu+doğranmış kıkırdak karışımı olan grupta: %64. Gruplar arasındaki hacim kayıpları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (71). Gerek kıkırdak gerekse de kemik tozu minimal donör saha morbiditesi avantajına sahip otojen greft/dolgu maddeleridir. Doğranmış kıkırdak ve kemik tozu estetik olarak dış hat restorasyonlarında kullanıma çok uygundur. Bu çalışmada doğranmış kıkırdak, kemik tozu ve bu iki maddenin karışımı tavşan deneysel çalışması ile rezorbsiyon açısından incelenmiştir. Sonuçta uzun dönemde volümünü koruması yönüyle doğranmış kıkırdak, kemik tozundan daha güvenilir bulunmuştur. Biz çalışmamızda ezilmiş kıkırdak greftleri inceledik ve canlılığın büyük oranda korunduğunu tespit ettik. Çalışmamızda kıkırdak greftlerin hacimleri karşılaştırılmamıştır.

Rinoplasti başta olmak üzere estetik ve fonksiyonel amaçlı uygulanan operasyonlarda düzgün bir kontür elde edilmesi en önemli amaçlardandır. Operasyon sırasında elde edilen düzgün kontür zamanla bozulabilmektedir. Bu bozulmaların temelinde kullanılan greftlerin zamanla absorbe olması önemli bir yer tutmaktadır. Absorbsiyon oranları farklı kaynaklardan elde edilen kıkırdak greftler için farklı olabilmektedir. Otojen septal kıkırdak mevcut olduğunda rinoplastide ilk tercih edilecek greft materyalidir. Lattyak arkadaşları yaptıkları çalışmada tavşan burun, kulak sayvanı ve kaburga kıkırdaklarını hazırlamışlardır (75). Hazırlanan bu kıkırdak greftleri tavşanın burun sırtına

yerleştirilmiştir. Üç ay sonra emilme oranlarını karşılaştırılmıştır. Emilme oranlarını septal, kulak sayvanı ve kaburga kıkırdak greftleri için sırasıyla %30,8, %12,6 ve %7,2 olarak belgelemişlerdir. Bu sonuçlar değişik kaynaklardan alınan kıkırdakların değişik biyolojik karakteristiklere sahip olabileceğini göstermektedir.

Nazal dorsal kontür düzensizlikleri rinoplasti operasyonları sonrasında izlenebilen ve düzeltilmesi için çeşitli manevraların uygulandığı durumlardır. Bu problem çoğunlukla ince derisi olan veya revizyon olgularında, ödem çözüldükten sonra ortaya çıkmaktadır (76). Onlay greftler bu kontur bozukluklarını gizlemek ve daha iyi bir estetik sonuç elde etmek için kullanılabilir. Yine bu amaçla kıkırdak, çıkarılmış nazal hump dokuları, dermal greftler, temporal kas fasyası ve alloplastik maddeler gibi değişik greft materyalleri kullanılmaktadır (77). Kullanılan materyale göre zaman içinde görünür hale gelme, yerinden kayma ve rezorbsiyon riskleri değişik derecelerde izlenebilmektedir.

Otojen kıkırdak burun ameliyatlarındaki hemen hemen tüm greftleme gereksinimleri için ideal bir materyal olarak gözükmektedir (78). Bu materyal canlılığını korur, az oranda absorbe olur, inflamatuvar reaksiyonu tetiklemez, atılma, enfeksiyon gibi problemlere çok az oranda rastlanır (79). Otojen kıkırdak greft dorsal onlay greft olarak kullanıldığında, köşeleri ameliyattan yıllar sonra belirgin ve fark edilebilir hale gelmeye meyillidir (79). Ezilmiş otojen kıkırdak greftler dorsum ile ilgili düzensizlikleri gizlemek ve rinoplastiden sonra daha düz bir dorsuma sahip olmak için bir alternatif olabilir (79). Literatürde ezilmiş kıkırdak greftlerin ömrü ve bu materyalin klinik sonuçlarının önceden tahmin edilebilmesi konusunda sınırlı ve çelişkili bilgiler mevcuttur (79, 80). Bu çelişkili bilgiler nedeniyle birçok cerrah ezilmiş kıkırdak greftlerin kontür düzeltilmesinde kullanımı konusunda tereddütlüdür.

Rinoplasti operasyonlarında kıkırdak greft işleme tabi tutulmadan kullanılabilirdiği gibi; ezilerek, morselize edilerek, inceltirilerek, doğranarak, Surgicell® veya fasya gibi materyallere sarılarak da kullanılabilir. Özellikle nazal dorsal kontür restorasyonu gibi yerler başta olmak üzere kıkırdak doğranıp fasya veya Surgicell® ile sarılarak kullanılabilir. Yakın zamanlarda Erol primer rinoplastide dorsal greft olarak kullandığı Surgicell® ile sarılmış doğranmış kartilaj kullanımı ile ilgili 2000'den fazla vaka içeren

çalışmasını yayınlamıştır (81). Türk lokumu adını verdiği greft tekniğinin başarısı diğer otörlerce aynı derecede yüksek bulunmamıştır. Bu tekniği kullanan otörlerden Daniel R.K biyopsilerle desteklediği çalışmasında surgicelli greftlerin absorbe olduğunu ve bunun altında yatan sebebin yabancı cisim reaksiyonu olduğunu bildirmiştir (74). Bu çalışmada Daniel R.K tarafından gerçekleştirilmiş olan 50 adet rinoplasti olgusunun sonuçları detaylı olarak sunulmuştur. Olgular primer ve sekonder rinoplasti olgularından seçilmiştir. Olgularda kullanılan kıkırdak greftler Surgicell® ile sarılmış, fasyaya sarılmış ve sadece doğranmış halde olmak üzere üç şekilde kullanılmışlardır. Surgicell®'li greftlerde belirgin derecede absorpsiyon izlenmiş ve bunun muhtemelen yabancı cisim reaksiyonu sonucu kartilaj viabilitesini olumsuz etkilediği kabul edilmiştir. Bunun aksine fasyaya sarılmış olan doğranmış kartilajın hem viabiliteyi desteklediği hem de estetik olarak düzgün sonuçların elde edilmesini kolaylaştırdığı gösterilmiştir. Doğranarak sekiz hastanın nazal dorsumuna yalın halde konan kıkırdak greftler 14 ay sonra incelendiklerinde emilmeden varlıklarını sürdürdükleri görülmüştür (74).

Kıkırdak greftlerde Surgicell®'in etkilerini inceleyen çalışmalardan bir diğeri Yılmaz ve arkadaşlarının yaptıkları deneysel çalışmadır. Yılmaz ve arkadaşları çalışmalarında üç grubun (intakt kıkırdak greftler, ezilmiş kıkırdak greftler, doğranmış kıkırdak greftler) sonuçlarını karşılaştırarak greftlerin viabilitesini ve Surgicell®'in etkilerini incelemişlerdir (82). Bu gruplar yalın ve Surgicell®'li alt gruplar halinde incelenmişlerdir. Surgicell® 'li greftler tavşanın bir tarafındaki subkütanöz dokuya yalın greftler ise kontrol grubu olarak karşı tarafa yerleştirilmişlerdir. Ezilme şiddetli olsa bile kıkırdak greftin canlılığını sürdürdüğü gözlenmiştir. Surgicell® ile kaplı greftlerde kollajen içeriğinin yalın greftlere göre bariz şekilde daha fazla olduğu görülmüştür. Yalın greftlerde önemli oranlarda kondrosit proliferasyonu görülürken, Surgicell®'li grupta proliferasyonun varlığına kanıt olarak gösterilebilecek herhangi bir bulguya rastlanmamıştır (82). Buradan hareketle kıkırdak greft kullanımında mümkün oldukça Surgicell®'den kaçınmak gerektiği söylenebilir.

Surgicell® ile sarılmış kıkırdak greftler ile ilgili klinik çalışmalardan birisi Brenner ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmadır (83). Bu çalışmada altı hastadan elde edilen septal kartilajlar doğranıp Surgicell® ve temporal fasyaya sarılarak canlılıklarını koruma potansiyelleri incelenmiştir (83). Çalışma sekiz hafta

sürüdülmüş olup; canlılık oranı en yüksek olarak fasyaya sarılan doğranmış kıkırdakta saptanırken, en düşük oran Surgicell® ile sarılan doğranmış kıkırdakta saptanmıştır. Bu çalışmada Surgicell®'in şiddetli inflamatuvar reaksiyonu tetiklediği bu nedenle kıkırdak canlılığının azaldığı, buna karşın fasyaya sarılan kıkırdakta sağlıklı bir mikroçevre oluşarak kıkırdak canlılığının büyük oranda devam ettiği sonucuna varılmıştır. Biz kendi çalışmamızda kıkırdak greftlerin perikondriyumlarını koruduk. Her iki grupta da greft canlılığının yüksek oranda korunduğunu tespit ettik. Çalışmamızda Surgicell®'in greftler üzerine etkileri bilindiğinden, Surgicell®'e sarılı doğranmış kıkırdak grubu oluşturmadık.

Genel olarak yapılan çalışmalarda Surgicell® ile sarılmış olan kıkırdak greftler yalın veya fasyaya sarılan kıkırdak greftler ile karşılaştırılmışlardır. Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada farklı olarak Surgicell® ile sarılmış olan kıkırdak greftler hyalüronik asitle sarılmış olan kıkırdak greftler ile karşılaştırılmıştır. Kazıkdaş ve arkadaşları yaptıkları çalışmada doğranmış ve ezilmiş kıkırdakları Surgicell® ve esterifiye hyaluronik asitle sarıp canlılıklarını incelemişlerdir (70). Hyaluronik asid (HA) doğal olarak ekstrasellüler polisakkaritten oluşur ve vücuttaki birçok dokunun ekstrasellüler matriksinin bir komponentidir. Bu yüzden biyolojik uyumu çok iyidir. HA enjeksiyonları, ortopedistler tarafından intraartiküler enjeksiyon şeklinde uzun bir süreden beridir kullanılmaktadır. Bunun eklem kıkırdağı üzerindeki yararlı etkileri klinik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir. HA'nın esterifiye bir formu olan ve yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkileri ve anti-adheziv özelliği de bulunan bir türevi kulak burun boğaz alanında da ilgi görmeye başlamıştır. Kazıkdaş ve arkadaşları bu maddenin kıkırdak greft üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarını iki ay kadar sürmüştür. Çalışmada 10 adet Yeni Zellanda tavşanı kullanılmıştır. Tavşanların kulaklarından elde edilen kıkırdakların perikondriyumları her iki yüzdede soyulmuştur. Çalışmada altı grup oluşturulmuştur: 1- Doğranmış kıkırdak, 2- Doğranmış ve Surgicell® ile sarılmış kıkırdak, 3- Doğranmış ve HA ile sarılmış kıkırdak, 4- Ezilmiş kıkırdak 5- Ezilmiş ve Surgicell® ile sarılmış kıkırdak, 6- Ezilmiş ve HA ile sarılmış kıkırdak. Her bir grup cilt altında oluşturulan ceplere yerleştirilmiştir. Yaklaşık iki ay sonunda yapılan histopatolojik incelemede araştırmacılar yalın ve HA ile kaplanan gruplarda yabancı cisim reaksiyonu görmemişlerdir. Surgicell® ile kaplanan

doğranmış/ezilmiş kıkırdaklarda inflamatuvar yanıtın tetiklendiği ve ileri dönemde kıkırdak absorpsiyonun olduğunu gözlemlemişlerdir. Kıkırdağın Surgicell® ile kaplanmasının kıkırdak viabilitesi ve kondrositlerin rejenerasyon potansiyelini azaltıp fibrozis oluşumuna yol ağtığını belirtmişlerdir. İster doğranmış olsun ister iyice ezilmiş olsun, HA ile kaplanmış tüm kıkırdak greftlerin histolojik örneklerinde, periferik kıkırdak proliferasyonu, matrikste artan düzeyde kollajen üretimi ve viabilitesi iyi kondrositlerin geliştiğini görmüşlerdir (70).

Ezilmiş kıkırdak greftlerinin çelişkili sonuçlarını anlamak için Çakmak ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada değişik derecelerdeki ezilmenin tavşan kulağından alınan kartilajı nasıl etkilediği araştırılmıştır (79). Bu çalışma ezilme şiddetinin kartilajın ömrü ve otojen kartilaj greftlerin klinik sonuçlarının önceden tahmin edilebilirliği üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada kıkırdak greftlerin perikondriyumları soyulmuştur. Ezilmiş kartilaj greft ömrünün, kartilaj çoğalmasının, klinik sonuçlarının daha şiddetli ezilmelerde düştüğü gözlenmiştir. Ezilme şiddeti arttıka canlı kalabilen kıkırdak oranı düştüğü gözlenmiştir (hafif ezilmiş kıkırdakta canlılık oranı %70, orta derecede ezilmiş kıkırdakta %50, ciddi derecede ezilmiş kıkırdakta %30 ve çok ciddi derecede ezilmiş kıkırdakta %10). Oysa sağlam kartilaj greftinin canlılık oranı %90 olarak saptanmıştır. Aynı zamanda ezilme şiddeti arttıka kıkırdak dokunun bağ dokuya transformasyonu da artmıştır. Bu çalışma ayrıca az oranda ezilmenin değişik oranlarda kondrosit çoğalmasına ve metaplastik kemik oluşumuna yol ağtığını göstermiştir. Kemik metaplazisi de ezilme şiddeti ile doğru orantılı olarak artış göstermiştir. Bu bulgular rinoplastide hafif ezilmiş kartilaj greftlerin burun dorsum konturlarının yumuşatılmasına ve oluşan greft erimesini dengelemesine yardımcı olabileceğini göstermektedir. Bu çalışma ile araştırmacılar kıkırdak greftin Surgicell® ile sarılı olarak kullanımını önermemektedirler. Surgicell®'in kıkırdak viabilitesi ve proliferasyonu üzerine olumsuz etkisi olduğunu göstermişlerdir (79).

Çakmak ve arkadaşlarının yaptıkları bir hücre kültürü çalışmasında farklı derecelerde ezilmiş olan kıkırdak greft hücrelerinin canlılıkları incelenmiştir (78). Bu çalışmada 15 hastadan alınan septal kartilaj perikondriyum, kemik ve kan gibi diğer dokulardan ayrıştırılmıştır. Kıkırdaklar ezilme oranlarına göre beş grupta toplanmışlardır.

Gruplar şunlardı:

- 1- Kıkırdak ezilmemiş
- 2- Az oranda ezilmiş ( ezici ile tek vuruş yapılan )
- 3- Orta derecede ezilmiş ( ezici ile 2 vuruş yapılan )
- 4- İleri derecede ezilmiş ( ezici ile 3-4 vuruş yapılan )
- 5- Çok ileri derecede ezilmiş (ezici ile 5-6 vuruş yapılan ).

Bu çalışma sonucunda ezilme şiddetinin artışı ile ters orantılı olarak viabilite ve kondrosit proliferasyonunun azaldığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda da ezilme şiddetleri Çakmak ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kullandıkları ezilme şiddetleri ile benzerlik göstermekteydi. İleri ve çok ileri derecede ezilmiş kıkırdakların canlılığının iyi olmadığı daha önceki çalışmalarda gösterildiği için bu gruplara çalışmamızda yer verilmedi. Bizim çalışmamızda intakt bırakılan, bir kez ezilen ve iki kez ezilen kartilaj greftler kullanıldı. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı bulunamasa da bizim çalışmamızda da viabilite oranları ezilme şiddeti ile ters orantılı olarak azalma gösteriyordu. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamakla beraber skleroz gelişimi de ezilme şiddeti ile doğru orantılı olarak artış gösteriyordu

Bizim çalışmamızda gerek bir kez ezilen, gerekse de iki kez ezilen tavşan kulak kıkırdak greftlerinde canlılık büyük oranda korunmuştu. İstatistik olarak anlamlı fark sigara içen grupta viabilite açısından 12. haftada hem bir kez ezilmiş kıkırdak ile intakt bırakılmış kıkırdak greft arasında hem de iki kez ezilmiş kıkırdak ile intakt kıkırdak greft arasında bulundu. Bu durum uzun süreli (bizim çalışmamızda 12 hafta) sigara maruziyetinin ezilmiş kıkırdakta viabilite kaybının olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda iki kez ezilen kıkırdaktaki viabilite kaybı bir kez ezilen kıkırdakta olan kayıptan daha şiddetli idi. Bu bulgular ışığında kıkırdak greft kullanılacak operasyonlarda mümkün olduğunca intakt kıkırdak kullanımının tercih edilmesi gerektiği söylenebilir. Ancak daha düzgün bir kontür elde edilmesi gibi sebeplerle kıkırdağın ezilmesi gerekiyorsa mümkün olan en az şiddette ezilme yoluna gidilmelidir. Çalışmamızın sonuçları açısından belirtilmesi gereken en önemli sonuç sigara maruziyetinin özellikle de uzun süreli maruziyetin kıkırdak canlılığını anlamlı olarak azalttığıdır. Bu durum özellikle sigara tiryakileri ile pasif sigara içicilerinde uygulanacak kıkırdak greftli operasyonların uzun dönem sonuçları açısından dikkate alınmalıdır. Yine de çalışmamızın bir hayvan çalışması olduğu; insanlar

üzerindeki esas sonuçların ancak insan çalışmalarıyla elde edilebileceği göz ardı edilmemelidir.

Çalışmamızda kontrol grubunda rejenerasyon açısından 12. haftada intakt bırakılan kıkırdak ile iki kez ezilmiş kıkırdak greft arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulduk. Burada intakt bırakılan kıkırdakta 12. hafta sonunda rejenerasyona rastalanmazken; bir kez ezilen kıkırdakta rejenerasyonda kısmen artış oldu, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. İki kez ezilen kıkırdakta ise istatistiksel olarak anlamlı oranda rejenerasyon varlığını gözledik. Bu durum kıkırdak dokunun travmaya yanıtı olarak değerlendirilebilir. Kıkırdak doku temelde bir destek dokusudur. Vücuttaki yerleşim alanları göz önüne alındığında esas olarak travmaya açık hareketli yerlerde (burun lobülü, kulak kepçesi, eklem aralıkları vb) yer aldığı görülür. Bunun sebebi bu alanlarda zedelenmelerin fazlaca ihtimal dahilinde olduğu ve buradaki dokunun zedelenmeye/travmaya yanıt vererek kendini onarabilme potansiyeli olması gerekliliğidir. Çalışmamızda ezilme şiddeti arttıkça rejenerasyon oranının arttığını gözledik. Çalışmamıza esas teşkil eden sigara etkisi de düşünüldüğünde rejenerasyonun kontrol grubunda anlamlı oranda olup, sigara grubunda anlamlı düzeyde olmaması dikkat çeken bir noktadır. Bu rejenerasyon özellikle kıkırdak greftte oluşacak erimeyi kısmen de olsa karşılayabilecektir. Bu istenen durumun sigara grubunda gözlenmemesi sigara kullanımı ve maruziyetinin zararlı etkisini düşündürmektedir. Kıkırdak greftlerin kullanıldığı başta rinoplasti gibi operasyonlarda istenen kontürün sağlanması gibi durumlarda az/hafif derecede ezilmenin rejeneratif süreci tetikleyebileceği söylenebilir. Sigara kullanımı veya maruziyeti durumunda ise bu durum istenen oranda oluşmayabilir. Ancak daha önce de belirtildiği üzere çalışmamız bir deneysel hayvan çalışması olup, insanlar üzerindeki etkileri ancak insan çalışmaları ile ortaya konabilir. Ayrıca gerek canlılık ve gerekse rejenerasyon gibi diğer parametrelerin uzun süreli sonuçları ( yıllar sonrası sonuçları gibi ) için uzun süreli çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızda kıkırdak greftlerimizde osteoid gelişimine de rastladık. Bu metaplastik gelişim olarak kabul edilebilir. Kıkırdak doku embriyonal iskeletin esasıdır. Daha sonra iskelet esas yapısı olan kemik halini almaktadır. Aynı zamanda kemikleşme sürecinde özellikle uzun kemiklerin epifiz kısımlarının kıkırdak dokudan oluştuğu bilinmektedir. Kemik oluşumu bu epifizyal diskler



yardımı ile olmaktadır. Çalışmamızda metaplastik kemik oluşumuna sigara grubunda daha fazla rastlamıştır. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi.

## SONUÇ VE ÖNERİLER

Kıkırdak greft başta rinoplasti olmak üzere pek çok alanda kullanılmaktadır. Kıkırdak greftin kullanım amacını yerine getirebilmesi canlılık ve bütünlüğünü devam ettirmesi ile yakından ilgilidir. Bir çok alanda kullanılan kıkırdak greftlerin canlılık ve bütünlüğü üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Buna karşın kıkırdak greft üzerine sigara dumanının etkisini araştıran bir çalışma literatürde mevcut değildir. Çalışmamız sigara dumanının kıkırdak greft üzerine etkilerini araştırmak amacıyla tasarlanmıştır.

Yaptığımız çalışmada tavşan kulak kıkırdak grefti kullanılan sigara ve kontrol gruplarının sonuçlarını karşılaştırdık. Her iki grupta, viabilite açısından intakt bırakılan, bir kez ezilen ve iki kez ezilen greftleri karşılaştırıldığında; gerek altıncı hafta gerekse de 12. hafta sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı. Her iki grupta, skleroz açısından intakt bırakılan, bir kez ezilen ve iki kez ezilen greftleri karşılaştırıldığında; gerek altıncı hafta gerekse de 12. hafta sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı. Her iki grupta, rejenerasyon açısından intakt bırakılan, bir kez ezilen ve iki kez ezilen greftleri karşılaştırıldığında; gerek altıncı hafta gerekse de 12. hafta sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı. Her iki grupta, osteoid doku gelişimi açısından intakt bırakılan, bir kez ezilen ve iki kez ezilen greftleri karşılaştırıldığında; gerek altıncı hafta gerekse de 12. hafta sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı.

Gerek sigara ve kontrol gruplarının birbirileri ile; gerekse de her bir grubun kendi içerisinde tabii tutuldukları karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmadı.

İstatistik olarak anlamlı fark sigara grubunda viabilite açısından 12. haftada bir kez ezilmiş kıkırdak ile intakt bırakılmış kıkırdak greft arasında bulundu. İntakt bırakılan kıkırdak greftin viabilitesi bir kez ezilmiş kıkırdak greftten daha fazlaydı. Benzer şekilde viabilite açısından 12. haftada intakt bırakılan kıkırdak ile iki kez ezilmiş kıkırdak greftler arasında anlamlı fark bulundu. İntakt bırakılan kıkırdak greftin viabilitesi iki kez ezilmiş kıkırdak greftten daha fazlaydı. Kontrol grubunda da rejenerasyon açısından 12. haftada intakt bırakılan kıkırdak ile iki kez ezilmiş kıkırdak greft arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Burada iki kez ezilen kıkırdak greftin rejenerasyon yüzdesi intakt bırakılan kıkırdak greftten daha fazlaydı.

Kıkırdak greftin kullanıldığı operasyonlarda greft olabildiğince perikondriyum ile birlikte ve intakt olarak kullanılmalıdır. Ancak daha iyi estetik sonuçlar için kıkırdak ezilmek zorunda kalınıyorsa olabildiğince az oranda ezme işlemi gerçekleştirilmelidir. Ezme işleminin şiddeti arttıkça kıkırdak greftte viabilite ve rejenerasyon kaybı da şiddetlenmektedir. Kıkırdak greft doğranarak kullanılacak ise fasyaya sarılarak kullanılması viabilite açısından büyük avantaj sağlayacaktır. Çalışmamızda sigara grubunda ezme işlemi sonucunda izlenen viabilite azalması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu durum sigara dumanına maruz kalan ve sigara kullanan hastalarda uygulanacak kıkırdak greftli operasyonlarda göz ardı edilmemelidir. Ancak yine de çalışmamız deneysel hayvan çalışması olup, insanlar ile ilgili sonuçlar ancak insanlara yönelik çalışmalar ile elde edilebilecektir.

## ÖZET

SİGARA DUMANININ TAVŞAN KULAK KIKIRDAK GREFTİ CANLILIK VE BÜTÜNLÜĞÜNE ETKİSİ (Deneysel Çalışma)

**Amaç:** Sigaranın tavşan kulak kıkırdak grefti canlılık ve bütünlüğü üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Sigara grubunda sekiz ve kontrol grubunda da sekiz adet olmak üzere toplam 16 adet, beyaz Yeni Zellanda tavşanı kullanıldı. Tüm tavşanların sol kulaklarından 30x20 mm ebatlarında perikondriyumlu kıkırdak greftler elde edildi. Bu greftler 10x10 mm ebatlı parçalara ayrıldı. Kıkırdaklar intakt, bir kez ezilmiş ve iki kez ezilmiş olarak her hayvanın kıkırdak grefti kendi paraspinal sırt bölgesinde sağ ve solda oluşturulan toplam altı adet cebe yerleştirildi. Sigara grubu özel dizayn edilen kafeste günde dört saat sigara dumanına maruz bırakıldı. Bu işlem altı hafta sürdürüldü. Bu süre sonunda hem sigara hem de kontrol grubunun paraspinal sol taraflarındaki greftler çıkarılarak histopatolojik incelemeye gönderildi. Sigara maruziyeti altı hafta daha devam ettirildi. Tüm süre boyunca kontrol grubuna herhangi bir ek işlem yapılmadı. 12.hafta sonunda tüm tavşanların paraspinal sağ taraftaki kıkırdak greftler çıkarıldı. Çıkarılan kıkırdak greftler histopatolojik incelemeye gönderildi.

**Bulgular:** Sigara ve kontrol grubundan elde edilen kıkırdak greftler histopatolojik olarak incelendi. Bu incelemede viabilite, skleroz, osteoid doku gelişimi ve rejenerasyon değerlendirildi. Her parametre için, tesbit edilen bir skaladan puanlar verildi. Verilen puanlar istatistiksel olarak değerlendirildi. Her

iki grubun viabilite açısından intakt bırakılan, bir kez ezilen ve iki kez ezilen greftleri karşılaştırıldığında gerek altıncı hafta gerekse de 12. hafta sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı. Her iki grubun skleroz açısından intakt bırakılan, bir kez ezilen ve iki kez ezilen greftleri karşılaştırıldığında gerek altıncı hafta gerekse de 12. hafta sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı. Her iki grubun rejenerasyon açısından intakt bırakılan, bir kez ezilen ve iki kez ezilen greftleri karşılaştırıldığında gerek altıncı hafta gerekse de 12. hafta sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı. Her iki grubun osteoid doku gelişimi açısından intakt bırakılan, bir kez ezilen ve iki kez ezilen greftleri karşılaştırıldığında gerek altıncı hafta gerekse de 12. hafta sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı.

Gerek sigara ve kontrol gruplarının birbirileri ile; gerekse de her bir grubun kendi içerisinde tabii tutuldukları karşılaştırmalarda büyük oranda istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunamadı.

İstatistik olarak anlamlı fark sigara grubunda viabilite açısından 12. haftada bir kez ezilmiş kıkırdak ile intakt bırakılmış kıkırdak greft arasında bulundu. İntakt bırakılan kıkırdak greftin viabilitesi bir kez ezilmiş kıkırdak greftten daha fazlaydı. Benzer şekilde viabilite açısından 12. haftada intakt bırakılan kıkırdak ile iki kez ezilmiş kıkırdak greftler arasında anlamlı fark bulundu. İntakt bırakılan kıkırdak greftin viabilitesi iki kez ezilmiş kıkırdak greftten daha fazlaydı. Kontrol grubunda da rejenerasyon açısından 12. haftada intakt bırakılan kıkırdak ile iki kez ezilmiş kıkırdak greft arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Burada iki kez ezilen kıkırdak greftin rejenerasyon yüzdesi intakt bırakılan kıkırdak greftten daha fazlaydı.

**Sonuç:** Kıkırdak greftin kullanıldığı operasyonlarda greft olabildiğince perikondriyum ile birlikte ve intakt olarak kullanılmalıdır. Ancak daha iyi estetik sonuçlar için kıkırdak ezilmek zorunda kalınıyorsa olabildiğince az oranda ezme işlemi gerçekleştirilmelidir. Ezme işleminin şiddeti arttıkça kıkırdak greftte viabilite ve rejenerasyon kaybı da şiddetlenmektedir. Çalışmamızda sigara grubunda ezme işlemi sonucunda izlenen viabilite azalması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu durum sigara dumanına maruz kalan ve sigara kullanan hastalarda uygulanacak kıkırdak greftli operasyonlarda göz ardı edilmemelidir. Ancak yine de çalışmamız deneysel hayvan çalışması olup,

insanlar ile ilgili sonuçlar ancak insanlara yönelik çalışmalar ile elde edilebilecektir.

Anahtar Kelimeler: Sigara dumanı, kıkırdak, tavşan

## SUMMARY

### **THE EFFECTS OF CIGARETTE SMOKE ON THE VIABILITY AND INTEGRITY OF CARTILAGE GRAFTS OF RABBIT'S EAR (Experimental Study)**

**OBJECTIVE:** To investigate the effects of cigarette smoke on the viability and integrity of cartilage grafts on rabbit's ear.

**MATERIAL AND METHOD:** A total of 16 White New Zealand white rabbits were used for the experiment, 8 rabbits for the cigarette group and 8 rabbits for the control group. The cartilage grafts including perichondrium with a 30x20 mm size were harvested from the left ears of all rabbits. These grafts were divided into parts with 10x10mm size. Each rabbit's cartilage prepared as intact, crushed once and crushed twice was placed into 6 pockets which were created on its right and left dorsal paraspinal area. The smoke group was exposed to cigarette smoke for 4 hours/day in a specially designed cage. This process went on for 6 weeks. In the end of this period, both the grafts of smoke and the control group on the left paraspinal area were removed and sent for histopatologic analysis. Cigarette smoke exposure went on for 6 weeks more. No additional process was done for the control group in the whole study time. In the end of the 12th week the cartilage grafts on the right paraspinal area were removed. Then these grafts were sent for histopatologic analysis.

**FINDINGS:** The cartilage grafts of the smoke and the control group were histopathologically analysed. In this analysis, the viability, sclerosis, osteoid tissue development and regeneration were assessed. For each parameter, scoring from a certain scale was done. The scores were assessed statistically. In comparison of the grafts which were kept intact, crushed once and twice there was no statistically significant difference for viability between the results of the 6th week and 12th week. In comparison of the grafts which were kept intact, crushed once and twice there was no statistically significant difference for sclerosis between the results of the 6th week and 12th week. In comparison of the grafts which were kept intact, crushed once and twice there was no statistically significant difference for regeneration between the results of the 6th week and 12th week. In comparison of the grafts which were kept intact, crushed once and twice there was no statistically significant difference for osteoid tissue formation between the results of the 6th week and 12th week.

In the comparison between the smoke and the control group and also in the comparisons made in eachselfes there was no statistically significant difference.

The statistically significant difference was found in the smoke group for viability, between the intact kept cartilage grafts and once crushed cartilage grafts in the 12th week. Similar to this, about viability, statistically significant difference was found between the intact kept cartilage graft and twice crushed cartilage grafts in the 12th week. Also in the control group, with respect to regeneration, there was a statistically significant difference between the intact kept cartilage grafts and twice crushed cartilage grafts in the 12th week.

**RESULTS:** In operations where cartilage grafts are used, the graft should be used with its perichondrium and kept intact. But if we have to crush it for better aesthetic outcomes, it should be crushed as little as possible. As the intensity of the crushing process increases, also the loss of viability and regeneration of the cartilage graft increases. If the cartilage graft will be used as diced it will bring great advantage for viability when it's wrapped in fascia. In our study, the decrease of the viability observed after the crushing was found statistically significant in the smoke group. This result should not be ignored in the patients which smoke or the ones which have smoke exposure by some way when they happen to have an operation including the using cartilage grafts. However our



study is an experimental animal study and the results about humans may just be obtained by the human studies.

**KEY WORDS:** Cigarette smoke, cartilage, rabbit.

## KAYNAKLAR

- 1- Berberoğlu U, Dünyada ve Türkiyede Tütün Epidemiyolojisi.Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı ABD, PPT Sunumu, Mayıs 2005
- 2- United States Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: A report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2004.
- 3- U.S. Department of Health and Human Services. Smoking and health in the Americas. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 1992; DHSS publication no.(CDC) 92-8419.
- 4- WHO, Environmental Tobacco Smoke. Air Quality Guidelines-Second Edition. 2000. [http://www.euro.who.int/document/aiq/8\\_1ets.pdf](http://www.euro.who.int/document/aiq/8_1ets.pdf).
- 5- Development and Organization of the 1986 Report. [http://www.cdc.gov/TOBACCO/sgr/sgr\\_1986/SGR1986-Chapter1.pdf](http://www.cdc.gov/TOBACCO/sgr/sgr_1986/SGR1986-Chapter1.pdf).
- 6- WHO, Environmental Tobacco Smoke. Air Quality Guidelines-Second Edition. 2000. [http://www.euro.who.int/document/aiq/7\\_1ets.pdf](http://www.euro.who.int/document/aiq/7_1ets.pdf).
- 7- Lee PN. An assesment of the epidemiological evidence relating lung cancer risk in never smokers to environmental tobacco smoke exposure. In Kasuga H, editor. Environmental Tobacco Smoke. Newyork: Springer-Verlag; 1993. p. 28-70.
- 8- Yalçın, Ş., Açık, Y., Gök, Ü. ve diğerleri. Rat Modelinde Pasif Sigara İçiminin Akut Otitis Media Üzerine Etkileri. Otoskop, 2000; 3:105-108
- 9- National Cancer Institute. Health effects of exposure to environmental tobacco smoke: The report of the California Environmental Protection Agency. Smoking and tobacco control monograph no.10. Bethesda, MD U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, NIH Pub. No. 99-4645, 1999.

- 10-** Etzel RA. A review of the use of saliva cotinine as a marker of tobacco smoke exposure. *Prev Med* 1990; 19: 190-7.
- 11-** Pichini S, Basagana X, Pacifici R, et al. Cord serum cotinine as a biomarker of fetal exposure to cigarette smoke at the end of pregnancy. *Envir Health Perspectives* 2000;108: 1079-83.
- 12-** Gulya AJ. Environmental tobacco smoke and otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 111: 6-8.
- 13-** Hicks JN. Secondary tobacco smoke and preventive and protective measures. *Laryngoscope* 1995;105:1287-9.
- 14-** Dempsey DA, Benowitz NL. Risks and benefits of nicotine to aid smoking cessation in pregnancy. *Drug Safety* 2001; 24(4):277-322
- 15-** U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: Nicotine Addiction. A Report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control, Center for Health Promotion and Education, Office on Smoking and Health, DHHS Publication No. (CDC) 88-8406, 1988.
- 16-** <http://www.ntvmsnbc.com/news/271796.asp>
- 17-** World Health Organization. World HealthReport. 1999.
- 18-** Sigara Alışkanlıkları ve Sigarayla Mücadele Kampanyası Kamuoyu Araştırması raporu. PİAR: Ocak 1988.
- 19-** Dabakoglu T, Kukner S, Vicdan K, Keles G, Ergin T, Gökmen O. Smoking, drinking and drug use in female adolescent. *Tr J Med Sci* 1993; 19:157-64
- 20-** Satman I, Yılmaz T, Sengül A . Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study (TURDEP). *Diabetes Care* 2002; 25:1551-6.
- 21-** [www.tekharf.org/images/2005/06.ppt](http://www.tekharf.org/images/2005/06.ppt)
- 22-** Sahin M, Arslanoglu M. Kardiyovasküler sistem ve sigara. Tür A, Editor. Sigaranın Bilimsel Yüzü. İstanbul: Logos Yayıncılık; 2005. p. 154-8
- 23-** WHO, The tobacco epidemic rages on in Eastern and Central Europe. 1997. Fact Sheet No.156.
- 24-** Warren CW, Riley L, Asma S et al. Tobacco use by youth: A surveillance report from the Global Youth tobacco survey project. *Bull World Health Organ* 2000; 78:868-76.
- 25-** Kaufman N, Yach D. Tobacco control-challenge and prospects. *Bull World Health Organ* 2000; 78:867
- 26-** A US Public Health Service Report. A clinical practise guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; 283:3244-54.
- 27-** Golding Jf. Smoking. In Gibson GJ, Geddes DM, Cosabel U, Sterk PJ, Corrin B, editors. *Respiratory Medicine*, 3rd revised ed. United Kingdom: Saunders; 2003. p. 445-60.
- 28-** Silverstein P. Smoking and wound healing. *Am J Med* 1992; 93(1A):22-4
- 29-** Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe-Taş. 2002
- 30-** Nikotin Ve Nikotin Sağlayan Ürünlerle İlgili Bazı Özellikler. Sağlık İçin Sigara Alarmı 1994;1:42
- 31-** Li SM J, Peat JK, Xuan W , Berry G. Meta-analysis on the association between environmental tobacco smoke (ETS) exposure and the prevalence of lower respiratory tract infection in early childhood. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27:5-13.

- 32-** Basken CH, Hards J, Gatter K, Hogg JC. Characterization of the inflammatory reaction in the peripheral airways of cigarette smokers using immunocytochemistry. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:911-7
- 33-** McCusker K. Mechanisms of respiratory tissue injury from cigarette smoking. *Am J Med* 1992; 93(1A): 18-21
- 34-** Charlton A. Children and passive smoking: a review. *J Fam Pract* 1994; 38:267-77.
- 35-** Chambers DC, Tunnicliffe WS, Ayres JG. Acute inhalation of cigarette smoke increases lower respiratory tract nitric oxide concentrations. *Thorax* 1998; 53: 677-9.
- 36-** Leyla YILDIZ, Hadise KILIÇ. Sigaranın Klinik ve Biyokimyasal Etkileri, *T Klin Tıp Bilimleri* 2000, 20:306-312
- 37-** Sigaranın Zararlı Etkileri Raporu 3. Bölüm, ABD Sağlık Bakanlığı 2004, Özet: R. Erol Sezer ( Cumhuriyet Üniversitesi Aile Hekimliği Ana Bilim Dalı Ders Notları)
- 38-** Lakier JB. Smoking and cardiovascular disease. *Am J Med* 1992; 93(1A): 8-12.
- 39-** Lesmes GR, Donofrio KH. Passive smoking: The medical and economic issues. *Am J Med* 1992; 93(1A): 38-42.
- 40-** Hill P, Marquardt H. Plasma and urine changes after smoking different brands of cigarettes. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27:652-8
- 41-** Carbone D. Smoking and cancer. *Am J Med* 1992;93(1A):13-7
- 42-** Hecth SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 91, No. 14, July 21, 1999
- 43-** Akay M. Turan. Genel Histoloji. (Dördüncü Baskı). Ankara Palme Yayıncılık 1999
- 44-** Turhan-Haktanir N, Uysal OA, Haktanir A, et al. Radiologic and histologic assessment of diced cartilage grafts for cranial bone defects of rabbits: an experimental study. *Aesthetic Plast Surg* 2005;29:195-201
- 45-** Lee J. Preplanned correction of enophthalmos using diced cartilage grafts. *Br J Plast Surg* 2000;53:17-23
- 46-** Murray JAM (1987) The behavior of nasal septal cartilage in response to trauma. *Rhinology* 25:23–27
- 47-** Haberal Can İlknur, Atilla Pergin, Çakar A. Nur, Önerci Metin, An animal study on cartilage healing using auricular cartilage as a model. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2008) 265:307–311
- 48-** Jacobs IN, Podrebarac P et al (1999) Graft healing in laryngotracheal reconstruction: an experimental rabbit model. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 108(6):599-605
- 49-** Verwoerd-Verhoef HL, Ten Koppel PGJ et al (1998) Wound healing of cartilage structures in the head and neck region. *Int J Pediatr Otolaryngol* 43:241-251
- 50-** L. Carlos Junquera, Basic Histology & Embryology. Eight edition. 1995
- 51-** LaTrenta G .Atlas of Aesthetic Face and Neck Surgery. 1st Ed. Philadelphia: Saunders; 2004
- 52-** Koç Can (Editör) Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi, Güneş Kitabevi Ankara 2004:455-460
- 53-** Önerci M, Ünal ÖF. Konka Hastalıkları ve Cerrahisi. Ankara, 2001:9-24

- 54-** Haddad FS, Hubballa J, Zaytoun G, Haddad GF. Intracranial Complication of Submucous Resection of The Nasal Septum. Am J Otolaryngol. 1985; 6(6):443-7
- 55-** Cole P. The Four Components of The Nasal Valve. Am. J. Rhinol. 17(2):107-10, 2003
- 56-** Onur Çelik. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, 2002
- 57-** Lund VJ. Anatomy of the nose and paranasal sinuses, In: Kerr AG editor, Scott-Brown's Otolaryngology, sixth edition, 1997(1)5:1-30
- 58-** Schwab JA, Zenkel M. Filtration of Particulates in The Human Nose. Laryngoscope 1998; 108: 120-4
- 59-** Çakır N. Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. İkinci Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi;1999, 150-160
- 60-** Vuyk HD, Adamson PA Biomaterials in rhinoplasty. Clin. Otolaryngol, 23:209-217, 1998
- 61-** Ergin N.Tan, (2001) Açık Teknik Septorinoplasti Ankara Hekimler Yayın Birliği 2001
- 62-** Rettinger G: Transplanta and implants in rhinology. Rhinology The State of Art. Tos M, Thomsen J, Bale V (ed). Kugler Publications S:181-184, 1995
- 63-** Van Olphen AF: Preserved allogenic tissues. Rhinology The State of Art. Tos M, Thomsen J, Bale V (ed). Kugler Publications S:185-187, 1995
- 64-** Adamson PA: Grafts in rhinoplasty. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 126:561-562, 2000
- 65-** Gammert C: Autogenous vital cartilage from the nasal septum, rib and auricle for grafting in rhinology, Rhinology The State of Art. Tos M, Thomsen J, Bale V (ed). Kugler Publications S:191-192, 1995
- 66-** Hom DB: The wound healing response to grafted tissues. Otolaryngol. Clin. North Am. 27:13-24, 1994
- 67-** Daniel RK: Aesthetic plastic surgery-Rhinoplasty. Little, Brown and Company/Boston Toronto London 1993
- 68-** Metzinger SE, Boyce G, Rigby PL, Joseph JJ, Anderson JR: Ethmoid bone sandwich grafting for caudal septal defects. Arch. Otolaryngol. Head Neck. Surg. 120:1121-1125, 1994
- 69-** Cakmak Ozcan, Buyuklu Fuat, Crushed Cartilage Grafts for Concealing Irregularities in Rhinoplasty, Arch Facial Plast Surg. 2007;9(5):352-357
- 70-** Kazikdas KC, Ergur B, Tugyan K, Guneli E, Kaya D, Sahan M. Viability of Crushed and Diced Cartilage Grafts in Oxidized Regenerated Cellulose and Esterified Hyaluronic Acid: An Experimental Study. Laryngoscope 2007 Oct; 117(10):1728-34
- 71-** Islamoglu, Kemal MD; Dikici, Mustafa Bahadir MD; Özgentas, Halil Ege MD. Permanence of Diced Cartilage, Bone Dust and Diced Cartilage/Bone Dust Mixture in Experimental Design in Twelve Weeks. The Journal Of Craniofacial Surgery. Volume 17(5), September 2006, pp 905-908
- 72-** Uematsu Y, Matuzaki H, Iwahashi M. Effects of nicotine on the intervertebral disc: an experimental study in rabbits. J. Orthor. Sci. 2001;6(2):177-82
- 73-** Iwahashi, Masaki MD; Matsuzaki, Hiromi MD; Tokuhashi, Yasuaki MD; Wakabayashi, Ken MD; Uematsu, Yoshinao MD. Mechanism of Intervertebral Disc Degeneration Caused by Nicotine in Rabbits to Explicate Intervertebral Disc Disorders Caused by Smoking Spine Volume 27(13), 1 July 2002, pp 1396-1401

- 74-** Daniel, Rollin K. M.D.; Calvert, Jay W. M.D. Diced Cartilage Grafts in Rhinoplasty Surgery. *Plast. Reconstr. Surg.* Volume 113(7), June 2004, pp 2156-2171
- 75-** Lattyak BV, Maas CS, Sykes JM. Dorsal onlay cartilage autografts: comparing resorption in a rabbit model. *Arch Facial Plast Surg.* 2003;5:240-243.
- 76-** McKinney P, Loomis MG, Wiedrich TA. Reconstruction of the nasal cap with a thin septal graft. *Plast Reconstr Surg.* 1993;92:346-351
- 77-** Baker TM, Courtiss EH. Temporalis fascia grafts in open secondary rhinoplasty. *Plast Reconstr Surg.* 1994;93:802-810
- 78-** Ozcan Cakmak, MD; Fuat Buyuklu, MD; Zerrin Yilmaz, MD; Feride Iffet Sahin, MD, PhD; Erkan Tarhan, MD; Levent Naci Ozluoglu, MD. Viability of Cultured Human Nasal Septum Chondrocytes After Crushing. *Arch Facial Plast Surg.* 2005;7:406-409
- 79-** Cakmak O, Bircan S, Buyuklu F, Tuncer I, Dal T, Ozluoglu LN. Viability of crushed and diced cartilage grafts. *Arch Facial Plast Surg.* 2005;7:21-26
- 80-** Bujia J. Determination of the viability of crushed cartilage grafts: clinical implications for wound healing in nasal surgery. *Ann Plast Surg.* 1994;32:261-265.
- 81-** Erol, O. O. The Turkish delight: A pliable graft for rhinoplasty. *Plast. Reconstr. Surg.* 105: 2229, 2000
- 82-** Yilmaz S, Erçöçen AR, Can Z, Yenidunya S, Edali N, Yormuk E. Viability of diced, crushed cartilage grafts and the effects of Surgicel (oxidized regenerated cellulose) on cartilage grafts. *Plast Reconstr Surg.* 2001;108:1054-1060.
- 83-** Brenner, Kevin A. M.D.; McConnell, Michael P. M.D.; Evans, Gregory R. D. M.D.; Calvert, Jay W. M.D. Survival of Diced Cartilage Grafts: An Experimental Study. *Plastic and Reconstructive Surgery.* Volume 117(1), January 2006, pp 105-115

**Ek-1**