


# Histopathologic Evaluation of Hyaluronic Acid and Plasma-Rich Platelet Injection into Rabbit Vocal Cords: An Experimental Study

## *Tavşan Modelinde, Vokal Korda Hyaliüronik Asit ve Trombositten Zengin Plazma Enjeksiyonunun Histopatolojik Değerlendirilmesi: Deneysel Çalışma*

Selmin Karataylı Özgürsoy<sup>1</sup> , Fatma Tunçkaşık<sup>1</sup> , M. Emin Tunçkaşık<sup>2</sup> , Egemen Akıncıoğlu<sup>3</sup> , Handan Doğan<sup>4</sup> , Güçlü Kaan Beriat<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Halil Şıvgın Çubuk Devlet Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Original Investigation  
Özgün Araştırma

### Abstract

**Objective:** Various materials are used by otolaryngologists for vocal cord injections in the management of vocal cord paralysis. An ideal injection material should be long-term effective, readily available, cheap, easy to prepare, have no donor morbidity, easy to use, biocompatible, resistant to resorption or migration, and easy to extract during revision. In this study, we aimed to see the histopathological effects of hyaluronic acid (HYA) and platelet-rich plasma (PRP) injections into the vocal cords of New Zealand rabbits.

**Methods:** PRP was injected into the right vocal cords of twelve rabbits, which was prepared from their serum (PRP group). HYA was injected into the left vocal cords of first six rabbits (numbered 1-6) (HYA group), and the left vocal cords of the other six rabbits (numbered 7-12) were followed with no intervention (control group). Two months later, histomorphological findings in the vocal cords were assessed by two experienced pathologists in seven parameters: chronic inflammation, mucosal atrophy, necrosis, neovascularization, fibrosis, foreign body reaction, and muscular atrophy. They were scored double-blinded as negative (0), mild (+1), moderate (+2), and severe (+3). Fisher's chi-square test was used to evaluate any statistical significance among the three groups.

**Results:** Chronic inflammation, mucosal atrophy, necrosis, foreign body reaction, and muscular atrophy parameters were scored as "0" for each prepare by both pathologists. For neovascularization and fibrosis, a statistically significant difference was seen among the three groups ( $p<0.05$ ). Neovascularization was increased in the PRP and HYA groups compared with the control group. No significant difference was observed in fibrosis when the groups were compared separately. After two months, two of the six vocal cords injected with HYA revealed HYA; however, none of the PRP-injected vocal cords showed PRP.

**Conclusion:** HYA and PRP can be safely injected into vocal cords. Our findings show that HYA is a biocompatible and safe injection material for clinical use. Only two of the six vocal cords showed HYA at the end of two months, suggesting that HYA is a short-term effective material. Similarly, PRP was also shown to be a short-term effective material and can be used in patients for testing purpose before using a long-term effective material. The advantages of PRP are that it is inexpensive, readily available, and completely inert as it is prepared from the subject itself.

**Keywords:** Vocal cord, hyaluronic acid, platelet-rich plasma, vocal cord paralysis



**ORCID IDs of the authors:**  
S.K.Ö. 0000-0003-3272-492X;  
F.T. 0000-0002-3713-7874;  
M.E.T. 0000-0001-9902-9863;  
E.A. 0000-0003-1973-1279;  
H.D. 0000-0002-6622-3886;  
G.K.B. 0000-0003-1483-528X.

### Öz

**Amaç:** Vokal kord paralizilerinde, kulak burun boğaz doktorları tarafından sıklıkla uygulanan çeşitli intrakordal enjeksiyon materyalleri mevcuttur. İdeal bir enjeksiyon materyali, uzun süre etkili, kolay bulunabilir, hazırlanması kolay, donör morbiditesi olmayan, uygun fiyatlı, kullanımı kolay, doku uyumlu, rezorpsiyon veya migrasyona dirençli, revizyon sırasında kolay çıkarılabilir olmalıdır. Bu çalışmada, Yeni Zelanda tavşan vokal kordlarına, hyaliüronik asit (HYA) ve trombositten zengin plazma (TZP) enjeksiyonunun histopatolojik etkilerinin, araştırılması amaçlandı.

**Yöntemler:** On iki adet Yeni Zelanda tavşanın her birinin sağ vokal korduna kendi serumlarından hazırlanan TZP enjeksiyonu edildi. İlk altı tavşanın sol vokal korduna HYA enjeksiyonu yapıldı, diğer altı sol vokal korda (7-12 numaralı tavşanlar) enjeksiyon yapılmadı ve kontrol grubu olarak izlendi. İki ay sonra, vokal kordlardaki histomorfolojik bulgular; kronik inflamasyon, mukozal atrofi, nekroz, neovaskülarizasyon, fibrozis, yabancı cisim reaksiyonu, muskuler atrofi olmak üzere yedi farklı parametre ile iki tecrübeli patoloj tarafından değerlendirildi ve çift kör; 0 negatif (-), hafif (+1), orta (+2), ileri (+3) olmak üzere skorlandı. Üç grup arasında anlamlı fark olup olmadığı Fisher düzeltmeli ki-kare analizi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Kronik inflamasyon, mukozal atrofi, nekroz, yabancı cisim reaksiyonu, muskuler atrofi parametreleri, her iki patoloj tarafından, her preparat için '0' olarak skorlandı. Diğer iki parametre için (neovaskülarizasyon, fibrozis) üç grup arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ). Neovaskülarizasyon TZP ve HYA uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre artmış olarak izlendi. Gruplar ayrı olarak karşılaştırıldığında fibrozis açısından anlamlı fark saptanmadı. İki ay sonunda HYA enjekte edilmiş olan altı vokal kordun ikisinde enjeksiyon materyali izlenirken, TZP enjekte edilmiş olanların hiçbirinde enjeksiyon materyali izlenmedi.

**Sonuç:** HYA ve TZP güvenle kord vokallere enjekte edilebilir. Bulgularımız HYA'nın klinik kullanım için biyouyumluluğu ve güvenli bir enjeksiyon materyali olduğunu göstermiştir. İki ayın sonunda altı vokal kordun yalnızca ikisinde HYA tespit edilmesi, HYA'nın kısa etkili bir materyal olabileceğini göstermiştir. Benzer şekilde, TZP'nin kısa süreli etkin bir materyal olduğu ve hastalarda uzun etkili materyal kullanımını öncesi deneme amaçlı kullanılabileceği saptanmıştır. TZP'nin avantajları ucuz olması, kolay elde edilmesi ve canlılığın kendisinden elde edildiği için zararsız olmasıdır.

**Anahtar kelimeler:** Vokal kord, hyaliüronik asit, trombositten zengin plazma, vokal kord paralizisi

**Cite this article as:** Karataylı Özgürsoy S, Tunçkaşık F, Tunçkaşık ME, Akıncıoğlu E, Doğan H, Beriat GK. Histopathologic Evaluation of Hyaluronic Acid and Plasma-Rich Platelet Injection into Rabbit Vocal Cords: An Experimental Study. Turk Arch Otorhinolaryngol 2018; 56: 30-5.

**Corresponding Author/Sorumlu Yazar:**

Selmin Karataylı Özgürsoy; selminkrt@hotmail.com

**Received Date/Geliş Tarihi:** 16.10.2017

**Accepted Date/Kabul Tarihi:** 18.01.2018

© Copyright 2018 by Official Journal of the Turkish Society of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery Available online at [www.turkarchotorhinolaryngol.net](http://www.turkarchotorhinolaryngol.net)

© Telif Hakkı 2018 Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği Makale metnine [www.turkarchotorhinolaryngol.net](http://www.turkarchotorhinolaryngol.net) web sayfasından ulaşılabilir.

DOI: 10.5152/tao.2018.2942

## Giriş

Vokal kord paralizilerinde kulak burun boğaz doktorları tarafından sıkça uygulanan çeşitli intrakordal enjeksiyon materyalleri mevcuttur. İlk materyal, 1911'de Brüning tarafından uygulanan parafindir (1). Daha sonra 1962'de, Arnold tarafından polytetrafluoroetilen (PTFE) enjeksiyonu tanımlanmış ve glottik inkompetansın tedavisi amacıyla sıkça kullanılmıştır (2-4). Enjeksiyon sonrası oluşan kronik inflamasyon ve fibrozis kitle etkisini oluşturmakla birlikte, bu reaksiyon bazen kontrolsüz bir hal alarak, dev hücre granülomaları (teflonoma) oluşturabilmektedir (5, 6). Teflon ile ilgili problemlerden dolayı, 1990'lı yılların başlarından bu yana başka enjeksiyon materyalleri ile ilgili de araştırmalar yapılmaktadır.

İdeal bir enjeksiyon materyali, uzun süre etkili, kolay bulunabilir, hazırlanması kolay, donör morbiditesi olmayan, uygun fiyatlı, kullanımı kolay, doku uyumlu, vokal kord ile benzer biyokimyasal özelliklere sahip, rezorpsiyon veya migrasyona dirençli, revizyon sırasında kolay çıkarılabilir olmalıdır. Günümüze dek, kollajen bazlı ürünler, otolog yağ, karboksimetilsellüloz, kalsiyum hidroksilapatit ve hyalüronik asit (HYA), klinik kullanımda yerini geniş çapta bulmuş, kısa veya uzun etkili materyallerdir. Embriyonik kök hücre, çeşitli büyüme faktörleri, mikronize dermis, trombosit zengin plazma (TZP) ise deneysel aşamada olan materyaller arasında yer alır. Bu çalışmada, tavşan vokal kordlarına, HYA ve TZP enjeksiyonunun histopatolojik etkileri, kontrollü karşılaştırma ile araştırıldı.

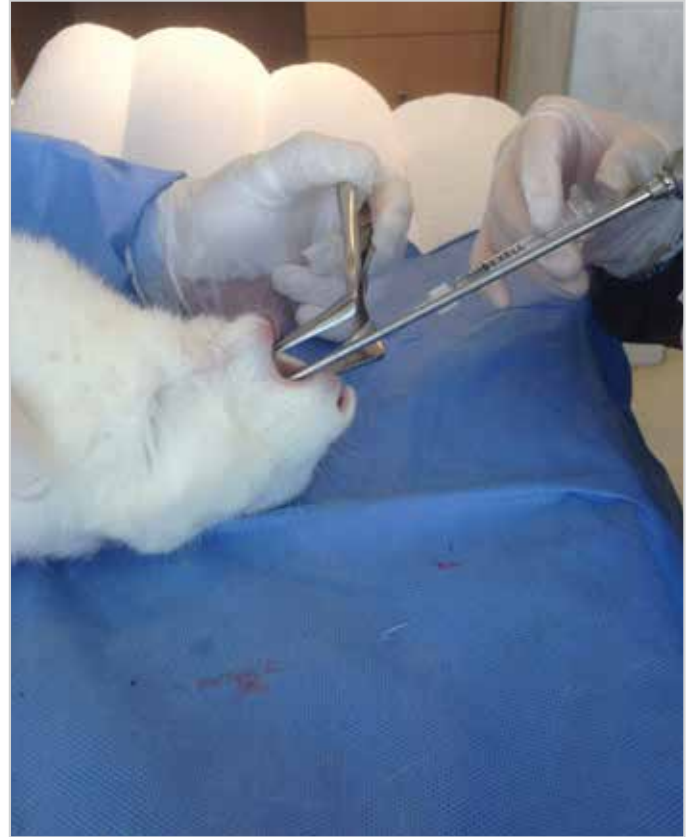
## Yöntemler

Çalışma, etik kurul onamı Ankara Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan (2015-2-23) alındıktan sonra başlatıldı. Çalışmada, ağırlıkları 4-6 kg arasında değişen, 3-5 yaş arasındaki 12 adet Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Tüm hayvanlar "Laboratuvar Hayvanlarının Bakım ve Kullanımı Kılavuzu"na (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, www.nap.edu/catalog/5140.html) uygun bir muameleye tabi tutuldu.

Tavşanlara intramüsküler xylazin HCL 5 mg/kg, ketamin 45 mg/kg verilerek anestezisi sağlandı. Tavşanların vokal kordlarına eksozpozisyon, ağızlarına spekulum yerleştirilerek ve spekulum arasından 0 derece endoskop (Storz endoscope 0 derece, 2.7 mm, Tuttlingen, Almanya) yardımı ile sağlandı (Resim 1).

On iki tavşanın her birinin sağ vokal korduna, kendi serumlarından hazırlanan TZP enjekte edildi (Grup 1). İlk altı tavşanın sol vokal korduna HYA (Restylane, Q-Med AB, Uppsala, İsveç) enjeksiyonu yapılırken (Grup 2), diğer altı sol vokal korda (7-12 numaralı tavşanlar) enjeksiyon yapılmadı ve kontrol grubu (Grup 3) olarak izlendi.

Tavşanlar, iki ay süre ile etik kurul şartlarına uygun ve problemsiz şekilde izlendi. İki ayın sonunda sakrifiye edilen hayvanların larenksleri enblok halinde eksize edildi. Larenks dokuları, 72 saat %10 nötral tamponlanmış formalinde fikse edildi ve vertikal olarak sol ve sağ olmak üzere iki parçaya bölündü. Her iki tarafta larenks koronal planda örneklendi ve rutin doku takibi sonrası beş mikrometre kalınlığında kesit-



Resim 1. Tavşan vokal kordununun spekulum ve 0 derece endoskop ile eksozpozisyonu

ler alındı. Hemotoksilen Eosin ve Masson's trikrom (MTK) ile boyandı. Histomorfolojik bulgular; kronik inflamasyon, mukozal atrofi, nekroz, neovaskülarizasyon, fibrozis, yabancı cisim reaksiyonu, musküler atrofi olmak üzere yedi farklı parametre ile değerlendirildi. MTK ile fibrozis incelendi. Tüm parametreler, deneyimli iki ayrı patolog tarafından çift kör; 0 negatif (-), hafif (+1), orta (+2), ileri (+3) olmak üzere skorlandı. Anlamlı istatistiksel sonuç elde edebilmek için '0' ve '1' olarak skorlanan parametreler tekrar '0' olarak, '2' ve '3' olarak skorlanmış olan parametreler ise '1' olarak kaydedilerek, istatistiksel karşılaştırma yapıldı. Üç grup arasında anlamlı fark olup olmadığına, Fisher düzeltmeli ki kare analizi yapılarak bakıldı, anlamlı fark saptanan parametrelerde ikişerli grup karşılaştırmaları için yine ki kare testi uygulandı.

## Trombosit zengin plazma hazırlanması

Genel anestezisi altında, tavşanların santral kulak arterinden 4 cc kan, önceden 0.6 cc antikoagülan sitrat dekstroz yüklenmiş steril tübe alındı. Alınan kan, 1500 rpm frekanslı santrifüj çemberinde, 15 dakika, kanın üç tabakaya ayrılması için santrifüj edildi; kırmızı kan hücreleri en altta, beyaz hücreler orta tabakada, plazma ise en üst tabakada yerleşti. Üst beyaz tabaka, bir şırıngaya çekilip, beklemeden uygulanacak vokal korda enjekte edildi.

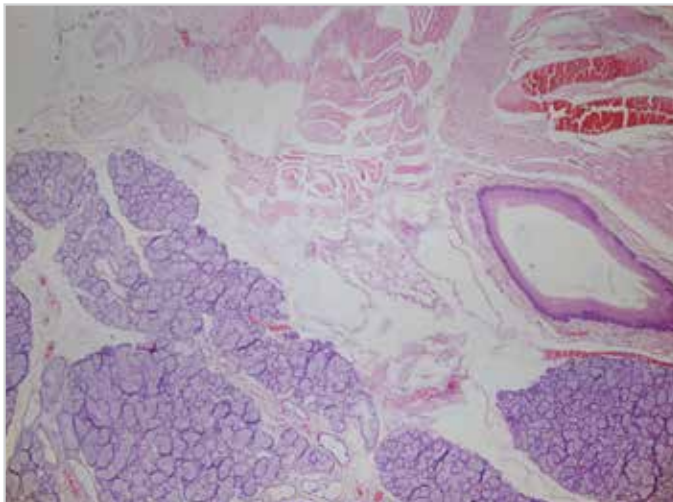
## Bulgular

Her iki gözlemcinin her preparattaki parametreler için 0 ve 1 olarak kaydedilen skorları birebir aynı idi, hiçbir preparat için gözlemcilerin '0', '1' olarak indirgenen skorları arasında fark iz-

Tablo 1. İki patoloğun her vokal kord için histopatolojik değerlendirme skorları

Grup No	Mukozal atrofi	Kronik inflamasyon	Nekroz	Neovaskülarizasyon	Fibrozis	Yabancı cisim reaksiyonu	Gland atrofi	Muskuler atrofi
1	0	0	0	1	0	0	1	0
1	0	0	0	0	0	0	1	0
1	0	0	0	1	1	0	1	0
1	0	0	0	1	1	0	1	0
1	0	0	0	1	1	0	1	0
1	0	0	0	1	1	0	1	0
1	0	0	0	1	0	0	0	0
1	0	0	0	1	0	0	0	0
1	0	0	0	1	0	0	1	0
1	0	0	0	1	1	0	0	0
1	0	0	0	0	0	0	0	0
1	0	0	0	1	0	0	0	0
2	0	0	0	1	0	0	0	0
2	0	0	0	1	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	1	0	0	0	0
2	0	0	0	1	0	0	0	0
2	0	0	0	1	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0

Grup 1: Trombositten zengin plazma enjeksiyonu; Grup 2: Hialuronik asit enjeksiyonu; Grup 3: Kontrol grubu

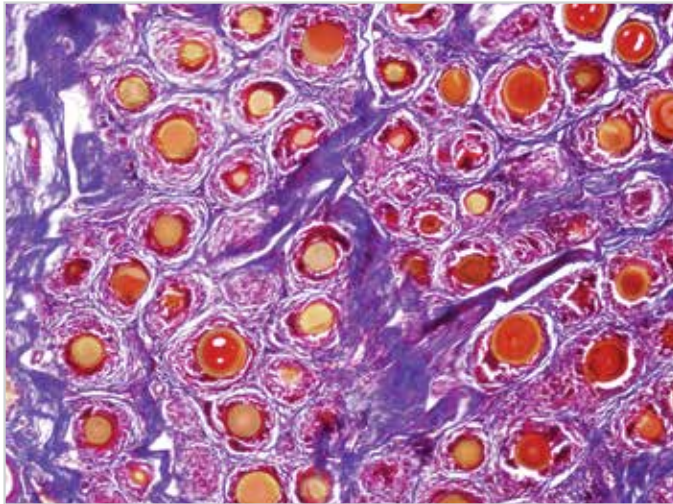


Resim 2. 10 numaralı sağ vokal kord (TZP), hemotoksilen eosin, X40 büyütme

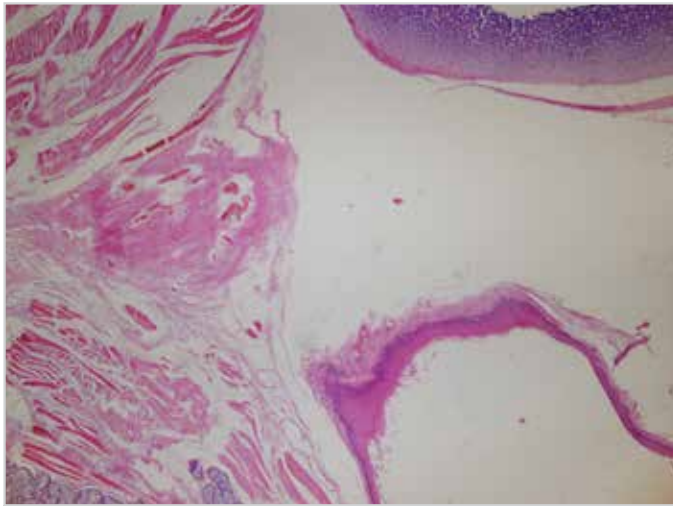
lenmedi. Tablo 1'de bu skorlar verilmiştir (dikotom değerler). Kronik inflamasyon, mukozal atrofi, nekroz, yabancı cisim reaksiyonu, muskuler atrofi parametreleri, her iki gözlemci tarafından, her preparat için '0' olarak skorlandı. Diğer iki parametre için (neovaskülarizasyon, fibrozis) üç grup arasında anlamlı fark saptandı ( $p < 0.05$ ). Neovaskülarizasyon; 1. (TZP uygulanan) ve 2. (HYA uygulanan) grupta 3. gruba (kontrol grubu) göre anlamlı olarak artmış izlendi. Fibrosiste ise ikişerli grup karşılaştırmalarında anlamlı fark izlenmedi.

Hyalüronik asit enjekte edilmiş olan altı vokal kordun ikisinde enjeksiyon materyali izlenirken, TZP enjekte edilmiş olan 12 vokal kordun hiçbirinde enjeksiyon materyali izlenmedi.

Her grup için histopatolojik bulgular Resim 2-4'te örneklendirilmiştir.



Resim 3. 4 numaralı sol vokal kord (HYA), Masson's trikrom, X100 büyütme



Resim 4. 10 numaralı sol vokal kord (kontrol), hemotoksilen eosin X40 büyütme

## Tartışma

Fonasyon, etkili iletişim için şarttır ve vokal kordların tam fonksiyonu ile gerçekleştirilebilir. Vokal kordlara travma, cerrahiler sırasında rekürren larengeal sinirlere olabilecek travmalar, radyoterapi gibi sebeplerle vokal kordlarda meydana gelebilen fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler, disfonieye sebep olabilir. Paralitik vokal kordun medializasyonu, hastaların hayat kalitesini artırır. Yapılan deneysel çalışmalarda, kliniğe uyarlamak üzere, ideal enjeksiyon materyalleri araştırılmaktadır.

Hayvan çalışmaları için en uygun denek, insan larenks büyüklüğüne en çok benzemesi nedeniyle kanin modelidir (7, 8). Ancak, kanin modelinin pahalı olması ve çalışmalarda mümkün olduğu kadar fazla sayıda denek kullanılmasının ve uzun süre takip gerekliliğinin çalışmanın güvenilirliğini artırması gerçeği, çalışmalarda kanin modeli kullanmayı kısıtlamıştır. Yeni Zelanda tavşanları, şimdiye kadar birçok fonocerrahi çalışmasında kullanılmıştır (2, 9, 10).

Hyalüronik asit, kolay bulunabilirliği, kolay uygulanabilirliği, güvenli oluşu, oda sıcaklığında saklanabilmesi, biyoyumlu olması, çok fazla immün reaksiyona sebep olmaması, karsinojenik olmaması, enfeksiyona sebep olmaması nedenleriyle hem klinikte, hem de hayvan modeli çalışmalarda sıkça yerini bulmuştur (11-16). Bu çalışmada, enjeksiyondan iki ay sonra incelendiğinde, vokal kordlarda, HYA enjeksiyon grubu da dahil olmak üzere, hiçbir grupta kronik inflamasyon, mukozal atrofi, nekroz, yabancı cisim reaksiyonu ve muskuler atrofi izlenmedi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ise, HYA enjekte edilen vokal kordlarda yalnızca neovaskülarizasyonda artış izlendi. Elde ettiğimiz bu sonuçlar HYA enjeksiyonu ile ilgili literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları ile uyumlu olup, HYA'nın biyoyumlu ve güvenli bir enjeksiyon materyali olarak klinik kullanımda yer alabileceğini göstermiştir (11, 12). İki ayın sonunda altı vokal kordun yalnızca ikisinde HYA tespit edilmesi, HYA'nın kısa etkili bir materyal olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Trombositten zengin plazma otolog trombositlerin konsantr edilmiş hali olup, bu trombositlerin salgıladığı PDGF, TGFb1, VEGF ve EGF gibi büyüme faktörlerinden zengindir (17). Bu polipeptidlerin her birinin ayrı ayrı, yara iyileşmesini hızlandırıcı, immün reaksiyonları kuvvetlendirici, anjiogenezi artırıcı, kemik rejenerasyonunu hızlandırıcı çeşitli rolleri olduğunu gösteren araştırmalar mevcuttur (18-20).

Klinik çalışmalarda TZP'nin yara iyileşmesini hızlandırdığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır (18, 21-23). Hayvan çalışmalarında ise histolojik değerlendirmeler, TZP'nin yara iyileşmesinde fibroblastik ve endotelial hücre formasyonu ile neovaskülarizasyonu ve granülasyon dokusu oluşturmayı artırdığını göstermiştir (18, 24-27). TZP enjeksiyonunun vokal kord yara iyileşmesinde de etkili olduğu yapılan bir hayvan çalışmasında histolojik olarak gösterilmiştir (28). Çalışmamızda, enjeksiyondan iki ay sonra, TZP uygulanan hiçbir vokal kordda, kronik inflamasyon, mukozal atrofi, nekroz, yabancı cisim reaksiyonu ve muskuler atrofi izlenmedi. Diğer parametrelerde vokal kordlara TZP uygulanan grup ile HYA uygulanan grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Bu sonuçlar, HYA gibi TZP'nin de biyoyumlu ve güvenli bir materyal olduğunu göstermiştir. Neovaskülarizasyonun TZP grubunda kontrol grubuna göre artmış olduğu görüldü. Bu da TZP'nin neovaskülarizasyonu artırdığını gösteren diğer çalışmalar ile uyumludur (18, 24-27).

Trombositten zengin plazma enjekte edilmiş olan 12 vokal kordun hiçbirinde, iki ayın sonunda enjeksiyon materyali izlenmedi. Bu bulgu, TZP'nin etkisinin kısa süreli olduğunu; hastalarda daha uzun etkili materyal kullanmaya karar vermeden önce, denemek amaçlı kısa süre etkili enjeksiyon uygulamalarında, TZP'nin güvenli olarak tercih edilebileceğini göstermiştir. TZP'nin avantajı; maliyetinin düşük olması, kolay elde edilmesi ve canlılığın kendisinden elde edildiği için immün reaksiyona neden olmamasıdır.

## Sonuç

Hyalüronik asit ve TZP, klinikte vokal kord enjeksiyonlarında uygulanabilecek, kısa etkili, güvenilir, biyoyumlu materyallerdir. Yabancı cisim reaksiyonu, inflamasyon, nekroz gibi istenme-

yen etkilere neden olmamanın yanı sıra, kolay ulaşılabilir, kolay uygulanabilir olmaları da tercih sebebi olabilir. Daha fazla sayıda denek kullanılarak ve başka enjeksiyon materyalleri uygulanarak yapılacak olan çalışmalar gelecekteki klinik uygulamalara daha sağlıklı yön verecektir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Ankara University Animal Studies Research Committee (Date: 11/02/2015 Number: 2015-2-26).

**Informed Consent:** N/A.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - S.K.Ö., F.T., E.T., E.A., H.D., K.B.; Design - S.K.Ö., F.T., E.T., E.A., H.D., K.B.; Supervision - S.K.Ö., F.T., E.T., E.A., H.D., K.B.; Resource - S.K.Ö., F.T., E.T., E.A., H.D., K.B.; Materials - S.K.Ö., F.T., E.T., E.A., H.D., K.B.; Data Collection and/or Processing - S.K.Ö., F.T., E.T., E.A., H.D., K.B.; Analysis and/or Interpretation - S.K.Ö., F.T., E.T., E.A., H.D., K.B.; Literature Search - S.K.Ö., F.T., E.T., E.A., H.D., K.B.; Writing - S.K.Ö., F.T., E.T., E.A., H.D., K.B.; Critical Reviews - S.K.Ö., F.T., E.T., E.A., H.D., K.B.

**Acknowledgement:** The authors thank to Assist. Prof. Aslıhan Alhan for her help in statistical analysis.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul'undan alınmıştır (Tarih: 11/02/2015 Numara: 2015-2-26).

**Hasta Onamı:** Uygulanabilir değil.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - S.K.Ö., F.T., E.T., E.A., H.D., K.B.; Tasarım - S.K.Ö., F.T., E.T., E.A., H.D., K.B.; Denetleme - S.K.Ö., F.T., E.T., E.A., H.D., K.B.; Kaynaklar - S.K.Ö., F.T., E.T., E.A., H.D., K.B.; Gereçler - S.K.Ö., F.T., E.T., E.A., H.D., K.B.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - S.K.Ö., F.T., E.T., E.A., H.D., K.B.; Analiz ve/veya Yorum - S.K.Ö., F.T., E.T., E.A., H.D., K.B.; Literatür Taraması - S.K.Ö., F.T., E.T., E.A., H.D., K.B.; Yazıyı Yazan - S.K.Ö., F.T., E.T., E.A., H.D., K.B.; Eleştirel İnceleme - S.K.Ö., F.T., E.T., E.A., H.D., K.B.

**Teşekkür:** Yazarlar istatistiksel analizde yardımcılarından ötürü Yrd. Doç. Dr Aslıhan Alhan'a teşekkür ederler.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## Kaynaklar

- Brünings W. Über eine neue Behandlungsmethode der Rekurrenslähmung. *Verh Dtsch Laryngol* 1911; 18: 93-151.
- Arnold GE. Vocal rehabilitation of paralytic dysphonia. I. Cartilage injection into a paralyzed vocal cord. *Arch Otolaryngol* 1955; 62: 1-17. [CrossRef]
- Rubin HJ. Misadventures with injectable polytetrafluoroethylene (Teflon). *Arch Otolaryngol* 1975; 101: 114-6. [CrossRef]
- Siegler J. Rehabilitation of voice after recurrent laryngeal nerve paralysis using teflon suspension. *J Laryngol Otol* 1967; 81: 1121-9. [CrossRef]
- Malizia AA Jr, Reiman HM, Myers RP, Sande JR, Barham SS, Benson RC Jr, et al. Migration and granulomatous reaction after perirethral injection of polytetrafluoroethylene (Teflon). *JAMA* 1984; 251: 3277-81. [CrossRef]
- Stone JW, Arnold GE, Stephens CB. Intracordal polytetrafluoroethylene (Teflon) injection. Histologic study of three further cases. *Arch Otolaryngol* 1970; 91: 568-74. [CrossRef]
- Hsiao TY, Liu CM, Luschei ES, Titze IR. The effect of cricothyroid muscle action on the relation between subglottal pressure and fundamental frequency in an in vivo canine model. *J Voice* 2001; 15: 187-93. [CrossRef]
- Cox KA, Alipour F, Titze IR. Geometric structure of the human and canine cricothyroid and thyroarytenoid muscles for biomechanical applications. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999; 108: 1151-8. [CrossRef]
- Flint PW, Corio RL, Cummings CW. Comparison of soft tissue response in rabbits following laryngeal implantation with hydroxylapatite, silicone rubber, and teflon. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997; 106: 399-407. [CrossRef]
- Caballero M, Bernal-Sprekelsen M, Calvo C, Farré X, Quintó L, Alòs L. Polydimethylsiloxane versus polytetrafluoroethylene for vocal fold medialization: histologic evaluation in a rabbit model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2003; 67: 666-74. [CrossRef]
- Perazzo PS, Duprat Ade C, Lancelotti C, Donati F. A study of the histological behavior of a rabbit vocal fold after a hyaluronic acid injection. *Braz J Otorhinolaryngol* 2007; 73: 171-8. [CrossRef]
- Perazzo PS, Duprat Ade C, Lancellotti CL. Histological behavior of the vocal fold after hyaluronic acid injection. *J Voice*. 2009; 23: 95-8. [CrossRef]
- Hallén L, Testad P, Sederholm E, Dahlqvist A, Laurent C. DiHA (dextranomers in hyaluronan) injections for treatment of insufficient closure of the vocal folds: early clinical experiences. *Laryngoscope* 2001; 111: 1063-7. [CrossRef]
- Manna F, Dentini M, Desideri P, De Pità O, Mortilla E, Maras B. Comparative chemical evaluation of two commercially available derivatives of hyaluronic acid (hylaform from rooster combs and restylane from streptococcus) used for soft tissue augmentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 13: 183-92. [CrossRef]
- Olenius M. The first clinical study using a new biodegradable implant for the treatment of lips, wrinkles, and folds. *Aesthetic Plast Surg* 1998; 22: 97-101. [CrossRef]
- Hertegård S, Hallén L, Laurent C, Lindström E, Olofsson K, Testad P, et al. Cross-linked hyaluronan used as augmentation substance for treatment of glottal insufficiency: safety aspects and vocal fold function. *Laryngoscope* 2002; 112: 2211-9. [CrossRef]
- Karataylı Özgürsoy S, Tunçkaşık ME, Tunçkaşık F, Akıncıoğlu E, Doğan H, Kocatürk S. Platelet-Rich Plasma Application for Acute Tympanic Membrane Perforations. *J Int Adv Otol*. 2017; 13: 195-9. [CrossRef]
- Sommeling CE, Heyneman A, Hoeksema H, Verbelen J, Stillaert FB, Monstrey S. The use of platelet-rich plasma in plastic surgery: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013; 66: 301-11. [CrossRef]
- Chang SH, Hsu YM, Wang YJ, Tsao YP, Tung KY, Wang TY. Fabrication of pre-determined shape of bone segment with colla-

- gen-hydroxyapatite scaffold and autogenous platelet-rich plasma. *J Mater Sci Mater Med.* 2009; 20: 23-31. [\[CrossRef\]](#)
20. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod.* 1998; 85: 638-46. [\[CrossRef\]](#)
  21. Kazakos K, Lyras DN, Verettas D, Tilkeridis K, Tryfonidis M. The use of autologous PRP gel as an aid in the management of acute trauma wounds. *Injury* 2009; 40: 801-5. [\[CrossRef\]](#)
  22. Saad Setta H, Elshahat A, Elsherbiny K, Massoud K, Safe I. Platelet-rich plasma versus platelet-poor plasma in the management of chronic diabetic foot ulcers: a comparative study. *Int Wound J* 2011; 8: 307-12. [\[CrossRef\]](#)
  23. Knighton DR, Ciresi K, Fiegel VD, Schumert S, Butler E, Cerra F. Stimulation of repair in chronic, nonhealing, cutaneous ulcers using platelet-derived wound healing formula. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 56-60.
  24. Pietramaggiori G, Kaipainen A, Czczuga JM, Wagner CT, Orgill DP. Freeze-dried platelet-rich plasma shows beneficial healing properties in chronic wounds. *Wound Repair Regen* 2006; 14: 573-80. [\[CrossRef\]](#)
  25. Pietramaggiori G, Scherer SS, Mathews JC, Alperovich M, Yang HJ, Neuwalder J, et al. Healing modulation induced by freeze-dried platelet-rich plasma and micronized allogenic dermis in a diabetic wound model. *Wound Repair Regen* 2008; 16: 218-25. [\[CrossRef\]](#)
  26. Pietramaggiori G, Scherer SS, Mathews JC, Gennaoui T, Lancerotto L, Ragno G, et al. Quiescent platelets stimulate angiogenesis and diabetic wound repair. *J Surg Res* 2010; 160: 169-77. [\[CrossRef\]](#)
  27. Takikawa M, Nakamura S, Nakamura S, Nambu M, Ishihara M, Fujita M, et al. Enhancement of vascularization and granulation tissue formation by growth factors in human platelet-rich plasma-containing fragmin/protamine microparticles. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2011; 97: 373-80. [\[CrossRef\]](#)
  28. Woo SH, Jeong HS, Kim JP, Koh EH, Lee SU, Jin SM, et al. Favorable vocal fold wound healing induced by platelet-rich plasma injection. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2014; 7: 47-52. [\[CrossRef\]](#)