

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**NAZAL SEPTUM PERFORASYONUNDA TROMBOSİTTEN
ZENGİN FİBRİNİN (TZF) ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI
(Deneyisel Çalışma)**

Uzmanlık Tezi

Dr. Aydın KOÇ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Erol SELİMOĞLU

Malatya-2015

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**NAZAL SEPTUM PERFORASYONUNDA TROMBOSİTTEN
ZENGİN FİBRİNİN (TZF) ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI
(Deneysel Çalışma)**

Uzmanlık Tezi

Dr. Aydın KOÇ

KULAK BURUN BOĞAZ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Erol SELİMOĞLU

Malatya-2015

TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm ihtisas eğitimim boyunca eğitimime katkıda bulunan, bilgi ve deneyimlerini paylaşan başta tez hocam sayın Prof. Dr. Erol SELİMOĞLU'na, Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Ahmet KIZILAY'a, sayın Prof. Dr. Erkan KARATAŞ'a, sayın Doç. Dr. Tuba BAYINDIR'a ve sayın Doç. Dr. Yüksel TOPLU'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca bu tezin histolojik incelemelerini yapan sayın Doç. Dr. Meltem KURUŞ'a, deney aşamasında ve sonrasında yardımlarından ve katkılarından dolayı tüm personele teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimimde birlikte yol aldığım asistan arkadaşlarıma, çalışmaktan mutluluk duyduğum servis, poliklinik ve ameliyathane ekibindeki mesai arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Sevgileri ve sonsuz destekleri ile hayatım boyunca hep yanımda olan anneme ve babama; tez çalışmam süresince her türlü sıkıntımı paylaşan, desteğini hep hissettiğim değerli eşime yürekten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Aydın KOÇ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO - RESİM – ŞEKİL ve GRAFİK DİZİNLERİ	v
KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnsan Burun (Nazal Septum) Embriyolojisi.....	3
2.2. İnsan Burun Anatomisi	4
2.2.1. Nazal Piramit	4
2.2.2. Nazal Septum	5
2.2.3. Nazal Kavite	6
2.3. Nazal Septumun Kanlanması.....	8
2.4. Ratların Burun Anatomisi	10
2.5. İnsan Burun Histolojisi	11
2.5.1. Ratların Nazal Mukozasının Histolojisi.....	14
2.6. Kıkırdak Dokusu	14
2.6.1. Kıkırdak Dokusunun Tanımı.....	14
2.6.2. Kıkırdak Gelişimi	15
2.6.3. Kıkırdak Hücreleri (Kondrositler)	16
2.6.4. Kıkırdak Matriksi.....	16
2.6.5. Perikondrium	17
2.6.6. Kıkırdak Dokusunun Onarımı	18
2.6.7. Kıkırdak Dokusunun Histofizyolojisi	19
2.7. İnsan Burun Fizyolojisi ve Fonksiyonları.....	19
2.8. Yara İyileşmesi.....	21
2.9. Trombositler.....	24
2.9.1. Trombosit Genel Yapısı ve İçerikleri	24
2.10. Trombositten Zengin Fibrin (TZF/PRF).....	25
2.10.1. Trombositlerde Bulunan Büyüme Faktörleri	27
2.10.2. TZF’ deki Lökositler Tarafından Salgılanan Sitokinler	30

2.10.3. Trombositten Zengin Fibrinin Avantajları	31
3. ARAÇ-GEREÇ ve YÖNTEM	32
3.1. Cerrahi İşlemler ve Çalışma Grupları	32
3.2. Trombositten Zengin Fibrinin Hazırlanması.....	34
3.3. Histomorfolojik İnceleme	35
3.4. İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR.....	38
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ	62
7. ÖZET	63
8. SUMMARY	64
9. KAYNAKLAR	65

TABLO - RESİM – ŞEKİL ve GRAFİK DİZİNLERİ

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Mikroskopik değerlendirme sonrası puanlama	39
Tablo 2: Makroskopik bulgulara göre puanlama	40
Tablo 3: İnflamasyon açısından karşılaştırma	43
Tablo 4: Histomorfolojik görünüm açısından karşılaştırma	43
Tablo 5: Epitel bulguları açısından karşılaştırma	44
Tablo 6: Yeni kondrosit alanı açısından karşılaştırma	46
Tablo 7: Kıkırdak görünümü açısından karşılaştırma	47
Tablo 8: Makroskopik görünüm açısından karşılaştırma	49

RESİM DİZİNİ

Resim 1: Nazal kaviteyi döşeyen mukozanın ışık mikroskop görüntüsü	13
Resim 2: Punch biyopsi ile perforasyon oluşturulması(1,5 mm)	33
Resim 3: Punch biyopsi ile perforasyon oluşturulması(3 mm)	33
Resim 4: PRF emdirilmiş spongostan yerleştirilmesi	34
Resim 5: Branül ile PRF'nin burna yerleştirilmesi	34
Resim 6: Santrifüj cihazı	35
Resim 7: Elde edilen TZF	35
Resim 8: TZF'nin tüpten çıkarılması	35
Resim 9: TZF'nin görünüşü	35
Resim 10: P grubunda histolojik görünüm (H-E X 40)	49
Resim 11: K grubunda histolojik görünüm (H-E X 40)	50
Resim 12: A grubunda histolojik görünüm (H-E X 20)	50
Resim 13: P grubunda histolojik görünüm (H-E X 20)	51
Resim 14: P grubunda histolojik görünüm (PAS X 20)	51
Resim 15: P grubunda histolojik görünüm (H-E X 10)	52

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: İntrauterin burun taslağı oluşumu	3
Şekil 2: Eksternal burun kemik ve kıkırdak çatısı.....	4
Şekil 3: Nazal septumu oluşturan yapılar.....	5
Şekil 4: Nazal valvin anatomik yapısı.....	7
Şekil 5: Burun septumunun arterleri.....	9
Şekil 6: Rat burun anatomisi.....	10
Şekil 7: Rat nazal kavite lateral kesit	11
Şekil 8: Nazal septal mukozanın şematik çizimi	12
Şekil 9: Kutanöz yara iyileşmesinde inflamatuvar faz	23

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1: İnflamasyon açısından K ve A gruplarının ayrı ayrı karşılaştırılması	41
Grafik 2: Histomorfolojik görünüm açısından K ve A gruplarının ayrı ayrı karşılaştırılması	43
Grafik 3: Epitel bulguları açısından K, A ve P gruplarının ayrı ayrı karşılaştırılması	44
Grafik 4: Yeni kondrosit alanı açısından K, A ve P gruplarının ayrı ayrı karşılaştırılması.....	46
Grafik 5: Kıkırdak görünümü açısından K, A ve P gruplarının ayrı ayrı karşılaştırılması	47
Grafik 6: Makroskopik görünüm açısından K, A ve P gruplarının ayrı ayrı karşılaştırılması	49

KISALTMALAR

bFGF	: Basic fibroblast growth factor
BMP	: Bone morphogenic protein
ESM	: Ekstraselüler matriks
FGF-2	: Fibroblast growth factor 2
H-E	: Hematoksilen-Eozin
Ig	: Immünglobulin
IGF	: Insulin like growth factor
IL-1β	: Interlökin-1 β
IL-4	: Interlökin-4
IL-6	: Interlökin-6
mm	: milimetre
NSP	: Nazal septum perforasyonu
PAS	: Periodic acid-Schiff
PDGF	: Platelet-derived growth factor
PRF	: Trombositten zengin fibrin
PRP	: Trombositten zengin plazma
SMAS	: Süperfisyel Muskuloaponevrotik Sistem
SS	: Standart Sapma
TGF-β	: Transforming growth factor β
TNF-α	: Tümör Nekroze Edici Faktör α
TZF	: Trombositten zengin fibrin
TZP	: Trombositten zengin plazma
VEGF	: Vascular endothelial growth factor

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Nazal septum perforasyonu (NSP); nazal septumu oluşturan mukoza, kemik veya kıkırdak yapılarında nekroz sonucu gelişen kompozit doku kaybıdır (1). Nazal septal perforasyonlar hem hastalar hem de kulak burun boğaz hekimleri için oldukça sıkıntı veren bir durumdur. Etiyolojisi yıllar içinde değişmekle beraber, günümüzde en sık sebep geçirilmiş septal cerrahidir. Diğer nedenler arasında; septal hematoma, burun karıştırma alışkanlığı, burun kanaması nedeniyle nazal koterizasyon, nazotrakeal entübasyon gibi travmatik nedenler, kokain kullanımı ve nazal sprey kullanımı, vaskülit, sarkoidoz, Wegener granülomatosis gibi inflamatuvar hastalıklar, tüberküloz, lepra, sifiliz, difteri gibi enfeksiyonlar yer almaktadır (2,3).

NSP'si olan hastaların çoğu asemptomatik olmasına rağmen, önemli bir azınlık nazal septal perforasyonun yeri ve büyüklüğüne göre, nazal hava akımındaki değişiklik sonucu oluşan türbülansa bağlı olarak, burun tıkanıklığı, kabuklanma, burun ve geniz akıntısı, epistaksis, nazal solunumda ısıklık sesi oluşumu ve burunda yabancı cisim hissi gibi rahatsızlık veren semptomları çekmektedir (4). Nazal septal perforasyonlarda tedavideki amaç semptomların ortadan kaldırılması ve burnun normal fonksiyonlarının yeniden düzenlenmesidir.

NSP tedavisinde konservatif yaklaşımlar, protez uygulaması ve cerrahi yer almaktadır. Konservatif tedavilerle başarı elde edilemeyen hastalar için burnun normal fonksiyon ve fizyolojisini sağlamada en etkili yöntem cerrahi tedavilerdir (5). Nazal septumun restorasyonunda otogreft, homogreft kıkırdak, kemik greftler veya çeşitli biyouyumlu maddelerden faydalanılarak birçok cerrahi teknik kullanılmıştır (1,2,5,6). Perforasyonun büyüklük ve lokalizasyonlarındaki farklılık nedeniyle, cerrahi teknikler standardize edilememiş ve başarılı bir onarım için kilit noktalar tam olarak açığa kavuşturulamamıştır (6). Tüm bu cerrahilerde amaç yara iyileşmesi mekanizmalarıyla septal mukozal ve kartilajinöz bütünlüğü sağlamaktır. Mukoza bütünlüğü flep ve greftlerle sağlanırken kıkırdak bütünlüğü interpozisyonel greftlerle sağlanmaktadır (6). Ancak bu amaçla 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 bir takım uygulamaların rekonstrüksiyon işlemine katılması gerekmektedir.

Büyüme faktörleri yara iyileşmesinde ve birçok dokunun 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 rejenerasyon ve yeniden yapılandırılmasında rol oynamaktadır. Bu büyüme faktörleri (Platelet-derived growth factor (PDGF), TGF- β , IGF, FGF) özellikle trombositlerin α -granüllerinde bol miktarda bulunmakta ve yara iyileşmesinin ilk aşamalarında kollajen sentezini arttırmaktadır. Kollajen sentezindeki artışın yumuşak dokuda direnci arttırdığı, kemik dokuda ise kallus oluşumunu başlattığı düşünülmektedir (7,8,9). Büyüme faktörlerinden özellikle TGF- β , basic fibroblast growth factor (bFGF) ve bone morphogenic protein (BMP)'in kemik iyileşmesinde etkin rol oynadığı kanıtlanmıştır (40).

İn vitro kondrosit proliferasyonu ve matriks üretimi üzerine büyüme hormonlarının etkilerini anlatan birçok çalışma bulunmakla birlikte nazal septal rekonstrüksiyon için kıkırdak iyileşmesi ile ilgili yeterince yayın bulunmamaktadır bu nedenle kıkırdak iyileşmesi üzerine büyüme hormonlarının rolü çok az bilinmektedir.

Son zamanlarda Trombositten zengin fibrin (TZF/PRF)'in içerdiği büyüme faktörleri nedeniyle yara iyileşmesini hızlandığı, kemik ve yumuşak doku gelişimini artırdığı yönünde yayınlar bildirilmiştir. Biz de bu çalışmamızda TZF'nin nazal septal perforasyon onarımında özellikle kıkırdak doku üzerindeki etkisini ve diğer yöntemlere göre yara iyileşmesi üzerine etkisi olup olmadığını ispatlamayı amaçladık.

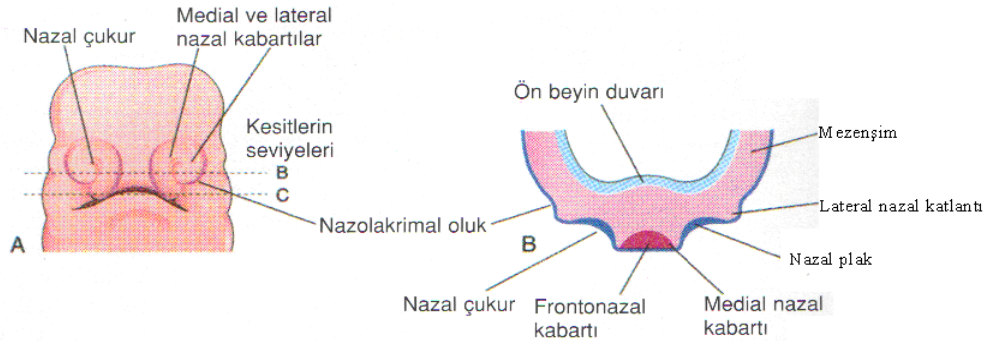
2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsan Burun (Nazal Septum) Embriyolojisi

İntrauterin 3. haftada stomadeum üzerinde bulunan kraniyal ektodermden gelişmeye başlayan burun taslağı şu yapılardan oluşur:

- 1- Prosesus frontalis ve her iki yanında ventral çukurluk
- 2- İki adet prosesus maksillaris
- 3- İki adet prosesus mandibularis

İlk olarak processus frontalisin her iki yanında koku plakları (olfaktör plakot) belirmeye başlar ve koku epiteli kalınlaştıktan sonra aşağıya doğru iner. Prosesus frontalisten gelişen prosesus nasalis lateralis ve prosesus nasalis medialis intrauterin 4. haftada burun kabartısını oluşturur (Şekil 1). Daha hızlı gelişen prosesus nasalis medialisler orta hatta birleşerek premaksiller proses ve primitif septumu oluştururlar. Her iki yandan gelişen prosesus maksillarisler birleşerek burun çatısını oluşturur. Yan nazal çıkıntıların, yan maksiller çıkıntı ile birleşimi nasolakrimal kanalı kapatır ve alar kanatlar oluşur. İntrauterin hayatın 3. ayında nazal septum, sfenoid ve yan nazal duvarda kartilajinöz kapsül oluşur. Katilajinöz kapsül posteriora doğru kemikleşmeye başlar ve etmoid kemiğin perpendiküler laminası, vomer ve lateral nazal duvarı oluşturur (11,12). Vomer, kıkırdak nazal septumda bir çift kemikleşme merkezinden, iki tabaka halinde oluşur. Bu tabakalar posteriorda birleşir. Doğumda septum, vomer, etmoid laminanın ve premaksillanın büyük bir kısmı kıkırdak halindedir. Bu yapılar erken yaşlardan itibaren kemikleşmeye başlayarak 17 yaş civarında gelişimini tamamlar (13).



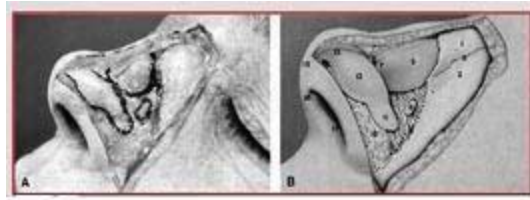
Şekil 1: İntrauterin burun taslağı oluşumu (Keith L. Moore, Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. 8. baskısı. 2009'dan alınmıştır)

2.2. İnsan Burun Anatomisi

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

2.2.1. Nazal Piramit

Burnun uç bölgesine tip denir. Tipin sefalik kısmında nazal dorsum yer alır. Nazal piramit sefalik kısımda kemik, kaudal kısımda ise kıkırdak dokudan oluşmaktadır. Bu yapı üstte SMAS (süperfisyel muskuloaponevrotik sistem) ve onun da üzerinde cilt tarafından örtülmektedir (11).



Şekil 2: Eksternal burun kemik ve kıkırdak çatısı (Ballenger J.J. Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head and Neck 13th. Edition. Lea and Febiger Philadelphia, 1985'ten alınmıştır).

Dorsumun sefalik kısmı maksillanın frontal çıkıntısı ile nazal kemiklerden oluşmuştur. Nazal kemiklerin orta hatta birleşerek üstte frontal kemikle komşulukta oldukları noktaya nasion denirken, aşağıda üst lateral kıkırdak ile birleştikleri yere ise rhinion denir. Profilden bakıldığında rhinion, kemik iskeletin en ön noktasıdır. İki yan duvarı os nazale ve üst lateral kıkırdaklar meydana getirir (Şekil 2). Nazal piramidin kıkırdak kısmını oluşturan yapılar üst lateral kıkırdaklar, alar kıkırdaklar ve sesamoid kıkırdaklardır (11,14,15).

Üst lateral kıkırdaklar nazal kemiklerin hemen kaudalinde bulunan üçgen şekilli kıkırdaklardır. Medialde septumun üst kenarına tutunurlar. Üst uçları nazal kemiklerin altına birkaç milimetre sokulur. Lateralde ise alar kıkırdaklar ile nazal kemiklere fibröz bantlarla tutunmuşlardır.

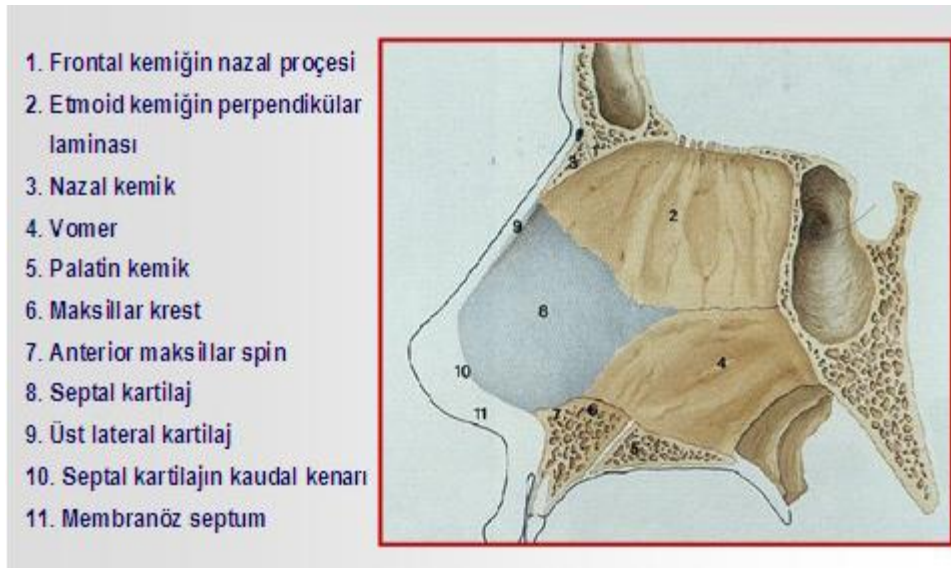
Alar kıkırdaklar burnun alt 1/3'lük kısmını meydana getirirler. Orta hatta her iki alar kıkırdak intermedial krusları nazal tipi oluştururlar. Alar kıkırdak ile üst lateral kıkırdakların lateral kısımları arasında sayıları dört-beşe ulaşabilen aksesuar kıkırdaklar yer

alır. Septal kıkırdığın dorsal kısmı, burun sırtının oluşmasına yardımcı olup nazal tip desteğini de oluşturmaktadır.

2.2.2. Nazal Septum

Nazal septum, burnun yapısal desteğini oluşturan, kaudalden sefaliğe doğru, membranöz, kıkırdak ve kemik bölümleri olan yarı hareketli bir yapıdır (Şekil 3). Burun boşluğunu sol ve sağ olmak üzere iki bölüme ayırır, üzeri respiratuar mukozaya kaplıdır ve burun fizyolojisinin en önemli parçalarından biridir (11,16-20).

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 lobul ve burun ucunun eğilebilirlik ve esnekliğini sağlayan önemli bir yapıdır.



Şekil 3: Nazal septumu oluşturan yapılar(Romo T, Ho-Sheng L. Rhinoplasty, postrhinoplasty nasal obstruction. E Medicine Journal. “<http://www.emedicine.com/ent/topic130>”.)

Kıkırdak Septum

Septumun en önemli parçasıdır. Ön bölümünü kuadrangüler kıkırdak oluşturur. Kuadrangüler kıkırdak dört köşeli bir levhaya benzer, ön tarafta nazal spin ve maksiller krest üzerine oturur kollajen liflerle sıkıca bağlanır ve nazal spinin önüne doğru genişler. Arkada vomer ile etmoid arasına girer. Fibröz bantlar ile kıkırdak ve kemik birbirine sıkı

bir şekilde tutunur. Kıkırdak septum hyalin kıkırdak yapısındadır, ön ve orta kısımlarda ince, alt ve üst kısımlarda ise kalındır.

Üst lateral kıkırdaklar üçgen şeklindedir. 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 oluştuklarından dolayı bir bütün halinde değerlendirilirler.

Kemik Septum

Kemik septumun inferior parçasını önde nazal kavite tabanındaki maksillar çıkıntı ve premaksilla, arkada palatin kemiğin nazal krestini oluşturur. Maksiller ve palatin krestin arka kısmına vomer oturur. Maksiller krestin öndeki uç noktası “*nazal spin*” dir. Nazal spinin üzerine oturan kuadrangüler (septal) kartilaj, nazal tip desteğininin büyük bir kısmını sağlar.

Vomer, septumun arka alt parçasını oluşturur. Ön üstte etmoidin perpendiküler laminası, arka üstte sfenoid, altta maksilla ve palatin kemiğin nazal krestini, önde ise kartilaj septumla eklenmiştir. Vomerin ön kenarı septal kartilajı destekler, konkav olan arka uç serbest olup koanaların ortasını oluşturur (21).

Etmoid kemiğin perpendiküler laminası, vomerin üstünden yukarı doğru uzanır ve kribriform lamina ile devam eder. Arkada sfenoid krest ile birleşmiştir. Perpendiküler lamina ön üst tarafta frontal kemiğin nazal spini ve nazal kemikle çok sıkı bağlantı halindedir. Nazal destekte pek fazla rolü olmayan perpendiküler lamina nazal septumun en büyük parçasıdır (22).

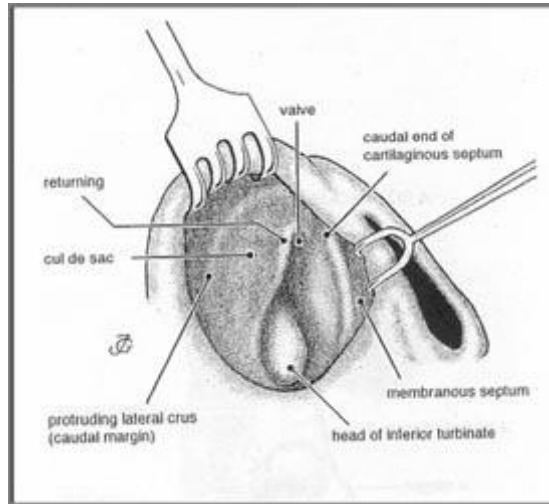
Nazal septum özellikle de kıkırdak septum orta yüz gelişimi için önemlidir. Bu açıdan özellikle çocuklarda bu bölge cerrahisinde dikkatli olunmalıdır.

2.2.3. Nazal Kavite

Nazal kavite önde nostrillerden arkada koanaya kadar uzanan orta hatta septum tarafından ikiye ayrılan düzensiz şekilli bir boşluktur. Nazal vestibül girişte nostrillerden üst lateral kıkırdak alt ucuna kadar yerleşir. Nazal kavite tabanını ön $\frac{3}{4}$ 'de maksiler kemiğin palatin çıkıntısı, posterior $\frac{1}{4}$ 'de ise palatin kemiğin horizontal parçası oluşturur. Tavanda

önden arkaya doğru frontonazal, etmoidal ve sfenoidal kemikler yer alır. Kavitenin en yüksek yeri etmoidin kribriform laminasıdır. Burada olfaktör epitel yer alır. Nazal kavite medial duvarını septum, lateral duvarını ise üst, orta ve alt konkalar oluşturur. İnsanların yaklaşık yarısında üst konka üzerinde süprema konka denen dördüncü bir konka daha bulunabilmektedir.

Burun boşluğunun en dar yeri nazal valv bölgesidir (Şekil 4). Bu bölge üst lateral kıkırdak ile septum arasındaki ortalama 10-15 derecelik açıdır. Alt konkanın ön ucu da valv bölgesine dahil edilir. Burası nazal rezistansın en fazla olduğu yerdir. Nazal valv nefes alma sırasında hava akımını kontrol eder, ona şekil, akıcılık ve yön verir ve akım direncini de ayarlar (23).



Şekil 4: Nazal valvin anatomik yapısı (Onur Çelik. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, 2002'den alınmıştır.)

Nazal kavitenin lateral duvarları konkalar ile alt, orta ve üst meallere ayrılmıştır. Alt meatus en geniş olan meatus olup, buranın ön kısmına nazolakrimal kanal açılır. Orta meatus paranazal sinüslerin drenajında kilit bir öneme sahiptir.

Alt konka en büyük olan konkadır. Kemiği diğer nazal kemiklerden bağımsız bir kemiktir. Maksiler hiatusun altına yapışarak koanaya kadar uzanır. Alt konka aynı zamanda etmoid, palatin ve lakrimal kemikle eklem yapar. Bu konkanın submukozasında geniş bir kavernöz pleksus yer alır. Bu pleksus otonomik olarak kontrol edilir, nazal direncin kontrolü büyük oranda bu yolla ayarlanır.

2.3. Nazal Septumun Kanlanması

Septumun beslenmesi, internal ve eksternal karotid arterlerin dalları tarafından sağlanır.

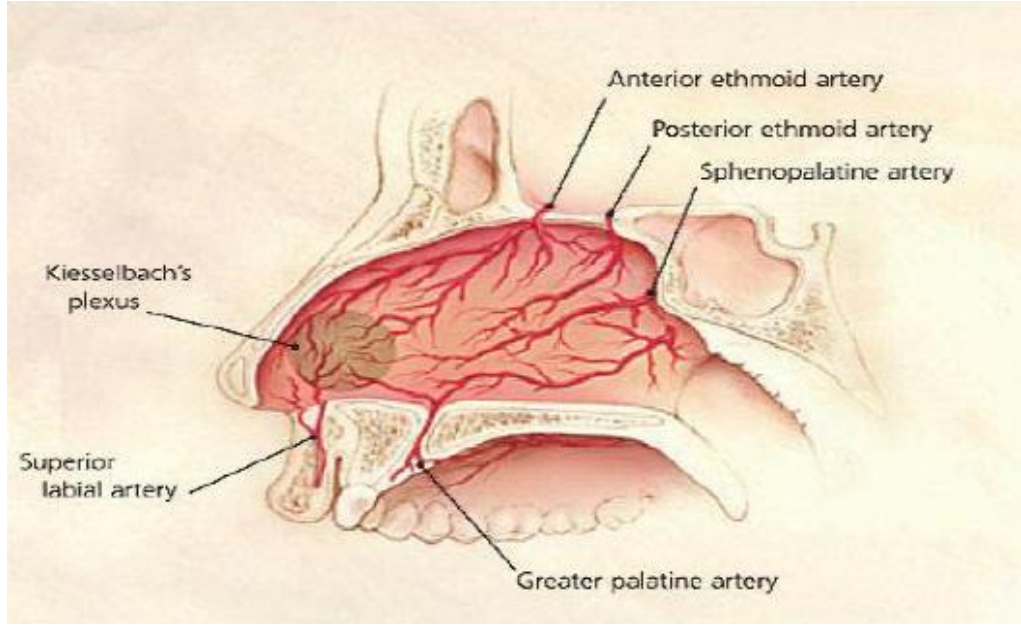
1. İnternal karotid arter dalları
 - a. Anterior etmoid arter
 - b. Posterior etmoid arter
2. Eksternal karotid arter dalları
 - a. Sfenopalatin arter
 - b. Majör palatin arter
 - c. Süperior labial arter

İnternal karotid arterin oftalmik dalı fissura orbitalis süperiordan orbitaya girer. Oftalmik arter orbitada anterior ve posterior etmoid arter dallarını verir. Anterior etmoidal arter foramen etmoidalis anteriordan, posterior etmoidal arter ise foramen etmoidalis posteriordan 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, posterior etmoidal arter ise üst konka ve septumun arka üst kısmının vaskülarizasyonunu sağlar (24).

Sfenopalatin arter eksternal karotid arterin maksiller dalından ayrılır. Foramen sfenopalatinadan nazal kaviteye girip septumun posterior kısmını ve lateral duvarı kanlandırır. 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 kısmını kanlandırır (24).

Eksternal karotid arterin fasiyal dalı 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: Burun septumunun arterleri (Janfaza P, Nadol J.B, Galla R, Favian R.L, Montgomery WW, Surgical anatomy of the head and neck surgery, 2001'den alınmıştır.)

Nazal Septumun Venöz ve Lenfatik Drenajı

Nazal kavite submukozasında iyi gelişmiş venöz pleksuslar bulunur. Bunlar alt konka ve septum arka kısmında daha belirgindir. Nazal septumun ön kısmının venöz drenajı anterior fasiyal ven aracılığıyla eksternal ve internal juguler venlere olur. Nazal boşluğun üst kısmının venleri etmoidal ven ve oftalmik ven aracılığıyla kavernöz sinüse, arka kısmının venleri sfenoplatin ven aracılığıyla pterygoid pleksusa dökülür.

Nazal septumun ön kısmının lenfatik drenajı submental ve submandibular lenf nodlarına arka kısmının lenfatik drenajı retrofarengeal ve üst derin juguler lenf nodlarına olur (11,15).

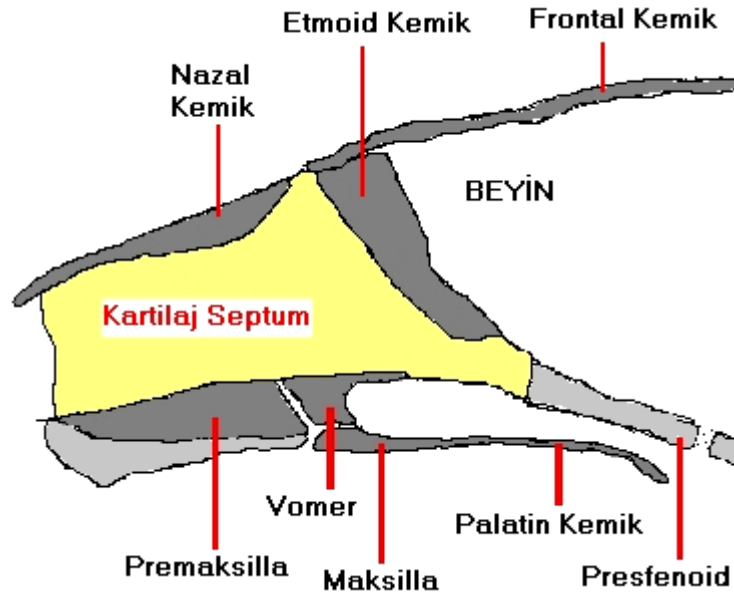
Nazal Septumun İnervasyonu

Burun koku, duyu ve otonomik olmak üzere üç inervasyonu bulunur. Nazal septumun inervasyonunda anterior etmoid sinir, anterior süperior alveolar sinir, nazopalatin sinir rol alır. Septumda olfaktör alana dağılan olfaktör sinir koku duyusunu taşır.

2.4. Ratların Burun Anatomisi

Anatomik olarak lateral duvar haricinde insanların burnuna benzer anatomiye sahiptir (25).

Copray in vitro çalışmasında, rat nazal septumunu insan septumuna benzer şekilde, kartilaj septum, etmoid kemik, vomer, premaksilla ve maksillaya ayırarak aşağıdaki gibi şematize etmiştir (Şekil 6)(26).



Şekil 6: Rat burun anatomisi (26)

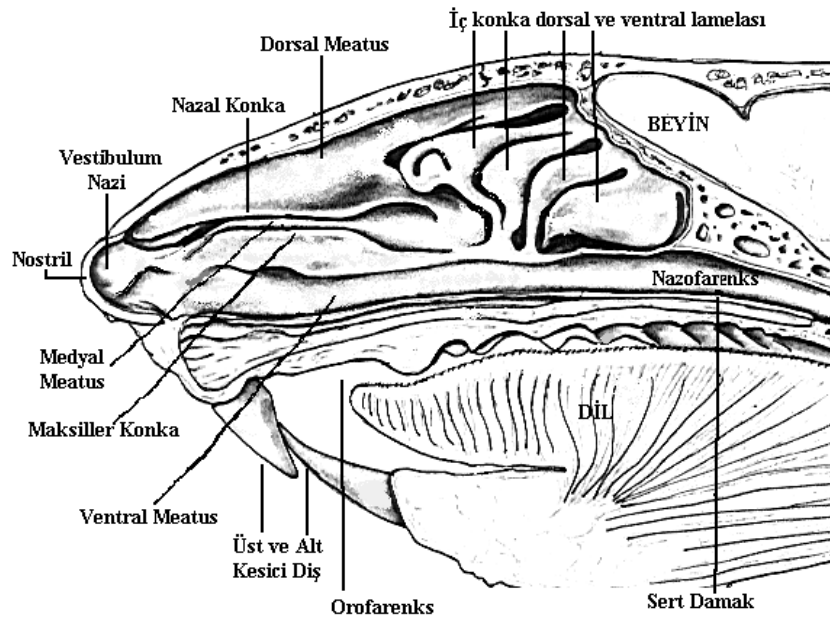
Solunum epiteli de yapısal, fonksiyonel ve metabolik olarak insan solunum epiteline benzemektedir (27).

Vestibulum nasi, ince bir yarık şeklinde olup mediale doğru eğilimlidir. Vertikal, paramedian ve lateral kısımlara doğru açılan bir yapı olup burun deliğine şeklini verir.

Nazal kavite diğer memelilerdeki gibi segmentlere ayrılır (Şekil 7 ve 8). Dorsal, orta ve ventral meatuslar nazal konka ile kısmi olarak ayrılmıştır. Dorsal meatus, dorsal konka, çatı ve nazal kavitenin lateral duvarı ile çevrilidir, geriye doğru etmotürbinal labirent ile birleşir. Orta meatus iki konka ve lateral duvar ile çevrelenerek nazal kavitenin fundusuna kadar uzanır. Ventral meatus dar bir ventral boşluk olarak önden başlar ve ventral konka ve insisör alveol tarafından sınırlanır. Arka kısımda her iki meatus birleşerek

nazofarengal duktusu oluşturur. Vestibül girişinden nazofarenkse kadar olan mesafe yaklaşık 10 mm kadardır.

Rat lateral nazal duvarı insan nazal lateral duvarından farklı yapıya sahiptir. Dorsal konkanın ön kısmı nazotürbinat kemik tarafından desteklenir. Kaudalde etmoid ektoturbinat I ile birleşir. Ventral konka maksilloturbinat kemik tarafından desteklenir. Orta nazal konka ektoturbinat II tarafından oluşturulur. Bu yapı eğri bir bazal lamella etrafında iki kıvrılmış spiral lamelladan meydana gelir. Kısa ektoturbinat III ventrale doğru uzanan kanca şeklinde spiral lamelladır. Ektoturbinatlara ek olarak üç tane endoturbinat vardır (25).



Şekil 7: Rat nazal kavite lateral kesit

2.5. İnsan Burun Histolojisi

Burun boşluğu, solunum sisteminin iletili bölümünü oluşturur. Burnun ön kısmı fibroelestik dokudan oluşan kıkırdaklarla, arka kısmı ise kıkırdak ve kemiklerle desteklenmiştir. Nazal kavite vestibül, respiratuar bölüm ve olfaktör bölüm olmak üzere üç bölümden oluşur (28).

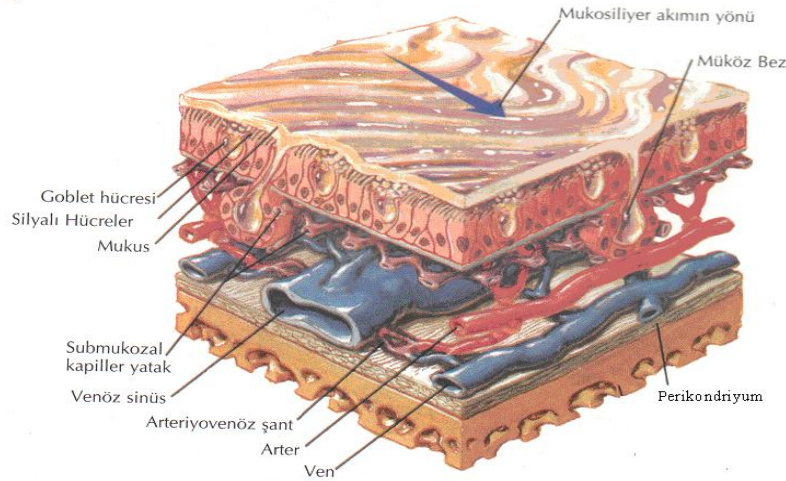
Vestibül

Burun boşluğunun girişidir, burnun kıkırdaklı bölümüne uyar. Epidermis çok katlı yassı epitelle örtülüdür ancak epitel keratinizasyon göstermez. Mukozası çok sayıda yağ ve ter bezleri ile vibrissae adı verilen uzun kıllar içerir. Vestibülün derinlerinde yalancı çok

katlı prizmatik epitele geçiş bölgesi ise kıl, ter ve yağ bezleri içermez. Bu uzun kıllar solunan havadaki makro moleküllerin süzülmesini sağlar. Dermis, çok sayıda kollajen lif demeti ile hiyalin kıkırdağın perikondriumuna tutunur ve burun kanatlarının destekleyici iskeletini oluşturur.

Respiratuar bölüm

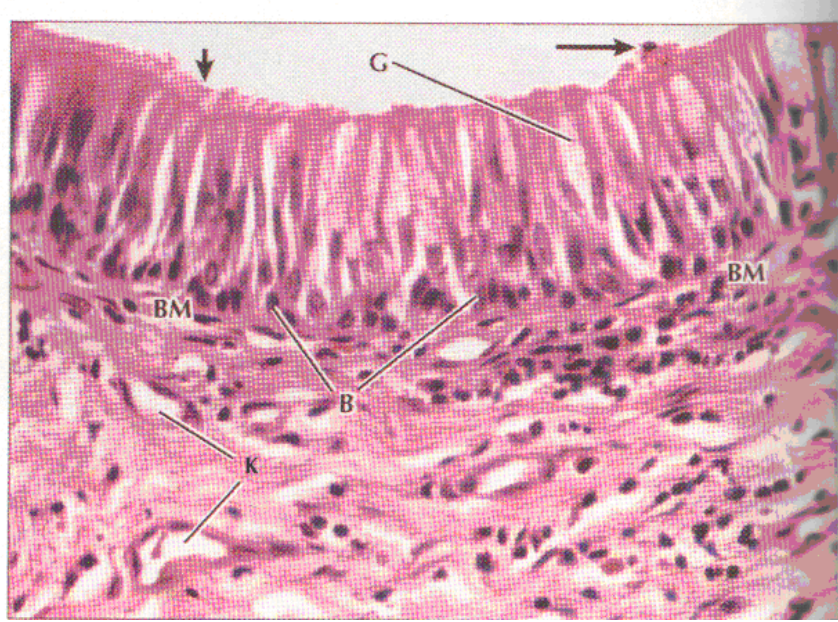
Nazal kavitenin en geniş bölümüdür. Tamamen solunum mukozası ile örtülüdür. Solunum mukozası bir basal lamina üzerine oturmuş goblet hücrelerini içeren yalancı çok katlı silyalı prizmatik epitel ile altında lamina propriadan oluşur. Solunum epiteli silyalı ve goblet hücrelerinin dışında bazal hücreleri de içerir (şekil 8). Bazal hücreler epitel içerisindeki diğer hücre tiplerine farklılaşabilen kök hücrelerdir. Ayrıca epitel içerisinde birkaç “fırçamsı hücre” ile kk granül hücreleri (Kulchitsky hücreleri) de bulunur. Silli hücreler yüzeylerinde çok miktarda kinosilya bulunan prizmatik hücrelerdir. Yüzeydeki kinosilyumların tek yönlü hareketi sayesinde havadaki partikül dışarı atılmış olur. Goblet hücreleri de mukus salgılayarak epitelyum yüzeyini yumuşatır ve korur. Yüzeylerinde kısa, düz mikrovilluslar bulunan fırçamsı hücreler bazal yüzleri ile çok sayıda afferent sinir lifi ile temas kuran duyu reseptörüdür. Kk granüllü hücreler diffuz nöroendokrin sisteme ait hücrelerdir. Bazal membranın üzerinde yer alıp lümene ulaşmayan kk, kübik şekilli hücreler olan bazal hücreler ise diğer hücre tiplerine dönüşebilen yedek hücrelerdir. Bir başka deyişle bu hücreler henüz farklılaşmamış stem hücrelerdir (Resim 1).



şekil 8: Nazal septal mukozanın şematik izimi (29).

Bazal lamina, epitel ile fibröz bağ dokusunu (lamina propria) ayıran tabakadır. Lamina propria içerisinde hem seröz ve hem de müköz bezler bir arada bulunur. Lamina proprianın derin kısımları, nasal kavite duvarında bulunan kemik veya kıkırdağa ait periosteum veya perikondrium ile kaynaşarak devam eder. Dolayısı ile burun müköz membranı sıklıkla mukoperiosteum veya mukoperikondrium (Schneiderian membranı) olarak isimlendirilir. Lamina propria kollajen ve elastik lifler ile birlikte fibroblast, makrofaj, lenfosit, plazma hücreleri ve granüler lökositleri içerir.

Lateral duvarda bulunan konkaların üzeri kalın bir müköz membran ile örtülüdür. Solunum mukozasının lamina propriasında arteriovenöz anostomozların yaygın olduğu vasküler pleksus bulunmaktadır. Konkaların üzerinde (özellikle inferior konkada) kavernöz veya erektil doku olarak isimlendirilen ince duvarlı, geniş damarların oluşturduğu yüzeyel venöz pleksus bulunur. Kavernöz sinüslerin görevi, alınan havanın ısıtılmasını sağlamaktır. Bu olayın düzenlenmesi ve kontrolü otonom sinir sistemi tarafından yapılır.



Resim 1: Nazal kaviteyi döşeyen mukozanın ışık mikroskop görüntüsü. Uzun yalancı çok katlı epitelyum bazal hücreleri (G) ve apikalde silyaları olan silindirik hücrelerden meydana gelmektedir (kısa ok). Silyumlu zemin üzerindeki pürüklü yapı (uzun ok), bazal membran (Bm), kapiller ağ yapısı (K). H-E X 300 (29).

Olfaktör Bölüm

Burun boşluğunun tepesinde yer alan, nazal septuma ve üst konkalara doğru uzanım gösteren, koku reseptörlerini içeren özel bir bölümdür. Olfaktör mukoza epiteli, silya ve goblet hücrelerini içermeyen özel bir tür yalancı çok kaplı epiteldir. Epitelin altında solunum yolu epitelinden farklı olarak belirgin bir bazal membran bulunmaz. Epitelde olfaktör hücreler, destek hücreler, fırçamsı hücreler ve bazal hücreler olmak üzere dört farklı tipte hücre bulunur. İnsanlarda bu bölüm yaklaşık 5 santimetre karelik bir alan kaplarken köpek gibi iyi koku alan hayvanlarda daha geniş bir alanı oluşturur (29).

2.5.1. Ratların Nazal Mukozasının Histolojisi

Ratlarda nazal septumun epitelyal dokusu önden arkaya çok katlı yassı epitel, solunum epiteli ve olfaktör epitel şeklinde ilerler. Vestibulumda çok katlı yassı epitel ventral meatus tabanından başlayarak insisiv duktusun çıkışına kadar devam eder.

Respiratuar bölge nazal meatus denen nazal fossayı, maksiller resesi ve nazofarengeal duktusu içine alan bölgedir. Epitel dokusu türlere özgü yapısal değişiklik göstermez. Respiratuar bölgenin mukozası çok sayıda tubuloalveolar gland içerir. Bu nazal glandlar vestibuluma açılan seröz glandlar ve vomeronazal organa açılan muköz glandlardır. Seröz glandlar lamina propria içinde bulunur ve 10-12 adet duktus aracılığıyla lümene açılırlar. Vomeronazal organ vestibülden insisiv duktusa kadar uzanan 10 mm uzunluğunda epitelyal bir tüptür. Kemik bir lamella ile çevrili olup kan damarları organa paralel olarak uzanır (30).

2.6. Kıkırdak Dokusu

2.6.1. Kıkırdak Dokusunun Tanımı

Kıkırdak dokusu ana görevi yumuşak dokuyu desteklemek olan özelleşmiş bir bağ dokusudur (31-33). Kıkırdak, kondrosit adı verilen hücreler ve yaygın bir hücre dışı matriksten meydana gelir. Kondrositler matriks içinde lakuna adı verilen çukurlarda yerleşir ve matriksi sentezleyip salgırlar (34). Koyu kıvamdaki matriks kıkırdak dokusuna mekanik etkilere karşı esneklik kazandırarak kalıcı şekil bozukluklarını önlemede katkıda bulunur. Matriks, kondrositler tarafından sentezlenen esas madde ve liflerden yapılmıştır

(31). Tüm kıkırdak türlerinin matriksinde yer alan başlıca makromoleküller; kollajen, hyalüronik asit, proteoglikanlar ve az miktarda birkaç glikoproteindir (35).

Kollajen ve elastin lifler esnek olduğundan, kıkırdağın sert, peltemsi kıvamını kollajen lifler ile glikozaminoglikan yan zincirleri arasındaki elektrostatik bağlar oluşturur (34).

Organizmanın işlevsel gereksinimleri sonucunda, her biri değişik matriks içeriğine sahip, 3 tip kıkırdak gelişmiştir. En yaygın tip olan hyalin kıkırdağın matriksinde tip II kollajen bulunur. Basınca dirençlidir ve embriyoda osifikasyon meydana gelene kadar geçici iskelet görevini yapar. Daha esnek ve bükülebilir olan elastik kıkırdağın matriksinde tip II kollajen ve bol miktarda elastik lif vardır. Yoğun, kaba tip I kollajen lif ağına sahip matriks ile özellik kazanan fibröz kıkırdak ise çekme kuvveti etkisindeki vücut bölgelerinde bulunur (34).

Kıkırdak dokusu diğer destek dokulardan farklı olarak avaskülerdir, lenfatik damar ve sinirlere sahip değildir. Bu nedenle matriks kolloidal yapısı ile kondrositlerin beslenmesine olanak sağlar. Kıkırdak dokusunun etrafı perikondrium adı verilen yoğun fibriler demetlerle sarılı bağ dokusu ile çevrilidir. Besin maddeleri kan yolu ile perikondriyuma gelir ve buradan matrikse geçerek difüzyonla kondrositlere kadar ulaştırılmış olur (31). Perikondrium sinirler ve lenf damarlarını da barındırır. Hareketli eklemlerin yüzeylerini saran eklem kıkırdağında perikondrium bulunmaz. Burada oksijen ve besin maddeleri difüzyonla sinoviyal sıvıdan sağlanır (34,36).

2.6.2. Kıkırdak Gelişimi

Kıkırdak dokusunun gelişimi mezenşimal kökenlidir. Doğrudan mezenşimal hücrelerden farklılaşarak oluşan hücrelere kondroblast denir. Bu hücrelerin sitoplazmaları ribozomdan zengin ve bazofiliktir. Matriksin sentezi ve depolanması ile kondroblastlar birbirinden uzaklaşmaya başlar. Kıkırdaktaki sürekli büyüme interstisyel büyüme ve apozisyonel (eklenme) büyüme olmak üzere iki farklı yolla sağlanır. İnterstisyel büyümede kondrosit mitozu ve matriks salgılanması ile kıkırdak içten büyüyerek genişler. Kıkırdak hücrelerinin farklılaşması merkezden etrafa doğru geliştiğinden, merkezdeki hücreler daha çok kondrosit özelliği sergilerken, periferdeki hücreler tipik kondroblast halinde izlenir. Gelişmekte olan kıkırdak yüzeyindeki mezenkim, perikondriumdaki kondroblast ve

fibroblastları oluşturur (37-39). Appozisyonel büyümede ise perikondriumun kondrojenik tabakasındaki hücreler kondrositlere farklılaşır ve etraflarına matriks salgılayarak kıkırdağa eklenirler. Perikondriumun kıkırdak oluşturma yeteneği sınırlı bir süre devam eder, ama erişkinde bu fonksiyonu yoktur (31).

2.6.3. Kıkırdak Hücreleri (Kondrositler)

Perikondriumun altındaki kıkırdak katmanlarında veya eklem kıkırdağı serbest yüzünde yer alan kıkırdak hücrelerinin içinde yerleştiği lakünler elips şeklindedir. Kıkırdak dokusundaki canlı kondrositlerin şekilleri genel olarak yerleştikleri lakünlerin şekline uyar. Lakünlerdeki hücreler küçük gruplar oluşturur bunlara izogen grup denir. Kondrositler kollagen ve matriks proteinlerini sentezlerler (34).

Kapillerin bulunmaması nedeniyle kıkırdak hücreleri düşük oksijen basıncında hayatlarını devam ettirirler. Hyalin kıkırdak hücreleri glikozu daha çok oksijensiz glikoliz yoluyla metabolize ederek son ürün olan laktik asidi meydana getirirler. Kandaki besin maddeleri daha derinlerde yer alan kıkırdak hücrelerine gidebilmek için önce perikondriumu geçer ardından aralıklı olarak kıkırdağın sıkıştırılıp serbest bırakılması sonucu ortaya çıkan pompalama işlemleri ile oluşan difüzyon yoluyla suda çözünerek taşınır. Bu nedenle, kıkırdağın ulaşabileceği genişlik sınırlı kalır (34).

Diğer hücreler gibi kondrositlerin de işlevi hormon dengesinin tam olmasına bağlıdır. Büyüme hormonu, tiroksin ve testosteron, sülfatlı glikozaminoglikanların sentezini hızlandırırken kortizon, hidrokortizon ve östradiol yavaşlatır. Kıkırdak büyümesi daha çok hipofizal büyüme hormonu olan somatotropine bağlıdır. Bu hormon direk olarak kıkırdak hücrelerini etkilemez, ancak karaciğerde somatomedin C sentezini başlatır. Somatomedin C de kıkırdak hücrelerini etkileyerek büyümelerini uyarmış olur (34).

2.6.4. Kıkırdak Matriksi

Hyalin kıkırdağın kuru ağırlığının %40'ı proteoglikan ve yapısal protein içeren, su ile karışık pelte içine gömülü kollajenden meydana gelmiştir. Taze hyalin kıkırdakta matriks homojendir. Hyalin kıkırdağın esas yapıtaşı Tip II kollajen ve proteoglikanlardır. Kıkırdakta tip II kollajenin yanı sıra diğer tip kollajenlere de (tip IX, X, XI) az miktarda

rastlanır. Matrikseteki kollajen fibriller çok incedir ve tüm matriks boyunca ağ şeklinde yerleşirler (34).

Kıkırdak proteoglikanları diğer makromoleküllerden çok daha karmaşık bir yapıya sahiptir. Esas gövde merkezdeki proteinlerden oluşurken diğer kısımları kovalen olarak bağlanmış kondroitin 4-sülfat, kondroitin 6-sülfat ve keratan sülfat gibi glikozaminoglikanlardan meydana gelir. Merkezi proteinin bir ucundaki polipeptit halkada glikozaminoglikan bulunmaz ve bu uca hyalüronik asit bağlanır. Buradaki proteoglikanlar bağlayıcı bir protein yardımıyla aralıklar halinde hyalüronik asit moleküllerine bağlanır ve kovalen olmayan bu bağ kollajen liflerle etkileşen proteoglikan kümelerini meydana getirir (31,34).

Negatif yüklü glikozaminoglikanlara bağlanmış çok miktardaki çözücü su, darbeleri emici özelliktedir ve biyomekanik bir yay gibi davranır. Bu özelliğin eklem kıkırdağında çok büyük işlevsel önemi vardır (34).

Tip II kollajen ve proteoglikana ek olarak, kıkırdak matriksinin önemli bir kısmı olan kondronektin, özellikle glikozaminoglikanlara ve tip II kollajen liflerine bağlanır. Kondrositleri kıkırdak matriksine bağlayan bu molekül, yapısal bir glikoproteindir. Her kondrositin etrafını saran kıkırdak matriksi glikozaminoglikanlardan zengin ve kollajenden yoksundur (34).

2.6.5. Perikondriyum

Eklem kıkırdakları dışında tüm hyalin kıkırdaklar perikondriyum adı verilen tıkHz bağ dokusu tabakası ile çevrelenmiştir (34). Perikondriyum mezenşimden gelişir ve bilaminar yapıdadır. Dış katmanındaki hücreler fibroblastlara farklılaşır. Fibroblastlar dens kollajenöz bir matriks sentezlerler. İç katmandaki hücreler ise kondroblast ve prekondroblastlara farklılaşır (41). Perikondriyum kıkırdağın büyüyebilmesi ve bakımı için gereklidir. Tip I kollajen liflerden zengindir ve çok sayıda fibroblast içerir (34). Perikondriyumun potansiyel kondrojenik etkisi olduğu bilinmektedir. Klinik ve deneysel olarak kulak, larinks, nazal septum ve eklem kıkırdak defektlerinde kullanılmıştır (42-45).

Lester 1959 yılında, kıkırdaktan ayrılan perikondriyumun, yeni kıkırdak dokusuna neden olduğunu tespit etmiştir (46). Bunun klinik önemi, 1972 yılında, Ohlsen ve ark. tarafından güreşçi kulağının etyolojisi araştırılırken, perikondriumun kıkırdak oluşturma

kapasitesinin olduğu farkedilene kadar anlaşılamamıştır (47). Skoog ve ark. perikondriumun, altındaki kıkırdaktan ayrılmasının, kontakt inhibisyonu ortadan kaldırdığını ve bu sayede yeni kıkırdak oluştuğunu göstermişlerdir (48).

2.6.6. Kıkırdak Dokusunun Onarımı

Kıkırdak metabolik olarak aktif bir doku olmasına rağmen düşük yapım ve yıkım hızına sahiptir, çünkü bu doku içinde az miktarda kondrosit vardır. Bu hücrelerin aktivitesine rağmen intrinsik tamir kapasitesi sınırlıdır ve küçük hasarlar bile ilerleyici işlev kayıplarına yol açabilir. Kıkırdak iyileşmesi için en önemli ölçüt hasarın büyüklüğünün derecesidir (40).

Yüzeyel bir hasar oluştuğunda, hasarlanan dokunun çevresindeki kondrositler bölünmeye başlar ve matriks sentezini hızla artırır. Çoğu vakada yeni sentezlenen matriks ve bölünen kondrosit hücreleri defekti kapatmaya yetmez. Bu yetersizliğin altında yatan neden matriks üretimi ve hücre bölünmesinin sürekli olmayıp aralıklı olarak kesintiye uğramasıdır. Osteokondral defektlerin tamiri, hasarın matriks hasarı ya da eklem kıkırdağının tamamen yırtılmış olmasına göre farklılık gösterir. Tamir ve yeniden şekillendirme olayının sonuçları kıkırdak dokusu altındaki dokunun bütünlüğü ile yakından ilişkilidir. Tam kat hasar oluştuğunda, kıkırdak altındaki kemik dokusunda kanama meydana gelir ve hasar bölgesinde hematoma oluşur. Hematomun içinde fibrin oluşur ve plateletler fibriller kollajene bağlanarak altta yatan kemik dokusu ile birlikte birçok vazoaktif madde ve büyüme hormonu salgırlar: transforming growth factor-beta (TGF- β), platelet-derived growth factor (PDGF), bone morphogenic proteins (BMPs), insülin like growth factor I ve II (IGF-I, IGF-II). Kemik iyileşmesinde görevli bu büyüme faktörleri aynı zamanda kıkırdak iyileşmesinde de önemli rol oynamaktadır (40).

Küçük çocuklar haricinde, hasara uğrayan kıkırdağın yenilenmesi güç gerçekleşir. Perikondrium hasara uğramış alan içine girerek yeni kıkırdağı güçlükle ve çoğu zaman eksik olarak onarır. Yaygın hasara uğramış bölgelerde ve seyrek de olsa küçük bölgelerde perikondrium, yeni kıkırdak dokusu yerine tıkHz bağ dokusundan oluşan nedbe dokusunu yapar (34). Buradan hareketle skar dokusunu azaltabilmek için kıkırdak onarımı sırasında kıkırdak rejenerasyonunu maksimum seviyeye çıkarmak çok önemlidir (49).

2.6.7. Kıkırdak Dokusunun Histofizyolojisi

Eklemlerde yer alan kıkırdak dokusu, ağırlık taşıyan kemiklere destek olarak çok önemli bir fonksiyon yerine getirirler. Aynı zamanda bu kıkırdakların varlığı sayesinde eklem hareket kolaylığı da sağlanır. Solunum yolu ve kulak gibi yerlerde ise kıkırdak dokusu esnek ve dirençli bir çerçeve oluşturarak ve buralarda içe doğru çökmenin önüne geçerek hayati denebilecek bir rol oynarlar. Kıkırdak dokusu uzun kemiklerin enine ve boyuna büyümesinde de rol oynamaktadır (31).

Kıkırdak dokusunda protein, mineral ve vitamin eksikliği ile sonuçlanan beslenme yetersizliğinin etkileri dolaylı yoldan görülür. Deneysel çalışmalarda protein ve A vitamini açısından zayıf bir diyetle beslenen sıçanların epifiz kıkırdaklarında hızlı bir incelmeye olduğu gösterilmiştir. Bir başka çalışmada hipofizektomi yapılan sıçanlarda uzun kemiklerde büyümenin durduğu, epifiz kıkırdağında mitozun durduğu, kondrosit sayısında ve hücrelerin büyüklüğünde azalmaların olduğu ve epifiz kıkırdaklarının incelendiği tesbit edilmiştir. Bu sıçanlara büyüme hormonu enjekte edildiğinde kıkırdakta büyüme ve kemik gelişiminde normale dönüş olduğu görülmüştür (31).

2.7. İnsan Burun Fizyolojisi ve Fonksiyonları

Burun işlevleri; solunum, koku alma, alınan havanın ısıtılması ve nemlendirilmesi şeklinde sıralanabilir.

Burun alt solunum yollarına hava girişini sağlayan yapının başlangıç organıdır. Burun solunum sistemi rezistansının %50'sinden sorumludur. Burunda bu rezistansı oluşturan en önemli bölüm ise nazal valv bölgesidir (50). İnspirasyonda burunda daha çok laminar hava akımı mevcuttur. Ekspiryumda akım türbülans şeklindedir. Egzersiz halinde akım türbülans karakter kazanır. Nazal mukozadaki kan damarları nazal rezistansı kontrol ederler. Nazal kavinin, süresi 0,5- 3 saat arasında değişen bir taraf burun kavitesinde konjesyon diğer tarafta dekonjesyonun olduğu nazal siklusu mevcuttur. Burunda anatomik bir bozukluğu olmayan insanlar, bu siklus sırasında toplam rezistans değişmediğinden siklusu hissetmezler.

Burunda koku alma bölgesi burun tavanında üst konkanın üstüne yerleşmiş 2-4 cm² alandaki olfaktör nöroepiteldir. Koku duyusu n. olfaktoryus tarafından gerçekleştirilir.

Burun solunum sırasında alınan havayı 31-37 C° arasında tutmaya çalışır. Solunan havanın ısıtılması konveksiyon etkisiyle nazal mukozadan iletilen ısıyla olur. Konkalar arkadan öne doğru kanlanırken solunan hava önden arkaya doğru giderek ısıtılır. Solunan hava aynı zamanda nemlendirilir. Seröz bezlerin ürettiği sekresyon, nazolakrimal kanal sekresyonlar ve ekspiryum havasındaki su buharı kullanılır. Solunan havadaki partiküller burundaki kıl ve nazal valv bölgesi tarafından tutulur. Daha küçük partiküller burundaki mukus tabakasına yapışır.

Sesin rezonansında burnun önemli fonksiyonu mevcuttur. Bunun bozulduğu durumlarda hipernazal ve hiponazal konuşma olur.

Solunum fonksiyonu

Burnun en büyük fonksiyonu nefes almaktır. Erişkinlerde dinlenme sırasında nefes almanın sıklığı dakikada 16 solunumdur. Gün boyu alınan havanın toplam miktarı 12000 litredir. Normal bir solunumda hava akımının hızı burun girişinde yaklaşık 2-3 m/sn ve valv alanında 12-18 m/sn' dir. Valv alanı içeri alınan havayı hızlandıran, havayı dağıtan ve türbulansa getiren önemli bir bölgedir. Nefes alınan hava dış giriş, vestibül ve valv alanını geçerken burnun dorsumuna paralel yukarı akım yönünü takip eder. Valv alanını geçtikten sonra daha horizontal bir yön alır orta ve alt konkanın baş kısmını iter, orta pasajı daha az olarak alt burun pasajına ve en son olarak da aşağı doğru koana ve nazofarenkse doğru döner. Valv alanını geçtikten sonra hava akımı türbülant hale geçer. Nefes verilen hava esas olarak laminar tipte olup alt burun pasajını takip eder (51).

Koku fonksiyonu: Üst konka ve ona uyan bölgedeki septumu içeren bölgede 200-400 mm² bir yüzeyde olfaktör epitel vardır. Koku duyusunu sağladığı gibi tat almada da yardımcıdır (52).

Hava yolunun direnci: Solunumda hava yolu direncinin %50-60'ını burun sağlar. Özellikle yüksek direncin büyük kısmını valv bölgesi, alt ve orta konkaların ön kısmı sağlar.

Havanın düzenlenmesi: Havayı ısıtma, nemlendirme, filtrasyon özellikleri vardır.

Savunma: Mekanik savunma (kıllar ve mukus tabakası), humoral savunma (Immünglobulin (Ig) A, IgG, enzimler) ve hücresel savunmadan oluşur (51).

Estetik: Yüz güzelliği ve ifadesinde önemli rol oynar.

Konuşma: Sesin amplifikasyonunda ve rezonansında rol oynar. Nazal ünsüzlerin (m ve n harflerinin) söylenmesi sırasında velofaringeal bölge açıktır ve ses ağızdan çok burun yoluyla çıkar. Sesli harflere velofaringeal bölge kapalı olduğu için etkisi yoktur (53).

Refleks özellikleri:

1. Nazal siklus: Nazal siklus sırasında burnun bir tarafında konjesyon olurken diğerk tarafında dekonjesyon olur ve burundaki total rezistans sabit kalır. Bu nedenle burunda anatomik bozukluğu olmayan kişiler nazal siklusu genellikle hissetmezler. Bu siklus 2-6 saat arasında sürer. Sağlıklı erişkinlerin %70–80’inde nazal siklus bulunur (54).

2. Nazo-Pulmoner Refleks: Burundan hava akımının oluşturduğu stimulus aynı taraftaki akciğerk ekspansiyonuna neden olurken, akciğerk kompresyonu ise aynı tarafta nazal obstrüksiyona neden olmaktadır (55).

3. Hapşırık refleksi: Refleksin gayesi burun pasajını açık tutmaya yöneliktir. Hapşırıkta cevap ya bir tek derin nefes alma veya birbirini izleyen kuvvetli derin nefes almayı takiben, çok güçlü olarak solunum havasının burun yoluyla dışarı atılması hareketidir.

4. Isı regölasyon refleksi: Isıyı ayarlama görevi önemli bir nazal görevdir. Dışarıdaki ısı düştüğünde, burun potansi azalarak ısının korunmasını sağlar. Dışarıdaki ısı arttığı zaman geçirgenlik artarak, sıcak kanı vücut yüzeyine getirerek ısı kaybolmasına neden olur (56).

2.8. Yara İyileşmesi

Yara iyileşmesi inflamasyon, doku formasyonu, doku remodelingi olmak üzere 3 fazdan oluşur.

a) İnflamasyon: Doku hasarı sonrası damarlarda ekstrasvazasyon gözlenmektedir. Trombositlerin fibrin tıkaca yapışmaları ile birlikte birçok mediatör ve sitokin salınımı başlamaktadır. İnflamasyon evresinde polimorfonükleer lökositler ilk 24-48 saatte baskın olarak rol almakta ve fibrin tıkaca göç etmektedirler. Nötrofillerin fonksiyonu yara yerindeki yabancı maddeleri ve bakterileri yok etmektir (57). Hasardan 3- 5 gün sonra nötrofil yerini makrofaj hakimiyetine bırakmaktadır (Şekil 9). Makrofajlar, Platelet derived Growth Factor(PDGF), Epidemal Growth Factor (EGF), Transforming Growth Factor-β

(TGF- β), Transforming Growth Factor- α (TGF- α), basic Fibroblast Growth Factor (basic FGF) gibi birçok büyüme faktörünün salınımdan sorumludur (58).

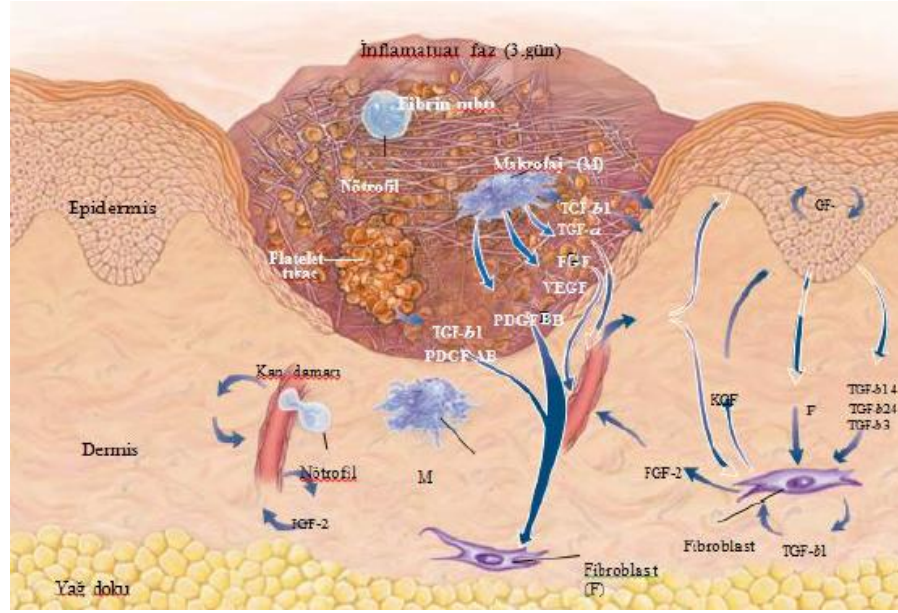
b) Doku formasyonu: Hasarlanmadan 4 gün sonra kollajen, hyalüronik asit ve fibronektinden oluşan gevşek ekstraselüler matriks oluşmaktadır. Bu doku içinde çoğunlukla makrofajlar ve fibroblastlar gözlenmektedir.

Fibrozis; fibroblast çoğalması ve ekstraselüler matriks (ESM) oluşumu için gerekli olan kollajen sentezinin olduğu dönemdir. Fibroblastlar yaralanmadan sonra ilk 24 saat içinde mezenkimal hücrelerden gelişmektedir. Glikoprotein ve mukopolisakkaritlerden oluşan ekstraselüler matriks oluşumunda rol almaktadırlar. Fibroblastların kollajen oluşumunda ve anjiogeneze kritik rolleri vardır. Bu dönemde makrofajlardan salınan bFGF ve TGF- β ile stimüle olan fibroblastların çoğalması ve migrasyonu sonucu gevşek bir ekstraselüler matriks oluşmaktadır. Ekstraselüler matriks hücreler arasındaki bir dolgu maddesidir, hücrelere mekanik desteği, regülatör moleküllerin depolanmasını ve sunumunu sağlamaktadır. Fibroblastlardan kollajen sentezinin 3-5. günlerde başladığı görülmektedir. Oluşan granülasyon dokusu skar dokusuna dönüşmektedir (57).

Anjiogenezis; oluşan yeni ekstraselüler matriksin devamlılığı için vaskülarizasyonun artması gerekmektedir. Makrofaj ve endotel hücrelerden salınan FGF, Vascular endothelial growth factor (VEGF), TGF- β gibi faktörler anjiogenezi stimüle etmektedir (58). Özellikle yara iyileşmesinin ilk 3 gününde bFGF etkinliği fazladır.

Epitelizasyon; epitelizasyonun yaralanmadan saatler sonra başladığı gözlenmektedir. Epitelyal hücreler çoğalarak hasar olan yere doğru göç etmektedir. Yaralanmadan birkaç gün sonra yara kenarındaki epitelyal hücreler çoğalmaya başlamaktadır. Bu olayı başlatan sinyal tam olarak bilinmese de, komşu epitel bölgenin epitel hücresinden yoksun oluşu ve büyüme faktörlerinin artan salınımlarının rol aldığı düşünülmektedir.

c) Olgulaşma evresi: Bu dönemde ekstraselüler matriksin içeriğinin matürasyon arttıkça değiştiği gözlenmektedir. Oluşan ekstraselüler matrikste yıkımdan sorumlu proteinazlar üretilmektedir. Kollajen sentezi ve proteoliz arasındaki denge yaranın matürasyonundan sorumludur. Daha önce gevşek olan dokuda gerginlik ve esneklik arttığı gözlenmektedir (57).



Şekil 9: Kutanöz yara iyileşmesinde inflamatuvar faz (3.gün). Epidermal hücrelerin migrasyonu için büyüme hormonlarının salınımı gerekmektedir (57).

Yara iyileşmesi esnasında, doku tamirini arttırmak için çok sayıda büyüme faktörü uyum içinde çalışmaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda PDGF, EGF, TGF, FGF ve IGF' nin doku tamirini hızlandırdığı gösterilmiştir (59-61). Yara iyileşmesinde önemli rol oynayan büyüme faktörleri trombositlerin α -granüllerinden salınırlar. Seviyeleri kişiden kişiye olduğu gibi yaşa ve sağlık durumuna göre de değişiklik gösterir. Yara iyileşmesi karmaşık bir olaydır. Çeşitli hücreler, büyüme faktörleri ve proteinler bir diğeri tarafından uyarılarak, yaranın kısa zamanda ve yeterli tamirini sağlarlar. Yaralanma ya da cerrahi müdahale sonucu damar bütünlüğü bozulduğunda, trombositler açığa çıkan kollajen proteinlerine yapışarak, adenosin difosfat (ADP), serotonin ve tromboksan içeren granülleri açığa çıkarırlar. Bu moleküller hemostatik mekanizmaya katılarak pıhtı oluşumunu başlatırlar. Diğer trombositler de bu bölgeye çekilerek trombosit tıkaçı oluştururlar. Bu tıkaç, fibrin olarak adlandırılan çözünmeyen protein fibril ağı ile güçlendirilerek pıhtılaşma sürecini tamamlarlar. Trombositler, yara iyileşmesini başlattıkları gibi, aktif olarak bazı büyüme faktörlerini salgılayarak yara tamirini başlatır ve desteklerler. Yaralanmayı takiben, trombositlerden komşu dokuya PDGF, TGF- β , IGF-I, EGF, anjiyogenezis faktör salınmaktadır (62).

2.9. Trombositler

2.9.1. Trombosit Genel Yapısı ve İçerikleri

Trombositler 2-4 μm $\text{\AA}$ apında, disk biçiminde ve çekirdek içermeyen hücrelerdir. Kemik iliğindeki polipoid dev hücreler olan megakaryositler tarafından üretilirler ve periferik kan dolaşımına girdikten sonra yaklaşık 10 gün kadar yaşamını idame ettirirler. Trombositler periferik yaymada soluk mavi boyanan ve “hyalomer” adı verilen şeffaf bir periferik bölge ile mor boyanan ve granüllerin yerleştiği “granülomer” adı verilen merkezi kısımlardan oluşur (63).

Trombositlerde hücre membranına yakın olarak yerleşim gösteren ve aktin içeren mikrofılamanlar bulunmaktadır. Bu yapıların görevi trombosit hareketini sağlamak ve trombositlerin birbirlerine yapışmaları esnasında filopod ve yüzey uzantılarının oluşmasını sağlamaktır. Trombosit membranının dış yüzeyinde bulunan glikozaminoglikan ve glikoproteinlerden zengin 15-20 nm’lik tabaka ise trombosit adezyonunu sağlamaktadır (37). Merkezi granülomer bölgesinde değişik özellikte granüller, az sayıda mitokondri ve glikojen partikülleri yer almaktadır. Trombositlerde elektron mikroskopik incelemeler ile birbirlerinden ayırt edilebilen başlıca 3 tip granül bulunmaktadır. Alfa, delta ve lambda granüller olarak adlandırılan bu granüllerden ışık mikroskop ile görülebilen granüllerin büyük çoğunluğu alfa granüllerdir. Değişik boyut ve içeriklere sahip olan bu granüllerin işlevleri de birbirlerinden farklıdır (63).

Alfa granüller: 300-500 nm $\text{\AA}$ apında olan bu granüller diğerlerine oranla çok daha heterojen bir içeriğe sahiptirler. Boyut ve sayıları nedeniyle trombositlerin majör granülleri olarak kabul edilirler. Küresel veya oval şekilli bu granüllerde, koyu renkli görünen alanlarda proteoglikanlar yer alırken, daha açık renkli periferik zonda von Willebrand Factor (vWF) gibi plazma proteinleri ve tübüler yapılar yer almaktadırlar. Alfa granüller hemostaz, inflamasyon, yara iyileşmesi ve hücre-matriks etkileşimi üzerinde kritik öneme sahip çok sayıda protein molekül içermektedirler (63).

Delta granüller (yoğun cisimler): 250-300 nm $\text{\AA}$ apa sahip olan bu granüller elektron mikroskopta ışınları yoğun olarak absorbe etmeleri nedeniyle dens-yoğun görünmektedirler. Bu nedenle delta granüller “yoğun cisimler” olarak da isimlendirilirler. Kalsiyum iyonları, pirofosfat, ADP ve ATP gibi protein olmayan molekülleri içeren

granüllerdir. Delta granüller ayrıca serotonin deposu olarak da görev yapmaktadırlar ve içeriklerindeki serotonin miktarının plazmadan yaklaşık 100 kat fazla olduğu bilinmektedir (63).

Lambda granüller (lizozomlar): Sadece lizozomal enzimler içeren bu veziküllerin çapları 175-250 nm arasında değişmektedir. Bu enzimler, bakterisidal etkileri yanında plazminin tamir fazından sonra bölgedeki pıhtıyı eriterek ortadan kaldırması sürecinde de görev alan enzimlerdir (63).

2.10. Trombositten Zengin Fibrin (TZF/PRF)

Trombosit konsantrasyonları bol miktarda trombosit ve çeşitli büyüme faktörleri içermektedir. Trombositler ve büyüme faktörleri yara bölgesine uygulandığında iyileşmeyi hızlandırmaktadır (64). Yara iyileşmesinde trombosit konsantrasyonlarının kullanılmasından ilk olarak 1997 yılında Whitman ve ark. bahsetmiştir (65).

Trombosit konsantrasyonlarını hazırlamak için farklı protokoller 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. Tüm prosedürlerde venöz kan alınıp antikoagülan ajan içeren tüpe konulur ve santrifüj edilir. Santrifüjde amaç kanın tüp içinde 3 tabakaya ayrılmasıdır. Kırmızı kan hücreleri tüpün en alt kısmına çöker. Hücresiz plazma (trombositten fakir plazma) tüpün üstüne toplanır. Ortada ise, beyaz kürelerden oluşan sarı renkli tabaka (buffy coat) bulunur. Bu tabaka trombositten zengin kısımdır. Elde edilen trombosit konsantrasyonu, trombosit aktivasyonunu ve fibrin polimerizasyonunu tetiklemek için trombin ve/veya kalsiyum klorit (veya benzer faktörler) ile beraber cerrahi bölgeye enjektör yardımıyla uygulanır (64). Maksillofasiyal cerrahide yeni kemik oluşumunu hızlandırmak amacıyla TZP klinisyenler tarafından kullanılmaktadır. Özellikle sinüs tabanı yükseltme operasyonlarında greft materyallerine uygulanarak kullanılması yaygındır (66).

Son yıllarda trombosit konsantrasyonları için yeni bir teknik geliştirilmiştir. İkinci kuşak trombosit konsantrasyon ürünü olarak adlandırılan Trombositten zengin fibrin (TZF) 2000 yılında Choukroun ve ark. tarafından geliştirilmiştir (67). TZP'ye göre avantajları bulunan TZF'nin klinisyenler tarafından kullanımı son yıllarda giderek artmaktadır (68).

TZF'nin elde edilme protokolü TZP'den farklıdır. TZF elde etmek için öncelikle venöz dolaşımdaki kandan yaklaşık olarak 10 ml kan alınır. Alınan kan içinde antikoagülan ve benzeri hiçbir kimyasal içermeyen steril bir tüp içine konulur. Tüp içindeki kan 10 dakika boyunca 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. Fibrinojen dolaşımdaki trombin tarafından fibrine dönüştürülmeden önce tüpün üst kısmında toplanır. Daha sonra tüpün orta kısmında fibrin ağı toplanır. Fibrin ağının altında kırmızı kan hücreleri, üstünde ise hücresiz plazma toplanır. Böylelikle kan santrifüj sonunda tüpün içinde üç tabakaya ayrılır (64,69). Canlıdan alınan kana hiçbir kimyasal katılmadan santrifüj edildiği için doğal bir koagülasyon sağlanır (64).

Bu teknikte alınan kanın bekletilmeden santrifüj edilmesi gerekmektedir. Çünkü elde edilen kan antikoagülan içermeyen bir tüpe konulduğundan tüpün duvarına değer değmez koagülasyon süreci başlar ve fibrin polimerize olur. Bu teknik ile fibrin ağı içine trombositlerin ve lökositlerin toplanması sağlanmış olur (68,70). Trombositten zengin fibrinin yapısında trombositler ve trombositlerin içerdiği büyüme faktörleri, lökositler, sitokinler, fibrin ve kan dolaşımında var olan kök hücreler bulunur (69,70,71).

TZF doğal kan dokusundan elde edilen, yapısında bol miktarda trombosit ve lökosit içeren fibrin yapısındadır. Trombositten zengin plazma (TZP) tekniğinden farklı olarak antikoagülan ve trombin kullanılmaması, tekniği daha basit, hızlı ve ekonomik hale getirmiştir (69,72). TZF hazırlanması esnasında trombin kullanılmaması elde edilen fibrin dokusunun doğal fibrin çatısına sahip olmasını ve büyüme faktörlerinin proteolizinin önlenmesini sağlamaktadır (7,72).

Fibrin, plazma ve trombositlerin α (alfa) granüllerinde yoğun şekilde bulunur. Fibrinojenin aktive edilmiş formudur. Pıhtılaşmada, trombosit agregasyonunda önemli görevler yapmaktadır. Bu aşamada bir çeşit biyolojik yapıştırıcıya dönüşüp vasküler kanamayı kontrol altına alır. Çözülebilir bir protein olan fibrinojen, trombin tarafından çözilemeyen bir molekül olan fibrine dönüşerek kanama bölgesinde fibrin jeli oluşturur. Pıhtılaşma esnasında bu fibrin matriks içerisine yara iyileşmesini kontrol eden çeşitli büyüme faktörleri salgılanmaktadır. Bu özelliklerinden yola çıkılarak fibrin yapıştırıcılar, TZP ve son olarak da TZF uygulamaları geliştirilmiştir. (69,70).

Trombositler, pıhtı oluşumu için gerekli olup yara iyileşmesini başlatmak ve desteklemek için büyüme faktörlerinin salınmasından sorumludur. Cerrahiden sonra, trombositler bölgede kalıcı bir kan pıhtısı oluştururlar. Doku oluşumu, iyileşmenin desteklenmesi ve artırılması 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 metabolizması üzerinde sistemik hormonların ve büyüme faktörlerinin etkilerini gösteren pek çok çalışma mevcuttur (69,70).

Trombositlerdeki büyüme faktörleri etkilerini spesifik hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak göstermektedir. TZF' nin osteojenik hücrelerin proliferasyonunu artırarak kemik formasyonu ve rejenerasyonu üzerinde güçlü bir stimülatör olabileceği düşünülmektedir (69,70). Bu bilgiler ışığında TZF materyali biyolojik bir fibrin yapıstırıcıdan çok, yara iyileşmesini hızlandıran bir ajan olarak nitelendirilmektedir (69).

TZF matriksi içerisinde sadece trombositlerden salınan sitokinler değil, lökositler tarafından salgılanıp enflamasyon kontrolünde görev alan sitokinler de tespit edilmiştir. Bunların ve TZF'deki sitokinlerin savunma mekanizmasını güçlendirdiğini göstermiştir. Bu sitokinler ile polimorfonükleer lökosit, makrofaj gibi hücreler aktive edilip TZF bölgesinde daha hızlı hücresel cevaplara sebep olunmaktadır. Çalışmalarda matriks içindeki sitokinlerin remodelling aşamasında yavaş salınım yaparak uzun dönemde etkili oldukları gösterilmiştir (71).

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

2.10.1. Trombositlerde Bulunan Büyüme Faktörleri

Platelet-derived growth factor (PDGF): İlk olarak fibroblast ve düz kas hücreleri üzerindeki proliferatif etkisinden dolayı “trombosit kaynaklı mitojen” olarak adlandırılmıştır. Yaralanma sonrasında erken dönemde doku konsantrasyonu artan faktörlerden birisidir. PDGF'nin hedef dokuda bağlandığı reseptörler tirozin α ve β reseptörleri olarak iki şekildedir (76).

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü esas olarak trombositlerden salınan bir büyüme faktörü olmakla birlikte, aynı zamanda makrofajlar, endotelial hücreler, fibroblastlar ve keratinositler tarafından da salınılmaktadırlar. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

fibroblastlar, düz kas hücreleri ve endotelial hücreler üzerinde kemoatraktan ve mitojenik etki göstermekte, aynı zamanda bu hücreleri fibronektin ve hiyalüronik asit sentezi için stimüle etmektedir. PDGF'nin bu hücreler üzerindeki β reseptör aktivasyonu fibroblast proliferasyonu, kollajen birikimi ve anjiogeneze öncülük eder (76).

PDGF doku yaralanması sonrası tespit edilen ilk faktörlerden birisidir. Erken dönemde insülin benzeri büyüme hormonu gibi diğer faktörlerin sentez ve salınımını da indükler. Rekombinan yolla elde edilen PDGF'nin, cerrahi yaralarda gerilim gücünü arttırdığı, kronik yaralarda iyileşmeyi hızlandırdığı ve fleksör tendon onarımlarından sonra topikal olarak uygulandığında mekanik gücü arttırdığı saptanmıştır (76). Ayrıca yapılan klinik çalışmalar, bası yaraları ve diyabetik ayak ülserlerinde de kullanılabileceğini göstermektedir (77, 78).

Transforming growth factor- β (TGF- β): İlk olarak 1983 yılında plasenta kaynaklı olarak elde edilmiş ve kültür ortamında fibroblastların proliferasyonunu sağladığı bulunmuştur. TGF- β farklı dokularda üç farklı izoform şeklinde bulunmaktadır. (TGF- β 1, TGF- β 2, TGF- β 3) (79).

TGF- β vücuttaki tüm hücreler tarafından sentezlenebilen ve yine tüm hücrelerce uyarılabilen bir faktördür. Bununla birlikte, TGF- β 'nin her hücre tipindeki cevabı farklıdır. Genel olarak hücre döngüsünün düzenlenmesinde, embriogeneze ve organ gelişiminde etkili bir faktördür. Yara iyileşmesi aşamalarında, TGF- β trombositlerin yanında lenfositler, makrofajlar, endotelial hücreler, düz kas hücreleri, epitelyal hücreler ve fibroblastlardan da salgılanmaktadır. Yara bölgesinde kemotaktik ve anjiogenezi hızlandırıcı etkisi vardır. Ayrıca kollajen, fibronektin ve glikozaminoglikanlar gibi birçok matriks proteininin sentezini regüle eder (79).

Insulin like growth factor-I (IGF-I): Aminoasit dizilimi insan proinsülinine benzediğinden bu şekilde tanımlanmıştır. IGF-I sekresyon sonrasında dokularda lokal olarak etki gösterebildiği gibi, sistemik dolaşıma katılarak uzak organlarda endokrin etkiler de gösterebilmektedir (76).

Dolaşımda bulunan IGF-I büyük ölçüde karaciğer dokusundan kaynaklanır. Buna karşın dokularda lokal olarak etki gösteren IGF-I, keratinosit, osteoblast ve fibroblast gibi değişik hücreler tarafından da üretilebilir. Hücre kültürleri üzerinde yapılan deneysel çalışmalar IGF-I'in fibroblastlar, keratinositler, osteoblastlar, çizgili kas hücreleri, epitelyal

hücreler, tiroid hücreleri ve nöronlar gibi birçok hücre üzerinde mitojenik olduğunu göstermektedir (76).

Dolaşımda bulunan IGF-I'in hücrel seviyedeki anabolik etkileri yalnızca protein sentezini artırmakla sınırlı değildir. Periferel hücrelerde glikoz ie alımını ve glikojen sentezini sağlamak, nöronların yaşıyabilirliğini, miyelin sentezini ve kemik rejenerasyonunu artırmak gibi etkileri de bulunmaktadır (76).

Basic fibroblast growth factor (bFGF veya FGF-II): İlk kez sığır hipofizinden elde edilmiş olan bFGF'in, fibroblastlar üzerindeki mitojenik etkisi gösterilmiştir. Daha sonra anjiogenez, yara iyileşmesi ve embriyolojik gelişim gibi hücrel süreçlerde modölatör rolü olduğu saptanmıştır (80).

Bazik fibroblast büyüme faktörü temel olarak endotelial hücreler, fibroblastlar, düz kas hücreleri, kondrositler ve mast hücreleri tarafından sentez edilerek salınır. bFGF'nin hücre tipleri üzerindeki etkisi de değişkendir. Yara iyileşmesi sürecinde özelliikli olarak keratinositlerin migrasyon ve proliferasyonunu arttırarak etki gösterir. Aynı zamanda fibroblastlardan kollajenaz enziminin salınımını ve kapiller endotelial hücrelerin proliferasyonunu stimüle ederek, anjiogenezis için ortam yaratır (81).

Vascular endothelial growth factor (VEGF): Tümör anjiogenezi üzerindeki etkileri olan 1983 yılında tanımlanmış bir büyüme faktörüdür. Tümör hücreleri tarafından salınan VEGF'in, vasküler endotelial hücrelerin geçirgenliğini arttırdığı, bu nedenle hücreler arası mesafede ve vücut boşluklarında sıvı birikimine neden olduğu saptanmıştır. Bu nedenle ilk olarak 'vasküler permeabilite faktörü' olarak adlandırılmıştır. Daha sonraları bunu takip eden çok sayıda çalışma, bu gruba ait izoformların ve spesifik reseptörlerin tanımlanmasını sağlamıştır. VEGF hücreler arası mesafede kollajenaz ve gelatinaz aktivasyonu ile vasküler bazal membranın yıkımını tetikler, böylelikle anjiogenezin erken basamaklarını hızlandırır. Anjiogenez için gerekli α -integrinlerin ekspresyonunu sağlar. Vazodilatasyon, vasküler geçirgenlikte artış, endotelial hücre proliferasyonu ve monosit migrasyonu, VEGF varlığında hızlanan diğer biyolojik süreçlerdir. İlk olarak tümör hücreleri tarafından sentez edildiği bulunmasına rağmen, nötrofiller, trombositler, keratinositler ve astrositler gibi birçok farklı hücre tipi tarafından da doku hipoksisine ve düşük glukoz değerlerine cevap olarak salınır. Klinikte, iskemik yaralar üzerine topikal

olarak uygulanan VEGF'in yara iyileşmesini geliştirdiği ve ekstremiteye olan kan akımını arttırdığı tespit edilmiştir (81).

2.10.2. TZF' deki Lökositler Tarafından Salgılanan Sitokinler

Bu grupta yer alan sitokinler inflamasyonda kilit görevi yapan Interlökin-1 β (IL-1 β), IL-6 ve TNF- α ile yara iyileşmesinde görev yapan IL-4 ve VEGF gibi sitokinlerdir (71).

IL-1 β (Interlökin-1 β): Aktif makrofaj, nötrofil, endotel hücreleri, fibroblast, keratinosit ve Langerhans hücreleri tarafından salgılanır. İnflamasyonun kontrolünde kilit rol oynar. IL-1 β sentezlenmesi TNF- α , İnferon α , β , γ ve bakteriyel endotoksinler tarafından kontrol edilmektedir. Ana görevi T helper lenfosit stimülasyonudur. TNF- α ile birlikte çalıştığında osteoklastların aktive olmasıyla osteolizisin artmasına neden olur (47).

IL-6 (Interlökin-6): IL-6, IL-1 β ve TNF- α ile koordineli olarak çalışan bir inflamatuvar sitokindir. Asıl kaynağı stimüle olan monosit, fibroblast ve epitelyal hücreler olup; uyarıda makrofaj, T ve B lenfositler, granülosit, mastosit, kondrosit ve osteoblastlar da IL-6 salgırlar. Fizyolojik olarak IL-1 β , bakteri endotoksinleri, TNF- α ve PDGF tarafından da salgılanması uyarılmaktadır. Ayrıca IL-6 kendisi salgılanmasını stimüle veya inhibe edebilir (71).

IL-6, B lenfositlerin farklılaşmasını ve T lenfositlerin de aktivasyonunda rol alır. IL-2 ile beraber matür veya immatür T lenfositlerin sitotoksik T lenfositlere farklılaşmasını sağlar. Bundan başka IL-4 ile etkilenmesinden sonra IL-6, B lenfositlerin son farklılaşmasında görev yapıp bunların salgılayıcı plazmositlere dönüşmesinde görev alır. B lenfositlerin popülasyonuna bağlı olarak antikorların salgılanmasını uyarır. Son olarak IL-6'nın IL-3 ile sinerjik etki göstererek hematopoetik hücrelerin proliferasyonunu in vitro olarak arttırdığı tespit edilmiştir. IL-6 immün hücrelerin uyarılmasında, dolayısıyla enflamasyon, yıkım ve remodelling olaylarında önemli görevler yapmaktadır (71).

Tümör Nekroze Edici Faktör α (TNF- α): TNF- α , bakteriyel endotoksin istilası 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 (71).

IL-4 (Interlökin 4): IL-4, başlıca aktive olan T hücrelerinin bir alt grubu tarafından salgılanmakta; bu hücreler aynı anda IL-6'yı da salgılamaktadırlar. IL-4, aktive olan B hücrelerin proliferasyon ile farklılaşmasında görev almaktadır. Esas görevi iyileşme esnasında inflamasyon olayı cereyan ederken, inflamasyonun şiddetini azaltmaktır (71).

2.10.3. Trombositten Zengin Fibrinin Avantajları

1. Trombosit ve fibrin içeriği sayesinde uygulandığı bölgede hemostaza yardımcı olur.
2. Fibrin yapıştırıcılar gibi adeziv özellik gösterir.
3. Büyüme faktörleri sayesinde iyileşmekte olan dokuların vaskülarizasyonunu artırır, yumuşak doku ve kemik dokuda iyileşmeyi hızlandırır.
4. Toksik değildir, otolog olduğu için enfeksiyon ve immün yanıt riski oluşturmaz
5. Fibrin ağ içine hapsolmuş büyüme faktörleri ortama yavaşça salınır. İnflamasyonu kontrol eder ve immün sistemi destekleyici özellik gösterir.
6. Kemik defektlerini tedavi etmek amacıyla tek başına kullanılabilir veya kemik replasman materyalleri ile kombine kullanılarak rejenerasyonun arttırılmasını sağlar.
7. Operasyon sırasında veya öncesinde kısa sürede hazırlanır (Operasyon sırasında zaman kaybına neden olmaz).
8. Doku uyumlu olması.
9. Enfeksiyöz hastalıkların geçiş riskinin bulunmaması.
10. Elde edilmesi kolay ve masrafsızdır (TZP elde etmek için kullanılan pahalı kitlere ve daha karmaşık olan prosedürlere gerek yoktur. Antikoagülan ya da başka bir kimyasal ajan kullanılmaz. Sadece steril bir tüp ve santrifüj cihazı yeterlidir. Ortalama 10-12 dk içinde TZF elde edilebilir).
11. TZP'den farklı olarak fibrin ağların oluşturduğu yapı sayesinde (jel kıvamlı yapı) membran olarak kullanılabilir (69,70,71,73,74,75).

3. ARAÇ-GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma deney kısmı için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan 14-08-2014 tarihli ve 2014/A-58 sayılı karar ile onay alındı. Bu projede gerçekleştirilen hayvan deneyleri İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Çalışmamızda 250-350 gram ağırlıklarında (ortalama 290 gr.) ve ortalama yaşları 14 ay olan toplam 40 adet erkek Wistar Albino cinsi rat kullanıldı. Hayvanlar çalışma süresince ortalama 24 °C sıcaklıkta, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ortamda deney kafeslerinde tutuldular. Kafeslerine standart besinleri ve su konularak istedikleri zaman ulaşmaları sağlandı. Çalışmamıza başlamadan önce hayvanların sağlık durumları uzman bir veteriner tarafından incelendi.

36 rat, her biri 12 adet olarak kontrol, antibiyotikli ve PRF olmak üzere üç ana gruba ayrıldı. Her bir gruptaki ratlar yapılacak cerrahi işleme göre 2 alt gruba ayrıldı. Geriye kalan 4 rat ise hazırlanacak olan PRF (TZF) için kullanıldı. Çalışmamız sonunda hayvanlardan elde edilen örneklerin histolojik incelemesi İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı.

3.1. Cerrahi İşlemler ve Çalışma Grupları

Ratlara yapılacak cerrahi işlem öncesinde kullanılacak tüm cerrahi aletler sterilizasyon cihazında steril edildi. Ratlara genel anestezi işlemi için Ketamin 50mg/kg (Alfasan, Woerden, Hollanda) ve Xylazine 10mg/kg (Blovet, Komenskeho, Çek Cumhuriyeti) intramusküler enjeksiyonla yapıldı. Her hayvan için anestezi süresi ortalama olarak 10 dk olacak şekilde beklenildi. Perforasyon modeli için; dermatoloji kliniklerinde ciltten eksizyonel biyopsi amacıyla kullanılan punch adı verilen ucu keskin silindir şeklinde bir alet kullanıldı. 1,5 mm ve 3 mm çapında punch biyopsi aleti ile perforasyon tam kat mukoza ve kıkırdağı içerecek şekilde oluşturuldu (Resim 2 ve 3).



Resim 2ve 3: Punch biyopsi ile perforasyon oluşturulması (Resim 2: 1,5 mm, Resim3: 3 mm)

Denekler şu şekilde gruplara ayrıldı;

1.Grup kontrol grubu olarak ayrıldı ve bu kontrol grubu K olarak adlandırıldı.

K Grubu (Kontrol Grubu): Bu gruptaki hayvanlara cerrahi işlem sonrasında herhangi bir işlem yapılmadı. Oluşturulan perforasyon model büyüklüğüne göre 2'ye ayrıldı.

K1: 1,5 mm çapında perforasyon oluşturulan grup

K2: 3 mm çapında perforasyon oluşturulan grup

2.Grup deney grubu olarak ayrıldı ve A grubu olarak adlandırıldı.

A Grubu (Deney Grubu): Bu gruptaki hayvanlara cerrahi işlem sonrasında antibiyotik emdirilmiş spongostan yerleştirildi. Oluşturulan perforasyon model büyüklüğüne göre 2'ye ayrıldı.

A1: 1,5 mm çapında perforasyon oluşturulan grup

A2: 3 mm çapında perforasyon oluşturulan grup

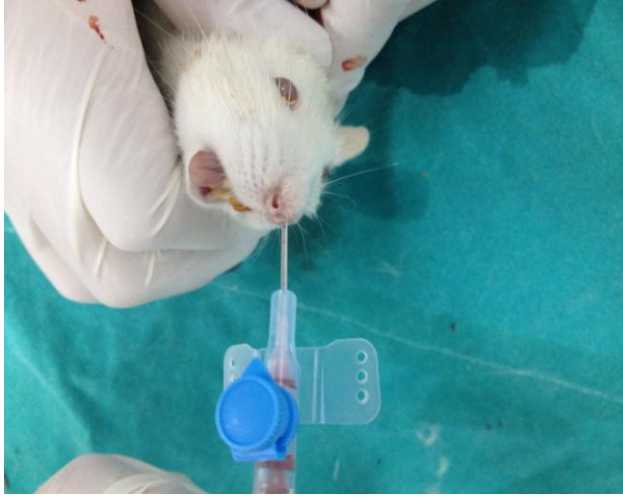
3.Grup deney grubu olarak ayrıldı ve P grubu olarak adlandırıldı.

P Grubu (Deney Grubu): Bu gruptaki hayvanlara cerrahi işlem sonrasında trombosit zengin fibrin emdirilmiş spongostan yerleştirildi. Oluşturulan perforasyon model büyüklüğüne göre 2'ye ayrıldı.

P1: 1,5 mm çapında perforasyon oluşturulan grup

P2: 3 mm çapında perforasyon oluşturulan grup

Perforasyon modelleri hazırlandıktan sonra P grubunda diğer kardeş ratlardan elde edilen TZF tüpten çıkartılarak bir spanç üzerine konuldu. TZF ufak parçalara ayrılarak yaklaşık olarak yarısı spongostana emdirildi, diğer yarısı enjektör branül yardımıyla burun pasajlarına sıkıldı (Resim 4 ve 5). A grubunda ise topikal antibiyotikli pomad nitrofurazone (Furacin® Procter & Gamble) spongostana emdirilerek burun pasajına yerleştirildi.



Resim 4 ve 5: PRF emdirilmiş spongostan ve branül ile PRF'nin burna yerleştirilmesi

3.2. Trombositten Zengin Fibrinin Hazırlanması

P grubu için seçilen ratlar dört aileden her bir aile için dörder adet olacak şekilde seçildi. 3 adet kardeş rat çalışma grubu için 1 adet kardeş rat ise elde edilecek PRF'nin temini için kullanıldı. Herbir rat letal yüksek doz intraperitoneal pentobarbital 1 gr flakon (Pentothal Sodium) uygulanarak sakrifiye edildi. Donör ratlardan intrakardiyak yolla 5-8 cc kan alındı. Bu işlem için hiçbir kimyasal içermeyen boş tüpler (Hema & Tube, Ankara, Türkiye) kullanıldı. Kan alındıktan sonra Process 02(Nice, France) santrifüj cihazına konuldu (Resim 6,7). Cihaz 3000 devirde 10 dk olacak şekilde ayarlandıktan sonra çalıştırıldı. 10 dk sonunda TZF elde edildi (Resim 8,9).

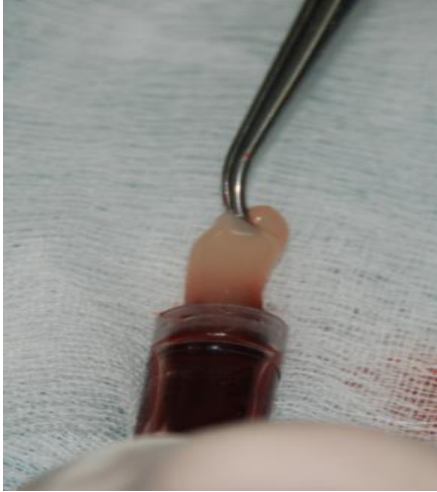


Resim 6: Santrifüj cihazı

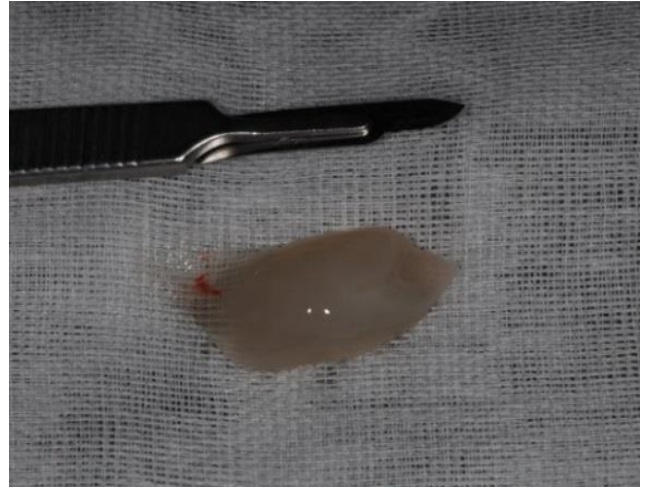


Resim 7: Elde edilen TZF

Çalışma bitirildikten sonra hayvanların yarısı 2 hafta (a grubu) sonunda diğer yarısı 4 hafta (b grubu) sonunda intraperitoneal yolla verilen sodyum pentotal (Pentothal, Abbott, ABD) ile sakrifiye edildi. Hayvanlardan elde edilen örnekler %10'luk formaldehite konuldu.



Resim 8: TZF'nin tüpten çıkarılması



Resim 9: TZF'nin görünüşü

3.3. Histomorfolojik İnceleme

Ratlardan elde edilen örnekler 10 gün boyunca formaldehitte fiksle edildi. Ayrıca güneşirı olarak formaldehit solüsyonları yenilendi. Daha sonra rutin histolojik doku takip prosedürlerinden geçirilip parafin bloklara gömüldü. Hazırlanan parafin bloklardan

mikrotom yardımıyla 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Hazırlanan kesitlere Hematoksilen-eosin (H&E), Trikrom ve Periodic acid-Schiff (PAS) boyama yöntemleri uygulandı. Boyanan kesitler Leica DFC 280 ışık mikroskobu ve Leica Q Win görüntü analiz sisteminde (Leica Microsystems Imaging Solutions, Cambridge, UK) incelenerek hasar dereceleri skorlandı.

Mikroskopik değerlendirmede, mononükleer ve polimorfonükleer hücre inflamasyonu, histomorfolojik görünüm, epitelizasyonun varlığı, düzenli olup olmaması, yeni kondrosit varlığı, kıkırdak görünümü, fibrozis ve vasküler konjesyon değerlendirildi (Resim 10-15).

SKORLAMA ŞEKLİ:

Aynı histolog tarafından mikroskop alanında görülen hasar ve iyileşme derecelerinin değerlendirilerek skorlanmasıyla yapıldı. Buna göre her bir skarlama aşığıdaki şekilde yapıldı.

İnflamasyon: 0- hafif, 1- orta, 2- şiddetli, 3- çok şiddetli

hafif: ≤ 10 hücre

orta: 10-30 hücre

şiddetli: 30-40 hücre

çok şiddetli: ≥ 40 hücre

Histomorfolojik: normal histoloji-0

sadece mukozada sınırlı-1

submukozada-2

mukozal ülserasyon-3

Epitelizasyon: düzensiz- 0

yarı düzenli- 1

düzenli-2

Yeni kondrosit alanı: hiç oluşmamış-0

az oluşmuş-1

tam oluşmuş-2

Kıkırdak görünüm: kötü-0

orta-1

iyi-2

Konjesyon: hiç yok- 0, hafif-1, orta -2

Fibrozis: hiç yok-0, biraz-1, orta-2, ciddi-3

Makroskopi:

Makroskopik olarak yarada inflamasyon ve krutlanma olup olmadığı değerlendirildi. Bu bulgular eşliğinde deneklerde perforasyon olup olmadığına, mukoza düzenliliğine ve kartilaj bütünlüğüne bakıldı. Puanlama şu şekilde yapıldı.

Mukoza ve kartilajda bütünlük yok, perforasyon oluşturulan defektin > %50 ise hafif =1 Perforasyon alanı küçülmüş, oluşturulan defektin < %50 ise orta =2 Mukoza kapanmış ama kartilaj bütünlüğü var/ yok ise ileri =3 derecede iyileşme olarak kabul edildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS for Windows Version 17 programı ile değerlendirildi. Ölçülebilir değişkenler Ortalama ($\bar{x}$) $\pm$ Standart sapma (SS) olarak sunuldu. Shapiro Wilk normallik testi sonucu ölçülebilir değişkenlerin normal dağılım göstermediği saptandı. Bu nedenle non-parametrik testler kullanıldı. İki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, ikiden fazla grubu karşılaştırmak için Kruskal Wallis testi, grupların kendi içindeki değişimlerin testinde Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Her grupta onikişer rat olmak üzere 36 adet denek, postoperatif 2 hafta ve 4 hafta takip edilerek çalışma tamamlandı. Deneklerin tamamı uygulanan anestezi ve cerrahi protokolünü tolere ettiler. Postoperatif takiplerde deneklerin hiçbirinde yara yerinde enfeksiyon bulgusuna rastlanılmadı. Her bir deneğin mikroskopik ve makroskopik bulguları araç-gereç ve yöntemde anlatıldığı şekilde puanlandı ve Tablo 1 ve 2’de gösterildi. Ayrıca bu histolojik değerlendirmeler (inflamasyon, histomorfolojik görünüm, epitelizasyon, yeni kondrosit alanları ve kıkırdak görünümü) resimlerle örnek olarak gösterilmiştir (Resim 10-15). Histolojik değerlendirmede fibrozis ve konjesyon bulguları 0 olarak puanlandığından istatistiksel analizde değerlendirilmeye katılmadı.

Tablo 1: Mikroskopik değerlendirme sonrası puanlama

Grup	Denek No	İnflamasyon	Histomorfoloji	Epitelizasyon	Yeni Kondrosit	Kıkırdak
K1a	DENEK NO 1	2	2	0	1	0
	DENEK NO 2	2	2	0	1	0
	DENEK NO 3	2	2	0	1	0
K1b	DENEK NO 4	2	2	0	1	0
	DENEK NO 5	1	2	0	1	1
	DENEK NO 6	2	2	0	1	1
K2a	DENEK NO 7	3	3	0	1	0
	DENEK NO 8	2	3	0	0	0
	DENEK NO 9	3	3	0	0	0
K2b	DENEK NO 10	2	2	1	1	1
	DENEK NO 11	2	2	1	1	1
	DENEK NO 12	1	1	1	1	2
A1a	DENEK NO 13	2	1	1	1	1
	DENEK NO 14	1	1	1	1	1
	DENEK NO 15	1	1	1	2	2
A1b	DENEK NO 16	1	1	1	1	1
	DENEK NO 17	0	0	1	2	2
	DENEK NO 18	0	1	2	2	2
A2a	DENEK NO 19	1	1	1	1	1
	DENEK NO 20	1	1	1	1	1
	DENEK NO 21	1	1	1	1	1
A2b	DENEK NO 22	1	1	1	1	1
	DENEK NO 23	1	1	1	2	2
	DENEK NO 24	1	1	1	2	2
P1a	DENEK NO 25	0	0	1	2	2
	DENEK NO 26	0	0	2	2	2
	DENEK NO 27	0	0	1	2	1
P1b	DENEK NO 28	0	0	2	2	2
	DENEK NO 29	0	0	2	2	2
	DENEK NO 30	0	0	2	2	2
P2a	DENEK NO 31	0	0	2	2	2
	DENEK NO 32	0	0	2	2	2
	DENEK NO 33	0	0	2	2	2
P2b	DENEK NO 34	0	0	1	2	1
	DENEK NO 35	0	0	2	2	2
	DENEK NO 36	0	0	2	1	2

Tablo 2: Makroskopik bulgulara göre puanlama

Grup	Denek No	Puan
K1a	DENEK NO 1	1
	DENEK NO 2	1
	DENEK NO 3	1
K1b	DENEK NO 4	1
	DENEK NO 5	1
	DENEK NO 6	2
K2a	DENEK NO 7	1
	DENEK NO 8	1
	DENEK NO 9	1
K2b	DENEK NO 10	1
	DENEK NO 11	1
	DENEK NO 12	2
A1a	DENEK NO 13	2
	DENEK NO 14	1
	DENEK NO 15	2
A1b	DENEK NO 16	2
	DENEK NO 17	2
	DENEK NO 18	3
A2a	DENEK NO 19	1
	DENEK NO 20	1
	DENEK NO 21	2
A2b	DENEK NO 22	2
	DENEK NO 23	2
	DENEK NO 24	2
P1a	DENEK NO 25	2
	DENEK NO 26	3
	DENEK NO 27	3
P1b	DENEK NO 28	3
	DENEK NO 29	3
	DENEK NO 30	3
P2a	DENEK NO 31	2
	DENEK NO 32	3
	DENEK NO 33	3
P2b	DENEK NO 34	3
	DENEK NO 35	3
	DENEK NO 36	3

Histolojik değerlendirmede inflamasyon akut karakterdeydi. İnflamasyon bulgularına her bir alt grup için baktığımızda;

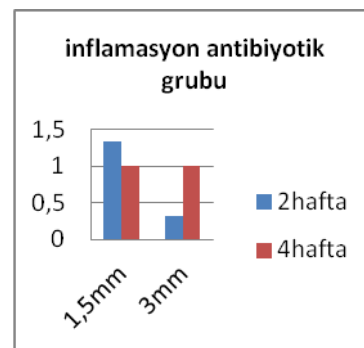
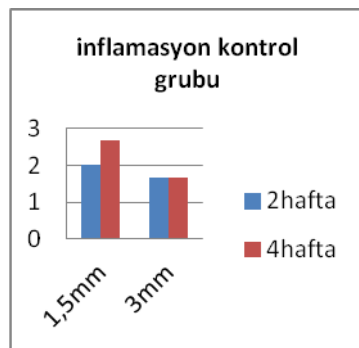
K1a grubunda 3 denekte şiddetli derecede inflamasyon görülürken, K1b grubunda 1 denekte orta, 2 denekte şiddetli derecede, K2a grubunda 2 denekte çok şiddetli, 1 denekte şiddetli derecede, K2b grubunda 1 denekte orta, 2 denekte şiddetli derecede inflamasyon bulguları izlendi.

A1a grubunda 2 denekte orta, 1 denekte şiddetli derecede inflamasyon görülürken, A1b grubunda 1 denekte orta, 2 denekte hafif derecede, A2a grubunda 3 denekte orta derecede, A2b grubunda da 3 denekte orta derecede inflamasyon bulguları izlendi.

P1a, P1b, P2a, P2b gruplarının hepsinde de hafif derecede inflamasyon bulguları izlendi. Bu bulgular Tablo 1 ve 3 ile Grafik 1’ de özetlenmiştir.

Tablo 3: İnflamasyon açısından karşılaştırma

	Kontrol		Antibiyotik		PRF	
İnflamasyon	1,5mm $\bar{x} \pm SS$	3mm $\bar{x} \pm SS$	1,5mm $\bar{x} \pm SS$	3mm $\bar{x} \pm SS$	1,5mm $\bar{x} \pm SS$	3mm $\bar{x} \pm SS$
2 hafta	2,00±0,00	1,66±0,57	1,33±0,57	0,33±0,57	0,00±0,00	0,00±0,00
4 hafta	2,66±0,57	1,66±0,57	1,00±0,00	1,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00



Grafik 1: İnflamasyon açısından K ve A gruplarının ayrı ayrı karşılaştırılması

Bu bulguları istatistiksel olarak değerlendirdiğimizde ise;

1,5 mm perforasyon oluşturulan gruplarda 2 haftalık sonuçlar (K1a, A1a, P1a) değerlendirildiğinde K grubu ile A grubu arasında fark olmadığı ($p>0,05$), P grubu ile K

grubu arasındaki farkın anlamlı olduğu ($p<0,05$), P grubu ile A grubu arasında ise yine anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$) saptandı.

1,5 mm perforasyon oluşturulan gruplarda 4 haftalık sonuçlar (K1b, A1b, P1b) değerlendirildiğinde K grubu ile A grubu arasında fark yok ($p>0,05$), P grubu ile K grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$), P grubu ile A grubu arasında fark olmadığı ($p>0,05$) saptandı.

3 mm perforasyon oluşturulan gruplarda 2 haftalık sonuçlar (K2a, A2a, P2a) değerlendirildiğinde K grubu ile A grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$), P grubu ile K grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$), P grubu ile A grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$) olarak saptandı.

3 mm perforasyon oluşturulan gruplarda 4 haftalık sonuçlar (K2b, A2b, P2b) değerlendirildiğinde K grubu ile A grubu arasında fark yok ($p>0,05$), P grubu ile K grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$), P grubu ile A grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$) olarak saptandı.

Tblo 1 ve 4 ile Grafik 2’de özetlenen histomorfolojik bulgulara her bir alt grup için baktığımızda;

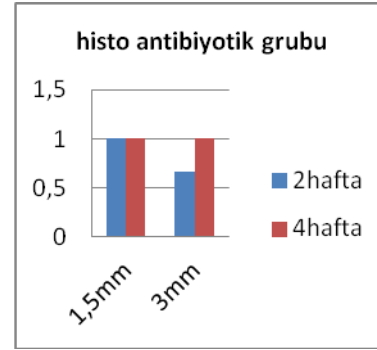
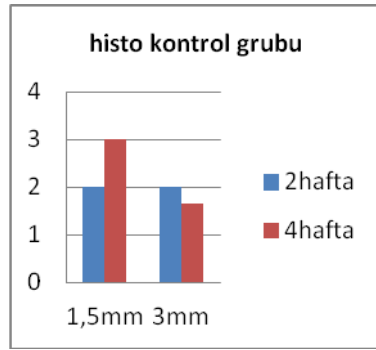
K1a ve K1b gruplarında 6 denekte submukozaya kadar uzanan dejeneratif görünüm varken, K2a grubunda 3 denekte de mukozal ülserasyon izlendi. K2b grubunda 1 denekte sadece mukozaya sınırlı, 2 denekte submukozaya kadar uzanan dejeneratif görünüm vardı.

A1a grubunda 3 denekte sadece mukozaya sınırlı, A1b grubunda 2 denekte mukozaya sınırlı dejeneratif görünüm varken, 1 denek normal histolojik görünümdeydi. A2a ve A2b gruplarında ise sadece mukozaya sınırlı dejeneratif görünüm vardı.

P1a, P1b, P2a, P2b gruplarında tüm deneklerde normal histolojik görünümde hücreler vardı.

Tablo 4: Histomorfolojik görünüm açısından karşılaştırma

	Kontrol		Antibiyotik		PRF	
Histomorfoloji	1,5mm $\bar{x} \pm SS$	3mm $\bar{x} \pm SS$	1,5mm $\bar{x} \pm SS$	3mm $\bar{x} \pm SS$	1,5mm $\bar{x} \pm SS$	3mm $\bar{x} \pm SS$
2 hafta	2,00±0,00	2,00±0,00	1,00±0,00	0,66±0,57	0,00±0,00	0,00±0,00
4 hafta	3,00±0,00	1,66±0,57	1,00±0,00	1,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00



Grafik 2: Histomorfolojik görünüm açısından K ve A gruplarının ayrı ayrı karşılaştırılması

Bu bulguları istatistiksel olarak değerlendirdiğimizde;

1,5 mm perforasyon oluşturulan gruplarda 2 haftalık sonuçlar (K1a, A1a, P1a) değerlendirildiğinde K grubu ile A grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$), P grubu ile K grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$), P grubu ile A grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$) olarak saptandı.

1,5 mm perforasyon oluşturulan gruplarda 4 haftalık sonuçlar (K1b, A1b, P1b) değerlendirildiğinde K grubu ile A grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$), P grubu ile K grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$), P grubu ile A grubu arasında fark olmadığı ($p>0,05$) saptandı.

3 mm perforasyon oluşturulan gruplarda 2 haftalık sonuçlar (K2a, A2a, P2a) değerlendirildiğinde K grubu ile A grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$), P grubu ile K grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$), P grubu ile A grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$) olarak saptandı.

3 mm perforasyon oluşturulan gruplarda 4 haftalık sonuçlar (K2b, A2b, P2b) değerlendirildiğinde K grubu ile A grubu arasında fark olmadığı ($p>0,05$), P grubu ile K grubu ve P grubu ile A grubu arasında anlamlı fark olduğu ($p<0,05$) saptandı.

Epitelizasyonun bulguları açısından her bir alt grup incelendiğinde;

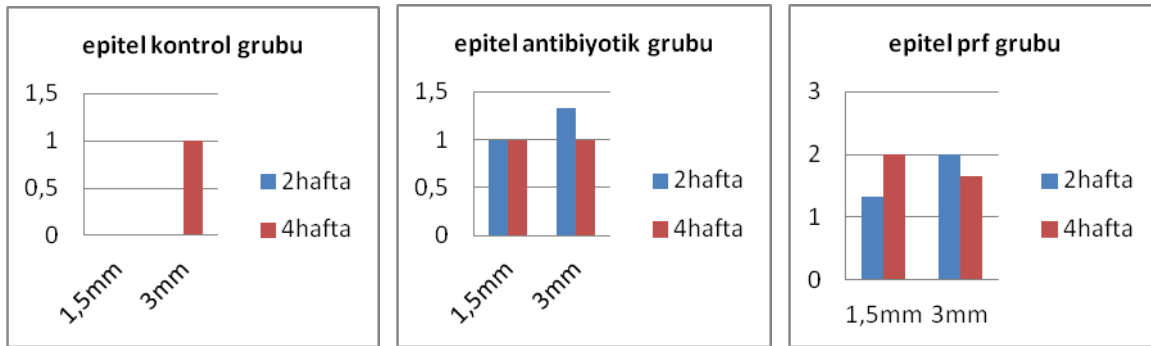
K1a, K1b ve K2a gruplarındaki tüm deneklerde epitelizasyon düzensiz görünümdeydi. K2b grubunda ise 3 denekte epitelizasyon yarı düzenli görünümde izlendi.

A1a grubunda 3 denekte epitelizasyon yarı düzenli, A1b grubunda 2 denekte yarı düzenli, 1 denekte düzenliydi. A2a ve A2b gruplarında tüm deneklerde yarı düzenli görünümde epitelizasyon vardı.

P1a grubunda 2 denekte epitelizasyon yarı düzenli, 1 denekte düzenliken P1b grubunda 3 denekte de epitelizasyon düzenli görünümdeydi. P2a grubunda 3 denekte düzenli, P2b grubunda 1 denekte yarı düzenli, 2 denekte de düzenli görünümde epitelizasyon vardı. Bu bulgular Tablo 1 ve 5 ile Grafik 3’de özetlenmiştir.

Tablo 5: Epitel bulguları açısından karşılaştırma

	Kontrol		Antibiyotik		PRF	
Epitelizasyon	1,5mm $\bar{x} \pm SS$	3mm $\bar{x} \pm SS$	1,5mm $\bar{x} \pm SS$	3mm $\bar{x} \pm SS$	1,5mm $\bar{x} \pm SS$	3mm $\bar{x} \pm SS$
2 hafta	0,00±0,00	0,00±0,00	1,00±0,00	1,33±0,57	1,33±0,57	2,00±0,00
4 hafta	0,00±0,00	1,00±0,00	1,00±0,00	1,00±0,00	2,00±0,00	1,66±0,57



Grafik 3: Epitel bulguları açısından K, A ve P gruplarının ayrı ayrı karşılaştırılması Bu bulguları istatistiksel olarak değerlendirdiğimizde ise;

1,5 mm perforasyon oluşturulan gruplarda 2 haftalık sonuçlar (K1a, A1a, P1a) değerlendirildiğinde K grubu ile A grubu arasında ve P grubu ile K grubu arasındaki farkın anlamlı olduğu ($p<0,05$), P grubu ile A grubu arasındaki farkın ise anlamlı olmadığı ($p>0,05$) saptandı.

1,5 mm perforasyon oluşturulan gruplarda 4 haftalık sonuçlar (K1b, A1b, P1b) değerlendirildiğinde K grubu ile A grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$), P grubu ile K grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$), P grubu ile A grubu arasında fark olmadığı ($p>0,05$) saptandı.

3 mm perforasyon oluşturulan gruplarda 2 haftalık sonuçlar (K2a, A2a, P2a) değerlendirildiğinde K grubu ile A grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$), P grubu ile K grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$), P grubu ile A grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$) olarak saptandı.

3 mm perforasyon oluşturulan gruplarda 4 haftalık sonuçlar (K2b, A2b, P2b) değerlendirildiğinde bütün grupların birbirleri arasında fark olmadığı ($p<0,05$) saptandı.

Yeni kondrosit alanlarına göre bulgularımızı her bir alt grup için değerlendirdiğimizde;

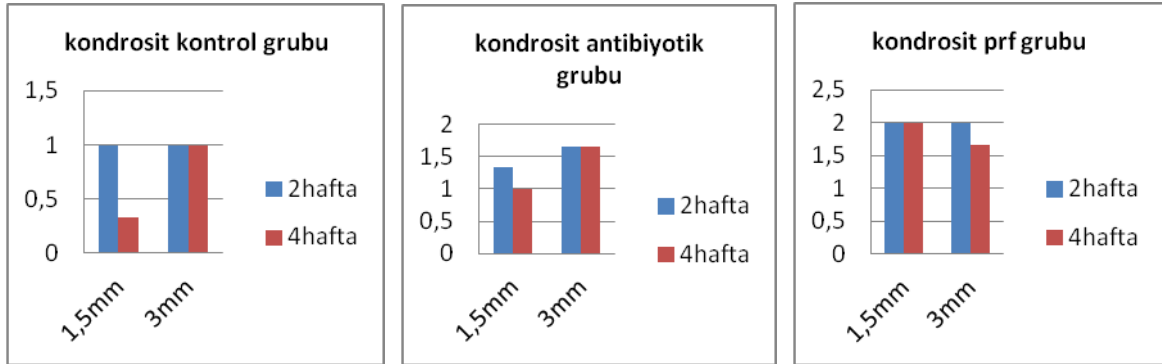
K1a ve K1b gruplarında tüm deneklerde yeni kondrosit alanı az oluşmuşken, K2a grubunda 2 denekte hiç oluşmamış, 1 denekte ise az oluşmuştu. K2b grubunda 3 denekte de az yeni kondrosit alanı oluşmuştu.

A1a grubunda yeni kondrosit alanı 1 denekte tam oluşmuşken 2 denekte az oluşmuştu. A1b grubunda 2 denekte tam oluşmuşken 1 denekte az oluşmuştu. A2a grubunda 3 denekte de yeni kondrosit alanı az oluşmuştu. A2b grubunda ise yeni kondrosit alanı 2 denekte tam oluşmuşken 1 denekte az oluşmuştu.

P1a, P1b ve P2a gruplarındaki tüm deneklerde yeni kondrosit alanları tam oluşmuşken, P2b grubunda 2 denekte tam, 1 denekte az oluşmuştu. Tablo 1 ve 6 ile Grafik 4 bu bulguları özetlemektedir.

Tablo 6: Yeni kondrosit alanı açısından karşılaştırma

	Kontrol		Antibiyotik		PRF	
Yeni Kondrosit	1,5mm $\bar{x} \pm SS$	3mm $\bar{x} \pm SS$	1,5mm $\bar{x} \pm SS$	3mm $\bar{x} \pm SS$	1,5mm $\bar{x} \pm SS$	3mm $\bar{x} \pm SS$
2 hafta	1,00±0,00	1,00±0,00	1,33±0,57	1,66±0,57	2,00±0,00	2,00±0,00
4 hafta	0,33±0,57	1,00±0,00	1,00±0,00	1,66±0,57	2,00±0,00	1,66±0,57



Grafik 4: Yeni kondrosit alanı açısından K, A ve P gruplarının ayrı ayrı karşılaştırılması

Bu bulguları istatistiksel olarak değerlendirdiğimizde;

1,5 mm perforasyon oluşturulan gruplarda 2 haftalık sonuçlar (K1a, A1a, P1a) değerlendirildiğinde bütün gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p>0,05$).

1,5 mm perforasyon oluşturulan gruplarda 4 haftalık sonuçlar (K1b, A1b, P1b) değerlendirildiğinde bütün gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p>0,05$).

3 mm perforasyon oluşturulan gruplarda 2 haftalık sonuçlar (K2a, A2a, P2a) değerlendirildiğinde K grubu ile A grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$), P grubu ile K grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$), P grubu ile A grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$) olarak saptandı. Yani tüm gruplarda yeni kondrosit alanlarındaki artış anlamlı olarak değerlendirildi.

3 mm perforasyon oluşturulan gruplarda 4 haftalık sonuçlar (K2b, A2b, P2b) değerlendirildiğinde bütün gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Kıvırdak görünümünün histolojik olarak değerlendirilmesi yapıldığında;

K1a grubunda kıkırdak 3 denekte de kötü, K1b grubunda 2 denekte orta 1 denekte kötü, K2a grubunda 3 denekte de kötü, K2b grubunda 2 denekte orta 1 denekte iyi görünümde idi.

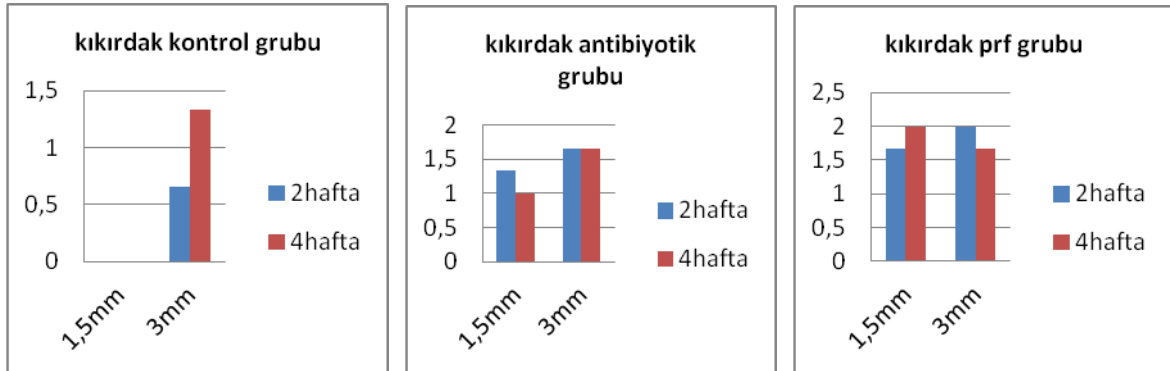
A1a grubunda kıkırdak 1 denekte iyi, 2 denekte orta, A1b grubunda 2 denekte iyi, 1 denekte orta, A2a grubunda 3 denekte orta, A2b grubunda 1 denekte orta, 2 denekte iyi görünümdeydi.

P1a grubunda kıkırdak 2 denekte iyi, 1 denekte orta, P1b grubunda 3 denekte de iyi, P2a grubunda 3 denekte de iyi, P2b grubunda 1 denekte orta, 2 denekte iyi görünümdeydi.

Sonuç olarak P grubu diğer gruplara göre daha iyi kıkırdak görünümü oluştuyordu. Bu bulgular Tablo 1 ve 7 ile Grafik 5'te gösterilmiştir.

Tablo 7: Kıkırdak görünümü açısından karşılaştırma

	Kontrol		Antibiyotik		PRF	
Kıkırdak	1,5mm $\bar{x} \pm SS$	3mm $\bar{x} \pm SS$	1,5mm $\bar{x} \pm SS$	3mm $\bar{x} \pm SS$	1,5mm $\bar{x} \pm SS$	3mm $\bar{x} \pm SS$
2 hafta	0,00±0,00	0,66±0,57	1,33±0,57	1,66±0,57	1,66±0,57	2,00±0,00
4 hafta	0,00±0,00	1,33±0,57	1,00±0,00	1,66±0,57	2,00±0,00	1,66±0,57



Grafik 5: Kıkırdak görünümü açısından K, A ve P gruplarının ayrı ayrı karşılaştırılması

Bu bulguları istatistiksel olarak değerlendirdiğimizde;

1,5 mm perforasyon oluşturulan gruplarda 2 haftalık sonuçlar (K1a, A1a, P1a) değerlendirildiğinde K grubu ile A grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$), K grubu ile P grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$), P grubu ile A grubu arasındaki farkın anlamlı olmadığı ($p>0,05$) saptandı.

1,5 mm perforasyon oluşturulan gruplarda 4 haftalık sonuçlar (K1b, A1b, P1b) değerlendirildiğinde bütün gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p>0,05$).

3 mm perforasyon oluşturulan gruplarda 2 haftalık sonuçlar (K2a, A2a, P2a) değerlendirildiğinde K grubu ile A grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$), K grubu ile P grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$), P grubu ile A grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$) olarak saptandı.

3 mm perforasyon oluşturulan gruplarda 4 haftalık sonuçlar (K2b, A2b, P2b) değerlendirildiğinde bütün grupların birbirleri arasında fark olmadığı ($p<0,05$) saptandı.

Makroskopik bulgular açısından;

1,5 mm perforasyon oluşturulan gruplarda 2 haftalık sonuçlar (K1a, A1a, P1a) değerlendirildiğinde bütün gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p>0,05$).

1,5 mm perforasyon oluşturulan gruplarda 4 haftalık sonuçlar (K1b, A1b, P1b) değerlendirildiğinde K grubu ile A grubu arasında fark yoktu ($p>0,05$), P grubu ile K grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$), P grubu ile A grubu arasında fark olmadığı ($p>0,05$) saptandı.

3 mm perforasyon oluşturulan gruplarda 2 haftalık sonuçlar (K2a, A2a, P2a) değerlendirildiğinde K grubu ile A grubu arasında fark yoktu ($p>0,05$), P grubu ile K grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$), P grubu ile A grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$) olarak saptandı.

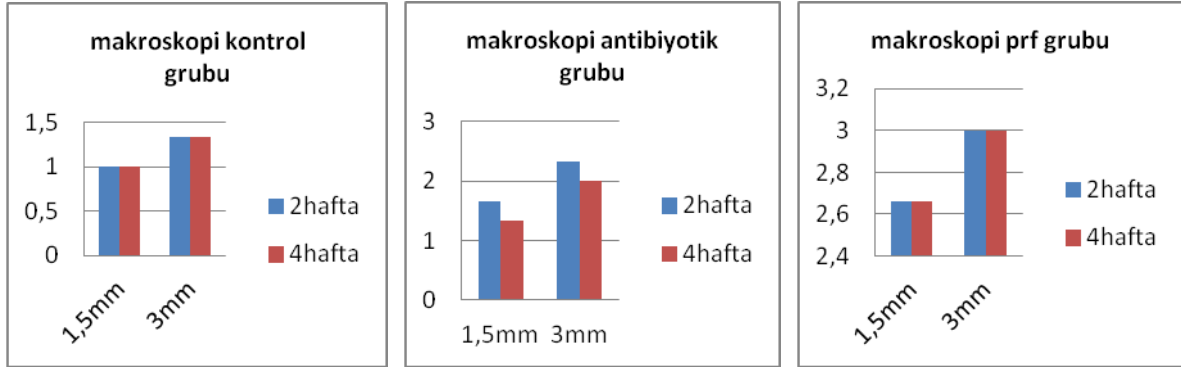
3 mm perforasyon oluşturulan gruplarda 4 haftalık sonuçlar (K2b, A2b, P2b) değerlendirildiğinde K grubu ile A grubu arasında fark yok ($p>0,05$), P grubu ile K grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$), P grubu ile A grubu arasındaki fark anlamlı ($p<0,05$) olarak saptandı.

Sonuç olarak makroskopik incelemelerin skorlaması ile yapılan değerlendirmelerde P grubunda mukozanın kapanmış ve kartilaj devamlılığının iyi olarak skorlandığı 11

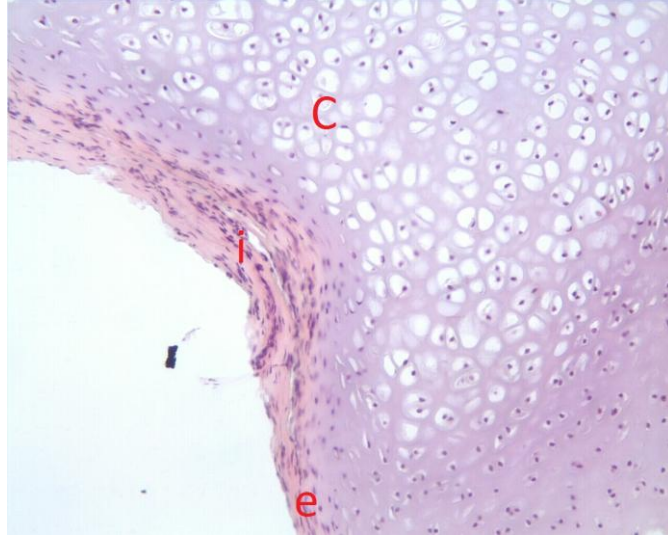
denekte gözlenmiştir. Diğer gruplarda ise bu skora hemen hemen hiç yoktur. Tablo 1 ve 8 ile Grafik 6’da bu bulguları göstermektedir.

Tablo 8: Makroskopik görünüm açısından karşılaştırma

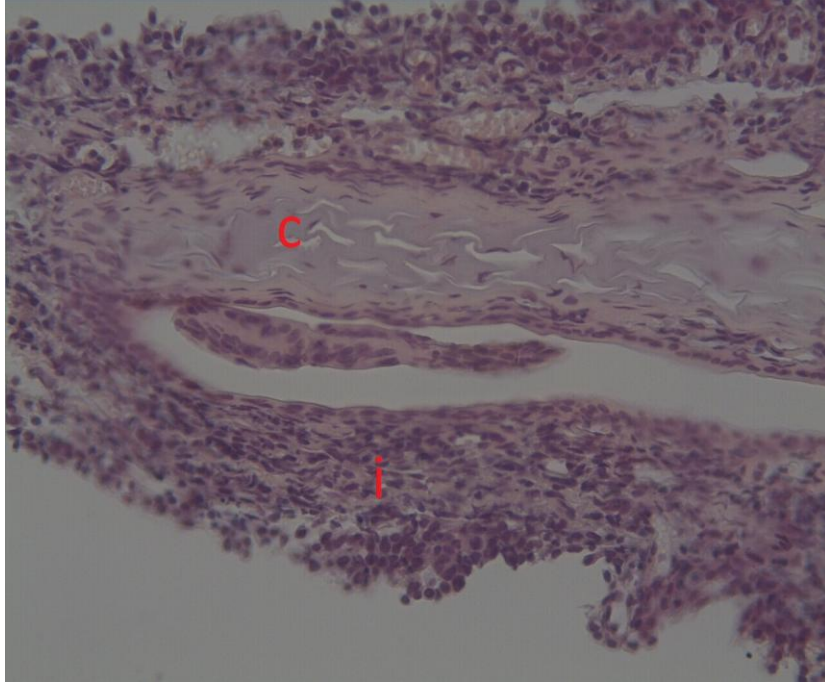
	Kontrol		Antibiyotik		PRF	
Makroskopi	1,5mm $\bar{x} \pm SS$	3mm $\bar{x} \pm SS$	1,5mm $\bar{x} \pm SS$	3mm $\bar{x} \pm SS$	1,5mm $\bar{x} \pm SS$	3mm $\bar{x} \pm SS$
2 hafta	1,00±0,00	1,33±0,57	1,66±0,57	2,33±0,57	2,66±0,57	3,00±0,00
4 hafta	1,00±0,00	1,33±0,57	1,33±0,57	2,00±0,00	2,66±0,57	3,00±0,00



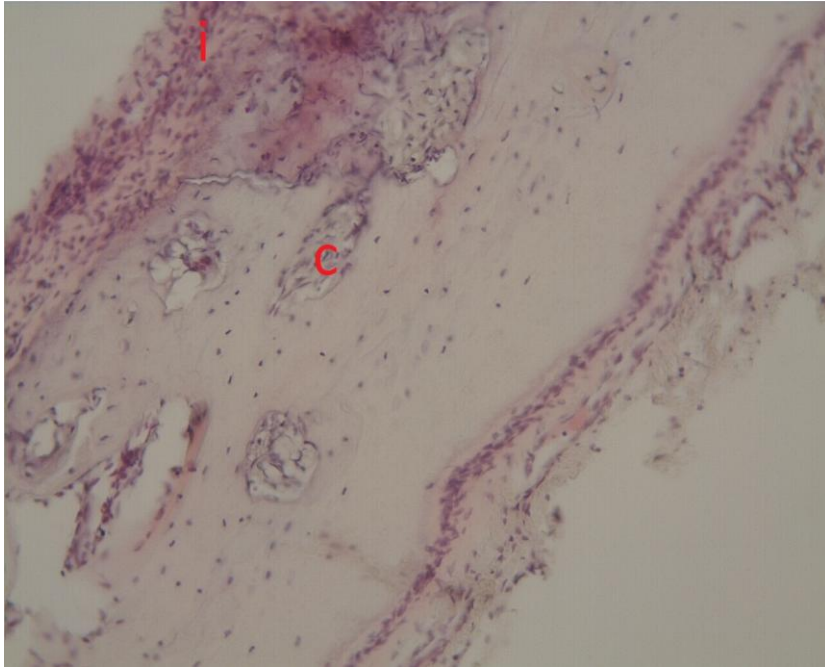
Grafik 6: Makroskopik görünüm açısından K, A ve P gruplarının ayrı ayrı karşılaştırılması



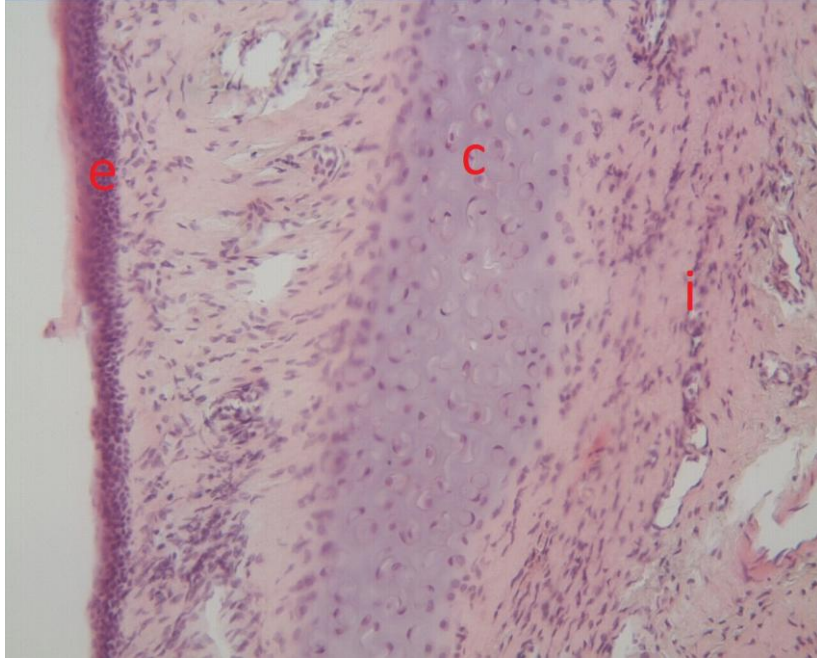
Resim 10: P grubunda çok düzenli ve sağlıklı görünümde kartilaj yapısı, kondrositlerizogen gruplarına kadar ayırt edilmekte (c:kondrosit, i: inflamasyon, e:epitelizasyon)



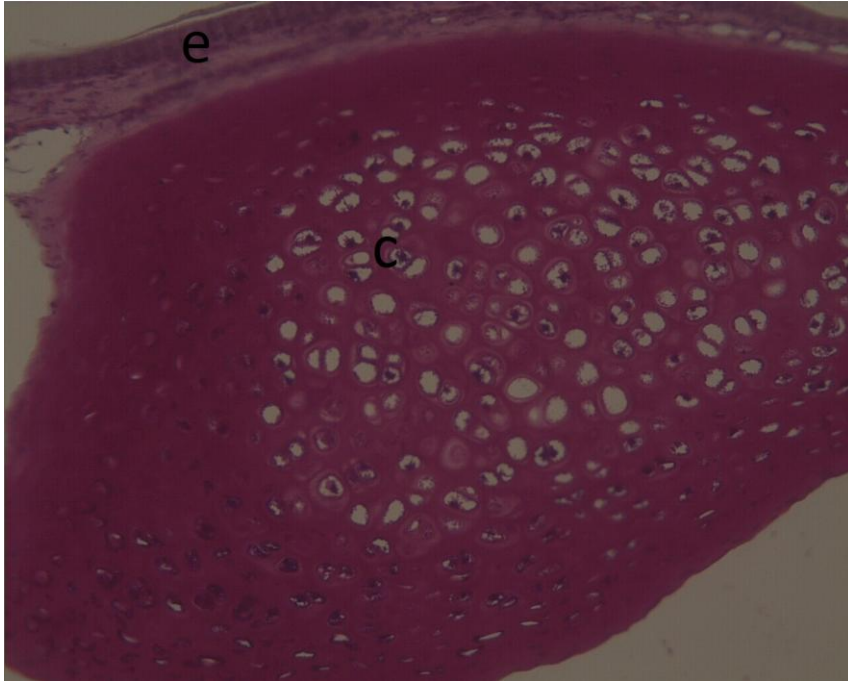
Resim 11: K grubunda çok ciddi hücre infiltrasyonu (i), kartilaj dejeneratif görünümde (c)



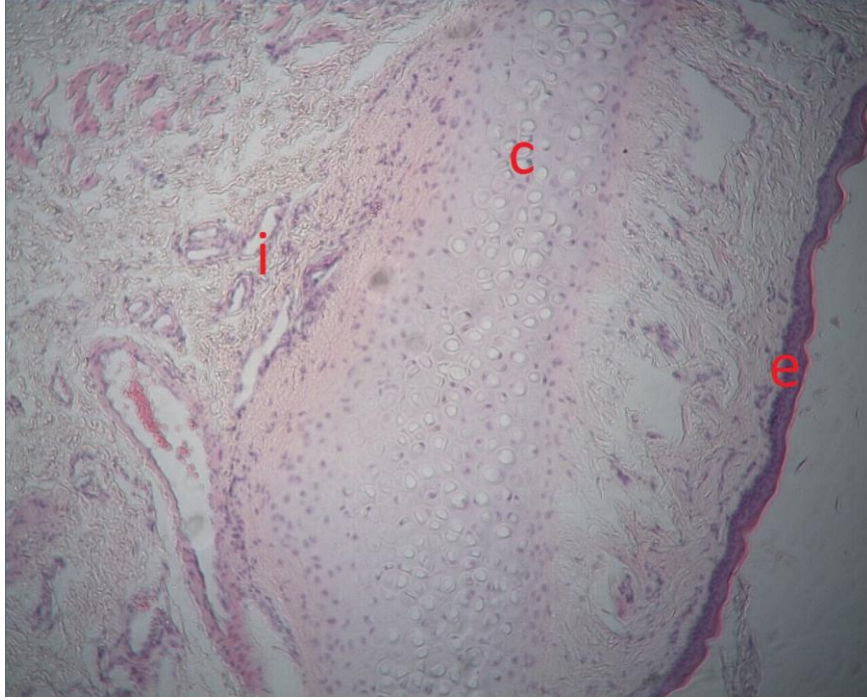
Resim 12: A grubunda yeni kondrositler(c) ve orta derecede hücre infiltrasyonu (i)



Resim 13: P grubunda yer yer hücre infiltrasyonu (i) görünse de epitel düzenli ve devamlı (e), kartilaj da rejenere olmuş (c)



Resim 14: P grubunda PAS boyasıyla kıkırdağın ne kadar iyi olduğu görülmekte



Resim 15: P grubunda epitel düzenli, devamlı, kartilaj iyi izlenmekte

5. TARTIŞMA

Nazal septum burun desteğinin en önemli yapılarından biridir ve hava akımının düzenlenmesinde etkin 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. Bu sebeple nazal septal perforasyonların tedavi edilmesi gerekmektedir. Tedavide konservatif yaklaşımlar, protez uygulaması ve cerrahi yer almaktadır.

Nazal septum perforasyon (NSP) tamirinde amaç yara iyileşmesi mekanizmalarıyla septal mukozal ve kartilajinöz bütünlüğü sağlamaktır. 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 artırıcı ya da tetikleyici bir takım uygulamaların rekonstrüksiyon işlemine katılması gerekmektedir. Trombositten zengin fibrin (TZF) yüksek miktarda büyüme faktörleri içermektedir. Bu yönüyle yumuşak doku iyileşmesi ve matürasyon için gerekli olan anjiogenezi, bağışıklığı, epitelyal kapanmayı sağlayacak, bunu mekanik olarak da yerine getirebilecek uygun bir materyaldir (73,82).

Literatüre baktığımızda nazal septal rekonstrüksiyon için kıkırdak iyileşmesi ile ilgili yeterince yayın bulunmamaktadır. 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 ve kıkırdak rejenerasyonu etkisinden çok greft stabilizasyonuna olan desteği, cerrahi sonrası yan etki ve komplikasyonlarının az görülmesi nedeniyle tercih edildiği belirtilmiştir.

Bu nedenle diğer çalışmalardan farklı olarak biz çalışmamızda yara iyileşmesini hızlandıracak, epitelizasyonu ve kıkırdak rejenerasyonunu sağlayacak alternatif yöntemleri araştırdık. Çalışmada her grubu perforasyon büyüklüğüne göre büyük ve küçük olacak

şekilde iki alt gruba ayırdık. Aynı zamanda her grubun da erken ve geç dönem bulgularını histolojik ve makroskopik olarak değerlendirdik.

Nazal septum perforasyonu kapatılması ile ilgili yapılan deneysel çalışmalara baktığımızda;

Yücebaş ve ark.(83) deneysel olarak tavşanlarda septal perforasyon onarımında polipropilen levha (polypropylene mesh) kullanmışlar. Tavşanları iki gruba ayırıp, bir gruba sadece mukozal flep kullanılmış diğer gruba ise mukozal flebe ek olarak polipropilen levha interpozisyonel greft olarak kullanılarak septal perforasyon onarımı yapmışlar. Polipropilen levha olan grupta perforasyonun tamamen kapanmış olarak izlendiği, aynı zamanda bu grupta belirgin olarak fibrozis ve inflamatuvar cevabın daha az olduğu, enfeksiyon ve mikroapse gibi komplikasyonların daha az olduğu gözlenmiş. Sonuç olarak bu materyalin doku uyumluluğunun iyi olduğu ve perforasyon onarımında greft olarak güvenle kullanılabileceğini ifade etmişlerdir.

Martinez ve ark. (84) tavşanlarda bakteriyel selüloz kullanarak septum perforasyonu üzerine olan etkisini değerlendirmişler. Tavşanlarda 7 mm çapında tam kat kıkırdak ve mukoza eksizyonu ardından deney grubuna bakteriyel selüloz doku yapıştırıcısı olarak fibrin glue ile birlikte uygulanmış, kontrol grubuna ise herhangi bir materyal kullanılmamış. Çalışma sonucunda kontrol grubundaki tavşanlarda perforasyonun devam etmekte olduğunu, deney grubunda ise tavşanların yaklaşık yarısında perforasyonun kapandığını saptamışlar. Ancak gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığını bu durumun çalışmaya az sayıda tavşan alınmasına bağlı olduğunu belirtmişlerdir.

Bir diğer çalışmada ise Yıldırım ve ark. (85) fasya(fascia) lata ile kaplı, yüksek yoğunluklu gözenekli polietilen (HDPP) ile septal perforasyon rekonstrüksiyonu yapmışlar. Çalışma grubuna fasya lata ile kaplanarak HDPP yerleştirilmiş, kontrol grubuna ise sadece HDPP yerleştirilmiş. Çalışma sonucunda histolojik olarak ve klinik olarak perforasyonu, MR ile kullanılan materyalin resorbsiyonunu ve greft durumunu değerlendirmişler. Fascia lata ile kaplı HDPP olan grupta perforasyonun %90 kapandığını tespit etmişler.

Bizim çalışmamızda klinik olarak ratlardaki nazal septum perforasyonu kapanmasını değerlendirdiğimizde; 1,5 mm perforasyon oluşturulan gruplarda (K1,A1,P1) 2. hafta ve 4. haftada P grubu ile K grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken P ile A grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. 3 mm perforasyon oluşturulan gruplarda

(K2,A2,P2) 2. haftada P grubu ile K grubu arasında anlamlı fark varken P ile A grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. 4. haftada P grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptandı. P grubunda kendi içerisinde 2. ve 4 haftalar arasında anlamlı fark saptanmadı. Sonuç olarak TZF ile hem 1,5 mm hem de 3 mm'lik perforasyon yaptığımız deneklerde diğerlerine göre çok daha iyi bir şekilde perforasyonun kapandığını tespit ettik. Biz de yukarıdaki otörlerin farklı yöntemlerle yaptıkları çalışmalarda benzer etkinliği TZF ile yakaladık.

İnflamasyon bulgularında 1,5 mm perforasyon oluşturulan gruplarda (K1,A1,P1) 2. haftada P grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. 4. haftada P grubu ile K grubu arasında anlamlı fark varken P ile A grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. 3 mm perforasyon oluşturulan gruplarda (K2,A2,P2) 2. ve 4. haftada P grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptandı. K, A ve P gruplarının kendi içerisinde 2 ve 4 haftalar arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu bulgulara baktığımızda TZF uyguladığımız tüm deneklerde inflamasyonu hafif derecede bulduk oysa diğer gruplarda inflamasyon orta ve şiddetli idi. Bu iyileşme muhtemelen TZF'nin yara iyileşmesi döneminde ilk günlerde etkili olan trombositlerin içerdiği büyüme faktörleri, lökositler, sitokinler, fibrin ve kan dolaşımında var olan kök hücrelere daha fazla etki etmesine ve bu etkinliğini matriks içindeki sitokinlerin remodelling aşamasında yavaş salınım yaparak uzun dönemde de devam ettirmesine bağlıyoruz.

Histomorfolojik görünüm açısından 1,5 mm perforasyon oluşturulan gruplarda (K1,A1,P1) 2. haftada P grubu ile K grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken P ile A grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. 4. haftada P grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptandı. 3 mm perforasyon oluşturulan gruplarda (K2,A2,P2) 2. ve 4. haftada P grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptandı. K, A ve P gruplarının kendi içerisinde 2. ve 4 haftalar arasında anlamlı fark saptanmadı. Buna göre TZF verilen tüm deneklerde normal histomorfolojik görünüm tespit ettik. Diğer gruplarda ise dejenerasyon daha fazla idi.

Epitelizasyon açısından 1,5 mm perforasyon oluşturulan gruplarda (K1,A1,P1) 2. hafta ve 4. haftada P grubu ile K grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken P ile A grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. 3 mm perforasyon oluşturulan gruplarda (K2,A2,P2) 2. haftada P grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptandı. 4.

haftada gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Buna göre TZF uygulanan grupta epitel devamlılığının iyi ve düzenli olduğu histomorfolojik görünümde mukoza ve submukozadaki hücrelerin normal görünümde olduğunu saptadık. Küçük perforasyonlarda TZF uygulanan grupta diğer gruplarla kıyaslandığında erken dönemde daha az inflamasyon görüldüğü, epitelizasyonun düzenli olduğu, geç dönemde ise bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Büyük perforasyonlarda da benzer bulgular gözlemlendi.

TZF'nin epitelizasyonu sağladığını gösteren çalışmalara baktığımızda, Choukroun ve ark. (73) yaptığı bir vakada maksillada odontojen kaynaklı bir kist enükleasyonunu takiben, kaviteyi TZF ile kapatıp iyileşme sürecini 6-12 aydan 2 ay kadar kısa bir süreye indirdiklerini ve bu hızlı iyileşmenin fibrin matriksinin normal iyileşme sürecinden daha hızlı bir iyileşmeyi tetiklemesi sayesinde gerçekleştiğini söylemektedir. Başka bir çalışmada Şençimen ve ark. (86) dudak damak yarığı nedeniyle operasyon geçiren ancak düzelmeyen oronazal açıklığın ve alveoler defektin tedavisi için otojen kemik grefti ve TZF membran uygulamışlar ve çalışma sürecinde oronazal açıklığın kapandığı ve greftin sağlıklı olduğu bir kemik iyileşmesinin gerçekleştiğini göstermişlerdir.

TZF'nin biyolojik özelliklerinin ve salgıladığı büyüme faktörlerinin in-vitro değerlendirildiği bir çalışmada, rat osteoblastları üzerinde TZF'nin 14. günde en fazla TGF- β salgıladığını, 7. günde salgıladığı TGF- β oranının 1. günden fazla olduğunu, 21. ve 28. günlerde salgılanan TGF- β oranının 1. günle aynı olduğunu tespit etmişlerdir. PDGF'nin en fazla 7. günde TZF tarafından salgılandığını, 7 ve 14. günlerde salgılanan PDGF miktarının 1.; 21. ve 28. günlerden; 1. ve 21. günlerde salgılanan PDGF miktarında da 28. günde salgılanan miktardan anlamlı derece fazla olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca rat osteoblastlarının TZF bulunan kültürlerde en fazla 14. günde prolifer ve mineralize olduğu tespit etmişlerdir (87). TZF'nin epitelizasyon üzerine etkinliği yönünde bizim yaptığımız çalışmamız da benzer sonuçlar vermiştir. TZF'nin hem histomorfoloji hem de epitelizasyon açısından bu etkinliği kanaatimizce biyolojik bir fibrin yapıştırıcıdan çok yara iyileşmesini hızlandıran bir ajan olmasına bağlıdır.

Çalışmamızda deneklerde yeni kondrosit alanlarını değerlendirdiğimizde 1,5 mm perforasyon oluşturulan gruplarda (K1,A1,P1) 2. hafta ve 4. haftada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. 3 mm perforasyon oluşturulan gruplarda (K2,A2,P2) 2. haftada P grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptandı. 4. haftada

gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. P grubunda kendi içerisinde 2. ve 4 haftalar arasında anlamlı fark saptanmadı. Kıkırdak görünümünde ise 1,5 mm perforasyon oluşturulan gruplarda (K1,A1,P1) 2. haftada P grubu ile K grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken P ile A grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. 4. haftada gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. 3 mm perforasyon oluşturulan gruplarda (K2,A2,P2) 2. haftada P grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark saptandı. 4. haftada gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. P grubunda kendi içerisinde 2. ve 4 haftalar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç olarak nazal septumda oluşturduğumuz defekt sonrası yeni kondrosit oluşumu ve kıkırdak morfolojik görünümünü değerlendirdiğimizde, TZF uyguladığımız grupta yeni kondrositlerin belirgin olarak arttığını ve genç kondrositlerin ağırlıkta olduğunu, kıkırdak görünümünün iyi olduğunu hatta kartilaj yapısının izogen gruplarına kadar ayırt edilmekte olduğunu saptadık. Küçük perforasyon oluşturduğumuz ratlarda kıkırdak morfolojik görünümünü değerlendirdiğimizde sonuçların 2. haftada diğer gruplara göre daha belirgin olduğunu, büyük perforasyonlarda ise bu etkinin 2. haftada istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık. Yeni kondrosit alanlarındaki artış özellikle erken dönemde TZF grubunda diğer gruplarla kıyaslandığında anlamlıydı. Yani TZF uygulanan deneklerde hem erken hem de geç dönemlerde diğer gruplara göre yeni kondrosit alanları ve kıkırdak morfolojisi çok daha iyiydi.

Literatürde TZF'nin kıkırdak üzerine etkileri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Chien ve ark. (88) tarafından doku kültüründe yapılan çalışmada TZF içeren kültürlerdeki kondrositlerin proliferasyonu ve rediferansiyasyonunda artışın anlamlı olduğu belirtilmiştir. Diğer bir çalışmada ise Tzonk-Fu ve ark. (89) tavşanları iki gruba ayırmıştır. İlk grupta hayvanların dizlerinde kıkırdak hasarı oluşturulmuş ve tedavi edilmeden bırakılmıştır. İkinci grupta ise oluşturulan kıkırdak defektine TZF ile karıştırılmış kıkırdak granülleri uygulanmıştır. Bu çalışmada kıkırdak iyileşmesinin 3 ayda tamamlandığı gözlenmiştir ve TZF uygulanan gruptaki iyileşmenin diğer gruba göre daha iyi olduğu bulunmuştur. Yukarıda bahsettiğimiz makalelerden de anlaşılacağı üzere TZF'nin kıkırdak ve kondrosit iyileşmesi üzerindeki olumlu etkilerini biz de kendi çalışmamızda tespit ettik.

Bunların yanında kıkırdak iyileşmesi ile ilgili TZP'nin kullanıldığı çalışmalara baktığımızda, Yin ve ark. (90) tarafından yapılan bir çalışmada domuzdan elde edilen

kondrositler agaroz jel ve TZP ile zenginleştirilmiş agaroz jele ekilmiştir. 28 günlük kültür sonucunda agaroz jel ile kıyaslandığında TZP'nin kondrosit bölünmesi ve farklılaşmasında pozitif etkileri olduğu bulunmuştur. Bir diğer çalışmada Serra ve ark.(91) tavşanların medial femoral kondillerini dril ile delerek tam kat kırıldak hasarı oluşturmuşlardır. İlk grupta oluşturulan tam kat kırıldak hasarı serum fizyolojik ile muamele edilmiştir. İkinci grupta oluşturulan kırıldak hasarı ise TZP ile muamele edilmiştir. Her grup da ikişer alt gruba ayrılmış ve ilk alt gruplar 16. haftada, ikinci alt gruplar ise 19. haftada sakrifiye edilmiştir. Bu çalışmada 16. haftada TZP grubunda elde edilen sonuçların serum fizyolojik uygulanan gruba göre daha iyi olduğu görülmüştür ancak 19. haftada her iki grubun da birbirlerine üstünlüğü olmadığı görülmüştür.

Biz de çalışmamızda benzer şekilde TZF grubunda elde edilen sonuçların erken dönemde diğer gruplar ile kıyaslandığında daha iyi olduğunu saptadık. Geç dönemde ise TZF grubunda küçük perforasyonlardaki bulguların iyi olduğunu ancak büyük perforasyonlarda diğer gruplara üstünlüğünün olmadığını gördük.

Verwoerd CDA (92) tarafından yapılan bir çalışmada, perikondriyumun travmaya cevap olarak yüksek miktarlarda, orijinal septal kırıldaktan farklı morfolojiye ve büyüme potansiyeline sahip kırıldak geliştirdiği gösterilmiştir. Haberal ve ark. (93) tarafından yapılan bir çalışmada ise perikondriyumun travmaya cevabının sadece yeni kırıldak oluşumu değil aynı zamanda ossifikasyon da olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda histomorfolojik değerlendirmede travmaya cevap olarak yeni kırıldak gelişimi varken ossifikasyon gelişimi gözlenmemiştir.

TZF'nin doku iyileşmesini arttırdığını gösteren klinik ve hayvan çalışmalarının yanında in-vitro çalışmalarda bulunmaktadır. Bir çalışmada insandan elde edilen osteoblast, gingival fibroblast, prekeratinosit, preadiposit hücrelerinin TZF içeren hücre kültürüne yerleştirilmesi ile TZF'nin hücre artışı üzerindeki etkisi değerlendirilmiş. Çalışmanın sonucunda TZF'nin 4 hücre grubunda da hücre sayısının anlamlı derecede artış sağladığı tespit edilmiştir (94). Diğer bir çalışmada ise TZF'nin implant cerrahisi öncesinde insandan elde edilen mezenşimal kemik hücreleri üzerindeki etkisi değerlendirilmiş. Çalışmanın sonucunda TZF'nin mezenşimal kemik hücre proliferasyonunu ve diferasyonunu istatistiksel açıdan anlamlı derecede arttırdığı tespit edilmiştir (95).

TZF'nin kemik dokudaki etkisinin araştırıldığı bir çalışmada Lee ve ark. (96) tavşan tibiasında oluşturdukları defektlere implant yerleştirdikten sonra test grubundaki periimplant defektler TZF ile doldurulmuş, kontrol grubunu kendi halinde iyileşmeye bırakmışlardır. Yapılan histolojik incelemede TZF ile tedavi edilen periimplant defektlerin 8. haftada tamamen iyileştiği, bu nedenle TZF'nin kemik rejenerasyonunda uygulanabileceği belirtilmiştir.

TZF matriksi adeziv özellik gösterdiğinden ve uygulandığı alanda uzun süre kalabildiğinden greft materyali olarak da kullanılabilir. TZF'nin tek başına greft materyali yerine kullanıldığı Mazor ve ark. (97) yaptıkları klinik çalışmada sinüs tabanı yükseltme operasyonunda sadece TZF kullanmışlar ve yeterli miktarda kemik oluştuğunu tespit etmişlerdir. Biz de çalışmamızda TZF'i herhangi bir flep veya greftle kombine etmeden greft materyali olarak kullandık ve sonuç olarak mukoza ve kıkırdak rejenerasyonunda iyi sonuçlar elde ettik.

Septum perforasyon onarımı için deneysel olarak yapılan çalışmalar azdır. Literatür incelendiğinde, deneysel çalışmalarda kıkırdak otojen greft olarak çeşitli materyallerle sarılarak septuma veya başka bölgelere implante edilmiş ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Bunlardan;

Güler ve ark. (98) nın kıkırdak greft canlılığını araştırdığı bir çalışmada PRF(TZF) matriksi, doğranmış kıkırdak parçalarıyla muamele ederek otolog greft olarak uygulamışlar. Aynı işlemi cerrah ve alloderm ile kaplanmış olduğu gruplarla kıyaslayarak kondrosit canlılığının daha fazla olduğunu, inflamasyon ve fibrozisin daha az olduğunu göstermişlerdir.

Manafi ve ark. (99)'nın yaptığı çalışmada ise PRP(TZF)'nin kıkırdak greft üzerindeki etkisi araştırılmış. Otojen kıkırdaklar bütün halinde ve parçalanarak PRP ile birlikte ve PRP uygulanmadan implante edilmiş, ardından greftler histolojik olarak, ağırlık ve hacim olarak değerlendirilmiş. PRP uygulanarak bütün halinde ve parçalanarak implante edilen greftlerde ağırlık ve hacim azalması PRP uygulanmayan gruba göre daha az bulunmuş. Ayrıca histolojik olarak PRP uygulanan grupta kondrosit rejenerasyonu ve canlılığının daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Kridel (100) septal perforasyon onarımında otogreftlere alternatif olarak aselüler insan dermal allogrefti (Alloderm) kullanmıştır, 1 mm kalınlığında alloderm

interpozisyonel greftin, uygun maliyetli oluşu, morbiditeyi azaltması ve onarımda başarı yüzdesi ile otojen greftlere alternatif bir seçenek olduğunu belirtmiştir.

Jonathan Hughes (101), emilebilir polidioksanon (polydioxanone) plakayı sentetik greft olarak kullanarak, kıkırdak ile birlikte interpozisyonel greft olarak yerleştirmiş, hastaların hemen hepsinde perforasyon kapanmış. Emilebilir sentetik greftlerin, kıkırdak otogreftlerin stabilizasyonunu sağladığını ve uzun dönemde cerrahi sonrası komplikasyonların daha az görüldüğünü belirtmiştir.

Nazal septal perforasyonunun başarılı cerrahi tamiri için üç belirleyici faktör vardır. Bunlar perforasyonun boyutu, fleple kaplamanın bilateral olması ve greft materyallerinin interpozisyonu. Perforasyonun boyutu onarımın başarısını belirleyen önemli faktörlerden biridir. NSP'nin iki mukoperikondriyal flep ve bir interpozisyonel greftten oluşan üçlü tabaka ile kapatılması anatomik ve fizyolojik olarak en uygun yöntemdir. İnterpozisyon greftlerinden septal kıkırdak ve perpendiküler plağın ameliyat sahasından elde edilebilmesi, ameliyat süresini kısaltıp morbiditeyi azaltırken; temporal fasya, perikraniyum ve insan aselüler dermal allogreftler ise çok az metabolik gereksinimleri olması, üzerindeki doku migrasyonu ve vaskülarizasyonu için mükemmel yüzey sağlaması nedeniyle cerrahi başarıyı artırmaktadır (102).

Fairbanks (103), kapalı teknikle intranasal mukozal kaydırma flepleri kullanarak nazal septal perforasyon onarımı yapmış ve 20 vakalık seride %95 başarı bildirmiştir. Fairbanks intranasal mukozal fleplerin oldukça vasküler ve canlı olduğunu, bunların kıkırdak, fasya ve periost gibi bağ dokusu greftleriyle desteklenmesiyle daha da güçlendiğini bildirmiştir.

Literatürde izole serbest greft ya da izole mukozal flep tekniklerinin yanısıra, kombine uygulamalara (flep ve greft) da sıkça rastlanmaktadır. Woolford ve Jones perforasyon çapı 2 cm olan 8 ve 2 cm üzeri olan 11 hastada mukozal flep ve kompozit konkal kartilaj greft kullanmışlar ve ortalama 19,8 aylık takip sonrasında 8 hastada tam kapanma gözlemişlerdir (104).

Taştan ve ark. ise septal perforasyon tanısıyla 27 hastanın tedavisinde alt konka kompozit greftini tek başına ya da bipediküllü mukozal fleplerle kombine ederek kullanmış, ve hastaların %88,8'inde tam kapanmayı başarmışlardır (105).

Ma ve ark. 12 hastalık bir seride, asellüler dermal matriks ve monopediküllü mukoperikondrial flep kullanarak, bir hasta hariç tüm hastalarında tam kapanma sağlandığını bildirmişlerdir (106).

Büyük hasta serileri içeren çalışmada, iki pediküllü ilerletme flebinin, özellikle interpoze kıkırdak greftinin eşzamanlı kullanımı ile, NSP'nin tam olarak kapatılmasında etkili olduğu kanıtlanmıştır. Greftler iyileşme sürecinde mukoza migrasyonu için bir kalıp olarak görev yapar ve mukozal fleplerin rotasyondan sonra büzülmesini önlemeye yardım eder. Kartilaj otogreft uygulaması onarılan bölgenin dayanıklılığı ve gücünde artışa yol açar (107,108).

Yukarıda bahsedilen nazal septum perforasyonu onarımıyla ilgili klinik çalışmalara baktığımızda kullanılan cerrahi tekniklerin, flep ve greftlerin başarılı olmasında perforasyon büyüklüğü de önemli bir etkidir. Çalışmamızda ratların burunlarında yaptığımız septal perforasyonun boyutu 3 mm olanlar rat septumunun ortalama üçte birine karşılık gelecek şekilde büyüktü. Bu kadar büyüklükteki perforasyonda bile perforasyon kapanması açısından iyi sonuçlar elde ettik. Biz çalışmamızda TZF'yi tek başına greft materyali olarak kullandık ve çalışma sonucunda septal perforasyon kapanmasında etkili olduğunu ve bu farkın erken dönemde daha belirgin olduğunu tespit ettik. Bu bulgular ışığında, NSP ile ilgili yapılan cerrahilerde tedavideki başarının artması için TZF'nin erken dönemdeki bu pozitif etkisinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Trombositten Zengin Fibrinin (TZF) yara iyileşmesini hızlandığını rapor eden çalışmalar ışığında biz de nazal septum perforasyon (NSP) iyileşmesi üzerine etkisini değerlendirdiğimizde;

- 1- Elde edilmesi kolay ve masrafsızdır.
- 2- Otolog olduğu için herhangi bir yan etki, enfeksiyon gözlenmemiştir.
- 3- Histolojik değerlendirmede perforasyon kenarlarında yeni kondrosit alanlarında artış olduğu ve kıkırdak dokusunun morfolojik görünümünün iyi olduğu gözlenmiştir.
- 4- Perforasyon kenarlarında epitelizasyonun düzenli olduğu geç dönemde birleşmenin tam olduğu gözlenmiştir.
- 5- Makroskopik olarak septum perforasyonlarının tüm gruplarda büyük oranda kapandığı gözlenmiştir.

TZF'nin pratik olarak elde edilebilmesi ve cerrahi sırasında hemen kullanılabilmesi nedeniyle kullanılan greftlere ve fleplere ek katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. TZF'nin kıkırdak iyileşmesinde rutin klinik uygulamalarda kullanılabilmesi için bu alanda yapılacak deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. İleride yapılacak çalışmalarda bu konuda yeni gelişmeler kaydedilebileceğini düşünmekteyiz.

7. ÖZET

Nazal Septum Perforasyonunda Trombositten Zengin Fibrinin (TZF) Etkinliğinin Araştırılması (DeneySEL Çalışma)

Bu çalışmanın amacı trombositten zengin fibrinin nazal septum perforasyonunda mukoza ve kıkırdak dokusu iyileşmesi üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması ve septal doku iyileşmesini anlamlı derecede artırıp artırmadığını incelemektir. Septoplasti ameliyatlarından sonra komplikasyon olarak nazal septum perforasyonu (NSP) görülebilmekte ve bu durum hastaların hayat kalitesini ciddi etkilemektedir.

Trombositten zengin fibrin (TZF) yüksek miktarda büyüme faktörleri içermektedir. Bu materyal son yıllarda kemik ve yumuşak doku defektlerinin iyileşmesinde kullanılmaktadır. Biz de çalışmamızda TZF'nin NSP iyileşmesi üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmaya 40 adet rat alınmıştır, her grupta 12 rat olacak şekilde 3 gruba ayrılmıştır, kalan 4 rat TZF elde etmek için kullanılmıştır. Her grup kendi içinde A ve B alt gruplarına ayrılmıştır. Tüm A alt gruplarında ratların septumundan 1,5 mm çapında, tüm B alt gruplarında 3 mm çapında mukoza ve kıkırdak eksize edilmiştir. Birinci grup kontrol grubu olarak kabul edilerek herhangi bir işlem yapılmamıştır. İkinci grupta nazal pasajlara antibiyotik ile muamele edilmiş spongostan yerleştirilmiştir. Üçüncü grupta ise nazal pasajlara TZF ile muamele edilmiş spongostan yerleştirilmiştir. Her bir altgrup 2 ve 4'er hafta takip edilerek çalışma sonlandırılmıştır.

Çalışma sonucunda her grubun kendi içerisinde kısa ve uzun dönem bulguları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Küçük ve büyük bütün perforasyonlarda TZF'nin mukoza iyileşmesi ve kıkırdak doku artışı üzerindeki etkisi belirgindi. Bu pozitif bulgular erken dönemde diğer gruplarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlıydı. Geç dönemde ise TZF grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark varken antibiyotik grubu ile arasında bir farklılık saptanmadı. Sonuç olarak TZF'nin nazal septal perforasyon kapanmasında etkili olduğu, histolojik incelemelerde ise bu etkinliğin yeni kondrosit alanlarındaki artıştan ve mukozal örtünün sağlıklı olarak iyileşmesinden kaynaklandığı bulunmuştur. Diğer bir deyişle TZF'nin kıkırdak iyileşmesi üzerine olumlu bir etkisi gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Trombositten zengin fibrin, Nazal septal perforasyon, Kıkırdak

8. SUMMARY

THE EFFECT OF PLATELET RICH FIBRIN ON NASAL SEPTAL PERFORATION (EXPERIMENTAL STUDY)

The aim of this study is to investigate the effectiveness of platelet rich fibrin on recovering cartilage and mucosa defects at nasal septal perforation and to compare if there is a considerable healing on nasal septal tissues.

Nasal septal perforation may be seen as a common complication after septoplasty and it may effect the quality of life seriously. The platelet rich fibrin (PRF) includes high amount of growth factors. This material has recently been used at recovering of bone and soft tissue defects. In this study we aimed to evaluate the effect of PRF on recovering of nasal septal perforation. In this study 40 rats were used. We divided rats into 3 groups and in each group 12 rats were accepted. 4 rats used to get PRF material. Each group was divided into 2 subgroups named A and B. In group A, 1.5 cm in diameter cartilage and mucosa was extracted and in group B, 3 cm in diameter cartilage and mucosa was extracted. The first group was accepted as control group and any intervention was performed in this group. In second group, spongostan with antibiotic was inserted into nasal passages. In third group spongostan with PRF was inserted into nasal passage. Each subgroup was observed through 2 and 4th week. The half of subgroup was sacrificed at 2.nd week and another half of subgroup was sacrificed at 4.th week. There was no statistically significance between subgroups at 2.nd and 4.th week. There was an observable effect of PRF on healing of mucosal tissue and cartilage recovering at septal perforations in subgroups. This positive findings were statistically significant when it was compared with another subgroups at 2.nd week. There was statistically significance in groups used PRF compared with control group, on the other hand there was no significance between antibiotic group at 4.th week. As a result we observed that PRF is effective on recovering of septal perforation. Histologically that effect is stemming from new chondrocyte formation and healing of septal mucosal tissue naturally.

Key Words: Platelet rich fibrin, Nasal septal perforation, Cartilage

9. 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 Interne* 2002; 23(11):919-26.
- 4- Lanier B, Kai G, Marple B, Wall GM. Pathophysiology and progression of nasal septal perforation. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99(6):473-9; quiz 480-1,521.
- 5- Wong S, Raghavan U. Outcome of surgical closure of nasal septal perforation. *J Laryngol Otol* 2010; 124:868-74.
- 6- Goh AY, Hussain SSM. Different surgical treatments for nasal septal perforation and their outcomes. *J Laryngol Otol* 2007;121(5):419-26.
- 7- 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.
- 8- 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.
- 9- 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.
- 10- Sun Y, Feng Y, Zhang CQ, Chen SB, Cheng XG. The regenerative effect of platelet-rich plasma on healing in large osteochondral defects. *Int Orthop* 2010; 34(4):589-97.
- 11- Ballenger JJ. Diseases of the Nose, Throat, Ear, Head and Neck. 13 th. Edition. Lea and Febiger Philadelphia, 1985:1-25.
- 12- Özkaptan Y, Akçam T. Burun ve Paranasal Sinüslerin Konjenital Anomalileri. İçinden: Kaya S (editör), Baş ve Boyunun Konjenital Malformasyonları. Türkiye Klinikleri, KBB 2003; 3(2):100-9.

- 13- Broms P, Ivarsson A, Jonson B. Rhinomanometry. I. Simple Equipment. Acta Otolaryngol 1982 May;93(5-6):455-60.
- 14- Ress T.D. Anatomy of the nose. In Aesthetic Plastic Surgery, D.S. (ed):1980; Vol-1 Chap.6. 52-65
- 15- Onur Çelik. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi 2002; 339-52, 434-45
- 16- Beason WH. The nasal Septum. Otolaryngol. Clin. North Am. 1987;20:743-67
- 17- Janfaza P, Nadol J.B, Galla R, Fabian R.L, Montgomery WW. Surgical anatomy of the head and neck surgery. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2001;261-285
- 18- Akçalı Ç. Nazal Septum Hastalıkları. İçinden: Cummings C.W, Harkerlee A, Schüller DE. Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. Asya Tıp Kitapevi:2007;470-80
- 19- Önerci ve ark. Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisinde Güncel Yaklaşım. Cilt 1,Sayı 2, Haziran 2005:7-14
- 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- Lund VJ. Anatomy of the nose and paranasal sinuses, In: Kerr AG editor, Scott-Brown's Otolaryngology, sixth edition, 1997(1)5:1-30
- 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- Hebel R, Stromberg MW. Respiratory System. Anatomy of The Laboratory Rat. The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1976: 55-63.
- 26- Copray JCVM. Growth of The Nasal Septal Cartilage of The Rat In Vitro. J. Anat. 1986; 144:99-111.
- 27- Kubuyoma Y, Suzuki K, Hara T. Nasal Lesions Induced By Intranasal Administration of Benzalkonium Chloride in Rats. J. Toxicol Sci. 1997; 25:350-423
- 28- Eşrefoğlu M. Özel Histoloji. Malatya: Medipres Yayıncılık. 2009;133-38
- 29- Ovale K. W, Nahirney P. C. Netter Temel Histoloji. Güneş Tıp Kitapevi 2009; 333-36

- 30- Gaafar H, Gırgıs R, Hussein M. THA Effect of ammonia on The Respiratory Nasal Mucosa of Mice. *Acta Otolaryngol (Stoch)*. 1992; 112:339-42.
- 31- Akay MT. Genel Histoloji. Palme Yayıncılık. 4. Baskı. Ankara.1999;15-20.
- 32- Eşrefoğlu M. Özel Histoloji. Malatya: Medipres Yayıncılık. 2009;121-23.
- 33- Özgentaş HE, Erol ÖO, Gürsu-Hazarlı GG. Sekonder arteriyel perikondrial fleplerde kırıldak rejenerasyonu. *Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Dergisi*, 1982-1983; 79:4-5.
- 34- Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji Text and Atlas. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul, 2009; 128
- 35- Ross MH, Pawlina W. Histology: A text and atlas: with correlated and molecular biology: Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins Health. 6th ed. Philadelphia. 2011; 198-216.
- 36- Kierszenbaum AL. Histoloji ve hücre biyolojisi: Patolojiye giriş, Palme, Ankara. 2006;113-19.
- 37- Junquera LC, Carneiro J, Kelley RO. Temel Histoloji. Barış kitapevi/ Appleton and Lange. 8th ed. İstanbul. 1998;127-8.
- 38- Leeson TS, Leeson CR (eds). Specialized connective tissue. Histology. W.B. Saunders Company.4th edition. Philadelphia. 1981;137-61.
- 39- Stevens A, Lowe J(eds). Support cells and extracellular matrix. Histology. London: Gower Medical Publishers. 1992; 42-56.
- 40- Meyer U, Wiesmann HP. Bone and cartilage engineering. Springer-Verlag Berlin. 2010; 33-34.
- 41- Standring S. Gray's Anatomy. Elsevier. 48th ed. İspanya. 2008; 132-33.
- 42- Ohlsen L. Cartilage formation from free perichondrial grafts: an experimental study in rabbits, *Br J Plast Surg*. 1976; 29, 262-7.
- 43- Homminga GN, Bulstra SK, Kuijer R, Linden AJV. Repair of sheep articular cartilage defects with a rabbit costal perichondrial graft. *Acta Orthop Scand*. 1991; 62,415-8.
- 44- Ohlsen L. Cartilage regeneration from perichondrium: experimental and clinical applications. *Br J Plast Surg*. 1978; 62,507-13.
- 45- Gültan SM, Emiroğlu M, Cenetoğlu IS, Yormuk E. Effects of free perichondrial graft replacement of epiphyseal cartilage on bone growth. *Scans J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 1993;27,1-8.

- 46- Lester CW. Tissue replacement after subperichondrial resection of costal cartilage. Two case reports. *Plast Reconstr Surg.* 1959;23-49.
- 47- Skoog T, Ohlsen L, Sohn SA. Perichondrial potential for cartilaginous regeneration. *Scand J Plast Reconstr Surgery.* 1972; 6,123.
- 48- Stucker FJ. Cartilage regeneration: a clinical and experimental study. *Trans Sect Otolaryngol Am Ophthalmol.* 1977;84,785-90.
- 49- Silver FH, Glasgold AI. Cartilage wound healing: an overview. *Otolaryngol Clin North Am.* 1995;28,847-64.
- 50- Akçam T, Gerek M. Orta Çatı ve Nazal Valv Cerrahisi. İçinden: Ünlü H.(editör). *Septorinoplastiler. Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Vakfı.* 2009; 61-78.
- 51- Huizing EH, de Groot JAM, Fonksiyonel Estetik Burun Cerrahisi (Çev L Özlüoğlu) *Nobel Kitapevi* 2008;1-56.
- 52- Ballenger JJ. Burun ve paranazal sinüslerin klinik anatomi ve fizyolojisi. In:Ballenger JJand Snow JB. *Otorinolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi.* (Çev. D Senocak). İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi. 2000;15:1-18.
- 53- Gökpınar S. Septum deviasyonlu hastalarda submüköz rezeksiyon operasyonunun ses kalitesi üzerine etkisi. *Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Kliniği Uzmanlık Tezi* 2006.
- 54- Özcan M. Burun Anatomisi ve Fizyolojisi: Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Koç C. Güneş Kitapevi Ankara, 2004, pp:455-61.
- 55- Günay FB. Nazal obstrüksiyonda tanı yöntemlerinin değerlendirilmesi. T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi 1. Kulak Burun Boğaz Kliniği Uzmanlık Tezi, 2008.
- 56- Onart S. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı Ders Notları. Burun ve Paranazal Sinüslerin Anatomisi ve Fizyolojisi.
- 57- Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med.* 1999 Sep; 341 (10): 738-46.
- 58- Schreml S, Szeimies RM, Prantl L, Karrer S, Landthaler M, Babilas P. oxygen in acute and chronic wound healing. *The Britih Journal of Dermatology* 2010; 163(2): 257-68.

- 59- Lynch SE, Genco RJ, Marx RE. Tissue Engineering, Quintessence books, Illinois. 1999: 217-226.
- 60- Liu Y, Zhou Y, Feng H, MA G, NI Y. Injectable tissue engineered bone composed of human adipose derived stromal cells and platelet rich plasma, Biomaterials. 2008; 29, 3338-45
- 61- Kaushansky K, Lichtman MA, Beutlen E, Kipps TJ, Seligsohn U, Prchal JT. Williams Hematology, 8th edition, Medical, New York. 2010:41-64.
- 62- Öztürk MK, Bozkurt FY. Periodontal rejenerasyonda yeni bir yaklaşım: Trombositten zengin plazma, CÜ Diş Hek. Fak. Derg. 2005; 8:119-27.
- 63- Rendu F, Brohard-Bohn B. The platelet release reaction, granules' constituents, secretion and functions. Platelets, 2001: 261-73.
- 64- 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.
- 65- 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.
- 66- 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.
- 67- Choukroun J, Adda F, Schoeffler C, Vervelle A. Une opportunité en paro-implantologie: le PRF. Implantodontie. 2000;42:55-62.
- 68- 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.
- 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 I: technological concepts and evolution. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006; 101(3):37-44.
- 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 II:

- platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 101(3):45-50.
- 71- 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.
 - 72- Koçyiğit ID, Tunalı M, Özdemir H, Kartal Y, Süer BT. İkinci nesil trombosit konsantrasyonunun klinik uygulamaları. *Cumhuriyet Dent J.* 2012;15:279-87.
 - 73- 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.
 - 74- 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 V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006; 101(3):299-303.
 - 75- Lee JW, Kim SG, Kim JY, Lee YC, Choi JY, Dragos R, Roturu H. Restoration of a peri-implant defect by platelet-rich fibrin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012; 113(4):459-63.
 - 76- Hsu C, Chang J. Clinical implications of growth factors in flexor tendon wound healing. *J Hand Surg (Am).* 2004;29(4):551-63.
 - 77- 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.
 - 78- 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. A phase III randomized placebo-controlled Double-blind study. *Diabetes Care.* 1998;21(5):822-7.
 - 79- 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.

- 80- Steed DL. Modifying the wound healing response with exogenous growth factors. *Clin Plast Surg*. 1998;25(3):397-405.
- 81- Corral CJ, Siddiquia 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.
- 82- Eduardo A, Mikel S, Alan T. New insights into and novel applications for platelet-rich fibrin therapies. *Trend in Biotechnolgy* 2006;24(5):227-34.
- 83- Yücebaş K, Taşkın Ü, Oktay MF, Aydın S, Altınay S, Balur MB, Erdil M. The Results of Polypropylene Mesh Usage for Nasal Septal Perforation Repair: An Experimental Study. Available at: <http://www.researchposters.com/Posters/AAOHNSF/AAO2014/SP493.pdf>.
- 84- Martinez Neto EE, Lutaif Dolci JE. Nasal septal perforation closure with bacterial cellulose in rabbits. *Braz. J Otorhinolaryngol*. 2010; 76(4):442-9.
- 85- 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.
- 86- Şençimen M, Gülses A, Özkaynak Ö, Varol A, Okçu KM, Doğan N. Trombositten zengin fibrin membran kaplı otojen kemik grefti ile tek taraflı alveol yarığı onarımı. *Hacettepe Diş Hekimliği Dergisi* 2009; 37-42.
- 87- He L, Lin Y, Hu X, Zhang Y, Wu H. A comparative study of platelet rich fibrin and platelet rich plasma on the effect of proliferation and differentiation of rat osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;108: 707-13.
- 88- Chien CS, Ho HO, Liang YC, Ko PH, Sheu MT, Chen CH. Incorporation of exudates of human platelet-rich fibrin gel in biodegradable fibrin scaffolds for tissue engineering of cartilage. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2012;100(4):948-55.
- 89- Kuo TF, Lin MF, Lin YH, Lin YC, Su RJ, Lin HW, Chan WP. Implantation of platelet-rich fibrin and cartilage granules facilitates cartilage repair in the injured rabbit knee: preliminary report. *Clinics(Sao Paulo)*. 2011; 66(10):1835-8.
- 90- Yin Z, Yang X, Jiang Y, Xing L, Xu Y, Lu Y, Ding P, Ma J, Xu Y, Gui J. Platelet-rich plasma combined with agarose as a bioactive scaffold to enhance cartilage repair: An in vitro study. *J Biomater Appl*. 2013 Jul 3.

- 91- Serra CI, Soler C, Carillo JM, Sopena JJ, Redondo JJ, Cugat R. Effect of autologous platelet-rich plasma on the repair of full-thickness articular defects in rabbits. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*; 21(8):1730-6.
- 92- Verwoerd CD, Verwoerd-Verhoef HL, Meeuwis CA, Van HD. Wound healing of autologous implants in the nasal septal cartilage. *Orl J Otorhinolaryngol Relat Spec*; 53:310-4.
- 93- Haberal Cİ, Atilla P, Cakar AN, Önerci M. An animal study on cartilage healing using articular cartilage as a model. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; 265(3), 307-11.
- 94- Dohan DM, Diss A, Odin G, Doglioli P, Hippolyte MP, Charrier JB. In vitro effects of Choukroun's PRF(platelet rich fibrin) on human gingival fibroblasts, dermal prekeratinocytes, preadipocytes and maxillofacial osteoblasts in primary cultures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;108:341-52.
- 95- Dohan DM, Doglioli P, Giuseppe MP, Marco DC. Choukroun's platelet rich fibrin stimulates in vitro proliferation and differentiation of human oral bone mesenchymal stem cell in a dose-dependent way. *Arch Oral Biology* 2010;55:185-94.
- 96- Lee JW, Kim SG, Kim JY, Lee YC, Choi JY, Dragos R, Rotaru H. Restoration of a peri-implant defect by platelet-rich fibrin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 113(4):459-63.
- 97- Mazor Z, Horowitz RA, Del Corso M, Prasad HS, Rohrer DR, Dohan Ehrenfest DM. Sinus floor augmentation with simultaneous implant placement using Choukroun's platelet-rich fibrin as the sole grafting material: a radiologic and histologic study at 6 months. *J Periodontol*. 2009; 80(12): 2056-64.
- 98- Güler İ, Billur D, Aydın S, Kocatürk S. Efficacy of platelet-rich fibrin matrix on viability of diced cartilage grafts in a rabbit model. *Laryngoscope* 2015; 125:104-11.
- 99- Manafi A, Kaviani K, Moradi M, Manafi A, Manaf F. Effects of platelet-rich plasma on cartilage grafts in rabbits as an animal model. *World J Plast Surg*. 2012;1(2):91-98.
- 100- Kridel RW, Foda H, Lunde KC. Septal perforation repair with acellular human dermal allograft. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:73-8
- 101- Hughes J, Paun S. Repair of nasal septal perforations using conjugate polydioxanone plate and autologous cartilage interpositional grafts. *Otolaryn Head and Neck Surg* 2012;146(2):323-25.

- 102- Kim SW, Rhee CS. Nasal septal perforation repair: predictive factors and systematic review of the literature. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;20:58-65.
- 103- Fairbanks DN. Closure of nasal septal perforations *Arch Otolaryngol* 1980;106:509-13.
- 104- Woolford TJ, Jones NS. Repair of nasal septal perforations using local mucosal flaps and a composite cartilage grafts. *J Laryngol Otol* 2001;115(1):22-5.
- 105- 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.
- 106- Ma YX, Tao AZ, Lu C, Tian H, Dong BC. (Endoscopic repair of nasal septal perforation with acellular dermal matrix and pedicled mucoperichondrial flap). *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2011;46(6):455-8.
- 107- Schultz-Coulon HJ. Three-layer repair of nasoseptal defects. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132:213-18.
- 108- Schultz-Coulon HJ. Experiences with the bridge-flap technique for the repair of large nasal septal perforations. *Rhinology* 1994;32:25-33.