



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**NAZAL SEPTUM PERFORASYONUNDA TROMBOSİTTEN
ZENGİN FİBRİNİN (TZF) VE HYALÜRONİK ASİDİN (HA)
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI
(Deneyisel Çalışma)**

Dr. Serdal ÇELİK
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Eylül, 2020

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

**NAZAL SEPTUM PERFORASYONUNDA TROMBOSİTTEN
ZENGİN FİBRİNİN (TZF) VE HYALÜRONİK ASİDİN (HA)
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI
(Deneysel Çalışma)**

Dr. Serdal ÇELİK
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. M.Tayyar KALCIOĞLU

İSTANBUL
Eylül, 2020

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Serdal ÇELİK'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "NAZAL SEPTUM PERFORASYONUNDA TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN (TZF) VE HYALÜRONİK ASİDİN (HA) ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI (Deneyssel Çalışma)" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. M.Tayyar KALCIOĞLU

.....

Üyeler:

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: __/__/2020

Yazar Bildirimi

“NAZAL SEPTUM PERFORASYONUNDA TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN (TZF) VE HYALÜRONİK ASİDİN (HA) ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI (Deneyisel Çalışma)” isimli uzmanlık tezinde Dr. Serdal ÇELİK,

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Eylül, 2020

İmza:

- Bu tez çalışması İstanbul Medeniyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimince T-UZM-2019-1562 numaralı proje olarak desteklenmiştir. Bu proje desteği için İstanbul Medeniyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine teşekkür ederim.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanlar; Prof. Dr. Mahmut Tayyar KALCIOĞLU, Uzman Dr. Osman KILIÇ, Uzman Dr. Tülay ZENGİNKİNET
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.

Dr. Serdal ÇELİK

Uzmanlık eğitimim ve tez süresi boyunca yanımda olan, bir hocadan çok bir baba gibi tüm sorunlarımla ilgilenen, bizlere akademisyenliğin ne olduğunu öğreten, etik davranış ve cerrahi beceri kazandırmayı kendine görev edinmiş kıymetli tez danışmanım ve Anabilim Dalı başkanım Prof. Dr. M. Tayyar Kalcıoğlu'na,

Gerek ameliyatlarda gerekse günlük hayatta her daim sevgisini, hoşgörüsünü, bilgi ve deneyimlerini aktaran hocalarım Prof. Dr. Gül Özbilen Acar, Prof. Dr. Mehmet Akif Kılıç, Prof. Dr. Muhammet Tekin, Prof. Dr. Lokman Uzun'a

5 yıllık eğitim süresinde klinik deneyimlerini, becerilerini bana aktaran, büyük şükran duyduğum sevgili uzmanlarım Op. Dr. Süha Özbilgen, Op. Dr. Fikri CanArıbal, Op. Dr. Ali Şefik Çağlar, Op. Dr. Osman İlkay Özdamar, Op. Dr. Numan Kökten, Dr. Öğr.Üyesi Ahmet Mutlu'ya,

Tezim için katkılarını benden esirgemeyen, tüm desteğini her zaman yanımda hissettiğim, bilgi ve becerisiyle uzmanlık eğitimimde ayrı bir yeri olan Op. Dr. Osman Kılıç 'a

Asistanlık sürem boyunca beraber çalıştığımız, yediğimiz, içtiğimiz ayrı gitmeyen, benden önceki tüm kıdemlilerime, benden sonra sırasıyla uzmanlığını alacak olan, sevgili eş kıdemlim ve dostum Dr. Utku Yılmaz'a, Dr. Eray Bayındır'a, Dr. Demet Alkılınç'a, Dr. Tarık Can Özel'e, Dr. Ayşe Yasemin Gündüz'e, Dr. Burcu Bakıcı'ya, Dr. Ali Murati ve Dr. Seren Karabiber'e

Servis, poliklinik ve ameliyathanelerde beraber sağlık hizmeti sunduğumuz hemşire, teknisyen, personel, odyolog, odyometrist, bilgi işlem personelleri ve tüm yardımcı sağlık personelimize,

Bugünlere gelmemde etkisi olan tüm ilk-orta-lise öğretmenlerime ve üniversite hocalarıma,

Beni doğurup büyüten, eğitim ve öğretimimde hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, sürekli yanımda sıcaklığını ve desteğini hissettiğim annem Hatice Çelik ve babam Erdal Çelik'e, her daim yanımda duran destekçim, amcam Serdal Çelik, ablam Nazlı Çelik Dengeşik ve abim Akın Çelik'e,

Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları ihtisasına başlamamda herkesten çok payı olan, kardeşten öte gördüğüm ve üzerimde çok emeği olan sevgili dostum Op. Dr. Ozan Tüysüz'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Serdal ÇELİK
serdal.celik77@hotmail.com

Özet

NAZAL SEPTUM PERFORASYONUNDA TROMBOSİTTEN ZENGİN FİBRİNİN (TZF) VE HYALÜRONİK ASİDİN (HA) ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI (DeneySEL Çalışma)

Amaç: Nazal septum perforasyonlarının (NSP) tedavisi için konservatif yaklaşım veya cerrahi yöntemler denenmiş ancak tatmin edici bir yöntem henüz tanımlanamamıştır. Trombositten zengin fibrinde (TZF) bulunan trombositlerin α -granüllerinde bol miktarda büyüme faktörleri bulunmaktadır. Kondrosit proliferasyonu üzerine büyüme hormonlarının etkilerini araştıran çalışmalar vardır ancak NSP iyileşmesi ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Hyalüronik asit (HA) karakteristik yapısal özellikleri sayesinde eklendiği solüsyonlara yüksek viskoelastikiyet ve su tutma kapasitesi sağlamak ve doku rejenerasyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Timpanik membran perforasyonlarının onarımında başarılı olduğu tespit edilen HA'nın NSP üzerine etkinliğinin gösterildiği bir çalışma yoktur. Çalışmamızda TZF'nin ve HA'nın tavşan septumunda deneysel olarak oluşturulan septum perforasyonlarının onarımındaki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya toplam 24 adet beyaz Yeni Zelanda tavşanı dahil edildi. Tavşanlar 4 eşit gruba ayrıldı. Her tavşan anestezi altında transkolumellar yaklaşım uygulanarak opere edildi. Nazal septumlarında mukoperikondriumlar ve septal kartilajı da içerecek şekilde 0,7 cm x 0,7'lik perforasyonlar oluşturuldu. 1. grup olan kontrol grubuna ek müdahale yapılmadı. 2. 3. ve 4. gruba NSP bölgesine sırası ile HA, TZF ve HA+TZF kullanıldı ve transkolumellar insizyonlar kapatıldı. TZF, tavşanlardan alınan 8 cc kan 2000 devirde 15 dk santrifüj edilerek elde edildi. HA olarak ise %100 saf HA içeren MeroGel® kullanıldı. 40 gün boyunca takip edilen tavşanların nazal septumları çıkartıldı. Makroskopik ve histopatolojik olarak (perforasyon çapı, yabancı cisim reaksiyonu, inflamasyon derecesi, granülasyon, epitelizasyon ve fibrozis) değerlendirildi.

Bulgular: Tavşanlarda herhangi bir komplikasyon gelişmedi. 1. grupta hiçbir tavşanın NSP’nda kapanma gözlenmedi. İkinci grupta 3 tavşanın (%50) NSP’nda tam kapanma izlendi. Üçüncü grupta 3 tavşanın (%50) NSP’u tamamen kapandı. Dördüncü grupta ise 4 tavşanın (%66,6) NSP’nda tam kapanma izlendi. Gruplar arasında perforasyonların tamamen kapanmasına yönelik yapılan istatistiksel değerlendirme anlamsız bulunmakla birlikte 2., 3. ve 4. gruplarda NSP’nda izlenen perforasyon alanlarında %50’den fazla küçülme bulguları istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Histolojik olarak yapılan incelemelerde yabancı cisim reaksiyonu ve fibrosiz açısından kontrol grubuna göre diğer tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi ($p < 0.05$). Granülasyon dokusu, epitelizasyon ve inflamasyon derecesi açısından ise gruplar arasından anlamlı fark izlenmedi ($p > 0.05$).

Sonuç: NSP oluşturulan tavşanlarda TZF ve/veya HA ile makroskopik anlamlı kapanma sağlanmış ve bu materyallerin kullanıldığı tüm septum perforasyonlarında, perforasyon alanında %50’den fazla, en az yarısında ise tam kapanma izlenmiştir. Perforasyonların tamamen kapanması sonuçlarının istatistiksel anlamlı bulunmaması, yerel etik kurulun izin verdiği denek sayısı nedeniyle gruplardaki tavşan sayısının yetersizliğine bağlanabilir. Daha fazla denek sayısı ile yapılacak çalışmalar konuya açıklık getirecektir. Kolay elde edilebilir ve basitçe uygulanabilir olan bu materyaller septum perforasyonlarının kapanmasında veya küçültülmesinde yararlı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Nazal septum perforasyonu, Trombositten zengin fibrin, Hyalüronik asit

Abstract

THE EFFECT OF PLATELET-RICH FIBRIN AND HYALURONIC ACID ON NASAL SEPTUM PERFORATION: AN EXPERIMENTAL STUDY

Objectives: Conservative approach or surgical methods have been tried for the treatment of nasal septum perforations (NSP), but a satisfactory method has not been defined yet. Platelets in the platelet-rich fibrin (PRF) have abundant growth factors in the α -granules. Although there are many studies describing the effects of growth hormones on chondrocyte proliferation, there are no studies on NSP recovery. Hyaluronic acid (HA) provides high viscoelasticity and water retention capacity to the solutions it is added thanks to its characteristic structural properties and is widely used in tissue regeneration. There is no study showing the effectiveness of HA, which was found to be successful in repairing tympanic membrane perforations, on NSP. In this study, it was aimed to investigate the effect of PRF and HA on the repair of septal perforations which were experimentally formed in the rabbit septum.

Methods: A total of 24 white New Zealand rabbits were included in the study. Rabbits were divided into 4 equal groups. Each rabbit was operated under general anesthesia with a transcolumellar approach. 0,7 cm perforations including mucoperichondrial and septal cartilage were created in the nasal septum. No additional intervention was made to the control group, which was the first group. Septal perforations were closed to groups 3 and 4 using HA, PRF and HA + PRF, respectively. PRF was obtained by centrifuging 8 cc of blood taken from rabbits at 2000 rpm for 15 minutes. MeroGel ® containing 100% pure HA was used as HA. Nasal septum were removed from the rabbits followed for 40 days. Macroscopic closure rate and histopathologically foreign body reaction, degree of inflammation, granulation, epithelization and fibrosis were evaluated.

Results: No complications developed in rabbits in the 40-day period. In the 1st group, no rabbits were closed in NSP. In the second group, complete closure was observed in NSP of 3 rabbits (50%). In the third group, NSP of 3 rabbits (50%) was completely closed. In the fourth

group, complete closure was observed in NSP of 4 rabbits (66.6%). The statistical evaluation for the complete closure of perforations between the groups was found to be insignificant, but the findings of shrinkage of more than 50% in the perforated areas observed in the NSP in the 2nd, 3rd and 4th groups were found statistically significant ($p < 0.05$). In histological examinations, a statistically significant difference was observed in all other groups in terms of foreign body reaction, epithelialization and fibrosis, compared to the control group ($p < 0.05$). There was no significant difference between the groups in terms of granulation tissue and degree of inflammation ($p > 0.05$).

Conclusion: PRF and HA macroscopic closure was achieved in rabbits with NSP and more than 50% closure was observed in the perforation area in all septum perforations using these materials. While the complete closure of perforations was detected in at least half of the rabbits in all study groups, it could be attributed to the insufficient number of rabbits in the groups due to the number of subjects allowed by the local ethics committee. Studies with more number of animals will clarify the issue. These easily available and simply applicable materials can be useful in closing or shrinking septum perforations.

Keywords: Hyaluronic acid ,Nasal septum, Nasal septum perforation, Platelet rich fibrin, Rabbit nasal septum

İçindekiler

Şekil Listesi	xi
Resim Listesi	xii
Tablo Listesi	xiii
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
2.1 BURUN EMBRİYOLOJİSİ	4
2.2 İNSAN BURUN ANATOMİSİ	5
2.2.1 Nazal Piramit.....	5
2.2.2 Nazal Septum.....	6
2.2.2.1 Kıkırdak Septum	7
2.2.2.2 Kemik Septum.....	8
2.2.3. Lateral nazal duvar.....	9
2.2.4. Nazal Septumun Kanlanması	10
2.2.5. Nazal Septumun Venöz ve Lenfatik Drenajı.....	12
2.2.6. Nazal Septumun İnervasyonu	13
2.2.7. Nazal Vestibül	13
2.2.8. Respiratuar bölüm.....	14
2.2.9. Olfaktör Bölüm.....	15
2.3 NAZAL SEPTUM PERFORASYONU	16
2.4. NAZAL SEPTUM PERFORASYONUNDA TEDAVİ	19
2.4.1. Medikal Tedavi	19
2.4.2. Septal Buton Yerleştirilmesi	20
2.4.3. Cerrahi Tedavi.....	20
2.5. TAVŞAN BURUN ANATOMİSİ.....	23
2.6. TROMBOSİTLER.....	24
2.6.1. Trombosit Genel Yapısı.....	24
2.6.2. Trombositten Zengin Fibrin (TZF/PRF)	26
2.6.3. Trombositlerde Bulunan Büyüme Faktörleri	28
2.6.4. TZF’ deki Lökositler Tarafından Salgılanan Sitokinler.....	31
2.6.5. Trombositten Zengin Fibrinin Avantajları	33
2.7. HYALURONİK ASİT	35
2.7.1 Hyalüronik asit kullanım alanları.....	37
GEREÇ ve YÖNTEM	40
3.1. Cerrahi İşlemler ve Çalışma Grupları	40
3.2. Hyaluronik Asidin Hazırlanması ve Yerleştirilmesi	43
3.3. Trombositten Zengin Fibrinin Hazırlanması ve Yerleştirilmesi	44
3.4. Histomorfolojik İnceleme	45
3.5. İstatistiksel İncelemeler	46
BULGULAR	47
TARTIŞMA ve SONUÇ	51
5.1.Tartışma.....	51
5.2. Tezin Kısıtlılıkları	56
5.3. Sonuç.....	56
Kaynaklar	58
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	69

Şekil Listesi

Şekil 1 İntrauterin burun taslağı oluşumu	5
Şekil 2: Eksternal burun kemik ve kıkırdak çatısı	6
Şekil 3: Septumu oluşturan yapılar	7
Şekil 4: Her üç konkanın disseke edilmesi sonrası burun lateral duvarında yer alan önemli anatomik yapılar.....	10
Şekil 5: Nazal septumun kanlanması.....	12
Şekil 6: Nazal valvin anatomik yapısı	14
Şekil 7 : Nazal olfaktör bölge.....	16
Şekil 8: Tavşan septum yapılarının şematik görüntüsü.....	24

Resim Listesi

Resim 1 : Çalışmamızda kullanılan Yeni Zellanda Tavşanı	41
Resim 2: Kartilaj septuma ulaşmak için kullanılan transkolumellar insizyon	41
Resim 3: Bilateral medial osteotomiler sonrası bilateral mukoperikondrium elevasyonu yapıldıktan sonra nazal septumun ortaya konması	42
Resim 4: Tüm tavşanlarda yapılan 0.7x 0.7 cm lik tam kat septum perforasyonu	43
Resim 5: Perforasyon bölgesine yerleştirilmesi için hazırlanmış MeroGel® yama	44
Resim 6: Santrifüj sonrası elde edilen Trombositten zengin fibrin.....	45
Resim 7: Parafin blok yöntemi ile doku takip işlemine alınan nazal septumlar	46
Resim 8: HA kullanılan bir perforasyonun histopatolojik olarak incelenmesi. Yabancı cisim reaksiyonu sonucu oluşan dev hücreler (H&E x 200)	48
Resim 9: HA kullanılan bir denekte epitel altında görülen yoğun fibrozis (H&Ex100).....	48

Tablo Listesi

Tablo 4.1: Gruplara Göre Perforasyonların Tamamen Kapanma Oranları..	49
Tablo 4.2: Gruplara Göre Perforasyonların Mikroskopik Özellikleri.....	49
Tablo 4. 3.Gruplara Göre Perforasyonların Makroslopik Özellikleri.....	50



NSP.....	Nazal Septum Perforasyonu
TZF.....	Trombositten zengin fibrin
HA.....	Hyaluronik asit
TGF- β	Transforming growth factor β
FGF-2.....	Fibroblast growth factor 2
IGF-I.....	İnsülin like growth factor-I
SMAS.....	Süperfisyal muskuloaponörotik sistem
HIV.....	Human immunodeficiency Virus
TZP.....	Trombositten zengin plazma
PDGF.....	Platelet-derived growth factor
bFGF	Basic fibroblast growth factor
VEGF.....	Vascular endothelial growth factor
IL-1 β	İnterlökin-1 β
IL-6	İnterlökin-6
TNF- α	Tümör Nekroze Edici Faktör α
IL-4.....	İnterlökin 4
GAG.....	Glikozaminoglikan
ESM.....	Ekstraselüler matriks
vWF.....	von Willebrand Factor

GİRİŞ ve AMAÇ

Nazal septum perforasyonu (NSP); nazal septumun yapısına katılan mukozaya, kemik veya kıkırdakta gelişen kompozit doku kaybıdır (1). Nazal septal perforasyonu ve tedavisi kulak burun boğaz hekimleri ve hastalar için sorun teşkil etmeye devam etmektedir. Etiyolojisinde günümüzde en sık sebep önceden geçirilmiş septal cerrahidir. Diğer nedenler arasında ise; septal hematoma, burun karıştırma alışkanlığı, burun kanaması sonrası yapılan nazal koterizasyon, nazotrakeal entübasyon gibi travmatik nedenler; nazal sprey kullanımı, kokain kullanımı, vaskülit, sarkoidoz, Wegener granülomatozis gibi inflamatuvar hastalıklar; tüberküloz, lepra, sifiliz, difteri gibi enfeksiyonlar yer almaktadır (2,3).

NSP cerrahi dışı tedavisinde septal buton protezi kullanılmış fakat uzun dönem sonuçlarında protezin yerinden kayması ve yabancı cisim reaksiyonları gibi problemler yaşanmıştır (4). Günümüzde geniş cerrahi yöntemler yerine özellikle aktif granülomatöz hastalığı olan ve cerrahiye kabul etmeyen hastalarda konservatif yöntemler ve protez kullanımı uygulanabilecek bir seçenek olmakla birlikte kalıcı sonuç için cerrahi yöntemler uygulanması gerekmektedir. Bugüne kadar bu amaçla çok fazla sayıda cerrahi yöntem denenmiş olmakla birlikte yeterince başarılı olunamamıştır.

Büyüme faktörleri yara iyileşmesinde ve doku onarımında önemli etkinliğe sahiptir. Bunlardan transforming growth factor β (TGF- β), fibroblast growth factor 2 (FGF-2) ve insülin like growth factor (IGF) kas iskelet sistemi rejenerasyonunda rol oynamaktadır. Trombositten zengin fibrin (TZF) içeriğindeki trombositlerin α -granüllerinde bol miktarda bulunmakta olan bu büyüme faktörleri yara iyileşmesinin ilk aşamalarında önemli rolü olan kollajenin sentezini arttırmaktadır. Kollajen sentezindeki artışın yumuşak dokuda direnci arttırdığı ve kemik yapıda kallus oluşumuna neden olduğu bilinmekte ve bulunduğu ortamda 1-4 hafta arasında etkinliğini korumaktadır (5-8). İşte bu nedenlerden dolayı maksillofasyal ve diş-diş eti hastalıklarının tedavisinde günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kondrosit proliferasyonu üzerine büyüme hormonlarının etkilerini anlatan birçok çalışma yapılmış ancak literatürde nazal septum sorunlarının giderilmesine yönelik bir çalışma yoktur.

Hyaluronik asit (HA) ise D-glukuronik asit ve N-asetilglukozamin disakkarit birimlerinin tekrarlanmasıyla oluşan, β -1,3 ve β -1,4 glikozidik bağ ile bağlanmış ve moleküler ağırlığı 104 -109 Da arasında değişen bir polimerdir (8). HA karakteristik yapısal özellikleri sayesinde eklendiği solüsyonlara yüksek viskoelastikiyet ve su tutma kapasitesi sağlamaktadır. Bu özellikleri nedeniyle kozmetik ürünlerin üretiminde, yara iyileştirici ilaçların üretiminde, doku rejenerasyonunda ve tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (9,10). HA'nın akut travmatik timpanik membran perforasyonlarındaki etkisini gösteren ve olumlu sonuçlar elde edilen birçok çalışma literatürde yer almaktadır (11,12). Fakat bildiğimiz kadarıyla literatürde HA'nın septum perforasyon onarımındaki etkisini değerlendirilen bir çalışma yoktur.

Giriş ve Amaç

Bu çalışmada TZF'nin ve HA'nın ayrı ayrı ve birlikte kullanımı durumunda tavşan septumunda deneysel olarak oluşturulan septum perforasyonlarının onarımındaki etkisi histopatolojik ve makroskopik olarak incelenmiş ve tartışılmıştır.



BÖLÜM 2

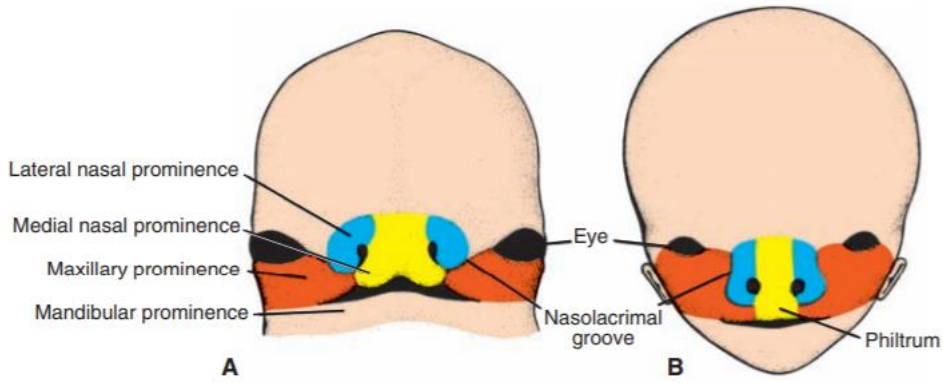
GENEL BİLGİLER

2.1 BURUN EMBRİYOLOJİSİ

Burun, fetal hayatın 3. haftasında, orta yüz bölümünün bir parçası olarak ortaya çıkmasıyla oluşmaya başlar. Burnu oluşturan temel yapılar şunlardır:

- 1- Prosessus mandibularis (İki adet),
- 2- Prosessus frontalis (tek) ve her iki yanda bulunan ventral çukurluk,
- 3- Prosessus maksillaris (İki adet)

Olfaktör plakotlar processus frontalisin her iki tarafında belirir ve koku epiteli kalınlaştıktan sonra indferiora doğru yer değiştirir. Burun kabartısı ise 4. haftada processus nasalis lateralis ve processus nasalis medialis'in birleşmesi ile oluşur. (Şekil 1) Prosessus nasalis medialisler daha hızlı gelişirler ve orta hatta birleşilerek primitif septumu ve premaksiller proçesi oluştururlar. Daha sonra processus maksillarisler her iki yanda birleşerek burun çatısını oluştururlar. Prosessus nasalis lateralislerde, lateral maksiller proçes ile birlikte nasolakrimal kanalı kapatır ve alar kanatlar ortaya çıkarırlar. İntrauterin hayatın 3. ayında septum, lateral nazal duvar, sfenoid oluşur. Kapsül posteriora doğru kemikleşerek perpendikuler laminayı, lateral nazal duvarı ve vomeri oluşturur (13).



Şekil 1: İntrauterin burun taslağı oluşumu A: 7 Hafta B: 10 Hafta (Langman's Medical Embryology: 12th ed - Ch. 17 (Head & Neck)'ten alınmıştır).

2.2 İNSAN BURUN ANATOMİSİ

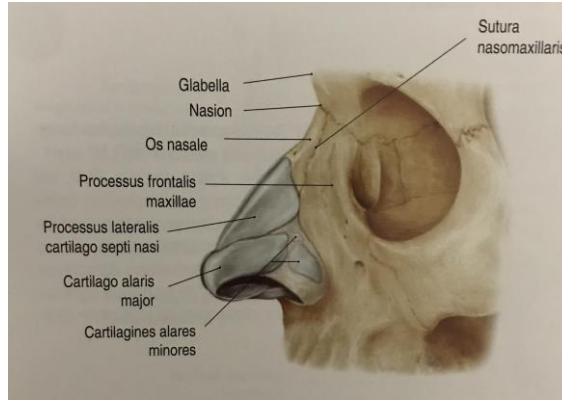
Burun, solunum sisteminin en üst kısmını oluşturur. Yüzün orta hattında bulunur, fonksiyonel ve estetik özellikler taşıyan bir organdır.

2.2.1 Nazal Piramit

Burunun uç bölgesine apeks veya tip denmektedir. Tipin sefalik kısmında yer alan yapı ise dorsum olarak adlandırılmaktadır. Nazal piramidin sefalik kısmını kemik, kaudal kısmını ise kıkırdak doku oluşturmaktadır. Bu yapı üstte SMAS (süperfisyal muskuloaponörotik sistem) ve onun üzerinde bulunan cilt tarafından örtülmektedir (14).

Dorsumun sefalik kısmı maksillanın frontal çıkıntısı ile nazal kemiklerin birleşmesinden oluşmaktadır. Nazal kemiklerin orta hatta birleşerek üstte frontal kemikle komşulukta oldukları nokta nasion olarak adlandırılır. Aşağıda üst lateral kıkırdak ile birleştikleri yere ise rhinion adı verilmektedir. Lateral açıdan bakıldığında rhinion, kemik iskelette en

önünde bulunan noktadır. İki yan duvarı os nazale ve üst lateral kıkırdaklar meydana getirir (Şekil 2). Nazal piramidin kıkırdak kısmını



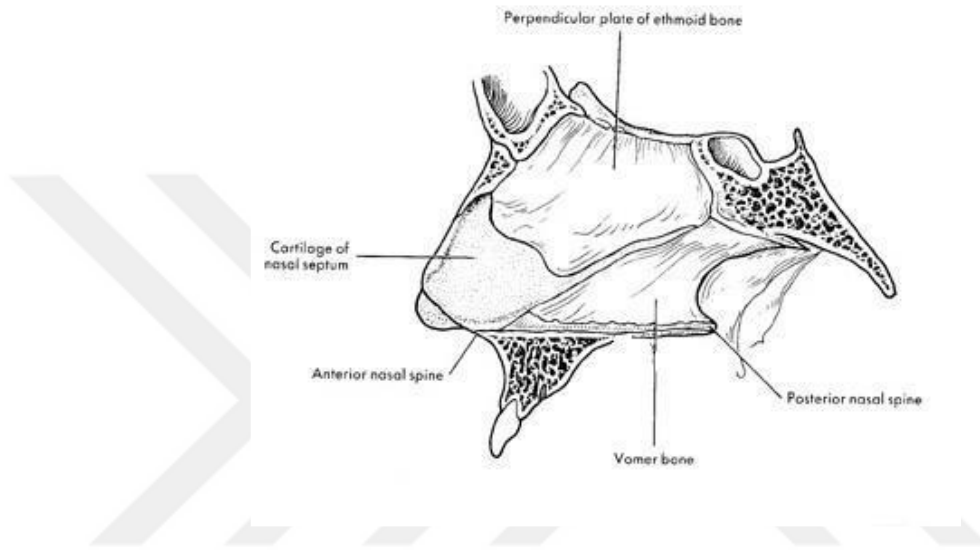
Şekil 2: Burun eksternal kemik ve kıkırdak çatısı (Baker W.E Baş ve Boyun Anatomisi Atlası ed.2013’ ten alınmıştır.)

oluşturan yapılar üst lateral kıkırdaklar, alar kıkırdaklar ve sesamoid kıkırdaklardır (14-16). Üst lateral kıkırdaklar nazal kemiklerin kaudalinde yer alan üçgen şekilli kıkırdaklardır. Bu kıkırdaklar medialde septumun üst kenarına tutunurlar. Üst uçları nazal kemiklerin altında birkaç milimetre daha devam ederler. Lateralde ise alar kıkırdaklar ile nazal kemiklere fibröz bantlarla tutunmuşlardır. Alar kıkırdaklar burnun alt 1/3'lük kısmını meydana getiren yapılardır. Orta hatta her iki alar kıkırdağın intermedial krusları nazal tipi oluştururlar. Alar kıkırdak ile üst lateral kıkırdakların lateral kısımları arasında sayıları dört-beşe ulaşabilen sesamoid kıkırdak olarak adlandırılan aksesuar kıkırdaklar yer alır (17).

2.2.2 Nazal Septum

Nazal septum, burnun yapısal desteğini oluşturan, kaudalden sefaliğe doğru sırası ile membranöz, kıkırdak ve kemik bölümleri olan kısmi hareketli bir yapıdır (Şekil 3). Burun boşluğunu sol ve sağ olmak üzere iki

bölüme ayırır. Burun fizyolojisinin en önemli parçalarından biri olan respiratuar mukoza ile örtülüdürler (18-20). Membranöz septum, nazal septumun en kaudal kısmı olup alar kıkırdakların medial krusu ile kıkırdak septum arasında kalır. Kıkırdak ve kemik doku içermez. Hareketli olmasıyla beraber lobül ve burun ucunun eğilebilmesini ve esnekliğini sağlayan önemli bir yapıdır.



Şekil 3: Septumu oluşturan yapılar (Anatomy of Orofacial Structures, Brand, R.W., Isselhard, D.E ‘den alınmıştır.)

2.2.2.1 Kıkırdak Septum

Septumu oluşturan ve en büyük desteği sağlayan yapıdır. Ön bölümünü oluşturan yapı kuadrangüler kıkırdak olarak adlandırılır. Kuadrangüler kıkırdak dört köşeli bir yapı olup ön tarafta nazal spin ve maksiller krest üzerine yerleşmiştir. Kollajen liflerle sıkıca bağlanmıştır ve nazal spinin

önüne doğru genişler. Arkada vomer ile etmoid kemiğin perpendikuler laminasının arasına girer. Bu alanda fibröz bantlar ile kıkırdak ve kemik birbirine sıkı bir şekilde tutunmaktadır. Kıkırdak septum hyalin kıkırdak yapısında olup ön ve orta kısımlarda ince bir yapıya sahip iken, alt ve üst kısımlarda kalın bir yapısı vardır. Üçgen şekilde olan üst lateral kıkırdaklar lateralde maksillanın frontal çıkıntısına, üstte arkada ise nazal kemiklerin altına doğru birkaç milimetre devam eder ve nazal kemiklere sıkıca tutunur. Septal ve üst lateral kıkırdaklar embriyolojik gelişim sırasında kondrokraniumun kartilajinöz kapsülünden beraber oluştuklarından dolayı bir bütün halinde değerlendirmek gerekmektedir (21,22).

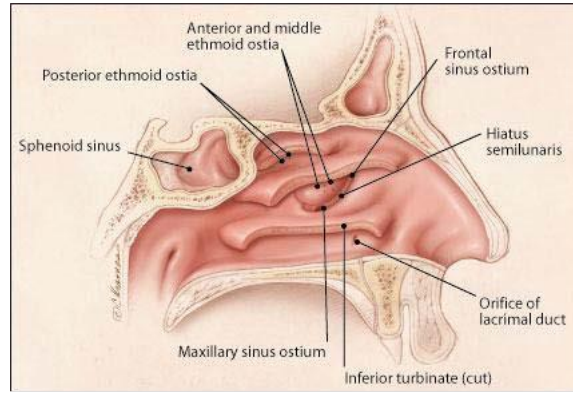
2.2.2.2 Kemik Septum

Kemik septumun inferior parçasını önde maksillar çıkıntı ve premaksilla, arkada palatin kemiğin nazal krestini oluşturur. Maksiller ve palatin krestin arka kısmına ise ayrı bir kemik yapı olan vomer oturur. Maksiller krestin öndeki uç noktası olan ve nazal septum ile sıkı bağlantısı olan yapı “nazal spin” dir. Nazal spinin üzerine oturan nazal septal kıkırdak nazal tipin en büyük destek yapısını oluşturur. Kartilaj septumla eklemleşen yapılar ön üstte etmoid kemiğin perpendiküler laminası, arka üstte sfenoid kemik, altta maksilla ve palatin kemiğin nazal krestidir. Vomerin ön kısmı septal kartilajı destekler, konkav şekilde olan arka ucu ise serbest olup koanaların ortasını oluşturur (21). Etmoid kemiğin perpendiküler laminası, vomerin üstünden yukarı doğru uzanır ve kribriform lamina ile devam ederek arkada sfenoid krest ile birleşir. Perpendiküler lamina ön üst tarafta frontal kemiğin nazal spini ve nazal kemikle çok sıkı bağlantı halindedir.

Perpendiküler lamina nazal septumun en büyük parçasını oluşturur fakat destek anlamında katkısı zayıftır (22). Kıkırdak septum ön planda olmak üzere nazal septum özellikle orta yüz gelişimi için önemli bir yapıdır. Bu nedenle özellikle çocuk hastalarda bu bölgenin cerrahisinde özen gösterilmesine dikkat edilmelidir.

2.2.3. Lateral nazal duvar

Lateral nazal duvarı oluşturan yapılar maksillanın medial duvarı, etmoid kemiğin oluşturduğu orta ve üst konka ve ayrı bir kemik olan alt konkadır. Konkalar burun içerisinde yüzey alanını arttıırırlar. Alt konka ayrı bir kemik yapı olup maksiller kemiğe tutunur. Orta ve üst konka etmoid kemiğin birer parçasıdır. Meatuslar hava geçişi için yol oluşturmalarının yanı sıra diğer bir görevleri de sinüsler için drenaj yerleri sağlarlar (Şekil 4). Konka parankiminin özelliği ise gevşek bağ dokusu içerisine yerleşmiş arteriyoller, venüller ve gelişmiş bir kapiller yatağa sahip olmasıdır. Bu kavernöz pleksusun konjesyon ve dekonjesyon durumu otonom sinir sistemi ile regule edilir, aynı zamanda birçok endojen ve ekzojen faktörlere bağlıdır (23).



Şekil 4: Her üç konkanın disseke edilmesi sonrası burun lateral duvarında yer alan önemli anatomik yapılar (Janfaza P., Nadol J.B, Galla R, Fabian R.L, Montgomery WW. Surgical anatomy of the head and neck surgery, 2001'den alınmıştır.)

2.2.4. Nazal Septumun Kanlanması

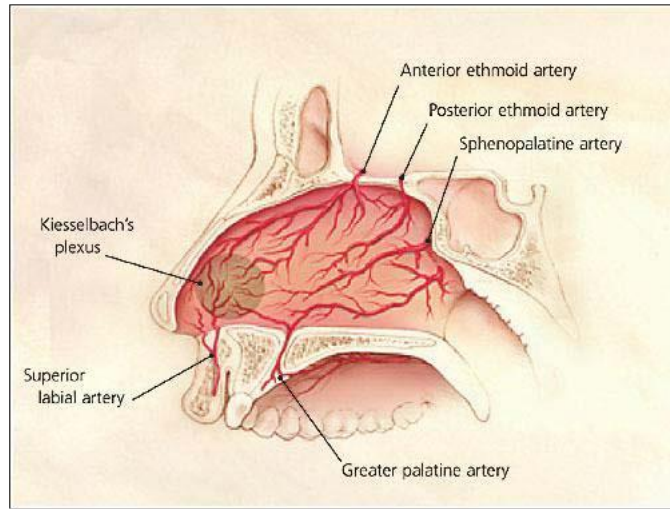
Septumun beslenmesi, karotid arterlerin internal ve eksternal dalları aracılığı ile olmaktadır (Şekil 5).

1. İnternal karotid arter dalları
 - a. Anterior etmoid arter
 - b. Posterior etmoid arter
2. Eksternal karotid arter dalları
 - a. Sfenopalatin arter
 - b. Majör palatin arter
 - c. Süperior labial arter

İnternal karotid arterin dalı olan oftalmik arter fissura orbitalis süperiordan orbitaya girer. Oftalmik arter orbitaya girdikten sonra anterior ve posterior etmoid arter dallarını verir. Anterior etmoidal arter foramen etmoidalis

anteriorından orbitayı terkeder. Posterior etmoidal arter ise foramen etmoidalis posteriorından orbitayı terk ederek ön kranial fossaya gelir ve cribriform plate'i geçerek nazal kaviteye girer. Anterior etmoidal arter burun lateral duvarı ile septumun ön üst kısımlarının kanlanmasını sağlar. Posterior etmoidal arter ise üst konka ve septumun arka üst kısmının kanlanmasında rol oynar (24). Sfenopalatin arter eksternal karotid arterin son dalı olan maksiller arterden ayrılır.

Sfenopalatin arter foramen sfenopalatinadan nazal kaviteye girip septumun posterior kısmını ve lateral duvarın vaskülarizasyonunu sağlar. Eksternal karotid arterin uç dalı olan internal maksiller arter, pterigopalatin fossa içinde desenden palatin arter dalını verir. Bu dal major ve minör palatin arter dallarına ayrılır. Major palatin arter, foramen insisivumdan geçip septumun alt parçasının kanlanmasını sağlar (24). Eksternal karotid arterin dalı olan fasiyal arter ise septumun ön-alt kısmını kanlandıran süperior labial arter dalını verir. Septumun anteroinferior kısmında anterior etmoidal arter, sfenopalatin arter, major palatin arter ve süperior labial arterin oluşturduğu anastomoz "Little alanı" ya da "Kisselbach Pleksusu" olarak adlandırılır. Bu bölge epistaksislerin %90'ından sorumludur (Şekil 5).



Şekil 5: Nazal septumun kanlanması (Janfaza P., Nadol J.B, Galla R, Fabian R.L, Montgomery WW, Surgical anatomy of the head and neck surgery, 2001' den alınmıştır.)

2.2.5. Nazal Septumun Venöz ve Lenfatik Drenajı

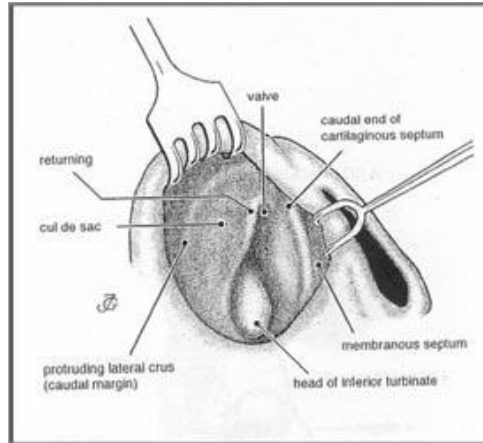
Nazal kavitede submukozada yerleşmiş ve iyi gelişmiş venöz pleksuslar bulunur. Bu yapılar alt konka posteriorunda ve nazal septum posteriorunda daha yoğun olarak bulunmaktadır. Nazal septumun ön kısmının venöz drenajı anterior fasiyal ven aracılığıyla eksternal ve internal juguler venlere olmaktadır. Nazal boşluğun üst kısmının venleri etmoidal ven ve oftalmik ven aracılığıyla kavernöz sinüse, posterior kısmının venleri sfenopalatin ven aracılığıyla pterygoid pleksusa dökülür. Nazal septumun ön kısmının lenfatik drenajı submental ve submandibular lenf nodlarına olmaktadır. Arka kısmının lenfatik drenajı retrofarengeal ve üst derin juguler lenf nodlarına olur (18,25).

2.2.6. Nazal Septumun İnervasyonu

Burun üç inervasyonu bulunur. Bunlar koku, duyu ve otonomik inervasyonlardır. Nazal septumun inervasyonunda anterior etmoid sinir, anterior süperior alveolar sinir, nazopalatin sinir rol alır. Septumda olfaktör alana dağılan olfaktör sinir ise koku duyusunu taşıyan lifleri içermektedir (26).

2.2.7. Nazal Vestibül

Burun boşluğunun girişidir, burnun kıkırdaklı bölümüne uyar (Şekil 6). Epidermis çok katlı yassı epitelle örtülüdür. Buradaki epitel keratinizasyon göstermemektedir. Mukozası çok sayıda yağ ve ter bezleri içerir. Vibrissae adı verilen uzun kıllar içerir. Bu uzun kıllar solunan havadaki makro moleküllerin tutulmasını sağlar. Vestibülün derinlerinde bulunan ve yalancı çok katlı prizmatik epitele geçiş bölgesinde ise kıl, ter ve yağ bezleri bulunmamaktadır. Dermis, çok sayıda kollajen lif demeti ile hyalin kıkırdağın perikondriumuna tutunur ve burun kanatlarının destekleyici iskeletini oluşturur (27).



Şekil 6: Nazal valvin anatomik yapısı (Onur Çelik. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, 2002'den alınmıştır.)

2.2.8. Respiratuar bölüm

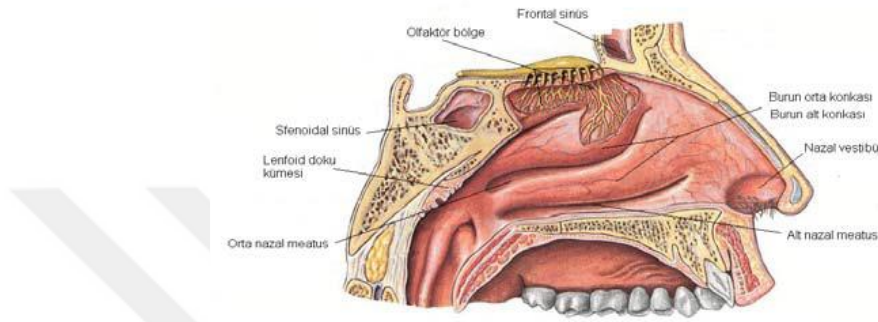
Nazal kavitenin en geniş bölümüdür. Solunum mukozası içerisinde goblet hücrelerini de bulunduran yalancı çok katlı silyalı prizmatik epitel ve bunun altında yerleşen lamina propriadan oluşur. Solunum epiteli silyalı ve goblet hücrelerine ek olarak bazal hücreleri de içerir. Bazal hücreler en önemli özelliği epitel içerisindeki diğer hücre tiplerine farklılaşabilen kök hücre olmasıdır. Ayrıca epitel içerisinde küçük granül hücreleri (Kulchitsky hücreleri) de bulunur. Silli hücreler yüzeylerinde çok miktarda kinosilya bulunan prizmatik hücrelerdir. Yüzeydeki kinosilyumların tek yönlü hareketi ile havadaki partikül dışarı atılarak koruyucu bir özellik elde edilmiş olur. Goblet hücrelerini en önemli görevi ise mukus salgılamaktır. Bu sayede epitelyum yüzeyi sürekli yumuşak kalarak koruyucu özellik kazanılmış olur. Yüzeylerinde kısa, düz mikrovilluslar bulunan fırçamsı hücreler bazal yüzleri ile çok sayıda afferent sinir lifi ile temas kuran duyu reseptörüdür. Küçük granüllü hücreler diffuz nöroendokrin sisteme ait hücrelerdir. Bazal membranın üzerinde yer alıp lümene ulaşmayan küçük,

kübik şekilli hücreler olan bazal hücreler ise diğer hücre tiplerine dönüşebilen yedek hücrelerdir. Bu hücreler henüz farklılaşmamış halde bulunan stem hücrelerdir. Bazal lamina, epitel ile fibröz bağ dokusunu (lamina propria) ayıran tabakadır. Lamina propria, seröz ve müköz bezleri bir arada bulundurur. Lamina proprianın derin kısımları, nasal kavite duvarında bulunan kıkırdak veya kemiğe ait perikondrium veya periosteum ile devam eder. Dolayısı ile burun müköz membranı sıklıkla mukoperikondrium (Schneiderian membranı) veya mukoperiosteum olarak isimlendirilir. Lamina propria elastik ve kollajen lifler ile birlikte makrofaj, fibroblast, lenfosit, plazma hücreleri ve granüler lökositleri içerir. Lateral duvarda bulunan konkaların üzeri kalın bir müköz membran ile sarılmıştır. Tüm solunum mukozasında olduğu gibi burun mukozasının lamina propriasında da arteriovenöz anastomozların yoğun olduğu vasküler pleksus bulunmaktadır. Özellikle inferior konkada olmak üzere tüm konkalarda bulunan kavernöz veya erektile doku olarak isimlendirilen ince duvarlı, geniş damarların oluşturduğu yüzeyel venöz pleksus mevcuttur. Kavernöz sinüslerin en önemli görevi, alınan havanın ısıtılmasını sağlamaktır. Bu sistemin kontrolü ise otonom sistem tarafından sağlanır (28).

2.2.9. Olfaktör Bölüm

Burun boşluğunun tepesinde yer alır. Nazal septuma ve üst konkalara doğru uzanım gösteren ve koku reseptörlerini içeren özel bir bölümdür (Şekil 7). Olfaktör mukoza epitel, silya ve goblet hücrelerini içermeyen özel bir tür yalancı çok katlı epiteldir. Solunum yolu epitelinden farklı olarak epitelin altında belirgin bir bazal membran yer almamaktadır.

Epitelde fırçamsı hücreler, olfaktör hücreler, destek hücreler ve bazal hücreler olmak üzere toplam dört farklı tipte hücre bulunur. İnsanlarda bu bölüm yaklaşık 5 santimetre karelik bir alan kaplarken iyi koku alan hayvanlarda daha geniş bir alanı oluşturur (29).



Şekil 7 : Nazal olfaktör bölge (Netter Atlas of Human Anatomy by Frank H. Netter, 1997 den alınmıştır)

2.3 NAZAL SEPTUM PERFORASYONU

Nazal septum perforasyonu Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları kliniğinde nadir görülen ve semptom görülme oranı diğer hastalıklara göre daha düşük olan hastalıklardan biridir. NSP olan hastaların üçte ikisinde hastalar asemptomatiktir (30-32). Oluşan semptomların ortaya çıkması septum perforasyonunun büyüklüğü ile ilişkilidir. Hastalar en sık burunda kabuklanma ve sesli nefes alma şikayeti ile başvururlar. Hava türbülansının neden olduğu ısıklık gibi bu sesler daha çok küçük perforasyonlar ile ilişkilidir. Daha büyük boyutlardaki perforasyonlarda

kabuk, kanama, burun akıntısı, burun tıkanıklığı hissi, kötü koku, burun ağrısı ve baş ağrısı gibi semptomlar ortaya çıkabilmektedir. NSP erkek hastalarda daha fazla görülmektedir. NSP'nin en sık erkek popülasyonda bulunması erkek hastaların daha fazla septal cerrahi geçirmesi ile ilişkilendirilmiştir(33-35).

NSP'nin etiyolojisine bakıldığında en yaygın neden geçirilmiş septal cerrahileridir. Bazı granüloamatöz hastalıklar (leishmaniasis, lepra, Wegener, rinosikroma, sifiliz vb.), travma (örneğin burun kanaması için kimyasal koterizasyon), narkotik kullanımı (esas olarak kokain) nazal kortikosteroidler ve nazal vazokonstriktörler NSP'nin nedenleri arasındadır.

İyatrojenik nedenler en yaygın olanıdır ve cerrahi sonrası (septoplasti, septal koterizasyon, radyoterapi ve uzamış burun tamponu kullanımı) ortaya çıkar (36-38). Ek olarak nazogastrik tüpün uzun süreli kullanımı da septal perforasyonun olası nedenleri arasındadır (38-40).

Septoplasti sonrası septal perforasyon görülme oranı yapılan çeşitli çalışmalarda %1 ile %8 aralığındadır. Perofrasyon görülme oranının yapılan cerrahi prosedür ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bazı çalışmalar kaudal septumun ortaya konmadığı Killian insizyon ile yapılan submukozal rezeksiyonlarda septal perforasyon oranının daha yüksek olduğunu tespit edilmiştir(41-43).

Nazal dekonjestanlar, nazal steroidler ve kokain kullanımı, lokal vazokonstriksiyon ve sonrasında iskemi ve ayrıca bazı bileşimlerinde

bulunan kostik bileşenler ile kıkırdak nekrozuna yol açıp septal perforasyona sebep olabilirler (35). Bununla birlikte nazal kortikosteroidler ve nazal dekonjestanların birlikte kullanımı, perforasyon oluşumunu arttırdığına dair literatürde yer alan çalışmalar bulunmaktadır (44).

Yukarıda bahsedilen maddelerin yanı sıra özellikle tarım alanında kullanılan bazı kimyasal ve endüstriyel tozların da (krom, bakır, tuz, sülfürik asit ve hidroklorik asit, çimento tozu, demir talaşı, katran, cam tozu, kalsiyum oksit buharları, siyanür, arsenik, cıva, fosfor ve benzen)septal perforasyon oluşumuna sebep olabilmektedir.

Septal perforasyonun enfektif sebepleri de olduğu bilinmektedir. Bunlar sifiliz, HIV, tüberküloz, rinosikroma, rinoesporidioz, parakoksidioidomikoz, lepra vb. enfeksiyonlardır.

Diğer sebepler arasından granülomatöz hastalıklar bulunmamaktadır. Wegener granülomatozu ve sarkoidoz septal perforasyonla ilişkili granülomatöz hastalıklardandır (45).

Tüm bu ayırıcı tanıları düşünülürken septal perforasyonun ayırıcı tanısında neoplazmlar asla unutulmamalıdır. En sık ilişkili skuamöz hücreli karsinom, T-hücreli lenfomalarıdır (46).

Septal perforasyon varlığı kulak burun boğaz uzmanı tarafından tıbbi öyküsü ve fizik muayenesi sırasında kolayca tanı konulabilir. KBB muayenesinde, çoğunlukla rinoskopi sırasında septal perforasyon görülebilir. Septal perforasyonlar, boyuta göre küçük (1 cm'ye kadar), orta (1 ila 2 cm) ve büyük (2 cm'den büyük) olarak sınıflandırılabilir. Bu sınıflandırma tedavi seçeneği ve tedavinin başarısı açısından önem arz

etmektedir(35).

Özellikle geçirilmiş bir cerrahi veya nazal travma öyküsü yok ise biyopsi septal perforasyonun etiyolojisi için çok önemlidir ve ilk incelemede yapılmalıdır. Skuamöz hücreli karsinom gibi kanserlerin varlığını ekarte etmek veya doğrulamak dışında, çeşitli hastalıkların ayırıcı tanısının yapılmasını sağlar. Malignite şüphesi devam ederse, tanı konulana kadar biyopsi tekrarlanmalıdır.

2.4. NAZAL SEPTUM PERFORASYONUNDA TEDAVİ

NSP'nin tedavisinde perforasyonun boyutu, yeri ve çevre mukozanın durumu seçilecek tedavi yöntemini ve elde edilecek başarı oranını belirleyen en önemli faktörlerdendir.

Temel olarak tedavi yaklaşımları 3'e ayrılmaktadır.

1-Medikal Tedavi

2-Septal Buton Yerleştirilmesi

3- Cerrahi Tedavi

2.4.1. Medikal Tedavi

Hafif semptomları olan veya asemptomatik olan septal perforasyonlu hastalara konservatif yaklaşımlar uygulanabilir. Birçok asemptomatik hastada herhangi özel bir tedaviye gerek duyulmayacaktır. Günlük hayatını etkilemeyecek düzeyde hafif şikayetleri olan hastalarda ise serum fizyolojik, nazal spreyler, nemlendiriciler, irigasyon solusyonları gibi kolay müdahaleler uygulanabilir. Medikal tedavide mukozadan sıvı kaybını azaltan ve mukozayı nemlendiren gliserin türevleri, vazelin, e ve a vitamini

içeren sprey, damla ve merhemler kullanılabilmektedir. Bu metotların kullanılmasındaki amaç lokal olarak inflamasyonu kontrol altına alarak kabuklanmayı önlemektir (43). Fakat bu tedavilerin düzenli olarak kullanılması gerekmektedir.

2.4.2. Septal Buton Yerleştirilmesi

Cerrahi öncesi uygulanabilecek diğer bir yöntem ise septal buton yerleştirilmesidir. Buton, perforasyonun her iki tarafını kapatacak şekilde ve kolaylıkla ofis şartlarında dahi uygulanabilecek şekilde tasarlanmıştır. Günümüzde septal butonlar silastikten üretilmişlerdir. Septal buton yönteminin uygulanmasındaki temel amaç kabuklanmayı engellemek ve mevcut perforasyonun boyutlarının artmasını engellemektir. Septal buton yerleştirildikten sonra uzun süre ek müdahale gerekmeden mevcut yerini korumaya devam etmektedir. Epistaksis, kabuklanma ve ses sorunlarında , buton tedavisinin başarısı kanıtlanmış olsa da birçok hasta buton kenarlarına kabuklanmanın devam etmesinden şikâyetçi olabilmektedirler (44).

2.4.3. Cerrahi Tedavi

Medikal tedavi seçeneğini istemeyen veya medikal tedavilerde başarısız olunan hastalarda cerrahi yöntem tercih edilmelidir. Cerrahi tedavinin başarısı için en önemli kriter septal perforasyonun boyutudur. 4 cm ve üzeri perforasyonlarda tekrar perforasyon gelişme ihtimali % 70 ' lere ulaşabilmektedir. Cerrahi yaklaşımda birçok yöntem tanımlanmış ve bu cerrahi yöntemler çeşitli greftler ile kombine edilmiştir. Temel olarak 2 yaklaşım benimsenmiştir.

- 1- **Flepler kullanılarak perforasyon kapatma:** Yalnızca lokal mukozal fleplerin kullanıldığı bu yöntemlerde başarıyı götüren temel faktörler flebe ve perforasyona ait özelliklerdir. Perforasyonun anterior veya posterior yerleşimli olması, perforasyon boyutu, flep olarak kullanılacak uygun intranazal dokunun varlığı, flebin vasküler beslenmesini koruma yeteneği gibi değişkenler başarı şansı temel belirleyicilerdir. Perforasyonun tamamen kapanmasında etkili olan diğer faktörler ise bilateral fleplerde karşılıklı olmayan sütur hatları, perforasyon kenarlarının gerilimsiz yaklaşımı ve flep kenar eversiyonu için vertikal matres süturlerin kullanımıdır (47). Literatürde çok sayıda flep çeşidi tariflenmiştir. Lateral nazal duvar, nazal septum, alt konka, nazal taban, labial mukoza ve nazolabial alanlardan elde edilen, vaskularizasyonu yeterli, lokal ilerletme veya rotasyon flepleri yoğun olarak kullanılmaktadır (48). Literatürde başarıları hakkında en çok çalışma bulunan flep, alt konkadan elde edilen rotasyon flebi ve nazal taban veya septum mukoperiostiumundan ve mukoperikondriumundan oluşan ilerletme flepleridir (49,50). Teoride alt konka flebi yoğun kanlanması ve yoğun anastomozların olması sayesinde kartilajın yeterli beslenmesini sağlaması gibi özellikleriyle avantajları vardır. Bu flep ile ilgili yapılmış çalışmalarda başarı oranı %30 ile %70 arasında değişmektedir (50). Alt konka flebinin diğer bir avantajı ise iki aşamalı bir prosedür olmasıdır. NSP tamiri sonrası hastalar alt konka pedikülünün serbestleştirilmesi için ek bir operasyona ihtiyaç duyulmaktadır. Alt konka avantajları sayesinde güvenli bir flep oluştursa da hava yolunu daraltarak kısmi obstrüksiyona neden olması dezavantajıdır. Postoperatif süreçte ise kabuklanma, septum ve alt konka arasında adhezyon oluşumu, nazal

obstruksiyona neden olan skar dokusu oluşumu gibi komplikasyonlar görülebilir (49,50).

2- Fleplerin Greftler İle Desteklendiği Cerrahi Teknikler (Kombine

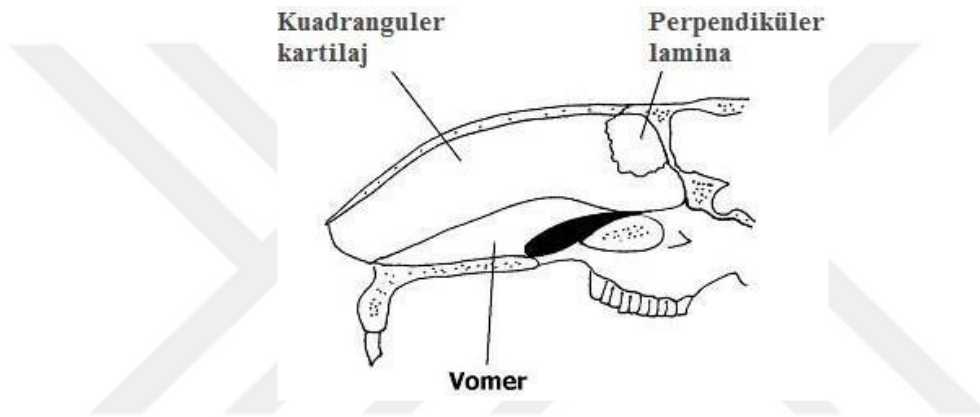
Teknik): Bahsedilen fleplerin bazı greftler ile kombine edilerek başarı şansının arttırılabileceği bilinmektedir (51). Greftlerin bu başarısı temel olarak iyileşmenin başlaması için gerekli olan mukozal ilerleme için vektör kuvvet oluşturmaya bağlanmaktadır (52). Ne kadar çok flep çeşitliliği var ise bir o kadarda bir o kadar da greft çeşitliliği bulunmaktadır. Bugüne kadar literatürde yer edinmiş greftler mastoid periosteum, temporal fasya grefti, septal kemik ve kıkırdak, alt konka, aurikuladan konkal kartilaj, radyal ön kol fasyasının serbest flebi, aselülerinsan dermal allogrefti, sığır perikondriumu, titanyum membran ve hatta domuz incebağırsak mukozasını içermektedir (53-55). İlgili literatür incelendiğinde temporal fasya greft kullanı ile yükek başarı oranları bildirilmiştir (56). Yapılan bir çalışmada temporal fasya greftinin metabolik ihtiyacının düşük olmasından dolayı ve mukozal flepler perforasyonu tam olarak kapanmasa bile yeni fibroblastların buyumesi için bir iskelet görevi gördüğü için başarılı olduğu iddia edilmiştir (56). Benzer bir mekanizma ile temporal fasya greftinin epitelizasyon tamamlanıncaya kadar perforasyonun kapanmasını sağlayan bir çatı görevi gördüğü ortaya konulmuştur (37). Fakat temporal fasya için de bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bu dezavantajların başında da ek cerrahi müdahale yapılması ve operasyon sahasında ek komplikasyonlar ortaya çıkmasıdır. Yapılan insizyon saçlı deride kalsa bile temporal fasya flebi edile edilmesi için ek insizyon gerekir veelde edilen greftin septumun içinde perforasyon alanında suturasyonu zordur (57). NSP kapamasında

literatürde bulunan diğer bir greft ise mastoid periostiumudur (58). Temporal fasya greftine benzer şekilde ince ve elastik bir yapıya sahiptir. Mastoid periosteumunun, temporal fasya greftinden en önemli farkı kolay yerleştirilebilir ve kolay suture edilebilir olmasıdır (59). Bunun gibi literatürde çok sayıda denenmiş greft amacı ile kullanılan greft materyalleri mevcuttur. Fakat altın standart olarak kullanılabilecek bir cerrahi yöntem henüz tanımlanmamıştır.

2.5. TAVŞAN BURUN ANATOMİSİ

Tavşan burnu maksilla, premaksilla, çift yapılı çatı kemikleri ve nazal kaviteyi oluşturan nazal kemikler tarafından oluşturulmuştur. Yumuşak doku tarafından oblitere olan insisiv foramina dışında iki noktada açıktır. Posteriorde kafatasının ventral yüzüyle koana yoluyla ilişkilidir. Sagittal planda ortadan ikiye ayrılmış tavşan kafatasında nazal kavite; nazal septum ile ikiye ayrılır. Nazal kaviteyi ortadan ikiye ayıran bu düzlem, arkada etmoid kemiğin küçük ve yarımay şeklindeki vertikal bir parçası olan perpendiküler plak ile devam eder ve bu bölüm basikraniumu oluşturan median kemiklerin son parçasıdır. Posteriorde kıkırdak nazal septumun ventral parçası olan vomer yer alır. Önde nazal septumun ventral sınırı vomeronazal organa dayanır (Şekil 8) (60). Nazal kemik ince ve esnektir. İnsanlarda olduğu gibi sağ ve solda yerleşmiş olan nazal kemik orta hatta birleşerek nazal kavitenin çatısını oluştururlar. Tavşanlarda nazal kemik posteriorunda yer alan froneal kemik ile iltisak hainedir (60). Tavşanlarda en büyük yüz kemiği maksilladır. Her bir tarafın maksillası karşı kontralateral maksilla ile bir araya gelerek üst çenenin temel kısmını

oluşturur. Sert damağı oluşturan kemikler ise bu yapı ve palatin kemiktir. Üst çenenin ön kısmı ise premaksilla tarafından oluşturulur. Premaksilladaki frontal poçes dar kenarlı ve kabarık olup, frontal kemiğin premaksiller proçesi ile eklem yapar (60). Mandibulanın ise horizontal ve vertikal kısımları vardır. Mandibulanın asıl fonksiyonu çiğneme kasları ile birlikte çiğneme fonksiyonunun yerine getirilmesini sağlamasıdır.



Şekil 8: Tavşan septum yapılarının şematik görüntüsü

2.6. TROMBOSİTLER

2.6.1. Trombosit Genel Yapısı

Trombositler 2-4 μm çapında, çekirdek içermeyen ve disk biçiminde olan önemli bir kan elemanıdır. Kemik iliğindeki bulunan ve polipoid dev hücreler olan megakaryositler tarafından üretilirler. Trombositlerin periferik kan dolaşımına girdikten sonra ömürleri yaklaşık 10 gündür (61). Trombositlerde aktin içeren mikroflamanlar bulunmaktadır ve bunlar hücre

membranına yakın olarak yerleşmişlerdir. Bu yapıların asıl görevi trombosit hareketini sağlamak ve yüzey alanlarında oluturlan podlarla trombositlerin birbirine ve yüzeylere yapışmasını sağlamaktır. Trombosit membranının dış yüzeyinde bulunan glikozaminoglikan (GAG) ve glikoproteinlerden zengin 15-20 nm'lik tabaka ise trombosit adezyonunu sağlamaktadır (62). Trombositlerde başlıca 3 tip granül bulunmaktadır. Alfa, delta ve lambda granüller olarak adlandırılan bu granüllerden sadece alfa granülleri çoğunlukta olup ışık mikroskobu ile ayırt edilebilmektedirler. Her bir granülün fonksiyonu birbirinden farklılık göstermektedir (61). Alfa granüllerin çapı 300-500 nm boyutundadır. Diğerlerinde oranla bu granüller çok daha heterojen bir içeriğe sahiptirler. Trombositlerin majör granülleri olarak kabul edilirler. Granüllerin koyu renkli olan alanlarında proteoglikanlar yer alırken, periferel zondaki açık renkli alanlarda ise von Willebrand Factor (vWF) gibi plazma proteinleri yer almaktadırlar. Alfa granüller trombosit temel fonksiyonları olan hemostaz, yara iyileşmesi, inflamasyon ve hücre-matriks etkileşimi üzerinde kritik öneme sahip çok sayıda yapı içermektedirler (61). Delta granüller (yoğun cisimler), 250-300 nm çapa sahiptir. Bu granüller elektron mikroskopta ışınları yoğun olarak absorbe ettikleri için dens-yoğun görünmektedirler. Bu sebepten dolayı delta granüller “yoğun cisimler” olarak da adlandırılırlar. Delta granüller ayrıca yüksek miktarda serotonin içerirler. İçerdikleri serotonin miktarı plazmadan yaklaşık 100 kat daha fazladır (61). Lambda granüller (lizozomlar): Sadece çapları 175-250 nm arasında değişmekte olup sadece lizozomal enzimler içerirler. Bu enzimler, bakterisidal etkileri yanında bölgedeki pıhtıyı eriterek yok edilmesi sürecinde de görev alan enzimlerdir (61).

2.6.2. Trombositten Zengin Fibrin (TZF/PRF)

TZF gibi trombosit konsantrasyonları bol miktarda trombosit ve bazı büyüme faktörlerini içermektedir. Trombositler ve büyüme faktörleri yara bölgesine uygulandığında iyileşme üzerinde olumlu etki ettiği bilinmektedir (63). Yara iyileşmesinde trombosit konsantrasyonlarının kullanılmasından 1997 yılında Whitman ve ark. yaptıkları bir çalışmada bahsedilmiştir (64). Çeşitli trombosit konsantrasyonlarını hazırlamak için farklı yöntemler ve ticari kitler bulunur. Bu protokollerle elde edilen trombosit konsantrasyonları genel olarak trombositten zengin plazma (TZP) olarak adlandırılmaktadır. Mevcut TZP elde etme prosedürlerinin hepsinde ortak noktalar vardır. Temel olarak bütün prosedürlerde venöz kan alınıp antikoagülan içeren tüplere konur ve santrifüj edilir. Buradaki amaç kanı 3 tabakaya ayırmaktır. Kırmızı kan hücreleri tüpün en alt kısmına çöker. Hücresiz kısım olan trombositten fakir plazma tüpün üstünde toplanır. Ortada ise, beyaz kürelerden oluşan sarı renkli tabaka (buffy coat) bulunur. Elde edilen bu tabaka yara dokusu üzerine enjekte edilerek kullanılabilir (63). Özellikle maksillofasiyal cerrahide yeni kemik oluşumunu hızlandırmak amacıyla TZP klinisyenler tarafından sık olarak kullanılmaktadır. Maksillofasiyal veya çene cerrahilerinde eksik kemik yapılarının yerinin doldurulması için greft materyalleri ile birlikte kullanılmaktadır (65). Yeni nesil trombosit konsantrasyon ürünü olarak adlandırılan TZF 2000 yılında Choukroun ve ark. tarafından geliştirilmiştir (66). TZP'ye göre avantajları bulunan TZF'nin klinisyenler tarafından kullanımı son yıllarda giderek artmaktadır (67). TZF'nin elde edilme protokolü TZP'den farklıdır. TZF elde etmek için öncelikle 10 ml venöz

dolaşımdaki kandan kan alınır. Alınan kan içinde antikoagülan ve benzeri hiçbir kimyasal içermeyen steril bir tüp içine konulur. Tüp içindeki kan 10-15 dakika boyunca 2000-3000 rpm’de santrifüj edilir. Bu teknikte antikoagülan kullanılmadığı için tüpün duvarına temas eden kan içindeki trombositler aktive olur ve koagülasyon birkaç dakika içinde başlar. Bu nedenle kan alındıktan hemen sonra santrifüj işlemi yapılmalıdır. Fibrinojen dolaşımdaki trombin tarafından fibrine dönüştürülmeden önce tüpün üst kısmında toplanır. Daha sonra tüpün orta kısmında fibrin ağı toplanır. Aynı şekilde 3 tabaka elde edilir. Fibrin ağının bulunduğu orta tabakanın altında kırmızı kan hücreleri, üstünde ise hücresiz plazma toplanır. (63,68). TZF’nin temel özelliği alınan kana herhangi bir kimyasal madde temas etmeden santrifüj edildiği için doğal bir koagülasyon sağlanır (63). Bu teknik ile fibrin ağı içine trombositler ve lökositler hapsedilmiş olur (67,69). Trombositten zengin fibrinin zengin bir içeriği bulunmaktadır. Bunlar trombositler ve trombositlerin içerdiği büyüme faktörleri, lökositler, sitokinler, fibrin ve kök hücrelerdir (68-70). TZP tekniğine olan diğer bir avantajı ise antikoagülan ve trombin kullanılmaması, tekniği daha basit, hızlı ve ekonomik hale getirmiş olmasıdır (68,71). TZF hazırlanması esnasında trombin kullanılmaması elde edilen fibrin dokusunun doğal fibrin çatısına sahip olmasını ve büyüme faktörlerinin proteolizinin önlenmesini sağlamaktadır (71). Trombositler, pıhtı oluşumundan ve yara iyileşmesini sağlayacak büyüme faktörlerinin salınmasından sorumludur. Cerrahiden veya herhangi bir yaralanmadan sonra trombositler bölgede kalıcı bir kan pıhtısı oluştururlar. İyileşmenin desteklenmesi, yeni doku oluşumunun sağlanması ve arttırılması için büyüme faktörlerinin salınımı başlar. Diğer kemiklerde olduğu gibi maksillofasiyal bölgenin gelişmesinde

de hormonların ve büyüme faktörlerinin çok önemli rolü vardır. Kemik ve yumuşak doku üzerinde sistemik hormonların ve büyüme faktörlerinin etkili olduğunu gösteren literatürde pek çok çalışma mevcuttur (68,69). Trombositlerin içerdikleri büyüme faktörleri etkilerini spesifik hücre yüzey reseptörlerin bağlanarak gösterirler. Bu nedenle TZF' nin osteojenik hücrelerin uyararak ve çoğalmasını sağlayarak kemik formasyonu ve rejenerasyonu üzerinde güçlü bir stimülatör olabileceği düşünülmektedir (69,70). Bu nedenle TZF materyali bir doku yapıştırıcısından çok yara iyileşmesini hızlandıran bir ajan olarak nitelendirilmelidir(68).

TZF matriksi içerisinde sadece trombositlerden salınan sitokinlerin yanı sıra lökositler tarafından salgılanan sitokinler de tespit edilmiştir. Bu sitokinler de inflamasyonun kontrolünde görev almaktadırlar.

TZF'nin yapısının ve etki mekanizmasının daha iyi anlaşılması için içeriğinde bulunan fibrin, trombosit ve sitokinlerin görev ve yapılarının bilinmesi gerekmektedir.

2.6.3. Trombositlerde Bulunan Büyüme Faktörleri

Platelet-derived growth factor (PDGF): İlk adlandırılmaları düz kaslar ve fibroblastlar üzerindeki etkileri nedeni ile “trombosit kaynaklı mitojen” olmuştur. Doku hasarı sonrasında erken dönemde dokuda artan faktörlerden birisidir. PDGF'nin hedef dokuda iki adet reseptöre bağlanırlar. Bunlar tirozin α ve β reseptörleridir (72).

PDGF, temel olarak trombositlerden salınan bir büyüme faktördür. Aynı zamanda bu faktör fibroblastlar, keratinositler, makrofajlar ve endotelial hücreler tarafından da salınmaktadırlar. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü fibroblastlar, düz kas hücreleri ve endotelial hücreleri sitümüle ederek fibronektin ve hyalüronik asit

sentezini sağlamaktadırlar. PDGF'nin bu hücreler üzerinde β reseptör aktivasyonu yaparak kolejen birikimine, fibroblast proliferasyonuna ve anjiyogeneze öncülük eder (72). Yapılan bir çalışmada rekombinan yolla elde edilen PDGF'nin, kronik yaralarda iyileşme üzerine olumlu etkide bulunduğu, cerrahi yaralarda gerilim gücünü arttırdığı ve fleksör tendon onarımlarından sonra topikal olarak uygulandığında mekanik gücü arttırdığı saptanmıştır (72). Ayrıca yapılan diğer klinik çalışmalarda, diyabetik ayak ülserleri ve bası yaralarında da olumlu sonuçlar elde edildiği tespit edilmiştir (73, 74).

Transforming growth factor- β (TGF- β): İlk elde edilmesi plasenta kaynaklı olmuş ve oluşturulan deneysel ortamda fibroblastların proliferasyonunu sağladığı bulunmuştur. TGF- β 'nin üç farklı izoform şeklinde bulunmaktadır. Bunlar TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3 'dir (75). TGF- β en önemli özelliği vücutta bulunan tüm hücreler tarafından sentezlenebiliyor olmasıdır. TGF- β , tüm hücrelerce uyarılabilen bir faktördür fakat her hücrede oluşturduğu yanıt farklıdır. Genel olarak ortaya çıkan yanıtlar embriyogenezin düzenlenmesi, hücre döngüsünün düzenlenmesi ve organ gelişimi üzerindedir. Yara iyileşmesi aşamalarında, TGF- β trombositlerin yanında makrofajlar, lenfositler, düz kas hücreleri, endotelial hücreler, epitelyal hücreler ve fibroblastlardan da üretilmektedirler. Yara bölgesinde anjiogenezi hızlandırır ve kemotaktik aktiviteyi başlatır. Ayrıca kollajen, birçok matriks proteininin (fibronektin ve glikozaminoglikanlar gibi) sentezini regüle eder (75).

Insulin like growth factor-I (IGF-I): Bu faktörün bu şekilde adlandırılmasının sebebi aminoasit diziliminin insan proinsülinine

benzemesidir. IGF-I salınımında sonda hem dokularda lokal olarak etki gösterebilir hem de sistemik dolaşıma katılarak uzak organlarda endokrin etkileri ortaya çıkabilmektedir (72). Dolaşımda etki gösteren IGF-I büyük ölçüde karaciğer dokusundan sentezlenir. Dokularda lokal olarak etki gösteren IGF-I ise osteoblast, fibroblast ve keratinosit gibi değişik hücreler tarafından da sentezlenebilir. Özellikle hücre kültürleri üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda IGF-I'in birçok hücre üzerinde mitojenik etkisi olduğu ortaya konmuştur (72). Dolaşımda bulunan IGF-I sadece protein sentezini artırmaz. Periferel hücrelere glikoz alımı ve glikojen sentezinin sağlanması, nöronların yaşayabilirliği, miyelin sentezi ve kemik rejenerasyonunu artırmak gibi faydaları da bulunmaktadır (72).

Basic fibroblast growth factor (bFGF veya FGF-II): İlk olarak sığır hipofizinden elde edilmiştir. bFGF'in ilk olarak fibroblastlar üzerindeki mitojenik etkisi olduğu tespit edilmiş ve daha sonra anjiogenez, yara iyileşmesi ve embriyolojik gelişim gibi hücresel süreçlerde modölatör rolü olduğu saptanmıştır (76).

Basic fibroblast büyüme faktörü temel olarak fibroblastlar, endotelial hücreler, kondrositler, düz kas hücreleri ve mast hücreleri tarafından üretilerek salınırlar. Etkilerini yara iyileşmesi sürecinde keratinositlerin proliferasyonu ve migrasyonunu arttırarak gösterirler. Ek olarak fibroblastlardan kollajenaz enziminin salınımını arttırarak ve kapiller endotelial hücrelerin proliferasyonunu uyararak, anjiogenez için uygun ortamı oluştururlar (77).

Vascular endothelial growth factor (VEGF): Bu faktör özellikle tümör hücreleri araştırılırken 1983 yılında tespit edilmiştir. Tümör

hücreleri tarafından salınan VEGF'in, vasküler endotel hücrelerin geçirgenliğini artırdığı bu sayede vücut boşluklarında sıvı birikimine neden olduğu tespit edilmiştir. Bundan dolayı ilk olarak 'vasküler permeabilite faktörü' şeklinde adlandırılmıştır. Sonrasında yapılan çalışmalarda bu faktör ile ilgili spesifik reseptörler tespit edilmiştir. VEGF kollagenaz ve gelatinaz aktivasyonu yaparak vasküler bazal membranın yıkımını başlatır, böylelikle anjiogenezin erken basamaklarını hızlandırır. Anjiogenez için gerekli olan α -integrinlerin ekspresyonunu sağlar. Diğer biyolojik süreçler ise vazodilatasyon, vasküler geçirgenlikte artış, endotel hücre proliferasyonu ve monosit migrasyonu, VEGF varlığında hızlanan süreçlerdir. Klinik olarak bakıldığında iskemik yaralar üzerine lokal olarak uygulanan VEGF'in yara iyileşmesini ve ekstremitelere olan kan akımını artırdığı görülmüştür. (77).

2.6.4. TZF' deki Lökositler Tarafından Salgılanan Sitokinler

Bu grupta bulunan sitokinler inflamasyonda önemli görevi olan Interlökin-1 β (IL-1 β), IL-6 ve TNF- α ile yara iyileşmesinde görevi olan IL-4 ve VEGF gibi sitokinlerdir (69).

IL-1 β (Interlökin-1 β): Fibroblast, endotel hücreleri, nötrofil, aktif makrofajlar, Langerhans hücreleri ve keratinositler tarafından salgılanır. İnflamasyonun kontrol edilmesinde önemli rol oynarlar. IL-1 β salgılanması ise İnferon α , β , γ , TNF- α ve bakteriyel endotoksinler tarafından kontrol edilmektedir. Temel görevi T helper lenfosit uyarılmasıdır. TNF- α ile birlikte aktive olduklarında osteoklastların görev alması ile osteolizisin artmasını sağlarlar (78).

IL-6 (Interlökin-6): IL-1 β , TNF- α ve IL-6 ile koordineli olarak çalışan İnflamatuar bir sitokindir. IL-6'nın asıl kaynağı stimüle olan monosit, fibroblast ve epitelyal hücrelerdir. Uyarıda makrofaj, granülosit, kondrosit, mastosit, T ve B lenfositler ve osteoblastlar da IL-6 salgırlar. Ayrıca IL-6 kendisi salgılanmasını inhibe veya stimüle edebilir (69). IL-6, T lenfositlerin de aktivasyonunda ve B lenfositlerin farklılaşmasını rol alır. IL-2 ile beraber immatür veya matür T lenfositlerin sitotoksik T lenfositlere dönüşmesini sağlar. Bundan başka IL-4 ile etkileşen IL-6, B lenfositlerin son farklılaşmasında görev alıp bunların salgılayıcı plazmositlere dönüşmesinde rol alır. Son olarak IL-6'nın IL-3 ile sinerjik etki göstererek hematopoetik hücrelerin proliferasyonunu in vitro olarak arttırdığı ortaya konmuştur. IL-6 immün hücrelerin uyarılmasında, bu sayede enflamasyon, yıkım ve remodelling olaylarında önemli görevleri bulunmaktadır (69).

Tümör Nekroze Edici Faktör α (TNF- α): TNF- α , bakteriyel endotoksin istilas sonucu meydana gelen enflamasyonda ilk salgılanan sitokinlerdendir. Bakteriyel antijenler tarafından aktivasyon sağlandıktan sonra bu faktör monosit/makrofaj, nötrofil, polimorfonükleer lökosit ile T lenfositler tarafından salgılanmaktadır. Salgılanma miktarı IL-6 ve TGF- β tarafından kontrol edilmektedir. TNF- α , monositleri aktive eder ve fibroblastların remodelling kapasitesini stimüle eder. Bu faktör fagositoz ile nötrofil sitotoksitesini arttırarak IL-1 ile IL-6 gibi mediatörlerin salgılanmalarını ayarlar (69).

IL-4 (Interlökin 4): IL-4, başlıca aktive olan T hücrelerinin bir alt grubu tarafından salgılanmaktadır. Bu hücreler aynı zamanda IL-6'yı da salgılamaktadırlar. IL-4, aktive olan B hücrelerin proliferasyon ile farklılaşmasında rol alırlar. Temel görevi iyileşme esnasında inflamasyon olayı meydana gelirken, inflamasyonun şiddetini inhibe etmektir (69).

2.6.5. Trombositten Zengin Fibrinin Avantajları

1. Trombosit ve fibrin içeriğinden dolayı uygulandığı herhangi bir bölgede hemostaza yardımcı olur.
2. Fibrin yapıştırıcı gibi bir yapısı olduğu için adhezyona yardımcı olur.
- 3.İçerdikleri büyüme faktörleri sayesinde iyileşmekte olan dokuların vaskülarizasyonunu artırır, kemik ve yumuşak dokuda iyileşmeyi hızlandırır.
- 4.Vücut için toksik bir madde değildir. Otolog olduğu için uygulandığı canlıda enfeksiyon ve immün yanıt oluşturmazlar.
5. Fibrin ağ içinde bulunan büyüme faktörleri ortama yavaşça salınır. İnflamasyonu regüle eder ve immün sistemi destekleyici özellik gösterir.
6. Kemik defektlerini onarmak amacı ile tek başına kullanılabileceği gibi kemik replasman materyalleri ile birlikte kullanılarak rejenerasyonun arttırılmasını sağlar.
7. Müdahale sırasında veya öncesinde zaman kaybına neden olmayacak şekilde kısa sürede hazırlanır.
8. Doku uyumludur.

9. Bir canlıdan bir çalıya enfeksiyöz hastalıkların geçiş riskinin bulunmamaktadır.

10. Elde edilmesi masrafsız ve kolaydır. (TZP elde edildiğı pahalı kitlere ve daha karmaşık olan işlemlere gerek yoktur. Antikoagölan ya da başka bir kimyasal ajan bulunmayan steril bir tüp ve santrifüj cihazı yeterlidir. Yaklaşık olarak 10 dk içinde kullanıma hazır TZF elde edilebilir).

11.TZP'den kullanım açısından en öneli farkı olan fibrin ağların oluşturduğu yapı sayesinde jel kıvamındadır. Bu sayede membran olarak kullanılabılır(68-74)

2.7. HYALURONİK ASİT

Hücre dışı matrikste 3 farklı molekül bulunmaktadır. Bu moleküller; laminin, fibronektin gibi özelleşmiş proteinler, elastin kollejen gibi yapısal proteinler ve proteoglikanlardır. Proteoglikanlar, çekirdek bir protein içerirler. Bu çekirdek proteinler içerisinde bağlantı kuran glikozaminoglikan (GAG) preotinleri bulunur. İnsan vücudunda yer alan bu GAG'lar; kondroitin sülfat, keratan sülfat I ve II, dermatan sülfat, heparan sülfat, heparin, ve hyalüronandır (79).

Aynı zamanda hyaluronat veya hyaluronan olarak da bilinen HA yüksek molekül ağırlıklığına sahip bir glukozaminoglikandır. HA, β 1,4- D glukoronit asitle β 1,3- N asetil glukozaminin bağ kurması ile oluşan bir makromoleküldür (80). Diğer GAG'lar farklı olarak plazma membranından sentezlenirler. Diğer GAG'lar ise golgide sentezlenir. Ayrıca HA'nin diğer GAG'lardan ayıran özellik nonsülfat olması ve proteinlere kovalent bağlanmasıdır (80). İlk keşfi 1934 yılında vitröz hümörde olmuştur (79). Vücutta en yüksek HA konsantrasyonu vitröz hümör, sinoviyal sıvı, deri, umbilikal kord gibi dokularda ve bağ dokularında bulunmaktadır. Beyin, akciğer, böbrek ve kaslarda fazla miktarda bulunurken karaciğerde az oranda bulunmaktadır. Vücutta en az konsantrasyonda bulunduğu yer ise kan serumudur. En önemli görevi diğer GAG'lar ile etkileşim kurarak tüm dokularda stabilite, yüzey doldurma ve elastikiyet gibi yapı özelliği kazandırır. Önceleri HA hücreler arası matriksin pasif, yapısal bir bileşeni olarak düşünülmekteydi fakat günümüzde hücre migrasyonu ve morfogenezisin de içinde bulunduğu birçok biyolojik reaksiyonda rol

almakta olduğu tespit edilmiştir (79). HA polisakkarit olan hücre farklılaşması, motilitesi ve hücrelerin adherensi üzerinde çok önemli bir etkiye sahiptir. HA hücrelerin aktif büyüme bölgelerinde bulunan özelleşmiş reseptörlere bağlanabilir. Hücre ayrılma siklusu ile ilişkili olan bu reseptörler bölünmeyen hücrelerde bulunmamaktadır (80).

Hyaluronanın bilinen en önemli görevleri arasında anjiogenezis, su homeostazisi ve hücre göçünün düzenlenmesi vardır. Hasarlı dokuların onarımında hücreler arası matrikste miktarı artar (79). Bu özelliği sayesinde doku onarım amaçlı olarak yaralara uygulanabilirler (81). Yara onarımında inflamasyonun etkilerini azaltma, hücre proliferasyonu, epitelizasyonu destekler ve kollojen oluşumunu baskılayarak skar oluşumunu azaltmaktadır (82). Ortopedik patolojilerde sık kullanılmasının sebebi olarak HA'nın en önemli görevlerinden biri; eklemlerde eklem sıvısında yer alarak kayganlık sağlaması, dokularda metabolik ürünlerin taşınmasına imkan vermesi ve enfeksiyon etkenlerinin biyofilm oluşturmasına engel olmasıdır. Ayrıca amfizem, astım ve akciğer fibrozisi gibi akciğer patolojilerinin patogeneze anormal hücreler arası matriksin oluşmasında rol oynar.

HA, olumlu özelliklerinin yanında olumsuz özellikleri de bulunmaktadır. Dokularda meydana gelen tümör invazyonunda önemli bileşenlerden biridir. HA'nın bu etkisinin vasküler endotel büyüme faktörü ile yükselmesi bu molekülün tümörün damarlaşmasında rol aldığı düşünülmektedir (81). Tümör hücrelerinin yüzeyinde yer alan HA seviyesinin kanserin invazyon derecesi ile yakından ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Sağlıklı hücrelerde yapılan araştırmalarda tek epitel tabakası ve düşük HA konsantrasyonu tespit edilirken malign hücrelerin epitellerinde hem çok katlı epitel hem de

yüksek HA konsantrasyonu olduğu belirtilmiştir (82). HA, tıbbın bir çok alanında yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.7.1 Hyalüronik asit kullanım alanları

1-Ortopedik uygulamalar: HA, kıkırdak gelişiminde, sinoviyal sıvının bakımında ve tendonların yenilenmesinde hayati bir rol oynar (83,84). Sinoviyal sıvı ve dış tabaka kıkırdak dahil tüm yetişkin eklem dokularının (Ekstraselüler matriks) ESM'sinde yüksek HA konsantrasyonları bulunmuştur (85). Kısmen viskoelastik yapısı ve yüksek oranda hidratlı matrisler oluşturma kabiliyeti nedeniyle, eklemden bir yağlayıcı ve amortisör görevi görür. Bu nedenle ortopedik patolojilerde kullanılabilmektedir.

2-Antiadhezyon uygulamaları: HA yüksek oranda hidrofilik olduğundan, minimal hücresel yapışma gerektiren uygulamalara çok uygun bir polimerdir. Özellikle ameliyattan doular arasında oluşabilecek postoperatif adezyonlar, yara iyileşmesini engeller ve bazı durumlarda ek cerrahi prosedürler gerektirir. Çapraz bağlı HA'dan yapılan bariyerler, bu tür yapışmaların oluşmasını önlemek için etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca, cerrahi için kullanılan implantlara bakterilerin kolonize olması hasta için ciddi sorun oluşturabilecek enfeksiyonlara neden olabilir. Bu nedenle esterleştirilmiş HA, dental implantlara, göz içi lenslerine ve kateterlere bakteriyel yapışmayı önlemek için de kullanılmaktadır (85).

3- Göz Hastalıkları: Vitreus humor'un doğal bir bileşeni olan HA, oftalmolojik cerrahide birçok başarılı uygulama kullanılmaktadır. HA özellikle gözde boşluk doldurma maddesi olarak kullanışlıdır; böylece ameliyat sırasında HA'nın intraoküler enjeksiyonu ön kamara şeklini korumak için kullanılır. Ayrıca, HA çözeltiler, göz damlalarına eklenerek viskoziteyi arttırıcı etkisi sayesinde göz dokusu onarımına fayda sağlamaktadır (86).

4-Dermatoloji ve Estetik Cerrahi: HA, ciltte ve yumuşak bağ dokularında yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Bu nedenle HA, dermal rejenerasyonu ve büyötmeyi desteklemek için kullanılabilecek uygun bir maddedir. Çapraz bağı HA hidrojel filmlerin, muhtemelen doku onarımına elverişli, oldukça hidratlı ve immünojenik olmayan bir ortam sağlayarak tam kalınlıktaki yaraların iyileşmesini hızlandırdığını ortaya koymuşlardır. Keratinositler ve fibroblastlar ile in vitro kültürlenmiş hyaff iskeletleri, iki farklı epidermal ve dermal benzeri doku katmanı dahil olmak üzere cilde benzer materyaller oluşturmak için kullanılmıştır. Ayrıca, hidratlı, genişletilmiş matrisler oluşturma yeteneğinin bir sonucu olarak HA, yumuşak doku augmentasyonu gibi kozmetik uygulamalarda da başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (85,87).

5- Kardiyovasküler uygulamalar: HA, antiadheziv özelliğinden dolayı greftler ve stentler gibi kardiyovasküler implantların uyumluluklarını arttırmak için kullanılmaktadırlar. Örneğin, çapraz bağı HA ile kaplanan otolog greft veya implantlarda azalmış trombosit yapışması ile daha az trombüs oluşumu olduğu

görülmüştür. Ayrıca, sülfatlanmış HA türevleri heparin taklitçileri olarak işlev gördüğü tespit edilmiştir(88).

6- Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları: HA bu alanda dolgu maddesi olarak kullanılabildiği gibi, anti adeheziv yapısı ve yara iyileşmesini hızlandırması amacıyla da sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle vokal kord paralizilerinde ve dermal dolgu uygulamalarında en sık kullanılan materyal HA olmaktadır. Endoskopik sinüs cerrahisi sonrası adhezyon ihtimalini azaltmak için nazal kaviteye uygulanabilecek şekilde jel formunda olan HA içeren ürünler kullanılabilmektedir. Diğer bir kullanım alanı olarak kulak cerrahisinden timpanik membran perforasyonunda ve cerrahi olarak oluşturulan mastoidektomi kavitelerinde yara iyileşmesi ve epitelizasyonu hızlandırması amacı ile kullanılmaktadır (89-91).

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmanın deney kısmı için Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'ndan 30-05-2019 tarihli ve 2019/127 sayılı karar ile onay alındı. Bu projede gerçekleştirilen hayvan deneyleri Ekim 2019 ve Aralık 2019 tarihleri arasında Bezm-i Alem Vakıf Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nde yapıldı

3.1. Cerrahi İşlemler ve Çalışma Grupları

Çalışmada 2,5-3,5 kg arasında, 24 adet beyaz Yeni Zellanda tavşanı kullanıldı (Resim 1). Büyüme faktörlerinin çalışma parametrelerini etkilememesi için tavşanlar aynı yaş grubundan oluşturuldu (14-16 haftalık). Deney süresince tavşanlar aynı laboratuvar koşullarında tutuldu ve aynı gıdalar ile beslendi.

Hayvanların beslenmeleri cerrahi prosedürden 6 saat önce kesildi. Tüm hayvanlara operasyon öncesi 30mg/kg ketamin hidroklorid (Ketalar®) ve 0,5 mg/kg diazepam intramuskuler uygulanarak anestezi sağlandı.



Resim 1 : Çalışmamızda kullanılan Yeni Zellanda Tavşanı

Cerrahi prosedür steril koşullarda gerçekleştirildi. Operasyon sahası povidin iyod (Betadin®) ile temizlendi. Cerrahi prosedürde açık teknik transkolumellar insizyon ile gerçekleştirildi (Resim 2).



Resim 2: Kartilaj septuma ulaşmak için kullanılan transkolumellar insizyon

Transkolumellar insizyonu takiben septum kaudal ucu ortaya konuldu. Bilateral mukoperikondrial flep elevasyonu posteriorda kartilaj kemik birleşim yerine kadar ilerletildi. Septuma daha rahat ulaşılması için bilateral medial osteotomiler yapıldı. Her iki tarafta anterior ve inferior tüneller oluşturuldu. Flep elevasyonunu ile birlikte septum önden arkaya tabandan serbestleştirildi (Resim 3). Hiçbir hayvanda septal deviyasyon izlenmedi. Tüm septumlar orta hattaydı. Ardından bilateral mukozalar ve karşılık gelen kartilaj kısımla birlikte 0.7 x 0.7 cm boyutlarında kesilerek çıkartıldı ve tüm tavşanlarda septum perforasyonu oluşturuldu (Resim 4).



Resim 3: Bilateral medial osteotomiler sonrası bilateral mukoperikondrium elevasyonu yapıldıktan sonra nazal septumun ortaya konması



Resim 4: Tüm tavşanlarda yapılan 0.7x 0.7 cm lik tam kat septum perforasyonu

Tavşanlar her grupta 6 tavşan olmak üzere 4 gruba ayrıldı. Birinci grup kontrol grubu olarak belirlendi. Bu gruptaki tavşanlara ek bir müdahale yapılamdan katlar usulüne uygun kapatıldı ve septum perforasyonu sekonder iyileşmeye bırakıldı.

3.2. Hyaluronik Asidin Hazırlanması ve Yerleştirilmesi

İkinci grupta oluşturulan fleplerin arasına %100 HA içeren MeroGel® yama 1x1 cm boyutlarında kesilerek yerleştirildi ve katlar usulüne uygun kapatıldı (Resim 5).



Resim 5: Perforasyon bölgesine yerleştirilmesi için hazırlanmış MeroGel® yama

3.3. Trombositten Zengin Fibrinin Hazırlanması ve Yerleştirilmesi

Üçüncü grupta daha önceden tavşanların kulak venlerinden alınan 8 cc kan 15 dakika 2000 devirde santrifüj edildi. Orta tabakada elde edilen TZF 1x1 cm boyutlarında kesilerek perforasyonu kapatacak şekilde mukoperikondriyal fleplerin arasına yerleştirildi (Resim 6).

Dördüncü grupta ise 1x1 cm boyutlarında kesilen HA üzerine 1x1 cm boyutlarında kesilen TZF yerleştirilerek septum perforasyonu kapatıldı.

Tavşanlar, postoperatif 3 gün boyunca intramusküler antibiyoterapi verilerek takibe alındı. Tüm tavşanlar Posoperatif 40. günde yüksek doz ketalar sonrası intrakardiyak potasyum klorür (%7,5 KCL) verilerek öldürüldü ve septum perforasyon bölgelerini içerecek şekilde doku örnekleri alındı. Tavşanlardan alınan doku örneklerinin makroskopik ve histopatolojik incelemesi İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında aynı patolog tarafından gerçekleştirildi.

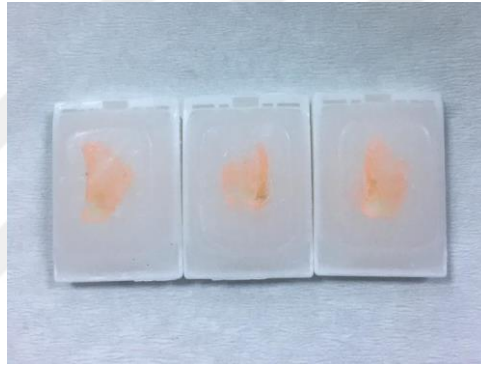


Resim 6: Santrifüj sonrası elde edilen Trombositten zengin fibrin

3.4. Histomorfolojik İnceleme

Septum perforasyonu devam eden örneklerde perforasyon boyutları ölçüldü. Alınan doku örnekleri histopatolojik inceleme için formaldehid solüsyonu

(%10) içerisinde saklandı. Patoloji laboratuvarında parafin blok yöntemi ile doku takip işlemine alındı (Resim 7). Kesitler 4-6 mikron kalınlığında alınarak hemotoksilen-eozin (H+E) ile boyandı. Işık mikroskopunda aynı patolog değerlendirildi. Makroskopik olarak perforasyon varlığı ve yarada inflamasyon ve krutlanma olup olmadığı değerlendirildi. Mikroskopik olarak ise yabancı cisim reaksiyonu, inflamasyon derecesi, granülasyon dokusu, postoperatif sekresyon, fibrozis ve epitelizasyon parametreleri değerlendirildi.



Resim 7: Parafin blok yöntemi ile doku takip işlemine alınan nazal septumlar

3.5. İstatistiksel İncelemeler

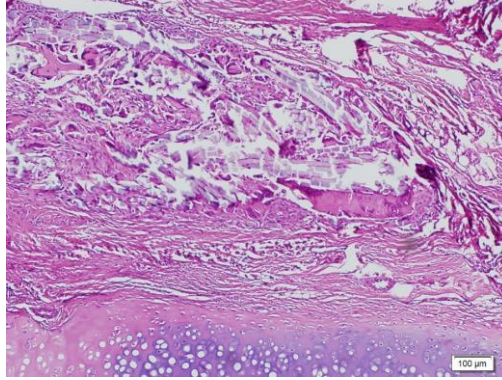
Araştırma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizinde SPSS Version 24.0 programı kullanıldı. Elde edilen veriler analiz edilirken frekans, ortalama, yüzde alma gibi yöntemler kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.01$ ve $p < 0.05$ düzeylerinde değerlendirildi

BULGULAR

Gruplara göre perforasyonların mikroskopik ve makroskopik özellikleri ve tamamen kapanma oranları Tablo 1 ve Tablo 2’de verilmiştir. Gruplara göre inflamasyon derecesi, granülasyon dokusu, postoperatif sekresyon ve epitelazsyon görülme oranları istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

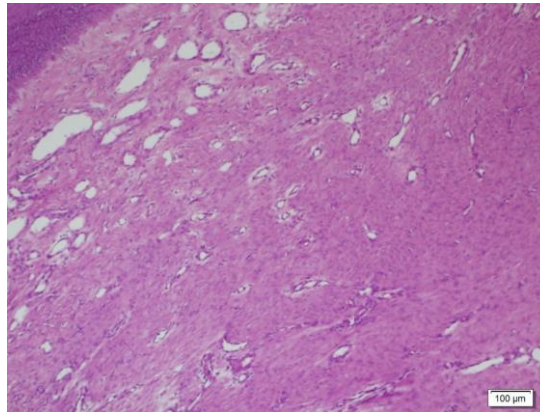
Gruplar arasında perforasyonun %50 den fazla kapanma oranları karşılaştırıldığında grup 1’e göre (kontrol) grup 2 (HA grubu), grup 3 (TZF grubu) ve grup 4’de (HA + TZF grubu) perforasyonun anlamlı derecede kapandığı görüldü (sırasıyla; $p=0,001$, $p=0,001$ ve $p=0,001$). Grup 2, 3 ve 4’ün kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Gruplar arasında perforasyonun tamamen kapanma oranları ise anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$).

Gruplar arasında yabancı cisim reaksiyonu görülme oranı karşılaştırıldığında grup 2 ve grup 4’de yabancı cisim reaksiyonu görülme oranı, her bir grup için ayrı ayrı olmak üzere grup 1 ve grup 3’e göre istatistiksel olarak anlamlı fazla bulundu (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,001$). Grup 2 ve 4 arasındaki fark anlamlı bulunmadı (Resim 8) ($p>0,05$).



Resim 8: HA kullanılan bir perforasyonun histopatolojik olarak incelenmesi. Yabancı cisim reaksiyonu sonucu oluşan dev hücreler (H&E x 200)

Gruplar arasında fibrozis görülme oranı karşılaştırıldığında grup 2, grup 3 ve grup 4'de fibrozis görülme oranı grup 1'e göre istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,001$ ve $p=0,001$). Grup 2,3 ve 4'ün kendi aralarında yapılan karşılaştırmalarında anlamlı farklılık saptanmadı (Resim 9) ($p>0,05$).



Resim 9: HA kullanılan bir denekte epitel altında görülen yoğun fibrozis (H&Ex100)

Tablo 4.1: Gruplara Göre Perforasyonların Tamamen Kapanma Oranları

Grup		Perforasyon Kapanmadı		Perforasyon Kapanı		^a p
		n	%	n	%	
Grup	Kontrol	6	100	-	-	0,104
	HA	3	%50	3	%50	
	TZF	3	%50	3	%50	
	HA + TZF	2	%33.3	4	%66.7	

^aFisher Exact Testi; HA: Hyalüronik asit; TZF: Trombositten Zengin Fibrin

Tablo 4.2: Gruplara Göre Perforasyonların Mikroskopik Özellikleri

		Kontrol		HA		TZF		HA + TZF		^a p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Yabancı Cisim Reaksiyonu	Yok	6	100,0	0	0,0	6	100,0	0	0,0	0,001**
	Var	0	0,0	6	100,0	0	0,0	6	100,0	
İnflamasyon Derecesi	Yok	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,058
	Az	5	83,3	1	16,7	2	33,3	1	16,7	
	Orta	1	16,7	3	50,0	4	66,7	2	33,3	
	Yaygın	0	0,0	2	33,3	0	0,0	3	50,0	
Granülasyon Dokusu	Yok	3	50,0	1	16,7	1	16,7	0	0,0	0,187
	Var	3	50,0	5	83,3	5	83,3	6	100,0	
Postoperatif Sekresyon	Yok	4	66,7	3	50,0	4	66,7	3	50,0	0,877
	Seröz	2	33,3	3	50,0	2	33,3	3	50,0	
Epitelizasyon	Düzensiz	0	,0	2	33,3	0	,0	1	16,7	0,219
	Yarı Düzenli	2	33,3	4	66,7	3	50,0	2	33,3	
	Düzenli	4	66,7	0	,0	3	50,0	3	50,0	
Fibrozis	Hiç Yok	6	100,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0,001**
	Biraz	0	0,0	2	33,3	4	66,7	2	33,3	
	Orta	0	0,0	3	50,0	2	33,3	3	50,0	
	Ciddi	0	0,0	1	16,7	0	0,0	1	16,7	

^aPearson Chi-Square Testi; HA: Hyalüronik asit; TZF: Trombositten Zengin Fibrin;

**p<0,01

Tablo 4. 3.Gruplara Göre Perforasyonların Makroskopik Özellikleri

		Kontrol		HA		TZF		HA + TZF		^a p
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Makroskopik	Defekt kapanması %50'den az	6	100,0	1	16,7	1	16,7	0	0,0	0,001**
	Defekt kapanması %50'den fazla	0	0,0	5	83,3	5	83,3	6	100,0	

^aPearson Chi-Square Testi; HA: Hyalüronik asit; TZF: Trombositten Zengin Fibrin;

**p<0,01

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1.Tartışma

Nazal septum burun desteğinin en önemli yapılarından biridir ve hava akımının düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Nazal septuma yapılan müdahaleler (septum cerrahisi, epistaksis kontrolü, tamponlar) sonrası veya travma, inflamatuvar hastalıklar ve nazal sprey kullanımı gibi birçok farklı nedenden dolayı nazal septum perforasyonu oluşabilir. Septum perforasyonlarının tedavisi ise öncelikle septum perforasyonun büyüklüğü ve hastalarda ortaya çıkardığı semptomlara göre değerlendirilmelidir. Tedavide konservatif yaklaşımlar, protez uygulaması ve cerrahi yer almaktadır.

Nazal septum perforasyon (NSP) tamirinde temel amaç yara iyileşmesi mekanizmalarıyla septal mukozal ve kartilajinöz bütünlüğü sağlamaktır. Literatürde tanımlanmış olan ve pratik hayatta bu bütünlüğün sağlanması için çok çeşitli sayıda teknik kullanılmaktadır. Cerrahi olmayan yöntemler kullanılabileceği gibi çoğunluğu flep olmak üzere cerrahi yöntemler de kullanılmaktadır. Mukoza bütünlüğü flep ve greftlerle sağlanırken kıkırdak bütünlüğü interpozisyonel greftlerle sağlanmaktadır. Cerrahide kullanılan otojen greftlerin hızlı rezorpsiyona uğramaları, allojen materyallerin ise gerekli apozisyon ve rezorpsiyon uyumunu gerçekleştirememeleri dezavantaj yaratmaktadır. Bu noktada, iyileşme sürecinde özellikle büyüme hormonları gibi faktörlerin bölgede bulunmasını arttırıcı ya da tetikleyici birtakım

uygulamaların rekonstrüksiyon işlemine katılması gerekmektedir. Bu noktada ise akla yüksek miktarda büyüme faktörü içeren Trombositten zengin fibrin (TZF) gelmektedir. Bu yönüyle yumuşak doku iyileşmesi ve matürasyon için gerekli olan anjiogenezi, bağışıklığı, epitelyal kapanmayı sağlayacak, bunu mekanik olarak da yerine getirebilecek uygun bir materyaldir (92,93). Diğer akla gelen bir madde ise tıbbın birçok alanında uzun yıllardır güvenle kullanılan ve yüksek doku uyumluluğuna sahip olan HA'dir.

Literatüre baktığımızda NSP sonrası nazal septal rekonstrüksiyon için birçok yayın bulunmaktadır. NSP onarımıyla ilgili yapılan çalışmaların büyük kısmı klinik çalışma olup bu çalışmalar da cerrahi yaklaşım, teknik, interpozisyonel greftler, rotasyon ve ilerletme flepleri üzerinde yoğunlaşmaktadır. Yapılan az miktarda deneysel çalışmada ise greftler çeşitli materyallerle birleştirilerek NSP onarımındaki etkinliği araştırılmış, ancak bu materyallerin etkinliğinin yara iyileştirici özelliği, az da olsa kıkırdak rejenerasyonuna etkisi, greft stabilizasyonuna olan desteği, cerrahi sonrası yan etki ve komplikasyonlarının az görülmesi nedeniyle tercih edilebileceği belirtilmiştir.

NSP'nun kapatılması ile ilgili yapılan deneysel çalışmalarda birçok materyalin denendiği anlaşılmaktadır. Bu amaçla polipropilen levha kullanılan bir çalışmada tavşanlar iki gruba ayrılmış ve bir grupta sadece mukozal flep kullanılırken diğer grupta interpozisyonel mukozal flebe ek olarak polipropilen levha kullanılarak NSP onarımı yapılmıştır (94). Polipropilen levha olan grupta perforasyonun tamamen kapanmış olarak izlendiği, aynı zamanda bu grupta belirgin fibrozis, inflamatuvar cevap, enfeksiyon ve mikro apsenin daha az olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak bu

materyalin doku uyumluluğunun iyi olduğu ve perforasyon onarımında greft olarak güvenle kullanılabileceğini ifade etmişlerdir. Ancak bu çalışmada cerrahi uygulama yapılmış ve flep çevrilmiştir. Flep çevirme uygulaması maliyet arttırıcı ve zaman alan bir yöntemdir.

Martinez ve ark. tavşanlarda bakteriyel selüloz kullanarak NSP üzerine olan etkisini araştırdılar (95). Tavşanlarda oluşturdukları NSP bölgesine bakteriyel selüloz doku yapıştırıcısı olarak fibrin glue uyguladıklarını, kontrol grubundaki tavşanlarda perforasyonun devam etmesine rağmen deney grubunda tavşanların yaklaşık yarısında perforasyonun kapandığını ancak aradaki farkın istatistiksel anlamlı bulunmadığını, bunun çalışma gruplarındaki tavşan sayısının az olmasına bağlı olabileceğini bildirdiler.

Yıldırım ve ark. fasya lata ile kaplı, yüksek yoğunluklu gözenekli polietilen (HDPP) ile NSP tamiri modelini araştırdılar (96). Bu çalışmada modelinde çalışma grubuna fasya lata ile kaplanmış HDPP, kontrol grubuna ise sadece HDPP yerleştirilmiştir. Histolojik ve klinik olarak perforasyonu, kullanılan materyalin resorbsiyonunu ve greft durumunu değerlendirdiklerini ve fascia lata ile kaplı HDPP olan grupta perforasyonun %90 kapandığını, sadece HDPP kullanılan grupta başarının %40'da kaldığını bildirdiler. Bu çalışmada ek bir cerrahi prosedür ile fasya lata elde edilerek kullanılmıştır. Bu da maliyeti arttıran bir durumdur. Ek olarak alınması gereken fasya lata için ek bir cerrahi müdahale gerekecek ve bu komplikasyon ihtimalini arttıracaktır. NSP'nin rekonstrüksiyonu için görüldüğü gibi birçok materyal kullanılmış ve bu konuda başarısı daha yüksek olabilecek yeni materyal arayışı devam etmektedir.

NSP, hasta açısından sonuçları olumsuz olabilmesi nedeniyle özellikle hekimler tarafından tedavisinden kaçınılan bir hastalık olabilmektedir. Bu nedenle bu konuda kullanılabilecek ve elde edilmesi kolay doku uyumluluğu yüksek olan yeni materyallere ihtiyaç olduğu fikri doğmaktadır. Kulak Burun ve Boğaz hastalıklarında birçok alanda kullanılan ve başarılı olmuş HA ve TZF akla gelmektedir. Yapılan literatür taramasında ise NSP üzerinde bu materyallerin etkinliğini araştıran çalışma bulunamamıştır.

HA ve TZF Kulak Burun Boğaz pratiğinde timpanik membran perforasyonlarının kapatılmasında ve orta kulak cerrahilerinde epitelizasyonu kolaylaştırmak amacıyla kullanılabilmesine yönelik yapılan çeşitli çalışmalarda başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Öztürk ve ark. ratlar üzerinde yaptıkları timpanik membran perforasyon modeli çalışmasında HA kullanılan grupta kontrol grubuna göre anlamlı başarılı sonuç elde ettiklerini bildirdiler (11). Diğer bir çalışmada Sayin ve ark. travmatik kulak zarı perforasyonları olan hastalarda HA kullandılar. Spontan kapanmaya bırakılan kontrol grubuna göre kapanma oranları açısından anlamlı sonuç elde edememelerine rağmen HA'nın perforasyonun kapanma süresini kısalttığı sonucuna ulaştıklarını bildirdiler (12). Gür ve ark. yaptığı bir çalışmada travmatik timpanik membran perforasyonu olan hastalarda TZF kullanmışlar ve sadece vektör kâğıt kullanılan gruba göre daha yüksek kapanma oranı ve daha iyi odyolojik sonuçlar elde etmişlerdir (97). Niar ve ark. yaptığı çalışmada ise miringoplasti yapılan ve TZF kullanılan hastalarda daha iyi sonuçlar elde ettiklerini bildirmişlerdir (98). Literatürde HA ve TZF' nin NSP üzerinde etkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda hem HA hem de TZF kullanılan gruptaki 6'şar tavşanın 3'er tanesinde septum perforasyonu tamamen kapanmış diğer 3'er tavşanın septum perforasyonunda ise %50'den fazla oranda küçülme görülmüştür. HA ve TZF'nin birlikte kullanılığı grupta ise 4 tavşanın NSP tamamı kapanmış kalan 2 tavşanın septum perforasyonunda ise %50'den fazla küçülme görülmüştür. İstatiksel olarak tamamen kapanma sonuçları değerlendirildiğinde tavşanların en az yarısında NSP'da tamamen kapanma olmasına rağmen anlamlı sonuç elde edilememiştir. Bunun nedeni ise hayvan sayısının yetersizliğine bağlanmıştır. Aslında çalışma planlanırken her bir grupta 8'er tavşan olması planlanmış ancak deney hayvanları etik kurulu çalışmanın her bir grubunda 6 tavşanın kullanılmasına müsaade etmiştir. Simülasyon çalışması yapıldığında, gruplarda daha fazla tavşan kullanılması ve bulguların çalışmamızdaki sonuçlarla paralellik göstermesi halinde NSP'nun tamamen kapanması açısından anlamlı pozitif sonuçların elde edilebileceği görülmektedir.

Çalışmamızın sonuçları NSP'nun kapanma boyutları açısından değerlendirildiğinde her 3 çalışma grubunda da kontrol grubuna göre perforasyon çapının %50'den fazla kapanma durumu istatiksel olarak anlamlı olarak daha iyi bulunmuştur. Bu sonuçlar, çalışma materyallerimizin bu konuda umut vaat ettiğini ortaya koymuştur. Bu konuda daha fazla sayıda deneklerin yer aldığı çalışmalar yarar sağlayacaktır.

Histopatolojik olarak HA içeren gruplar (grup 2 ve 4) değerlendirildiğinde yabancı cisim reaksiyonu ve fibrozis her iki grupta da görülmüş ancak postoperatif sekresyon ve inflamasyon açısından istatiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Bu bulgular, kullanılan bu materyalin yabancı cisim

reaksiyonu oluşturma riski olsa da doku uyumluluğunun yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Bir otogreft olarak sınıflandırılabilen TZF kullanılan grupta ise hiçbir örnekte yabancı cisim reaksiyonu görülmemesi beklenen bir sonuç olmuştur.

5.2. Tezin Kısıtlılıkları

Çalışma planlanırken her bir grupta 8'er hayvan olması planlanmış fakat deney hayvanları yerel etik kurulu tarafından her bir grupta en fazla 6 hayvan kullanılmasına izin vermiştir. Bu nedenle sayısal olarak yüksek oranda başarılı sonuç elde edilmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilememiştir.

5.3. Sonuç

Çalışmamızda ek cerrahi müdahale olmadan, maliyeti arttırmaksızın yapılacak ve kolay uygulanabilecek bir yöntem arayışı ile çalışma modelleri oluşturduk. Hiçbir cerrahi ek müdahale yapılmadan sadece perforasyon bölgesine bu materyaller yerleştirilerek başarılı yorumlanabilecek sonuçları elde ettik. Elde ettiğimiz sonuçlar, transpozisyonel flep çevrildikten sonra üzerine bu maddelerin kullanılması ile başarının daha da arttırabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak HA ve TZF kolay elde edilebilir ve ek bir cerrahi uygulamadan da kolaylıkla uygulanabilecek materyallerdir. Tıbbın birçok alanında uzun yıllardır kullanılan materyaller olup başarılarını kanıtlamışlardır. Elde ettiğimiz bu sonuçlar septum perforasyonlarının kapanmasında faydalı

olabileceğini göstermiştir. Bu konu ile ilgili daha fazla denek kullanarak yapılacak çalışmalar daha kesin sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.



Kaynaklar

- 1- Re M, Paolucci L, Romeo R, Mallardi V. Surgical treatment of nasal septal perforations. Our experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006; 26(2):102-9.
- 2- Metzinger SE, Guerra AB. Diagnosing and treating nasal septal perforations. *Aesthetic Surg J* 2005; 25:524-9.
- 3- Vignes S, Chaillet M, Cabane J, Piette JC. Nasal septal perforation and systemic disease. *Rev Med Inteme* 2002; 23(11):919-26.
- 4- Goodman WS, Strelzow W : The Surgical Closure of Nasoseptal Perforations. *Laryngoscope* (92) ; 121 - 124, 1982.
- 5- Ling H, Lin Y, Hu x, Zhang Y, Wu H. A comparative study of latelet rich fibrin and platelet rich plasma on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblast in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Radiol Endod* 2009; 108:707-13.
- 6- Deutman KHC, Vehof JWM, Spauwen PHM, Stoelinga PJW, Jansen JA, Orthopotic bone formation in titanium fiber mesh loaded with platelet rich plasma and placed in segmental defects. *Int J. Oral Maxillofac. Surg* 2008; 37:542-9.
- 7- Shen YX, Fan ZH, Zhao JG, Zhang P. The application of platelet rich plasma may be a novel treatment for central nervous system diseases. *Med Hypotheses* 2009; 73(6):1038-40.
- 8- Borie E, Oliví DG, Orsi IA, Garlet K, Weber B, Beltrán V, Fuentes R. Platelet-rich fibrin application in dentistry: a literature review. *Int J Clin Exp Med*. 2015 May 15;8(5):7922-9.
- 9- Seckel BR, Jones D, Hekimian KJ, et al.: Hyaluronic acid through a new injectable nerve guide delivery system enhances peripheral nerve regeneration in the rat. *J Neurosci Res* 1995;40:318-324.

- 10- Liu L., Liu Y., Li J., Du G., Chen J. 2011. Microbial production of hyaluronic acid: current state, challenges, and perspectives. *Microbial Cell Factories* 10:99

- 11- Ozturk K, Yaman H, Cihat Avunduk M, Arbag H, Keles B, Uyar Y. Effectiveness of MeroGel hyaluronic acid on tympanic membrane perforations. *Acta Otolaryngol.* 2006 Dec;126(11):1158-63. PubMed PMID: 17050307.

- 12- Sayin I, Kaya KH, Ekizoğlu O, Erdim I, Kayhan FT. A prospective controlled trial comparing spontaneous closure and Epifilm® patching in traumatic tympanic membrane perforations. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(11):2857-63.

- 13- Sadler T. Langman's essential medical embryology. Baltimore, USA: Lippincott, Williams & Wilkins 2005

- 14- Patel RG. Nasal Anatomy and Function. *Facial Plast Surg.* 2017;33(1):3-8.

- 15- Nguyen PS, Bardot J, Duron JB, Jallut Y, Aiach G. Anatomie chirurgicale de la pyramide nasale [Surgical anatomy of the nose]. *Ann Chir Plast Esthet.* 2014;59(6):380-386.

- 16-Lane AP. Nasal anatomy and physiology. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2004;12(4):387-v.

- 17- Geurkink N. Nasal anatomy, physiology, and function. *J Allergy Clin Immunol.* 1983;72(2):123-128.

- 18-Ballenger JJ. Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head and Neck. 13 th. Edition. Lea and Febiger Philadelphia, 1985:1-25.
- 19-Beason WH. The nasal Septum. Otolaryngol. Clin. North Am. 1987;20:743-67
- 20-Sobotta İnsan Anatomisi Atlası. Türkçe 3. basım. Cilt 1:62-65
- 21- Önerci M, Ünal ÖF. Konka Hastalıkları ve Cerrahisi. Ankara, 2001:9-24
- 22- Ural A. Nazal Septumun Cerrahi Anatomisi. İçinden: Önerci M.(editör). Kulak Burun Boğaz Baş Boyun Cerrahisi'nde Güncel Yaklaşım. Cilt 2-Sayı 3. 2006; 9-12
- 23-Huizing, E.H. and J.A. de Groot. Functional reconstructive nasal surgery. Thieme, Stuttgart, Germany, 2011.
- 24-Ridenour B. The nasal septum. In: Cummings CW and Others (Eds). Otolaryngology Head and Neck Sugery. Second edition, Missouri, Mosbyyearbook_nc. 1993;(2):50.
- 25- Onur Çelik. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 2002; 339-52,434-45
- 26-Klaassen AB, van Megen YJ, Kuijpers W, van den Broek P. Autonomic innervation of the nasal mucosa. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 1988;50(1):32-41.
- 27- Moses KP, Banks JC, Nava PB, Petersen D. Atlas of Clinical Gross Anatomy. Philadelphia, PA: Elsevier; 2005.
- 28- Eccles R. Nasal airflow in health and disease. Acta Otolaryngol. 2000;120(5):580-595

- 29- Ovale K. W, Nahirney P. C. Netter Temel Histoloji. Güneş Tıp Kitapevi 2009; 333-36
- 30- Downs BW, Sauder HM. Septal Perforation. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; April 28, 2020.
- 31- Pereira C, Santamaria A, Langdon C, López-Chacón M, Hernández-Rodríguez J, Alobid I. Nasoseptal Perforation: from Etiology to Treatment. Curr Allergy Asthma Rep. 2018;18(1):5.
- 32- RE M, Paolucci L, Romeu R, Mallardi V. Surgical treatment of nasal septal perforations: our experience. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2006, 26(2):102-109.
- 33- Shikowitz, MJ. Vascularized Mucoperiosteal Pull Through Flap for Closure of Large Septal Perforation: A new technique. Laryngoscope. 2007, 117(4):750-755.
- 34- Kridel RWH. Septal perforation repair. Otolaryngol Clin North Am. 1999, 32(4):695-724.
- 35- Coleman Jr JR, Strong EB. Management of nasal septal perforation. Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery. 2000, 8(1):58-62.
- 36- Foda HMT, Magdy EA. Combining Rhinoplasty with Septal Perforation repair. Facial Plastic Surgery. 2006, 22(4):281- 288.
- 37- Belmont JR. An approach to large nasosseptal perforations and attendant deformity. Arch Otolaryngol. 1985, 111(7):450-455.

- 38- Pedroza F, Patrocínio LG, Arevaldo . A review of 25-year experience of nasal perforation repair. Arch Facial Plast Surg. 2007, 9:12-18.
- 39- Metzinger SE, Guerra AB. Diagnosing and treating nasal septal perforations. Aesthetic Surg J. 2005, 25(5):524-9.
- 40- Schulz-Coulon, H-J. Experiences with the bridge flap technique for the repair of large nasal septal perforations. Rhinology. 1994, 32(1):25-33.
- 41- Bewarder F, Pirsig W. Long-term results of submucous septal resection. Laryngol Rhinol Otol (Stuttg). 1978, 57(10):922-931.
- 42- Rettinger G, Kirsche H. Complications in septoplasty. Facial Plast Surgery. 2006, 22(4):289-297.
- 43- Kridel RWH. Considerations in the etiology, treatment, and repair of septal perforations. Facial Plast Surg Clin N Am. 2004, 12(4):435-450.
- 44- Døsen LK, Haye R. Nasal septal perforation 1981-2005. Changes in etiology, gender and size. BMC Ear, Nose and Throat Disorders. 2007, 7:1.
- 45- RE M, Paolucci L, Romeu R, Mallardi V. Surgical treatment of nasal septal perforations: our experience. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2006, 26(2):102-109
- 46- Baum ED, Boudousquie AC, Li S, Mirza N. Sarcoidosis with nasal obstruction and septal perforation. ENT J. 1998, 77(11):896-902.
- 47- Andre RF, Lohuis PJ, Vuyk HD. Nasal septum perforation repair using differently designed, bilateral intranasal flaps, with nonopposing suture lines. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2006;59(8):829-34.
- 48- Park JH, Kim Dw, Jin HR. Nasal septal perforatio repair using intranasal rotation and advancement flaps. Am J Rhinol Allergy. 2013;27(2):e42-7.

- 49- Friedman M, Ibrahim H, Ramakrishnan V. Inferior turbinate flap for repair of nasal septal perforation. *Laryngoscope* 2003;113(8):1425-8.
- 50- Murakami CS, Kriet JD, Ierokomos AP. Nasal reconstruction using the inferior turbinate flap. *Arch Facial Plast Surg* 1999;1(2):97-100.
- 51- Goh AY, Hussain SS. Different surgical treatments for nasal septal perforation and their outcomes. *J Laryngol Otol* 2007;121(5):419- 26.
- 52- Woolford TJ, Jones NS. Repair of nasal septal perforation using local mucosal flaps and composite cartilage graft. *J Laryngol Otol* 2001;115(1):22-5.
- 53- Kim SW, Rhee CS. Nasal septal perforation repair: predictive factors and systematic review of the literature. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;20(1):58-65.
- 54- Tastan E, Aydogan F, Aydin E, Can IH, Demirci M, Uzunkulaoglu H, et al. Inferior turbinate composite graft for repair of nasal septal perforation. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26(3):237-42.
- 55- Ambro BT, Zimmerman J, Rosenthal M, Pribitkin EA. Nasal septal perforation repair with porcine small intestinal submucosa. *Arch Facial Plast Surg* 2003;5(6):528-9.
- 56- Fairbanks DN, Fairbanks GR. Nasal septal perforation: prevention and management. *Ann Plast Surg* 1980;5(6):452-9.
- 57- Nunez-Fernandez D, Vokurka J, Chrobok V. Bone and temporal fascia graft for the closure of septal perforation. *J Laryngol Otol* 1998; 112(12):1167-71.
- 58- Teichgraeber JF, Russo RC. The management of septal perforations. *Plast Reconstr Surg* 1993;91(2):229-35.

59- Kridel RWH, Appling WD, Wright WK. Septal perforation closure utilising the external septorhinoplasty approach. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1986;112(2):168-72.

60- McLaughlin CA, Chiasson RB, 1990. Laboratory Anatomy of the Rabbit. Third Edition, McGraw Hill, Boston, UK, pp; 60- 64..

61- Rendu F, Brohard-Bohn B. The platelet release reaction, granules' constituents, secretion and functions. Platelets, 2001: 261-73.

62- Junquera LC, Carneiro J, Kelley RO. Temel Histoloji. Barış kitapevi/ Appleton and Lange. 8th ed. İstanbul. 1998;127-8.

63- Dohan Ehrenfest, D.M., Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte and platelet-rich fibrin (L-PRF). Trends Biotechnol. 2009; 27(3):158-67.

64- Whitman, D.H, Berry RL, Green DM. platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. J Oral Maxillofac Surg. 1997; 55(11): 1294-9.

65- Khairy NM, Shendy EE, Askar NA, El-Rouby DH. Effect of latelet rich plasma on bone regeneration in maxillary sinus augmentation (randomized clinical trial). Int J Oral Maxillofac Surg. 2013; 42(2):249-55.

66- Choukroun J,Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunité en paro-implantologie: le PRF. Implantodontie. 2000;42:55-62.

67- Naik B, Karunakar P, Jayadev M, Marshal VR. Role of Platelet rich fibrin in wound healing: A critical review. J Conserv Dent. 2013; 16(4):284-93.

68- Dohan DM, Choucroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate.

Part I: technological concepts and evolution. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006; 101(3):37-44.

69- Dohan DM, Choucroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006; 101(3):45-50.

70- Dohan DM, Choucroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006; 101(3): 51-5.

71- Koçyiğit ID, Tunalı M, Özdemir H, Kartal Y, Süer BT. İkinci nesil trombosit konsantrasyonunun klinik uygulamaları. Cumhuriyet Dent J. 2012;15:279-87.

72- Hsu C, Chang J. Clinical implications of growth factors in flexor tendon wound healing. J Hand Surg (Am). 2004;29(4):551-63.

73- Robson MC, Phipps LG, Thomason A, Altrock BW, Pence PC, Heggers JP, et al. Recombinant human platelet-derived growth factor-BB for the treatment of Chronic pressure ulcers. Ann Plast Surg. 1992;29(3), 193-201.

74- Wieman TJ, Smiell JM, Su Y. Efficacy and safety of a topical gel formulation of recombinant human platelet-derived growth factor-BB(becaplermin) in patients with chronic neuropathic diabetic ulcers. Aphase III randomized placebo-controlled Double-blind study. Diabetes Car. 1998;21(5):822-7.

75- Bennett NT, Schultz GS. Growth factors and wound healing, biochemical properties of growth factors and their receptors. Am J Surg. 1993;165(6), 728-37.

- 76- Steed DL. Modifying the wound healing response with exogenous growth factors. Clin Plast Surg. 1998;25(3):397-405.
- 77- Corral CJ, Sıddıquia A, Wu L, Farrell CL, Lyons D, Mustoe TA. Vascular endothelial growth factor is more important than basic fibroblastic growth factor during ischemic wound healing. Arch Surg. 1999;134(2):200-5.
- 78- Skoog T, Ohlsen L, Sohn SA. Perichondrial potential for cartilaginous regeneration. Scand J Plast Reconstr Surgery. 1972; 6,123.
- 79- Aytekin, M., Çaylak, E. Hyaluronan, tanı ve tedavideki önemi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi, 2009, 57: (3) 356-364.
- 80- Şimşek, G. Kemik defektlerinin iyileşmesinde hyaluronik asit ve heterojen kemik greftinin etkilerinin histopatolojik olarak incelenmesi, Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, 2004, 71s.
- 81- Dechert T.A., Ducale A.E., Ward S.I., Yager D.R. (2006): Hyaluronan in human acute and chronic dermal wounds. Wound Repair and Regeneration, 14, 252-258.
- 82- Chen W.Y.J., Abatangelo G. (1999): Functions of hyaluronan in wound repair. Wound Repair and Regeneration, 7, 79-89.
- 83-Toole B.P. Hyaluronan in morphogenesis. Journal of Internal Medicine, 1997, 242, 35-40.
- 84- Toole B.P. Hyaluronan in morphogenesis. Cell and Developmental Biology, 2001, 12, 79-87.
- 85- Leach J.B., Schmidt C.E. Hyaluronan. Encyclopedia of Biomaterials and Biomedical Engineering. Marcel Dekker, New York.2004; 779-789.

86- Pinto-Fraga J, López-de la Rosa A, Blázquez Arauzo F, Urbano Rodríguez R, González-García MJ. Efficacy and Safety of 0.2% Hyaluronic Acid in the Management of Dry Eye Disease. *Eye Contact Lens*. 2017;43(1):57-63

87- Dechert T.A., Ducale A.E., Ward S.I., Yager D.R. Hyaluronan in human acute and chronic dermal wounds. *Wound Repair and Regeneration*, 2006, 14, 252–258.

88- Barbucci R., Magnani A., Casolaro M., Marchettini N., Rosi C., Bosco M. Modification of hyaluronic acid by insertion of sulfate groups to obtain a heparin-like molecule. Part I. Characterization and behavior in aqueous solution towards H⁺ and Cu²⁺ ions. *Gazzetta Chimica Italiana*, 1995, 125, 169–180.

89- Kim SJ, Shin JM, Lee EJ, Park IH, Lee HM, Kim KS. Efficacy of hyaluronic acid and hydroxyethyl starch in preventing adhesion following endoscopic sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274(10):3643-3649.

90- Casale M, Pace A, Moffa A, et al. Post-operative nebulized sodium hyaluronate versus spray after functional endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017;31(4 Suppl 2):81-89.

91- Ahn JH, Lim HW, Hong HR. The clinical application and efficacy of sodium hyaluronate-carboxymethylcellulose during tympanomastoid surgery. *Laryngoscope*. 2012;122(4):912-915

92- Choucroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Dohan DM. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006; 101(3):56-60.

93- Eduardo A, Mikel S, Alan T. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trend in Biotechnology* 2006;24(5):227-34.

94- Yücebaş K, Taşkın Ü, Oktay MF, Tansuker HD, Erdil M, Altınay S, Kozanoğlu E, Kuvat SV. Polypropylene mesh for nasal septal perforation repair: an experimental study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017 Jan;274(1):261-266.

95-Martinez Neto EE, Lutaif Dolci JE. Nasal septal perforation closure with bacterial cellulose in rabbits. *Braz. J Otorhinolaryngol.* 2010; 76(4):442-9.

96- Yıldırım G, Onar V, Sayın I, Onol SD, Aydın T. The reconstruction of nasal septal perforation with density porous polyethylene covered with fascia lata: an experimental study on rabbit model. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology.* 2011; 4(3):137-41.

97- Gür ÖE, Ensari N, Öztürk MT, Boztepe OF, Gün T, Selçuk ÖT, Renda L. Use of a platelet-rich fibrin membrane to repair traumatic tympanic membrane perforations: a comparative study. *Acta Otolaryngol.* 2016 Oct;136(10):1017-23.

98-Nair NP, Alexander A, Abhishekh B, Hegde JS, Ganesan S, Saxena SK. Safety and Efficacy of Autologous Platelet-rich Fibrin on Graft Uptake in Myringoplasty: A Randomized Controlled Trial. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2019 Jan;23(1):77-82.



**T.C.
BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
KARAR METNİ**

SAYI: 2019/ 127

30.05.2019

KONU: Sn. Prof. Dr. M. Tayyar KALCIOĞLU

Sayın, Prof. Dr. M. Tayyar KALCIOĞLU

“Nazal Septum Perforasyonlarında Hyalüronik asidin ve Plazma zengin proteinin (PRP) Rekonstrüksiyon Amacı ile Kullanımı: Deneysel Tavşan Modeli” başlıklı projenize ait başvurunuz 30.05.2019 tarihinde yapılan Yerel Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş ve onanmıştır.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Tavşan
	Sayısı	24

Doç. Dr. Fahri AKBAŞ
Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. İsmail MEHMET
Üye

Doç. Dr. Remzi DOĞAN
Üye

Doç. Dr. Nükhet KÜTÜK
Üye
KATILMADI

Dr. Öğr. Üyesi Fatemeh BAHADORİ
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Ömer UYSAL
Üye
KATILMADI

Dr. Öğr. Üyesi Ömer Faruk ÖZER
Üye

Vet. Hek. Mert ÇELİKTEN
Üye

Şerife ÇELİK
Üye

Semra NİŞANCI
Üye

- Etik kurulumuzdan onam alan her proje için, çalışma başlamadan üç ay önce çalışılacak hayvan rezervinin uygunluğunu (tür, yaş, cinsiyet) belirlemek amacıyla Deney Hayvanları Laboratuvarına başvurulmalıdır.