



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**TAVŞAN KULAK KIKIRDAĞINDA DİSTRAKSİYON
KONDRONEOGENEZİSİ**

**Dr. FATMA NİHAL DURMUŞ KOCAASLAN
UZMANLIK TEZİ**

İSTANBUL, 2010



**T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PLASTİK, REKONSTRÜKTİF VE ESTETİK CERRAHİ
ANABİLİM DALI**

**TAVŞAN KULAK KIKIRDAĞINDA DİSTRAKSİYON
KONDRONEOGENEZİSİ**

**Dr. FATMA NİHAL DURMUŞ KOCAASLAN
UZMANLIK TEZİ**

Danışman: Prof. Dr. ÖZHAN ÇELEBİLER

İSTANBUL, 2010

ÖNSÖZ

Tezin yazılmasında büyük emek harcayan tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Özhan ÇELEBİLER'e;

uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel ve samimi bir çalışma ortamı sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Ayhan NUMANOĞLU, Prof. Dr. Mehmet BAYRAMIÇLI, Prof. Dr. Özhan ÇELEBİLER, Prof. Dr. Erdem TEZEL ve Doç. Dr. Ahmet SÖNMEZ'e;

altı yıl boyunca dayanışma halinde çalıştığımız sevgili kıdemlim Dr. Burak ERSOY'a, çalışma arkadaşlarım Dr. Merdan SERİN, Dr. Zeynep Deniz AKDENİZ ve Dr. Hakan ŞİRİNOĞLU'na;

tezin deney aşamasında yardımlarını esirgemeyen sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Bora Edim AKALIN ve Dr. Furkan CERETEL'e;

tezin yürütülmesinde işbirliği içinde çalıştığımız Marmara Üniversitesi Patoloji A.D. öğretim üyesi Dr. Hüseyin Kemal TÜRKÖZ ve asistanı Dr. Gökçe AŞKAN'a;

her zaman desteklerini yanımda hissettiğim aileme, tez için kullanılan distraktörün modifikasyonunda yaratıcılığıyla ve becerisiyle yardımcı olan babam Şerafet DURMUŞ'a ve tüm kaprislerime rağmen desteğini ve ilgisini esirgemeyen sevgili eşim Dr. Cemal KOCAASLAN'a teşekkür ederim.

ÖZET

Kemik dokudaki defektin onarımı için yapılan kemik grefti ya da flebi ameliyatlarına alternatif olarak uygulanan distraksiyon yöntemi ile yeni bir donör alan kullanılmadan kemik hem enine hem boyuna uzatılabilmektedir. Ameliyat süresi kısaltmakta ve greft/flep kaybı korkusu olmaksızın ameliyat başarısızlık oranı düşmektedir. Oysa kırıldak defekti onarımında greft ya da flep uygulamasına alternatif olarak yeni kırıldak oluşturacak bir distraksiyon yöntemi bilinmemektedir.

Distraksiyon yöntemi ile kondroneogenezis oluşturup oluşturulamayacağına araştırmak amacıyla bu deneysel çalışma planlanmıştır.

Bu çalışmada toplam 14 adet Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Önce, karşılaştırma yapabilmek amacıyla 4 adet tavşanda 1 cm eninde kulak kırıldak segmenti çıkarılıp iyileşmeye bırakılarak yeni kırıldak oluşup oluşmadığı ve iyileşmenin kalitesi belirlendi. Daha sonra, kırıldakta ideal distraksiyon hızını belirlemek için bir pilot çalışma planlandı. Ardışık 3 adet tavşanda 0,50 mm/gün, 0,25 mm/gün ve gūnaşırı 0,25 mm'lik distraksiyonlar yapıldı ve ideal distraksiyon hızının iki günde bir kez 0,25 mm olmasına karar verildi. Distraksiyon grubunda ise, 7 adet tavşan kullanılarak bunların bir kulaklarında yapılan kondrotomiyi takiben eksternal distraktör yerleştirildi. İki ay boyunca gūn aşırı 0,25 mm distraksiyon uygulandı ve toplam 7,5 mm yeni kırıldak oluşması planlandı. İki ay sonunda distraksiyon vektörüne paralel alınan kesitlerde yeni kondrosit oluşup oluşmadığı incelendi.

Kırıldak segmenti çıkarılan 4 adet hayvandan alınan örneklerin histopatolojik incelemesinde kırıldak iyileşmesinin yetersiz olduğu saptandı. Günlük (0,50 mm/gün ve 0,25 mm/gün) distraksiyon yapılan hayvanlardan alınan örneklerde, yer yer kondrosit kümelerinin oluştuğu, ancak yeterli ve düzenli kondrosit oluşumunun gerçekleşmediğı ve fibröz doku ile iyileşme olduğu görüldü. Bunun üzerine distraksiyonun hızlı olduğuna karar verildi.

Günaşırı 0,25 mm hızda distraksiyon yapılan hayvanlarda ise distraksiyon alanında düzenli yeni kırıkta dokusu oluşumu izlendi.

Bu deneysel çalışmada elde edilen bulgulara göre, avasküler kırıkta dokusunun metabolizmasının yavaş olması, distraksiyon hızını ve ritmini etkilemektedir. Ancak distraksiyon yöntemiyle, perikondriumun rejenerasyon kapasitesinden de faydalanılarak, yeni ve düzenli kondrosit oluşturmak ve kırıktağı uzatabilmek mümkündür.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Kırıktağı, distraksiyon, tavşan.

ABSTRACT

The bone can be lengthened transversally and longitudinally with the help of distraction technique, without a necessity of an extra donor area. Beside this, distraction osteogenesis shortens the operative time and operation failure rates decreases without fear of the graft or flap failure. However, producing new cartilage cells with distraction method is unknown instead of repairing it with a cartilage graft or flap for the cartilage defects.

This experimental study is planned the purpose of whether chondroneogenesis is created or not with the distraction method.

Forteen New Zealand rabbits of similar age were used in this study. First, to compare, cartilage segments were removed 1 cm in width on 4 rabbits to observe if any new cartilage formation occurs or not and to examine the quality of the new cartilage. Then, to determine the ideal distraction rate, a pilot study was planned. On sequenced 3 rabbits, distractions were planned as 0,50 mm/day, 0,25 mm/day and 0,25 mm/every other day, and 0,25 mm/every other day was decided for the ideal distraction rate. In the distraction group, 7 rabbits were used, after the chondrotomy external distracters were placed. Distraction was performed 0,25 mm/every other day for two months and 7,5 mm new cartilage creation in length was aimed. At the end of the two months, sections were taken parallel to the distraction vector and examined whether any new chondrocytes developed or not.

Histological examination of the cartilage-excision samples revealed inadequate cartilage healing. Histopathological examination of the daily distractions (0,50 mm/day, 0,25 mm/day) were showed healing with fibrous tissue, cartilage defects were composed of chondrocyte clusters however there was no regular chondrocyte formation through the distraction vector. Through these findings, decision was made that distraction rate was rapid. Regular new cartilage tissue was formed in the 0,25 mm/every other day group.

Based upon these findings, slow metabolism of the avascular cartilage affects the rate and the rhythm of distraction. However, taking the advantage of the perichondrium, creating new and regular chondrocyte formation (chondroneogenesis) and extending the cartilage is possible with a distraction method.

KEY WORDS: Cartilage, distraction, rabbit.

SİMGELER VE KISALTMALAR

DO: Distraksiyon osteogenezis

ESM: Ekstraselüler matriks

İÇİNDEKİLER**Sayfa**

ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	9
2. GENEL BİLGİLER.....	10
2.1. Distraksiyonun Tanımı	10
2.2. Distraksiyonun Tarihçesi	10
2.3. Distraksiyon Evreleri	12
2.3.1.Osteotomi / Kortikotomi.....	12
2.3.2. Latent Dönem	12
2.3.3. Distraksiyon Dönemi	13
2.3.4. Konsolidasyon Dönemi	14
2.3.5. Yeniden Şekillenme (Remodelling) Dönemi.....	14
2.4. Kıkırdak Dokusu.....	15
2.5. Kıkırdak İyileşmesi	17
2.6. Amaç.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Distraksiyon Aygıtı	21
3.2. Cerrahi Yöntem.....	22
3.3. Operasyon Sonrası Bakım ve Latent Dönem.....	25
3.4. Aktivasyon ve Konsolidasyon Dönemi	25
3.5. Histopatolojik değerlendirme.....	27
4. BULGULAR.....	27
4.1. Makroskopik Bulgular.....	27

4.2. Histopatolojik Bulgular	28
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇLAR	38
7. KAYNAKLAR	39
8. EKLER	44
8.1. Ek 1.....	44

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kemik dokudaki defektin onarımı için yapılan kemik grefti ya da flebi ameliyatlara alternatif olarak uygulanan distraksiyon yöntemi ile yeni bir donör alan kullanılmadan kemik hem enine hem boyuna uzatılabilmekte, ameliyat süresi kısaltılmakta, greft/flep kaybı korkusuzca ameliyat başarısızlık oranı düşmektedir. Ayrıca çevre dokular da distraksiyona katılmaktadır. Bu nedenle distraksiyon osteogenezis (DO), uzun kemiklerin, kas, sinir, damar ve cilt ile birlikte tamirinde önemli bir tedavi alternatifi haline gelmiştir. Böylece flep veya greft kaybı riski ortadan kaldırılmakta organ kendi dokusu ile onarılmaktadır. Kıkırdak defektini onarımlarında ise greft ya da flep uygulamasına alternatif olarak yeni kıkırdak oluşturacak bir distraksiyon yöntemi bilinmemektedir.

Kıkırdak grefti uygulaması, gerek onarım, gerekse estetik amaçlarla oldukça sık başvurulan bir yöntemdir (1, 2). Kıkırdak, çevreden ozmotik difüzyon ile beslenen ve direkt olarak kanlanması olmayan bir dokudur (3, 4, 5). İyi kanlanan bir yatakta otojen kıkırdak greftleri sınırlı bir reaksiyona uğramakta ve %20'den az oranda erimektedir (6, 7). Yetersiz vasküler yatak, skar dokusu oluşumu, greftin mekanik harekete ve basıya maruz kalması greftlerinin tutmamasına ve erimesine neden olmaktadır (8, 9).

Greft kaybını ortadan kaldırmak, kıkırdağı çevre dokusu ile birlikte onarmak amacıyla günümüzde halen uygulanan kemik distraksiyonu ile osteoneogenezis prensibine benzer bir işlem kıkırdak üzerinde planlanmıştır. Deneysel olarak tavşan kulak kıkırdağında distraksiyon yöntemi ile yeni kıkırdak oluşumunun izlenip izlenmediği gösterilmek istenmiştir.

Sunulan çalışmanın amacı, tavşan kulağına yerleştirilen eksternal distraktör ile yeni kıkırdak doku oluşturmak ve histopatolojik olarak göstermektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Distraksiyonun Tanımı

Distraksiyon, kemik, sinir, kıkırdak veya herhangi bir dokuda cerrahi bir işlemle kesi oluşturulup, proksimal ve distal fragmanlara kuvvet uygulayarak belirli bir oran ve ritim ile birbirinden uzaklaştırılması sonucunda yeni doku oluşumunu indükleme işlemidir.

2.2. Distraksiyonun Tarihçesi

Kemik segmentlerinin hareketlendirilmesi ile ilgili prensipler çok eski tarihlerden beri uygulanmaktadır. 2500 yıl önce Hipokrat kırık kemiklere traksiyon kuvvetlerinin uygulanabilirliğini tarif etmiş ve eksternal tespit yöntemini tibia kırıklarının tedavisi için kullanmıştır (10). Sonraki dönemlerde DO ile ilgili çalışmalar ve gelişmeler traksiyonun oluşturulması ve entegrasyonu, kemik fiksasyonu ve osteotomi teknikleri alanlarında devam etmiştir (11, 12).

Uzun kemik kırıklarında sürekli traksiyon uygulaması ilk olarak 14.yüzyılda de Chauliac tarafından yapılmıştır. Guy de Chauliac sürekli traksiyonu, bacağa tutturulmuş bir makara sistemine ağırlık asarak sağlamıştır. 1826 yılında Barton ilk olarak osteotomiye tarif etmiş ve uygulamıştır. Eksternal fiksasyon sisteminin gelişimi 19.yüzyıl ortalarında Malgaigne'nin direkt olarak kemiğe tespit edilebilen bir sistemi tarif etmesi ile devam etmiştir. Bu sayede mekanik bir kuvvetin direkt olarak iskeletsel yapıya iletilmesi mümkün olmuştur (13).

DO ile ilgili en kapsamlı çalışmaları yapan ve bu yöntemi dünya çapında popölarize eden Rus Ortopedist Gavriel Abramovich İlizarov olmuştur. İkinci Dünya Savaşı sırasında, savaş yaralanmalarına bağlı patolojileri tedavi etmek için eksternal bir fiksator ile osteosentez amacıyla kemik fragmanlarını birbirine yaklaştıracak bir teknik uygulamıştır. Ancak, hastaların birinde kemik parçalarını birbirine yaklaştıracak kompresyon yerine, yanlışlıkla ters yönde (distraksiyon) kuvvet uygulayarak kırık uçlar arasında yeni bir kemik oluşumunu izleyen İlizarov bu yönde çalışmalar yapmıştır. Yaptığı deneysel çalışmaların sonucunda, distraksiyon kuvvetlerin varlığında kemik ve yumuşak dokularda rejenerasyon olabileceğini ortaya koymuştur. Bu süre içinde yapılan deneysel ve klinik çalışmalar; distraksiyon osteogenezisini, uzun kemiklerin, kas, sinir, damar ve cilt ile birlikte tamirinde önemli bir tedavi alternatifi haline getirmiştir. Özellikle greft ve transplantasyona ihtiyaç göstermemesi ve buna rağmen kemiklerin uzatılabilmesi araştırmacıları bu yönde daha çok çalışmaya itmiştir (14, 15).

Kraniyomaksillofasiyal bölgede ilk başarılı distraksiyon, 1973'te Snyder ve arkadaşlarının köpek mandibulasındaki deneysel çalışmasıdır (16).

Michieli ve Miotti ise 1977'de yine köpek mandibulasında unilateral osteotomi yaparak intraoral distraktör ile distraksiyon yaptılar (17).

Mandibulanın DO yöntemi ile uzatılmasına ait klinik sonuçları ilk kez McCarthy ve arkadaşlarının yaşları 2-11 yaş arasında değişen mikrognatili 4 çocukta yaptıkları ekstraoral distraksiyondur (18). Bu çalışmanın ardından yöntem, mandibular deformitelerin tedavisinde çok yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Chin ve Toth yaptıkları 5 olguluk klinik çalışmada, alt çene distraksiyonunda internal distraktörün; deride skar oluşturmaması, eksternal aygıtlara göre daha konforlu olması ve bununla beraber yeterli stabilite sağlayabilmesi gibi başlıca avantajlarını belirtmişlerdir (19).

Transvers mandibular eksikliklerin klinik olarak DO ile düzeltilmesi ilk kez Weil ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır (20). DO tekniğinin temporomandibular eklem onarımında da uygulanabileceğini bildirmiştir (21).

Mandibulada olduğu gibi maksillada da DO ile ilgili çalışmalar ilk olarak hayvanlar üzerinde yapılmıştır. Rachmiel ve arkadaşları koyun modelinde distraksiyon osteogenezisi ile orta yüz ilerletmesini gerçekleştirmişlerdir (22).

2.3. Distraksiyon Evreleri

2.3.1.Osteotomi / Kortikotomi

Osteotomi kemiğin iki segmente bölünmesidir ki bu, bir fraktür olarak da isimlendirilebilir. İskeletsel bütünlüğün bozulması fraktür iyileşmesi olarak bilinen kemik tamir sürecini tetikler. Bu süreç osteoprogenitör hücrelerin toplanmasını takiben hücreyel modülasyon ya da osteoindüksiyon ve çevresel şablonun oluşturulmasını (osteokondüksiyon) içerir. Sonuç olarak, normal koşullar altında reperatif kallus, fraktüre edilmiş kemik segmentlerinin uçları etrafında ve içinde oluşmaktadır. Kallus, kademeli bir şekilde, yerini mekanik olarak daha dirençli olan lameller kemiğe bırakır (23, 24).

2.3.2. Latent Dönem

Distraksiyon sonrası yeni oluşan kemiğin miktarını ve kalitesini belirleyen etkenler arasında, distraksiyona başlama zamanı önemli bir yer tutmaktadır. DO'in temel prensiplerini ortaya koyan Ilizarov (25), esas olarak, yetişkinlerde 7 gün, çocuklarda ise daha kısa bir süre geciktirme uygulamasını önermiştir. Latent dönem olarak isimlendirilen bu bekleme süresi çeşitli raporlarda 5, 7 ve 10 gün arasında değişiklik gösterebilmektedir (26, 27, 28).

Yedi günlük bekleme; vaskülariteyi, kemik miktarını ve gerilme kuvvetine direnci arttırmaktadır. Aksi takdirde fibröz doku artmakta ve daha az kemik oluşmaktadır (29).

2.3.3. Distraksiyon Dönemi

Distraksiyon modulünün açıldığı, kemik uçlarının yavaş yavaş birbirinden uzaklaştırıldığı dönemdir. Kemik segmentleri kademeli olarak çekilerek birbirinden uzaklaştırılır ve segmentler arasında artan aralıkta yeni kemik dokuları oluşur.

Bu dönemde üç değişken ayarlanır:

1 - Distraksiyon hızı (günlük miktar): Distraktörün vidasının çevrilmesi ile fragmanların bir günde birbirlerinden uzaklaşma aralığıdır. Milimetre olarak belirtilir.

2 - Distraksiyon ritmi (frekans): Distraksiyon hızının güne bölünmesi ile elde edilen distraktörün kaç kez çevirildiğidir.

3 - Total distraksiyon süresi: Distraksiyonun başladığı andan itibaren elde edilen yeni dokunun yeterli olduğu zamana kadar geçen gün sayısıdır. Elde edilmek istenilen kemik hacmine göre değişir. Örneğin; 10 mm'lik bir kemik hacmi isteniyorsa, 10 günlük bir distraksiyon süresine ihtiyaç vardır (30, 31).

Distraksiyonun ideal bir hızı ve ritmi olmalıdır. Bugün için klinikte ideal hızın 1 mm/gün olduğu kabul edilmiştir. Çocuklarda metabolizma yüksek olduğundan, distraksiyon hızı ve ritmi yükseltilebilir. Yaşlılarda ise tam tersi olacağından, düşürülebilir. Hızlı bir distraksiyon rejenerasyon kalitesini bozar ve fibröz doku oluşumuna sebep olur (32, 33, 34). Önemli olan bu hızın, yetersiz kemikleşmeye sebep olacak şekilde dokudaki vasküler büyüme hızını geçmemesi ya da prematür konsolidasyona sebep olacak şekilde yavaş kalmamasıdır. Distraksiyon hızı 0,5mm olduğunda prematür konsolidasyonlara rastlanmaktadır.

2.3.4. Konsolidasyon Dönemi

Konsolidasyon süresi; gerilim kuvvetlerinin bitmesi ve distraktörün çıkartılması arasındaki zaman dilimidir. Bu dönem, distraksiyon bölgesinin mineralizasyonunu tamamlaması için gerekli olan süreyi kapsar. Distraksiyonun bitmesinden sonra, fibröz ara bölge kademeli olarak kemikleşmekte ve distraksiyon aralığı kapanmaktadır. Rejeneratın olgunlaşması sonucu, primer trabekül bölgesi önemli miktarda azalır ve daha sonra tamamen rezorbe olur (35). Mineralizasyonun tamamlanmasıyla birlikte birbirinden uzaklaşmış olan proksimal ve distal segmentlerin çekme kuvvetlerine direnci artar ve tekrar eski konumlarına dönmeleri (relaps) önlenmiş olur.

2.3.5. Yeniden Şekillenme (Remodelling) Dönemi

Tam fonksiyonel yüklemenin yapılmasından, yeni oluşmuş kemiğin olgunlaşmasının tamamlanmasına kadar geçen süredir. Kemiklerde bu dönem sırasında, paralel-lifli lameller kemikle kuvvetlenir. Hem kortikal kemik, hem de ilik bölgesi tamamen restore edilmiş olur. Havers kanallarının meydana gelmesi, normal bir kemik oluşumunun da son safhasını göstermektedir (36). Yeni oluşan kemiğin normal yapısını kazanabilmesi için bir yıl veya daha fazla süre gerekmektedir (37).

2.4. Kıkırdak Dokusu

Kıkırdak dokusu, eklemlerde yükün dağıtılmasında (hyalin kıkırdak), yüklerin tendon ve kemik arasında aktarılmasında (fibrokartilaj) ve dış yapılara esnek bir destek sağlanmasında (elastik kıkırdak) önemli rol oynayan, özelleşmiş bir destek dokudur (38, 39). Burun, kulak, göz kapağı, vb. uzuvlar gibi altında bulunduğu cilde şekil verir. Eklem yüzeylerinde her iki kemik segment arasında yer alarak sürtünmeyi ve bundan dolayı kemikte gelişecek aşınmayı önler, eklemlere hareketlilik kazandırır. Ayrıca kaburga gibi kemiklerin diğer kemiklere bağlanma yerlerinde bulunur. Bunlara ilaveten klinikteki önemi, kıkırdak grefti olarak kullanılabilen önemli depo alanlarını oluşturmalarıdır.

Kıkırdak; hücrelerden (kondrosit) ve çok miktarda lif ve temel madde içeren ekstrasellüler matriks (ESM)'den oluşur. Kondrositler, matriks sentezini yapar ve salgılar, oluşturdukları bu matriks içinde "laküna" adı verilen boşluklara yerleşirler. Kıkırdak matriksinin bütün tiplerinde (hyalin, elastik ve fibröz kıkırdak); kollojen, hyalunirik asid, proteoglikanlar ve az miktarda değişik glikoproteinler bulunur.

İşlevsel gereksinimlere göre meydana gelen 3 tür kıkırdağın matrikslerinde bulunan ortak komponentlere ek olarak hyalin kıkırdakta tip II kollajen (burun, solunum sistemi, kaburga kıkırdağı, eklem kıkırdağı), elastik kıkırdakta elastik lif (kulak, dış kulak yolu, östaki borusu, epiglot ve larenks) ve fibröz kıkırdakta tip I kollajen (intervertebral disk, simfisis pubis, sternoklavikular ve temporomandibular eklem, menisküs) bulunur.

Kıkırdak avasküler bir dokudur ve beslenme perikondrium kapillerlerden ya da eklem boşluklarının sinovial sıvısından difüzyonla olur. Bu nedenle kıkırdağın kalınlığı sınırlıdır. Bazı durumlarda kan damarları başka bir dokuyu beslemek için kıkırdağı delerek geçer ancak besin maddelerini kıkırdağa vermezler. Bütün avasküler dokuların hücreleri gibi kondrositler de düşük metabolik aktivite gösterirler. Kıkırdağın lenfatik damarları ve sinirleri yoktur. Normal bir tavşan kulak kıkırdağından alınan histolojik kesit **Şekil 1**'de görülmektedir.

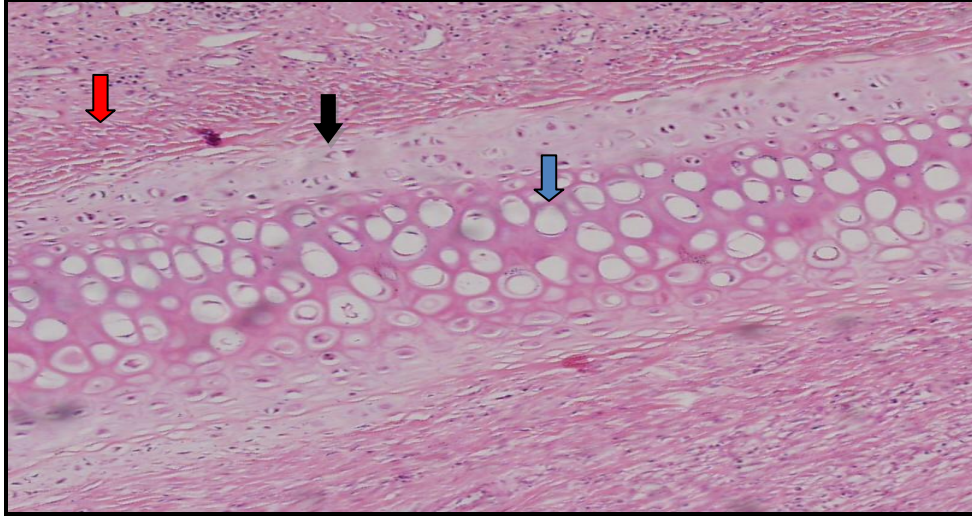
Yoğun bağ dokusundan yapılmış perikondrium kapsüle benzer bir yapı gibi kırıkdağı sararak, kırıkdağı ile kırıkdağın destek verdiği dokular arasındaki ara yüzeyi oluşturur. Perikondrium, avasküler kırıkdağa, vasküler desteği sağlar. Hareketli eklem yüzeylerini örten eklem kırıkdağında perikondrium olmadığı için oksijen ve besin maddelerini diffüzyonla sinoviyal sıvıdan alarak canlılığını sürdürür (40).

Kırıkdağı proliferasyonu, kondrositler ve perikondrium tarafından sentezlenen ESM aracılığıyla olur ve iki şekilde meydana gelir;

- 1- Perikondrial hücrelerin kondrosit olarak farklılaşması (Apozisyonel büyüme)
- 2- Genç kondrositlerin mitozla uğraması (İnterstisyel büyüme)

Her iki durumda da yeni oluşmuş kondrositler kollajen lifleri ve temel maddeyi sentezler. Böylece gerçekte büyüme, basit hücre artışının ötesinde matrikste de artış gerçekleşmesidir.

İnterstisyel büyüme; kırıkdağı gelişiminin ilk dönemlerinde, kırıkdağı matriksinin içten dışa doğru genişlemesi sırasında ortaya çıkar. Ayrıca uzun kemiklerin epifiz kırıkdağı ile eklem kırıkdağlarında da görülür. Uzun kemiklerin uzamalarını sağlayan epifiz plaklarında ve encondral kemik gelişimindeki kırıkdağı modelinin ortaya çıkışında önemli rol oynar. Eklem kırıkdağında apozisyonel hücre ekleyecek bir perikondrium olmadığı için eklem yüzeyindeki, zamanla yıpranan hücreler ve matriks, kırıkdağın iç kısımlarından interstisyel çoğalma ile takviye edilmiştir. Vücudun diğer yerlerinde bulunan kırıkdağlarda matriks zamanla sertleşince interstisyel büyüme de yavaşlar ve kırıkdağı sadece bir bant halinde apozisyonel büyür. Perikondriumun kondroblastları, proliferasyon olarak, etraflarını kırıkdağı matriks ile sardıktan sonra, kondrosit haline dönüşürler ve mevcut olan kırıkdağın yapısına katılırlar.



Şekil 1: Kıkırdağın histolojik görüntüsü (100x). En dışta perikondrium (kırmızı ok), mitotik aktivitesi yüksek çok çekirdekli kondroblastlar (siyah ok) ve metabolizması yavaşlamış, lakünleri içerisinde oturan kondrositler (mavi ok) (H-E).

2.5. Kıkırdak İyileşmesi

Eklem kıkırdağındaki defektlerin iyileşmesini incelemek amacıyla deneysel olarak atların ayak kemiklerinin eklem kıkırdaklarında yüzeysel ve tam katlı defektler oluşturulmuş, oluşturulan tam katlı defektlerin bir ay sonunda granülasyon dokusu ile dolduğu, dört ay sonunda ise fibrokartilaj dokuya, altı ay sonunda gelişimi tamamlanmamış hyalin kıkırdağa dönüştüğü gösterilmiştir (41). Ancak yüzeysel defekt oluşturulan deneklerde sekiz ay sonra bile iyileşme olmadığı görülmüştür. Tam kat oluşturulan defektlerde subkondral kemik ve kemik iliğinin (osteokondrojenik cevabı tetiklediği, subkondral mezenkimal hücrelerin granülasyon dokusunu ürettiği, zamanla fibrokartilaj dokuya veya hyalin benzeri kıkırdağa dönüştüğü tespit edilmiştir. Eklem kıkırdağındaki yüzeysel defektlerin ise subkondral kemiğe kadar

ulaşmadığı için kanlanması olmadığı bu nedenle de inflamatuvar cevabın oluşmaması sebebiyle kıkırdak onarımının yetersiz olduğu tespit edilmiştir (42).

1959 yılında Lester, kıkırdaktan ayrılan perikondriumun, yeni kıkırdak oluşumuna neden olduğunu bildirmiştir (43). Bunun klinik önemi, 1972 yılında güreşçi kulağının etiolojisi araştırılırken perikondriumun kıkırdak oluşturma kapasitesinin olduğu fark edilene kadar anlaşılamamıştır. Perikondriumun altındaki kıkırdaktan ayrılmasının, kontakt inhibisyonunun ortadan kalkmasına sebep olduğu ve böylece yeni kıkırdak oluşturduğu düşünülmektedir (44, 45).

Bu nedenle, kıkırdak defektlerinin onarımında, kıkırdak greftlerinin yanısıra, perikondrium flepleri (44, 46) ve greftleri (47, 48) de kullanılmaktadır. Perikondrium, Tip I kollajen liflerden zengindir ve kondroblastların yanı sıra çok sayıda fibroblast da içerir. İç tabakalarındaki hücreler, fibroblast olarak tanımlanmasına rağmen, bunlar kolaylıkla kondrositlere dönüşebilirler (49, 50). Bu durum çocuklarda kostokondral greft donör alanlarında tekrar iyileşme gerçekleşirken; erişkinlerde submüköz rezeksiyon sonrasında septal kartilajda iyileşme görülmemesini açıklamaktadır. Nitekim çocuklar dışında, hasar gören kıkırdak, çoğu kez eksik biçimde onarılmakta, rejenerasyon perikondriumun faaliyeti ile gerçekleşmektedir. Kıkırdak kırıldığında, perikondriumdaki kondroblastlar hasara uğramış bölgeye doğru ilerleyerek yeni kıkırdağı meydana getiriler. Geniş çapta hasara uğramış alanlarda ise perikondrium yeni kıkırdağı oluşturacağı yerde, bağ dokusundan nedbe yapar (40). Bu nedenle erişkinlerdeki kıkırdak defektlerinin kıkırdak greftleriyle onarılması daha fazla önem arz etmektedir.

Kıkırdak dokusunun doğumsal eksikliğinde, travmatik ya da cerrahi kaybında, fonksiyon bozuklukları ve estetik kusurlar ortaya çıkar. Kıkırdak defektlerini onarmak için, en sık başvurulan yöntem, otojen kıkırdak transplantasyonudur. En önemli donör alan kaynakları arasında yer alan kulak, burun septumu veya kostokondral kıkırdak greftleri, doğumsal ya da edinsel göz kapağı, kulak ve burun defektlerinin onarımı ile rinoplasti

ameliyatlarında sıkça kullanılmaktadır. Ancak kıkırdak greftlerinde zamanla eriyebilmeleri, donör alanlarının sınırlı olması, bazı donör alan morbiditeleri ve alındıkları yerde defekt kalması gibi sakıncalar da bulunmaktadır.

Konulan greftin alıcı bölgede yaşaması, alıcı bölgenin beslenmesiyle yakın ilgili olup greft ne kadar kanlanırsa kanlansın greftle alıcı bölge arasındaki iyileşme fibröz bir iyileşmedir.

Kıkırdak eksikliğinde, kıkırdak grefti ile onarım dışında alıcı bölgenin distraksiyonuyla defektin onarılması da bir yöntem olarak akla gelebilir. Klinikte ya da deneysel olarak böyle bir örnek yoksa da perikondriumun onarım özelliği ve distraksiyon sırasında çevre dokuların da uyum sağlayarak birlikte uzadığı bilindiğinden defekt bu yolla onarılabilir ve ek bir donör alan morbiditesi yaratılmamış olur.

2.6. Amaç

Bu çalışmada tavşan kulağında kondrotomi yapıldıktan sonra histolojik ve fizyolojik olarak kemikten farklı olan kıkırdak dokuya mekanik kuvvet uygulayarak yeni kıkırdak hücre oluşumu araştırılmak istenmiştir. Böylece klinik olarak kıkırdak defekti olan bölgenin onarımı için kıkırdak greftine alternatif olarak kıkırdağın kendi dokusu kullanılarak distraksiyon yöntemi ile uzatılması amaçlanmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma; Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanı Etik Kurulu onayı alınarak, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Çalışmada ortalama ağırlıkları 2500-3500 gr olan, birbirine yakın yaşta 14 adet erkek Yeni Zelanda tipi beyaz tavşan kullanıldı. Tavşanlar, çalışmanın gerçekleştirildiği laboratuvarında kullanılan tavşan yemi ve çeşme suyu ile beslendi. Çalışma süresince tavşanlar laboratuvardaki deney hayvanları için belirlenen koşullarda ve tekli büyük kafesler içerisinde takip edildi.

Eksizyon Grubu: Dört adet tavşanın birer kulaklarından 1 cm eninde kıkırdak segment çıkarılıp iyileşmeye bırakıldı. İki hayvandan dört hafta, diğer iki hayvandan ise sekiz hafta sonra örnekler alınarak burada yeni kıkırdak oluşumunun kalitesi incelendi.

Ön Çalışma: Kıkırdakta ideal distraksiyon hızını belirlemek için ardışık üç adet tavşanda; 0,50 mm/gün 15 gün boyunca, 0,25 mm/gün 30 gün boyunca ve gūnaşırı 0,25 mm 60 gün boyunca olmak üzere toplam 7,5 mm distraksiyonlar planlandı. 15 gün sonra günlük distraksiyon yapılan tavşanlarda kulakta kısmi nekroz ve yırtıklar saptanması üzerine, ideal distraksiyon hızının iki günde bir kez 0,25 mm olmasına karar verildi. Günlük distraksiyon yapılmış tavşanlarda yine de distraksiyon süreleri tamamlanarak kulak kıkırdaklarından distraksiyon vektörü boyunca kıkırdak örnekleri alındı.

Distraksiyon Grubu: Yedi adet tavşan kullanılarak bunların bir kulaklarında kondrotomiye takiben eksternal distraktör yerleştirildi. İki ay gün aşırı 0,25 mm distraksiyon uygulanarak toplam 7,5 mm yeni kıkırdak oluşturmak amaçlandı. İki ay sonunda distraksiyon vektörüne paralel alınan kesitlerde yeni kondrosit oluşumunun olup olmadığı incelendi.

3.1. Distraksiyon Aygıtı

Otuzbeş milimetre uzunluğundaki distraksiyon barı (MODUS MDO 2.0 Medartis®, Basel, İsviçre) tavşan kulağı yüzeyine ve kulak ağırlığına uyacak şekilde erimiş silikon içerisine gömülerek distraktörler hazırlandı. Kulak dış sayvanına oturacak ve tespit edilecek bu aleti, iç sayvana da tespit etmek için aynı boyutta silikon plak hazırlandı ve distraktörün gömüldüğü silikonun boyutlarına benzer şekilde iki parçaya ayrıldı. Distraktöre gömülü iki parça ve iç yüzeye yerleştirilecek iki parça olmak üzere toplam 4 eş parça yapıldı. Böylece dış sayvana yerleştirilecek iki parçanın, iç sayvandaki iki parçaya tespit edilmesi mümkün hale getirilmiş oldu (Şekil 2).

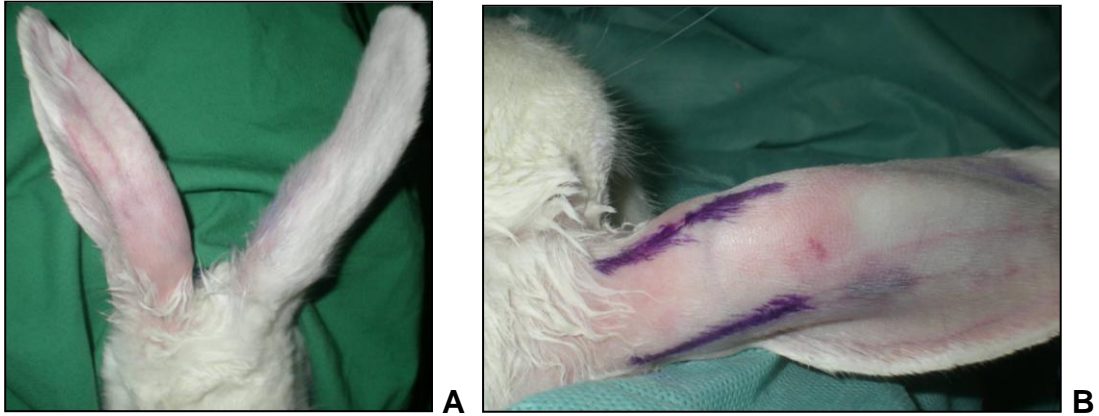


Şekil 2: Eritilmiş silikon içerisine gömülmüş distraktör, kulak arka yüzeyine yerleştirilecek destek parçalar ve distraktör tornavidası

3.2. Cerrahi Yöntem

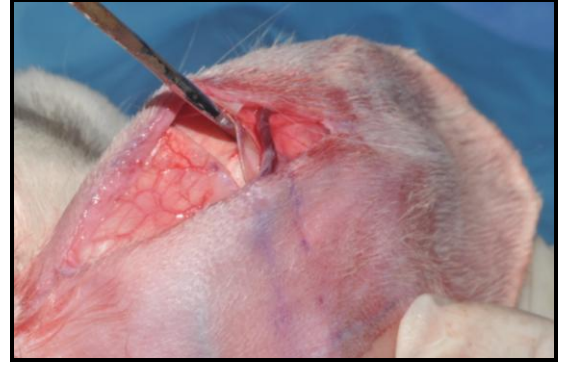
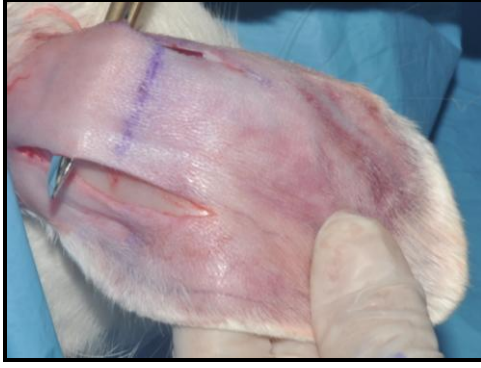
Distraksiyon grubu:

Her bir tavşanın kulak dış yüzeyleri elektrikli makine ile traşlandı. Polivinilpirolidon iyot (Polividon iyot) %7,5 (İSOSOL Scrub, Adeka®) ile uygun temizlik ve örtümü takiben plana uygun olarak çizim yapıldı (Şekil 3). 3-5mg/kg IM ksilazin hidroklorür (Rompun %2, Bayer®) ile sedasyon sonrası, insizyon hattı boyunca ve kondrotomi hattı boyunca 3-4cc adrenalini lidokain (Jetokain ampul, Adeka®) derialtına enjekte edilerek tümesan anestezi uygulandı. Kulak posteriorunda vertikal seyirli birbirine paralel uzanımlı 2 adet 4-5 cm'lik insizyon ile cilt geçilerek oluşturulan tünel birleştirildi. Perikondrium sağlam kalacak şekilde kıkırdak ortaya kondu (Şekil 4).



Şekil 3: Cerrahi öncesi hazırlık. **A:** Lokal temizlik sonrası işlem yapılacak kulağın tıraş edilmesi, **B:** İnsizyonların belirlenmesi.

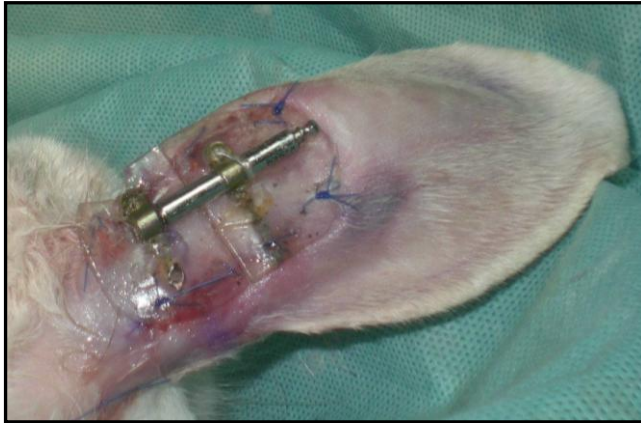
Tüm kulağı transvers ekseninde kranial ve kaudal parçaya ayıracak şekilde ve ayrıca kulak iç yüzeyindeki cilt ve perikondrium sağlam kalacak şekilde kıkırdak insize edildi (kondrotomi) (Şekil 5). Kıkırdak, subperikondrial her iki yüzeyde kaudale ve kraniale doğru yaklaşık 1cm diseke edildi.



Şekil 4: İnsizyonlar ve disseksiyon

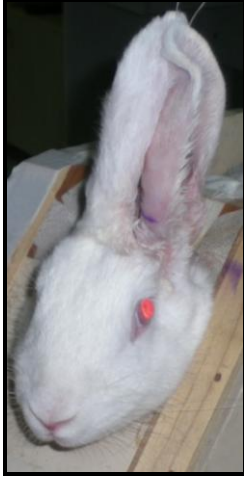
Şekil 5: Kondrotomi

Cilt 4/0 rapid vicryl ile suture edildi. Antibiyotikli pomad uygulamasını takiben distraktör kulak dış yüzeyine (Şekil 6), 2 adet destek parça da kulak iç yüzeyine (Şekil 7) gelecek şekilde birbirlerine 3/0 prolen ile tespit edildi. Ameliyat sonrası dönemde elevasyon sağlayarak ödemi minimuma indirmek ve distraktörün tavşan tarafından çıkarılmasını engellemek amacıyla bir adet dikiş yardımıyla her iki kulak birbirine tespit edildi (Şekil 8). Ameliyat sonrası birinci haftada konulan bu dikiş alındı.



Şekil 6: Distraktörün yerleştirilmesi ve tespiti

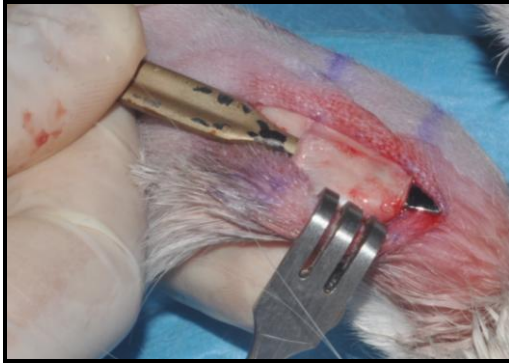
Şekil 7: İç ve dış parçaların tespiti



Şekil 8: Cerrahi işlem sonrası kulakların birbirine suture edilmesi.

Eksizyon grubu:

Dört adet tavşanda aynı çizim ve diseksiyon sonrası kondrotomi hattı ekseninde 1cm eninde kıkırdak segment perikondrium sağlam kalacak şekilde diseke edildi (Şekil 9) ve eksize edildi (Şekil 10). Perikondrium defekt alanına yatırılarak cilt 4/0 rapid vicryl ile suture edildi (Şekil 11).



Şekil 9: Kıkırdak segmentin diseksiyonu



Şekil 10: Kıkırdak segmentin eksizyonu



Şekil 11: İnsizyon sonrası cildin suture edilmiş hali.

3.3. Operasyon Sonrası Bakım ve Latent Dönem

Tüm hayvanlar operasyon sonrası ayrı kafeslerde, herhangi bir antibiyoterapi uygulanmadan takip edildi (Şekil 12).



Şekil 12: Tekli büyük kafeslerde tutulan tavşan.

3.4. Aktivasyon ve Konsolidasyon Dönemi

Distraksiyon hızını ve ritmini belirlemek amacıyla sırasıyla 0,5 mm/gün, 0,25 mm/gün ve gūnaşırı 0,25 mm olmak üzere 3 adet deney planlandı. Distraktörler distraktör tornavidası ile aktive edildi. Distraksiyona sırasıyla 15, 30 ve 60 gün sürelerle devam edildi. Distraksiyon sürelerinin tamamlanmasının ardından kıkırdak dokusunda kemik dokudaki gibi bir destek fonksiyonu beklenmediğinden konsolidasyon süresi uygulanmadı. Aktivasyonun bitmesini takiben hayvanlar yüksek dozda intravenöz sodyum pentotal enjeksiyonu ile sakrifiye edildi.

Distraksiyon ritminin gün aşırı 0,25 mm olarak belirlenmesinin ardından 7 adet tavşana aynı işlem uygulandı. İki aylık distraksiyon süresi sonunda sakrifiye edilen hayvanlardan distraktörler çıkarıldı. Makroskopik değerlendirme yapıldıktan sonra kulakları tek parça olarak ampute edildi (Şekil 13). Örnekler %10'luk formaldehit solüsyonunda korunarak histopatoloji laboratuvarına götürüldü.



Şekil 13: Tavşan sakrifiye edildikten ve distraktör çıkarıldıktan sonraki görünüm.

Kıkırdak segment eksizyonu yapılan diğer dört hayvan da aynı şekilde sakrifiye edildikten sonra numuneler alındı.

3.5. Histopatolojik değerlendirme

%10 luk formaldehit içerisinde korunan rnekler Marmara Üniversitesi Patoloji bölümünde 24 saat parafin içerinde bloklandıktan sonra mikrotom yardımıyla 3µ kalınlığında kesitler alındı. Kesitler hemotoksilen-eosin (H-E) ile boyandı ve ışık mikroskobunda incelendi.

4. BULGULAR

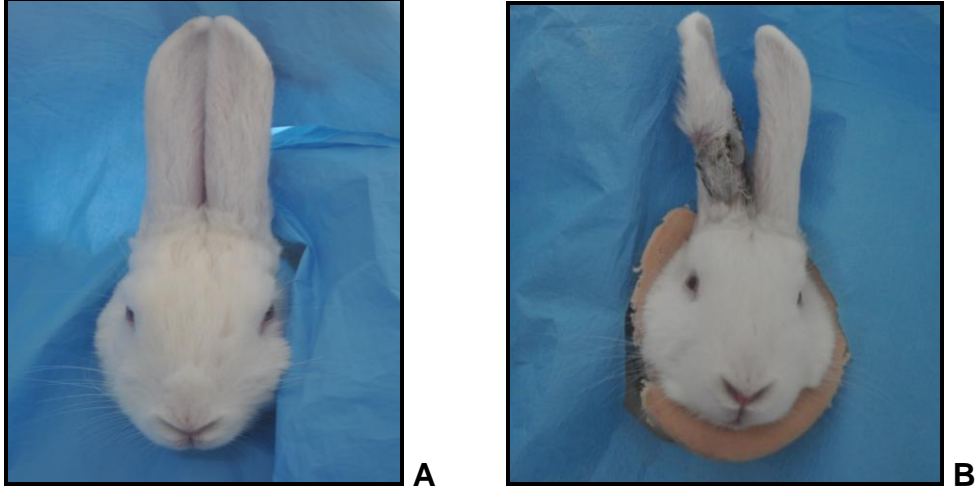
4.1. Makroskopik Bulgular

Distraksiyon yapılan grupta 1 tavşanda distraktör çıkartıldığı anda altında basıya bağlı olduğu dşnlen tam kat nekroz olduğu görüldü ve bu hayvan çalışmadan çıkarıldı (şekil 14).



şekil 14: Distraktör basısına bağlı tam kat nekroz.

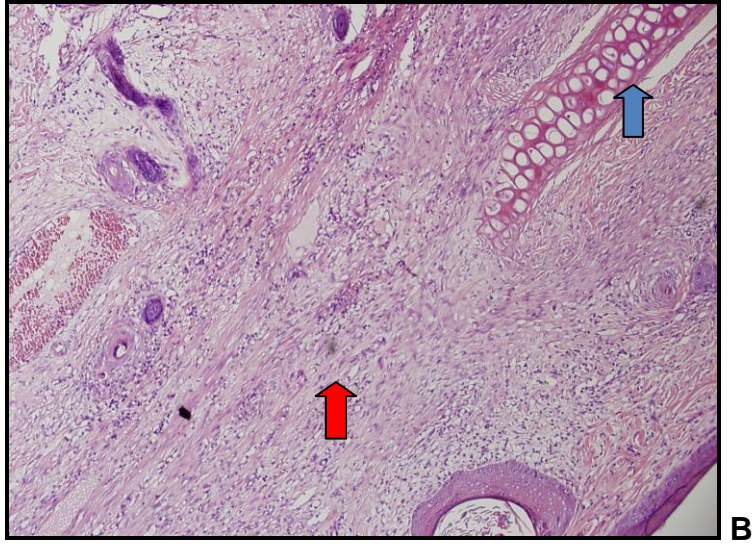
Diğer altı tavşanda her ne kadar distraksiyon uygulanan kulaklarda bir uzama fark edildi ise de kıkırdak dokunun deri-deri altı dokusuna kıyasla desteğinin zayıf olması nedeniyle ve bir miktar kontraksiyon da olabileceği düşüncesi ile kantitatif değerlendirme yapılmadı (Şekil 15).



Şekil 15: A: Distraksiyon öncesi kulak uzunluklarının eşitliği, **B:** Distraksiyon sonrası uzunluk farkı.

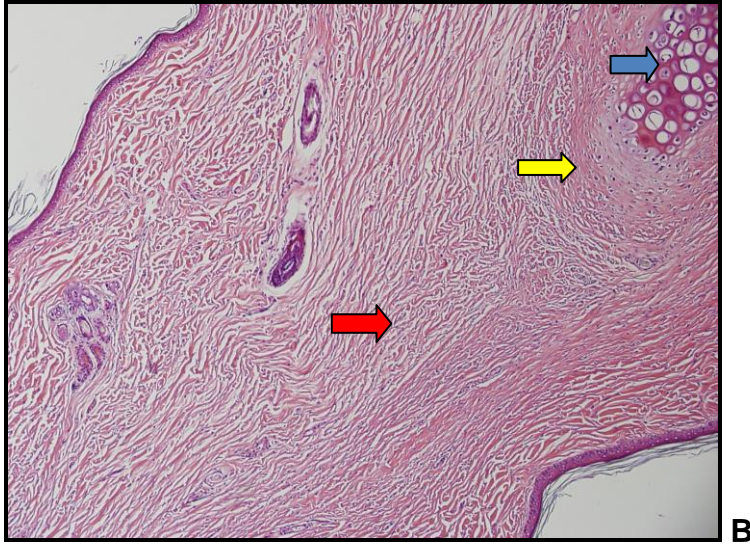
4.2. Histopatolojik Bulgular

Kıkırdak segment eksizye edilen grupta; 2 tavşan dördüncü haftada, diğer 2 tavşan ise sekizinci haftada sakrifiye edildi. Dördüncü haftada alınan örneklerin yapılan 40 ve 100 büyütme ışık mikroskobu incelemesinde kesit alanı içerisinde fibröz doku artışı olduğu, lenfosit, plazmosit ve nadir nötrofillerden oluşan kronik iltihabi hücre infiltrasyonu ve yeterli kıkırdak iyileşmesinin olmadığı görüldü (Şekil 16).



Şekil 16: Kıkırdak eksizyonu yapılan (postop 4. hafta) grup. **A:** 40 büyütmeli inceleme, **B:**100 büyütmeli inceleme. Eski kondrositler (mavi ok), fibröz doku ile iyileşme ve iltihabi hücre infiltrasyonu (kırmızı ok) (H-E).

Sekizinci haftada alınan örneklerde iltihabi hücre infiltrasyonu olmaksızın fibröz doku artışı olduğu ve kıkırdak iyileşme olmadığı tespit edildi (Şekil 17).

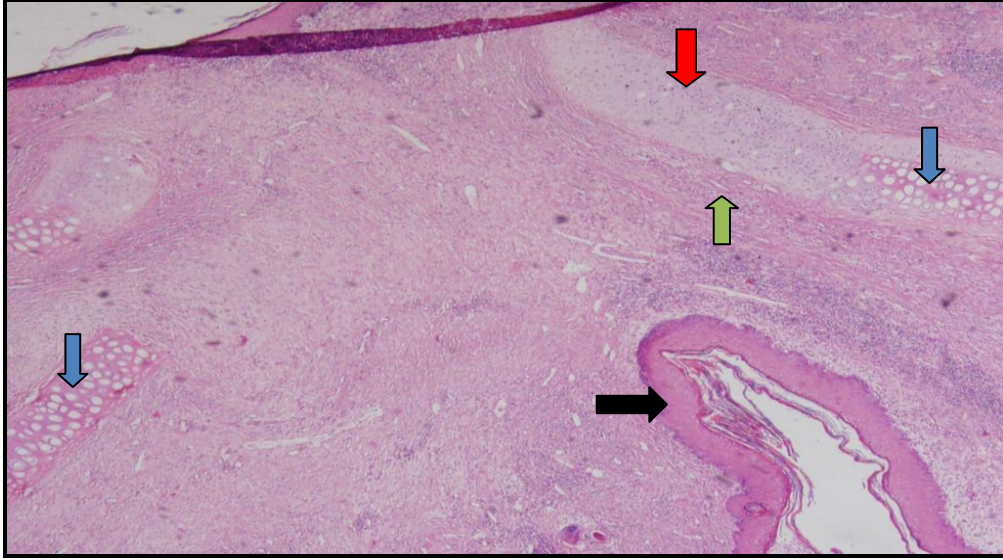


Şekil 17: Kıkırdak eksizyonu yapılan grup (postop. 8. hafta). **A:** 40 büyütmeli inceleme, **B:** 100 büyütmeli inceleme. Eski kondrositler (mavi ok), fibröz doku ile iyileşme (kırmızı ok), perikondrium (sarı ok) (H-E).

Distraksiyon alanı, bu alanın kraniala ve kaudalde kalan bölümleri de dahil edilerek distraksiyon vektörüne paralel alınan örneklerde, kesit alanı içerisinde “normal kartilaj alanı- yeni kartilaj oluşumu- normal kartilaj alanı” geçişi arandı.

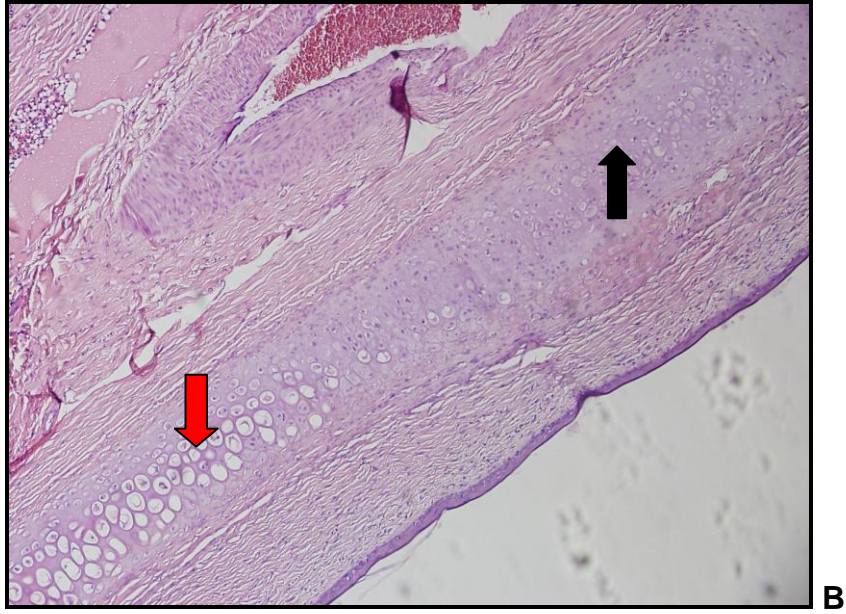
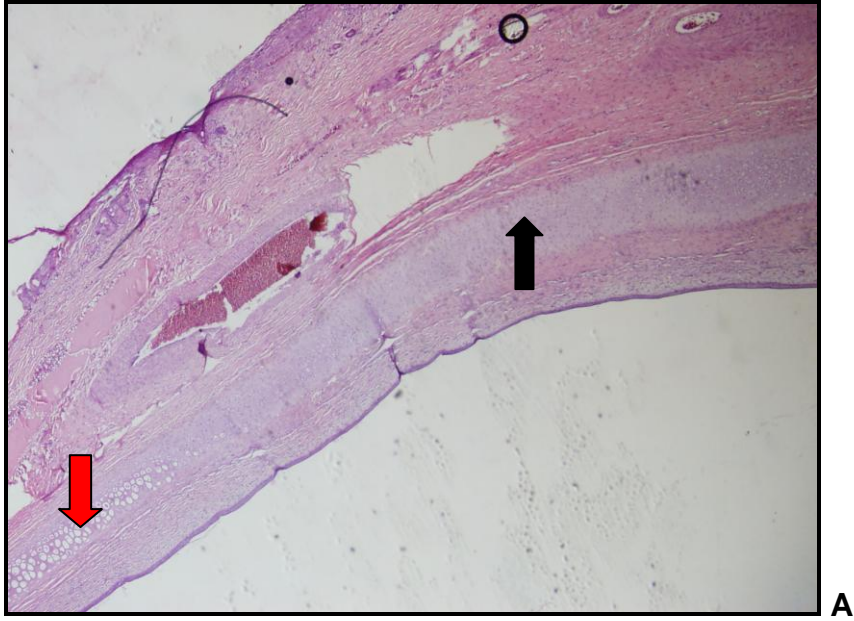
0,5 mm/gün ve 0,25 mm/gün hızda yapılan distraksiyon sonrası alınan örneklerin 40 ve 100 büyütmeli ışık mikroskopisi incelemesinde hızlı

distraksiyon sonucu kopma görülen alanlarda kondroblastik proliferasyonun büyüme çizgisini kaybettiği bu yüzden kondroblastik proliferasyonun gelişigüzel olduğu, stromal fibroblastlarla karıştığı ve eski kıkırdak dokusu ile ilişkisiz alanlarda kıkırdak formasyonu oluştuğu görüldü (Şekil 18).



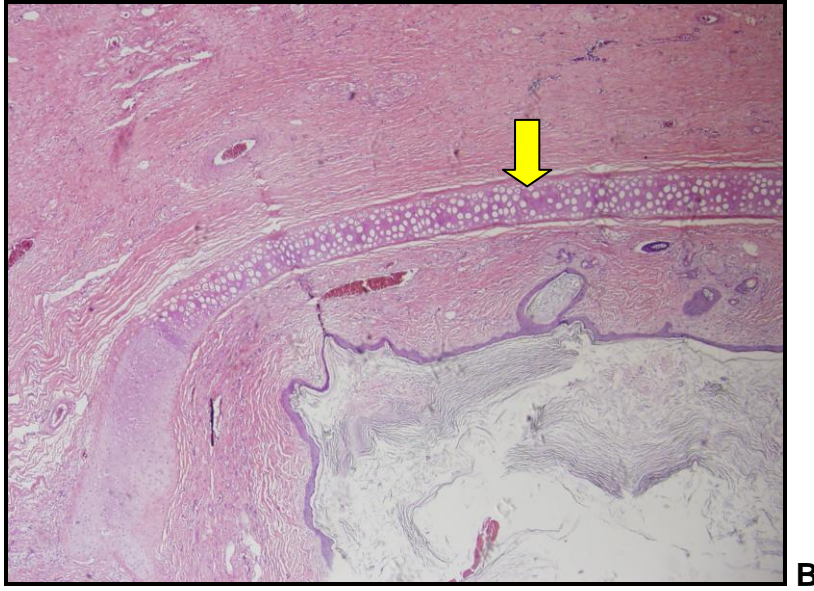
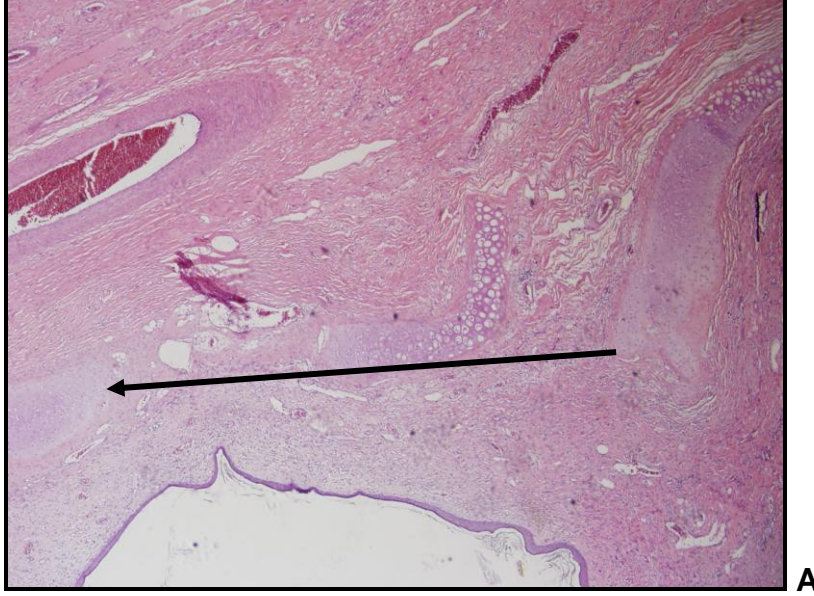
Şekil 18: Hızlı distraksiyon nedeniyle gelişen kopma ve düzensiz kondrosit oluşumu (40x). Yeni oluşan kondroblastlar (kırmızı ok), eski kondrositler (mavi ok), perikondrium (yeşil ok), cilt (siyah ok) (40x) (H-E).

Günaşırı 0,25 mm hızla yapılan distraksiyon sonrası alınan örneklerin 40 ve 100 büyütme ışık mikroskobu incelemesinde distraksiyon sahasında kondroblastik proliferasyonun büyüme çizgisini takip ettiği ve düzenli yeni kıkırdak dokusu oluştuğu görüldü (Şekil 19). Kondroblastların santralde ve eski kıkırdak dokusuna yakın alanlarda kondroid matriks arasında kondrositlere dönüşerek matür kıkırdak dokusu halini aldığı görüldü.



Şekil 19: Distraksiyon grubu mikroskopik görüntü. **A:** Perikondriumdan kaynaklanan kondroblastların (siyah ok) distraksiyon yönünde ilerlemesi, (eski kondrositler kırmızı ok ile gösterilmiştir), (40x) **B:** Aynı preparatın 100 büyütme inceleme (H-E).

Kondrotomi hattında bir geçiş bölgesi olduğu (Şekil 20), takiben kondroblastik aktivite artışının büyüme çizgisi yönünde (kulak distali) ilerlediği görüldü.



Şekil 20: Distraksiyon grubu **A:** Kondrotomi hattındaki geçiş alanı ve büyüme çizgisinin yönü (siyah ok) ve distalde kondroblastik aktivitenin başlaması (40x), **B:** Kondrotomi hattının proksimalindeki eski kıkırdak (sarı ok) (40x) (H-E).

5. TARTIŞMA

Hipokrat döneminde ilk kez tanımlanan (10), yüzyıllar içerisinde çeşitli deneysel ve klinik uygulama alanı bulan ve 1951 yılında da Rus ortopedist Ilizarov tarafından, temel prensipleri ortaya konarak, popularize edilen uzun kemiklerin traksiyon yöntemi ile uzatılması günümüzde pek çok alanda uygulama sahası bulmuştur (14, 15). Distraksiyon osteogenezisi olarak tanımlanan yöntemin temel prensiplerinden yola çıkılarak maksillofasiyal bölge, sinir doku, vertebra (51, 52, 53, 54, 55) gibi birçok dokuda deneysel ve klinik uygulama yapılmıştır.

Bu çalışmada distraksiyon osteogenezisi prensibine benzer bir yöntemle kıkırdak distraksiyonu ile yeni kondroblast üretimi planlanmıştır. Bunun için geniş bir kıkırdak yüzeye sahip olan tavşan kulağı seçilmiştir.

Kıkırdağın apozisyonel büyümesinden faydalanmak amacıyla deney sırasında perikondriumun korunmasına özen gösterilerek kulak kıkırdağı horizontal ekseninde insize edilmiş (kondrotomi) ve kulak sayvanı üzerine distraktör yerleştirilmiştir. Apozisyonel büyüme; perikondrium kaynaklı kondroblastların proliferasyon olarak kondrositlere dönüşmesi ile oluşur (40) ve büyüme gelişmesini tamamlamış canlılarda görülür. Perikondriumun altındaki kıkırdaktan ayrılması ile kontakt inhibisyonunun ortadan kalması sonucu kondroblastik aktivitenin artışının görüldüğü “güreşçi kulağı deformitesi” apozisyonel büyümeye bir örnektir (44, 45).

Distraksiyon ritmini belirlemek üzere bir pilot çalışma planlanmış, ardışık 3 tavşanda, 0,50 mm/gün 15 gün süreyle, 0,25 mm/gün 30 gün süreyle ve 0,25 mm/günşarı 60 gün süreyle distraktörler aktive edilmiştir. Distraksiyon süresi bitiminde tavşanlar sakrifiye edilip kulaklardan alınan örneklerin makroskopik ve histopatolojik incelemeleri yapılmıştır. Günlük distraksiyon yapılan tavşanlarda (0,50 mm/gün ve 0,25 mm/gün) kulakta yer yer nekroz alanlarının ortaya çıkması, yeni oluşan kondroblastların büyüme çizgisini takip etmemesi, kıkırdak segmentler arasında kopma olması ve bağ

dokusu ile iyileşme görülmesi, kemik dokuda hızlı distraksiyon yapıldığında elde edilen bulgulara benzemektedir (32, 33, 34), Bu veriler kıkırdak distraksiyonunda günlük distraksiyonun hızlı olduğunu düşündürmüştür.

Distraksiyon hızı 0,25 mm/gün aşırı olan tavşandan alınan örneklerin histopatolojik incelemesinde yeni kondroblast oluşumunun distraksiyon vektörü doğrultusunda düzenli bir şekilde ilerlediği saptanmış ve ideal distraksiyon hızı 0,25 mm/gün aşırı olarak belirlenmiştir. Pilot çalışmanın tamamlanmasının ardından 7 tavşanda ideal hızda 60 gün süreyle distraksiyon uygulanmıştır. Bir olguda tam kat nekroz görülmüştür. Bunun nedeninin tavşanların enfeksiyona duyarlı hayvanlar olması ya da “custom-made” planlanan distraktörün, deneyim arttıkça, kulak sayvanına tespitinde özen gösterilmesi olarak düşünülmektedir.

Osteotomi sonrası latent dönem literatürde 5, 7 veya 10 gün olarak belirlense de (26, 27, 28), en fazla kallus hacmi oluşumunun 7 gün sonra distraksiyona başlanan grupta olduğu tespit edilmiştir (30). Bu çalışmada latent dönem, ameliyat sonrası dönemde kulakta oluşan ödemi minimuma indirmek amacıyla 7 gün olarak belirlenmiştir. Bu dönemde her iki kulak birbirine kulak ucundan tek sütür yardımıyla tespitli bırakılmış, aktivasyon öncesinde sütür alınmıştır. Distraktör yerleştirilen kulak, aletin ağırlığı nedeniyle düşük durduğundan bu yöntemle sağlam kulaktan destek alınmak istenmiştir. Böylece kulağın elevasyonu sağlanarak ödem azaltılmış hem de tavşanın ayaklarıyla distraktörü kulağından çıkarması engellenmek istenmiştir.

Tek vektörlü distraktör kullanılarak kulak sayvanının tek yönde uzadığı düşünülürse, kemiklerde olduğu gibi çok yönlü bir distraktör kullanarak da kıkırdak dokuda üç boyutlu büyüme hedeflenebilir. Bu durumda örneğin “cup-ear” deformitesi olarak tanımlanan kulağın 1/3 üst kutup doku yetersizliği gibi bir anomalide distraktör çok yönlü olarak planlanabilir.

Öte yandan kıkırdak distraksiyonunda teknik olarak en büyük zorluk kıkırdak dokunun kemik doku kadar kuvvetli olmaması ve vücutta deri ve mukoza gibi yumuşak doku örtüsünün çoğunlukla ince olmasıdır. Bu durumda, distraktörün uygulama noktalarında kıkırdak üzerinde yırtılmalara

neden olabilir. Nitekim hızlı distraksiyon yapılan olgularda distraktörün kıkırdak yüzeyi üzerinde yürümesi nedeniyle yeni kıkırdak oluşumu elde edilememiştir. Bu problem, teknik olarak, bir platform oluşturacak şekilde çok noktadan kıkırdağa kuvvet uygulayan distraktör planlanması ve distraksiyon hızının (0,25 mm/gün aşırı) azaltılması ile aşılabılır.

Kıkırdak distraksiyonu için kullanılacak distraktör uygulama yapılacak dokunun yüzey alanı, işlem sonunda elde edilmek istenen şekil ve kıkırdağın narin yapısına uygun boyutta ve ağırlıkta tasarlanmalıdır. Ayrıca uygun şekilde kıkırdağa tespit edilmelidir. Sıkı tespit kıkırdakta basıya sebep olarak nekroz oluşturabilir. Yetersiz tespit ise distraktörün kıkırdaktan sıyrılmasına sebep olarak dokuyu distrikte etmeyecektir.

Bu deneysel çalışmada 4 tavşanda kulak kıkırdağı rezeksiyonu yapıldıktan sonra dördüncü ve sekizinci haftalarda alınan biopsilerde kıkırdak oluşmadığı gösterilmiştir. Modelde, perikondriumu intakt bırakılan ve kanlanmasının normal olduğu düşünölen yeni kıkırdak dokusunun, yeteri kadar oluşmaması defektin büyüklüğü ile izah edilebilir. Böyle bir defekti kıkırdak grefti kullanmadan distraksiyon kondroneogenezisi ile kapatabiliyor olmak anlamlıdır.

Kıkırdak grefti uygulaması primer veya sekonder rinoplasti ameliyatlarında, burun, kulak ve göz kapağının edinsel (travma, kanser, enfeksiyon) ve konjenital hastalıklarında kıkırdak onarımı gerekmektedir. Aslında miktar ve şekil olarak vücutta, burun septumu, kulak konkası ve kaburga kıkırdağı gibi yeterli verici alan bulunmaktadır. Ancak kıkırdağın, kanlanması olmayan ve çevreden ozmotik difüzyon ile beslenen bir doku (3, 4, 5) olması nedeniyle kıkırdak greftlerinin beslenmesi ve alıcı yatakta yaşayabilmesi için alıcı yatağın vaskülaritesinin yeterli olması çok önemlidir (5). İyi kanlanan bir yatakta bile %20 civarında erime söz konusudur (6, 7). Kıkırdak grefti ile onarım yapılan bu ameliyatlar, hem alıcı yatakta yeterli kanlanma olmaması ve dış etkenler nedeniyle (enfeksiyon, bası, vb.) erime riski, hem de ekstra bir donör alan gerektirmesi nedeniyle zor ve titizlik gerektiren ameliyatlardır. Öyleyse, radyoterapi gibi dokuda beslenme yetersizliği yaratan durumlarda aynı distraksiyon osteogenezisinde olduğu gibi

kıkırdak distraksiyonu, defektin onarımı için ideal bir çözüm olabilir (56, 57, 58).

Sonuç olarak bu çalışmada kıkırdak dokusuna mekanik kuvvet uygulayarak yeni kıkırdak dokusu oluşabildiği gösterilmiştir. Kıkırdak grefti uygulaması mümkün olmayan olgularda klinik uygulama bulabilecek bir yöntemdir. Kulak ve buruna şekil veren kıkırdak dokunun konjenital ya da edinsel eksikliklerinde donör alana ihtiyaç duyulmadan kıkırdak defektinin onarılabileceği, çevre dokularla birlikte uzatılabileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

Yapılan bu çalışma ile kemik dokudakine benzer bir mantıkla kıkırdak dokuda distraksiyon işlemi gerçekleştirilmiş, distraksiyon bölgesinde yeni kondroblast oluşumu izlenmiştir. Kemik gibi sert, dayanıklı ve beslenmesi zengin bir dokuya kıyasla kıkırdakta yapılan işlemde başarı sağlanmıştır. Bu çalışma bize iyileşme kapasitesi küçük defektlerle sınırlı olan çoğu kez kendini fibröz doku ile iyileştiren kıkırdağın, perikondriumun rejenerasyon kapasitesinden faydalanılarak distrikte edilip yeni kondrosit oluşturulabildiğini göstermiştir. Bu deneysel araştırma gelecekte kıkırdak defekti olan burun, kulak, vb. gibi uzuvların distraksiyon yöntemiyle kıkırdak grefti kullanılmaksızın çevre dokularıyla birlikte onarılabileceğini, uzatılabileceğini düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Lovas RM. Conclusions after 122 revision rhinoplasties: brief review of cases. *Aesthetic Plast Surg* 1986;10(4): 225-230.
- 2- Walter CD. Secondary nasal revisions after rhinoplasties. *Trans Sect Otolaryngol Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1975;80(6): 519-526.
- 3- Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. Ed: *Histology A Text and Atlas*. 3rd Edition. 132-148.
- 4- Fawcett DW. Cartilage. Ed: Fawcett DW, *A Textbook of Histology*. 11th Edition. 1986;188-189.
- 5- Goode RL. Bone and Cartilage Grafts: Current Concepts. *Otolaryngol Clin North Am* 1972;5(3):447-455.
- 6- Donald PJ, Col A. Cartilage Implantation in Head and Neck Surgery: Report of a National Survey. *Otolaryngol Head and Neck Surg* 1982;90(1): 85-89.
- 7- Brown DL, Borschel GH. *Michigan Manual of Plastic Surgery* 2004.
- 8- Tardy ME, 3rd Denny Jr J, Fritsch MH. The versatile cartilage autograft in reconstruction of the nose and face. *Laryngoscope* 1985;95(5): 523-533.
- 9- Peer LA. The Neglected Septal Cartilage Graft. *Arch Otolaryngol* 1948;42:384.
- 10- Eren A, Eralp L. Ed: Çakmak M, Kocaoğlu M. İliizarov cerrahisi ve prensipleri: İliizarov sisteminin dünyada ve Türkiye’de gelişimi. Doruk Grafik, İstanbul, 1999.
- 11- Wiedemann M. Callus distraction: A new method? A historical review of limb lengthening, *Clin Orthop Surg* 1996;4:317-21.
- 12- Yasui N, Kojimoto H, Shimuzu H, Shimomura Y. The effect of distraction upon bone, muscle and periosteum. *Orthop Clin North Am* 1991;22:563-7.
- 13- Bancroft JD, Stevens A, Turner DR. *Theory and practice of histological techniques*. London: Churchill Livingstone 1990.

- 14- De Bastiani G, Aldegheri R, Renzi-Brivio L, Trivella G. Limb lengthening by callus distraction (callotaxis), *J Pediatr Orthop* 1987;7:129-34
- 15- Ilizarov GA. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: Part 1. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation, *Clin Orthop* 1988;238:249-281.
- 16- Snyder CC, Levine GA, Swanson HM, Browne EZ. Mandibular lengthening by gradual distraction: Preliminary report. *Plast Reconstr Surg* 1973;51(5)
- 17- Michieli S, Miotti B. Lengthening of mandibular body by gradual surgical-orthodontic distraction. *J Oral Surg* 1977;35:187-93.
- 18- McCarthy JG, Schreiber J, Karp N, Thorne CH, Grayson BH, Lengthening The human mandible by gradual distraction. *Plast Reconstr Surg* 1992;89(1): 1-8
- 19- Chin M, Toth BA. Distraction osteogenesis in maxillofacial surgery using internal devices: review of five cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1996;54:45-53.
- 20- Weil GJ, Lammie PJ, Weiss N. The ICT Filariasis Test: A rapid-format antigen test for diagnosis of bancroftian filariasis. *Parasitol Today* 2001;13:401-4
- 21- Stucki-McCormick. Reconstruction of the mandibular condyle using transport distraction osteogenesis. *J Craniofac Surg* 1997;8:48-52
- 22- Rachmiel A, Potparic Z, Jackson IT, Sugihara T, Clayman L, Topf JS, Forte RA. Midface advancement by gradual distraction, *Br J Plast Surg* 1993;46:201-207.
- 23- Giunazarova SV, Kazak LA, Mashinskaia TM. Significance of roentgenologic indications of osteogenesis in the choice of tactics in distraction osteosynthesis using Ilizarov's method in rigid pseudarthrosis. *Ortop Traumatol Protez* 199;19:21-24.
- 24- Schenk RK, Gachter A. Histology of distraction osteogenesis, bone formation and repair. *American Academy of Orthopaedic Surgeons* 1994;2:387- 394.

- 25- Aronson J, Harrison BS, Stewart CL, Harp JH. The histology of distraction osteogenesis using different external fixators. *Clin Orthop Rel Res* 1989;241:106-116.
- 26- Karaharju-Suvonto T, Peltonen J, Karaharju EO. Distraction osteogenesis of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 1992;21:118-121.
- 27- Yasui N, Kojimoto H, Sasaki K, Kitada A, Shimizu H, Shimomura Y. Factors affecting callus distraction in limb lengthening. *Clin Orthop Rel Res* 1993;293:55-60.
- 28- Gil-Albarova J, de Pablos J, Franzeb M, Cañadell J. Delayed distraction in bone lengthening. Improved healing in lambs *Acta Orthop Scand* 1992;6:604- 6.
- 29- White SH, and Kenwright J. The timing of distraction of an osteotomy. *J Bone Joint Surg* 1990;72:356-361.
- 30- Cope JB, Samchukov ML, Cherkashin AM. İçinde Samchukov ML, Cope JB, Cherkashin AM, editors. *Craniofacial Distraction Osteogenesis. Historical Development and Evolution of Craniofacial Distraksiyon Osteogenesis.* ABD, Missouri: Mosby, Inc; 2001, pp. 3-18.
- 31- Ilizarov GA. The principles of the Ilizarov method. *Bulletin of the Hospital For Joint Diseases Orthopaedic Institute* 1988;48:1-12.
- 32- Al Ruhaimi KA. Comparison of different distraction rates in the mandible: An experimental investigation. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001;30:220-26.
- 33- Ilizarov G.A. Clinical application at the tension-stress effect for limb lengthening. *Clin Orthop* 1990;250:8-17.
- 34- Tavakoli K, Stewart KJ, Poole MD. Distraksiyon osteogenesis in craniofacial surgery; A review. *Ann Plast Surg* 1998;40:88-99.
- 35- Windhager R, Tsuboyama T, Siegl H, Groszschmidt K, Seidl G, Schneider B. Effect of bone cylinder length on distraction osteogenesis in the rabbit tibia. *J Orthop Res* 1995;13:620-628
- 36- Tajana GF, Morandi M, Zembo MM. The structure and development of osteogenic repair tissue according to Ilizarov technique in man: Characterization of extracellular matrix. *Orthop* 1989;12:515-523.

- 37- Ilizarov GA. The tension-stress effect on the genesis and growth of tissues: Part I. The influence of stability of fixation and soft-tissue preservation. *Clinical Orthopaedics and Related Research* 1989;238:249-54.
- 38- Lester CW. Tissue replacement after subperichondrial resection of costal cartilage: Two case reports. *Plast Reconstr Surg* 1959;23:49–54.
- 39- Maor G, Von Der Mark K, Reddi H, et al. Acceleration of cartilage and bone differentiation on collagenous substrata. *Collagen Rel Res* 1987;7:351-370.
- 40- Junquera LC, Carneiro J, Kelley RO. *Temel Histoloji (Çev: Aytekin Y, Solakoğlu S, Ahıskalı B)* s.124-131, Barış Kitabevi, İstanbul, 1995.
- 41- Riddle WE. Healing of articular cartilage in the horse. *J Am Vet Med Assoc* 1970;157:1471-1479.
- 42- Desjardins MR, Hurtig MB. Cartilage healing:A review with emphasis on the equine model. *Can Vet J* 1990; August, Volume 31.
- 43- Lester CW. Tissue replacement after subperichondrial resection of costal cartilage: Two case reports. *Plast Reconstr Surg* 1959;23:49-54.
- 44- Ohlsen L, Vedung S. Reconstructing the antihelix of protruding ears by perichondrioplasty: a modified technique. *Plast Reconstr Surg* 1980;65:753-762.
- 45- Skoog T, Ohlsen L, Sohn SA. Perichondrial potential for cartilagenous regeneration. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1972;6:123-125.
- 46- Hartig GK, Esclamado RM, Telian SA. Comparison of the chondrogenic potential of free and vascularized perichondrium in the airway. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994;103:9-15.
- 47-Ohlsen L. Cartilage formation from free perichondrial grafts: an experimental study in rabbits. *Br J Plast Reconstr Surg* 1976;29:262-267.
- 48- Ritsila V, Poussa M, Rubak J, et al. Periosteal and perichondrial grafts in reconstruction of joint surfaces. *Acta Orthop Scand* 1981;52:447.
- 49- Leeson TS, Leeson CR. *Histology*. pp.137-161, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1981.
- 50- Stevens A, Lowe J. *Histology*. pp.42-56, Gower Medical Publishers, London,1992.

- 51- Mustafa Kürklü, Periferik Sinir Defektlerinin Tedavisinde; Primer Tamir, Distraksiyon ve Greftleme Yöntemlerinin Karşılaştırılması. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanlık Tezi, Ankara, 2003.
- 52- Markus Kroeber, Frank Unglaub, Thorsten Guehring, Andreas Nerlich, Tamer Hadi, Jeffrey Lotz, Claus Carstens. Effects of Controlled Dynamic Disc Distraction on Degenerated Intervertebral Discs: An in Vivo Study on the Rabbit Lumbar Spine Model. *Spine* 2005;30:181-187.
- 53- Molina F, Ortiz Monasterio F, Aguilar M, Barrere J. Maxillary distraction: aesthetic and functional benefits in cleft lip-palat and prognathic patients during mixed dentition. *Plast Reconstr Surg* 1998;4:951-963.
- 54- Kessler P, Wiltfang J, Schultze-Mosgau S, Hirschfelder U, Neukam FW. Distraction osteogenesis of the maxilla and midface using a subcutaneous device: report of four cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2001;39:13-21.
- 55- Chin M, Toth BA. Le Fort III advancement with gradual distraction using internal devices. *Plast Reconstr Surg* 1997;100:819-830.
- 56- Kashiwa K, Koyayashi S, Nohara T, Yasuoka T, Hoyosa Y, Fujiwara H, Honda T, Kimura H. Efficacy of distraction osteogenesis for mandibular reconstruction in Previously Irradiated areas: Clinical Experiences. *J Craniofac Surg* 2008 Nov;19(6): 1571-6.
- 57- Price DL, Moore EJ, Friedman O, Garces YI, Kee AY, Furutani KM. Effect of radiation on segmental distraction osteogenesis in rabbits. *Arch Facial Plast Surg* 2008 May-Jun;10(3): 159-63.
- 58- Gonzalez-Garcia R, Naval-Gias L, Rodriguez-Campo FJ. *J Oral Maxillofac Surg* 2009 Jul;67(7): 1573-4

8. EKLER

8.1. Ek 1

Distraktörlerin temin edilmesi sırasında herhangi bir kurum ya da kuruluştan yardım alınmamıştır.