



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

**SIÇAN MODELİNDE, HYALURONİK ASİDİN YARIK DAMAK
OPERASYONU SONRASI MAKSİLLER KEMİK GELİŞİMİ ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. Zeynep Gül GÖKMEN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2012



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

**SIÇAN MODELİNDE, HYALURONİK ASİDİN YARIK DAMAK
OPERASYONU SONRASI MAKSİLLER KEMİK GELİŞİMİ ÜZERİNE
ETKİSİ**

Dr. Zeynep Gül GÖKMEN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Güzin Yeşim ÖZGENEL

BURSA – 2012

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
I.Yarık Damak.....	2
I.A. İnsidans.....	2
I.B. Etiyolojisi.....	2
I.C. Embriyolojisi.....	3
I.D. Sınıflandırılması.....	4
I.E. Cerrahisi.....	6
I.F. Yarık damak cerrahisinde komplikasyonlar.....	9
II.Hyaluronik Asit.....	10
II.A. Hyaluronik asidin fizikokimyasal özellikleri.....	11
II.B. Eksojen uygulanan hyaluronik asidin yara iyileşmesi üzerine etkisi.....	11
II.C. Yara iyileşme sürecinde hyaluronik asidin rolü.....	12
II.C.a. Granülasyon dokusu oluşumu.....	12
II.C.b. Enflamatuvar cevabın düzenlenmesi.....	12
II.C.c. Reepitelizasyon.....	12
Gereç ve Yöntem.....	14
Bulgular.....	19
Tartışma ve Sonuç.....	22
Kaynaklar.....	28
Teşekkür.....	32
Özgeçmiş.....	33

ÖZET

Yarık damak hastalarında, yarık damak korreksiyon cerrahisi sonrası, sıklıkla maksiller kemik gelişiminin olumsuz yönde etkilendiği gösterilmiştir. Bunun sebebi de cerrahi sonrası yara iyileşmesinin kaçınılmaz bir sonucu olarak gelişen sert skar dokusunun kontraksiyonudur. Bu çalışmada, skar dokusunu önleyici etkisi nedeniyle gerek klinik gerek deneysel çalışmalarda kullanılmakta olan hyaluronik asidin, yarık damak cerrahisi uygulanan sıçanlarda maksiller kemik gelişimi üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı. Kırk sekiz adet Wistar Albino cinsi dişi sıçan damağında orta hatta insizyon yapıp bilateral mukoperiosteal flepler disseke edildi. Sıçanlar rastgele iki ana gruba ayrıldı: grup A'da (kontrol grubu, n=24) fleplerin altına herhangi bir enjeksiyon yapılmazken, grup B'de (çalışma grubu, n=24), cerrahi sırasında ve cerrahiden sonra bir hafta ara ile iki haftalık süre zarfında, her bir flep altına 0,1 cc toplamda 0,2 cc hyaluronik asit enjeksiyonu yapıldı. Her ana grup rastgele olacak şekilde iki alt gruba (n=12) ayrıldı. Maksiller gelişim histolojik olarak; epitelizasyon, granülasyon dokusu, hücre içeriği, kollajen oluşumu ve vaskülarizasyona bakılarak 3. ve 12. haftada değerlendirildi. Operasyon öncesi ve operasyon sonrası 12. haftada maksiller gelişim makroskopik olarak ikinci molar dişler arasındaki mesafe karşılaştırılarak değerlendirildi. Bu çalışmanın sonucunda; hyaluronik asidin damakta disseke edilen mukoperiosteal flepler altına uygulanmasının, histolojik ve makroskopik olarak maksiller gelişim üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: Hyaluronik asit, maksiller gelişim, yarık damak.

SUMMARY

Effects of Hyaluronic Acid After the Cleft Palate Operation on the Growth of Maxilla in a Rat Model

Cleft palate patients often show impaired growth and development of the maxillary bone and dentition after cleft palate operation. The cause of this growth disturbance after cleft palate repair is the contraction of the rigid scar tissue which is inevitable result of the wound healing process. The aim of this experimental study is to investigate the effect of hyaluronic acid which is commonly used in experimental and clinical studies because of its' effect on prevention of scar formation. Following midline mucosal incision of 48 female Wistar Albino rats' hard palate, bilateral mucoperiosteal flaps were dissected. Then, the rats were randomly divided into two groups: group A (control group, n=24) and group B (treatment group, n=24). In group A, no injection was done underneath the flaps, whereas in group B, hyaluronic acid (0,2 cc) was injected underneath the mucoperiosteal flaps twice at 7 days intervals. Each group was randomly divided into two sub-study groups (n=12). Histologically, growth of maxilla was assessed in terms of epithelization, granulation tissue, cell density, collagenization, vascularization on 3 and 12 weeks. Preoperatively and 12 weeks postoperatively, growth of maxilla was assessed macroscopically by measuring the distance between the cheek-side cusps of the second molar. As a result of this study, it was observed that the injection of hyaluronic acid underneath the mucoperiosteal flaps has no significant effect on the growth of maxilla.

Key words: Cleft palate, growth of maxilla, hyaluronic acid.

GİRİŞ

Dudak ve/veya damak yarıkları, kraniofasiyal anomaliler içerisinde sıklıkla görülen anomalilerdendir (1). Dudak ve/veya damak yarıklı çocuklarda sıklıkla saptanan bulgu, orta yüz gelişiminde geriliktir. Maksiller retrognatizm ile kombine olarak üst kesici dişlerin retroklinasyonu, tedavi problemlerinin başında yer alır (2). Diğer bir problem de maksillada horizontal yöndeki daralmadır. Maksiller gelişimde görülen bu her iki yöndeki geriliğin sebebinin, dudak ve/veya damak yarığı onarımı sırasında uygulanan cerrahi girişimlerden kaynaklandığını savunan pek çok araştırmacı mevcuttur (3-5).

Son yıllarda hyaluronik asit (HA), skar dokusunu önleyici etkisi nedeniyle gerek klinik gerek deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır. HA, yumuşak bağ dokusunun ekstrasellüler matriksinde ve insanda sinoviyal sıvılarda bol miktarda bulunan, doğrusal tek zincirli glikozaminoglikan polimeridir. HA, yarada skar ve fibrozis oluşumu yerine rejenerasyonun hakim olduğu bir iyileşme sağlar. Ancak bu etki, kullanılan HA preparatının molekül ağırlığı ve konsantrasyonu ile değişkenlik gösterir. Düşük konsantrasyonda ve düşük molekül ağırlığında HA'in granulosit fonksiyonu üzerine stimüle edici etkisi olduğu ve tersine yüksek konsantrasyonda ve yüksek molekül ağırlığında HA'in granulositlerin fagositoz ve kemotaksisi üzerine inhibe edici etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaların sonucunda yüksek konsantrasyonda ve yüksek molekül ağırlığında HA'in skar oluşumunu azalttığı belirtilmiştir. Dolayısıyla bizim çalışmamızda, yüksek konsantrasyonda ve yüksek molekül ağırlığında (10^6 dalton ve 15 mg/ml) HA (Orthovisc, Biomeks ilaç firması) kullanılmıştır.

I.Yarık Damak

I.A. Yarık Damak İnsidansı

Dudak ve/veya damak yarıklarını içeren orofasiyal yarıklar, en sık rastlanan kraniofasiyal anomalilerdir (1). Bu deformitelerin %33'ünü tek taraflı dudak ve/veya damak yarığı oluşturur (6).

Dudak ve/veya damak yarığı insidansı ile ilgili çok sayıda epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Bunların raporlarına göre etnik ve ırksal varyasyonlar oldukça geniştir. Asya populasyonu için yüksek insidans bildirilmiş olup (her 1000 Asyalı için 3,2), beyaz ırkta orta seviyede (1,4) görüldüğü ve en az da siyah Afrika populasyonunda rastlandığı (0,43) rapor edilmiştir (7-9).

Tek başına dudak yarığı veya damak yarığı insidansı, dudak-damak yarığının birlikte görüldüğü olgulara göre daha az rapor edilmiştir. Erkeklerde dudak ve/veya damak yarığı veya yalnızca dudak yarığı, kadınlara göre daha sık rastlanırken, izole damak yarığı kadınlarda daha fazla görülmüştür. En sık görülen yarık uvula yarığı veya bifid uvula olup yaklaşık % 2'lik insidansa sahiptir (7-9).

I.B. Yarık Damak Etyolojisi

Dudak ve/veya damak yarığı etiolojisinde, hem çevresel hem de genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bazı araştırmacılar tarafından multifaktöriyel eşik modeli ileri sürülmüştür. Bu modele göre herhangi bir karakteristik özelliğe olan genetik yatkınlık çeşitli genlerce kontrol edilmektedir ve malformasyonun oluşum eşiği hem genetik hem de çevresel faktörlerden etkilenmektedir. Örneğin yarık damak oluşumunda damak uzantılarının horizontal düzlemde karşılıklı ilerlemesini etkileyen dilin direnci, kafa kemiklerinin büyümesi ile mesafenin artışı, damak uzantılarının yatay pozisyona ulaşma zamanları gibi faktörler genetik ve çevresel faktörlerin etkisi altındadır. Malformasyonun şiddeti arttıkça tekrarlama riski artmakta ve diğer kardeşlerde görülme insidansı da artmaktadır (10,11).

Dudak ve/veya damak yarıklarında etkinliği tam olarak ispatlanmış bir gen, bugüne kadar bulunamamıştır. Araştırmalar, 4. ve 6. kromozomda yer alan genler üzerinde yoğunlaşmakla beraber kesin sonuca ulaşamamıştır

(12). Yapılan çalışmalarla, 2. kromozomun kısa kolundaki p13 bandında bir lokusun bu konuda rol oynadığına dair önemli sonuçlara ulaşılmıştır (10).

Annenin gebelik sırasında sigara, alkol ve uyuşturucu kullanımı, bu esnada geçirilen ateşli enfeksiyonlar, A vitamini fazlalığı veya eksikliği, fenitoin, steroid, antibiyotik kullanımı ve annedeki diabet hastalığı gibi çevresel faktörlerin ve teratojenlerin dudak ve/veya damak yarığı oluşumunda katkıları olduğu gösterilmiştir (13-19).

Son yıllarda folik asidin dudak ve/veya damak yarığı oluşumu üzerindeki etkileri saptanmıştır. Hamilelik öncesi 2 ay ve hamileliğin ilk 3 ayı boyunca, günde 0,4 mg folik asit veya folik asit içeren multivitamin preparatları alan annelerin çocuklarında orofasial yarıkların görölme riskinin %25-50 oranında azaldığı gösterilmiştir (20).

I.C. Yarık Damak Embriyolojisi

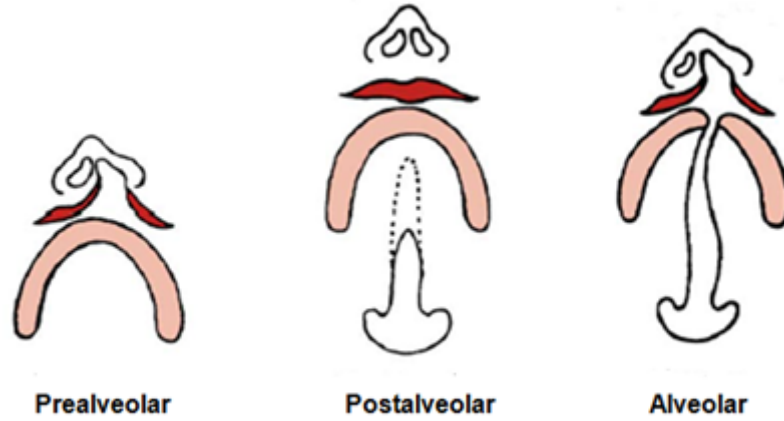
Damakta primer veya sekonder yarık oluşumu, embriyolojik hayatta maksiller kemik parçalarının birleşmesi sırasındaki bir eksiklikten kaynaklanır ve epitelyum birleşirken mezenşimal hücreler epiteliyal membranlara doğru penetre olur. Damak gelişimi 5.haftanın sonunda başlar, ancak 12. haftaya kadar gelişmesini tamamlamaz. Damak gelişiminin en kritik dönemi 6. haftanın sonundan 9. haftanın başlangıcına kadar olan süredir (21). Beşinci haftada iki parça olan mandibula birleşir. Mandibuler ve maksiller çıkıntılar birleşip ağız köşesini oluşturur. Bu dönemde birleşme olmazsa transvers yüz yarığı meydana gelir. Altıncı haftada sağ-sol maksiller ve lateral nazal çıkıntıları ile medial nazal çıkıntının birleşmesi sonucunda primer damak meydana gelir. Burun tabanı bölgesinde primer damak parçaları birleşirken aşağı ve öne doğru hareket ederler. Bu esnada herhangi bir teratojenik etki, dudakta veya alveoler kemikte yarığa neden olur. Oluşan dudak yarıkları vermilion sınırında küçük bir çentikten tek veya çift tarafta komple dudak ve alveoler kemik yarıklarına kadar çeşitli derecelerde olabilir.

Altıncı haftada maksiller çıkıntılarının iç yan kısımlarından oluşan median palatal çıkıntılar horizontal konuma dönmüşlerdir. Sekizinci haftada bu çıkıntılar burun septumu ile orta çizgide birleşerek sekonder damağı meydana getirirler. Bu birleşim olmazsa unilateral veya bilateral sekonder

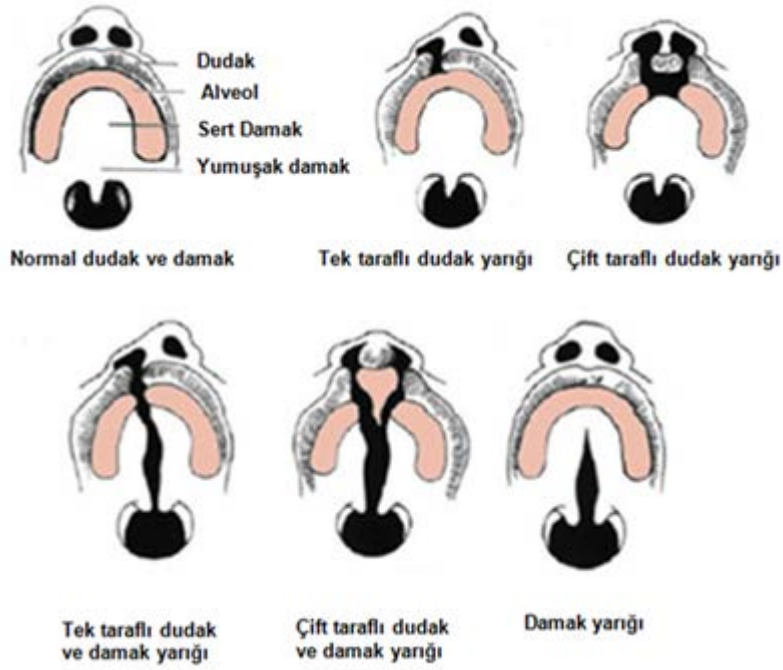
damak yarıkları meydana gelir. Daha sonra primer ve sekonder damak birleşip yumuşak damak oluşumunu tamamlar (22). Sekonder damağın kapanması sırasında, insiziv forameninden başlayarak posteriora doğru uzanırken oluşacak herhangi bir etki, uvulanın veya yumuşak damağın hafif yarıklarından tam yumuşak ve sert damak yarıklarına kadar çeşitli deformitelere neden olabilir. Primer damak yarıkları ile sekonder damak yarıklarının dereceleri arasında da doğrusal orantı olduğu rapor edilmiştir (23,24).

I.D. Yarık Damak Sınıflandırılması

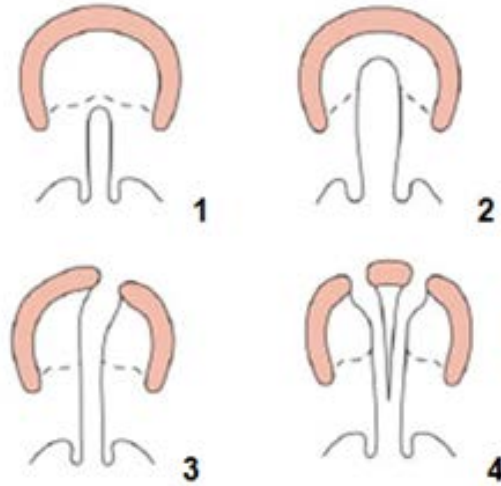
Dudak ve/veya damak yarıklarının oldukça heterojen bir deformite grubuna sahip olması nedeniyle sınıflandırılması, tanımlanmasını kolaylaştırmak açısından önemlidir. Bu nedenle pek çok araştırmacı kendi sınıflama yöntemini tanımlamış olmasına rağmen pratikte en sık kullanılan sınıflandırmalar; Davies ve Ritchie'nin, Sadler'in, Veau'nun, Kernahan ve Stark'ın sınıflandırmalarıdır (24,25). Bu sınıflandırmalar aşağıdaki şekillerde kısaca açıklanmıştır (Şekil 1-4).



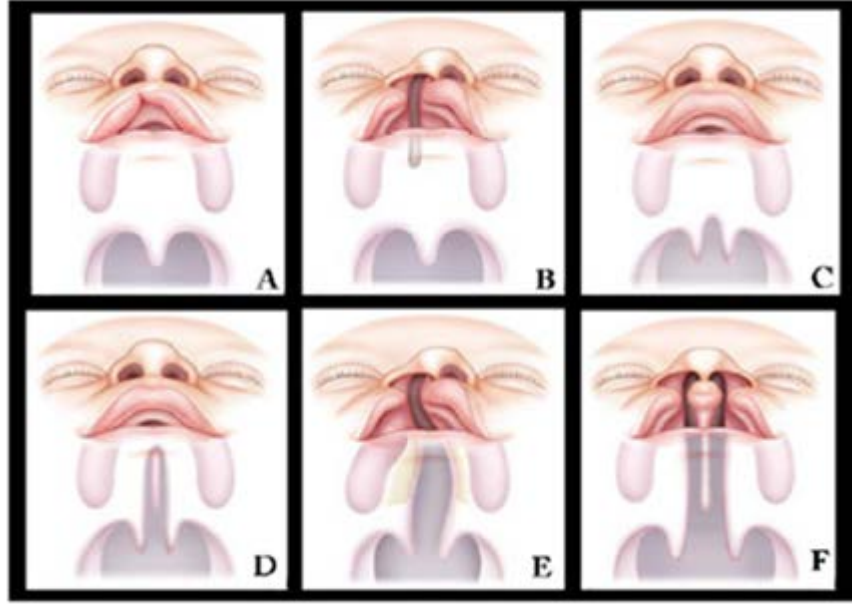
Şekil-1: Davies ve Ritchie'nin sınıflandırması.



Şekil-2: Sadler'in sınıflandırması.



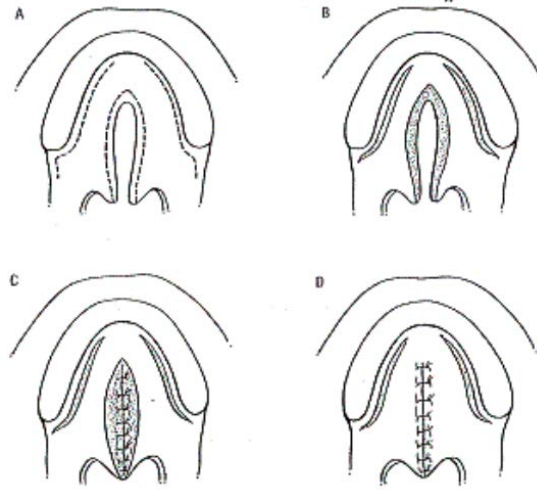
Şekil-3: Veau'nun sınıflandırması; **Tip 1:** yumuşak damak ve uvula yarığı, **Tip 2:** yumuşak damak, sert damak, uvula yarığı (yarık insiziv foramenin önüne geçmez), **Tip 3:** tek taraflı tam dudak, alveol, sert damak, yumuşak damak ve uvula yarığı, **Tip 4:** çift taraflı tam dudak, alveol, sert damak, yumuşak damak ve uvula yarığı.



Şekil-4: Kernahan ve Stark'ın sınıflandırması: **A:** Tam olmayan dudak yarığı, **B:** Tam dudak yarığı, **C:** Tam olmayan damak yarığı, **D:** Tam damak yarığı, **E:** Tek taraflı tam dudak ve/veya damak yarığı, **F:** Çift taraflı tam dudak ve/veya damak yarığı.

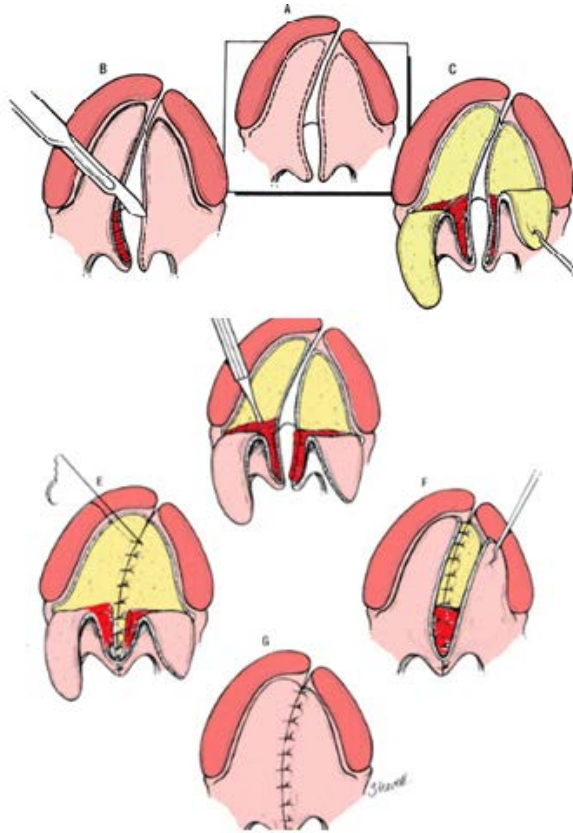
I.E. Yarık Damak Cerrahisi

Çeşitli cerrahi teknikler; göreceli olumlu ve olumsuz yönleriyle birlikte tüm dünyada kullanılmaktadır. Güncel olarak kullanılan en yaygın palatoplasti teknikleri; Von Langenbeck tekniği, Bardach iki flepli palatoplasti, Veau-Wardill-Kilner tekniği ve Furlow palatoplastidir (26-33). Von Langenbeck tekniği; sert ve yumuşak damaktaki yarık kenarlarının lateralden yapılan uzun gevşetici insizyonlarla orta hatta birleştirilmesi ve sert damaktan büyük mukoperiosteal fleplerin kaldırılmasını içerir. Levator kasları, anormal kemik tutunma bölgelerinden tamamen ayrılır ve yumuşak damak kasları orta hatta onarılır (Şekil-5) (26).



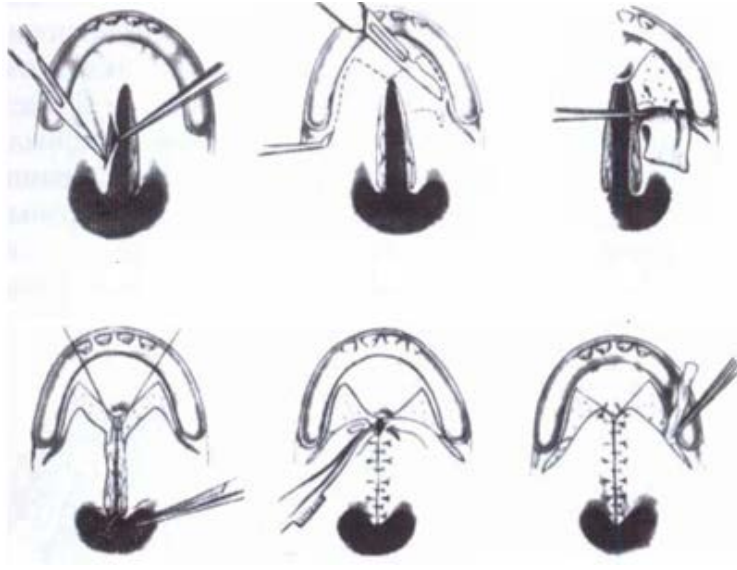
Şekil-5: Von Langenbeck tekniği.

Bardach iki flepli palatoplasti; sabitlenmiş ve pushback olmadan anterior ve posterior olarak kapatılmış iki, geniş, tam kalınlıkta sert damak flepini kullanır (Şekil-6) (27).



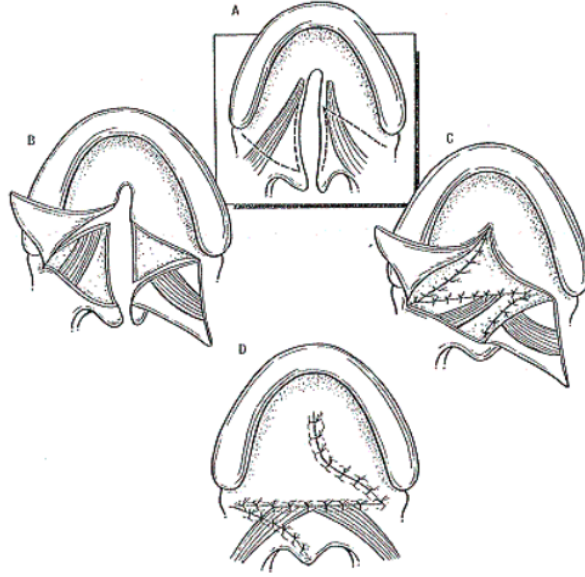
Şekil-6: Bardach iki flepli palatoplasti.

Veau-Wardill-Kilner ameliyatı, primer palatoplasti sırasında damağı anteroposterior planda uzatmak için özel olarak tasarlanmış, sert damağın mukoperiostunun v-y ilerletilmesidir. V-Y ilerletmenin bir sonucu olarak fleplerin ilerletildiğı bölgede çıplak membranöz kemik açıkta bırakılır. Bu alanlar yaklaşık 2 hafta içinde granüle ve epitelize olur. Ancak, geride fibröz skar alanları kalır ve bu durum daha sonra maksiler büyüme bozukluklarına neden olabilir (Şekil-7) (28, 29).



Şekil-7: Veau-Wardill-Kilner tekniğı.

Furlow tekniğı, biri oral mukozada diğeri ters yerleşimle nazal mukozada olmak üzere yumuşak damakta yapılan iki z-plasti içerir. Bir taraftaki levator kası posterior bazlı oral mukozal z-plasti flebine, karşı taraf levator kası ise posterior bazlı nazal mukozal z-plasti flebine dahil edilir (Şekil-8). Furlow tekniğinin amacı; levator kasının yeniden düzenlenmesi ve bir miktar palatal uzamayı sağlamaktır. Sert damak yarıkları için, genellikle Von Langenbeck tekniğı ile birlikte kullanılır. Bu yöntemin kullanımı geniş yarıklarda zor olsa da, yarıklar dar ise veya submuköz yarıklar mevcutsa kullanılabilirliği artar (30-32).



Şekil-8: Furlow palatoplasti.

I.F. Yarıık Damak Cerrahisinde Komplikasyonlar

Yarıık damak deformitelerinin tedavisinde bazı komplikasyonlar bildirilmiştir. Bu komplikasyonlar titiz bir çalışma ve doğru uygulama tekniğiyle en aza indirgense bile, hastalara yaşamları boyunca birkaç defa revizyon gerekmektedir. Mackay ve ark. (33), 1999 yılında yaptıkları bir çalışmada 374 opere yarıık damaklı hastanın 3,3 oranında rekonstrüktif ve 1,2 oranında otolaringolojik operasyonlara maruz kaldığını bulmuşlardır. Cohen ve ark. (34); 14 yaş üzeri 67 dudak ve damak yarııkı hastayı incelemiş; tek taraflı dudak ve damak yarııkı hastaların 6,12 oranında, çift taraflı dudak ve damak yarııkı hastaların ortalama 8,04 oranında revizyon operasyonu geçirdiğini bulmuşlardır.

Palatoplasti sonrasında oluşan en yaygın komplikasyonlar; kalıcı oral-nazal fistüller şeklinde görülen yara açılmaları, hipernazal konuşma ve orta yüz gelişim sınırlanması ile kendini gösteren hareketsiz damaklardır. Dokuların kötü kullanımı, gerilim altında yara kapatılması, gereğinden fazla bir sürede yerinde bırakılmış sutureler nedeniyle skar oluşumu gözlenebilir (35). Yara ayrılması ve fistül oluşumuna neden olan öğeler arasında; yarıgın geniş olması, palatal fleplerin uygunsuz konumlandırılması ve insizyonların

gerilim altında kapatılması gibi teknik hatalar, operasyon sonrası ağız bakımının kötü olması ve beslenmeye dikkat edilmemesi gibi faktörler yer alır (35).

Yarık damak tedavisinin başka bir ortak sonucu ise, orta yüzde görülen gelişim yetersizliğidir. Bunun sebebi de; cerrahi sonrası yara iyileşmesinin kaçınılmaz bir sonucu olarak gelişen sert skar dokusunun kontraksiyonudur. Yapılan çalışmalar, damakta yara iyileşmesinin kemiğe yapışık sert skar dokusu oluşumu ile sonuçlandığı göstermiştir (36-38). Orta yüz gelişim yetersizliği, sınıf III iskeletsel ve dental maloklüzyon şeklinde kendini gösterir. Bunu önlemek için; iskeletsel olgunlaşma döneminde ortodontik tedavi ile birlikte ortognatik cerrahi girişim uygulanır, böylece normal bir oklüzyon ve yüz şekli sağlanır.

II.Hyaluronik Asit

HA, glukuronik asit, n-asetilglukozamin disakkaritlerinin lineer polimeridir. İlk olarak gözün vitröz cisminde keşfedilmiştir. Ancak ardından eklemlerin sinoviyal sıvısı ve deri gibi birçok vücut bölgesinde keşfedilmiştir. Vücuttaki birçok hücre; hücre sikluslarının belirli bir noktasında HA sentezleyebilme kapasitesine sahiptir. Bu durum, HA'in çeşitli temel biyolojik süreçlerde fonksiyonu olduğunu akla getirmektedir. HA'in doku onarım süreçleri ile ilişkili olduğu genel olarak kabul edilmektedir. Bu ilişkiye dair bulgular birçok kaynaktan gelmektedir (39-47). Kendine özgü hidroskopik ve viskoelastik özellikleri nedeniyle HA hücrelerin ekstrasellüler matriks (ECM) komponentleri ile etkileşerek mikro ve makro çevreyi değiştirirler (39-47).

HA, eşsiz fizikokimyasal özellikleri ve daha önemlisi saf formunun immünojenitesinin olmaması nedeniyle özellikle göz ve eklem cerrahisinde yıllardır tıbbi uygulama alanı bulmuştur. Daha yakın bir zamanda doku onarım amaçlı yaralara eksojen HA uygulanması bildirilmiştir. HA içeren biyomateryaller de ortaya çıkmıştır (40).

II.A. Hyaluronik Asidin Fizikokimyasal Özellikleri

HA doğadaki en hidroskopik moleküllerden birisidir. Bu da biyolojik fonksiyonlarına katkıda bulunan esas özelliklerinden biridir. HA'in viskoelastisite, yer kaplayan ve kayganlaştırıcı özelliği gözde ve eklem sıvısında gereklidir. Fetüste embriyonik gelişim ve deride inflamasyon süreçleri sırasında artan HA'in seviyesi doku hidrasyonunun kontrolü için önemlidir. Bu ek olarak hücre proliferasyonu ve migrasyonu için önemlidir. HA, ECM'de hücre bağlanmasını zayıflatarak hücre migrasyonu ve bölünmesini kolaylaştıran geçici bir ayrılmaya olanak sağlar. HA'in visköz yapısı; hücre çevresinde viral ve bakteriyel pasajın geciktirilmesine yardım eder. Hyaluronik asit fizyolojik durumlarda tam olarak iyonizedir, hücre çevresindeki matriksde hücre sel sinyallerde önemli olan iyon akımına yardım eder. HA aynı zamanda serbest radikalleri tutmakta ve antioksidan olarak görev yapmaktadır, bu fonksiyonu güneş radyasyonuna karşı koruyucu olarak özellikle deri fizyolojisinde önemlidir. Enflamasyonda serbest radikal yakalama yoluyla düzenleyici bir etkisi de mevcuttur. Ayrıca yine enflamasyonda doku yıkan enzimleri ortamdaki uzaklaştırarak koruyucu etki oluşturur (40-47).

II.B. Eksojen Uygulanan Hyaluronik Asidin Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi

Pek çok çalışma HA'in yara iyileşmesi üzerine pozitif etkisinin olduğunu göstermiştir. Hayvan deneylerinde yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir. Korneada eksojen uygulamasının iyileşmeyi hızlandırdığı bildirilmiştir (45-47). İnsan amniotik sıvısında 2. trimesterde HA'in ve hyaluronik asit stimüle edici aktivatörün yüksek olması bu dönemde yapılan fetal uygulamaların skarsız iyileştiğini göstermiştir (39). HA'in tendon onarımı sonrasında oluşan yapışıklıkları önlemede etkili olduğu, venöz ülser gibi kronik yaralarda uygulanmasının iyileşmeyi uyardığı gösterilmiştir (48,49). Birçok kronik yarada, kronik doku hasarının serbest O² radikalleri ve matriks yıkan enzimler nedeniyle uzayan enflamasyonun bir sonucu olduğu kabul edilmektedir (45-47). HA'in doku onarımındaki fonksiyonunun kompleks olduğu ve birçok özelliğinden herhangi birine spesifik olarak

bağlanamayacağı açıktır. Ancak kimyasal ve biyolojik çalışmaların sonuçlarına bakıldığında yara iyileşmesinin birçok evresinde HA'in mekanik rolü olduğu ileri sürülebilir (40-46).

II.C. Yara İyileşme Sürecinde Hyaluronik Asidin Rolü

Yara iyileşmesi birbirini izleyen süreçlerden oluşur. Bunlar enflamasyon, granülasyon dokusu oluşumu, epitelizasyonun tamamlanması ve yeniden şekillenmedir. HA'in hücrel fonksiyonlar üzerine bilinen etkileri; granulosit, makrofaj ve periferik lenfositlerin göçünde azalma, makrofajların ve granulositlerin fagositik aktivitesinde azalma, periferik lenfositlerin transformasyonunda ve prostoglandin salınımında azalmadır.

II.C.a. Granülasyon Dokusu Oluşumu

Granülasyon doku matriksi hyaluronik asidden zengindir. HA granülasyon dokusu oluşumu için gerekli olan çeşitli hücre fonksiyonlarına katkıda bulunabilir, hücre migrasyonunu kolaylaştırır. Ayrıca enflamasyonun başlaması da granülasyon dokusu için önemlidir (45-47).

II.C.b. Enflamatuar Cevabın Düzenlenmesi

Enflamasyon granülasyon doku oluşumunun ayrılmaz bir parçası olsa da normal doku onarımının yürüyebilmesi için enflamasyonun hafifletilmesi ya da düzenlenmesi gerekir. Oluşan ilk granülasyon dokusu son derece enflamatuardır ve yıkıcı enzimlerle düzenlenen aşırı bir doku değişimi vardır. Ayrıca reaktif O^2 metabolitleri de enflamatuar hücreler tarafından salınır. Granülasyon dokusunun stabilizasyonuna izin vermek için enflamasyonun hafifletilmesi gerekir. Enflamasyon-stimulasyon fonksiyonuna ek olarak HA'in enflamasyon düzenleyici fonksiyonu vardır. HA, hücreleri serbest radikal hasarına karşı korumaktadır. Büyük poli iyonik polimerlerin fizikokimyasal özelliği olarak serbest radikal yakalayıcı özelliği aracılığı ile bunu gerçekleştirebilmektedir. Serbest radikal yakalayıcı rolüne ek olarak enflamasyonun biyolojik maddeleriyle olan spesifik etkileşimleri nedeniyle HA enflamatuar aktivasyonda inhibe edici olarak görev yapmaktadır (39-43).

II.C.c. Reepitelizasyon

HA'in normal epidermide de önemli fonksiyonları vardır. Öncelikle bazal keratinositlerde ECM'in bir parçası olarak görev yapmaktadır. Serbest

radikal yakalama fonksiyonu ve keratinosit proliferasyonu ve migrasyonundaki rolü HA'in reepitelizasyon sürecinde de görev aldığını düşündürmektedir. Normal deride epidermisin bazal tabakasındaki keratinositlerde HA proliferasyonu olduğundan burada göreceli olarak yüksek miktarda bulunmaktadır. Derinin HA içeriği, topikal retinoik asit uygulaması ile artmaktadır. Retinoik asit, derideki UV hasarını azaltır ve yaşlanmanın etkilerini geri çevirir. HA'in serbest radikal yakalama özelliğinin güneş radyasyonuna karşı koruyucu olduğu ileri sürülmüştür (45-47). Epidermal HA normal epidermis fonksiyonu ve doku onarımında gerekli olan keratinosit proliferasyonunun kontrolünde de etkilidir. İyileşen yaralarda; yara kenarındaki bağ doku matriksinde ve yaraya göçen keratinositlerde HA izole edilebilmektedir (40-46).

Bütün bu çalışmalar göz önüne alınarak, yarık damak cerrahisi sonrası oluşan maksiller gelişim geriliğinin primer nedeni olarak skar sorumlu tutulduğu için, skarı azaltıp maksiller geriliği önleyebileceği düşünülen HA bu çalışmada kullanıldı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'nun 01.03.2011 tarihli ve 2011-03/04 no'lu kararı ile başlandı. Çalışmada 48 adet, 150 gr 1,5 aylık dişi Wistar Albino tipi sıçanlar kullanıldı. Denekler, 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık, % 65 +/- 5 nemde 21 +/- 3 C derece ısıda, standart sıçan yemi ile beslenerek takip edildi. Denekler bir haftalık gözlemi takiben sağlıklı olduklarına kanaat getirildikten sonra rastgele 2 ana gruba ayrıldı (n=24).

Grup A (kontrol grubu): damak orta hatta insizyon sonrası bilateral mukoperiosteal fleplerin cep şeklinde oluşturulması (n=24)

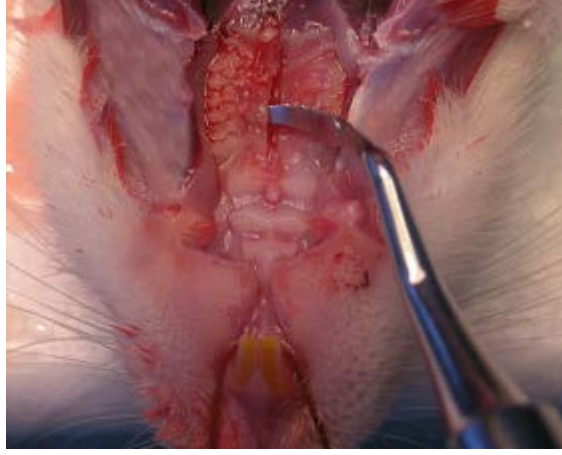
Grup B (çalışma grubu): damak orta hatta insizyon sonrası bilateral mukoperiosteal fleplerin cep şeklinde oluşturulması ve bu mukoperiosteal fleplerin altına HA enjeksiyonu (n=24)

Her bir grup kendi içinde incelenen haftalar temel alınarak ikişer alt gruba ayrıldı. Denekler 3. ve 12. haftada sakrifiye edilerek makroskopik ve histolojik inceleme yapıldı.

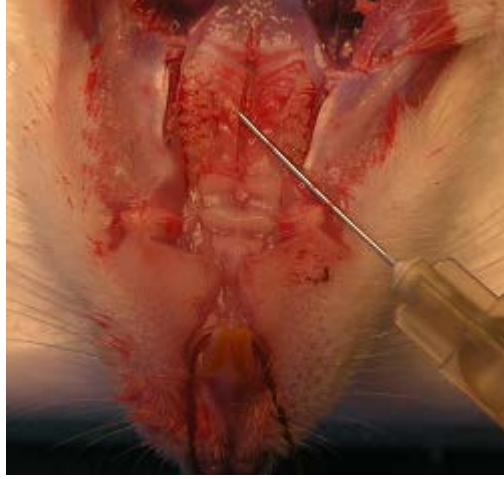
Anestezi için ketamine hidroklorür (Ketalar, Pfizer) 40 mg/kg dozda ve xylazine (Rompun, Bayer) 5 mg/kg dozda karıştırılarak intramusküler olarak uygulandı.

I.Cerrahi Teknik

Genel anesteziyi takiben denekler supin pozisyonunda yatırılıp ağız içi açılıp damağa ulaşıldı. Damak orta hattına, kemiğe kadar uzanan yaklaşık 3 mm uzunluğunda longitudinal insizyon yapıldı. Mukoperiosteum dişlere doğru 3 mm disseke edilip, bilateral submukoperiosteal cep şeklinde flepler oluşturuldu (Resim-1). Grup B deneklerinde; fleplerin altına, cerrahi sırasında ve cerrahiden sonra bir hafta ara ile iki haftalık süre zarfında, her bir flep altına 0,1 cc toplamda 0,2 cc HA enjeksiyonu yapıldı (Resim-2). Grup A deneklerinde fleplerin altına herhangi bir materyal uygulanmadı.



Resim-1: Mukoperiosteal fleplerin diseksiyonu.



Resim-2: Hyaluronik asit uygulaması.

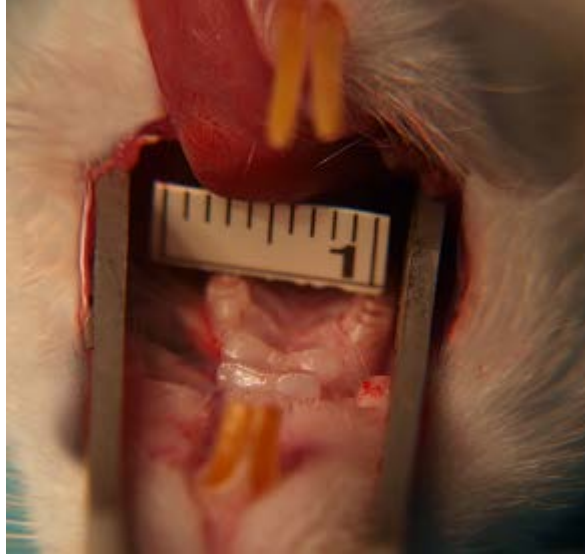
II.Hyaluronik Asidin Hazırlanması

Bu çalışmada, yüksek konsantrasyonda ve yüksek molekül ağırlığında (10^6 dalton ve 15 mg/ml) HA içeren Orthovisc (Biomeks, 2 ml) kullanıldı.

III.Deneysel Değerlendirme

III.A. Makroskopik Değerlendirme

Makroskopik olarak maksiller gelişim, operasyon öncesi ve operasyon sonrası 12. haftada ikinci molar dişler arasındaki uzaklığın ölçümüyle karşılaştırılarak değerlendirildi (Resim-3).



Resim-3: Maksiller ölçüm (ikinci molar dişler arası).

III.B. Histolojik Değerlendirme

Kırksekiz sıçanın yarısı 3. haftada, yarısı 12. haftada sakrifiye edildi. Damaklarının bütünlüğü bozulmadan alınıp önce % 10' luk formolda, daha sonra kemik doku için dekal solüsyonunda bekletildi. Parafin blokların oluşturulmasından sonra longitudinal 5 mikron kalınlığında seri kesitler alındı ve hematoksilen-eozin ile boyandı. Damak mukozasındaki histopatolojik değişiklikler aynı patolog tarafından dokuların hangi gruba ait oldukları bilinmeden x10 ve x40 büyütmeli ışık mikroskobu ile değerlendirildi. Daha önceki araştırmacıların tarif ettiği şekilde histolojik değerlendirme sayısal olarak yapıldı (Tablo-1) (50-52).

Tablo-1: Histolojik iyileşmenin sayısal evrelendirme tablosu.

Evre 0	Epitelizasyon	Yok-çok az
	Hücrel içerik	Yok-çok az (çoğu enflamatuar hücre)
	Granulasyon dokusu	Yok- seyrek olarak yara kenarında
	Kollajen oluşumu	Yok
	Vaskülarizasyon	Yok
Evre 1	Epitelizasyon	Az-orta derecede
	Hücrel içerik	Çok enflamatuar hücre, az fibroblast
	Granulasyon dokusu	Yaranın merkezinde az, kenarda kalın tabaka şeklinde
	Kollajen oluşumu	Az kollajen lifleri
	Vaskülarizasyon	Az kapiller
Evre 2	Epitelizasyon	Epitelizasyon tamamlanmış (ince tabaka)
	Hücrel içerik	Fibroblastlar artmış
	Granulasyon dokusu	Yaranın merkezinde
	Kollajen oluşumu	Kollajen oluşumu artmış
	Vaskülarizasyon	Orta derecede neovaskülarizasyon
Evre 3	Epitelizasyon	Kalın epitelial tabaka
	Hücrel içerik	Fibroblastlar baskın
	Granulasyon dokusu	Kalın tabaka
	Kollajen oluşumu	Orta derecede-yoğun kollajen oluşumu
	Vaskülarizasyon	Yoğun neovaskülarizasyon
Evre 4	Epitelizasyon	Kalın epitelial tabaka
	Hücrel içerik	Dermiste az sayıda fibroblast
	Granulasyon dokusu	Kalın tabaka
	Kollajen oluşumu	Yoğun, organize kollajen lifleri
	Vaskülarizasyon	İyi kapiller sistem

III.C. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Packages for the Social Sciences) kullanıldı. Her grup için maksiler ölçümler ve histolojik değerlendirme skorlarındaki değişiklikler Mann-Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi ile analiz edildi. İstatistiksel açıdan $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

I.Makroskopik Bulgular

Makroskopik bulgular Tablo-2 de özetlendi. Operasyon öncesi ikinci molar dişler arası uzaklık; grup A da (kontrol) 4,5 mm, grup B de (HA uygulanan grup) 4,5 mm bulundu. Yeniden oluşumun tamamlandığı operasyon sonrası 12. haftada ikinci molar dişler arası uzaklık; grup A'da 5 mm, grup B'de 5 mm bulundu. Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$) (Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis testleri).

Tablo-2: Maksiller gelişim değerlendirilmesi (mm).

	Grup A	Grup B	p değeri
Maksiller Gelişim			
Preop	4,5 (4-5)	4,5 (3,5-5)	> 0,05
Postop 12. Hafta	5 (4-5)	5 (4-6)	> 0,05

$p<0,05$ değeri anlamlı (Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis testleri).

II.Histolojik Bulgular

Damaklar alınan kesitlerde histolojik olarak; epitelizasyon, hücre içeriği, granülasyon dokusu, kollajen oluşumu ve vaskülarizasyona bakılarak değerlendirildi. Histolojik değerlendirme sayısal olarak puanlandırılıp, sonuçları tablo 3 de özetlendi. Epitelizasyon puanı; 3. haftada grup A da 0, grup B de 0, 12. haftada grup A da 4, grup B de 4 idi. Hücre içeriği puanı; 3. haftada grup A da 0, grup B de 0, 12. haftada grup A da 4, grup B de 4 idi. Granülasyon dokusu puanı; 3. haftada grup A da 0, grup B de 0, 12. haftada grup A da 4, grup B de 4 idi. Kollajen oluşumu puanı; 3. haftada grup A da 0, grup B de 0, 12. haftada grup A da 4, grup B de 4 idi. Vaskülarizasyon puanı; 3. haftada grup A da 0, grup B de 0, 12. haftada grup A da 4, grup B de 4 idi.

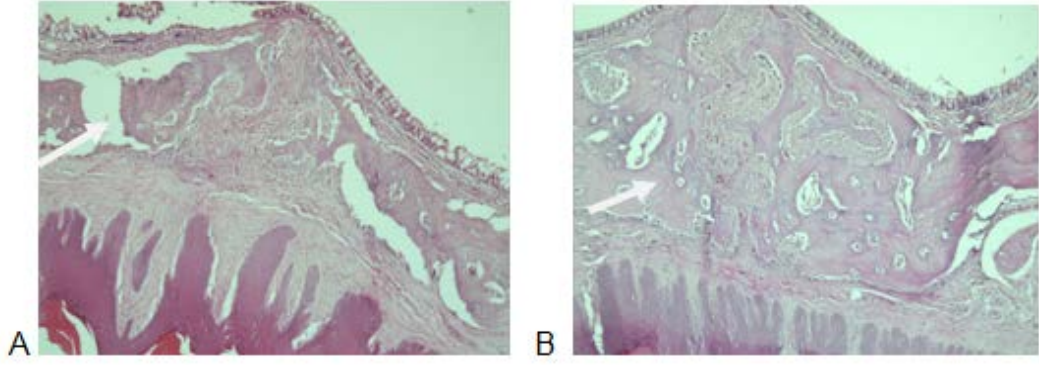
Gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$) (Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis testleri).

Tablo-3: Histolojik Değerlendirme.

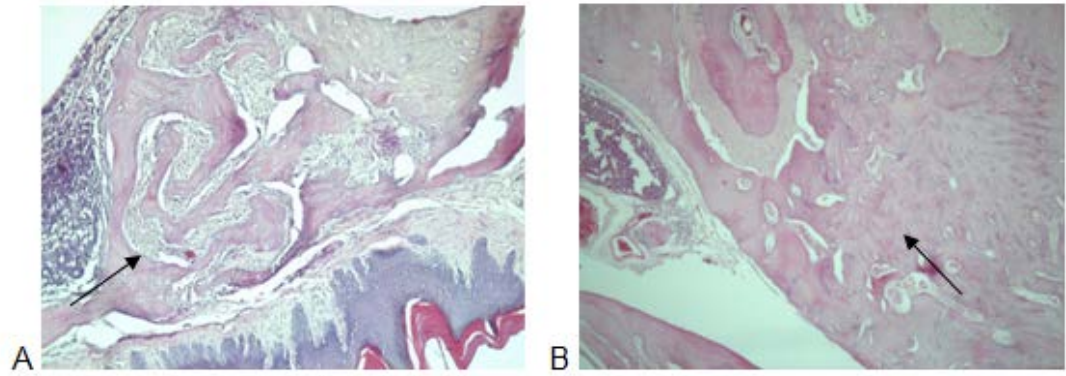
	Grup A	Grup B	p değeri
Epitelizasyon			
3. hafta	0 (0-1)	0 (0-1)	> 0,05
12. hafta	4 (3-4)	4 (4-4)	> 0,05
Hücre İçeriği			
3. hafta	0 (0-1)	0 (0-1)	> 0,05
12. hafta	4 (3-4)	4 (2-4)	> 0,05
Granülasyon Dokusu			
3. hafta	0 (0-2)	0 (0-1)	> 0,05
12. hafta	4 (3-4)	4 (2-4)	> 0,05
Kollajen Oluşumu			
3. hafta	0 (0-1)	0 (0-1)	> 0,05
12. hafta	4 (3-4)	4 (3-4)	> 0,05
Vaskülarizasyon			
3. hafta	0 (0-1)	0 (0-1)	> 0,05
12. hafta	4 (3-4)	4 (3-4)	> 0,05

$p < 0,05$ değeri anlamlı (Mann-Whitney U, Kruskal-Wallis testleri).

İstatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmemesine rağmen seçilen bazı preparatlarda çalışma grubu lehine anlamlı farklar izlendi. Üçüncü haftada grup B de (HA) grup A ya göre granülasyon dokusu oluşumunun tamamlandığı (Resim-4) , 12. haftada grup B de (HA), grup A ya göre kemik rejenerasyonun daha fazla olduğu görüldü (Resim-5).



Resim-4: Üçüncü haftada HA uygulanan grupta **(B)**, kontrol grubuna göre **(A)** granülasyon dokusu oluşumunun (beyaz ok) tamamlandığı görülmektedir (hematoksilen-eozin boyama x10).



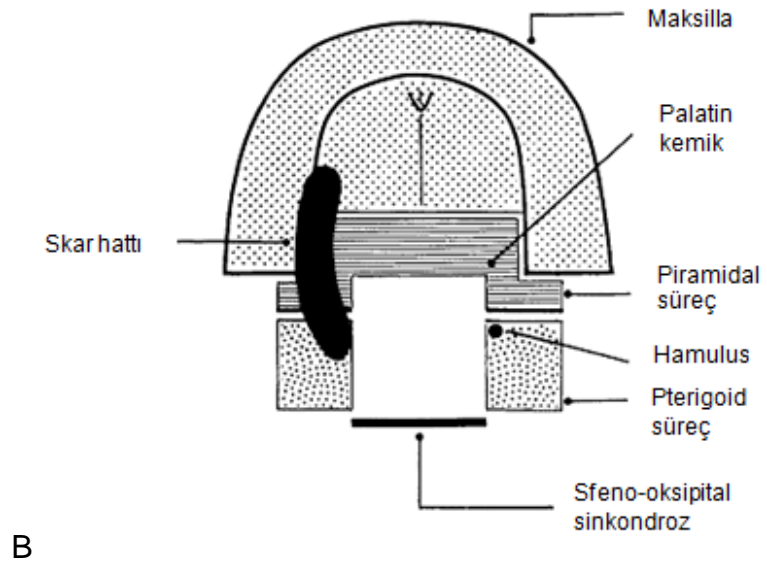
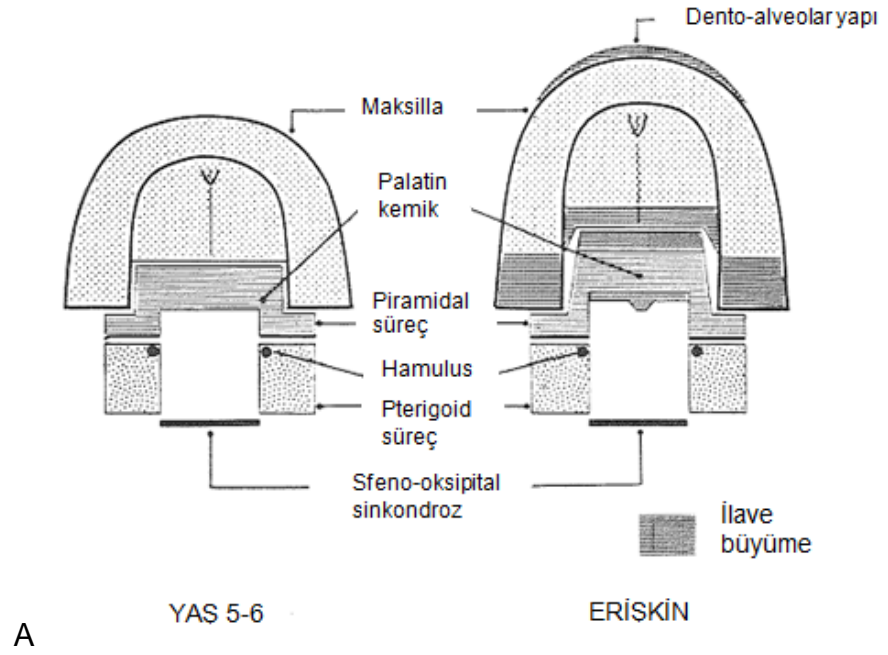
Resim-5: On ikinci haftada HA uygulanan grupta **(B)**, kontrol grubuna göre **(A)** kemik rejenerasyonunun (siyah ok) daha fazla olduğu görülmektedir (hematoksilen-eozin boyama x10).

TARTIŞMA VE SONUÇ

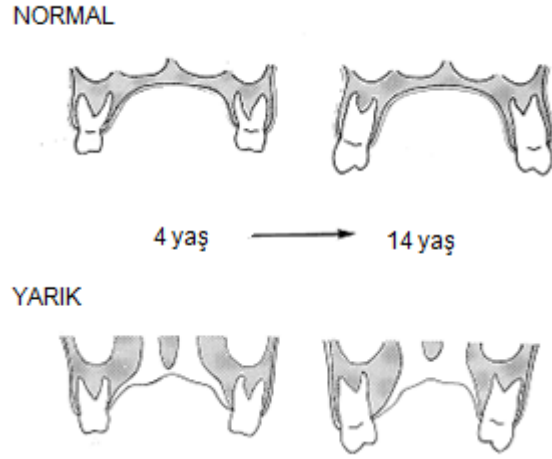
Özellikle erken embriyonik dönemde yüzün ve çenenin gelişimini etkileyen çok sayıda faktörlerin ve etkenlerin olduğu ve bunların birbirleriyle karmaşık bir etkileşim içinde oldukları görülmektedir. Yüz gelişimini esas etkileyen faktör genetik olmakla beraber gelişimsel ve çevresel faktörler de önemlidir. Ayrıca yarı damak cerrahisi de damak gelişimini olumsuz yönde etkileyen bir diğer faktördür. Sert ve yumuşak damak onarımlarının maksiller uzunluk, posterior yükseklik ve maksillanın öne doğru uzamasında inhibe edici etkiye sahip olduğunu belirtilmiştir (53).

Ross (3) 1970 tarihli çalışmasında, yarı damak cerrahi onarımı sonrasında maksiller gelişimin bozulduğu belirtmiştir. Cerrahinin maksillaya etkisi iki şekilde olur. Birincisi maksiller ankiloz olarak tanımlanmıştır. Orta yüzün öne doğru gelişmesi maksillanın uzaması ile sağlanır (Şekil-9). Cerrahi esnasında fleplere daha fazla serbestlik sağlamak için hamulus kırılabilir, mukoperiosteal flepler medial ve posteriora doğru yer değiştirebilir, gerekenden fazla yumuşak damağa doğru diseksiyon sonrası tensor veli palatini kasınının yönü değişebilir. Cerrahi sonrası devamlı ve aralıksız skar dokusu; maksilla, palatin kemik, sfenoidin pterigoid çıkıntısına yapışır. Bu kemiklerin ayrılmasına ve hareketine engel olup, maksiler ankiloz olarak tanımlanan duruma neden olur.

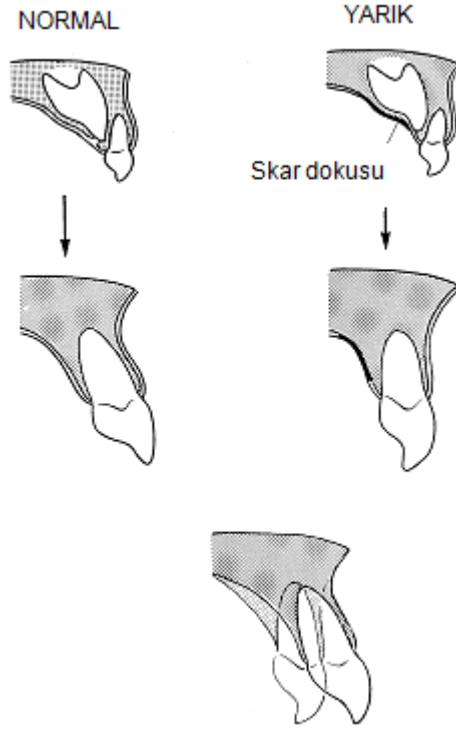
Cerrahinin maksillaya ikinci etkisi dentoalveoler gelişimi bozmasıdır. Palatoplasti tekniklerinin çoğunda flepler kaldırıldıktan sonra açıkta kalan alveole yakın kemik yapı hızlı bir şekilde skar dokusu ile örtülür. Bu dokunun kontraksiyonu maksiller segmentlerin mediale yer değiştirmesine neden olur (Şekil-10). Dişin peridontal liflerinin üzerine oturan skar dokusunun kontraksiyonu da diş ve alveolun mediale doğru yönelmesine neden olur. Böylece denta-alveoler yapılar mediale ve posteriora yöneldiğinden dental ark bozulur (Şekil-11) (3).



Şekil-9: Yukarıda maksillanın normal gelişimi (A) ve cerrahi onarım sonrası skar dokusunun maksiler gelişime etkisi (B) gösterilmiştir.



Şekil-10: Normal ve yarık damaklı vakada dento-alveoler gelişim.



Şekil-11: Normal ve yarık damaklı vakada kesici dişler ve anterior nazal çıkıntının durumu.

Kremenak (4) 1967 yılında köpeklerde yaptığı çalışmada, damakta mukoperiosteal flepler kaldırıldıktan sonra açığa kalan dişlere yakın kemik

yapının skarlı iyileşmesinin maksiller gelişimi bozduğunu göstermiştir. Aynı çalışmada yumuşak dokuda olan kontraksiyonun ona yakın iskelette gelişimsel deformitelere yol açabileceği bildirilmiştir. Kremenak (5) 1971 yılındaki çalışmasında da, cerrahi sonrası oluşan maksiller gelişim geriliğinin esas nedeni olarak, iyileşme sürecindeki kontraksiyon fazını sorumlu tutmuştur.

HA'in, yeni damar oluşumunda; tümör gelişimi, farklılaşması ve metastazında; immün ve enflamatuvar olayların pek çoğunda rolü gösterilmiştir (54). Bu etkisi, kullanılan HA preparatının molekül ağırlığı ve konsantrasyonu ile değişkenlik gösterir. Yüksek konsantrasyonda HA içeren fetus dokusunda skar oluşmadan hızlı yara iyileşmesinin gerçekleştiği gözlenmektedir.

Amnion sıvısında yüksek miktarlarda HA ve hyaluronik asit stimüle edici aktivatör bulunmaktadır. Fetal dokudaki yüksek HA seviyesi nedeniyle skar dokusunda bulunan sıkı kollajen yerine dağınık organize kollajen depolanır (55). HA fibroblastlardan sentezlenen tip 3 kollajen miktarını artırır. Fetal dokuda tip 3 kollajen erişkine göre daha fazladır. Tip 1/3 oranı kollajen fibrillerin çapını gösterir. Bu oran küçüldükçe fibrillerin çapıda küçülür (56). HA; fibroplazi, kollajen depolanması ve neovaskularizasyonu azaltır. HA seviyesinde azalma olduğunda büyüme faktörlerinin etkisi artar ve erişkin tipi iyileşme görülür. HA'ten zengin doku anjiogenezisi inhibe ederken, yıkım ürünleri ise neovaskularizasyonu stimüle eder (57).

Deneysel çalışmalarda erişkin yarasına HA uygulamasının yara iyileşmesinde skar oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (58). Bu etkileri nedeniyle HA batın içi operasyonlarda adhezyon oluşumunu engellemede, oftalmik cerrahide, artrit tedavisinde, tendon tamiri ve pulley rekonstrüksiyonu sonrası oluşan adezyonları önlemede, kontraktür oluşumunu engellemede klinik olarak kullanılmaktadır (49).

Bu çalışmalar göz önüne alınarak, yarık damak cerrahisi sonrası oluşan maksiller gelişim geriliğinin primer nedeni olarak skar sorumlu tutulduğu için, skarı azaltıp maksiller geriliği önleyebileceği düşünülen HA bu çalışmada kullanıldı (3-5). Yapılan çalışmalar sonucunda yüksek

konsantrasyonda ve yüksek molekül ağırlığında HA'in skar oluşumunu azalttığı belirtilmiştir. Bu çalışmada, yüksek konsantrasyonda ve yüksek molekül ağırlığında (10^6 dalton ve 15 mg/ml) HA (Orthovisc, Biomeks ilaç firması) kullanılmıştır.

Yüz gelişimine ilişkin çalışmaların çoğu, sıçanlar ve fareler üzerinde yapılmıştır (59). Biz de çalışmamızda sıçan damağını kulladık.

Yarık damak cerrahi onarımında pek çok flep tanımlanmıştır. Bu çalışmada sert damağa orta hatta yapılan insizyon sonrası laterale ilerleyen cep şeklinde flep uygulama tercih edildi. Böylelikle flep altına uygulanan HA'in çevre dokulara yayılması önlendi. Erken skar oluşumu ilk 3 haftada tamamlandığından HA uygulamaları ilk 1 haftada tamamlandı. HA 7 gün içinde elimine olduğundan, bunun önüne geçmek için 1 hafta aralıkla 2 doz HA uygulandı (49, 60, 61).

Yarık damak cerrahisi sonrası görülen maksiller gelişim geriliğinin esas nedeni cerrahi sonrası oluşan skar formasyonudur. Sert skar dokusu kemiğe sıkı bir şekilde yapışarak normal maksiller gelişimi etkiler. Çalışmamızda sıçan modelinde, yarık damak cerrahi onarımında uygulanan mukoperiosteal flepler cep şeklinde oluşturuldu. Sıçanların yarısında fleplerin altına skar oluşumunu yapılan diğer çalışmalarda azattığı görülen HA uygulandı. Makroskopik olarak maksiller gelişim operasyon öncesi ve operasyon sonrası 12. haftada ikinci molar dişler arasındaki uzaklığın ölçümüyle karşılaştırılarak değerlendirildi, istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Histolojik değerlendirmede, HA uygulanan grupta diğer gruba göre üçüncü haftada granülasyon dokusu oluşumunun tamamlandığı, on ikinci haftada ise kemik rejenerasyonunun daha fazla olduğu görüldü. Histolojik değerlendirme sayısal olarak puanlandırılıp istatistiksel olarak değerlendirildiğinde ise anlamlı fark gözlenmedi.

Sonuç olarak, bu deneysel çalışmamızda lokal HA uygulamasının yarık damak cerrahisi sonrası oluşan skar dokusu ve buna bağlı oluşan yetersiz maksiller kemik gelişimi üzerine olumlu bir etkisinin olmadığını gözlemledik.

İleride yapılacak benzer çalışmalar için önerilerimiz; HA'in kesin etkisinin gözlenebilmesi amacıyla yarık damak modeli oluştururken daha büyük bir deney hayvanı seçmek uygulama kolaylığı yaratacaktır. Henüz literatür olarak yayınlanmasa da acıbakla çiçeği ile beslenen gebe inek ve keçiler ile tütünle beslenen gebe İspanyol keçilerinin fetuslarında yarık damak oluşumu izlenmiştir. Klinikte karşılaştığımız olgulara yakınlığı nedeniyle, bu hayvanların yarık damak modeli olarak deneysel çalışmalar için kullanılması daha uygun olur. Çalışmada grup ve hayvan sayısını artırıp tek bir teknik değil bütün yarık damak cerrahi onarım tekniklerini çalışmaya dahil etmek çalışmanın sonuçlarını etkileyebilir.

Ayrıca HA'in lokal uygulamasının yarık damak cerrahisi sonrası maksiler gelişim üzerinde etkili olmadığı düşünülebileceği gibi; bu etkiyi tek başına ortaya çıkaramadığı, sitümüle edici faktörlerin ya da ek maddelerin kullanılmasıyla bu etkiye ulaşılabileceği düşüncesiyle daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Shapira Y, Lubit E, Kuftinec MM, Borell G. The distribution of clefts of the primary and secondary palates by sex, type, and location. *Angle Orthod* 1999;69:523-8.
2. Hermann NV, Darvann TA, Jensen BL, Dahl E, Bolund S, Kreiborg S. Early craniofacial morphology and growth in children with bilateral complete cleft lip and palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2004;41:424-38.
3. Ross RB. The clinical implication of facial growth in cleft lip and palate. *Cleft Palate J* 1970;7:37-47.
4. Kremenak CR, Huffman WC, Olin WH. Growth of maxillae in dogs after palatal surgery. I. *Cleft Palate J* 1967;4:6-17.
5. Kremenak CR Jr, Searls JC. Experimental manipulation of midfacial growth: a synthesis of five years of research at the Iowa Maxillofacial Growth Laboratory. *J Dent Res* 1971;50:1488-91.
6. Da Silva Filho OG, Ramos AL, Camargo RC. The influence of unilateral cleft lip and palate on maxillary dental arch and morphology. *Angle Orthod* 1992;62:283-90.
7. Fedeles J Jr, Ziak P, Krizko M, et al. Prevalence of cleft lip and palate in western Slovakia in the years 2001-2007. *Bratisl Lek Listy* 2012;113:117-9.
8. Womersley J, Stone DH. Epidemiology of facial clefts. *Arch Dis Child* 1987;62:717-20.
9. Burdi AR. Cleft lip and palate research: an updated state of the art. Section I. Epidemiology, etiology, and pathogenesis of cleft lip and palate. *Cleft Palate J* 1977;14:261-9.
10. Cobourne MT. The complex genetics of cleft lip and palate. *Eur J Orthod* 2004;26:7-16.
11. Kohli SS, Kohli VS. A comprehensive review of the genetic basis of cleft lip and palate. *J Oral Maxillofac Pathol* 2012;16:64-72.
12. Murray JC. Face facts: Genes, Environment and clefts. *Am J Hum Genet* 1995;57:227-32.
13. Mao XY, Tang SJ. Effects of phenytoin on *Satb2* and *Hoxa2* gene expressions in mouse embryonic craniofacial tissue. *Biochem Cell Biol* 2010;88:731-5.
14. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Maternal use of antibiotics and the risk of orofacial clefts: a nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;21:246-53.
15. Ackermans MM, Zhou H, Carels CE, Wagener FA, Von den Hoff JW. Vitamin A and clefting: putative biological mechanisms. *Nutr Rev* 2011;69:613-24.
16. Enright BP, Gu YZ, Snyder RD, et al. Effects of the histamine H1 antagonist chlorcyclizine on rat fetal palate development. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2010;89:474-84.

17. Li Z, Liu J, Ye R, Zhang L, Zheng X, Ren A. Maternal passive smoking and risk of cleft lip with or without cleft palate. *Epidemiology* 2010;21:240-2.
18. Munsie JW, Lin S, Browne ML, et al. National Birth Defects Prevention Study. Maternal bronchodilator use and the risk of orofacial clefts. *Hum Reprod* 2011;26:3147-54.
19. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:978-85.
20. Wyzynski DF, Beaty TH, Maestri NE. Genetics of nonsyndromic oral clefts revisited. *Cleft Palate Craniofac J* 1996;33:406-17.
21. Friede H, Lenartsson B. Forward traction of the maxilla in cleft lip and palate patients. *Eur J Orthod* 1981;3:21-39.
22. Whitaker LA, Pashayan H, Reichman JA. A proposed new classification of craniofacial anomalies. *Cleft Palate J* 1981;18:161-76.
23. Drillien CM, Ingram TTS, Wilkinson EM (eds). *The causes and natural history of cleft lip and palate*. 1st edition. Edinburgh: E & S Livingstone; 1966. 178–205.
24. Sadler TW. *Head and Neck*. In: Sadler TW (ed). *Langman's Medical Embryology*. 5th edition. Baltimore: Williams&Wilkins; 1990. 280-310.
25. Millard DR. *The naming and classifying of clefts*. In: Millard DR (ed). *Cleft Craft: The Evolution of its Surgery*. Volume 1: The Unilateral Deformity. 1st edition. Boston: Little, Brown and Company; 1976. 41.
26. Smith KS, Ugalde CM. Primary palatoplasty using bipedicle flaps (modified von Langenbeck technique). *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2009;17:147-56.
27. Salyer KE, Sng KW, Sperry EE. Two-flap palatoplasty: 20-year experience and evolution of surgical technique. *Plast Reconstr Surg* 2006;118:193-204.
28. Choudhary S, Cadier MA, Shinn DL, Shekhar K, McDowall RA. Effect of Veau-Wardill-Kilner type of cleft palate repair on long-term midfacial growth. *Plast Reconstr Surg* 2003;111:576-82.
29. Karsten A, Larson M, Larson O. Dental occlusion after Veau-Wardill-Kilner versus minimal incision technique repair of isolated clefts of the hard and soft palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2003;40:504-10.
30. Kirschner RE, Wang P, Jawad AF, et al. Cleft-palate repair by modified Furlow double-opposing Z-plasty: the Children's Hospital of Philadelphia experience. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:1998-2010.
31. Abdel-Aziz M, El-Hoshy H, Naguib N, Talaat N. Repair of submucous cleft palate with Furlow palatoplasty. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76:1012-6.
32. Weinfeld AB, Hollier LH, Spira M, Stal S. International trends in the treatment of cleft lip and palate. *Clin Plast Surg* 2005;32:19-23.
33. Mackay D, Mazahari M, Graham WP, et al. Incidence of operative procedures on cleft lip and palate patients. *Ann Plast Surg* 1999;42:445-8.

34. Cohen SR, Corrigan M, Wilmot J, Trotman CA. Cumulative operative procedures in patients aged 14 years and older with unilateral or bilateral cleft lip and palate. *Plast Reconstr Surg* 1995;96:267-71.
35. Cohen M. Residual deformities after repair of clefts of the lip and palate. *Clin Plast Surg* 2004;31:331-45.
36. Kurokawa N, Ueda K, Kuroyanagi Y. Improvement of the maxillary bone growth suppression in the cleft palate operation with cultured dermal substitute: animal experiment and patient reports in preliminary clinical application. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63:456-8.
37. Jansen RG, van Kuppevelt TH, Daamen WF, Kuijpers-Jagtman AM, Von den Hoff JW. Tissue reactions to collagen scaffolds in the oral mucosa and skin of rats: environmental and mechanical factors. *Arch Oral Biol* 2008;53:376-87.
38. Ophof R, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM, Von den Hoff JW. Implantation of tissue-engineered mucosal substitutes in the dog palate. *Eur J Orthod* 2008;30:1-9.
39. Longaker MT, Chiu ES, Harrison MR, et al. Studies in fetal wound healing IV. Hyaluronic acid-stimulating activity distinguishes fetal wound fluid from adult wound fluid. *Ann Surg* 1989;210:667-72.
40. Chen WYJ, Abatangelo G. Functions of hyaluronan in wound repair. *Wound Repair Regen* 1999;7:79-89.
41. Prosdocimi M, Bevilacqua C. Exogenous hyaluronic acid and wound healing: an updated vision. *Panminerva Med* 2012;54:129-35.
42. Stern R, Maibach HI. Hyaluronan in skin: aspects of aging and its pharmacologic modulation. *Clin Dermatol* 2008;26:106-22.
43. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan in tissue injury and repair. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2007;23:435-61.
44. Toole BP. Hyaluronan: from extracellular glue to pericellular cue. *Nat Rev Cancer* 2004;4:528-39.
45. Almond A. Hyaluronan. *Cell Mol Life Sci* 2007;64:1591-6.
46. Girish KS, Kemparaju K. The magic glue hyaluronan and its eraser hyaluronidase: a biological overview. *Life Sci*. 2007;80:1921-43.
47. Price RD, Berry MG, Navsaria HA. Hyaluronic acid: the scientific and clinical evidence. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2007;60:1110-9.
48. Ozgenel GY. The effects of a combination of hyaluronic acid and amniotic membrane on the formation of peritendinous adhesions after flexor tendon surgery in chickens. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86:301-7.
49. Ozgenel GY, Şamlı B, Ozcan M. Effects of human amniotic fluid on peritendinous adhesion formation and tendon healing after flexor tendon surgery in rabbits. *J Hand Surg Am* 2001;26:332-9.
50. Greenhalgh DG, Sprugel KH, Murray MJ, Ross R. PDGF and FGF stimulate wound healing in the genetically diabetic mouse. *Am J Pathol* 1990;136:1235-46.
51. Tsuboi R, Shi CM, Rifkin DB, Ogawa H. A wound healing model using healing-impaired diabetic mice. *J Dermatol* 1992;19:673-5.
52. Tsuboi R, Rifkin DB. Recombinant basic fibroblast growth factor stimulates wound healing in healing-impaired db/db mice. *J Exp Med* 1990;172:245-51.

53. Ross RB. Treatment variables affecting facial growth in complete unilateral cleft lip and palate. *Cleft Palate J* 1987;24:5-77.
54. McGary CT, Raja RH, Weigel PH. Endocytosis of hyaluronic acid by rat liver endothelial cells. Evidence for receptor recycling. *Biochem J* 1989;257:875-84.
55. Hegard D, Paulsson M. Structure and metabolism of proteoglycans. In K.A. Piez and A. H. Reddi (Eds.), *Extracellular matrix biochemistry*. New York: Elsevier, 1984. 277-280.
56. Merkel JR, DiPaolo BR, Hallock GG, and Rice DC. Type I and type III collagen content of healing wounds in fetal and adult rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1988;187:493-7.
57. Mast BA, Haynes JH, Krummel TM, Diegelmann RF, Cohen IK. In vivo degradation of fetal wound hyaluronic acid results in increased fibroplasia, collagen deposition, and neovascularization. *Plast Reconstr Surg* 1992;89:503-9.
58. Estes JM, Adzick NS, Harrison MR, Longaker MT, Stern R. Hyaluronate metabolism undergoes an ontogenic transition during fetal development: implications for scar-free wound healing. *J Pediatr Surg* 1993;28:1227-31.
59. Ural M, Koçak A, Aksoy A. Yüz ve çene gelişimine etki eden faktörler. *S D Ü Tıp Fak Derg* 2007;14:41-44.
60. Amiel D, Ishizue K, Billings E Jr, Wiig M, et al. Hyaluronan in flexor tendon repair. *J Hand Surg Am* 1989;14:837-43.
61. Swann DA, Bloch KJ, Swindell D, Shore E. The lubricating activity of human synovial fluids. *Arthritis Rheum* 1984;27:552-6.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda her türlü desteği veren tez hocam Prof. Dr. G. Yeşim ÖZGENEL'e, asistanlık eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve hoşgörüsüyle bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Ramazan Kahveci, Prof. Dr. Selçuk Akın ve Prof. Dr. Serhat Özbek'e,

Tezin histopatolojik incelenmesinde yardımlarını esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı çalışanlarına, tezin istatistiksel analizinde yardımcı olan Arş. Gör. Güven Özkaya'ya, tez yapım aşamasında beraber çalıştığım Deney Hayvanları Beslenme ve Yetiştirme Merkezi çalışanlarına,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm doktor arkadaşlarıma, anlayış ve yardımlarını esirgemeyen birlikte çalıştığım tüm hemşire ve personel arkadaşlara,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, her zaman ve her koşulda beni destekleyip yüreklendiren sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Zeynep Gül Gökmen

Bursa / 2012

ÖZGEÇMİŞ

25.08.1982 Bursa doğumluyum. İlköğrenimimi İznik Alpaslan İlkokulu, orta öğrenimimi İznik Anadolu Lisesi, lise öğrenimimi Nilüfer Milli Piyango Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2000 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde eğitimime başladım. 2006 yılında mezun oldum aynı yılın ekim ayında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dal'ında Plastik Cerrahi ihtisasına başladım. Bekarım, iyi derecede İngilizce bilmekteyim.