

# FİZİK STRES VE TRANSDERMAL ÖSTROJEN UYGULAMASININ TAVŞAN KULAK KARTİLAJINDA OLUŞTURDUĞU MAKROSKOPİK VE MİKROSKOPİK DEĞİŞİKLİKLER

Safvet ÖRS, Galip K. GÜNAY, Birkan YAKAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

## ÖZET

Bu çalışmada genç ve erişkin tavşanlarda tek başına ve topikal östrojenle uygulanan fizik stresin kartilajda oluşturduğu değişiklikler mikroskopik ve makroskopik olarak araştırıldı.

Yeni Zelanda tipi 16 adet altı aylık erkek tavşanlardan erişkin, 16 adet beş haftalık tavşanlardan genç grup oluşturuldu. Gruplar 1A, 1B ve 2A, 2B grubu olarak eşit alt gruplara ayrıldı. Her grupta rasgele bir kulak içe doru katlanıp tespit edildi. A grubundaki kavruk kulaklara transdermal östrojen yapıldı, B gruplarında bir kulağa yalnız fizik stres uygulandı. Her grupta karşı kulaklar serbest bırakıldı. Transdermal östrojenler dört günde bir değiştirildi. Östrojen uygulanmadan önce ve uygulama sırasında kanlar alınıp östradiol tayinleri için saklandı. Altı hafta sonunda kulaklarda tespitler açılıp beş gün süreyle kavruk kalma açıları takip edilerek kavruk hattı üzerinden kulak örnekleri alındı.

Erişkin tavşanlarda fizik stres ve topikal östrojenin kartilaj kalınlığı ve kartilajın plastisite özelliğini sadece fizik strese göre daha fazla artırdığı, hücre sayısında fark oluşturmadığı bulundu. Genç tavşan kulak kartilajında fizik stres ve östrojenin, hücre sayısını ve plastisite özelliğini fizik strese göre daha fazla artırdığı tespit edildi. Sadece fizik stres, kartilaj kalınlığını ve hücre sayısını hem genç hem de erişkin tavşan kulağında artırmıştı, plastisitede fark yoktu. Transdermal östrojenle fizik stres kombinasyonu, tavşan kulaklarında plastisite, kalınlık ve hücre sayısındaki artış yönünden etkiliydi.

**Anahtar Kelimeler:** Tavşan kulağı, kulak anomalileri, cerrahi dışı düzelme, östrojen, kartilaj

## SUMMARY

**Effects of Physical Stress and Transdermal Estrogen on the Rabbit Ear: Cartilage Histomorphological Study**

The purpose of this study was to evaluate the changes related to physical stress and transdermal estrogen administration on the cartilage tissue of ear in young and adult rabbits. We also intended to evaluate differences of the microscopic and macroscopic changes due to the physical stress alone and topical estrogen with physical stress. The adult group consisted of 16 New Zealand male rabbits with an age of six months. Additionally the young group consisted of 16 New Zealand male rabbits with an age of five weeks. The all groups were divided into four subgroups named 1A-1B and 2A-2B. Right or left ears of the rabbits were folded to inner side and fixed. The other ears of the subjects were remained intact. Topical estrogen was administered to the folded ear in groups A. Physical stress alone was administered to the groups B. The transdermal administration of estrogen was repeated every four days for a period of six weeks. Blood samples were drawn before and during the estrogen treatment to measure the serum levels of estrogen. After six weeks of the study period, the ears, which were fixed to inner side previously, were released. The folding angles of the fixed ears were recorded every day in the first five subsequent days. Tissue samples were taken from the folded ears for morphological evaluation. The thickness and plasticity were found to be increased in the subjects who were exposed to physical stress and topical estrogen treatment than those who were exposed to physical stress alone without topical estrogen in the adult rabbits ( $P<0.05$ ). Plasticity and number of the cartilage cells were found to be increased in the subjects who were exposed to physical stress and topical estrogen treatment than those who were exposed to physical stress alone without topical estrogen in the young rabbits ( $P<0.05$ ). The present results suggest that the physical stress itself increases the thickness of the cartilage tissue and number of the cartilage cells in both young and adult rabbit ear ( $P<0.05$ ). The response to physical stress and estrogen administration was found to be the same in the young and adult rabbit ears. In conclusion, the combination of topical estrogen and physical stress is more effective on the plasticity, thickness and the number of chondrocytes than physical stress alone in the ears of young and adult rabbits.

**Key Words:** Rabbit ear, auricular anomalies, nonsurgical correction, estrogen, cartilage

## GİRİŞ

Östrojen hormonunun kartilaj dokusunda relaksin ara maddesi ile hyaluronik asidi artırdığı, onun da kartilaj dokusunda elastisitede azalma, plastisitede artma sağladığı bilinmektedir<sup>1,2</sup>. Bu özelliklerden faydalanarak yenidoğanlarda konjenital kulak anomalilerinde cerrahi dışı tedavi yapılmaktadır<sup>3-8</sup>.

İlk cerrahi dışı tedavi "cryptotia" için 1919 yılında Takagi tarafından ıslak pamuk ve flaster kullanılarak yapılmıştır<sup>6</sup>. 1984 yılından sonra "prominent, lop, cup, stahls ear" gibi diğer kulak deformitelerinde de düzelme sağlanmıştır<sup>9-11</sup>. Cerrahi dışı tedavi ile yenidoğan döneminde yüksek kan östrojen seviyesi nedeniyle kısa süreli tedavilerle mükemmel sonuçlar elde edilmiştir<sup>1,4,7</sup>.

Östrojen seviyesinin yüksek olmadığı iki-beş<sup>3,5</sup>, altı-ondört yaş grup çocuklarda da uzun süreli tedavilerle başarılı sonuçlar alınmıştır<sup>8</sup>. Günümüze kadar cerrahi dışı tedavinin mekanizmasını açıklamak için yapılan deneysel çalışmaların sayısı azdır<sup>3,12</sup>. Bu çalışmalarda sadece fizik stresin etkileri çalışılmış olup, östrojen ile birlikte fizik stresin uygulandığı bir çalışma yapılmamıştır.

Bu çalışmanın amacı, genç ve erişkin tavşanlarda fizik stres ve fizik stres ile birlikte uygulanan topikal östrojenin değişik yaşlarda kartilajda oluşturduğu farklılıkları araştırmak, klinikte erken çocukluk ve adolesan dönemi çocuklarda cerrahi dışı tedavinin mekanizması için veriler elde etmektir.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada toplam 32 adet Yeni Zelanda tipi erkek tavşanlar kullanıldı. Erişkin grup 1850-2000 gr arası 16 adet altı aylık tavşanlardan, genç grup 550-600 gr arası 16 adet beş haftalık tavşanlardan oluşturuldu. Gruplar 1A ve 1B, 2A ve 2B olmak üzere eşit alt gruplara ayrıldı. Her gruptaki işlem yapılmayan serbest kulaklar kontrol gruplarını oluşturdu. Grup A'ya fizik stres (sütür ile kıvrırma-FS) ve östrojen (Estraderm TTS 25-Östr), grup B'ye sadece fizik stres uygulaması planlandı.

Anestezi 80 mg/kg intramusküler ketamin ile sağlandı. Genç tavşanlarda kulakların distal dört cm'lik kısmı, erişkin tavşanlarda beş cm'lik kısmı kulak eksenine dik olarak transvers bir çizgi ile belirlendi. Kulaklara papain verildiğinde ventral tarafa doğru düşme olduğundan 13 ve kartilaj stres çizgilerinin dikey ekseninde olmasından 14 dolayı kıvrırma ile tespit 4/0 poliamid dikişle ventrale doğru yaklaşık 160 derecelik açılarla yapıldı. Östrojen uygulamadan önce kan östrojen düzeyi tetkiki için kan alınıp saklandı. Kıvrılan kulak dış yüzeyine ortası kıvrım hattına gelecek şekilde östrojenli disk yapıştırıldı. 1B ve 2B grubunda rastgele bir kulak benzer şekilde kıvrıldı (Şekil 1).

Kıvrımda maksimum etkinin altı haftada olduğu bilindiğinden kıvrım süresi altı hafta olarak belirlendi<sup>3</sup>. Östrojenin etkisi üç haftada oluşmaya başladığından altı



Şekil 1: Tavşan kulaklarında kıvrırma östrojen uygulaması (Estraderm TTS 25®)

hafta boyunca östrojen uygulamaya devam edildi<sup>15</sup>. Östrojen preparatları dört günde bir değiştirildi. tüm hayvanlar deney süresince ayrı ayrı kafeslerde standart hayvan yemi ile serbest olarak beslendi. Altı hafta sonunda ilaçlar alınıp dikişler açılarak kulaklar serbest bırakıldı. Bu sırada östrojen tetkiki için tekrar kan alınıp serumları ayrı ayrı saklandı. deney ve kontrol kulaklardan deri birlikte kartilaj örnekleri alındı. doku örneklerin %10'luk formaldehit ile fikse edilmesi sağlandı.

Alınan doku örnekleri fikse edildikten sonra dekalsifikasyon için beş gün kalsiyum EDTA solüsyonuna alındı. Fiksasyon ve dekalsifikasyondan sonra hazırlanan parafin bloklardan alınan kesitler hematoksilin eozin (HE) ile boyandı. Her kesitte 10'luk büyüme ile deri, derialtı yapılar, perikondrium, kartilaj dokusu değerlendirildi.

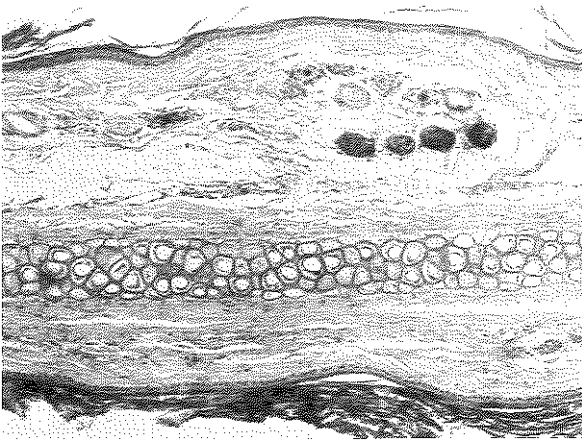
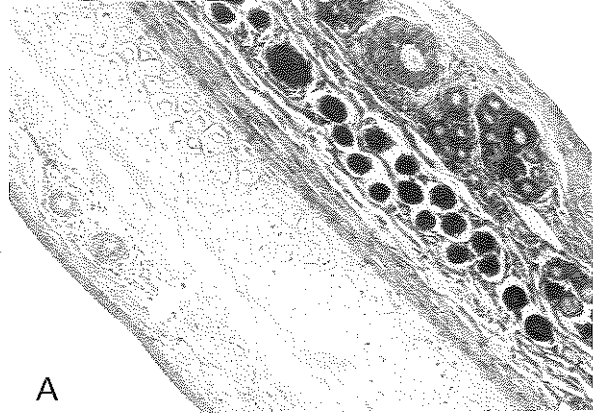
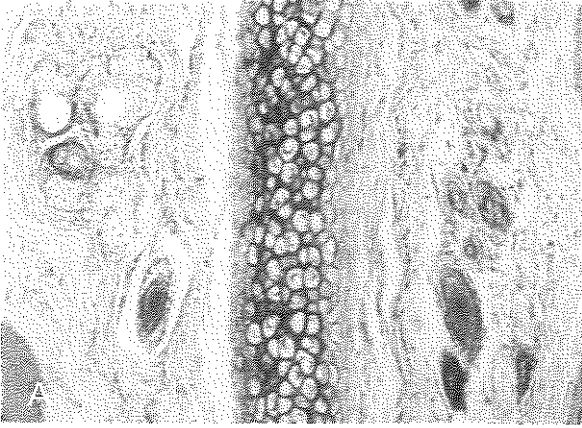
Mikrometre ile kartilaj dokusu kalınlığı ölçüldü. Bir büyüme alanında kondrositler sayıldı.

Kulakların kıvrık kalma açılarını değerlendirmek için bir skala oluşturuldu. Bu skalada düz erektil pozisyondaki tavşan kulakları sıfır derece olarak kabul edildi. Kulakların distal ucunun sütürle tespit edildiği pozisyon 160 derece olarak kabul edildi.

Önceden hazırlanan serumlardan 0.5 ml alınıp üzerine heksan-asetik asit solüsyonundan 5 ml (3:2) eklenip vortekste bir dakika karışımı sağlandı. Daha sonra bu karışımdan üstteki çözelti altttakine karıştırılmadan 4 ml alınıp ayrı bir tüpe konuldu. Saf azot gazı ile bu çözelti ekstraksiyona uğratılıp tabanda kalan toz şeklindeki maddeye 0.4 ml multidiülen solüsyon eklendi. Oluşan bu çözeltiden ACS 180 (Bayer) kiti ile östradiol ölçümü yapıldı.

## BULGULAR

Deney süresince hayvanlarda davranış bozukluğu, lokal iritasyon bulguları, alerjik reaksiyonlar,

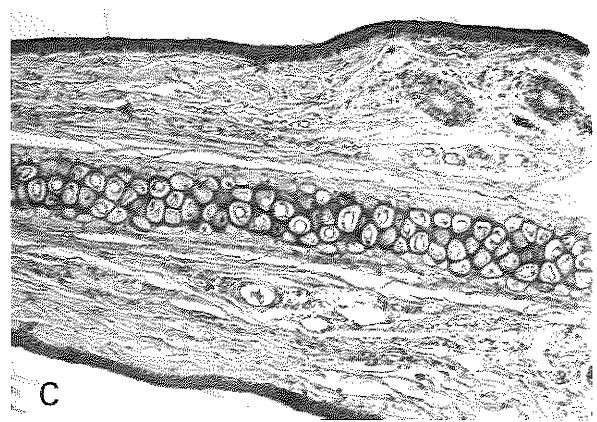
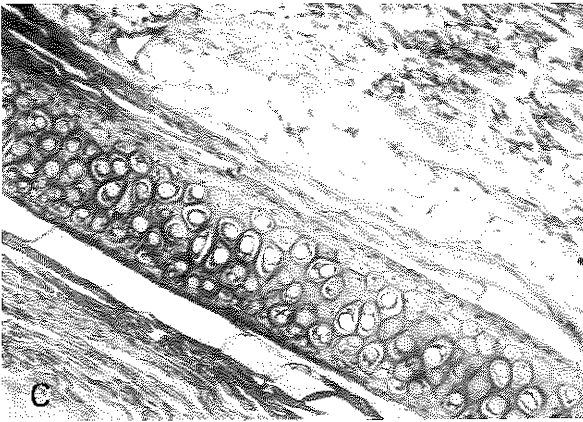
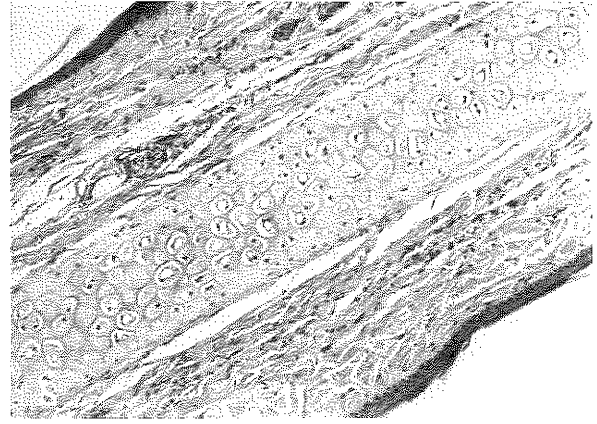
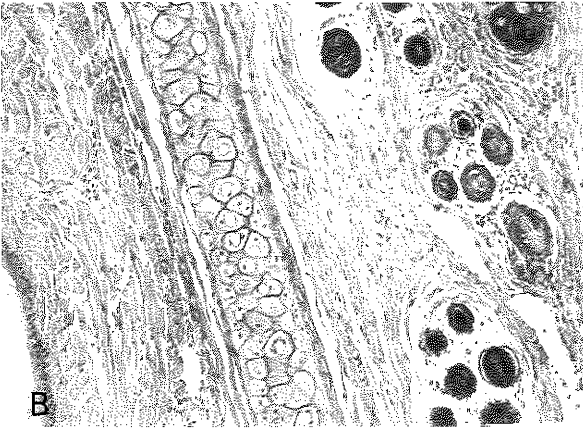


**Şekil 2A:** 1A grubu kıvrık kulak histolojik görünümü (H&Ex10) kartilajda, dış yüzey perikondriumda kalınlaşma (sağda) mitozda artış izlenmektedir. **B:** 1A grubu serbest kulak histolojik görünümü (H&Ex10) Kartilaj normal kalınlıkta iç ve dış yüzey perikondrium kalınlığı eşittir. **C:** 1A grubu kıvrık kulaklarda düşme açısı (6 hafta sonunda)

**Şekil 3A:** 1B grubu kıvrık kulak histolojik görünümü (H&Ex10) kartilajda, dış yüzey perikondriumda (sağda) kalınlaşma görülmektedir. **B:** 1B grubu serbest kulak histolojik görünümü (H&Ex10) Her iki taraf perikondrium kalınlığı ve mitoz sayısı eşittir, kartilajda kalınlaşma yoktur **C:** 1B grubu kıvrık kulaklarda düşme açısı (6 hafta sonunda)

pigmentasyon değişiklikleri görülmedi. Grup 1A'da kıvrılma açıları ortalama  $105 \pm 35.8$  derece, dış yüzeydeki perikondriumda kalınlaşma ve perikondrium altında genç kondrositlerde proliferasyon, kartilaj kalınlığında ortalama 0.12 mm'lik artış, hücre sayısında karşı kulağa göre

%41.64 oranında artış olduğu görüldü (Şekil 2). Grup 1B'de kıvrılma açısı ortalama  $33.7 \pm 6.94$  derece, kartilaj kalınlığında ortalama 0.085'lik  $\pm 0.04$  mm'lik artış, hücre sayısında ortalama %14.14  $\pm 3.91$ 'lik artış, kıvrık kulak dış yüzeydeki perikondriumda kalınlaşma görüldü (Şekil 3).



**Şekil 4A:** 2A grubu kıvrık kulaklarda düşme açısı (6 hafta sonunda) **B:** 2A grubu serbest kulak histolojik görünümü (H&Ex10) Her iki taraf perikondrium kalınlığı eşittir, kartilajda kalınlaşma yoktur **C:** 2A grubu kıvrık kulak histolojik görünümü (H&Ex10) kartilajda, dış yüzey perikondriumda kalınlaşma üstte izlenmektedir.

**Şekil 5A:** 2B grubu kıvrık kulaklarda düşme açısı (6 hafta sonunda) **B:** 2B grubu serbest kulak histolojik görünümü (H&Ex10) Kartilajda ve dış yüzey perikondriumda (üstte) kalınlaşma vardır. **C:** 2B grubu kıvrık kulak histolojik görünümü (H&E ile x10 büyütme) Her iki yan perikondrium kalınlığı, mitoz sayısı eşittir. Kartilajda kalınlaşma yoktur.

Erişkin tavşanlarda fizik stres ve topikal östrojenin kartilaj kalınlığını ve kartilajın plastisite özelliğini sadece fizik strese göre daha fazla artırdığı ( $p<0.05$ ), hücre sayısında fark oluşturmadığı görüldü ( $p>0.05$ ).

Grup 2A'da ortalama kıvrılma açısı  $112.5\pm 21.21$

derece, kartilajda  $0.048\pm 0.01$  mm'lik kalınlaşma, dış yüzeydeki perikondriumda kalınlaşma, perikondrium altında genç kondrositlerde artış, hücre sayısında ortalama  $\%32.61\pm 7.39$  artış olduğu görüldü (Şekil 4). Grup 2B'de, kıvrılma açısı ortalama  $33.75\pm 6.94$  derece,

dış yüzeydeki perikondriumda kalınlaşma, kartilaj kalınlığında ortalama  $0.059 \pm 0.01$  mm'lik artış, hücre sayısında ortalama  $\%19.80 \pm 14.50$  oranında artış olduğu görüldü (Şekil 5). Genç tavşan kulak kartilajında fizik stres ve östrojen kartilaj hücre sayısını ve plastisite özelliğini sadece fizik strese göre daha fazla artırmaktadır ( $p < 0.05$ ) (Tablo 1). Gruplar; kıvrık kalma oranları, kartilajda kalınlaşma farkları hücre sayılarındaki artış oranları yönünden T testi ile karşılaştırıldı. Perikondrial kalınlaşmalar konveks yüzeyde daha fazla iken kalınlıklar mikrometre ile ölçülemeyecek oranda olduğundan nümerik değerlendirme yapılmadı. Kan östrojen düzeyi östrojen uygulamadan önce genç grupta  $1.05$  pq/mL bulundu. Östrojen uygulama sırasında ise gençlerde  $1.45$  pq/mL, erişkinlerde  $1.54$  pq/mL olarak ölçüldü. Her iki değerinde normal kan östrojen düzeyi sınırları içindeydi. Sonuç olarak sadece fizik stresde kartilaj kalınlığını ve hücre sayısını hem genç hem de erişkin tavşan kulağında artırmaktadır, plastisitede fark yoktur ( $p < 0.05$ ). Erişkin ve genç tavşan kulak kartilajları fizik stres ve östrojene benzer cevap vermektedir.

**Tablo 1:** Deney ve kontrol gruplarındaki bulgular

	6 Aylık erişkin Grup I				5 Haftalık Genç Grup II			
	1A (FS+Östr) n:8		1B (FS) n:8		2A (FS+Östr) n:8		2B (FS) n:8	
Kulak Açığı	Deney	Kontrol	Kontrol	Deney	Kontrol	Deney	Kontrol	Deney
	105	-	33.7	-	112.5	-	33.75	-
Dış yüz perikondrium + kalınlaşması	-	-	+	-	+	-	+	-
İç yüz perikondrium - kalınlaşması	-	-	-	-	-	-	-	-
kartilaj kalınlığı (mm)	0.249	0.123+0.220	0.135	0.162	0.113	0.180	0.127	
Kondrosit sayısı	62	44	59	51	74	56	52	43.6

FS: Fizik stres Östr: Östrojen

## TARTIŞMA

Hipoplastik olmayan konjenital kulak anomalilerinde, cerrahi dışı tedavi de elde edilen başarılı sonuçlar genellikle kosta, nazal, alar ve septal kartilajlardan önceden yapılan deneylerde elde edilen, fizik stres, hormon ve mediatörlerin kıkırdak yapı ve gerilim kuvvetleri üzerine olan etkileri ile açıklanmaktadır<sup>16</sup>.

Birçok araştırmacı konjenital kulak anomalilerinde ilk hafta uygulanan aşırı düzeltme ve devamında üç haftalık orta derecede düzeltmenin, yüksek östrojen seviyesi ile plastik halde bulunan yenidoğan kartilaj dokusunda, kollajen, elastin ve hücrelerin şekillenmesi sonucunda deformitenin düzeldiğini bildirmektedirler<sup>3,4</sup>.

Muraoka ve ark.'ları 1985 yılında yenidoğan dönemi dışında üç ay ile beş yaş arasında "prominent", "stahls", "cup ear" ve "cryptotia" gibi deformitelerde konservatif tedavi sonuçlarını yayınladılar<sup>3</sup>. İyi sonuçlar için uygulama süresi "cryptotia"da altı ay iken diğer deformitelerde daha kısa idi. Brown ve ark. 1986 yılında cerrahi dışı tedavinin yenidoğan döneminde başlamak koşulu ile bir aylık uygulamada "cup ear" ve "stahls ear" da tam düzeltme sağlandığını bildirdiler<sup>17</sup>. Cerrahi dışı uygulamaya devam eden Matsuo ve ark.'ları "cryptotia", "lop ear", "stahls ear" ve "prominent ear" gibi anomalilerde çocuk yaşlarına bakarak "Lop ear" in altı haftadan sonra zor, "stahls ear"ın ise orta derece düzeldiğini, "cryptotia"nın ise altı aya kadar düzeltilebileceğini bildirdiler<sup>4,5</sup>. Tan ve ark. 1997 yılında yenidoğanda hemen cerrahi dışı tedaviye alınan "lop, cup, stahls ear ve inverted konka" gibi deformitelere sahip yenidoğanlarda bu tedavinin başarılı olduğunu bildirdiler<sup>7</sup>. Son olarak Yotsuyonagi ve ark. 1998 yılında 14 yaşına kadar "lop", "stahls", "cup", "prominent ear" gibi deformitelerin cerrahi dışı tedavi ile düzeltilebileceğini bildirdiler<sup>8</sup>.

Tüm bu çalışmalarda araştırmacılara göre konjenital kulak anomalilerinde kartilaj matrisine östrojen etkileri, ekstrinsik, intrinsik kaslar ve fizik stresin kartilajda oluşturduğu değişiklikler, hatta yatış pozisyonu bile deformitenin oluşumunda etkili idi. Araştırmacılar ileri yaşlarda daha uzun tedavi süresi gerektiği, tüm deformitelerin cerrahi dışı tedaviye benzer cevap vermediği ortak noktasında birleşmişlerdir. Bu nedenle bazı araştırmacılar kartilajın fizik strese cevabını

araştırmak amacıyla deneysel çalışmalar yapmışlardır. Muraoka ve arkadaşları beş haftalık genç erkek tavşan kulaklarında kıvrıma ile oluşturulan fizik stres'e kartilaj cevabını ortaya koymak amacıyla bir deneysel çalışma yaptılar<sup>3</sup>. Bu çalışmada 1,2,4,6 ve 12. hafta rastgele bir kulak kıvrılıp, karşı kulaklara göre kıvrılan kulak kartilajında oluşan hücresel değişiklikler ve kalınlık farkları araştırıldı. Araştırmacılar birinci hafta sonunda hücresel kalınlık yönünden fark gözlemezken, iki, dört ve altıncı haftada giderek artan kartilaj kalınlaşması ile hücre sayısında artış olduğunu bildirdiler. Kıvrılan kulaklarda 12 haftadaki kartilaj kalınlığı altı haftaya göre ince, kontrol kulaklara göre ise daha kalındı. Bu çalışmada hücre sayılarında artış olmakla birlikte

morfolojilerinde farklılık bulunamadı. Araştırmacılar altı haftalık kıvrırma işlemi sonunda serbest bırakılan kulaklarda perikondrium hasarının oluşmayabileceğini, bu nedenle kartilajın eski haline dönmemesi için, fizik stresin daha uzun süre tutulması gerektiğini, böylece perikondriumda oluşan hasar sonucu kartilajın onarım kabiliyetinin azalıp ve yeni şeklini koruyacağı hükmüne vardılar<sup>3</sup>. Bu görüş konjenital kulak anomalilerinin cerrahi dışı tedavisinde kulak anomalisinin tipine göre bir ile oniki ay arasında süreler uygulayan diğer araştırmacılar tarafından da desteklenmektedir<sup>8</sup>.

Akiyama 20 günlük tavşan kulaklarını bir-yedi haftalık kıvrırma periyodu sonunda kulak kartilajlarında oluşan farklılıkları gözlemek amacıyla histolojik çalışmalar yapmıştır<sup>12</sup>. Bu çalışma sonucunda iç veya dış yüzeyde kenarda bulunan kondrositlerin silindirik bir şekil aldığı bu değişikliğin ortalama üç haftada gözlemlendiği bildirilmiştir. Katlama süresi daha da uzatıldığı zaman beş haftalık sürede normalizasyon olduğunu göstermiştir. Fakat bu çalışmada kulakları kıvrık tutan aparey kaldırılınca kulaklar eski şekline gelmiştir<sup>12</sup>. Diğer araştırmacılar bunu yeterli açı ile kıvrılmama yüzünden perikondriumda hasar oluşmamasına bağlamışlardır. Deneysel çalışma sonuçlarına göre yazarlar yaş arttıkça, kartilajda kalıcı farklılık için daha uzun süre uygulama gerektiğini uzun süreli katlamanın Stenstrom'un bir yüzeyi derin skorlama ile zayıflatılan kartilajda olduğu gibi<sup>18</sup> kartilajı karşı tarafa eğdiğini, kısa süreli katlamanın (6 hafta) ise yüzeyel skorlanan kartilaj gibi davrandığını bildirmekteyler<sup>18</sup>.

Kartilajda yüzeyel tabakalar derin tabakaya göre daha fazla elastik lifler içermektedir. Katlama süresinin uzun tutulması ile perikondrium altında appozisyonel büyüme tetiklenmektedir. Bu alanda kartilaj kalınlaşıp ve fleksiyonda kalma sağlanmaktadır. Septal ve aurikular kartilajda perikondrium ve yüzeyel atbaka skorlandığı zaman orada da apozisyonel büyüme sonucu hücre sayısında artış kartilajda kalınlaşma olmaktadır. Derin tabakalara kadar yapılan skorlamada ise kartilajda onarım kabiliyeti azalmakta ve iyileşme fibröz doku ile olmaktadır. Bu şekilde iyileşme ile kartilajın eski haline dönmesi mümkün olmamaktadır<sup>19</sup>. Hayashi ve ark. tarafından insan ve tavşan kulak kartilajı çalışmalarında, kartilaj dokusunda tanımladıkları stres çizgileri kartilaj stres dağılımında önemlidir. Dış tabakadaki stres kuvvetleri sayesinde plikal çıkıntılar oluşmaktadır<sup>14</sup>.

Bizim çalışmamızda östrojen kullanılmadan altı haftalık katlama periyodu sonrasında genç tavşanlardaki bulgularımız diğer araştırmacılarımızın ile uyumlu idi<sup>3,12</sup>. Erişkin altı aylık erkek tavşanların östrojen uygulamadan kıvrılan kulaklarında da kıvrılma açısı gençlere benzemekteydi. Hem erişkin hem de genç tavşanlarda kıvrımaya cevap makroskopik olarak benzerdi Erişkin tavşanların sitolojik bulguları da genç tavşanlara

benzemekteydi. Sonuçlarımız Muraoka ve arkadaşlarının sonucu ile uyumlu bulundu<sup>3</sup>. Çalışmamızda erişkin kulak kartilajının kıvrırma ile oluşan strese cevabı, gençlere göre daha fazla kalınlaşma şeklinde olmuştur. Genç tavşanlarda kıvrırma stresine verilen kondrosit sayısındaki artış yaklaşık %19.8 iken erişkinlerde bu artış %14 şeklinde olmuştur.

Klinikte yeni doğan döneminden sonra başlayan cerrahi dışı kulak düzeltme tedavisinde atelde tutulma süresi yeni doğanlardan daha uzun süre olmaktadır<sup>3,8</sup>.

Bizim çalışmamızda kartilajın fizik strese cevabı hem genç hem de erişkin tavşanlarda hemen hemen benzer bulunmuştur. Bu yüzden ileri yaştaki çocukta da konservatif tedavi başarılı olabilir. Aradaki asıl fark muhtemelen metriks yapısındaki farklılıktan ve kıvrımaya cevap olarak genç tavşanlarda kondrositlerin ayısının daha fazla oranda artması şeklinde yorumlanabilir. Yaşla birlikte klinikte fizik strese cevap kısmen azalmaktadır. Bize göre, çalışmamızda her iki grupta da topikal östrojen uygulaması kartilaj matriksindeki ara maddeleri etkileyerek Hayashi ve ark. tarafından tanımlanan kartilaj stres çizgilerinin<sup>14</sup> konfigürasyonunda da farklılık oluşturarak yalnız fizik stres uygulanan gruba göre kıvrık kalmadaki artışı sağlamıştır. Östrojen ve fizik stresin kartilaj stres çizgilerini veya kartilajın dış tabakasını etkilediği açıktır. Çalışmamızda hem genç hem de erişkin tavşanlarda östrojene kartilajın makroskopik olarak benzer cevap verdiği görülmüştür. Bu yüzden her iki grupta da östrojen daha çok kıvrılmaya neden olmuştur. Bulgularımıza göre topikal östrojen genç ve erişkin tavşan kulaklarında plastisite sağlamaktadır. Yeni doğanlarda da kartilaj fleksibilitesi ve kolay şekil verilebilme özelliğinden östrojene bağlı çok artış gösteren hiyaluronik asit sorumludur. Östrojen reseptörleri kartilajlarda yaşla birlikte azalmaktadır<sup>20</sup>. Genç ve erişkin gruplar arasındaki küçük farklılıkların bir nedeni de bu olabilir. Klinikte post menopozal dönemde östrojen tedavisi ile hiyalin kartilajlarda östrojene cevap alınması, gebelikte yüksek östrojene bağlı simfizis pubusteki kartilajda oluşan değişiklikler<sup>21</sup> ilave östrojen tedavisine kartilajın cevap vereceğini göstermektedir.

Biz bu çalışma ile tek başına kulaklara östrojen uygulamanın kartilajda ve hücre sayısında farklılık oluşturmadığını, östrojen uygulanan tavşanların serbest kulak kartilajlarına bakarak söyleyebiliriz. Asıl fark östrojenin fizik stresle kombine edildiğinde görülmüştür. Sonuçlarımızın mekanizması östrojen düzeyi yüksek yeni doğan ve cerrahi dışı konjenital kulak anomalisi tedavisi mekanizmalarının bir kombinasyonudur. Genç ve erişkin kulak kartilajlarında östrojenlerin glikozaminoglikanlara, kollojenin ve elastinin ultrastrüktürel yapısına etkilerini araştırarak ileri çalışmalara gerek vardır.

*Dr. Safvet ÖRS*  
*Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi*  
*Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Anabilim Dalı*  
*38039 KAYSERİ*

#### KAYNAKLAR

1. Matsuo K., Hirose T., Tomano T. Nonsurgical correction of congenital auricular deformities in the early neonate: A preliminary report. *Plast Reconstr Surg* 1984;7:3.
2. Matsuo K., Hirose T. et al. Preoperative nonsurgical over correction of cleft lip nasal deformity. *Br J Plast Surg* 1991;44:5.
3. Muraoka M., Nakai Y., Ohashi Y., et al. Tape attachment therapy for correction of congenital malformations of the auricle: Clinical and experimental studies. *Laryngoscope* 1985;95:167.
4. Matsuo K., Hirose T. A splint for nonsurgical correction of cryptotia *Eur J Plast Surg* 1989;12:186.
5. Matsuo K., Hayashi R., Kiyono M. et al. Nonsurgical correction of congenital auricular deformities. *Clin Plast Surg* 1990;17:383.
6. Hirose T., Tomano T., Matsuo K. et al. Cryptotia: our classification and treatment *Br J Plast Surg* 1985;38:352.
7. Tan S., Abraham D., Macdonalds D.M., et al. Molding therapy for congenital auricular deformities. *Ann Plast Surg* 1997;38:263.
8. Yotsuyanagi T., Yokoi K., Urushidate S., et al. Nonsurgical correction of congenital auricular deformities in children older than early neonates. *Plast Reconstr Surg*. 1998;101:907.
9. Anze M., Shioyo N., and Akiyama T. Simple apparatus for correction of cryptotia *Keiseiqeka*, 1971;14:263. In Muraoka M., Nakai Y., Ohashi Y., et al. Tape attachment Therapy for correction of congenital malformations of the auricle: Clinical and experimental studies. *Laryngoscope* 1985;95:167.
10. Kaniishi H. Evaluation of a simple prosthesis for correction of cryptotia. *Keiseiqeka* 1976;19:7. In Muraoka M., Nakai Y., ohashi Y., et al. Tape attachment therapy for correction of congenital malformations of the auricle: Clinical and experimental studies. *Laryngoscope* 1985;95:167.
11. Muraoka M. A simple prosthesis for correction of cryptotia. *Laryngoscope* 1984;94:243.
12. Akiyama T. Prosthesis about the operation around the face and neck. *Jibi Rhinsho* 1974;67:21. In Muraoka M., nakai y., Ohashi Y., et al. Tape attachment therapy for correction of congenital malformations of the auricle: Clinical and experimental studies. *Laryngoscope* 1985;95:167.
13. Thomas L. reversible collapse of rabbit ear after intravenous papain and prevention of recovery by cortizone. *J Exper Med* 1956;104:245.
14. Hayashi R, Matsuo K., Hirose T. Tension lines of the auricular cartilage. *Plast Reconstr Surg*. 1991;87:869.
15. Uzuka M., Nakajima K., Ohta S., et al. Induction of hyaluronic acid synthetase by estrogen in the mouse skin. *Biochem. Biophys Acta* 1981;673:387.
16. Brent B. Repair and grafting of cartilage and perichondrium. In: Mc Carthy JG, May JW, Littler JW (eds), *Plastic Surgery*. Volume 1 WB Saunders Company Philadelphia 1990, pp 559.
17. Brown E.F., Colen B.L., Addante R.R., et al. Correction of congenital auricular deformities by splinting in the neonatal period. *Pediatrics*. 1986;78:406.
18. Stenström, S.J. A "natural" technique for correction of congenitally prominent ears. *Plast Reconstr Surg* 1963;32:509.
19. Verwoerd C.D.A., Bean J.K., Adriaansen F.C.P.M., et al. Trauma of the cricoid and interlocked stress. *Acta Otolaryngol* 1991;111:403.
20. Franchimont P., Bassleer C., et al. Effects of hormone and local growth factor on articular chondrocyte metabolism. *J Rheumatology* 1991;18:68.
21. Bernard G., Steinetz and Lust G. inhibition of relaxin-induced pubic symphyseal relaxation in gunia pigs by glycosaminoglycan polysulfates and pentosan polysulfate. *Agents Actions* 1994;42:7.