

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**NAZAL SİNEŞİ OLUŞUMUNUN ÖNLENMESİNDE MITOMİSİN-C,
5-FLOROURASİL VE HALOFUGİNONE'UN ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. AYŞE ÖZNUR AKİDİL

EKİM-2014

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KULAK BURUN BOĞAZ VE BAŞ BOYUN CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

NAZAL SİNEŞİ OLUŞUMUNUN ÖNLENMESİNDE MITOMYCİNE-C,
5-FLOROURASİL VE HALOFUGİNONE'UN ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. AYŞE ÖZNUR AKİDİL

DANIŞMAN
PROF. DR. MEHMET GÜVEN

EKİM-2014

BEYAN

Bu çalışma T.C. Kocaeli Üniversitesi Hayvan Denepleri Yerel Etik Kurulu'ndan 27.12.2011 tarihinde (proje no: 2011/42, karar no: 13/6- 2011) onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

.../.../.....

Dr. Ayşe Öznur AKİDİL

İmza

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitim sürem boyunca bilgi ve emeğini esirgemeyen tecrübe ve fikirlerinden faydalandığım, tezimin son halini almasında yardımcı olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mehmet Güven'e,

Sabır ve saygı konusunda örnek olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Mahmut Sinan Yılmaz'a, Getirdiği yeniliklerle kliniğimize, cerrahimize ve hayatımıza renk katan Sayın Yrd. Doç. Dr. Gürkan Kayabaşoğlu'na,

Uzmanlık eğitimimiz süresince bizden sahip oldukları hiçbir bilgi ve donanımı esirgemeyen, derin bir saygı ve sevgi beslediğim, klinik uzmanlarımız Sayın Op. Dr. Süleyman Cesur'a, Sayın Op. Dr. Deniz Gin Büyükarıslan'a, Sayın Op. Dr. Ümit Öztaş'a, Sayın Op. Dr. Hasan Mermer'e, Sayın Op. Dr. Deniz Demir'e, Sayın Op. Dr. Cem Karataş'a,

Asistanlık hayatım boyunca birlikte uyum içinde çalıştığımız, ismimin isimleri ile birlikte anılmasından gurur duyduğum öncelikle eş kıdemlilerim Op. Dr. Ali Fuat Varlı ve Op. Dr. Mehmet Dicle'ye, ve sonra Dr. Muhammet Yeniay'a, Dr. Recep Kaymaz'a, Dr. Özden Eraslan'a, Dr. Recep Aydın'a,

Klinikte ve ameliyathanede çalışmaktan mutluluk duyduğum, hayatımızı kolaylaştıran tüm hemşire, odyometrist, personel ve sekreter arkadaşlarıma, Sevgileri ve emekleriyle beni yetiştiren, desteklerini hep arkamda hissettiğim ailem, Seyhan ve Naile Öztunç'a,

Bu zorlu süreçte her şeye benimle birlikte göğüs geren, yıllara, yollara ve ayrılıklara karşı hep sabırlı kalan, en büyük desteğim sevgili eşim Mehmet Akidil'e,

Varlığına şükrettiğim, neşe kaynağım sevgili oğlum Musa Levent Akidil'e

Ve tez çalışmama hayatlarını ortaya koyarak destek veren 28 tavşana sonsuz teşekkürlerini sunarım.

Saygılarımla...

Dr. Ayşe Öznur AKİDİL

Ekim 2014, Sakarya

İÇİNDEKİLER

BEYAN	ii
ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	v
İNGİLİZCE ÖZET	vii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLOLAR DİZİNİ	xi
RESİMLER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	2
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 BURUN EMBRİYOLOJİSİ.....	4
2.2. BURUN ANATOMİSİ	4
2.3. BURUN HİSTOLOJİSİ	9
2.4. BURUN FİZYOLOJİSİ	9
2.5. TAVŞAN BURUN VE MAKSİLLER SİNÜS ANATOMİSİ	12
2.6. YARA İYİLEŞMESİ	16
2.7. MİTOMİSİN-C	19
2.8. 5-FLOROURASİL.....	22
2.9. HALOFUGİNONE	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	27
4. BULGULAR ve İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	32
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	41
KAYNAKLAR	55
ÖZGEÇMİŞ	66

ÖZET

Giriş ve Amaç

Endoskopik Sinüs Cerrahisi (ESC) sonrası orta konka ve lateral nazal duvar arasında oluşan adezyonlar ve septum cerrahisi sonrası orta ve alt konka ile septum arasında veya nazal kavite içinde nazal mukozalar arasında ortaya çıkan adezyonlar rinolojik girişimler sonrası en sık görülen komplikasyon ve revizyonun en sık sebepleridir. Adezyonların önlenmesinde hayvan deneylerinde güvenilirlik ve etkinliği kanıtlanmış olan Mitomisin C, insanlarda klinik kullanıma girmiştir. Her ne kadar nazal bölgede olmasa da fibrozis ve sineşi oluşumunun önlenmesinde hayvan ve insan çalışmaları bulunan iki ilaç olan 5-florourasil ve halofuginon topikal uygulama kolaylığı nedeniyle umut vaat etmektedir. Bizim amacımız tavşanlar üzerinde deneysel olarak oluşturulan sineşi modelinde Mitomisin-C, 5-florourasil ve Halofuginon'un resineşi oluşumunun önlenmesine etkilerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

28 adet beyaz Yeni Zelanda tavşanının sağ nazal kavitelerinde mukozada yapılan vertikal kesiler ile oluşturulan septum ve orta konka arasındaki sineşileri uygulamadan bir hafta sonra bistüri aracılığıyla kesilerek bu bölgeye randomize olarak 7 denekte Mitomisin-C, 7 denekte 5-florourasil, 7 denekte Halofuginon, 7 denekte ise bariyer tampon uygulandı. Bu uygulamadan 6 hafta sonra deneklerin endoskopik muayenesi sonrası sakrifiye edilerek septum ve lateral nazal duvarın sineşiyi içeren bölgesi eksize edilerek histopatolojik olarak inflamasyon tipi, inflamasyon yoğunluğu, ödem, silia kaybı, vasküler proliferasyon, fibrozis açısından değerlendirildi.

Bulgular

Makroskopik olarak deneklerin 14(51,9%)'ünde sineşi yok iken 13(48,1%)'ünde sineşi var , 17(63%)'sinde perforasyon yok iken 10(37%)'unda perforasyon var, 13(48,1%)'ünde enfeksiyon yok iken 14(51,9%)'ünde enfeksiyon var idi. Histolojik olarak ise inflamasyon tipi; deneklerin 16(59,3%)'sı hafif, 5(18,5%)'i

orta ve 6(22,2%)'sı şiddetli derecedeydi. İnflamasyon yoğunluğu; deneklerin 2(7,4%)'si yok, 12(44,4%)'si hafif, 6(22,2%)'sı orta ve 7(25,9%)'si şiddetli derecedeydi. Ödem; deneklerin 6(22,2%)'sı yok, 18(66,7%)'i hafif, 3(11,1%)'ü orta ve 7(25,9%)'si şiddetli derecedeydi. Silia Kaybı; deneklerin 7(25,9%)'si yok, 9(33,3%)'u hafif ve 11(40,7%)'i orta derecedeydi. Vasküler proliferasyon; deneklerin 3(11,1%)'ü yok, 12(44,4%)'si hafif ve 12(44,4%)'si orta derecedeydi. Fibrozis; deneklerin 19(70,4%)'u hafif ve 8(29,6%)'i orta derecedeydi.

Sonuç

Çalışmamız sonucunda sineşi oluşumunun önlenmesinde en etkin preparat halofuginon olarak değerlendirilirken, aynı zamanda örnekleminizde tek ex olan deneğin bu gruba dahil olması ve septal perforasyon, enfeksiyon ve fibrozis açısından en yüksek değerlere sahip olan preparatların bu grupta olması da akılda tutulmalıdır. Bariyer yöntem uygulanan kontrol grubu ile Mitomisin-C grubunun hem makroskopik hem mikroskopik değerleri birbirine yakın olarak değerlendirilirken, 5-florourasil grubunda diğer gruplar ile karşılaştırıldığında orta derecede etkinlik olduğu tespit edilmiştir. Biz, rinolojinin tartışmalı konularından birisi olan sineşi oluşumunda Mitomisin-C kullanımının etkinliğinin tekrar sorgulanması gerektiğini ve 5-florourasil ve halofuginon gibi antifibrotik ilaçların bu alanda kullanımının daha geniş çalışmalar ile tekrar değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Nazal sineşi, Mitomisin-C, 5-Florourasil, Halofuginon

ABSTRACT

Introduction and Purpose

Adhesive tissues that occurs between lateral nasal wall and middle turbinate after functional endoscopic sinus surgery and adhesive tissues that occur between septum and middle or inferior turbinate after septal surgery is the most frequent complication and the oftenest reason of revision surgery. To avoid this complication, clinicians started using Mitomycine-C after proving the reliability and efficiency with animal studies. Although, nasal usage is not common, 5-fluorouracil and halofuginone is used to prevent fibrosis and synechiae in animal and human studies and is promising with topical usage. We aimed to evaluate the effect of Mitomycine-C, 5-fluorouracil and halofuginone in prevention of synechiae formation on an experimental rabbit synechiae model.

Materials and Methods

After formation of synechiae between septum and middle turbinate with mucosal vertical cuts, the 28 white New Zealand rabbits' synechiae, cutted with scalpel one week later. We randomisely applied Mitomycine-C to 7 subject, 5-florouracil to 7 subject, Halofuginone to 7 subject and barrier dressing to 7 subject. After 6 weeks from the application we examined the nasal cavities endoscopically then sacrificed all subjects and excised the septum and lateral nasal wall including the synechiae area. The histopathological examination of the preparates included the type of the inflammation, intensity of the inflammation, oedema, loss of cilia, vascular proliferation and fibrosis.

Findings

Macroscopically the 14(51,9%) subject don't has synechiae and 13(48,1%) subjects has synechiae, 17(63%) subject don't has perforation and 10(37%) subject has perforation, 13(48,1%) subject don't has infection and, 14(51,9%) subject has infection. Histologically, type of inflammation was mild in 16(59,3%) subject,^{vii}

mean in 5(18,5%) subject, severe in 6(22,2%) subject. Intensity of inflammation was null in 2(7,4%) subject, mild in 12(44,4%) subject, mean in 6(22,2%) subject and severe in 7(25,9%) subject. Oedema was null in 6(22,2%) subject, mild in 18(66,7%) subject, mean in 3(11,1%) subject and severe in 7(25,9%) subject. Loss of cilia was null in 7(25,9%) subject, mild in 9(33,3%) subject and severe in 11(40,7%) subject. Vascular proliferation was null in 3(11,1%) subject, mild in 12(44,4%) subject and mean in 12(44,4%) subject. Fibrosis was mild in 19(70,4%) subject and mean in 8(29,6%) subject.

Result

Although halofuginone was the most effective agent in preventing the synechia formation in our study, it is also the most potent agent in our study with one excitus and has the highest septal perforation, infection and fibrosis values. It is challenging that barrier dressing group and Mitomycine-C group has macroscopically and histopathologically close results. We established that 5- fluorouracil has mean efficacy and adverse effects by comparison with the other groups. We offer to question the use of Mitomycine-C in one of the most challenging issues of rhinology; synechia formation. We also suggest to evaluate usage of antifibrotic drugs like 5- fluorouracil and halofuginone in this issue with larger and comprehensive studies.

Keywords: Nasal synechia, Mitomycin-C, 5-fluorouracil, Halofuginone

KISALTMALAR

5-FU	5-Florourasil
BCC	Bazal hücreli karsinom
bFGF	Basit fibroblast büyüme faktörü
cGvHD	Kronik graft versus host hastalığı
DHFU	Dihidroflorourasil
DNA	Deoksiribonükleik asit
DPD	Dihidroprimidin dehidrogenaz
EGF	Epithelyal büyüme faktörü
ESC	Endoskopik sinus cerrahisi
FDA	Gıda ve ilaç dairesi
FdUMP	Florodeoksiuridin monofosfat
FdUTP	Florodeoksiuridin trifosfat
IFN	interferon
IL	interlökin
KBB	Kulak Burun Boğaz
MMC	Mitomycine-C
MMP-2	matriks metalloproteinaz -2
PAF	Platelet aktive edici faktör

PDGF	Trombositlerden salınan büyüme faktörleri
PGE2	prostaglandin E2
RNA	Ribonükleik asit
TGF	Tümör büyüme faktörü
TGF- β	Transforme edici büyüme faktörü-beta
TNF	Tümör nekrozis faktör
TS	Timidilat sentaz
TSK-2	Tight skin sendromu
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Tavşan kafatası yandan görünüşü	13
Şekil 2: Tavşan burun yan duvarını gösteren sagittal kesit	14
Şekil 3: Mitomisin C'nin kimyasal yapısı	20
Şekil 4: Ödem Gruplara göre Box-Plot grafiği.....	35
Şekil 5: Fibrozisin Gruplara göre Box-Plot grafiği.....	36
Şekil 6: Grupların perforasyon ve enfeksiyona göre dağılım grafiği.....	38

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Deneklerin Histopatolojik derecelerinin dağılımı.....	33
Tablo 2: Gruplara göre inflamasyon tipi, inflamasyon yoğunluğu, ödem, silia kaybı, vasküler proliferasyon ve fibrozis değişkenlerine göre dağılımları.....	36
Tablo 3: Grupların sineşi, perforasyon, enfeksiyon ve ölüm değişkenlerine göre dağılımları.....	38
Tablo 4: Tüm Denekler ve Gruplara göre inflamasyon tipi, inflamasyon yoğunluğu, ödem, silia kaybı, vasküler proliferasyon ve fibrozis değişkenlerinin bir biri ile olan korelasyon sonuçları.....	40

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Tavşan maksiller sinüsü koronal kesit.....	15
Resim 2 : İlaç dozu ayarlaması için deneğin tartılması.....	27
Resim 3 : Doku eksizyonu için yapılan T insizyonunun üst bacağı yapılmış ve elvasyon yapılmış hali	29
Resim 4 : T insizyonu tamamlanarak septum ve lateral nazal duvar girişi çevre dokudan serbestleştirilmiş.....	29
Resim 5 : Septum ve lateral duvar eksize edildikten sonra.....	30
Resim 6 : Eksize edilen septum ve lateral nazal duvar dokusu.....	30

1. GİRİŞ

Endoskopik Sinüs Cerrahisi (ESC) sonrası orta konka ve lateral nazal duvar arasında oluşan adezyonlar ve septum cerrahisi sonrası orta ve alt konka ile septum arasında veya nazal kavite içinde nazal mukozalar arasında ortaya çıkan adezyonlar rinolojik girişimler sonrası en sık görülen komplikasyon ve revizyonun en sık sebepleridir.

Bu komplikasyonun önlenmesi için zaman içinde önerilen pek çok cerrahi modifikasyon, bariyer yöntem ve postoperatif ilaç arasından hiç bir tek başına uygulanan prosedür halen adezyonun en sık karşılaşılan komplikasyon olma özelliğinin önüne geçememiştir.

Aminoglikozid türevi bir antineoplastik olan Mitomisin-C (MMC) fibroblast inhibe edici etkisi nedeniyle Kulak Burun Boğaz uygulamalarında endoskopik dakriosistorinostomi, laringeal ve trakeal stenoz, koanal atrezi tedavisinde kullanılmıştır (Prasad et al, 2002, Selig et al, 2000, Rahbar et al, 2001). ESC sonrası adezyonları önlemede umut verici hayvan deneylerinin ardından uygulamaya başlanan MMC insan çalışmalarında beklenen etkinliğe ulaşamamış, bunun için değişen uygulama dozları, uygulama süreleri ve uygulama sayıları ile çok sayıda çalışmalar tekrar edilerek en etkin optimum uygulama tespit edilmeye çalışılmaktadır (Kavuzlu ve ark, 2011, Chun et al, 2006, Rahal et al, 2001).

Bir kemoterapötik ajan olan 5-florourasil (5-FU), fibroblastların proliferasyonunu, migrasyonunu ve kollajen üretimi ve kontraktilite gibi fonksiyonlarını azaltıcı etkisinin gösterilmesi üzerine öncelikle glokom cerrahisi daha sonra keloid ve hipertrofik skarların tedavisinde kullanılmış umut vaad eden sonuçları nedeniyle trakeal stenozların önlenmesinde deneysel olarak denenmiştir (Ocleston et al,1997, Fitzpatrick et al, 1999, Guven ve ark, 2012). Biz çalışmamıza daha önce baş boyun bölgesinde özellikle nazal kavite ve paranazal sinüs tümörlerinde topikal kullanımı değerlendirilerek uygun olduğu bildirilen ve hastaların hem tümörsüz 5 yıllık sağ kalımlarında artışa yol açtığı hem de rekonstrüktif cerrahiyi kolaylaştırdığı bildirilen bu antifibrotik ilacı adezyonların önlenmesinde etkinliğini değerlendirmek üzere dahil ettik (Ryan et al, 1988, Litwinn et al, 1971, Almeyda et al, 2008).

Antimalaryal ilaç olarak üretilen, fakat gastrointestinal yan etkileri nedeniyle kullanımını sınırlanan Halofuginon, bir selektif tip 1 kollajen sentez inhibitörüdür (Granot et al, 1993). Bu nedenle posterior glottik stenozların önlenmesinde denenmiş ve fibrozisi önlediği tespit edilmiştir (Yoon et al, 2008). Bunun yanında skleroderma, kronik graft versus host hastalığı tedavisinde topikal formları güvenle kullanılmıştır (Nagler et al, 1999). Biz bu etkisi ve topikal uygulanabilirliği nedeniyle halofuginon'un adezyonların önlenmesinde etkinliğini değerlendirmek istedik.

Literatürde intranazal adezyonların önlenmesinde farklı ilaçların etkinliğini değerlendiren çok sayıda çalışma mevcuttur. Biz çalışmamızda literatürdeki diğer pekçok çalışmadan farklı olarak her hangi bir sinüs müdahalesi yapmadan ve osteoneogenetik süreçleri iyileşmeye dahil etmeden sadece mukozal teması ve sonuçta meydana gelen adezyonları değerlendirmeyi amaçladık. Bizim değerlendirdiğimiz üç ajan olan MMC, 5-FU ve halofuginon ortak etki olarak antifibrotik ajan olan ilaçlardır, bizim amacımız bu üç ajanın adezyonların önlenmesinde etkinliğinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 BURUN EMBRİYOLOJİSİ

4 haftalık bir emriyoda ektodermden gelişen 2 lateral nazal çıkıntı ve mezodermden gelişen ve orta hatta yer alan bir frontonazal çıkıntı görülebilir. Nazal çıkıntılardan nazal kavite ve nazal mukoza, frontonazal çıkıntıdan da nazal septum gelişir. Gelişim ilerledikçe nazal çıkıntılardan nazal girintiler oluşur. Nazal girintiler oral kavite ve nazofarenksten bukkonazal membranla ayrılır. Bukkonazal membranın posterior kısmı zamanla kaybolarak koanaları oluşturur. Nazal oluşumların kıkırdak ve kemikleşmeleri 9-10'ncu haftalardan başlayarak gelişir.

2.2 BURUN ANATOMİSİ

Burun apeksi öne doğru uzanan ve tabanı yüz iskeletine tutunan piramide benzer bir yapıdır. Hinderer nazal piramidi dört kısma ayırmıştır : kemik piramid, kıkırdak çatı, lobül ve nazal septum.

2.2.1. Kemik Piramit

Kemik çatıyı maksillanın prosesus frontalis parçası ve bir çift nazal kemik meydana getirir. Nazal kemikler süperiorde frontal kemikle nazofrontal sütürü oluşturur.

2.2.2.Kıkırdak Kısım

Üst lateral kıkırdaklar ve kıkırdak septumun buna komşu kısımlarından oluşur. Üst lateral kıkırdaklar nazal kemiklerin altına doğru uzanır . Lateralde maksillanın frontal proses kısmı, orta hatta nazal septumun kıkırdak kısmı ve kaudalde ise alt lateral kıkırdaklarla birleşir.

2.2.3.Lobül

Burun ucu, alt lateral kıkırdaklar, burun kanatları, vestibül bölgesi ve kolumella lobülü oluşturur.

2.2.4.Septum

Kıkırdak ve kemikten oluşur ve solunum tipi müköz membranla kaplıdır. Etmoid kemiğin lamina perpendikularis parçası, vomer ve maksilla ve palatin kemiğin kretleri kemik septumu meydana getirir. Kıkırdak kısmı esas olarak kuadrangüler kartilaj oluşturur. Üst ve alt lateral kartilajlar da ön kısmın yapısına katılır.

2.2.5.Burun Kasları

M. procerus

M. nasalis

M. levator labii superioris alaeque nasi

M. depressor septi

M. dilator naris anterior ve posterior

2.2.6.Burun Boşlukları

Apertura piriformisten başlar, arkada koanalarda sonlanır. Tavanı, tabanı, septal ve lateral duvarı vardır.

2.2.6.1.Tavan

Önde nazal kemikler, frontal kemiğin nazal spin kısmı ve frontal sinus tabanı tarafından oluşur. Orta kısımda tavanı etmoid kemiğin lamina kribrosa parçası yapar. Lamina kribrosa çok incedir ve olfaktör lifler ve beraberindeki meninksler tarafından delinir. Posteriorda tavan sfenoid sinüsün ön duvarı ve sfenoid kemiğin cismi ile birlikte koanalara doğru aşağı yönelir.

2.2.6.2.Taban

Önde maksillanın prosesus palatinus kısmı ile arkada palatin kemiğin prosesus horizontalis parçası tarafından oluşturulur.

2.2.6.3.Septal duvar

Nazal septumdan oluşur.

2.2.6.4.Lateral duvar

Maksillanın nazal yüzü, alt, orta ve üst konkalar ve palatin kemiğin prosesus perpendikularis parçasının katılımı ile oluşur. Konkaların altında meatuslar yer alır. Bunlara paranazal sinüsler ve nazolakrimal kanal açılır.

Üst konka konkaların en küçüğüdür. Posterosüperiorunda sfenoid sinüsün drene olduğu sfenoetmoid reses yer alır. Üst konkanın altında yer alan üst meaya arka etmoid hücreler açılır.

Orta konkanın arka ucu palatin kemiğin lamina perpendikularis parçasının üst kısmında yer alan sfenopalatin foramene işaret eder. Buradan nazal mukozaya giden nörovasküler yapılar geçer. Orta meaya frontal ve maksiller sinüslerle ön etmoid hücreler drene olur.

Alt konka en büyük konkadır. Otonomik kontrol altında olan belirgin submukozal kavernoöz pleksusu vardır. Nazal dirence büyük katkıda bulunur. Altındaki meatus nazolakrimal kanal açılır.

2.2.7.Nazal Kavitenin Kanlanması

2.2.7.1.Burun dış kısmının kanlanması

- a. fasiyalis
- a. oftalmikanın dorsal dalı
- a. maksillarisin infraorbital dalı

2.2.7.2.Burun iç kısmının kanlanması

Esas olarak iki arterden kaynaklanır :

A.oftalmika

A.maksillaris

Oftalmik arter orbita boşluğunda anterior ve posterior etmoid arter olarak iki dala ayrılır. Bu arterler orbita medial duvarında lamina papirasea ile frontal kemiğin orbital kısmının birleştiği yerden kemiği delerek etmoid sinüslere girerler ve bu sinüslerin mukozası ile nazal kaviteyi beslerler. Posterior etmoid arter superior konka

bölgesini beslerken , anterior etmoid arter nazal mukozanın daha anterosüperiorunu besler.

A.maksillaris internanın uç dalı olan sfenopalatin arter sfenopalatin forameninden nazal kaviteye girer ve lateral duvar ve septum mukozasının posteroinferiorunu besler. A. Palatina major de septumun antroinferiorunu besler.

Septumun ön kısmında kan damarları anastomoz yaparlar ve burası epistaksislerin de sık görüldüğü bir yerdir. Buraya Kiesselbach veya Little bölgesi denir. Buraya katılan arterler;

a.etmoidalis anterior

a.etmoidalis posterior

a.palatina descendens

a.labialis superior

2.2.7.3.Venöz Drenaj

Burun dış kısmı v. dorsalis nasi ile v. oftalmika superior ve inferiora , buradan kavernoöz sinüse v. angülaris ile v.fasiyalis anteriora dökülür.

Burun iç kısmında; üst bölge v. etmoidalis anterior ve posterior ile v. oftalmikaya, buradan da sinus sagitalis süperiora, alt bölge v. sfenopalatina ile v. maksillaris internaya, buradan da v. Jugularis internaya dökülür.

Anterior bölge venleri fasiyal vene, buradan da eksternal ve internal juguler vene drene olur. Posterior bölge ise sfeneopalatin ven ile pterigoid venöz pleksusa dökülür. Pterigoid venöz pleksus ve etmoid venler dural venöz sinüs ile ilişkilidir.

2.2.7.4.Lenfatik drenaj

Eksternal burun bölgesi , septumun ön kısmı ve lateral nazal duvarın ön kısmı submandibuler ve submental lenf nodlarına drene olur. Septumun arka kısmı retrofarengeal ve anterior derin servikal lenf nodlarına , lateral nazal duvarın arka

kısmı ise lateral farengeal, retrofarengeal ve üst derin servikal lenf nodlarına drene olur.

2.2.8.Burun innervasyonu

Burun cildinin duyuşal innervasyonu n. trigeminusun n. oftalmikus ve n. Maksillaris dalları ile olur. Burun kaslarının motor innervasyonu n. fasiyalis tarafından sağlanır.

Nazal septumun büyük bir bölümünün duyuşal innervasyonu n. maksillaris tarafından sağlanır. Nazopalatin sinir kemik septumu innerve eder, septumun anterosuperioru nazosilyer sinirin anterior etmoidal dalı ile innerve olur. Anteroinferiordaki küçük bir kısım ise anterior süperior alveolar sinirle innerve olur.

Regio olfaktorik kribriform plate'in inferiorunda bulunur ve üst septum ve komşu lateral duvara doğru uzanır. Burası koku alma ile ilgili bir bölgedir ve innervasyonu n. olfaktorius ile sağlanmaktadır.

Lateral nazal duvarın duyuşal innervasyonu anterosüperiorde anterior etmoidal sinirle ve posteriorde pterigopalatin gangliondan çıkan dallar ve anterior palatin sinirle olmaktadır.

Otonomik innervasyon :

a.Sempatik lifler :

Sempatik lifler medulla spinalisin T-1 bölgesinde başlayıp 1. torasik spinal sinire katılırlar ve superior servikal ganglionda sinaps yaparlar. Postganglionik lifler, kılcal damarlarla burun ve sinüs mukozasına giderler.

b.Parasempatik lifler :

Nazal mukozanın parasempatik lifleri, beyin sapında superior salivary nükleusta başlarlar. Beyin sapından meatus akustikus internusa kadar n. intermedius olarak devam eder ve burada n. fasiyalisin motor lifleri ile birleşirler. Ganglion genikuliye kadar bu şekilde devam ettikten sonra sekretomotor lifler gangliona uğramadan n. petrosus major olarak ayrılırlar. Bu sinir pterigoid kanala girdikten sonra n. petrosus profundustan gelen sempatik liflerle birleşerek n. kanalis pterygoidei veya Vidian

siniri adını alır. Sfenopalatin ganglionda sinaps yaptıktan sonra postganglionik lifler sfenopalatin forameninden geçip lateral nazal duvara ve septuma dağılırlar.

2.3 BURUN HİSTOLOJİSİ

Nazal vestibül, ter bezleri, sebace bezler ve kıl içeren deri ile kaplıdır. Olfaktör mukoza dışında, nazal kavitenin geriye kalan kısmı silyalı, yalancı çok katlı kolumnar epitel kaplıdır. Solunum mukozası olarak adlandırılan bu mukoza yüzeyden derine doğru epitel, lamina propria, submukoza ve periosttan oluşur. Solunum mukozasında silyalı hücrelere ek olarak mukozal salgı bezleri ve goblet hücreleri bulunur. Goblet hücreleri nazal mukusun glikoproteinlerini oluşturan ekzokrin sekresyonundan sorumludur. Mukozal salgı bezleri ise mukus örtüsünün seröz kısmını salgılar.

Mukozanın damar ve sinirleri submukozada bulunur. Bu tabaka burunun farklı bölgelerinde farklı kalınlıktadır. En kalın olduğu yer alt konkadır. Burada kapasitans damarlar olan venöz sinüsoidler bulunur.

2.4 BURUN FİZYOLOJİSİ

Burunun solunum ve koku olmak üzere iki ayrı fizyolojik işlevi vardır. Nazal solunum esnasında havanın %50'si orta ve alt meadan geçer ve %5-10'u olfaktör bölgeye ulaşır.

2.4.1. Solunum Fizyolojisi

2.4.1.1 Nazal Hava Akımı ve Nazal Direnç

Solunum sistemi direncinin %50'sinden burun sorumludur. Burun alt hava yollarına hava geçişini sağlayan irregüler yapı bir organdır. Nazal kavitedeki hava akımı nazal kavitenin farklı yerlerinde, inspiryumda, ekspiryumda, istirahat halinde veya egzersiz sırasında farklı özellikler gösterir. İstirahat esnasında inspiryumda laminar bir akım söz konusudur. Ekspiryumda ise akım türbülandır. Egzersizde hava akımının türbülansı artar. Nazal hava akımında en önemli bölgelerden biri nazal pasajın en dar yeri olan nazal valv bölgesidir. Nazal hava akımı en çok bu bölgede negatif basınca neden olur ve alar kollaps ortaya çıkar.

Nazal hava akımı ve nazal direncin kontrolü mukozadaki kan damarlarının yardımı ile olur. Mukozada ve özellikle alt konkada bulunan venöz sinüzoidler otonom sinir sisteminin kontrolündedir. Sempatik sistem aktivasyonu nazal dekonjesyona, parasempatik sistem aktivasyonu ise konjesyona neden olur. Kan damarları özellikle septumda ve alt konkalarda farklılaşmıştır.

Nazal mukozadaki venöz sinüzoidler valv içermeyen, hem arteryel hem venöz kanı alan, geniş ve kıvrımlı anastomotik venlerin oluşturduğu bir kavernöz pleksustur. Bu pleksus, duvarında sadece longitudinal kas tabakası olan venler yardımıyla drene olur. Venlerin duvarlarındaki kas tabakası kasılınca, lümen tam olarak kapanmasa da, ven duvarlarının kontraksiyonu kan akımının regülasyonunda önemli rol oynar.

Burundaki kan damarları normalde sempatik vazokonstriktör tonus altındadır.

Sempatik sistemin başlıca nörotransmitteri norepinefrin olmakla beraber nöropeptit Y ve pankreatik polipeptit de görev almaktadır.

Parasempatik sistem hem glandüler sekresyondan sorumludur hem de önemli vazomotor etkisi vardır. Başlıca nörotransmitter asetilkolindir, ancak vazoaaktif intestinal polipeptit de görev yapar. Asetilkolin tüm damarlarda vazodilatasyona ve glandüler sekresyona neden olur.

2.4.1.2 Nazal Siklus

Nazal siklus nazal havayolu direncinin siklik bir şekilde ve fizyolojik olarak değişmesidir. Sağlıklı kişilerin % 70-80'inde nazal siklus bulunmaktadır. Nazal siklusun süresi 2-6 saat arasında değişmektedir. Bu sürede burunun bir tarafında konjesyon, diğer tarafında dekonjesyon olur. Nazal siklusta burunun total havayolu direnci değişmez ve dolayısıyla burunda anatomik bir bozukluk yoksa siklus hissedilmez. Nazal septum deviasyonu gibi bir anatomik bozuklukta ise konjesyon deviasyonla aynı tarafta olduğunda siklik burun tıkanıklığı hissedilebilir.

İnsanın sağına veya soluna yatması siklusu ortadan kaldırır. Bu durumda altta kalan tarafta konjesyon, üstte dekonjesyon olur.

Hiperkapni ve hipoksi sempatik sistem aktivasyonu yoluyla dekonjesyona ve nazal direncin azalmasına neden olur. Egzersiz esnasında da ventilasyon artar ve nazal dekonjesyon ortaya çıkar.

Rinosinüzit ve allerjik rinit gibi burunda inflamasyon yapan hastalıklar, hormonlar, hamilelik, korku ve seksüel aktivasyon nazal siklusta değişikliklere neden olur.

Nazal havayolunun değerlendirilmesinde kullanılan başlıca teknikler rinomanometre ve akustik rinometredir. Rinomanometre ile nazal kavitede akım oluşturmak için gerekli olan basınç ölçülür. Akustik rinometre ile ise nazal kaviteye ses dalgaları gönderilip bunların yansıması analiz edilir. Bu şekilde burundaki kesitsel alanlar hesaplanabilir.

2.4.1.3 Solunan Havanın Isıtılması ve Nemlendirilmesi

Dış ortamın ısısı bulunulan yere göre -50 ile $+50^{\circ}$ C arasında değişebilir. Burun bu havayı $31-37^{\circ}$ C arasına getirebilir. Bu ısıtma ısının konveksiyon yoluyla nazal konkalardan solunan havaya iletilmesi ile olur. Konkaların kanlanması başlıca sfenopalatin arterle olduğundan, kanlanma arkadan öne doğru olmaktadır. Solunan havanın önden arkaya doğru hareket etmesi ve kan akımıyla hava akımının ters yönlerde olması, ısı transferinin daha etkin bir şekilde olmasını sağlar. Burun aynı zamanda vücut sıcaklığı arttığında termoregülatör sistemin bir parçası olarak çalışır. Vücut sıcaklığı arttığında burun hava akımının artması bu görüşü destekler.

Solunan havanın ısıtılmasının yanısıra, aynı zamanda nemlendirilmesi de söz konusudur. Havanın nemlendirilmesi için seröz bezlerin ürettiği sekresyon, ekspiryum havasındaki su buharı ve nazolakrimal kanaldan buruna gelen sekresyon kullanılır. Solunan havadaki nem oranı hava nazofarenkse ulaştığında %100'e çıkabilmektedir.

2.4.1.4 Solunan Havanın Temizlenmesi ve Alt Solunum Yollarının Korunması

Solunan havanın temizlenmesi iki aşamada gerçekleşir. Birinci aşamada havadaki büyük partiküller, nazal vestibüldeki kıllar ve nazal valv tarafından tutulur. İkinci aşamada ise daha küçük partiküller burundaki mukus tabakasına yapışırlar. Bu aşamada hava akımının türbülant olması havayla temas eden mukoza yüzeyini artırır

ve partiküllerin mukusa yapışma ihtimalini de arttırmış olur. Partikül çapı 3µm'den büyük olan partiküller burunun ön kısmında, çapı 0.5µm-3µm arasında olan partiküller nazal mukus tarafından tutulabilir.

0.5µm'den küçük olanlar ise alt hava yollarına geçebilir.

Nazal mukus iki tabakadan oluşur. Dış tabaka daha visköz ve kalın bir tabakadır, ve jel tabakası olarak da adlandırılır. Sol tabakası olarak adlandırılan alttaki tabaka ise daha ince ve jel tabakasına göre daha seröz bir yapıdadır. Mukozadaki silyalar sol tabaka içindedir fakat uçları jel tabakası ile temas halindedir. Silya hareketleriyle jel tabakası ve içindeki partiküller nazofarenkse doğru itilirler. Buna mukosilyer klirens denir. Mukosilyer klirens paranazal sinüslerin de temizlenmesini sağlar. Nazal mukosilyer klirens sakkarin testi ile ölçülebilir.

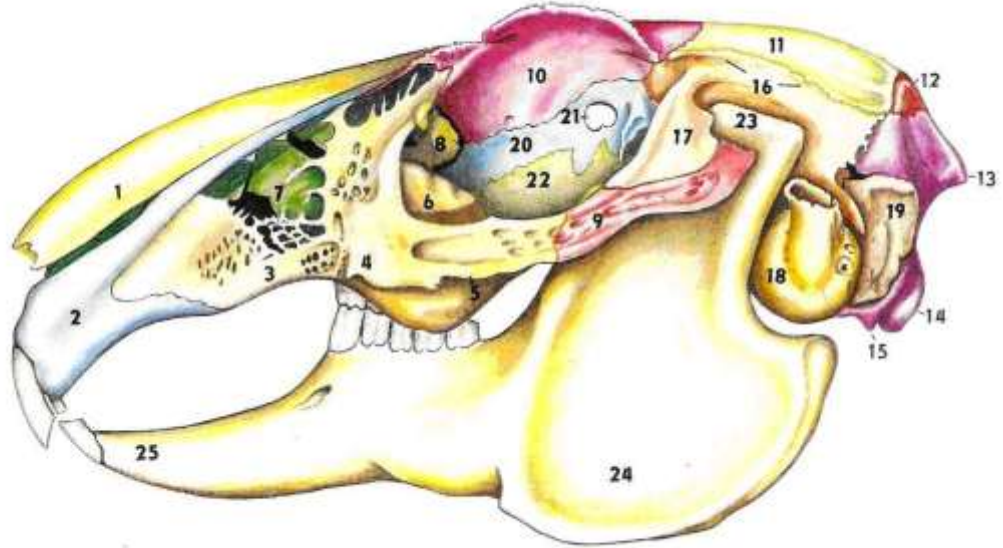
Normal kişilerde 11-12 dakika civarındadır.

Nazal mukusun seröz kısmını seröz bezler, müköz kısmını ise goblet hücreleri üretir. Seröz salgı burunun esas salgısını oluşturur ve içinde bulunan başlıca madde glikoproteinlerdir. Glikoproteinler goblet hücreleri tarafından üretilirler ve mukusun visköz ve elastik olmasını sağlarlar. Mukus içinde ayrıca antikorlar, nörotransmitterler, immünglobulinler ve lökositler de bulunmaktadır. Dolayısıyla mukus mekanik temizliğin yanısıra enfeksiyonlara karşı korunmada da immünolojik bir görev üstlenir.

2.5 Tavşan Burun ve Maksiller Sinüs Anatomisi

Tavşan burnu maksilla, premaksilla, çift yapılı çatı kemikleri ve nazal kaviteyi oluşturan nazal kemiklerden oluşmuştur. Nazal kavite önde burun delikleriyle dışarıya, arkada koanalar aracılığıyla kafa tabanı ön yüzeyi ile ilişkidir. Nazal kavite kemik ve kartilaj yapıdan oluşan septum ile ikiye ayrılır. Etmoid kemiğin perpendiküler yüzeyi, nazal kemiğin küçük vertikal yüzeyi ile devamlılık gösterir. Septal kartilaj ventral kısmı, vomerin dorsal kısmı ile birleşir. Önde nazal septum vomerin ventral kısmı ile sınırlıdır Her iki nazal kemik birleşerek nazal kavitenin çatısını meydana getirir ve apertura piriformisin dorsal sınırını oluşturur. Nazal

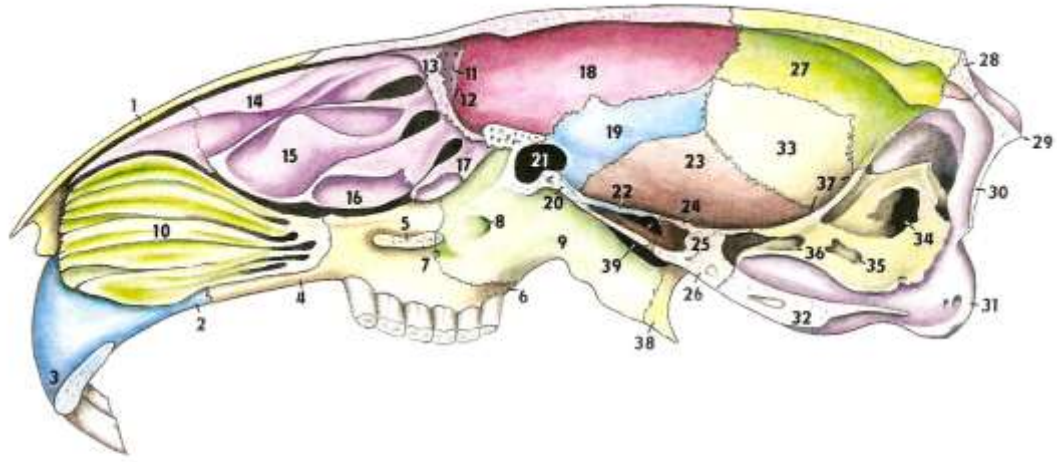
kemikler arkada frontal kemik ile eklem yapar. Tavşan yüz kemiklerinin en büyüğü maksilladır ve karşı tarafın maksillası ile birleşerek üst çenenin ana kısmını, palatin kemik ile birleşerek sert damağı oluşturur. Premaksilla ise üst çenenin ön kısmını oluşturur. Premaksillanın frontal proçesi hafif kabarık ve dar kenarlı olup arkada nazal kemiğin lateral yüzeyi boyunca uzanıp frontal kemiğin premaksiller proçesi ile artikülasyon yapar (Ertaş A. 1995, Çelik D.,2006) (Şekil 1).



- | | | |
|---|---|--|
| 1 <i>os nasale</i> – nasal bone | 11 <i>os parietale (calvaria)</i> – parietal bone (calvaria) | 19 <i>processus mastoideus</i> – mastoid process |
| 2 <i>os incisivum</i> – incisive bone | 12 <i>os interparietale</i> – interparietal bone | 20 <i>ala ossis presphenoidalis</i> – wing of presphenoid bone |
| 3–6 <i>maxilla</i> – maxilla | 13–15 <i>os occipitale</i> – occipital bone | 21 <i>foramen opticus</i> – optic foramen |
| 3 <i>corpus</i> – body | 13 <i>protuberantia occipitalis externa</i> – external occipital protuberance | 22 <i>lamina perpendicularis ossis palatini</i> – perpendicular plate of palatine bone |
| 4 <i>tuber faciale</i> – facial tuber | 14 <i>condylus occipitalis</i> – occipital condyle | 23–25 <i>mandibula</i> – mandible |
| 5 <i>crista facialis</i> – facial crest | 15 <i>processus paracondylaris (jugularis)</i> – paracondylar (jugular) process | 23 <i>processus condylaris</i> – condylar process |
| 6 <i>tuber alveolare (bulla alveolaria)</i> – alveolar tuber (alveolar bulla) | 16–19 <i>os temporale</i> – temporal bone | 24 <i>fossa masseterica</i> – masseteric fossa |
| 7 <i>concha nasalis ventralis</i> – ventral nasal concha | 16 <i>linea temporalis</i> – temporal line | 25 <i>pars incisiva corporis mandibulae</i> – incisive part of mandibular body |
| 8 <i>os lacrimale</i> – lacrimal bone | 17 <i>processus zygomaticus partis squamosae</i> – zygomatic process of squamous part | |
| 9 <i>os zygomaticum</i> – zygomatic bone | 18 <i>bulla tympanica</i> – tympanic bulla | |
| 10 <i>pars orbitalis ossis frontalis</i> – orbital part of frontal bone | | |

Şekil 1 Tavşan kafatası yandan görünüşü (Popesko et al,1992)

Tavşan burnu da insanda olduğu gibi burun lateral duvarında konkalara ve insan sinüslerine benzer sinüslere sahiptir. Tavşan lateral nazal duvarında 4 adet konka bulunmaktadır: Concha nasalis ventralis, concha nasalis media, concha nasalis dorsalis ve endoturbinalia (Moreno et al, 1992) (Şekil 2).

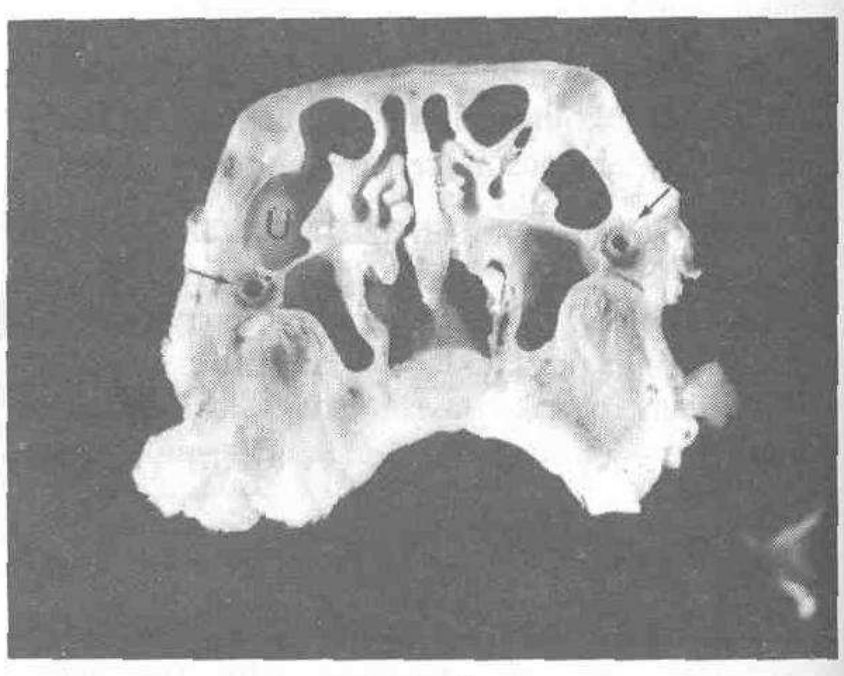


- | | | |
|--|---|---|
| 1 <i>os nasale</i> – nasal bone | 14 <i>os conchae nasalis dorsalis</i> – bone of dorsal nasal concha | 29–32 <i>os occipitale</i> – occipital bone |
| 2 <i>corpus ossis incisivi</i> – body of incisive bone | 15 <i>os conchae nasalis mediae</i> – bone of middle nasal concha | 29 <i>protuberantia occipitalis externa</i> – external occipital protuberance |
| 3 <i>processus alveolaris</i> – alveolar process | 16 <i>endoturbinale tertium</i> – third endoturbinale | 30 <i>squama occipitalis</i> – occipital squama |
| 4–6 <i>maxilla</i> – maxilla | 17 <i>endoturbinale quartum</i> – fourth endoturbinale | 31 <i>condylus occipitalis</i> – occipital condyle |
| 4 <i>corpus</i> – body | 18 <i>os frontale</i> – frontal bone | 32 <i>pars basilaris</i> – basilar part |
| 5 <i>processus palatinus</i> – palatine process | 19–22 <i>os presphenoidale</i> – presphenoid bone | 33–37 <i>os temporale</i> – temporal bone |
| 6 <i>tuber</i> – tuber | 19 <i>ala</i> – wing | 33 <i>pars squamosa</i> – squamous part |
| 7–9 <i>os palatinum</i> – palatine bone | 20 <i>corpus</i> – body | 34 <i>fossa cerebellaris (fossa subarcuata)</i> – cerebellar fossa |
| 7 <i>foramen palatinum majus</i> – larger palatine foramen | 21 <i>canalis opticus</i> – optic canal | 35 <i>porus acusticus internus</i> – internal acoustic orifice |
| 8 <i>foramen sphenopalatinum</i> – sphenopalatine foramen | 22 <i>processus clinoides rostralis</i> – rostral clinoid process | 36 <i>canalis n. trigemini</i> – canal of trigeminal nerve |
| 9 <i>lamina perpendicularis</i> – perpendicular plate | 23–26 <i>os basisphenoidale</i> – basisphenoid bone | 37 <i>tentorium cerebelli osseum</i> – bony cerebellar tent |
| 10 <i>conchae nasalis ventralis</i> – ventral nasal concha | 23 <i>ala</i> – wing | 38 <i>os pterygoideum</i> – pterygoid bone |
| 11–17 <i>os ethmoidale</i> – ethmoid bone | 24 <i>processus clinoides caudalis</i> – caudal clinoid process | 39 <i>fissura orbitalis</i> – orbital fissure |
| 11 <i>lamina cribrosa</i> – cribrate plate | 25 <i>dorsum sellae</i> – dorsal saddle | |
| 12 <i>foramen ethmoidale</i> – ethmoid bone | 26 <i>corpus</i> – body | |
| 13 <i>lamina perpendicularis (lamina mediana) ossis ethmoidalis</i> – perpendicular plate (median plate) of ethmoid bone | 27 <i>os parietale</i> – parietal bone | |
| | 28 <i>os interparietale</i> – interparietal bone | |

Şekil 2 Tavşan burun yan duvarını gösteren sagittal kesit (Popesko et al,1992)

Konka nasalis ventralis ve konka nasalis media'ya maksilloturbinal, konka nasalis dorsalis ve endoturbinalia'ya ethmo-turbinal konka da denilmektedir (Benninger et al 2003). Konkaların yapısı, tavşan lateral nazal duvarının anatomisini insanlardan farklı hale getirmektedir. Her biri tek parça olan insan konkalarına karşılık, tavşanda konkalar girintili çıkıntılı sahalardan oluşur. Aynı zamanda ethmo-turbinal konkanın, koku fonksiyonunda önemli rol oynadığı da bilinmektedir(Benninger et al 2003).

Maksiller sinüs boşluğu da insanlardan farklı olarak iki kompartmana ayrılmıştır. Bu iki kompartmanı ayıran septa içinde nazolakrimal kanal bulunmaktadır. İki kompartman, ostium yakınlarında birbirleriyle ilişkilidir (Resim 1).



Resim 1. Tavşan maksiller sinüsü koronal kesit U: üst kompartman, Ok:nazolakrimal kanal (Köybaşıoğlu et al 1997)

Tavşan maksiller sinüs ostiumu insanlarda olduğu gibi dar ve karışık yollar aracılığıyla burun ile ilişkidir. Tavşan maksiller sinüsü ethmo-turbinal konkanın arkasındaki dar ve karışık sahaya açılır. Bu özelliği ile de insan maksiller sinüsüne benzer. Frontal ve sfenoid sinüs tavşanlarda gelişmemiştir. Belirgin bir etmoid sinüse de raslanmamıştır. Bazı farklılıklara rağmen tavşan maksiller sinüsü, anatomik

açından sinüs hastalıklarının araştırmalarında uygun bir model olarak kullanılabilir (Köybaşıoğlu et al 1997)

2.6. Yara iyileşmesi

2.6.1. Yara iyileşmesinin Mekanizması

Yara iyileşmesi mekanizmasına göre 3 gruba ayrılır

2.6.1.1. Primer iyileşme

Kesilmiş olan temiz bir yaranın, cerrahi olarak kapatılması ve komplikasyonsuz iyileşmesidir. Birincil yara iyileşmesi ya da primer kapama da denir. Yaranın kapatılması ve yara dudaklarının tam olarak karşı karşıya gelmesi ile onarım süreci baslar. Yarada tüm tabaka yaklaştırılır ve arada kalan sınırlı bosluk fibrin ile dolar. Fibrinöz yapışma yaklaşık 24 saat alır ve 48. saate gelindiğinde epitel hücreleri altta oluşan skar dokusunu örter. Bu 48 saatlik dönem içerisinde yeni bağ dokusu olusumu görülmemektedir. Mikroskopisinde yara ve dikiş materyali hattı boyunca dermis içine dogru epitelial ilerleme olduğu görülür (Kirsner et al, 1993, Carlson et al, 1997)

2.6.1.2. Sekonder iyileşme

Açık yaralarda, granülasyon dokusu oluşması, retraksiyon ve yüzeyin epitelizasyonu ile karakterizedir. Yaralanmadan, 4–5 gün sonra yara yeri fibroblastlarca istila edilir. Başlangıçta bu açık yara, pıhtı ve eksuda ile doldurulur, oluşan bu kabuk, yara yüzeyini örterek derindeki dokuların nemli tutulmasını sağlar. Nemli bölgelerde kollajenolizis ve hasarlı dokuların fagositik lökositlerce sindirilmesi olayı gerçeklesir. Özel olarak diferansiye olmuş, aktin ve myosin içeren fibroblastlar (myofibroblastlar) “yara kontraksiyonu” adı verilen iyileşme sürecine yardım ederler. Sırasıyla kollajen tip1 ve tip 3 oluşur ve bunların arasında çapraz bağlanmalar gelişerek, skarın temel formu ortaya çıkar. Epitel yara kenarlarından harekete geçerek bu dokunun üzerini örter. İlerleyen dönemde skardaki kollajen matür hale geçer, tip 1 kollajen kaybolur, skar incelir, damarlar hacim ve sayıca azalarak hiperemik ve damardan zengin skar dokusu sınırlanır (Kirsner et al, 1993)

Sekonder iyileşme süreci daha uzun süre alır (30–40 gün) ve büyük skarlar oluşabilir. Enfekte yaraların çoğu ve yanıklar bu şekilde iyileşir.

2.6.1.3. Gecikmiş Primer iyileşme

4–5 gün açık bırakılarak drene edilen bir yaranın primer olarak kapanmasıdır (Kirsner et al, 1993)

2.6.2. Yara İyileşmesinin Evreleri

Yara iyileşme süreci üç farklı faza ayrılır.

2.6.2.1. Hemostaz ve İnflamasyon (Yangı)

Yangı, travma ve yabancı cisimlerle doku harabiyetine karşı vücudun oluşturduğu, yara iyileşmesi için gerekli immun bir yanıttır. Vasküler permeabilite, dolaşımdan yara ortamına hücrelerin kemotaksisi, sitokin ve büyüme faktörlerinin lokal salınımı, migratör hücrelerin aktivasyonu ile karakterizedir (Regan et al, 1994). Travmaya organizmanın fiziksel cevabı, travmanın tipi ve kaynağına bakılmaksızın yangı ile başlar. Yangı aşamasının da, yangısal hücre erken migrasyon dönemi ve yangısal hücre proliferasyon dönemi olmak üzere iki fazı vardır. Bu cevabın erken dönemde en önemli elemanı kan damarlarıdır.

Vazokonstrüksiyon ve hemostazı takiben plazma ve doku kaynaklı yangı medyatörleri ile lokal vazodilatasyon ve vasküler permeabilitede artma meydana gelir Yangı medyatörlerinden doku imidazol dipeptidleri, stres periyodunda histamine dönüşür. Histamin, arteriol, kapiller ve venüllerde albumin, globülin ve fibrinojen geçirgenliğini artırır. Kapiller sistemde histamine nazaran 200 defa daha etkin rol oynayan serotonin ise hepatik ve pulmoner endotel hücrelerden açığa çıkarak trombositler ve mast hücreleri tarafından depolanır, travmada serbestleştirilir. Histamin ve serotonin aynı zamanda ortamdaki norepinefrini parçalayarak vazodilatasyonda etkin rol oynarlar.

Nötrofiller, yaraya ilk göç eden hücrelerdir. Hücrelerin yara ortamına kemotaksisinden sonra fonksiyonel aktivasyonları başlar. Bu durum bütün hücreler için geçerlidir. Makrofaj ve lenfositler kritik roller oynarken özellikle bakteriyel

kontaminasyon yok ise nötrofiller gerekli degildir. Çünkü bu hücrelerin rolü fagositozdur ve antimikrobiyal savunma makrofajlarca da yapılabilmektedir (Thornton et al, 1997).

Makrofajların aktivasyonu yara iyileşmesi açısından temel oluşturur ve matriks sentezi ve anjiogenez açısından bu durum önemlidir. Makrofaj aktivasyonu sitokinlerin salınımına yol açar ve bunlar da fibroplazi ve anjiogenezisi düzenler. Aktive makrofajlar ayrıca lenfositler ve trombositler gibi diğer hücreleri de sitokinler yolu ile aktive ederler (Regan et al, 1994, Thornton et al, 1997). Böylece çok çeşitli faktörler salınmaya baslar. Bunlar arasında trombositlerden salınan büyüme faktörleri (PDGF), tumor growth factor (TGF), epithelial growth factor (EGF), tumor necrosis factor (TNF), interlökin (IL)-1, IL6, fibronektin, b-fibroblast growth factor (FGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), interferon (IFN), kollajenaz, arginaz, prostaglandin E2 (PGE2) bulunmaktadır (Regan et al, 1994, Thornton et al, 1997).

Hemostaz, yangı oluşumunu izler. Lokal olarak oluşan fibrin pıhtısı nötrofil, monosit, fibroblast ve endotelial hücreler için bir tutamak teşkil eder. Yetersiz pıhtı oluşumu, bozulmuş yara iyileşmesi ile beraberdir. Bu durum ya azalmış kemotaksis ya da hücrelerin iltihaplı alana azalmış adezyonu sebebiyle olur (Thornton et al, 1997).

Trombositlerin damar endoteline yapışması, bir membran enzimi olan fosfolipaz A2'yi aktive ederek hücreler arası araşidonik asitin serbest bırakılmasına yol açar. Burada meydana gelen endoperoksitler, prostaglandin G2 ve H2 biyolojik olarak daha aktif olan tromboksan A2, prostaglandin D2, E2, F2 alfa ve prostasikline çevrilir. Yangıda özellikle prostaglandin E1 ve E2 konsantrasyonu artar. Tromboksan A2 ve prostasiklinin stabil yıkım ürünlerinden 6 oxo-prostaglandin F1 alfa yangının ana belirtilerinin oluşmasında önemlidir. Prostaglandin E2 monositlerin, prostaglandin E2 ile birlikte tromboksan B2 ise polimorf nükleer lökositlerin kemotaksisinde önemli rol oynarlar. Ayrıca prostaglandin F2-alfa DNA ve hyalüronik asitsentezini stimüle eder (Engin A, 1996).

2.6.2.2 Proliferatif Faz

Yarada granülasyon dokusu oluşumu ile karakterizedir. Bu fazda fibroblastlar ve endotel hücreleri esas hücrelerdir. Fibroblastlar, çevre dokulardan yara bölgesine doğru göç ederler. Endotel hücreler ise yaranın kenarındaki sağlam venüllerden proliferere olur ve anjiogenez yolu ile yeni kapillerler oluşturlar. Özellikle trombositlerden ve aktive makrofajlardan salınan büyüme faktörleri ve sitokinler bu hücre tiplerinin proliferasyonundan sorumludurlar (Regan et al, 1994).

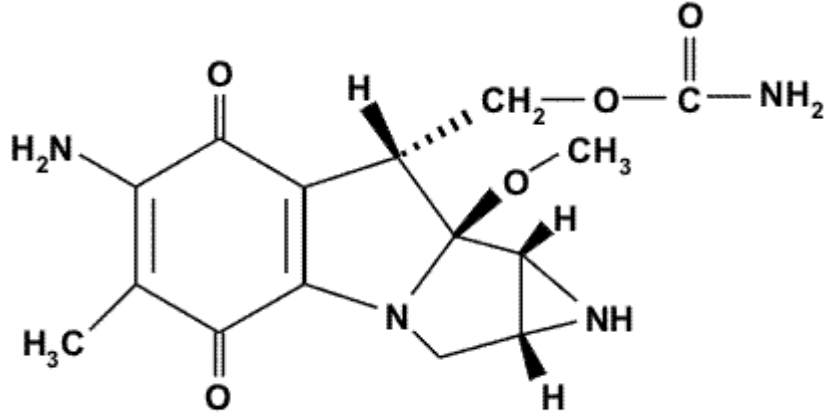
Prolifere olan fibroblastlar 4–6. günden itibaren kollagen üretmeye başlarlar. Kollagen yapım ve yıkımı denge halindedir. Daha sonra ayrıntılı olarak yapısının açıklanacağı gibi, üçlü helix formunda bir molekül olan kollajen oluştuktan sonra intramoleküler bağlarla stabilize olur, dayanıklı bir yapı kazanır ve doku yaşlandıkça kollagen bağlar daha stabil hale geçer.

2.6.2.3. Maturasyon ve Remodelling Fazı

Bu fazın esas özelliği yarada kollajen depolanmasıdır. Klinik açıdan bakıldığında bu durum yara iyileşmesinin en önemli fazıdır. Çünkü matriks depolanmasının oranı, kalitesi ve toplam miktarı skar dokusunun dayanıklılığını belirler. Zayıf kollajen depolanmasının sonucu olarak pek çok iyileşme bozukluğu, klinik olarak belirgin hale gelebilir (Regan et al, 1994, Thornton et al, 1997)

2.7 MITOMİSİN C

Mitomisin C (MMC) aminoglikozid türevi bir antibiyotiktir (Kayaalp O., 2000) MMC ilk kez Hata tarafından 1956 yılında “*Streptomyces caespitosus*” tan izole edilmiştir. Günümüzde antineoplastik ilaç olarak kullanılmaktadır. İlk zamanlarda antimikrobiyal ve tümör büyümesini engelleyici etkisinden dolayı kullanılmasına rağmen son zamanlarda özellikle fibroblastları inhibe edici etkisinden faydalanılmaktadır (Miyamura et al, 1976, Crooke et al, 1976). MMC, 334 dalton molekuler ağırlığıyla mor- mavi kristaller şeklindedir ve su ve organik sıvılarda rahatlıkla çözünür (Şekil 3).



Şekil 3 Mitomisin C'nin kimyasal yapısı

Hücre içinde indirgendikten sonra etkinlik kazanır. DNA'yı çapraz bağlayarak alkiler ve onun sentezini bozar. Etkisi döneme özgü olmamakla beraber geç G 1 ve erken S dönemlerinde en fazladır. Mide bağırsak kanalından absorbe edilmez. Karaciğerde hızlı bir şekilde metabolize edilir (Eliashar et al 1999). Fibroblast ve epitelyal hücre replikasyonunu önler; DNA kopyalanmasını durdurur. (Oboshi et al, 1967, Bradner et al, 2001, Crooke et al, 1976, Verweij et al, 1990). Jampel ve ark.'nın MMC'nin insan Tenon kapsülü kültürü üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada transforming growth faktör (TGF)-beta ve basic fibroblast growth faktör (bFGF)'ün anlamlı derecede arttığı, TGF- β , bFGF ve epidermal growth faktör reseptörlerinin azaldığı, tip 1 kollojen ve fibronectin üretiminin azaldığı ve hücre migrasyonunun azaldığı görülmüştür. İntravenöz olarak oral kavite, özefagus, pankreas, mide, seminom ve epitelyal tümör tedavisinde kullanılır. Mesane tümörlerinde topikal olarak kullanılır (Miyamura et al, 1967, Oboshi et al, 1967). Ayrıca migrasyonu ve kollagen üretimini engellediği; konjonktival, episkleral damarlarda vazokonstrüksiyona yol açtığı ve yara iyileşmesini etkilediği bildirilmiştir (Megevand et al, 1995).

0,4 mg/ml MMC'nin fibroblast kültüründe antiproliferatif etki gösterdiği; daha yüksek dozlarda ise hücre ölümü yaptığı gösterilmiştir. Sadece 5 dakika topikal MMC uygulanımı 36 saat süreyle hücre proliferasyonunu etkilemektedir (Khaw et al, 1993).

Gray ve ark. sıçan yara modelinde topikal MMC nin fibrozisi ve yara bütünlüğünü azalttığını göstermişlerdir. Yine başka bir sıçan modelinde cilt yarasında 3 hafta sonunda MMC uygulanan tarafta iyileşmenin geciktiği ancak 12 hafta sonunda iki taraf arasında farkın olmadığı gösterilmiştir (Ribeiro et al, 2004).

MMC ile ilgili yayınlar özellikle 1980'lerin sonu; 1990'ların başından itibaren sıklık kazanmıştır. Son yıllarda oftalmoloji ile KBB'de özellikle topikal etkisinden faydalanılmaya ve araştırılmaya başlanmıştır. Oftalmolojide glokom cerrahisinde trabekulotominin kapanmasını önlemek amacıyla kullanılmıştır (Megevand et al, 1995). Topikal MMC uygulamasının Dakriyosistorinostomi (DSR) operasyonlarında başarı oranlarını arttırdığı gösterilmiştir (Shu et al 2000). %0.02 lik MMC göz damlaları anoftalmik soket pyojenik granülomlarda 15 günlük periyotta günde 4 kez kullanılmış ve etkili bulunmuştur. Ayrıca herhangi bir yan etki bildirilmemiştir (Santos et al, 2006). Ayrıca topikal MMC kullanımı ile keloidlerin tedavisinde %80-90 başarı sağlanmıştır (Bailey et al, 2007, Charles et al, 2006).

KBB'de ise endoskopik dakriyosistorinostomi, laryngeal ve trakeal stenoz, koanal atrezi tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (Prasad et al, 2002, Selig et al, 2000, Rahbar et al, 2001). 1999'da Yazawa ve ark. MMC'yi Meniere hastalığında, endolenfatik sac cerrahisinde adezyonları önlemek amacıyla kullanmışlardır.

Ostium stenozu ve adezyonlar endoskopik sinüs cerrahisinde revizyona en sık neden olan faktörlerdir (Ramadan et al, 1999, Chambers et al, 1997). Bunları önlemek için topikal MMC hem hayvan deneylerinde hem de klinik deneylerde kullanılmıştır.

MMC 'nin 50 mg total dozun üstünde intravenöz kullanımda, nefrotoksisite, meduller aplazi ve enjeksiyon alanında subkutanöz dokularda nekroz gibi ciddi yan etkiler mevcuttur (Kayaalp O, 2000, Miyamura et al, 1967, Oboshi et al, 1967). Porter ve ark. intradermal MMC uyguladıkları 16 kutanöz yaradan 14'ünde (%88) nekroz oluştuğunu bildirmişlerdir. Oftalmoloji literatüründe glokom tekrarı, korneal ülser, perforasyon, katarakt, skleral kalsifikasyon, endoftalmitis gibi komplikasyonlar belirtilmektedir. Ama bu komplikasyonlar MMC'yi düzenli olarak kullanan hastalarda görülmektedir. Literatürde tek sefer topikal MMC kullananlarda komplikasyon rapor edilmemiştir (Kao et al, 1997).

2.8. 5-FLOROURASİL

5-FU, insanlarda kullanımını en geniş ölçüde çalışılmış antiproliferatif ilaçtır. Bununla birlikte bu ilacın birçok yan etkiye sahip olması ve ilacın gerçek klinik etkinliği hakkında şüpheler bulunması, klinikte kullanım girişimlerini sınırlandırmıştır. Bir antimetabolit olan florourasil, floridli primidindir yani bir pirimidin analogudur ve geri dönüşsüz olarak timidilat sentetaz enzim inhibisyonu ile DNA sentezini inhibe eder. 5-FU'nun etkisi, döneme özgüdür ve özellikle de S fazında etkilidir. Molekülün maksimum etkinliği, istirahatteki hücrelerden çok hızlı proliferasyon yapan hücreler üzerinde görülmektedir.

5-FU, yapısının C-5 pozisyonunda hidrojen yerine bir florin atomu içeren, bir urasil analogudur. İlk kez, Duchinsky ve Heidelberger tarafından sentezlenmiştir (Duchinsky et al, 1957). 5-FU, urasilin hücre içine transport yollarını kullanarak, rahatça hücre içine girer. Hücre içinde aktif metabolitlerine dönüştürülür. Bunlar:

florodeoksiuridin monofosfat (FdUMP), florodeoksiuridin trifosfat (FdUTP) ve florouridin trifosfattır (FUTP). Bu aktif metabolitler, timidilat sentaz (TS) aktivitesine RNA sentezini bozarlar. 5-FU, hücre içinde dihidroprimidin dehidrogenaz (DPD) tarafından dihidroflorourasil'e (DHFU) dönüştürülerek inaktif edilir. Bu işlem, özellikle karaciğerde meydana gelir

Kemoterapide, özellikle kolorektal kanserlerin tedavisinde kullanılan 5-FU'nun hem DNA hem de RNA sentezine etkisi olduğu bilinmektedir. Bu etkilerini hem timidilat sentaz enzimini inhibe ederek, hem de DNA ve RNA yapısıyla birleşim fonksiyonlarını bozarak yerine getirirler.

Timidilat sentaz, metil vericisi olarak 5,10-methylenetetrahydrofolate'ı (CH₂THF) kullanarak dUMP'nin dTMP'ye metilasyonunu katalizleyen bir enzimdir.

5-FU'nun metaboliti olan FdUMP, bu enzim üzerindeki nükleotid bağlayıcı kısma stabil bir şekilde bağlanarak, normal substratı olan dUMP'nin enzime bağlanması engeller. Bu, dTMP sentezinin engellenmesine neden olur. dTMP sentezinin engellenmesi, ileri aşamada dTTP sentezinin engellenmesine neden olur. Bu, diğer deoksiniükleotidlerin (dATP, dGTP, dCTP) miktarında bir artışa yol açar.

Deoksinükleotid havuzunun dengesindeki bozulma (özellikle dATP/dDTP oranının bozulması) DNA sentez ve onarımını bozarak, DNA üzerinde ölümcül bir hasara yol açar. TS inhibisyonu aynı zamanda dUTP miktarındaki artmayı da beraberinde getirir. Hem dUTP, hem de bir 5-FU metaboliti olan FdUTP, DNA ile yanlış biçimde birleşerek DNA hasarına yol açar (Longley et al,2003). 5-FU'nun etki mekanizmalarından biri de RNA üretim ve fonksiyonunun bozulmasıdır. 5-FU'nun bir metaboliti olan FUTP, RNA ile birleşerek, normal RNA fonksiyonunun bozulmasına yol açar.

5-FU'nun, fibroblastlar üzerinde proliferasyon azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir ve glokom cerrahisi sonrası skar oluşumunu ve buna bağlı rekürrensiengellemek için kullanılmıştır (Khaw et al, 1992). Diğer çalışmalarda, 5-FU'nun etkisini sadece fibroblast proliferasyonunu engelleyerek değil, aynı zamanda migrasyon, büyüme faktörlerinin, kollajen ve fibronektin proteinlerinin üretimi gibi fibroblast fonksiyonlarını inhibe ederek de ortaya koyduğu gösterilmiştir (Ocleston et al, 2007). Bulstrode ve arkadaşları 2005 yılında Dupuytren hastalarından ve normal bireylerden alınan fibroblast hücre kültürleri üzerinde yürüttüğü bir çalışmada, 5-FU'nun kollajen sentezini selektif olarak inhibe edebildiğine dair bulgulara rastlamıştır. Kollajen sentezindeki bu azalışa, diğer nonkollajenez proteinlerin üretiminde azalma eşlik etmemiş ve 5-FU'ya maruz kalan fibroblast hücre kültürleriyle, 5-FU ile tedavi edilmemiş hücre kültürleri arasında fibroblast hücre sayıları arasında bir farklılığa rastlanmamıştır.

2.9 HALOFUGİNON

Dichroa Febrifuga bitkisinin, antimalaryal özellikleri nedeniyle geleneksel Çin tıbbında yaklaşık iki bin yıl öncesine dayanan bir kullanım öyküsü mevcuttur. Febrifugine, bu bitkiden elde edilen etkin maddedir ve kimyasal yapısı nedeniyle quinazoline türevi olarak tanımlanmıştır (Jiang et al, 2005). Halofuginon [7-bromo-6-chloro-3-(3-hydroxy-2-piperidine)-2-oxopropyl-4(3H)-quinazoline], üzerine yapılan hayvan çalışmalarda P.Lophurae ve P. Cynomolgi'ye karşı, kinine kıyasla daha etkili bulunmuş ancak gastrointestinal sisteme ait yan etkileri nedeniyle yeterince klinik kullanım alanı bulamamıştır (Koepfli et al, 1947, 1950). Ancak

yaklaşık yirmi yıldır veteriner hekimlikte kümes hayvanlarında koksidiyoz enfeksiyonlardan korunma amacıyla antikoksidiyal ajan olarak kullanılmaktadır.

Granot 1993 yılında Halofuginon'un kuş, sıçan ve insan fibroblastlarında kollajen $\alpha 1$ gen ekspresyonunu ve tip I kollajen sentezini inhibe ettiğini ancak tip II ve Tip III kollajen sentezine etkisi olmadığını keşfederek ilgiyi tekrar üzerine çekmiştir . Sonraki çalışmalarda, Halofuginon'un hayvan modellerinde skleroderma ve kronik graft versus host hastalığındaki (cGvHD) güçlü fibrozis engelleyici etkisi gösterilmiştir (Pines et al, 1998, 2003).

Halofuginon'un aynı zamanda vasküler düz kas hücrelerinde ve mezengial hücrelerde ekstrasellüler matriks sentez ve depolanmasını da inhibe ettiği gösterilmiştir (Nagler et al, 1997). Buna ek olarak, matriks metalloproteinaz 2'nin (MMP-2) üretimini ve anjiogenezi baskıladığı bulunmuştur (Elkin et al, 1999, Abramovitch et al, 2004).

Pines ve arkadaşları 1998'te, Halofuginon'un topikal uygulandığında esas olarak fibroblastları etkilediğini ve keratinositlere etkisinin çok az olduğunu göstermiştir.

Halofuginon'un tip I kollajen sentezini baskılayıcı etkisini nasıl gösterdiği henüz tam olarak anlaşılamamıştır. McGaha, skleroderma benzeri semptomlar gösteren fibrilin-1 gen mutasyonuna sahip TSK+ (tight skin syndrome) sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmada, Halofuginon'u intraperitoneal olarak denekler üzerinde denemiş, sonuçta TSK+ sıçanların ciltlerinde fibrozisin azaldığı saptamıştır (McGaha et al, 2002).

Fibrozisteki bu azalma hidroksprolin seviyelerinde ve kollajen tip I mRNA üreten hücrelerde azalma ile bağlantılı bulunmuştur. Tip I mRNA sentezinin azalması, DNA üzerinde $\alpha 2$ promotor aktivitesindeki azalmayla beraberdir. Aynı çalışmada bu etkinin, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve ekstrasellüler matriks sentezi gibi çok sayıda hücre aktivitesini düzenlemekle görevli büyüme faktörlerinden biri olan TGF $\beta 1$ 'in sinyal transdüksiyonunun Halofuginon tarafından engellenmesiyle orta çıktığı bildirilmiştir. Bu engelleme, TGF- $\beta 1$ 'e bağlı Smad-3 aktivasyonunun Halofuginon tarafından inhibisyonuyla oluşmaktadır (McGaha et al, 2002).

McGaha, daha sonra yaptığı bir çalışmada, Halofuginon'un aynı zamanda kollajen gen transkripsiyonunda rol oynayan AP-1 kompleksinin bir komponenti olan c-jun'un fosforilasyonunu arttırarak hem TGF- β 1'e bağlı kollajen promotor aktivitesini azalttığını ve hem de Smad-3 aktivitesini engellediğini göstermiştir (McGaha et al, 2002).

Halofuginon'un Tip I kollajen sentezi üzerindeki inhibe edici etkisi, fibrozisin temel patolojiyi oluşturduğu çeşitli hayvan modelleri üzerinde araştırılmasına yol ağmıştır. Bu hayvan modelleri; TSK+ ve cGvHD fareleri, abdominal, uterin ve uretral adhezyon yaratılan sıçanları, bleomycin'e bağlı pulmoner fibrozis oluşturulan sıçanları, thioacetamide ve dimethylnitrosamine'e bağlı sıçanda oluşturulan sirozu içerir (McGaha et al, 2002, Pines et al, 1997).

Bu alışmalarda Halofuginon, oral ve intraperitoneal uygulamanın yanında topikal olarak da kullanılmıştır. Pines, TSK+ sıçanlarda Halofuginon'un % 0.03'lük kremini topikal olarak uygulamış ve Halofuginon'u intraperitoneal olarak uyguladığı kontrol grubuyla karşılaştırmıştır (Pines et al, 2001). Sonuçta, Halofuginon'un topikal uygulanmasının, sistemik uygulamaya benzer şekilde α 1(I) gen ekspresyonunu inhibe edebildiğini ve cilt kalınlığını azalttığını göstermiştir. Bu çalışmada topikal Halofuginon'un hücre proliferasyonuna etkisi de incelenmiş ve Halofuginon'un dermiste bulunan ve tip I kollajen sentezleyen fibroblastların proliferasyonunu azalttığı, buna karşılık epidermiste kollajen sentezi yapmayan keratinositlere etkisinin olmadığı görülmüştür. Buradan yola çıkarak, Halofuginon'un hücre proliferasyonuna etkisinin, kollajen sentezi inhibisyonuna sekonder olduğu düşünülmüştür. Diğer alışmalar da bu savı destekler tarzdadır. Yapılan bir çalışmada, Halofuginon'un damar hasarına bağlı intimal hiperplazi üzerine etkisi incelenmiş, düz kas hücrelerinde proliferasyon inhibisyonu görülürken, endotelial hücrelerde anlamlı değişiklik olmamıştır (Nagler et al, 1992). Diğer bir çalışmada, kobaylara subkutanöz olarak implante edilen C6 glioma hücrelerinin proliferasyonu Halofuginon tarafından başarı ile inhibe edilmiş, ancak kültür ortamında kollajen üretmeyen C6 glioma hücrelerinin proliferasyonuna etkisi olmamıştır (Abramovitch et al, 1999). Başka bir çalışmada, sirotik karaciğerde, Halofuginon'un etkisi, kollajen üreten esas hücreler olan stellate hücrelerin proliferasyonu üzerine olmuştur (Bruck

et al, 2001). Halofuginon'un esas olarak Tip I kollajen üreten hücrelerin proliferasyonuna etkili olduğunu gösteren başka bir kanıtta, Tip I kollajen sentezinin bozuk olduğu Muv-13 sıçanlarda fibroblastların Halofuginon'a karşı daha az hassas olmasıdır (Pines et al, 2001).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Biz çalışmamızda tavşanlar üzerinde deneysel olarak oluşturulan sineşi modeli üzerinde MMC, Halofuginone, 5-FU'in etkisini görmeyi amaçladık.

Yirmi sekiz adet beyaz, cinsiyet ve yaş ayrımı gözetilmeyen (27 dişi, 1 erkek, 6 ay- 1 yaş arası, ortalama yaş 7,5 ay) yeni zelandalı tavşanı 35 mg/kg ketamin- 3.5 mg/kg Xylazine intraperitoneal uygulaması ile sedatize edildi. Deneklerin ağırlığı 2500-3500 (ortalama 3000) gram arasında değişmekteydi (Resim 2).



Resim 2 : İlaç dozu ayarlaması için deneğin tartılması

Bütün deneklere Lidokain HCl, adrenalin, Oksimetazolin HCL ile hazırlanmış tampon uygulaması ile dekonjesyon ve analjezi sağlandıktan sonra var olabilecek konjenital malformasyon, enfeksiyonlar açısından endoskopik olarak muayene edildi. Her iki nazal kaviterin salim olduğu görüldü. Daha sonra sağ nazal kavitede 15 numara bistüri ile septuma ve lateral nazal duvara vertikal kesiler yapıldı. Septumdan

tam kat, lateral nazal duvarda ise mukozayı içerecek şekilde geçilerek yaklaştırma sütürü atıldı.

İşlemden bir hafta sonra denekler aynı ilaçların kilogramlarına uygun doz uygulaması ile sedatize edildi. Atılan sütür alındıktan sonra bütün denekler endoskopik olarak muayene edildi. Bütün deneklerde sineşi oluşmuştu, fakat 12 (%42) denekte aynı zamanda değişen boyutlarda septal perforasyon olduğu gözlemlendi (Resim 7). Bütün deneklere endoskopik olarak 15 numara bistüri ile sineşi açılması yapıldı.

MMC 10 mg flakon (Mitomycine- C Kyowa, ONKO ilaç firması) 10 cc serum fizyolojik ile sulandırılarak 1cc içinde 1mg MMC elde edildi. Randomize belirlenen yedi deneğin sağ nazal kavitesine MMC emdirilmiş merosel yerleştirilerek 5 dakika bekletildi. Merosel tampon alındıktan sonra başka işlem uygulanmadan tekrar kafesine konuldu.

Flakonunda 495,59 g/mol Halofuginone hidrobromide (Vetranal, Sigma Aldrich, Deneysel medikal) içeren materyal kullanım talimatına uygun olarak 5 cc serum fizyolojik ile hazırlandı. Randomize belirlenen yedi deneğin sağ nazal kavitesine sineşi açılmasını takiben 0.5 cc halofuginone emdirilmiş merosel tampon yerleştirilerek 5 dakika boyunca uygulama yapıldı. Merosel tamponun çıkarılmasını takiben denek kafesine yerleştirildi.

Kullanıma hazır olarak temin edilen 5 mililitresinde 250 mg 5-FU (5-florouracil, Sigma Aldrich, Deneysel medikal) içeren flakondan hazırlanan merosel tamponlar 7 deneğin sineşi açılan sağ nazal kavitesine beş dakika boyunca uygulandı. Tamponların çıkarılmasını takiben denek kafesine yerleştirildi.

Kontrol grubu olarak randomize belirlenen yedi deneğe ise sineşi açılmasından sonra bariyer tampon olarak beş dakika merosel tampon uygulanarak serum fizyolojik uygulandı.

Postoperatif dönemde enfeksiyon kontrolü amacıyla her bir deneğe 10 mg/kg olacak şekilde intramusküler sefazoline sodyum (Sefazol 1 mg kg flakon, Mustafa Nevzat) uygulandı.

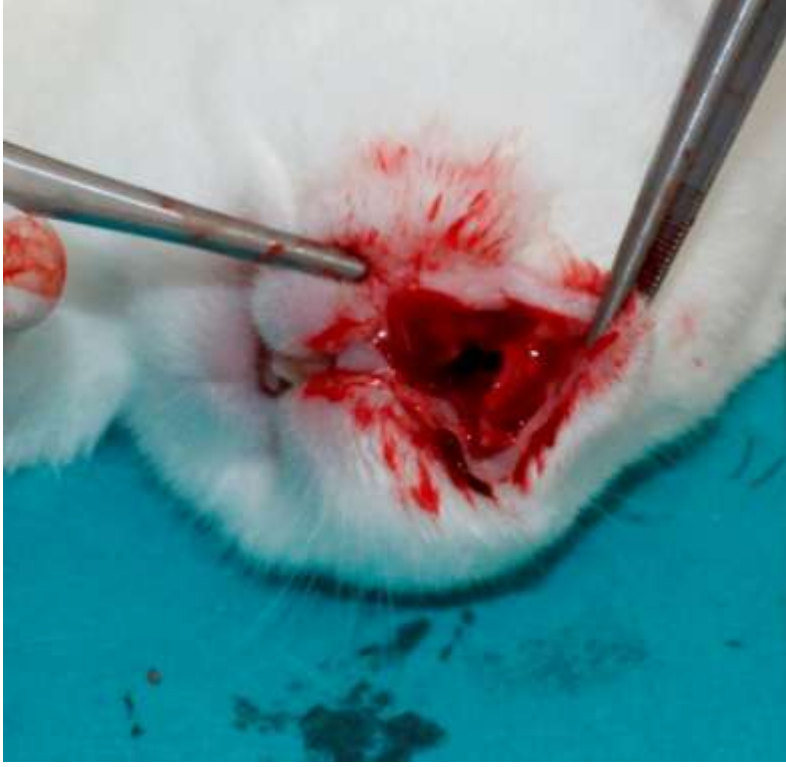
Bu uygulamalardan altı hafta sonra denekler sedatizan ajanların ağırlıklarına göre uygun olan dozun iki katının uygulanması ile elde edilen derin anestezi altında ve analjezik-dekonjestan etkili tampon uygulaması sonrası endoskopik muayene edildi. Histopatolojik inceleme için septumun tamamı ve lateral nazal duvarda konka dahil olacak şekilde sağ nazal kavite penset ve makas ile eksize edildi. (Resim 3-4-5) Histopatolojik materyaller patoloji tarafından değerlendirilmek üzere %10 çözünürlüklü formole konuldu (Resim 6-7). Denekler inhaler yüksek doz eter uygulaması ile sakrifiye edildi.



Resim 3 : Doku eksizyonu için yapılan T insizyonunun üst bacağı yapılmış ve elevasyon yapılmış hali



Resim 4 : T insizyonu tamamlanarak septum ve lateral nazal duvar girişi çevre dokudan serbestleştirilmiş



Resim 5 : septum ve lateral duvar eksize edildikten sonra



Resim 6 : Eksize edilen septum ve lateral nazal duvar dokusu



Resim 7 : Doku örneğinde septal perforasyon görünümü

4. BULGULAR ve İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22 programı kullanıldı. Veriler Ordinal ve kategorik ölçekte olduklarından analizlerde nonparametrik testler kullanılmıştır. Bağımsız çoklu grupların bir biriyle karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis H Testi Monte Carlo simülasyon tekniği sonuçları ile kullanılmış olup Post Hoc analizler için (nonparametrik posthoc test (Miller(1966)) kullanıldı.

Değişkenlerin bir biriyle olan korelasyonlarını incelemek için ise Spearman's rho testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square testi Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edilmiştir.

Kantitatif veriler tablolarda medyan Range(Maximum-Minimum) değerleri şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler ise n(sayı) ve yüzdelerle(%) ifade edilmiştir. Veriler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.

Örneklem grubumuzdan sineşi açılması ve randomize ilaç uygulaması yapılan deneklerden halofuginone grubuna mensup olan bir erkek denek ex oldu. Sabah kontrolü sırasında kafesinde ölü olarak bulunan denek bir gün önce kafesteki diğer denekle sırtında ve yüzünde derin yaralar oluşacak şekilde kavga etmişti, bu nedenle kafesi ayrılarak pansuman yapılan ve antibiyoterapi uygulanan denek bir gün sonra ex oldu (%14). Dolayısıyla deneğin travma etkisiyle mi halofuginone etkisiyle mi öldüğü ayırımı yapılamadı. Bu nedenle istatistik değerlendirmelerinden bu denek çıkarıldı.

Çalışmaya alınan 27 denekten elde edilen preparatlar inflamasyon tipi, inflamasyon yoğunluğu, ödem, silia kaybı, vasküler proliferasyon, fibrozis değişkenlerine göre değerlendirildi. Sonuçların histopatolojik değerlendirmesinde 0 hiç olmasını, 1 hafif derecede olmasını, 2 orta derecede olmasını, 3 şiddetli olmasını ifade edecek şekilde derecelendirme yapıldı (Tablo 1).

Histopatolojik dereceler incelendiğinde; inflamasyon tipi; deneklerin 16(59,3%)'sı hafif, 5(18,5%)'i orta ve 6(22,2%)'sı şiddetli derecedeydi. inflamasyon yoğunluğu;

deneklerin 2(7,4%)'si yok, 12(44,4%)'si hafif, 6(22,2%)'sı orta ve 7(25,9%)'si şiddetli derecedeydi. Ödem; deneklerin 6(22,2%)'sı yok, 18(66,7%)'i hafif, 3(11,1%)'ü orta ve 7(25,9%)'si şiddetli derecedeydi. Silia Kaybı; deneklerin 7(25,9%)'si yok, 9(33,3%)'u hafif ve 11(40,7%)'i orta derecedeydi. Vasküler proliferasyon; deneklerin 3(11,1%)'ü yok, 12(44,4%)'si hafif ve 12(44,4%)'si orta derecedeydi. Fibrozis; deneklerin 19(70,4%)'u hafif ve 8(29,6%)'i orta derecedeydi.

Deneklerin 14(51,9%)'ünde sineşi yok iken 13(48,1%)'ünde sineşi var , 17(63%)'sinde perforasyon yok iken 10(37%)'unda perforasyon var, 13(48,1%)'ünde enfeksiyon yok iken 14(51,9%)'ünde enfeksiyon var ve 27(96,5%)'sı sağ iken 1(3,5%)'i ex oldu.

Tablo 1: Deneklerin Histopatolojik derecelerinin dağılımı

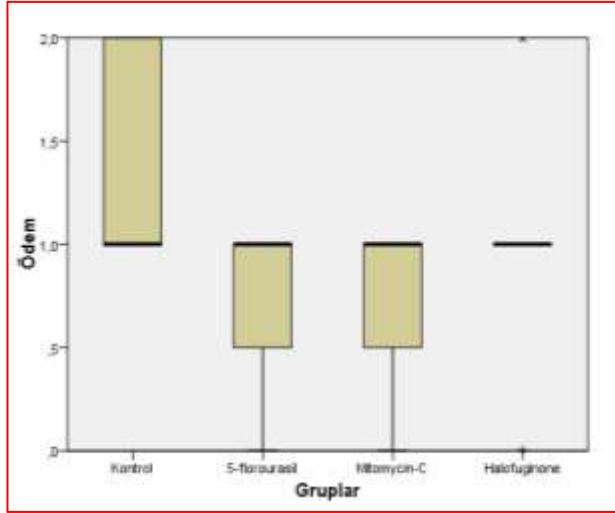
		n(%)
İnflamasyon Tipi	Yok / Hafif / Orta	0(0%) / 16(59,3%) / 5(18,5%) / 6(22,2%)
	/ Şiddetli	
İnflamasyon Yoğunluğu	Yok / Hafif / Orta	2(7,4%) / 12(44,4%) / 6(22,2%) / 7(25,9%)
	/ Şiddetli	
Ödem	Yok / Hafif / Orta	6(22,2%) / 18(66,7%) / 3(11,1%) / 0(0%)
	/ Şiddetli	
Silia Kaybı	Yok / Hafif / Orta	7(25,9%) / 9(33,3%) / 11(40,7%) / 0(0%)
	/ Şiddetli	
Vasküler Proliferasyon	Yok / Hafif / Orta	3(11,1%) / 12(44,4%) / 12(44,4%) / 0(0%)
	/ Şiddetli	
Fibrozis	Yok / Hafif / Orta	0(0%) / 19(70,4%) / 8(29,6%) / 0(0%)
	/ Şiddetli	
Sineşi	Yok / Var	14(51,9%) / 13(48,1%)
Perforasyon	Yok / Var	17(63%) / 10(37%)
Enfeksiyon	Yok / Var	13(48,1%) / 14(51,9%)
Ölüm	Yok / Var	26(96,3%) / 1(3,7%)

Gruplara göre inflamasyon tipi, inflamasyon yoğunluğu, ödem, silia kaybı, vasküler proliferasyon ve fibrozis değişkenlerine göre dağılımları değerlendirildi (Tablo 2).

İnflamasyon tipi değişkeni açısından kontrol grubunda olan deneklerin medyanı 2(3-1), 5-FU grubunda olan deneklerin medyanı 1(3-1) , MMC grubunda olan deneklerin medyanı 1(3-1) ve halofuginone grubunda olan deneklerin medyanı 1(3-1) olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu($P>0,05$). Histopatolojik değerlendirmede inflamasyon açısından istatistiki olarak anlamlı fark olmamasına rağmen bizim endoskopik değerlendirmemizde halofuginone grubundaki deneklerin hepsinde (6/6, %100) pürülan sekresyon mevcuttu. Buna karşılık tekrar sineşi oluşma oranı 2/6 (%33) ile diğer gruplar içinde en düşük orandı, ek olarak fibrozis ele alındığında ise 4/6 (%66) ile en yüksek fibrozis oluşumu yine bu grupta tespit edilmişti.

İnflamasyon yoğunluğunun kontrol grubunda olan deneklerin medyanı 3(3-1), 5-FU grubunda olan deneklerin medyanı 1(3-0), MMC grubunda olan deneklerin medyanı 2(3-1) ve halofuginone grubunda olan deneklerin medyanı 1(3-1) olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu($P>0,05$).

Ödem değişkeninin kontrol grubunda olan deneklerin medyanı 1(2-1), 5-FU grubunda olan deneklerin medyanı 1(1-0), MMC grubunda olan deneklerin medyanı 1(1-0) ve halofuginone grubunda olan deneklerin medyanı 1(1-0) olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0,05$). Alt grup analizleri değerlendirildiğinde Kontrol grubu nun medyan değeri diğer grupların medyanların dan büyük olmasına rağmen sadece 5-FUve MMC gruparı ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı(P değerleri sırasıyla 0,025 - 0,025).



Şekil 4: Ödem Gruplara göre Box-Plot grafiği

Silia kaybı değişkeninin kontrol grubunda olan deneklerin medyanı 2(2-0), 5-FU grubunda olan deneklerin medyanı 0(2-0), MMC grubunda olan deneklerin medyanı 2(2-1) ve halofuginone grubunda olan deneklerin medyanı 1(2-0) olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu($P>0,05$).

Vasküler proliferasyon değişkeninin kontrol grubunda olan deneklerin medyanı 2(2-1), 5-FU grubunda olan deneklerin medyanı 1(2-0), MMC grubunda olan deneklerin medyanı 1(2-1) ve halofuginone grubunda olan deneklerin medyanı 1(2-0) olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu($P>0,05$).

Fibrozis değişkeninin kontrol grubunda olan deneklerin medyanı 1,5(2-1), 5-FU grubunda olan deneklerin medyanı 1(2-1), MMC grubunda olan deneklerin medyanı 1(1-1) ve halofuginone grubunda olan deneklerin medyanı 2(2-1) olup istatistiksel olarak anlamlıydı($P=0,042$). Alt grup analizleri değerlendirildiğinde halofuginone grubu nun medyan değeri diğer grupların medyanların dan büyük olmasına rağmen sadece MMC ve kontrol grupları ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (P değerleri sırasıyla 0,010 - 0,043). Bu veri ile daha önceki paragrafta değerlendirilen bir diğer değişken olan silya kaybının korele olması beklenmekteydi fakat fibrozis açısından halofuginone grubunun medyanı en yüksek olmasına rağmen, silia kaybı olan deneklerin medyanı halofuginone grubunda 1(2-0) olarak değerlendirilmiş ve istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır.



Şekil 5: Fibrozisin Gruplara göre Box-Plot grafiği

Tablo 2: Gruplara göre inflamasyon tipi, inflamasyon yoğunluğu, ödem, silia kaybı, vasküler proliferasyon ve fibrozis değişkenlerine göre dağılımları

	Gruplar				P Değeri
	Kontrol	5-FU	MMC	Halofuginone	
İnflamasyon Tipi*	2(3-1)	1(3-1)	1(3-1)	1(3-1)	0,068
İnflamasyon Yoğunluğu*	3(3-1)	1(3-0)	2(3-1)	1(3-1)	0,052
Ödem*	1,5(2-1)	1(1-0)	1(1-0)	1(1-0)	0,042
	P(K-F)=0,025 P(K-M)=0,025 P(K-H)=0,124 P(F-M)=1 P(F-H)=0,876 P(M-H)=0,876				
Silia Kaybı*	2(2-0)	0(2-0)	2(2-1)	1(2-0)	0,156
Vasküler Proliferasyon*	2(2-1)	1(2-0)	1(2-1)	1(2-0)	0,239
Fibrozis*	1(2-1)	1(2-1)	1(1-1)	2(2-1)	0,044
	P(K-F)=0,251 P(K-M)=0,566 P(K-H)=0,043 P(F-M)=0,085 P(F-H)=0,358 P(M-H)=0,010				

Kruskal Wallis Test(Monte Carlo) Post Hoc Test: nonparametrik posthoc test (Miller(1966)) *Medyan±IQR(Inter Quartile Range)

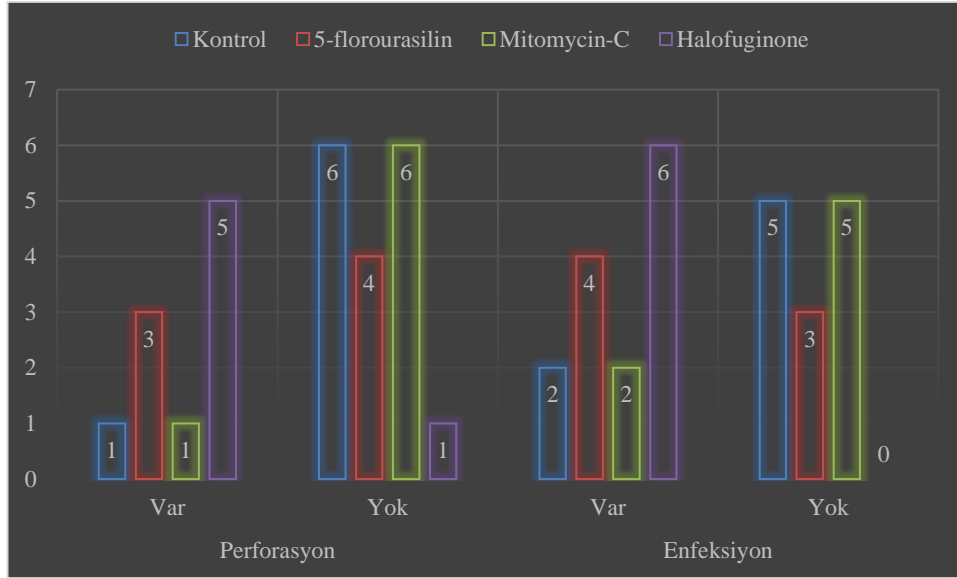
Çalışmaya alınan 27 deneğin yedinci haftanın sonunda endoskopik muayeneleri yapılarak sineşi oluşumu, pürülan sekresyon varlığı ve perforasyon değişkenleri açısından değerlendirildi (Tablo 3).

Sineşi olan deneklerin 4(57,1%)'ü kontrol grubunda, 3(42,9%)'ü 5-FU grubunda, 4(57,1%)'ü MMC grubunda ve 2(33,3%)'si halofuginone grubunda gözlenirken sineşi olmayan deneklerin 3(42,9%)'ü kontrol grubunda, 4(57,1%)'ü 5-FU grubunda, 3(42,9%)'ü MMC grubunda ve 4(66,7%)'ü halofuginone grubunda olup bu dağılımlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0,05$). Her ne kadar istatistiki olarak anlamlı olarak değerlendirilmese de kontrol grubu ve MMC grubunun eşit derecede sineşi oranına sahip olmasını (dört-57,1% değeri ile) biz sineşi oluşumunun önlenmesinde akla gelen bir ilaç olan MMC açısından göz önünde bulundurulması gereken bir oran olduğunu düşünmekteyiz. Sineşi oluşumu açısından değerlendirildiğinde 2(33,3%) oranı ile bizim örneklemimizde en belirgin sineşiyi önleme etkisini sahip olan ajan beklenenin aksine halofuginone'dur.

Perforasyon olan deneklerin 1(14,3%)'i kontrol grubunda, 3(42,9%)'ü 5-FU grubunda, 1(14,3%)'i MMC grubunda ve 5(83,3%)'i halofuginone grubunda gözlenirken perforasyon olmayan deneklerin 6(85,7%)'si kontrol grubunda, 4(57,1%)'ü 5-FU grubunda, 6(85,7%)'si MMC grubunda ve 1(16,7%)'i halofuginone grubunda olup bu dağılımlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0,05$). Kontrol ve MMC grubunda perforasyon olma oranı daha az görülürken, 5-FU ve halofuginone grubunda perforasyon olma oranı daha yüksek idi.

Enfeksiyon olan deneklerin 2(28,6%)'si kontrol grubunda, 4(57,1%)'ü 5-FU grubunda, 2(28,6%)'si MMC grubunda ve 6(100%)'si halofuginone grubunda gözlenirken enfeksiyon olmayan deneklerin 5(71,4%)'i kontrol grubunda, 3(42,9%)'ü 5-FU grubunda, 5(71,4%)'i MMC grubunda ve 0(0%)'i halofuginone grubunda olup bu dağılımlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P<0,05$). Kontrol ve MMC grubunda enfeksiyon olma oranı daha az görülürken, 5-FU ve halofuginone grubunda enfeksiyon olma oranı daha yüksek idi. Bu sonuç, bir önceki paragrafta ele alınan değişken olan perforasyon oluşumu ile birlikte değerlendirildiğinde özellikle halofuginone olmak üzere halofuginone ve 5-FU'nun enfeksiyon ve perforasyon oluşumunda daha potent etki gösterdikleri görülebilir. Bu

nedenle her ne kadar sineşi oranı 2/6 (33,3%) ile en düşük ise de, halofuginone uygulanırken dikkatli olunması gereken bir ajandır.



Şekil 6: Grupların perforasyon ve enfeksiyona göre dağılım grafiği

Tablo 3: Grupların sineşi, perforasyon, enfeksiyon ve ölüm değişkenlerine göre dağılımları

		Gruplar				P değeri
		Kontrol	5-FU	MMC	Halofuginone	
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	
Sineşi	Var	4(57,1%)	3(42,9%)	4(57,1%)	2(33,3%)	0,873
	Yok	3(42,9%)	4(57,1%)	3(42,9%)	4(66,7%)	
Perforasyon	Var	1(14,3%)	3(42,9%)	1(14,3%)	5(83,3%)	0,027*
	Yok	6(85,7%)	4(57,1%)	6(85,7%)	1(16,7%)	
Enfeksiyon	Var	2(28,6%)	4(57,1%)	2(28,6%)	6(100%)	0,037*
	Yok	5(71,4%)	3(42,9%)	5(71,4%)	0(0%)	
Ölüm	Var	0(0%)	0(0%)	1(14,3%)	0(0%)	-
	Yok	7(100%)	7(100%)	6(85,7%)	6(100%)	

Pearson Chi-Square Test(Bootstrap:Monte Carlo) *: istatistiki olarak anlamlı

Tüm Denekler ve Gruplara göre inflamasyon tipi, inflamasyon yoğunluğu, ödem, silia kaybı, vasküler proliferasyon ve fibrozis değişkenlerinin bir biri ile olan korelasyon sonuçları değerlendirildi (Tablo 4). Tabloda sadece anlamlı sonuçlara yer verildi.

Kontrol grubunda, inflamasyon tipi ile inflamasyon yoğunluğu arasında pozitif yönlü yüksek derecede ($r=0,839$) anlamlı bir korelasyon ($p<0,05$), inflamasyon tipi ile silia kaybı arasında pozitif yönlü yüksek derecede ($r=0,839$) anlamlı bir korelasyon ($p<0,05$), inflamasyon yoğunluğu ile vasküler proliferasyon arasında pozitif yönlü yüksek derecede ($r=0,794$) anlamlı bir korelasyon ($p<0,05$) ve silia kaybı ile vasküler proliferasyon arasında pozitif yönlü yüksek derecede ($r=0,794$) anlamlı bir korelasyon ($p<0,05$) saptandı.

5-FU grubunda, inflamasyon tipi ile inflamasyon yoğunluğu korelasyon sonuçları değerlendirildi. İnflamasyon tipi ile inflamasyon yoğunluğu arasında pozitif yönlü yüksek derecede ($r=0,840$) anlamlı bir korelasyon ($p<0,05$) saptandı.

Tüm hastalar incelendiğinde inflamasyon tipi, inflamasyon yoğunluğu, silia kaybı, vasküler proliferasyon ve fibrozis değişkenlerinin bir biri ile korelasyon sonuçları değerlendirildi.

İnflamasyon tipi ile inflamasyon yoğunluğu arasında pozitif yönlü yüksek derecede ($r=0,893$) anlamlı bir korelasyon ($p<0,001$), inflamasyon tipi ile silia kaybı arasında pozitif yönlü orta derecede ($r=0,486$) anlamlı bir korelasyon ($p<0,05$), inflamasyon tipi ile vasküler proliferasyon arasında pozitif yönlü yüksek derecede ($r=0,511$) anlamlı bir korelasyon ($p<0,05$), inflamasyon yoğunluğu ile silia kaybı arasında pozitif yönlü yüksek derecede ($r=0,595$) anlamlı bir korelasyon ($p<0,05$), inflamasyon yoğunluğu ile vasküler proliferasyon arasında pozitif yönlü yüksek derecede ($r=0,627$) anlamlı bir korelasyon ($p<0,001$), silia kaybı ile vasküler proliferasyon arasında pozitif yönlü orta derecede ($r=0,488$) anlamlı bir korelasyon ($p<0,05$) ve silia kaybı ile fibrozis arasında negatif yönlü orta derecede ($r=-0,422$) anlamlı bir korelasyon ($p<0,05$) saptandı.

Tablo 4: Tüm Denekler ve Gruplara göre inflamasyon tipi, inflamasyon yoğunluğu, ödem, silia kaybı, vasküler proliferasyon ve fibrozis değişkenlerinin bir biri ile olan korelasyon sonuçları

Gruplar	Değişkenler		r	P Değeri
Kontrol	İnflamasyon Tipi	İnflamasyon Yoğunluğu	0,839	0,018
	İnflamasyon Tipi	Silia Kaybı	0,839	0,018
	İnflamasyon Yoğunluğu	Vasküler Proliferasyon	0,794	0,033
	Silia Kaybı	Vasküler Proliferasyon	0,794	0,033
5-FU	İnflamasyon Tipi	İnflamasyon Yoğunluğu	0,840	0,018
Tüm Hastalar	İnflamasyon Tipi	İnflamasyon Yoğunluğu	0,893	0,000
	İnflamasyon Tipi	Silia Kaybı	0,486	0,010
	İnflamasyon Tipi	Vasküler Proliferasyon	0,511	0,006
	İnflamasyon Yoğunluğu	Silia Kaybı	0,595	0,001
	İnflamasyon Yoğunluğu	Vasküler Proliferasyon	0,627	0,000
	Silia Kaybı	Vasküler Proliferasyon	0,488	0,010
	Silia Kaybı	Fibrozis	-0,422	0,028

Spearman's rho Test r: Korelasyon Katsayısı

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Endoskopik sinüs cerrahisinde (ESC) revizyona en sık neden olan faktörler ostium stenozu ve adhezyonlardır. ESC tekniklerinin anlatıldığı ilk çalışmasında Kenedy 1985'te, 19 hastasının 5'inde orta konka ve burun lateral duvar arasında skar dokusu geliştiğini bildirmiştir. Ancak sonraki çalışmasında orta meza adezyonun %4'e kadar düştüğü görülmüştür (Kenedy et al, 1992). Stammberger ise 1986'da ESC sonrası gelişen en önemli iki problemin skar oluşumu ve sineşi olduğunu belirtmiştir. Rice 1989'da yayınladığı serisinde başarısız ESC sonuçlarının tamamından orta meazusta gelişen skar formasyonunu sorumlu tutmuştur. Aynı şekilde Smith ve Brindley'de 1993'te yayınladıkları makalede başarısız operasyonların büyük çoğunluğunun sineşiden kaynaklandığını bildirmiştir. Lazar ve ark.'nın 1992'de yayınladıkları 673 hastalık serisinde 63 hastada (%9.4) revizyon cerrahiye ihtiyaç duyulduğu ve bu hastaların da %43 ünde belirgin sineşinin olduğu rapor edilmiştir. Ramadan, 1999'da yaptığı çalışmada revizyon cerrahiye ihtiyaç duyan hastalarının %27'sinin maksiller sinüs ostiumu, %25'inin de frontal sinüs ostiumu tıkanıklığı nedeniyle yeniden opere edildiklerini bildirmiştir.

Bu sonuçlar ışığında ESC'de başarısızlığa neden olan bu etmenleri ortadan kaldırmak için geliştirilen intraoperatif cerrahi tekniklerden, postoperatif ilaç kullanımına kadar bir çok yöntem araştırılmaktadır. MMC insan fibroblastları üzerindeki kanıtlanmış antiproliferatif etkisi ile yara iyileşme sürecini geciktirmekte ve aşırı skar oluşumunu engellemektedir (Khaw et al, 1993). Bilinen bu etkisi sayesinde ESC başarısızlıklarını azaltması amacıyla topikal MMC hem hayvan deneylerinde hem de klinik deneylerde kullanılmıştır.

Ingrams ve ark. 1998'te yayınladıkları makalede tavşan maksiller sinüsü doğal ostiumu anterioruna 1.5 mm lik kesici burr ile açtıkları antrastomilere 0.04 mg/ml, 0.4 mg/ml, 1 mg/ml'lik konsantrasyonlarda MMC'yi intraoperatif olarak 5 dakika uygulamışlardır. Kontrol tarafların ve 0.04 mg/ml MMC uygulanan tarafların hepsinin 1 haftada kapandığını, 0.4 mg/ml grubundaki ostiumların 4 hafta içinde kapandığını ve 1 mg/ml MMC uygulanan antrastomilerin ise 12 hafta içinde kapandığını göstermişlerdir. Antrastomi çevresinden alınan dokuların ışık mikroskobu ile incelemesinde her üç grupta normal mukoza özelliklerinin bulunduğu

görülmüştür, ayrıca elektron mikroskobu incelemelerinde herhangi bir hasara rastlanılmamıştır. Grafit partikülleri transport zamanı, kontrol tarafı ile karşılaştırılarak yapılan silier fonksiyon ölçümünde 1 mg/ml grubunda uygulamadan itibaren 30 dk içinde silier fonksiyonun bozulduğu görülmüştür. Ancak 2 hafta sonraki ölçümlerde bütün gruplarda kontrol tarafı ile uyumlu transport zamanı kaydedilmiştir. Bizim çalışmamızda MMC grubunun silia kaybı ve fibrozis değişkenlerinin medyanı sırası ile 2(2-1) ve 1(1-1)'dir. Bu değerler bize literatür ile uyumlu şekilde MMC'nin silia kaybı ve fibrozis oluşturmayarak normal mukoza yapısını koruduğunu göstermektedir.

Rahal ve ark.'nın 2001'de yaptığı başka bir çalışmada 10 tavşan kullanılmıştır. Yine doğal ostiumun anterioruna 3 mm çaplı kesici burr ile antrostomi açılmış, rastgele seçilen bir tarafa 1 mg/ml MMC 5 dk boyunca uygulanmıştır. 3 hafta sonunda hayvanlar sakrifiye edildiğinde kontrol tarafında 7 antrostominin kapandığı, MMC uygulanan tarafta ise sadece 1 kapanma olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0.039$). Ayrıca çalışmada mukozanın kalıcı hasar olmadan iyileştiği de gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda MMC 3/7 (%42) oranında sineşi oluşumunu önlemiş, deneklerin 4/7 (%58)'inde tekrar sineşi olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç tek başına değerlendirildiğinde dikkate alınacak bir gelişmeye tekabül ederken, çalışmamızda yer alan bir diğer grup olan herhangi bir ilaç uygulanmadan sadece bariyer tampon uygulanan kontrol grubu ile eşit olması (4/7, %58) uygulama gerekliliğini sorgulatmaktadır. Bunun yanında çalışmamızda 2/6 (%33) oranı ile en düşük resineşi oranına sahip halofuginone grubunda 6/6 (%100) septal perforasyon gözlenirken bu oranın MMC grubunda ve kontrol grubunda 1/7 (%14,3) olması, sonuçları bir dilemma haline getirmekte ve tedavide önceliğin ESC'de revizyonun en sık sebebi olan sineşi önlenmesi mi yoksa sineşi önlenmesi için yapılan diğer müdahalelerin sonuçlarından kaçınmak mı olduğunu tartışmaya açmaktadır.

Jeong ve ark.'nın 1998'de tarif ettiği şekilde platelet aktive edici faktör (PAF) kullanılarak sinüzit oluşturulan başka bir tavşan modelinde Park ve ark. 2006'da 24 tavşan kullanmış olup sağ antrostomi tarafına 0.4 mg/ml ve 1 mg/ml konsantrasyonlarında intraoperatif tek doz MMC 5 dakika boyunca uygulamışlardır.

Sol tarafları ise kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Tavşanların yarısı 3 hafta, diğer yarısı 6 hafta sonra sakrifiye edilmiştir. 3 ve 6 hafta sonunda her iki konsantrasyon grubunda MMC uygulamasının antrostomi daralmasını istatistiksel olarak anlamlı derecede azalttığı görülmüştür. Konsantrasyonlar arasında da ostium patensi açısından fark oluşmadığı da görülmüştür. Her ne kadar literatürde farklı doz uygulamaları bildirilmiş ve bunlar arasında bir fark gözlenmemiş olsa da biz çalışmamızda doza bağımlı yanlış değerlendirmeleri önlemek için 1mg/ml MMC'yi 5 dakika boyunca uygulamayı tercih ettik.

Kavuzlu ve arkadaşlarının 2011'de tavşanlar üzerinde yaptıkları deneyde antrostomi bölgesine tekrarlayan MMC uygulamalarının etkinliğini karşılaştırmışlar ve 0,6 mg/ml MMC'nin intraoperatif bir defa uygulaması ile intraoperatif ve postoperatif 3. günde tekrarlayan çift doz uygulama arasında antrostomi bölgelerinin açıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit etmişler ($p=0,05$) ve sistematik yan etki düzeyinde ikinci uygulamanın bir etkisi olmadığını göstermişlerdir. Biz MMC'yi kendisi ile değil diğer ajanlar ile karşılaştırmakta olduğumuz için çalışma tasarımıımızda ikinci bir uygulamaya yer vermedik. Her ne kadar MMC'nin hayvan deneyleri umut verici olsa da ESC'de klinik etkinliğini araştıran çalışmalarda ise sonuçlar daha az cesaret vericidir.

Chung ve ark. 2002'de yayınladıkları makalede MMC nin adezyonları önlemedeki rolünü araştırmak için yaptıkları klinik çalışmada endoskopik sinüs cerrahisi sonrasında bir taraf orta meaya 1 ml 0.4 mg/ml MMC emdirilmiş pamuğu 4 dk boyunca bekletmiş, diğer tarafa ise aynı şekilde serum fizyolojik uygulamışlardır. 55 hasta ile yapılan çalışmada toplam 16 hastada adezyon saptanmıştır. Hastaların altısında adezyonlar iki taraflı, onunda ise tek taraflı bulunmuştur. Bu 10 adezyondan 8'i kontrol tarafında, 2'si MMC uygulanan tarafta oluşmuştur. Ancak adezyondaki bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p = 0.058$). Postoperatif 1. haftada MMC uygulanan tarafta mukozal hipertrofide ($p = 0.0152$) ve polipoid mukozal değişikliklerde ($p = 0.043$) istatistiksel olarak anlamlı azalma tesbit edilmiş ancak sonraki kontrollerde bu fark ortadan kaybolmuştur. Bizim çalışmamızda değerlendirilen bir parametre olan ödem açısından medyanların karşılaştırılmasında

gruplar arası fark tespit edilmese de MMC ve 5-FUin alt grup değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (P değerleri sırasıyla 0,025 ve 0,025).

MMC'nin frontal resese etkisini araştırmak amacıyla 20' si revizyon vaka olmak üzere toplam 45 hasta ile yapılan bir çalışmada, 0.5 mg/ml MMC frontal resese 4 dakika uygulanmış olup, frontal reses alanları intraoperatif ve 1,3,6. aylarda ölçülerek hesaplanmıştır. Sonuçta primer, revizyon ve vakaların toplamında tek doz intraoperatif MMC'nin frontal reses daralmasında kontrol tarafına göre bir fark yaratmadığı bildirilmiştir (Chun et al, 2006).

Tamamı revizyon vakalardan oluşan başka bir çalışmada, Amonoo-Kuofi ve ark. 2006'da 0,6 mg/ml ve 1.2 mg/ml MMC nin frontal reses patensine etkinliği araştırmışlar, ortalama 19 aylık bir takiple %86 (24/28) açıklık sağlandığını bildirmişlerdir. Yazarlar tarafından bu oran başarılı bulunmuştur.

Son olarak Kim ve ark. 2006'da insanlarda ESC sonrasında tek taraf orta meaya 1.5 ml 0.4 mg/ml MMC emdirilmiş Merocel'i 5 dakika uyguladıkları çalışmada, genişletilen maksiller sinüs ostiumunun 1, 3 ve 6. aylarda daralması ölçülmüştür. Sadece 1. ayda kontrol tarafına göre ostium daralmasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlenmiştir. 3 ve 6. aylarda ise herhangi bir fark tespit edilememiştir. Sakarin ile ölçülen mukosilyer aktivitede iki taraf arasında bir fark bulunmamaktadır.

Oftalmolojik tecrübeye ek olarak gerek hücre kültürlerinde gerekse hayvan çalışmalarında MMC'nin antiproliferatif etkisi kanıtlanmış olmasına rağmen klinik çalışmalarda ise MMC'nin ESC'yi takiben kullanımının iyileşmeyi anlamlı derecede etkilediği gösterilememiştir. Tabae ve ark. 2007'de bunun sebebinin 6-8 hafta süresince birkaç hücre tipi tarafından yönetilen postoperatif sinonazal kavite iyileşme süreci için tek doz MMC uygulamasının yeterli sürede bir etkinlik gösteremiyor olabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca, insan nazal mukoza fibroblast kültürü ile yapılan bir çalışma göstermiştir ki 5 dakikalık 0.4 mg/ml MMC uygulaması sonrası fibroblastların %70'i halen hayattadır ve 2-3 gün sonra tekrar çoğalmaktadırlar (Hu et al, 2000). Bu sebepten yeni tedavi şemalarının oluşturulmasının gerektiğini belirtilmektedir (Tabae et al, 2000).

MMC topikal uygulamalarda 0.04 mg/ml – 2 mg/ml arasında değişen konsantrasyonlarda kullanılmıştır (Rahal et al, 2001, Philips et al, 2006). 0,4 mg/ml MMC'nin fibroblast kültüründe antiproliferatif etki gösterdiği; daha yüksek dozlarda ise hücre ölümü yaptığı gösterilmiştir (Khaw et al, 1993). Sinonazal kavite de ise 0.04 mg/ml – 1.2 mg/ml konsantrasyonları arasında kullanılmıştır (Rahal et al, 2001 ,Amonoo-Kuofi et al, 2006). 0.04 konsantrasyonu tek çalışmada kullanılmış ve etkisiz olduğu gösterilmiştir (Rahal et al, 2001). Aynı çalışmada 1 mg/ml konsantrasyonun 0.4 mg/ml konsantrasyonuna göre ostium patensini daha uzun süre sağladığı gösterilmiş olup, 1 mg/ml konsantrasyonda klirenste geçici bozulma saptanmıştır. Park ve ark. 'nın 2006'da yaptığı çalışmasında yine 0.4 mg/ml ile 1 mg/ml konsantrasyonu karşılaştırılmış ikisi arasında anlamlı derecede farka rastlanılmamıştır. Klinik çalışmalarda ise 0.4 mg/ml ve 0.5 mg/ml konsantrasyonları kullanılmıştır (Chung et al, 2002, Kim et al, 2006, Chun et al, 2006). Biz alışmamızda literatürde halen bir fikir birliğine varılamadığı için doza bağımlı etkenlerin ortadan kalkabilmesi için 1 mg/ml dozda MMC uygulamasını tercih ettik.

MMC'nin topikal uygulama sresinin ne kadar olması gerektiği halen net olmasa da 5 dakika uygulama genel olarak kabul görmüştür. Jampel ve ark. Nın 1992'de insan Tenon kapsülü kültürü ile yaptığı çalışmada MMC'nin 1 dakika ve 5 dakika uygulanmasının antiproliferatif etkisi aynı derecede bulunmuştur. 0.4 mg/ml MMC, 1 dakika uygulanarak H timidine alınımlarını %77 azaltırken, 5 dakika uygulanması %90 azaltmıştır. MMC uygulama süresi ile ilgili halen kılavuzlarda netleştirilmış bir fikir birliği sağlanmamış olsa da biz, genel kabul görmüş olan beş dakika uygulamasını tercih ettik.

Amonoo-Kuofi ve ark. yaptıkları çalışmada frontal reseste birden fazla kez MMC uygulamışlar ancak bu uygulamalar kontrollü şekilde değil de 2-3 hafta sonraki kontrollerde stenoz gelişen vakalarda uygulanmıştır. 8 hastada 2 kez, 4 hastada ise 3 kez MMC uygulaması yapılmıştır. Bu tekrarlayan dozlar sonucunda herhangi bir yan etki bildirilmemiştir. Bunun dışında keloidler üzerinde yapılan bir klinik çalışmada ikinci doz MMC ilk uygulamadan 3 hafta sonra uygulanmıştır (Bailey et al, 2007). Tek doz ve iki doz MMC'nin etkinliğini kontrollü olarak araştıran çalışmada Sewal ve ark. 2003'te tüysüz farelerin sırt cildine yaptıkları kontrollü yaralara MMC

uygulamışlardır. İkinci dozu ilk dozdan itibaren 2 gün sonra uygulamışlardır. Tek doz ve iki doz arasında iyileşme açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Biz daha önce de belirttiğimiz gibi MMC uygulamasını diğer ilaç uygulamaları ile karşılaştırdığımız için tek doz uygulama yapmayı uygun gördük.

Literatürde tek sefer topikal MMC kullananlarda lokal komplikasyon rapor edilmemiş olmasına rağmen MMC'nin göz damlası şeklinde devamlı kullanıldığında, korneal ülser, perforasyon, katarakt, skleral kalsifikasyon, endoftalmitis gibi komplikasyonlar belirtilmektedir. Ama bu komplikasyonlar MMC'yi düzenli olarak kullanan hastalarda görülmektedir (Kao et al, 1997). Bizim çalışmamızda tekrarlayan ve düzenli kullanım söz konusu olmadığı için lokal veya sistemik bir komplikasyon gözlenmemiştir.

Rahal ve ark. nın çalışmasında aynı şekilde antrostomi çevresinden alınan dokular ışık mikroskobu altında incelenmiş, hafif inflamatuvar değişiklikler gösteren normal silyalı epitelyum tespit edilmiştir.

MMC'nin topikal kullanımı ile olan absorpsiyon sonucu ile myelosupresan ve nefrotoksik etki göstermesi pek olası değildir (Tabaee et al, 2007). Buna rağmen şu ana kadar yapılan deneysel çalışmalarda topikal MMC'nin kemik iliği ve böbrek fonksiyonlarına etkisi kontrollü olarak karşılaştırılmamıştır. Bizim çalışmamızda da her ne kadar hematolojik değerler açısından kanıtlanmamış olsa da deneklerin büyüme, gelişme, beslenme düzenlerinde herhangi bir değişiklik olmamıştır.

KBB açısından skar formasyonunun ve stenozun ciddi sonuçlar doğurduğu bir başka durum olan subglottik stenoz tedavisi ile ilgili çalışmalar 1999 yılında Spector ve arkadaşlarının 16 köpeğin krikoaritenoid eklemleri yakınına lazerle deneysel travma oluşturdukları, köpeklerden sekizine MMC emdirilmiş pamuk ile 3 dakika uygulama yaptıkları diğer sekiz köpeğe ise herhangi bir uygulama olmadan iyileşmeye bıraktıkları çalışmalarından, uygulama yapılan köpeklerde artmış krikoaritenodi eklem mobilitesi, azalmış granülasyon dokusu oluşumu ve sekonder granülom oluşumunda azalma sonucu çıkması sonrası başlamış ve yıllar içinde değişik maddelerin deneyimlenmesi ile devam etmiştir. 2005 yılında Roh posterior glottik stenozu önlemek için bu sefer bir tavşan modelinde MMC kullanmış ve uygulamanın

makroskopik olarak azalmış skar, granülasyon dokusu ve sineşi oluşumunda, mikroskopik olarak ta azalmış kollajen içeriği ve fibroblast proliferasyonu ile sonuçlandığını göstermiştir. Bizim çalışmamızda da daha önce belirttiğimiz gibi MMC silya kaybı ve fibrozis göz önünde bulundurulduğunda düşük değerlere sahip iken, uyguladığımız diğer maddeler ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, kontrol grubu ile resineşi oluşumu açısından eşit değerlere sahip olması, diğer ajanlarımızın potansi yüksek olduğu için MMC'yi göreceli daha düşük etkili olarak değerlendirilmesine sebep olmaktadır.

Bir pirimidin analogu olan 5-FU irreversibl olarak timidilat sentetaza bağlanarak bu enzimi inhibe eder ve böylece DNA sentezini inhibe etmiş olur. RNA ve protein sentezini de inhibe eder. 5-FU insanlarda kullanımı en geniş ölçüde çalışılmış antiproliferatif ilaçtır. Bir antimetabolit olan fluorourasil, floridli primidindir yani bir pyrimidin analogudur ve geri dönüşümsüz olarak timidilat sentetaz enzim inhibisyonu ile DNA sentezini inhibe eder. Molekülün maksimum etkinliği, istirahatteki hücrelerden çok hızlı proliferen olan hücreler üzerinde görülmektedir (Blumenkranz et al, 1984).

5-FU, kemoterapide başta kolorektal kanserler olmak üzere çeşitli malignitelerin tedavisinde kullanılan bir urasil analogudur (Longley et al, 2003)). Bunun yanında krem formu, BCC ve aktinik keratoz tedavisinde kullanılmaktadır. 5-FU'nun fibroblastların proliferasyonunu, migrasyonunu, büyümesini ve kollajen üretimi ve kontraktilite gibi fonksiyonlarını azaltıcı etkisinin gösterilmesi, glokom cerrahisi sonrası skar oluşumunun önlenmesinde kullanılmasına yol açmıştır (Ocleston et al,1997, Khaw et al, 1992). Glokom cerrahisi sonrası skar oluşumunu azaltıcı etkisinin çok merkezli ve uzun dönemli klinik çalışmalarla gösterilmesi, hipertrofik skar ve keloidlerin tedavisinde de 5-FU'den faydalanılabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır. Yapılan çalışmalar, 5-FU'nun keloid ve hipertrofik skarların tedavisi ve eksizyonları sonrası rekürrenslerin önlenmesindeki başarısını göstermiştir. Bu konuda yapılan en geniş çalışma, Fitzpatrick tarafından 1999 yılında yayınlanmıştır. Fitzpatrick bu çalışmasında hipertrofik skar ve keloid tedavisi için, intralezyonel 5-FU kullandığı 1000 hasta üzerindeki 9 yıllık deneyimini aktarmış ve 5-FU'nun, gerek tek başına, gerek triamsinolon ve pulsed-dye lazer ile kombine edilerek

kullanılmasının hipertrofik skar ve keloidlerin tedavisinde etkili ve güvenli bir yöntem olduğu sonucuna varmıştır. Daha küçük ölçekli hasta gruplarıyla yapılan sonraki çalışmalar da bu sonucu destekler tarzdadırlar (Uppal et al, 2001, Nanda et al, 2004, Asilian et al, 2006). Biz bu özellikleri nedeniyle MMC, halofuginone karşısında değerlendirmemiz gereken diğer ajan olarak 5-FU'yu seçtik.

Bir kemoterapi ajanı olan 5-FU KBB pratiğine, Litwinn ve arkadaşları tarafından 1971 yılında yayınlanan burun ve kulağın bazal ve skuamöz hücreleri kanserlerinde topikal uygulama ile rekonstrüktif cerrahi gerektiren bu lezyonların tedavisi veya operasyon öncesi sınırlandırılması için kullanımı ile girmiştir. Takip eden yıllarda bu konuda dikkat çeken diğer bir yazı 1988 yılında yayınlanan Ryan ve arkadaşları tarafından burun tabanı ve alar bölgedeki karsinomların tedavisi ve preoperatif sınırlandırılması için 5-FU'nun topikal uygulamasıdır. Yazarlar burada haftalık yakın takip ve gözlemin, seri biyopsilerin önemini vurgulamışlardır. Nazal bölge karsinomlarında 5-FU uygulaması ile ilgili literatürde yayınlanan en geniş seri 2008 yılında Almeyda ve arkadaşlarının yayınladığı paranazal sinüs tümörlerinde 20 yıllık deneyimlerini paylaştıkları yazıdır. Kayıtlı 31 hastalarından 25'ini dahil ettikleri retrospektif değerlendirmede, 14 hastaya radyoterapi, 11 hastaya cerrahi ve topikal 5-FU tedavisi uygulamışlar, 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranları radyoterapi grubunda %50 iken 5-FU grubunda %86 olarak değerlendirilmiş ve istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur.

Hem in vivo hem de in vitro kısa süreli 5-FU uygulamasının hücre proliferasyonu üzerine uzun süreli etkileri olduğu gösterilmiştir (Blankenship et al,1989, Kon et al, 1998). Hücreler üzerinde toksik etkisi olduğu bilinen 5-FU'nun keloid ve hipertrofik skar tedavisinde intralezyonel kullanımına ait meydana gelen yan etkilerle ilgili olarak değişik çalışmalarda farklı oranlar verilmiştir (Fitzpatrick et al, 1999, Nanda et al, 2004, Asilian et al, 2006). Sıklıkla rastlanan yan etkiler olarak; enjeksiyon bölgesinde ağrı, hiperpigmentasyon ve ülserasyon bildirilmiştir. Anemi ve lökopeni gibi sistemik yan etkilere bu çalışmalarda rastlanmamıştır. Biz deneklerimiz üzerinde topikal uygulama yaptık ve bizim deneklerimizde her ne kadar hematolojik sonuçlar ile kanıtlanmasa da deneklerin büyüme, gelişme, beslenme düzenlerinde her hangi bir değişiklik olmamıştır.

5-FU, yapılan bu çalışmalarda, glokom sonrası skar oluşumunun engellenmesine yönelik tedavilere benzer şekilde, intralezyonel olarak kullanılmıştır. Uppal, 11 hasta üzerinde yaptığı çalışmada keloid skarların eksizyonu sonrası yara bölgesine 5 dakikalık tek doz topikal 5-FU solüsyonu uygulamış ve rekürrensün önlenmesine yönelik olumlu sonuçlar elde etmiştir. 5-FU'nun krem formu BCC ve aktinik keratoz tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Ancak mevcut literatürde keloid ve hipertrofik skarların tedavisine yönelik olarak, bu ilacın krem formunun kullanımına rastlanmamaktadır. Biz bu nedenle MMC uygulamasında olduğu gibi 5-FU uygulamasının da 5 dakika süre ile yapılmasının yeterli olacağını düşündük.

5-FU'nun baş boyun bölgesinde ikinci bir uygulama alanı da 1985'de Smith ve arkadaşlarının yazısında bahsedilen, 1987 yılında Hutten ve arkadaşları tarafından desteklenen sonraki kolesteatom tedavisinde kullanımınıdır. Smith'in çalışmasında kolesteatom üzerinde %100, hipersekresyon yapan mastoid hücreleri üzerinde %50 oranında başarılı bulunduğu 5-FU topikal uygulaması, 2005 yılında Takahashi ve arkadaşları tarafından %59 çok etkili, %29 orta derecede etkili, %12 zayıf etkili olarak rapor edilmiştir. 2008 yılında Fukuda ve arkadaşları bu etkinin histopatolojik temelini araştırmak için, 12 attik kolesteatomuna 2 haftalık bir süre içinde 2 ila 5 defa topikal 5-FU krem uygulamış, kontrol grubu olarak belirlediği 65 kolesteatom ile birlikte bu 12 attik kolesteatomunu da eksize etmiş ve histopatolojik incelemeye göndermiş, karşılaştırılan değişkenler olan Ki-67, keratinosit büyüme faktörü (KGF), keratinosit büyüme faktörü reseptörü (KGFR) immünohistokimyasal olarak değerlendirildiğinde KGF ekspresyonunda belirgin azalma olduğu fakat KGFR ekspresyonunda değişiklik olmadığını tespit edilmiştir. Böylece 5-FU'nun stromal hücrelerde KGF downregülasyonu yaparak kolesteatom üzerine etkili olduğu tespit edilmiştir. Silia kaybı ve fibrozis açısından bizim çalışmamızda 5-FU histolojik sonuçları değerlendirildiğinde silia kaybı değişkeni açısından 5-FU grubunda olan deneklerin medyanı 0(2-0), fibrozis değişkeni açısından medyanı 1(2-1) idi. Resineşi oranlarına bakıldığında ise 3(42,9%) denekte resineşi oluşmuştu. Ayrıca 3(42,9%) denekte perforasyon gözlemlendi. Her ne kadar istatistiki olarak anlamlı olmasa da diğer gruplar ile karşılaştırıldığında 5-FU grubu, diğer değişkenler göz önünde bulundurulduğunda makroskopik ve mikroskopik olarak diğer gruplara göre daha az

inflatuar cevaba neden olması nedeniyle topikal uygulamalar açısından orta derecede etkili gibi görünmektedir.

2012 yılında yapılan bir çalışmada Güven ve arkadaşları trakeal stenozu engellemek için 5-FU/triamsinolon, karnitin ve deksametazon uygulamış, serum süperoksit dismutaz, malondialdehid ve nitrik oksit seviyeleri ve fibrotik doku hacimleri açısından karşılaştırdıkları gruplar arasında fibrotik doku hacimlerinin, serum malondialdehit seviyelerinin 5-FU/triamsinolon grubu ve karnitin grubunda en düşük, süperoksit dismutaz seviyelerinin karnitin grubunda en düşük olduğunu göstermişlerdir. Böylece trakeal stenozun önlenmesinde en etkili ajanların 5-FU/triamsinolon ve Karnitin uygulaması olduğunu rapor etmişlerdir. Bir diğer çalışmada Koç ve arkadaşları sıçanlarda trakeotomi komplikasyonu olarak trakeal stenoz üzerine pentoksifilin ve 5-FU/triamsinolon uygulamasını kontrol grubu ile karşılaştırmış, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktivitesini pentoksifilin grubunda en yüksek olarak değerlendirirken, stenoz indeksi ve ortalama duvar kalınlığı açısından en düşük değerlere sahip olarak bulmuştur.

Halofuginon ilk olarak 1960'lı yıllarda sentez edilmiş olan bir febrifugine analogudur. Antimalaryal olarak sentezlenen bu ilaç sistemik ve gastrointestinal yan etkileri nedeniyle kullanım alanı bulamamıştır. Günümüzde, veteriner hekimlikte kümes hayvanlarında koksidiyoz enfeksiyonlarından korunma amacıyla kullanılmaktadır (Jiang et al,2005).

Granot tarafından Halofuginon'un kuş, sıçan ve insan fibroblastlarında Tip I kollajen sentezini selektif olarak inhibe ettiğinin ortaya konulması ilgiyi tekrar üzerine çekmiştir (Granot et al, 1993). Bu inhibisyon Tip I kollajene selektiftir ve Tip II ile Tip III kollajen bundan etkilenmemektedir. Tip I kollajen sentezinin inhibisyonu sadece fibroblastlarla sınırlı değildir. Çeşitli deneysel modellerde; kuşların büyüme kıkırdaklarında bulunan kondrositlerde, sıçan embriyo kültürlerinde, vasküler düz kas hücrelerinde, sığır endotelial hücrelerinde ve sıçan karaciğeri stellate hücrelerinde Tip I kollajen sentezinin Halofuginon tarafından inhibe edilebildiği gösterilmiştir (Pines et al, 1998). Bizim çalışmamızda halofuginon'un fibrozisi baskılayıcı etkisi ile ilgili yaptığımız değerlendirmede medyan değerinin 2(2-1) olarak tespit edilmesi nedeniyle bu etkinin beklendiği kadar ortaya çıkmadığı

sonucuna vardık ve bununla korele olması gerektiğini düşündüğümüz silia kaybı medyanı ve hem endoskopik olarak hem de histopatolojik olarak bu grupta tespit edilen yoğun inflamasyon ile birlikte değerlendirildiğinde bu gruptaki deneklerin akut inflamasyon sürecinden sonra kronik inflamatuvar sürecine girdikleri bu nedenle silia kaybı ve fibrozis açısından diğer gruplardan daha yüksek sonuçlara sahip olduklarını düşündük.

Yapılan çalışmalar, Halofuginon'un etkisinin sadece Tip I kollajen sentezinin inhibisyonuyla sınırlı kalmadığını, bunun yanında MMP-2 ekspresyonunu (Elkin et al, 1999, Taras et al, 2006) ve anjiogenezi inhibe edici etkisi (Abramovitch et al, 2004) olduğunu göstermiştir. MMP-2 ve anjiogenezin tümör yayılım mekanizmalarında önemli rol oynaması, Halofuginon'un kanser tedavisinde de kullanımına dair çalışmaların yürütülmesine neden olmuştur. Elkin tarafından mesane kanseri hücre kültürleri üzerinde (Elkin et al, 1999) ve Taras tarafından hepatosellüler kanser oluşturulmuş sıçanlar üzerinde yürütülen çalışmalarda (Taras et al, 2006) olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda da vasküler proliferasyon değişkeni açısından halofuginon grubundaki deneklerin histopatolojik değerlendirmesinde medyan değer 1(2-0) olarak tespit edilmiş ve kontrol grubundaki medyan değeri olan 2(2-1)'den daha az olarak değerlendirilerek literatür ile uyumlu şekilde halofuginonun anjiyogenezi baskıladığı tespit edilmiştir.

Yoon ve arkadaşları 2008 yılında yine bir tavşan modelinde posterior glottik stenoz gelişimini önlemek için sistemik (intraperitoneal) uygulanan halofuginone'u denemiş ve makroskopik olarak azalmış granülasyon, skar dokusu oluşumu, mikroskopik olarak ise azalmış fibrozis ortaya çıktığını rapor etmiştir. Bizim çalışmamızda daha önce açıkladığımız nedenlerle meydana gelen kronik inflamatuvar süreçler nedeniyle mikroskopik olarak tespit edilen fibrozis medyanı diğer gruplara göre göreceli olarak daha yüksektir.

Hayvan deneylerinde ve in vitro çalışmalarda elde edilen umut verici sonuçlar, az sayıda ve küçük ölçekli hasta gruplarıyla yapılan klinik çalışmaları beraberinde getirmiştir. Nagler, HLA uyumlu erkek kardeşinden başarılı bir kemik iliği transplantasyonu sonrası ağır kronik graft versus host hastalığı gelişen 22 yaşında bir erkek hastada boyun bölgesinde gelişen skleroz ve kontraktürlerin tedavisi için

Halofuginon'un % 0.03 lük krem formunu kullanmış ve başarılı sonuç elde etmiştir. Halofuginon ile tedavi edilen boyun yarısında skleroz ve kontraktürlerin azaldığı, rotasyon kabiliyetinin tedavi edilen tarafta arttığı gözlenmiştir. Alınan cilt biyopsileri topikal Halofuginon ile tedavi edilen kısımda 3. ve 6. aylarda α I gen ekspresyonunun ve kollajen içeriğinin azaldığını göstermiştir. Tedavinin sonlandırılmasından 3 ay sonra bu iki parametrede eski değerlerine dönmüştür. Bu Halofuginon tedavisinin etkilerinin geri dönebilir nitelikte olduğunu düşündürmüştür. Tedavi süresince lokal veya sistemik toksisiteye ait bir bulgu saptanmamıştır. Karaciğer ve böbrek fonksiyonları için yapılan biyokimyasal testlerde, tedavi öncesi döneme göre bir farklılık saptanmamıştır ve hastanın serumunda Halofuginon'a rastlanmamıştır (Nagler et al, 1999). 13 skleroderma hastası üzerinde % 0.01'lik Halofuginon krem ile yapılan faz II klinik çalışmada Halofuginon'un etkinliği ve güvenliliği gösterilmiştir (Nagler et al, 1997).

Halofuginon'un güvenliği ve etkinliği araştırmak için yürütülen bir faz II klinik çalışmada, 13 hasta üzerinde Halofuginon'un % 0,01'lik topikal solüsyonu kullanılmıştır (Pines et al, 1998). Sonuçlar, vital bulgularda (kan basıncı, nabız, vücut ısısı, vücut ağırlığı), hematolojik (eritrosit, lökosit, trombosit, hematokrit, hemoglobin) ve kimyasal (keratin fosfokinaz, aspartat transaminaz, glutamil transferaz, laktoz dehidrogenaz, albümin, total ve indirekt bilirubin, üre, kreatinin, glukoz, sodyum, potasyum) laboratuvar testlerinde anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. En sık görülen yan etki, değişik derecelerde meydana gelen dermatit olmuştur ve tedavinin durdurulmasını gerektirmemiştir. Bizim çalışmamızda halofuginon grubundaki deneklerden bir tanesi ilaç uygulamasının ertesi günü ex olmuştur, fakat daha önce de belirttiğimiz gibi bu deneğin travma sonucunda mı ilaç etkisi ile mi ex olduğu tespit edilememiştir. Bunun dışında halofuginon grubundaki bütün deneklerin endoskopik muayenelerinde yoğun inflamatuvar sekresyon tespit edilmiş, bütün deneklerin septal perforasyonu olduğu gözlenmiş bu nedenle halofuginon lokal uygulamasının potent etkili olduğuna karar verilmiştir.

Halofuginon, 2000 yılında Amerikan FDA tarafından skleroderma hastalarında kullanılmak üzere "orphan drug" statüsüne kabul edilmiştir. Halofuginon'la graft versus host ve skleroderma gibi temelinde fibrozis ve aşırı kollajen üretiminin yattığı

hastalıklarda elde edilen başarılı sonuçlar, patogeneğinde benzer mekanizmaların rol oynadığı hipertrofik skar ve keloid gibi durumlarda da bu ilacın etkili olabileceğini düşündürmektedir. Lista tarafından 2007 yılında kaleme alınmış bir makalede, topikal Halofuginon'un keloidler üzerinde olası tedavi edici etkisi üzerinde durulmuştur (Lista et al, 2007).

Halofuginon'un keloid ve hipertrofik skarların tedavisinde üç muhtemel yolla etkisini gösterebileceği düşünülmektedir. Bunlardan birincisi, Halofuginon'un fibroblastlar üzerinde gösterdiği antiproliferatif etki, bunun yanında Tip I kollajen sentezinin selektif inhibisyonu ve TGF- β sinyal iletiminin engellenmesidir ki bu keloid ve hipertrofik skarlarda temel patolojiyi oluşturan aşırı kollajen sentezinin önlenmesinde rol oynayabilir. İkincisi, MMP-2 ekspresyonunun inhibe edilmesidir. Yapılan çalışmalar, hipertrofik skar ve keloid dokusunda artmış MMP-2 seviyelerini ortaya koymaktadır (Neely et al, 1999, Fujiwara et al, 2005). ECM'yi yıkma özelliği nedeniyle MMP-2'nin fibroblastların migrasyonunda ve özellikle keloid dokusunun karakteristiği olan normal dokuya invazyon gösterme yeteneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu nedenle, MMP-2 ekspresyonunu inhibe etme özelliği yapılan çalışmalarda (Elkin et al, 1999, Fisher et al, 1994) gösterilen Halofuginon'un, keloid skarların çevre dokuya invazyonunu engelleyebileceği düşünülmektedir. inhibisyonudur (Abramovitch et al, 2004). Halofuginon'un anjiogenezi azaltıcı etkisinin Tip I kollajen sentezi ve MMP-2 sentezini azaltmasıyla bağlı olduğu düşünülmektedir.

SONUÇ

Çalışmamız sonucunda sineşi oluşumunun önlenmesinde en etkin preparat halofuginon olarak değerlendirilirken, aynı zamanda örnekleminizde tek ex olan deneğin bu gruba dahil olması ve septal perforasyon, enfeksiyon ve fibrozis açısından en yüksek değerlere sahip olan preparatların bu grupta olması da akılda tutulmalıdır. Bariyer yöntem uygulanan kontrol grubu ile Mitomisin-C grubunun hem makroskopik hem mikroskopik değerleri birbirine yakın olarak değerlendirilirken, 5-florourasil grubunda diğer gruplar ile karşılaştırıldığında orta derecede etkinlik olduğu tespit edilmiştir. Biz, rinolojinin tartışmalı konularından birisi olan sineşi oluşumunda Mitomisin-C kullanımının etkinliğinin tekrar sorgulanması gerektiğini ve 5-florourasil ve halofuginon gibi antifibrotik ilaçların bu alanda kullanımının daha geniş çalışmalar ile tekrar değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Abramovitch R, Dafni H, Neeman M, Nagler A, Pines M. (1999) Inhibition of neovascularization, tumor growth and facilitation of wound repair by halofuginone, an inhibitor of collagen type I synthesis. *Neoplasia* 1999;1:321-9
- Abramovitch R, Itzik A, Harel H. (2004) Halofuginone inhibits angiogenesis and growth in implanted metastatic rat brain tumor model—an MRI study. *Neoplasia* 2004; 6: 480-489.
- Almeyda R, Capper J. (2008) Is surgical debridement and topical 5 fluorouracil the optimum treatment for woodworkers' adenocarcinoma of the ethmoid sinuses? A case-controlled study of a 20-year experience. *Clin Otolaryngol.* Oct;33(5):435-41
- Amonoo-Kuofi k, Lund VJ, Andrews P, Howard DJ. (2006) The role of mitomycin C in surgery of the frontonasal recess: a prospective open pilot study. *American Journal of Rhinology* 20:591-4,
- Asilian A, Darougheh A, Shariati F. (2006) New combination of triamcinolone, 5-Fluorouracil, and pulsed-dye laser for treatment of keloid and hypertrophic scars. *Dermatol Surg.* Jul;32(7):907-15
- Bailey JN, Waite AE, Clayton WJ. (2007) Application of topical mitomycin C to the base of shave-removed keloid scars to prevent their recurrence. *Br. J. Dermatol.* 156:682-6
- Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA. (2003) Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology and pathophysiology. *Otolaryngology – Head & Neck surgery* 129(Suppl):S1-32
- Blankenship GW. (1989) Evaluation of a single intravitreal injection of 5-fluorouracil in vitrectomy cases. *GraefesArchClinExp Ophthalmol*:227:565-8.

- Blumenkranz MS, Hernandez E, Ophir A, Norton E. (1984) 5-Fluorouracil: new applications in complicated retinal detachment for an established antimetabolite. *Ophthalmology* 91:122-130.
- Bradner WT. (2001) Mitomycin C: A clinical update. *Cancer Treat Rev.* 27:35-50.
- Bruck R, Genina O, Aeed H, Alexiev R, Nagler A, Pines M. (2001) Halofuginone to prevent and treat thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Hepatology.* 33:379-386
- Bulstrode N, Mudera V, Mc Grouther A. (2005) 5-Fluorouracil selectively inhibits collagen synthesis. *Plas Recon surg*; 116(1):209-21
- Canter Hİ, Konas E, Bozdoğan Ö. (2007) Effect of slow release 5-Fluorouracil on capsule formation around silicone breast implants: An experimental study with mice. *Aesthetic Plastic Surgery* 31(6):674-9
- Carlson MA. (1997) Acute wound healing. *Surg Clin North Am*, 77:607-636
- Chambers DW, Davis WE, Cook PR, Nishioka GJ, Rudman DT. (1997) Long-term outcome analysis of functional endoscopic sinus surgery: correlation of symptoms with endoscopic examination findings and potential prognostic variables. *Laryngoscope* 107:504-10
- Charles E, Stewart IV, John YK. (2006) Application of mitomycin C for head and neck keloids. *Otolaryngology – Head & Neck Surgery* 135:946-50
- Chun KO, Gervais M, Tsaparas Y. (2006) Effectiveness of intraoperative mitomycin C in maintaining the patency of a frontal sinusotomy: A preliminary report of a double-blind randomized placebo-controlled trial. *American Journal of Rhinology* 20:295-9
- Chung JH, Cosenza MJ, Rahbar R (2002) Mitomycin C for the prevention of adhesion formation after endoscopic sinus surgery: A randomized, controlled study. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 126:468-74

- Cincik H, Gungor A, Cakmak A, Omeroglu A, Poyrazoglu E, Yildirim S, Cekin E, Candan H. (2005) The effects of mitomycin C and 5-fluorouracil/triamcinolone on fibrosis/scar tissue formation secondary to subglottic trauma (experimental study). *Am J Otolaryngol.* Jan-Feb;26(1):45-50.
- Crooke ST, Bradner WT. (1976) Mitomycin C: a review. *Cancer Treat Rev.* 3:121
- Çelik D. (2006) Tavşanlarda septal kartilajın anterior nazal sipina ya tespiti için kullanılan N-Butil 2 Siyanoakrilat (Histoacryl) etkinliği ve histopatolojik değerlendirilmesi. İstanbul. Uzmanlık tezi.
- Dushinsky, P., Heidelberger, C. (1957) The synthesis of 5- flouropyrimidines. *J. Am. Chem. SOC.* 79:4559.
- Eliashar R, Eliachar I, Esclamado R, Gramlich T, Strome M. (1999) Can topical mitomycin prevent laryngotracheal stenosis? *Laryngoscope.* 109:1594-600,.
- Elkin M, Reich R, Nagler A. (1999) Inhibition of matrix metalloproteinase-2 expression and bladder carcinoma metastasis by halofuginone. *Clin. Cancer Res.* 5, 1982–1988,
- Engin A . (1996) Yara iyileşmesi, In “Temel Cerrahi” Sayek (eds). 2nd ed, vol: 1
- Ertaş A. (1995) Yavru tavşanlarda nazal submüköz rezeksiyon sonrası değişik greftlerin, sonuçlarının klinik ve histpatolojik olarak değerlendirilmesi. Erzurum.. Uzmanlık tezi
- Ertuğrul EE, Cincik H, Dogru S, Cekin E, Berber U, Gungor A, Poyrazoğlu IE. (2007) Effects of halofuginone on fibrosis formation secondary to experimentally induced subglottic trauma. *Laryngoscope.* Feb;117(2):299-302.
- Fisher C, Gilbertson-Beadling S, Powers EA. (1994) Interstitial collagenase is required for angiogenesis in vitro. *Dev Biol*;162:499–510.

- Fitzpatrick RE. (1999) Treatment of inflamed hypertrophic scars using intralesional 5-FU. *Dermatol Surg*;25:224–32.
- Fujiwara M, Muragaki Y, Ooshima A. (2005) Keloid-derived fibroblasts show increased secretion of factors involved in collagen turnover and depend on matrix metalloproteinase for migration. *Br J Dermatol*;153:295- 300.
- Granot I, Halevy O, Hurwitz S, Pines M. (1993) Halofuginone: an inhibitor of collagen type I synthesis. *Biochim Biophys Acta*;1156: 107–112.
- Gray S, Tritle N, Li W. (2003) The effect of mitomycin C extracellular matrix proteins in a rat wound model. *Laryngoscope* 113:237-42.
- Güven M, Turan F, Eyibilen A, Akbaş A, Erkorkmaz Ü. (2012) A comparison of the efficacy of 5-fluorouracil/triamcinolone, carnitine and dexamethasone therapy on wound healing in tracheal injury: potential for preventing tracheal stenosis? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. Jan;269(1):201-6
- Hu D, Sires BS, Tong DC. (2000) Effect of brief exposure to mitomycin C on cultured human nasal mucosa fibroblasts. *Ophthal Plastic Reconstructive Surgery* 16:119-25,
- Hutten R, Boniver R. (1987) A new medical therapeutic approach to cholesteatoma. 5-fluorouracil in local treatment, *Acta Otorhinolaryngol Belg.*;41(3):494-7.
- Ingrams Dr, Volk MS, Biesman BS. (1998) Sinus surgery: Does mitomycin C reduce stenosis. *Laryngoscope* 108:883-6
- Jampel HD. (1992) Effect of brief exposure to mitomycin C on viability and proliferation of cultured human Tenon's capsule fibroblasts. *Ophthalmology* 99:1471-6,
- Jeong PS, Rhee CK, Jeon SY. (1998) Platelet activating factor induced maxillary sinusitis in rabbits. *Korean J Otolaryngol* 41:1127-32,
- Jiang S, Zeng Q, Gettayacamin M. (2005) Antimalarial Activities and Therapeutic Properties of Febrifugine Analogs. *Antimicrobial agents and Chemotherapy*;49(3):1169-76

- Kao SC, Liao CL, Tseng JH, Chen MS, Hou PK. (1997) Dacryocystorhinostomy with intraoperative mitomycin C. *Ophthalmology* 104:86-91
- Kavuzlu A, Arslan N, Tastan E, Islam A, Ustun H, Aydogan F. (2011) The effects of repetitious topical use of mitomycin C on antrostomy patency in maxillary antrostomy created rabbit model. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* Nov;268(11):1597-603
- Kennedy DW. (1985) Functional endoscopic sinus surgery: Technique. *Archives of Otolaryngology – Head & Neck Surgery.* 111:576-82
- Kennedy DW. (1992) Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *Laryngoscope* 102(suppl 57):1-18
- Khaw PT, Doyle JW, Sherwood MB, Grierson I, Schultz G, McGorray S. (1993) Prolonged localized tissue effects from 5-minute exposures to fluorouracil and mitomycin C. *Arch Ophthalmol.* 111:263-7
- Khaw, P. T., Sherwood, M. B., MacKay, S. L., Rossi, M. J., and Schultz, G. (1992) Five-minute treatments with fluorouracil, floxuridine and mitomycin have longterm effects on human tenon's capsule fibroblasts. *Arch. Ophthalmol.* 110: 1150,
- Kim ST, Gang IG, Cha HE. (2006) Effect of Mitomycin C on the size of antrostomy after endoscopic sinus surgery. *Annals of Otolaryngology & Rhinology & Laryngology* 115:673-8,
- Kirsner RS, Eaglstein WH. (1993) The wound healing process, *Dermatol Clin,* 11:629-640,
- Koepfli JB, Brockman JA, Moffat J. (1950) Structure of febrifugine and isofebrifugine. *J. Am. Chem. Soc.* 72:3323
- Koepfli JB. (1947) An alkaloid with high antimalarial activity from *Dichroa febrifuga*. *J Am Chem Soc;* 69:1837
- Kon CH, Occleston NL, Foss A. (1998) Effects of single short-term exposure of

human retinal pigment epithelial cells to thiotepa or 5-fluorouracil:implications for the treatment of proliferative vitreoretinopathy *BrJOphthalmol* 82;554-60

Köybaşıoğlu A, İleri F. (1997) Tavşan maksiller sinüs anatomisi. *K.B.B. ve Baş Boyun Cerrahisi Dergisi*,5 : 41 - 44

Lazar RH, Younis RT, Long TE. (1992) Revision functional endonasal sinus surgery. *Ear, Nose, Throat Journal* 71:131-3,

Lista S, Emanuele E. (2007) Potential therapeutical effects of topical halofuginone hydrobromide in keloid management. *Med Hypotheses*;69(3):707

Litwin MS, Kremenz ET. (1971) Treatment of basal and squamous cancers of the nose and ear with 5-fluorouracil cream. *Laryngoscope*. Jun;81(6):840-7.

Longley DB, Harkin DP, Johnston G. (2003) 5-Fluorouracil: Mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews Cancer*;3:330-8

McGaha T, Koder T, Phelps R, Spiera H, Pines M., Bona C. (2002) Effect of halofuginone on the development of tight skin (TSK) syndrome. *Autoimmunity*;35: 277–282

McGaha TL, Koder T, Spiera H, Stan AC, Pines M, Bona C. (2002) Halofuginone inhibition of COL1A2 promoter activity via a c-Jun-dependent mechanism. *Arthritis Rheum*;46:2748-61

McGaha TL, Phelps RG, Spiera H, Bona C. (2002) Halofuginone, an inhibitor of type-1 collagen synthesis and skin sclerosis, blocks transforming-growth-factor-beta-mediated Smad3 activation in fibroblasts. *J Invest Dermatol* 118:461-470

Megevand GS, Salmon JF, Scholtz RP, Murray AD. (1995) The effect of reducing the exposure time of mitomycin C in glaucoma filtering surgery. *Ophthalmology* 102:84.

- Miyamura S, Shigeno N, Matsui M, Wakaki S, Uzu K. (1967) The biological studies on mitomycin I. Antibacterial activities of mitomycin derivatives. *J Antibiot. Mar*; 20:72-6.
- Moreno PJM., Garcia VP. (1994) El seno maxilar del conejo: Un Modelo experimental *Acta Otorinolaring. Esp.*, 45:411-4.
- Nagler A, Katz A, Aingorn H. (1997) Inhibition of glomerular mesangial cell proliferation and extracellular matrix deposition by halofuginone. *Kidney Int* 52: 1561–1569
- Nagler A, Miao HQ, Eingorn H, Slavin S, Pines M, Genina O, Vlodaysky I. (1997) Inhibition of collagen synthesis, smooth muscle cell proliferation and injuryinduced intimal hyperplasia by halofuginone. *Arterio Thromb Vascular Biol* 17:194–202
- Nanda S, Reddy BS. (2004) Intralesional 5-fluorouracil as a treatment modality of keloids. *Dermatol Surg*;30:54 – 6
- Neely A, Clendening C, Gardner J, Greenhalgh D, Warden G. (1999) Gelatinase activity in keloids and fibroblasts. *Wound repair and regeneration* 7(3):166-171
- Oboshi S, Matsui M, Ishii S, Masago N, Wakaki S. (1967) Antitumor studies on mitomycin derivatives. II. Effect of solid tumor of sarcoma-180. *Gann*.58:315-21.
- Ocleston N, Daniels JT, Tarnuzzer RW. (1997) Single exposures to antiproliferatives, long term effects on ocular fibroblast wound-healing behaviour. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*;38(10):1988-2007
- Park SW, Koo BS, Park YH. (2006) Effect of topical mitomycin C for antrostomy in rabbit with sinusitis. *Eur Arch Otolaryngol* 263:917-23
- Phillips PS, Amonoo-Kuofi K, Hore ID. (2006) Succesful treatment of laryngeal stenosis in laryngo-onycho-cutaneous syndrome with topical mitomycine c.

- Pines M, Domb A, Ohana M. (2001) Reduction in dermal fibrosis in the tight-skin (Tsk) mouse after local application of halofuginone. *Biochem Pharmacol*;62:1221-27
- Pines M, Knopov V, Genina O, Lavelin I, Nagler A. Halofuginone, a specific inhibitor of collagen type I synthesis, prevents dimethylnitrosamine-induced liver cirrhosis. *J Hepatol.*; 27:391-398, 1997
- Pines M, Nagler A. (1998) Halofuginone: a novel antifibrotic therapy. *Gen. Pharmacol*;30: 445–450
- Pines M, Synder D, Yarkoni S, Nagler A. (2003) Halofuginone to treat fibrosis in Chronic graft versus host disease and scleroderma. *Biol Bl Marrow Transplant* 9:417-25
- Popesko P, Rajtova V, Horak J. (1992) A Colour Atlas of Anatomy of Small Laboratory Animals, Volume 1: Rabbit, Guinea Pig, Wolfe Publishing,
- Porter GT, Swarupa AG, Calhoun KH. (2006) The effects of intradermal and topical mitomycin C on wound healing. *Otolaryngology- Head & Neck Surgery* 135:56-60
- Prasad M, Ward RF, April MM. (2002) Topical mitomycin as an adjunct to choanal atresia repair. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128:398-400
- Rahal A, Peloquin L, Ahmarani C. (2001) Mitomycin C in sinus surgery: Preliminary results in a rabbit model. *Journal of Otolaryngology* 30:1-5
- Rahbar R, Shapshay SM, Healy GB. (2001) Mitomycin: effects on laryngeal and tracheal stenosis, benefits, and complications. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 110:1-6,
- Ramadan HH. (1999) Surgical causes of failure in endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope* 109:27-29

- Regan MC, Barbul A. (1994) The cellular biology of wound healing. In Schlag G, Redl H (eds). Wound Healing. Berlin, Springer-Verlag
- Ribeiro FAQ, Guaraldo L, Borges JP. (2004) Clinical and histological healing of surgical wounds treated with mitomycin C. *Laryngoscope* 114:148-52
- Rice DH. (1989) Endoscopic sinus surgery: Results at two year followup. *Otolaryngology Head & Neck Surgery* 101:476-9
- Roh JL. (2005) Prevention of posterior glottic stenosis by mitomycin C. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* Jul;114(7):558-62.
- Ryan RF, Marks MW. (1988) Topical 5-fluorouracil in treatment of carcinoma of nasal floor and nasal alae. *Ann Plast Surg.* Jan;20(1):48-54.
- Sala DT. (1994) Topical applications of 5-fluorouracil in the medical treatment of cholesteatoma of the middle ear. *Ear Nose Throat J.* Jun;73(6):412-4.
- Santos HD, Fernandes TA, Diniz CM. (2006) Mitomycin C eye drops as alternative treatment for pyogenic granuloma in anophthalmic socket. *Arq Bras Oftalmol.* 69:683-6
- Selig YK, Biesman BS, Rebeiz EE. (2000) Topical application of mitomycin-C in endoscopic dacryocystorhinostomy. *Am J Rhinol.* 14):205-7
- Sewall GK, Robertson KM, Connor NP. (2003) Effects of topical Mitomycin on skin wound contraction. *Archives of Facial Plastic Surgery* 5:59-62
- Shu LL, Shine CSK, Jason HST. (2000) Results of intraoperative mitomycin C application in dacryosistorhinostomy. *Br. J. Ophthalmol.* 84:903-6,
- Smith LF, Brindley PC. (1993) Indications, Evaluations, complications, and results of functional endoscopic sinus surgery in 200 patients. *Otolaryngology Head & Neck Surgery* 108:688-96
- Smith MF. (1985) The topical use of 5-fluorouracil in the ear in the management of cholesteatoma and excessive mucous secretion. *Laryngoscope.* Oct;95(10):1202-3.

- Spector JE, Werkhaven JA, Spector NC, Huang S, Page RN, Baranowski B, Luther M, McGehee B, Reinisch L. (1999) Preservation of function and histologic appearance in the injured glottis with topical mitomycin-C. *Laryngoscope*. Jul;109(7 Pt 1):1125-9.
- Stammberger H. (1986) Endoscopic endonasal surgery: Concepts in treatment of recurring rhinosinusitis, Part 2: Surgical technique . *Otolaryngology – Head & Neck Surgery* 94:147-56
- Tabae A, Brown SM, Anand VK. (2007) Mitomycin C and endoscopic sinus surgery: where are we? *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 15:40-3
- Takahashi H, Funabiki K, Hasebe S, Fukuda-Yamamoto T, Kaieda S, Iwanaga T, Kumagami H, Takasaki K. (2005) Clinical efficacy of 5-fluorouracil (5-FU) topical cream for treatment of cholesteatoma. *Auris Nasus Larynx*. Dec;32(4):353-7
- Taras D, Blanc J, Rullier A. (2006) Halofuginone suppresses the lung metastasis of chemically induced hepatocellular carcinoma in rats through MMP inhibition. *Neoplasia*;8(4):312-18
- Thornton FJ, Barbul A. (1997) Healing in the gastrointestinal tract, *Surg Clin North Am*, 77:549- 573
- Uppal RS, Khan U, Kakar S, Talas G, Chapman P, McGrouther AD. (2001) The effects of a single dose of 5-fluorouracil on keloid scars: a clinical trial of timed wound irrigation after extralesional excision. *Plast Reconstr Surg*;108(5):1218-24.
- Verweij J, Pinedo HM. (1990) .Mitomycin C: mechanism of action, usefulness and limitations. *Anticancer Drugs*. 1:5-13
- Yamamoto-Fukuda T, Terakado M, Hishikawa Y, Koji T, Takahashi H. (2008) Topical application of 5-fluorouracil on attic cholesteatoma results in downregulation of keratinocyte growth factor and reduction of proliferative activity. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. Oct;265(10):1173-8

Yazawa Y, Suzuki M, Kitano H, Kitajima K. (1999) Intraoperative mitomycin C in endolymphatic sac surgery for Meniere's disease: A pilot study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 61:188–94

Yoon YH, Rha KS, Koo BS, Park JY, Kim YM, Park YH. (2008) The preventive effect of halofuginone on posterior glottic stenosis in a rabbit model. *Otolaryngol Head Neck Surg.* Jul;139(1):94-9.

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Ayşe Öznur Akidil

Doğum yeri ve tarihi: 01.09.1981

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: Baytur Korukent Sitesi Orkide 5 Daire 2
Adapazarı/Sakarya

Tel: 05057823370

E-mail: oznuroztunc@gmail.com

Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitim

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi 1999-2005

Amasya Anadolu Lisesi 1992-1999

III- Mesleki Deneyim

Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2008-

Özel Mediva Hastanesi /Samsun- pratisyen hekim 2005-2008

IV- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Derneği

Yüz plastik cerrahi derneği

Laringoloji derneği

Detection of Staphylococcal Exotoxins in Antrochoanal Polyps and Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery* 0194599812465586, first published on October 30, 2012

Septoplasti Sonrası Uygulanan İki Farklı Nazal Tamponun Mukosilyer Klirens Ve Ameliyat Sonrası Ağrı Üzerine Etkisi *Sakarya MJ* 2012;2(2):77-80

Paranasal sinus mucocoeles: report of five cases in four different localisations two of which are uncommon, and a literature review. M.S.Yılmaz, M. Guven, O. Akidil, *Fırat Tıp Dergisi*, 2012,17/4

Glomus tumor of the nasal vestibulum: a rare clinic presentation. M. Guven, O. Akidil, M. S. Yılmaz, *Kulak burun Boğaz İhtisas Dergisi*, 2012, Mart-Nisan, 22(2), 112-5

Sjogren sendromu tanısında alt dudak minör tükruk bezi biyopsisinin tanısal değeri. M.S. Yılmaz, M. Guven, Ö. Akidil, G. Kayabasoglu, Z. Kahyaoğlu. *KBB-Forum*, 2013, 12:80-

Yılmaz MS, Guven M, Akidil O, Kayabasoglu G, Demir D, Mermer H. Does septoplasty improve the quality of life in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014 May 21

Yılmaz MS, Guven M, Kayabasoglu G, Akidil Ö, Kaymaz R. Çocuklarda Kartilaj Tip 1 Timpanoplasti Anatomik ve Fonksiyonel Sonuçları ve Ameliyat Başarısının Ebeveyn Algısıyla Değerlendirilmesi. *Turk Arch Otolaryngol* 2014; 52: 7-11

Kayabasoglu G, Yılmaz MS, Akidil ÖA, Nacar A, Demir D, Güven M. Statik fasyal reanimasyon ameliyatlarındaki sekonder kazanım: Nasal fonksiyon artışı. 11th Uluslararası Kulak Burun Boğaz ve Baş Boyun Cerrahisi Kongresi, Nisan 2014, Ankara, Türkiye. Sözlü Bildiri